

# 二金排石湯對於實驗性動物 膀胱結石之研究

譚思濂<sup>1</sup> 陳玉芳<sup>1</sup> 柯毅文<sup>1</sup> 蔡輝彥<sup>1,2</sup>

中國醫藥大學<sup>1</sup>醫學系藥理學科 暨<sup>2</sup>附設醫院藥劑部

台中，台灣

(2003年10月27日受理，2004年1月16日接受刊載)

中藥方劑二金排石湯經臨床上的應用，發現具有治療泌尿道結石之療效，然其藥理作用尚未闡明。故本研究擬針對二金排石湯對實驗性大鼠膀胱結石的影響進行評估。

大鼠膀胱經穿線五週後，均可誘發結石之產生。但體重相近，性別不同的大鼠，其誘發結石數量略有差異，雄性多於雌性。二金排石湯於體外實驗中，對膀胱結石具劑量依存性的明顯溶解作用，而且在酸性條件下作用較強。

二金排石湯每天口服投與 0.1、0.5、及 1 g/kg，連續投與 21 天，對於誘發大鼠膀胱結石的形成，呈抑制作用；又於大鼠膀胱內的埋石，也具溶解作用，然均無劑量依存性。另外，就體內酸鹼值而言，不論在酸性或鹼性的尿液中，對膀胱內的埋石，均具溶石效果，其作用於酸性尿液中較明顯。長期投與二金排石湯（1~4 週），對於大鼠膀胱內的埋石，不但會抑制其增長，且又具溶解作用，效果與給藥時間成正比。

由以上結果顯示，二金排石湯對於實驗性動物膀胱結石，不但能預防結石的產生，更具有溶解結石的作用。

**關鍵詞：**二金排石湯，膀胱結石，酸鹼值。

## 前 言

尿路結石是臨床上常見的疾病，早於七千年前就有尿石症的存在<sup>1,2</sup>。在人類平均 70 歲的壽命，估計約有 15% 的病人會發生泌尿道結石<sup>3</sup>。許多學者在研究性別及年齡層與結石形成的關係時，發現中年男性（30~50 歲）是一高危險群，尿路結石極少發生於 20 歲之前，也少發生於 70 歲之後<sup>1,2</sup>。30~50 歲之年齡層，均為社會的工作者，對經濟、生產方面的影響不可謂之不大。依據國內的調查顯示，約有百分之八到九的人口曾罹患尿路結石，如果不重視結石形成的機轉和預防，約百分之五十到七十的病人會復發，非但引起病人肉體和

精神上的痛苦，且龐大的醫療費用亦造成國家、社會沈重的負擔<sup>1,2</sup>。

在過去十五年中，泌尿道結石的治療有了根本的改變。大部份國家，碎石術的使用讓外科手術的機會減少許多，尤其體外振波碎石術（Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy-ESWL）反覆的使用並不會產生太多的副作用，理論上對於腎臟本身的傷害也可減至最低<sup>4-10</sup>。然而此種新式的治療方式只是針對結石的症狀來處理，結石真正產生的原因（如感染、營養不良、代謝方面的異常等等）還是存在的，因此再度的復發率很高<sup>3</sup>。

公元前三世紀中國醫學上即有關於“砂淋”、“石淋”、“血淋”的記載，中國醫學對於治療石淋方藥之記載始於唐<sup>11,12</sup>，其中以滑石、瞿麥、金錢草、芍藥、海金沙、冬葵子、木通、甘草、琥珀、車前子、通草及石葦等藥最常出現。歷代醫家均延用了上列藥物，以不同組合做為治療“石淋”之方劑。中醫臨床曾使用多種中藥方劑用於改善泌尿道結石，療效不錯的亦不在少數<sup>13-22</sup>，然而卻無明確科學依據。二金排石湯係由木通、牛膝、炙甘草、車前子、金錢草、海金沙、滑石、瞿麥所組成。本方劑自古用於解壅、利尿及排石<sup>23-25</sup>，臨床上對於症狀有顯著的改善，但其藥理機轉尚未見報導，因此，本實驗擬利用現代科技，從基礎醫學方面加以證實，以期提供臨床上更正確之使用。

## 材料與方法

### 一、實驗藥材製備

本實驗所使用之藥材係購自台中市欣隆中藥行之乾燥藥材，其基原確定如下：木通 *Akebia quinata* (THUNB.) DECNE.、牛膝 *Achyranthes bidentata* BL.、甘草 *Glycyrrhiza uralensis* FISCH.、車前子 *Plantago asiatica* L.、金錢草 *Lysimachia christinae* HANCE.、海金沙 *Lygodium japonicum* (THUNB.) SW.、滑石 *Talcum*、瞿麥 *Dianthus superbus* L.。依原方之適當比例（1 : 1 : 1.2 : 1.5 : 4.5 : 1.5 : 1.5 : 1.5）加純水覆蓋過藥材表面，於 90 °C 恆溫水浴中，連續萃取三次，收集全部萃取液過濾混合，利用減壓濃縮機於 50 °C 減壓濃縮至呈黏稠狀，再以 50 °C 烘箱乾燥，乾燥物簡稱 EJDD，萃取率為 7.50 %。其水溶液 pH 值為 5.62~6.16。

### 二、急性毒性實驗

依 Litchfield and Wilcoxon 方法<sup>26</sup>，使用 20~30 公克 ICR 系雄性鼯鼠，測定萃取物經由口服投與後，連續觀察 72 小時，記錄其中毒及死亡的情形，以求得鼯鼠半數致死劑量及其 95 % 可信限，以為各項實驗用藥劑量之參考。

