

单味中药对草酸钙结石预防性治疗的研究现状

张 闯¹ 张 林¹ 冷兴川¹ 方 威¹ 杨 庆¹ 曾文彤^{2#}

(1 成都中医药大学 2014 级研究生 四川成都 610000;

2 成都中医药大学附属医院泌尿外科 四川成都 610000)

关键词: 单味中药; 草酸钙结石; 预防性治疗; 研究现状

中图分类号: R282.7

文献标识码: A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.04.048

泌尿系结石是泌尿外科的常见病之一,在泌尿外科住院病人中占据首位,我国泌尿系结石发病率为 1%~5%,南方高达 5%~10%;年新发病率为 150~200/10 万人^[1]。并且复发率很高,在没有采取任何预防措施的情况下,初次发病后的 5 年复发率高达 35%~50%^[2]。其中草酸钙结石的发病率约占泌尿系结石总发病率的 60%~80%^[3],并且治愈后有明显的复发倾向。目前认为,低枸橼酸尿症、高钠尿症、低尿量、高草酸尿症、高钙尿症、高尿酸尿症以及高磷酸盐尿是结石形成最重要的危险因素^[4]。而高血压、高脂血、肥胖、糖尿病等也与结石的发生有关^[5]。因此要想预防结石的发生,必须首先阻断成核过程,包括防止尿液浓缩或过饱和、增强成石抑制因素,减少促进因素等^[6]。中医治疗尿石症有悠久的历史 and 独特的疗效,在预防结石方面具有无创伤性、不良反应少、疗效肯定等优点,现将单味中药对预防性治疗草酸钙结石的研究现状总结如下:

1 研究现状

1.1 泽泻 泽泻含有多种组分,常见的包括三萜类、倍半萜类、二萜类、挥发油、生物碱类、黄酮类等主要组分,除此之外,还包括多糖、蛋白质、氨基酸等成分^[7]。区淑蕴等^[8]研究发现泽泻总三萜提取物可以有效抑制乙二醇及阿法骨化醇诱导的大鼠泌尿系草酸钙结石的形成。曹正国等^[9]研究发现泽泻活性成分能下调 bikunin 在结石大鼠肾组织的表达,减少肾组织草酸钙晶体的形成,从而抑制大鼠肾结石形成。他还发现泽泻乙酸乙酯浸膏也能抑制实验性高草酸尿症大鼠尿草酸钙晶体的形成^[10]。李浩勇等^[11]研究发现泽泻 50% 甲醇提取物是泽泻防止尿草酸钙结石形成的最有效提取物。

1.2 夏枯草 现代医学研究发现夏枯草的主要化学成分为三萜类、甾醇类、挥发油类、糖类、香豆素、有机酸类等^[12]。Utsunomiya 等^[13]首次发现体外实验时夏枯草水提取液能有效抑制草酸钙结晶的成核、生长和聚集。Koide 等^[14]从 16 种中草药中筛选能有

效抑制尿草酸钙结晶的生长和聚集的草药,发现夏枯草具有显著的抑制作用。肖劲逐等^[15]研究发现夏枯草水提取物和 50% 甲醇提取物能有效防止大鼠尿草酸钙结石的形成。还发现夏枯草 50% 甲醇提取物能够有效抑制大鼠肾组织骨桥蛋白的表达,减少肾组织草酸钙结晶的沉积,从而有效抑制大鼠肾草酸钙结石的形成^[16]。

1.3 金钱草 现代药理学研究表明,金钱草化学成分主要为黄酮类化合物、三萜醇配糖体、生物碱、多糖、鞣质、氨基酸及氯化钾等^[17],其中黄酮类化合物为主要成分。宋强等^[18]研究发现金钱草总黄酮可抑制肾脏草酸钙结石的形成,并有一定的量-效关系。Hirayama 等^[19]研究发现三萜醇配糖体通过增加尿量和尿枸橼酸盐的排泄、减少尿钙和尿草酸的排泄,能有效地抑制大鼠草酸钙尿石形成。李静等^[20]研究发现金钱草水提液能够干预草酸钙结晶的形成和生长,保护肾脏,减少肾小管内草酸钙结晶的大小和数量,减缓肾小球萎缩程度,发挥预防和治疗草酸钙结石的作用。他们还发现金钱草氯仿、乙酸乙酯 " 正丁醇 " 水相组均能降低肾组织中的骨桥蛋白的表达产生抑制草酸钙结石的效果^[21],金钱草能够通过调整小鼠内白细胞的变化来改变机体的免疫力进而发挥抗结石的作用^[22]。

