

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

台灣產槍刀菜屬植物之活性成分研究

計畫類別： 個別型計畫 ^整合型計畫

計畫編號：NSC-88-2314-B-039-014

執行期間：89年8月31日至90年7月31日

計畫主持人：張永勳

共同主持人：

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：中國醫藥學院中國藥學研究所

中 華 民 國 90 年 10 月 31 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫編號：NSC-88-2314-B-039-014

執行期限：89年8月31日至90年7月31日

主持人：張永勳 中國醫藥學院中國藥學研究所

計畫參與人員：邱雅純 中國醫藥學院中國藥學研究所

一、中文摘要

台灣產藥用植物六角英(*Hypoestes purpurea* R. Brown)為爵床科槍刀菜屬植物，一名鯽魚膽，台灣民間用其全草，具有止痛消炎，散瘀消腫，生肌止血，解熱祛痰之效。治赤眼腫痛、咽喉疼痛、腹痛、肝炎、支氣管炎、咳嗽、肺結核咳血、刀槍創傷出血、打傷骨折，為常用之台灣民間藥。因此本研究以細胞毒性當活性引導分離指標，進行成分分離，計分出5個化合物。本研究並以六角英甲醇提取物進行活性藥理研究，發現在細胞毒性方面對NUGC及HONE-1有抑制之效，並同時評估六角英之解熱、鎮靜、鎮痛及保肝作用，以及急性毒性試驗以考量其使用之安全有效性。

關鍵詞：六角英、鯽魚膽、細胞毒性、解熱、鎮靜、鎮痛、保肝

Abstract

Hypoestes purpurea R. Brown is a native Acanthaceae plant of Taiwan. In folk medicine, it is used to remove blood stasis and reduce inflammation and is used to alleviate pain and reduce swelling, stop bleeding, clear away heat evil and eliminate phlegm. It is a common folk medicine in Taiwan for eye swelling pain, pharyngitis, hepatitis, bronchitis, cough, tuberculosis, bellyache, and incised wounds with hemorrhage. Our preliminary tests showed that the chloroform extract of *Hypoestes purpurea* R. Brown exhibited cytotoxicity against NUGC and HONE-1 cell lines. From its methanolic extracts, five compounds were isolated.

The liver protection effects, antipyretic, analgesic and toxicity of *Hypoestes purpurea* R. Brown extract were carried out to see if it is suitable to be used.

Keywords: *Hypoestes purpurea* R. Brown, cytotoxicity, antipyretic, analgesic, sedative, hepatoprotective

二、緣由與目的

六角英(*Hypoestes purpurea* R. Brown)為爵床科(Acanthaceae)槍刀菜屬(*Hypoestes*)植物。自生於全省平野低海拔山區之陰濕地、溪谷或路旁之灌木

狀草木。並有人家零星栽培⁽¹⁾。

槍刀菜屬(*Hypoestes*)為一分布廣泛之爵床科(Acanthaceae)植物，分布於中國大陸西南部之廣東、廣西、及菲律賓等地區，而台灣產之槍刀菜屬植物依台灣植物誌(Flora of Taiwan)⁽²⁾所載共有六角英(*Hypoestes purpurea* R. Brown)和槍刀菜(*Hypoestes cumingiana* Bentham et Hooker)兩種。其中六角英民間常以全草入藥，具有止痛消炎，散瘀消腫，生肌止血，解熱祛痰之效；常應用於腹痛、咽喉疼痛、赤眼腫痛、肝炎、刀槍創傷出血、打傷骨折等之治療^(1, 3)。依報告本屬植物具有抗肝毒性⁽⁴⁾、細胞毒性⁽⁵⁾、抗腫瘤⁽⁶⁾、抗菌⁽⁷⁾、提高青春期賀爾蒙⁽⁸⁾等活性之報告，而民間則用於治療胃痛⁽⁹⁾、驅除寄生蟲⁽¹⁰⁾與胸部疾病⁽¹¹⁾等。

六角英在本屬植物文獻中的資料，在化學成分及藥理活性方面的相關報告均十分缺乏。因此，首先針對六角英民間常見用途，如解熱⁽¹²⁻¹⁵⁾、鎮靜⁽¹⁶⁻¹⁹⁾、鎮痛⁽²⁰⁻²²⁾、保肝⁽²³⁾等，進行藥理活性的研究評估，確立六角英在藥理方面的療效，並進一步進行化學成分的分離。