### 三、大鼠誘發膀胱結石實驗

體重不同 SD 系雄、雌性大鼠，經乙醚麻醉，剃除下腹體毛，以優碘（Povidone-iodine）消毒，於下腹中央，開一約 0.5 cm 小孔，露出膀胱，將一絲線以縫合針穿過膀胱後在外打結留存 [Fig. 1. (A)]，將膀胱復位，傷口以羊腸絲線（Astra sutures）縫合，動物置於原環境飼養。第一週，每天必須消毒傷口兩次，確定

傷口無感染。五週後犧牲動物，取出膀胱內絲線上結石〔Fig. 1. (B)〕，以清水沖洗，乾燥秤重〔Fig. 1. (C)〕，此結石用於爾後實驗。

#### 四、二金排石湯於體外對膀胱結石的影響

##### 1. 不同濃度二金排石湯對於誘發大鼠膀胱結石的影響

選取誘發結石，重（乾燥重）約 40 mg〔Fig. 1. (D)〕，分別置於 10 mL 的純水、或不同濃度二金排石湯（1、5、10、50、100 mg/mL）試管中，再置於恆溫振盪水浴槽內，溫度維持 37 °C，振盪速率調至最慢，48 小時後取出結石，以清水沖洗後乾燥秤重。

##### 2. 二金排石湯於不同酸鹼值中對膀胱結石的影響

選取誘發結石，重（乾燥重）約 40 mg〔Fig. 1. (D)〕，分別置於 10 mL 的純水（pH 4.02~9.01）【pH 的調整方法：取適量的純水，置於 10 mL 刻度的燒杯中，緩緩滴入 1 N NaOH 或 1N NH<sub>4</sub>Cl，均勻攪拌至適當的 pH 值，最後使總量為 10 mL】、或相同濃度（10 mg/mL）但不同 pH 值（4.01~9.01）的二金排石湯的試管中【pH 的調整方法：秤取適量的二金排石湯，置於 10 mL 有刻度的燒杯中，加入適當的溶媒溶解，再緩緩滴入 1 N NaOH 或 1 N NH<sub>4</sub>Cl，均勻攪拌至適當的 pH 值，最後使總量為 10 mL】，再置於恆溫振盪水浴槽內（Shaker bath SS-82D），溫度維持 37 °C，振盪速率調至最慢，48 小時後取出結石，以清水沖洗後乾燥秤重。

#### 五、二金排石湯對於大鼠膀胱結石的影響

##### 1. 對於誘發大鼠膀胱結石形成之影響

SD 雄性大鼠選取體重 200~250 公克（隨機分組），膀胱誘發結石法如前述。手術後，各組動物每天早晚分別口服 0.1、1 g/kg 二金排石湯，對照組只給等量純水，三週後犧牲動物，取出膀胱內誘發的結石，清洗乾燥後秤重。

