

- Candida albicans strains [J]. Mol Microbiol, 2008, 69 (4): 827-840.
- [13] Coste A, Crittin J, Bauser C, et al. Functional analysis of cis- and trans-acting elements of the Candida albicans CDR2 promoter with a novel promoter reporter system [J]. Eukaryot Cell, 2009, 8 (8): 1250-1267.
- [14] Heilmann CJ, Schneider S, Barker KS, et al. An A643T Mutation in the transcription factor Upc2p causes constitutive ERG11 up-regulation and increased fluconazole resistance in Candida albicans [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (1): 353-359.
- [15] Wirsching S, Michel S, Morschhäuser J. Targeted gene disruption in Candida albicans wild-type strains; the role of the MDR1 gene in fluconazole resistance of clinical Candida albicans isolates [J]. Mol Microbiol, 2000, 36(4): 856-865.
- [16] Pinjon E, Moran GP, Jackson CJ, et al. Molecular mechanisms of itraconazole resistance in Candida dubliniensis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(8): 2424-2437.
- [17] Morschhäuser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in Candida albicans [J]. Biochemica et Biophysica Acta, 2002, 1587(2-3): 240-248.
- [18] Lamb DC, Kelly DE, White TC, et al. The R467K Amino Acid Substitution in Candida albicans Sterol 14 $\alpha$ -Demethylase Causes Drug Resistance through Reduced Affinity [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(1): 63-67.
- [19] Marichal P, Vanden Bossche H, Odds FC. et al. Molecular biological characterization of an azole-resistant Candida glabrata isolate [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41 (10): 2229-2237.
- [20] Chau AS, Gurnani M, Hawkinson R, et al. Inactivation of sterol  $\Delta 5,6$ -desaturase attenuates virulence in Candida albicans [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(9): 3646-3651.
- [21] Zhang H, Gao AL, Li FX, et al. Mechanism of action of tetrandrine, a natural inhibitor of Candida albicans drug efflux pumps [J]. Yakugaku Zasshi, 2009, 129(5): 623-633.
- [22] Adams M, Mahringer A, Kunert O, et al. Cytotoxicity and p-glycoprotein modulating effects of quinolones and indoloquinazolines from the Chinese herb Evodia rutaecarpa [J]. Planta Med, 2007, 73(15): 1554-1557.
- [23] Huang S, Cao YY, Dai BD, et al. In vitro synergism of fluconazole and baicalein against clinical isolates of Candida albicans resistant to fluconazole [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31 (12): 2234-2236.
- [24] Cao YY, Dai BD, Wang Y, et al. In vitro activity of baicalein against Candida albicans biofilms [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(1): 73-77.
- [25] Liu X, Jiang JH, Shao JF, et al. Gene transcription profiling of Fusarium graminearum treated with an azole fungicide tebuconazole [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2010, 85: 1105-1114.

(收稿日期: 2012-10-13)

(本文编辑: 秦楠)

## 马兜铃酸肾毒性的研究进展

彭金玲 边育红 王丽 李金奎

**【摘要】** 马兜铃酸(AA)为硝基菲类有机酸类化合物,是马兜铃、关木通、细辛、广防己等植物的主要成分。马兜铃酸药理作用广泛,有抗感染、抗癌、增强细胞免疫及终止妊娠等功能。目前,含有马兜铃酸的中药或中成药广泛应用于风湿及泌尿系统等多种疾病,由于服用含有马兜铃酸成分的中药而引起的肾脏损害报道日益增加,马兜铃酸肾毒性作用越来越受到人们的重视。本文总结了近年来马兜铃酸化学结构、毒理作用基础及临床研究,并对其肾毒理作用机制进行综述,使其为临床合理应用含有马兜铃酸的中药或中成药制剂提供参考。通过设计安全有效的药用剂型,严格控制用药剂量和时间,避免长期或大剂量服用,预防并减少毒性作用,将使该药在临床上得到更广泛应用。

**【关键词】** 马兜铃酸; 肾毒性; 马兜铃酸肾病; 发病机制

**【中图分类号】** R96 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.01.021

基金项目:国家自然科学基金(81072741)

作者单位:063400 河北省唐山市丰润区第二人民医院计划免疫科(彭金玲);天津中医药大学中医学院免疫教研室(边育红);天津市传染病医院制剂科(王丽);新探健康发展研究中心控烟项目办公室(李金奎)

