

基于“扶阳补虚”理论探讨炮附子、干姜 配伍关木通的减毒存效机制

张月婵¹, 王建春^{1*}, 潘金火², 张婧², 杜佳², 王雯意²

(1. 南京中医药大学附属张家港市中医医院, 江苏 苏州 215600;

2. 南京中医药大学, 南京 210000)

[摘要] 目的:研究炮附子、干姜配伍关木通对马兜铃酸 A 含量的影响,对大鼠利尿作用、急性肾功能损伤的影响,以及对体外肾细胞毒性的影响。方法:根据中医药理论,选取不同比例炮附子、干姜配伍关木通,通过 HPLC 比较配伍前后关木通中马兜铃酸 A 的含量变化,流动相乙腈-0.4% 冰乙酸水溶液(42:58),检测波长 318 nm;通过大鼠水负荷动物模型比较配伍前后关木通的利尿作用变化;通过大鼠急性肾损伤试验比较配伍前后大鼠急性肾功能损伤的变化;通过倒置显微镜观察细胞形态,利用 CCK-8 检测细胞活力,比较配伍前后关木通对人肾小管上皮细胞毒性的变化。结果:炮附子-干姜-关木通(3:2:1)配伍使用时关木通中马兜铃酸 A 显著降低,降低率达 19.18%,而对大鼠的利尿作用没有影响,对大鼠急性肾功能损伤明显低于关木通生品,细胞活力优于关木通生品。结论:炮附子、干姜配伍关木通可以达到一定的减毒存效作用,对解决含马兜铃酸 A 的中药饮片现有临床应用问题具有一定的指导意义。

[关键词] 关木通; 炮附子; 干姜; 配伍; 减毒存效; 马兜铃酸 A

[中图分类号] R289;R285.5;R284;R943.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0007-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017110007

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1012.010.html>

[网络出版时间] 2017-03-09 10:12

Discussion on Mechanism of Attenuating Toxicity and Saving Effect of *Aristolochia manshuriensis* Compatibility with Processed Aconiti Lateralis Radix Praeparata and Zingiberis Rhizoma Based on ‘Fuyang Buxu’ Theory

ZHANG Yue-chan¹, WANG Jian-chun^{1*}, PAN Jin-huo², ZHANG Jing², DU Jia², WANG Wen-yi²

(1. Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215600, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss effect of compatibility of *Aristolochia manshuriensis* with processed Aconiti Lateralis Radix Praeparata and Zingiberis Rhizoma on the content of aristolochic acid A, diuretic action of rats, acute renal injury of rats and *in vitro* renal cytotoxicity. **Method:** Different proportion of processed Aconiti Lateralis Radix Praeparata and Zingiberis Rhizoma compatibility with *A. manshuriensis* was chosen according the theory of traditional Chinese medicine (TCM). The content of aristolochic acid A after compatibility was determined by HPLC. The change of diuretic effect after compatibility was compared by rat water-load test, the change of rat acute renal injury after compatibility was compared, the change of human renal tubular epithelial cell toxicity after compatibility was compared inverted microscope observation and CCK-8. **Result:** After compatibility of processed Aconiti Lateralis Radix Praeparata-Zingiberis Rhizoma-*A. manshuriensis* (3:2:1), the content of aristolochic acid A depressed markedly with reduction percentage of 19.18%, diuretic effect of *A. manshuriensis*

[收稿日期] 20161230(016)

[基金项目] 张家港市中医医院青年科学基金项目(zyyq1307);苏州市科技发展计划项目(SYSD2015165)

[第一作者] 张月婵, 硕士, 主管中药师, 从事中药学研究, Tel:13584470315, E-mail:21519126@qq.com

[通讯作者] * 王建春, 主任中药师, 从事中药学研究, Tel:0512-56380621, E-mail:wjczjszyyy@126.com

on rats had no change, its acute renal injury in rats was significantly lower than the crude product, its cell activity was better than the crude product. **Conclusion:** Compatibility can reduce the toxicity and save the effect of *A. manshuriensis*, it has a certain guiding significance to solve current clinical applications of TCM containing aristolochic acid A.

