

代谢酶在马兜铃酸肾病中的作用

陈 敏, 宫丽崑, 任 进*

中国科学院上海生命科学院 上海药物研究所 新药研究国家重点实验室, 上海 201203

摘 要: 马兜铃酸 (aristolochic acid, AA) 是马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN) 的致病因素, 已受到国际上的高度重视, 有关 AA 肾毒性机制的研究目前已成为毒理学领域的研究热点之一。马兜铃酸 I (AAI) 是马兜铃酸的主要毒性成分, 氧化和还原是 AAI 体内快速清除必不可少的代谢过程。参与 AAI 氧化还原的代谢酶及此代谢过程在 AAN 中的作用取得了重大进展, 因此对相关的研究结果进行综述, 为进一步深入研究 AAI 肾毒性机制提供参考。

关键词: 马兜铃酸肾病; 代谢酶; 马兜铃酸; 马兜铃酸 I; 肾毒性

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)02-0388-05

Role of metabolic enzymes in aristolochic acid nephropathy

CHEN Min, GONG Li-kun, REN Jin

State Key Laboratory of New Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai Institute for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Key words: aristolochic acid nephropathy (AAN); metabolic enzyme; aristolochic acid (AA); aristolochic acid I (AAI); renal toxicity

马兜铃酸 (aristolochic acid, AA) 是植物界中发现的第一个硝基化合物, 最早从铁线莲状马兜铃中分离出来, 由结构类似的多种硝基菲羧酸 (nitrophenanthrene carboxylic acid) 组成, 其中主要含马兜铃酸 I (AAI) 和马兜铃酸 II (AAII)^[1]。AA 已被证明是中草药肾病的致病因子。20 世纪 90 年代少数比利时妇女因服用用于减肥的中草药而导致严重的肾损伤, 该药误将含 AA 的广防己代替无毒的粉防己^[2-3]。此类肾病是由于服用 AA 或者含 AA 的中药所致, 因此将最初的中草药肾病正式更名为马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN)^[4]。

值得注意的是著名的巴尔干地方性肾病 (Balkan endemic nephropathy, BEN) 也可能与马兜铃酸的摄入有关, 其发病特征与 AAN 类似, 表现为肾脏纤维化并伴随尿道上皮肿瘤的发生^[5-6]。多瑙河流域周边国家如罗马尼亚、保加利亚、克罗地亚、波斯尼亚、塞尔维亚等是 BEN 的高发地区^[5,7]。目前至少有 25 000 人患有或疑似患有 BEN, 而这些国家的总发病人数可能已超过 100 000。最近的研究表

明, AA 可能是 BEN 最重要的致病因子, 且与尿道上皮肿瘤的发生密切相关^[8-9]。长期食用 AA 污染的小麦可能是巴尔干地区人群摄入 AA 的主要途径。

AAI 是马兜铃酸的主要毒性成分^[10], 其在体内经氧化代谢后生成 8-hydroxy-aristolochic acid I (AAIa), 从而减轻 AAI 所致的肾毒性^[11-13]。AAI 经还原代谢可形成不稳定的环化正氮离子, 其能与 DNA 共价结合生成 AAI-DNA 加合物^[14-15]。AAI-DNA 加合物已在给予 AAI 的实验动物^[16]及 AAN 病人尿道上皮组织内得到确认^[8,17]。了解哪些酶参与 AAI 还原活化生成 AAI-DNA 加合物或氧化代谢解毒生成 AAIa 对于评价不同个体对 AAI 诱发肿瘤和肾毒性的风险是非常重要的。

1 AA 分子结构与毒性之间的关系

除 AAI 和 AAII 外, AA 还含有许多其他结构类似的物质^[18-19]。体外研究结果表明 AAI、AA VIIa、AAII、AAIa 对 LLC-PK1 (来源于猪的肾脏细胞) 细胞的 IC₅₀ 值分别为 10、70、80、200 μmol/L, 而 AAIII、7-OH AAI、AAVIa 则不引起 LLC-PK1 细胞的损伤^[18]。类似的结果也在 MDCK^[20] (来源于狗的

收稿日期: 2011-07-19

基金项目: 国家重点基础研究发展计划“973”项目 (2006CB504700); 国家科技重大专项“重大新药创制” (2008ZX09301-001, 2008ZX09305-0072009ZX09501-033)