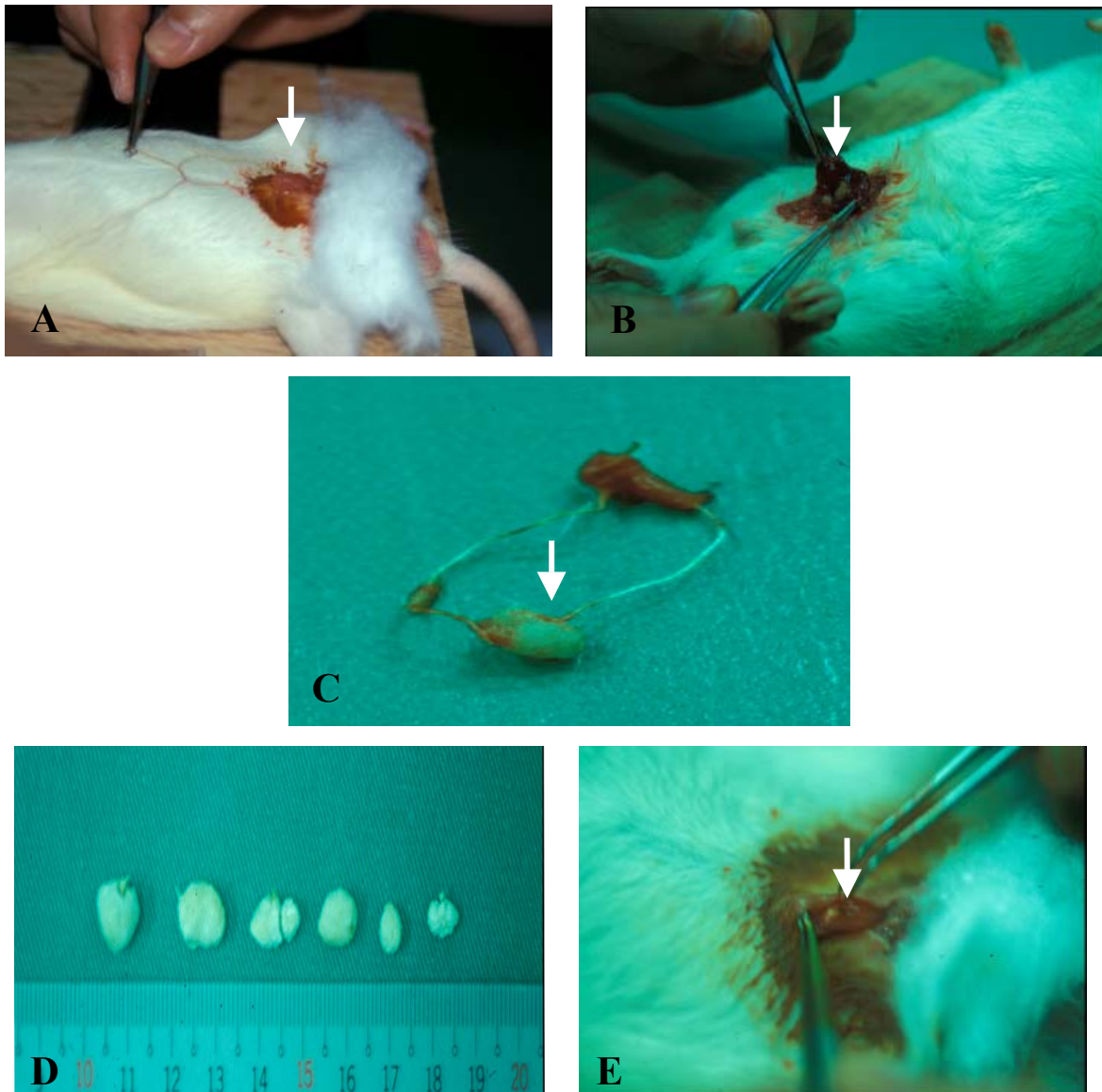
##### 2. 對於大鼠膀胱埋石之影響

SD 雄性大鼠選取體重 200~250 公克（隨機分組），乙醚麻醉後，下腹部開一約 0.5 cm 之小孔，露出膀胱，於膀胱體部剪開一約 0.5 cm 小孔，將直徑 2~3 mm，重（乾燥重）20~30 mg 膀胱結石，埋入膀胱內〔Fig. 1. (E)〕，再以羊腸絲線（Astra sutures）縫合膀胱傷口，手術後早晚分別口服 0.1、0.5、1 g/kg 二金排石湯及等量純水，三週後犧牲動物，取出膀胱內結石，清洗乾燥後秤重。

##### 3. 二金排石湯於不同酸鹼尿液中對於誘發大鼠膀胱結石之影響

SD 雄性大鼠選取 200~250 公克（隨機分組），膀胱結石誘發法如前述。手術後，每組動物每天早晚分別口服等量之：

- a. 純水。
- b. 純水（1 mL）+ 二金排石湯（0.1 g/kg）。
- c. 5% NH<sub>4</sub>Cl（1 mL）+ 純水。



**Fig. 1.** The procedure of producing bladder calculi in rats.

- (A). Rat was anesthetized and a excision was made in the lower abdomen to expose the bladder which was inserted a surgical silk followed by making a suture node-over the bladder. The surgical wound was sutured with Astra cutgut.
- (B). After 5 weeks, rat was sacrificed for isolating the bladder. Intravesical calculi produced by implanted silk was taken out.
- (C). The calculi produced by intravesical silk.
- (D). The size(s) of the calculi.
- (E). The procedure of implanting an intravesical calculi into the bladder in rat.

d. 5%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) + 二金排石湯 (0.1 g/kg)。

e. 5%  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) + 純水。

f. 5%  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) + 二金排石湯 (0.1 g/kg)。

三週後犧牲動物，取出膀胱內誘發的結石，清洗乾燥後稱重。

#### 4. 二金排石湯於不同酸鹼尿液中對於大鼠膀胱埋石之影響

SD 雄性大鼠選取 200~250 公克 (隨機分組), 動物埋石方法如前述。手術後, 每組動物每天早晚分別口服等量之:

- a. 純水。
- b. 純水 (1 mL) + 二金排石湯 (0.1 g/kg)。
- c. 5% NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) + 純水。
- d. 5% NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) + 二金排石湯 (0.1 g/kg)。
- e. 5% NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) + 純水。
- f. 5% NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) + 二金排石湯 (0.1 g/kg)。

三週後犧牲動物, 取出膀胱內結石, 清洗乾燥後秤重。

#### 5. 二金排石湯對於大鼠膀胱埋石在不同時程之影響

SD 雄性大鼠選取 200~250 公克 (隨機分組), 乙醚麻醉後, 將誘導結石分別埋入大鼠膀胱內 (方法如前述), 每天早晚口服二金排石湯 0.1 g/kg, 對照組給等量純水, 經 1、2、3、4 週, 分別犧牲動物, 取出膀胱內結石, 清洗乾燥後秤重, 比較不同時程二金排石湯對於大鼠膀胱結石之影響。

### 六、統計分析:

實驗結果數據, 均利用 Unpaired Student's t-test 及 ANOVA 方法統計, 以分析組間差異之顯著性,  $p$  值小於 0.05 時, 則認定具有統計的意義。

## 結 果

### 一、急性毒性實驗

鼯鼠經口服 (PO) 給予二金排石湯, 當劑量高至 10 g/kg, 72 小時內仍未見有動物死亡。

### 二、大鼠誘發膀胱結石實驗

以絲線埋入大鼠膀胱五週後, 平均每隻大鼠可誘發約 90 毫克 ( $62.8 \pm 13.0 \sim 115.1 \pm 17.6$ ) 結石。如以相對體重計算, 則每一百公克大鼠平均可產生 25 毫克結石 (Table 1.)。平均誘發結石於大鼠體重方面比較, 差異不大。然而雌性大鼠比雄性大鼠所誘發的結石較少, 且有統計學上異差 ( $p < 0.05$ , Table 1.)。但體重超過 400 公克大鼠, 誘發效果較差。

