

马兜铃酸毒性疑云

2017年10月18日,美国《科学转化医学》期刊刊发封面论文《台湾及更广亚洲地区的肝癌与马兜铃酸及其衍生物广泛相关》(下称“封面论文”)。

文章称,研究者对亚洲各地共1400例肝癌样本进行了基因检测,发现肝癌与马兜铃酸诱导的细胞突变相关。作者因此得出结论,马兜铃酸与亚洲肝癌广泛相关。

封面论文发表后,国内舆论迅速发酵。许多人认为马兜铃酸是中国大陆的几大肝癌杀手之一。含马兜铃酸的中药,再次被推上舆论的风口浪尖。

马兜铃酸“指纹”?

马兜铃酸是一种生物碱,天然存在于诸如马兜铃属及细辛属等马兜铃科植物中。含有马兜铃酸的植物,全世界一共600余种。

中国人熟知的许多药用植物,如关木通、广防己、青木香、马兜铃、寻骨风、细辛、南木香、管南香等等,均含有马兜铃酸。在成百上千年的历史中,这些植物经过特殊处理后,被广泛入药。据不完全统计,中国已批准的药物中,仅含有细辛药材的就有176种。

封面论文发表前,科学家们就在努力寻找证据,希望在分子层面证明马兜铃酸的毒性。

2013年,新加坡和中国台湾的学者发现,马兜铃酸会引发泌尿道上皮癌。通过对患者全基因组/转录组的测序,科学家们找到了与马兜铃酸相联系的突变位点。他们指出,马兜铃酸可以将基因中的A核酸改写成T核酸,使基因在复制过程中发生错误,并逐渐演变成癌症。

这就好比马兜铃酸在犯罪现场留下了指纹——如果能在某位患者的基因组上检测到这种“标签”,也就能说明他的癌症是马兜铃酸导致的。

刚刚发表的封面论文,以同样方法对中国、日本、韩国以及东南亚国家的1400例肝癌样本进行了检测,并发现了上述突变。其中,47%的中国大陆样本、

78%的中国台湾样本、26%的越南样本以及56%的其他东南亚国家样本,显示出马兜铃酸“指纹”。而论文第一作者、杜克-新加坡国立大学医学院的黄伟添曾对媒体表示,这种“指纹”是唯一的,“所有(其他)已知诱变物都不会产生这种标签。”

不过,这一发现受到了中国中药界的质疑。封面论文发表后的第10天,中国工程院院士、中国中医科学院院长张伯礼等人在《中国中医药报》发表文章,质疑了论文的论据。他们认为,不仅仅只有马兜铃酸会导致上述突变,其他物质也可以。

张伯礼等人以英国权威专业杂志《癌变》1994年发表的论文举例。研究者发现,氯乙烯可以引起人的基因突变,突变类型以A:T→T:A(A核酸改写成T核酸)为主,并可引起肝血管瘤乃至肝癌。

更多的中药专家针对封面论文发表了反驳文章。他们指出,新加坡和中国台湾学者发现的突变只是一个“特征”。特征的准确性如何,作者并未研究,更没有做特异性、敏感性、阴性预测值、阳性预测值等研究。

对此,首都医科大学附属北京佑安医院丙肝与中毒性肝病科主任张晶强调,马兜铃酸这类致癌性的物质,其在肝癌发生中起到的作用大小,是否与其他病因有协同作用等问题,尚未明确。

删出药典

“我们的产品严格依从中国药典中的配方。”在吴淑敏等人针对龙胆泻肝丸的诉讼中,被告同仁堂如此表示。吴淑敏等人最终败诉。

在北京第二中级法院的民事裁定书中,法庭驳回诉讼的理由为:“不能证实上述疾病系服用龙胆泻肝丸所致”。

不过,龙胆泻肝丸事件后,中国国家食品药品监督总局陆续取消了关木通、广防己和青木香的药物标准。这意味着市场上不能继续销售含有关木通、广防己、青木香的中药。

由卫生部成立药典委员会编纂的《中国药典》,也对此作出反应。1970年代后,《中国药典》每5年修订一次。在2010年的版本中,专门加入了马兜铃酸肾脏损害的提醒。2015年,《中国药典》彻底取消了含有马兜铃酸的中药。

上述专家表示,《中国药典》药材的删减一般有两种原因。一是药材使用率很低;二是药材毒性成分过大,会造成器质性损害。药典是金标准,一种药材一旦被删除出药典,将来再发生诉讼,制药方就会失去依据。

含马兜铃酸的中药被删除出《中国药典》,只会让制药方在诉讼中陷入不利境地,却并不能禁止这些中草药的生产、售卖。因此,含有马兜铃酸的中

药、中成药仍被用于治疗风湿、泌尿系统疾病等多种病症。首都医科大学附属北京友谊医院肾病内科主任医师刘文虎表示,目前市场上依然有部分含有马兜铃酸的药物在售,如复方蛇胆川贝散、胃福颗粒、润肺化痰丸等。

例如含有马兜铃酸的药用植物厚朴,被广泛应用于许多非处方中成药。其中,最常见的藿香正气口服液常被用于治疗感冒、提神等。根据调查显示,2015年藿香正气的市场容量接近亿元规模。

大多数人并不清楚自己服用的药物中含有哪些成分,更无法将中药服用史与肾病、肝病联系在一起。

对于那些肝、肾功能不好的患者,医生往往要根据既往用药史做出判断。北京大学第一医院肾内科副主任周福德表示,遇到肾衰原因不明的患者时,他首先要问:“你有没有吃龙胆泻肝丸?”如果患者的回答是没有,他会继续问:“你有没有吃止痛药?”因为芬必得、去痛片等西药,也会对肾脏造成伤害。

