

植物类中药成分的肾脏毒性及其机制研究进展

李思聪¹, 毕磊², 刘欣^{2*}

¹北京大学药学院, 北京 100191; ²北京中医药大学中药学院, 北京 100029

摘要:植物类中药长期以来被认为安全有效、无严重毒副作用,但是近年来随着马兜铃、关木通等植物类中药导致肾脏严重不良事件的报道,植物类中药的肾脏毒性引发了国内外学者的关注。本文将按植物类中药化学成分进行分类,对有机酸、苷类、毒性蛋白、生物碱、萜类、木脂素、黄酮、蒽醌等8类植物类中药成分肾脏毒性的临床表现、病理变化、发病机制以及对中毒的预防和治疗措施进行逐一阐述。

关键词:肾脏毒性;植物;中药;马兜铃;毒理学

中图分类号:R97

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)2-0350-08

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.2.020

Research progress on nephrotoxicity and mechanism of ingredients from Chinese herbal medicine

LI Si-cong¹, BI Lei², LIU Xin²

¹School of Medicine, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China;

²School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Chinese herbal medicines have been considered as safe and effective without serious toxic and side effects for a long time. However, in recent years, with reports of serious kidney adverse events caused by *Aristolochia debilis*, *A. manshuriensis* and other Chinese herbal medicines, nephrotoxicities have attracted more and more scholars' attention at home and abroad. In this paper, according to the chemical components of Chinese herbal medicine, the clinical manifestations, pathological changes, pathogenesis, prevention and treatment measures of nephrotoxicity of 8 kinds of traditional Chinese medicine components, such as organic acids, glycosides, toxic proteins, alkaloids, terpenes, lignans, flavonoids, anthraquinone, are described one by one in this article.

Key words: nephrotoxicities; botany; traditional Chinese medicine; *Aristolochia debilis*; toxicology

肾脏的正常功能活动,与全身其他器官和系统的正常运行密切联系在一起。因此,中毒性肾脏损害不仅来源于植物类中药成分对肾脏的直接毒作用,还有许多全身病变也能导致不同程度的肾脏损害。休克可以造成肾脏血液供应的严重失常^[1]。中毒性胃肠道反应,如剧烈呕吐、腹泻等可以造成严重脱水、电解质平衡障碍。中毒性溶血,可以导致大量的血红蛋白、肌红蛋白释放,进而损伤肾小管^[2]。中毒性血管病变如小动脉炎、血栓形成等可以导致肾脏缺血,肌酐清除率下降等等^[3]。可见植物类中

药成分对肾脏的损害是多个方面的。本文将对不同植物类中药成分的不同肾脏毒性表现、病理生理学变化和损伤机制进行详细论述。研究植物类中药肾脏毒性是为预防药害事件提供依据,为了更好地规避用药风险。只要能准确辨证论治、规范用法用量、选择合适炮制品种,植物类中药临床应用的安全性就可以得到有效保证。

1 有机酸

1.1 马兜铃酸

马兜铃酸是寻骨风、马兜铃、广防己、青木香、天仙藤、细辛、关木通等中药的毒性成分。中毒的临床表现有:水肿、贫血、蛋白尿、血尿、低钙血症、碳酸盐尿、高血压、全身乏力等。病理检查可见肾近曲小管上皮变性、萎缩、坏死、肾间质纤维化^[4]。发病机制

如下:

1.1.1 肾小管上皮细胞坏死、凋亡

马兜铃酸可以导致细胞周期调控蛋白 p53 的基因突变和基因过度表达,从而参与肾小管一间质病变。马兜铃酸可以引起猪肾小管上皮细胞系 LLC-PK1 细胞发生凋亡,且凋亡细胞的比例随马兜铃酸的浓度增高而增高,这可能与马兜铃酸引起细胞内钙浓度升高有关,而钙拮抗剂可以抑制马兜铃酸所致的细胞凋亡^[5]。此外,马兜铃酸还可诱导人肾小管上皮细胞中 α -SMA 和波形蛋白表达增强,从而发生转分化,转变为肌成纤维细胞,参与肾间质纤维化^[6]。

1.1.2 肾间质小血管壁缺血

马兜铃在损伤肾小管壁的同时,还可以引起小叶间动脉、入球小动脉内皮细胞肿胀、内膜增厚、管腔狭窄。肾间质血管损伤后的狭窄可以引起肾间质的慢性缺氧、缺血,是马兜铃酸肾病患者发生肾小管萎缩及严重肾间质纤维化的重要原因^[7]。

1.1.3 马兜铃酸的 DNA 加合物

马兜铃酸的 DNA 加合物不仅可以导致癌变,而且可以促发肾间质的纤维化。将肾小管上皮细胞与马兜铃酸共同培养,最快 14 小时即可形成马兜铃酸 DNA 的加合物,同时出现细胞对白蛋白吸收能力下降。去除刺激 7 天后,细胞吸收白蛋白的能力仍然无法恢复^[8]。

