

第二章 總論

第一節 大黃之文獻考察^[4]

大黃 *Rhei Rhizoma*

[概述]

本品為蓼科 *Polygonaceae* 植物掌葉大黃 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黃 *Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf. 或藥用大黃 *Rheum officinal* Baill. 的乾燥根及根莖。秋末莖葉枯萎或次春發芽前採挖，除去細根，刮去外皮，切瓣或段，繩穿成串乾燥或直接乾燥。

[植物型態]

掌葉大黃(葵葉大黃、北大黃)多年生草本，高達 2 m。根莖粗大，表面棕褐色，有橫縱皺紋。莖直立，中空，光滑無毛。基生葉寬心形或近圓形，長、寬達 35cm，掌狀 3~7 淺至半裂，裂片窄三角形，葉柄粗壯，圓柱狀柱；莖生葉較小，有短柄；托葉鞘大，膜質，淡褐色。圓錐花序大形，頂生；花小，紅紫色，花蕾倒金字塔形；花被片 6；雄蕊 9；花柱 3。果枝多聚攏，瘦果長方狀橢圓形，有 3 棱，沿棱生翅。花期 6~7 月，果期 7~8 月。分布於甘肅、四川、雲南、及西藏。生於山地林緣或草坡；野生或栽培。

[鑒別]

1. 性狀鑒別 本品呈類圓柱形、圓錐形、卵圓形或不規則塊狀，長 3~17 cm，直徑 3~10 cm。除盡外皮者表面黃棕色至紅棕色，有的可見類白色網狀紋理星點(異形維管束)散在，殘留的外皮棕褐色，多具繩孔及粗皺紋。質實，有的中心稍鬆軟，斷面淡紅棕色或黃棕色，顯顆粒性；根莖髓部寬廣，有星點環列或散在；根木部發達，具有放射狀紋理，形成層環明顯，無星點。氣清香，味苦而微澀，嚼之粘牙，有砂粒感。

2. 顯微鑒別 大黃粉末不含纖維及石細胞，薄膜柔細胞特多，內含草酸鈣簇晶，單粒或複粒澱粉粒及色素塊。網紋導管不木化，偶而有螺旋紋導管。

3. 化學鑒別

(1)檢查 化合物：取本品粉少量，進行微量昇華，可見菱狀針晶或羽狀結晶。加鹼顯紅色。

(2)取本品粉末少量置濾紙上，加氫氧化鈉溶液，濾紙即成紅色。

(3)Borntrager 氏試驗(檢查羥基 化合物)：取藥材粉末約 0.1~0.5g，加 0.1%氫氧化鉀溶液 10 mL，煮沸後放冷，加水 5 mL 過濾。取紅色濾液用鹽酸酸化至微酸性，加乙醚 5mL 振搖，羥基 化合物轉溶入乙醚中，分出乙醚層，加入等量氨水，則鹼液顯櫻紅色，乙醚液仍顯黃色(示大黃酸)。

[成分] 【4,44~46】

Anthraquinones 3.5~5%	游離型	aloe-emodin, rhein, emodin, chrysophanol, physcion, isoemodin, laccaic acid D,
	結合型	aloe-emodin 1-O-β-D-gluco-pyranoside rhein 1-O-β-D-gluco-pyranoside emodin 1-O-β-D-gluco-pyranoside emodin 3-O-β-D-gluco-pyranoside emodin 8-O-β-D-gluco-pyranoside chrysophanol 1-O-β-D-gluco-pyranoside chrysophanol 8-O-β-D-gluco-pyranoside physcion 8-O-β-D-gentiobioside physcion 1-O-β-D-gluco-pyranoside
Bianthrone	游離型	chrysophanol bianthrone aloe-emodin bianthrone palindin A, B, C rheidin A, B, C sennidin A, C sennosidin A, C
	結合型	sennoside A, B, C, D, E, F
Flavonoid & Tannin		(+)-catechin, (-)-epicatechin, (-)-epicatechin-3-O-gallate, procyanidein B-1 3-O-gallate, procyanidin B-2 3,3'-di-O-gallate, rhatannin , , glucogallin , 2'-O-cinnamoylglucogallin, 1,2,6-trigalloylglucose
Stilbene derivatives		rhaponticin(rhapotin), 3,5,4'-trihydroxy stilbene 4'-O-β-D-gluco-pyranoside 3,5,4'-trihydroxy stilbene 4'-O-β-D-(6''-O-galloyl)-gluco-pyranoside
Naphthalene derivatives		torachrysone-8-glucoside, 6-hydroxymusizin 及其 6'-O-oxalate
有機酸		蘋果酸, 草酸, 桂皮酸, 異丁烯二酸, 檸檬酸, 乳酸
無機元素		K, Ca, Mg, La, Cu, Zn, Mn, Fe, Pb, Co, Ni, Ti, Pt, Hg, Ge 等, 以 Zn, Mn, Fe 含量最高
其他		lindleyin, calcium oxalate, resin, starch,

