

Joanna WITKOWICZ

Nefropatia arystolochowa

Aristolochic acid nephropathy

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek

Dodatkowe słowa kluczowe:

nefropatia arystolochowa
kwas arystolochowy
nefropatia bałkańska
rak nabłonka dróg moczowych

Additional key words:

aristolochic acid nephropathy
aristolochic acid
Balcan endemic nephropathy
urothelial cancer

Nefropatia arystolochowa jest przewlekłą, cewkowo-śródmiąższową chorobą nerek wywołaną przez kwas arystolochowy (AA), który jest składnikiem roślin z rodziny kokornakowatych (Aristolochiaceae). Po raz pierwszy nefropatię arystolochową opisano w Belgii w 1993 r. jako tzw. nefropatię ziół chińskich, u chorych przyjmujących leki odchudzające zawierające AA. Pojęcie nefropatia arystolochowa obejmuje m.in. nefropatię bałkańską, a także inne wywołane przez AA endemiczne postacie nefropatii śródmiąższowej. AA wykazuje również działanie karcynogenne i wywołuje raka nabłonka dróg moczowych. Zioła zawierające AA są już wycofane z użytku w wielu krajach, a FDA wydała w 2000 roku ostrzeżenie przed ich stosowaniem. Uwzględniając jednak fakt rosnącego zainteresowania leczeniem ziołami, niekontrolowanego dostępu do preparatów ziołowych oraz zamiennego wykorzystania roślin zawierających AA w miejsce innych ziół, wiele tysięcy osób na świecie jest ciągle zagrożonych wystąpieniem tej groźnej choroby.

Aristolochic acid nephropathy is a chronic, fibrosing, interstitial nephritis caused by aristolochic acid (AA), which is a component of the plants of Aristolochiaceae family. It was first reported in 1993, in Belgium as a Chinese herb nephropathy, in patients who received a slimming regimen containing AA. The term aristolochic acid nephropathy also includes Balcan endemic nephropathy and other endemic tubulointerstitial fibrosis. Moreover, AA is a human carcinogen which induces urothelial cancer. The AA-containing herbs are banned in many countries and FDA published the warnings concerning the safety of AA-containing botanical remedies in 2000. Regarding the increasing interest in herbal medicines, uncontrolled access to botanical remedies and replacement of one herb by another AA-containing compounds makes thousands of people all around the world at risk of this grave disease.

Nefropatia arystolochowa jest cewkowo-śródmiąższową chorobą nerek wywołaną przez toksyczne działanie kwasu arystolochowego (*aristolochic acid-AA*) [8]. AA jest składnikiem roślin należących do rodziny kokornakowatych (*Aristolochiaceae*), która obejmuje kilkaset gatunków wieloletnich roślin zielnych. Najbardziej znane gatunki wymieniono w tabeli (tabela I) [8,19]. Zioła te, należące do tzw. ziół chińskich stosowane były na świecie od kilkuset lat. Suszone korzenie, pnie i liście tych roślin zalecane były do leczenia m.in. astmy, kaszlu, obrzęków, uczuleń, bólów stawów, zapalenia wątroby, kolki jelitowej i wątrobowej, a także ukąszeń przez węże i owady [12]. Leczenie ziołami jest jednym z elementów medycyny alternatywnej, która do dziś cieszy się na świecie dużym zainteresowaniem [28]. W wielu krajach (szczególnie w Azji i krajach rozwijających się) stosowanie ziół jest podstawowym sposobem leczenia różnych schorzeń. W Chinach w około 3000 szpitali prowadzi się leczenie ponad 230 milionów ludzi rocznie w oparciu o tradycje medycyny chińskiej [8]. W ostatnich latach również w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy obserwuje się zwiększone stosowanie preparatów ziołowych [6, 22]. W powszechnej

opinii przyjmowanie naturalnych preparatów roślinnych jest całkowicie bezpieczne dla zdrowia. Tymczasem niektóre zioła mogą wywoływać groźne działania niepożądane, wchodzić w interakcje z lekami czy nawet wywierać działanie toksyczne, którego patogeneza często nie jest w pełni poznana. W 2000 roku w USA, FDA uznała preparaty pochodzące z roślin zawierających AA za nefrotoksyczne [19], a Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) również w 2000 roku wpisała je na listę ludzkich karcynogenów [12]. Pomimo tych ostrzeżeń zioła zawierające AA są nadal dostępne w sprzedaży internetowej.

