

Chinese Herbal Medicine Induced Nephrotoxicity

Nattawadee Mekkongphai, Suthiya Anumas

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand

Abstract

For centuries, Chinese herbal medicine has been used for various purposes, including treating several diseases, aiding in weight reduction, and as food ingredients. The enduring belief is that natural products are safer than modern drugs containing synthetic chemicals. Alternative medicine remains widespread in Thailand today. However, herbs containing compounds like aristolochic acid, other plant alkaloids, and additives from manufacturing processes can cause renal failure. Due to the underreporting of adverse effects, Chinese herbal medicine is often used without caution and with little awareness of potential risks. Renal failure from these herbs can result from mechanisms such as Smad signaling, p53-mediated signaling, and the action of organic anion transporters, leading to apoptosis, fibrosis, and tubular atrophy in the kidneys. Several studies have found that using steroids to treat patients with renal failure caused by Chinese herbal medicines can help slow the progression of kidney failure and reduce the need for renal replacement therapy.

Keywords: Balkan endemic nephropathy; BEN; OAT; interstitial fibrosis; kidney failure; chronic kidney disease; CKD

Corresponding author: Nattawadee Mekkongphai

Email: nattawadee1379@gmail.com

Received: 6 June 2024; **Revised:** 17 July 2024; **Accepted:** 22 July 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ยาสมุนไพรจีนกับการเกิดพิษไต

ณัฐวดี มกกงไผ่, สุทธิยา อนุมาศ

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

ยาสมุนไพรจีนได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ มาหลายร้อยปี ไม่ว่าจะเป็นในด้านยารักษาโรค รวมถึงยาลดน้ำหนัก หรือถูกเจือปนมากับวัตถุดิบในการประกอบอาหาร ซึ่งในปัจจุบันการแพทย์ทางเลือกในประเทศไทยเริ่มแพร่หลายและเป็นที่นิยมมากขึ้น โดยส่วนหนึ่งมาจากความเชื่อสมัยโบราณที่เชื่อว่าผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากธรรมชาติน่าจะมีความปลอดภัยมากกว่ายาแผนปัจจุบันที่มีสารเคมีเป็นส่วนประกอบ เป็นที่ทราบกันดีว่าสมุนไพรบางชนิดมีสารประกอบที่เป็นพิษกับไต เช่น กรดเอริสโทโลคิก (Aristolochic Acid ; AA) และสารประกอบอัลคาลอยด์จากพืชอื่น ๆ รวมถึงสารเจือปนจากกระบวนการผลิต โดยไตวายเกิดได้จากหลายกลไก เช่น ผ่านทาง Smad signaling, p53 mediated signaling หรือ organic anion transporter ทำให้เกิดการตายของเซลล์ และเกิดเป็นพังผืดที่เนื้อไต สุดท้ายท่อไตฝ่อตัวลงจนเกิดภาวะไตวายตามมา จากหลายการศึกษาพบว่าการใช้สเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายจากการรับประทานยาสมุนไพรจีน สามารถช่วยชะลอความเสื่อมของไตลงได้ จึงทำให้ลดการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาสเตียรอยด์ แต่เนื่องจากการมีรายงานผลข้างเคียงที่น้อยกว่าความเป็นจริงทำให้เกิดความเข้าใจผิดว่าสมุนไพรเหล่านี้เกิดผลข้างเคียงน้อย จึงมีการใช้สมุนไพรกันอย่างแพร่หลายโดยขาดความระมัดระวัง และการตระหนักถึงผลข้างเคียง

คำสำคัญ: ยาสมุนไพร; ไตวาย; ไตเสื่อม; โรคไตเรื้อรัง

บทนำ

ยาสมุนไพรจีนและ Balkan endemic nephropathy (BEN) เป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากการอักเสบของท่อไต และเนื้อไตส่วน interstitium เรื้อรัง ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ โดยที่ Chinese herb nephropathy (CHN) และ BEN นั้นสัมพันธ์กับการได้รับกรดเอริสโทโลคิก ซึ่งมีผลต่อการเกิดพิษที่ไต และเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ พบอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในแถบเอเชียและคาบสมุทร Balkan เนื่องจากทางแถบเอเชียมีการใช้ยาสมุนไพรจีนแผนโบราณซึ่งเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย และการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ทำมาจากธรรมชาติเป็นปริมาณมาก โดยยาสมุนไพรที่นำมาใช้มีกรดเอริสโทโลคิก (Aristolochia species) เป็นส่วนประกอบ นำมาสู่การเกิดภาวะไตวายจากการใช้กรดเอริสโทโลคิก (Aristolochic acid -induced nephropathy; AAN) ส่วนแถบคาบสมุทร Balkan ที่ได้รับกรดเอริสโทโลคิก ได้รับการยอมรับว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า BEN ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการ

รับประทานอาหารที่ทำจากแป้งสาลีที่ปนเปื้อนกรดเอริสโทโลคิก อย่างไรก็ตามสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Food and Drug Administration; FDA), European Medicines Agency (EMA) และ International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้ออกมาเตือนและห้ามใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิกแล้ว¹

อุบัติการณ์การเกิด AAN

AAN เป็นสาเหตุของการอักเสบของเนื้อไตส่วน interstitium นำไปสู่การเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (End stage kidney disease; ESKD) และมะเร็งทางเดินปัสสาวะ โดยอุบัติการณ์ที่แท้จริงของการเกิด AAN ยังไม่ทราบตัวเลขที่แน่ชัด²

