

馬兜鈴酸相關惡性腫瘤與腎病變之簡介與研究新進展

鈕聖文^{1,2} 黃尚志^{1,2,3}

¹ 高雄醫學大學

² 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內科部腎臟內科

³ 高雄醫學大學醫學院 醫學系腎臟照護學系

摘要

中草藥腎病變(Chinese herb nephropathy)自1992年於比利時爆發至今，馬兜鈴酸已被證實與末期腎病變及上泌尿道泌尿上皮癌有強烈相關。台灣雖已於2003年禁用了常見含馬兜鈴酸的中藥材，但至今中草藥所造成之腎病變以及上泌尿道泌尿上皮癌的問題相信依舊存在。根據台大醫院的研究，中草藥腎病變雖很可能佔所有進入末期腎病變的患者達10%以上，但仍極少數證實有馬兜鈴酸存在的切片證明；另一項台大醫院的研究指出中草藥所導致上泌尿道泌尿上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinoma, 簡稱UUC)合併末期腎病變比例亦甚高(達26%)。這幾年，對於馬兜鈴酸造成UUC的致癌機轉以及代謝方式等方面有很大發現。本文將會介紹馬兜鈴酸造成腎病變、UUC的流行病學、已知機轉以及相關大型研究，以幫助讀者對於目前馬兜鈴酸研究的相關進展初步認識。

關鍵詞：馬兜鈴酸腎病變(Aristolochic acid nephropathy)
上泌尿道泌尿上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinoma)
TP53 A→T異類置換性基因突變(TP53 mutation with A→T transversion)

前言

自1990-1992年起比利時爆發所謂「中國草藥腎病變(Chinese herb nephropathy)」¹，後來改稱馬兜鈴酸腎病變(aristolochic acid nephropathy)²，過去二十年，馬兜鈴酸已被證實與上泌尿道泌尿上皮癌(urothelial carcinoma)以及末期腎臟疾病(end-stage renal disease)有強烈相關³，然而，其機轉以及其所造成的惡性腫瘤好發位置也與非馬兜鈴酸相關泌尿上皮癌有顯著不同。本篇文章介紹馬兜鈴酸腎病變及馬兜鈴酸相關的泌

尿上皮惡性腫瘤，並由文獻探討馬兜鈴酸與這兩個不同疾病間可能的相關性。

流行病學

馬兜鈴酸腎病變好發地區大致上以三個主要地區為主：(1)使用中醫風俗習慣的亞洲地區(特別是遠東、東南亞以及印度半島地區)，(2)巴爾幹半島各國為主，(3)比利時及少數在英國、法國等西歐國家，其中在比利時的病例大多以中藥當作減肥藥為主。多種植物含有馬兜鈴酸(Aristolochic acid, 簡稱AA)，故此AA腎

病變是全世界的問題²。

馬兜鈴酸引起腎臟疾病最早可能可以溯及上世紀中葉的時候。1,956年巴爾幹半島發生大規模腎臟病的流行，該流行具有幾項流行病學的特徵：1)腎臟病患的分布多居住於沿著多瑙河沖積平原的鄉村，2)這些病人多數的職業為不曾居住都市地區的農民，3)同一個鄉村中，不是每個家庭都有人發生腎臟病，4)同一個家庭中，不是每個人都發生腎臟病，5)該流行與種族沒有關係⁴。是以在該年(1965年)世界衛生組織正式將該次流行命名為巴爾幹半島腎病變。後來研究，認為該次的流行可能與後續的比利時女性中藥減肥藥所導致腎臟間質性腎炎所導致的腎病變有共同的兇手，即馬兜鈴酸(Aristolochic acid)，馬兜鈴科植物有利尿減肥效果¹；巴爾幹半島上有一種馬兜鈴科(學名：*Aristolochia clematitis*)的雜草常生長在大麥旁邊，當農民採收麥子的時候會連同這種馬兜鈴科的雜草一同採收造成混用而食入²。