W 1993 roku *Vanherweghem* po raz pierwszy opisał występowanie nefropatii po zastosowaniu ziół chińskich zawartych w tabletkach odchudzających [41]. W składzie tych tabletek zamiast korzenia *Stephania tetrandra* i *Magnolia officinalis* znalazł się wyciąg z *Aristolochia fangchi* [39]. Zamiana ta, wprowadzona w sposób niezamierzony, wynikała ze wspólnej nazwy obu tych ziół w języku lokalnym *Pin Yin* (odpowiednio *Han Fang Ji* i *Guang Fang Ji* – klasyfikacja terapeutyczna: *Fang Ji*). W latach 1990-1992 tabletki odchudzające zawierające AA stosowało w Belgii kilkaset osób. U ponad 100

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Joanna Witkovicz
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
40-027 Katowice, ul. Francuska 20-24
Tel. +32 2552695; Fax +322553726
e-mail: nefro@sum.edu.pl

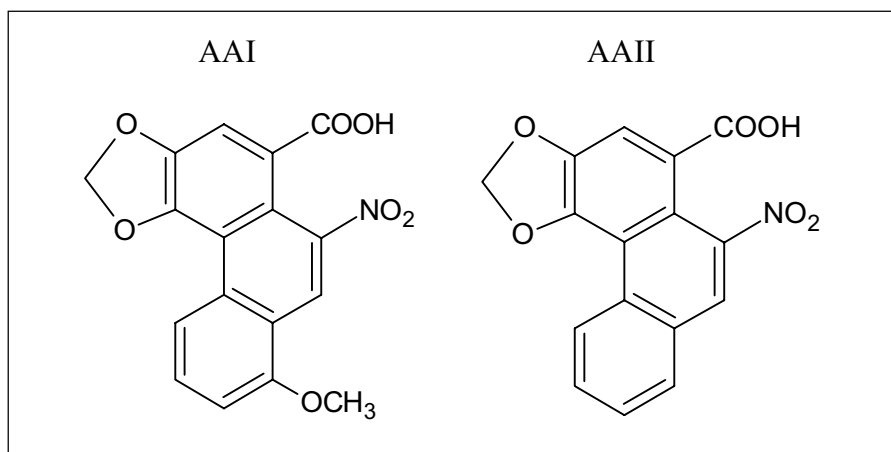
spośród nich rozwinęła się nefropatia, u 70% zakończona schyłkową niewydolnością nerek [43]. Po stwierdzeniu obecności fragmentów AA w nerkach, określenie nefropatii ziół chińskich zostało zastąpione przez nefropatię arystolochową [33]. Sporadyczne przypadki nefropatii arystolochowej opisano również we Francji, Hiszpanii, Niemczech, Anglii, Japonii, Korei i na Tajwanie [8]. Preparaty zawierające AA stosowane tam były nie tylko jako środki odchudzające, ale również jako środki przeciuczuleniowe, przeciwbólowe, w leczeniu chorób stawów i zapalenia wątroby [8].