[**Key words**] *Aristolochia manshuriensis*; processed Aconiti Lateralis Radix Praeparata; Zingiberis Rhizoma; compatibility; attenuating toxicity and saving effect; aristolochic acid A

关木通为马兜铃科植物东北马兜铃 *Aristolochia manshuriensis* 去粗皮的木质藤茎,其含有马兜铃酸,该成分可能会引起肾脏疾病^[1-4],故在临床上存在较大争议且基本停用。马兜铃酸 A 是马兜铃科马兜铃属和细辛属植物中所共有的成分,含有或可能含有马兜铃酸的常用中药还有马兜铃、青木香、天仙藤、细辛、寻骨风、朱砂莲、广防己等^[5-6],这些中药临床应用广泛,所以一味地禁用或者全面否定并不是解决这些药物临床应用的最好方法。在古代医药文献中药物毒性常是指这种药物的偏性,在中医理论看来,作为药物都有毒性,关键是要正确使用。马兜铃酸肾病临床表现主要分急性和慢性肾功能不全,多表现为夜尿增多、乏力、记忆力减退等,甚至出现恶心、呕吐、浮肿^[7],以上种种临床表现从中医辨证上来说属虚证,分型为阳虚证;极少数临床表现为肾小管功能障碍,症状为夜尿增多、酸中毒、低渗尿,从中医上表述即为肾络损伤肾小管瘀血证,从中医辨证上来说亦属虚证,分型为血虚证。

综上所述,马兜铃酸肾病从中医辨证上属阳虚、血虚证,论治可使用扶阳补虚药配伍以抑制其药性。中医流派“火神派”是以扶阳补虚为特色,以扶阳学说为理念,临床上以擅用炮附子、干姜而著称。本实验选择扶下焦肾阳之主药炮附子、干姜配伍关木通进行减毒存效机制的探索,选择关木通中代表性成分马兜铃酸 A 进行含量测定,比较不同配伍比例对该成分含量的影响,分析配伍前后关木通对大鼠利尿作用、急性肾功能损伤和体外细胞毒性的影响,确定既能显著降低关木通肾毒性,又不影响其主要药效的科学配伍方法。

1 材料

2695 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司,含 2998 型紫外检测器和 Empower-2 色谱工作站),AUX220 型电子分析天平(日本岛津公司),DFY-300 型高速中药粉碎机(浙江温岭市林大林机械有限公司),ELX808 型酶标仪(美国 Bio-Tek 公司),AU2700 型全自动生化分析仪和 IX51 型倒置显微镜(日本 Olympus 公司),RM2245 型切片仪(德国

Leica 公司),3111 型培养箱(美国 Thermo 公司)。

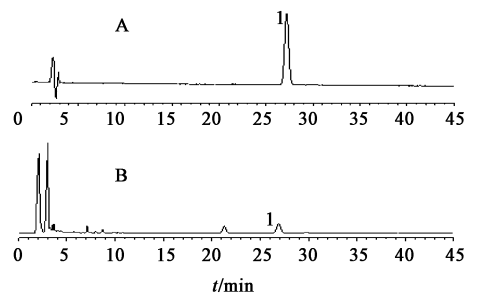
干姜、炮附子和关木通(河南聚仁药业,批号分别为 20160502,20160702 和 20160603,经张家港市中医院药学部副主任中药师余辉鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》的相关项下要求),马兜铃酸 A 对照品(中国食品药品检定研究院,批号 8U53-ORQX,纯度 99.3%),氢氯噻嗪片(山东仁和堂,批号 140902),0.9% 氯化钠注射液(大冢制药有限公司,批号 6G87J2),血、尿肌酐试剂盒(日本协和,批号 246AFG),尿素氮试剂盒、双缩脲法试剂盒、己糖激酶法试剂盒[威特曼生物科技(南京)有限公司,批号分别为 20160914,20160907,20160927],CCK-8 试剂盒(日本 Dojindo,批号 JU739),DMEM-F12 培养基(美国 Gibco,批号 11335-032),水为怡宝纯净水,甲醇、乙酸、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级健康成年 SD 大鼠,体重 140 ~ 160 g,购于上海第二军医大学,许可证号 SYXK(沪)2014-0028,经第二军医大学实验动物伦理委员会批准进行动物实验。

