

第二章 總論

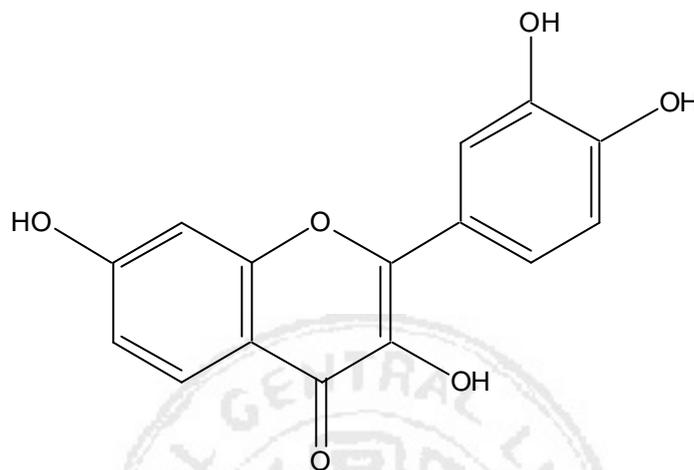
第一節 非瑟素之化學結構與理化性質

非瑟素 (Fisetin)^[17]

[化學名]

2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,7-dihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one;
3, 3', 4', 7-tetrahydroxyflavone

[結構式]



[分子式及分子量]

$C_{15}H_{10}O_6$; 286.24

[物化性質]

自稀醇再結晶者呈黃色針狀結晶，於 330 會分解。UV
 λ_{max} (ethanol) : 252 , 320 , 360 nm。可溶於乙醇、丙酮、醋酸及鹼性
溶液，不溶於水、乙醚、苯、氯仿及石油醚。

第二節 槲皮素之化學結構與理化性質

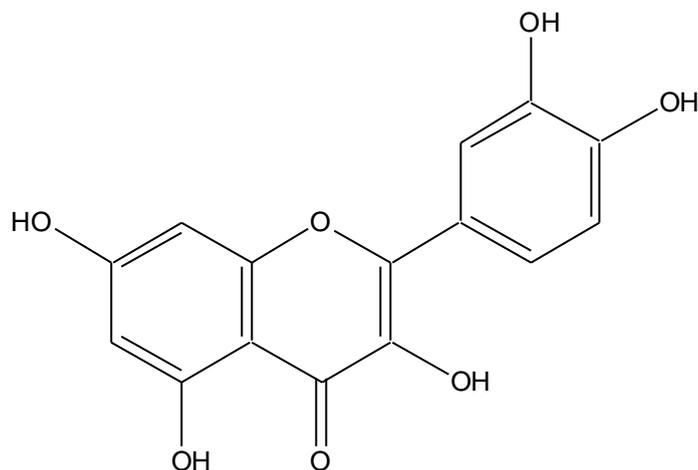
槲皮素 (Quercetin)^[17]

[化學名]:

2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one;

3,3',4,5,7-pentahydroxyflavone

[結構式]



[分子式及分子量]

$C_{15}H_{10}O_7$; 302.23

[物理及化學性質]

含二分子水的黃色針狀結晶(稀醇)。於 95-97 °C 時成無水化合物，於 314 °C 被分解。UV λ_{max} (alc) : 258 , 375 nm。可溶於冰醋酸；於鹼性溶液下呈現黃色。幾乎不溶於水。醇性溶液嚐起來有苦味。

第三節 桑色素之化學結構與理化性質

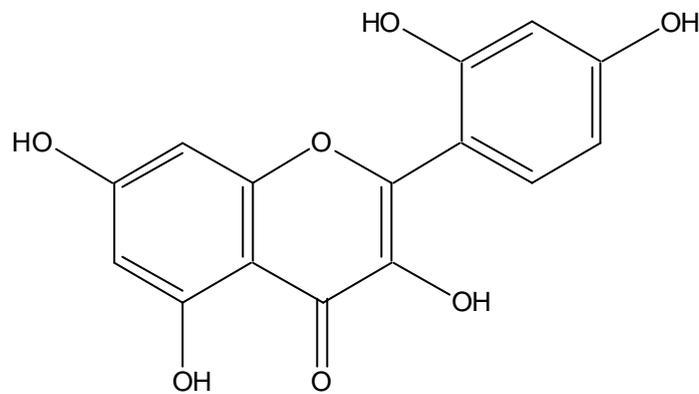
桑色素 (Morin)^[17]