馬兜鈴酸不僅直接導致腎臟的病變，後來更被證實馬兜鈴酸與泌尿系統癌症的發生有直接的關係。因此美國食品藥物管理局於2000年，將含有馬兜鈴酸的中草藥列入禁止進口的名單裡(U.S. Food and Drug Administration 2001)，2002年國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer)並將馬兜鈴酸的植物列為第一級致癌物(具足夠流行病學證據證實導致人類癌症)，把可能含有馬兜鈴酸的物質列為第2A級的致癌物(International Agency for Research on Cancer 2002)。台灣有鑑於國際的證據導致人體腎臟病的證據逐漸充分，並於2003年11月宣布禁用5種含有馬兜鈴酸的藥材包含廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴及天仙藤。儘管世界各國在法令上降低了群眾直接接觸含有馬兜鈴酸中草藥的可能性，但歐洲塞爾維亞中的城市(Lazarevac)歷年統計卻發現，馬兜鈴酸所導致的腎臟病，近年來仍然一直持續增加，並沒有下降的趨勢。經過年齡、性別校正後的馬兜鈴酸腎病變的比率從1977年校正的發生率為每十萬人55.2人到2009年仍維持在每十萬人中有85.3人⁵。

國泰醫院回顧1995到1998年因快速進展的纖維化間質性腎炎的12名個案發現平均年齡為46.4歲，多數為女性(11/12)，且多服用過中草藥⁶，服用中草藥的目的為體重控制、營養補給或治療非腎臟的疾病。新光醫院同樣調查1995到2000年的中草藥腎病變的19病例，同樣發現女性居多(17/19)，平均年齡為48.4歲，使用中草藥都不是為了治療腎臟病。這些病人皆沒有過去的感染、糖尿病及其他系統性疾病⁷。

馬兜鈴酸腎病變在病理切片下可發現主要是造成腎臟間質的纖維化以及腎小管的萎縮，有趣的是，並不會影響到腎絲球¹。然而，馬兜鈴酸腎病變一旦發生，即使停藥也不可逆轉，而只能眼睜睜地看著腎功能一天一天的惡化，終於必須有進入終身透析的一天或是面臨等待腎移植的抉擇。

除了馬兜鈴酸腎病變以外，泌尿上皮癌的風險亦然。以台灣而言，台灣亦屬於有中草藥傳統的遠東地區，自上世紀巴爾幹半島爆發所謂馬兜鈴酸腎病變後，台灣一樣陸陸續續發現因為馬兜鈴酸科中草藥造成慢性腎病變終致終身透析或是引發泌尿上皮癌的例子。有學者利用大規模的流行病學調查及全國性的資料庫證實可能含有馬兜鈴酸的中草藥會增加腎臟病或泌尿道癌症的風險⁸，特別是關木通，在台灣大約有三分之一的民眾服用過含有馬兜鈴酸之中藥⁹。其致癌的風險是隨著關木通服用「累積劑量」而上升而非「單一劑量」，中草藥內木通的含量服用更與泌尿道癌症的發生呈現風險的計量效應⁸；不過，是否停用中藥與停用多久，可以降低泌尿道泌尿上皮癌(upper urinary tract urothelial carcinoma，以下簡稱UUC)風險，目前仍無明確證據說明。中草藥可能同時導致腎病變或泌尿道癌症的問題已經被許多觀察型研究間接證實，比如台灣新進入透析與腎臟移植的患者有較高的比率罹患癌症的風險，其中腎臟、膀胱癌症風險更是高出正常人許多^{10,11}。中醫師的追蹤世代被證實有較高的風險未來會罹患腎臟病與泌尿道癌症¹²。

一、馬兜鈴酸腎病變的分類、特徵、與UUC的並行性與時間相關性

「中草藥腎病變(Chinese Herb Nephropathy, CHN)」，或證實因中草藥中的馬兜鈴酸造成不可逆的腎病變--「馬兜鈴酸腎病變(Aristolochic acid nephropathy, AAN)」，其特徵為快速惡化以及大範圍性的腎間質纖維化，但不會影響到腎絲球¹³(AAN屬於CHN的一種，但到目前為止，並不能說CHN必然為AA所造成)。台大研究2000-2004五年間1,696位末期腎臟病患者¹⁴將確定服用過中草藥的CHN(共計164人)分成三類：

A類：共計51人，包括以下三種情況任一種

甲、化學分析確定患者曾經使用的中藥材中含有馬兜鈴酸、或是服用過已知含有馬兜鈴酸的中藥材；

乙、腎穿刺病理檢查為所謂中草藥腎病變；

丙、進入末期腎病變前五年內罹患TCC(transitional cell carcinoma)(若因TCC手術前肌酸酐正常者或是因阻塞性腎病變造成的腎功能缺損將不被認為是中草藥腎病變)；

B類：共計38人，吃中草藥前腎功能與尿液檢查均正常，但開始服用中草藥以後腎功能便開始惡化(兩者有時間先後順序)