ระบาดวิทยาของ CHN และ AAN

มีรายงานการระบาดครั้งแรกของ AAN ที่ประเทศเบลเยียม

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ณัฐวดี มกกงไผ่

อีเมล: nattawadee1379@gmail.com

รับบทความ: 6 มิถุนายน 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 17 กรกฎาคม 2567; รับผิดชอบ: 22 กรกฎาคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ในปี ค.ศ. 1990 เนื่องจากมีผู้ป่วยหญิงอายุน้อยหลายรายมาด้วยอาการไตวาย ทั้งหมดมีประวัติรับประทานยาลดน้ำหนักซึ่งมาในรูปแบบของยาสมุนไพรจีน โดยส่วนประกอบของยาลดน้ำหนักประกอบด้วยสารที่สกัดมาจากสมุนไพรจีน 2 ชนิด คือ *Stephania tetrandra* และ *Magnolia officinalis* ที่มีกรดเอริสโทโลคิกเป็นส่วนประกอบ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อไตส่วน interstitium นำมาสู่การเกิดภาวะไตเรื้อรัง และกลายเป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะในภายหลัง² นอกจากนี้ยังมีรายงานเพิ่มเติมจากประเทศไต้หวันและประเทศจีนที่พบภาวะ chronic tubulointerstitial renal disease ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่สัมพันธ์กับการรับประทานยาสมุนไพรจีนที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิกเช่นเดียวกัน³ จนกระทั่งถึงปี ค.ศ.1998 พบว่ามีรายงานมากกว่า 100 รายที่เกิด CHN ที่ทำให้เกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย²

ช่วงระยะเวลาที่มีการนำสมุนไพรจีนมาเป็นส่วนประกอบของยาลดน้ำหนักพบว่า มีการเกิดภาวะไตวายจากการมีพังผืดเกาะที่เนื้อไตบริเวณ interstitium เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จึงได้มีการนำยาลดน้ำหนักไปวิเคราะห์สารทางพิษวิทยาพบว่า มีส่วนประกอบของ *Stephania tetrandra* (Han Fang Ji) แต่บางที่จะถูกเรียกว่า *Aristolochia fangchi* (Guang Fang Ji) ซึ่งสารทั้งสองชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่ม Fang Ji เช่นเดียวกัน และมีชื่อทางภาษาจีนเหมือนกันคือ Pin Yin¹ โดยจากการวิเคราะห์สารพบว่า *Stephania tetrandra* มีกรดเอริสโทโลคิกเป็นส่วนประกอบประมาณ 0.65 ± 0.56 มิลลิกรัมต่อ 1 กรัมของผงแห้งที่ใช้เป็นยาลดน้ำหนัก²

ในประเทศจีนได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 8 ราย หลังจากได้รับยาสมุนไพรชื่อ Guanmutong (*Aristolochia manshuriensis* Kom) ซึ่งมีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิก นำมาใช้ในการรักษาโรคทางเดินปัสสาวะและโรคหัวใจ และในปี ค.ศ. 2001 ที่ประเทศจีนพบผู้ป่วยที่รับประทานยาบำรุงตับชื่อ Longdan Xieganwan มีส่วนประกอบของ *Caulis Aristolochia Manshuriensis* ทำให้เกิด AAN²

รายงานจากประเทศอินเดียพบผู้ป่วยจำนวน 2,028 ราย มีภาวะไตเรื้อรังโดยเกิดจากเนื้อไตอักเสบ เป็นสาเหตุที่พบได้มากที่สุดถึงร้อยละ 27.8 ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น AAN โดยสาเหตุเกิดจากการรับประทานยาแผนโบราณของอินเดีย ได้แก่ *Aristolochia bracteata*, *Aristolochia tagala* และ *Aristolochia indica* ซึ่งเป็นยาที่ทำมาจากกรดเอริสโทโลคิก จึงช่วยยืนยันสาเหตุของการเกิด AAN ได้²

เห็นได้ว่าทางแถบเอเชียได้รับรายงานผู้ป่วย AAN สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการใช้ยาแผนโบราณที่ทำมาจากยาสมุนไพรจีน เนื่องจากความเชื่อของคนเอเชียส่วนมากที่นิยมใช้ยาสมุนไพรจีนโบราณ เพราะเชื่อว่ายาทำมาจากผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ จึงน่าจะมีความปลอดภัยมากกว่ายาทางตะวันตก¹

หลังจากมีการรายงานผู้ป่วยรายแรกที่ประเทศเบลเยียม และต่อมาถึงแม้จะมีการถอนยาที่ทำมาจากกรดเอริสโทโลคิกออกจากตลาดที่ประเทศเบลเยียมแล้วก็ตาม แต่ก็ยังมีการรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจากกรดเอริสโทโลคิกมากกว่า 100 ราย โดยถูกระบุในปี ค.ศ. 1988 และพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายตามมา ในระยะเวลาต่อมาจึงมีรายงานผู้ป่วยจากทั่วโลกที่รับประทานยาที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิก เช่น ประเทศสเปนพบผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรังในผู้ชายที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนประกอบของมินท์ และ *Aristolochia pistolochia* และประเทศฝรั่งเศสพบผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการเหมือนกัน คือ เกิดภาวะไตวายหลังจากรับประทานยาลดน้ำหนัก ต่อมาปี ค.ศ. 1999 Lord และคณะจากประเทศอังกฤษได้รายงานผู้ป่วย 2 รายที่ถูกวินิจฉัยเป็นภาวะไตวาย AAN สาเหตุเกิดจากการรับประทานยาสมุนไพรจีน เพื่อใช้ในการรักษาโรคผิวหนังอักเสบ¹ นอกจากนี้ยังมีการนำยามาใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ข้ออักเสบรูมาตอยด์ และบรรเทาอาการปวดต่าง ๆ ทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากกรดเอริสโทโลคิกมากยิ่งขึ้น²

