

肾茶及其活性提取物治疗肾脏相关疾病现代研究进展

洪霖¹, 邹小燕², 张禧燕¹, 张会永³, 胡文忠¹, 吴威^{1*}

1. 珠海科技学院, 广东 珠海 519041

2. 广州隼沐生物科技股份有限公司, 广东 广州 510000

3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110847

摘要: 肾脏相关疾病是目前临床上较为常见的一系列疾病的总称, 主要包括肾结石、痛风性肾病、糖尿病肾病、肾衰竭、肾病综合征等。临床上主要表现为蛋白尿、血尿、水肿、高血压等症状。目前对于此类疾病的治疗大多采用西医疗法, 不良反应较多, 且疗效欠佳。肾茶 *Clerodendranthus spicatus* 作为我国壮族、傣族等少数民族常用草药, 具有利尿排石、抗炎、调节肾功能等作用, 大量民间应用经验表明其对肾脏相关疾病具有神奇疗效, 无不良反应。对肾茶提取物及活性成分现代药理作用和临床研究进展进行系统梳理和归纳分析, 以期对肾茶治疗肾脏疾病的深入机制研究和临床应用提供参考。

关键词: 肾茶; 猫须草; 肾结石; 肾脏; 分子机制

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)24-7970-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.24.035

Modern research progress of *Clerodendranthus spicatus* and its active extracts in treatment of kidney related diseases

HONG Lin¹, ZOU Xiao-yan², ZHANG Xi-yan¹, ZHANG Hui-yong³, HU Wen-zhong¹, WU Wei¹

1. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China

2. Guangzhou Junmu Biological Polytron Technologies Co., Ltd., Guangzhou 510000, China

3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Kidney-related-disease is a general name of a series of common clinical diseases, including kidney stones, gouty nephropathy, diabetes nephropathy, renal failure, nephrotic syndrome, etc. The main clinical manifestations are proteinuria, hematuria, edema, hypertension and other symptoms. At present, western medicine is mostly used in the treatments of these kinds of diseases, with many side effects and poor curability. *Clerodendranthus spicatus*, as a commonly used herbal medicine of Zhuang, Dai and other ethnic minorities in China, possesses the effects of diuresis, stone excretion, anti-inflammatory and regulating renal functions. A large number of folk application experiences showed that it owned magical curative effects on kidney related diseases without toxic and side effects. This paper systematically combed and summarized the modern pharmacological effects and clinical research progresses of *C. spicatus* extracts and its active components, in order to provide a reference for deeper researches on its pharmacological mechanisms and clinical applications in the treatments of kidney diseases.

Key words: *Clerodendranthus spicatus* (Thunb.) C. Y. Wu; Mao Xu Cao; renal calculus; kidney; mechanisms of action

肾脏相关疾病多是病程较长的慢性病^[1], 临床上多具有发病隐匿、病情复杂、缠绵难愈等特点^[2], 主要包括肾结石、痛风性肾病、糖尿病肾病、肾衰竭、肾病综合征等。肾结石是晶体物质(如草酸钙、

尿酸钙等)在肾脏异常积聚所致, 临床表现为在肾盂或肾盏形成一定大小的结石^[3]。发作时患者会表现出剧烈尿痛、尿急、血尿等症状。痛风性肾病是由于体内尿酸堆积形成高尿酸血症导致的肾损害,

收稿日期: 2022-05-06

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(2021A1515011485)

作者简介: 洪霖(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然药物的化学成分和药理学机制研究。E-mail: 1197871621@qq.com

*通信作者: 吴威(1983—), 女, 教授, 研究方向为基于中医理论的传统中药和方剂的药理学研究; 中药及天然药物的活性化学成分研究。

E-mail: weiwu@zcsu.edu.cn

主要表现为蛋白尿、血尿、水肿^[4]。糖尿病肾病指由糖尿病引起的慢性肾脏病^[5]，损害主要表现为肾小球系膜增生、基底膜增厚和肾小球硬化^[6]，其主要的临床表现是蛋白尿。肾衰竭在临床上分为急性肾衰竭和慢性肾衰竭，急性肾衰竭是由肾小球滤过功能突然下降引起的体内废物滞留、酸碱及电解质平衡紊乱^[7]，慢性肾功能衰竭是由多种肾脏相关慢性疾病如肾小球炎、遗传性肾炎等长期持续作用引起，表现为酸碱平衡紊乱，心血管和呼吸系统障碍等^[8]，大部分患者最终都会发展为终末期肾病，危及生命。肾病综合征是一种由肾小球基底膜通透性增加导致大量蛋白尿的症候群^[9]，临床主要表现为蛋白尿、水肿，轻症患者水肿表现主要集中在面部、下肢，重症患者则会出现浆膜腔积液，治疗不及时还会引起多种并发症，威胁患者的生命安全^[10]。肾茶，又名猫须草，是具有悠久民间应用历史的传统

中药材，为唇形科植物肾茶 *Clerodendranthus spicatus* (Thunb.) C. Y. Wu 的干燥地上部分，广泛分布在我国广东、广西、海南、云南、福建及台湾^[11]，印度、缅甸、泰国也有分布^[12]。肾茶味苦、性凉，可单独使用，也可复方配伍，具有利尿排石、降尿酸、抗炎等功效^[13]，在民间对于治疗肾结石、痛风性肾病、糖尿病肾病等肾脏相关疾病，有良效。肾茶的主要化学成分为黄酮类、酚酸类、萜类、挥发油类等^[14]。肾茶化学成分的研究进展，张永怡课题组^[14]于 2021 年已做详细综述，本文在此基础上对肾茶治疗肾脏相关疾病的药理作用和分子机制进行归纳总结，以期为其在肾脏相关疾病治疗上的广泛使用和深入研究奠定基础。

1 肾脏相关疾病动物模型的制备方法

不同肾病造模方法不同，肾脏相关疾病常见模型动物有大鼠、小鼠、兔等。模型制备方法具体见表 1。

表 1 肾脏相关疾病动物模型的制备方法总结

Table 1 Summary of preparation methods for animal models of kidney related diseases