2 方法与结果

2.1 马兜铃酸 A 的含量测定

2.1.1 色谱条件 Thermo C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.4% 冰乙酸水溶液(42:58),流速 1.0 mL·min⁻¹,检测波长 318 nm,柱温 30 ℃。见图 1。



A. 对照品; B. 供试品; 1. 马兜铃酸 A

图 1 关木通 HPLC

Fig. 1 HPLC of *Aristolochia manshuriensis*

2.1.2 溶液的制备 精密称取干燥至恒重的马兜

铃酸 A 对照品 10.70 mg, 加甲醇溶解并定容至 10 mL 量瓶中, 得储备液。精密吸取该储备液适量, 加甲醇制成 107.0 mg·L⁻¹ 的对照品溶液。称取关木通生品 5.0 g, 按一定比例配伍干姜、炮附子(均为粉末, 过 80 目筛), 加 6 倍量水, 加热回流煎煮 2 次, 每次 30 min, 合并煎液, 常压浓缩并定容至 10 mL, 得供试品溶液。

2.1.3 线性范围考察 精密吸取 107.0 mg·L⁻¹ 马兜铃酸 A 对照品溶液 1, 2, 4, 6, 8, 10 mL, 加甲醇稀释并定容至 25 mL, 摇匀, 精密吸取 10 μL, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得回归方程 $Y = 50\ 982X - 14\ 643$ ($r = 0.999\ 8$), 线性范围 0.042 8 ~ 0.428 μg。

2.1.4 精密度考察 精密吸取 8.56 mg·L⁻¹ 马兜铃酸 A 对照品溶液 10 μL, 按 2.1.1 项下色谱条件连续进样 6 次, 计算马兜铃酸 A 峰面积的 RSD 1.5%。

2.1.5 稳定性考察 取关木通生品供试品溶液适量, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 在 12 h 内每 2 h 进样 10 μL, 计算马兜铃酸 A 峰面积的 RSD 1.4%, 表明供试品溶液在制备后 12 h 内稳定。

2.1.6 重复性考察 称取关木通生品粉末 5.0 g, 共 6 份, 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 结果马兜铃酸 A 的平均质量分数 0.391%, RSD 2.4%。

2.1.7 加样回收率试验 称取关木通生品粉末 5.0 g, 共 6 份, 各精密加入 107.0 mg·L⁻¹ 马兜铃酸 A 对照品溶液 2 mL, 按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 结果平均加样回收率 96.96%, RSD 2.9%。

2.1.8 样品测定 称取关木通 5.0 g, 以炮附子和干姜用量为考察因素, 每个因素设 3 个水平, 因 2015 年版《中国药典》规定干姜用量 3 ~ 10 g, 附子用量 3 ~ 15 g, 故干姜用量设 3, 6, 10 g, 附子用量设 5, 10, 15 g, 以马兜铃酸 A 质量分数为考察指标, 见表 1。结果发现炮附子、干姜配伍关木通后马兜铃酸 A 的含量均有所降低, 其中以关木通-干姜-炮附子(1:2:3)时降低幅度最大(达 19.18%)。

2.1.9 验证试验 精密称取关木通生品 5.0 g, 共 5 份, 按关木通-干姜-炮附子(1:2:3)配伍, 考察马兜铃酸 A 质量分数分别为 0.316 1%, 0.316 2%, 0.315 9%, 0.315 6%, 0.316 2%。

2.2 利尿作用试验 分别称取关木通生品 5.0 g, 共 2 份, 1 份为生品, 1 份配伍干姜 10 g 和炮附子

表 1 不同配伍比例对关木通中马兜铃酸 A 含量的影响 ($n = 3$)

Table 1 Effect of different compatibility proportion on aristolochic acid A content in *Aristolochia manshuriensis* ($n = 3$)

No.	干姜用量 /g	炮附子用量 /g	马兜铃酸 A/%	
			质量分数	降低率
1	3	5	0.366	6.39
2	3	10	0.349	10.74
3	3	15	0.337	13.81
4	6	5	0.352	9.97
5	6	10	0.339	13.30
6	6	15	0.325	16.88
7	10	5	0.341	12.79
8	10	10	0.331	15.35
9	10	15	0.316	19.18
10	0	0	0.391	0