C類：共計75人，開始發現腎功能惡化與開始服用中草藥有時間先後順序，但在服用中草藥以前並無任何關於腎功能或是尿液檢查的資料。

這項研究結果顯示，雖然三類型患者在年齡、性別、BMI(身體質量指數)並未差別，但大部份的患者以女性為主並有較低BMI、血壓較低、較少嚴重蛋白尿、腎臟偏小、血色素偏低以及高血氯為主。大約有10%的末期腎病變患者可歸咎於所謂的CHN。本研究另一項重要的發現為這些CHN導致末期腎病變患者中有29人出現了UC(Urothelial carcinoma)。在以往歐洲地區的研究中顯示¹⁵，大部分馬兜鈴相關性UC發生於進入終身透析治療以後。但台大這項研究¹⁴中，這29人中卻有7人的UC發生於進入

末期腎病變之前，多數人(22人)同歐洲的研究其UC在進入末期腎病變以後發生¹⁶。

二、馬兜鈴酸腎病變的機轉、馬兜鈴酸是否是唯一造成中草藥腎病變的元凶？

欲了解馬兜鈴酸腎病變是否真的與所謂UUC相關，可從文獻中馬兜鈴酸腎病變的機轉著手，其途徑有三：

A、ROS(自由基)途徑：2008年一項中國北京的研究¹⁷指出，馬兜鈴酸會促進MCDK(一種狗腎細胞)的腎小管細胞內鈣離子上升，使ROS(自由基)增加，從而造成DNA損傷，並且經增加內質網與粒線體壓力，促進細胞凋亡(apoptosis)；2010年一份台灣的研究¹⁸以HK-2(人類腎近曲小管細胞)以及HL-60(人類前驅骨髓性白血病白血球細胞)模式指出馬兜鈴酸造成腎小管細胞凋亡的路徑¹⁹，最終最引發凋亡的caspase-3也確實在GSH(glutathione-SH)耗竭以及自由基(ROS)¹⁷增加的情況下上升；

B、Acute nephrotoxins²⁰(Stat3-P53途徑)：phospho-STAT3(p-STAT3)會抑制p53的表現²¹，但香港大學與中國成都四川大學用鼠腎TEC line(NRK52E)的實驗中發現，馬兜鈴酸會使p-STAT3去磷酸化，進而活化P53的途徑，最終會活化Caspase-3引發細胞凋亡。

C、Chronic nephrotoxin with EMT(epithelial mesenchymal transition) and fibrotic change(TGF-1-JNK-Smad3途徑)²²：這條路徑是馬兜鈴酸透過TGF-1去活化JNK²³，JNK將Smad3磷酸化以後，進一步活化collagen 1/3的製造以及EMT，進而造成腎小管間質的纖維化。

在馬兜鈴酸腎病變的機轉尚未完全了解的情況下，在台灣⁶亦發現部分患者所使用過的中草藥中並不含有馬兜鈴酸的成分。所以，因此除了馬兜鈴酸以外的植物毒性²⁴，目前也還在努力尋找研究中。

三、造成泌尿上皮惡性腫瘤的突變型式與好發部位

在上述馬兜鈴酸腎病變流行地區中，似乎同時伴隨著一種特殊基因突變的泌尿上皮癌；以巴爾幹的病例為例，將惡性腫瘤手術切除後的泌尿上皮癌細胞進行DNA檢測，發現有高達70.1%比例的患者在腎實質中發現DNA上有所謂「AL(aristolactam) -DNA- 附加物(adducts)」，又高達40%的患者出現了*TP53*基因突變，突變型式以鹼基對置換(substitution)最為常見，但這些*TP53*基因突變的患者又有高達64%為少見的A(腺嘌呤)→T(胸腺嘧啶)異類置換(transversion)型式²⁵。不只是*TP53*基因突變，即使常見於泌尿上皮癌的*FGFR3*、*HRAS*基因突變，其在巴爾幹的例子也以所謂A→T異類置換的基因突變形式為主。

看看台灣例子，台大醫院陳忠信等人以質譜儀為台灣151位UUC患者所切除的泌尿上皮組織做基因偵測發現，也有將近55.6%患者含有*TP53*基因突變(84/151)，且*TP53*基因突變患者亦有53%屬於A→T異類置換型式(45/84)，這45人中的有38位證實有dA-AL附加物(151位患者研究中高達89位患者用質譜儀被驗出具有dA-AL附加物，這些患者之中，又有38位為*TP53*上有A→T異類鹼基置換點突變)，與巴爾幹的研究統計數據十分類似²⁶；但，一般的泌尿上皮癌的基因突變分布為何呢？