1.4 海金沙 海金沙内主要含有黄酮类化合物、酚酸及其糖苷类化合物等多种化学组分^[23-25]。王润霞等^[26]研究发现海金沙提取液可以抑制 COD 晶体向热力学更稳定态的 COM 晶体转变,这种抑制作用随海金沙提取液浓度增大而增大,且 COD 晶体尺寸随着海金沙提取液浓度的增大而减小,从而有利于抑制草酸钙结石。Cho 等^[27]研究发现海金沙在预防和治疗草酸钙肾结石方面是有效的。

1.5 猪苓 有研究发现,猪苓中的成分主要有多糖类、甾体类、非甾体类、氨基酸类、维生素类及微量无机元素等^[28]。王平等^[29]研究发现猪苓乙酸乙酯和正丁醇提取物能通过抑制尿 Ca²⁺ 分泌以及抑制草酸

通讯作者: 曾文彤, E-mail: zeng73@sohu.com

钙结晶的生长与聚集,减少肾小管内草酸钙晶体的形成和沉积,从而达到抑制尿酸草酸钙结晶的形成。

1.6 茯苓 茯苓为多孔科卧孔菌属真菌茯苓的干燥菌核,其成分主要包括茯苓多糖、茯苓素等^[30]。陈焱等^[31]研究发现茯苓多糖能有效抑制大鼠肾内草酸钙结晶的形成和沉积,具有良好的防石作用。其在给大鼠喂成石药乙二醇的同时,分别给茯苓、消石素、五淋化石丹等。结果表明,给药组的肾内草酸钙结晶面积均显著小于成石对照组,而茯苓组的治疗效果更为显著。

1.7 胖大海 张石生等^[32]研究发现胖大海在体内外对草酸钙结晶形成有明显抑制作用,在增加尿石症病人尿中 GAGs 排泄量,防治尿石症及其复发方面可能有应用价值。王润霞等^[33]研究发现胖大海提取液能增强 COD 晶体在溶液中的热力学稳定性,进而阻断晶体向热力学更稳定态的 COM 晶体转变,这种阻断作用随胖大海提取液浓度增大而增大,同时胖大海提取液能减小 COD 晶体的尺寸,草酸钙结晶的形成受到胖大海提取液的阻断,因此胖大海提取液对草酸钙结晶有一定的防治作用。

1.8 玉米须 王润霞等^[34]研究发现玉米须提取液中含有机酸或多糖的羟基等通过配位作用可与 Ca^{2+} 结合形成可溶性配位化合物,减少 Ca^{2+} 与 Oxa^{2-} 的结合能力,从而抑制 CaOxa 的成核和生长。同时,可能由于玉米须提取液中有效成分与 COD 的吸附点键合,增强了 COD 晶体在溶液中的热力学稳定性,进而抑制了 COD 晶体向热力学更稳定态的 COM 晶体转变。结果显示,这种抑制作用随玉米须浓度增大而增大,且 COM 晶体尺寸随着玉米须浓度的增大而减小。

1.9 肾茶 肾茶又名猫须草,为唇形科肾茶属多年生草本植物,具有清热祛湿,排石利水的功效,被誉为“国际利水化石药”。蔡华芳等^[35]研究发现肾茶提取物可能通过降低尿液草酸钙浓度,抑制草酸钙结晶在肾脏沉积,明显降低肾结石小鼠尿液及肾组织草酸和钙含量。黄幼霞等^[36]研究发现肾茶主要成分迷迭香酸能有效防止大鼠草酸钙结晶的形成。Zhong 等^[37]研究发现肾茶总黄酮、总酚及多糖能抑制草酸结晶的形成,其中以多糖的作用最强,其作用机制是下调肾组织骨桥蛋白表达,从而增加尿草酸和 Ca^{2+} 的排泄。

1.10 芭蕉芯 Pooguzhali 等^[38]研究发现芭蕉芯提取液能明显减少实验性高草酸尿症大鼠 24 h 尿草酸及草酸前体 - 羟乙酸及乙醛酸的排泄,但对钙的

排泄没有影响。李山等^[39]同样发现芭蕉芯提取液能明显降低实验性高草酸尿症小鼠肾组织的草酸含量,但对肾组织钙含量无明显影响;能减少乙二醇诱发的草酸钙结晶在肾脏的形成,其效果优于维生素 B_6 。