注: 第 10 组为不配伍组; 降低率 = $(m_{\text{不配伍组}} - m_{\text{配伍组}}) / m_{\text{不配伍组}} \times 100\%$ 。

15 g, 2 份均加 6 倍量水煎煮 2 次, 每次 30 min, 合并煎液, 常压浓缩成 3 g·mL 关木通煎液, 备用。取氢氯噻嗪片 25 mg, 研粉, 加水至 100 mL, 备用。采用水负荷大鼠模型, 分为空白组(生理盐水组), 阳性组(氢氯噻嗪组), 关木通生品组(关木通临床等效剂量 0.54 g·kg⁻¹, 下同)和炮附子-干姜配伍组(0.54 g·kg⁻¹), 每组随机分配雄性大鼠 10 只, 一次性灌胃给药, 测定 24 h 尿量; 连续 3 d, 每天灌胃给药 1 次, 第 3 次给药后测定尿量。给药前将大鼠禁食 15 h, 分别按 4 mL·g⁻¹ 灌胃生理盐水, 并轻压膀胱处使尽量排空余尿, 给药后立即将大鼠放入代谢笼内, 收集各组大鼠尿液量, 记录大鼠尿量并计算排尿率。排尿率 = 收集的尿量/注水量 × 100%, 见表 2。结果表明关木通生品组和炮附子-干姜配伍组均有一定的利尿作用, 并且炮附子-干姜配伍组和关木通生品组之间无明显差异, 说明炮附子、干姜配伍关木通后并不会影响其利尿作用。

表 2 关木通生品和配伍品的利尿作用比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Comparison of diuretic effect of *Aristolochia manshuriensis* before and after compatibility ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	排尿量/mL	
		一次给药	连续 3 d 给药
空白	-	75 ± 12	107 ± 22
氢氯噻嗪	0.25	109 ± 14 ¹⁾	186 ± 32 ²⁾
关木通生品	0.54	88 ± 10 ¹⁾	114 ± 17 ¹⁾
炮附子-干姜配伍	0.54	85 ± 6 ¹⁾	111 ± 7 ¹⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 急性肾功能损伤试验 样品液的制备同 2.2 项下操作。分为生理盐水组(空白组),关木通生品组(0.54 g·kg⁻¹)和炮附子-干姜配伍组(0.54 g·kg⁻¹),将 SD 大鼠随机分为 3 组,每组 10 只,雌雄各半,各组给药剂量均为 60 g·kg⁻¹·d⁻¹,灌胃 4 d,把大鼠放入代谢笼中,收集最后 24 h 尿液。在最后 1 次给药后的 3 h 取血(大鼠眼眶后静脉丛取血 2 mL),处死大

鼠,取双肾组织称重并用中性甲醛固定液固定。

2.3.1 大鼠一般情况及体重、肾脏系数、总摄食量考察 从给药第 2 天后发现生品组动物活动较少,精神萎靡,毛发枯黄,食欲降低,大便不正常,而配伍组大鼠一般情况正常。分别于给药后第 0,2,4 天称定质量,记录 4 d 的总摄食量,并取双侧肾脏,称定质量,计算肾脏系数,结果见表 3。

表 3 关木通配伍前后对大鼠体重、总摄食量和肾脏系数的影响(n=10)

Table 3 Effect of compatibility of *Aristolochia manshuriensis* on body weight, total food intake and kidney coefficient of rats(n=10)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重($\bar{x} \pm s$)/g			总摄食量 /g	肾脏系数($\bar{x} \pm s$) /g·g ⁻¹
		第 0 天	第 2 天	第 4 天		
空白	-	251.3 ± 20.4	262.7 ± 25.1 ¹⁾	268.2 ± 35.1 ¹⁾	748.9	0.004 1 ± 0.000 9
关木通生品	0.54	250.9 ± 18.4	250.4 ± 17.7	245.6 ± 8.4 ¹⁾	366.1 ²⁾	0.007 1 ± 0.001 3 ²⁾
炮附子-干姜配伍	0.54	249.5 ± 23.4	250.3 ± 26.7	256.3 ± 23.3 ¹⁾	596.7 ⁴⁾	0.005 2 ± 0.000 4 ³⁾

