

- [20]马淑颖,朱生樑.丁香降气汤治疗胃食管反流病 60 例临床观察[J].世界中医药,2008,3(6):332-333
- [21]谢有良,谢谋华.调胃四合汤治疗反流性食管炎疗效观察[J].中医学报,2012,27(1):93-94
- [22]徐军英.旋复代赭汤联合奥美拉唑治疗反流性食管炎临床研究[J].新中医,2015,47(3):66-67
- [23]张漫莉.中西医结合治疗胃食管反流病[J].光明中医,2013,28(5):1046-1047
- [24]魏晓,田丰华.左金丸联合西药治疗胃食管反流病 58 例[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(4):45-46
- [25]李军,张腊梅,沈历宗.中西医结合治疗反流性食管炎的临床观察[J].海南医学院学报,2014,20(12):1648-1651
- [26]王红宇.自拟抑肝调胃方联合西药治疗胃食管反流病(肝胃不和证)36 例疗效观察[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(4):448-450
- [27]张炳辉.胃苏颗粒联合西药常规用药治疗胃食管反流病的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2013
- [28]张丽贤,袁双珍,陈玉梅,等.中西医结合治疗对胃食管反流病食道动力及酸反流的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(23):205-208

(收稿日期:2016-04-09)

常用中药的肾毒性研究概况

喻慧¹ 徐斌权² 贺支支³ 宋卫国^{4#}

(1 江西中医药大学 2015 级研究生 南昌 330006; 2 江西中医药大学 2013 级研究生 南昌 330006; 3 贺支支名中医工作室 江西南昌 330006; 4 江西中医药大学附属医院肾病科 南昌 330006)

关键词:肾毒性;中药;肾病科

中图分类号:R994.39

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.08.048

中医学是我国的瑰宝,运用中医学治疗肾脏病的疗效已经非常确切,很多肾脏病患者,特别是还不需血透的慢性肾衰竭患者都会服用中药或中成药来延缓肾功能的衰竭,但许多药物都是通过肾脏排泄,全身的血液都要经过肾小球滤过,所以中药的安全性对于肾脏病患者来说尤为重要。而有关中药肾毒性的报道屡见不鲜,有些国家已经禁止使用含有马兜铃酸的中药或中成药,这使得中医药走向世界的进程受到了负面影响。作为中医药工作者,不但应该掌握中药的治疗作用,还应熟悉中药的毒副作用,从而避免毒副作用的产生。现对常用中药的肾毒性研究总结。

1 常用中药的肾毒性

1.1 益母草 益母草为唇形科植物益母草 *Leonurus japonicus* Houtt. 的新鲜或干燥地上部分。味苦、辛,性微寒,归肝、心包、膀胱经,具有利尿消肿,活血调经,清热解毒的功效,历代医家称其为“血家圣药”、“经产良药”,并广泛应用于妇科疾病和肾炎、水肿、尿少的治疗,其现代药理作用主要表现为生殖系统、心血管系统及免疫调节,抗炎,镇痛作用^[1]。《神农本草经》将其归为长期服用可以延年益寿的上品,但其常规剂量、过量或小剂量久服可产生肾毒性,这也越来越受到人们的关注。

《中华人民共和国药典》2015 年版规定,益母草的用药剂量为 9~30 g,其鲜品的剂量为 12~40 g。当不慎过量服用益母草时,轻则出现乏力、多汗、呼吸加快等,重则出现肢体麻痹、血压过低乃至休克。谢

敏妍等^[2]研究发现,益母草生物碱大剂量对小鼠肝肾功能有潜在的损伤,而短期小剂量给大鼠喂服益母草生物碱不会对机体产生明显的毒副作用。孙蓉等^[3]的研究显示,益母草水煎液能够显著影响大鼠的尿常规、尿微量蛋白、肾功能和肾组织。有研究表明益母草引起的肾损伤主要是以肾间质纤维化、肾毛细血管扩张或受压和肾小管管腔萎缩为主。除了肾毒性外,罗毅等^[4]的研究发现,大剂量益母草总生物碱能影响小鼠的肝细胞通透性,进而影响肝功能,且肝脏对益母草总生物碱的反应较肾脏更为敏感。

《中华人民共和国药典》2015 年版规定,益母草正品是 *Leonurus japonicus* Houtt. 的干燥地上部分,但有不少其他的干燥全草作为益母草的代用品或混淆品出现过。其中包括细叶益母草 *Leonurus sibiricus* L.、灰白益母草 *Leonurus glaucescens* Bunge.、大花益母草 *Leonurus macranthus* Maxim. 等十多种和益母草同属的植物,以及与益母草不同属的夏至草(唇形科夏至草属)、脓疮草(唇形科脓疮草属)的干燥全草^[5]。这些代用品或混淆品的化学成分及含量各有不同,只有药典规定品种的益母草适宜入药,其他植物作为益母草的代用品服用时都可能引起严重的毒副作用。

除了注意益母草的使用剂量及种类外,我们还可以通过炮制以降低毒性,增加药效。在不同炮制品中,酒炙益母草毒性最小,干益母草次之,鲜益母草毒性最大^[6],此外,通过适当的配伍也可降低毒性。

1.2 雷公藤 雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook.f.