ระบาดวิทยาของ BEN และ AAN

ถูกพบครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1950 โดยพบว่ากลุ่มคนที่อาศัยอยู่ในหมู่บ้านเกษตรกรรมเขตชนบท ที่ตั้งอยู่ใกล้ลุ่มแม่น้ำดานูบ มีความผิดปกติทางไตคือ เกิดภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง โดยคาดการณ์กันว่าประชากรประมาณ 100,000 คนมีความเสี่ยงต่อการเกิด BEN ในขณะที่ 25,000 คนได้พัฒนาต่อจนเกิดโรคไตตามมา โดยความชุกสูงสุดอยู่ในประเทศเซอร์เบีย บัลแกเรีย โรมาเนีย บอสเนีย และโครเอเชีย⁴

ต่อมาในปี ค.ศ. 1970 Ivic และคณะได้อธิบายทฤษฎีการเกิด BEN และ AAN ไว้ว่า เกิดจากการรับประทานขนมปังที่ทำจากแป้งสาลีที่ปนเปื้อนเมล็ดพันธุ์ของ *Aristolochia clematidis* ในช่วงฤดูเก็บเกี่ยวทำให้เกิด BEN ตามมา⁴

โดย BEN ถูกอธิบายว่าเป็นโรคที่เกิดกับคนในครัวเรือนเดียวกัน และค่อย ๆ พัฒนาเป็นโรคไตอย่างช้า ๆ จนกลายเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยอาการของ BEN ไม่จำเพาะเจาะจง อาจจะมีอาการอ่อนแรง ปวดหลัง มีภาวะโลหิตจาง ที่สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง ลักษณะของพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตคือ พบท่อไตฝ่อตัวลงร่วมกับมีการลดลงของจำนวนเซลล์ และเกิดเป็นพังผืดที่บริเวณเนื้อไตชั้นนอก และผลอัลตราซาวด์พบว่าไตมีขนาดเล็กลง สุดท้ายลักษณะที่สำคัญสุดของ BEN คือ สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะส่วนบน (upper urothelial cancer; UUC) คือ บริเวณกรวยไต (renal pelvis) และท่อไต (ureter) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วย BEN¹

ในปี ค.ศ. 1994 Cosyns และคณะจากประเทศเบลเยียม มีรายงานเรื่อง CHN ซึ่งมีลักษณะของการเกิดโรคทางไตคล้ายคลึงกับ BEN โดยเกิดพังผืดที่เนื้อไตร่วมกับมีการลดลงของเซลล์จากด้านนอกเข้าสู่ด้านในของบริเวณเนื้อไตชั้นนอก ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของทั้ง CHN และ BEN² โดยสรุปสาเหตุของ CHN และ BEN ทั้งสองอย่างมีการดื้อต่อโรคไตเป็นองค์ประกอบ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง และเกิดไตเรื้อรังตามมาได้เช่นเดียวกัน ในปี ค.ศ. 2001 จึงมีการเปลี่ยนชื่อเรียกจาก CHN เป็น AAN แทน⁵

กลไกการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังและมะเร็งทางเดินปัสสาวะ

เชื่อว่าเกิดจากการดื้อต่อโรคไตสามารถกระตุ้น Smad signaling ที่ส่งผลต่อ mediated epithelial-mesenchymal transition และเกิดเป็นพังผืดที่ไต โดยกลไกการเกิดพังผืดนั้นผ่านทาง growth factor beta dependent และ JNK/MAP kinase-dependent โดยจะไปยับยั้งการทำงานของ JNK และ Smad3 ทำให้เกิดการกระตุ้นคอลลาเจนแมทริกซ์ตามมานอกจากนี้ยังมีการวิจัยในหนูทดลองพบว่า กรดเอริสโทโลคิกทำให้เกิดการตายของเซลล์อีพิเธลิเยที่บริเวณท่อไตผ่านทาง p53 mediated signaling ทำให้เกิดกระบวนการ dephosphorylation ของ STAT3 และเกิดภาวะไตวายตามมา⁶ (รูปที่ 1)

อีกหนึ่งกลไกที่ทำให้เกิดไตวายคือ Nitrophenanthrene carboxylic acids เป็นโครงสร้างหลักของกรดเอริสโทโลคิกที่ถูกสกัดมาจากพืชตระกูล Aristolochia โดยมีหลายเอนไซม์ที่นำมา metabolize AAI (Aristolochic acids I) และ AAI (Aristolochic acids II) เป็น cyclic N-acylnitrenium ion จากนั้นเกิดเป็นประจุบวก ทำให้เกิดการจับกันของหมู่กรดอะมิโนของพิวรีนเบส เกิดเป็นดีเอ็นเอแอดดักต์ (DNA adducts) คือกลไกของสารเคมีที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนส์ เกิดจากการที่สารเคมีจับกับนิวคลีโอไทด์บนสายดีเอ็นเอ นิวคลีโอไทด์หลักๆ ได้แก่ 7-deoxyguanosine-N2-yl aristolactam II (dA-AAI) และ 7-deoxyadenosine-N6-yl aristolactam II (dA-AAII) นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ที่พบในตับและไตของมนุษย์ คือ NAD(P)H/quinone oxidoreductase และ xanthine oxidase ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

ในการกระตุ้น AAI (activation AAI) ทำให้เกิด DNA adducts และผลจาก DNA adducts ทำให้ท่อไตส่วนต้นฝ่อตัวลง จนในที่สุดเกิดการตายของเซลล์ตามมา โดยมีปัจจัยการกระตุ้นอื่น ๆ ได้แก่ ยา การสูบบุหรี่ สารเคมี และพันธุกรรม ที่ส่งผลต่อการแสดงออกของยีนส์ และการออกฤทธิ์ของเอนไซม์²