1.1.4 免疫介导的损伤

T 淋巴细胞、巨噬细胞和肥大细胞是在肾间质损伤中起主要作用的炎性细胞。在马兜铃酸肾病患者的肾间质纤维化区域及其附近炎性细胞浸润现象最为显著^[9]。白细胞游出血管后,在趋化因子的引导下,聚集并浸润损伤部位,释放溶酶体酶、氧源性代谢产物和花生四烯酸代谢产物(前列腺素和白三烯)等。这些产物本身有强烈的介导内皮细胞和组织损伤作用及加重原始炎症刺激因子的损伤效能,对肾脏组织造成破坏。

2 苷类

苷是糖或糖的衍生物与另一非糖物质通过糖的端基碳原子连接而成的一类化合物。苷类又称为配糖体,苷中的非糖部分,称为苷元。苷类化合物众多,广泛存在于自然界中,在高等植物中尤为普遍。

2.1 商陆皂苷甲

这是商陆的毒性成分。中毒的临床症状有血尿、蛋白尿、乏力、肌酐、尿素氮升高等^[10]。以肾小

管上皮细胞变性、蛋白管型为主要病理表现,还可伴有肾皮质局灶性炎细胞浸润,间质纤维化等^[11]。20 mg/kg 商陆皂苷甲灌胃大鼠 20 天后,尿液中 α -酮戊二酸、柠檬酸、苹果酸等代谢产物显著上升,而异亮氨酸、肌酐、甘氨酸等代谢产物则显著降低。其中 α -酮戊二酸等产物的上升提示商陆可能通过导致三羧酸循环和氨基酸代谢的紊乱,引起线粒体、细胞凋亡。甘氨酸的降低可能与氧化应激相关^[12]。

2.2 皂荚皂苷

这是皂荚的毒性成分。中毒的临床表现有:少尿、贫血、血红蛋白尿、腰痛、头晕乏力、恶心呕吐、腹痛腹泻、呼吸抑制、四肢麻木等^[13]。病理检查可见:肾内微血管广泛纤维索性血栓形成,内皮细胞肿胀,与基膜分离,管腔闭塞,电镜下可见血管内皮与基膜之间有纤维蛋白细丝、红细胞及血小板碎片^[14]。皂荚皂苷能改变红细胞表面的通透性,有很强的溶血作用。红细胞被破坏以后,血红蛋白或肌红蛋白被大量释放入血流,可通过肾小球滤过膜随滤液到达肾小管,数量超过肾小管再吸收的极限时,就会出现血红蛋白或肌红蛋白尿。此外,血红蛋白或者其他红细胞的破坏产物,可以堵塞肾小管腔。这种情况下,还常常伴有肾动脉痉挛性收缩,肾脏缺血、尿量减少,更促进了肾小管坏死^[15]。

2.3 白果氰苷

这是皂角刺的毒性成分。中毒的临床表现有腹泻、腹痛、恶心、呕吐、高热^[16]。白果可直接损害肾小管,引起的病理改变有:坏死的小管上皮细胞出现刷状缘脱落,胞浆均质化,溶酶体肿胀破裂,细胞退变、自溶、坏死、脱落,以致管腔内充满脱落的细胞或细胞残体^[17]。白果氰苷可以改变细胞骨架成分,影响细胞骨架和细胞膜之间的相互作用,干扰能量代谢,破坏钙和磷脂的动态平衡。白果氰苷还会导致溶酶体超载后破裂,溶酶体中的酶和毒物释放到细胞质中,引起细胞的损伤^[18]。

2.4 番泻苷 A

这是大黄和番泻叶的毒性成分。番泻苷 A 本身无泻下作用,在肠道内经过楔型梭菌、青春双歧杆菌、丁酸杆菌的作用后,转化为番泻苷元,其后进一步转化成大黄酸蒽酮^[19]。这个是番泻苷 A 泻下作用的活性成分。病理检查可见:肾小球血管充血,肾小管扩张,肾小管上皮浑浊肿胀^[20]。番泻苷 A 可以破坏微管和肌动蛋白细胞骨架,进而破坏肾小管上皮细胞结构和功能的完整性。此外,番泻苷 A 还可