通讯作者:宋卫国, E-mail: SONGWEIGUO197108@163.com

又名断肠草、莽草等,其性寒,味苦,有大毒,归肝、肾经,是卫矛科雷公藤属植物雷公藤的干燥根或根的去皮木质部,具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒的功效。现代研究表明,雷公藤具有免疫调节、抗炎、抗菌、抗肿瘤、抑制生殖等作用,在临床广泛应用于肾脏疾病及风湿免疫系统疾病等的治疗^[7],同时雷公藤石素具有纠正肾组织糖代谢、脂代谢紊乱并改善微循环的作用。

《中华人民共和国药典》暂未收录雷公藤,但《中药学》第 7 版中称其“有大毒……内脏有器质性病变及白细胞减少者慎服,孕妇忌用”,并规定其用量为 10~25 g,文火煎 1~2 h。据文献记载,雷公藤生药每天最大量不宜超过 40 g,且入汤剂时应先煎,并注意避免蓄积中毒。雷公藤可对多个系统造成损害,当对肾脏产生毒副作用时,可使肾脏产生氧化应激反应,从而导致肾脏损伤^[7],临床表现为蛋白尿、血尿、氮质血症、酸中毒、腰痛或伴肾区扣击痛、甚至逐渐或迅速出现少尿或无尿等临床症状,严重者可导致肾衰竭而死亡,肾脏病理表现为肾小管或间质出现明显炎症性细胞浸润,肾小管上皮明显变性、坏死及萎缩^[8]。

雷公藤全株皆有有毒,但其根皮部、木质部的毒性相对于其他部位更小。童静等^[9]研究发现,雷公藤在下午 8 时至次日清晨 8 时给药则毒性最小,而中午 12 时给药毒性最大,因此我们可在晚饭后服用雷公藤制剂。孙毅等^[10]的研究发现,黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗原发性肾病综合征可减少肾性蛋白尿,延缓肾功能的进一步衰竭。杜桂林等^[11]研究表明,当雷公藤与甘草的用量比例为 20:3 时减毒效果最好。因此,通过适当配伍既能减少毒性,又能增加疗效。

1.3 泽泻 泽泻为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep. 的干燥块茎,性寒,味甘、淡,归肾、膀胱经,具有利水渗湿、消肿、泄热等功效。《神农本草经》称其“主风寒湿痹,乳难,消水,养五脏,益气力,肥健”。临床上主要用于治疗小便不利、水肿胀满、泄泻尿少、痰饮眩晕、热淋涩痛等症,是治疗肾炎的常用中药之一。现代研究表明,其具有很好的利尿作用,同时具有抗肾结石的作用,除泌尿系统作用外,还能降血脂、改善动脉粥样硬化、控制血糖血压、抗炎、调节免疫、抗肿瘤等^[12]。

随着药理、毒理尤其是色谱质谱技术的发展,泽泻的副作用逐渐被人们知晓。《中草药不良反应及防治》中记录:长期或大剂量服用泽泻,可导致水电

解质失衡以及血尿症,甚至发生酸中毒。有研究证明,大剂量服用泽泻可引起肾间质炎症、细胞浸润和肾小管损害^[13]。祝建辉等^[14]通过研究泽泻对 1/2 肾切除大鼠的影响发现,泽泻水煎剂对正常大鼠肾脏并无明显毒性作用,但按 20 g/kg 长期服用和 50 g/kg 短期服用泽泻水煎剂均可致 1/2 肾切除大鼠残肾间质炎症。也有研究显示,正常小鼠长期大剂量服用泽泻水提物可显著升高血清中的尿素氮、血清肌酐、N-乙酰-β-葡萄糖苷酶及谷氨酰转移酶含量^[15]。

《中华人民共和国药典》2015 年版认为泽泻无毒,而《南方有毒药物及其中毒的处理》一书中认为,其为全株有毒,且根部较毒。目前除偶有肝毒性与肾毒性的报道外,临床观察泽泻无明显副作用,但部分患者会出现轻度纳差、胃脘嘈杂、腹泻等胃肠反应。药典规定泽泻的常规用量为 6~10 g,常用的炮制方法为盐炙,炮制后其毒性减低,这可能与泽泻的肾毒性不明显有关。泽泻的肾毒性大多数由使用剂量过大而引起,故在临床应用时应注意使用剂量,避免长期服用。