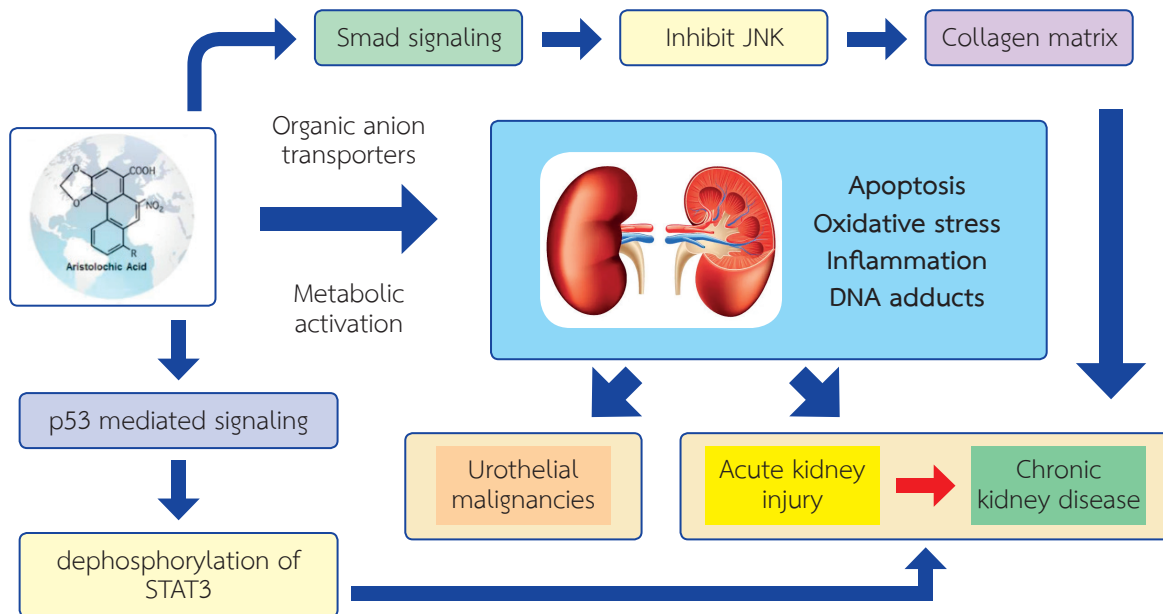
มีการทดลองในหนูพบว่า หลังจากเกิด DNA adducts ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ AT-TA transversion โดยที่การกลายพันธุ์เกิดขึ้นได้มากที่สุดที่ตำแหน่ง codon 61 ของ H-ras protooncogene ซึ่งทำให้เกิดเป็นมะเร็งตามมา²

Cosyns และคณะยังได้กล่าวถึงการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะว่าสัมพันธ์กับการแสดงออกที่มากเกินไปของยีนส์ p53 ซึ่งเป็นยีนส์ที่ต้านการเกิดมะเร็ง เนื่องจากมีการสะสมของ Aristolochia fanchi มีการดื้อต่อโรคไตเป็นส่วนประกอบ จึงนำไปสู่การกลายพันธุ์เป็นมะเร็งและสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายในผู้ป่วยที่รับประทานยาสมุนไพรจีน⁷

AA ยังมีการรายงานว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์อีพิเธลิเยที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular epithelial cell; PTEC) โดยกลไกการทำงานของ PI3K/Akt signaling pathway และลดการแสดงออกของ Bcl-xL ซึ่งเป็นโปรตีนที่ยับยั้งการตายของเซลล์ นอกจากนี้ AA ยังส่งผลต่อเซลล์เยื่ออุทไธของหนูทดลอง (Normal Rat Kidney-52E; NRK-52E) โดยกระตุ้นผ่าน mitochondrial/caspase apoptotic pathway ทำให้เซลล์ตายมากขึ้น⁸

บทบาทของ organic anion transporter (OAT) กับความเป็นพิษต่อไตจากการได้รับกรดเอริสโทโลคิก

ในกระแสเลือดจะพบว่ากรดเอริสโทโลคิกจับอยู่กับแอลบูมิน และจะมีการเคลื่อนผ่าน basolateral membrane ของเซลล์ท่อไตส่วนต้นผ่านทาง OAT1, OAT2, OAT3 จากนั้นกรดเอริสโทโลคิกจะจับกับ DNA ในรูปของ DNA adducts โดยกรดเอริสโทโลคิกจะถูกหลั่งออกมาจาก apical membrane และขับออกผ่านทาง OAT4, MRP2 และ MRP4 จึงสามารถตรวจพบกรดเอริสโทโลคิกได้ในปัสสาวะ¹



รูปที่ 1 แสดงการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) และโรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease) ร่วมกับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะหลังจากได้รับกรดเอริสโทโลคิก

ดัดแปลงจาก Jadot I, Declèves A-E, Nortier J, Caron N. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017; 18(2). และ Chung ACK, Lan HY. Molecular Mechanisms of TGF- β Signaling in Renal Fibrosis. *Current Pathobiology Reports*. 2013;1(4):291-9.

ความผิดปกติในร่างกายหลังได้รับกรดเอริสโทโลคิก

ภาวะความเป็นพิษต่อไต

ลักษณะการดำเนินโรคไตวายจะเป็นไปอย่างช้า ๆ พบการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต มีภาวะโลหิตจาง ค่าซีรั่มครีเอตินินเพิ่มขึ้น พบเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้เล็กน้อย พบโปรตีนในปัสสาวะได้แต่มีน้อยกว่า 1.5 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง⁹ จนกลายเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้ายตามมา ซึ่งเกิดประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย AAN นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของ low molecular weight protein ในปัสสาวะ ได้แก่ β 2-microglobulin, Cystatin C, Clara cell protein, Retinal-binding protein และ α -microglobulin ส่วน neutral endopeptidase เป็นเอนไซม์อยู่ที่ brush border ของท่อไตส่วนต้น เป็นตัวบ่งชี้ของความรุนแรงของโรคไต ทำได้โดยตรวจสอบ neutral endopeptidase ทางปัสสาวะ ซึ่งพบว่าจะลดลงในผู้ป่วย AAN ที่มีภาวะไตวายและไม่ถูกพบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เนื่องจากการสูญเสีย brush border ที่บริเวณท่อไตส่วนต้นไปเกือบหมดแล้ว¹

การเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ

พบว่ามีความสัมพันธ์กับการได้รับกรดเอริสโทโลคิก และเกิดความผิดปกติของท่อทางเดินปัสสาวะ มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1994 โดย Cosyns และคณะพบลักษณะเซลล์ที่ผิดปกติ (atypical hyperplasia) ของท่อทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วย

ชาวเบลเยียมที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น CHN/AAN พบว่ามีการกลายพันธุ์เป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะส่วนบน¹ และในช่วงเวลาเดียวกันมีการรายงานผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะ ซึ่งสัมพันธ์กับการได้รับกรดเอริสโทโลคิก ซึ่งร้อยละ 40-45 ของผู้ป่วย CHN/AAN พบว่ามี high grade transitional cell carcinoma โดยส่วนมากเกิดที่ทางเดินปัสสาวะส่วนบน และปริมาณสาร Stephania (Aristolochia) ที่ได้รับจากการรับประทานสะสมอยู่ในร่างกาย จึงเป็นความเสี่ยงที่สำคัญของการกลายเป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะ²

ปริมาณสะสมของกรดเอริสโทโลคิกจากการรับประทานที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ คือมากกว่า 200 กรัม¹⁰ และพบว่า BEN สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะส่วนบนด้วยเช่นกัน อัตราการเสียชีวิตมากขึ้นถึง 55 เท่าในถิ่นที่มีอุบัติการณ์สูงของโครเอเชีย¹

หลังจากที่มีรายงานเกี่ยวกับ AAN และมะเร็งทางเดินปัสสาวะ FDA ได้เตือนถึงสมาคมอุตสาหกรรมรวมถึงผู้บริโภคเกี่ยวกับความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ และอาหารเสริมที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลคิก และปี ค.ศ. 2002 FDA ได้ออกมาระงับการจำหน่ายผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่ทำมาจากกรดเอริสโทโลคิกทั้งหมดแล้ว

จุลพยาธิวิทยา

การตรวจด้วยตาเปล่าจะพบลักษณะท่อไตฝ่อตัวลงร่วมกับความขรุขระของขอบไต การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบลักษณะเด่นคือ มีพังผืดที่บริเวณเนื้อไตส่วน interstitium เป็นบริเวณกว้างร่วมกับมีท่อไตฝ่อตัวลง และไม่พบท่อไตที่ชั้นนอกของเนื้อไตส่วนนอก ร่วมกับพบการหดตัวของหลอดเลือดขนาดเล็ก (capillaries) และพบการเหี่ยวย่นบริเวณ basement membrane สุดท้ายจะพบว่าผนังของ endothelial หนาตัวขึ้นใน interlobar และการขาดเลือดไปเลี้ยงของเส้นเลือดเลี้ยงไตขาเข้า (afferent arteriole) จนทำให้การดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ภายในระยะเวลาไม่กี่เดือน จนสุดท้ายต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต¹ ผลพยาธิวิทยาที่สงสัย CHN มีลักษณะคล้ายคลึงกับ BEN โดยพบว่าทั้ง CHN และ BEN มีการกระจายตัวของเซลล์เป็นตุ่มการหลักของการเกิดภาวะไตวายเช่นเดียวกัน²

ความแตกต่างระหว่าง AAN และ ภาวะไตวายจากการใช้ยาระงับอาการปวด

ความแตกต่างระหว่าง AAN และภาวะไตวายจากการใช้ยาระงับอาการปวด ได้สรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบระหว่าง Aristolochic acid nephropathy และ Analgesic nephropathy

	Aristolochic acid nephropathy		Analgesic nephropathy
	CHN	BEN	
สาเหตุ	กรดเอริสโทโลจิก		กลุ่มยาแก้ปวด
ระยะเวลาเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย	6 เดือนถึง 2 ปี	มากกว่า 20 ปี	มากกว่า 10-15 ปี
ผลอัลตราซาวด์ไต	Shrunkен, irregular contours, no calcifications	Shrunkен, smooth surface, no calcification	Shrunkен, irregular contours, papillary necrosis, calcification
พยาธิวิทยา			
• Cellular infiltration	+	+	++
• Fibrosis	++	++	++
• Atrophy	++	+++	++
มะเร็งทางเดินปัสสาวะ	เกิดที่ส่วนบน	เกิดที่ส่วนบน	+

ดัดแปลงมาจาก De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. Kidney Int. 2012;81(6):513-5.