[化學名]

2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one;

2', 3, 4', 5,7-pentahydroxyflavone

[結構式]



[分子式及分子量]

$C_{15}H_{10}O_7$; 302.23

[物化性質]

於 285-290 會分解。UV $_{\max}(\text{alc})$: 258 , 375 nm。1 克溶於
4 升 20 水中、1.06 升沸水中。可溶於酒精，微溶於乙醚，醋酸；
於鹼性溶液下呈深黃色，暴露於空氣中轉變成棕色。

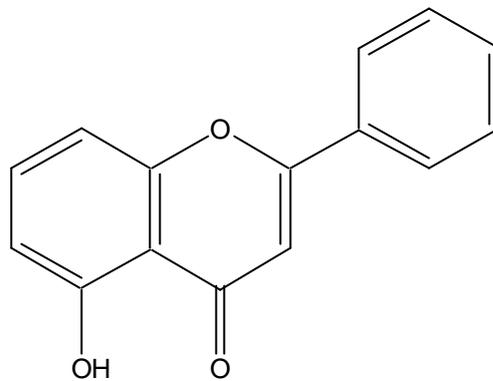
第四節 5-Hydroxyflavone 之化學結構與理化性質

5-Hydroxyflavone^[17]

[化學名]

2-Phenyl-5-hydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one

[結構式]



[分子式及分子量]

$C_{15}H_{11}O_3$; 238.24

[物化性質]^[18]

水溶性: 22.2 mg/L (25 °C)

Log P (octanol-water) Value: 4.30

蒸氣壓: 1.25E-7 mm Hg (25 °C)

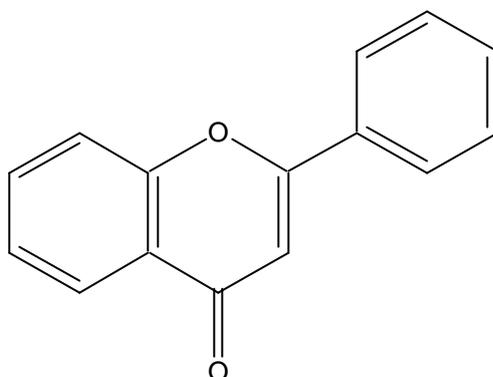
第五節 Flavone 之化學結構與理化性質

Flavone^[17]

[化學名]

2-Phenyl-4*H*-1-benzopyran-4-one

[結構式]



[分子式及分子量]

C₁₅H₁₀O₂ ; 222.24

[物化性質]

自石油醚結晶而成，熔點: 99-100 °C。UV _{max} : 350 , 405 nm。不溶於水，但可溶於大部分之有機溶媒。

第六節 非瑟素之藥理作用

一、抑制多發性硬化症之髓鞘脫失病程^[20]

體外研究顯示非瑟素能明顯抑制巨噬細胞吞噬髓磷酯(myelin)，且不影響巨噬細胞本身之生存能力。多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)是慢性髓鞘脫失(demyelination)而導致的一種中樞神經系統疾病，在髓鞘脫失過程中，巨噬細胞會吞噬髓磷酯並分泌發炎物質使病情惡化。

二、刺激結構性 eNOS，增加 NO 釋放^[21]

研究報導指出非瑟素具有刺激 eNOS，增加 NO 釋放之活性。高多酚類之飲食被認為對於心血管有很多益處，其基本機制之一即為多酚類化合物可藉由刺激結構性之 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)來增加 NO 的釋放，達到血管舒張的效果，

三、抗腫瘤活性

非瑟素具有誘導肝腫瘤細胞、血癌細胞進行細胞凋亡^[22-23]，而具有抗腫瘤之活性，其凋亡之機轉主要是透過活化細胞內的蛋白酵素 caspase 3 與細胞核內之核酸水解酵素 (Ca⁺²-dependent DNase)。另有文獻報導非瑟素為細胞增殖及血管增生之抑制劑^[24]，具有抑制慢性疾