世界上非馬兜鈴酸流行區的泌尿上皮細胞癌的基因突變雖也以*TP53*、*FGFR3*、*HRAS*的鹼基對置換為主，可是他們的置換是以非常常見的G(鳥糞嘌呤)→A同類置換(transition)為主²⁷，而少見的A→T異類置換只占全部不到5%。再者好發部位以及男女比例有何不同？世界上泌尿上皮細胞癌好發部位多以下泌尿道為主，侵犯到腎盂或是輸尿管部位的往往微乎其微(小於5%)²⁸，且男女比例高達3:1；反觀巴爾幹地區或是台灣等馬兜鈴酸腎病變高盛行率地區的泌尿上皮細胞癌，不但侵犯到腎盂或是輸尿管部位者達35%之多，男女比例也不分上下²⁹。

那麼，為什麼馬兜鈴酸相關泌尿上皮細胞癌的突變型式甚至男女分布與一般非馬兜鈴酸

相關泌尿上皮細胞癌有顯著不同呢？首先，我們先注意到，中草藥(馬兜鈴酸)導致腎臟病與泌尿道癌症似乎具有性別的專一性，台灣中草藥腎病變的個案報告皆發現女性的比率較男性為高^{6,7}。新發生透析患者罹患泌尿道癌症以女性接受腹膜透析者比上血液透析有較高的風險，男性則反而是接受血液透析患者比腹膜透析患者有較高的風險³⁰。而馬兜鈴酸所造成突變的機轉為何？在此之前，我們必須先了解馬兜鈴酸在體內的代謝機轉。

四、馬兜鈴酸代謝機轉

在雄性老鼠(C57BL/6)實驗中³¹的發現，第一型馬兜鈴酸的代謝有兩個途徑：一、自腎臟代謝，腎小管上皮細胞中有一種NQO1(NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1)酶，它能將第一型馬兜鈴酸(aristolochic acid I, 簡稱AAI)代謝進行nitroreduction, 形成所謂的Aristolactam I(AL-I), 雖然多數AL-I仍會進入肝臟代謝成AL-Ia, 所有AAI中仍僅3.4%會以AL-I的形式進入尿液中；二、自肝臟代謝³², 肝臟內的cytochromes P450 1A1以及1A2可將AA-I進行去甲基化而形成aristolochic acid Ia(簡稱AA-Ia), 雖然AA-Ia最終還是會進入腎小管細胞中被nitroreduction, 但會被代謝成AL-Ia, 所有AA-I中將有3.2%以AA-Ia、86.2%以AL-Ia兩種形式自尿中或是糞便裡排出。馬兜鈴酸被代謝成aristolactam(AL-I)以後, 便有可能進一步形成DNA-adducts(dA-AL-adducts), 此adducts為馬兜鈴酸的致癌關鍵, 機轉如下詳述。

五、馬兜鈴酸致癌機轉

點突變最常見的型式便是「鹼基對置換(substitution)」, 鹼基對置換又分兩種：一種是相對比較常見的同類置換(transition), 即嘌呤互換或是嘧啶互換(A-G互換或T-C互換)；另一種是所謂異類置換(transversion), 即嘌呤換嘧啶或是嘧啶換嘌呤(A-T互換或是G-C互換。一般UC的突變型式是以比較常見的同類置換做表現；然馬兜鈴酸相關UC卻是高頻率以異類置換, 又特別是A→T異類置換做表現, 這在IARC

(International Agency for Research on Cancer國際癌症研究署)的*TP53*基因突變資料庫中是非常少見的(3.5%)²⁷。簡言之，根據統計得到的觀察，就是引發馬兜鈴酸相關性泌尿上皮細胞癌的基因突變常是以A→T異類置換做表現³³。

要了解馬兜鈴酸相關基因突變以前，必須先了解DNA附加物(adducts)。許多特殊有機物都可以變成所謂DNA附加物，舉凡烷化劑(methylating agents, ethylating agents)、乙醇、AAF (2-Acetylaminofluorene)、AF (2-aminofluorene)等物質，均可能與鹼基上的碳原子或是氮原子做結合形成所謂DNA附加物；不過，這些所謂的附加物(adducts)不但選原子，也會選特定鹼基³⁴。上述化合物幾乎都只偏好鳥糞嘌呤，而引發泌尿上皮細胞癌元兇之一的馬兜鈴酸則偏好腺嘌呤³⁵，他們將會結合成一種特殊標記：dA (腺嘌呤)-AL(aristolactam)-DNA adducts，而在台灣一項大型針對馬兜鈴酸相關性泌尿上皮細胞癌的研究中，亦試圖用這個標記來確定患者是否有受馬兜鈴酸的影響²⁶。