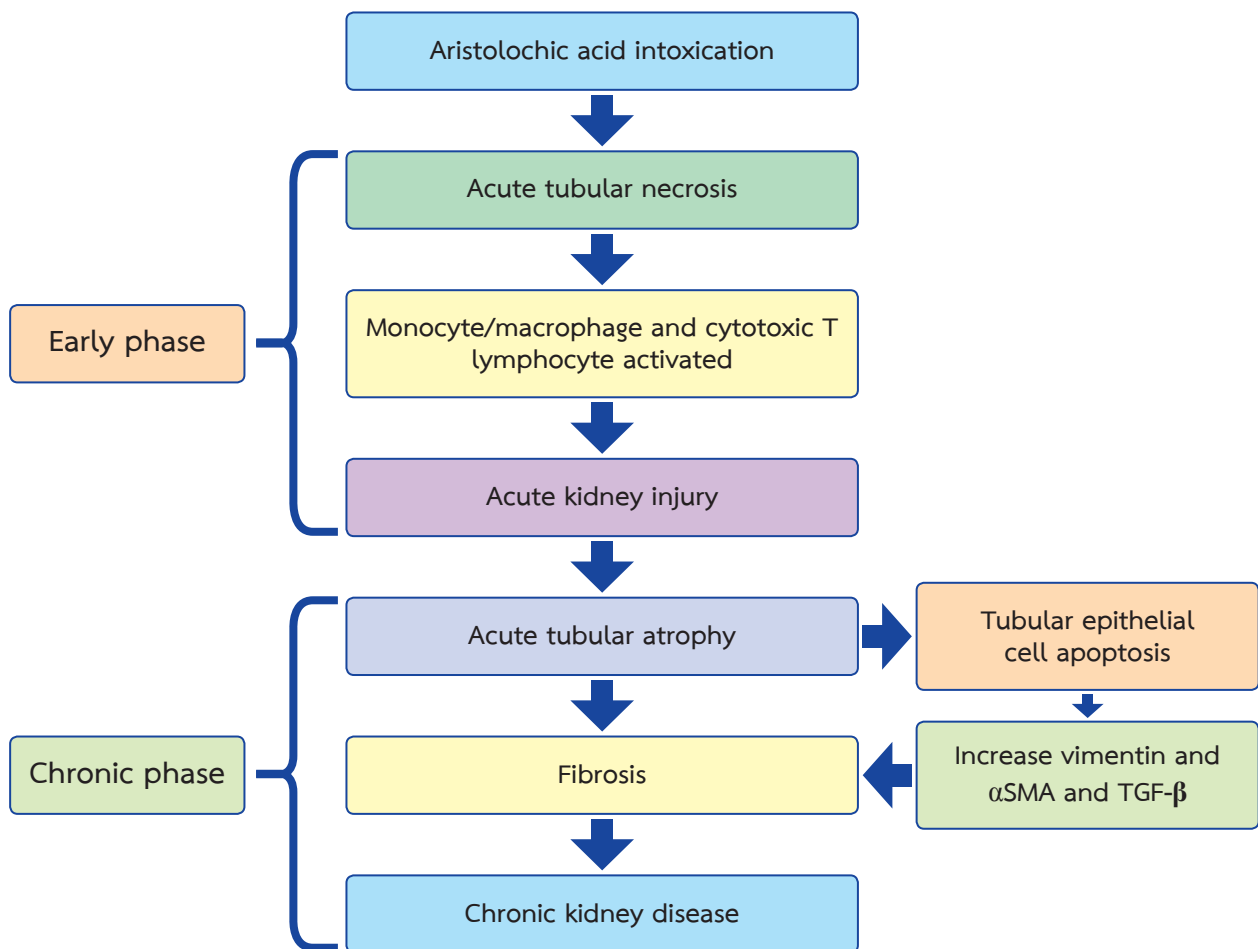
การวินิจฉัยภาวะไตวายจากการได้รับกรดเอริสโทโลจิก

การวินิจฉัยภาวะไตวายจากการได้รับกรดเอริสโทโลจิกต้องมือน้อย 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ ผลพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อไตพบลักษณะของพังผืดที่เนื้อไตบริเวณ corticomedullary ประวัติการรับประทานยาสมุนไพรที่มีส่วนประกอบของกรดเอริสโทโลจิก และมีการแสดงออกของ AA-DNA adducts หรือพบการกลายพันธุ์ของ A:T เป็น T:A transversion ของยีนส์ p53 ที่ไต หรือที่มะเร็งทางเดินปัสสาวะ¹

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของการเปลี่ยนแปลงจากไตวายเฉียบพลันเป็นไตเรื้อรัง

ระยะแรกจะพบว่ามี การตายของเซลล์โดยพยาธิสภาพเกิด

ที่ท่อไต จากนั้นจะมีการกระตุ้น monocyte/macrophage ตามด้วย cytotoxic T lymphocytes ส่งผลให้เกิดไตวายเฉียบพลัน ต่อมาจะเป็นช่วงระยะเรื้อรังจะพบการฝ่อตัวของท่อไตอย่างต่อเนื่อง และมีการตายของเซลล์อีพิทีเลียมที่บริเวณท่อไต จนเกิดการสะสมของ vimentin และ αSMA-positive cells ทำให้เกิดการแสดงออกของ TGF-β ในบริเวณเนื้อไตส่วน interstitium ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของไฟโบรบลาส และจะเกิดการกระตุ้นเป็นไมโอไฟโบรบลาส ทำให้มีคอลลาเจนมาเกาะจนเกิดเป็นพังผืดที่ไต เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไตเสื่อมเรื้อรังตามมา¹¹ (รูปที่ 2 และ ตารางที่ 2)



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาจากไตวายเฉียบพลันเป็นไตเรื้อรัง

ดัดแปลงมาจาก Baudoux T, Jadot I, Declèves AE, Antoine MH, Colet JM, Botton O, et al. *Experimental Aristolochic Acid Nephropathy: A Relevant Model to Study AKI-to-CKD Transition*. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:822870.

ในระยะแรกจะมีการปล่อยสารที่ทำปฏิกิริยาซึ่งมีการอักเสบของร่างกาย (inflammatory cytokine) เข้าสู่บริเวณเนื้อไตส่วน interstitium ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ MCP-1 วันที่ 7 และ IL-1α

วันที่ 10 ในปัสสาวะ ส่วนในระยะเรื้อรังที่เกิดพังผืดและการฝ่อตัวของท่อไตไปแล้ว การตรวจปัสสาวะวันที่ 35 จะพบว่ามี IL-1α, TNF-α, IFN-γ, MCP-1, IL-4 และ TGFβ เพิ่มขึ้น¹

ตารางที่ 2 การเกิดโรคไตหลังจากได้รับกรดเฮริสโทโลคิก

	การได้รับกรดเฮริสโทโลคิก	การพัฒนาเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	โอกาสเกิดมะเร็ง
ไตเรื้อรัง	ได้รับเป็นเวลานาน ปริมาณน้อยต่อวัน	< 2 ปี	สูง
ไตวายเฉียบพลัน	ได้ช่วงเวลาสั้นๆ ปริมาณมากต่อวัน	1-7 ปี	ปานกลาง

ดัดแปลงมาจาก Luciano RL, Perazella MA. *Aristolochic Acid Nephropathy: Epidemiology, Clinical Presentation, and Treatment*. *Drug Safety*. 2015;38(1):55-64.