病及惡性腫瘤血管增生之活性。

四、抑制甲狀腺 type 1 去碘化酵素(deiodinase)之活性^[25]

研究報導指出非瑟素具有抑制 thyroperoxidase 及 hepatic deiodinase 而被分類為抗甲狀腺製劑。

五、抑制 type1 5 α -reductase 之活性^[26]

在人類，5 α -reductase 在男性性徵之表現扮演了重要的角色，同時也與禿頭、前列腺肥大、前列腺癌等男性荷爾蒙相關之疾病有密切關係，研究報導指出非瑟素具有抑制 type1 5 α -reductase 之活性，對於男性荷爾蒙相關之疾病具有預防及治療之潛力。

六、抑制角膜血管增生^[27]

研究報導指出，非瑟素為角膜血管新生之強力抑制劑，對於眼部血管增生疾病有預防之效果。

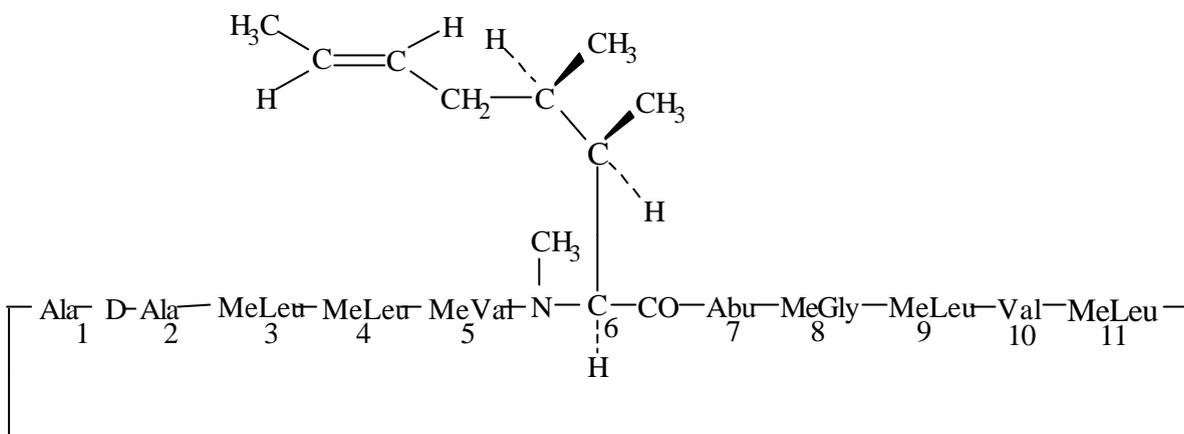
七、抗過敏活性^[28]

非瑟素具有抗過敏活性，IC₅₀ 小於 10 μ M。

八、抑制葡萄糖吸收^[29]

體外研究顯示，非瑟素可抑制骨髓 U937 細胞吸收葡萄糖。

第七節環孢靈 (Cyclosporine) 之特性



環孢靈(Cyclosporine or Cyclosporin A)為黴菌 *Beauveria nivea* 、
Tolypocladium inflatum Gams (由 *Trichoderma polysporum* 所形成)或
Cylindrocarpon lucidum Booth 所產生之產物。就結構而言，環孢靈是
 由 11 個胺基酸所組成之親脂性環型多 ？。

[環孢靈之藥物動力學]

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^[35,43-44]，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、類風濕性關節炎。

[副作用]

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。

臨床上與環孢靈產生交互作用的藥物如下所列^[35,45-49]：

降低環孢靈血中濃度的藥物	
Anticonvulsants	Others
Phenobarbital	Nafcillin
Phenytoin	Octreotide
Carbamazepine	Probucof
Primidone	Terbinafine
Sulfonamides	Rifampin
Sulphadimidine/trimethoprim	St. John's wort