作者简介: 陈 敏, 博士研究生。

*通讯作者 任 进 Tel: (021)20231972 E-mail: jren@mail.shnc.ac.cn

肾脏细胞)及 HK-2^[21] (来源于人的肾脏细胞)细胞中得到证实。AAI 对肾脏来源细胞的毒性是最强的,这与体内研究结果一致。分别 iv 或 ig 给予雄性 C3H/He 小鼠相同剂量的 AAI、AAII、马兜铃内酰胺 I (ALI)、AAIa, 结果表明 AAI 可导致小鼠严重肾损伤; AAI 仅引起小鼠轻度肾损伤; 而 ALI、AAIa 则不会引起小鼠肾损伤^[10,22]。AAI 分子结构中的硝基、甲氧基基团对其体外细胞毒性作用的发挥至关重要,上述基团发生替代或位置改变均会使其毒性降低甚至消失。而甲氧基、硝基也是 AAI 体内发生氧化、还原代谢的主要基团,因此氧化和还原代谢可能在 AAI 引起的肾毒性中发挥重要作用。

2 AAI 的代谢

AAN 和 BEN 一个共同的特征是并非所有摄入 AA 的人都会发病^[23]。一个可能的原因是不同个体 AA 生物转化酶的活性存在差异。许多毒素和致癌

物的代谢酶基因存在多态性,从而导致不同个体间酶的活性存在显著差异。这些酶的基因多态性可能也是环境物质毒性效应和致癌风险大小的重要因素。

不同种属动物体内 AAI 的代谢研究表明, AAI 经体内代谢后主要以 8-hydroxy-aristolactam Ia (ALIa) 的形式从尿液和粪便中排出^[24]。ALIa 可经 AAI 硝基还原生成 ALI, 再经过 C-8 位去甲基化生成; 也可以经 AAI C-8 位去甲基化生成 AAIa, 再经过硝基还原生成^[24-25]。虽然中间代谢产物 ALI 与 AAIa 可以直接从尿液和粪便中排出^[24,26-27], 但 ALI、AAIa 和 ALIa 占 AAI 给药总量的比例分别为 3.4%、3.2% 和 86.2%^[24], 因此最终生成 ALIa 的代谢过程是 AAI 体内最有效的清除方式 (图 1), 而氧化和还原是 AAI 经两条途径产生 ALIa 必不可少的代谢过程。