W latach 50-tych XX wieku pojawiła się pierwsza wzmianka na temat nefropatii występującej na terenach półwyspu bałkańskiego [38]. Choroba występuje rodzinnie, u osób zamieszkujących tereny wiejskie dopływów Dunaju (endemiczne regiony w Bułgarii, Rumunii, Serbii, Bośni i Chorwacji) [3]. Nefropatia bałkańska jest chorobą przewlekłą. Dopiero po 10-15 latach rozwija się schyłkowa niewydolność nerek, co powoduje, że chorują jedynie osoby dorosłe [3]. Już w 1970 r. *Ivic* i wsp. wysunęli hipotezę, że przyczyną nefropatii bałkańskiej może być toksyczne działanie *Aristolochia clematis* [13]. Choroba rozwijała się u osób, które spożywały chleb wypiekany z mąki pochodzącej ze zboża zanieczyszczonego ziarnami *Aristolochia clematis* [13]. Roślina ta rośnie na terenach podmokłych, na glebie gorszej jakości [13]. Zastosowanie melioracji terenu, środków chwastobójczych oraz zaniechanie wypieku chleba w warunkach domowych pozwoliło na wyraźne zmniejszenie zachorowalności na nefropatię bałkańską [3]. Pomimo tego, według danych szacunkowych ok. 100 tys. osób jest zagrożonych wystąpieniem tej choroby, a około 25 tys. już choruje [3]. Stwierdzenie obecności połączeń metabolitów AA z fragmentami DNA w korze nerek pozwala na ustalenie przyczyny choroby [11]. AA wydaje się najbardziej prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym nefropatii bałkańskiej, chociaż dyskutuje się też udział innych czynników, takich jak: organiczne substancje toksyczne przedostające się z pokładów węgla brunatnego do wód gruntowych, koronawirusy czy mykotoksyny [3]. Uwzględnić należy jednak wieloczynnikową etiologię tej choroby oraz nakładanie się działania czynnika środowiskowego na predyspozycje genetyczne osób chorujących [3].

Tak więc zarówno nefropatię ziół chińskich, nefropatię bałkańską oraz każde uszkodzenie tkanki śródmiąższowej nerek, w którym czynnikiem wywołującym jest AA określa się mianem nefropatii arystolochowej [10]. Zasięg choroby jest ogólnosiątkowy, a jej częstość występowania zapewne jest dużo większa niż się rozpoznaje.

Metabolizm AA i patogeneza choroby

AA (kwas 3,4-metylenodiodkso-8-metoksy-10-nitrofenantreno-1-karboksylowy) jest pochodną nitrofenantrenową, która występuje w 2 postaciach: AAI i AAIi (rycina 1) [1]. Powoduje uszkodzenie komórek nabłonka cewek poprzez bezpośredni wpływ na aktywność mitochondriów [30]. Ponadto metabolity AA łączą się z fragmentami



Rycina 1

Budowa chemiczna kwasu arystolochowego I (AAI) i II (AAII).
Chemical structures of aristolochic acid I (AAI) and II (AAII).

DNA tworząc związki, które powodują transformację nowotworową. AA może ulec aktywacji i wówczas ma działanie toksyczne lub też zostaje wydalony z moczem w postaci nieaktywnych estrów (rycina 2) [35]. Rodzaj przemian metabolicznych (aktywacja lub unieczynnienie) zależy od aktywności enzymów katalizujących reakcje oraz polimorfizmu ich genów [34].

Przewaga enzymów uczestniczących w aktywacji lub unieczynnieniu AAI warunkuje jego działanie nefrotoksyczne i karcynogenne [35]. AAI ulega redukcji przy atomie azotu i powstaje N-hydroksyarystolaktam. W reakcji tej uczestniczą: wątrobowa i nerkowa cytoplazmatyczna oksydoreduktaza NAD(P)H:chinon, następnie wątrobowy mikrosomalny cytochrom P450 1A1/2, nerkowa mikrosomalna NADPH:cytochrom P450 reduktaza oraz cyklooksigenaza. N-hydroksyarystolaktam przekształca się w postać jonową (atom azotu przechodzi w postać jonu) i tworzy wiązanie kowalencyjne z adeniną i guanozyną [35]. Powstają w ten sposób związki: 7-dezoksyadenozyno-arystolaktam I (dA-AAI), 7-dezoksyguanozyno-arystolaktam I (dG-AAI) i 7-dezoksyguanozyno-arystolaktam II (dG-AAII) [36]. Najbardziej trwałym związkiem jest dA-AAI [35]. Powoduje on transwersję AT→TA w ludzkim genie białka p53. Mutacja ta wywołuje przemianę nowotworową komórek nabłonka dróg moczowych [21]. Podobną mutację stwierdzono w 61 kodonie H-ras onkogenu w nowotworach u szczurów [2]. N-hydroksyarystolaktam I może też ulec przemianie do arystolaktamu I, który pod wpływem peroksydazy nerkowej (COX-1 i COX-2) tworzy mutagenne połączenia z DNA [35]. Obecność przetrwałych związków AA-DNA w tkance ludzkiej stwierdzono nawet wiele lat po spożyciu AA [25].

