

· 综述 ·

肾茶的研究进展

李月婷 黄荣桂 郑兴中

肾茶为唇形科肾茶属 *clerodendranthus* 植物,又名猫须草,全世界约 5 种,我国仅有一种即肾茶[*C. Spicatus* (Thunb). C. Y. Wu],主产广西、广东、云南、福建、台湾等地。民间认为全草有利尿、抗菌、消炎、溶石、排石作用,常用于急、慢性肾炎、膀胱炎、尿路结石、咽炎及风湿性关节炎。下面就近年来肾茶研究进展包括化学成分、泌尿系统疾病的临床应用及药理作用进展作一简述。

1 化学成分

1.1 黄酮类化合物 目前已从肾茶的地上部分分出 14 个黄酮类化合物,12 个为黄酮甙元,2 个为黄酮醇甙⁽¹⁾。

1.2 酚酸类成分 现已从肾茶中分出 8 个酚酸类成分,即咖啡酸,咖啡酸的二聚体迷迭香酸,咖啡酸与酒石酸的缩合物 *caffeoyl tartrate* 及 *dicafeoyl tartrate* 和 4 个咖啡酸四聚物⁽¹⁾。

1.3 其他成分 斯建勇从肾茶水提取物中分得除迷迭香酸外的 4 个成分,包括泽南黄素、琥珀酸、苯甲酸和乳酸⁽²⁾。钟纪育从云南产肾茶中分出 α -香树脂醇、 β -谷甾醇、胡萝卜甙及熊果酸⁽³⁾。此外还有果糖、葡萄糖、戊糖、油脂、酒石酸、柠檬烯、龙脑、麝香草酚、消旋肌醇⁽⁴⁾和 1 个香豆素⁽¹⁾。

2 药理作用

肾茶中所含的主要活性成分有迷迭香酸、熊果酸、黄酮类及肌醇等,具有如下药理作用。

2.1 抗炎 国内高南南等采用小鼠耳肿胀法,连续给药 7 天,发现肾茶大剂量(7.2g/kg)中剂量(3.6g/kg)组可使巴豆油引起的小鼠耳肿胀抑制率有所下降,肿胀抑制率分别为 24.89%、20.77%,表示肾茶有较明显的抗炎作用⁽⁵⁾。蔡华芳等亦证实肾茶对小鼠巴豆油耳炎有明显抑制作用。目前研究认为肾茶抗炎作用主要与迷迭香酸及熊果酸成分有关^(5,6)。

迷迭香酸的抗炎作用机制:一些研究认为可能与抑制花生四烯酸代谢中 5-脂氧酶(5-LO)有关。1987 年 Kimura 等报道多种天然产物丹宁酸和相关化合物如咖啡酸、咖啡酰苹果酸、迷迭香酸、氯原酸等对 LO 代谢产物的作用,其中迷迭香酸对 5-LO 代谢产物 5-

羟二十碳四烯酸(5-HETE)、白三烯 B_4 (LTB_4)和 15-LO 产物 15-羟二十碳四烯酸(15-HETE)均有抑制活性,其 IC_{50} 值分别为 45.9×10^{-5} 、 5.56×10^{-5} 和 $45.5 \times 10^{-5} \mu\text{mol/L}$,此外作者还发现即使迷迭香酸浓度上升至 10^{-2} 以上,对环氧酶(CO)代谢产物前列腺素 E_2 (PGE_2)无影响⁽⁷⁾。

熊果酸抗炎机制:Najid 等的实验表明熊果酸能抑制脂质过氧化物酶及环氧化酶。阻断花生四烯酸的代谢⁽⁸⁾。Subbaramaiah 等认为熊果酸能抑制环氧化酶-2 蛋白的翻译,并且抑制 PGE_2 合成⁽⁹⁾。

