

第一章 前 言

近年來中草藥一直是個熱門的話題，從銀杏葉的增強記憶力、預防老人癡呆症，抗癌新藥紫杉醇，到現在眾所皆知具有抗氧化、防癌及保護心血管等作用的多酚類。在此中草藥熱潮中，由於一般大眾認為天然藥物較為溫和、毒性及副作用較小，且對慢性病之治療效果較佳，因此逐漸受到重視。

人和動物的腸道菌群對藥物具有代謝能力，這種代謝能力十分強。傳統上中草藥多以水煎劑、丸劑等劑型口服給藥，進入腸腔後直接暴露於腸道菌群中，因而受其代謝轉化。近來已有研究發現，不少中藥水煎劑活性成分的治療功效有賴於腸道菌群的代謝作用，如？類成分，其極性大、水溶性強，不易經擴散吸收，俟腸道菌群將其水解，釋放出？元，？元脂溶性增強，方能吸收而發揮療效，因此腸道菌群對中草藥之藥理活性及治療功效，具有極重要之意義。以往對中藥成分之研究多數針對原型藥，對其代謝物及代謝物的動力學研究甚少。近年來，腸道菌群對中草藥活性成分的代謝研究已更為廣泛深入。

黃酮類為天然之多酚類化合物，主要以配醣體存在。廣泛地分佈於各種水果、蔬菜、飲料及中草藥。目前對於黃酮類化合物之代謝和吸收尚未完全了解。現已有許多研究證實黃酮類配醣體抵達大腸後，被腸內菌水解出其？元，？元方能吸收，但？元又會被腸內菌所降解⁽¹⁾。

洋蔥為一極普遍之食物，研究顯示洋蔥富含槲皮素配醣體(quercetin glycosides)，其含量為蔬果之冠。槐花係豆科 (*Leguminosae*) 植物槐樹 (*Sophora japonica* L.) 之花蕾，含有豐富之芸香？ (rutin)。芸香？亦為槲皮素配醣體，前人研究認為配醣體之極性較高，口服後無法由胃腸道吸收，必須藉助腸道中微生物水解成？元槲皮素後，方能被腸道吸收^(2, 3)，因此水解成？元的難易或許是影響吸收的主要關鍵。洋蔥及槐花中均有槲皮素配醣體存在，但接醣之形式不同。存在於洋蔥中之主要黃酮類為 quercetin、quercetin-4'-glucoside、quercetin-3,4'-diglucoside 及 quercetin-7,4'- diglucoside⁽⁴⁾。Koeppen⁽⁵⁾及 Brandwein⁽⁶⁾等人發現洋蔥中含有微量之 quercetin-3-glucoside 及 quercetin-5-glucoside。槐花中主要含

quercetin rutinoside (rutin)。曾有研究報告指出，口服洋蔥後對 quercetin glucosides 之吸收 (52%)，優於口服芸香? (17%)⁽⁷⁾，為進一步了解接糖種類或位置之不同，是否造成槲皮素配醣體於體內水解的難易差別，進而造成腸道吸收之差異，因此藉由糞便細菌之作用探討之。

另外，利用不同種動物糞便，如白兔、大白鼠、豬及人，檢測十三個黃酮? 元化合物間降解之難易與化學結構的關係，試圖尋找較不易被降解之結構特徵，提供合成高生可用率黃酮類之參考。

地黃為玄參科 (Scrophulariaceae) 植物地黃 *Rhemannia glutinosa* LIBOSCH 的乾燥根及根莖。梓醇 (catalpol) 為地黃之單? 配醣體成分，具有利尿、瀉下⁽⁸⁾、抗痙攣⁽⁹⁾及抗菌^(10,11)等作用，其體內命運尚未見報導，本研究擬探討之。

芍藥係毛茛科 (Ranunculaceae) 植物芍藥 (*Paeonia lactiflora* Pallas) 的乾燥根，芍藥? (paeoniflorin) 為其主要成分，屬於單? 配醣體，具有止痛、抗炎和抗過敏及肌肉鬆弛等作用。研究報告顯示芍藥? 在腸道菌群作用下生成四種代謝產物，分別為芍藥代謝素 I-IV (paeonimetabolin I-IV)，其中以芍藥代謝素 I 為主^(12, 13)。基於近代藥物代謝動力學理論，本研究擬探索其? 元於體內之歷程。

大黃為蓼科 (Polygonaceae) 植物掌葉大黃 (*Rheum palmatum* L.) 的根或根莖。大黃所含之? ? 成分，包括蘆薈大黃素 (aloe-emodin)、大黃酚 (chrysophanol)、大黃素 (emodin)、大黃酸 (rhein) 及其配醣體，如番瀉? 甲 (sennoside A)、番瀉? 乙 (sennoside B) 等。本研究藉由大白鼠糞便探討大黃水煎劑中? ? 類成分的循環前代謝。

番瀉? 甲及乙互為立體異構物，研究報告顯示番瀉? 口服後在小腸受腸內細菌的作用生成大黃酸? 酮 (rhein anthrone)，大黃酸? 酮在空氣中易氧化，而成為大黃酸，因此大黃酸? 酮僅能在下消化道厭氧條件下生成。大黃酸? 酮 (rhein anthrone) 為番瀉? 之活性代謝物，其瀉下活性較番瀉? 強。本研究以不同動物之糞便比較番瀉? 甲及乙腸內代謝之異同。

本研究架構如圖一所示，係以各種中藥配醣體成分與各種動物之糞便菌群於無氧條件下培養，定時取樣並以高效液相層析儀測定經細菌水

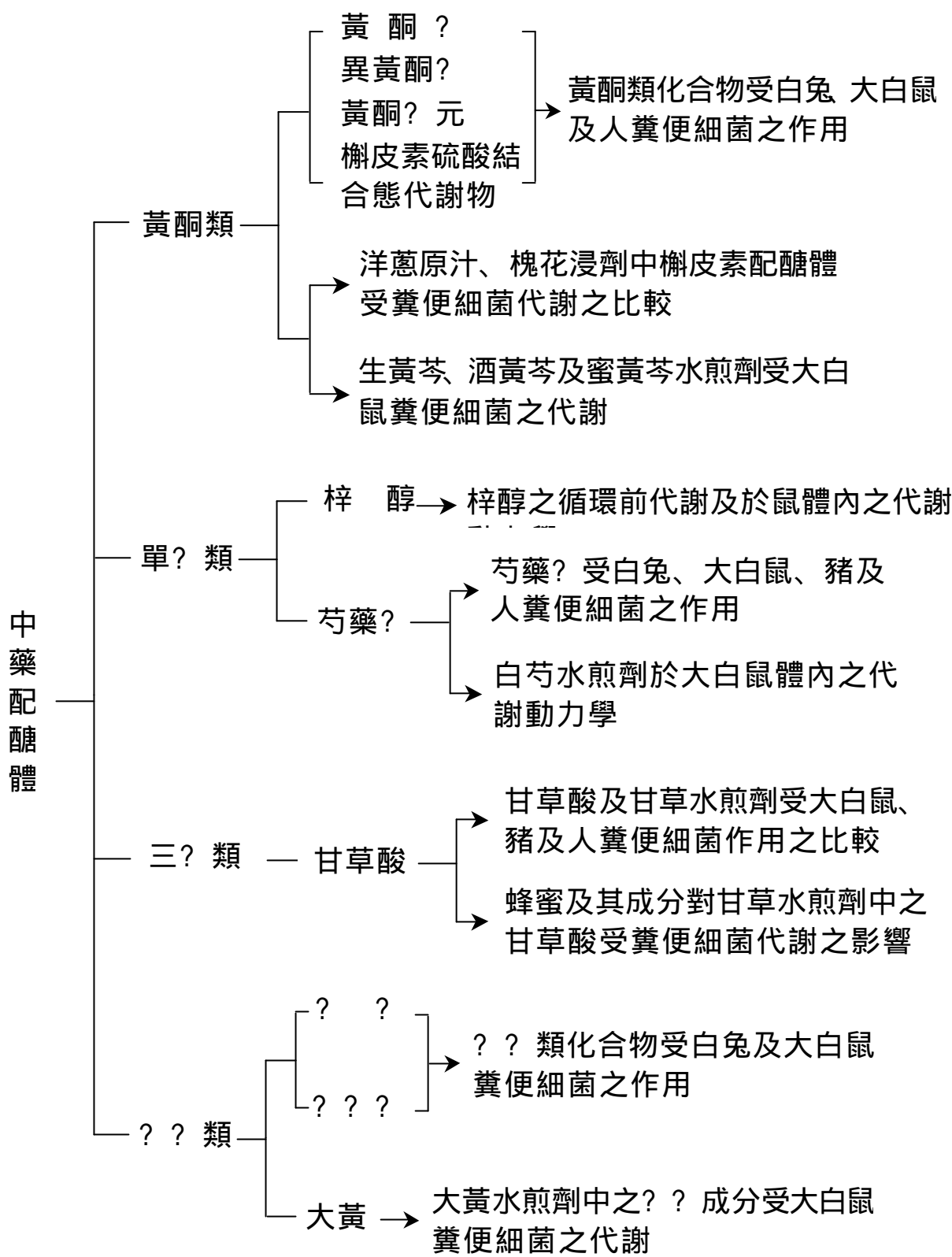
解後產生非醣體的情形。另一方面，觀察不同動物糞便對藥物代謝之異同，尋找與人體腸內菌作用相近之動物模型，以便日後提供動力學及藥理學研究選擇動物模型之參考。

炮製是中藥獨有的製藥技術，其目的為減少藥物之副作用、促進藥物的溶解性、改變藥物的性能、增加和調節藥物的功能。本研究室先前的研究顯示，蜜製化橘紅會增加柚皮？在水煎劑中的溶出，然而卻增加柚皮？元為糞便細菌降解之速率，因而導致柚皮？之體內吸收率顯著降低⁽¹⁴⁾。為研究中草藥炮製前後受腸道菌群代謝之異同，將黃芩藥材與炮製後之蜜黃芩、酒黃芩藥材水煎劑，分別與大白鼠糞便於無氧條件下培養，期望藉此研究釐清炮製之學理基礎，提供臨床應用之參考。

甘草係豆科 (Leguminosae) 植物甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer) 的根或根莖，主成分為甘草酸 (glycyrrhizin)，屬三？類配醣體成分。甘草為普遍使用之中藥，生用可瀉火解毒、潤肺止咳，蜜炙後味甘性溫，具補中益氣，緩急止痛之作用，現今臨床亦常用炙甘草入藥。蜂蜜為中藥炮製常用輔料之一，其所含之主要成分為葡萄糖及果糖，尚含氨基酸、維生素、羥甲基糠醛及微量元素等。本研究為了解純甘草酸與甘草水煎劑中甘草酸受不同種動物糞便作用之異同，以及蜂蜜及其成分（葡萄糖或果糖）對糞便細菌代謝甘草水煎劑中甘草酸之影響。

