

# 关木通配伍减毒研究进展

★ 张金莲 张的风 喻松仁 (江西中医学院 南昌 330006)

关键词:关木通;配伍;减毒;综述

中图分类号:R 282.710.5 文献标识码:A

关木通,为马兜铃科北马兜铃 *Aristolochina contorta* Bge. 或马兜铃 *A. debilis* Sieb. et Zucc. 的果实,种子中含马兜铃酸。马兜铃酸的毒副作用临床表现为急性肾小管坏死或慢性肾小管间质性肾炎,易发展成慢性肾功能衰竭。合理配伍是降低含马兜铃酸中药肾毒性的主要途径。本文就此综述如下。

## 1 导赤散中关木通的配伍

李春香等<sup>[1]</sup>进行了导赤散与单味药关木通水煎液对动物肾毒性的观察。发现导赤散 6 g/(kg·d) 组大鼠,无论是肾功能检测指标,还是肾组织形态学

血淋巴细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 及血清钙<sup>[15]</sup>。因此,补肾中药能够通过调整下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能,而最终改善肾阳虚症状,起到治疗作用。

钟历勇等<sup>[16]</sup>研究了补肾、健脾、活血三类复方对肾阳虚大鼠下丘脑 CRH mRNA 的影响,发现惟有补肾中药能够提高肾阳虚大鼠下丘脑 CRH mRNA 的表达,能对 HPAT 轴起到保护作用,进一步说明了肾阳虚证与神经内分泌功能紊乱有关。

## 参考文献

- [1]吴启端,熊带水,梁文能. 肾阳虚动物模型的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(6):54-56
- [2]董兴刚,张庆怡,陈以平. 肾阳虚证的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4(5):299-300
- [3]Besedovsky Ho, Sorkin E, Felix D. Hypothalamic changes during the immune response[J]. Eur J Immunol, 1977(5):323-325
- [4]Besedovsky Ho, Sorkin E. Network of immuno-neuroendocrine interactions[J]. Chin Exp Immunol 197727(1):1
- [5]沈自尹. 肾阳虚证的定位研究[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(1):50-51
- [6]沈自尹. 从肾本质研究到证本质的思考与实践[J]. 上海中医药杂志,2000(4):6
- [7]陈英华,欧阳铁强,孙琪,等. 肾阳虚证动物模型规范化研究中诊断指标选择的初步探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9

均未发现任何明显的肾损伤痕迹。用 RP-HPLC 法测定导赤散药液中马兜铃酸含量为 0.1605 mg/mL,低于关木通药液 1 倍多<sup>[1]</sup>。丁氏等<sup>[2]</sup>发现导赤散组大鼠肾功能的相关指标以及肾组织形态学明显好于关木通组,而且马兜铃酸含量明显低于单味药关木通 40%~60% 以上。

## 2 龙胆泻肝丸中关木通的配伍

李氏等<sup>[3]</sup>发现关木通组马兜铃酸 A 的  $C_{max}$ 、AUC 显著高于龙胆泻肝丸(水丸)组,经 RP-HPLC 法测定龙胆泻肝丸组中马兜铃酸的含量<sup>[4]</sup>为 1.04 mg/L,远远低于关木通组(2.76 mg/L),可能是龙

(10):26~30

- [8]郭凯,徐蓉,俞伟,等. 金匱肾气丸对肾阳虚动物模型影响的拆方研究[J]. 中医药学报,2003,31(1):20-21
- [9]蒋淑君,崔存德,许兰芝. 肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-性腺轴钙调蛋白基因表达及补肾中药的调整作用[J]. 中国临床康复,2004,8(24):5 056-5 057
- [10]李航,熊琛,周全荣. 肾虚证现代研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(4):246-248
- [11]宋春风,马洪骏,吕佩源,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠垂体-睾丸超微结构的影响[J]. 中医药研究,2001,17(4):45-46
- [12]张新民,段元丽,沈自尹,等. 三类中药复方对侧脑室内注射 IL-1 大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴反应状态的影响[J]. 中医杂志,2002,43(1):59-62
- [13]宋春风,尹桂山,李恩,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴 Fos 蛋白表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(10):38-40
- [14]宋春风,尹桂山,侯洁,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠垂体-肾上腺超微结构的影响[J]. 中医药研究,2001,17(2):41-42
- [15]宋春风,郑师陵,吕佩源,等. 补肾中药对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴、血淋巴细胞  $Ca^{2+}$  和血清钙的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(5):34-36
- [16]钟历勇,沈自尹,蔡定芳,等. 补肾健脾活血三类复方对下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴及 CRF 基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(1):39-41