2 小结与展望

泌尿系结石是泌尿系统常见病,草酸钙结石则是泌尿系结石中最常见的类型。虽然目前微创治疗已经成为治疗泌尿系结石的主要手段,但其高复发率仍然是亟待解决的问题。中医中药治疗泌尿系结石有几千年的历史和宝贵经验。多年来,中医药工作者对泌尿系结石进行了比较深入的研究,不仅在临床上积累了丰富的经验,而且在实验研究方面也取得了丰硕的成果。至今,中医药在预防结石复发方面仍有不可替代的作用。目前,单味中药在防治草酸钙结晶方面的研究虽然已经取得很大的进展,但尚缺乏进一步研究与开发,也存在着临床资料鲜见及规范化的研究报道。综上所述,单味中药防治草酸钙结晶的研究尚需要化学、药理、临床各个方面的相互配合,为进一步的开发利用提供科学依据。

参考文献

- [1]那彦群.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014.129
- [2]Uribarri J,Oh MS,Carroll HJ.The first kidney stone [J].Ann Intern Med,1989,111(12):1006-1009
- [3]陈志强,姚林方,叶章群.特发性草酸钙结晶研究现状[J].临床泌尿外科杂志,2005,20(5):257-260
- [4]Wenqi Wu,Dong Yang,Hans-Goran Tiselius,et al.The characteristics of the Stone and urine composition in Chinese Stone formers:primary report of a single-center Results[J].Urology,2014,83(4):732-737
- [5]Straub M,Hautmann RE.Developments in stone prevention[J].Current Opinion in Urology,2005,15(2):119-126
- [6]Resnick MI,Sorrell ME,Bailey JA,et al.Inhibitory effects of urinary calcium-binding substances on calcium oxalate crystallization[J].The Journal of Urology,1982,127(3):568-571
- [7]汪春飞,成旭东,顾俊菲,等.泽泻化学物质基础及其毒性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(5):840-846
- [8]区淑蕴,苏倩,彭可堃,等.泽泻总三萜提取物对大鼠泌尿系草酸钙结晶形成的影响 [J]. 华中科技大学学报 (医学版),2011,40(6):634-639
- [9]曹正国,刘继红,周四维,等.泽泻活性成分对结石模型大鼠肾结石形成和 bikunin 表达的影响 [J]. 中华医学杂志,2004,84(15):1276-1279
- [10]曹正国,刘继红,鲁德曼,等.泽泻提取物不同组分对尿草酸钙结晶形成的实验研究[J].中国中药杂志,2003,28(11):1072-1075
- [11]李浩勇,刘继红,曹正国,等.中药泽泻提取物对尿草酸钙结晶形成影响的实验研究[J].中华泌尿外科杂志,2003,24(10):658-662
- [12]李咏梅,肖冰梅.夏枯草的药用研究概述[J].中国医药指南,2013,11(19):479-480

[13]Utsumomiya M,Koide T,Yamaguchi S,et al.The effect of kampou medicine on the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro[J].Hinykika Kiyo,1991,37(10):1097-1101

[14]Koide T,Yamaguchi S,Utsunomiya M,et al.The inhibitory effect of kampou extracts on in vitro calcium oxalate crystallization and in vivo stone formation in an animal model [J].Int J Urol,1995,2(2): 81-86

[15]肖劲逐,李浩勇,张国庆,等.夏枯草提取物对大鼠尿草酸钙结石形成的影响[J].中国现代医学杂志,2008,18(11):1486-1489

[16]肖劲逐,李浩勇,张国庆,等.夏枯草提取物对肾草酸钙结石模型大鼠肾组织骨桥蛋白表达的影响[J].中国现代医学杂志,2008,18(8): 1013-1017

[17]田代华.实用中医对药方[M].北京:人民卫生出版社,2000.213

[18]宋强,吴希庆,萨音白刚.金钱草总黄酮预防草酸钙肾结石的实验研究[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(18):38-39

[19]Hirayama H,Wang Z,Nishi K,et al.Effect of Desmodium styracifolium-triterpenoid on calcium oxalate renal stones [J].Br J Urol,1993,71(2):143-147

[20]李静,胡国全,桂敬强,等.金钱草水提液对小鼠肾脏草酸钙结石形成的干预作用[J].安徽科技学院学报,2014,28(2):5-11

[21]李静,梁圆,李立顺,等.金钱草不同部分对草酸钙结石小鼠肾脏骨桥蛋白表达的影响[J].安徽科技学院学报,2015,29(2):1-5

[22]李静,贺绍君,赵书景,等.金钱草对草酸钙结石小鼠红、白细胞数的影响[J].赤峰学院学报(自然科学版),2012,28(17):151-153

[23]Zhang LH,Yin ZQ,Ye WC.Flavonoids from *Lygodium japonicum* [J].Biochemical Systematics & Ecology,2006,34(12):885-886