1.4 细辛 细辛首载于《神农本草经》,是马兜铃科细辛属多年生草本植物,以北细辛、汉城细辛或华细辛的根及根茎为其的正品。细辛性味辛温,归心、肺、肾经,具有解表散寒、祛风止痛、通窍、温肺化饮等作用,现代研究表明,其有镇静、镇痛、解热、抗炎、免疫抑制、提高机体代谢、平喘祛痰等作用,临床上主要用于治疗风寒感冒、头痛、身痛、牙痛、鼻塞鼻渊、风湿痹痛、痰饮咳喘等。

现代研究发现,细辛含具有肾毒性的马兜铃酸,而甲基丁香酚、榄香素和黄樟醚为细辛挥发油中的主要生物活性成分,也是主要毒性成分^[16]。有研究以 4.6 g/(kg·d) 的大剂量细辛煎剂给大鼠灌胃 3 个月,大鼠在第 1 个月就出现蛋白尿,且与空白组有明显差异。研究发现,细辛提取物可导致肾脏不同程度炎症浸润纤维组织增生和肾组织充血,且这种损害与其用药剂量有着密切的关系,但这种肾损害具有一定的可逆性^[17]。

《中华人民共和国药典》2015 年版规定,细辛的常规用量为 1~3 g,入散剂(细粉剂)的用量为 0.5~1 g。《圣济总录》记载,其用时需“去苗叶”。耿鲁骏等的研究^[18]表明,细辛中的马兜铃酸主要分布于地上部分,而根中马兜铃酸的含量受药材基源和产地的影响。有些地方仍用全草入药,这是导致细辛有效成分和毒性在相同剂量下具有差异的原因。细辛的肾毒性也可被煎煮时间影响,煎煮时间越长,毒性越小^[19]。

因此,在临床上应注意避免使用细辛的地上部分入药,同时应延长煎煮时间,谨慎选用散剂,适当配伍来减少毒性。

1.5 补骨脂 补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实,又名破故纸、婆固脂、黑故子、胡故子等,其性温,味辛、苦,归肾、脾经,具有温肾助阳、纳气、止泻的作用。可用于治疗遗尿、尿频、阳痿遗精、肾虚作喘、腰膝冷痛、五更泄泻,外用可治疗白癜风,斑秃等症。现代药理研究表明,补骨脂具有抗肿瘤、治疗骨质疏松、雌激素样作用、抗菌、抗炎、抗氧化、降糖降血脂等作用^[20]。

补骨脂潜在的毒性也不容忽视,其毒性主要来自挥发油里的补骨脂酚。张玉顺等^[21]在 80 年代初就发现,补骨脂酚能对小鼠肾脏产生毒害。江芳等^[22]发现补骨脂酚能通过损伤细胞膜、诱发细胞凋亡及抑制细胞增殖的方式对人肾近曲小管上皮细胞产生明显的毒性作用,但补骨脂酚的毒性能被肝脏药物代谢酶所减弱。胡超等^[23]通过研究补骨脂醇提取物对正常大鼠尿液中内源性代谢产物的影响发现,在使用成人常规剂量 4~6 倍的情况下,对甲酚葡萄糖苷酸在尿中的含量减少明显,提示其肾排泄可能受到阻碍。赵子婧等^[24]的研究发现,单次大剂量经口给服补骨脂,可引起大鼠肾损伤,且补骨脂酚在雌、雄大鼠体内的代谢存在性别差异。

《中华人民共和国药典》2015 年版规定,补骨脂的常规剂量为 6~10 g,通常为盐炙。目前,在中医临床用药中,尚未有关补骨脂肾毒性的报道,这可能与补骨脂酚在水中的溶解度低有关。所以,临床医生应避免大剂量使用补骨脂,并不应夸大其毒性。

1.6 大黄 大黄有悠久的用药历史,作为我国最常用的中药之一,大黄一直被广泛应用于治疗胃肠道疾病、急慢性肾功能衰竭、肾炎、肝炎等疾病。大黄又称为将军、锦纹大黄、川军等,2015 版《中华人民共和国药典》规定,大黄是蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的干燥根和根茎。大黄苦、寒,归脾、胃、大肠、肝、心包经,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄、破痰实、通脏腑、降湿浊等诸多功效。现代研究也证明大黄具有泻下、保肝利胆、改善肾功能、抗肿瘤、止血、抗菌消炎等作用。