許多藥品之體內研究顯示，藥物在肝臟代謝，轉化為葡萄糖醛酸化化合物或硫酸結合態代謝物，此代謝物隨膽汁排入腸腔。此類化合物極性偏高且常為解離態，不易直接被吸收，但可能會再一次受到腸道菌群之 β -glucuronidase 水解，釋放出游離藥物，這些藥物可部分或全部被腸壁再吸收，而引起所謂之「腸肝循環」。但過去的研究都偏重在 β -glucuronides，對 sulfates 的研究較少。近年來本研究室發現，黃酮類硫酸結合態代謝物在體內常高於葡萄糖醛酸化化合物，可見硫酸結合態代謝物為黃酮類極重要之代謝物。因此本研究以 quercetin sulfates 作為研究之對象，探究腸內菌是否可水解硫酸結合態代謝物，產生游離態之 quercetin 而供再吸收。此種腸肝循環如果存在，對黃酮類配醣體於體內的滯留及發揮療效的時間上應有極重要的貢獻。

目前在台灣，中藥的臨床使用以傳統水煎劑及濃縮製劑兩劑型為主。此二劑型中所含成分為水溶性較高者，天然配醣體化合物通常水溶性極佳，傳統中藥水煎劑及濃縮製劑中，應有為量頗豐的配醣體化合物。根據藥物吸收的理論，水溶性太高者往往吸收不佳，然而腸道菌對配醣體的代謝，有助於其吸收，因此中藥配醣體成分是一類巧奪天工的天然寶藏，其原型於熱水中溶離，繼而受腸內菌作用產生油溶性之代謝物，其代謝物進而吸收入體內，因此循環前代謝與其療效關係密切，值得探討。



圖一、研究架構

第二章 總 論

第一節 中草藥在腸道的代謝作用

早期有關藥物代謝的研究主要集中於肝臟，但隨著肝外代謝研究、無菌動物以及細菌學技術的迅速發展，有關腸道菌群的代謝作用，特別是針對中草藥活性成分的代謝，日益受到重視。傳統上中草藥多以口服給藥，許多活性成分受到腸道菌代謝，而對其體內命運及藥理活性造成很大的影響。腸道不僅是營養物消化和吸收的器官，而且也是藥物代謝的重要部位。腸道有二種不同類型的藥物代謝方式：一為吸收前腸道菌群的代謝；一為吸收過程中腸粘膜的代謝。

一、腸道菌群之代謝

腸道菌群代謝與肝臟代謝相比，肝臟對藥物兼有分解與結合反應二功能，多數藥物經肝臟代謝後分子量增加、極性增強而易於從體內排除，表現解毒作用；而腸道菌群則幾乎全為分解反應，導致藥物分子量變小、極性降低、脂溶性增強而易被腸壁吸收，往往伴隨有藥效及毒性的增強。腸道菌群對中草藥的代謝不容忽視，因為中藥傳統水煎劑中有許多成分為配醣體化合物。一般配醣體之水溶性佳，脂溶性差，不易由腸壁吸收，但經由腸道菌代謝可水解成脂溶性佳之非醣體，因而以其代謝物非醣體吸收。因此，腸道菌群對藥物的代謝是造成口服給藥與胃腸外給藥兩途徑間，藥物命運及療效不同的主要因素。特別是中藥傳統水煎劑，腸道菌群對其療效扮演極為關鍵的角色。

人體腸道內寄生著大量微生物，約存活有 100 兆細菌構成的腸道菌群。在胃、十二指腸、空腸、迴腸上部細菌較少⁽¹⁵⁾，到達遠端結腸則細菌增多，迴盲瓣以下厭氧菌大增，約 99 % 為厭氧菌。腸道菌群的組成具個體差異，但同一個體內的菌群相當穩定，不同消化道部位的菌數和菌群組成，則有顯著差異。

腸道細菌在其生命活動中產生許多代謝藥物的？⁽¹⁶⁾，細菌種類不同

所產生的？也不同，能催化不同類型的藥物進行代謝反應，如：水解、還原、芳香化、裂解、脫羧、脫氨、脫鹵素及脫烷基等，其中以水解和還原反應最為常見。研究報告顯示，黃酮類配醣體經腸道中細菌水解成？元後方能吸收。因為細菌會製造一些？（例如： α -rhamnosidase、 β -glucosidase 或 endo- β -glucosidase），將配醣體代謝成？元⁽¹⁷⁾（如圖二）。

由腸道菌群所引起的藥物水解，特別是對葡萄糖醛酸結合物的水解，為引起藥物進入腸肝循環的重要因素之一。許多藥物吸收後，在肝臟內轉化為葡萄糖醛酸結合物，此結合物隨膽汁排入腸腔。這類化合物極性很大，不易吸收，但由於腸道菌群的葡萄糖醛酸？？活性很高，能夠將藥物水解釋出游離之？元，此？元可全部或部分再被腸壁吸收，因而造成腸肝循環。具有腸肝循環特性之藥物在腸肝系統中循行，因而延緩藥物自體內排除，使藥物的半衰期及作用時間延長。如毛地黃毒？（digitoxin）的腸肝循環，導致半衰期長達 5-7 天。

許多因素影響腸道菌群對藥物的代謝^(18, 19)，包括宿主因素、宿主環境及菌群本身。

（一）宿主因素：種族的差異、年齡及胃腸道的毛病均會影響菌群的組成及其在腸道的分佈。其中種族的差異是最主要的因素。在不同種屬動物及人之間，腸道菌群的藥物代謝？活性差異極大。蘆薈的活性成分蘆薈素（aloin；barbaloin）在大鼠及小鼠體中無瀉下作用，但在人體卻會引起瀉下作用，經證實是由人體內之 *Eubacterium sp.* 菌株所導致。

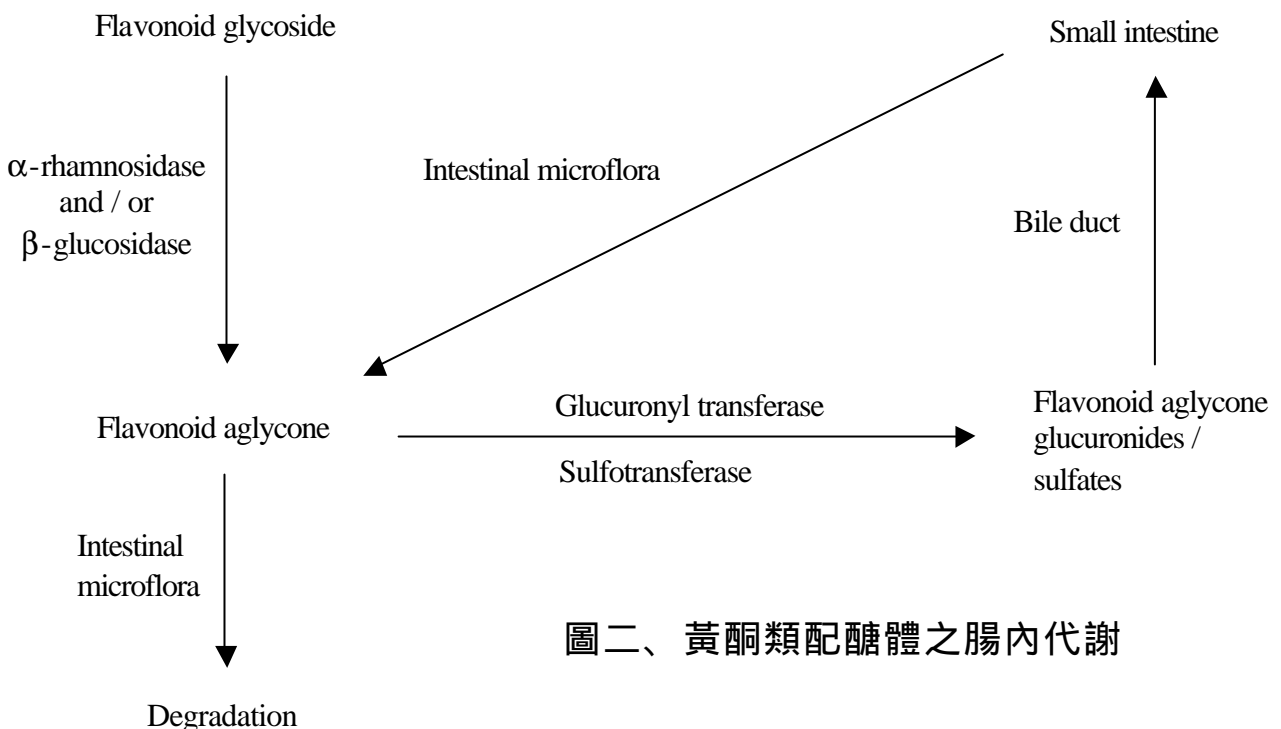
（二）宿主環境：包括飲食、用藥等環境因素：高蛋白飲食會使梭狀芽胞桿菌增加，穀類飲食使糞酵母菌大量繁殖。在宿主腸道下部，細菌是腸道 pH 的重要決定因素。某些藥物的使用，如口服抗菌藥可抑制腸道細菌的生長，進而抑制菌群對藥物的代謝。

（三）細菌因素：包括代謝適應、？抑制及菌群協同等作用。「代謝適應」是指對某種藥物無代謝能力的腸道菌群，經常與該藥物接觸時，被誘導產生代謝該藥物的？，一旦停藥，？即消失。假若某藥物在不改變腸道菌群下，抑制某藥物代謝反應，此種作用是經由抑制代謝？，稱為「？抑制」現象。至於「菌群協同」，是指腸道內多種細菌相互之間的協同作用，決定了藥物代謝反應。

二、腸道粘膜之代謝

腸道粘膜上皮細胞含有豐富的藥物代謝酶，包括葡萄糖醛酸轉移酶、硫酸轉移酶、乙醯轉移酶、兒茶酚氧位甲基轉移酶、酯酶、羥化酶及β-葡萄糖醛酸酶等，其活性以存在於十二指腸和空腸者最高，迴腸、盲腸、結腸較低。口服給藥時，藥物必須通過腸粘膜上皮細胞，才能吸收進入體循環，此過程稱之為藥物之「首渡代謝」(the first-pass metabolism)或「體循環前代謝」(presystemic metabolism)。在首渡代謝的反應中，腸粘膜催化結合反應的能力大於分解反應。結合反應主要是和硫酸、葡萄糖醛酸結合，此代謝具有解毒作用，也降低了原型藥物的生體可用率。中草藥之多酚類活性成分，如黃酮類及類於腸粘膜之代謝非常顯著，進入體循環的幾乎全是其硫酸或葡萄糖醛酸結合態代謝物，原型藥物的生體可用率則極低。具有腸肝循環特性之藥物在腸肝系統中循行，因此硫酸或葡萄糖醛酸結合態代謝物為體外試驗模式探討多酚類藥理活性重要的研究標的。

腸道粘膜對藥物的結合反應具有飽和性，可能導致某些藥物動力學的劑量依賴性及藥物間之交互作用。另外，腸道粘膜之藥物代謝酶有可誘導性，如某些植物的類成分以及烹飪過程中由肉食成分產生的多環芳烴類是其誘導劑。