增加環孢靈血中濃度的藥物	
Azole antifungal drugs	Steroid hormones
Ketoconazole	Methylprednisolone
Fluconazole	Oral contraceptives
Itraconazole	Others
Calcium antagonists	Grapefruit juice
Diltiazem	Acetazolamide
Verapamil	Cimetidine
Nicardipine	Imipennem/Cilastin
Macrolide antibiotics	Norfloxacin
Erythromycin	Sulindac
Clarithromycin	Colchicine
Josamycin	Ethanol

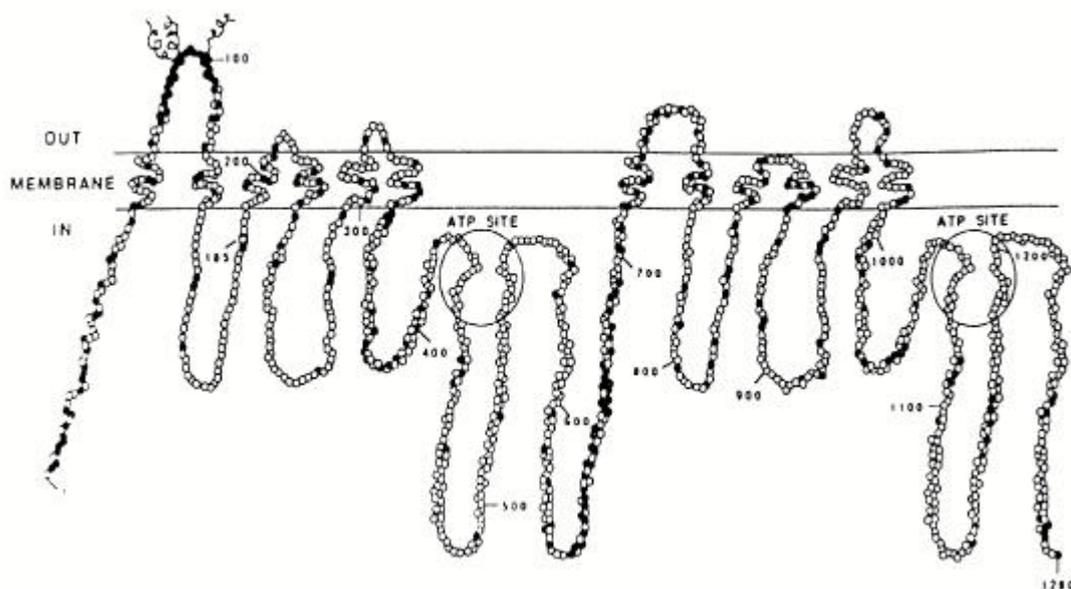
第八節 P-Glycoprotein (P-gp)之特性

[背景]

P-Glycoprotein最早在癌症化療之多重藥物抗藥性中發現，由 Juliano 於1976年提出。人類 P-gp又稱multidrug transporter^[50-51,85]，在人體由MDR1基因製造^[51]，於1986年由Chen等人^[52]定出其序列，為含1280個胺基酸之糖蛋白(170 kD)^[50,52]。

[結構]

P-Glycoprotein之結構係由兩個相似半側組成，每個半側含有六個假想的 transmembrane domains (TMD)，以及親水性之 nucleotide-binding domains (NBD)^[53]，其中TMD牽涉了藥物之結合及外排，NBD則與ATP之結合及水解有關^[54]。



[基因表現]

人類有二種 MDR 基因：MDR1 和 MDR2 (又稱 MDR3)；嚙齒類則有三種：mdr1a (又稱 mdr3)，mdr1b (又稱 mdr1) 和 mdr2。人類 MDR1 基因、嚙齒類 mdr1a 及 mdr1b 涉及藥物運輸及抗藥性^[50,-52,85]。

Organism	Drug transporters		Phosphatidylcholine translocator
Humans	MDR1		MDR2 (MDR3)
Mice	mdr1a(mdr3)	mdr1b(mdr1)	Mdr2
Rats	mdr1a	mdr1b	Mdr2
Hamsters	Pgp1	Pgp2	Pgp3

[組織分布]

1. 正常組織^[35-36,85]：

主要分布在一些具有分泌功能的器官，如肝細胞、腎小管、腎上腺皮質細胞、胰管、小腸、結腸、皮膚之汗腺、支氣管細胞、甲狀腺、乳房上皮細胞、睪丸及血腦障壁之上皮細胞等皆含之。