大黄含有可以抑制糖尿病大鼠肾脏高代谢的大黄酸,因而能减少尿蛋白,大黄酸也是虎杖、何首乌、芦荟等中药的主要有效成分。此外,其含有的大黄素能通过抑制人肾成纤维细胞、肾小球系膜细胞和

肾小管上皮细胞的增殖来阻止肾间质纤维化^[25],因而多种治疗急慢性肾衰竭的中药复方中均有大黄。但是美国“国家毒理学规划”研究显示,大黄蒽醌类成分具有潜在的肝肾毒性和致癌性。笪红远等^[26]的实验表明,大黄素等游离蒽醌能诱导肾小管上皮细胞凋亡,具有明显的细胞毒性作用。因此,部分国家对含有大黄蒽醌成分的泻药进行了限制,有些国家甚至禁止大黄作为药用成分使用。

目前,在临床应用中尚未有常规剂量大黄产生肝肾毒性的报道,这是因为大黄的药物用量与毒性用量有一定的差距,而且临床上使用的大黄经常是经过炮制和配伍后的。《中华人民共和国药典》2015 版规定,大黄的临床使用剂量为 3~15 g,由于大黄苦寒峻下,作用比较峻烈,因此临床使用时要求“中病即止”,生大黄的使用剂量一般不超过 15 g。已有初步研究显示,大黄经炮制(酒大黄、熟大黄、大黄炭)或配伍(甘草、黄连、泻心汤等^[27])后均能降低毒性。我们不能忽视长期给药带来的潜在肾毒性,但也不能以客观发现中药的各种潜在毒副作用和毒性成分为目的,并以此作为限用或停用中药的依据,更不能因此而放弃使用中药。

2 如何避免产生肾毒性

2.1 坚持合理组方用药 合理组方用药包括使用准确的药物、合适的剂量和适当的配伍。临床医生应以辨证用药为基本原则,慎用有肾毒性的中药,辨证施药。对患有肾脏病的患者,特别是慢性肾功能不全的患者更应注意用药安全,避免使病情恶化。同时应严格控制药物用量,特别是遵循药典用量,并注意用药时间,避免大剂量、长期服用,防止有毒物质蓄积。再者应注意中药配伍,扬长避短,以体现辨证组方的中药配伍特点,充分发挥相畏、相杀的作用以消除或减轻毒副作用。对于中成药也应以辨证用药为基本原则,根据中医证型合理选用中成药。最后应注意患者个体化,根据患者的年龄、体质等因素选药组方。

2.2 注重中药品质 中药的品质直接影响疗效,无论多精妙的组方都要靠中药来发挥疗效。临床医生应注重中药的炮制方法,绝大多数中药的毒性都可通过中药炮制消除或减轻,也可增强或改变药物的功效,使之更能适应病情的需要。此外,还应加强药材的管理,控制中药材质量,避免以相似品种入药,或是以其他部位入药。

2.3 防止用药成分的叠加 部分患者在口服汤药的同时,还会口服中成药治疗,这时医生应注意配伍和药量的叠加。如肾病常用中成药肾衰宁胶囊中含

有制半夏,半夏反乌头,若与含附子的制剂如附子理中丸联用,便会出现配伍禁忌;若与含有相同成分的中药汤剂联用,则可能会出现药物用量超出安全范围。

2.4 合理引导 医生应提高自身及患者合理使用中药和中成药的意识,并可通过耐心解释、宣传教育等方法,让患者意识到中药“安全、无毒,可以长期、大量服用”的观念是错误的,从而使患者更加科学、合理的使用中药及中成药,提高患者的依从性。

3 讨论

正如张仲景所云:“药以治病,因毒为能。所谓毒者,因气味之有所偏也。”中医正是用药之偏性去纠正机体偏盛,以达到治疗的目的。因此,我们只要应用得当,便可以取得最满意的治疗效果。作为临床医生,应最大限度地发挥中药的疗效,同时应重视中药肾毒性,并了解中药肾毒性的发病机制及预防措施,尽可能地避免毒副作用的发生。只有减少中药毒副作用的发生,合理应用中药,才能使中医药得到更好、更快的发展。

