

白背櫟(台灣物種名錄：狹葉高山櫟)萃取物
森山學 宮澤克人 鈴木孝治
金澤醫學大學泌尿學

摘要：作為泌尿道結石的藥物治療，一般來說有溶解結石跟促進結石排出。溶解結石的治療方式依照結石的成份或患者尿的性狀選擇適合的藥物，抑制結石的聚集及生成，是一種可針對結石特性的治療方式，但對於結石成分不明確或超過一種成分之類的非特異性結石就無法確保治療效果。本篇報告沒有選擇特定結石的成分，以自古以來普遍被作為泌尿道結石治療藥物的白背櫟萃取物有關的報告或細胞培養、動物實驗從根本上探討，立足於斯，對於排出結石的效果或是令人期待的預防復發效果進行概述。

關鍵字：白背櫟、泌尿道結石、活性氧

緒言

白背櫟(*Quercus salicina* Blume/*Q. stenophylla* Makino)是屬於殼斗科的常綠喬木(圖1)，天然分布於日本列嶼本州的宮城縣、新瀉縣以南與四國、九州、沖繩以及濟州島、台灣等亞熱帶地區。白背櫟的葉子在日本，自古就是民間治療泌尿道結石的藥物。過去的報告顯示，白背櫟萃取物對結石的效果有溶解磷酸鈣結石的作用1)、在手術縫線誘發結石的大鼠經口投與實驗中顯示可抑制膀胱結石形成2)、促進結石排出效果加上消炎作用3)及利尿作用。作為醫療用的藥品始於1969年，由日本新藥(股份公司)開發，將白背櫟萃取物製成藥品，得到製造販賣的認證後，在同年開始販賣至今，臨床上已經廣泛被使用，2005年開始販售錠劑。

近期在泌尿道結石的基礎研究上，相關報告可說是車載斗量，而輸尿管上皮細胞受尿中草酸傷害與炎症反應的關聯性在於，細胞與草酸接觸引起活性氧的產生及氧化壓力，與泌尿道結石的發生、復發都有強相關性，再加上過去關於白背櫟作用的報告，最近我們認知到，輸尿管上皮細胞對於草酸傷害的防禦能力，與草酸鈣結晶的凝集生成有直接影響，以這些報告為基礎，我們嘗試總結出有關白背櫟在泌尿道結石的促進排出以及預防復發效果的可能性。

I：促進排出結石的效果

對於排出泌尿道結石有幾種假設的情況，促進輸尿管蠕動、輸尿管鬆弛減少結石排出的抵抗力以及利用利尿效果增加前負荷。報告指出，白背櫟萃取物同時有促進輸尿管蠕動7)及利尿增加前負荷的效果8)。在麻醉的大鼠輸尿管上段放入人工結石(直徑0.6~0.8mm的玻璃微珠)作為泌尿道結石的疾病模型，實驗條件設置為為局部輸尿管未經處理及經0.1 μ M血清素溶液(40ml)處理，並於此條件下經十二指腸投與100mg/kg以及300ml/kg的白背櫟萃取物，三小時後測量玻璃微珠的移動距離。結果有經血清素處理的組別以及未經處理的組別，報告顯示無論是哪一組跟沒有投與白背櫟萃取物的對照組相比之下，玻璃微珠的移動距離都有顯著差異(圖2)。另外也有報告顯示，白背櫟對取出體外的大鼠的輸尿管平滑肌不造成蠕動抑制，且能夠降低整體的張力，上述的動物疾病模型及在臨床上，有助於我們認可其具有促進排出結石效果的輸尿管平滑肌鬆弛作用。

有關於對利尿作用的影響，在人服用白背櫟萃取物後與對照組相較之下，經確認具有一次性、60分鐘達尖峰值的利尿作用(圖3)，輸尿管平滑肌鬆弛造成後負荷減輕所引起的利尿作用，而預期有促進排出結石的效果。近來針對輸尿管下段的排尿障礙使用的 α 1受體阻斷劑，在輸尿管的作用受到矚目9)，也在不斷探討結石排出如何往臨床使用的方向前進，將併用此藥物作為促進排出泌尿道結石治療方針的一個可用的工具。

II：抑制結石形成/成長的效果

在大鼠膀胱內壁用6-0合成縫線打結固定，以合成縫線的線結作為核心產生結石(合成縫線結節法)，分別測量重量之後，任意選擇一個結石再將之放置到大鼠膀胱中，比較大鼠膀胱中結石於投與白背欖萃取物的組別及對照組的重量變化，重新評估後發表結果。以合成縫線結節法產生的結石，為直徑約3~7mm的球狀，不論是以磷酸鈣或磷酸鎂為主成分，皆是金平糖樣的粗糙外觀。給予白背欖萃取物的組別不僅能夠抑制結石形成，一部分的結石軟化代表確實有溶解(圖4)。體外實驗中，使用了檢測食品添加物銅葉綠素鈉(SCC)的方式，透過將其聚集、培養後以庫爾特粒子計數儀(Coulter counter)計算其晶種，進行成分分析。我們利用同樣的方式來探討白背欖萃取物對阻止草酸鈣結晶聚集的能力(Ia)以及抑制結晶成長的能力(Ig)。可以確定的是，在阻止凝聚及抑制累積方面，白背欖萃取物皆有相當的濃度依賴性，30 μ g/ml以上的濃度有非常強的聚集阻止能力及抑制結晶能力(圖5)。

