

第二章 文獻探討

一、絞股藍的研究與利用

(一) 文獻考証：

絞股藍始載於《明·朱橚·救荒本草》⁽²⁵⁾。救荒曰：「絞股藍：生田野中，延蔓而生；葉似小藍，葉短小軟薄，邊有鋸齒，又似痢見草；葉亦軟淡綠，五葉攢生一處，開小花黃色，又有開白花者；結子如豌豆大，生則青色，熟則紫黑色。」又曰：「救飢：採葉爍熟，水浸去邪味、涎沫，淘洗靜，油鹽調食。」所以，絞股藍當時只作救荒的野菜，並無藥用記載。

根據陳建國⁽²⁶⁾對絞股藍及其混淆品烏蘞莓進行了本草考証。認為絞股藍始載於明代《救荒本草》，僅做救荒的野菜，並無藥用記載。書中並附其植物外形圖。根據此圖確認是葫蘆科絞股藍。清代吳其浚在《植物名實圖考》引用了《救荒本草》的原文，並附植物圖，此圖與原圖有明顯差異。通過分類鑒定認為是烏蘞莓屬植物，致使後來的《江蘇省藥材誌》出現了烏蘞莓屬植物用了絞股藍的拉丁名，《中藥大辭典》出現了烏蘞莓的異名是絞股藍的謬誤。由此出現種類原料的混亂，使藥理實驗、疾病治療、有效成分分析等受到影響。這一考証對澄清混亂十分重要。對原植物的鑒定直接影響藥物的研究和影響。

(二) 別名與形態：

絞股藍 (*Gynostemma Pentaphyllum* (Thumb) Makino) 又名金絲五爪龍、五爪粉藤、七葉膽、小苦藥，臺灣稱為龍鬚藤、五葉參，日人稱為甘茶蔓。為葫蘆科多年生攀緣性藤本。莖細長而柔弱，有稜，綠色，卷鬚先端分二歧或不分歧。葉互生，柄長二至四公分，被柔毛，掌狀複葉如鳥趾狀，小葉五至七枚，通常五枚，中央小葉較大具短柄，兩側小葉漸小，兩小葉生同一小柄。葉片膜質，披針形或卵狀長橢圓形，長四至十公分，寬一點五至三公，基部楔形，先端急尖或短漸尖，淺波狀疏鋸齒緣。花單性，雌雄異株，總狀披散圓錐花序，長十至十六公分。雄花萼短小，五裂。花冠黃綠色五裂，裂片線狀披針形，長二點五至三公

分。雄蕊五枚，花絲下部合生。雌花序較短，花柱三枚，子房球形。漿果球形，直徑五至七公分，初綠熟黑。花期八至十月。果期九至十二月
(26)。

(三) 資源與分類：

絞股藍野生資源相當豐富，廣泛分佈於亞洲東南部之中國南部、朝鮮、日本和臺灣等地區。在臺灣則生於海拔六百至二千公尺間山谷陰濕處及森林內群生⁽²⁷⁾，並未有規劃之栽種。在中國大陸對絞股藍的栽種和引種，已廣汎推廣，如福建海澄鎮九九農場就栽培上千畝，湖北、浙江省均已大面積引種日本 201 甜味（甘型）絞股藍。

近幾年來，大陸各省除對絞股藍野生資源進行調查⁽²⁸⁾並注意對不同產地、野生和栽培絞股藍的質量進行對比研究。福建省中醫藥研究院從外觀、口感和化學成分等七個方面進行質量分析，認為口感和總皂？含量差異較大，故可將絞股藍總皂？含量作為評價絞股藍質量優劣的主要標準。另有研究證實，絞股藍葉子中總皂？含量高於莖的三倍。故認為採收絞股藍葉即可滿足要求，這就為絞股藍的資源保護提供了理論依據。