圖二、黃酮類配醣體之腸內代謝

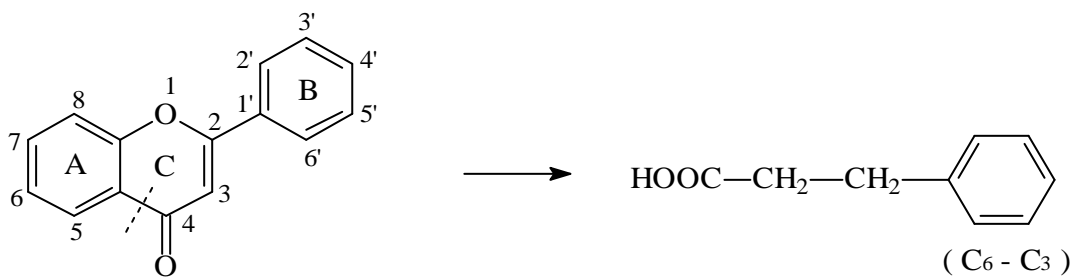
第二節 黃酮類化合物

一、黃酮類化合物之腸道代謝

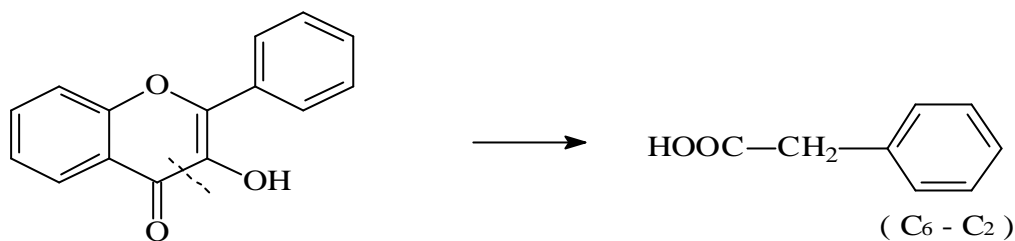
黃酮類化合物是許多中草藥的有效成分，主要以配醣體之型式存在。如槐花的芸香素、黃芩的黃芩素（baicalin）、枳實及枳殼的柚皮素（naringin）和陳皮的橙皮素（hesperidin）等。藥理研究顯示此類化合物具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗腫瘤等活性。黃酮類配醣體不論是 α 型，還是 β 型均可於抵達大腸後，被腸道細菌水解，代謝生成 β 元。糞便研究亦顯示， β 元繼而受腸菌之降解。葛根中的大豆素（daidzin）和葛根素（puerarin）脂溶性不佳，無法直接由腸壁吸收，但大豆素水解後其 β 元（daidzein）之脂溶性佳，方能吸收，然而葛根素為 C-C 配醣體，糞便研究顯示無法水解生成 β 元。若口服芸香素，尿中可測出其 β 元之硫酸及葡萄糖醛酸結合態代謝物以及其 β 元的裂解產物。

腸道菌群對黃酮 β 元之代謝，其因化學結構之不同，可分為以下四種類型：

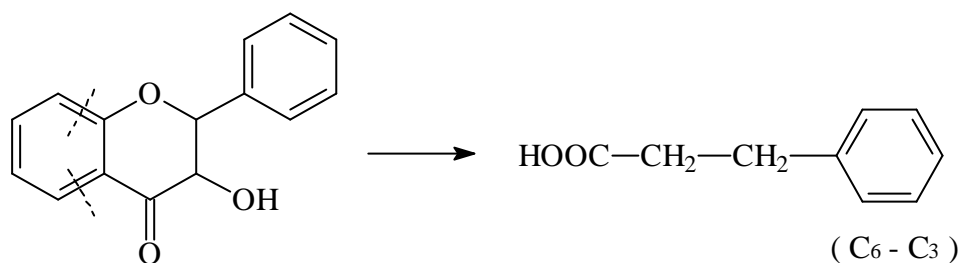
- (a) 開環於 C 環的 C₄ 與 A 環之間，生成 C₆-C₃（苯丙酸）型衍生物
芹菜之芹菜素（apiin），陳皮、青皮、枳實、枳殼等柑桔類中藥之橙皮素、柚皮素、新橙皮素（neohesperidin）及枳橘素（poncirin）等配醣體水解脫去葡萄糖後，其 β 元之降解屬於此類型。



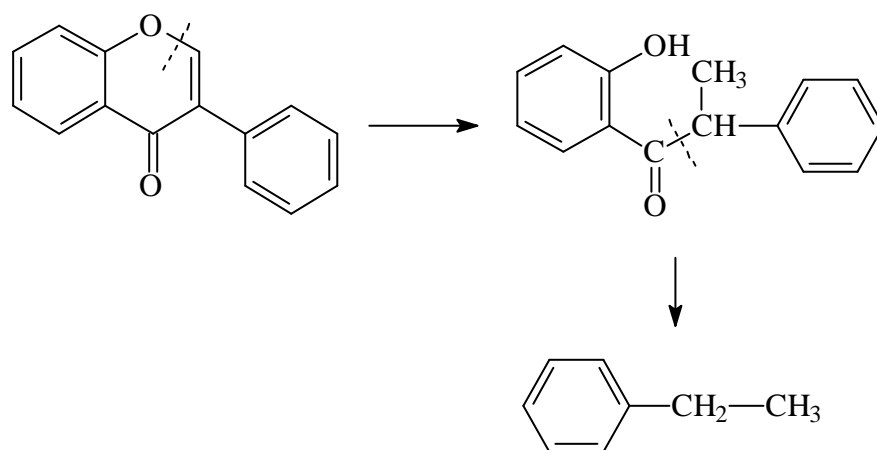
(b) 開環於 C 環的 C₃ 與 C₄ 之間，生成 C₆-C₂ (苯乙酸) 型衍生物
槐花、梧桐葉等之槲皮素的降解屬於此類型。



(c) 開環於 A 環，最後形成 C₆-C₃ (苯丙酸) 型



(d) 開環於 C 環的 C₁ 與 C₂ 之間，生成 C₆-C₂ (乙基苯) 型衍生物



葛根、槐花及山豆根等豆科植物中所含之染木素 (genistein)、大豆
? 元 (daidzein)、苜蓿醇 (formononetin) 等異黃酮的降解屬於此
類型。

二、黃酮類化合物之結構分類、物化性質及其藥理活性

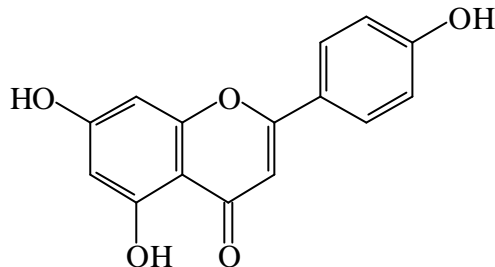
(一) 黃酮類 (Flavones)

1. 芹菜素 (Apigenin) ⁽²⁰⁾

【化學名】

5, 7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one
4', 5, 7-Trihydroxyflavone

【結構式】



【分子式】 $C_{15}H_{10}O_5$

【分子量】 270.24

【物化性質】

黃色針狀結晶(以? 啖再結晶), 熔點為 345~350 , UV λ_{max} (EtOH) 269、340 nm。不溶於水, 微溶於熱乙醇。溶於稀氫氧化鉀溶液中而呈深黃色。

【藥理活性】

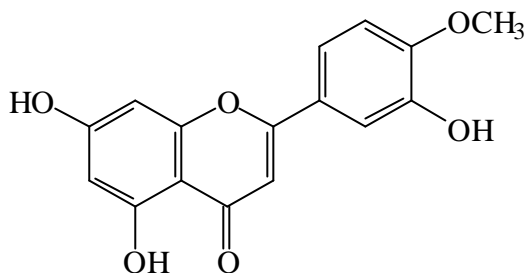
具有抗過敏⁽²¹⁾、抗菌⁽²²⁾、抗氧化⁽²³⁾、抗血小板凝集⁽²⁴⁾及抗焦慮⁽²⁵⁾等作用。此外, 芹菜素可抑制黑色瘤 (melanoma) 之生長及轉移⁽²⁶⁾, 對 FBS (fetal bovine serum) 及 PDGF-BB (platelet derived growth factor-BB) 所誘導的血管平滑肌增生有抑制作用⁽²⁷⁾。亦為一植物雌激素, 可和 estrogen 競爭其 α 及 β 受體⁽²⁸⁾。

2. 香葉木素 (Diosmetin)⁽²⁹⁾

【化學名】

5, 7-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one
3', 5, 7-Trihydroxy-4'-methoxyflavone

【結構式】



【分子式】 $C_{16}H_{12}O_6$

【分子量】 300.26

【物化性質】

Hemimethanolate ($C_{16}H_{12}O_6$ 1/2 CH_3OH)

黃色針狀結晶 (以乙醇/乙酸乙酯再結晶), 熔點為 253~254 ; 亦有報告為較小之黃色針狀結晶(以甲醇再結晶), 熔點為 258-259 。 UV λ_{max} 253、268、345 nm , 溶於甲醇。

【藥理活性】

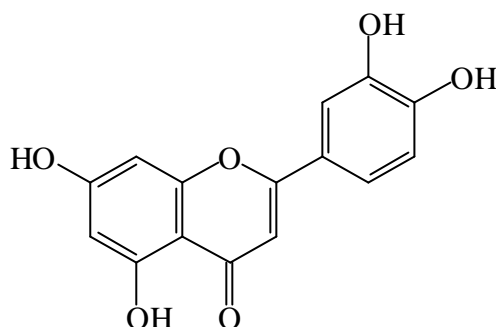
具有抗菌⁽³⁰⁾、抗過敏⁽²¹⁾、抗氧化⁽³¹⁾等活性。在 human neuroblastoma cell 及 small-cell lung carcinoma cell 的研究顯示, 香葉木素可以抑制 3H -dopamine 及 3H -serotonin 之攝入⁽³²⁾。體外試驗中能有效地抑制 *Helicobacter pylori*⁽³³⁾。可有效的抑制人類肝臟中 cytochrome P450 A1 及 B1 之 ethoxyresorufin O-dealkylase (EROD) 的活動⁽³⁴⁾。

3. 木犀草素 (Luteolin)⁽³⁵⁾

【化學名】

2-(3, 4-Dihydroxyphenyl)- 5, 7-dihydroxy -4*H*-1-benzopyran-4-one
3', 4', 5, 7-Tetrahydroxyflavone

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₀O₆

【分子量】 286.24

【物化性質】

黃色針狀結晶 (以乙醇再結晶), 分解點為 328~330 。略溶於水, 可溶於鹼性溶液中而呈黃色溶液。

【藥理活性】

抗病毒⁽³⁶⁾、抗過敏^(21, 37)、可抑制 α -glucosidase 及 α -amylase, 故能有效地抑制因進食以後所引起之高血糖症⁽³⁸⁾及具抗氧化⁽²³⁾等作用。抗癌⁽³⁹⁾方面, 可以抑制人骨髓 leukaemia HL-60 細胞的增生⁽⁴⁰⁾及抑制 topoisomerase I 的催化活性⁽⁴¹⁾。木犀草素亦能抑制 lipoxygenase 及 prostaglandin synthetase, 故可防止多元未飽和脂肪酸轉變成含氧衍生物⁽⁴²⁾。