III：消炎效果及抑制細胞傷害(抗氧化作用)

雖然並未直接探討抗發炎作用對結石的影響，卻有大鼠在足底給予白背欖萃取物抑制腫脹的效果相關的報告(圖6)。血清素、福馬林水溶液及巴豆油給予大鼠皮下注射，利用微血管的通透性誘發明顯的炎症反應。在各種誘發炎症物質注入之前30分鐘，經口投與白背欖萃取物並觀察腫脹變化的不同後，發現無論何種誘發物質皆在投與白背欖後減輕了腫脹的程度。

基於這篇報告，我們達到了解消炎作用部分機制的目的，並且注意到在發生炎症跟細胞傷害時有很強相關性的活性氧，在無細胞系統中也發現了白背欖萃取物根據濃度依賴性消除活性氧的作用(抗氧化作用)(圖7)，接著是使用培養的輸尿管上皮細胞實際地測試白背欖萃取物抑制草酸引起之細胞傷害的能力(11)(圖8)。因為白背欖萃取物具有抗氧化作用，也能夠減輕生物體內的腎臟輸尿管細胞上皮的氧化壓力，隱然指出結石形成的過程中輸尿管上皮細胞能夠避免傷害的可能性。在此使用了大鼠高草酸尿結石症的疾病模型，評估氧化壓力的指標為尿中malondialdehyde(MDA)值的變化，研究發現結石形成的疾病模型中，上昇的尿中MDA值使用了劑量為500mg/kg的白背欖萃取物後顯著下降(圖9)。草酸或者說草酸結晶，誘發培養的輸尿管細胞來源的MDA，被自由基捕捉劑與超氧化物歧化酶(SOD)、過氧化酶所抑制(5)，這個抑制的機制是擊敗泌尿道結石形成的重要關鍵。與自由基捕捉劑相同，白背欖萃取物也具有阻礙氧化壓力傷害細胞的機制，顯示其可能也具有抑制結石形成的效果。

總結/結論

在泌尿道結石治療指引中泌尿道結石相關的預防復發、促進排出結石的基礎在於飲食及飲水的控制。雖說十分不配合的患者難以持續控制，然而實際在臨床上，一開始能好好依照醫囑的患者，要持續下去也是絕非易事，為了要維持控制飲食的生活習慣，必須持續引導，甚至為了定期投藥治療，還要徹底了解患者的飲食生活。本篇報告認為像白背欖萃取物這樣的物質，與預防結石、促進排出結石方面確實有關，以利尿、抗發炎、抗氧化作用為基礎的抑制細胞傷害的作用也存在，若是確認了其安全性，可以被當作是有效的泌尿道結石治療藥。雖然近年來關於這方面效果的科學分析緩步成長，但植物萃取物的藥物效果在科學上的分析，不僅是本篇報告的白背欖，組成成分種類繁多且又受到萃取時期、原料產地不同等種種因素而相當困難。爾後相關各式各樣的新研究隨著科學方法的進步，相關的成分及組合分別萃取出，依據成份在非特異成分結石的特定病患可能可以成為非常有效的治療方式。吾等也盼望今後有更深入的研究，進展到嘗試與其他藥物併用，以達更進一步促進排出結石、預防復發的效果。

圖1：白背櫟(*Quercus salicina Blume/Q. stenophylla Makino*)

圖2：白背櫟萃取物(QSe)對大鼠上段輸尿管導入的人工結石(玻璃微珠)移動的效果(引用自文獻2)

100mg/kg及300mg/kg劑量的白背櫟萃取物十二指腸內投與，三小時後測量玻璃微珠的移動距離。

圖3：白背櫟萃取物(QSe)投與後的排尿變化(引用自文獻8)輸尿管上段結石的患者給予500ml水，再投與白背櫟(QSe)後的排尿量與未投與(對照組)排尿量之比較。

圖4：白背櫟萃取物(QSe)的抑制結石形成作用(大鼠)

圖5：以晶種法測定白背櫟萃取物抑制結晶聚集的能力(Ia)以及抑制結晶成長的能力(Ig)

圖6：白背櫟萃取物(QSe)對於大鼠足底浮腫實驗的影響(引用自文獻3)。在大鼠足底皮下注射誘發炎症反應的藥物，按時測定浮腫變化。

圖7：白背櫟萃取物在無細胞系統中對活性氧的作用。檢驗對於使用黃嘌呤/黃嘌呤氧化酶法產生之活性氧(O₂⁻)的效果。

圖8：白背櫟萃取物對於(QS extract)大鼠腎小管上皮細胞(NRK細胞)因暴露在草酸引起細胞傷害之效果。以MTT試驗下還原力降低及LDH逸漏測定細胞傷害程度

圖9：白背櫟萃取物(QS)對大鼠高草酸尿路結石形成模型之尿中丙二醛(MDA)值的作用。白背櫟萃取物以飲水投與的方式，測定在高草酸尿路結石形成模型之尿中MDA濃度檢驗其效果。