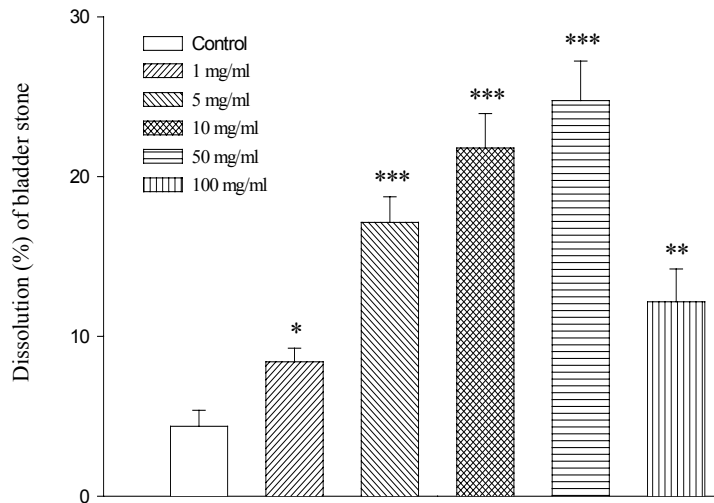
### 三、二金排石湯於體外對膀胱結石的影響

#### 1. 於試管內對膀胱結石之影響

二金排石湯不同濃度 (1~100 mg/mL) 於試管內對結石會引起  $8.4 \pm 0.9 \sim 24.8 \pm 2.5$  % 的溶解作用。此

**Table 1. The weight of the bladder calculi production by inserting surgical silk suture into rat urinary bladder**

Gender	Animal body weight (g)	Total bladder stone weight (mg)
Male	200 ~ 300	102.9 ± 11.4
	301 ~ 350	92.6 ± 14.8
	351 ~ 400	115.1 ± 17.6
	401 ~ 450	91.0 ± 20.6
Female	301 ~ 350	62.8 ± 13.0

**Fig. 2. The effects of different concentrations of EJDD on the dissolution of rat bladder calculi *in vitro*.**

Data are shown as mean ± S.E. (N = 6).

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  (compared with control group).

作用隨濃度增加溶解作用增強，最大作用濃度為 50 mg/mL 間。濃度高於 100 mg/mL 可能由於濃渡過高，試液稍呈黏稠，其作用效果不佳。對照組（純水）則僅有  $4.4 \pm 1.0\%$  溶解作用（Fig. 2）。

## 2. 於不同酸鹼值中對試管內結石之影響

二金排石湯 10 mg/mL 在不同 pH 值中（4.01~9.01）對誘發結石，顯示  $13.2 \pm 1.0 \sim 23.3 \pm 2.6\%$  溶解作用；又於偏酸條件下效果較佳。而對照組（純水）在不同 pH 值（4.02~9.01）僅有  $6.9 \pm 1.2 \sim 10.8 \pm 0.6\%$  溶解作用。結果顯示二金排石湯有較好溶石作用，又於酸性條件下效果更加明顯（Fig. 3）。

## 四、二金排石湯對大鼠膀胱結石的影響

### 1. 對於誘發大鼠膀胱結石形成之影響

不同濃度二金排石湯（0.1、1.0 g/kg），連續給藥三週後，平均分別誘發結石重為  $1.5 \pm 1.5$  毫克（六隻動物中有五隻不會誘發結石）及  $3.2 \pm 2.8$  毫克（六隻動物中有四隻不會誘發結石）。反觀對照組，誘發結石平均重  $37.8 \pm 5.7$  毫克，且每隻動物均會誘發結石（Fig. 4）。

### 2. 對大鼠膀胱埋石之影響

不同濃度之二金排石湯（0.1、0.5、1 g/kg）連續給藥三週後，對大鼠膀胱內埋石，分別顯示  $78.2 \pm 11.2\%$

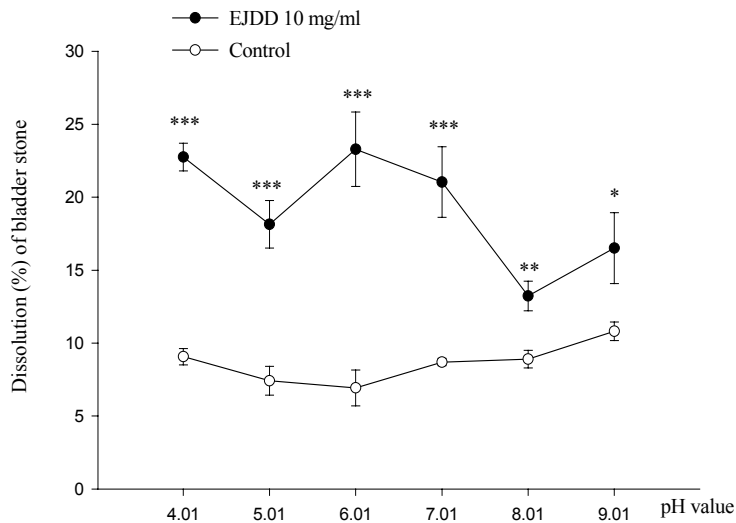


Fig. 3. The effects of different pH values of EJDD on the dissolution (%) of bladder calculi *in vivo*.

Data are shown as mean  $\pm$  S.E. (N = 6).

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  (compared with control group).