以引发剧烈腹泻,减少有效循环血量,导致为肾脏供血的血管痉挛,出球动脉压上升,入球动脉压降低,进而导致肾小球滤过压和肾小球滤过率的下降^[21]。

2.5 梔子苷

梔子苷既是梔子的有效成分也是毒性成分。中毒的临床表现有:血尿、蛋白尿、肾性糖尿、氨基酸尿、钠水潴留和肾小管性酸中毒等^[22]。300 mg/kg的梔子苷给大鼠灌胃3天后可见肾脏指数增大,肾小管上皮细胞肿胀、变性和空泡化。尿液中的肾脏损伤因子和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白含量均显著升高,提示该剂量的梔子苷可以导致肾小管间质纤维化,损伤近端小管和肾小球功能^[23]。

3 毒性蛋白

毒性蛋白主要存在于药用植物的种子中,如苍耳子、巴豆、相思子、蓖麻子等均含有肾毒性蛋白成分,通过损伤肾小管上皮细胞、破坏肾小球电荷屏障,引发血栓、循环衰竭等途径发生肾毒性。

3.1 苍耳子毒蛋白

中毒的临床表现有血尿、蛋白尿、少尿、头晕、乏力、呕吐、腰痛等^[24]。12.5 g/kg 苍耳子毒蛋白灌胃48 h后,大鼠的肾病理检查可见肾小管上皮浑浊肿胀、肾小管普遍扩张,髓质肾小管内出现红细胞,并混有蛋白管型^[25]。苍耳子毒蛋白可以直接损伤肾小管上皮细胞。坏死和脱落的上皮细胞阻塞肾小管,导致阻塞部分近端小管腔内压升高,继而使肾小囊内压力升高,当后者压力与胶体渗透压之和等于肾小球毛细血管压时,肾小球的滤过停止^[26],导致肾损伤不断加剧。

3.2 巴豆毒蛋白

中毒的临床表现有腹部绞痛、频繁泻下米汤样大便、脱水、血压下降、心动过速、少尿、血尿,危重者因急性肾功能衰竭、呼吸循环衰竭而死^[27]。8.5 mg/kg的巴豆毒蛋白连续给药12天后,雄性大鼠肾脏重量及器官系数均显著降低,血肌酐和尿素氮水平显著升高,肾脏中IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 等肾脏炎症因子和 β -2微球蛋白水平呈上升趋势。说明巴豆毒蛋白可以通过引发炎症反应和氧化应激损伤肾脏组织。此外,巴豆毒蛋白也可以通过剧烈吐泻导致严重脱水、循环衰竭,造成肾血流灌注不足,进而损害肾脏^[28]。

3.3 相思子毒蛋白

中毒的临床表现有恶心呕吐、腹痛腹泻、呼吸困难、黄疸、贫血、血红蛋白尿等等^[29]。病理检查可见

肾小球毛细血管内皮细胞丢失及毛细血管囊肿,肾小球膜和肾小囊肿胀、破裂,肾浆膜点状出血、红细胞凝集、肾静脉内血栓形成、肾小管上皮细胞广泛性坏死,胃肠道、肠系膜与大网膜充血^[30]。相思子所含的毒蛋白有凝血作用,可以与人体红细胞表面的受体相结合,引起人的红细胞凝集、血栓形成,进而导致血液循环衰竭和呼吸抑制^[31]。

3.4 蓖麻子毒蛋白

又称蓖麻毒素,是一种糖蛋白,是蓖麻子的毒性成分。中毒的临床表现有蛋白尿、血尿、少尿、水肿、高血压^[32]。病理检查可见肾小球内皮细胞及系膜细胞有明显增生改变,系膜区可见单核细胞、中性粒细胞浸润,肾小球有纤维蛋白样坏死存在^[33]。蓖麻毒素不仅有可以直接破坏肾小球滤膜上的电荷屏障,还能损伤足细胞,导致足突萎缩、消失,进而发展成肾小球纤维化;也可以间接得通过剧烈腹泻脱水使肾脏血液供应量减少,降低肾小球滤过率,进而导致少尿、水肿等临床症状^[34]。

4 生物碱

生物碱主要分布于植物界,绝大多数存在与高等植物的双子叶植物中,如棕榈科槟榔、马钱科植物马钱子、唇形科益母草等,通过氧化应激、阻塞肾小管、诱导DNA断裂、肾血管平滑肌痉挛等途径发挥肾脏毒性。

4.1 蝙蝠葛碱

这种双苄基异喹啉类生物碱既是北豆根的药效成分也是毒理成分。临床中毒症状有少尿、血尿、腹泻、蛋白尿、氨基酸尿等^[35]。100 μ g/mL蝙蝠葛碱体外处理肾细胞24小时后,病理检查发现肾近曲小管细胞数量明显减少、少量细胞脱壁死亡,近曲小管细胞部分皱缩、变圆脱落^[36]。肾细胞上清液中的功能性指标乳酸脱氢酶LDH含量增加。蝙蝠葛碱可以机械性阻塞肾小管,导致其功能丧失,进而出现变性坏死^[37]。