注:与第 0 天体重比较¹⁾P < 0.05;与空白组比较²⁾P < 0.01;与关木通生品组比较³⁾P < 0.05,⁴⁾P < 0.01。

由表 3 可知,空白组体重呈增加趋势,第 2 天、第 4 天的体重与第 0 天相比均有显著性差异;关木通生品组给药后体重下降,第 4 天的体重与第 0 天相比有显著性差异;炮附子-干姜配伍组体重呈缓慢增加趋势,第 4 天的体重与第 0 天相比均有显著性差异。与空白组相比,关木通生品组和炮附子-干姜配伍组大鼠的总摄食量均明显减少,而肾脏系数均明显增加。与关木通生品组相比,炮附子-干姜配伍组总摄食量显著增加,而肾脏系数则显著降低。

(SCr),血尿素氮(BUN)浓度及大鼠尿液中尿蛋白质(PRO),尿肌酐(UCr),尿糖(GLU)浓度,比较配伍前后对大鼠肾功能的影响,见表 4。结果发现配伍前后各组 SCr,UCr,BUN,PRO 及 GLU 均较空白组有所升高,关木通生品组的 SCr,UCr,BUN,PRO 及 GLU 与空白组比较均有显著性差异,炮附子-干姜配伍组与空白组比较部分指标也显示有显著性差异,但提高幅度均低于关木通生品组,且与关木通生品组比较,炮附子-干姜配伍组的 SCr,UCr,BUN,PRO 及 GLU 都有显著性差异。

2.3.2 肾功能测定 检测大鼠血样中血肌酐

表 4 关木通配伍前后对大鼠肾功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of *Aristolochia manshuriensis* on rat renal function before and after compatibility($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SCr/mg·L ⁻¹	UCr/mg·L ⁻¹	BUN/mg·L ⁻¹	PRO/mg·L ⁻¹	GLU/g·L ⁻¹
空白	-	4.23 ± 0.51	22.10 ± 2.32	110.91 ± 23.53	113.25 ± 47.72	0.10 ± 0.02
关木通生品	0.54	12.46 ± 4.37 ²⁾	47.06 ± 22.12 ²⁾	196.45 ± 24.71 ¹⁾	343.16 ± 28.07 ²⁾	16.53 ± 11.64 ²⁾
炮附子-干姜配伍	0.54	6.32 ± 1.36 ⁴⁾	30.75 ± 10.27 ^{1,3)}	140.33 ± 27.67 ^{1,3)}	162.03 ± 53.43 ^{1,4)}	2.01 ± 2.72 ^{1,4)}

注:与正常组比较¹⁾P < 0.05,²⁾P < 0.01;与生品组比较³⁾P < 0.05,⁴⁾P < 0.01。

2.3.3 肾脏组织形态学检查 取大鼠肾脏组织固定于 10% 中性甲醛液中,制成石蜡切片在光学显微镜下观察。结果显示空白组未见明显的病理改变,组织结构正常,各结构间的界限清晰,肾小管上皮正常未见明显损伤,偶见凋亡细胞,未见细胞坏死现象。关木通生品组出现局灶性肾小管上皮细胞病变,肾小管上皮细胞出现坏死、崩解、不规则脱落的现象,肾小管小管上皮细胞肿胀、颗粒样变、空泡化;肾小管管壁肿胀、结构模糊、管腔变窄,肾间质水肿,间质内可见毛细血管充血,大量炎性细胞浸润;肾小

球充血肿胀明显,肾小球球囊扩张。炮附子-干姜配伍组可见肾小管管腔变窄,间质轻度水肿,上皮细胞空泡性、肾小管上皮细胞未见明显的坏死现象,肾小管结构正常,肾小球无明显病变,仅见部分肾小球囊扩张;总体显示配伍组的病变程度要比生品组轻。见图 2。

2.4 体外细胞毒性试验

2.4.1 细胞形态观察 人肾小管上皮细胞(HK-2)采用 DMEM-F12 培养基培养于 5% CO₂, 37 °C 孵箱,细胞汇合度为 80% ~ 90% 时予以传代培养,采用第