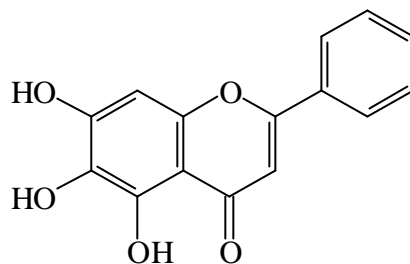
4. 黃芩素 (Baicalein) ⁽⁴³⁾

【化學名】

5, 6, 7-Trihydroxy-2-phenyl-4*H*-1-benzopyran-4-one

5, 6, 7-Trihydroxyflavone

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₀O₅

【分子量】 270.24

【物化性質】

黃色柱狀結晶(以乙醇再結晶), 分解點為 264~265 , UV λ_{\max} (EtOH) 276、324 nm。可溶於乙醇、甲醇、乙醚、丙酮、乙酸乙酯及熱冰醋酸, 略溶於氯仿、硝基苯, 幾乎不溶於水。溶於稀氫氧化鈉呈綠棕色, 溶於濃硫酸呈黃色並顯綠色螢光。遇光、遇熱易被氧化而轉變成? 類衍生物而呈綠色⁽⁴⁴⁾。

【藥理活性】

具有抗病毒⁽⁴⁵⁾、解熱⁽⁴⁶⁾、降壓⁽⁴⁷⁾、抗癌⁽⁴⁸⁻⁵³⁾、防止血栓形成^(54, 55)、抗炎和抗過敏^(37, 56, 57)、捕捉自由基和抗氧化^(58, 59)及降血脂^(60, 61)等作用。

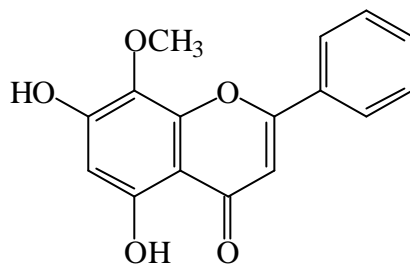
5. 漢黃芩素 (Wogonin) ⁽⁶²⁾

【化學名】

5, 7-Dihydroxy-8-methoxy-2-phenyl-4*H*-1- benzopyran-4-one

5, 7-Dihydroxy-8-methoxyflavone

【結構式】



【分子式】 C₁₆H₁₂O₅

【分子量】 284.26

【物化性質】

黃色針狀結晶，熔點為 203 。UV λ_{\max} 249、278、320 nm。可溶於乙醇、甲醇、丙酮、氯仿、乙酸乙酯及醋酸，微溶於苯及水，不溶於二硫化碳及石油蠟。

【藥理活性】

具有抗病毒⁽⁴⁵⁾、抗癌⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾、防止血栓形成^(54, 55)、抗炎和抗過敏^(56, 57)、捕捉自由基和抗氧化^(58, 59) 及降血脂^(60, 61)等作用。

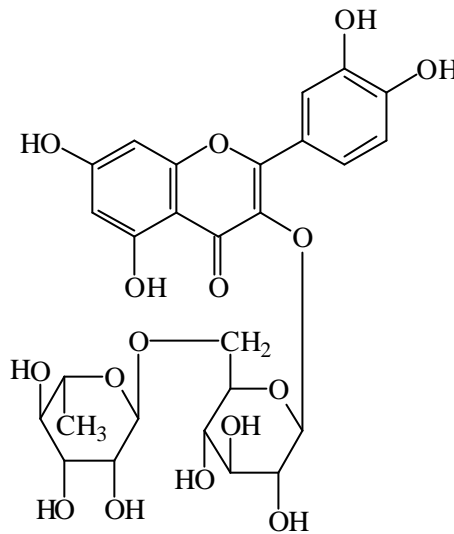
(二) 黃酮醇 (Flavonol)

1. 芸香? (Rutin) ⁽⁶³⁾

【化學名】

3-[[6-O-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one
3, 3', 4', 5, 7-Pentahydroxyflavone-3-rutinoside

【結構式】



【分子式】 $C_{27}H_{30}O_{16}$

【分子量】 610.52

【物化性質】

淡黃色結晶 (以水再結晶), 於日光照射下顏色會逐漸轉深。結晶含有三個結晶水, 於 10 mmHg、110 下加熱 12 小時後可脫去結晶水。在 125 下無結晶水之芸香? 為褐色, 在 195-197 會變得具可塑性, 分解點為 214-215 (伴隨有沸騰)。 $[\alpha]_D^{23} +13.82^\circ$ (EtOH)。每一克芸香? 可溶於 8 升水、大約 200 毫升沸水或 7 毫升沸騰甲醇中; 可溶於? 啖、甲醯胺及鹼性溶液中; 微溶於乙醇、丙酮及乙酸乙酯; 幾不溶於氯仿、二硫化碳、乙醚及苯。以氯化鐵呈色為綠色。

【藥理活性】

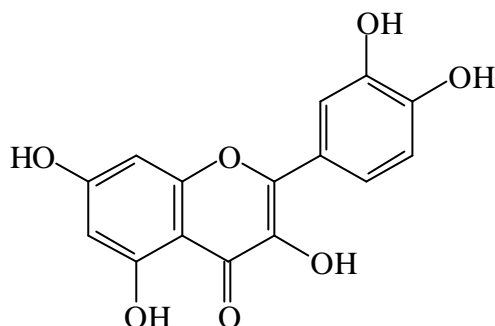
具有抗氧化^(42, 64-67)、抗 DNA 損傷⁽⁶⁸⁾、抗癌^(39, 69, 70)、抗菌^(22, 71)、抗炎^(72, 73)、抗病毒⁽⁷⁴⁾、類維他命 P⁽⁷⁴⁾、抗自由基⁽⁷⁵⁾、抗潰瘍⁽⁷⁶⁾、抗血栓⁽⁷⁷⁾、抗血小板凝集⁽⁷⁸⁾及降低膽固醇⁽⁷⁹⁾ 等作用。

2. 槲皮素 (Quercetin)⁽⁸⁰⁾

【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】 C₁₅H₁₀O₇

【分子量】 302.24

【物化性質】

含二分子水的黃色針狀結晶 (以稀醇再結晶)。於 95-97 °C 時會變成無水狀態之化合物，此化合物之分解點為 314 °C。UV λ_{max} (EtOH) 258、375 nm。每一克槲皮素可溶於 290 毫升絕對酒精或 23 毫升沸騰乙醇中，可溶於冰醋酸；於鹼性溶液中呈現黃色。幾乎不溶於水。醇性溶液嘗起來有苦味。

【藥理活性】

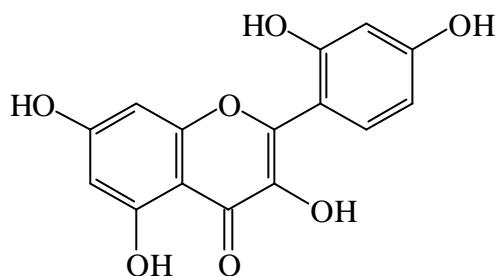
具有抗氧化^(31, 42, 66, 67, 81)、抗腫瘤^(39, 52, 53, 70, 82, 83)、抗發炎、抗過敏^(21, 37, 73)、抗潰瘍^(84, 85)、抗病毒^(36, 86)、誘導^(87, 88)或抑制 P-glycoprotein 的作用⁽⁸⁹⁾、止瀉⁽⁹⁰⁾、抗血小板凝集^(24, 78, 91, 92)、抗血栓形成⁽⁷⁷⁾及抑制 CYP3A4^(93~95)等作用。槲皮素對酵母菌與真菌有抑制作用^(22, 71)，對細菌有抗突變作用⁽⁹⁶⁾。此外，亦可抑制 thyroid peroxidase，故可抑制甲狀腺賀爾蒙的生合成⁽⁹⁷⁾。槲皮素具有抑制 estrone sulfatase 之活性，故可阻斷 estrogen 之合成⁽⁹⁸⁾，亦可和 estrogen 競爭 estrogen receptor⁽²⁸⁾。

3. 桑色素 (Morin) ⁽⁹⁹⁾

【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】 C₁₅H₁₀O₇

【分子量】 302.24

【物化性質】

含有 1 或 2 莫耳結晶水。以絕對酒精再結晶可得無水針狀結晶，分解點為 285-290 。 1 克溶於 4 升水 (20)， 1.06 升沸水。易溶於酒精，微溶於乙醚、醋酸；可溶於鹼性溶液並呈深黃色，暴露於空氣中轉變成棕色。

【藥理活性】

具有抗發炎⁽¹⁰⁰⁾、抑制 phosphatidylinositolphosphate kinase 活性⁽¹⁰¹⁾、抑制平滑肌收縮⁽¹⁰²⁾、抑制 CYP3A4^(93, 94)及誘導 P-glycoprotein^(87, 88)等作用。此外，亦有抗氧化^(42, 81)活性，在 100 μM 的濃度下，可以有效的抑制 LDL 氧化⁽¹⁰³⁾。

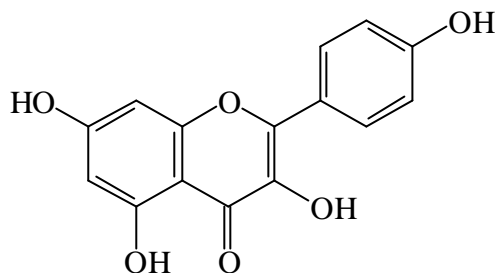
4. 山奈酚 (Kaempferol) ⁽¹⁰⁴⁾

【化學名】

3, 5, 7-Trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one

3, 4', 5, 7-Tetrahydroxyflavone

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₀O₆

【分子量】 286.24

【物化性質】

黃色針狀結晶，熔點為 276-278 ；亦有報告為淡黃色粉末（以乙醇/水再結晶），熔點為 278-280 （分解點）。UV λ_{\max} 265、365 nm。微溶於水，可溶於熱乙醇、乙醚或鹼性溶液中。

【藥理活性】

具有抗氧化⁽⁴²⁾、抗菌^(71, 105)、抗病毒⁽¹⁰⁶⁾、抗腫瘤⁽⁸³⁾、抗發炎及抗胃潰瘍⁽¹⁰⁷⁾、抑制 CYP3A4⁽⁹⁴⁾及誘導 P-glycoprotein 等作用⁽⁸⁸⁾。山奈酚可抑制 thyroid peroxidase，故可抑制甲狀腺賀爾蒙的生合成⁽⁹⁷⁾，亦可抑制 estrone sulfatase 之活性，阻斷 estrogen 之合成⁽⁹⁸⁾，競爭 estrogen receptor⁽²⁸⁾。此外，對老鼠子宮平滑肌也有弛緩作用⁽¹⁰⁸⁾。

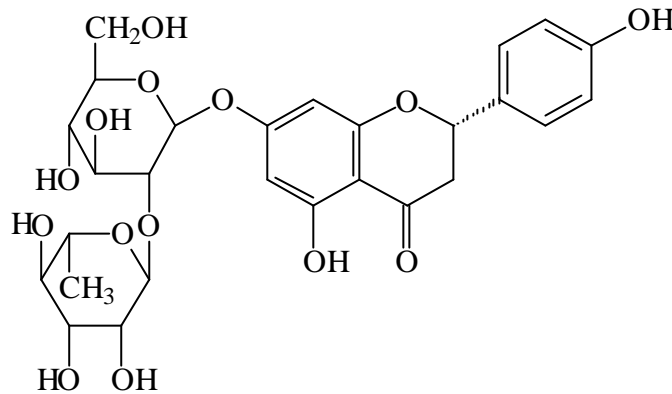
(三) 二氫黃酮類 (Flavanones)