作者简介:彭金玲(1968-),本科,主治医师。研究方向:流行病学。E-mail:chaihuogun0423@yahoo.com.cn

通讯作者:边育红(1968-),博士,硕士生导师,教授。研究方向:干细胞、表观遗传学。E-mail:bianyuhong\_2012@163.com

**Research progress of Aristolochic acid renal toxicity** PENG Jin-ling, BIAN Yu-hong, WANG Li, et al.  
Immunization Branch, Second People's Hospital of EPI, Fengrun District, Tangshan City, Hebei Province,  
Tangshan 063400, China

Corresponding author: Bian Yu-hong, E-mail: bianyuhong\_2012@163.com

**【Abstract】** Aristolonic acid is a nitro phenanthrene organic acid compound found as a main component of Aristolochia, Guan mutong, Asarum, Aristolochia Fangchi and many other medicinal plants. Aristolochic acid is widely used in the pharmaceutical industry due to its anti infection, anti tumor, abortifacient and cellular immunity enhancing properties. Present uses of Aristolochic acid containing Chinese medicine are for the treatment of rheumatic and urinary system diseases. However, there have been increased reports on kidney damage as a result of using Aristolochic acid containing drugs, which, leads to increased research in the field. It is necessary and crucial to provide proper reference for safer clinical use of Chinese traditional medicines with Aristolochic acid components. This paper therefore focuses on the structure, toxicological effects and clinical applications of Aristolochic acid as well as its renal toxicological mechanisms. We therefore conclude that, due to the beneficial medicinal properties of Aristolochic acid, it is necessary to design a safer and effective pharmaceutical dosage formulation and strictly control drug dose and time as well as duration of drug use in order to reduce its toxic effect, thereby increasing its clinical application.

**【Key words】** Aristolochic acid; Renal toxicity; Aristolochic acid nephropathy; Pathogenesis

马兜铃酸为硝基菲类有机酸,主要由马兜铃酸 A、B、C、D、E 等及其衍生物组成。含马兜铃酸的中草药达数十种,主要存在于马兜铃科马兜铃酸属、细辛属,木通科木通属,毛茛科铁线莲属,防己科千金藤属、蝙蝠葛属,菊科川木通属等<sup>[1]</sup>。马兜铃酸药理作用广泛,有抗感染、抗癌、增强细胞免疫及终止妊娠等功能<sup>[2-3]</sup>。长期以来,含有马兜铃酸的中药材被广泛应用于消化系统、泌尿系统、呼吸系统、心血管系统的多种疾病的治疗。早在 20 世纪 80 年代,就有马兜铃酸毒性的报道。<sup>[4]</sup>近些年,随着大量的临床报道和实验研究,马兜铃酸的肾毒性、致癌性和其他毒性作用陆续被发现,美国食品药品监督管理局也在 2000 年 5 月相继发布了两个有关含有马兜铃酸植物药物和食品的通告,并附有相关药物的目录,其毒性作用引起国内外学者广泛关注。

## 1 化学结构

马兜铃酸是 3,4-次甲二氧基-10-硝基-1-菲酸类化合物<sup>[5]</sup>,该类化合物结构十分相近,其碳骨架相同,仅是羟基、甲氧基和硝基在位置和数量上的不同,马兜铃酸及其各种衍生物的生理活性和毒性作用与这些结构上的变化有着密切的关系。如马兜铃酸 I、马兜铃酸 Ia 和马兜铃酸 II 在结构上仅第 8 位碳上取代基不同,郭永超等<sup>[6]</sup>考察了这三类化合物对肾小管上皮细胞的毒性,结果表明在细胞形态学改变上马兜铃酸 Ia、马兜铃酸 I 和马兜铃酸 II 对

体外肾小管上皮细胞的贴壁生长的影响依次减弱,流式细胞术结果表明 40  $\mu\text{g/ml}$  马兜铃酸 I、马兜铃酸 II 均引起细胞凋亡,而马兜铃酸 Ia 却检测不到凋亡。有文献报道马兜铃酸的毒性与硝基、甲氧基和羟基有关,如出现硝基被还原、去甲基化和羟基的增加等变化均会降低马兜铃酸的毒性。因此,通过对马兜铃酸结构的分析,可以更好的了解其毒性的作用机制和体内代谢过程<sup>[7]</sup>。