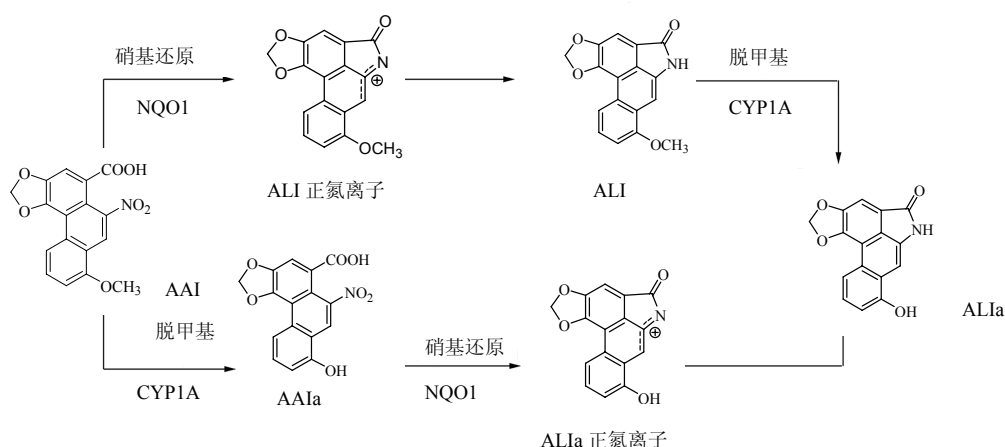


图1 AAI 体内快速清除通路

Fig. 1 Rapid clear channel of AAI *in vivo*

3 参与 AAI 氧化代谢的酶及其在 AAN 中的作用

氧化代谢是 AAI 体内快速清除必不可少的代谢过程 (图 1)。应用肝脏特异性细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 还原酶 (是 P450 必不可少的还原搭档, 该酶的缺失会导致肝脏 P450 活性全部丧失) 基因敲除小鼠模型, 证明了肝脏 P450 酶在 AAI 氧化代谢和肾毒性中发挥重要作用^[11]。与野生型小鼠相比, 肝脏 P450 酶活性缺失小鼠肾脏中 AAI 的量显著增加, 这可能是其肾毒性加重的主要原因。细胞色素 P4501A (CYP1A) 的诱导剂 3-甲基胆蒎、茛菪酮可以加快 AAI 在小鼠体内的清除, 降低肾脏中 AAI 的量, 并减轻 AAI 的肾毒性^[11-13], 表明 CYP1A 可能是催化体内 AAI 发生氧化反应的主要

代谢酶。分离 CYP1A 诱导剂处理组小鼠的肝微粒体与 AAI 共孵育, HPLC 检测上清液的成分后发现 AAI 的主要氧化代谢物 AAIa 的量显著升高^[11]。应用 CYP1A2 基因敲除小鼠模型进一步证实了 CYP1A2 亚型在 AAI 氧化代谢和肾毒性中的作用^[28]。小鼠 ip AAIa 不能导致肾损伤的发生^[22], 表明肝脏 CYP1A 氧化代谢 AAI 生成 AAIa 是一代谢解毒过程, 由于此代谢过程不涉及到硝基还原反应, 因此目前认为其与尿道上皮肿瘤的发生无关。

对于人肝脏中各 CYP 亚型在 AAI 氧化代谢中的作用最近有了新的认识, 发现 CYP1A 是人肝微粒体中氧化 AAI 最主要的代谢酶^[29-30]。同时, 人重组酶的研究结果也证明 CYP1A1 和 CYP1A2 是催

化 AAI 发生氧化反应最有效的代谢酶。虽然其他的 CYP 亚型如 CYP1B1、CYP2C8、CYP3A4、CYP2B6 也能氧化代谢 AAI，但其催化效果却比 CYP1A 低一个数量级^[29-30]。

4 参与 AAI 还原代谢的酶及其在 AAN 中的作用

还原代谢是 AAI 体内快速清除的另一个重要代谢过程（图 1）。AAI 经还原活化后可生成 *N*-羟基马兜铃内酰胺 I（*N*-OH-ALI）^[27]。*N*-OH-ALI 能够进一步形成不稳定的环化正氮离子，其与 DNA 结合生成 AAI-DNA 加合物，其诱发突变可最终导致尿道上皮肿瘤的发生^[31-33]。*N*-OH-ALI 进一步还原还可生成 ALI，虽然 ALI 不能直接与 DNA 结合，但 ALI 处理后的大鼠肾脏组织中也能检测到少量的 AAI-DNA 加合物^[16]。与体内的研究结果一致，体外 ALI 经不同的过氧化物酶（COX 1/2）还原活化后也能与 DNA 结合形成 AAI-DNA 加合物^[34]。

近年来，对参与体外 AAI 还原活化形成 AAI-DNA 加合物的代谢酶已进行了广泛的研究，结果表明 NAD(P)H:醌氧化还原酶 1（NQO1）^[35-37]、黄嘌呤氧化酶（XO）^[35-36,38]、CYP1A1/2^[39-40]、NADPH:细胞色素 P450 还原酶（CPR）^[40-41]及前列腺素 H 合成酶（PHS）^[40,42]均能参与体外 AAI 的还原代谢。人和大鼠肝脏、肾脏胞浆组分中的 NQO1 是体外还原 AAI 最重要的代谢酶^[35-37,40]，其次是肝脏微粒体的 CYP1A 1/2^[39,43]及肾脏微粒体的 CPR^[40-41]。

II 相酶催化的结合反应如乙酰化、硫酸酸化在硝基芳香烃的代谢活化中发挥重要作用。然而，对于催化 *N*-OH-ALI 结合的 II 相酶是否参与 AAI 的还原活化仍存在争论。Meinl 等^[44]证明人硫酸转移酶（SULTs）尤其是 SULT1A1 能够增强 AAI 的致突变能力，但也有研究表明在人肝、肾胞浆组分中加入 SULT 的辅因子或 SULT1A1 重组酶并不能提高 AAI-DNA 加合物的产量。因此，II 相结合酶在 AAI 还原活化中的作用仍需进一步研究。