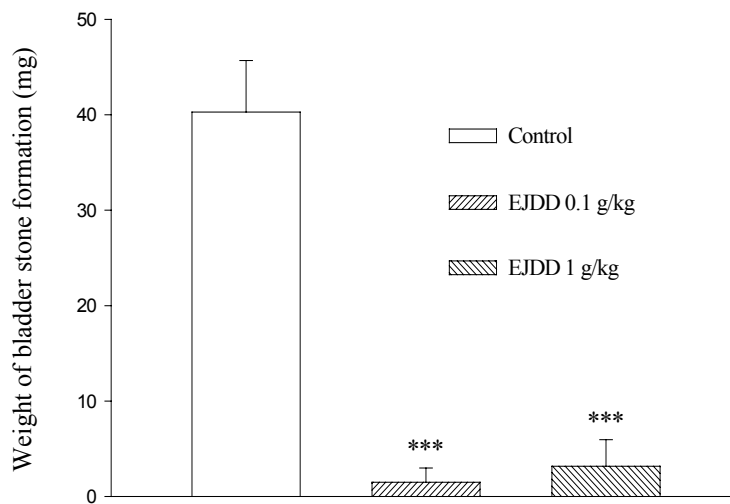


Fig. 4. The effects of EJDD on the formation of the rat bladder calculi *in vitro*.

Data are shown as mean  $\pm$  S.E. (N = 6).

\*\*\* $p < 0.001$  (compared with control group).

(六隻動物中有三隻已無結石)、75.9  $\pm$  9.8 % (六隻動物中有兩隻已無結石)、62.7  $\pm$  23.5 % (六隻動物中有三隻已無結石) 的溶石作用，但無劑量依存性。反觀對照組，每隻動物對埋入結石均會持續成長，比率達 115.8  $\pm$  16.9 % (Fig. 5)。

### 3. 於不同酸鹼值尿液中對誘發大鼠結石之影響

於正常尿液中，對照組大鼠可誘發 40.2  $\pm$  5.4 毫克結石產生，二金排石湯組產生 1.5  $\pm$  1.5 毫克結石 (六隻動物中只有一隻產生結石)。

當改變尿液 pH 值 (口服 5 %  $\text{NH}_4\text{Cl}$  及 5 %  $\text{NaHCO}_3$ ，尿液 pH 值分別為 5.9~6.5 及 7.9~8.9)，於尿液偏酸下，對照組平均誘發 12.0  $\pm$  0.9 毫克，二金排石湯組為 4.4  $\pm$  1.7 毫克 (六隻動物中有四隻產生結石)；

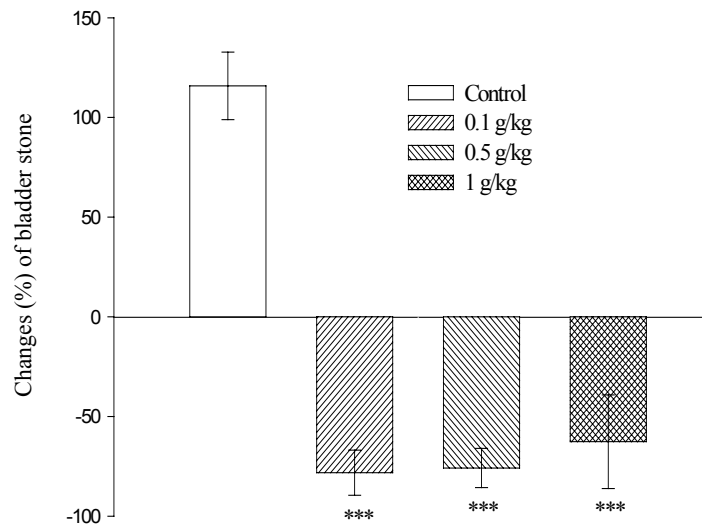


Fig. 5. The effects of different concentrations of EJDD on the changes of rat bladder calculi *in vivo*.

Data are shown as mean ± S.E. (N = 6).

\*\*\* $p < 0.001$  (compared with control group).

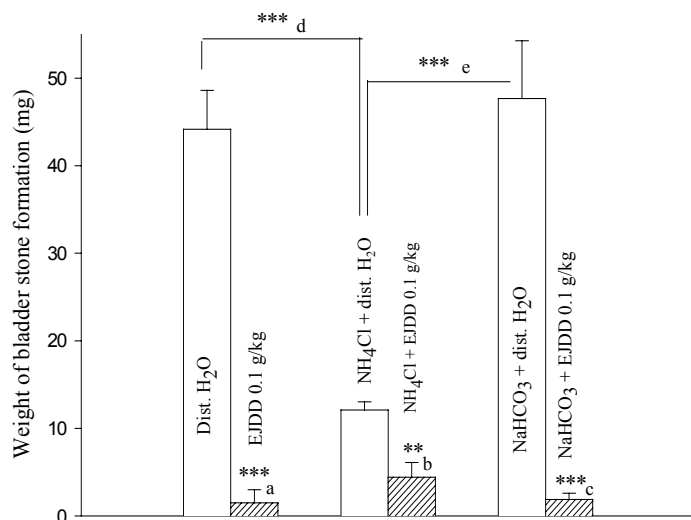


Fig. 6. The effects of EJDD on the formation of the rat bladder calculi in the different pH values.

Data are shown as mean ± S.E. (N = 7).

\*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  (a. compared with dist. water group; b. compared with NH<sub>4</sub>Cl+dist.

water group; c. compared with NaHCO<sub>3</sub>+dist. water group; d. NH<sub>4</sub>Cl+dist. water group

compared with dist. water group; e. NH<sub>4</sub>Cl+dist. water group compared with NaHCO<sub>3</sub>+dist.