(收稿日期:2006-05-16)

胆泻肝丸中多味中药配伍后阻碍了马兜铃酸 A 的胃肠道吸收<sup>[5]</sup>。

### 3 关木通配伍当归四逆加吴茱萸生姜汤

日本曾报道了服用当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通茶后出现肾损害<sup>[6]</sup>。马氏等<sup>[7]</sup>对此进行了研究,发现虽然两者均有肾毒性趋向,但其复方的肾毒性表现较轻。

### 4 关木通配伍益肾软坚散

张氏等<sup>[8]</sup>分别检测大鼠体重、尿蛋白定量、尿 $\beta_2$ 、微球蛋白、血清肌酐(SCr);肾脏组织切片;肾组织中转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、结缔组织生长因子(CTGF)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)和 I 型胶原(Col I)mRNA 及蛋白质表达。证明益肾软坚散可抑制肾间质内细胞外基质蓄积,从而改善 CAAN 的肾间质纤维化及肾功能<sup>[8]</sup>。方氏<sup>[9]</sup>发现益肾软坚散含药血清可下调 AA 刺激的 HKC 细胞促细胞外基质(ECM)合成因子及抗 ECM 降解因子的表达。有降低马兜铃酸毒性的作用。

### 5 关木通配伍六味地黄丸

张氏等<sup>[10]</sup>研究表明以关木通配伍六味地黄丸可降低 AA 的含量,组方中各药除茯苓使关木通提取液中 AA 的单位含量值升高外,其余中药均不同程度地降低。其排序为:丹皮>熟地>山茱萸>山药>泽泻>茯苓。

### 6 关木通配伍人参、泼尼松

郭氏等<sup>[11]</sup>探讨了人参和泼尼松配伍关木通对所致急性肾毒性的干预作用,万氏等<sup>[12]</sup>证实了泼尼松可以减轻关木通所致大鼠急性肾损害。进一步研究发现,用人参和泼尼松一起与关木通混合灌胃,较单用泼尼松或人参干预关木通对大鼠的肾毒性更有效。

### 7 关木通配伍甘草

聂大红等<sup>[13]</sup>通过研究关木通配伍甘草的肾毒性,显示可减轻或抑制其肾毒性。王氏等<sup>[14]</sup>探讨甘草酸(glycyrrhizin, GL)对马兜铃酸(aristolochic acid, AA)肾损害的保护作用,显示大剂量 GL 可减轻 AA 的细胞毒作用,明显改善 AA 对肾小管上皮细胞增殖的抑制作用;改善细胞超微结构。张氏等<sup>[25]</sup>用高效液相法测定,发现甘草使 AA 单位含量下降。文献报道<sup>[15]</sup>GL 具有类激素样作用,临床上观察到慢性 AAN 患者用 GL 制剂(甘利欣)治疗后,短期内血肌酐水平下降,提示 GL 对慢性 AAN 有效。

### 8 关木通配伍炮附子

根据中医学以热制寒法则,马氏等<sup>[10]</sup>选用炮附子救治、预防误用关木通所致的肾中毒病证。高效液相色谱法测定炮附子与关木通的共煎液中马兜铃酸的含量比关木通水煎液降低了 30% 以上。但张氏等<sup>[25]</sup>用超声提取炮附子与关木通粉末混合物,并用高效液相法测定,发现附子使 AA 单位含量升高。

### 9 关木通配伍银杏叶

朱氏等<sup>[17]</sup>用大鼠实验验证了银杏叶对关木通导致的急性肾损伤的保护作用。表明银杏叶能够减轻关木通引起的肾损害<sup>[18]</sup>。银杏叶可使肾小管-肾间质中 PCNA 细胞数明显减少,降低肾间质纤维化程度,而且含有 PAF 受体拮抗剂能使肾血流动力学改变,还具有抗自由基作用<sup>[19,20]</sup>。近年来的研究表明,肾小管周围毛细血管缺失与肾小管间质的缺氧性损伤及间质纤维化有关,故改善肾脏血供、使用自由基抑制剂可能抑制或减轻肾小管间质纤维化。