虽然参与体外 AAI 还原活化的代谢酶大部分已经确定，但体内哪种酶确实参与 AAI 的还原代谢尚不明确。多种因素如给药途径、药物吸收、肾脏清除及组织特异性酶的表达等使体外数据很难直接推导至体内^[45]。现有的理论假设认为组织中 ALI、AAIa 的量是由 AAI 的氧化还原代谢平衡所决定的^[45]。Chen 等^[46]的最新研究结果表明肾脏 NQO1 参与体内 AAI 的还原代谢。双香豆素可以剂

量依赖性地抑制肾脏中 NQO1 的活性，降低肾脏中 AAI 主要的还原产物 ALI 的量而增加 AAI 氧化产物 AAIa 的量^[46]。同样，NQO1 的另一抑制剂苯茛二酮对小鼠肾脏 ALI、AAIa 量的影响与双香豆素类似。此研究结果与该假设相一致，即抑制肾脏 NQO1 的活性可以改变 AAI 肾脏内的氧化还原平衡。

虽然 AAI 经还原活化后形成的 AAI-DNA 加合物可诱发 p53 基因突变并导致 AAN、BEN 病人尿道上皮肿瘤的发生^[8,17]，但还原代谢在 AAI 肾毒性中的作用尚不明确。体内外的研究结果表明，AAI 的还原代谢产物 ALI 可以直接引起肾小管上皮细胞损伤^[47]，肾损害程度与肾脏中 ALI 浓度相关^[48-49]，提示 ALI 可能是导致马兜铃酸肾毒性的重要因素之一。但 ip ALI 并不能引起小鼠肾毒性的发生，表明 ALI 本身并没有毒性，与以上的推论相矛盾。而 Chen 等^[46]的研究结果使以上矛盾迎刃而解。虽然 AAI 的还原代谢产物 ALI 本身并没有毒性，但 AAI 还原代谢过程可生成活性中间体 ALI-氮翁离子^[14-15]，与肾脏近曲小管细胞内的蛋白或 DNA 共价结合形成加合物，导致细胞损伤。肾脏内 ALI 的量越多，说明还原代谢生成的活性中间体越多，因此肾损伤的程度也越重。与此推论一致的是，NQO1 参与 AAI 在肾脏内的还原代谢，从而加重了 AAI 的肾毒性^[46]。

5 结语

氧化和还原是 AAI 体内快速清除必不可少的代谢过程。肝脏 CYP1A 参与体内 AAI 的氧化代谢并减轻 AAI 所致的肾毒性。肾脏 NQO1 参与体内 AAI 的还原代谢，且此代谢过程生成的活性中间体可能在 AAI 肾毒性中发挥重要作用。这些结果为深入研究 AAN 机制提供了新的依据，为 AAN 的预防提供了新的线索，同时也为中药安全性研究提供了新的思路。

参考文献

- [1] Poonam K V, Prasad A K, Parmar V S. Naturally occurring aristolactams, aristolochic acids and dioxoaporphines and their biological activities [J]. *Nat Prod Rep*, 2003, 20: 565-583.
- [2] Vanherweghem J L, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs [J]. *Lancet*, 1993, 341: 387-391.
- [3] Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, et al.