Drugim szlakiem metabolicznym AAI jest jego przemiana (demetylacja) do AAIIa przy udziale wątrobowych cytochromów P450 (szczególnie cytochromu P4501A) [44]. AAIIa tworzy estry z kwasem glukuronowym, siarkowym i octowym i w tej postaci jest wydalany z moczem [44]. Ta droga przemiany AA chroni tkankę nerkową przed jego toksycznym wpływem i zapobiega karcynogennym mutacjom.

Tabela 1

Wybrane gatunki roślin zawierających kwas arystolochowy.

Selected botanicals containing aristolochic acid.

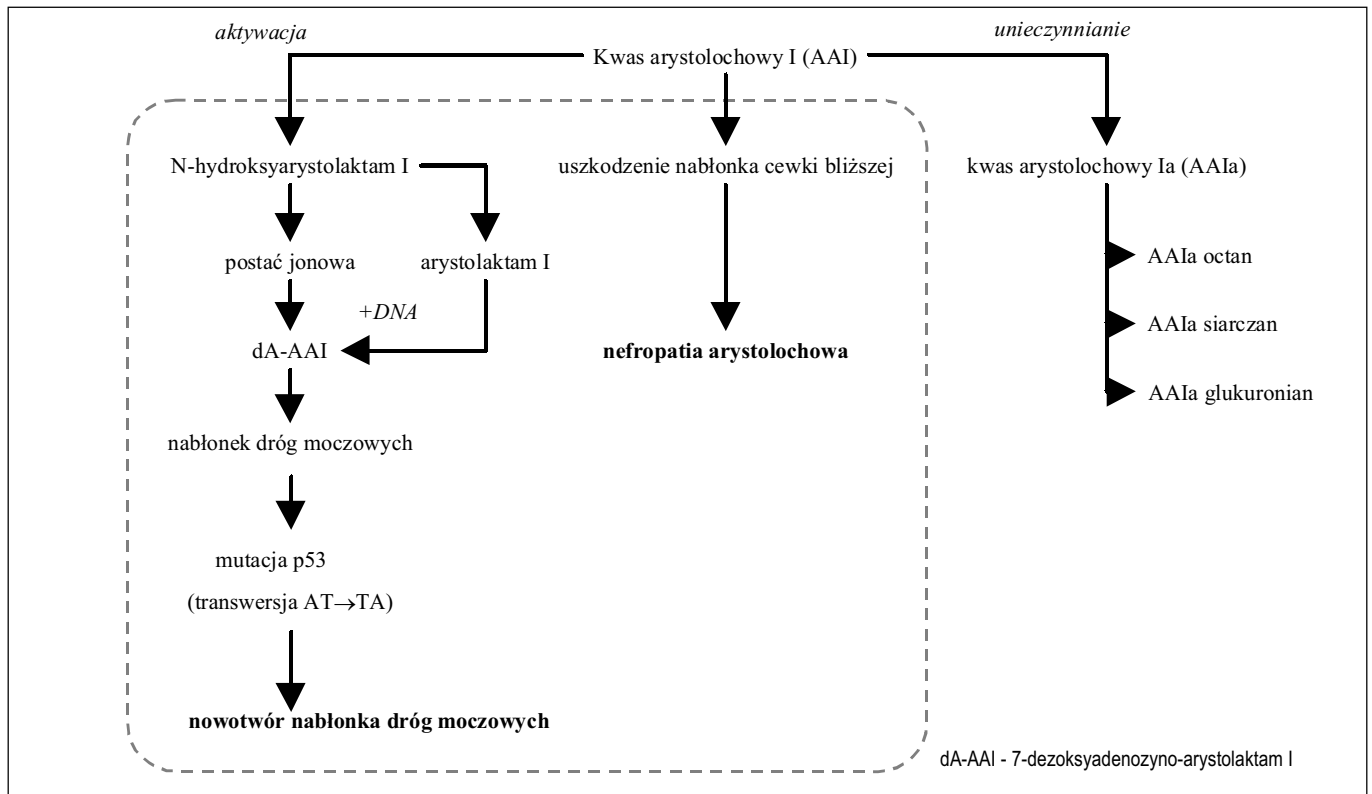
Rodzina Aristolochiaceae	Inne
<i>Aristolochia clematis</i>	Bragantia
<i>Aristolochia fangchii</i>	Asarum
<i>Aristolochia manshuriensis</i>	Akebia
<i>Aristolochia contorta</i>	Clematis
<i>Aristolochia debilis</i>	Sinomenium
<i>Aristolochia bracteata</i>	Cocculus
<i>Aristolochia tagala</i>	Diploclisia
<i>Aristolochia indica</i>	Menispermum