## 2 肾毒性

马兜铃酸可以导致严重的肾脏损伤,临床报道多见大剂量短期或者小剂量长期服用下导致肾脏急性或者慢性损伤,最终发展为肾衰竭。马兜铃酸引起肾脏损伤的主要特点是肾小管坏死,肾间质纤维化,对肾小球影响报道较少。

### 2.1 急性毒性

临床上多因患者单次或在较短的时间内服用大量含马兜铃酸的药物而出现急性肾毒性,最终导致急性肾衰竭<sup>[7]</sup>。研究表明,雌、雄大鼠口服马兜铃酸的半数致死量(LD50)分别为 183.9 mg/kg 和 203.4 mg/kg;静脉注射分别为 74.0 mg/kg 和 82.5 mg/kg。雌、雄小鼠口服马兜铃酸的半数致死量(LD50)分别为 106.1 mg/kg 和 55.9 mg/kg;静脉注射分别为 70.1 mg/kg 和 38.4 mg/kg<sup>[8]</sup>。马兜铃酸的急性毒性除急性肾衰竭的症状外,往往同时伴有大量药物对消化道或造血系统的一些中毒症状,

如恶心、呕吐、肝功能损害、甚至贫血和血小板减少等。刘金渊等<sup>[9]</sup>报告了 1 例因大量服用关木通水煎剂而至急性肾功能衰竭死亡的病例。李峰等<sup>[10]</sup>统计了 30 年国内部分文献报告的 13 例木通中毒致急性肾功能衰竭的资料,发现口服木通煎剂 120~200 g,1 小时后即可出现头昏、厌食、呕吐、腰痛、全身乏困等急性肾功能衰竭的症状,病情发展快且恢复缓慢。

## 2.2 马兜铃酸肾病

临床上根据损伤表现以及肾脏病理改变的不同,可将马兜铃酸肾病分为三种类型<sup>[11-14]</sup>:急性马兜铃酸肾病、慢性马兜铃酸肾病以及肾小管功能障碍型马兜铃酸肾病。

急性马兜铃酸肾病多由在较短的时间内,大量服用含有马兜铃酸的药物所致,临床表现主要为少尿或非少尿性急性肾功能衰竭。其他症状如消化道、血液系统中毒症状、肝功能损害及神经系统异常等。病理表现为急性肾小管坏死,部分肾小管仅残留裸露基底膜,肾间质水肿,小动脉内皮细胞肿胀。

慢性马兜铃酸肾病多由持续或间断小剂量服用含马兜铃酸药物所致,有肾性糖尿及轻度蛋白尿、低比重尿及低渗透压尿,肾功能呈进行性损害。并常伴贫血、高血压等症状。主要病理表现为寡细胞性慢性肾间质纤维化。可见肾间质呈多灶或大片状纤维化,肾小管萎缩或消失,肾小球基底膜呈缺血性皱缩。

肾小管功能障碍型马兜铃酸肾病通常在间断小量服用含马兜铃酸药物后数月出现症状,主要表现为肾小管性酸中毒和/或范可尼综合征,同时伴浓缩功能障碍,而血清肌酐及尿素氮基本正常,病理改变主要为肾小管变性及萎缩,部分崩解脱落。电镜下可见肾小管刷状缘部分脱落,上皮细胞线粒体肿胀,部分细胞器崩解及脱落,肾小球基本正常。

## 2.3 致癌性

目前研究显示,马兜铃酸不仅有明显的肾脏毒性,而且有显著的泌尿系统致癌作用,特别是容易引起尿路上皮恶性肿瘤。20 世纪 80 年代就有马兜铃酸可导致大鼠肾盂及膀胱移行细胞癌的报道。王树祥等<sup>[15]</sup>对河南省南阳市中心医院肾内科近 8 年的相关病例进行了回顾性分析,结果表明慢性马兜铃酸肾病组恶性肿瘤发生率达 22.22%,尤其是泌尿系恶性肿瘤发生率达 19.44%,明显高于对照

组。周颖等<sup>[16]</sup>报道,在 279 例肾移植患者中,23 例患者服用过含马兜铃酸的中药,其中 15 例肾移植术后继发肿瘤,发生率 65.2%。256 例患者未服过含马兜铃酸中药,有 3 例患者肾移植后继发肿瘤,发生率为 1.2%。结果显示服用含马兜铃酸中药患者肾移植术后继发肿瘤的风险增加。

