

中草藥腎病變

林靜皓 楊垂勳

國泰綜合醫院 腎臟內科

摘 要

中草藥腎病變的概念首先在 1993 年被提出，比利時的醫師報導年輕婦女服用含有中草藥成分的減肥藥後，發生快速進行性纖維化間質腎炎的病例。其典型的臨床表徵包括不明原因的腎衰竭，血壓正常或稍偏高，相對於腎功能不全之程度，貧血較嚴重，無或輕微蛋白尿，無顯著尿液沈渣。雖然停藥，腎功能仍快速惡化。腎臟的病理變化可見廣泛性的腎間質纖維化，腎小管嚴重萎縮或消失，腎間質組織少有細胞浸潤；腎絲球近乎完整，少數或腎絲球有缺血性基底膜皺縮。近半數的病例接後會發生泌尿道上皮惡性腫瘤。進一步植物生化分析，發現這些減肥藥含有馬兜鈴酸的成份。馬兜鈴酸是一種很強的腎毒性物質，並且具有致突變能力，因而馬兜鈴酸被認為是引發中草藥腎病變的主要物質。

中草藥腎病變的病例除了比利時的報告以外，在法國、西班牙、日本及英國也陸續被發現。在國內也發現不少相同病例，這些病人服用中草藥並不是為了減肥，有的是為了保健，有的是作為其他疾病的輔助治療，由於這些藥物的來源複雜，因此很難證實馬兜鈴酸的角色。我們推測可能有其他無法獲知的植物毒性 (phytotoxins) 存在於藥物中，引起這種獨特的腎臟病變。臨床醫師應提高警覺性，防止民眾盲目濫用中草藥偏方，以避免悲劇的一再發生。

關鍵詞：中草藥腎病變 (Chinese herb nephropathy)

馬兜鈴酸 (Aristolochic acid)

間質性腎炎 (Interstitial nephritis)

簡史

1991 年，比利時的醫師 Vanherweghem 發現兩個特殊的案例。兩名婦女從布魯塞爾的某減肥診所服用減肥的中草藥後，發生快速進行性纖維化間質腎炎，近乎末期腎衰竭的情形。這些婦女過去並未有腎臟病的病史，她們在第一次就醫後很快就接受血液透析治療。在進一步的流行病調查後又發現另外七名女性病例，年齡皆小於 50 歲，她們都在同一家診所接受某種減肥藥。這些患者的腎臟切片檢查發現有廣泛性的腎間質纖維化病變，並無腎絲球病變。雖然停藥，但這些患者的腎功能仍快速惡化。這間診所在過去 15 年已開始給予民眾減肥藥處方，但並無藥物不良反應，直至 1990 年 5 月處方改變，醫師在原來的治療處方中加入漢

防己 (*Stephania tetrandra*) 和厚朴 (*Magnolia officinalis*) 兩種中藥。值得注意的是，腎病變似乎是在新藥添加以後才開始發生，因而 Vanherweghem 推測這些病例的腎間質纖維化與中草藥有關，隨後遂有學者命名為中草藥腎病變 (Chinese herb nephropathy, CHNP)。在比利時，據估計約有 1500 至 2000 人曾服用此處方。1999 年初已發現超過 100 名婦女病例，1/3 的病患接受腎臟移植，1/3 的病患接受規則透析治療，其餘則維持穩定中度慢性腎衰竭。近幾年來，中草藥腎病變已受到世界各地學者的重視，並陸續發表有關中草藥腎病變的實驗研究及臨床研究報告，本文參考國內外有關文獻，對中草藥腎病變的臨床及病理變化特點、可能致病機轉作一介紹。

臨床表徵

中草藥腎病變有下列典型的臨床表徵：女性為多，腎衰竭的症狀並不明顯，多經由例行抽血發現腎功能不全；半數以上病患血壓正常，病人通常有嚴重貧血，與其他疾病引起的腎衰竭相比，中草藥腎病變病患的貧血發生較早且較嚴重。蛋白尿輕微，尿液沉渣檢查無明顯異常。從中草藥腎病變患者的尿中可發現低分子量蛋白質排泄增加，代表近端腎小管是中草藥腎病變的主要損害標的。在大部分的病例，即使停用中草藥，腎功能損害仍持續快速進展，腎功能的惡化速度與用藥時間長短成正比，與停藥到發病診斷的時間間隔成反比 3,4。曾有報告指出類固醇可以減緩腎功能惡化的速度 5。

