

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告評估表

計畫編號：NSC88-2317-B-039-001

計畫名稱：藥用及保健植物—臺灣金線連之開發與利用

臺灣金線連水粗萃取物的毒理學及藥理學研究(1/3)

一、研究內容與原計畫相符程度說明：

95 % 相符

二、本研究達成預期目標概要：

完成臺灣金線連水粗萃取物的亞急性毒性與生殖毒性的評估。

三、本研究成果之學術參考價值：

雖屬應用研究，但所得到的結果可供進一步功效研究的參考。

四、本研究成果之應用推薦價值：

高

五、本研究成果可申請專利項目之說明：

尚不足以申請專利。

六、本專題研究計畫應再進一步研究之需要性：

本研究計畫為連續性計畫，已完成臺灣金線連水粗萃取物的亞急性毒性與生殖毒性的評估。至於其功效尚代進一步進行。

七、本研究成果發表之建議：

可發表於國內期刊

八、綜評

臺灣金線連為臺灣名貴藥材，若能開發為保健植物，具很高產業效益。本研究安全性評估發現臺灣金線連水粗萃取物在高劑量且長期服用時，對雌鼠腦下垂體及子宮影響較大，餘無甚毒性。本研究建立了臺灣金線連開發為保健植物的基礎。

本實驗由於投藥時間長且劑量高，因此藥材量旁大，所購藥材費用比原預算增加十萬元，約佔總經費一半。所核訂經費額度與所得結果相符。

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

藥用及保健植物—臺灣金線連之開發與利用

臺灣金線連水粗萃取物的毒理學及藥理學研究(1/3)

計畫編號：NSC 88-2317-B-039-001

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：林文川 中國醫藥學院藥理學科

一、中文摘要

本實驗評估臺灣金線連水粗萃取物 (AFE) 連續經口投與 90 天對大鼠的毒性作用。AFE 使用的劑量為每天投與 0.5 g/kg 或 2.0 g/kg。雄性大鼠 2.0 g/kg 組體重減輕。血液學檢查：雌性大鼠 2.0 g/kg 組出現中性球減少情形。血清生化學檢查：雌性大鼠 2.0 g/kg 組的乳酸去氫酵素活性及鈣、磷濃度下降。尿液分析：雄性大鼠 2.0 g/kg 組出現輕微酮尿。臟器重量：雌性大鼠 2.0 g/kg 組的腦下垂體、腎臟、肝臟增重，子宮減重，但並無實質上的病理組織變化。大鼠長期投與 AFE，安全劑量在 0.5 g/kg 以下。

本實驗也進行對於妊娠期和授乳期的母鼠連續投與 AFE 觀察其對新生兒的影響。母鼠從妊娠第 7 天至產後第 28 天，每天投與 AEF 0.5 g/kg、2.0 g/kg。得到下列結果：1) AFE 對母鼠的體重、攝食量沒有影響。2) AFE 對母鼠的分娩、及新生兒的死產數、活產數、出生指數沒有影響。3) AFE 對產後 4 天新生兒的生存指數、及離乳指數沒有影響。4) AFE 對新生兒的體重增加、攝食量沒有影響。5) AFE 對新生兒的自發運動量、學習能力沒有

影響。6) 目測觀察外型 AFE 沒有致畸胎作用。以上結果顯示 AFE 在 2.0 g/kg/day 的劑量對母鼠、胎兒、新生兒沒有影響。

關鍵詞：臺灣金線連、亞急性毒性、生殖試驗

Abstract

The 90-day repeated oral dose toxicity study of a crude aqueous extracts of *Anoectochilus formosanus* Hayata (AFE) was evaluated in rats. AFE was conducted at once-daily doses of 0, 0.5 and 2.0, g/kg. Inhibition of body weight gain was noted in the male group at 2.0 g/kg. In hematology, decreased amount of segmented neutrophil was observed in females of the 2.0 g/kg dose groups. In blood chemistry, a decrease in lactate dehydrogenase activity was observed in females of the 2.0 g/kg dose group. In addition, females given 2.0 g/kg showed a slight decrease in calcium and phosphorus levels. Urinalysis showed a slight increase in ketones in males of the 2.0 g/kg dose group.