- Identification of aristolochic acid in Chinese herbs [J]. *Lancet*, 1994, 343: 174.
- [4] Gillerot G, Jadoul M, Arlt V M, *et al.* Aristolochic acid nephropathy in a Chinese patient: time to abandon the term “Chinese herbs nephropathy”? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38: E26.
- [5] Tatu C A, Oren W H, Finkelman R B, *et al.* The etiology of Balkan endemic nephropathy: still more questions than answers [J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106: 689-700.
- [6] Arlt V M, Ferluga D, Stiborova M, *et al.* Is aristolochic acid a risk factor for Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer? [J]. *Int J Cancer*, 2002, 101: 500-502.
- [7] Stefanovic V, Toncheva D, Atanasova S, *et al.* Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer [J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26: 1-11.
- [8] Grollman A P, Shibutani S, Moriya M, *et al.* Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 12129-12134.
- [9] Nedelko T, Arlt V M, Phillips D H, *et al.* TP53 mutation signature supports involvement of aristolochic acid in the aetiology of endemic nephropathy-associated tumors [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124: 987-990.
- [10] Shibutani S, Dong H, Suzuki N, *et al.* Selective toxicity of aristolochic acids I and II [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35: 1217-1222.
- [11] Xiao Y, Ge M, Xue X, *et al.* Hepatic cytochrome P450s metabolize aristolochic acid and reduce its kidney toxicity [J]. *Kidney Int*, 2008, 73: 1231-1239.
- [12] Xue X, Xiao Y, Zhu H, *et al.* Induction of P450 1A by 3-methylcholanthrene protects mice from aristolochic acid-I-induced acute renal injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 3074-3081.
- [13] Xiao Y, Xue X, Wu Y F, *et al.* beta-Naphthoflavone protects mice from aristolochic acid-I-induced acute kidney injury in a CYP1A dependent mechanism [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30: 1559-1565.
- [14] Pfau W, Schmeiser H H, Wiessler M. Aristolochic acid binds covalently to the exo-cyclic amino group of purine nucleotides in DNA [J]. *Carcinogenesis*, 1990, 11: 313-319.
- [15] Pfau W, Schmeiser H H, Wiessler M. ³²P-postlabelling analysis of the DNA adducts formed by aristolochic acid I and II [J]. *Carcinogenesis*, 1990, 11: 1627-1633.
- [16] Dong H, Suzuki N, Torres M C, *et al.* Quantitative determination of aristolochic acid-derived DNA adducts in rats using ³²P-postlabeling/polyacrylamide gel electrophoresis analysis [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 1122-1127.
- [17] Arlt V M, Alunni-Perret V, Quatrehomme G, *et al.* Aristolochic acid (AA)-DNA adduct as marker of AA exposure and risk factor for AA nephropathy-associated cancer [J]. *Int J Cancer*, 2004, 111: 977-980.
- [18] Balachandran P, Wei F, Lin R C, *et al.* Structure activity relationships of aristolochic acid analogues: toxicity in cultured renal epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2005, 67: 1797-1805.
- [19] 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.
- [20] Liu Q, Wang Q, Yang X W, *et al.* Differential cytotoxic effects of denitroaristolochic acid II and aristolochic acids on renal epithelial cells [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 184: 5-12.
- [21] Wen Y J, Su T, Tang J W, *et al.* Cytotoxicity of phenanthrenes extracted from *Aristolochia contorta* in human proximal tubular epithelial cell line [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2006, 103: 95-102.
- [22] Shibutani S, Bonala R R, Rosenquist T, *et al.* Detoxification of aristolochic acid I by O-demethylation; less nephrotoxicity and genotoxicity of aristolochic acid Ia in rodents [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 1021-1027.
- [23] Cosyns J P. Aristolochic acid and “Chinese herbs nephropathy”: A review of the evidence to date [J]. *Drug Saf*, 2003, 26: 33-48.
- [24] Krumbiegel G, Hallensleben J, Mennicke W H, *et al.* Studies on the metabolism of aristolochic acids I and II [J]. *Xenobiotica*, 1987, 17: 981-991.
- [25] Schmeiser H H, Pool B L, Wiessler M. Identification and mutagenicity of metabolites of aristolochic acid formed by rat liver [J]. *Carcinogenesis*, 1986, 7: 59-63.
- [26] Chan W, Cui L, Xu G, *et al.* Study of the phase I and phase II metabolism of nephrotoxin aristolochic acid by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2006, 20: 1755-1760.
- [27] Chan W, Luo H B, Zheng Y, *et al.* Investigation of the metabolism and reductive activation of carcinogenic aristolochic acids in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35: 866-874.
- [28] Rosenquist T A, Einolf H J, Dickman K G, *et al.* Cytochrome P450 1A2 detoxicates aristolochic acid in the mouse [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38: 761-768.
- [29] Sistkova J, Hudecek J, Hodek P, *et al.* Human cytochromes P450 1A1 and 1A2 participate in detoxication of carcinogenic aristolochic acid [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008, 29: 733-737.
- [30] Levova K, Moserova M, Kotrbova V, *et al.* Role of