[藥理活性]^[45]

1. 古籍記載

大黃，始載於《本經》。列為下品，因其個大色黃，故名大黃。

神農本草經：「大黃味苦寒，主下瘀血，血閉寒熱，破癥瘕積聚，留飲宿食，蕩滌腸胃，推陳致新，通利水谷，調中化食，安和五臟。」

名醫別錄：「平胃下氣，除痰疾、腸間熱結、心腹脹滿、女子寒熱血閉、女子因寒血凝而作脹小腹痛、因瘀血閉，諸老血留結，皆由通利開導之力所致也。」

大明日華諸家本草：「通宣一切氣，調血脈，利關節，泄壅滯水氣，四肢冷熱不調，溫瘴熱疾，並敷一切瘡癩癰毒。」

珍珠囊：「瀉諸實熱不通，除下焦濕熱，消宿食，瀉心下痞滿。」

本草綱目：「下痢赤白，裡急腹痛，小便淋瀝，實熱燥結，潮熱譫語，黃疸，諸火瘡。」

本草求真：「大黃大苦大寒，性沉不降，用走不守，專入陽明胃腑大腸，大瀉陽邪內結，宿食不消，故凡傷寒邪入胃腑，而見日晡熱，譫語斑狂，便秘硬痛手不可近，乃瘟熱瘴癘，下痢赤白，腹痛裡急，黃疸水腫，積聚留飲宿食，心腹痞滿，二便不通，與熱結血分，一切癥血燥，血秘實熱等症。用此皆能推陳致新，定

亂致治，故昔人云，有將軍之號，然苦則傷氣，寒則傷胃，下則亡陽。故必邪熱實結，宿食不下，用之得宜。」

本草崇原：「大黃味苦，性寒，色黃，氣香，乃肅清中土之劑也。」

本草經解：「大黃氣寒，稟天冬之水氣，入手太陽寒水小腸經，味苦無毒，得地南方之火味，入手少陰心經、手少陽相火三焦經，氣味俱降。」

2. 現代研究^[4]

- (1) 抗菌：10% 藥用大黃煎劑及大黃酸、大黃素、蘆薈大黃素 (12.5~600 µg/mL)，對葡萄球菌、溶血性鏈球菌、肺炎球菌、白喉桿菌、炭疽桿菌、痢疾桿菌、大腸桿菌、變形桿菌、傷寒桿菌、副傷寒桿菌、鼠疫桿菌和枯草桿菌等均有不同程度的抑制作用。
- (2) 抗真菌：10% 藥用大黃煎劑對許蘭毛癬菌、共心性毛癬菌、堇色毛癬菌、紅色表皮癬菌及星形奴卡菌等有抑制作用。
- (3) 抗阿米巴：浸劑 1:5000 能抑制阿米巴原蟲和殺死滴蟲。
- (4) 抗病毒：雞胚法體外及半體內試驗，本品對流感病毒均有抑制作用。
- (5) 抗腫瘤：大黃素或大黃酸每日腹腔注射 75 mg/kg，給藥 21 天，