Increases in weight of pituitary, liver and kidney in the females of 2.0 g/kg dose group were observed, with no histopathological changes. In conclusion, the toxicological no-observed levels in rats were thought to be 0.5 g/kg or below.

AFE was administered orally to female rats at daily dose levels of 0, 0.5 and 2.0 g/kg from day 7 of gestation to postpartum day 28. Results obtained were as follows: 1) AFE did not affect the body weight gains, food intake in F₀ dams. 2) Delivery status in F₀ dams as well as number of stillborn pups, number of live pups and birth index were not affected by AFE. 3) AFE did not affect the viability index on postnatal day 4 and weaning index in F₁ rats. 4) Body weight gain and food consumption were not affected in F₁ rats given AAF. 5) AFE did not alter learning, spontaneous motor activity in both male and female F₁ rats. 6) Teratogenicity of AFE could not be detected. The result indicate that no-effect dose level of AFE is 2.0 g/kg/day for dams, fetuses and offspring.

Key words: *Anoectochilus formosanus* ; Subacute toxicity, Reproduction study

二、緣由與目的確

臺灣金線連(*Anoectochilus formosanus* Hayata) 為蘭科 (Orchidaceae) 金線連屬 (*Anoectochilus* Blume) 多年生草本植物，在臺灣主要分佈於環繞中央山脈整個廣大中高海拔之闊葉森林內¹。

臺灣金線連為臺灣極為名貴之民間藥材，全草供為滋養強壯劑，有清涼退火、涼血固肺、祛傷解鬱、及開中氣之功效，主治肺病、高血壓、蛇傷、腎虧、小兒發育不良²。

目前野生臺灣金線連採收不易，市場上的臺灣金線連大都為人工栽培。為應我

國加入世界貿易組織，對國內農業可能產生的衝擊，往高價值作物發展為農政單位努力的方向。臺灣金線連之栽培研究與保健作用之開發被農政單位列為首要目標之一。雖然如此，有關臺灣金線連生理活性之研究極為缺乏，少數論文提到臺灣金線連具有抗發炎³、保肝³、抑制血小板中前列凝素合成和促進動脈內皮組織中前列環素產生⁴、降血糖及降血脂作用⁵。

保健植物之開發與利用其安全性評估相當重要，劉新裕等人的報告指出臺灣金線連之急性毒性試驗，以大鼠一次經口投與 5 g/kg 沒有死亡的情形，也沒有明顯臨床症狀⁶。連續投與的安全性尚未見報告。

本研究主要探討臺灣金線連水粗萃取物(AFE)，經口連續投與 90 天對大鼠的毒性作用，以瞭解高劑量長期投與的安全性。另進行生殖毒性試驗，即於妊娠期和授乳期母鼠投與 AFE 對新生兒的影響

三、結果與討論

栽培的臺灣金線連價格昂貴，鮮品市價一斤(600 公克)約 3000 元左右，而水抽出率才百分之三，限於經費，連續投與僅能使用兩種劑量。AFE 10 g/kg、0.5 g/kg 及 2.0 g/kg 分別相當於鮮品 333.5 g/kg、16.7 g/kg 及 66.7 g/kg。臺灣金線連於民間的用量通常為鮮重 4-40 公克²。