4.2 槟榔碱

这种哌啶类生物碱是槟榔的药效成分也是毒性成分。中毒的临床表现:肌酐、尿素氮和尿酸升高、血尿、少尿、蛋白尿。槟榔碱(1.0 mg/mL)口服给药28天后,病理检查发现小鼠肾脏的部分区域可见退变萎缩的肾小球,局部肾小球旁可见有出血,周边肾小管结构破坏。肾皮质内局部出血,肾小管结构破坏,可见散在的脱落的肾小管上皮。肾髓质内集合管间可见出血,出血区可见有少量炎症细胞^[38]。体

外实验发现,槟榔碱在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的剂量下,可提高小鼠肾细胞的分裂速率。剂量达到 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,槟榔碱就可诱导肾细胞 DNA 断裂。具体机制是槟榔碱在肾脏中抑制 P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和多药耐药相关蛋白 2(MRP2) 等外排转运体的表达,导致自身和其他肾毒性药物的蓄积,从而对肾脏产生持久损伤^[39]。

4.3 番木鳖碱

又称土的宁,是马钱子的毒性成分。中毒症状有:少尿甚至无尿、水肿、腰痛、多汗、瞳孔扩大、呼吸过快、血压升高,全身肌肉僵硬、腱反射亢进等等^[40]。病理检查可见刷状缘脱落、胞浆均质化、溶酶体肿胀破裂、肾小管上皮细胞肿胀、脱落和管腔破坏,上皮细胞变形固缩,畸形核出现,内质网扩张,线粒体肿胀和空泡化^[41]。大鼠一次灌胃 16 mg/kg 番木鳖碱,可直接引起肾小管上皮细胞损伤。番木鳖碱在肾脏中浓度最高。发病机制与诱发肾血管平滑肌痉挛有关。血管痉挛后,肾小球血流量减少,肾小球滤过率下降,激活了肾素-血管紧张素系统(RAAS),促使肾旁细胞释放大量肾素,引起肾小管痉挛、缺血坏死^[42]。

4.4 益母草碱

这是益母草的药效成分,也是毒性成分。中毒症状有血尿、蛋白尿、肌酐、尿素氮升高等^[43]。病理改变是间质内纤维增生,肾小管上皮细胞浑浊,病变为局灶性^[44]。单次灌胃 5.707 g/kg 的益母草碱可导致小鼠尿素氮、肌酐、Kim-1、 β_2 -微球蛋白、正肝型脂肪酸结合蛋白、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等指标的升高。益母草碱 4.510 g/kg 连续 21 天灌胃可明显导致大鼠血清丙二醛、黄嘌呤氧化酶、3-硝基酪氨酸水平升高,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶水平降低,血清一氧化氮水平降低,内皮素-1、血栓素 B2 水平升高,这提示益母草碱的肾损伤功能与氧化应激损伤、内皮细胞损伤有关^[45]。

5 萜类

指的是具有 $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$ 通式以及其含氧和不同饱和程度的衍生物,存在于龙胆科植物龙胆、卫矛科植物雷公藤、豆科植物葫芦巴等植物类中药中,通过炎症反应、激活外源性通路的死亡受体等途径发挥肾毒性。

5.1 雷公藤甲素

中毒的临床表现有:少尿、浮肿、血尿、血压下

降、高钾血症。病理表现:肾小管上皮细胞变薄、变性、坏死、溶解、萎缩,肾小管管腔内可见其充满渗出物或细胞碎片,肾间质可见炎症细胞浸润,肾小球体积缩小,细胞成分减少,囊腔内蛋白物质漏出^[46]。300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的雷公藤甲素灌胃大鼠 14 天后,介导外源性通路的死亡受体 Fas 及其配体 FasL 均呈现上调趋势,而介导内源性通路的线粒体内的细胞色素 C 也释放入胞浆内,引起电子传递的改变,线粒体跨膜电位的丧失。提示雷公藤甲素可以通过多个通路诱发细胞凋亡^[47]。

6 木脂素类

木脂素是一类由两分子苯丙素衍生物(即 C6-C3 单体)聚合而成的天然化合物,存在于木兰科植物厚朴、毛茛科植物白头翁和威灵仙的木部和树脂中,通过诱发免疫反应等途径发挥肾毒性。

6.1 白头翁素

这是威灵仙和白头翁的毒性成分,中毒的临床表现有恶心、呕吐、腹痛腹泻、血尿、蛋白尿、管型尿、尿素氮和肌酐升高^[48]。0.26 g/ml 的白头翁素灌胃 26 周后,大鼠局部肾小囊腔缩小,部分肾小管上皮细胞变性坏死,间质弥漫性炎细胞浸润,大量血管扩张充血,肾小囊壁周围间质增生,皮质部局部肾小体周边间质增生^[49]。白头翁素可以直接损伤肾组织,使受损的肾结构暴露,成为自身抗原,通过细胞免疫或体液免疫介导,引起免疫性肾损伤^[50]。