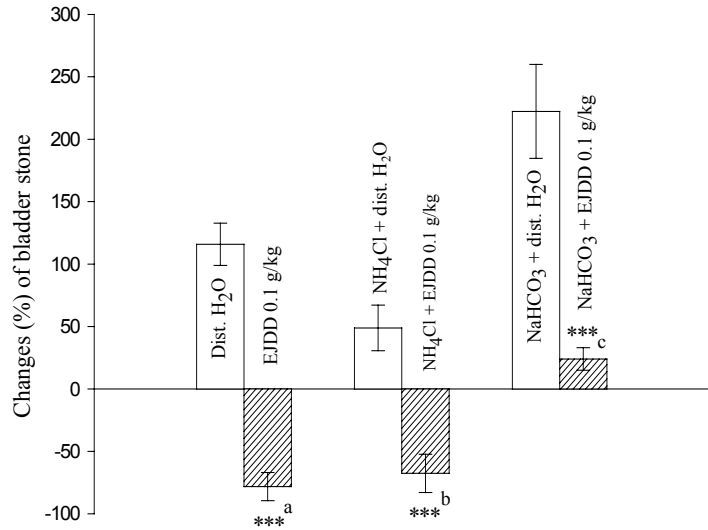
water group).

尿液偏鹼下，對照組平均誘發結石 47.7 ± 6.6 毫克，二金排石湯組則為 1.9 ± 0.7 毫克（六隻動物中有四隻產生結石）( Fig. 6)。

#### 4. 於不同酸鹼值尿液中對大鼠膀胱埋石之影響

於正常尿液中，對照組之大鼠體內結石持續增加了 115.8 ± 16.9 %；而二金排石湯組則產生 78.2 ± 11.3 % 的抑制作用。

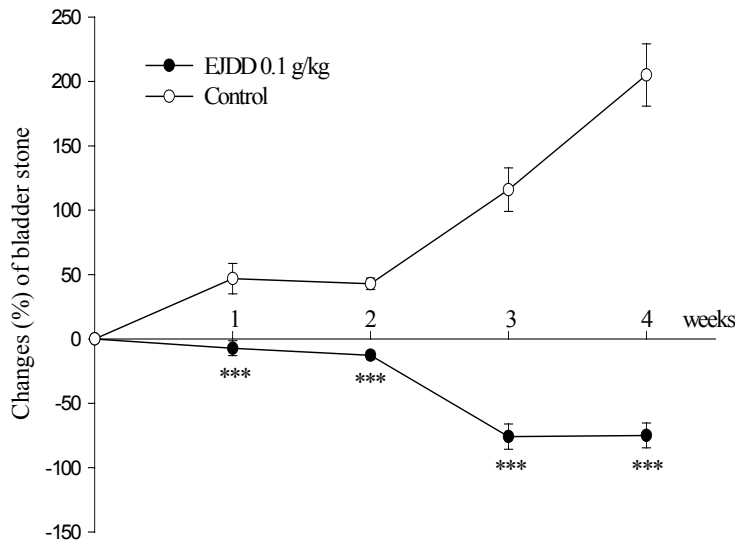




**Fig. 7. The effects of EJDD on the changes of the rat bladder calculi in the different pH values.**

Data are shown as mean ± S.E. (N = 8)

\*\*\**p* < 0.001 (a. compared with dist. water group. b. compared with NH<sub>4</sub>Cl+dist. water group; c. compared with NaHCO<sub>3</sub> +dist. water group).



**Fig. 8. The effects of EJDD on the changes of the rat bladder calculi during long-term administration.**

Data are shown as mean ± S.E. (N = 6)

\*\*\**p* < 0.001 (compared with control group).

當改變尿液 pH 值（口服 5 % NH<sub>4</sub>Cl 及 5 % NaHCO<sub>3</sub>，尿液 pH 值分別為 5.9~6.7 及 8.0~8.9）。尿液偏酸下，對照組結石增加約 21.2 ± 3.4 %；而二金排石湯組則有 67.7 ± 15.4 % 抑制作用；尿液偏鹼時，對照組結石增加 214.3 ± 21.1 %，二金排石湯組僅增加 16.9 ± 6.6 % (Fig. 7)。

### 5. 二金排石湯對於大鼠膀胱埋石在不同時程之影響

二金排石湯對膀胱結石之溶石效果，隨給藥時間增長抑制作用加強。第四週溶解率為 84.1 ± 10.1 %。對照組則持續增大，四週後幾乎增加了 205.1 ± 24.2 % (Fig. 8)。

## 討 論

不同“疾病”對人類而言永遠是一種威脅，雖有許許多多的藥物用於減輕其痛苦，但仍有不少問題於臨床上急待解決。中國醫藥是一偉大的寶庫，它被國人依賴以治病，為時達數千年之久，自有其可取之處。然中醫藥學仍有許多方面是根據經驗之總結，欠缺了實質上的依據。所以藉由現代科學方法重新評估古老藥物的作用，以提供臨床上正確的用法，另一方面冀以促進中醫中藥的現代化。

尿路結石的原因相當複雜<sup>27-29</sup>。當膀胱內偶有異物存在時（如絲線），可成為沉澱鈣質的核心，此核心會促使了結石的形成<sup>28,30</sup>，本實驗即依此模式，探討相關藥物對於泌尿道結石的影響。由實驗結果發現，雄性大鼠均可誘發結石產生，但體重如超過 400 公克，誘發效果較差；雌性大鼠誘發的結石，要比體重相近的雄性大鼠少，且具有統計學上的異差。依臨床上報導，泌尿道結石對人類而言，男性發生機率大於女性，又其好發年齡均於 30~50 歲<sup>1,2</sup>；本實驗的結果更進一步證實了此論點。產生結石的生物體礦物質化的過程牽涉到很多的因素，包括社會經濟學因素、基因、體質、飲食、藥物治療及代謝的異常。而尿液中會形成結石鹽類之過飽和，則為最基本的重要因素，而且也是產生沈澱的先決條件。各種結石成分在尿液中的溶解度則取決於尿液的酸鹼值和尿液中是否有著其它溶值的存在。一般尿路結石中主要成分有 12-20 % 為磷酸鹽<sup>31</sup>，而且尿液酸鹼值的不同，依臨床文獻報導指出，尿液的酸鹼值 < 6.0，結石的成分可能為尿酸結石；尿液的酸鹼值正常或偏低，結石的成分可能為草酸鈣結石；尿液中鈣質增加，結石的成分可能為磷酸鈣結石；尿液的酸鹼值 > 7.0，結石的成分可能為鳥糞石<sup>3</sup>。而本實驗所誘發之大鼠膀胱結石，經由 Intra-red 鑑定結果，發現主要含有磷酸鹽（phosphates）及碳酸鹽（carbonates）。