甲、急性毒性試驗：雌、雄大鼠各十隻，經口一次投與 AFE 最高劑量為 10 g/kg，未有特殊症狀產生，也未見死亡情形，記錄 14 天體重也沒有明顯變化，此結果顯示 AFE 的一半致死劑量(LD50)大於 10 g/kg。投藥後收集 24 小時的尿液，以尿液試紙檢驗沒有顯著變化。但大鼠投與 AFE 10 g/kg，尿中排出的鈉、鉀離子總量明顯較對照組高。鈉、鉀離子總量增加應來自 AFE 本身所含的鈉、鉀離子，其(200 mg/ml)所含鈉、鉀離子濃度分別約為 625.5 mMol/L、414.2 mMol/L，水所含鈉、鉀

離子濃度分別約為 2.7 mMol / L、10.0 mMol / L。

乙、亞急性毒性試驗：在 AFE 90 天經口投與期間，雌性大鼠無死亡情形，雄性大鼠控制組及 2.0 g/kg 組各有兩隻死亡，剖檢結果確認控制組及 2.0 g/kg 組各一隻不明原因死亡，餘二隻為藥物誤投引起死亡。

(一)、體重：AFE 連續經口投與 90 天，對雌性大鼠體重變化無影響。雄性大鼠 2.0g/kg 組第三週後體重明顯低於控制組。

(二)、血液學檢查：AFE 連續經口投與 90 天，雄性大鼠血液學檢查無變化。雌性大鼠 2.0 g/kg 組雖然白血球總數沒有變化，但淋巴球比率增加、中性球比率減少；若以血球數計，淋巴球數目沒有增加，

(三)、血清生化學檢查：AFE 連續經口投與 90 天，雌性大鼠 2.0g/kg 組的乳酸去氫酶活性下降。乳酸去氫酶存在於體內幾種組織，包括心臟、腎臟、骨骼肌、紅血球等，組織受損之後血中乳酸去氫酶的值會升高⁷，AFE 能降低血中乳酸去氫酶的活性，顯示其可能抑制血中乳酸去氫酶的釋出。另雌性大鼠 2.0 g/kg 組血中鈣及磷有輕微減少情形。雄性大鼠因血清不夠缺鈣和磷的數據。

(四)、尿液分析：AFE 連續經口投與 90 天，雄性大鼠 2.0 g/kg 組尿中酮體有輕微增加情形，酮體為脂肪酸的代謝產物⁸，雄性大鼠體重減輕是否與促進脂肪酸代謝有關有待進一步探討。雄性大鼠 2.0 g/kg 組出現蛋白尿隻數也有增加的傾向。

(五)、臟器重量：AFE 連續經口投與 90 天，雄性大鼠主要臟器的絕對重量沒有影響，但若以相對重量計則 2.0 g/kg 組的腦部、腦下垂體、心臟有增重情形。雌性大鼠 0.5 g/kg 組的腎臟絕對重量有增重情形，但以相對重量計則沒有差異。雌性大鼠 2.0 g/kg 組的肝臟、腎臟、腦下垂體以絕對重量及相對重量計皆有明顯增加情形，子宮重量以絕對重量及相對重量計皆有明顯減輕情形，肺臟及腦

部相對重量減少，但以絕對重量計則無差異。臺灣金線連粗萃取物使雌性大鼠腦下垂體明顯增重(約增加 80%)，子宮重量明顯減輕(約減輕 30%)，此結果顯示臺灣金線連可能含有雌性激素相關的成分或影響雌性激素釋放的作用^{9,10}，有待進一步探討。

(六)、病理組織學檢查：AFE 連續經口投與 90 天後，臟器重量變化較大的如雌性大鼠 2.0 g/kg 組的腦下垂體、子宮、腎臟、肝臟，經病理切片，以一般染色檢查並未發現有實質病變產生。

丙、生殖毒性試驗：

(一)、對母鼠 (F_0) 的影響：AFE 投與的母鼠與對照組比，沒有明顯中毒症狀，也沒有死亡情形。妊娠期間與哺乳期間，母鼠的體重、攝食量與對照組比沒有差異。母鼠犧牲後，比較腦下垂體重量，2.0 g/kg 組腦下垂體的絕對重量及相對重量明顯較對照組為重。肉眼可看到 2.0 g/kg 組子宮較萎縮。AFE 對腦下垂體及子宮的影響，與我們安全性評估的實驗結一致。