### 10 关木通配伍川芎嗪、贝那普利

万氏等<sup>[12]</sup>证明川芎嗪和贝那普利与关木通合用,对 AA 导致大鼠急性肾小管坏死和早期肾小管间质纤维化,均有改善肾功能及贫血,减轻肾组织病理损害的作用,且以川芎嗪药效尤为明显。

### 11 关木通配伍大黄、川芎

张氏等<sup>[10]</sup>用超声提取大黄与关木通粉末混合物,发现配伍大黄使 AA 单位含量明显下降。俞东容等<sup>[21]</sup>运用冬虫夏草及其制剂、大黄制剂、川芎及其制剂、丹参及其制剂、黄芪等来防治马兜铃酸所致肾损害。顾氏等<sup>[22]</sup>研究表明,配伍大黄、川芎均能改善肾小球的滤过功能,对尿钠、尿蛋白也有降低作用,但对尿 NAG 酶、尿渗透压等,其保护作用并不十分明显。

### 12 关木通配伍丹参

陈氏等<sup>[23]</sup>研究表明以丹参处理后的肾小管上皮细胞再加入 AA,则肾小管上皮细胞的活力明显增加,表明丹参明显抑制 AA 所造成肾小管上皮细胞的凋亡,且其作用随着丹参浓度的增加而加强。

### 13 关木通配伍当归、生地、丹皮

张氏等<sup>[10]</sup>采用 RP-HPLC 法,通过对关木通配伍前后 AA 吸收值的比较,多味中药均可使马兜铃酸的含量显著降低。其中当归、生地、丹皮、熟地、大黄最为显著。解毒最佳配比质量为,当归:关木通=1:1,生地:关木通=0.5:1,丹皮:关木通=1:1。

### 14 关木通配伍冬虫夏草

靳氏等<sup>[24]</sup>通过观察肾小球功能、肾小管功能检测、肾脏组织形态学变化。证实配伍冬虫夏草能减轻关木通对肾脏的损害,减轻肾间质纤维化的程度。

以延缓肾衰的进展,尤对肾小管间质具有较明显的防治作用<sup>[21]</sup>,可有效地预防和治疗缺血及氨基糖甙中毒造成的急性肾损伤<sup>[25]</sup>。

### 15 关木通配伍积雪草

积雪草用量 30 g/d,水煎服可抑制纤维细胞增殖,与制大黄、桃仁组成的复方积雪草可下调肾内 ECM、TGF $\beta$ 1-TIMP-1 表达,防治肾硬化<sup>[26]</sup>。

### 16 关木通配伍牛磺酸

薄氏等<sup>[27]</sup>研究表明马兜铃加牛磺酸组大鼠肾脏组织的病理损害较轻,口服牛磺酸能够减轻马兜铃引起的大鼠肾脏损害,并维持了较好的营养状态。

### 17 关木通配伍卡托普利和氯沙坦

朱氏等<sup>[28]</sup>探讨关木通配伍卡托普利和氯沙坦对关木通所致慢性肾间质纤维化的防治作用,运用关木通所致的肾间质纤维化导致血液中 BUN、Scr 和钾离子变化明显,Ⅲ型前胶原、血清透明质酸、层粘连蛋白可以作为肾间质纤维化的临床放射免疫观察指标。发现卡托普利和氯沙坦对关木通所致的肾间质纤维化可能有一定的防治作用。

### 18 关木通配伍螺内酯

朱氏等<sup>[29]</sup>研究表明关木通螺内酯组与关木通组比较肾脏纤维化程度明显减轻,这说明螺内酯对马兜铃酸所致的肾脏损害有一定的防治意义,由此推断可以降低马兜铃酸的毒性。