病症模型	造模方法	优点/缺点	文献
肾结石	兔：乙二酰胺拌饲料喂养	时间短、简便、可控、成功率与乙二酰胺含量和作用时间成正相关	15
	小鼠：乙二醇+氯化铵拌饲料喂养	造模效果好、稳定	16
痛风性肾病大鼠	ip 或 ig 氧嗪酸钾	操作简便、重复性好、有时效性	17
	小鼠：ip 次黄嘌呤	造模时间短、造模方法简单、稳定性较差、有时效性	18
	小鼠：ig 酵母联合腺嘌呤	与临床表现吻合度高	17
糖尿病肾病大鼠	ip 链脲佐菌素 (streptozocin, STZ)	造模方法简单	19
	大鼠：单侧肾摘除联合 ip STZ	有手术技术要求，可能引起术后感染	19
	大鼠：ip STZ 同时给予高脂饲料喂养	经济实用、快速、稳定	19
肾衰竭	大鼠：ip 甘油	简便易行，动物死亡率低	20
	大鼠：ip 庆大霉素	周期长，动物死亡率高	20
	大鼠：ip 氯化汞	简单易行，创伤小，病变稳定，动物死亡率高	20
	大鼠：ig 腺嘌呤	操作简单、时间短、可制备不同程度的 CRF 模型	21-22
	大鼠：5/6 肾切除	可表现出与人类肾脏纤维化相一致的病理过程、时间长、技术要求高	23
肾病综合征大鼠	ip 阿霉素	操作简便、造模时间长	24
	大鼠：单侧肾切除联合 ip 阿霉素	造模快、可能有术后感染现象	25

1.1 肾结石模型

肾结石临床表现为在肾盂或肾盏形成一定大小的结石。常见的造模方法有 2 种：一是给实验动物（小鼠、兔）ip 或喂食乙醛酸、或乙二酰胺、或乙二醇加氯化铵等药物^[26-27]，该方法具有造模时间短、操作简单等优点，造模成功率与饲料中乙二酰胺的含量及造模时间成正相关^[15]；二是用乙二醇加氯化铵混合制成“石水”进行造模，其原理为乙二醇进入动物体内后，经代谢转变为草酸，氯化铵可以酸化尿液，长期服用

可导致肾小管功能障碍，有利于草酸钙晶体形成，此造模方法成石效果最为显著且稳定^[16]。

1.2 痛风性肾病模型

痛风性肾病是由于体内尿酸堆积形成高尿酸血症导致的肾损害，主要通过给实验动物（大鼠、小鼠）ip 或 ig 给药氧嗪酸钾、腺嘌呤或次黄嘌呤及酵母联合腺嘌呤等几种方式造模。通过给药氧嗪酸钾、腺嘌呤^[17]方法造模，操作简便，在较短的时间内就可使实验动物血尿酸升高，重复性好，但模型存在

一定的时效性, 仅能维持 5 h^[28]; 采用 ip 次黄嘌呤方法造模, 所需时间短且操作简单, 经 ip 次黄嘌呤 0.5 h 后, 模型小鼠血清尿酸值即达顶峰, 6 h 后降至一半, 体内尿酸异常可持续 24 h, 但此方法常表现为尿酸一次性升高, 不能达到长期、稳定的要求^[18]; 通过 ig 给药酵母联合腺嘌呤方法造模^[17], 能较好地模拟人痛风性肾病的发生、发展过程, 与临床表现吻合度高, 符合痛风性肾病的基本病理要求, 即尿酸盐结晶可引发肾小管炎性病理变化^[29]。

1.3 糖尿病肾病模型

糖尿病肾病模型可通过给大鼠注射 STZ 进行造模^[19], 也可以在注射 STZ 的同时给大鼠喂食高脂饲料或单侧肾摘除联合造模。单注射 STZ 的造模方法操作简便; 单侧肾摘除联合注射 STZ 造模方法对实验人员手术技术有一定要求, 且存在因为术后感染导致造模失败的可能; 注射 STZ 的同时给大鼠喂食高脂饲料的造模方式是目前最经济实用的造模方法, 高脂饮食会引起模型动物产生肥胖、高血糖、高血脂等糖尿病患者代谢综合征的特点, 同时注射给予小剂量的 STZ, 可快速成功造模且稳定^[19]。

1.4 肾衰竭模型

肾衰竭模型可分为急性肾衰竭模型和慢性肾衰竭模型。急性肾衰竭 (acute renal failure, ARF) 模型可通过对大鼠或小鼠注射甘油、庆大霉素、氯化汞的方式进行造模^[20]。对大鼠注射庆大霉素的造模方法是现在公认的肾毒性 ARF 实验模型, 连续 7 d 对大鼠 ip 庆大霉素 (160 mg/kg) 即可成模。慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 模型可通过对大鼠 ig 给药腺嘌呤或 5/6 肾切除进行造模^[21-23]。ig 腺嘌呤造模方法操作简单, 造模时间短, 且随着给药剂量和饲喂时间不同可制备轻度、中度、重度的 CRF 模型, 这种造模方式适用于恢复肾小管功能药物疗效的观察与评价^[22]。通过 5/6 肾切除进行造模, 实验动物可表现出与人肾脏纤维化相一致的病理过程, 此方法可保证残存肾组织在相对正常的情况下进行超负荷工作, 排除了其他原发肾脏疾病的致病因素对残存肾单位的影响, 使影响因素简单化, 但该造模方法对实验人员操作技术的要求较高, 需要防止出血和术后感染, 且造模周期较长。

1.5 肾病综合征模型

肾病综合征模型最常用的造模方式为给大鼠注射阿霉素^[24], 也可以在注射阿霉素的同时进行单侧

肾脏切除联合造模。单纯注射阿霉素造模操作简便, 但造模时间长; 单侧肾脏切除联合注射阿霉素方法造模可大大缩短造模时间, 但对实验人员手术技术有一定要求。阿霉素是一种含醌式结构的抗肿瘤药物, 可对肾小球和肾小管上皮产生直接毒性作用, 损伤肾脏近曲小管, 使上皮细胞胞膜屏障和吸收功能受损, 细胞核崩解, 因此本模型对于具有扩张肾小管、降低肾小管压力、改善蛋白尿等功能的药物疗效评价及药物筛选具有较好的应用价值^[25]。

2 肾茶的药理作用机制研究

不同肾病的发病机制不同, 如肾结石的形成与氧化应激有关、长期高尿酸血症会发展成痛风性肾病、炎症和系膜细胞增殖是导致糖尿病肾病的直接原因、肾功能衰竭与生长因子的生成存在关系、核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 对肾病综合征的发病均有影响等。研究者们通过动物实验和细胞实验发现肾茶具有消石、降低酶活性、抗炎、抑制生长因子生成等药理作用。动物实验研究总结见表 2, 细胞实验总结见表 3, 肾茶药理作用机制总结见图 1。

