

中药引起肝肾损伤的作用机制及其共性特点

陈佳靓¹, 杨传军², 姚广涛¹ 通讯作者

(1.上海中医药大学 上海 201203; 2.上海市嘉定区安亭医院 上海 201805)

摘要: 中草药引起肝肾损伤的报道屡见不鲜。本文通过综述归纳中药引起肝肾损伤的作用机制及其共性特点, 并提出相应的防治和治疗对策, 为临床合理用药及预防不良反应发生提供理论和文献依据支持。

关键词: 中药; 肾损伤; 肝损伤; 作用机制; 相互作用; 共性特点

肝肾损伤是药物不良反应和临床合理用药方面的重要关注点。全球每年约有 1300 万人因服用药物导致急性肾损伤, 约 170 万人死于急性肾损伤及其并发症^[1-2]; 约 140 多万新发急性肝损伤患者, 占药物不良反应的 9.5%^[3]。由此可见, 药物引起肝肾损伤发生率高, 涉及人群范围广泛, 已成为全球公共卫生系统不容忽视的问题。

通过检索至 2020 年 6 月的 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库, 以“kidney injury”、“kidney damage”、“kidney toxicity”、“renal failure”、“liver injury”、“liver damage”、“liver toxicity”、“liver failure” and “drug” or “medicine”、“肾损伤”、“肾损害”、“肾毒性”、“肾衰竭”、“肝损伤”、“肝损害”、“肝毒性”、“肝衰竭”和“药物”或“中药”或“草药”等为关键词, 筛选、归纳、总结了 60 余种能够引起肾损伤的中药, 70 余种能够引起肝损伤的中药, 以及 90 余种能够同时引起肝肾损伤的中药。

本文对中药引起肝肾损伤的作用机制及其共性特点进行综述, 并提出相应的防治和治疗对策, 为临床合理用药及预防不良反应发生提供理论和文献依据支持。

1 引起肝肾损伤的中药及其化学成分

中药引起肝肾损伤常与其所含的化学成分或毒性成分有关。据报道, 常见的可以引起肝肾损伤的化学成分包括有机酸、生物碱、萜和内酯类、挥发油、苷类、毒蛋白、鞣质、重金属矿物质等。

1.1 有机酸类成分

代表性成分主要为马兜铃酸。常见中药, 如: 青木香、广防己、细辛^[4-5]等, 可以造成肾小管上皮细胞损伤、凋亡以及肾小管坏死, 肾间质纤维化^[6], 还可以造成肝细胞损伤, 导致炎细胞浸润, 发生炎症反应^[7]。

1.2 生物碱类成分

含生物碱类成分包括: 乌头碱、马钱子总生物碱、苦参碱、吡咯里西啶类生物碱^[8]等, 主要中药材有: 乌头、附子、马钱子、半夏、千里光、山豆根、山慈姑^[9-10]等。能够引起肾脏局灶性间质纤维化, 肾小球轻度水肿^[11]; 肝实质细胞、肝窦内皮细胞损伤、肝细胞凋亡^[12]。

1.3 萜和内酯类、挥发性成分

含萜和内酯类成分的中药, 如: 雷公藤、昆明山海棠、鸦胆子^[13-14]等, 均能导致肝细胞损伤、肾小管上皮细胞损伤, 甚至肾小球损伤。挥发性成分主要由萜类、芳香族化合物及其含氧衍生物等组成, 如: 艾叶、松节、细辛、土荆芥^[15]等中药材含挥发油成分, 同样具有一定的肝肾毒性。

1.4 苷类成分

苷类由糖或糖的衍生物所组成, 代表性中药, 如: 芫花、番泻叶、梔子^[16]等, 能造成肾小管上皮细胞或肾小球损伤, 引起少尿、血尿、蛋白尿, 还可以导致肝细胞损伤。