2.2 免疫调节作用 炎症与免疫之间关系十分密切,免疫调节作用亦是抗炎作用的一种解释。迷迭香酸的免疫调节作用:补体系统是一个涉及到识别和灭活微生物的防御系统,活化的补体成分可以介导多种炎症反应,例如促进白细胞趋化,活化嗜中性细胞,组胺释放,增加血浆渗透性和其他作用。Bult 等认为迷迭香酸是仅有的几个体内呈现抑制 C_3 转化的化合物之一。迷迭香酸 20mg/kg 静脉注射时可降低内毒素介导的免疫循环休克的 C_3 转化酶活化补体。推测与减少血小板增多,降低血压及减少前列腺素和血栓素生成有关⁽¹⁰⁾。1985 年 Rampart 等报道了迷迭香酸对补体依赖性的前列环素 I_2 (PGI_2)合成刺激作用有抑制活性,可以干扰不同途径的 C_3 转化酶⁽¹¹⁾。1998 年 Englberger 等报道迷迭香酸是一个补体 C_3 转化酶抑制剂,其 $1 \mu\text{mol/L}$ 即可抑制该酶的活性; $5 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 浓度下可抑制约 70% 的溶血现象。但高浓度下对上述酶活性抑制较小; $0.316 \sim 3.16 \text{mg/kg}$ 肌肉注射可抑制由 CVF(眼镜蛇因子)介导的大鼠足跖肿胀,该药 $1 \sim 100 \text{mg/kg}$ 口服可以抑制大鼠被动皮肤过敏,在 10mg/kg 时可修复动物体内细菌导致热杀伤。但是迷迭香酸在 $0.1 \sim 10 \text{mg/kg}$ 剂量范围内不能抑制由叔丁醇过氧化物介导的大鼠足跖肿胀,指出迷迭香酸对补体依赖性炎症过程是有选择性的⁽¹²⁾。1991 年 Peake 等报道了迷迭香酸对包括 C_5 转化酶在内的补体通路的抑制作用,发现迷迭香酸对经典通路的作用大于对旁路的作用,并呈剂量依赖关系。浓度 2.6mmol/L 时达到最大抑制,并在 1mmol/L 浓度时可明显地抑制 EA_{436} 细胞的溶解,并伴有抑制 C_{5a} 和 C_5 转化酶⁽¹³⁾。1999 年 Sahu 等报道迷迭香酸通过共价结合

活化的 C_{3b} 抑制补体的激活⁽¹⁴⁾。

2.3 抗氧化作用 黄诒森等报道了从丹参中得到的 3 种水溶性成分即丹酚酸 A、丹酚酸 B 和迷迭香酸体外对大鼠脑、肝及肾细胞微粒体的脂质过氧化均有较强的抑制作用,并呈量效关系,作用比维生素 E 强几百倍到千余倍⁽¹⁵⁾。刘耕陶报道包括迷迭香酸在内的 7 种丹参的酚类成分对生物膜过氧化损伤有保护作用。迷迭香酸的清除自由基和抗氧化作用被认为是它的主要抗炎作用机制之一⁽¹⁶⁾。陈淑珍等报道迷迭香酸能抑制大鼠中性粒细胞超氧阴离子和过氧化氢以及脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的产生,还能减少溶菌酶及 β -葡萄糖醛酸苷酶的释放,结果表明迷迭香酸能抑制中性粒细胞呼吸爆发和脂质过氧化及通过降低细胞内钙离子浓度而抑制溶酶体的释放⁽¹⁷⁾。

2.4 抗血小板聚集及抗血栓作用 Gracza 等于 1985 年报道植物西门肺草 *Eymphytum officinal* L 中的主要成分迷迭香酸体外可抑制人血小板中 MDA 的形成,其 IC_{50} 值为 3.37nmol/L ,提示迷迭香酸有抗血小板聚集活性⁽¹⁸⁾。邹正午等的实验表明迷迭香酸体内可抑制小鼠静脉血栓形成,阻抑胶原诱导的血小板聚集,促进纤维蛋白溶解活性,当剂量为 50 及 100mg/kg 时血栓形成的抑制率分别为 41.9% 和 54.8% ($P < 0.05$),当剂量为 100 及 150mg/kg 时血小板聚集的抑制率分别为 30.4% ($P < 0.05$) 和 46.4% ($P < 0.01$),血浆优球蛋白溶解时间缩短 ($P < 0.05$),纤维蛋白原的含量无明显变化⁽¹⁹⁾。

2.5 抗系膜细胞增殖作用 Makino 等研究表明迷迭香酸能抑制血小板源性生长因子(PDGF)、肿瘤坏死因子 α 诱导的系膜细胞增殖(IC_{50} 值分别为 $1.4\mu\text{g/ml}$ 、 $3.8\mu\text{g/ml}$)这种效应发生在细胞周期的 G_0/G_1 期和 G_1/S 期,迷迭香酸亦能抑制 PDGF 所刺激的系膜细胞中 PDGF 及 c-myc mRNA 的表达⁽²⁰⁾。实验表明含迷迭香酸活性成分的 *Perilla* 叶能抑制鼠类系膜细胞的增殖,并抑制自发性 IgA 肾病模型肾小球炎症的进展⁽²¹⁾。

2.6 抗菌 高南南等应用肾茶水提取物进行体外抗菌作用观察得出肾茶对变形杆菌 9 的抗菌作用最强,最低抑菌溶度(MIC)小于 0.016mg/ml ,对金黄色葡萄球菌 ATCC25923、草绿色链球菌 556、肺炎链球菌、大肠杆菌、宋内氏志贺菌、肺炎克雷白氏菌 46114 及醋酸钙不动杆菌有抗菌作用,化脓链球菌 A1、奇异变形杆菌、雷极变形杆菌、沙质沙雷氏菌及弗劳地枸橼酸杆菌有一定的抗菌作用⁽⁵⁾。