2.1 消石作用

肾茶在民间被广泛用来治疗肾结石。肾结石其发病机制复杂, 与年龄、性别、种族、环境因素、饮食习惯等有关, 在医学上认为肾结石是一种全身性的代谢疾病, 发病机制尚未有确切定论^[30], 研究者普遍认为肾结石的形成与氧化应激、炎症、脂质代谢异常密切相关^[26]。 ω -3 和 ω -6 脂肪酸参与氧化应激和炎症反应, ω -6/ ω -3 水平失衡会显著增加患肾结石的风险^[31]。晁玉凡^[26]研究发现肾茶醋酸乙酯萃取物 (90、180、360 mg/kg) 可通过调节甘油磷脂的 ω -3 和 ω -6 脂肪酸组成来改善肾结石模型小鼠氧化应激反应和炎症, 调节酸性甘油磷脂介导的 Ca^{2+} 代谢, 从而产生消石作用。Chao 等^[32]研究发现用肾茶乙醇提取物 (360 mg/kg) ig 给药肾结石模型小鼠 7 d, 可以改善肾结石小鼠甘油磷脂代谢介导的氧化应激和炎症反应从而抑制结石形成。Zhong 等^[33]对肾结石模型大鼠每日 ig 给药肾茶提取物 (80、160 mg/kg), 7 d 后发现肾茶能逆转模型大鼠血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 和血肌酐 (serum creatinine, Scr) 水平, 改善组织病理变化, 下调肾脏骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 表达, 增加尿液中 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 Ca^{2+} 排泄进而抑制结石。

表 2 肾茶及其活性成分药理作用动物实验研究总结

Table 2 Summary of animal experimental studies on pharmacological effects of *C. spicatus* and its active components

病症	肾茶提取方式	给药方式及剂量	模型	检测指标/作用机制	文献
肾结石	醋酸乙酯萃取	ig 90、180、360 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ip 乙醛酸盐	调节甘油磷脂的 ω-3 和 ω-6 脂肪酸组成来改善氧化应激反应和炎症以 26 及酸性甘油磷脂介导的 Ca ²⁺ 代谢产生消石作用	
	水煎煮	ig 8.0 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: 饮用石水 (1% 乙二有效抑制结石生成, 减轻肾组织的损害, 改善大鼠的精神状态, 增加 27, 34 醇+1%氯化铵) 尿量, 降低尿钙与尿草酸的含量		
	水煎煮乙醇回流	ig 40、80、160 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	ICR 小鼠: 饮用石水 (1% 乙二抑制草酸钙结晶的生长和聚集, 减少草酸钙结晶在肾脏中的形成和 35 二醇+1%氯化铵) 沉积		
	75%乙醇超声	ip 0.5、1.0、2.0 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: 乙醛酸	明显降低钙沉积并逆转代谢异常	36
	75%乙醇回流	ig 80、160 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: 饮用石水 (1% 乙二逆转模型大鼠 BUN 和 Scr 水平, 改善组织病理变化, 增加尿液 C ₂ O ₄ ²⁻ 、33 醇+1%氯化铵) Ca ²⁺ 排泄、下调肾脏 OPN 蛋白表达		
	75%乙醇回流	ig 360 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ip 乙醛酸	改善甘油磷脂代谢介导的氧化应激和炎症反应来抑制结石形成	32
	50%乙醇浸泡	ig 1 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	ICR 小鼠: ig 三聚氰胺和三聚抑制三聚氰胺及其同系物诱导的肾脏结石和损伤作用, 降低肾脏三聚 37 氰胺混合液 氰胺含量		
痛风性肾病	95%乙醇回流醋酸乙酯萃取	ig 200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	ICR 小鼠: ip 氧嗪酸钾	可显著降低尿酸水平	38
	52.52%乙醇回流	ig 0.5、1、2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ig 氧嗪酸钾	抑制肝脏的黄嘌呤氧化酶、腺苷脱氨酶活力, 降低体内尿酸合成效率 39 率; 上调尿酸排泄转运蛋白的 mRNA 和蛋白表达量, 增强机体的尿酸排泄作用; 下调尿酸重吸收转运蛋白的 mRNA 和蛋白表达量, 降低机体的尿酸重吸收作用	
	水煎煮	ig 200、400、800 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ip 次黄嘌呤	降低尿酸水平, 作用与给药剂量成正相关	40
	52.52%乙醇回流	总提物: ig 3.3、6.6、13.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 总黄酮: ig 0.125、0.25、0.5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ip 氧嗪酸钾	上调尿酸转运蛋白 OAT1 的表达, 降低血尿酸水平; 降低肾组织 NGAL41 蛋白的含量; 下调 TIMP-1 的过量表达	
	50%乙醇回流醋酸乙酯萃取	ig 1000、2000 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	昆明小鼠: ig 氧嗪酸钾	抑制黄嘌呤氧化酶、腺苷脱氨酶的活性来抑制尿酸的产生	42
	50%甲醇水浸渍	ig 0.25、0.5、1.0、2.0 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ip 氧嗪酸钾	降低尿酸水平	43
	50%乙醇回流	ig 500、1000、2000 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: 口服氧嗪酸钾	下调肝脏 m 尿酸盐转运体 1 (m urate transporter 1, mURAT1) 和 44 m 葡萄糖转运体 9 (m glucose transporter 9, mGLUT9) 水平, 上调 mOAT1 和 mOAT3 水平, 降低模型小鼠尿酸水平	
	52.52%乙醇回流	ig 1.65、3.3、6.6 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: 饲喂腺嘌呤和酵母下调肾脏 NGAL 蛋白的表达, 抑制肾间质纤维化 41 饲料		
	水回流	ig 1.5、3.0、6.0 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: 饲喂腺嘌呤和酵母上调肾脏尿酸盐转运体 1 (urate transporter 1, URAT1) mRNA 表达及 45 饲料	下调有机阴离子 1 (organic anion transporter 1, OAT1) mRNA 表达; 下调肾组织中肾脏 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、胱天蛋白酶-1 (cysteine-specific proteinase-1, Caspases-1)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 蛋白表达	
	醋酸乙酯萃取	ig 100、200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ip 尿酸单钠晶体	明显改善小鼠肿胀程度	38
	水煎煮	ig 1500、3000、6000 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠 ip 尿酸钠	促进组织 NO 向血液释放并降低血液中白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞 46 胞水平	
	水煎煮	ig 1.5、3.0、6.0 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	小鼠: ip 尿酸单钠晶体	降低血清 IL-1β、IL-8、TNF-α 含量, 抑制尿酸生成及增加尿酸排泄 47	
	水回流	ig 0.15、0.20、0.25 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	大鼠: ip STZ	抑制 α-糖苷酶活性, 促胰岛素分泌	48
糖尿病肾病	水超声波	ig 500 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	大鼠: ip STZ	调节三羧酸循环, 糖酵解/糖异生, 脂质和氨基酸代谢, 发挥抗糖尿病 49 活性	
	水煎煮	ig 0.1 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	大鼠: ip STZ	刺激胰岛素的释放降低血糖水平	50
	水煎煮	ig 2、8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	大鼠: ip STZ	改善氧化应激, 抗炎及抑制系膜细胞增殖	51
	水煎煮	ig 10 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	ICR 小鼠: ig 马兜铃酸 I	抑制 TGF-β1、结缔组织生长因子的表达, 从而抑制肾小管上皮-间充 52 质转化, 缓解小鼠肾间质纤维化, 改善马兜铃酸肾病	
	水回流	ip 400 mg·只 ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: 切除右肾, 左肾动脉夹闭 1 h 后松开	激活 ERK/CT-1 通路从而保护急性肾衰竭机体	53
	水煎煮	ig 8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: 分离结扎左肾输尿管	调节 Fas/FasL 系统, 降低 Fas、FasL 蛋白的表达水平, 因而抑制肾 54 小管细胞凋亡	
	50%乙醇浸渍	ig 50、100、500 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	雄性 C57BL/6 小鼠: 喂食高根据给药剂量不同可不同程度降低模型小鼠肾损伤, 高剂量效果最 55 脂饲料	明显	