## 3 马兜铃酸肾毒性作用机制

### 3.1 内质网应激反应

内质网应激反应是马兜铃酸肾毒性机制的一种新学说。研究表明内质网应激反应是细胞的一种自我保护性机制,适度的内质网应激可以恢复内质网及内环境的稳态、保持细胞活性,对细胞具有保护作用,但是过强或过长时间的內质网应激可以诱导一系列细胞因子的大量释放并最终导致细胞凋亡<sup>[19]</sup>。Zhu 等<sup>[20]</sup>研究发现马兜铃酸作用于人肾小管上皮细胞后可增强真核细胞翻译起始子-2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ )磷酸化;增加 XBP1 mRNA 剪接;GRP78 和 CHOP 基因表达上调,这些变化都是典型的内质网应激反应所涉及的通路。用 4-苯丁酸钠(4-PBA)或者是 Sal 前处理可以显著抑制马兜铃酸所引起的凋亡,这一结果反映了内质网应激反应在马兜铃酸引起的细胞凋亡中的重要作用。进一步研究表明,用 NAC 或是 GSH 前处理可以显著减少内质网应激反应相关蛋白的含量并且减少细胞死亡,由此得出马兜铃酸可能是通过内质网应激反应引起细胞凋亡。这一结果为马兜铃酸肾毒性机制提供了新实验依据。

### 3.2 氧化应激

机体的氧化应激反应与多种疾病的发生、发展有关,当氧化应激发生时,体不能及时清除升高的细胞活性氧,进而引起脂质过氧化升高、DNA 氧化损伤及细胞凋亡等损害<sup>[21]</sup>。季文萱等<sup>[22]</sup>采用马兜铃酸 20 mg/ml 刺激培养 HK-2 细胞 48 小时,结果发现与对照组比较,马兜铃酸组 HK-2 细胞活性显著抑制,细胞凋亡比例明显增加,SOD、GSH-PX 活力明显下降,MDA 含量明显增加,这一结果表明马兜铃酸诱导 HK-2 细胞凋亡的机制与其导致的氧化应激损伤有关,马兜铃酸可降低 HK-2 细胞的抗氧化酶活性,导致氧化应激明显增强,造成脂质过氧化。因此,氧化应激作用可能为马兜铃酸肾病的发病机制之一。李振雪等<sup>[23]</sup>采用彗星实验检测肾组织中的 DNA 链断裂程度并利用免疫组化检测 8-羟基脱



氧鸟苷(8-OHdG)表达情况,结果表明含马兜铃酸中药可致肾组织活性氧增高,进而引起 DNA 氧化性损伤。

### 3.3 DNA 损伤

马兜铃酸在体内可以通过硝基还原代谢生成马兜铃内酰胺,并在一系列酶如微粒体酶类、胞质酶和 NADPH(醌氧化还原酶)等的作用下与 DNA 形成马兜铃酸-DNA 加合物,导致细胞损伤,并促进肾间质纤维化过程的发生,因此该加合物在肾脏蓄积也可能是马兜铃酸肾毒性机制之一<sup>[24]</sup>。体外研究发现<sup>[25]</sup>,马兜铃酸与肾小管上皮细胞共培养 14 小时后即可出现马兜铃酸-DNA 加合物。体内研究显示,大鼠灌胃给予马兜铃酸后可引起蛋白尿、NAG 升高等肾损伤症状,应用 LC-MS 对大鼠肾脏进行分析,结果发现在一次口服给予马兜铃酸 5 mg 或 30 mg/kg 体重后大鼠的肾脏均可检测出脱氧胞苷-DNA 加合物、脱氧腺苷-DNA 加合物,而脱氧鸟苷-DNA 加合物只有在口服给予 30 mg/kg 体重的大鼠肾脏才能被发现。在临床报道中也发现在马兜铃酸病人的肾脏组织中检测到马兜铃酸-DNA 加合物,说明马兜铃酸的肾毒性可能与马兜铃酸-DNA 加合物有关<sup>[26]</sup>。另外,脱氧腺苷-DNA 加合物可以引起基因 A-T 突变<sup>[27]</sup>,使原癌基因 ras 突变进而活化,而抑癌基因 p53 也因突变而失去活性,最终使细胞增殖分化异常,并引起肿瘤的发生。