2.7 利尿数据 高南南等采用小鼠代谢笼方法给小

鼠予肾茶 7.2、3.6、1.8g/kg,结果中、小剂量组给药后 2h,大剂量组给药 3h 尿量明显增加⁽⁵⁾。蔡华芳等利用大鼠作实验亦得出肾茶具有利尿作用⁽⁶⁾。藤本琢究从肾茶水提取物中离析得肌醇,证明其为肾茶的利尿成分⁽⁴⁾。

3 临床应用

3.1 尿路感染 与其抑制菌及利尿作用有关。黄荣桂等应用肾茶 50% 乙醇提取的水溶液,相当生药 30~50g,每天 2 次口服,与氟哌酸 0.2g,每天 2 次口服,发现应用肾茶组总有效率显著高于对照组⁽²²⁾。

3.2 尿路结石 与其抑菌、抗炎及利尿有关。汪菁菁报道肾茶治疗泌尿系结石 30 例,总有效率达 93.33%⁽²³⁾。黄荣桂治疗尿路结石患者 126 例,双盲试验,66 例中有 37 例排出结石,排出结石者继续服用肾茶,可有效预防复发。在研究肾茶对家兔输尿管动作电位影响实验中发现用药后 30min 动作电位频率和波幅比给药前明显增加⁽²⁴⁾。

3.3 慢性肾功能不全 高南南等研究肾茶对 Adenine 所致慢性肾功能衰竭大鼠的作用及肾脏组织形态学的影响时,发现肾茶水提取物可有效降低血清尿素氮和肌酐含量,并可改善贫血症状,增加内生肌酐清除率及尿肌酐排泄,肾小管组织细胞病变减轻,肾小球结构破坏减少,完整肾单位数目增加^(25、26)。临床应用多用于多囊肾致慢性肾功能不全,应用肾茶可以延缓患者进入透析治疗时间⁽²⁷⁾,考虑除与上述机理外与其具有一定的抗感染、止血尿、利尿作用有关。

3.4 慢性肾炎 刘宝华等在应用肾茶治疗慢性肾炎中亦取得较好疗效⁽²⁸⁾。

3.5 肾病综合征 黄彬应用肾茶合并泼尼松治疗肾病综合征发现其疗效明显高于泼尼松治疗组⁽²⁹⁾。

肾茶为一民间传统药用植物,目前有关其药理作用的研究对临床应用提供理论依据,但从分子水平进一步阐明有效成分的作用机理尚有待深入研究。

参 考 文 献

1. 斯建勇,李国清,郭 剑,等. 肾茶化学成分研究进展. 国外医学植药学分册 1995;10(1):11—12.
2. 斯建勇,李国清,郭 剑,等. 肾茶水溶性成分的研究. 中草药 1996;27(1):393—394.
3. 钟纪育. 肾茶的化学成分. 云南植物研究 1984;6(3):344—345.
4. Fujimoto T, Tsuda Y. Isolation of myo-inositol from kumis. *Kutjing Yakugaku Zasshi* 1972;92(8):1060—1061.
5. 高南南,田 泽,李玲玲,等. 肾茶药理作用研究. 中草药 1996;27(10):615.

6. 蔡华芳, 寿燕, 汪菁菁, 等. 肾茶的药理作用初探. 中药材 1997; 20(1): 38—39.

7. Kimura Y, Okuda H, Okuda T, et al. Studies on the activities of tannins and related compounds, X. Effects of caffeetanins and related compounds on arachidonate metabolism in human polymorphonuclear leukocytes. J Nat Prod 1987; 50(3): 392—399.

8. Najid A, Simon A, Cook J, et al. Characterization of ursolic acid as a lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitor using macrophages, platelets and differentiated HL60 leukemic cells. FEBS-lett 1992; 299(3): 213—217.

9. Subbaramaiah K, Michaluart P, Sporn MB, et al. Ursolic acid inhibits cyclooxygenase-2 transcription in human mammary epithelial cells. Cancer Res 2000; 60(9): 2399—2404.

10. Bult H, Herman AG, Rampart M, et al. Modification of endotoxin-induced haemodynamic and haematological changes in the rabbit by methylprednisone, F(ab')₂ fragments and rosmarinic acid. Br J Pharmacol 1985; 84(2): 317—327.

11. Rampart M, Beetens JR, Bult H, et al. Complement-dependent stimulation of prostacyclin biosynthesis: inhibition by rosmarinic acid. Biochem Pharmacol 1986; 35(8): 1397—1400.

12. Englberger W, Hadding U, Etschenberg E, et al. Rosmarinic acid: a new inhibitor of complement C₃-convertase with anti-inflammatory activity. Int J Immunopharmacol 1988; 10(6): 729—737.

