

誤用馬兜鈴科植物為中藥材之省思

廖振凱¹、陳雅吟^{2,3}、賴銘南^{3,4}、游明謙^{2,3,*}

¹ 署立台北醫院中醫科，台北，台灣

² 中山醫學大學附設醫院中西整合醫療科，台中，台灣

³ 中山醫學大學醫學系，台中，台灣

⁴ 逢甲大學統計系，台中，台灣

(100年07月05日受理，100年09月13日接受刊載)

臺灣末期腎病 (End-Stage Renal Disease, ESRD) 高居世界第一，在慢性腎病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 方面，從1996年盛行率為1.99%上升到2003年的9.83%，比起世界各國明顯高出許多^{1,2}，造成此現象的原因眾多，其中馬兜鈴酸藥材的使用是其中一項可能的原因。各種中藥材常常同時具備了有效成份和毒性成份，馬兜鈴類藥材因含有馬兜鈴酸成份對人體產生嚴重傷害，在最近的十多年中受到世界各國陸續發布命令禁止進口使用。不當的使用馬兜鈴酸藥材將造成快速的腎小管間質纖維化及萎縮甚至造成泌尿道上皮細胞癌。

避免中藥材誤用及混用，就是確保中藥製劑的品質、療效及安全。落實中藥不良反應通報系統計畫，以建立更完善的用藥環境。藉由整理健保資料庫可了解馬兜鈴酸與腎病變、泌尿道癌之關聯，並可經由資料庫計算出超過多少劑量以上是有危害的，根據學者利用健保20萬抽樣歸人檔資料及全台灣所有末期腎病病人58,121人及泌尿道癌病人20,777人計算過去1997年到2002年之間發現，使用木通超過30g或防己超過60g會增加慢性腎病發生的危險；使用木通或防己超過60g將會增加腎臟衰竭的危險性，使用關木通超過60克或馬兜鈴酸超過150毫克中藥產品，增加泌尿道癌發生風險，並且有線性劑量反應關係。其他中藥不良反應若依此健保資料庫平台來分析則亦可檢驗各種中藥的安全性，進而研究因應之道。培訓具分辨藥材真偽、抽檢能力之專業人員並成立符合國際中藥高品質管理之認證實驗室，分別在各處做層層檢驗，如海關人員、衛生署、醫院、藥商、中藥局等以確保民眾健康。

關鍵字：馬兜鈴酸、不良反應

前 言

馬兜鈴酸類藥材既然做為藥物，即有其效用和毒副作用之處。馬兜鈴酸是馬兜鈴屬植物的萃取物，以前被用來治療蛇咬傷³、治療關節炎與痛風⁴，在德國廣泛使用，做為免疫抑制劑⁵。1993

年，Lancet雜誌由比利時醫師Vanherweghem等人發表，發現多位年輕女性因服用了含中草藥成分的減肥藥之後，出現了急速的腎臟功能惡化⁶，究其原因，發現一家減肥診所誤將含有馬兜鈴酸（一種已知的腎毒物）的中藥廣防己（*Aristolochia fanchi*）代替了原藥方中無毒的粉防己（*Stephania*

*聯絡人：游明謙，中山醫學大學附設醫院中西整合醫療科，台中市港路一段157號12樓之2，電話：0926941842，傳真：04-23248139，電子郵件信箱：yu7777c@yahoo.com.tw

tetrandra) 使用，結果先後造成一百零五例所謂「中草藥腎病」(Chinese herbs nephropathy, 簡稱 CHN)⁷。該國的所有病例(105例)都發生在誤用中草藥的同一家診所，這些減肥藥廣防己中含有「馬兜鈴酸」成份⁷，1994年 Vanhaelen 證實馬兜鈴酸乃是造成腎病變的罪魁禍首⁸，最後更名為馬兜鈴酸腎病變 (aristolochic acid nephropathy, 簡稱 AAN)。

歷年來發生誤用馬兜鈴科植物為中藥材所導致的各國腎病事件發生的個案數及發表時間如下表一所示⁹：

隨後幾年包括英國、加拿大、澳洲、德國和美國均相繼禁售。我國行政院衛生署已於2003年11月公告全面禁用下列含馬兜鈴酸的中藥材：「廣防己」、「青木香」、「關木通」、「馬兜鈴」、「天仙藤」等。