### 3.4 免疫炎症机制

马兜铃酸肾病肾脏病理改变的特点包括间质寡细胞浸润纤维化<sup>[28]</sup>,文献报道在马兜铃酸肾病大鼠实验模型中发现有炎性细胞浸润,表明马兜铃酸肾病的发病可能伴随炎症反应过程,所以推测免疫反应可能是马兜铃酸肾病的发病机制之一<sup>[29]</sup>。孙建新<sup>[30]</sup>应用大剂量马兜铃酸建立小鼠马兜铃酸肾病模型,表现为早期急性肾损伤,后发展为肾小管间质纤维化。该模型存在免疫功能紊乱,表现为全身淋巴细胞亚群紊乱,肾小管间质中 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞的浸润及肾小管细胞共刺激分子 CD40 的上调性表达。Pozdzik 等<sup>[31]</sup>用大鼠马兜铃酸肾病模型研究表明近端肾小管坏死区域有单核/巨噬细胞和 T 淋巴细胞的浸润。这些研究提示免疫炎症机制可能参与了马兜铃酸肾病的发生发展。

### 3.5 凋亡机制

马兜铃酸可作用于肾小管上皮细胞,造成肾小管上皮细胞的凋亡和损伤。其对肾小管上皮细胞

有明显的细胞毒性损害作用,使细胞超微结构发生显著损伤性改变,出现核分叶、巨核、核染色质浓染、核边集、核缺失;核膜卷曲增厚、线粒体肿胀等严重细胞损伤改变<sup>[32]</sup>。体外实验发现,20 ~ 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  浓度的马兜铃酸可明显抑制人近端肾小管上皮细胞的增殖,较高浓度的马兜铃酸(40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )可明显刺激细胞凋亡;80 mg/ml 和 160 mg/ml 浓度的马兜铃酸对 HK-2 细胞有明显细胞毒性作用<sup>[33]</sup>。Li 等<sup>[34]</sup>研究发现马兜铃酸对 HK-2 细胞的增殖抑制作用呈现浓度-时间依赖关系,细胞凋亡主要发生在 G1 高峰,该过程依赖 caspase3 途径的介导。

### 3.6 肾小管上皮细胞转分化

转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  途径的激活是马兜铃酸引起肾间质纤维化的重要机制之一。马兜铃酸可激活肾小管上皮细胞,分泌大量 TGF- $\beta$ ,促进纤溶酶原活化抑制剂-1 和金属基质蛋白组织抑制因子-1 mRNA 的表达,诱导纤连蛋白的分泌,进而导致间质纤维化的发生<sup>[35]</sup>。体外研究发现马兜铃酸作用于小鼠肾小管上皮细胞后可促进 TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达增加, $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白是肌成纤维细胞激活的指示性标志物,说明马兜铃酸可诱导肾小管上皮细胞转分化成肌成纤维细胞。进一步研究发现 50 ng/ml 马兜铃酸作用于肾小管上皮细胞后可引起 Smad2 表达增加、300 ng/ml 马兜铃酸作用肾小管上皮细胞后可引起 Smad7 表达下降,使用特异性 TGF- $\beta$ 1 受体拮抗剂可降低马兜铃酸诱导的肾小管上皮细胞转分化。进一步证明了 TGF- $\beta$ 1 信号途径参与了马兜铃酸诱导的上皮细胞转分化过程<sup>[36]</sup>。临床实验中也可见类似的报道, Yang 等<sup>[37]</sup>在马兜铃酸肾病患者肾脏病理活检标本中发现 TGF- $\alpha$ 、结缔组织生长因子、细胞外基质成分和纤连蛋白等表达均有增加,这表明马兜铃酸肾病患者肾小管上皮细胞转分化和由此引起的细胞外基质沉积可能是马兜铃酸引发的肾间质纤维化的重要机制。牛效清等<sup>[38]</sup>选取了 30 例年龄在 25 ~ 75 岁的马兜铃酸肾病患者,并用 20 例健康成人作对照,采用 ELISA 法测定血清 TGF- $\beta$ 1 及 BMP-7 水平。结果发现与对照组相比病例组 TGF- $\beta$ 1 显著增高, BMP-7 显著降低,且 TGF- $\beta$ 1 与 BMP-7 呈负相关。这说明 TGF- $\beta$ 1、BMP-7 相互间调节作用是慢性马兜铃酸肾病发病机制中的重要环节之一。通过调节该平衡作用将延缓肾间质纤维化的进展。马兜铃酸抑制 BMP-7 mRNA 的表达的作