W przeciwieństwie do dobrze poznanego rodzaju mutacji odpowiedzialnej za transformację nowotworową, nie jest dokładnie poznany mechanizm nefrotoksycznego działania AA. Bezpośredni wpływ na aktywację mitochondriów komórek nabłonka cewek może powodować postępujące włóknienie tkanki śródmiąższowej [35]. W badaniach *in vitro* na komórkach cewki proksymalnej stwierdzono blokowanie pod wpływem AA zależnej od receptorów endocytozy β 2-mikroglobuliny i albumin [17]. Blokada tych receptorów utrzymuje się nawet po usunięciu czynnika wywołującego. Przemawia to za występowaniem specyficznych połączeń AA-DNA, które powodują zmianę transkrypcji białek uczestniczących w endocytozie zależnej od receptorów. Ten mechanizm może być początkiem postępującego procesu włóknienia śródmiąższowego [17].

Najnowsze badania doświadczalne opublikowane w 2008 roku przez *Pozdzik* i wsp. wykazały, że AA niszczy cewki nerkowe przez uszkodzenie enzymów antyoksydacyjnych i mitochondriów, co powoduje aktywację kaspazy-3 i apoptozę komórek nabłonkowych [29]. W wyniku tego procesu fibroblasty okołocewkowe ulegają przemianie do miofibroblastów, które produkują włókna kolagenowe [29]. Mechanizm ten może mieć kluczowe znaczenie w patogenezie nefropatii arystolochowej.

Przebieg kliniczny

AA powoduje nefropatię cewkowo-śródmiażdżową.



Rycina 2
Udział kwasu arystolochowego I (AAI) w patogenezie uszkodzenia nerek lub nowotworu dróg moczowych.
 Role of aristolochic acid I (AAI) in the pathogenesis of renal injury and urothelial cancer.

miąższową [8]. W pierwszej kolejności uszkodzeniu ulegają komórki nabłonka cewki bliższej (segment S3) [16]. W badaniu ogólnym moczu nie stwierdza się zwykle białkomoczu, u 40% chorych występuje glikozuria i jałowa leukocyturia [31]. Częstym objawem choroby jest niedokrwistość, której nasilenie jest większe niż mogłoby to wynikać ze stopnia niewydolności nerek [31]. Zwiększa się wydalanie białek niskocząsteczkowych (β 2-mikroglobuliny, cystatyny C, białka komórek *Clara*, białka wiążącego retinol i α 1-mikroglobuliny) [14, 26]. Zmniejsza się wydalanie neutralnej endopeptydazy – enzymu rąbka szczoteczkowego nabłonka cewki bliższej [26]. Zmniejsza się istotnie ekspresja megaliny [17]. Nefropatia przebiega zwykle pod postacią postępującej niewydolności nerek. Wielkość spożytej dawki Aristolochia koreluje dodatnio ze stopniem uszkodzenia nerek i czasem jego wystąpienia. Przyjęcie dawki 192 ± 13 g *Aristolochia fangchi* w okresie $13,6 \pm 0,8$ miesięcy powoduje schyłkową niewydolność nerek (CKD5) [24]. Nefropatia może rozwinąć się już po 2 miesiącach od narażenia na AA aż do 3 lat po zakończeniu jego stosowania [31]. Przyjmowanie małych dawek AA przez wiele lat powoduje opóźnione wystąpienie choroby, dlatego też nefropatia bałkańska może rozwinąć się nawet po kilkunastu latach [31]. Opisano również przypadki przebiegu nefropatii arystolochowej pod postacią ostrej niewydolności nerek spowodowanej martwicą cewek [20]. Choroba może też przebiegać jako zespół *Fanconiego*, co potwierdza fakt, że cewka proksymalna jest głównym miejscem toksycznego działania AA [15,20,37]. *Richter* opisał przypadek chorego z nietypowym prze-

biegiem choroby pod postacią obustronnego wodonercza z włóknieniem okołomoczowodowym [32].