参考文献

[1]孙蓉,冯群,赵庆华,等.益母草毒性研究进展[J].中国药物警戒,2014,11(2):70-73

[2]谢敏妍,杨柏雄.短期大剂量益母草对大鼠肾脏的影响[J].中国医药指南,2012,10(19):8-9

[3]孙蓉,吴旭东,刘建伟,等.雷公藤、关木通、益母草对大鼠肾毒性的比较研究[J].中药药理与临床,2005,21(2):26-28

[4]罗毅,冯晓东,刘红燕,等.益母草总生物碱对小鼠肝、肾的亚急性毒性作用[J].中国医院药学杂志,2010,30(1):7-10

[5]俞捷,王璟,赵荣华,等.益母草肾脏不良反应研究进展[J].中国中药杂志,2010,35(9):1213-1216

[6]黄伟,孙蓉,张作平.益母草不同炮制品的小鼠急性毒性实验研究[J].中国药物警戒,2010,7(2):65-69

[7]张贺,王芳,葛平,等.雷公藤不良反应及其配伍减毒增效研究进展[J].中国中医药信息杂志,2014,21(8):126-129

[8]陈利欣,李晶.雷公藤的肾毒性作用及其防治[J].山东医药,2009,49(37):113-114

[9]童静,马瑶,吴建元,等.雷公藤长期毒性作用及其时间节律性研究[J].中药材,2004,27(12):933-935

[10]孙毅,付滨.黄葵胶囊联合雷公藤多甙片治疗原发性肾病综合征临床观察[J].吉林中医药,2012,32(6):596-597

[11]杜佳林,崔明昊,苏忠伟,等.雷公藤与甘草配伍对大鼠生化指标的影响[J].实用中医内科杂志,2008,22(5):71-72

[12]田婷,陈华,冯亚龙,等.泽泻药理与毒理作用的研究进展[J].中药材,2014,37(11):2103-2108

[13]汪春飞,成旭东,顾俊菲,等.泽泻化学物质基础及其毒性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(5):840-846

[14]祝建辉,鲍晓荣,何华平,等.泽泻肾毒性研究[J].中药药理与临床,2007,23(3):60-62

[15]姜淋洁.泽泻不同提取物对小鼠肾毒性的研究[D].武汉:湖北中医药大学,2012.

[16]徐建兵,文竹,杨国正.细辛毒性研究进展[J].西部医学,2011,23(12):2473-2475

[17]宋立群,王丽哲,马艳春,等.细辛对大鼠肾功能及组织形态学的影响[J].中医药学刊,2004,22(11):1979-1982

[18]耿鲁骏,李保国.高效液相色谱法测定细辛及其制剂中马兜铃酸A的含量[J].化学分析计量,2005,14(2):25-27

[19] 陈文霞. 细辛长期毒性对SD大鼠肾组织形态学和功能的影响[D].武汉:湖北中医学院,2009.

[20]于悦,王亚静,皮佳鑫,等.补骨脂酚研究进展[J].山东中医药大学学报,2013,37(2):174-176

[21]张玉顺,刘玉琦,吴子伦,等.补骨脂酚对小鼠肾脏毒害作用的研究[J].中药通报,1981,6(3):30-32

[22]江芳,周昕睿,王旗,等.补骨脂酚及其与补骨脂素合用对HK-2细胞的毒性及其机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2010,24(1):50-58

[23]胡超,汤响林,李杰,等.补骨脂醇提物对大鼠尿内源性代谢产物的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):931-938

[24]赵子婧,巩政,史少泽,等.补骨脂及其与甘草配伍单次给药大鼠的毒代动力学及肝肾毒性初探 [J]. 中国中药杂志,2015,40(11):2221-2226

[25]李淑娟,董晓华,武海霞,等.大黄及其有效成分药理作用研究进展[J].医学综述,2005,11(1):76-78

[26]笪红远,江振洲,王翠芬,等.大黄酸和大黄素在体外对人肾小管上皮细胞的毒性作用研究[J].中草药,2009,40(1):102-105

[27]柴宝娟,李祥,陈建伟.大黄配伍前后对大鼠肝肾的影响[J].中药药理与临床,2012,28(3):66-69

(收稿日期: 2016-05-08)

肠易激综合症的中医药研究初探

张涛龙¹ 张立¹ 王小辉¹ 葛来安^{2#}

(1 江西中医药大学 2014 级研究生 南昌 330006; 2 江西省中医院 南昌 330006)

关键词: 肠易激综合征; 中医病因病机; 辨证论治

中图分类号: R574.4

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.08.049

肠易激综合征(IBS) 是一种常见的慢性肠道功能紊乱疾病, 其病因和发病机制尚不明确, 临床上主要表现为肠道功能紊乱, 与排便或排便习惯性改变

相关的腹痛, 并伴有不正常的排便及腹胀症状。根据临床症状可分为腹泻型、便秘型和混合型。西医治疗主要以解痉药、止泻药、泻药、抗抑郁药、肠道微生态

通讯作者: 葛来安, E-mail: 13970998757@163.com