對小鼠黑色素瘤的抑制率分別為 76 %和 73 %;大黃素每日腹腔注射 75 mg/kg, 對小鼠乳腺癌抑制率為 40 %;大黃酸對小鼠腹水癌亦有抑制作用。

- (6)致瀉: 本品有緩瀉作用, 其有效成分以雙 酮 的番瀉葉 A 作用最強, 次之(中以大黃酸的作用較強)。游離 類可能由於經過消化道氧化, 因而作用減弱; 結合型的 類則具有保護作用, 到達大腸經細菌或 分解成 元, 刺激大腸, 增加腸的張力和蠕動, 減少水分吸收, 因而可致緩瀉。大黃酸 A 對大鼠也有致瀉作用, ED_{50} 為 15.6 mg/kg。
- (7)收斂: 本品含鞣質及沒食子酸等, 具有收斂作用, 故應用大劑量時可先下瀉而後便秘; 能減低毛細血管的通透性, 改善脆性, 減少創面體液外滲; 並能增加血小板, 促進血液凝固而起止血作用。
- (8)利膽: 本品可促進膽汁等消化液分泌, 有利膽、排石和增進消化的作用。
- (9)降血脂: 能降低血清高膽固醇, 但對正常血清膽固醇及動脈內膜病變無明顯影響。
- (10) 利尿: 掌葉大黃及大黃酸、大黃素均有利尿作用, 其中尤以大黃酸的作用最強。

- (11) 雌激素樣作用: 食用大黃 0.6 mg 灌胃或皮下注射, 可使體重 200 g 的切除卵巢的雌性大鼠恢復性周期; 口服 10 mg 對經閉、痛經、子宮內膜炎及斷奶等病人, 有類似雌激素的效用。
- (12) 對消化 的影響: 大黃對胰蛋白 、胰脂肪 、胰澱粉 活性均有明顯的抑制作用, 認為其對消化 活性的影響是治療胰腺炎的主要機制。
- (13) 解熱: 大黃煎劑 5 g/kg 灌胃, 可使炎球菌致熱的家兔退熱, 其退熱機理, 是由於影響了中樞 PGE 含量。大黃煎劑 5 g/kg 灌胃對大腸桿菌內毒素引起的家兔發熱有退熱作用, 使兔腦脊液中 cAMP 含量明顯低於對照組, 表明大黃可能通過降低腦內 cAMP 含量而實現解熱效應。
- (14) 抗炎: 大黃煎劑 20、40 g/kg 灌胃, 對大鼠甲醛性、蛋清性炎症及棉球肉芽腫均有抑制作用, 去腎上腺仍有抗炎作用, 因此其抗炎作用不是通過垂體-腎上腺皮質系統來實現的。體外試驗, 大黃對兔腎髓質花生四烯酸代謝, 能影響前列腺素 E_1 (PGE₁)、前列腺素 E_2 (PGE₂)及血栓素 B_2 (TXB₂)的合成, 推測對環氧 有抑制作用。
- (15) 對血液成分的影響: 大黃醇提物 0.5 g/kg, 灌胃, 使兔全血粘度、紅細胞壓積均增加, 使微循環血液流速減慢; 大黃醇提物

1 g/kg 靜脈注射，使兔擴大型血小板增多，血小板聚集也增多。

大黃的這些作用與一般活血化瘀藥作用是不同的。

第二節 蘆薈大黃素、大黃酸、大黃素與大黃酚之結構、物化性質與藥理活性

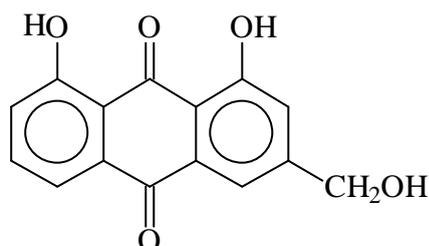
1. 蘆薈大黃素 (Aloe-emodin)^[47]

【化學名】

1, 8-Dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-9, 10-anthracenedione

1, 8-Dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-anthraquinone

【結構式】



【分子式】 $C_{15}H_{10}O_5$

【分子量】 270.24

【物化性質】

橘色針狀結晶 (以甲苯再結晶), 熔點為 223~224 。易溶於熱乙醇, 於苯、乙醚下溶液呈黃色, 於氨水及硫酸下溶液呈深紅色。

【藥理活性】

具有抗黴菌^[48]、抗癌^[49,50,51]、抗高血壓^[52]及瀉下^[53]等作用。蘆薈

大黃素亦能有效地抑制 *Helicobacter pylori* 的 arylamine

N-acetyltransferase^[5]。

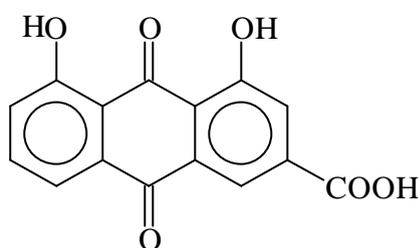
2. 大黃酸 (Rhein)^[54]