Zastosowanie glikokortykoidów zwalnia progresję niewydolności nerek [24,40]. Na podstawie kilkuletniej obserwacji chorych z nefropatią arystolochową po lekach odchudzających, stwierdzono opóźnienie wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (od 1 roku do 3 lat) u chorych leczonych sterydami w porównaniu do grupy chorych nie leczonych [24]. Nie wykazano natomiast istotnego wpływu leczenia inhibitorami enzymu konwertującego i inhibitorami receptora angiotensyny II na przebieg choroby w badaniach eksperymentalnych u zwierząt [8].

Zmiany morfologiczne w nerkach

Zmiany morfologiczne obejmują głównie tkankę śródmiąższową. Obserwuje się zanik cewek oraz ubogokomórkowe włóknienie, które początkowo dotyczy powierzchniowej warstwy kory, zbudowanej głównie z cewek bliższych [9]. Stopniowo zmiany obejmują również głębsze warstwy kory. W początkowej fazie choroby kłębuszki nerkowe pozostają niezmiennione. W kolejnych etapach choroby obserwuje się pogrubienie ścian tętniczek międzypłatowych i doprowadzających, pofałdowanie błony podstawnej kłębuszków nerkowych i ich stopniowe włóknienie [4]. W badaniach eksperymentalnych, w biopsjach nerki pobranych we wczesnej fazie choroby widoczne są nacieki limfocytarne, co może sugerować udział procesu immunologicznego w patogenezie choroby [7]. Makroskopowo nerki mają zmniejszone wymiary i nierówne obrysy [31]. U ponad połowy chorych są asymetryczne [31].

Rak nabłonka dróg moczowych

AA jest znanym od 1982 roku karcynogenem [23]. Wykazano wówczas, że powoduje on guzy żołądka, nerki i dróg moczowych u szczurów [23]. U ludzi, AA wywołuje raka z komórek nabłonka przejściowego dróg moczowych [5]. Polimorfizm genów enzymów katalizujących reakcje przemian AA predysponuje do rozwoju nowotworu [34]. W 1994 roku opisano po raz pierwszy atypowy przerost komórek nabłonka dróg moczowych, a następnie nowotwory dróg moczowych w grupie osób przyjmujących zioła chińskie w tabletkach odchudzających [4]. Stwierdzono wówczas wyraźny związek pomiędzy występowaniem nefropatii cewkowo-śródmiaższowej i raka, uznając AA za czynnik wywołujący chorobę [4]. Różny mechanizm patogenetyczny uszkodzenia nerek i nabłonka dróg moczowych sprawia, że nefropatia i nowotwór mogą występować niezależnie. *Nortier* i wsp. opisali wystąpienie przerzutów nowotworowych raka miedniczki nerkowej u chorej stosującej zioła chińskie, która miała jedynie nieznacznie upośledzoną czynność wydalniczą nerek [27]. Znacznie częściej jednak guzy nowotworowe współistnieją z nefropatią arystolochową w fazie schyłkowej niewydolności nerek [8]. Opisano je u chorych przyjmujących zioła chińskie [25]. Nowotwory lokalizują się w różnych częściach układu moczowego. Mogą to być brodawczaki pęcherza moczowego, nowotwory nabłonka przejściowego miedniczki nerkowej i moczowodu [5,42]. W grupie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek na tle nefropatii arystolochowej usunięto profilaktycznie natywne nerki z moczowodami [25]. Aż u 46% (17 z 39 chorych) stwierdzono występowanie