試將其甲醇萃取物以不同溶媒分別萃取後，分成一正己烷層、氯仿層、乙酸乙酯層、正丁醇層、水層等五層，進行六角英之成分分離，共分離得到5個化合物，分別為lupeol(H-1)⁽²⁴⁻³⁰⁾、 β -sitosterol and stigmasterol(H-2)⁽³¹⁻³³⁾、hexacosanoic acid(H-3)⁽³⁴⁻³⁵⁾、*p*-hydroxyphenethyl *trans*-ferulate(C-1)⁽³⁶⁾、friedelin(C-2)⁽³⁷⁻³⁹⁾等成分，並利用光譜分析鑑定其結構，另在藥理活性預試驗中，可以發現六角英確有具劑量依存性之解熱消炎、鎮靜鎮痛、保肝等功效，以期對現今的醫藥學領域，貢獻新知。

三、結果與討論

Lupeol(H-1)

白色針晶；m.p.: 213~215；EIMS(m/z): 426(M⁺); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3344.8, 2947.4, 2858.7, 1454.4, 1381.1, 1041.6, 879.6; ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 4.70(1H, dd, J=2.4, 1.4Hz, H-29), 4.58(1H, d, J=2.4, H-29), 3.20(1H, m, H-3), 2.37(1H, ddd, H-19), 1.69(3H, s, H-30), 0.76, 0.79, 0.83, 0.94, 0.97, 1.03(3H each, s, 5 \times CH₃)

mixture of stigmasterol and *S*-sitosterol(H-2)

白色針晶；m.p.: 160~165 ; EIMS(m/z): 414 (M⁺), 412 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.36 (1H, d, J=5 Hz, H-6), 4.90~5.34 (2H, m, H-22, 23), 3.53 (1H, m, H-3), 1.04 (3H, s, H-19), 1.01 (3H, d, H-21), 0.81 (6H, d, H-26, 27), 0.68 (3H, s, H-18)

Hexacosanoic acid (H-3)

白色粉末；m.p.: 86-88 ; EIMS(m/z): 396 (M⁺); IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2924.0, 2856.0, 1729.0, 1716.0, 1479.0; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (2H, t, J=7.5, H-2) , 1.64 (2H, m, H-9), 1.32~1.25 (each 2H, s, H-3, 4, 5, 6, 7, 8, 10), 0.89 (3H, t, J=6.4, H-11)

p-hydroxyphenethyl *trans*-ferulate (C-1)

白色粉末；m.p.: 165-166 ; EIMS(m/z): 314 (M⁺); IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3303.5, 2943.8, 1652.2, 1600.3, 1518.0, 1269.9, 1122.1, 1025.6; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.76 (2H, t, J=7.34 Hz, H-2''), 3.48 (2H, t, J=7.38 Hz, H-1''), 3.91 (3H, s, -OCH₃), 6.42 (1H, d, J=16Hz, H-1), 7.45 (1H, d, J=16Hz, H-2) , 6.75 (2H, d, J=8 Hz, H-3''', 5'''), 7.06 (2H, d, J=8 Hz, H-2''', 6'''), 6.81 (1H, d, J=8Hz, H-5'), 7.02 (1H, dd, J=8, 1.5Hz, H-6'), 7.10 (1H, d, J=1.7Hz, H-2'); ¹³C-NMR (CD₃OD) δ: 168.2 (C=O), 155.9 (C-4'''), 148.9 (C-3'), 148.4 (C-4'), 140.9 (C-2), 130.6 (C-1'''), 127.7 (C-1'), 129.7 (C-2''', 6'''), 122.2 (C-6'), 118.4 (C-1), 115.7 (C-5'), 115.5 (C-3''', 5'''), 111.3 (C-2'), 55.8 (MeO-), 41.4 (C-1''), 34.8 (C-2'')

friedelin (C-2)

白色針狀結晶；m.p.: 247-250 ; EIMS(m/z): 426 (M⁺); ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, s, H-24), 0.86 (3H, s, H-25), 0.89 (3H, d, H-23), 0.95 (3H, s, H-29), 1.00 (3H, s, H-26, 30), 1.04 (3H, s, H-27), 1.17 (3H, s, H-28)