用,还将使肾小管再生修复能力下降,加重肾损伤<sup>[33]</sup>。因此,明确肾小管上皮细胞转分化作用机理将为临床治疗马兜铃酸肾病提供了一个新的治疗靶向。

### 3.7 缺血学说

马兜铃酸可以损伤肾小血管壁,出现管壁增生、增厚,管腔狭窄,引起缺血,特别是间质的慢性缺血,最终导致小管萎缩及间质纤维化。血管内皮生长因子是具有促进内皮细胞增殖,增加血管通透性、血管生成并维持功能的生长因子;缺氧诱导因子-1是目前发现的一个特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子是细胞低氧的可靠标记物,Wen等<sup>[39]</sup>通过这两个指标的变化考察缺血对马兜铃酸肾病的影响,实验采用灌胃给予小鼠马兜铃酸20 mg/kg,肾小管损伤评分在第4天和第8天均显著增加,而血管内皮生长因子的表达在第4天和第8天显著减少,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 在肾脏间质表达显著增加,这一结果提示缺血可能与马兜铃酸肾病的病理密切相关。对于急性马兜铃酸肾病也可得到类似的结果,张林等<sup>[40]</sup>采用关木通水煎剂60 g/(kg·d)连续灌胃5天制作急性马兜铃酸肾病模型,在造模后第3~7天与对照组比较血管内皮生长因子表达逐渐降低,第5天和第7天的缺氧诱导因子明显表达,说明肾组织存在明显缺血缺氧状况,这一状况在肾脏微血管损伤中起非常重要的作用。

### 3.8 代谢酶与肾损伤

研究发现多种酶参与了马兜铃酸在体内的代谢和致病过程。马兜铃酸由多种硝基羧酸化合物组成,其中主要含有马兜铃酸I和马兜铃酸II两种化合物,其中前者是马兜铃酸主要的毒性成分,氧化代谢是马兜铃酸I体内代谢的重要过程,P450、CYP1A1和CYP1A2等都是催化马兜铃酸I发生氧化反应的代谢酶,氧化代谢后的产物马兜铃酸Ia可由尿液和粪便中排出<sup>[41-43]</sup>。还原代谢是体内代谢马兜铃酸I的另一个重要过程,NQO1、CYP1A1/2等是体外还原马兜铃酸I重要的代谢酶<sup>[42,44]</sup>。马兜铃酸I经还原代谢后生成的产物能与DNA共价结合生成马兜铃酸I-DNA加合物,诱发p53基因突变并导致肿瘤的发生<sup>[45]</sup>。Katerina Levova等<sup>[46]</sup>运用Cyp1a1(-/-),Cyp1a2(-/-)和Cyp1a1/1a2(-/-)基因敲出小鼠,考察马兜铃酸对自身硝基还原酶的影响,研究发现马兜铃酸预处理后基因敲出的小鼠肾脏肝脏NQO1蛋白表达和酶活性与野生型有显著

差异。进一步研究发现NQO1酶活性还与马兜铃酸I的生物活性有关,NQO1酶活性升高可以提升马兜铃酸I-DNA加合物的水平,因此,马兜铃酸可能是通过提高自身代谢酶NQO1活性,进而引起肾毒性和遗传毒性。

## 4 结语与展望

综上所述,马兜铃酸虽具有多种药理作用,但其肾毒性和致癌性等毒性作用严重阻碍了含有马兜铃酸成分中药的发展。目前对于马兜铃酸的毒性作用的研究,除了传统观点的肾间质纤维化、肾小管上皮细胞损伤、肾血管壁缺血和致癌作用以外,分子生物学机制也逐渐被人们发现,免疫炎症机制、内质网应激反应、氧化应激反应、TGF- $\beta$ 途径和代谢酶都与马兜铃酸引起的肾脏损伤有关。因此对于这一类药物要严格控制用药剂量和服用周期,避免大量或长时间服用,对于药物的来源应严格把关,防止因原植物药的混用而造成中毒。对于马兜铃酸毒性机制的不断研究,设计安全有效的药用剂型,并运用现代分析方法建立和完善控制剂质量的标准,将使该药在临床上得到更广泛应用。