1. 柚皮? (Naringin) ⁽¹⁰⁹⁾

【化學名】

7-[[2-O-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-2,3-dihydro-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one
4', 5, 7-Trihydroxyflavanone 7-rhamnoglucoside

【結構式】



【分子式】 $C_{27}H_{32}O_{14}$

【分子量】 580.53

【物化性質】

當以水再結晶時，會含 6-8 莫耳水，熔點為 ~ 83 。於 110 乾燥至恆重時，會含有 2 莫耳水，熔點為 171 。 $[\alpha]_D^{19} -82^\circ$ (EtOH)。在 40 下，1 克溶於 1 升的水；在 75 下，1 克溶於 10 毫升的水。可溶於丙酮、乙醇、溫醋酸。

【藥理活性】

具有抗氧化^(110~112)、抗胃潰瘍⁽¹¹³⁾及降低血漿及肝中之膽固醇^(79, 114)等作用。柚皮? 對酵母菌與真菌有抑制作用⁽⁷¹⁾，對細菌有抗突變作用^(96, 115)。此外，亦可抑制 thyroid peroxidase，故可抑制甲狀腺賀爾蒙的合成⁽⁹⁷⁾。

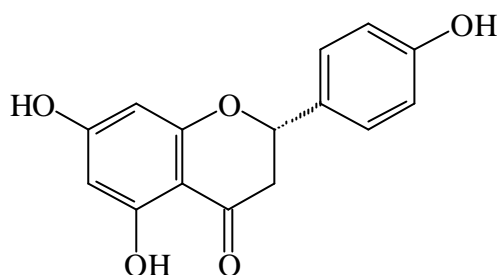
2. 柚皮? 元 (Naringenin) ⁽¹¹⁶⁾

【化學名】

2, 3-Dihydro-5, 7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one

4', 5, 7-Trihydroxyflavanone

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₂O₅

【分子量】 272.25

【物化性質】

針狀結晶 (以稀醇再結晶), 熔點為 251 , UV λ_{\max} 226、 292 nm。可溶於乙醇、乙醚及苯 ; 幾不溶於水。

【藥理活性】

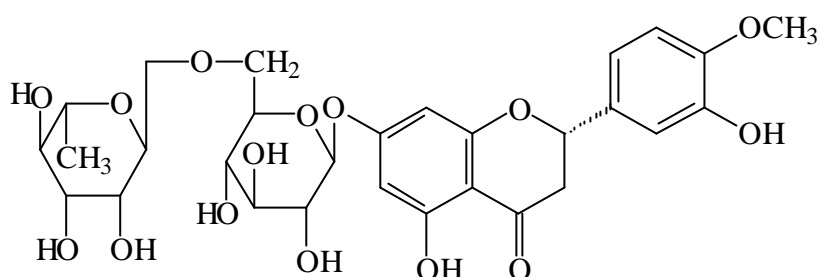
柚皮? 元具有抑制 estrone sulfatase 之活性, 可阻斷 estrogen 之合成⁽⁹⁸⁾, 亦抑制 estrone 及 estradiol 的 glucuronidation⁽¹¹⁷⁾, 因此可抑制乳房腫瘤細胞增生及延緩發生^(52, 53)。體外試驗研究指出, 柚皮? 元能有效地抑制 *Helicobacter pylori*⁽³³⁾, 對肝臟 CYP3A4 酵素具有頗強之抑制作用^(93, 95)。此外, 亦可抑制 thyroid peroxidase, 故可抑制甲狀腺賀爾蒙的生合成⁽⁹⁷⁾。柚皮? 元亦具有抗氧化^(67, 118)、抗胃潰瘍⁽¹¹⁹⁾、抑制血小板凝集^(24, 120)及抑制平滑肌收縮⁽¹⁰²⁾等作用。

3. 橙皮? (Hesperidin)⁽¹²¹⁾

【化學名】

(2S)-7-[[6-O-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-
-2,3-dihydro-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4H-1-benzop
yran-4-one
Hesperetin 7-rhamnoglucoside

【結構式】



【分子式】 $C_{28}H_{34}O_{15}$

【分子量】 610.56

【物化性質】

在 pH 6-7 利用沉澱可得樹突針狀之結晶，熔點為 258-262 $^{\circ}$ 。[α]_D²⁰ -76 $^{\circ}$ (c = 2 in pyridine)。1 克溶於 50 升水，在 60 $^{\circ}$ 下可溶於甲醯胺、二甲基甲醯胺。微溶於甲醇、熱冰醋酸，幾不溶於丙酮、苯、氯仿。易溶於稀鹼、? 啖。

【藥理活性】

體外試驗中證實具有抗發炎、抗過敏的作用，可以抑制 prostaglandin E2 和 thromboxane 之合成^(122, 123)。在抗癌方面，不僅可以減少癌症發生的機率，對於癌細胞增生有明顯之抑制作用^(124~127)。橙皮? 亦具有增加血液中 HDL 和降低 LDL、total lipid 和 triglyceride 之作用⁽¹²⁸⁾，並有抗氧化^(118, 129, 130)、抗高血壓、利尿⁽¹³¹⁾及對細菌有抗突變⁽⁹⁶⁾等作用。

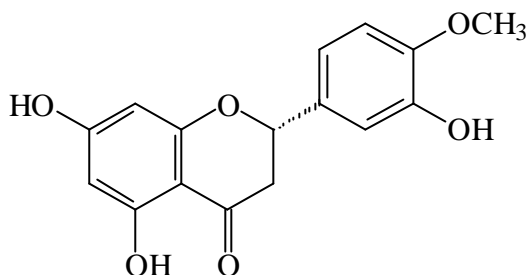
4. 橙皮? 元 (Hesperetin) ⁽¹³²⁾

【化學名】

(2S)-2, 3-Dihydro-5, 7-dihydroxy-2- (3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one

3', 5, 7-Trihydroxy-4'-methoxyflavanone

【結構式】



【分子式】 C₁₆H₁₄O₆

【分子量】 302.28

【物化性質】

稜柱狀結晶 (自乙醇再結晶) , 熔點為 226-228 。 易溶於酒精 , 微溶於水、氯仿、苯。可溶於稀鹼。

【藥理活性】

體外試驗中能有效地抑制 *Helicobacter pylori*⁽³³⁾。抗癌方面, 可以抑制乳癌細胞的增生和腫瘤細胞的變性^(52, 53, 127, 133)。另外具有抗氧化^(67, 118)、抗病毒⁽⁸⁶⁾及降低膽固醇⁽¹³⁴⁾等活性。

此外, 橙皮? 元可抑制老鼠肝臟 estrone 及 estradiol 的 glucuronidation⁽¹¹⁷⁾及抑制人類肝臟中之 cytochrome P450 A1 及 B1⁽³⁴⁾。

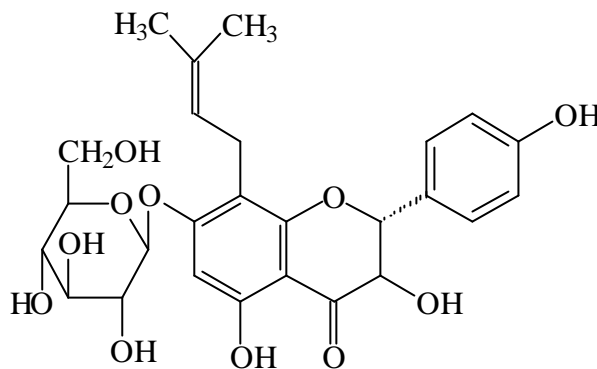
(四) 二氫黃酮醇類 (Flavanonol)

1. 黃柏素-7-葡萄糖? (Phellamurin) ^(135, 136)

【化學名】

3, 4', 5, 7-Tetrahydroxy-8-isoprenylflavanone-7-glucoside

【結構式】



【分子式】 $C_{26}H_{30}O_{11} \cdot H_2O$

【分子量】 536

【物化性質】

熔點為 204-205 ， UV λ_{max} (MeOH) 217、 290、 345 nm。 極易溶於二甲亞? ，可溶於酒精、丙酮，加熱可溶於水。

【藥理活性】

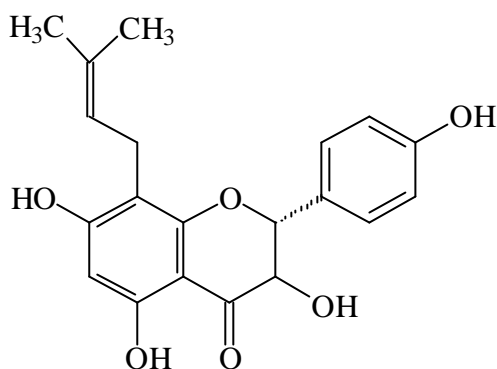
體外試驗結果顯示，黃柏素-7-葡萄糖? 對 EMLP 與 cytochalasin B 所引發的中性白血球過氧化物生成有明顯之抑制作用。對 LPS 與 INF- γ 所引發 TNF- α 之釋放有促進作用⁽¹³⁷⁾，亦具有抗癌作用⁽¹³⁸⁾。

2. 黃柏素 (Neophellamuretina) ^(135, 136)

【化學名】

3, 4', 5, 7-Tetrahydroxy-8-isoprenylflavanone

【結構式】



【分子式】 $C_{20}H_{18}O_5 \cdot H_2O$

【分子量】 356

【物化性質】

熔點為 190-191 °C，UV λ_{max} (MeOH) 227、296、340 nm。易溶於二甲亞砜、乙醇，加熱可溶於水。

(五) 異黃酮類 (Isoflavones)

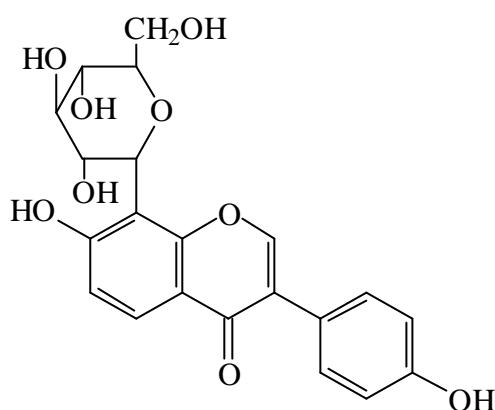
1. 葛根素 (Puerarin)⁽¹³⁹⁾

【化學名】

8-β-D-Glucopyranosyl-7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one

7, 4'-Dihydroxyisoflavone-8-C-glucoside

【結構式】



【分子式】 C₂₁H₂₀O₉

【分子量】 416.37

【物化性質】

白色針狀晶，熔點 186-187 °C， $[\alpha]_D^{21} +18.14^\circ$ (c = 1 in methanol)，
UV λ_{max} 254 nm。

