

- 急诊杂志, 2011, 12(2): 107-110.
- [24] De Rosa MJ, Esandi MC, Garelli A, et al. Relationship between $\alpha 7$ nAChR and apoptosis in human lymphocytes [J]. J Neuroimmunol, 2005, 160(1-2): 154-161.
- [25] Skok M, Grailhe R, Agenes F, et al. The role of nicotinic acetylcholine receptors in lymphocyte development [J]. Journal of Neuroimmunology, 2006, 171(1): 86-98.
- [26] 杨杨, 王宏伟, 胡秀芬, 等. 成熟 DC 固有胆碱能系统 nAChR $\alpha 7$, ChAT 和 AChE 及其调节的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2005, 21(12), 910-914.
- [27] Guinet E, Yoshida K, Nouri-Shirazi M. Nicotinic environment affects the differentiation and functional maturation of monocytes derived dendritic cells (DCs) [J]. Immunol Lett, 2004, 95(1): 45-55.
- [28] Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, et al. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions [J]. Circulation, 2003, 107(4): 604-611.
- [29] Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism [J]. Prog Neurobiol, 2005, 76(2): 77-98.
- [30] Shytle RD, Mori T, Townsend K, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by $\alpha 7$ nicotinic receptors [J]. J Neurochem, 2004, 89(2): 337-343.
- [31] Hu J, Zhu C, Liu Y, et al. Dynamic alterations of gene expression of nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$, $\alpha 4$ and $\beta 2$ subunits in an acute MPTP-lesioned mouse model [J]. Neurosci Lett, 2011, 494(3): 232-236.
- [32] 薛平, 黄宗文, 张鸿彦, 等. 柴芩承气汤对重症急性胰腺炎大鼠胆碱能抗炎通路的影响 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2006, 37(1): 66-68.
- [33] 葛根素通过激活胆碱能抗炎通路抑制大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2563-2566.
- [34] 黄芩水提取物对急性肺损伤大鼠的保护作用及其与胆碱能抗炎通路的相关性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 321-326.
- [35] 白爱平, 郭媛, 吕农华, 等. 烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 激动剂减轻实验性结肠炎炎症反应 [J]. 中华消化杂志, 2008, 28(8): 535-539.
- [36] 胡森, 宋琪, 王磊, 等. 电针兴奋胆碱能抗炎通路对内毒素引起的细胞因子释放和脏器功能损害作用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(4): 205-207.
- [37] 李建国, 彭周全, 杜朝晖, 等. 电针足三里激活胆碱能抗炎通路抗大鼠失血性休克的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(1): 27-31.

(编辑: 梁进权)

马兜铃酸 I 致癌作用及其与代谢酶关系的研究进展

杨召聪, 陆茵, 顾亚琴, 汪思亮, 刘兆国, 张良 (南京中医药大学药学院, 江苏省药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023)

摘要: 马兜铃酸 (aristolochic acid, AA) 广泛存在于马兜铃科马兜铃属中草药中, 是马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN) 的致病因素, 此类肾病患者可伴发泌尿系统肿瘤, 阐明马兜铃酸的致癌机制成为其毒性研究的一大焦点。马兜铃酸 I (AA I) 是马兜铃酸的主要毒性成分, 其在体内经氧化还原后活化, 与 DNA 共价结合形成加合物而诱发癌变。本文综述参与 AA I 氧化还原的代谢酶及其代谢过程在 AA I 致癌中的作用。

关键词: 马兜铃酸; 马兜铃酸 I; 马兜铃酸 I-DNA 加合物; 代谢酶; 致癌

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)06-0765-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.06.029

Progress in Aristolochic Acid Carcinogenesis and Its Related Metabolic Enzymes

YANG Zhaocong, LU Yin, GU Yaqin, WANG Siliang, LIU Zhaoguo, ZHANG Liang (Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023 Jiangsu, China)

收稿日期: 2014-05-30

作者简介: 杨召聪, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药毒理学。Email: yangzhaocong34@126.com。通讯作者: 张良, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药毒理学。Email: zhangl_1999@163.com。

基金项目: 江苏省科技厅自然科学基金面上项目 (BK2012852); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目 (2011XYZ4-003); 国家自然科学基金青年基金 (30701106)。

Abstract: Aristolochic acid(AA), a major active component of Aristolochiaceae Aristolochia herbs, is the pathogenic factor of aristolochic acid nephropathy (AAN). And AAN patients were usually complicated by urinary cancer. Therefore, the study on the carcinogenesis mechanisms of AA has become the focus in its toxicity research. Recently, researches have demonstrated that aristolochic acid I (AA I) was the main toxic component of AA, and was activated following the oxidation-reduction process. After activation, AA I can induce carcinoma through forming AA I-DNA adducts. This review summarizes the latest research of the enzymes participating in AA I metabolism and their roles in the progress of AA carcinogenesis, which may provide references for follow-up research and its clinical application.