wielogniskowego, wysokozróżnicowanego nowotworu w obrębie moczowodu i/lub miedniczki nerkowej lub pęcherza moczowego [25]. U większości pozostałych chorych uwidoczono dysplazję komórek nabłonka dróg moczowych [25]. Wielkość przyjętej dawki AA jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka nabłonka dróg moczowych. Spożycie ponad 200 g *Aristolochia* stanowi duże ryzyko rozwoju tego nowotworu [25]. Rak może pojawić się od kilku aż do nawet 169 miesięcy po spożyciu AA [18]. Może być wielogniskowy. U ponad 70% chorych leczonych przednio z powodu nowotworu dróg moczowych, w czasie długotrwałej obserwacji stwierdzono dodatkowo obecność raka pęcherza moczowego [18]. Wyniki badań wskazują, że ze względu na duże ryzyko powstania nowotworu, istnieje konieczność usuwania własnych nerek u chorych z nefropatią arystolochową w stadium schyłkowej niewydolności oraz cystoskopowego monitorowania błony śluzowej pęcherza moczowego [25].

Uwzględniając zwiększone w ostatnich latach zainteresowanie stosowaniem preparatów ziołowych oraz ograniczone możliwości kontroli ich dystrybucji (są dostępne w sprzedaży internetowej), należy koniecznie włączyć nefropatię arystolochową do procesu różnicowania cewkowo-śródmiąższowych chorób nerek. Na świecie kilkaset tysięcy osób jest zagrożonych wystąpieniem tej choroby. *Aristolochia* jest nadal używana w mieszankach ziołowych zamiast innych, nietoksycznych substancji, dlatego też nefropatia arystolochowa może pojawiać się coraz częściej. Zbieranie informacji na temat stosowania preparatów ziołowych powinno być stałym elementem wywiadów lekarskich. Wprowadzenie kontroli produktów ziołowych polegającej na dokładnej analizie składników tych preparatów oraz określenie wskazań do ich stosowania wydaje się niezbędne. Pozwoli to w przyszłości uniknąć stosowania substancji ziołowych, które chociaż powszechnie uznane za bezpieczne, mogą okazać się niezwykle toksyczne.