全世界絞股藍屬植物有 13 種 4 變種，中國大陸有 11 種 4 變種，其中 7 種為大陸所特有。絞股藍屬除絞股藍外，還有光葉絞股藍 (*G. laxum* (Wall) cogn.) 毛絞股藍 (*G. pubesens* gagnep.) 小籽絞股藍 (*G. microspemum*)。從生態環境和植物形態易與葡萄科烏蘞莓屬 (*Cayratia juss.*) 的烏蘞莓 (*C. japonica* (Thunb.) gagnep.) 角花烏蘞莓 (*C. corniculata*) 母豬藤 (*C. carnos*a gagnep.) 等 13 種植物相混。廣西中醫藥研究所對絞股藍及其相似植物進行鑒別⁽²⁹⁾發現其同屬植物馬銅鈴 *Hemsleya graciliflor* (Harms) cogn. 及雪膽屬植物與絞股藍形態接進，應注意區別。

(四) 化學成分：

1. 總皂？

日本學者自 1976 年到 1988 近十年間，從絞股藍中分離鑒定出 80 多種皂？，統稱絞股藍總皂？。其中 6 種為人參皂？，其餘為人參皂？

的異構體。近三年來未見過新皂？的報導。在總皂？的提取方法上，由陝西安康地區製藥廠創建的大孔徑吸附樹脂提取法，克服了溶劑法、活性炭法、樹脂提取法等周期長、效率低、溶劑殘留量高、易燃等不利於工業化生產的缺點，為皂？類有效成分的提取開闢了一條新路。湖南省醫藥研究所也採用了大孔徑樹脂法提取總皂？，認為該法損耗小，提取效率高，方法簡單⁽³⁰⁾。

2. 氨基酸、微量元素

湖南省中醫研究院用日立 835-50 型氨基酸自動分析儀，美國 P-E3030 型原子分光光度計，測定出絞股藍含有 14 種氨基酸，其中 6 種為人體所必需，測出微量元素 10 種，其中 5 種為人體所必需⁽³¹⁾。

廣西師範學院化學系使用美國 ARL-3520 順序掃描型電感耦合等離子體光譜儀測定廣西產絞股藍，含微量元素 19 種，其中 10 種為人體必需，且具特殊生理功能⁽³²⁾。

根據以上測定結果，可以看出氨基酸和微量元素的含量有差異，個別元素的含量差異很大。這種差異主要與產地土壤類型和生態環境有關。

3. 多糖

陝西省中藥研究所採用紙層析法，出步分析出絞股藍莖、葉中均含有果糖、葡萄糖、半乳糖和低聚糖，葉中所含游離糖是莖的 3.6 倍⁽³³⁾。

多糖是含有複雜而又多方面生物活性的成分，如豬苓多糖、香菇多糖等都具有提高機體免疫功能、抗腫瘤、抗放射等作用，絞股藍多糖是否具有上述生物活性，有待進一步研究。

4. 黃酮？、有機酸

江西省藥物研究所對不同產地生長的絞股藍進行比較⁽³⁴⁾，發現部分產地絞股藍含皂？較豐富，而另一些產地的絞股藍則主要含黃酮類化合物。並從絞股藍地上部分分離得到三個單體，經理化性質和光譜分析鑒定為蘆丁（Yutin）、商陸？（Ombuin）和丙二酸，這些均在絞股藍中首次得到。

(五) 藥理和臨床研究：

1. 抗癌作用

絞股藍抗腫瘤作用機制至今尚未闡明，根據構效關係認為：絞股藍皂? 都具有達瑪烷型 (Dammarane) 基本化學結構，凡在達瑪烷型通式 20 或 21 位碳原子連接有游離烴基的，皆有抗腫瘤活性，其中 20(S)--原人參二醇 (Rb2) 抗癌活性最高。在抗癌作用的實驗方法上，一種方法是癌細胞體外實驗法，武漢市醫學科學研究所使用此法，觀察了絞股藍總皂? 對 HeLa 細胞、人肺癌細胞及小鼠腹水癌細胞的形態、分裂率和死亡率的影響。實驗表明，絞股藍總皂? 100 $\mu\text{g/ml}$ -400 $\mu\text{g/ml}$ 對癌細胞生長有較強抑制效用；300 $\mu\text{g/ml}$ 作用 20 小時可使癌細胞完全喪失增殖能力。並證明抑制腫瘤作用的強度與劑量有明顯的量效關係⁽³⁵⁾。