การรักษา

ในปี ค.ศ.1990 เริ่มมีรายงานการใช้สเตียรอยด์ ในการรักษาผู้ป่วย AAN ที่เริ่มมีอาการไตวาย พบว่าสามารถช่วยชะลอการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับสเตียรอยด์¹² ต่อมาในปี ค.ศ.1996 มีการศึกษาของ Vanherweghem JL และคณะ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AAN จากผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบว่าพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในเนื้อไตสัมพันธ์กับปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน จึงมีการศึกษาขนาดเล็กโดยใช้สเตียรอยด์ในการรักษา งานวิจัยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AAN ร่วมกับมีไตเรื้อรังจำนวน 35 ราย โดยค่าพื้นฐานของซีรัมครีเอตินินก่อนเริ่มรักษาอยู่ช่วง 1.8-3.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (มก./ดล.) และมีค่าการทำงานของไตมากกว่า 20 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์จำนวน 12 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์จำนวน 23 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (มก./กก.) เป็นระยะเวลา 1 เดือน จากนั้นลดสเตียรอยด์ทีละ 0.1 มก./กก. โดยมีการปรับขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ สามารถชะลอการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ โดยติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี หลังจากเริ่มรักษา มีผู้ป่วยเพียงแค่ 2 รายเท่านั้นจากทั้งสิ้น 12 รายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต และกลุ่มที่ไม่ได้สเตียรอยด์พบว่า มีผู้ป่วย 16 รายจากทั้งสิ้น 23 รายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต หลังจากติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 8 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้สเตียรอยด์ยังคงช่วยชะลอการเกิดภาวะไตวายได้¹³

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Dong Hong Ma และคณะ ทำที่ประเทศจีนในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 43 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AAN โดยทำการเก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998-2013 เป็นระยะเวลา 15 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้สเตียรอยด์จำนวน 25 ราย และไม่ได้สเตียรอยด์จำนวน 18 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิงเป็นส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่ม และระดับซีรัมครีเอตินินเฉลี่ยอยู่ที่ 247 ไมโครโมลต่อลิตร (2.79 มก./ดล.) ซึ่งจะมีการตรวจซีรัมครีเอตินินเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 ร่วมกับบันทึกความดันโลหิต ระดับความเข้มข้นของเลือด (Hemoglobin; Hb) urine MCP-1 และ TGF-1 พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับสเตียรอยด์จะมีค่าซีรัมครีเอตินินสูงกว่าค่าพื้นฐานของซีรัมครีเอตินินตั้งต้นหลังจากติดตามไปที่เดือน 6, 9, 12 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์พบว่าค่าซีรัมครีเอตินินลดลงเมื่อติดตามไปที่ 3-6 เดือน และคงที่ไปจนถึง 12 เดือน ส่วนความดันโลหิตและระดับความเข้มข้นของเลือดยังคงที่ ผล urine MCP-1 และ TGF-1 พบว่าสัมพันธ์กับระดับซีรัมครีเอตินิน โดยลดลงในกลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์ ในกลุ่มที่ได้สเตียรอยด์ขนาดที่ให้อคือ เพรดนิโซโลน 0.5 มก./กก. เป็นระยะเวลา 1-3 เดือน และหลังจากนั้นค่อยลดขนาดยาทีละ 0.05 มก./กก. ทุกเดือน จนกระทั่งเหลือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยกลุ่มที่ได้สเตียรอยด์

มีเพียง 3 รายเท่านั้นที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่ 12 เดือน และผู้ป่วย 11 รายพบค่าการทำงานของไตดีขึ้น ส่วนผู้ป่วยอีก 9 รายค่าการทำงานของไตคงที่ และอีก 2 รายขาดการรักษาที่ 12 เดือน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้สเตียรอยด์มีผู้ป่วย 10 รายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต มีเพียง 3 รายเท่านั้นที่ค่าการทำงานของไตคงที่ อีก 3 รายที่ค่าการทำงานของไตแย่ลงแต่ยังไม่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต และอีก 2 รายขาดการรักษาที่ 12 เดือน ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้สเตียรอยด์ขนาดต่ำ พบว่ามีอาการไม่รุนแรง 2 ราย คือ พบน้ำตาลในเลือดสูง และการติดเชื้อไวรัส herpes zoster ซึ่งสามารถรักษาได้ งานวิจัยนี้สรุปว่าการใช้สเตียรอยด์ขนาดต่ำสามารถช่วยชะลอการเกิดไตเรื้อรังได้ในกลุ่มผู้ป่วย AAN เนื่องจากสเตียรอยด์มีผลในการกดการทำงานของไซโตไคน์ (cytokine activities) ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการตอบสนองต่อการอักเสบในร่างกาย¹⁴