1.5 毒蛋白成分

毒蛋白多数存在于中药材植物的种子中, 也存在于部分动物类药物中, 如: 川楝子、相思子、天花粉、蜈蚣、鱼胆^[17-18]等中药, 含组织胺、胆汁毒素等成分, 能够引起中毒性肾损伤以及明显的肝脏肿大, 导致血清肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素明显升高。

1.6 重金属矿物质成分

某些矿物类中药, 如: 雄黄、铅丹、朱砂^[19-20]等, 含砷类、铅类、汞类等重金属矿物质成分, 导致中毒性肝肾损伤。

1.7 其他类成分

一些其他类成分, 如: 大黄、槟榔、金粟兰等含鞣质, 可以引起肾小管上皮细胞和肝细胞损伤^[21]。

2 中药引起肝肾损伤的共性机制

中药及其成分在引起肝肾损伤时, 作用机制主要与药物直接造成的细胞毒性、线粒体损伤、氧化应激、DNA 损伤、细胞凋亡、肾小管上皮细胞转分化、细胞缺血、转运蛋白功能异常、酸碱平衡失调^[22-23]等有关。其中, 共性的毒性机制包括细胞毒、线粒体损伤与内质网应激、氧化应激等方面。

2.1 细胞毒作用

中药及其化学成分非选择性细胞毒作用可以引起肝肾损伤, 如: 有机酸类成分可以降低药物溶解度, 使尿中析出结晶, 引起结晶尿或血尿; 生物碱类能抑制药物代谢和摄取, 导致其在细胞内蓄积, 加剧肝肾毒性; 萜和内酯类、挥发性成分通过细胞代谢活化, 与肝脏蛋白质结合, 引起毒性反应; 苷类成分可以阻碍人体新陈代谢, 导致脏器窒息而中毒; 毒蛋白成分能够抑制蛋白质合成, 造成细胞损伤; 重金属矿物质成分因排泄较为缓慢, 在体内容易长期蓄积, 产生一定毒性。此外, 一些其他类成分, 如: 鞣质, 可以发生水解, 产生倍酸、焦酸, 导致肾小管上皮细胞损伤、细胞凋亡, 肾小球、肾血管扩张充血、肿大等, 引起血便、蛋白尿、尿红细胞, 甚至出现急性肾功能衰竭现象^[24-25]。同时, 造成肝小叶、肝细胞损伤、细胞凋亡, 脂肪变性等, 引起中毒性肝损伤^[26-27]。

2.2 线粒体损伤与内质网应激

维持正常肝肾功能需要消耗一定的能量, 细胞内含丰富的线粒体, 参与细胞供能、分化、凋亡等。当供能减少, 易造成肾小管、肾小球以及肝细胞损伤, 影响其功能^[28]。

内质网作为蛋白质合成、修饰、转运的主要场所, 与线粒体、核糖体、高尔基体等细胞器间存在密切的联系。细胞受到药物、重金属、缺氧、感染、营养物质缺乏等影响, 出现内质网应激^[29]。

一些中药可以导致肝肾细胞线粒体损伤, 内质网应激, 核膜结构破坏, 引起中毒性肾损伤及肝细胞损伤。

2.3 氧化应激

体内氧化与抗氧化处于一种平衡状态, 氧化应激可对肾脏和肝脏无选择性造成脏器损伤。如: 广防己、细辛、北豆根、艾叶、蛇毒、砒石等中药, 由于氧化应激造成肾小管上皮细胞损伤、肾小球水肿、变性坏死、部分肾间质损伤, 细胞凋亡, 引起肾损伤。同时, 导致肝细胞凋亡, 脂肪变性, 肝窦内皮细胞、肝小叶损伤, 肝内胆汁淤积, 胆管损伤, 直接损伤肝实质细胞^[30-31]。

3 中药引起肝肾损伤的相互作用

中医基础理论认为, “肝肾同源”, 在生理上, 相互滋生与促进; 在病理上, 具有相互传遍可能, 其内在可能通过肝肾循环与代谢障碍、炎症与免疫反应^[32]等相互作用、相互影响。