馬兜鈴酸腎病變，一開始時腎衰竭的症狀並不明顯，不會出現尿液減少或全身水腫的現象，蛋白尿也只是輕微，尿液檢查無明顯異常^{10,11}，半數以上病患血壓正常，但患者通常有嚴重貧血，與其他疾病引起的腎衰竭相比，馬兜鈴酸腎病變病患的貧血發生較早且較嚴重。所以此類患者通常是抽血時才意外發現腎功能異常，抑或等到尿毒素引發了噁心嘔吐、全身不適才來就診。而馬兜鈴酸最可怕的是，在服藥之後即使停藥，大部分病患腎功能損害仍會持續快速進展，服藥的時間愈長，累積劑量愈大，腎功能損壞也愈快¹²。其中有些人則面臨洗腎的命運，例如2003年的一篇病例報告曾提到，在臺北一患者服用含馬兜鈴酸的中藥複方龍膽瀉肝湯導致末期腎衰竭即是一例¹³。不當服用馬兜鈴酸藥物而發

生惡性腫瘤的比例也比較高¹⁴⁻¹⁶，Nortier, J.L. 在 “The New England Journal of Medicine” 發表的研究顯示，末期馬兜鈴酸腎病變患者發生泌尿上皮細胞癌的比率是比較高的^{9,17}。在發現泌尿道移型上皮細胞癌後，開刀拿下來的腎臟中，可測出 AA DNA adducts，其中發現最多的是 dA-AAI adduct。dA-AAI 的存在會形成更多的加合物，在 codon61 形成 AT->TA 的倒轉突變增加，活化 H-ras 基因，而導致癌症發生。除了比利時之外，在英、美、亞洲有服用馬兜鈴酸後產生腎病變及泌尿道惡性腫瘤，同時在泌尿道上皮組織中也偵測到 AA-DNA adduct¹⁸ 的案例，說明了馬兜鈴酸與泌尿道惡性腫瘤的關聯性。

造成腎臟惡化的原因除了慢性疾病(包括糖尿病、高血壓、心血管疾病)及有慢性腎臟病家族史之人控制不理想外，民眾不當用藥習慣也是原因之一，不可輕忽，例如服用非類固醇類抗炎藥物 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) 也會造成腎病，NSAID 的環氧合酶抑制劑會防止 PGE2 及 PGI2 的合成，而前列腺素可維持腎臟血流，特別是有血管收縮素存在於血液循環時。減少前列腺素的合成可能造成鈉與水的滯留，所以某些患者會出現水腫及高血鉀，在服用 NSAIDs 時也有較高比例產生間質性腎炎、急性腎衰竭、腎病症候群等^{19,20}，Huerta 等人研究結果顯示，使用 NSAIDs 類藥物的患者，發生急性腎衰竭風險是正常人的 3.2 倍²¹。但其使用劑量與方式在正常規範下無此疑慮，故仍被廣泛使用中。楊孝友在「台灣中醫藥從業人員腎臟危害流行病學研究」一文中指出，中藥從業人員可能因工作接觸或服用含馬兜鈴酸中藥暴露，增加罹患

表一 歷年各國發生誤用馬兜鈴科植物為中藥材所導致腎病之個案數及時間

國家	比利時	中國	台灣	日本	英國	法國	美國	西班牙	德國	韓國
案數	128	116	33	6	4	4	2	1	1	1
時間	1993	2001, 2004	2000-2001	2000	1999, 2002	1994, 1998	2000	1996	2000	2004

泌尿系統疾病之風險^{22,23}；在台灣，部分中草藥對成年人（未服止痛藥）慢性腎臟疾病具有關聯性²⁴，由此懷疑馬兜鈴酸藥材是造成臺灣高比例腎臟疾病的眾多原因之一。

草藥醫學（herbal medicine）漸漸受到世人重視，是各種另類療法中成長最快速的一類^{25,26}，其中來自華人的中醫藥醫學是使用最悠久且最普遍的一類草藥。在臺灣，中藥的使用相當普遍，不少臺灣人用藥觀念裡，人們認為中藥來自天然

無毒。隨著時代的進步，對於中藥所引發的各類中毒事件也隨著資訊發達而屢見不鮮，其中最為世人所談論的話題之一便是馬兜鈴酸造成的腎臟系統危害。從比利時醫師發現馬兜鈴酸問題之後，各國在這十多年間相繼禁用馬兜鈴酸中藥材，然而使用中藥最頻繁的華人世界該從禁用馬兜鈴酸中藥材事件中檢討反省是本文所要探討的。茲將歷年來誤用相關馬兜鈴酸藥材的發展及其研究成果列於表二中。