另一種方法是採用小鼠移植腫瘤實驗方法。王玉琴⁽⁵⁾通過觀察絞股藍總皂? 抑制小鼠 S180 移植腫瘤生長實驗證實絞股藍的抗癌作用。結果表明無論口服還是腹腔注射均有效。以每天口服 30 mg/kg，抑癌作用最強。劑量增加，作用反而減少。這種作用與人參乙醇提取物對小鼠 S180 移植腫瘤作用結果相似。

絞股藍總皂? 抗癌臨床研究，僅浙江省中醫研究院有報導：該院臨床研究室絞股藍沖劑(每包含總皂? 400 mg)抗腫瘤作用進行臨床觀察，用於 19 例惡性腫瘤病人，其中有結腸癌、胃癌、肝癌、肺癌、子宮、卵巢，乳腺、輸尿管等癌症術後，惡性胸腺瘤術後，鼻咽癌、胸椎轉移性癌症化療後病例。服用絞股藍沖劑一個月後，患者症狀均有改善，總有效率達 89.47%，不僅能提高惡性腫瘤病人的細胞免疫功能，而且降 IgG、IgM 含量，並能誘導 T 淋巴細胞分化致敏為 T 淋巴細胞直接與相應靶腫瘤細胞接觸後起殺傷作用。故認為絞股藍作為治療惡性腫瘤的生物反應調節劑，前景可觀。

2. 抗衰老作用

目前，藥物的抗衰老作用實驗研究沒有統一方法。絞股藍抗衰老作用的研究有以下幾方面：

(1) 延長果蠅壽命的實驗方法：中國藥科大學藥理教研室選用美國家蠅，以半數存活時間 平均最高壽命為指標，觀察絞股藍對家蠅的影響，

並以家蠅腦內超氧化歧化 (SOD)活性和丙二醛 (MDA)含量為抗衰老作用的生化指徵。實驗結果認為 0.5%、1%濃度的絞股藍總皂對雌雄家蠅均有延壽作用；並使家蠅衰老時(40天)腦內 SOD 活性顯著升高，MDA 含量顯著降低，從而揭示了絞股藍抗衰老作用的生化機能⁽³⁶⁾。

(2)小鼠亞急性衰老模型實驗方法：廣州醫藥工業研究所用 d-乳糖造成小鼠亞急性衰老模型，以小鼠學習主動逃避反應能力、腦單氨氧化酵素-B(腦 MAO-B)、小鼠腦、心、肝脂褐質的含量為指標，觀察絞股藍抗衰老作用。試驗表明，絞股藍及其複方可顯著地提高衰老模型組小鼠學習主動逃避反應能力，使腦單氨氧化酵素-B(腦 MAO-B)異常升高，小鼠腦、心、肝脂褐質含量顯著增加。經測定小鼠免疫器官，發現絞股藍可以使衰老模型組萎縮的胸腺提高到接近正常水平。這證明絞股藍是通過提高小鼠免疫功能起到抗衰老作用⁽³⁷⁾。

(3)抗衰老藥理實驗：江西中醫學院生化教研室通過測定小鼠游泳耐力、自發活動能力、存活率、超氧化務歧化(SOD)活力，研究絞股藍抗衰老作用。實驗顯示絞股藍皂能夠增進動物應激狀況下的耐力，提高自發活動能力，維持衰老期小鼠的存活率，強化 SOD 活力，證明絞股藍皂有改善機體代謝作用⁽³⁸⁾。