3.1 肝肠肾循环与代谢障碍

肝主疏泄, 调节人体气血正常运行。肝郁气滞, 血行不畅, 则

淤阻肾络,表现为尿浊、水肿。肝脏受损,可能会导致肾皮质缺血,血管收缩,血管阻力增加,肾脏血流改变,肾小球滤过率降低,引起血清肌酐、尿素氮明显升高,以及少尿、无尿等临床表现;也可能导致肝内胆红素、胆汁酸代谢异常,包括血浆中胆汁酸异常变化等,或脂质代谢、氨基酸代谢、糖代谢、磷脂代谢、激素代谢等异常,影响肝脏脂代谢利用、合成、运输能力,进而造成代谢紊乱,进一步引发肾损伤。如:雷公藤^[33],可引起肝细胞损伤、细胞凋亡,脂肪变性,从而导致肾小管上皮细胞损伤,部分肾小球囊扩张,毛细血管缺血,引发药物性肝肾损伤。

肾为先天之本,肾精亏虚,精血不荣,易导致肝肾功能失调。肾脏异常状态,可能引起血清肌酐、尿素氮明显升高,经肠道分解、重吸收,通过门静脉到达肝脏。当超过肝脏解毒阈值时,造成体内循环异常、水电解质平衡紊乱,影响肝肠肾循环,导致肝细胞缺血、缺氧;也可能因肾损伤造成的大量蛋白尿排出体外,引起肝细胞营养不良,影响肝脏合成白蛋白,加重肝脏负荷,从而造成肝损伤。如:鱼胆^[34]可引起肾小管上皮细胞损伤,临床表现为少尿性急性肾衰竭。同时,伴有肝脏肿大、黄疸等肝功能异常,甚至可以引发肝脏衰竭。

3.2 炎症与免疫反应

中医认为,肝木为肾水之子,子脏病及母脏。脱血伤肝,肝病及肾,或精耗损肾;肾病及肝,将导致肝肾同病。药物引起的肝损伤可以通过释放炎症介质,导致肝脏炎症环境变化。药物或代谢产物与蛋白质结合,其复合物可以激活 CD8⁺T 淋巴细胞以及 B 淋巴细胞,诱发免疫反应。当致炎因子作用于机体后,免疫系统发生异常变化,机体内肾脏和肝脏可能引起不同程度异常变化,导致细胞变性、坏死,通过免疫炎症反应导致肝肾损伤^[35];有些中药,如:雷公藤、川楝子^[36]等,可能因炎症反应,导致肝小叶、肝细胞损伤,肝血窦狭窄,肝内胆汁淤积、胆管损伤,进而引起肾小管上皮细胞损伤,肾小球体积增大,毛细血管缺血;也有些中药,如:八角枫,可能因炎症反应,导致肾小管上皮细胞损伤,部分坏死,从而引起肝小叶损伤,肝间质、肝窦扩张充血。若未及时加以控制,可能会引发级联反应,产生并发症,从而引起多脏器、组织损伤。

4 中药引起肝肾损伤的预防及治疗对策

对于中药引起的肝肾损伤,应提高认知,加以重视,了解其毒性反应,正确合理地服用,并注意使用剂量,病终即止,不可过量或随意使用,正视该类药物。为此,也提出了一些预防及治疗对策。主要有:(1)对于含有毒成分的中药,应严格规范其炮制方法及制作过程,通过蜜制、炒制等特殊的炮制工艺,达到减毒的目的;还可以通过药物配伍,改变煎煮时间和入药形式等来减毒;(2)对于能够引起肝肾损伤或具有相互转变可能的中药,应按照医嘱,注意用法用量,并对相关生物标志物,如:微小 RNA(miRNA)、细胞坏死凋亡指标、线粒体损伤指标、免疫指标等,以及血清及尿液中的半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C(Cystatin C)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)、白介素-18(IL-18)等组合检测,为临床早期诊断和评价提供参考和依据;(3)对于毒性成分或机制尚未充分了解的中药,在服药过程中,一旦出现肝肾损伤现象,应及时停药。同时,服用促进胆汁排泄、抗氧化或抗炎保肝类的药物,并给予外源性细胞因子或川芎嗪、丹参等中药来改善肾功能,减轻纤维化反应,延缓肾间质纤维化等^[37]。还可以通过中医辨证分型或中西医结合的方式进行治疗,并充分利用大数据提取“药与毒”信息,找出相应关系,探索全新的医学模式^[38]。