Keywords: Aristolochic acid ; Aristolochic acid I ; Aristolochic acid I-DNA adduct; Metabolic enzyme; Carcinogenesis

马兜铃酸(aristolochic acid, AA)属于硝基菲类衍生物,是植物界中发现的第一个硝基化合物,广泛存在于马兜铃酸属植物、细辛属植物中,其主要成分为马兜铃酸 I (AA I)和马兜铃酸 II (AA II)^[1]。AA 具有抗感染、利尿、祛痰等药理作用,曾在中医临床上广泛应用。然而,1993 年比利时学者 Vanrenterghem Y 等^[2-3]发现含有广防己和厚朴的减肥药可引起快速进行性间质性肾纤维化,引起了各国学者的广泛关注。经研究发现,此类肾病主要是由 AA 所导致,因此命名为马兜铃酸肾病(aristolochic acid nephropathy, AAN)。著名的巴尔干地方性肾病(Balkan endemic nephropathy, BEN)也可能与 AA 摄入有关,其发病特征与 AAN 类似^[4]。2002 年国际癌症研究中心(IARC)将含 AA 的中草药列为一类致癌物,不少国家都采取相应政策管理此类中药。AA I 是 AA 的主要毒性成分^[5],AA I 经代谢酶活化后的基因毒成分可导致 AAN 和上尿路上皮癌(urinary tract urothelial cell carcinoma, UTUC)^[6],本文对 AA I 致癌作用机制及其与代谢酶的关系作一综述。

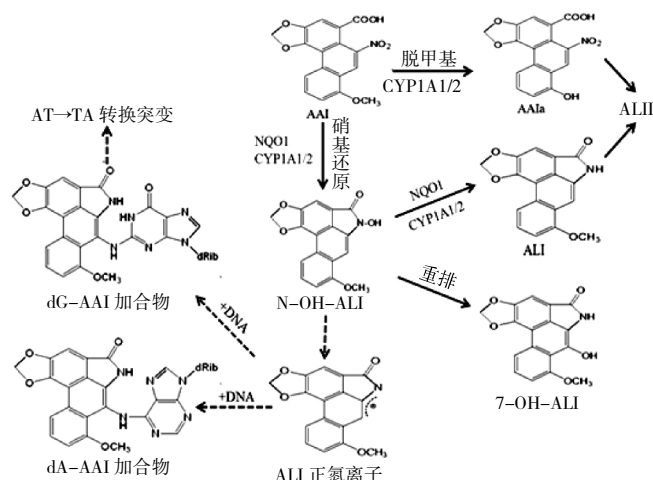
1 AA I 的代谢

并非所有服用 AA 的人都会导致 ANN,除了 AA I 蓄积和摄入持续时间的不同外,催化 AA I 生物转化的酶活性不同可能 AAN 发生的原因之一^[7],这是由 AA I 等致癌物的代谢酶基因的多态性所决定的,基因多态性可能对致癌风险或外源物毒性效应的研究有重要意义^[8]。

AA I 在体内可被还原为有毒的 N-羟基马兜铃内酰胺 I (N-OH-AL I),并进一步被还原为马兜铃内酰胺 I (AL I)或重排生成 7-羟基马兜铃内酰胺 I (7-OH-AL I);AA I 也可经氧化脱甲基后生成 8-羟基马兜铃酸 I a(AA I a),最终以游离或结合物的形式被排出体外^[9-10]。另有研究^[11]显示 AA I 体内的主

要代谢产物是马兜铃内酰胺 I a (AL I a),它可由两种代谢途径生成,一种是通过 AL I 途径,另一种是通过 AA I 的 O-去甲基化为 AA I a,之后还被还原为 AL I a(图 1)。该研究发现,在体外缺氧条件下 AA I 可生成 AL I,而有氧条件下 AA I 可生成 AA I a。可见在缺氧条件下 AA I 是 AA 的主要毒性成分。