【藥理活性】

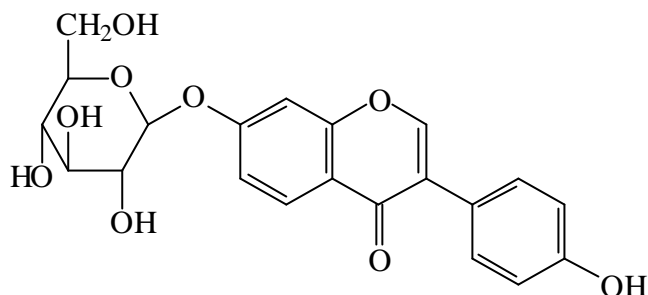
對心肌缺血再灌流有保護作用⁽¹⁴⁰⁾、抗高血壓作用⁽¹⁴¹⁾、β-受體阻斷作用⁽¹⁴²⁾、抗心律不整⁽¹⁴³⁾、促進腦循環⁽¹⁴⁴⁾、抗血小板凝集⁽¹⁴⁵⁾及降血糖⁽¹⁴⁶⁾等作用。葛根素亦可增加眼球脈絡脈血流，可用來治療 AMD (age-related macular degeneration)⁽¹⁴⁷⁾。

2. 大豆? (Daidzin) ⁽¹⁴⁸⁾

【化學名】

7-*O*-β-D-Glucopyranosyl-3-(4-hydroxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one
4'-Hydroisoflavone-7-glucoside

【結構式】



【分子式】 C₂₁H₂₀O₉

【分子量】 416.37

【物化性質】

大豆? 為無色針狀晶(以水再結晶), 分解點為 234-236 。 UV λ_{\max} 254 nm, $[\alpha]_D^{20}$ -36.4° (0.02*N* NaOH)。可溶於水、乙醇水溶液。

【藥理活性】

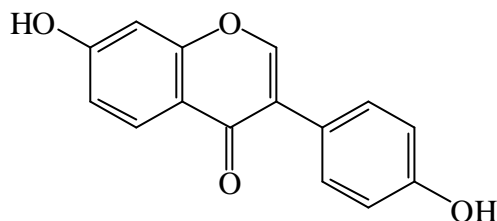
大豆? 具有解酒^(149, 150)作用, 對已切除卵巢之老鼠, 可預防骨質的流失⁽¹⁵¹⁾。

3. 大豆? 元 (Daidzein) ⁽¹⁵²⁾

【化學名】

7-Hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one
4', 7-Dihydroxyisoflavone

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₀O₄

【分子量】 254.24

【物化性質】

大豆? 元為淡黃色柱狀晶 (以稀乙醇再結晶), 分解點為 315-323 ,
UV λ_{\max} 250 nm。可溶於乙醇、乙醚。

【藥理活性】

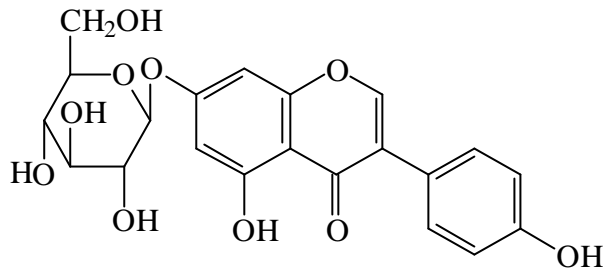
大豆? 元可抑制 α -glucosidase 及 α -amylase, 故能有效地抑制因進食以後所引起之高血糖症⁽³⁸⁾。此外, 亦具有抗高血壓⁽¹⁴¹⁾、降血脂⁽¹⁵³⁾、抗腫瘤^(127, 154, 155)、增強免疫功能⁽¹⁵⁶⁾、抗氧化^(157, 158)及對離體大鼠腸道有明顯解痙⁽¹⁵⁹⁾等作用。

4. 染料木? (Genistin)⁽¹⁶⁰⁾

【化學名】

Genistein-7-O- β -D-glucoside

【結構式】



【分子式】 $C_{21}H_{20}O_{10}$

【分子量】 432

【物化性質】

淡黃色片狀結晶 (以 80%乙醇再結晶), 熔點為 256 。 $[\alpha]_D^{21} - 28^\circ$ ($c = 0.6$ in 0.02N NaOH)。 UV λ_{max} (85% EtOH) 262.5 nm。 不溶於冷水, 微溶於熱水、熱乙醇、熱甲醇; 可溶於熱 80%乙醇、熱 80%甲醇、熱丙酮、? 啖。

【藥理活性】

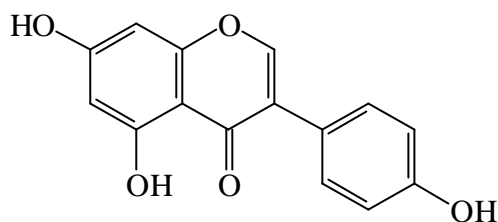
染料木? 對已切除卵巢之老鼠, 可預防骨質的流失⁽¹⁵⁹⁾。亦具有抗腫瘤⁽¹⁶¹⁾之作用。

5. 染料木素 (Genistein) ⁽¹⁶⁰⁾

【化學名】

5, 7-Dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-4-one
4', 5, 7-Trihydroxyisoflavone

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₀O₅

【分子量】 270.24

【物化性質】

長方形或六面桿狀結晶 (以 60%乙醇再結晶) ; 樹枝狀結晶 (以乙醚再結晶) 。熔點為 297~298 。UV λ_{\max} 262.5 nm。溶於一般有機溶媒，不溶於水，於鹼性下溶液呈黃色。

【藥理活性】

具有降血脂⁽¹⁵³⁾、抗腫瘤^(52, 53, 83, 127, 116)及抗氧化^(157, 158)等作用。染料木素亦為一植物雌激素，可和 estrogen 競爭其 α 及 β 受體⁽²⁸⁾。

第三節 萜類化合物

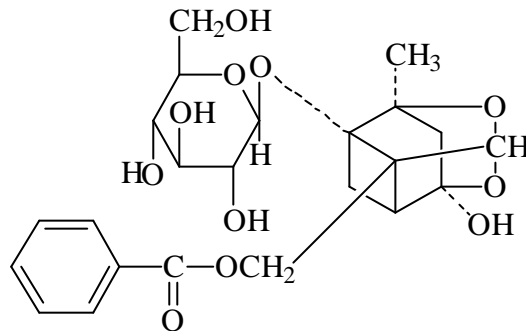
一、單萜氧化物 (Monoterpenoid oxides)

1. 芍藥素 (Paeoniflorin)⁽¹⁶³⁾

【化學名】

5b-[(Benzoyloxy) methyl] tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-2, 5-methano-1H-3, 4dioxacyclobuta [cd] pentalen-1a (2H)-yl-β-D-glucopyranoside

【結構式】



【分子式】 C₂₃H₂₈O₁₁

【分子量】 480.45

【物化性質】

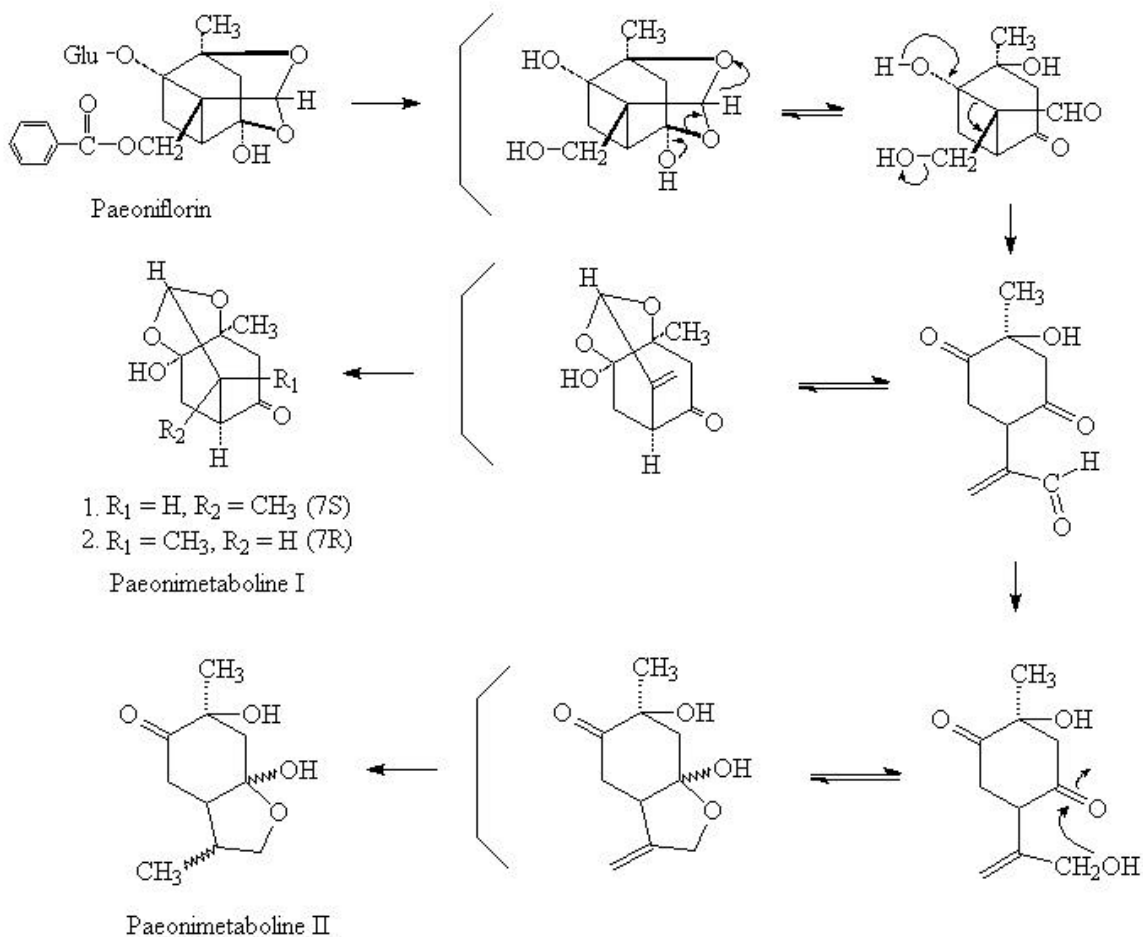
吸濕性無定型粉末，熔點為 196 °。 [α]_D¹⁶ - 12.8° (c = 4.6 in methanol),
UV λ_{max} (EtOH) 230 nm。

【藥理活性】

具有止痛⁽¹⁶⁴⁾、抗炎和抗過敏⁽¹⁶⁵⁾、肌肉鬆弛⁽¹⁶⁶⁾等作用。芍藥素可增加葡萄糖的利用以降低血糖⁽¹⁶⁷⁾；其抗低血壓⁽¹⁶⁸⁾作用是經由活化 adenosine A-1 受體⁽¹⁶⁹⁾而增加 PKC (protein kinase C) 及葡萄糖運輸 (glucose transporter ; GLUT 4) 的轉移 (translocation)；其抗血栓⁽¹⁷⁰⁾之作用可能涉及抑制花生四烯酸 (arachidonic acid) 之代謝、增加 t-PA (tissue-type plasminogen activator) 活性及預防自由基之保護作用。

