

Primary Medical Care & Family Medicine

# 基層醫學

謝維銓 題



戴奧辛中毒之臨床檢視  
胎兒酒精症候群  
工作相關的腕隧道症候群  
代謝症候群  
中草藥腎病變與馬兜鈴酸危害  
乳癌的篩檢



線上期刊網址 <http://www.tafm.org.tw>



# 基層醫學

謝維鈺 題

民國95年8月25日第二十一卷 第八期

Primary Medical Care & Family Medicine

## 目錄 CONTENTS

<b>戴奧辛中毒之臨床檢視</b>	208
周川宏、黃建元、蘇世斌、劉明毅	
<b>胎兒酒精症候群</b>	211
伍希文、張景勳、羅慶徽	
<b>工作相關的腕隧道症候群</b>	214
林慶華、趙珮瑛、梁蕙雯	
<b>代謝症候群</b>	219
陳毓隆、賴世偉、林文元	
<b>中草藥腎病變與馬兜鈴酸危害</b>	221
楊孝友、賴銘南	
<b>乳癌的篩檢</b>	225
黃獻樑、程劭儀	

中華民國75年1月創刊

發行人	張智仁
總編輯	李汝禮
執行編輯	王三郎 王佳文 王建楠 李世代 李金生 李孟智 汪威遠 林忠順 林敏雄 施登瑜 黃孝鏘 黃信彰 陳文麗 陳永煌 陳志明 陳錦源 張家禎 張煥禎 傅振宗 劉文信 劉丕華 劉秋松 鄭惠信 謝瀛華 羅慶徽
助理編輯	彭貴麟
秘書長	李汝禮
線上期刊網址	<a href="http://www.tafm.org.tw">http://www.tafm.org.tw</a>
印刷	參豐陸影藝設計有限公司 台北市文山區116景興路42巷2弄5號3F
聯絡處	台北市中正區100懷寧街92號4樓 基層醫學編輯小組 (02)2331-0774
發行所	台灣家庭醫學醫學會 發行



## 中草藥腎病變與馬兜鈴酸危害

楊孝友<sup>1,2</sup> 賴銘南<sup>2,3</sup>

### 概論

中草藥安全性越來越受到人們的重視。現今引起國際關注的中草藥腎病變之議題最早在1993年，比利時醫師Vanherweghem於Lancet期刊中發表有多名年輕女性因為吃了某減肥診所開的減肥藥後發生急性腎衰竭的案例，開始引起大家重視。該減肥診所在1990年從大陸引進了兩種中藥「漢防己」(Stephania tetrandra)以及「厚朴」(Magnolia officinalis)加入減肥藥中，在1991年起便陸續發現有多起因服用減肥藥導致急性腎衰竭的案例。在分析減肥藥物成份排除含服用有腎毒性物質例如赭麴毒素、利尿劑、或NSAID藥物可能性，並進行流行病學調查後發現，減肥藥中誤用了「廣防己」(Aristolochia fangchi)來取代「漢防己」(Stephania tetrandra)，而廣防己中所含的「馬兜鈴酸」(aristolochic acids, A.A.)就是造成腎衰竭的禍首。

目前研究已經證實馬兜鈴酸除了會造成腎毒性外，也會導致泌尿上皮癌

症，此外更有研究指出可能有生殖方面的危害。

### 中草藥腎病變

馬兜鈴酸已經被證實會造成間質性腎炎及腎衰竭。在過去許多研究中，大家習慣將這些因為服用含中藥減肥藥而造成腎功能異常的病例稱作「中草藥腎病變」(Chinese-herb nephropathy, CHN)。由於目前研究已經確定致病的元兇是其所含的馬兜鈴酸成分，因此又有人建議將中草藥腎病變改稱為「馬兜鈴酸腎病變」(aristolochic acid nephropathy, AAN)。

### 分類

在中國，北京中日友好醫院(China-Japan Friendship Hospital)將1998至2001年蒐集到的58名馬兜鈴酸腎病變病歷分析後，依其臨床及組織學表現，將它分為三種型態：