因此,在临床治疗过程中,医生和患者都应该高度重视药物所引起的毒副作用,尤其要正确认识其对肝肾功能的影响。加强宣传和引导,辨证施治,按照医嘱和规定的剂量,规范药物使用,切勿长期或大剂量服用,并定期检测肝肾功能指标,一旦出现异常,及时停药或更换药物,这些对于减少肝肾损伤发生发展和早发现、早诊断、早治疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] Lewington A J P, Cerda, Jorge, et al. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer[J]. *Kidney International*, 2013, 84(03):457-467.
- [2] Bawaskar, Parag H, Pramodini H, et al. Eliminating acute kidney injury by 2025: an achievable goal for India[J]. *Lancet*, 2015, 385(9987):2616-2643.
- [3] Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2014, 89(01):95-106.
- [4] Ma Y, Niu C, Wang J, et al. Diosbulbin B-induced liver injury in mice and its mechanism[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2014, 33(07):729-736.
- [5] 牛卉, 郑柳, 赵晓冰, 等. 细辛肾毒性与细辛剂型剂量的动物实验研究[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(26):5006-5011+5130.
- [6] Levova K, Moserova M, Nebert D W, et al. NAD(P)H:quinone oxidoreductase expression in Cyp1a-knockout and CYP1A-humanized mouse lines and its effect on bioactivation of the carcinogen aristolochic acid I[J]. *Toxicology and applied pharmacology*, 2012, 265(03):360-367.
- [7] Alvin W T Ng, Song Ling Poon, Mi Ni Huang, et al. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia [J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(412): 1-12.
- [8] Luckert C, Hessel S, Lenze D, et al. Disturbance of gene expression in primary human hepatocytes by hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids: A whole genome transcriptome analysis[J]. *Toxicology in Vitro*, 2015, 29(07):1669-1682.
- [9] 张寒, 贾敏. 白藜、乌头合用对小鼠心、肝、肾功能及病理形态的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20):283-285.
- [10] 徐榛, 孙嘉彬, 邵珍, 等. 山豆根醇沉物小鼠单次给药和大鼠重复给药 28d 毒性评价[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(08):913-920.
- [11] Lakshmanan H, Raman J, Pandian A, et al. Aqueous extract of *Senecio candicans* DC induce liver and kidney damage in a sub-chronic oral toxicity study in Wistar rats[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2016, 79(16):25-34.
- [12] Edgar J A, Molyneux R J, Colegate S M. Pyrrolizidine alkaloids: Potential role in the etiology of cancers, pulmonary hypertension, congenital anomalies, and liver disease[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2014, 28(01): 4-20.
- [13] Fu Q, Jiang Z Z, Zhang L Y. Impairment of triptolide on liver mitochondria in isolated liver mitochondria and HL7702 cell line[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2013, 19(09):683-688.
- [14] 杨倩, 龚彦胜, 孙虎, 等. 鸦胆子水提组分大鼠长期毒性实验研究[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(06):339-342.
- [15] 王会, 黄伟, 迟雪洁, 等. 艾叶不同组分对小鼠镇痛及伴随毒副作用研究[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(04):193-197.
- [16] 程生辉, 赵子凤, 李会芳. 栀子苷单次给药肾毒性在正常大鼠和黄疸大鼠体内的量毒关系对比研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(05):1096-1098.
- [17] 李文华, 王英姿, 骆声秀, 等. 川楝子炒制对长期给药大鼠肝肾毒性影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(01):48-51.
- [18] Wang Y, Han T, Xue L M, et al. Hepatotoxicity of kaurene glycosides from *Xanthium strumarium* L. fruits in mice[J]. *Pharmazie*, 2011, 66(06):445-449.
- [19] 胡明娟, 马儒林, 王海霞, 等. 超顺磁性四氧化三铁纳米粒子致小鼠肾毒性作用[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(03):230-234.