人類的尿液一般維持於固定的酸鹼值範圍，pH 值約 5.85 左右<sup>3,30,32</sup>，但常會因食物、藥物及其它外來或內在的因素，而造成尿液酸鹼值上的差異，在體內此酸鹼值上的改變，對泌尿系統而言，會產生相當的影響<sup>29,31-36</sup>。目前已知磷酸鈣在 pH 6.6、磷酸銨鎂在 pH 7.2 或更高時形成，pH 低於 7.0 時，有機物（如胱氨酸、尿酸）則最不易溶解<sup>3,32</sup>。由本實驗結果得知，二金排石湯在適當濃度（5~50 mg/mL，pH 5.50~6.16），於體外實驗中，對大鼠膀胱結石平均產生 16 % 的溶解效果；當 pH 值改變時，二金排石湯於偏酸條件下對膀胱結石有較明顯溶解作用。如前所述，此類結石於 pH 6.6 或更鹼性條件下更易形成。此結果顯示於鹼性條件下結石較易產生<sup>31-35</sup>。當改變動物尿液酸鹼值時，結果顯示對照組於酸性的尿液中（pH 5.92~6.48）所誘發結石的比例偏低（ $12.1 \pm 0.9$  mg）、但鹼性尿液中（pH 7.86~8.89）誘發的結石則偏高（ $48.7 \pm 6.6$  mg）。

於大鼠誘發膀胱結石實驗中，五週內平均每 100 公克體重的大鼠約誘發 25 毫克結石；二金排石湯於 0.1、1 g/kg 下分別產生 96.6 % 及 92.8 % 抑制作用，顯示對結石的形成有很好的預防效果。而二金排石湯於不同酸鹼的尿液中均有很好的抑制作用（抑制率達 65.2 及 98.1 %），其作用並不受尿液酸鹼值的影響。至於尿液偏鹼時誘發結石量偏多，此應與結石的性質有關，也與本實驗前述相符合。總之，二金排石湯，於不同酸鹼值的尿液中，對泌尿道上的結石均發揮了防治的功能，也顯示了於結石預防方面的初步效果。

另一方面，於結石的溶石實驗中，為避免埋入的石頭過小或過大，因過小會隨著尿液排出，過大可能引起與膀胱平滑肌間過度的摩擦，而造成組織的傷害，故選取直徑約 2~3 mm 大小誘發的結石埋入大鼠膀胱內。三週後，對照組動物體內結石增加了 116 %，二金組則減少了約 63~78 %；至於在酸性尿液中（pH 5.92~

6.74)，對照組的結石增加約 21%，二金排石湯則減少約 68%；又於鹼性尿液中（pH 7.98~8.88），對照組結石增加約 214%，而二金排石湯則增加約 17%。以上實驗結果首先說明二金排石湯對於大鼠膀胱結石而言，無論於酸性或鹼性尿液中均有抑制結石繼續增長的作用；當尿液偏酸時，溶石作用相當明顯。

綜合上述，二金排石湯不但可以預防尿路之結石，而且對於結石具有溶解之作用。且不論其尿液之 pH 值，其作用均明顯。此結果可進一步提供臨床上之應用依據與參考。

## 致 謝

本研究承蒙中國醫藥大學及國科會（NSC82-0412-B-039-005）經費贊助，特此致謝。

## 參考文獻

1. 孫光雄、于大雄，尿路結石之治療最新發展，九州圖書文物有限公司，台北，pp.1-12，1996。
2. 李瀛輝、陳明村、張心湜，尿路結石，九州圖書文物有限公司，台北，1980。
3. 李士璋，生命中無法承受的痛—尿路結石，和記圖書出版社，台北，2003。
4. 殷約翰、陳明村、張心湜，尿路系統內視鏡手術，九州圖書文物有限公司，台北，1988。
5. 張世忠、李三剛，泌尿系統超音波學，慈濟文化出版社，台北，1993。
6. Harewood LM, Cleeve LK, O'Connell HE, Pope AJ, Vaughan MG, Agarwal D. Transurethral Needle Ablation of the prostate (TUNA): clinical results and ultrasound, endoscopic, and histologic findings in pilot study of patients in urinary retention. *J. Endourology* 9: 407-412, 1995.
7. Hamid A, Dwivedi US, Singh TN, Gopi Kishore M, Mahmood M, Singh H, Tandon V, Singh PB. Artificial neural networks in predicting optimum renal stone fragmentation by extracorporeal shock wave lithotripsy: a preliminary study. *BJU Int.* 91: 821-824, 2003.
8. Qi S, Wang X, Xu X, Xiang Q. Study on the bladder calculi and bladder cancer induced by terephthalic acid in rats. *Wei Sheng Yen Chiu* 31: 10-12, 2002.
9. Eisenmenger W. The mechanism of stone fragmentation in ESWL. *Ultrasound Med. Biol.* 27: 683-693, 2001.
10. Shagam JY. Extracorporeal shock wave lithotripsy. *Radiol. Technol.* 2: 145-163, 2000.
11. 唐，孫思邈，備急千金要方，地球出版社，第三版淋閉第二卷二十一，台北，pp.378-381，1975。
12. 唐，王燾，外台秘要石淋方，文光圖書有限公司出版社，卷二十一中冊，台北，pp.1784-1819，1984。
13. 戰永利，針藥結合治療 54 例腎結石，上海針灸雜誌 19：84，2000。
14. 陳良金、楊鳳瓊，泌尿排石湯配合 ESWL 治療泌尿系 86 結石例，實用中醫藥雜誌 17：29，2001。
15. 趙法文、張鳳玲，三金排石湯治療泌尿系結石的體會，中醫藥研究 17：31-32，2001。
16. 孫小平、王志東，自擬排石湯治療石淋 130 例，長春中醫學院學報 17：21，2001。
17. 李淑琴，中西醫結合治療腎結石 68 例，實用中醫藥雜誌 17：26-27，2001。
18. 王桂香，清熱排石湯治療泌尿系結石 68 例，陝西中醫 24：321-322，2003。
19. 劉翠華、段天學、唐慧娟、王忠民，五苓排石湯治療泌尿系結石 332 例，中醫研究 15：39，2002。