- cytochromes P450 1A1/2 in detoxication and activation of carcinogenic aristolochic acid I: studies with the hepatic NADPH: cytochrome P450 reductase null (HRN) mouse model [J]. *Toxicol Sci*, 2011, 121: 43-56.
- [31] Arlt V M, Stiborova M, vom Brocke J, *et al*. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the etiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28: 2253-2261.
- [32] Stiborova M, Frei E, Arlt V M, *et al*. Metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid, a risk factor for Balkan endemic nephropathy [J]. *Mutat Res*, 2008, 658: 55-67.
- [33] Schmeiser H H, Stiborova M, Arlt V M. Chemical and molecular basis of the carcinogenicity of *Aristolochia* plants [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2009, 12: 141-148.
- [34] Stiborova M, Frei E, Breuer A, *et al*. Aristolactam I a metabolite of aristolochic acid I upon activation forms an adduct found in DNA of patients with Chinese herbs nephropathy [J]. *Exp Toxic Pathol*, 1999, 51: 421-427.
- [35] Stiborova M, Frei E, Sopko B, *et al*. Carcinogenic aristolochic acids upon activation by DT-diaphorase form adducts found in DNA of patients with Chinese herbs nephropathy [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23: 617-625.
- [36] Stiborova M, Frei E, Sopko B, *et al*. Human cytosolic enzymes involved in the metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid: evidence for reductive activation by human NAD(P)H: quinone oxidoreductase [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24: 1695-1703.
- [37] 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: 448-459.
- [38] Schmeiser H H, Schoepe K B, Wiessler M. DNA adduct formation of aristolochic acid I and II *in vitro* and *in vivo* [J]. *Carcinogenesis*, 1988, 9: 297-303.
- [39] Stiborova M, Frei E, Wiessler M, *et al*. Human enzymes involved in the metabolic activation of carcinogenic aristolochic acids: evidence for reductive activation by cytochromes P450 1A1 and 1A2 [J]. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14: 1128-1137.
- [40] Stiborova M, Frei E, Hodek P, *et al*. Human hepatic and renal microsomes, cytochromes P450 1A1/2, NADPH: cytochrome P450 reductase and prostaglandin H synthase mediate the formation of aristolochic acid-DNA adducts found in patients with urothelial cancer [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113: 189-197.
- [41] Stiborova M, Hajek M, Frei E, *et al*. Carcinogenic and nephrotoxic alkaloids aristolochic acids upon activation by NADPH: cytochrome P450 reductase form adducts found in DNA of patients with Chinese herbs nephropathy [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2001, 20: 375-392.
- [42] Stiborova M, Frei E, Breuer A, *et al*. Evidence for reductive activation of carcinogenic aristolochic acids by prostaglandin H synthase-(32) P-postlabeling analysis of DNA adduct formation [J]. *Mutat Res*, 2001, 493: 149-160.
- [43] Stiborova M, Sopko B, Hodek P, *et al*. The binding of aristolochic acid I to the active site of human cytochromes P450 1A1 and 1A2 explains their potential to reductively activate this human carcinogen [J]. *Cancer Lett*, 2005, 229: 193-204.
- [44] Meinel W, Pabel U, Osterloh-Quitroz H, *et al*. Human sulphotransferases are involved in the activation of aristolochic acids and are expressed in renal target tissue [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1090-1097.
- [45] Stiborova M, Frei E, Schmeiser H H. Biotransformation enzymes in development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid [J]. *Kidney Int*, 2008, 73: 1209-1211.
- [46] Chen M, Qi X, Xing G, *et al*. Inhibition of renal NQO1 activity by dicoumarol suppresses nitroreduction of aristolochic acid I and attenuates its nephrotoxicity [J]. *Toxicol Sci*, 2011, 122: 288-296.
- [47] 李彪, 李晓玫, 张翠英, 等. 马兜铃内酰胺 I 对肾小管上皮细胞的损伤作用 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29: 78-82.
- [48] 刘莎, 杜贵友, 李丽, 等. 马兜铃酸-I 在大鼠体内的毒代动力学及组织分布研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8: 169-174.
- [49] 马红梅, 张伯礼, 徐宗佩, 等. 关木通肾毒性机制的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12: 404-409.