表二 誤用馬兜鈴酸藥材之發展及其研究成果表

公元	第一作者	期刊	內容
1993	Vanherweghem	<i>Lancet</i>	多位年輕女性因服用了含中草藥成分的減肥藥之後，出現了急速的腎臟功能惡化
1994	Vanhaelen	<i>Lancet</i>	證實馬兜鈴酸乃是造成腎病變的罪魁禍首
1994	Cosyns	<i>Lancet</i>	不當服用馬兜鈴酸藥物而發生惡性腫瘤的比例比較高
1994	×	×	加拿大、澳洲、德國、英國和比利時發布禁令禁售
1995	van Ypersele de Strihou	<i>Nephrol. Dial. Transplant.</i>	馬兜鈴酸腎病變，一開始時腎衰竭的症狀並不明顯，不會出現尿液減少或全身水腫的現象，蛋白尿也只是輕微，尿液檢查無明顯異常
1995	Kabanda	<i>Kidney Int.</i>	馬兜鈴酸在服藥之後即使停藥，大部分病患腎功能損害仍會持續快速進展，服藥的時間愈長，累積劑量愈大，腎功能損壞也愈快
1999	Cosyns	<i>Kidney Dis.</i>	說明馬兜鈴酸與泌尿道惡性腫瘤的關聯性
2000	Nortier	<i>N. Engl. J. Med.</i>	末期馬兜鈴酸腎病變患者發生泌尿上皮細胞癌的比率比較高
2000	×	×	美國發布禁令禁售
2003	陳能照	臺灣家庭醫學雜誌	臺北一患者服用含馬兜鈴酸的中藥複方龍膽瀉肝湯導致末期腎衰竭病例報告
2003	×	×	臺灣發布禁令禁售（廣防己、關木通、青木香、天仙藤、馬兜鈴）
2004	×	×	中國發布禁令禁售
2007	Guh	<i>Am. J. Kidney Dis.</i>	部分中草藥對成年人（未服止痛藥）慢性腎臟疾病具有關聯性
2009	賴銘南	<i>Nephrology (Carlton)</i>	使用木通超過30g或防己超過60g會增加慢性腎病發生的危險
2010	楊孝友	臺灣大學	中藥從業人員可能因工作接觸或服用含馬兜鈴酸中藥暴露，增加罹患泌尿系統疾病之風險
2010	賴銘南	<i>Am. J. Kidney Dis.</i>	使用木通或防己超過60g將會增加腎臟衰竭的危險性
2010	賴銘南	<i>J. Natl. Cancer Inst.</i>	使用關木通超過60克或馬兜鈴酸超過150毫克中藥產品，增加泌尿道癌發生風險，並且有線性劑量反應關係

誤用馬兜鈴科植物為中藥材之省思

I、其他常見易誤用之中藥材

中藥原料藥材均來自天然物，天然物產品之品質管理以源頭管理為首要。避免中藥材誤用及混用，就是確保中藥製劑的品質、療效及安全。誤用藥材情形除了馬兜鈴科植物（如廣防己、關木通等）之外，有部分常見易誤用藥材列舉整理如表三所示。

II、落實中草藥不良反應系統通報

隨著中藥臨床應用日趨普及，在實際使用過程中不斷發現中藥的某些不良反應，也讓民眾對中草藥的安全性產生質疑。由於中藥的藥理活性成份複雜，處方藥材變化大，再加上炮製方法各異，因此，如何全面客觀地評估中藥的不良反應與毒性作用，對中藥臨床應用及新藥開發研製十分重要。不僅西藥有一定比例的不良反應發生率，國人觀念中認為藥性溫和的中藥，亦有藥物不良反應情形發生。衛生署已於長庚紀念醫院中醫醫院成立「中藥不良反應通報中心」，建立全國性「中藥不良反應通報系統」，執行全國性中藥不良反應之通報，希望藉由專職單位負責中藥不良反應資料的收集、追蹤及確認，以期達到「合理用中藥，安全用中藥」的目標²⁷。各區中藥不良反應通報中心負責醫院和服務電話如表四所示，民眾若有藥品不良反應情形發生，可向居住所在各縣市衛生機關通報。