廈門市醫藥研究所測定小鼠過氧化脂質和心肌 LPO，研究絞股藍抗衰老作用。實驗證明其能抑制自由基過氧化作用，降低脂質過氧化作用，減少脂褐質形成而有益於機體抗衰老⁽³⁹⁾。

3.其他

實驗證明絞股藍能增強機體免疫功能。廣西藥物研究所藥理實驗室通過實驗，證明絞股藍總皂能提高小鼠常壓缺氧的耐受性，增強小鼠抗疲勞能力，認為其對特異性免疫和非特異性免疫均有明顯的增強作用⁽⁴⁰⁾。另有實驗證明絞股藍對各種脂蛋白的影響，如湖南醫藥工業研究所用高脂小鼠模型，觀察絞股藍總皂對脂蛋白的影響⁽⁴¹⁾，以總皂 200 mg/kg 灌胃，七天後測定小鼠膽固醇、血清各類脂蛋白、總膽固醇含量，結果表明絞股藍皂能顯著降低血清總膽固醇 (TC)，降低低密度脂蛋白 (LDL-ch)和極低密度脂蛋白 (VLDL-ch)，並有升高高密度脂蛋白 (HDL-ch)和低密度脂蛋白 (LDL-ch)比值 (HDL/LDL)的作用。靜脈注射

絞股藍總皂？有顯著的降壓作用。浙江省中醫藥研究院用絞股藍沖劑對 42 例高脂血症患者進行治療⁽⁴²⁾，服用絞股藍沖劑一個月，血清膽固醇和三酸甘油脂明顯降低，高密度脂蛋白的膽固醇有所提高。並使 HDL-ch/LDL-ch 比值增加，通過臨床運用，絞股藍有調整和改善脂質代謝失調的作用。

另有實驗證明，絞股藍總皂？能抑制地塞米松 (Dexamethasone) 引起的腎上腺、胸腺萎縮及皮質醇含量減少，可使因糖皮質激素引起的器官萎縮復原，說明絞股藍總皂？具有調節機體內分泌的功能。

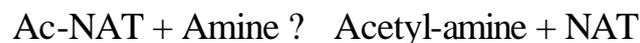
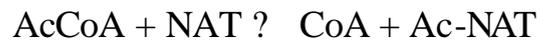
大量的急性，亞急性實驗證明絞股藍總皂？的毒副作用極微。又因其許多藥理作用與人參皂？相似，故被稱為"南國人參"。

二、化學致癌物芳香胺類的代謝與乙醯轉移酵素

由流行病學和統計學的研究顯示：人類 70% 的癌症是來自於環境中的危險因子⁽⁴³⁾，而這些危險因子中以化學致癌物 (chemical carcinogens) 佔絕大多數 (80%)⁽¹⁶⁾。多半會致癌的化學物質幾乎都具有親電性，這些致癌物上的親電基會與細胞內的核酸或蛋白質等分子行共價結合。化學致癌物中以芳香胺類 (arylamines) 為很重要及常見的代表物。目前已經證實在燃燒的空氣中含有包括 4-aminobiphenyl 和 2-aminofluorene 等致癌物質^(44, 45)。經研究後才發現許多化學致癌物要經過體內乙醯轉移酵素使用 acetyl coenzyme A 為 co-factor 乙醯化後⁽⁴⁶⁾，才能活化，再與細胞內的 DNA 結合，形成 DNA 附加物 (DNA adduct)，而造成基因突變，最後引發癌症產生^(47, 48)。

在暴露於 AF 之後 DNA-AF adducts 可在多種器官內被發現如肝臟、膀胱及循環中的白血球中發現⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾。乙醯轉移酵素存在於多種動物體內⁽⁵²⁻⁵⁶⁾，包括兔子、天竺鼠、大老鼠、小老鼠及人類的各組織中如肝、大腸、膀胱，也存在於兩棲類的青蛙、魚類及老鼠的寄生蟲中，黴菌中的白色念珠菌，人類消化系統中的大腸桿菌和幽門螺旋桿菌，甚至連平常食用的蔬菜和水果也都有乙醯轉移酵素存在⁽⁵⁷⁻⁶⁵⁾。