P-gp於正常組織之分佈及其功能^[55]

Tissue	Localization	Function
Small intestine and colon	Apical (luminal) membrane of epithelial cells	Secretion of drugs into gut lumen
Liver	Canalicular membrane of hepatocytes	Secretion of drugs into bile
Kidney	Apical membrane of epithelial cells of proximal tubules	Secretion of drugs into tubules lumen
CNS	Luminal membrane of endothelial cells forming the blood-brain barrier	Protection of CNS from xenobiotics
Testis	Endothelial cells of capillary blood vessels	Blood-testis barrier
Placenta	Trophoblasts	Protection of fetus from xenobiotics

2. 癌細胞：

存在於人類細胞中的MDR1基因，MDR1 基因表現較強的有直腸癌、腎臟癌、腎上腺癌及表現較弱的有乳癌、肺癌、卵巢癌 等不同種類之癌症。

P-gp於癌組織之分佈及其表現程度^[56]

	Generally high levels	Occasionally high levels	Generally low levels
Cancer type	Colon carcinoma	Acute myeloid leukemia	Breast cancer
	Renal carcinoma	Acute lymphoid leukemia	Small-cell lung cancer
	Hepatoma	Non-Hodgkin's lymphoma	Bladder cancer
	Adrenocortical cancer	Neuroblastoma	Gastric carcinoma
	Phaeochromocytoma	Non-small-cell lung cancer	Head and neck cancer
	Pancreas carcinoma		Ovarian carcinoma
			Prostate cancer
			Melanoma
			Sarcoma

[功能]

P-gp 於腸上皮細胞漿膜層之主要功能，係將藥物及外來物由腸壁黏膜層向外排回腸腔，導致降低物質於腸道之吸收^[36,57-58]，而此防禦機制亦限制了許多口服藥物之生體可用率^[59]。

[交互作用]

P-gp影響藥物之動力學機轉，包括造成腸道吸收障礙而降低口服生可用率，影響血腦障壁而增加藥物在腦部的蓄積，另外還包括影響腎臟排泄，肝臟的膽汁排泄，併服具影響P-gp功能之藥物，常造成臨床上的藥物交互作用^[60]。

[受質與抑制劑]^[61-63, 85]

P-gp substrates		P-gp inhibitor
Anticancer drugs	Hormones	Antiarrhythmics
Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine)	Hydrocortisone	Amiodarone
Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin)	Progesterone	Lidocaine
Epipodophyllotoxins (etoposide, teniposide)	Testosterone	Quinidine
Taxol (paclitaxel, docetaxel)	Dexamethasone	Antifungals
Actinomycin D	Estradiol	Itraconazole
Mitomycin C	Immunosuppressants	Ketoconazole
Topotecan	Cyclosporine	Calcium channel blockers
Mithramycin	FK506	Felodipine
Other cytotoxic agents	Rapamycin	Nifedipine
Colchicine	Detergents	Bepidil
Emitine	Triton X-100	Hormones
Puromycin	Tween 80	Testosterone
Calcium channel blocker	Solutol HS-15	Progesterone
Diltiazem	Hydrophobic peptides	Calmodulin antagonists
Felodipine	Gramicidin D	Trifluoperazine
Verapamil	Valinomycin	Chlorpromazine
HIV protease inhibitors	Other compounds	Trans-flupenthixol
Ritinovir	Digoxin	Others
Indinavir	Tamoxifen	Erythromycin
Saquinavir	Terfenadine	RU486
Antifungals	Rhodamine123	Tamoxifen
Itraconazole	Calcein-AM	Terfenadine
Ketoconazole	Morphine	PSC-833

[調控 P-gp 之機轉]^[63]

- 1.以競爭或非競爭的方式與P-gp上一個或多個結合位產生作用，來阻斷P-gp的運輸功能。
- 2.藉由抑制ATP的結合與水解，而達到抑制P-gp活性之效果。
- 3.與細胞膜產生交互作用，而擾亂細胞膜原本的環境，或改變了藥物與細胞膜間之交互作用。