一般說來，藥物不良反應監測系統之主要功能最少有三種²⁷：

(I) **早期警告**：此為最基本之功能，尤其是短時間發生者。

(II) **不良反應之分析與評估**：在發現不良反應案件時，利用資料庫分析並建立診斷準則，找出可能機轉。另外可比較不同藥品間相對危險性，此

為利用流行病學之方法，以案例作分析，可找出同一種類不同藥品之不良反應產生機率之不同，或不同種類間之比較，藉此對藥品使用者提出警訊。

(III) **持續安全監測**：對於長期使用之藥品由於累積效應或遲發反應所產生之不良反應做持續監測，只要藥品上市一天，即持續予以監測。

III、加強研究健保資料庫之評估平台

全民健保自1995年開辦以來，民眾藉由自助互助及風險分攤的方式，獲得完整的醫療照護，藉由健保系統的整合，民眾在各健保合作醫院或診所看診記錄亦可從中統計分析出重要研究成果。國內於2003年十一月已禁止使用五種馬兜鈴酸藥材，但在之前這些藥材是有被當作處方給民眾使用的，在做相關研究時，不可能再讓患者服這類藥材後再做比較。1995年三月臺灣實施全民健保，超過96%以上的臺灣民眾加入全民健康保險²⁸，在2003年之前，藉由整理健保資料庫可了解馬兜鈴酸與腎病變之關聯，並可經由資料庫計算出超過多少劑量以上是有危害的，這是擁有健保資料庫的優勢。根據國內文獻報導，過去(2003年11月04日以前)有89.2~100%防己混誤用到廣防己，84%木通混誤用到關木通²⁹⁻³²，賴銘南等人利用健保20萬抽樣歸人檔資料及全台灣所有末期腎病病人58,121人及泌尿道癌病人20,777人計算過去1997年到2002年之間發現，使用木通超過30g或防己超過60g會增加慢性腎病發生的危險³³；使用木通或防己超過60g將會增加腎臟衰竭的危險性³⁴；使用關木通超過60克或馬兜鈴酸超過150毫克中藥產品，會增加泌尿道癌發生風險，並且有線性劑量反應關係³⁵（對於發生泌尿道癌的風險，每30克木通連續增量或每100毫克馬兜鈴酸的連續增量都呈現統計學有意義（ $P < 0.001$ ）的線性劑量反應關係）。可見由健保資料庫分析可獲知相關中藥是否安全。其他中藥不良

表三 常見易誤用藥材整理

藥材	來源	誤用品
何首烏	蓼科植物何首烏的乾燥塊根。	1.黃藥子 2.白首烏。
麝香	鹿科動物原麝，林麝或馬麝成熟雄性香囊中的乾燥分泌物。	1.人工麝香 2.假毛殼麝香
杜仲	杜仲科植物杜仲的乾燥樹皮。	1.本杜仲 2.赤杜仲 3.銀絲杜仲。
吳茱萸	芸香科植物吳茱萸之乾燥近成熟果實。	三楸苦，別名三叉苦、三腳蟹、細葉三刈葉。
車前子	車前科植物車前之乾燥成熟種子。	荊芥種子。
半夏	天南星科植物半夏之乾燥塊莖。	水半夏。
菟絲子	旋花科植物菟絲子的乾燥成熟種子。	1.南方菟絲子 2.紫蘇子。
三七	五加科植物三七的乾燥根。	1.虎杖 2.藤三七 3.菊三七。
女貞子	木犀科植物女貞的乾燥成熟果實。	1.日本女貞子 2.小蠟（小實女貞）。
川貝母	百合科植物川貝母、暗紫貝母、甘肅貝母、梭砂貝母的乾燥鱗莖。	1.浙貝母 2.平貝母 3.伊貝母。
五加皮	五加科植物細柱五加之乾燥根皮。	1.香加皮 2.地骨皮。
巴戟天	茜草科植物巴戟天的乾燥根。	1.羊角藤 2.恩施巴戟。
木香	菊科植物木香的乾燥根	1.川木香 2.土木香 3.青木香。
牛蒡子	菊科植物牛蒡之乾燥成熟果實。	芫薺子。
冬蟲夏草	麥角菌科真菌冬蟲夏草菌的子座和其寄主鱗翅目蝙蝠蛾的幼蟲所形成的乾燥蟲菌複合體。	草石蠶。
石菖蒲	天南星科植物石菖蒲之乾燥根莖。	1.水菖蒲 2.九節菖蒲。
沙苑蒺藜	豆科植物扁莖黃耆的乾燥種子。	1.紫雲英 2.豬屎豆 3.蒺藜。
防風	繖形科植物防風之乾燥根。	1.川防風 2.雲防風 3.濱防風 4.葛縷子。
厚朴	木蘭科植物厚朴或凹葉厚朴之乾燥幹皮、根皮及枝皮。	韓厚朴。
香附	莎草科植物莎草之乾燥根莖。	粗根莖莎草
枳實	芸香科植物酸橙及甜橙的乾燥幼果。	1.綠衣枳實 2.個青皮。
桑寄生	桑寄生植物桑寄生的乾燥帶葉莖枝。	1.紅花寄生 2.大葉桑寄生 3.槲寄生 4.楓寄生 5.柿寄生 6.桑枝。
浙貝母	百合科植物浙貝母的乾燥鱗莖。	1.平貝母 2.梭砂貝母。
梔子	茜草科植物梔子。	水梔子。
麥門冬	百合科植物麥門冬的塊根。	1.山麥冬 2.太子參 3.淡竹葉根。
蒲公英	菊科植物蒲公英或其他同屬植物的乾燥帶根全草。	1.兔兒菜 2.紫背草 3.刀傷草。