7 黄酮类

是由两个具有酚羟基的苯环(A-与 B-环)通过中央三碳原子相互连结而成的一系列天然化合物,存在于瑞香科植物芫花、芸香科植物橘、豆科植物野葛和乌拉尔甘草等植物类中药中,通过损伤肾脏血管内皮、诱发血栓等途径发挥肾毒性。

7.1 芫花素

这是芫花的毒性成分。中毒临床表现有:呕吐、腹痛、腹泻、头晕、血尿、蛋白尿、溶血性贫血、血小板减少等症状。芫花素可以引起溶血性尿毒综合征和急性弥散性血管内凝血。病理检查可见肾小球毛细血管壁增厚、内皮细胞肿胀及毛细血管微血栓形成,导致毛细血管腔堵塞。荧光检查可见肾小球毛细血管壁有纤维蛋白原、VIII 因子和血小板抗原等沉积^[51]。芫花素损伤肾血管内皮,导致基底膜暴露,纤维蛋白在局部沉积,一方面使红细胞和血小板在流经肾小球毛细血管时,受到纤维蛋白网机械性损伤,引起微血管病性溶血性贫血,另一方面,血小

板被激活而发生粘附聚集,导致局部血管内血栓形成,肾小球滤过率降低,严重者可发生肾皮质坏死,甚至可能发展为急性肾衰竭^[52]。

8 蒽醌类

蒽醌是一种醌类化学物,存在于高等植物和低等植物地衣类和菌类的代谢产物中,通过诱发肾脏细胞凋亡、破坏肾小管上皮细胞等途径发挥肾毒性。

8.1 大黄素

是大黄的毒性成分,中毒的临床表现为血尿、蛋白尿、少尿、水肿等。病理表现有:肾脏增大、肾皮质缺血、苍白、浑浊肿胀、肾髓质可见明显充血^[53]。700 mg/kg 大黄素作用于大鼠肾细胞 HK-2、HepG2 26 周后,可致细胞周期阻滞和诱导细胞凋亡。大黄素对肾细胞的损伤机制可能是通过 MAPK/ERK 信号传导通路抑制细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化,肾脏脂质成分的改变,致使肾小管上皮细胞线粒体外膜受损,细胞色素 C 从线粒体中释放出来,引发细胞凋亡、肾小管重吸收障碍,从而导致肾衰竭^[54]。

9 植物类中药中毒的预防与治疗

9.1 控制剂量与疗程

注意用法用量,避免剂量过大或疗程过长。峻药缓用,中病即止,密切观察毒性反应。从小剂量开始,逐渐增加剂量。木通药典的剂量是 3~6 g,而国内肾衰竭事件报道中的剂量都是 30~120 g,而一般临床上含有毒性药物的方剂都不会超过 1 周,而本文中很多研究的用药时间超过了 4 周。

9.2 规范炮制和煎煮得当

内服的毒性药物减少使用生品。大戟、芫花等尽量使用醋制品,马钱子用砂烫制品。苍耳子、蓖麻子、相思子、牵牛子等“子”类药品,可使用炒制过后的品种,因为炒制的过程中,高温使毒性蛋白不可逆的变性,使毒性挥发油挥发。避免使用生半夏、生川乌、生天南星、生槟榔等生品,尽可能选择炮制后的品种。先煎的药物,需要保证有足够的煎煮时间。附子、川乌等都需要煎煮两个小时以上,让双酯型的乌头碱水解成毒性较小的产物。

9.3 配伍解毒药物

可以根据具体情况,配伍甘草、大枣、生姜、绿豆、黑豆、芦根、金银花^[55]等具有解毒功效的中药。例如,甘草酸可以减轻马兜铃酸的细胞毒性作用,改善马兜铃酸对肾小管上皮细胞增殖的抑制作用^[56]。选方用药时应注意避开十八反、十九畏等配伍禁忌。