病理變化特點

約有半數病患的腎臟體積縮小，腎臟外形不規則平滑。主要的病理變化 2 (圖一) 可見廣泛性的腎間質纖維化，腎小管嚴重萎縮或消失，主要病變部位在淺部皮質，越往皮質深部病變越輕，腎間質組織少有細胞浸潤，少細胞浸潤的腎間質纖維化是這個疾病的主要標記；腎絲球近乎完整，少數腎絲球有缺血性基底膜皺縮、微血管壁輕度塌陷、被膜下纖維化和局部性硬化，免疫螢光檢查沒有免疫複合體沉積。小葉間動脈和入球小動脈血管壁增厚，管腔狹窄。從中草藥腎病變患者的腎臟及輸尿管切除標本可見泌尿系統上皮有輕度到中度不典型增生，臨床觀察約有 40% 至 46% 的中草藥腎病變患者發生泌尿系統惡性腫瘤，且主要發生於上泌尿道 6,7。

致病因子與病理機轉

清楚可見，這種亞急性的疾病與某診所 1990 年 5 月後的減肥藥物有關，強烈顯示可能有某種毒性病因存在於這些減肥藥物。進一步的植物生化分析發現，在比利時流通的防己 (Fangji) 草藥，大部分為廣防己 (*Aristolochia fangchi*)，含有馬兜鈴酸 (Aristolochic Acid, AA)，而不是原先處方的粉防己 (*Stephaniae tetrandrae*)，推測這可能由於音誤，故中藥出口商將 fangji 與 fangchi 混淆 10。馬兜鈴酸是馬兜鈴屬 (*Aristolochia*) 植物的主要成份，具有抗癌、抗感染及增強吞噬細胞活性作用，在歐洲及南美曾被用來治療腫瘤和感染性疾病 8。馬兜鈴酸是一種很強的腎毒性物質，並且具有致突變性和致癌作用 9，動物實驗已證實馬兜鈴酸可以直接損害腎小管上皮細胞，特別是近端腎小管，導致腎小管壞死及腎

間質纖維化，因而馬兜鈴酸被推測是引發中草藥腎病變的主要病因。

然而把馬兜鈴酸當作是中草藥腎病變的元兇還有待商榷，Ng 曾報告一名 36 歲婦女因經期不規則服用加味姑嫂丸，進而發生不可逆的腎衰竭¹¹，與上述病例有類似的臨床和病理表現。加味姑嫂丸並不含有馬兜鈴酸，因此馬兜鈴酸並不是引發這名 36 歲婦女腎衰竭的原因。在德國，馬兜鈴酸曾被用來作為免疫調節劑達 25 年之久，但未曾報告有因此發生慢性腎小管間質腎炎的病例。此外，Colson 發現，在老鼠腹腔注射 serotonin，會誘發缺血性腎病變和快速的腎纖維化¹²。他因此假設，可能是存在於中草藥減肥製劑其他藥物成份中的 serotonin 接受器誘導物，經由引發腎血管收縮的效應而加速腎間質纖維化。綜上所述，對於中草藥腎病變的發生，馬兜鈴酸的角色仍待評估。

馬兜鈴酸毒性的動物實驗證據

馬兜鈴酸是一種已知具有腎毒性的物質，會引發許多不同種動物的急性腎衰竭和腎小管病變，對兔子注射一次 1mg/kg 的馬兜鈴酸即可引起急性腎小管傷害¹³，對老鼠注射 20mg/kg 的馬兜鈴酸亦可觀察到類似的變化¹⁴。馬兜鈴酸還具有致癌性，Mengs 報告給予老鼠馬兜鈴酸 10mg/kg/d 灌食 3 個月後，發現老鼠發生胃和膀胱腫瘤，且馬兜鈴酸的致癌性與其暴露時間及劑量有關¹⁵。