20. 劉清林，自擬排石湯治療泌尿系結石 68 例，中醫研究 15：27-28，2002。
21. 于海蓉、宋修亭，排石湯治療泌尿系結石 200 例，河北中醫 25：462，2003。
22. 葛建立、李英敏、田春梅，溶搬排石湯治療泌尿系結石 127 例，河北中醫 25：9，2003。
23. 黃永祥，二金排石湯治療輸尿管結石，浙江中醫雜誌 18：493，1983。
24. 徐荷芳，加味二金湯爲主治療泌尿結石 72 例，浙江中醫誌 19：395，1984。
25. 陳喬元，二金排石湯治療尿路結石 60 例，江蘇中醫 21：23，2000。
26. Litchfield JT, Wilcoxon FA. Simplified method of evaluating dose effect experiment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96: 99-113, 1949.
27. Pajor L, Szabo V. Bladder stone formation on a swallowed knife blade and spontaneous passage through a vesicovaginal fistula. *Br. J. Urol.* 76: 659, 1995.
28. Satoh M, Munakata K, Kitoh K, Takeuchi H, Yoshida O. A newly designed model for infection-induced bladder stone formation in the rat. *J. Urol.* 132: 1247-1249, 1984.
29. Satoh M, Munakata K, Takeuchi H, Yoshida O, Takebe S, Kobashi K. Evaluation of effects of novel urease inhibitor, N-(pivaloyl)glycinohydroxamic acid on the formation of an infection bladder stone using a newly designed urolithiasis model in rats. *Chem. Pharm. Bull.* 39: 894-896, 1991.
30. 江萬煊、張正忠，一般泌尿外科，合記圖書出版社，台北，pp. 219-240，1987。
31. Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J. Urol.* 17: 308-315, 1999.
32. Hallson PC, Rose GA, Sulaiman S. Urate does not influence the formation of calcium oxalate crystals in whole human urine at pH 5.3. *Clin. Sci.* 62: 421-425, 1982.
33. Bilobrov VM, Chugaj AV, Bessarabov VI. Urine pH variation dynamics in healthy individuals and stone formation. *Urol. Int.* 45: 326-331, 1990.
34. Araujo NC, Rebelo MA. Study of urinary acidification in patients with idiopathic hypocitraturia. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 33: 205-210, 2000.
35. Donnellan SM, Ryan AJ, Bolton DM. Gastric patch pyeloplasty: development of an animal model to produce upper tract urinary acidification for treating struvite urinary calculi. *J. Urol.* 166: 684-687, 2001.
36. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney Int.* 61: 988-994, 2002.

## THE EFFECTS OF ER-JIN DECALCULOUS DECOCTION ON THE EXPERIMENTAL BLADDER CALCULI

Tzu-Wei Tan<sup>1</sup>, Yuh-Fung Chen<sup>1</sup>, Yi-Wen Ke<sup>1</sup> and Huei-Yann Tsai<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmacology, China Medical University,*

<sup>2</sup>*Department of Pharmacy, China Medical University Hospital,*

*Taichung, Taiwan*

*(Received 27<sup>th</sup> October 2003, accepted 16<sup>th</sup> January 2004)*

The effects of Er-Jin decalculous decoction (EJDD) on the dissolution and the prevention of rat bladder calculi were evaluated.

The weight of the bladder calculi which were produced experimentally by inserting surgical silk suture into rat urinary bladder for 5 weeks was about 25 mg/100 g body weight. A marked dissolution of the established bladder calculi was demonstrated *in vitro* by incubation with EJDD solution at 37 °C, 2 days and was dose-dependent. The dissolution of EJDD was more effective in acidification than in alkalization.

EJDD administered orally for 3 weeks attenuated the bladder calculi formation and dissolved the established bladder calculi. These effects revealed markedly both in urinary acidification and urinary alkalization. However, the effects of EJDD on the bladder calculi in the urinary acidification were more effective than in the urinary alkalization. In the long term oral administration (1~4 weeks), EJDD dissolved markedly the established bladder calculi. The intensity of the dissolution was related to the time of administration.

From the above results, it indicated that EJDD was effective in both preventing the bladder calculi formation and dissolving the established bladder calculi.

**Key words:** ER-JIN decalculous decoction (EJDD), Bladder calculi, pH value.