## 参 考 文 献

- [1] 蒋贵仲,陈灵.中药中马兜铃酸的毒性研究进展[J].中国农学通报,2008,24(9):84-87.
- [2] 陈孟兰,朱正兰.马兜铃属植物的药理作用研究进展[J].武汉生物工程学院学报,2007,3(1):59-62.
- [3] 张万明,马淑兰.马兜铃酸及含有马兜铃酸中药的研究概述[J].河北北方学院学报,2007,23(6):35-38.
- [4] 戴小慧.对含马兜铃酸类中药引起毒性反应的情况分析[J].浙江中医药大学学报,2009,33(3):427-428.
- [5] 王勇,邓晓春.马兜铃酸结构多样性及其复方毒性研究进展[J].中草药,2006,37(8):附3-附5.
- [6] 郭永超,林哲绚,李慧,等.三种马兜铃酸类化合物对HK-2细胞的毒性比较[J].癌变·畸变·突变,2006,18(2):88-92.
- [7] Balachandran P, Wei F, Lin RC, et al. Structure activity relationships of aristolochic acid analogues: toxicity in cultured renal epithelial cells [J]. Kidney Int, 2005,67(5):1797-1805.
- [8] 杜贵友,方文贤.有毒中药现代研究与合理应用[M].北京:人民卫生出版社,2003:21-25.
- [9] 刘金洲,曾汉基.大量煎服关木通致急性肾功能衰竭死亡1例[J].中国中药杂志,1994,19(11):692-693.
- [10] 李锋,程庆砾,董柯,等.对13例木通中毒导致急性肾功能衰竭的分析[J].中国中药杂志,1999,24(7):435-437.
- [11] Li Yang, Xiaomei Li, Haiyan Wang. Possible mechanisms explaining the tendency towards interstitial fibrosis in aristolochic acid-induced acute tubular necrosis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007,22:445-456.
- [12] 于敏,赵伟,刘晓玲,等.马兜铃酸肾病的发病机制临床特点及防治[J].中华中医药学刊,2009,27(2):257-259.