13. Peake PW, Pussell BA, Martyn P, et al. The inhibitory effect of rosmarinic acid on complement involves the C₃ convertase. Int-Immunopharmacol 1991; 13(7): 853—857.

14. Sahu A, Rawal N, Pangburn MK, et al. Inhibition of complement by covalent attachment of rosmarinic acid to activated C_{3b}. Biochem Pharmacol 1999; 57(2): 1439—1446.

15. 黄诒森, 张均田. 丹参三种水溶性成分的体外抗氧化作用. 药理学报 1992; 27(2): 96—100.

16. 刘耕陶. 丹参的 7 种酚类成分对生物膜过氧化损伤的保护作用. 中国药理学与毒理学杂志 1992; 1(1): 77.

17. 陈淑珍, 付阳平, 吴若. 迷迭香酸对大鼠中性粒细胞自由基生成和溶酶体酶的影响. 药理学报 1999; 34(12): 881—885.

18. Gracza L, Koch H, Löffler E, et al. Über biochemisch-pharmakologische untersuchungen pflanzlicher arzneistoffe, 1. mitt. Isolierung von rosmarinsaureaus symphytum officinal und ihre anti-inflammatorische wirksamkeit in einem In-vitro -Modell. Arch Pharm (Weinheim) 1985; 318(12): 1090—1095.

19. 邹正午, 徐理纳, 田金英, 等. 迷迭香酸抗血栓和抗血小板聚集作用. 药理学报 1993; 28(4): 241—245.

20. Makino T, Ono T, Muso E, et al. Inhibitory effects of rosmarinic acid on the proliferation of cultured murine mesangial cells. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(8): 1140—1145.

21. Makino T, Ito M, Kiuchiu F, et al. Inhibitory effect of decoction of perilla frutescens on cultured murine mesangial cell proliferation and quantitative analysis of its active constituents. Planta Med 2001; 67(1): 24—28.

22. 黄荣桂. 肾茶治疗血尿的临床研究. 中国综合医学 1994; 2: 288—289.

23. 汪菁菁. 肾茶消石汤治疗泌尿系结石临床报道. 浙江中西医结合杂志 1998; 4(4): 206.

24. 黄荣桂, 沈文通, 郑兴中, 等. 肾茶对尿路结石的治疗作用. 福建医科大学学报 1999; 33(4): 402—405.

25. 高南南, 田泽, 李玲玲, 等. 肾茶对 Adenine 所致慢性肾功能衰竭大鼠的改善作用. 西北药学杂志 1996; 11(3): 114—117.

26. 高南南, 田泽, 李玲玲, 等. 肾茶对慢性肾功能衰竭大鼠体内毒性代谢产物的排出及肾脏组织形态学的影响. 中草药 1996; 27(8): 472—475.

27. 黄昆明. 肾茶治疗多囊肾慢性肾功能不全的临床应用. 疾病控制杂志 2000; 1(1): 19.

28. 刘宝华, 田顺华, 刘绪文, 等. 益肾茶治疗慢性肾炎 30 例. 中国民间疗法 1999; 7(12): 42—43.

29. 黄彬. 肾茶合泼尼松治疗肾病综合征 33 例临床观察. 中国中西医结合急救杂志 1999; 12(12): 550—551.

(收稿 2001-11-16 修回 2002-01-29)

第九次全国中西医结合肿瘤学术研讨会征文通知

根据中国中西医结合学会 2002 年学术活动计划安排, 定于 2002 年 10 月在北京召开第九次全国中西医结合肿瘤学术研讨会, 届时并进行肿瘤专业委员会换届改选, 现将有关征文事宜通知如下。

1 征文内容 (1) 新世纪中西医结合肿瘤研究及发展方向进行相关论证 (2) 中医药防治肿瘤实验研究、临床研究 (3) 中西医结合防治肿瘤疗效评价、新方法、新药物及新进展 (4) 中西医结合防治肿瘤放、化疗反应的研究 (5) 其他防治肿瘤有效单方、验方等。

2 征文要求 (1) 来稿应实事求是, 科学性较强, 并附单位介绍信或单位盖章 (2) 寄全文(4000 字以内) 1 份, 摘要(800 字) 1 份, 摘要应以目的、方法、结果、结论顺序表达, 无摘要者恕不录用, 附软盘一张 (3) 来稿务必写清作者、单位、邮编, 字迹工整, 请自留底稿, 来稿一律不退 (4) 截稿日期: 2002 年 7 月 31 日(以邮戳为准)。

3 征文送交地点 100700 北京市东直门内北新仓 18 号中国中西医结合学会 施克明收, 或 100053 北京市宣武区北线阁 5 号中国中医研究院广安门医院肿瘤科 花宝金收, 信封上请注明“肿瘤会议征文”, E-mail: huabaojin@sohu.com