[24]Zhang LH,Fan CL,Zhang XT,et al.A new steroidal glycoside from *Lygodium japonicum* [J]. Journal of China Pharmaceutical University,2006,37(6):491-493

[25]Ye WC,Fan CL,Zhang LH,et al.A new phenolic glycoside from the roots of *Lygodium japonicum*[J].Fitoterapia,2007,78(7-8):600-601

[26]王润霞,王秀芳,谢安建,等.海金沙提取液抑制草酸钙结石的化学基础研究[J].通化师范学院学报,2010,31(4):1-4,8

[27]Cho HJ,Bae WJ,Kim SJ,et al.The inhibitory effect of an ethanol extract of the spores of *Lygodium japonicum* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats [J].Urolithiasis,2014,42 (4): 309-315

[28]Zhao YY.Traditional uses,phytochemistry,pharmacology, pharmacokinetics and quality control of *Polyporus umbellatus*(Pers.) Fries:a review[J].J Ethnopharmacol ,2013,149(1):35-48

[29]王平,刘诗倭.猪苓提取物对大鼠尿草酸钙结石形成的抑制作用 [J].中国临床康复,2006,10(43):73-75

[30]梁学清,李丹丹,黄忠威.茯苓药理作用研究进展[J].河南科技大学学报(医学版),2012,30(2):154-156

[31]陈焱,刘春晓,张积仁.茯苓多糖防石作用的实验研究[J].中华泌尿外科杂志,1999,20(2):114-115

[32]张石生,刘国栋,何家扬,等.胖大海抑制草酸钙结晶形成的实验结果与临床观察[J].中华泌尿外科杂志,1996,17(1):51-53

[33]王润霞,王秀芳,沈玉华,等.胖大海提取液阻断草酸钙结石形成的实验研究[J].巢湖学院学报,2014,16(3):63-67,81

[34]王润霞,谢安建,李士阔,等.玉米须提取液对尿液中草酸钙结晶体形成的影响[J].无机化学学报,2009,25(10):1711-1716

[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]黄幼霞,黄荣桂,郑兴中.迷迭香酸对大鼠肾草酸钙结石形成的影响[J].中国医院药学杂志,2011,31(14):1196-1199

[37]Zhong YS,Yu CH,Ying HZ,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

[38]Poonguzhali PK,Chegu H.The influence of banana stem extract on urinary risk factors for stones in normal and hyperoxaluric rats[J].Br J Urol,1994,74(1):23-25

[39]李山,吴闯,农华,等.芭蕉芯及维生素 B₆ 对小鼠肾草酸钙结晶抑制作用的研究[J].中华外科杂志,1998,36(12):763-765

(收稿日期: 2015-11-10)

(上接第 82 页) 苓素干预 8 周后, 治疗组 24 h 尿蛋白定量明显下降, 表明黄苓素对 AN 有一定的保护作用。治疗组 TECs 凋亡减少, caspase-3 蛋白水平下调, Bcl-2 蛋白水平上调, 提示黄苓素可能通过 Bcl-2、caspase-3 起到调节细胞凋亡的作用, 但其具体的作用机制尚需进一步探讨。综上所述, 本研究初步证实了黄苓素对 AN 具有一定的保护作用, 其作用机制可能与调节 TECs 凋亡有关。

参考文献

[1]Bertani T,Poggi A,Pozzoni R,et al.Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events [J].Lab Invest, 1982,46(1):16-23

[2]Lee VW,Harris DC.Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis [J].Nephrology (Carlton),2011,16(1): 30-38

[3]Ohse T,Inagi R,Tanaka T,et al.Albumin induces endoplasmic

reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells [J]. Kidney Int,2006,70(8):1447-1455

[4]Lin M,Li L,Li L,et al.The protective effect of baicalin against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and apoptosis[J].BMC Complement Altern Med,2014,14(1):1-9

[5]Lee EK,Kim JM,Choi J,et al.Modulation of NF- κ B and FOXOs by baicalein attenuates the radiation-induced inflammatory process in mouse kidney[J].Free Radic Res,2011,45(5):507-517

[6]Favaloro B,Allocati N,Graziano V,et al.Role of apoptosis in disease [J].Aging (Albany NY),2012,4(5):330-349

[7]Erkan E,Garcia CD,Patterson LT,et al.Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways [J].J Am Soc Nephrol,2005,16 (2): 398-407

[8]Czabotar PE,Lessene G,Strasser A,et al.Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2014,15(1):49-63

(收稿日期: 2016-03-18)