综上所述,可以通过合理的配伍来降低关木通所含马兜铃酸毒副作用。为临床应用提供依据,同时也为研究降低其他含有 AA 中药的毒性作用提供参考。

#### 参考文献

- [1]李春香,赵玉庸,陈志强,等.导赤散与单味关木通对动物肾毒性的比较研究[J].中医杂志,2003,44(3):219~221
- [2]丁英钧,许庆友,李春香,等.复方配伍减轻关木通毒性的实验研究[J].中药药理与临床,2004,20(3):4~6
- [3]李春香,赵玉庸,陈志强,等.龙胆泻肝丸肾毒性的实验研究[J].河北医科大学学报,2003,24(2):87~89
- [4]丁英钧.关木通与其复方肾毒性比较及相关毒性成分测定[J].中国药理学通报,2004,20(9):1 079~1 080
- [5]苏喜改,张兰桐.关木通和龙胆泻肝丸中马兜铃酸 A 在大鼠体内的药动学比较[J].医药导报,2005,24(2):116~118
- [6]田中敬雄,新开五月,糟野健司,等.关西地方における Chinese-herbsnephropathy の多状况について[J].日本肾脏学会杂志,1997,39(4):438
- [7]马红梅,张伯礼,范英昌,等.当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通的短期肾毒性实验研究[J].中药新药与临床药理,1999,10(3):156~106
- [8]张聪,湛贻璞.益肾软坚散对慢性马兜铃酸肾病大鼠模型肾间质

- 纤维化的保护作用[J].中国中西医结合杂志,2005,25(8):714~716
- [9]方静,湛贻璞.益肾软坚散含药血清拮抗马兜铃酸对人近端肾小管上皮细胞的作用[J].中国中药杂志,2005,30(9):704~707
- [10]张岩,刘养清.中药配伍对关木通中马兜铃酸 A 含量的影响[J].天津药学,2005,17(4):3~6
- [11]郭彦聪,李荣芬.人参和泼尼松对关木通致大鼠急性肾毒性的干预作用[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(5):292~296
- [12]万晨旭,张金元.马兜铃酸肾损害及药物干预的实验研究[J].肾脏病与透析肾移植杂志,14(2):105~107
- [13]聂大红,张世平,欧作英,等.中药关木通肾毒性及抵制其肾毒性的实验研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2001,2:566~568
- [14]王会玲,张金元.甘草酸对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害保护作用的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,6(4):200~203
- [15]李开龙,唐应忠.甘草酸与肾脏和肾脏疾病[J].国外医学·泌尿系统分册,2001,21(1):30~32
- [16]马红梅,郭俊华,戚爱棣,等.炮附子对关木通减毒作用的初步研究[J].中草药,2002,33(4):319~320
- [17]朱少铭,刘铭球,刘久波,等.银杏叶对关木通致大鼠肾损伤的保护作用[J].医药导报,2003,22(11):760~763
- [18]赵艳玲,王宗谦.银杏叶提取物对大鼠马兜铃酸肾纤维化相关免疫组化指标的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,11(6):636~638
- [19]唐锦辉,徐钦儒,刘桐林,等.银杏叶防治大鼠肾小球硬化及肾小管-间质损害的实验研究[J].中华肾脏病杂志,1998,14(3):174~176
- [20]耿秀芳,庞秀英,等.银杏叶总黄酮近期研究进展[J].中国中药杂志,2003,28(6):488~490
- [21]俞东容,毛黎明.马兜铃酸肾病及其防治[J].浙江中医学院学报,2002,26(1):22~23
- [22]顾健.关木通水煎剂总马兜铃酸含量测定及大黄、川芎对关木通致大鼠急性肾毒性影响[J].中药材,2005,28(8):695~697
- [23]陈俊良,吴宜鸿.丹参对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害的保护作用研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,8(6):445~448
- [24]靳蕊霞,韩亚荣,冬虫夏草防治马兜铃酸性肾病的实验研究[J].中华临床医药杂志(北京),2003,4(24):13~14
- [25]郑丰,黎磊石,严明,等.冬虫夏草对氨基糖甙肾毒性损伤的保护作用[J].中华内科杂志,1993,32:689~690
- [26]朱晓玲,王军,周大为,等.复方积雪草合剂防治肾小球硬化的实验研究[J].中华肾脏病杂志,2001,17(3):199~200
- [27]薄玉红,王世相.牛磺酸对马兜铃肾损害保护作用的初步研究[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2001,10(4):313~315
- [28]朱少铭,刘久波.卡托普利和氯沙坦对关木通所致大鼠肾间质纤维化的防治作用[J].医药导报,2005,24(2):112~115
- [29]朱少铭.螺内酯对马兜铃酸所致大鼠肾间质纤维化防治作用的研究[J].中国微循环,2004,8(6):365~367
- [30]田葆萍.青木香和冠心苏合胶囊中马兜铃酸 A 的药动学研究[J].中草药,2005,36(11):1 671~1 674

(收稿日期:2006-08-31)