【化學名】

9, 10-Dihydro-4, 5-dihydroxy-9, 10-dioxo-2-anthracenecarboxylic acid

1, 8-Dihydroxyanthraquinone-3-carboxylic acid

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₈O₆

【分子量】 284.22

【物化性質】

昇華可得黃色針狀結晶 熔點為 321~322 °C , UV λ_{max}(MeOH)229

258、 435 nm。 不溶於水，可溶於鹼性溶液、 pyridine，微溶於醇、

苯、 氯仿、 乙醚及石油醚。

【藥理活性】

具有抗黴菌^[48]及瀉下^[53]等作用。大黃酸能有效地抑制 *Helicobacter pylori* 的 arylamine N-acetyltransferase^[8]，亦能有效地抑制人體骨關節炎滑膜上 interleukin-1 β (IL-1 β) 之合成^[12~15]。

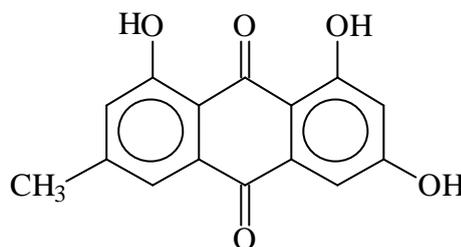
3. 大黃素 (Emodin)^[55]

【化學名】

1, 3, 8-Trihydroxy-6-methyl-9, 10-anthracenedione

1, 3, 8-Trihydroxy-6-methylanthraquinone

【結構式】

【分子式】 $C_{15}H_{10}O_5$

【分子量】 270.24

【物化性質】

橘色針狀結晶(以乙醇再結晶), 熔點為 256~257 , $UV \lambda_{max}$ (EtOH)

222、252、265、289、437 nm。不溶於水, 溶於乙醇。

【藥理活性】

大黃素有抑制脂肪酸合成^[56]之作用, 故可使脂質減少^[56]。大黃素與人體之 estrogen 接受體有親和力, 為植物雌激素^[18], 亦為 casein kinase II 選擇性抑制劑^[57]。大黃素之抗潰瘍^[58]活性係因能有效地抑制 *Helicobacter pylori* 的 arylamine N-acetyltransferase^[6]。此外它還具有抗癌^[49, 59, 60]、緩瀉^[53, 61]、抗發炎^[58, 62]、保肝^[63, 64]、免疫抑制^[65]、血管擴張^[66]及抗菌^[67]等作用。

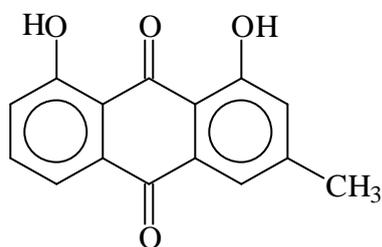
4. 大黃酚 (Chrysophanol)^[68]

【化學名】

1, 8-Dihydroxy-3-methyl-9, 10-anthracenedione

1, 8-Dihydroxy-3-methylanthraquinone

【結構式】



【分子式】 $C_{15}H_{10}O_4$

【分子量】 254.24

【物化性質】

六角形或單斜的結晶(以乙醇或苯再結晶), 熔點為 196 , $UV \lambda_{max}$

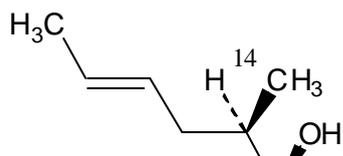
226、256、278、288、436 nm。不溶於水, 微溶於乙醇, 可溶於

苯、氯仿、乙醚、冰醋酸、丙酮, 極微溶於石油醚。

【藥理活性】

具有抗黴菌^[48]、瀉下^[53]、抗誘變^[69]、抗癌^[60]及抗病毒^[70]等活性。

第三節 環孢靈 (Cyclosporine) 之特性



環孢靈 (Cyclosporine or Cyclosporin A) 是由 11 個胺基酸所組成之親脂性環型多肽。為一強效的免疫抑制劑，能延長動物之皮膚、心臟、腎臟、胰臟、骨髓、小腸、肝臟及肺臟等同種異體移植後之存活率，除作為預防及治療異體移植後的排斥反應外，臨床上也用於治療牛皮癬、類風濕性關節炎等疾病^[40,71,72]。