- [13] 夏爱军,梁园.含马兜铃酸中药引起的肾脏损害及其防治[J].解放军药学报,2008,24(3):282-283.
- [14] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:329-332.
- [15] 王树祥,马洪波,路群,等.慢性马兜铃酸肾病与恶性肿瘤关系的研究[J].山东医药,2009,49(33):73-74.
- [16] 周颖,黄丽华,梁雁,等.服含马兜铃酸中药患者肾移植术后发生继发性肿瘤风险的调查[J].药物不良反应杂志,2009,11(1):9-12.
- [17] Reiko Inagi. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury[J]. Pharmacology,2010,10(2):156-165.
- [18] Nobuhiko Hiramatsua, Ayumi Kasaia, Shuqi Du, et al. Rapid, transient induction of ER stress in the liver and kidney after acute exposure to heavy metal: Evidence from transgenic sensor mice[J]. Federation of European Biochemical Societies, 2007, 581(10):2055-2059.
- [19] Katsoulis E, Mabley JG, Samai M, et al. Lipotoxicity in renal proximal tubular cells: Relationship between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress pathways[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2010,48(12):1654-1662.
- [20] Shaohua Zhu, Yan Wang, Jing Jin, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates aristolochic acid I-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells[J]. Toxicology in Vitro, 2012,26(5):663-671.
- [21] Xie J, Guo Q. Apoptosis antagonizing transcription factor protects renal tubule cells against oxidative damage and apoptosis induced by ischemia-reperfusion[J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(12):3336-3346.
- [22] 季文莹,黄俊彦,孟冬梅,等.马兜铃酸对肾小管上皮细胞氧化应激效应的作用[J].山东医药,2011,51(25):98-100.
- [23] 李振雪,耿成燕,姜丽萍,等.关木通水煎剂致大鼠肾毒性及DNA损伤机制[J].毒理学杂志,2007,21(6):444-446.
- [24] Lebeau C, Debelle FD, Arlt VM, et al. Early proximal tubule injury in experimental aristolochic acid nephropathy: functional and histological studies[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005,20(11):2321-2332.
- [25] Wan Chana, Hao Yuea, Wing Tat Poon. Quantification of aristolochic acid-derived DNA adducts in rat kidney and liver by using liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry[J]. Mutation Research,2008,646(1-2):17-24.
- [26] Cronin AJ, Maidment G, Cook T, et al. Aristolochic acid as a causative factor in a case of Chinese herbal nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant,2002,17(3):524-525.
- [27] Hylke de Jonge, Yves Vanrenterghem. Aristolochic acid: the common culprit of Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1):39-41.
- [28] 尹广,刘正钊,刘志红,等.肾脏基础疾病对马兜铃酸肾病临床表现及病理改变的影响[J].西南国防医药,2010,20(2):135-137.
- [29] 左巍,刘亚革,王继红,等.大鼠马兜铃酸肾病模型中炎症细胞浸润的特点及意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2005,21(6):757-759.
- [30] 孙建新.小鼠马兜铃酸肾病免疫病理机制的初步探讨[D].苏州:苏州大学,2008:24-27.
- [31] Pozdzik A, Salmon J, Husson CP, et al. Patterns of interstitial inflammation during the evolution of renal injury in experimental aristolochic acid nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(8):2480-2491.
- [32] 周雯静.马兜铃酸肾毒性的研究及其思考[J].光明中医,2008,23(9):1387-1388.
- [33] 余晓霞,李胜,陶静莉,等.不同浓度马兜铃酸对肾小管上皮细胞的毒性作用以及骨形成蛋白-7的抗凋亡作用[J].广东医学,2011,32(7):821-823.
- [34] Li J, Zhang L, Jiang Z, et al. Toxicities of aristolochic acid I and aristololactam I in cultured renal epithelial cells[J]. Toxicol In Vitro,2010,24(4):1092-1097.
- [35] 熊静悦,谭正怀.马兜铃酸的主要毒性作用及其相关机制[J].四川中医,2011,29(9):39-42.
- [36] Wang Y, Zhang Z, Shen H, et al. TGF- $\beta$ 1/Smad7 signaling stimulates renal tubulointerstitial fibrosis induced by AAI[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2008, 28(4):413-428.
- [37] Yang L, Li X, Wang H. Possible mechanisms explaining the tendency towards interstitial fibrosis in aristolochic acid induced acute tubular necrosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(2):445-456.
- [38] 牛效清,陈楠,刘中柱,等.慢性马兜铃酸肾病患者血清 TGF- $\beta$ 1、BMP-7 的改变[J].黑龙江医药科学,2012,35(2):34-35.
- [39] Wen YJ, Qu L, Li XM. Ischemic injury underlies the pathogenesis of aristolochic acid-induced acute kidney injury[J]. Transl Res, 2008,152(1):38-46.
- [40] 张林,孙东,尹忠诚,等.急性马兜铃酸肾病大鼠肾脏微血管损伤的研究[J].山东医药,2010,50(39):36-38.
- [41] Xiao Y, Ge M, Xue X, et al. Hepatic cytochrome P450s metabolize aristolochic acid and reduce its kidney toxicity[J]. Kidney Int, 2008,73(11):1231-1239.
- [42] 陈敏,宫丽崑,任进.代谢酶在马兜铃酸肾病中的作用[J].中草药,2012,43(2):388-392.
- [43] M. Stiborová, M. Rupertová a, E. Frei. Cytochrome P450- and peroxidase-mediated oxidation of anticancer alkaloid ellipticine dictates its anti-tumor efficiency[J]. Biochimica et Biophysica Acta,2011,1814(1):175-185.
- [44] Stiborova M, Mareis J, Frei E, et al. The human carcinogen aristolochic acid I is activated to form DNA adducts by human NAD(P)H:quinone oxidoreductase without the contribution of acetyltransferases or sulfotransferases[J]. Environ Mol Mutagen, 2011,52(6):448-459.
- [45] Lord GM, Hollstein M, Arlt VM, et al. DNA adducts and p53 mutations in a patient with aristolochic acid-associated nephropathy[J]. Am J Kidney Dis,2004,43(4):e11-e17.
- [46] Katerina Levova, Michaela Moserova, Daniel W. Nebert et al. NAD(P)H:quinone oxidoreductase expression in Cyp1a-knockout and CYP1A-humanized mouse lines and its effect on bioactivation of the carcinogen aristolochic acid I[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2012,265(3):360-367.

(收稿日期:2012-11-09)

(本文编辑:黄凡)