最近有報告證實馬兜鈴酸亦會引起慢性腎病變，Nouwen 等報告給予老鼠分別用馬兜鈴酸 10mg/kg/d、20mg/kg/d、30mg/kg/d 灌食 3 個月後，發現老鼠腎小管上皮細胞發生壞死及近端腎小管萎縮¹⁶。Cosyns 等報告給予兔子相當於中草藥腎病變患者 6 倍體重劑量的馬兜鈴酸 17 個月後，發現兔子亦發生廣泛性的少細胞性腎間質纖維化，腎小管嚴重萎縮，同時還有泌尿道上皮不典型分化和惡性腫瘤¹⁷。不過以相對於人類的期望壽命來估計，兔子的血清肌酸酐上昇較為緩慢，且發生泌尿道惡性腫瘤的誘導期較長，推測可能由於馬兜鈴酸在不同種生物有不同的代謝產物，因而影響馬兜鈴酸的毒性反應；換言之，有可能中草藥製劑中有其他成份會加強馬兜鈴酸的腎毒性。

中草藥腎病變與泌尿系統惡性腫瘤的相關

1994 年，首先有文獻報告三名中草藥腎病變患者在接受腎移植時同時接受腎臟及輸尿管切除，他們的腎、輸尿管切除標本被發現有泌尿道上皮細胞不典型分化的情形²，其中一人在接受腎移植後其殘餘的輸尿管很快就發生移行細胞瘤 (Transitional cell carcinoma)¹⁸。稍後亦有許多證據顯示有極高比例的泌尿道上皮細胞不典型分化和泌尿系統惡性腫瘤伴隨中草藥腎病變發生，Schmeiser 已從中草藥腎病變患者的腎摘除樣本發現馬兜鈴酸代謝物的 DNA 加成物 (adducts)¹⁹，這種馬兜鈴酸 DNA 加成物代表馬兜鈴酸暴露的特殊標記，且與馬兜鈴酸的致突變性和致癌作用有關。由於有這樣的觀察結論，曾有人建議，對中草藥腎病變病患已接受透析或腎移植者施行預防性的腎臟輸尿管切除。

Cosyns 報告⁶，檢查從 10 名中草藥腎病變病患接受腎移植後的 19 個腎切除標本，所有的病例都有泌尿道上皮細胞不典型分化的情形，其中 4 人有 carcinoma in situ and papillary TCC。除此之外，他還證實這些病例的不典型分化泌尿道上皮

細胞都有 P53 過度表現的情形。P53 是一種腫瘤抑制基因，P53 的突變與許多種癌症有關，由於細胞不典型分化代表癌症前期徵兆，一般認為 P53 過度表現與細胞不典型分化的嚴重度及癌症發展有線性相關。上述觀察強烈顯示中草藥腎病變患者的泌尿系統惡性腫瘤與 P53 突變有關，這種情形與惡性膀胱上皮腫瘤有 P53 突變的報告相吻合。

最近 Nortier 也提出類似的案例報告 20，證實中草藥腎病變與腫瘤生成的相關性。在他的研究裡，39 名中草藥腎病變併末期腎衰竭的病患接受預防性的摘除腎臟輸尿管，其中 18 名病患有泌尿道上皮惡性腫瘤，19 名病患有輕度到中度的泌尿道上皮細胞不典型分化，僅有兩名病患有正常的泌尿道上皮。分析所有的腎臟輸尿管切除樣本都含有馬兜鈴酸的 DNA 加成物，且馬兜鈴酸的累積劑量是泌尿道上皮惡性腫瘤的重要危險因子

綜上所述，清楚可知馬兜鈴酸對於泌尿道上皮有致癌作用。

中草藥腎病變與其他腎臟病的鑑別診斷

止痛藥腎病變與區域性巴爾幹半島腎病變(Balkan Endemic Nephropathy, BEN)