本實驗由六角英抽出物鑑定出五個化合物，其中 lupeol (H-1) (phytosterol (stigmasterol, β-sitosterol 的混合物) (H-2)、Hexacosanoic acid (H-3)、*p*-hydroxyphenethyl *trans*-ferulate (C-1)、friedelin (C-2)等為本屬植物中首次分離得到之成分。本研究並以六角英之甲醇粗抽物進行藥理活性評估，從醋酸扭體及福馬林舔足實驗之結果顯示腹腔給予六角英之甲醇萃取物具有顯著的鎮痛作用，在較大劑量下(0.1~0.5 g/kg)，幾乎可以抑制醋酸所造成之扭體次數，而對福馬林引起之疼痛前期、後期均具顯著之抑制作用。此外，在鎮靜方面，六角英萃取物(0.05~0.5g/kg i.p.)可延長 Pentobarbital 之鎮靜效果，尚可誘發劑量依存性之自發運動量降低，大劑量(0.5g/kg i.p.)之六角英甲醇萃取物可誘發快速之肌肉鬆弛作用。而在降溫方面，使用六角英萃取物(0.01~0.5g/kg)，在室溫下對細菌內毒素 Lipopolysaccharide (LPS)誘發發燒之大鼠，具明顯及劑量依存性之解熱作用。本研究並針對保肝效果評估，對大白鼠口服投予六角英之甲醇萃取物，後以四氯化碳(carbon tetrachloride)誘導肝毒性產生，可見大鼠血清轉氨 sGOT、sGPT 等生化指數及病

理組織切片觀察，均呈有意義的抑制作用，且以 1g/kg 效果最好。

四、計畫成果自評

在藥理活性實驗部分，發現六角英地上部之甲醇總萃取物口服之急性毒性小(>10g/kg)，而腹腔注射則具有較強之急性毒性 (LD₅₀ 1.4g/kg)；對 LPS 誘發之高溫有明顯的降溫作用，但並不影響正常體溫。口服投予六角英 1g/kg 對預防四氯化碳引起之急性肝毒性可達最大效果。此外在福馬林及醋酸扭體試驗中，六角英具顯著之鎮痛效果；其它在鎮靜、肌肉鬆弛、減低運動量等試驗也具有劑量依存性之作用。

綜上所述，台灣民間常利用六角英 (*Hypoestes purpurea* R. Brown) 其全草部份，供作解熱鎮痛、鎮靜保肝之藥物使用，藥理實驗結果也顯示本植物確具有其效用。本研究所分離出成分之藥理活性，則有待進一步之探討與確認。

五、參考文獻

1. 邱年永、張光雄：原色臺灣藥用植物圖鑑(5)，南天書局，台北 1998; 202-207。
2. 台灣植物誌編輯委員會：台灣植物誌第二版(四)，現代關係出版社，台北 1998；661-664。
3. 甘偉松：臺灣植物藥材誌(二)，國立中國醫藥研究所，1978; 62。
4. Van Puyvelde L: Contribution to the study of Rwandese Medicinal Plants. Pharm Weekbl (Sci Ed) 1989; 11(5): 181-182.
5. Al-Yahya MA, Mossa JS, Al-Meshal IA, Antoun MD, Mc Cloud TG, Cassady JM, Jacobsen LB, Mc Laughlin JL: Phytochemical and biological studies on Saudi Medicinal Plants Part 9. Antitumor testing. Int J Crude Drug Res 1985; 23(2): 45-66.
6. Al-Meshal IA, Mossa JS, Al-Yaya MA, Khatibi A, Hammouda Y: Phytochemical and biological screening of Saudi Medicinal Plants: Part 1.: Fitoterapia 1982; 53: 79-84 .
7. Suffness M, Abbott B, Statz DW, Wonilowicz E, Spjut R: The utility of P388 Leukemia compared to B16 Melanoma and colon carcinoma 38 for *in vivo* screening of plant extracts. Phytother Res 1988; 2(2): 89-97.
8. Jacobson M, Redfern RE, Mills Jr GD: Naturally occurring insect growth regulators. II. Screening of insect and plant extracts as insect juvenile hormone mimics. Lloydia 1975; 38(6): 455-472 .
9. Johns T, Mhoro EB, Sanaya P, Kimanani EK: Herbal remedies of the Batemi of Ngorongoro District, Tanzania: A quantitative appraisal. Econ Bot 1994; 48(1): 90-95.
10. Van Puyvelde L, Kayonga A, Brioen P, Costa J, Ndimubakunzi A, De Kimpe N, Schamp N: The hepatoprotective principle of *Hypoestes triflora*