续表 2

病症	肾茶提取方式	给药方式及剂量	模型	检测指标/作用机制	文献
肾衰竭	水煎煮	ig 5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: ip 甘油	可缓解模型大鼠 Scr 升高和白蛋白降低, 可阻碍肾衰竭进程	56
	—	ig 0.47 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	Wistar 大鼠: 单侧肾切除并 ip 盐酸阿霉素	增加体质量和血清总蛋白和白蛋白水平, 延缓肾小球硬化的进程	57
	水煎煮	ig 0.1、0.4 g·只 ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: ig 腺嘌呤	降低 UTP、BUN、UA、尿微量白蛋白(urinary microalbumin, UMA)、TNF-α 水平, 升高血液中 Hb 和 Ca ²⁺ 水平, 改善 CRF 大鼠的肾功 21 能及免疫功能	
	水煎煮	ig 2.5、5.0 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: ig 腺嘌呤	增加尿液尿酸排泄, 抗氧化作用和抑制肾小管及肾间质 bFGF 表达	58-59
	水煎煮	ig 0.63、1.27、2.54、5.07 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: ig 腺嘌呤	具有一定的治疗作用, 治疗效果与剂量有关	60
	水煎煮	ig 2、4、8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ; 1、4、10 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	Wistar 大鼠: ig 腺嘌呤	抑制血小板聚集, 改善血液循环, 增加肾血流量, 增加肾小球滤过率	61-62
	—	ig 2、4、8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: 切除 5/6 肾	抑制 TGF-β1 的表达, 减少纤维连接蛋白及胶原 IV 在肾小球细胞外基质的沉积, 延缓肾小球硬化	23
	水煎煮	ig 3、6、12 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	SD 大鼠: ig 腺嘌呤	提高肾脏中 HGF 及 Bcl-2 表达水平, 抑制肾细胞凋亡及成纤维细胞增殖	63
	—	ig 0.47 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	Wistar 大鼠: 切除 5/6 肾	减少尿蛋白, 增加肾组织 MMP-2 的表达, 下调 TIMP-1 的表达	64
	—	ig 5 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	大鼠: ip 阿霉素	通过抑制 NF-κB 来抑制其下游因子之一 IL-8, 因此减少尿蛋白的产生	65
肾病综合征	—	ig 5 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	大鼠: ip 阿霉素	下调 NF-κB 和 IL-8 的表达	66

表 3 肾茶及其活性成分药理作用细胞实验研究总结

Table 3 Summary of cellular experimental studies on pharmacological effects of *C. spicatus* and its active components

病症	肾茶提取方式	给药剂量	细胞系	作用机制	文献
肾衰竭	52.52%乙醇回流	25、50、100 μg·mL ⁻¹	人肾近曲小管上皮细胞(human kidney-2 cells, HK-2)	对尿酸诱导的 HK-2 细胞损伤具有一定保护作用	41
	乙醇超声	100、200、300、400 μg·mL ⁻¹	急性肾衰大鼠肾小管上皮细胞	抑制 TGF-β1/Smad3 通路, 抑制凋亡和抗氧化应激	67
慢性肾炎	水煎煮	10、50、250、1250 μg·mL ⁻¹	SD 大鼠肾小球系膜细胞	抑制系膜细胞增殖及 IL-1β 分泌	68
肾癌	75%乙醇回流	10、50、100 μg·mL ⁻¹	人肾细胞系(293)、人肾癌细胞(ACHN、769-P、786-O、OS-RC-2)	通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞来抑制肾癌细胞的生长	69

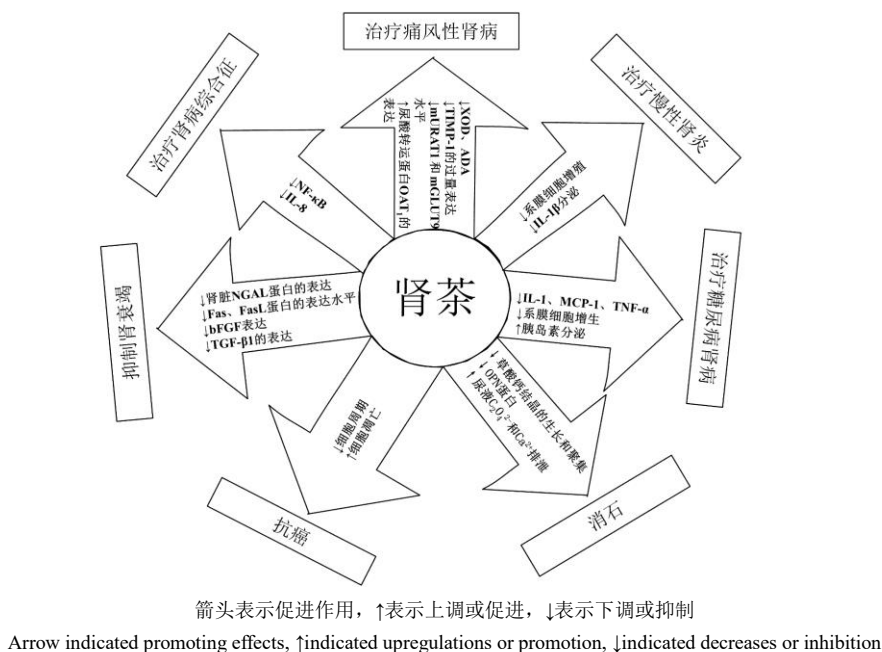


图 1 肾茶及其活性成分药理作用机制

Fig. 1 Pharmacological action mechanism of *C. spicatus* and its active components