表四 各區中藥不良反應通報中心負責醫院和通報電話

全國或各區通報中心	醫 院	通報電話
全國通報中心	林口長庚紀念醫院	(03)3196200 ext. 2676
北區	台大醫院	(02)2370-1704
中區	台中榮民總醫院	(04)2359-2539
南區	高雄長庚紀念醫院	(07)732-8206
東區	花蓮慈濟醫院	(038)561-825 ext. 3297

反應若依此健保資料庫平台來分析則亦可檢驗各種中藥的安全性，進而研究因應之道。

IV、中藥材辨識機制、管控、人才培訓及實驗室認證

衛生署食品藥物管理局多年來除了先後出版「易混淆及誤用藥材之鑑別（I、II）」並連續舉辦有關中藥材正品及誤用品鑑別之講習課程以及對查驗登記時送驗原料中藥材的把關，加上各藥廠強化品管人員對中藥材真偽辨別能力，使得中藥材年度誤用率逐漸降低，中藥品質之提昇得到相當的成效。但國內相關專業檢驗中草藥單位或專業人員仍嫌不足，期望在各個相關單位能培訓具有此能力之人員，例如中醫藥委員會、海關、醫學中心、藥商、藥局等以加強藥材安全性把關。中藥有許多偽品，為了藥品的有效性、均一性、安全性，藥材是不能發生被誤用、混用的情形，以確保藥品之品質及療效，若誤用即可能發生嚴重危害。防己、木通應使用無馬兜鈴酸成分的品種，廣防己、關木通等具有馬兜鈴酸，應避免使用，其餘中藥如本文所提及之何首烏、麝香、杜仲、吳茱萸、車前子、半夏、菟絲子等等…也應重視基源，避免混用、誤用的情形發生。由中央到各級地方政府分層管理中藥事務，包括對藥材之基源鑑定、產地、生長環境、栽種與採收季節時間、品種、藥物加工、重金屬與農藥殘留、中藥經銷商等進行完善的監督管理，並且在各相關單位建立比ISO9000/14001等更嚴格的品質認證系統，符合ISO17025規範之實驗室認證來提升中藥品質管理。

結 論

中醫藥源自華人世界，現今使用最頻繁的也是東方世界，如台灣、韓國、中國、日本等，對於中藥的使用經驗也最多，藥物若有不良反應的

話，理論上當由這些國家先發現，但卻是歐美國家提出馬兜鈴酸造成腎病危害進而禁止使用的，這凸顯出東方國家對中藥安全之警覺性仍有待加強之處，藉由中藥不良反應通報系統的加強等可提高對中藥副作用的觀察。

由健保資料庫統計分析³³⁻³⁶亦可發現含馬兜鈴酸藥材與慢性腎病、末期腎病、腎衰竭、腎泌尿道癌有關聯，藉由加強研究健保資料庫評估平台亦可查出其他不良反應，進而找出改善之道。