亦有腎間質纖維化並伴隨泌尿道上皮不典型化生的情形，不過這些疾病與中草藥腎病變並不盡相同。

與中草藥腎病變相似，止痛藥腎病變亦有早發性貧血的特徵。與中草藥腎病變不同處為止痛藥腎病變患者的血壓通常較高，尿液檢查可見無菌性膿尿，有時有腎絞痛伴隨急性腎衰竭及血尿，腎臟影像檢查可見雙側腎臟萎縮、外緣不規則及腎乳頭鈣化。在中草藥腎病變，腎臟萎縮較為均質，伴隨非常輕度的皮質退縮，少見鈣化。

區域性巴爾幹半島腎病變 (Balkan Endemic Nephropathy, BEN) 21 與中草藥腎病變更為類似，臨床表現為血壓正常或略高，早發性嚴重貧血，腎小管性蛋白尿，糖尿及無菌性膿尿；雙側腎臟對稱萎縮，外緣平滑，共同病理特徵是廣泛少細胞性的腎間質纖維化，腎小管萎縮，腎小球正常或少數硬化，均有泌尿道上皮不典型增生及泌尿道惡性病變。不過這兩種疾病仍有幾點差異，區域性巴爾幹半島腎病變有家族及環境群聚的特徵 22，發病性別比例男女相等，而中草藥腎病變以女性為多。此外，這兩種疾病的進展速度不同，BEN 進展到末期腎衰竭耗時較久，約歷時數十年，中草藥腎病變僅需數月即進展到末期腎衰竭發生。關於泌尿道惡性病變方面，區域性巴爾幹半島腎病變的誘導時間據估計為 20 年至 27 年 23；而中草藥腎病變併發泌尿道惡性病變的病例，據統計平均約服用中草藥 20 個月，停藥後 2 至 6 年後即發現泌尿道惡性病變 6。

因中草藥腎病變與區域性巴爾幹半島腎病變極為相似，因此兩者被推測可能有同一病因。馬兜鈴酸一般被認為是引起中草藥腎病變的主因，過去亦被懷疑是引起巴爾幹半島腎病變的病因，不過巴爾幹半島腎病變的病因目前亦仍在探討中 24。

中草藥腎病變在台灣

中草藥腎病變不僅侷限於比利時，最近在法國、西班牙、日本、英國也有其他的案例報告，台灣也有類似的案例報告發現 25-26。在台灣服用中草藥是很盛行

的，雖然西方醫學對於藥物的藥理作用有較科學的評估，但有些人認為西藥是合成物且具有毒性，而傳統中草藥則較天然溫和，大部分的人會使用中草藥做為疾病的替代治療或強壯補身。

從 1995 年 1 月到 2000 年 9 月，國泰醫院共蒐集了 19 名中草藥腎病變的病例。這些病患因無法解釋的腎衰竭均接受腎臟切片檢查，病理發現有纖維化間質腎炎，比照已知報導的文獻報導，我們所有的病患來自不同的居住地區，共同特徵是發病前都曾服用期限不等的中草藥。這些中草藥的來源不同，劑型亦不同，有植物萃取物，丸劑，粉末。這些病患服用中草藥的原因亦不盡相同，有 3 人為了減肥美容，9 人為了強身，2 人為了關節痛，其他則因腰酸背痛、高血壓、肝炎、婦科問題。女性為多，共 17 人(89.5%)，男性只有 2 人。病患接受腎臟切片檢查時的年齡從 28 歲到 67 歲 (48.4±10.7 歲) 不等。8 人曾服用 1 至 18 個月的中草藥，其他人則因不規則服用多種中草藥，無法正確描述服用期間。在服用中草藥之前，10 人有正常範圍內尿素氮 (blood urea nitrogen,BUN)、肌酸酐 (Creatinine,Cr)。這些病患的臨床表現為正常到輕度的蛋白尿，尿液沉渣檢查無明顯變化，半數病患尿糖陽性反應，血壓正常或輕微升高，與腎功能相對較為嚴重的貧血。腎臟切片檢查顯示廣泛性的腎間質纖維化，腎小管萎縮，少有細胞浸潤，腎絲球近乎完整，無免疫沉積。大部分的病人都有快速進行性的腎衰竭，5 個病人在接受腎臟切片檢查時已為末期腎衰竭，截至最後的追蹤，有 9 個病人接受透析治療，其餘的病人仍保持進行性的腎衰竭。雖然我們的病人服用中草藥的目的和來源與比利時的減肥藥不同，但臨床表現與病理特徵卻極為類似，因而使我們聯想到這些病患可能吃了相同的致病物，然而我們無法正確得知我們的病患所攝食混合中草藥的內容物。我們曾針對 6 位病患長期服用較固定中草藥之內含物以薄層色層分析及高效液相色層分析作進一步的植物分析，亦不能指出馬兜鈴酸的存在 (未發表之資料)，因此有可能是某種尚未確認的植物毒素，而非馬兜鈴酸，引發這種獨特的疾病，由此看來，中草藥腎病變的病因仍需要我們進一步研究。