2.2 预防和治疗痛风性肾病

体内尿酸长期无法排泄或排泄效率低引起的高尿酸血症是痛风性肾病的最主要发病原因,具体发病机制有两种方式,一是嘌呤进入体内后,在黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)和嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase, PNP)等多种酶的催化下形成尿酸,一旦 XOD、ADA、PNP 的活性升高,所产生的大量尿酸无法及时排出体外,则会使血液中的尿酸水平升高^[39];二是通过 XOD、ADA、PNP 催化形成的尿酸在体内是通过肾脏中的尿酸转运蛋白进行重吸收和排泄,主要的转运蛋白为有机阴离子 1、3、4 (organic anion transporter1, 3, 4, OAT1、3、4),当这些尿酸排泄转运蛋白的表达量降低,重吸收转运蛋白的表达量升高时,排尿量会减少,导致尿酸堆积^[39]。肾茶通过抑制 XOD、ADA 的活性来降低机体内尿酸合成效率,下调尿酸重吸收转运蛋白的 mRNA 和蛋白表达量,降低机体内尿酸重吸收作用;同时可上调尿酸排泄转运蛋白表达量,增强机体的尿酸排泄作用来降低尿酸水平,有效抑制高尿酸血症的形成,从而降低痛风性肾病的发病率。孙影^[42]实验发现对模型小鼠连续 7 d ig 给药肾茶乙醇提取物(1000、2000 mg/kg),可有效抑制痛风性肾病模型小鼠体内的 XOD、ADA 酶活性,进而抑制尿酸的产生。Xu 等^[44]研究发现给痛风性肾病模型小鼠连续 ig 给药肾茶乙醇提取物(500、1000、2000 mg/kg) 7 d,能显著降低肝脏 XOD、ADA 活性,下调肝脏 *URAT1* 和 *GLUT9* 的 mRNA 水平,上调 *mOAT1* 和 *mOAT3* 表达,降低模型小鼠尿酸水平。

2.3 治疗糖尿病肾病

肾茶还具有抗炎及抑制系膜细胞增殖作用,可用于治疗糖尿病肾病^[51]。糖尿病肾病是糖尿病病人最常见的合并综合征之一,也是导致中末期肾病综合征的重要原因,其发病机制复杂,主要包括糖代谢异常,氧化应激,免疫炎症等因素。刘广建等^[51]对糖尿病肾病模型大鼠连续 8 周 ig 给药肾茶水煎剂[2、8 g/(kg·d)],发现肾茶可有效抑制模型大鼠肾皮质转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、纤连蛋白(fibronectin, FN)、IV 型胶原纤维(collagen IV, Col-IV)表达及细胞外基质增生的作用,保护模型大鼠的肾脏。李光等^[48]研究发现对模型大鼠连续 ig 给药肾茶水提取物喷干粉[0.15、0.20、0.25 g/(kg·d)]3 周,可抑制大鼠体内 α-糖苷酶

活性,促胰岛素分泌,从而降低大鼠的血糖水平。Azam 等^[49]研究结果表明用 500 mg/kg 的肾茶水提物对模型大鼠进行 14 d 连续 ig 给药,可通过调节三羧酸循环、糖酵解/糖异生、脂质和氨基酸代谢,发挥其抗糖尿病的活性。Lokman 等^[50]同样发现对模型大鼠连续 ig 给药 0.1 g/100 g 肾茶水提物 14 d,能刺激胰岛素的释放降低血糖水平。

2.4 抑制肾衰竭

肾茶在民间用于治疗肾功能衰竭取得较好疗效。目前认为其对急性肾衰竭主要的作用机制是改善氧化应激状态,对慢性肾衰竭的主要作用机制是抑制 TGF-β1 和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的生成^[58-70]。ARF 是由肾小球滤过突然下降引起的体内废物滞留,酸碱及电解质平衡紊乱,导致各系统并发症的常见临床综合征。ARF 病因复杂,其中氧化应激是公认的发病原因之一^[67]。在缺血缺氧状态下肾脏组织产生大量的氧自由基会攻击肾脏组织细胞,导致肾脏组织细胞过度凋亡。在这种状态下,心肌营养因子-1(cardiotrophin-1, CT-1)可发挥反馈性保护效应,通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/CT-1 通路提高机体的抗氧化能力。郭银雪等^[67]研究表明肾茶乙醇提取物(100、200、300、400 μg/mL)可以通过抑制 TGF-β1/Smad3 通路,抑制细胞凋亡和抗氧化应激来保护急性肾衰的肾小球上皮细胞。郭银雪等^[53]进一步研究发现 ip 肾茶总黄酮能够激活急性肾衰竭模型大鼠 ERK/CT-1 通路从而保护急性肾衰竭机体。CRF 是指各种原因造成的慢性进行性肾实质损害,致使肾脏明显萎缩,不能维持基本功能,其临床表现为酸碱平衡紊乱,心血管和呼吸系统障碍等,目前尚未有有效治疗方式,发病晚期只能通过血液透析和肾脏移植延续生命^[71-72]。CRF 病因复杂,一是以肾小球损害为主,二是肾间质小管病变。肾小球损害主要是由于 TGF-β1 的参与导致了肾小球硬化。TGF-β1 可以调节肾小球细胞外基质的分泌,导致肾小球结构和功能的异常,促进肾小球硬化。林威远等^[23]研究表明按肾茶生药量 2、4、8 g/kg 对 CRF 模型大鼠 ig 给药,8 周后可抑制大鼠 TGF-β1 的表达,减少 FN 及 Col-IV 在肾小球细胞外基质的沉积,延缓肾小球硬化。林志民等^[70]研究发现 2.5、10 g/kg 肾茶醇提物可抑制肾小球系膜细胞 TGF-β1 分泌及其 mRNA 的表达,抑制作用与剂量成正相关。肾间质小管病变则主要是肾间质纤维化,与 bFGF 直接相关,它可以促进成纤维细胞

增生和胶原纤维合成。bFGF 在正常的肾脏中只在肾间质单核细胞、纤维细胞中少量表达,但在 CRF 患者的肾脏中 bFGF 表达显著增强,且 bFGF 的表达越高肾小管间质损伤和肾间质纤维化越严重。张少贵^[58]研究发现用肾茶水提物(5.0 g/kg)对 CRF 模型大鼠 ig 给药 28 d,可减少大鼠肾脏 bFGF 的产生,延缓肾间质纤维化和肾功能不全进程。