AA I 在体内和体外都可形成能够与 DNA 结合的活性代谢产物。AA I 的初始还原是其致癌效应的关键活化途径,随后的 N-羟基马兜铃内酰胺 I 重排为相应 7-羟基马兜铃内酰胺 I 或者进一步还原为 AL I,两种代谢物都可排出体外,此过程可视为一种解毒途径^[9,12]。体内、外实验研究 AA 的二相代谢发现^[12],啮齿类动物尿液和粪便中 AA I 的代谢产物大多是结合物,例如 AA I 的 O-葡萄糖苷酯, O-乙酰酯和 AA I a 的 O-硫酸酯,以及 AL I a 的 N-葡萄糖苷酯和 O-葡萄糖苷酯,可见与葡萄糖醛酸和硫酸酯的结合反应是 AA 的主要代谢途径。



—► 解毒途径; - - ► 致癌途径

图 1 AA I 的体内代谢

Figure 1 Metabolic pathways of AA I *in vivo*

2 AA I 的致癌作用

长期服用含 AA 的药物可导致多种疾病,泌尿系统如膀胱、肾盂及输尿管的移行上皮细胞癌;消化道肿瘤以结肠腺癌和肝细胞癌为主;乳腺癌以浸润性导管癌为主^[13]。与 AA I 可直接引起间质性肾病相比,AA I 诱导恶性转变的必需过程是形成 AA I-DNA 加合物,这一现象可在 AAN 和 BEN 患者泌尿道上皮组织中检测到^[14-15]。

目前 AA-DNA 加合物已成为检测 AAN 的标志物,其中 7-脱氧腺苷-N6 基马兜铃内酰胺 I (dA-AA I)加合物最多见,可导致腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)的转换突变,即 AT→TA,该转换在服用 AA 的转基因小鼠和大鼠报告基因中是主要的突变类型^[16-17]。啮齿类动物服用 AA 或 AA I 后,其组织在 H-ras 癌基因的 61 位密码子有高频率的 AT→TA 转换,DNA 结合实验研究^[18-19]表明 AA I 能够结合到此密码子的腺嘌呤;AAN 和 BEN 患者 TP53 肿瘤抑制基因也发现有此类 AT→TA 转换。最近,Chen CH 等^[20]研究发现服用 AA 后,UTUC 的患病几率有所增加;Hoang ML 等^[21]用全外显子序列检测验证了服用 AA 后,UTUC 患者的突变主要是 AT→TA 转换。

微阵列技术已鉴定出在服用 AA 后一系列基因的变化,包括 TP53、MYC 基因,这些基因经 AA I 诱导后其表达上调^[22];Poon SL 等^[23]发现 AA 型 UTUC 中,染色质修饰基因特别是 KDM6A 在体细胞中突变频率较高,导致小鼠肾脏发育异常,同时基因组突变标记研究发现 AA I 可能引发肝癌,这为 AA 的致癌性提供了新的证据。但是,这些基因变化还需要在临床 AAN 样本中做进一步验证,从而揭示 AAN 与 UTUC 之间的相关性。

3 活化 AA I 形成 DNA 加合物的代谢酶

AA I-DNA 加合物的结构鉴定^[9]表明,其亲电子物质是带有一个移位正电荷的环内酰胺正氮离子。硝基的还原导致了亚硝基和 N-羟基衍生物生成,随后与相邻位置羧酸缩合形成环异羟肟酸即 N-OH-AL I,该物质可能是环氮鎓离子的前体,形成的正碳离子同分异构体可在 C7 位置与 DNA 发生共价结合。人体肝脏和肾脏中多种酶对 AA I 有活化能力,肝组织含丰富的生物转化酶,对 AA I 代谢起主要作用。而肾脏是 AA I 致肾毒性和致癌作用的靶器官。综合研究结果显示,几种肝、肾的胞质酶及微粒体酶可催化 AA I 还原。