9.4 植物类中药中毒的临床治疗

选择催吐、口服硫酸镁导泻或洗胃以促进有毒物质排泄,同时得注意维持酸碱及电解质平衡。对于利尿剂的使用,需要综合评估肾血流灌注情况、有效循环血量、毒物蓄积和经尿排泄能力等因素。高血压患者应该早期使用 ACEI 或 ARB。剧烈腹痛、腰痛的患者,可以静脉点滴间苯三酚或酮咯酸氨丁三醇。间苯三酚直接作用于消化道、泌尿道痉挛的平滑肌,而氨丁三醇是非甾体抗炎药,作用于环氧酶 2,抑制前列腺素的合成。对于贫血的患者,可以给予促红细胞生成素(erythropoietin,下称 EPO)。EPO 是一种抗凋亡因子,能抑制血管内皮因子的凋亡,维持线粒体膜稳定,通过上调 bcl2、bcl2X(L) 和下调 caspase23 来抑制肾小管上皮细胞凋亡。EPO 能减少许多致炎因子的释放,减轻炎性细胞的浸润从而发挥重要的抗炎作用^[58]。对于持续少尿甚至无尿、肌酐过高的患者可以考虑接受血液滤过治疗。很多肾损伤是免疫介导的,所以调节免疫功能尤为重要。应用糖皮质激素是临床上治疗马兜铃酸、白头翁素等有毒成分所致肾损伤的常用手段。糖皮质激素具有很好的抑制细胞因子作用,抑制免疫反应,延缓肾间质纤维化的进展。

10 结语

本文论述了有机酸、毒性蛋白、苷、木脂素、蒽醌等毒性成分的植物来源、临床表现、病理表现、毒性机制,为植物类中药的临床安全应用提供参考。植物类中药成分的损伤可以分为肾前性、肾性、肾后性三方面研究。肾前性肾损伤主要有:番木鳖碱通过导致肾血管收缩,蓖麻子毒蛋白、巴豆子毒蛋白通过峻泻作用降低有效循环血量导致肾脏血液灌注不足。肾性肾损伤:芫花素、相思子毒蛋白等引发肾内血管血栓,大黄素、槟榔碱和雷公藤甲素诱发肾细胞凋亡,白头翁素诱发肾组织免疫反应,巴豆子毒蛋白和益母草碱通过氧化应激损伤等途径直接对肾脏造成实质性损伤。肾后性肾损伤:蝙蝠葛碱和苍耳子毒蛋白通过机械系阻塞肾小管,升高肾小管管内液压力,引起肾小球滤过率下降,最终引起肾脏损伤。

虽然有这么多关于植物类中药肾脏毒性的报道,但是肾损伤并非不可避免。在临床实践中,我们应尽量避免内服青木香、天仙藤、马兜铃、寻骨风、朱砂莲等中药;对于防己、木通等中药,应该选择防己科植物汉防己、木通科植物木通等合适的品种;对苍耳子、蓖麻子应选择炒制品种,巴豆应选择巴豆霜。

对附子、川乌等有毒中药可以配伍炙甘草、大枣、干姜以解毒。对于大黄、栀子、益母草等临床常用药,应把握好剂量、疗程,重视合理配伍,文中所提及的毒副作用都可以得到有效规避。

参考文献

- Liu J, et al. Efficacy and safety of Kanglaite injection combined with radiochemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer; a PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(32): e16656.
- Cui Y, et al. Investigation of the mechanism of incompatible herb pair gansui-gancao-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity and the attenuated effect of gansuibanxia decoction by UHPLC-FT-ICR-MS-based plasma metabonomic analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 173: 176-182.
- Li HD, et al. Application of herbal traditional Chinese medicine in the treatment of acute kidney injury [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 376-378.
- Liu Z, et al. Metabolomic evaluation of *Euphorbia peginensis* induced nephrotoxicity in rats [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56: 145-153.
- Zhang Q, et al. Compatibility with *Panax notoginseng* and *Rehmannia glutinosa* alleviates the hepatotoxicity and nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* via modulating the pharmacokinetics of triptolide [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 11-14.
- Feng X, et al. Evaluation of reporting quality of RCT on nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* preparations according to CONSORT HARMs statement [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2018, 43: 440-445.
- Feng X, et al. Current research situation of nephrotoxicity of Chinese herbal medicine [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2018, 43: 417-424.
- Li YZ, et al. Potential hepatic and renal toxicity induced by the biflavonoids from *Ginkgo biloba* [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17: 672-681.
- Xie L, et al. Chrysophanol: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71: 1475-1487.
- Xiong YZ, et al. Inhibitory effects of Huayu Jiedu decoction on macrophage infiltration to alleviate inflammatory injury in obstructive nephropathy rats [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2019, 31: 211-215.
- Wang XW, et al. Triptolide antagonizes triptolide-induced nephrocyte apoptosis via inhibiting oxidative stress *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109-110.
- Yu X, et al. Celastrol ameliorates cisplatin nephrotoxicity by inhibiting NF-kappaB and improving mitochondrial function [J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 266-280.
- Xia F, et al. UPLC/Q-TOFMS-Based metabolomics approach to reveal the protective role of other herbs in An-Gong-Niu-Huang Wan against the hepatorenal toxicity of cinnabar and realgar [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 618.
- Li YZ, et al. Improvement of cisplatin-induced renal dysfunction by *Schisandra chinensis* stems via anti-inflammation and anti-apoptosis effects [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 217: 228-237.
- Zhou L, et al. QiShenYiQi Pills, a compound Chinese medicine, prevented cisplatin induced acute kidney injury via regulating mitochondrial function [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1090-1100.
- Su G, et al. ¹H-NMR-based metabolomics of the protective effect of *Coptis chinensis* and berberine on cinnabar-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 12-15.
- Michl J, et al. Medicinally used *Asarum* species; high-resolution LC-MS analysis of aristolochic acid analogs and *in vitro* toxicity screening in HK-2 Cells [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 215.
- Ong BY, et al. Efficacy of *Cordyceps sinensis* as an adjunctive treatment in kidney transplant patients: a systematic-review and meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2017, 30: 84-92.
- Pariyani R, et al. Urinary metabolic profiling of cisplatin nephrotoxicity and nephroprotective effects of *Orthosiphon stamineus* leaves elucidated by ¹H NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 135: 20-30.
- Li A, et al. Glycyrrhetic acid might increase the nephrotoxicity of bakuchiol by inhibiting cytochrome P450 isoenzymes [J]. *PeerJ*, 2016, 4: e2723.
- Hong T, et al. *Cordyceps sinensis* (a traditional Chinese medicine) for kidney transplant recipients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10: 13-16.
- Lai Q, et al. Pharmacokinetic and nephroprotective benefits of using *Schisandra chinensis* extracts in a cyclosporine A-based immune-suppressive regime [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4997-5018.
- Zhang JF, et al. Application of support vector machine approach in studying nephrotoxicity of Chinese medicinal materials [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2015, 40: 1134-1138.
- Dong G, et al. Toxicity assessment of *Arisaematis Rhizoma* in rats by a ¹H NMR-based metabolomics approach [J]. *Mol BioSyst*, 2015, 11: 407-417.