[動力學]

1. 吸收

環孢靈 Sandimum[®] 在胃腸道中的吸收並不穩定，且變異性大。其平均生體可用率為 30 % (2~89%)，口服給藥 3~4 小時後達血中最高濃度；最近的新劑型 Neorol[®] 為脂質微乳劑之配方 (lipid microemulsion formulation)，此一劑型大大改善了吸收，但其個體間吸收的差異性仍大，究其因除了處方用藥不同之外，最近也有研究指出，cyclosporine 為 P-glycoprotein (P-gp) 的受質^[40]，而個體間 CYP3A4

及 P-glycoprotein (P-gp) 之含量或活性，應與其吸收差異有極大的關連。

2. 分布

環孢靈在體內廣泛的分布於體液及組織中。血液中的環孢靈，約有 41-58% 分布於紅血球，有 33-47% 分布於血漿中。而在血漿中的環孢靈，大約有 85-90% 會與脂蛋白結合。

3. 代謝

主要在小腸黏膜及肝臟由 CYP3A4 代謝，在膽汁、糞便、血液及尿液中，已發現有 25-30 種的環孢靈代謝物。

4. 排除

大部分的代謝物主要經由膽汁分泌排除，只有約 6% 經由尿中排除（其中包括 0.1% 原形藥）。

[臨床應用]

環孢靈為一強效的免疫抑制劑，可單獨使用或與其他的免疫抑制劑併用。臨床上主要用於預防及治療異體移植後的排斥反應，亦常用於治療自體免疫疾病，如牛皮癬、類風濕性

[副作用關節炎。]

常見的副作用有顫抖、腎功能減弱、高血壓、多毛症及胃腸道不適（厭食、噁心、嘔吐、腹瀉）等。

[與藥物之交互作用]

環孢靈於臨床使用時，由於治療指數狹窄，常需要監測血中濃度，避免血中濃度太低降低藥效，產生移植器官排斥；而血中濃度過高時，造成肝毒性、腎毒性及神經毒性等副作用，皆使病人有致命之虞。病人使用環孢靈的同時，也可能會併服其他藥物，當這些藥物會影響 CYP3A4 或 P-gp 時，環孢靈的代謝及吸收也會被影響而造成危險。

影響 CYP3A4 的藥物列表如下^[73]：

影響 CYP3A4 之藥物	
抑制 CYP3A4 之藥物	誘導 CYP3A4 之藥物
clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, grapefruit juice, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, ritonavir, verapamil, zafirlukast	barbiturates, glutethimide, griseofulvin, phentoin, primidone, rifabutin, rifampin, troglitazone

影響 P-gp 的藥物或成分列表如下^[73]：

影響 P-gp 的藥物	
抑制 P-gp 之藥物	誘導 P-gp 之藥物
amiodarone, cortisol, cyclosporine, diltiazem, felodipine, itraconazole, ketoconazole, lidocaine, nifedipine, nitrendipine, quinidine, tamoxifen	kaempferol, rifampin, quercetin, St. John's wort

第四節 P-醣蛋白 (P-Glycoprotein) 之特性

P-Glycoprotein (P-gp) 為 1,280 個胺基酸所組成的醣蛋白，屬於細胞膜上主動運輸蛋白家族(ATP-binding cassette transporter superfamily) 成員，在體內主要存在於血腦障壁之上皮細胞、肝臟、心臟、脾臟、肺臟、近端腎小管上皮刷狀緣、小腸、大腸、前列腺、子宮內膜及睪丸等處^[73,74]；屬於人體防禦機制的一環。

在腸胃道之 P-gp 存在於小腸管腔膜之上皮細胞，功能為將內生性及外源性物質外排，對於某些藥物的口服吸收有重要的影響^[77]，因為藥物口服時，大都經由小腸吸收，而此時存在於小腸上皮細胞的 P-gp，經由消耗 ATP 能量將藥物排回腸腔，防止藥物在腸細胞內蓄積，降低了口服藥物的生體可用率，也因此導致細胞對藥物產生抗藥性，使得藥物療效不佳。而當體內有癌細胞時，亦會造成某些器官或組織之 P-gp 有不正常的表現。由於 P-gp 在體內分佈廣泛，因此在藥物於體內的吸收、分佈、代謝及排除扮演了重要的角色。