- (1)急性馬兜鈴酸腎病變(acute AAN)：特徵是急性腎小管壞死(acute tubular necrosis)伴隨急性腎衰竭(acute renal failure)。
- (2)腎小管機能障礙性馬兜鈴酸腎病變(tubular dysfunctional AAN)：特徵是腎

<sup>1</sup> 慈濟醫院職業醫學科

<sup>2</sup> 中國醫藥大學附設醫院腎臟科

<sup>3</sup> 台灣大學職業醫學與工業衛生研究所

關鍵字：Chinese-herb nephropathy, aristolochia fangchi, aristolochic acids



小管退化併萎縮 (cubular degradation with atrophy)、腎小管性酸中毒 (renal tubular acidosis)、及Fanconi症候群。

- (3)慢性馬兜鈴酸腎病變：特徵是間質性纖維化 (interstitial fibrosis)伴隨有單核球浸潤 (infiltrated mononuclear cells)及慢性進行性腎衰竭 (chronically progressive renal failure)。

### 症狀

早期症狀包括嚴重貧血、輕微蛋白尿，末期則進展到腎衰竭需透析治療。

### 誘發期

在老鼠動物實驗中，每天皮下注射高劑量馬兜鈴酸 (10 mg/kg)下，在第10天抽血檢查便發現有顯著腎功能異常，而且解剖發現腎小管壞死合併淋巴球浸潤。

而在比利時醫師事件中，病人從開始服用減肥藥到腎衰竭接受洗腎治療，平均時間約5-20個月。

### 病理切片特徵

可以發現病人腎臟皮質處寡細胞性間質纖維化 (hypocellular cortical interstitial fibrosis)及腎小管萎縮，但是腎小球無明顯病變。

### 治療

Vanherweghem 針對比利時事件中，間質性腎炎合併中度腎衰竭的患者使用Prednisolone治療 (1 mg/kg for 1 month, tapered off 0.1 mg/kg every 2

weeks)，研究結果顯示類固醇可以減緩進行至末期腎衰竭的發生。在中國大陸的研究亦發現類固醇可減緩急性或腎小管機能障礙性馬兜鈴酸腎病變患者腎功能之退化。

### 泌尿上皮細胞癌(urothelial carcinoma)

目前許多研究已證實馬兜鈴酸會造成泌尿上皮癌症。馬兜鈴酸造成上皮細胞癌症特點是：(1)主要發生於「上泌尿道」。(2)潛伏期相當短。在老鼠的動物實驗中，給口服馬兜鈴酸 (10 mg AA/kg per day 5 days/week與中藥混合)連續3個月後解剖發現有惡性腫瘤發生。(3)可能在還沒有發生腎衰竭之前便罹患癌症。

### 可能機轉

在動物實驗也發現馬兜鈴酸造成的癌病變組織中有DNA鍵結物質 (DNA adducts) 7-(deoxyadenosin-N(6)-yl) aristolactam I (dA-AAI)的存在。而分析比利時事件中患者癌組織DNA萃取物也發現dA-AAI的存在，且都有p53基因過度表現 (over-expressed)的現象，因此推論馬兜鈴酸造成p53基因突變可能扮演了一個重要角色。

### 誘發期

相較於與其他致癌物質，馬兜鈴酸導致癌症的誘發期相當短。

在老鼠動物實驗中，每日皮下注射低劑量馬兜鈴酸 (1 mg/kg)連續35天後，解剖便發現有泌尿上皮細胞發育不良



(urothelial dysplasia)。

比利時事件中，病患在1990至1992年間服用含馬兜鈴酸減肥藥，而在1994年便有3人因腎衰竭接受腎臟移植手術時意外發現腎臟泌尿道上皮細胞變異發生 (cellular atypia)，而其中兩人又在很短的時間內進展為癌症 (urothelial carcinoma)。在當時人們已經懷疑馬兜鈴酸是造成癌症的原因，因此，在1997年有39名服用減肥藥後腎衰竭患者接受建議切除腎臟，驚人的是這些人當中發現高達46%的人有上泌尿道變形細胞癌 (transitional cell carcinoma of the upper urinary tract)。這些癌症患者平均服用減肥藥的時間是15個月，而馬兜鈴酸累積劑量與其是否會造成癌症有關。