結論

根據以上國內外的研究報告，雖然中草藥用於治療疾病已有多年歷史，在很多疾病治療中亦有很好的效果，但一樣存在一定的毒副作用。中草藥的使用存在許多問題，由於中草藥多為植物的根或莖葉，常見同一中藥名稱有若干不同種的植物情形，但其中的毒性作用並不相同；此外，中藥的產地和炮製方法也可能影響中草藥的腎毒性。由於中草藥腎病變的案例報告，許多國家包括加拿大、澳洲、德國、英國目前都禁止使用含有馬兜鈴酸的草藥²⁷，在台灣中草藥之來源也需有一套檢測系統，以防止冒用、代用或混用。中草藥並不如一般民眾想像全然溫和而無害，臨床醫師應提高警覺性，防止民眾盲目濫用中草藥偏方，以避免悲劇的一再發生。

參考文獻

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive

- interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341: 387-91.
2. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, De Plaen JF, Ferluga D, van Ypersele de Strihou C. Chinese herb nephropathy: A clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int* 1994; 45: 1680-8 .
 3. Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernarda, van Ypersele de Strihou C. Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1571-6.
 4. Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history, and fate after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 81-6.
 5. Vanherweghem JL, Abramowicz D, Tielemans C, Depierreux M. Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study on Chinese herbs nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 209-15.
 6. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wesw FX, van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 1011-7.
 7. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb. *N Eng J Med* 2000; 342: 1686-92.
 8. Kupchan SM, Doskotch RW. Tumor inhibitors. I. Aristolochic acid, the active principle of *Aristolochia indica*. *J Med Pharm Chem* 1962; 5: 657-9.
 9. Robisch G, Schimmer O, Goggelmann W. Aristolochic acid is a direct mutagen in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 1982; 105: 201-4.
 10. Van Haelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994; 343: 174.
 11. Ng YY, Yu S, Chen TW, Wu SC, Yang AH, Yang WC. Interstitial renal fibrosis in a young woman: association with a Chinese preparation given for irregular menses. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2115-7.
 12. Colson CR, De Greef KE, Duymelinck C, Simoens PJ, Verpooten GA, De Broe ME. Role of serotonin in the development of Chinese herbs nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (Suppl): 16S.
 13. Mehes J, Decsi L, Varga F, Kovacs S. Selektive chemische Ausschaltung der Harnkanalchen. I. Ordnung bei Kaninchen. Naunsyn-Schmiederberg`s. *Arch exp Path u Pharmak* 1958; 234: 548-65.
 14. Mengs U: Acute toxicity of aristolochic acid in rodents. *Arch toxicol* 1987; 59: 328-31.
 15. Mengs U, Stotozem CD. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxicity testing in routine toxicology. *Arch Toxicol* 1993; 67: 307-11.
 16. Nouwen E J, Zhu M Q, Savin M, et al. Induction of apoptosis in the rat kidney by