2.5 治疗肾病综合征

肾病综合征是一种肾小球基膜通透性增加伴肾小球滤过率降低的症候群,临床主要表现为蛋白尿、水肿等症状^[65]。其主要的发病机制是受 NF- κ B 调控的炎症因子 IL-8 与靶细胞特异受体结合,引起肾小球基底膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖分解代谢增加,合成代谢减少,导致肾小球静电屏障破坏,从而使大量带负电荷血浆蛋白从肾小球基底膜漏出,产生蛋白尿^[65-66]。肾茶通过下调 NF- κ B 和 IL-8 的表达起到治疗肾病综合征的作用。王丽敏等^[65]研究发现对模型大鼠连续 ig 给药肾茶 42 d,可抑制模型大鼠 NF- κ B 信号通路,进而抑制其下游因子 IL-8,减少尿蛋白的产生。

2.6 其他作用

2.6.1 治疗慢性肾炎 慢性肾炎是由多种不同病因、不同病理类型组成的一组原发性肾小球疾病,后期可发展为终末期肾病^[73]。肾茶可以抑制系膜细胞增殖及 IL-1 β 分泌从而治疗慢性肾炎。李月婷等^[68]研究发现肾茶水煎剂(50~250 μ g/mL)可以抑制系膜细胞增殖及 IL-1 β 分泌,达到保护肾小球作用,延缓疾病进程。

2.6.2 抗肾癌 肾癌是发生在肾小管上皮的恶性肿瘤,为常见的泌尿系统恶性肿瘤之一^[74-75]。研究发现肾茶可通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞来抑制肾癌细胞的生长。龙贺明等^[69]发现肾茶乙醇提取物

(50、100 μ g/mL)可诱导人肾上皮细胞和人肾癌细胞(ACHN、769-P、786-0、OS-RC-2)凋亡、通过阻滞细胞周期抑制细胞增殖。

3 肾茶治疗不同肾病的临床研究

黄荣桂等^[76]发现肾结石患者服用肾茶口服液,可促进结石的排出,且持续饮用可预防肾结石的复发及感染。使用肾茶消石汤(肾茶、车前子、沉香、白芍、鸡内金等)^[77]、泌石灵冲剂(肾茶、金钱草、丹参、牛膝等)^[78]、金猫汤(金钱草、肾茶、益母草、生地、广木香等)^[79]治疗肾结石,患者服用 2 周后可排石,且在结石排出后预防复发效果更佳。何邦友等^[80]研究发现复方肾茶合剂(肾茶、土茯苓、薏苡仁、萆薢等)可明显降低患者尿酸水平,预防痛风性肾病的发生。杨琳^[81]和于思明等^[82]研究发现虫草肾茶方(冬虫夏草、肾茶、黄芪、草豆蔻)可有效改善慢性肾功能不全患者的健康状态、提高生活质量。黄昆明^[83]发现肾茶能延缓多囊肾慢性肾功能不全的患者肾功能恶化,并促进毒物排出。黄彬^[84]在临床中发现使用肾茶联合泼尼松治疗肾病综合征患者,其疗效比单独使用泼尼松更好,肾茶能减轻泼尼松引起的不良反应,显著降低复发率。谢丽萍等^[85-87]给慢性肾小球肾炎患者服用肾茶水煎剂,经 12 周的观察,发现服用肾茶患者蛋白尿水平明显下降,且提高了血浆白蛋白水平,说明肾茶对于慢性肾炎蛋白尿和血尿具有一定治疗效果。谢琴^[88]发现经肾茶辅助治疗的慢性肾炎患者,肾小球内 C4d 沉积被抑制,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)表达明显下降,说明肾茶可以改善和优化慢性肾炎的常规治疗。肾茶治疗不同肾病的临床研究总结见表 4。

表 4 肾茶治疗不同肾病临床研究总结

Table 4 Clinical research summary of *C. spicatus* in treatment of different nephropathy

病症	用药方式	n/例	周期/周	主要疗效	文献
肾结石	单独使用	66	2	促进结石的排出,且排出后继续饮用肾茶可以预防复发及感染	76
	联合用药	60	104	排石效果明显,无不良反应	77
	联合用药	225	9	有较强的排石溶石作用及消炎止痛作用	78
	联合用药	50	4	有排石止痛消肿保护肾脏的作用	79
痛风性肾病	联合用药	60	4	降低患者尿酸水平,预防痛风性肾病的发生	80
	联合用药	36	12	降低患者尿酸水平,无不良反应	89
慢性肾衰竭	联合用药	86/42	8/12	有效改善患者营养状态,提高生命质量	81-82
多囊肾慢性肾功能不全	单独使用	20	4	延缓肾功能恶化和促进毒物排出	83
肾病综合征	联合用药	33	24	减轻泼尼松的不良反应,降低复发率	84
慢性肾小球肾炎	单独使用	63	12	蛋白尿水平明显下降,且提高了血浆白蛋白水平	85
	单独使用	42	12	降低慢性肾炎蛋白尿有确切疗效	86
	单独使用	43	12	可减少尿蛋白的排出,对治疗慢性肾小球炎蛋白尿疗效确切	87
	单独使用	44	4	C4d 沉积被抑制,血清 HGF 也有明显下降	88