但除了龙胆泻肝丸、芬必得等种类明确、名称熟悉的药物,许多患者难以说清自己的服药史。基于此,判定药物与肝损伤间的因果关系相当困难。

至于药物肝毒性的临床流行病学研究,国内尚无前瞻性大样本用药人群的研究资料。

1类致癌物

这已不是马兜铃酸第一次成为众矢之的。此前,国内外的大量研究表明,马兜铃酸具有强烈的肾毒性。

早在1969年,就有人提出马兜铃酸可能是巴尔干半岛地方性肾病的病因。因为研究者发现,铁线莲状马兜铃属植物在当地麦田中大量生长。农民收割麦粒时,很可能将混杂其中的马兜铃酸种子一并收集。

1991年,比利时的一名医生发现,在一家减肥诊所使用过马兜铃酸的女性中,得急性肾衰竭的患者越来越多。在中国,同样不乏类似案例。

1964年,曾有医生报告了两例“极型肾衰竭”病例。这两例病人曾服用过草药关木通煎剂。而关木通中含有大量马兜铃酸。不过,他的发现并未引起重视,当时仅被视为个案。

1990年代起,含有马兜铃酸成分的中药肾毒性事件时有发生,最著名的要数2003年的“龙胆泻肝丸事件”。当时,吴淑敏等28名尿毒症患者同时起诉同仁堂,认为其生产的龙胆泻肝丸是尿毒症致病主因。龙胆泻肝丸配方中的一味药材也是关木通,含有马

兜铃酸。

到了2015年,天津医科大学第二医院副主任医师周光达提出,间断的小剂量服用含马兜铃酸的中药,可能在肾损害方面带来20年至40年潜伏期。因为他接触过两个患者,均有间断小剂量服用含马兜铃酸的中药史,分别在服用含马兜铃酸药物20年后和服用含马兜铃酸的中药40后来做透析。

鉴于多种案例,2001年,世界卫生组织开始提出对马兜铃酸药物的药物警报。当年4月,美国食品药品监督管理局发布了一份消费者安全警报,称使用含马兜铃酸的产品可能导致永久性的肾损害,并可能引发肾衰竭。而一旦肾衰竭,则需要通过透析或肾移植方能治疗。

紧随其后的5年间,欧盟及新加坡等地陆续开始禁用含马兜铃酸的草药,中国台湾和中国香港也禁止使用含马兜铃酸的中药。

2008年,国际癌症研究机构正式将马兜铃酸列为1类致癌物,将马兜铃酸类物质列为2类致癌物。到了2012年,因为其毒性强烈,所有马兜铃酸类物质(包括马兜铃酸、含有马兜铃酸的化合物及植物)均被升级为1类致癌物。

难以说清的毒副作用

随着封面论文的发表,国际医学界对马兜铃酸毒性的认识,已从肾毒性延伸到肝毒性。国内医学界对于是否全面禁用马兜铃酸的讨论,仍未停止。

反对全面禁用的声音认为,中药材有毒不等于中药有毒,有毒的药材也可加以利用。一个著名的例子是,在血液病专家张亭栋的努力下,剧毒的“砒霜”已被研制成APL白血病(急性早幼粒细胞白血病)的一种标准药物。

炮制减毒、配伍减毒,是中国大陆中医药控制毒性的重要组成部分。含有马兜铃的植物入药前,便要经过炮制减毒。

2012年,中国中医科学院硕士李琳在毕业论文《利用炮制手段去除青木香中马兜铃酸的研究》中表示,试验证明,经过炮制工艺处理后,青木香药材中马兜铃酸A的去除率达到81%以上。此外,李琳的长期毒性试验结果也表明,炮制可以降低青木香原药材对肝脏、肾脏和胃的毒性。

但另一种观点认为,马兜铃酸根本没有所谓的安全剂量。即使极小量的摄入,它也会在肾内形成长期存在的DNA加合物,无法排出,并对肾脏造成持续的、不可逆的损伤。

无法说清毒副作用的中药,不止马

兜铃酸一种。

西药上市前,普遍经过毒理试验,并会标示出较明确的毒副作用。中药则因成分繁多复杂,难以全部进行试验,做出标示。中国中西医结合学会会长、中国科学院院士陈可冀曾在接受媒体采访时透露,在现行中国药典的中药里,仍有18.3%的药材没有详细说明,更没有毒副作用说明。

这种情况正在改善。近年来,由科技部立项,中国已建立了三个中药安全性评价中心、四个规范化中药临床试验中心。在中国中医科学院的中药安全评价中心内,与马兜铃酸相关的安全性评价项目正在进行。

美国斯隆-凯特林癌症研究所分子诊断服务负责人马克·拉达尼,多年关注马兜铃酸。近日他在接受媒体采访时表示,对于马兜铃酸与肝癌相关这一发现,还有很多问题需要回答。比如,接触多大剂量的马兜铃酸可以诱发肝癌;与马兜铃酸接触的患者中,有多大比例会出现肝癌。“现在就暂停使用已知的、含马兜铃酸的传统药物,并且通过恰当的质量控制程序确保它不污染传统药物,这是谨慎之举。”拉达尼说,“(马兜铃酸的)风险太高了,而益处最多只能说并不清楚。”

据《新京报》