- aristolochic acid. ASN Annual Meeting 1995; P1002.
17. Cosyns JP, Dehoux JP, Guiot Y, et al. Chronic aristolochic acid toxicity in rabbits: A model of Chinese herbs nephropathy? *Kidney Int* 2001; 59: 2164-73.
 18. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Van Cangh PJ, van Ypersele de Strihou C. Urothelial malignancy in nephropathy due to Chinese herbs. *Lancet* 1994; 344: 188.
 19. Arlt VM, Wiessler M, Schmeiser HH. Using polymerase arrest to detect DNA binding specificity of aristolochic acid in the mouse H-ras gene. *Carcinogenesis* 2000; 21: 235-42.
 20. Nortier J, Jadoul M, Squifflet JP, et al. Chinese herbs nephropathy and urinary tract carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 164.
 21. Polenakovic MH, Steanovic V: Balkan nephropathy. In: Cameron JS, Davison AM, Gr nfeld Jp, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephropathy*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998; 1203-10.
 22. Stefanovic V. Balkan endemic nephropathy: a need for novel etiological approaches. *QJ Med* 1998; 91: 457-63.
 23. Cukuranovic R, Ignjatovic M, Stefanovic V. Urinary tract tumors and Balkan nephropathy in the south Morava river basin. *Kidney Int* 1991; 40 (34 Suppl): 80S-4.
 24. Stefanovic V, Polenakovoc MH. Balkan nephropathy: kidney disease beyond the Balkans? *Am J Nephrol* 1991; 11: 1-11.
 25. Yang CS, Lin CH, Chang SH, Hsu HC. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 313-8.
 26. Chang CH, Wang YM, Yang AH, Chiang SS. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. *Am J Nephrol* 2001; 21: 441-8.
 27. Kessler DA. Cancer and herbs. *N Eng J Med* 2000; 324: 441-8

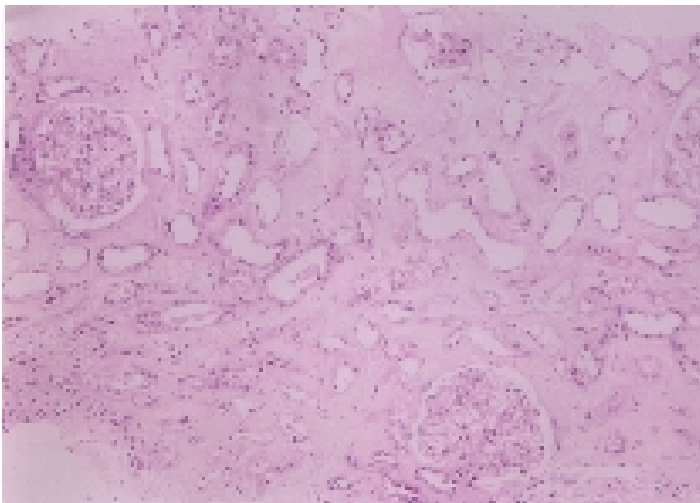
Chinese Herbs Nephropathy

Chin-Hao Lin, and Chwei-Shiun Yang

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan

Chinese herbs nephropathy (CHN) was first reported in 1993. A nephrologist found two young Belgian women presented with rapidly progressive interstitial renal fibrosis following the introduction of Chinese herbs in a slimming regimen. The nephropathy is characterized by early, severe anemia, mild tubular proteinuria and normal arterial blood pressure. In most of cases, the renal failure progressed rapidly despite cessation of toxic exposure. The major pathologic findings show extensive,

hypocellular interstitial fibrosis associated with atrophy and loss of renal tubules, predominantly located in the superficial cortex. Glomeruli are intact, a few glomeruli show partial ischemic wrinkling. Urothelial malignancy of the upper urinary tract develops subsequently in almost half of the patients. Further phytochemical analysis identify that the slimming regimen contained aristolochic acid(AA). Aristolochic acid is a known nephrotoxic agent and potent carcinogen in rodents. Aristolochic acid was supposed to induce the outbreak of interstitial nephropathy in Belgium. CHN is not only limited to an outbreak in Belgium. Some other cases have been reported in Canada, Germany, Australia and United Kingdoms. Patients with similar clinical and pathological features are also collected in Taiwan. These patients took herbal medicines for a variety of purpose, eg. slimming and beauty, health promotion or as adjuvant therapy for other disease. Because the herbal medicines were from different resources, it is difficult to identify the existence of aristolochic acid in the herbal medication consumed by these patients. It is possible there are other phytotoxins contained in the herbal regimen may cause the unique lesion. CHN is still under investigation. (J Intern Med Taiwan 2002;13: 276-281)



圖一：中草藥腎病變的腎臟病理切片。