- 25 Park CH, Lee AY, Kim JH, et al. Protective effects of serotonin and its derivatives, *N*-feruloylserotonin and *N*-(*p*-coumaroyl) serotonin, against cisplatin-induced renal damage in mice [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47:369-383.
- 26 Wang JM, et al. Nrf2 participates in mechanisms for reducing the toxicity and enhancing the antitumour effect of *Radix Tripterygium wilfordii* to S180-bearing mice by herbal-processing technology [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57:437-448.
- 27 Han J, et al. Systematic overview of aristolochic acids: nephrotoxicity, carcinogenicity, and underlying mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:648.
- 28 Li HD, et al. Application of herbal traditional Chinese medicine in the treatment of acute kidney injury [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:376-388.
- 29 Xu H, et al. Chinese herbal medicine (Chaihu-Huaiji decoction) alleviates postembolization syndrome following transcatheter arterial chemoembolization and improves survival in unresectable hepatocellular cancer: a retrospective study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 6269518.
- 30 Fu B, et al. Multi-component herbal products in the prevention and treatment of chemotherapy-associated toxicity and side effects: a review on experimental and clinical evidences [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1394.
- 31 Siddiqi A, et al. Mechanism of nephroprotection by *Picrorhiza kurroa* [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018, 30:184-186.
- 32 Chen C, et al. NMR-based metabolomic techniques identify the toxicity of emodin in HepG2 Cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1):9379.
- 33 Kolangi F, et al. Herbs with potential nephrotoxic effects according to the traditional Persian medicine: review and assessment of scientific evidence [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19:628-637.
- 34 Bruno LO, Simoes RS, de Jesus SM, et al. Pregnancy and herbal medicines: an unnecessary risk for women's health—a narrative review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32:796-810.
- 35 Luo D, et al. Pharmacological effects of rutaecarpine as multi-targets nature compound [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2018, 30:2207-2213.
- 36 Li C, et al. The chemical speciation, spatial distribution and toxicity of mercury from Tibetan medicine Zuotai-beta-HgS and HgCl₂ in mouse kidney [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 45:104-113.
- 37 Xiang L, et al. Evaluation of the potential nephrotoxicity and mechanism in rats after long-term exposure to the traditional Tibetan medicine tsothel [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56: 678-690.
- 38 Li Z, et al. glycyrrhetic acid accelerates the clearance of triptolide through P-gp *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2017, 31: 1090-1096.
- 39 Rashizal SM, et al. Colistin-associated nephrotoxicity among patients in intensive care units (ICU) of hospitals in Selangor [J]. *Med J Malaysia*, 2017, 72:100-105.
- 40 Lee SR, et al. Renoprotective chemical constituents from an edible mushroom, *Pleurotus cornucopiae* in cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Bioorg Chem*, 2017, 71:67-73.
- 41 Nayeri A, et al. Acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity secondary to turmeric intake: a case report [J]. *Transplant Proc*, 2017, 49:198-200.
- 42 Shin HK, et al. Protective effects of *Dendrobium nobile* against cisplatin nephrotoxicity both *in-vitro* and *in-vivo* [J]. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16(Suppl):197-206.
- 43 Pariyani R, et al. Urinary metabolic profiling of cisplatin nephrotoxicity and nephroprotective effects of *Orthosiphon stamineus* leaves elucidated by ¹H NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 135:20-30.
- 44 Shi H, et al. Investigation of the protective effect of *Paeonia lactiflora* on semen strychni-induced neurotoxicity based on monitoring nine potential neurotoxicity biomarkers in rat serum and brain tissue [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32:133-145.
- 45 Sudjarwo SA, et al. Protective effects of piperine on lead acetate induced-nephrotoxicity in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20:1227-1231.
- 46 Cao SS, et al. Danshen modulates Nrf2-mediated signaling pathway in cisplatin-induced renal injury [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2017, 37:761-765.
- 47 Heidari-Soreshjani S, et al. Phytotherapy of nephrotoxicity-induced by cancer drugs: an updated review [J]. *J Nephro-pathol*, 2017, 6:254-263.
- 48 Shao Y, et al. Renal-protective effects of n-hexane layer from morning glory seeds ethanol extract [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95:1661-1668.
- 49 Kucuk EV, et al. A randomized study to assess the efficacy of herbal product to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model [J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2017, 89:192-196.
- 50 Sui Z, et al. An integrative investigation of the toxicity of *Acroniti kusnezoffii* radix and the attenuation effect of its processed drug using a UHPLC-Q-TOF based rat serum and urine metabolomics strategy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 145:240-247.
- 51 Li CY, et al. Urinary metabolomics reveals the therapeutic effect of HuangQi Injections in cisplatin-induced nephrotoxic rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3619.