3.1 活化 AA I 的胞质酶 体外研究^[24]表明,AA I 受

多种胞质酶的催化,其中苯醌氧化还原酶(NQO1)效能最高。在肝脏和肾脏胞质酶中,黄嘌呤氧化酶也能够活化 AA I,但效能比 NQO1 低^[25]。

NQO1 是活化 AA I 的主要胞质酶。体外研究^[24]发现,纯化的肝或肾细胞质中 NQO1 酶都能催化 AA I 为环氮鎓离子而形成 AA I-DNA 加合物。运用分子模型模拟方法,推测 NQO1 催化 AA I 还原可能有两种途径:一是在 NQO1 活性中心能够在 AA I 结合的位置,氢原子可直接转移到 AA I 的硝基基团,参与硝基的还原;二是分 3 阶段,即电子-质子-电子(e⁻、H⁺、e⁻)依次参与 AA I 的还原。后者更为合理,因为该途径中 AA I 与 NQO1 活性中心的结合所需结合能更小。

体外 AA I 的活化研究^[24]表明,人体肝和肾中的结合酶 N-乙酰转移酶类(NATs)和磺基转移酶类(SULTs)几乎不起作用,两种酶类没有类似 NQO1 催化 AA I 活化的刺激效应;人重组 NAT1、NAT2 以及 SULT1A1, 1A2, 1A3, 1E 或 2A1 也没有催化 AA I 的活化效应。AA I 活化过程的限速阶段不是通过酶的结合自发形成胺离子,而是在起始阶段 NQO1 催化的硝基还原过程。

Levova K 等^[26]利用多种小鼠模型研究发现,AA I 能诱导 NQO1 蛋白的表达,并且能增强肝、肾、肺中 NQO1 的活性;利用离体小鼠肝细胞碎片与 DNA (主要是胸腺嘧啶脱氧核糖核酸)、AA I 共孵育后发现,NQO1 酶活性增加,这与 AA I 的生物活化以及 AA I-DNA 加合物水平的提高有着密切的关系。因此,AA I 可能通过诱导 NQO1 活性加快自身代谢,进而增加体内的基因毒性。

3.2 活化 AA I 的微粒体酶 细胞色素酶 P4501A1/2 (CYP1A1/2)起主要作用,在人肝微粒体中,大部分 AA I 是通过 CYP1A2 和 / 或 CYP1A1 进行还原,另一种微粒体酶 NADPH-细胞色素 P450 还原酶所起作用较小。此结果已利用人重组酶得到证实,缺氧条件下,由 CYP1A1/2 催化后 AA I 衍生的 DNA 加合物水平要比其他人细胞色素酶类(CYP1B1, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6, 2E1 或 3A4)或人 NADPH-细胞色素 P450 还原酶催化的加合物水平高^[27]。CYP1A1 在人肝脏中表达水平相对较低,因此对 AA I 的活化作用要比 CYP1A2 小^[28]。有研究^[29]利用 CYP1A 人源化的 hCYP1A1_1A2_Cyp1a1/1a2 (-/-)_Ahr^{bl} 和 hCYP1A1_1A2_Cyp1a1/1a2(-/-)_Ahr^d 小鼠系证明在体内 CYP1A1 和 1A2 对 AA I 的活化并形成 AA I-DNA 加合物过

程中起主要作用。

分子模型可以对人细胞色素酶活性位点与 AA I 的相互作用作出评价,并解释 CYP1A1 和 1A2 对 AA I 的强还原性^[30]。Stiborová M 等^[27]研究解释了 CYP1A1 和 1A2 能够有效对 AA I 进行硝基还原的原因,而结构相似的异构体 CYP1B1 对 AA I 几乎没有还原性。

与肝脏中 CYP1A2 相比,人肾脏中 CYP1A1 对催化 AA I 形成 AA I-DNA 加合物也有一定的作用,但其表达水平较低^[27],说明肾脏中该酶对 AA I 的活化影响较小。人肾脏中 CYP3A5 酶也能够活化 AA I,但其催化效率比 CYP1A1 和 1A2 更低^[31]。人肾脏微粒体中前列腺素 H 合成酶、环加氧酶(COX)也能催化 AA I-DNA 加合物的形成^[27],且 COX 活化 AA I 的效率与 COX-1 有关^[32]。