Piśmiennictwo

- Arlt V., Stiborova M., Schmeiser H.: Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 2002, 17, 265.
- Arlt V.M., Wiessler M., Schmeiser H.H.: Using polymerase arrest to detect DNA binding specificity of aristolochic acid in the mouse H-ras gene. *Carcinogenesis* 2000, 21, 235.
- Bamias G., Boletis J.: Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 3, 606.
- Cosyns J.P., Jadoul M., Squifflet J.P.: Chinese herbs nephropathy: a clue to Balcan endemic nephropathy. *Kidney Int.* 1994, 45, 1680.
- Cosyns J.P., Jadoul M., Squifflet J.P. et al.: Urothelial malignancy in nephropathy due to Chinese herbs. *Lancet* 1994, 16, 344.
- De Smet P.: Herbal medicine in Europe. Relaxing regulatory standards. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 1176.
- Debelle F.D., Nortier J., de Prez E. et al.: Aristolochic acid induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 431.
- Debelle F.D., Vanherweghem J.L., Nortier J.L. et al.: Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008, 74, 158.
- 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.
- Gillerot G., Jadoul M., Arlt V.M.: Aristolochic acid nephropathy in Chinese patients: time to abandon the term "Chinese herb nephropathy"? *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, E26.
- Grollman A., Shibusaki S., Moriya M. et al.: Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balcan) nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007, 104, 12129.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemical to Humans*. IARC, Lyon, 2002, 82.
- Ivic M.: Etiology of endemic nephropathy. *Lijec. Vjesn.* 1969, 91, 1273.
- Kabanda A., Jadoul M., Lauwerys R. et al.: Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. *Kidney Int.* 1995, 48, 1571.
- Krumme B., Endmeir R., Vanhaelen M. et al.: Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal 'remedy' containing aristolochic acid. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 400.
- Lebeau C., Debelle F.D., Arlt V.M. et al.: Early proximal tubule injury in experimental aristolochic acid nephropathy: functional and histological studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2321.
- Lebeau C., Arlt V.M., Schmeiser H.H. et al.: Aristolochic acid impedes endocytosis and induces DNA adducts in proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2001, 60, 1332.
- Lemy A., Wissing K.M., Rorive S. et al.: Late onset of bladder urothelial carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy: a case series with 15-year follow-up. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 51, 471.
- Lewis C.J., Alpert S.: Letter to health Care Professionals on FDA concerned about botanical products, including dietary supplements containing aristolochic acid. US Food and Drug Administration-Center for Food Safety and Applied Nutrition-Office of Nutritional Products. Labeling and Dietary Supplements. 31 May 2000.
- Lo S.H., Mo K.L., Wong K.S.: Aristolochic acid nephropathy complicating a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 1913.
- Lord G.M., Hollstein M., Arlt V. et al.: DNA adducts and p53 mutations in a patient with aristolochic acid-associated nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 11.
- Marcus D.M., Grollman A.P.: Botanical medicines. The need for new regulation. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 2073.
- Mengs U., Lang U., Poch J.A.: The carcinogenic action of aristolochic acid in rats. *Arch. Toxicol.* 1982, 51, 107.
- Muniz Martinez M.C., Nortier J., van Ypersele de Strihou C.: Steroid therapy in chronic interstitial renal fibrosis: the case of Chinese herb nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 2033.
- Nortier J.L., Muniz-Martinez M.C., Schmeiser H. et al.: Urothelial carcinoma associated with the use of chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 1686.
- Nortier J.L., Deschodt-Lanckman M.M., Simon S. et al.: Proximal tubular injury in Chinese herbs nephropathy: monitoring by neutral endopeptidase enzymuria. *Kidney Int.* 1997, 51, 288.
- Nortier J.L., Schmeiser H.H., Muniz Martinez M.C. 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.
- Nortier J.L., Vanherweghem J.L.: For patients taking herbal therapy - lessons from aristolochic acid nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1512.
- Pozdzik A.A., Salmon I.J., Debelle F.D.: Aristolochic acid induces proximal tubule apoptosis and epithelial to mesenchymal transformation. *Kidney Int.* 2008, 73, 595.
- Qi X., Cai Y., Gong L. et al.: Role of mitochondrial permeability transition in human renal tubular epithelial cell death induced by aristolochic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007, 222, 105.
- Reginster F., Jadoul M., van Ypersele de Strihou C.: Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 81.
- Richter S., Flesch F., Fisher E. et al.: Hydro-nephrose bilaterale consecutive a la prise d'herbes chinoises: enjeu diagnostique et therapeutique. *Nephrologie* 2002, 23, 274.
- Schmeiser H.H., Bieler C.A., Wiessler M. et al.: Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herbs nephropathy. *Cancer Res.* 1996, 56, 2025.
- Stiborova M., Frei E., Arlt V.M. et al.: Metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid, a risk factor for Balkan endemic nephropathy. *Mutat. Res.* 2008, 658, 55.
- Stiborova M., Frei E., Schmeiser H.H.: Biotransformation enzymes in development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid. *Kidney Int.* 2008, 73, 1231.
- Stiborova M., Frei E., Sopko B.: Human cytosolic enzymes involved in the metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid: evidence for reductive activation by human NAD(P)H:quinone oxidoreductase. *Carcinogenesis* 2003, 10, 1695.
- Tanaka A., Nishida R., Yokoi H. et al.: The characteristic pattern of aminoaciduria in patients with Aristolochic acid-induced Fanconi syndrome: could iminoaciduria be the hallmark of this syndrome? *Clin. Nephrol.* 2000, 54, 198.
- Tanchev Y., Evstatiev Z., Dorossiev D. et al.: Studies on the nephritides in the district of Vratza. *Savremenna Medicina* 1956, 7, 14.
- Vanhaelen M., Vanhaelen-Fastre R., But P. et al.: Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994, 343, 174.
- Vanherweghem J.L., 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.
- Vanherweghem J.L., 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.
- Vanherweghem J.L., Tielemans C., Simon J. et al.: Chinese herbs nephropathy and renal pelvic carcinoma. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 270.
- Vanherweghem J.L.: Misuse of herbal remedies: the case of an outbreak of terminal renal failure in Belgium (Chinese herbs nephropathy) *J. Altern. Complement. Med.* 1998, 4, 9.
- Xiao Y., Ge M., Xue X. et al.: Hepatic cytochrome P450s metabolize aristolochic acid and reduce its kidney toxicity. *Kidney Int.* 2008, 73, 1231.