- 52 Yang L. Acute kidney injury in Asia [J]. *Kidney Dis* (Basel), 2016, 2(3):95-102.
- 53 Feng SX, et al. The structure and biological activity of tetrahydroanthraquinone compounds [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2019, 31(04):731-739.
- 54 Rahimi-Madiseh M, et al. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9:825-831.
- 55 Eom HJ, et al. Flavonoids and a limonoid from the fruits of *Citrus unshiu* and their biological activity [J]. *J Agr Food Chem*, 2016, 64:171-178.
- 56 Mohamed WA, et al. Protective effects of ethanolic extract of rosemary against lead-induced hepato-renal damage in rabbits [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2016, 68:451-461.
- 57 Ahmadvand H, et al. Biochemical effects of oleuropein in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *ARYA Atheroscler*, 2016, 12(2):87-93.
- 58 Han MS, et al. Beneficial effects of fermented black ginseng and its ginsenoside 20 (S)-Rg3 against cisplatin-induced nephrotoxicity in LLC-PK1 cells [J]. *J Ginseng Res*, 2016, 40:135-140.

(上接第 333 页)

- 61 Sun M, et al. New diketopiperazine derivatives with cytotoxicity from *Nocardiosis* sp. YIM M13066 [J]. *J Antibiot*, 2017, 70:795-797.
- 62 Qiao X, et al. Tetracenomycin X exerts antitumor activity in lung cancer cells through the downregulation of cyclin D1 [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(1):63-73.
- 63 Chen M, et al. Anti-glioma natural products downregulating tumor glycolytic enzymes from marine actinomycete *Streptomyces* sp. ZZ406 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):72-81.
- 64 Kitani S, et al. Rakicidin F, a new antibacterial cyclic depsipeptide from a marine sponge-derived *Streptomyces* sp. [J]. *J Antibiot*, 2018, 71:139-141.
- 65 Ramalingam V, et al. Production and structure elucidation of anticancer potential surfactin from marine actinomycete *Micromonospora marina* [J]. *Process Biochem*, 2019, 78:169-177.
- 66 Olano C, et al. Antitumor compounds from marine actinomycetes [J]. *Mar Drugs*, 2009, 7:210-248.

(上接第 340 页)

- 51 Lee J, et al. ZPDC glycoprotein (24 kDa) induces apoptosis and enhances activity of NK cells in *N*-nitrosodiethylamine-injected Balb/c [J]. *Cell Immunol*, 2014, 289:1-6.
- 52 Ouyuan GP, et al. Anticancer drugs approved by the U. S. FDA in the past 10 years [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2012, 21:2885-2894.
- 53 Luo YP, et al. Advances in studies on natural antitumor drugs [J]. *Heilongjiang Med J* (黑龙江医药), 2011, 24:377-380.
- 54 Singh TD, et al. Anticancer properties and enhancement of therapeutic potential of cisplatin by leaf extract of *Zanthoxylum armatum* DC [J]. *Biol Res*, 2015, 48:9.