dA-AL-adducts到底會對基因產生甚麼樣的影響呢？實際上，多數的dA-AL-adducts在DNA出現時還是可以複製出正常的互補序列，亦即其互補鹼基一般都是正常的dT；不過，由於此附加物會佔據腺嘌呤的部分氫鍵，在某些特殊狀況下會誘發互補鹼基對的置換³⁶發生配對異常，此時互補鹼基絕大多數都由dA取代正常的dT，而此dA的互補序列再經DNA複製的聚合化以後，互補序列成了dT，這將使原本DNA模板上的dA變成了dT，也等於是發生了A→T異類置換的點突變現象。

此種所謂DNA附加物既屬於外來物，人體仍可藉清除機制以清除絕大多數附加物。首先，XPC/R23B可以幫助人體優先查覺AAF、AF等特殊DNA附加物³⁷，當XPC/R23B發現到DNA附加物的時候，會刺激GG-NER (Global-Genome Nucleotide excision repair全基因體核苷酸切除修復)切除掉這些附加物。然而，馬兜鈴酸可以避開XPC/R23B的察覺³⁸，進而避開GG-NER對附加物的清除；也因此一旦dA-AL adducts形成，終身會隨著DNA複製而永久存

於體內，直到該細胞發生凋亡被代謝，但是雖然被代謝，卻依舊有可能依附到其他細胞內的DNA，再度形成附加物而無法被清除，此為馬兜鈴酸造成泌尿上皮細胞癌風險隨著「終身累積劑量」增加，而不會因為停藥即逆轉此風險的原因。

常見於泌尿上皮細胞癌的*TP53*基因中²⁶，可發現馬兜鈴酸附加物最常見的位置位於其第6號與第8號內含子(introns)與下一個外顯子(exons)交界的downstream intron-exon boundaries (下游內含子外顯子邊界)上的AG acceptor splice sites (AG受體位切點)，這些地方也是造成*TP53*點突變的高好發區域，而此結果與巴爾幹半島上泌尿道上皮細胞癌的基因突變好發點位置一致³⁹。

六、馬兜鈴酸腎病變與上泌尿道泌尿上皮細胞癌(upper urinary tract urothelial carcinoma, 簡稱UUC)的盛行地區關聯性

非馬兜鈴酸相關的泌尿上皮細胞癌，很少生長在腎盂或輸尿管的上泌尿道，其發生部位腎盂：輸尿管：膀胱的比例為3：1：51²⁸；但在一項台灣東部104位UUC病患的研究中²⁹顯示，有64位(61%)在診斷UUC以前就已經是慢性腎臟病或是接受透析的末期腎臟病患者，且其UC發生部位比例為腎盂：輸尿管：膀胱=1.2：1：6.7，高度馬兜鈴酸盛行區(台灣)的UC好發部位果然與非馬兜鈴酸盛行區有明顯不同。末期腎臟病之長期透析患者本身就是UC的高危險群，其免疫耐受狀態、透析過程、慢性膀胱灌洗本身都是發展成UC的危險因子⁴⁰。

另一項台灣研究指出⁴¹，廣防己的終身累積劑量與進入末期腎病變的風險有高度相關；151位UUC患者實驗²⁶中，38位有dA-AL附加物又合併*TP53*的A→T異類鹼基置換，而其中有10位(26%)進入第五期慢性腎臟病；然而52位既無dA-AL附加物又沒有*TP53*突變的患者中，僅6位為第五期慢性腎臟病患者(12%)，不過兩者P值為0.07，統計上並無顯著差距。但台灣東部的UUC患者²⁹卻又有過半(58%)已經進入慢性腎臟病或是進入長期透析的末期腎臟病患者。較早國外在馬兜鈴盛行區的研究，亦強