【代謝途徑】

研究顯示，芍藥？口服後之生體可用率極低，其原因主要是在胃腸道內發生了結構轉化。結構轉化與許多因素有關，主要可能是 pH 值及腸道細菌之作用。芍藥？在鹼性環境中不穩定，pH > 8 時開始破壞，pH 10 時破壞 60 % 以上。在腸液中一定量的芍藥？會被破壞。同時，腸道中占腸道菌群 99 % 的厭氧菌對芍藥？的結構轉化和藥效也呈現一定的作用。芍藥？首先在腸道細菌產生的β-葡萄糖？及酯？的催化下水解脫去葡萄糖及苯甲醯基，生成芍藥？？元，再經過開裂、閉環反應（如圖三），其中芍藥代謝素 I (paeonimetabolin I) 為主要代謝物^(12, 13)。研究發現該代謝物對遺傳性癲癇小鼠的中樞性痙攣比芍藥？具更強的拮抗作用。



圖三、芍藥？的代謝過程

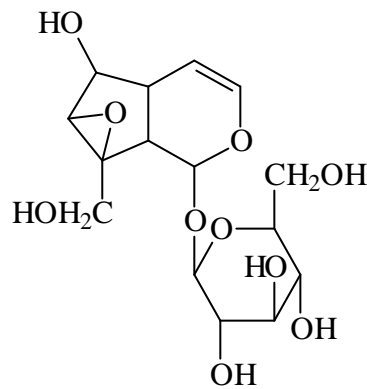
二、環烯醚萜類 (Iridoids)

1. 梓醇 (Catalpol)⁽⁸⁾

【化學名】

1a, 1b, 2, 5a, 6, 6a-Hexahydro-6-hydroxy-1a-(hydroxymethyl)-oxireno[4, 5] cyclopenta [1, 2-c] pyran-2-yl-β-D-glucopyranoside

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₂₂O₁₀

【分子量】 362.45

【物化性質】

熔點為 207~209 (分解點)。[α]_D²² - 122° (稀乙醇)。

【藥理活性】

具有利尿、瀉下⁽⁸⁾、抗痙攣⁽⁹⁾及抗菌^(10, 11)等作用。

三、五環三萜類 (Triterpenes)

1. 甘草酸 (Glycyrrhizin, GZ) ⁽¹⁷¹⁾

【化學名】

(3 β , 20 β)-20-Carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3-yl 2-O- β -D-glucopyranuronosyl- α -D-glucopyranosiduronic acid
Glycyrrhizic acid; glycyrrhizinic acid; glycyrrhetic acid glycoside

【分子式】 C₄₂H₆₂O₁₆

【分子量】 822.93

【物化性質】

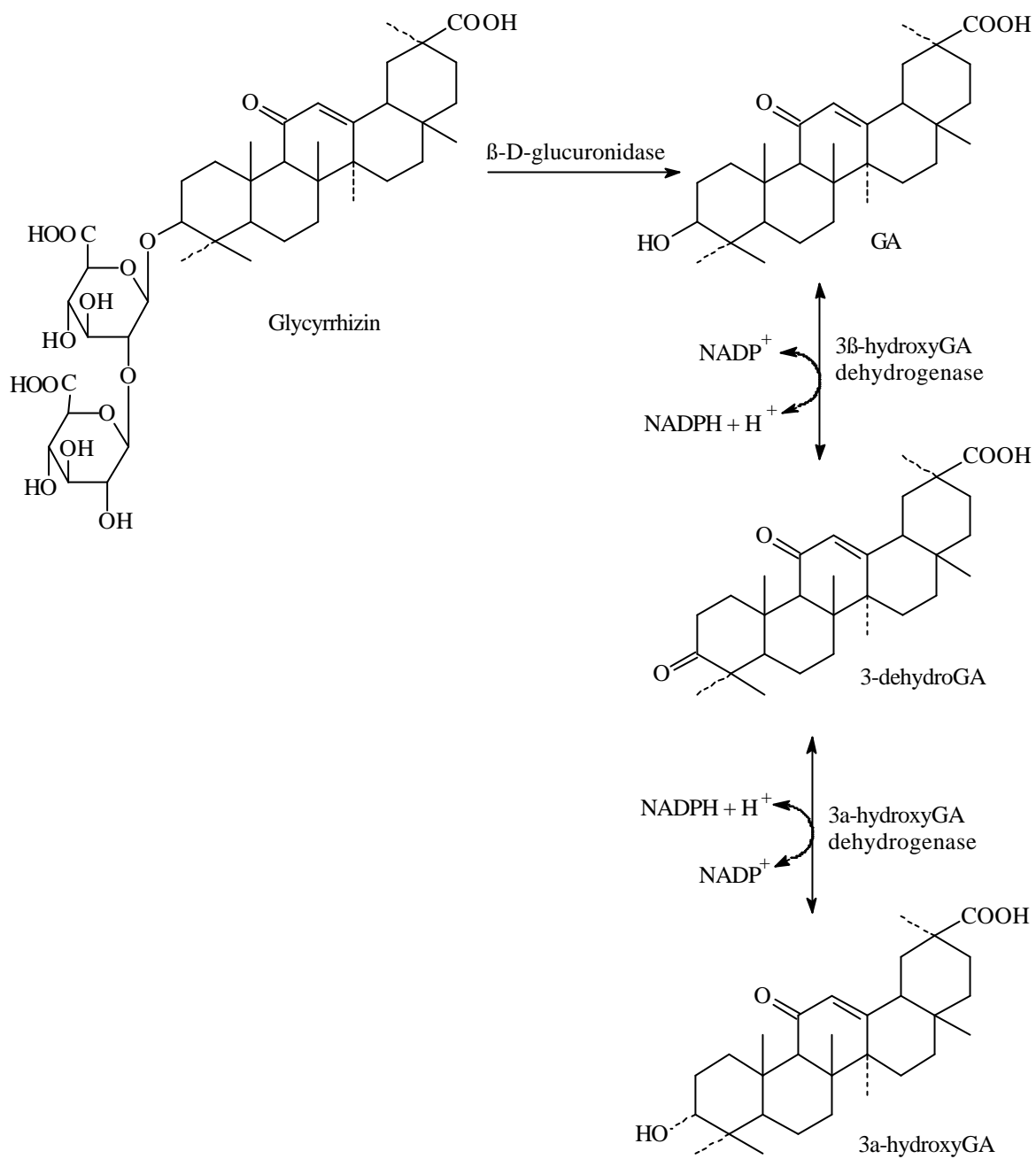
針狀結晶 (經冰醋酸再結晶), 熔點為 220 °。[α]_D¹⁷ + 46.2° (c = 1.5 in ethanol), UV λ_{max} 248 nm。易溶於熱水, 乙醇; 不溶於乙醚。

【藥理活性】

具有抗病毒^(172~174)、抗腫瘤⁽¹⁷⁵⁾、抗發炎^(176, 177)、免疫調節^(178, 179)、皮質激素樣作用^(180, 181)及保肝^(182, 183)等作用。此外, 在「嚴重急性呼吸道症候群」(SARS) 病毒複製週期的早期, 甘草酸能抑制此病毒的吸附及進入⁽¹⁷⁴⁾。

【代謝途徑】

甘草酸 (GZ) 是甘草的活性成分, 為一分子 18- β -甘草次酸 (18- β -glycyrrhetic acid, GA) 與二分子葡萄糖醛酸所形成的, 屬於極性較大之分子, 口服後甘草酸本身在小腸吸收不佳, 而腸道微生物會將 GZ 水解為 GA。GA 的抗發炎活性為 GZ 的 10 – 50 倍, 為 GZ 導致 "aldosteronism" 副作用的主要原因。GA 在 3 β -羥基固醇脫氫酶 (3 β -hydroxyGA dehydrogenase) 的催化下, 生成 3-dehydroGA, 最後在 3 α -羥基甘草次酸脫氫酶 (3 α -hydroxyGA dehydrogenase) 作用下, 生成 3 α -hydroxyGA, 如圖四所示^(184, 185)。



圖四、甘草酸的代謝過程

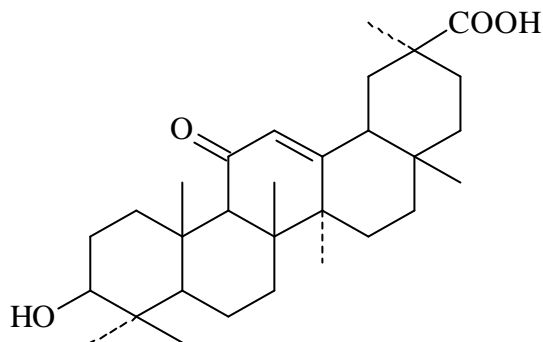
2. 甘草次酸 (Glycyrrhetic acid, GA) ⁽¹⁸⁶⁾

【化學名】

3-Hydroxy-11-oxo-(3 β , 20 β)-olean-12-en-29-oic acid

Glycyrrhetic acid

【結構式】



【分子式】 C₃₀H₄₆O₄

【分子量】 470.64

【物化性質】

針狀結晶(以乙醇/石油醚再結晶), 熔點為 297~298 °。[α]_D²¹ + 36.0°
(氯仿)。易溶於氯仿, 溶於乙醇、醋酸, 不溶於石油醚。

【藥理活性】

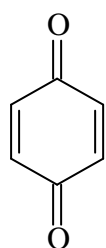
具有降血脂⁽¹⁸⁷⁾、抗腫瘤⁽¹⁸⁸⁾、抗發炎⁽¹⁸⁹⁾、免疫調節^(190, 191)、皮質激素樣作用⁽¹⁸¹⁾及保肝⁽¹⁹²⁾等作用。

第四節 醌類化合物

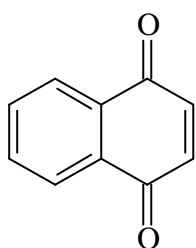
醌類化合物包括醌類或容易轉變為具有醌類性質的化合物，以及在生物合成方面與醌類有密切聯繫的化合物。

醌類化合物基本上具有 $\alpha\beta-\alpha'\beta'$ 不飽和酮的結構，當其分子中再連接OH、 OCH_3 等助色團後，多呈現黃、紅、紫等顏色，故常作為動植物、微生物的色素而存在於天然物中。有的在生物體內的氧化還原反應過程中負責重要的傳遞電子的作用，不少還有抗菌或抗癌活性。在許多重要的中藥及生藥中，如大黃、番瀉葉、蘆薈、何首烏及虎杖等都含有醌類成分。

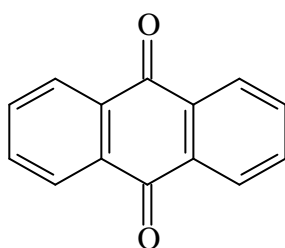
醌類依其化學結構可分為下列四類：一、苯醌類 (benzoquinones)，單環。二、萘醌類 (naphthoquinones)，雙環。三、蒽醌類 (anthraquinones)，三環。四、菲醌類 (phenanthraquinones)。