### 對生殖的影響

動物實驗發現，馬兜鈴酸會干擾老鼠子宮的類固醇含量，使卵子不易著床。但目前並無研究證實其對於人類生殖的影響。



圖片1.廣防己 (圖片出處: 中國醫藥研究發展基金會)

### 哪些中藥含有馬兜鈴酸?

馬兜鈴酸是馬兜鈴屬(Aristolochia)植物的主要成分，常見臺灣市售中藥材中含馬兜鈴酸成份的有「廣防己」、「關木通」、「馬兜鈴」、「天仙藤」、「青木香」。行政院衛生署已於92年11月4日公告禁用這些藥材。

### 偵測馬兜鈴酸方法

衛生署已公告薄層層析法 (thin-layer chromatography, TLC) 分析中藥材標準方法詳細內容可上衛生署中醫藥委員會之「中醫藥資訊網」查詢。(http://www.ccmp.gov.tw)

### DNA鍵結物質(DNA adduct)偵測方法

過去研究較常使用的方法為<sup>32</sup>P-post labeling assay，其優點是敏感度(sensitivity)高，但缺點是無法確認所偵測到物質的結構。在國內，台北榮總劉宗榮教授的團隊則是採用最新的「三段四極式液相



層析串聯質譜儀(triple-quadrupole LC/MS/MS)」可針對馬兜鈴酸之DNA adduct(包含AA-I-dA, AA-I-dG, AA-II-dA, AA-II-dG)進行分析。

### 中藥從業人員潛在腎臟危害

國內目前研究發現，「傳統中藥材」從業人員死於「腎臟癌」與「慢性腎病變」的標準化死因比(standardized mortality ratio, SMR)顯著高於一般民眾，其原因是否在處理中藥過程中暴露含馬兜鈴酸藥材，亦或是因中藥從業人員比一般人較常服用中藥，因而誤食含馬兜鈴酸中藥機率較高，導致腎癌與慢性腎病變的危險性上升，目前仍無定論，須注意的是，中藥材本身若儲存不良，潮濕發霉，容易產生「赭麴毒素」(Ochratoxin A)，而赭麴毒素本身也是重要的致癌及腎毒性物質；數年前泰國製造的寶路乾狗糧造成台灣小狗腎臟病，原因便是儲存槽中玉米原料發霉產生赭麴毒素造成污染所造成。中藥從業人員腎臟危害問題值得大家注意。

國人普遍認為中藥比較溫和、不傷身體，但臨床經驗以及流行病學調查都發現有不少病人因不當使用中藥而導致傷害。基層醫師站在第一線為民眾健康把關時，若遇到腎臟病或泌尿系統癌症病患，且又有長期服用中草藥習慣時，更需細心詢問中草藥成份，排除誤食馬兜鈴酸中草藥之可能性。

### 參考資料

- Lin J: A literary review on herbs containing aristolochic acids and Chinese herbal nephropathy. Year book of Chinese Medicine and Pharmacy 2004;22:1-86.
- 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.
- Chen W, Chen Y, Li A: The clinical and pathological manifestations of aristolochic acid nephropathy--the report of 58 cases. Chung-Hua Hsueh Tsa Chih 2001;81:1101-5.
- Debelle FD, Nortier JL, De Prez EG, et al: Aristolochic acids induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats. J Am Soc Nephrol 2002;13:431-6.
- Cosyns JP: Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. Drug Saf 2003;26:33-48.
- Vanherweghem JL, Abragowicz D, Tielemans C, Denierreux M: Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study in Chinese herbs nephropathy. Am J Kidney Dis 1996;27:209-15.
- Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, van Ypersele de Strihou C: Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. Am J Kidney Dis 1999;33:1011-7.
- Frank HK: Risk estimation for ochratoxin A in European countries. IARC Scientific Publications 1991:321-5.