烈建議馬兜鈴酸會使患者在進入末期腎病變後又發展出UUC的盛行性大幅提高³。

治療與預後

針對慢性馬兜鈴酸腎病變的治療方面，1996年曾有發表一35AAN患者，使用corticosteroids達一年的時間，劑量為prednisolone 1 mg/kg BW一個月後，每兩周減量0.1 mg/kg一次直至維持計量達0.15 mg/kg為止，合計使用一年後，比起未治療的患者可減少進入末期腎病變的人數的研究⁴²；2002年劑量同上述針對AAN患者發現，14位接受corticosteroids治療的患者與23位未接受corticosteroids治療的患者相比，到三年後接受治療的14人有6人尚未進入腎臟替代療法，然23位未接受治療的患者僅2人未進入腎臟替代療法， $P=0.0345$ ⁴³；2009年有一篇中國北京所發表的回溯性paper自1998至2006年共收集1612位接受腎臟移植患者，其中有17位患者曾被診斷為AAN，追蹤8年共有9人(52.94%)發生UC(8人涵蓋上泌尿系統，僅一人只於膀胱復發)，這9人自接受腎移植手術到確診UC之平均月數為26個月(範圍16-49個月)，9人均接受手術切除；這9人至2006年還有6人存活，有三人死亡(分別於UC診斷後42個月，18個月，1個月後死亡)，換句話說，17位接受腎臟移植的AAN患者於八年後存活率達82.35%(14/17)⁴⁴。

上泌尿道惡性腫瘤的黃金治療原則⁴⁵為患側腎臟輸尿管切除術(nephroureterectomy)，可選擇開腹式⁴⁶或是內視鏡⁴⁷，內視鏡手術出血量較少。選擇parenchymal-sparing surgery的患者其五年存活率較initial aggressive surgical resection為差^(48, 23% vs 45%, $P=0.0009$)。預後的部分，台大一篇2013發表於International Journal of Cancer的研究中⁴⁹，將他們所觀察的152位UUC患者依照在腎皮質中的兩項biomarker「AL-DNA adducts」以及「TP53 A:T突變」分為三類：「AA-UUC(兩項皆positive)者(AA-UUC全名aristolochic acid related upper urinary tract urothelial carcinoma)」共40人(26%)；「可能是AA-UUC(兩項有一項為

positive)者」共60人(40%，其中P53突變者7人，AL-DNA adducts陽性者53人)；以及「非AA-UUC(兩項皆negative)者」52人(34%)；「AA-UUC者」似乎較年輕，但 $p=0.189$ ；「AA-UUC者」女性比例最高， $p=0.011$ ；進入末期腎病變「AA-UUC者」較多，不過 $p=0.07$ ；有抽菸病史比率，「AA-UUC者」似乎較少抽菸病史。所有14位在對側也發展出UUC的患者都存在「AL-DNA adducts」，且其中10位亦同時存在TP53 A:T突變；對側發展出UUC的時間上，AA-UUC病人短於「可能是AA-UUC病人」以及「非AA-UUC病人」；而對側沒有發展出UUC的患者，其存活期在比較上，AA-UUC者短於「可能是AA-UUC病人」以及「非AA-UUC病人」；不過三者併發膀胱癌的比例上沒顯著差異；最後，接觸過AA的UUC患者罹患兩側UUC的風險也較高。另外一項台大醫院泌尿科於1996到2006年的研究又發現⁵⁰，因UUT-UC接受患側腎臟輸尿管切除術的患者，CKD(chronic kidney disease)是UC於膀胱復發的危險因子之一。

結 語

台灣民眾為世界上少有經常使用中醫或相信中醫療法的族群之一，根據健保資料的分析，台灣在1996年到2001年至少有62.5%曾經接受中醫治療，每年接受的人數也逐年增加(每年增加29.2%)，隨著中醫的接受度越為被廣泛接受，民眾服用到可能含有馬兜鈴酸之中草藥的機會也隨之大增⁵¹。而且根據健保的統計資料顯示1/3民眾曾經服用過可能含有馬兜鈴酸的中草藥⁹。台大醫院回溯2000-2004年的新進入透析患者的分析，可能因中草藥腎病變引起的，佔所有透析患者將近10%¹⁴並以女性居多。馬兜鈴酸所導致上泌尿道上皮細胞癌合併末期腎病變比例亦甚高(達26%²⁵)。馬兜鈴酸造成腎病變可能還有其他機轉⁵²，然值得一提的是，在台灣馬兜鈴酸導致腎病變的臨床觀察中似乎亦與肝臟有關⁵³。肝病一直是台灣的國病，在台灣應有更多的科學證據去探索肝病、腎病、中草藥、上泌尿道癌症的關係。