4 结语与展望

肾茶是我国傣族和壮族民间常用药,其味苦、性凉,有利尿排石、抗炎、抗菌等功效,可单独使用,也可与其他中药西药联合使用,可用于治疗肾结石、痛风性肾病、糖尿病肾病、肾衰竭、肾病综合征等多种肾脏相关疾病,具有安全无毒、药效显著等特点,对多种原因引起的肾病治疗均具有良好的应用前景。但现有文献对肾茶治疗不同肾病的研究多停留在药效学评价,对于肾茶治疗不同肾病的药理学分子作用机制仍需进一步探究。本文通过对国内外已发表的肾茶治疗肾脏相关疾病研究文献进行系统综述,以期对肾茶治疗肾脏象疾病更深入的药理学机制研究和更广泛的临床应用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马秀英,张源明,戴晨,等. P2X7 受体在肾脏相关疾病中作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(20): 3963-3967.
- [2] 缙玉玲. 补肾益精法治疗肾脏相关疾病临床运用举隅 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(18): 118-120.
- [3] 王亚婷,刘昱,李明权. 基于网络药理学探讨金钱草治疗肾结石的作用机制 [J]. 医学信息, 2022, 35(2): 69-74.
- [4] 汤可欣,李小青,罗学文,等. 皮持衡治疗痛风性肾病临床经验 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30(4): 27-29.
- [5] 韩浩川,张曦. 糖尿病肾病的发病机制研究 [J]. 医学信息, 2021, 34(7): 39-43.
- [6] 黄诗雄,邓德强,高旋. 糖尿病肾病中医治疗研究进展 [J]. 新中医, 2022, 54(9): 16-22.
- [7] 王洁,吴洁,李梦迪. 连续性和间歇性血液透析治疗肾衰竭患者的临床效果观察 [J]. 临床医学工程, 2022, 29(5): 607-608.
- [8] 林福龙. 血液透析滤过联合血液透析治疗慢性肾衰竭的临床疗效 [J]. 吉林医学, 2022, 43(3): 812-814.
- [9] 林东海,陈素琼. 凝血功能和血小板检测在肾病综合征患者中的临床研究 [J]. 基层医学论坛, 2022, 26(7): 106-108.
- [10] 宋岩. 他克莫司联合糖皮质激素治疗肾病综合征患者的临床效果 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(2): 36-38.
- [11] 柳丹萍,黄荣桂. 肾茶研究新进展 [J]. 海峡药学, 2013, 25(11): 56-60.
- [12] 张平. 肾茶的研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2000, 19(5): 16-19.
- [13] 周红杰,秘鸣,冯德强. 肾茶研究进展概况 [J]. 云南中医中药杂志, 1996, 17(3): 75-76.
- [14] 张永怡,吴家超,李水萍,等. 民族药肾茶的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(1): 112-120.
- [15] 北京吉田生物有限公司. 乙二酰胺诱发兔肾结石模型 [EB/OL]. [2020-02-10]. http://www.jitianbio.com/article_detail.html?id=522.
- [16] 黄幼霞. 乙二醇和氯化铵灌胃建立大鼠肾草酸钙结石模型的探讨 [J]. 海峡药学, 2014, 26(1): 48-49.
- [17] 颜家兴,王茜,朱英,等. 中药治疗痛风的作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 226-236.
- [18] 吴芃,王亮,李海涛,等. 高尿酸血症模型的建立及降尿酸药物的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1283-1294.
- [19] 朱红平,刘芳,付平. 糖尿病肾病的动物模型 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(7): 635-638.
- [20] 刘翔,张白玉,王荣. 四种急性肾衰竭模型的制作与体会 [J]. 实验动物科学, 2009, 26(4): 16-19.
- [21] 王立强,孟萍萍,智利,等. 肾茶提取物防治大鼠慢性肾功能衰竭的实验研究 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(1): 33-35.
- [22] 高艳,刁宗礼,张启东,等. 腺嘌呤致慢性肾功能衰竭大鼠模型制备及钙磷代谢变化 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 49-52.
- [23] 林威远,黄荣桂,郑兴中. 肾茶对 5/6 肾切除大鼠模型系膜基质及 TGF- β 1 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(9): 818-820.
- [24] 蔺建军,杨勇,高娜,等. 阿霉素注射次数及剂量对肾病综合征模型的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(8): 676-678.
- [25] 包玉龙,杨瑞,刘禾,等. 阿霉素大鼠肾病综合征模型最佳剂量的筛选 [J]. 动物医学进展, 2018, 39(5): 61-63.
- [26] 晁玉凡. 肾结石小鼠脂质代谢调控网络构建及肾茶抗结石机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [27] 蒋维晟. 肾茶提取液对肾结石模型影响的实验研究 [J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(1): 52-54.
- [28] 陈建新,刘刚,杨麟,等. 5 种方法制备高尿酸血症大鼠模型的实验研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(11): 2456-2461.
- [29] 蓝伦礼,江滨,刘梦楚,等. 不同剂量酵母和腺嘌呤诱导大鼠痛风性肾病模型的建立比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(2): 33-43.
- [30] López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(1): 49-59.

- [31] Simopoulos A P. The importance of the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases [J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(6): 674-688.
- [32] Chao Y F, Gao S Y, Li N, *et al.* Lipidomics reveals the therapeutic effects of EtOAc extract of *Orthosiphon stamineus* Benth. on nephrolithiasis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1299.
- [33] Zhong Y S, Yu C H, Ying H Z, *et al.* Prophylactic effects of *Orthosiphon stamineus* Benth. extracts on experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 761-767.
- [34] 蒋维晟, 许灌成. 肾茶提取液对大鼠肾草酸钙结石模型影响的实验研究 [A] // 2007 年贵州省医学会泌尿外科分会学术年会论文汇编 [C]. 贵阳: 贵州省医学会, 2007: 11-14.
- [35] 蔡华芳, 罗砚曦, 蒋幼芳, 等. 肾茶提取物抑制小鼠草酸钙结石作用研究 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(7): 1-2.
- [36] Gao S Y, Chen W, Peng Z J, *et al.* Urinary metabolomics elucidate the therapeutic mechanism of *Orthosiphon stamineus* in mouse crystal-induced kidney injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 323-332.
- [37] 张杰群, 黄荣桂, 郑兴中, 等. 肾茶提取物对小鼠三聚氰胺肾结石模型的影响 [J]. 海峡药学, 2021, 33(10): 4-7.
- [38] Chen W D, Zhao Y L, Sun W J, *et al.* "kidney tea" and its bioactive secondary metabolites for treatment of gout [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(34): 9131-9138.
- [39] 王翰韬. 肾茶多酚抗高尿酸血症活性研究及初步机制探索 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2020.
- [40] 黄幼霞, 蔡英健, 吴宝花. 肾茶对小鼠血尿酸水平的影响 [J]. 世界临床药物, 2016, 37(11): 744-747.
- [41] 蓝伦礼. 肾茶对高尿酸血症及痛风性肾病肾损害的保护作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [42] 孙影. 猫须草酚酸的提取及其对高尿酸血症的影响 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.
- [43] Arafat O M, Tham S Y, Sadikun A, *et al.* Studies on diuretic and hypouricemic effects of *Orthosiphon stamineus* methanol extracts in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(3): 354-360.
- [44] Xu W H, Wang H T, Sun Y, *et al.* Antihyperuricemic and nephroprotective effects of extracts from *Orthosiphon stamineus* in hyperuricemic mice. [J] *Pharm Pharmacol*. 2020, 72(4): 551-560.
- [45] 符静泉, 戴莉琳, 韦曼莉, 等. 猫须草水提物对痛风性肾病大鼠的肾脏保护作用 [J]. 中药材, 2020, 43(11): 2784-2788.
- [46] 符静泉, 黄燕, 赵凯丽, 等. 猫须草水提物对急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用 [J]. 大众科技, 2020, 22(05): 70-72.
- [47] 陈珠, 杨彩霞, 倪婉晔, 等. 肾茶对急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用研究 [J]. 环球中医药, 2016, 9(09): 1051-1054.
- [48] 李光, 陈曦, 路娟, 等. 肾茶水提物喷干粉对链脲霉素所致糖尿病大鼠降血糖作用机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3653-3656.
- [49] Azam A A, Pariyani R, Ismail I S, *et al.* Urinary metabolomics study on the protective role of *Orthosiphon stamineus* in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats via ¹H NMR spectroscopy [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 278.
- [50] Lokman EF, Saparuddin F, Muhammad H, *et al.* *Orthosiphon stamineus* as a potential antidiabetic drug in maternal hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Integr Med Res*, 2019, 8(3): 173-179.
- [51] 刘广建, 黄荣桂, 郑兴中, 等. 肾茶对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(1): 32-34.
- [52] 柳丹萍. 肾茶及熊果酸对小鼠马兜铃酸肾病的保护作用 [D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [53] 郭银雪, 葛平玉, 胡茂蓉. 肾茶黄酮通过 ERK/CT-1 通路治疗急性肾衰模型鼠氧化应激的实验研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(18): 2700-2703.
- [54] 王丽敏, 田玉凤, 谭振香, 等. 肾茶对 UUO 大鼠肾组织 FaS、FasL 表达的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37(03): 36-38.
- [55] 刘德坤, 张璐, 陈旭洁, 等. 猫须草叶提取物对高脂饮食诱导小鼠肾损伤的调控作用 [J]. 饲料研究, 2019, 42(04): 60-64.
- [56] 高敏, 倪凯, 杨丽萍, 等. 傣药猫须草对大鼠肾功能衰竭作用研究 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(15): 45-46.
- [57] 宋立群, 于思明, 郭丹丹, 等. 虫草肾茶胶囊对肾小球硬化早期模型大鼠肾脏组织形态学的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2037-2040.
- [58] 张少贵. 肾茶对腺嘌呤致慢性肾功能衰竭大鼠模型的作用机理研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2008.
- [59] 张少贵, 黄荣桂, 郑兴中. 肾茶水提取物对大鼠腺嘌呤肾功能衰竭模型的肾功能影响 [J]. 福建医科大学学报, 2014, 48(6): 362-366.
- [60] 张菊, 赵远, 李艳萍, 等. 肾茶对腺嘌呤致大鼠慢性肾功能衰竭模型的影响研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(2): 64-66.
- [61] 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 [J]. 中草药, 1996, 27(8): 472-475.