成立國內相關檢驗中草藥單位，針對藥材真偽做抽檢，期望在各個相關單位能培訓具有此能力之人員並成立符合國際中藥高品質管理之認證實驗室，各藥廠品管人員加強對藥材之辨識能力及管控，以提升製藥品質及確保療效。

參考文獻

1. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am. J. Kidney Dis.*, 49:46-55, 2007.
2. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, Grimm R, Liu J, Louis T, Manning W, Matas A, McBean M, Murray A, St Peter W, Xue J, Fan Q, Guo H, Li S, Li S, Roberts T, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Johnson R, Sheets D, Forrest B, Berrini D, Constantini E, Everson S, Frederick P, Eggers P, Agodoa L; United States Renal Data System. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, 45:A5-7, S1-280, 2005.
3. H Rosenmund RT. Zur kenntnis der *Aristolochia*. *Pharm. Acta Helv.*, 18:243-61, 1943.

4. G Rucker CB. Aristolochic acid from *Aristolochia manshuriensis*. *Planta Med.*, 27:68-71, 1975.
5. Mose J. Weitere Untersuchungen uber die Wirkung der Aristolovhiasure. *Drug Res.*, 16:118-122, 1966.
6. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*, 341:387-391, 1993.
7. Depierreux M, Van Damme B, Vanden Houte K, Vanherweghem JL. Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs. *Am. J. Kidney Dis.*, 24:172-180, 1994.
8. Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet*, 343:174, 1994.
9. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.*, 74:158-169, 2008.
10. Chang CH, Wang YM, Yang AH, Chiang SS. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. *Am. J. Nephrol.*, 21:441-448, 2001.
11. Van Ypersele de Strihou C, Vanherweghem JL. The tragic paradigm of Chinese herbs nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 10:157-160, 1995.
12. Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernard A, Van Ypersele de Strihou C. Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. *Kidney Int.*, 48:1571-1576, 1995.
13. 陳能照、呂理哲，龍膽瀉肝湯致末期腎衰竭一病例報告，臺灣家庭醫學雜誌，13:143，2003。
14. 周哲毅、林博文，中藥馬兜鈴酸腎病變與腎泌尿道癌，腎臟與透析，16:109，2004。
15. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Van Cangh PJ, Van Ypersele de Strihou C. Urothelial malignancy in nephropathy due to Chinese herbs. *Lancet*, 344:188, 1994.
16. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, Van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, 33:1011-1017, 1999.
17. Nortier JL, Martinez, Marie-Carmen Muniz, Schmeiser, Heinz H, Arlt, Volker M, Bieler, Christian A, Petein, Michel, Depierreux, Michel F, De Pauw, Luc, Abramowicz, Daniel, Vereerstraeten, Pierre, Vanherweghem, Jean-Louis. Urothelial Carcinoma Associated with the Use of a Chinese Herb (*Aristolochia fangchi*). *N. Engl. J. Med.*, 342:1686-1692, 2000.
18. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, Van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, 33:1011-1017, 1999.
19. 邱欣怡編譯，最新圖解藥理學，合記圖書出版社，台北，p. 499，2009。
20. Rabb H, Colvin RB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2007. A 41-year-old man with abdominal pain and elevated serum creatinine. *N. Engl. J. Med.*, 357:1531-1541, 2007.
21. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am. J. Kidney Dis.*, 45:531-539, 2005.
22. 楊孝友，台灣中醫藥從業人員腎臟危害流行病學研究，臺灣大學職業醫學與工業衛生研

