

第一章 緒言

黃酮類係植物二次代謝之多酚類產物，為天然抗氧化物中最主要之一群，迄今已知黃酮類化合物逾 4000 種^[1]，廣泛地存在於日常飲食之各種蔬果、飲料，以及臨床使用之中草藥。流行病學研究指出，攝取黃酮類含量豐富之食品，可降低心血管疾病及癌症之發生率^[2]，顯示黃酮類對於心血管疾病及癌症具預防保護之效果^[3-7]；此外，黃酮類化合物因具有抗發炎、抗過敏^[8-10]、抗病毒^[11-12]、抗腫瘤^[13-14]、抗氧化^[15-16]等諸多優越活性而備受矚目，有許多體外藥理活性試驗之報導，然而體內試驗報告卻極為有限，此等體外試驗結果是否能直接推論於體內，誠屬未知；因此，探索黃酮類於生物體內之歷程實刻不容緩。

非瑟素(Fisetin)為一 flavonol 元，存在於威尼斯漆樹(*Rhus cotinus* L. Anacardiaceae)^[17,19]及傳統中藥兒茶、黃櫨^[19]。研究報導指出，非瑟素具血管舒張^[21]、抗腫瘤^[22-24]、抗過敏^[28]、以及抑制甲狀腺機能亢進^[25]、角膜血管增生^[27]、葡萄糖吸收^[29]等優越藥理活性，但仍未有非瑟素動力學之研究報告，因此本研究以大白鼠為模型，探討非瑟素靜脈注射及口服給藥後之動力學行為。

隨著全球人類重視天然藥物、回歸大自然之潮流，中草藥及各種

保健食品之使用日趨頻繁，民眾中西藥併用之機率亦日益增多，然有關中西藥併用安全性之研究報告仍極為有限，中西藥併用之風險與利基值得重視與評估。近來臨床上發現，風行於歐美之抗憂鬱草藥金絲桃草(St. John's Wort)與環孢靈併用後，造成血中濃度降低而導致急性器官排斥^[30-32]，天然藥物與西藥併用之風險成為世界矚目之焦點。

環孢靈臨床上係用於預防及治療器官移植之排斥反應，其治療指數極低，須進行血中濃度監測^[33-34]，以確保病人之用藥安全。器官移植患者終其一生須預防免疫抑制劑之毒副作用及器官排斥，任何改變環孢靈吸收之因素，皆可能危及患者之生命安全。研究顯示，環孢靈之吸收與代謝主要受 CYP3A4 及 P-glycoprotein (P-gp)影響^[35]，CYP3A4 為許多藥物之代謝，主要存在於小腸及肝臟中，P-gp 為一運輸蛋白，存在於許多正常組織及癌細胞中^[37,85]，其主要功能在於將外來物質由細胞內外排；因此，當併服具調控 CYP3A4 或 P-gp 活性之外源物時，皆可能影響環孢靈之動力學行為。

自 1989 年有關葡萄柚汁與藥物之交互作用首度發表於文獻，黃酮類與藥物交互作用便成為眾多學者研究之焦點，其中不乏探討黃酮類對於 CYP3A4 或 P-gp 活性之影響^[38-41]，最近之研究指出黃酮類結構之酚基存在與否，影響其對於肝臟代謝酵素系統之調控^[38]，此外，更有文獻報導黃酮類對於 P-gp 之調控活性取決於酚基位置及酚基上

之取代^[42]；因此，本研究以特定結構之黃酮類 5-hydroxyflavone、flavone、quercetin、fisetin 及 morin，探索其對於環孢靈動力學之影響，並探討其構效關係，期藉以提供臨床用藥及學術研究之參考，最後再以體外翻腸試驗，探討這些黃酮類化合物對於腸道 P-gp 之影響，試圖探索交互作用之機轉。