(二)、對新生兒 (F_1) 的影響：(1)對母鼠分娩的影響：AFE 投與的母鼠其妊娠期間、出產率及著床數與對照組比較沒有差異。

(2)對新生兒出生狀況的影響：AFE 投與組的死產兒發現率、生存兒數及出生率與對照組比較沒有差異。(3)對新生兒生存率的影響：AFE 投與組的生後 4 日生存率及 28 日後離乳率與對照組比較沒有差異。另外，生存新生兒的外表全部沒有畸型的發現。

(三)、育成期間體重變動及攝食量：AFE 投與組新生兒至 7 週齡的體重，及離乳後至 7 週齡的攝食量與對照組比較沒有差異。

(四)、自發運動量：AFE 投與各組，新生兒 6 週齡的水平運動量及垂直運動量及總運動量(水平與垂直運動量之和)與對照組比較沒有差異。

(五)、被動迴避反應試驗：AFE 投與組新生兒 5 週齡的被動迴避反應試驗與對照組比較沒有差異。

五、結 論

AFE 急性毒性大於 10 g/kg。連續經口投與 90 天，雄性大鼠 2.0 g/kg 組出現體重減輕、酮尿。雌性大鼠 2.0 g/kg 組出現中性球減少、血清中乳酸去氫酵素活性降低，及腦下垂體、腎臟、肝臟增重，子宮減重的情形。大鼠長期投與臺灣金線連水粗萃取物，安全劑量在 0.5 g/kg 以下。

AFE 對妊娠母鼠體重、攝食量沒有影響，目測觀察外型發現沒有致畸胎作用，也不影響新生兒的運動量及學習能力保持。

參考資料

1. 臺灣植物誌編輯委員會，臺灣植物誌，vol 5, pp.874 - 879, 1978。
2. 甘偉松，藥用植物學，國立中國醫藥研究所出版，台北，pp.647, 1979。
3. Lin JM, Lin CC, Chiu HF, Yang JJ, Lee SG. Evaluation of the anti-inflammatory and liver-protective effects of *Anoectochilus formosanus*, *Ganoderma lucidum* and *Gynostemma pentaphyllum* in rats. *Am J Chin Med* 21:59-69, 1993.
4. Huang DD, Law RCS, Mak OT. Effects of tissue-cultured *Anoectochilus formosanus* Hay. extracts on the arachidonate metabolism. *Bot Bull Academia Sinica* 32:113-119, 1991.
5. Takeshita T, Tago H, Nakamura M, Muraoka S, Yoshizawa T. Hypoglycemics and lipid metabolism-improving agents containing 3-glucosyloxy-4-hydroxybutyric acid or its derivatives from plant. *Jpn Kokai Tokkyo Koho JP* 76:522, 1995.
6. 劉新裕、張同吳、王昭月、張愛華、王順成，金線連之品種特性與及毒性研究，*中華農業研究* 47:242-258, 1998。
7. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. In: Harper's Biochemistry. Lange Medical Publications, East Norwalk, pp.656, 1988.
8. Mayes, PA. Regulation of lipid metabolism and tissue fuels. In: Harper's Biochemistry. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). Lange Medical Publications, East Norwalk, pp. 253-263, 1988.
9. Van Nesselrooij JH, Szeverenyi NM, Ruocco MJ. Magnetic resonance imaging of estrogen- induced pituitary hypertrophy in rats. *Magn Reson Med*.

11:161-171, 1989.

10. Branham WS, Zehr DR, Sheehan

DM. Differential sensitivity of rat uterine growth and epithelium hypertrophy to estrogen and antiestrogens. Proc Soc Exp Biol Med 203:297-303, 1993.