胞质酶和微粒体酶活化 AA I 的效率存在差异,采用动力学方法研究^[33]显示,与 CYP1A1/2, NADPH-细胞色素 P450 还原酶和 COX-1 酶相比,经人 NQO1 催化形成 AA I-DNA 加合物所需 AA I 浓度最小,验证了 NQO1 是催化形成 AA I-DNA 加合物最有效的体外实验结果;以催化 AA I-DNA 加合物形成时的 NADPH 表达水平作为参考,胞质中 NADPH 表达水平比微粒体中高两倍^[27]。这些研究表明在体内 AA I 受 NQO1 催化形成 AA I-DNA 加合物的几率更高。

4 结语

综上所述,人体酶在体内和体外都可对 AA I 进行还原,在 AA I-DNA 加合物形成过程中起到重要作用。活化的 AA I 可形成 dA-AA I 加合物,诱导 DNA 的 AT→TA 转换,引起 TP53 抑癌基因的突变,激活致癌过程。从目前的研究看出,AA I 体内代谢与 AA I 和 CYP1A1/2 或 NQO1 酶活性中心的结合能力有关,而 NQO1 是人和啮齿类动物中活化 AA I 最重要的酶,这些酶在 AA I 诱导人肾病和 UTUC 的真正地位和作用还需要进一步研究。目前的研究成果能够为设计 AA 的安全有效的药用剂型及临床规范应用提供必要的理论基础,同时也能为减轻 AA 的体内毒性,预防及治疗 AAN 提供新的思路。

参考文献:

- [1] 曾又佳, 阳晓, 余学清. 马兜铃酸肾病研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(2): 144-146.
- [2] Jonge H, Vanrenterghem Y. Aristolochic acid: the common culprit of Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 39-41.
- [3] Grollman AP, Shihutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(29): 12129-12134.
- [4] Arlt VM, 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(5): 500-502.
- [5] Shibutani S, Dong H, Suzuki N, et al. Selective toxicity of aristolochic acids I and II [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(7): 1217-1222.
- [6] Lemy A, Wissing KM, Nortier J, et al. Late onset of bladder urothelial carcinoma after kidney transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy: a case series with 15-year follow-up[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3): 471-477.
- [7] Martinez MC, Nortier J, Vanherweghem JL, et al. Progression rate of Chinese herb nephropathy: impact of Aristolochiaefangchi ingested dose [J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(11): 408-412.
- [8] 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.
- [9] Chan W, Luo HB, Cai Z, et al. Investigation of the metabolism and reductive activation of carcinogenic aristolochic acid in rats [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(6): 866-874.
- [10] Shibutani S, Bonala RR, Grollman AP, 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(5): 1021-1027.
- [11] Schmeiser HH, Pool BL, Wiessler M. Identification and mutagenicity of metabolites of aristolochic acid formed by rat liver[J]. Carcinogenesis, 1986, 7(1): 59-63.
- [12] Chan W, Cu L, Cai Z, 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 Spectrom, 2006, 20(11): 1755-1760.
- [13] 陈利明, 邹建洲, 丁小强, 等. 马兜铃酸肾病导致终末期肾病合并肿瘤的临床研究[J]. 中国临床医学, 2012, 19(3): 331-333.
- [14] Arlt VM, Stiborová M, Schmeiser HH, et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the etiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(11): 2253-2261.
- [15] Stiborová M, Frei E, Schmeiser HH, et al. Metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid, a risk factor for Balkan endemic nephropathy[J]. Mutat Res, 2008, 658(1-2): 55-67.
- [16] McDaniel LP, Elander ER, Guo X, et al. Mutagenicity and DNA adduct formation by aristolochic acid in the spleen of Big Blue® rats[J]. Environ Mol Mutagen, 2012, 53(5): 358-368.
- [17] Xing G, Qi X, Chen M, et al. Comparison of the mutagenicity of aristolochic acid I and aristolochic acid II in the gpt delta transgenic mouse kidney[J]. Mutat Res, 2012, 743(1-2): 52-58.
- [18] Wang Y, Arlt VM, Roufosse CA, et al. ACB-PCR measurement of H-ras codon 61CAA→CTA mutation provides an early indication of aristolochic acid I carcinogenic effect in tumor target tissues[J]. Environ Mol Mutagen, 2012, 53(7): 495-504.
- [19] Arlt VM, Wiessler M, Schmeiser HH. Using polymerase arrest to