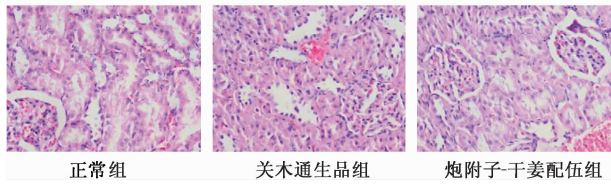


图 2 关木通配伍前后大鼠肾脏组织形态学的比较(HE, ×400)
Fig. 2 Comparison of renal histomorphology in rats before and after compatibility of *Aristolochia manshuriensis* (HE, ×400)

3~10 代细胞。生长状态良好的 HK-2 以 5×10^4 个/mL 密度种于 24 孔板,待细胞贴壁后换无血清饥饿过夜。分为 3 组,分别为正常组,关木通生品组 ($0.54 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),炮附子-干姜配伍组 ($0.54 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。24 h 后利用倒置显微镜观察 HK-2 细胞形态,可见正常组细胞呈鹅卵石样,贴壁良好,边缘圆滑,间质清,聚团呈管样生长;关木通生品组细胞较稀疏,形态塌陷,边缘锐利,部分细胞胞浆内可见空泡样物质,可见部分细胞脱落漂浮于培养基中,提示关木通可能对 HK-2 细胞有毒性作用;炮附子-干姜配伍组细胞仍可见少量细胞脱落呈圆形漂浮于培养基,细胞排列稍显混乱。见图 3。

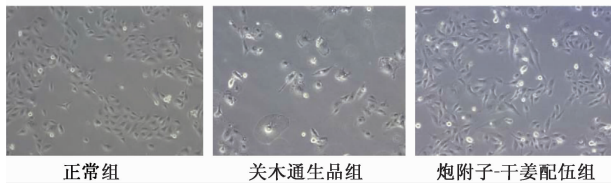
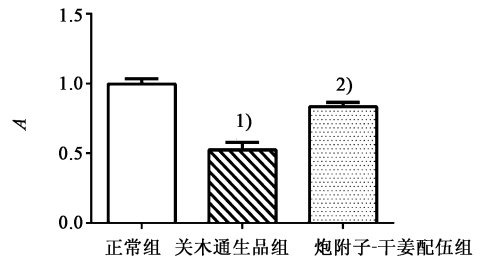


图 3 不同样品对 HK-2 细胞形态的影响(×200)
Fig. 3 Effect of different samples on morphology of HK-2 cells (×200)

2.4.2 细胞活力检测 取生长状态良好的 HK-2 以 1×10^5 个/mL 密度种于 96 孔板,待细胞贴壁后换无血清饥饿过夜。分组同 2.4.1 项,每组设 3 个重复,处理 24 h 后,换含 CCK-8 溶液 10 μL 的新鲜培养基,37 $^\circ\text{C}$ 孵育 1 h,待颜色为橙红色时,于 450 nm 处测定吸光度 A。见图 4。结果发现正常组与关木通生品组结果具有统计学差异,关木通生品组与炮附子-干姜配伍组结果具有统计学差异,但正常组与炮附子-干姜配伍组之间的差异无统计学意义,提示关木通生品组可显著抑制 HK-2 的活力,而炮附子-干姜配伍组对 HK-2 活力无显著影响。

3 讨论

本文以能显著降低关木通肾毒性的配伍样品为研究对象,从马兜铃酸 A 含量、利尿作用、急性肾功能损伤、体外细胞毒性方面来探讨关木通的减毒存效机制。结果发现炮附子和干姜配伍关木通后,马



与正常组相比¹⁾ $P < 0.0001$;与关木通生品组比较²⁾ $P < 0.01$
图 4 不同样品对 HK-2 细胞活力的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)
Fig. 4 Effect of different samples on viability of HK-2 cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