參考文獻

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341: 387-91.
2. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: A worldwide problem. *Kidney Int* 2008; 74: 158-69.
3. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342: 1686-92.
4. Giorgos Bamias, John Boletis. Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 606-16.
5. Janković S, Bukvić D, Marinković J, et al. Time trends in Balkan endemic nephropathy incidence in the most affected region in Serbia, 1977-2009: the disease has not yet disappeared. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3171-6.
6. Yang C.S, Lin CH, Chang SH, et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 313-8.
7. Chang CH, Wang YM, Yang AH, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. *Am J Nephrol* 2001; 21: 441-8.
8. Lai MN, Wang SM, Chen PC, et al. Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 179-86.
9. Hsieh SC, Lin IH, Tseng WL, et al. 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* 2008; 3:13.
10. Li WH, Chen YJ, Tseng WC, et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 833-9.
11. Lin HF, Li YH, Wang CH, et al. Increased risk of cancer in chronic dialysis patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1585-90.
12. Yang HY, Wang JD, Lo TC, et al. Increased risks of upper tract urothelial carcinoma in male and female chinese herbalists. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 161-8.
13. Depierreux M, Van Damme B, Vanden Houste K, et al. Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 172-80.
14. Lin Wu FL, Chen YM, Lai TS, et al. Does Chinese herb nephropathy account for the high incidence of end-stage renal disease in Taiwan? *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c215-22
15. Martinez MC, Nortier J, Vereerstraeten P, et al. Progression rate of Chinese herb nephropathy: impact of *Aristolochia fangchi* ingested dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 408-12.
16. Nortier JL, Schmeiser HH, Muniz Martinez MC, et al. Invasive urothelial carcinoma after exposure to Chinese herbal medicine containing aristolochic acid may occur without severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 426-8.
17. Liu Q, Wang Q, Yang X, et al. Differential cytotoxic effects of denitroaristolochic acid II and aristolochic acids on renal epithelial cells. *Toxicol Lett* 2009; 184: 5-12.
18. Yu FY, Wu TS, Chen TW, et al. Aristolochic acid I induced oxidative DNA damage associated with glutathione depletion and ERK1/2 activation in human cells. *Toxicol in Vitro* 2011; 25: 810-6.
19. Woo CH, You HJ, Cho SH, et al. Leukotriene B(4) stimulates Rac-ERK cascade to generate reactive oxygen species that mediates chemotaxis. *J Biol Chem* 2002; 277: 8572-8.
20. Zhou L, Fu P, Huang XR, Liu F, et al. Role of p53 in the pathogenesis of acute aristolochic acid nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 31-41.
21. Sainz-Perez A, Gary-Gouy H, Gaudin F, et al. IL-24 induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia B cells engaged into the cell cycle through dephosphorylation of STAT3 and stabilization of p53 expression. *J Immunol* 2008; 181: 6051-60.
22. Zhou L, Fu P, Huang XR, et al. Mechanism of chronic aristolochic acid nephropathy: role of Smad3. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F1006-17.
23. Liu Q, Mao H, Nie J, et al. Transforming growth factor beta1 induces epithelial-mesenchymal transition by activating the JNK-Smad3 pathway in rat peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2008; 28: S88-95.
24. Ng YY, Yu S, Chen TW, et al. Interstitial renal fibrosis in a young woman: association with a Chinese preparation given for irregular menses. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2115-7.
25. Jelaković B, Karanović S, Vuković-Lela I, et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney Int* 2012; 81: 559-67.
26. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 8241-6.
27. Olivier M, Eeles R, Hollstein M, et al. The IARC TP53 database: New online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat* 2002; 19: 607-14.
28. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, eds. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2002; 2732-85.
29. Chen CY, Liao YM, Tsai WM, et al. Upper urinary tract urothelial carcinoma in eastern Taiwan: High proportion among all urothelial carcinomas and correlation with chronic kidney disease. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 992-8.
30. Chung CJ, Huang CY, Tsai HB, et al. Sex differences in the development of malignancies among end-stage renal disease patients: a nationwide population-based follow-up study in Taiwan. *PLoS One* 2012; 7: e44675.
31. Chen M, Gong L, Qi X, et al. Inhibition of Renal NQO1 Activity by Dicoumarol Suppresses Nitroreduction of Aristolochic Acid I and Attenuates its Nephrotoxicity. *Toxicol Sci* 2011; 122: 288-96.
32. Sistkova J, Hudecek J, Hodek P, et al. Human cytochromes