- 究所博士論文，2010。
23. 楊孝友、賴銘南，中草藥腎病變與馬兜鈴酸危害，*基層醫學*，21:221-224，2006。
 24. Guh JY, Chen HC, Tsai JF, Chuang LY. Herbal therapy is associated with the risk of CKD in adults not using analgesics in Taiwan. *Am. J. Kidney Dis.*, 49:626-633, 2007.
 25. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*, 280:1569-1575, 1998.
 26. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, Van Rompay MI, Walters EE, Wilkey SA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann. Intern. Med.*, 135:262-268, 2001.
 27. http://tcam.ccmp.gov.tw/meun_4_list.asp.
 28. Taiwan Yearbook 2004, Public Health. Health Insurance. Taipei, Taiwan. <http://www.gio.gov.tw/taiwan-website/5-gp/yearbook/2004/P243.htm#2>. 2004. Accessed June 27, 2009.
 29. 莊美淑、徐雅慧、張憲昌、林哲輝、廖俊亨，市售木通類藥材之鑑別，*藥物食品檢驗局調查研究年報*，20:104-119，2002。
 30. 徐雅慧、曾信雄、溫國慶，防己藥材中馬兜鈴酸分析方之建立與含量調查，*藥物食品檢驗局調查研究年報*，15:136-142，1997。
 31. 童承福、何玉玲、蔡輝彥、張永勳，台灣市售易誤用、混用中藥品種之調查，*中國醫藥學院雜誌*，8:35-46，1999。
 32. 鄧正賢，防己類藥材之品質評估及指標成分之分析方法研究，*中國醫藥學院中國藥學研究所博士論文*，pp. 75-77，2002。
 33. Lai MN, Lai JN, Chen PC, Tseng WL, Chen YY, Hwang JS, Wang JD. Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)*, 14:227-234, 2009.
 34. Lai MN, Lai JN, Chen PC, Hsieh SC, Hu FC, Wang JD. Risks of kidney failure associated with consumption of herbal products containing Mu Tong or Fangchi: a population-based case-control study. *Am. J. Kidney Dis.*, 55:507-518, 2010.
 35. Lai MN, Wang SM, Chen PC, Chen YY, Wang JD. Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 102:179-186, 2010.
 36. Hsieh SC, Lin IH, Tseng WL, Lee CH, Wang JD. Prescription profile of potentially aristolochic acid containing Chinese herbal products: an analysis of National Health Insurance data in Taiwan between 1997 and 2003. *Chin. Med.*, 3:13, 2008.

THE INTROSPECTION OF MISUSING *ARISTOLOCHIA* SPECIES HERBS AS MEDICINE

Chen-Kai Liao¹, Ya-Yin Chen^{2,3}, Ming-Nan Lai^{3,4}, Min-Chien Yu^{2,3,*}

¹*Department of Chinese Medicine, Taipei Hospital, Department of Health, Taipei, Taiwan*

²*Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan*

³*Faculty of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan*

⁴*Department of Statistics, Feng Chia University, Taichung, Taiwan*

(Received 05th July 2011, accepted 13th September 2011)

The incidence of end-stage renal disease (ESRD) in Taiwan is the highest in the world. The prevalence of clinically recognized chronic kidney disease (CKD) increased from 1.99% in 1996 to 9.83% in 2003. The prevalence of CKD in Taiwan are relatively high compared with other countries. Though many explanations exist, aristolochic acid (AA) content in Chinese herbal medicines remains one of the possible causes. Each Chinese herb usually includes various medicinal and toxic ingredients, and herbs of *Aristolochia* species contain aristolochic acid, which can cause severe damage of human bodies. Several developed countries have prohibited the import of *Aristolochia* species due to its serious adverse reactions in recent decades. Improper use of aristolochic acid-containing Chinese herbs may lead to rapid interstitial fibrosis, tubular atrophy, and even urothelial carcinoma.

To ensure the quality, efficacy and safety, it should avoid misusing Chinese herbal medicine. Implement the reporting system of adverse reactions of Chinese herbs can prove useful for improving drug safety. According to recent studies, aristolochic acid nephropathy and urinary tract carcinoma were found to be associated with increasing dose of AA. These studies were able to estimate risk dosages to renal disease or cancer by analyzing the database of National Health Insurance (NHI). The research revealed that the risk of chronic kidney disease was increased if someone had taken more than 30g of Mu Tong or over 60 g of Fang Chi, and the risk of renal failure was increased in patients who had taken 60 g of Mu Tong and Fang Chi. In addition, people having taken more than 60 g of Mu Tong or more than 150 mg of AA were associated with an increased risk of urinary tract cancer with dose-dependent relationships.

We can now examine the safety of every kind of Chinese herbs through the NHI database to determine proper usage and take necessary action to meet safety guidelines. In order to guarantee public health and safety, we must have a trained professional staff and well-established laboratories in the Taiwan government, hospitals and Chinese medicine pharmacies that meet international criteria.

Key words: aristolochic acid, adverse reaction

*Correspondence to: Min-Chien Yu, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, 12F.-2, No. 157, Sec. 1, Taichung Port Rd., North Dist., Taichung City 404, Taiwan, Tel: +886-926941842, Fax: +886-4-23248139, E-mail: yu7777c@yahoo.com.tw