兜铃酸 A 含量降低,本文还将干姜及炮附子的比例加大,分别选择了关木通-干姜-炮附子(5:6:10,5:10:15,5:15:20,5:20:25,5:25:30)5 个比例的扩大试验,结果随着干姜、炮附子用量的增加,马兜铃酸 A 的质量分数逐渐降低,与关木通生品组比较,分别降低了 13.32%,19.17%,20.36%,21.77%,22.56%,但干姜用量 10 g 和炮附子用量 15 g 是 2015 年版《中国药典》规定量的最大值,故本文选用关木通-干姜-炮附子(5:10:15)。

本文研究结果显示关木通配伍干姜、炮附子后马兜铃酸 A 含量较关木通生品显著降低,这种现象可能与马兜铃酸 A 在加热时与干姜中姜酚类成分及炮附子中生物碱类成分产生了化学反应有关^[8-9],至于马兜铃酸 A 含量降低的具体机制尚有待于进一步研究证实。毒理试验结果表明关木通配伍炮附子、干姜后能减轻对大鼠肾功能的损害,这可能与炮附子、干姜影响了关木通的体内代谢有关,体外 HK-2 试验提示关木通配伍炮附子和干姜后细胞形态及细胞活力均优于生品,这可能与炮附子、干姜的分子结构有关,可能其中的化学成分活性基团刺激了细胞的糖代谢,增强了细胞活性^[10]。中药减毒增效可能与受体及相关信号分子结合的分子结构有关,这种结构变化会对细胞生化反应有决定性作用^[11],但现代医学对这方面的研究发现还较少,而中医药经过几千年的探索,对这种结构的调节效果很好,是对现代医学的补充,虽然机制尚不明确,有待于进一步结合现代医学进行研究探索。根据中医“扶阳补虚”学说及“火神派”中医流派的配伍理论^[12-14],将关木通配伍炮附子、干姜,其毒性成分马兜铃酸 A 含量有所降低,对动物肾功能的损害也有一定减轻,利尿作用未有显著改变,这从一定程度上可为解决这类药物的临床应用问题提

供科学依据。

[参考文献]

- [1] 李琳,王智民,高慧敏,等. 含马兜铃酸类中药材中马兜铃总酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(1): 11-13.
- [2] Vanherweghem J L. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women; association with slimming regimens including Chinese herbs [J]. Lancet, 1993, 341(8842): 387-391.
- [3] Lord G M, Tagore R, Cook T, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK [J]. Lancet, 1999, 354(9177): 481-482.
- [4] HUANG Y X, JIANG H H, WANG H, et al. The experimental study of the Chinese traditional medicine Akebia stem's kidney toxicity and resist its toxicity[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2001, 2(10): 566-568.
- [5] 周跃华. 我国马兜铃科中药材中马兜铃酸的检出概况[N]. 中国医药报, 2004-04-29(3).
- [6] 韩玲. 浅析马兜铃酸肾毒性及含马兜铃酸中药研发中应关注的问题[N]. 中国医药报, 2004-04-29(3).
- [7] Grollman A P. Aristolochic acid nephropathy: harbinger of global iatrogenic disease[J]. Environ Mol Mutagen, 2013, 54(1): 1-7.
- [8] SONG L, ZHANG H, LIU X, et al. Rapid determination of yunaconitine and related alkaloids in aconites and aconite-containing drugs by ultra high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2012, 26(12): 1567-1574.
- [9] Mesomo M C, Corazza M L, Ndiaye P M, et al. Supercritical CO₂ extracts and essential oil of ginger (*Zingiber officinale* R.): chemical composition and antibacterial activity [J]. J Supercrit Fluid, 2013, 80(30): 44-49.
- [10] Chinchansure A A, Korwar A M, Kulkarni M J, et al. Recent development of plant products with anti-glycation activity: a review [J]. Rsc Adv, 2015, 5(39): 31113-31138.
- [11] ZOU F, MAO X, WANG N, et al. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK [J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(12): 1607-1615.
- [12] 黎豫川,王欢,付燕伟,等. 对中医火神派理论基础的探究[J]. 中药与临床, 2013, 4(1): 32-34.
- [13] 马晓静. 从治未病探究扶阳理论[J]. 按摩与康复医学, 2010(3): 30-31.
- [14] 张存悌. 首重扶阳,擅用姜附[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(11): 1195-1196.

[责任编辑 刘德文]