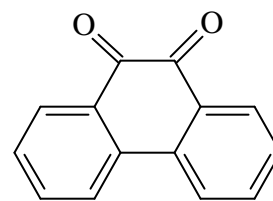
苯醌類



萘醌類



蒽醌類



菲醌類

大黃為蓼科 (Polygonaceae) 植物掌葉大黃 (*Rheum palmatum*) 之根或根莖。大黃所含之醌類成分，如蘆薈大黃素、大黃酚、大黃素、大黃酸及其配醣體，如番瀉甲、番瀉乙等。其功能為下腸胃積滯，瀉血分實熱，下瘀血，行水。效用為治宿食停滯、下痢、瘀血、經閉、水腫、濕熱、發黃等⁽¹⁹³⁾。服用少量為健胃劑及腸收斂劑，常用於消化不良、水瀉；較大量則為瀉下劑，瀉後即呈收斂作用，適用於臨時性便秘。此外更重要的是，近年來藥理研究發現，大黃及其成分具抗菌、抗真菌、抗病毒^(194, 195)、抗腫瘤⁽¹⁹⁶⁾、抗炎^(197, 198)等優越生物活性。

一、?? 類 (Anthraquinone)

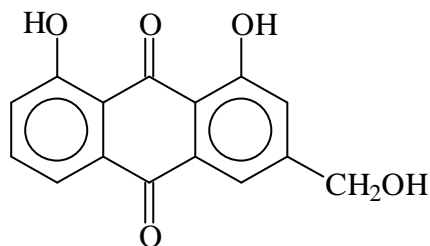
1. 蘆薈大黃素 (Aloe-emodin)⁽¹⁹⁹⁾

【化學名】

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

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

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₀O₅

【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⁽²⁰⁰⁾、抗癌^(201~203)、抗高血壓⁽²⁰⁴⁾及瀉下⁽²⁰⁵⁾等作用。蘆薈大黃素亦能有效地抑制 *Helicobacter pylori* 的 arylamine N-acetyltransferase⁽²⁰⁶⁾。

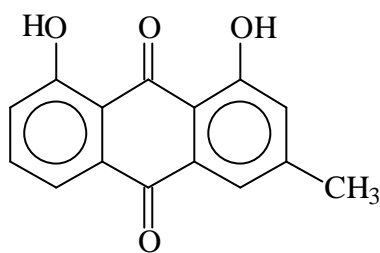
2. 大黃酚 (Chrysophanol) ⁽²⁰⁷⁾

【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 λ_{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 ⁽²⁰⁰⁾、瀉下 ⁽²⁰⁵⁾、抗誘變 ⁽²⁰⁸⁾ 及抗癌 ⁽²⁰⁹⁾ 等活性。

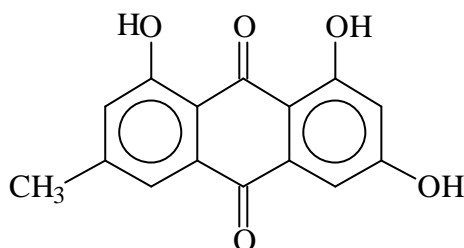
3. 大黃素 (Emodin) ⁽²¹⁰⁾

【化學名】

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

1, 3, 8-Trihydroxy-6-methylanthraquinone

【結構式】



【分子式】 C₁₅H₁₀O₅

【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 λ_{\max} (EtOH) 222、 252、 265、 289、 437 nm。不溶於水, 溶於乙醇。

【藥理活性】

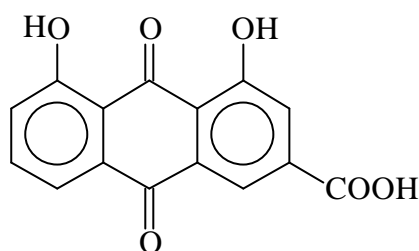
大黃素有抑制脂肪酸合成⁽²¹¹⁾之作用, 故可使脂肪減少⁽²¹¹⁾。大黃素與人體之 estrogen 接受體有親和力, 為植物雌激素⁽²¹²⁾, 亦為 casein kinase II 選擇性抑制劑⁽²¹³⁾。大黃素之抗潰瘍⁽¹⁹⁷⁾活性係因能有效地抑制 *Helicobacter pylori* 的 arylamine N-acetyltransferase⁽²¹⁴⁾。此外它還具有抗癌^(201, 209, 215)、緩瀉^(205, 216)、抗發炎^(197, 198)、保肝⁽²¹⁷⁾、免疫抑制⁽²¹⁸⁾、血管擴張⁽²¹⁹⁾及抗菌⁽²²⁰⁾等作用。

4. 大黃酸 (Rhein) ⁽²²¹⁾

【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 ， UV λ_{\max} (MeOH) 229、258、435 nm。不溶於水，可溶於鹼性溶液、吡啶，微溶於醇、苯、氯仿、乙醚及石油醚。

【藥理活性】

具有抗黴菌⁽²⁰⁰⁾及瀉下⁽²⁰⁵⁾等作用。大黃酸能有效地抑制 *Helicobacter pylori* 的 arylamine N-acetyltransferase⁽²²²⁾，亦能有效地抑制人體骨關節炎滑膜上 interleukin 1 beta (IL-1 beta) 之合成⁽²²³⁾。

二、二??類 (Bianthraquinone)

1. 番瀉? 甲及乙 (Sennosides A & B, SN-A, SN-B) ⁽²²⁴⁾

【化學名】

SN-A

(R*, R*)-5, 5'-Bis(β -D-glucopyranosyloxy)-9, 9', 10, 10'-tetrahydro-4, 4'-dihydroxy-10, 10'-dioxo(9, 9'-bianthracene)-2, 2'-dicarboxylic acid

SN-B

(9R, 9'S)-5, 5'-Bis(β -D-glucopyranosyloxy)-9, 9', 10, 10'-tetrahydro-4, 4'-dihydroxy-10, 10'-dioxo(9, 9'-bianthracene)-2, 2'-dicarboxylic acid

【分子式】 $C_{42}H_{38}O_{20}$

【分子量】 862.72

【物化性質】

SN-A :

長方形黃色片狀結晶(以丙酮再結晶), 分解點為 200~240 , $[\alpha]_D^{20} - 164^\circ$ (c = 0.1 in 60% acetone)。可溶於碳酸氫鈉水溶液, 略溶於甲醇、丙酮及二氧六圓, 不溶於水、苯、乙醚及氯仿。SN-A 在 80 下於碳酸氫鈉溶液中會緩慢的轉變成 SN-B。

SN-B :

淡黃色柱狀結晶(以丙酮再結晶), 分解點為 180~186 , $[\alpha]_D^{20} - 100^\circ$ (c = 0.2 in 70% acetone) UV λ_{max} (0.5% $NaHCO_3$) 270 308 355 nm, 與 SN-A 有相似之溶解度, 但比 SN-A 稍佳。

【藥理活性】

具有瀉下作用⁽²²⁵⁾。

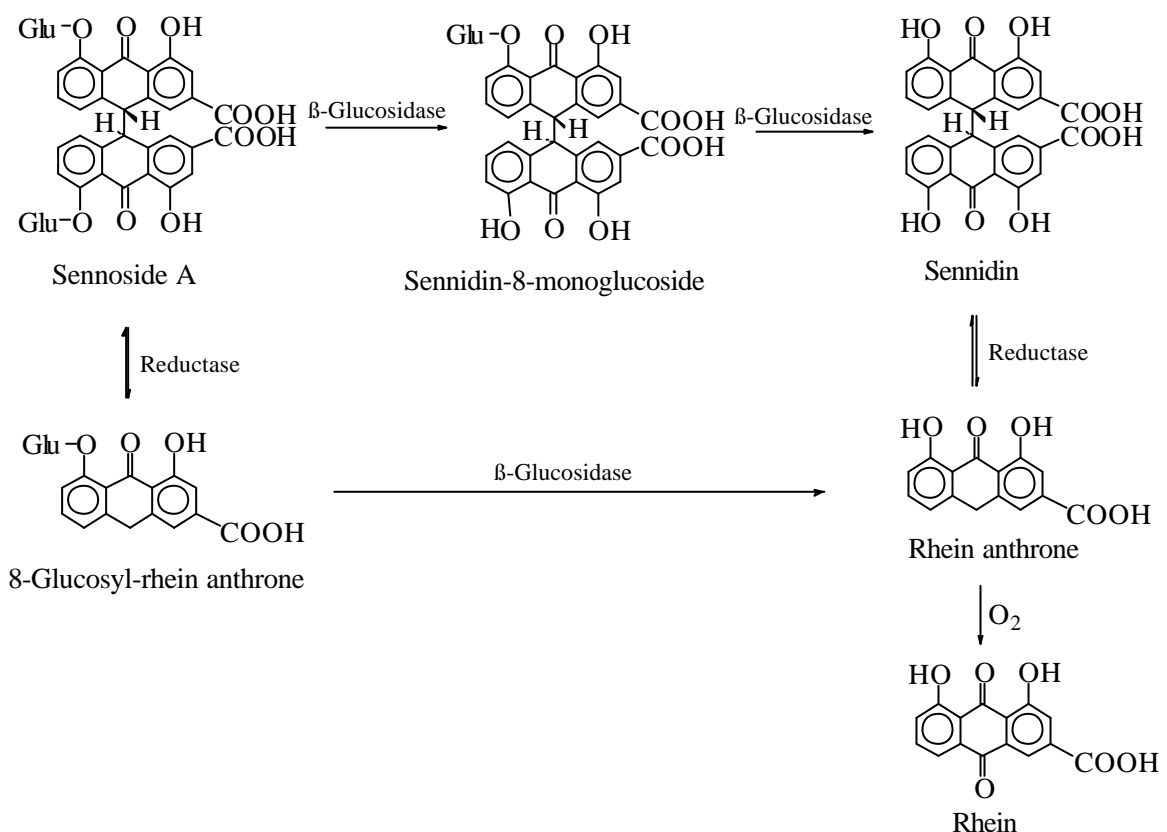
【代謝途徑】

番瀉? 口服後在小腸無法吸收, 進入大腸經腸道菌群水解, 釋放出? 元才出現瀉下作用。SN-A 在鏈球菌等腸內細菌的 β -糖?? 作用下, 生成 8-單葡萄糖番瀉? 甲, 之後又進一步水解, 相繼脫去二分子葡萄糖而形成其? 元(sennidin A), sennidin A 經消化鏈球菌的還原?

催化，產生 C-C 鍵還原裂解反應，生成具瀉下活性的大黃酸？酮(rhein anthrone)。

SN-B 為 SN-A 的立體異構物，其腸內代謝途徑與 SN-A 相同，最終亦生成 rhein anthrone。另一可能的代謝過程為先經還原？催化，產生 C-C 鍵還原裂解反應，再水解脫去葡萄糖生成 rhein anthrone，如圖五所示⁽²²⁶⁾。

Rhein anthrone 在有氧的環境中很不穩定，易被空氣中的氧不可逆的氧化為 rhein，因此 rhein anthrone 僅能在下消化道厭氧條件下生成。由於 rhein anthrone 的不穩定性，難以將其製成藥品直接給藥。因此，番瀉？為天然的前驅藥物，有如賦形物或載體，口服後將活性成分送達大腸而發揮其瀉下作用。這種自然界巧妙的作用方式，與腸道菌群的作用是密不可分的。



圖五、番瀉？的代謝過程