- [62] 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 [J]. 西北药学杂志, 1996, 11(3): 114-117.
- [63] 吕旸. 傣药猫须草对慢性肾功能衰竭大鼠的影响 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [64] 宋立群, 于思明, 郭丹丹, 等. 虫草肾茶胶囊对 5/6 肾切除大鼠残肾组织 MMP-2 与 TIMP-1 表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(11): 1860-1862.
- [65] 王丽敏, 王蕾, 徐海波, 等. 肾茶对阿霉素肾病大鼠血清 NF- κ B、IL-8 水平的干预研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(01): 19-21.
- [66] 王丽敏, 穆斯塔凡, 王蕾. 肾茶联合泼尼松对多柔比星肾病大鼠核因子- κ B、白介素-8 水平的干预研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(6): 42-43.
- [67] 郭银雪, 胡茂蓉, 葛平玉. 肾茶黄酮对急性肾衰中肾小管上皮细胞保护作用的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(6): 1773-1779.
- [68] 李月婷, 黄荣桂, 郑兴中. 肾茶对肾小球系膜细胞增殖及白细胞介素 1 β 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(10): 571-573.
- [69] 龙贺明, 罗艳, 程海燕, 等. 肾茶总黄酮抗肾癌活性研究 [J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(2): 179-184.
- [70] 林志民. 肾茶提取物及熊果酸对大鼠肾小球系膜细胞增殖及 TGF- β 1 表达的影响 [D]. 福州: 福建医科大学, 2009.
- [71] 柯桦. 如何延缓慢性肾功能衰竭的进展 [J]. 保健文汇, 2019(11): 61.
- [72] 王先锋, 许勇强, 李陈雪, 等. 中医药治疗慢性肾功能衰竭的研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 108-113.
- [73] 赵媛媛, 杨发奋. 中药对慢性肾炎的免疫调节作用研究进展 [J]. 右江医学, 2022, 50(3): 220-223.
- [74] 熊壮, 彭云鹏, 陈坦, 等. 白细胞介素 34 在肾癌中的表达水平及其与临床病理特征的相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2022, 51(4): 136-139.
- [75] 何立儒, 董培, 高剑铭, 等. 今非昔比: 放疗在肾癌中的发展现状 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(1): 1-6.
- [76] 黄荣桂, 沈文通, 郑兴中, 许有容. 肾茶对尿路结石的治疗作用 [J]. 福建医科大学学报, 1999, 33(4): 402-405.
- [77] 汪菁菁. 肾茶消石汤治疗泌尿系结石临床报道 [J]. 浙江中西医结合杂志, 1998, 8(4): 206.
- [78] 陈寿元, 高春林. 泌石灵冲剂治疗泌尿系结石 225 例 [J]. 中国民间疗法, 2002, 10(10): 36-37.
- [79] 陈红, 韦秀珍. 金猫汤配合壮医药罐治疗泌尿系结石 50 例疗效观察 [J]. 四川中医, 2004, 22(3): 48-49.
- [80] 何邦友, 徐静京, 王丽平. 复方肾茶合剂治疗无症状高尿酸血症疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(4): 426-427.
- [81] 杨琳. 虫草肾茶方治疗慢性肾功能衰竭患者血清瘦素水平与营养状态的研究 [J]. 医学信息: 下旬刊, 2010, 23(11): 3978-3980.
- [82] 于思明, 郭丹丹, 宋立群. 虫草肾茶方治疗慢性肾衰竭 42 例临床观察 [J]. 中医药学报, 2007, 35(6): 44-46.
- [83] 黄昆明. 肾茶治疗多囊肾慢性肾功能不全的临床应用 [J]. 疾病控制杂志, 2000, 4(1): 19.
- [84] 黄彬. 肾茶合泼尼松治疗肾病综合征 33 例临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 1999, 6(12): 550-551.
- [85] 谢丽萍, 蓝芳, 向彩春, 等. 肾茶治疗慢性肾小球肾炎 63 例临床观察 [J]. 广西中医药, 2013, 36(5): 29-31.
- [86] 谢丽萍, 向彩春, 谢永祥, 等. 猫须草治疗慢性肾炎蛋白尿的临床研究 [A] // 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2011 年学术年会暨 2011 年国际中西医结合肾脏病学术会议论文汇编 [C]. 北京: 国中西医结合学会肾脏病专业委员会, 2011: 123.
- [87] 谢丽萍, 向彩春, 史伟, 等. 猫须草治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿 43 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(2): 21-22.
- [88] 谢琴. 肾茶对慢性肾炎患者肾小球内 c4d 沉积和血清肝细胞生长因子表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(7): 604-606.
- [89] 张蕾. 肾茶饮治疗高尿酸血症的临床观察及患者饮食习惯调查 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.

[责任编辑 时圣明]