

# 絞股藍皂？對子宮頸癌細胞及淋菌乙醯轉移酵素的抑制 與在大白鼠體內組中對 2-AF 代謝的影響

研究生：邱燦宏

指導教授：陳榮洲

中國醫藥學院中國醫學研究所

絞股藍皂？（Gypenosides）是絞股藍的主要有效成分，現代藥理已證實絞股藍皂？，不論在動物實驗或體外實驗中，均具有明顯抑制癌細胞或誘發癌細胞凋亡的作用。研究指出，環境中的化學致癌物芳香胺類（Arylamines），乃經由細胞質內乙醯轉移酵素（N-acetyltransferase, NAT）的代謝後，才形成最終致癌物，再與細胞中的 DNA 結合成 DNA 附加物（DNA adducts），而造成標的器官的致癌化。本論文乃研究絞股藍皂？，在動物體內組織或體外細胞中，對芳香胺類代謝的影響。

在體外實驗方面，首先以高效液相層析儀（HPLC）分析不同濃度的絞股藍皂？對人類子宮頸癌細胞株（Human cervix cancer cell lines, HeLa and Ca Ski）之胞質液及完整細胞中 2-aminofluorene（2-AF）的胺基乙醯化之劑量與時間效應，再以 RT-PCR 檢測絞股藍皂？對人類子宮頸癌細胞株的影響，並使用基因晶片（Microarray）的檢測，來進一步了解絞股藍皂？對人類子宮頸癌細胞株基因的調控。另外、並研究絞股藍皂？對淋菌（*Nisseria gonorrhoeae*）生長的影響，及對其胞質液及完整細胞中 2-AF 的胺基乙醯化之劑量效應。在體內實驗方面，乃檢測絞股藍皂？在 SD 大白鼠（Sprague-Dawley rats）各組織中，對 2-AF 代謝之影響。

結果顯示，人類子宮頸癌細胞株中，確有乙醯轉移酵素的的存在，並具有代謝芳香胺類的活性；而絞股藍皂？對人類子宮頸癌細胞株之胞質液及完整細胞中乙醯轉移酵素的活性，可產生非競爭型（uncompetitive）的抑制效果（ $K_m$ 與  $V_{max}$ 同時減少），且呈劑量依存性的效應；在 RT-PCR 與 Microarray 的檢測中，發現絞股藍皂？可抑制 NAT mRNA 的表現，降低乙醯轉移酵素的活性，而有效減少乙醯化之代謝產物及 DNA 附加物的產生。絞股藍皂？亦可抑制淋菌的生長，呈濃度依存性的效應，當

濃度為 450  $\mu\text{g/ml}$  時，抑制率高達 88%；同時淋菌的乙醯轉移酵素的活性，同樣受絞股藍皂? 非競爭型的抑制，且呈濃度正相關的效應。在 SD 大白鼠組織中，經高效液相層析儀檢測 2-AF 乙醯化後，2-AAF 和餘留的 2-AF 總量，證明絞股藍皂? 對乙醯轉移酵素的活性是抑制的，且呈現時間與劑量依賴性的效應；另以絞股藍皂? 和 2-AF 來灌食大白鼠後，檢測各組織中 2-AF 代謝物的代謝及分佈情形，結果顯示絞股藍皂? 能影響 2-AF 在 SD 大白鼠體內各組織中的代謝和分佈，而使大部份的 2-AF 與 2-AF 代謝物從大便與小便中排出。

雖然絞股藍皂? 抑制 2-AF 乙醯化的機轉尚未了解，但從各實驗中顯示，絞股藍皂? 的確可抑制乙醯轉移酵素的活性，並可減少 DNA 附加物的產生。

**關鍵字：**絞股藍皂? ，乙醯轉移酵素，2-aminofluorene ( 2-AF )，人類子宮頸癌細胞株，DNA 附加物。