บางการศึกษาได้มีการใช้ยา Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) เพื่อควบคุมความดันโลหิต และชะลอการเกิดพังผืดที่ไตนั้น ผลพบว่าอาจไม่มีประโยชน์ เนื่องจากอัตราการกลายเป็นไตเรื้อรังระยะสุดท้ายนั้นเกิดค่อนข้างเร็ว¹⁵ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารต้านออกซิเดชันเพื่อป้องกันอนุมูลอิสระ ได้แก่วิตามินอี และวิตามินซี โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง caspase apoptotic pathway ที่บริเวณ NRK-52E มีผลลดการตายของเซลล์อีพีทีเลียมที่บริเวณท่อไต มีการใช้ probenecid ที่ใช้ในการรักษาเก๊าท์และภาวะยูริกในเลือดสูง มาใช้ในการรักษา AAN โดย probenecid จะทำการยับยั้ง AAI ไม่ให้เข้าเซลล์ เพื่อลดการเกิด AA-DNA adducts โดยเป็นการทดลองในหนูพบว่า probenecid ช่วยป้องกันการเพิ่มขึ้นของค่าซีรัมครีเอตินิน และลดการอักเสบที่ท่อไตได้¹⁶

ส่วนยาที่ลดการเกิดพังผืดที่เนื้อไต ได้แก่ selective tyrosine kinase inhibitor และ bortezomib โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง TGF- β /Smad3 signaling pathways มีผลลดการเกิดพังผืดที่เนื้อไตบริเวณ interstitium ในหนูทดลอง¹⁶ ยาที่ยับยั้งการตายของเซลล์ที่ไต ได้แก่ 17 β -Estradiol ซึ่งทำการทดลองในหนูเช่นกัน พบว่ายา 17 β -Estradiol ช่วยลดการแสดงออกของ p53 และ caspase-3 พบว่าหนูที่ได้รับยา มีการตายของเซลล์ที่ท่อไตร่วมกับค่าซีรัมครีเอตินินที่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยใช้ Erythropoietin (EPO) ซึ่งมีผลยับยั้ง caspase-3 และเพิ่มการแสดงออกของ anti-apoptotic gene Bcl-XL ทำให้ลดการตายของเซลล์ที่ท่อไตได้¹⁶ อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีการศึกษาออกมามากมายในการรักษา AAN แต่ก็ยังไม่มีสูตรการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับ AAN ในขณะนี้³

เนื่องจาก AAN มีโอกาสพัฒนากลายเป็นมะเร็งได้สูง จึงได้มีการแนะนำตรวจติดตามมะเร็งทางเดินปัสสาวะด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และ ureteroscopy ทุกปี¹⁷ บางการศึกษานำแนะ

ป้องกันการเกิดมะเร็งด้วยการผ่าตัด bilateral nephro-ureterectomies ในผู้ป่วย AAN ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะ ซึ่งแนะนำให้ทำในผู้ป่วย AAN ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือปลูกถ่ายไต¹ และเฝ้าระวังมะเร็งที่จะลุกลามด้วยการคัดกรองมะเร็งกระเพาะปัสสาวะด้วย rigid cystoscopy ทุกปีเช่นเดียวกันหลังจากทำการผ่าตัดไปแล้ว¹⁷

สรุป

จากรายงานทั้งหมดที่รวบรวมมานี้แสดงให้เห็นว่า การรับประทานยาสมุนไพรหรืออาหารที่มีกรดเอริสโทโลคิกเป็นส่วนประกอบนั้น ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันและไตเรื้อรังตามมาพร้อมกับเกิดมะเร็งทางเดินปัสสาวะได้ ในปัจจุบันพบว่ายังมีการใช้กรดเอริสโทโลคิกเจือปนอยู่ในรูปแบบผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ในหลายภูมิภาคของโลก และหาซื้อได้ง่ายตามอินเทอร์เน็ตโดยที่ไม่ต้องมีใบสั่งยาจากแพทย์ อย่างไรก็ตามข้อมูลทางระบาดวิทยา และอุบัติการณ์การเกิดโรค AAN ยังมีไม่เพียงพอที่จะทำให้ประชาชนเกิดความตระหนักต่อการเกิดโรค AAN ดังนั้นความเสี่ยงของการได้รับกรดเอริสโทโลคิกในมนุษย์ยังคงเป็นปัญหาสุขภาพทั่วโลกและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ

เอกสารอ้างอิง

- Jadot I, Declèves A-E, Nortier J, Caron N. An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):297
- Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008;74(2):158-69.
- De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(6):513-5.
- Ivić M. Etiology of endemic nephropathy. *Lijec Vjesn.* 1969;91(12):1273-81.
- Luciano RL, Perazella MA. Aristolochic Acid Nephropathy: Epidemiology, Clinical Presentation, and Treatment. *Drug Saf.* 2015;38(1):55-64.
- Chung ACK, Lan HY. Molecular Mechanisms of TGF- β Signaling in Renal Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep.* 2013;1(4):291-9.
- 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(6):1011-7.
- Ji H, Hu J, Zhang G, Song J, Zhou X, Guo D. Aristolochic acid nephropathy: A scientometric analysis of literature published from 1971 to 2019. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(27):e26510.
- Gökmen MR, Cosyns J-P, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH, et al. The Epidemiology, Diagnosis, and Management of Aristolochic Acid Nephropathy. *Ann Intern Med.* 2013;158(6):469-77.
- Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med.* 2000;342(23):1686-92.
- Baudoux T, Jadot I, Declèves AE, Antoine MH, Colet JM, Botton O, et al. Experimental Aristolochic Acid Nephropathy: A Relevant Model to Study AKI-to-CKD Transition. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:822870.
- Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2017;10(6):747-58.
- 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 in Chinese herbs nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(2):209-15.
- Ma DH, Zheng FL, Su Y, Li MX, Guo MH. Influence and analysis of low-dosage steroid therapy in severe aristolochic acid nephropathy patients. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(10):835-40.
- Meyer MM, Chen TP, Bennett WM. Chinese herb nephropathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2000;13(4):334-7.
- Anger EE, Yu F, Li J. Aristolochic Acid-Induced Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms and Potential Protective Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1157
- Anandagoda N, Lord GM. Preventing aristolochic acid nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(2):167-8.