- P450 1A1 and 1A2 participate in detoxication of carcinogenic aristolochic acid. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 733-7
33. van Oers JM, Zwarthoff EC, Rehman I, et al. FGFR3 mutations indicate better survival in invasive upper urinary tract and bladder tumours. *Eur Urol* 2009; 55: 650-7.
 34. Singh R and Farmer PB. Liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry: the future of DNA adduct detection. *Carcinogenesis* 2006; 27: 178-96.
 35. Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: A review. *Mutagenesis* 2002; 17: 265-77.
 36. Attaluri S, Bonala RR, Yang IY, et al. DNA adducts of aristolochic acid II: Total synthesis and sitespecific mutagenesis studies in mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 339-52.
 37. Sidorenko VS, Yeo JE, Bonala RR, et al. Lack of recognition by global-genome nucleotide excision repair accounts for the high mutagenicity and persistence of aristolactam-DNA adducts. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 2494-505.
 38. Lukin M, Zaliznyak T, Johnson F, et al. Structure and stability of DNA containing an aristolactam II-dA lesion: Implications for the NER recognition of bulky adducts. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 2759-70.
 39. Moriya M, Slade N, Brdar B, et al. TP53 Mutational signature for aristolochic acid: An environmental carcinogen. *Int J Cancer* 2011; 129: 1532-6.
 40. Ou JH, Pan CC, Lin JS, et al. Transitional cell carcinoma in dialysis patients. *Eur Urol* 2000; 37: 90-4.
 41. Lai MN, Lai JN, Chen PC, et al. 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* 2010; 55: 507-18.
 42. Vanherweghem JL, Abramowicz D, Tielemans C, et al. 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: 209-15.
 43. Muniz Martinez MC, Nortier J, Vereerstraeten P, et al. Steroid therapy in chronic interstitial renal fibrosis: the case of Chinese-herb nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2033-4.
 44. Yuan M, Shi YB, Li ZH, et al. De novo urothelial carcinoma in kidney transplantation patients with end-stage aristolochic acid nephropathy in China. *Urol Int* 2009; 83: 200-5.
 45. Latchamsetty KC, Porter CR. Treatment of upper tract urothelial carcinoma: a review of surgical and adjuvant therapy. *Rev Urol* 2006; 8: 61-70.
 46. Gill IS, Sung GT, Hobart MG, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience. *J Urol* 2000; 164: 1513-22.
 47. Gill IS, Soble JJ, Miller SC, et al. A novel technique for management of the en bloc bladder cuff and distal ureter during laparoscopic nephroureterectomy. *J Urol* 1999; 161: 430-4.
 48. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998; 52: 594-601.
 49. Thalmann GN, Markwalder R, Bernhard W, et al. Aristolochic acid-induced upper tract urothelial carcinoma in Taiwan: Clinical characteristics and outcomes. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28013/pdf>.
 50. Chung SD, Huang KH, Lai MK, et al. CKD as a Risk Factor for Bladder Recurrence After Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 743-53.
 51. Chen FP, Chen TJ, Kung YY, et al. Use frequency of traditional Chinese medicine in Taiwan. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 26.
 52. De Broe ME. On a nephrotoxic and carcinogenic slimming regimen. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1171-3.
 53. Kong PI, Chiu YW, Kuo MC, et al. Aristolochic acid nephropathy due to herbal drug intake manifested differently as Fanconi's syndrome and end-stage renal failure--a 7-year follow-up. *Clin Nephrol* 2008; 70: 537-41.
 54. Lee JJ, Lin MY, Yang YH, et al. Association of hepatitis C and B virus infection with CKD in an endemic area in Taiwan: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 23-31.

Introduction of Aristolochic Acid Related Malignancy, Nephropathy and Update Research

Sheng-Wen Niu^{1,2}, and Shang-Jyh Hwang^{1,2,3}

¹Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan;

²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital;

*³Faculty of Renal Care, Faculty of Medicine, College of Medicine,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

It happened with outbreak of Chinese herb nephropathy(CHN) in Belgium in 1992. Then, in the past two decades, aristolochic acid has been shown to strongly correlate with end stage renal disease(ESRD) and upper urinary tract urothelial carcinoma(UUT-UC). We have forbidden herbal medicines containing aristolochic acid since 2003, but so far problems from Chinese herb related nephropathy and urothelial carcinoma are still there. According to the National Taiwan University Hospital (NTUH), Although Chinese herb nephropathy may account for more than 10% of all patients entering ESRD, still very few were proven by aristolochic acid found in tissue biopsy. Another study from NTUH showed high rate of Chinese herb related UUT-UC with end stage renal disease (up to 26%). In recent years, UUT-UC carcinogenesis and metabolism of aristolochic acid caused a great discovery. This review article will discuss prevalence and known mechanisms of aristolochic acid related nephropathy and UUT-UC, and their large-scale studies in Taiwan and the world. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 189-197)