- detect DNA binding specificity of aristolochic acid in the mouse H-ras gene[J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(2): 235–242.
- [20] Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(21): 8241–8246.
- [21] Hoang ML, Chen CH, Sidorenko VS, et al. Mutational signature of aristolochic acid exposure as revealed by whole-exome sequencing[J]. *Cancer*, 2013, 5(197): 197ra102.
- [22] Arlt VM, Zuo J, Trenz K, et al. Gene expression changes induced by the human carcinogen aristolochic acid I in renal and hepatic tissue of mice[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(1): 21–32.
- [23] Poon SL, Pang ST, McPherson JR, et al. Genome-wide mutational signatures of aristolochic acid and its application as a screening tool[J]. *Cancer*, 2013, 5(197): 197ra101.
- [24] Stiborová M, Mares 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.
- [25] Stiborová M, Hájek M, Vosmiková H, et al. Isolation of DT-diaphorase [NAD(P)H dehydrogenase (quinone)] from rat liver cytosol: identification of new substrates, carcinogenic aristolochic acids[J]. *Collect Czech Chem Commun*, 2001, 66(11): 959–972.
- [26] Levová K, Moserová M, Nebert DW, 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.
- [27] Stiborová M, Frei E, Hodek P, et al. Human hepatic and renal microsomes, cytochromes P4501A1/2, 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(2): 189–197.
- [28] Stiborová M, Martinec KV, Rdllová H, et al. Sudanisa potential carcinogen for humans: evidence for its metabolic activation and detoxication by human recombinant cytochrome P450 1A1 and liver microsomes[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(20): 5678–5684.
- [29] Shi Z, Chen Y, Dong H, et al. Generation of a 'humanized' hCYP1A1_1A2_Cyp1a1/1a2 (–/–)_Ahr^d mouse line harboring the poor-affinity aryl hydrocarbon receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376 (4): 775–780.
- [30] Jerabek P, Martinek V, Stiborova M. Theoretical investigation of differences in nitroreduction of aristolochic acid I by cytochromes P4501A1, 1A2 and 1B1[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012, 33(Suppl 3): 25–32.
- [31] Levová K, Moserová M, Kotrbová 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(1): 43–56.
- [32] Stiborová M, Levová K, Bárta F, et al. Bioactivation versus detoxication of the urothelial carcinogen aristolochic acid I by human cytochrome P450 1A1 and 1A2[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 125 (2): 345–358.
- [33] Stiborová M, Frei E, Arlt VM, et al. The role of biotransformation enzymes in the development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid: urgent questions and difficult answers[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2009, 153(1): 5–11.

(编辑: 梁进权)

(上接第 749 页)

组的药理活性、初步药代动力学研究等提供一定参考。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国中国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 8, 160–161.
- [2] ZHOU XM, Cao YL, DOU DQ. Protective effect of ginsenoside-Re against cerebral ischemia/reperfusion damage in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(12): 2502.
- [3] Furukawa T, Bai CX, Kaihara A, et al. Ginsenoside Re, a main phytosterol of Panax ginseng, activates cardiac potassium channels via a nongenomic pathway of sex hormones[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(6): 1916.
- [4] Liu X, Wang L, Wen A, et al. Ginsenoside-Rd improves outcome of acute ischaemic stroke—a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(6): 855–863.
- [5] Kammersgaard LP, Olsens. Cardiovascular risk factors and 5-year

- mortality in the Copenhagen Stoke Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(3): 187–193.
- [6] 武继彪, 隋在云, 管华诗, 等. 丹皮酚对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(9): 1887–1888.
- [7] 张金艳, 李澎, 李贻奎, 等. 丹皮酚、芍药苷及二者配伍对体外培养心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(4): 510–514.
- [8] 林桂平, 向秋玲, 陈健文, 等. 芍药苷对脑缺血损伤的保护作用及其对脑血管通透性的影响[J]. *热带医学杂志*, 2009, 9 (2): 151–154.
- [9] 李果, 杜永平, 张月萍, 等. 芍药苷对急性缺氧前扣带回锥体神经元的影响[J]. *中国中医急症*, 2011, 20(1): 73–82.
- [10] 张留记, 李振国, 屠万倩, 等. 治疗缺血性中风的益气活血风静胶囊: 中国, ZL201110274741.5[P]. 2013–03–13.
- [11] 余潇苓, 苗青, 方翠芬. 人参皂苷水溶液热稳定性研究[J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(12): 1109–1112.

(编辑: 邓响潮)