根據文獻報告指出，控制人類乙醯轉移酵素的基因位在第八對染色體上，分子量為 34 kDa，且分成 NAT1 與 NAT2 Locus。AF 是 NAT1 與 NAT2 的共同受質，而 p-aminobenzoic acid (PABA) 則是 NAT1 的受質。日常生活中所接觸的化學物質因活性低，不易與細胞內的核酸結合，但經由酵素代謝後，轉變成親電性強的活性化學致癌物。芳香胺類化合物是一種強的化學致癌物，如 2-aminofluorene (AF)，其進入不同種的動物體內，常在肝臟、乳房上皮細胞、膀胱和白血球中被發現，但 AF 必須先經動物體內乙醯轉移酵素 (NAT) 利用 Acetyl CoA 上的二醯基，轉移至受質 (AF) 的 NH₂ 基上，而形成 2-acetyl-aminofluorene (2-AAF)，再經由體內其他酵素，如 Cytochrome P450、Sulfotransferase 等的代謝後，才會變成活性強的終極致癌物 (ultimate carcinogen)，與標的器官細胞內的 DNA 之 Guanine 結合，形成 DNA 添加物 (DNA adduct)，最後造成標的器官的致癌化。反應式如下：



乙醯轉移酵素活性快慢分別，主要取決 NAT2 對受質的催化速率⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾。暴露在 2-aminofluorene (AF) 的個體，快的乙醯轉移者較易罹患大腸癌和肝癌；慢的乙醯轉移者較易罹患膀胱癌⁽⁷⁰⁻⁷³⁾。當個體暴露到含化學致癌物，如芳香胺類化合物的環境下，若提高乙醯轉移酵素 (NAT) 的活性會增加許多芳香胺類致癌物質的敏感度，進而增加細胞突變而致癌⁽⁷⁴⁾。相類似地，也有學者根據流行病學指出若改變個體中 NAT 的活性與該個體產生乳癌和膀胱癌有相關聯。NAT 受到外來藥物之抑制，將使此致癌物質轉變為代謝物 (如 AAF) 減少，相對的，也就可以減少細胞突變和癌症的生成。

2-AF 被 NAT 乙醯化成 2-AAF 後，亦可能繼續被其他酵素代謝，根據研究報告指出，人類或動物暴露在芳香胺類或乙醯化芳香胺類 (N-arylamides) 致癌物時，在其尿液中會有 N-hydroxy 代謝物 (N-OH-AAF) 的排除，這乃是靠著肝臟的 N-乙醯化 (N-acetylation)

及 N-去乙酰化 (N-deacetylation) 的能力，而代謝產物中主要是醛糖酸化合物的氫胺類 (Glucuronic acid conjugates of hydroxylamines) 或 N-芳香乙醯氫胺類化合物 (N-arylacetohydroxamic)^(57-64, 75-77)。另外亦有學者指出，若將 N-OH-AAF 的醛糖酸化合物注射到大白鼠皮下時，並不會引發癌症的產生⁽⁶⁵⁾，可見致癌物是須經由口攝入，才能由體內的酵素進一步代謝而致癌。

至於 2-AF 的其他代謝產物已被證實有 1-OH-AAF、3-OH-AAF、5-OH-AAF、7-OH-AAF、8-OH-AAF、9-OH-AAF 及 N-OH-AAF 等。除了 N-OH-AAF 外，其餘的代謝物在活鼠餵食 2-AF 後其體內器官都會產生。這些代謝產物個別都可以引起器官病變，例如代謝出的 7-OH-AAF 會導致個體產生神經病變⁽⁶⁷⁾。