(下转第 85 页)

(上接第95页)

- [20] 何海洋, 康峰, 颜俊文, 等. 朱砂、朱砂安神丸与氯化汞、轻粉的急性毒性对比[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(02):219-223.
- [21] 王建平. 大黄有毒物质基础的研究[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(24):63-64.
- [22] Zhu S, Wang Y, Jin J, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates aristolochic acid 1-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells[J]. *Toxicology in Vitro*, 2012, 26(05):663-671.
- [23] Levova K, Moserova M, Nebert D W, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase expression in Cyp1a-knockout and CYP1A-humanized mouse lines and its effect on bioactivation of the carcinogen aristolochic acid I[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, 265(03):360-367.
- [24] 张美玉, 陈明明, 张克霞, 等. 马钱子致大鼠肾毒性作用部位的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(03):193-198.
- [25] 赵娟, 魏贤河. 51 例急性白果中毒临床分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(20):2525-2527.
- [26] 肖翊, 李永国, 马若翔, 等. 斑蝥素致肝脏慢性损伤的研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(06):65-69.
- [27] 金玥. 砒霜中毒及其检验[J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(03):61-62.
- [28] F. Peter Guengerich. Mechanisms of Drug Toxicity and Relevance to Pharmaceutical Development[J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2011, 26(01):3-14.
- [29] Mai, Taniguchi, Hiderou, et al. Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2015, 24(04):345-350.
- [30] Yu J, Deng P, Zhong D, et al. Identification of amino acid and glutathione N-conjugates of toosendanin: bioactivation of the furan ring mediated by CYP3A4[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2014, 27(09):1598-1609.
- [31] 刘艺, 王瑞听, 游龙泰, 等. 芦荟大黄素诱导斑马鱼肝毒性及作用机制研究[J]. 环球中医药, 2020, 13(01):18-22.
- [32] Luckert C, Hessel S, Lenze D, et al. Disturbance of gene expression in primary human hepatocytes by hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids: A whole genome transcriptome analysis[J]. *Toxicology in Vitro*, 2015, 29(07):1669-1682.
- [33] 周利婷, 曲晓宇, 陶婍娜, 等. 雷公藤甲素致小鼠肝损伤对转运体 Mrp2 和 Oatp2 的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(21):1844-1847.
- [34] 胡慧. 鱼胆中毒致多器官功能衰竭的急救及护理[J]. 中国医药指南, 2013, 11(06):337-338.
- [35] Li T, Jin K, Zhu D Y, et al. Premalignant alteration assessment in liver-like tissue derived from embryonic stem cells by aristolochic acid I exposure[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78872-78882.
- [36] 刘春晖, 周玲玲, 马可迅, 等. 从自噬角度研究雷公藤甲素引起 HepG2 细胞肝毒性的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10):99-103.
- [37] 杨全军, 陈力, 陈林林, 等. 中成药致急性肝损伤的原因析要及防范[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(21): 1273-1279.
- [38] 陈家仪, 杨耀芳, 魏新萍, 等. 含肾毒性中药材中成药应用的安全性分析及对策[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(04): 1449-1451.
- [项目基金] 上海市教委预算内项目(18LK019)
- 作者简介: 陈佳靓 (1990年2月-), 女, 汉, 上海人, 硕士研究生, 工程师。研究方向: 中药新药药理毒理学