- leaves. *J Ethnopharmacol* 1989; 26(2): 121-127 .
11. Pettit GR, Goswami A, Cragg GM, Schmidt JM, Zou, J-C: Antineoplastic agents. The isolation and structure of hyposteatins 1 and 2 from the East African *Hypoestes verticillaris*. *J Nat Prod* 1984; 47(6): 913-919.
 12. 林水木：厚朴活性成分厚朴酚解熱降溫作用之研究，中國醫藥學院中國藥學研究所碩士論文，台中 1997；17-28。
 13. Hsieh MT, Chueh FY, Lin SM, Chueh FS, Lin MT: Catecholaminergic mechanisms-mediated hypothermia induced by magnolol in rat. *The Japanese Journal of Pharmacology* 1998; 78: 501-504.
 14. 陳奇：中藥藥理研究方法學，人民衛生出版社，北京 1993；1-2: 37-38, 81-84, 112-118, 271-272, 331-333, 360-362.
 15. Morrow LE, Jennifer LM, Carole AC, Matthew JK: Glucocorticoids alter fever and IL-6 response to psychological stress and to lipopolysaccharide. *Am J Physio* 1993; 264: R1010-R1016.
 16. Liao JF, Huang SY, Jan YM, Li-Li Yu, Chen CF: Central inhibitory effects of water extract of *Acori Graminei Rhizoma* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 1998; 61: 185-193.
 17. Hsieh MT, Su SH, Tsai HY, Peng WH, Hsieh CC: The concentration of central monoamines and its metabolites in rats. *Japanese Journal of Pharmacology* 1998; 61: 1-5.
 18. Sanberg PR, Hagenmeyer SH, Henault MA: Automated measurement of multivariate locomotor behavior in rodents. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985; 7: 87-94.
 19. 闕甫：八角楓分離物對於中樞神經與腦內單胺濃度之影響，中國醫藥學院中國藥學研究所碩士論文，台中 1990;10.
 20. 王浴生：中藥藥理與應用，人民衛生出版社，北京 1983; 236。
 21. 徐叔云等：藥理實驗方法學，人民衛生出版社，北京 1991; 137-140, 693-703, 713-729。
 22. Rosland JH, Tjolsen A, Mahle B, Hole K: The formalin test in mice: effect of formalin concentration. *Pain* 1990; 235-242.
 23. Anand KK, Singh B, Chandan BK, Gupta VN: Hepatoprotective studies of a fraction from the fruits of *Terminalia bellerica* Roxb. On experimental liver injury in rodents. *Phytother Res* 1994; 8: 287-292.
 24. Brandt Cortius TC, Hart PC: Native medicines from the East Indian Archipelago. *Geneesk Tijdschr Nederland Indie* 1939; 79: 1735-1736.
 25. Dhar ML, Dhar MN, Dhawan BN, Mehrotra BN, Srimal RC: Screening of Indian plants for biological activity part IV. *Indian J Exp Biol* 1973; 11: 43.
 26. Hiroyuki Fuchino, Tetsuya Satoh, Nobutoshi Tanaka: Chemical Evaluation of *Betula* Species in Japan I. Constituents of *Betula ermanii*. *Chem. Pharm. Bull.* 1995; 43 (11): 1937-1942.
 27. Viqar Vddin Ahmad, Shaheed Bane, Faryal Vali Mohammad: Nepehinol-a new triterpene from *Nepeta hindostana*. *Planta Med* 1985; 55: 521-523.
 28. Mochammad Sholichin, Kazuo Yamasaki, Ryoji Kasai, Osamu Tanaka: ¹³C nuclear magnetic resonance of lupane-type triterpenes, lupenol, betulin, betulinic acid. *Chem Pharm Bull* 1980; 28 (3): 1006-1008.
 29. Andre Nick, Anthony D. Wright, Topul Rali, Otto Sticher: Antibacterial triterpenoids from *Dillenia papuana* and their structure-activity relationships. *Phytochemistry* 1995; 40 (6): 1691~1695.
 30. 楊蕙菁：腺毛馬藍之化學成分研究，中國醫藥學院中國藥學研究所碩士論文，台中 1997。
 31. 黃滢璇：野木藍活性成分之研究，中國醫藥學院中國藥學研究所碩士論文，台中 1996。
 32. Dey PM, Harborne JB: Method in plant biochemistry Volumn 7 Terpenoids. Harcourt Brace Jovanovich 1991; 7: 419-423.
 33. Eric Lichtfouse, Pierre Albrecht: Synthesis of triaromatic steroid hydrocarbons methylated at position 2, 3 or 6: molecular fossils of yet unknown biological origin. *Tetrahedron* 1994; 56 (5): 1731-1744.
 34. Kuo YH, Yeh MH: Chemical constituents of heartwood of *Bauhinia purpurea*. *J Chin Chem Soc* 1997; 44: 379-383.
 35. Atsuko Miwa, Junko Adachi, Kosaku Mizuno, Yoshitsugu Tatsuno: Very long-chain fatty acid in crush syndrome patients in the Kobe Earthquake. *Clinica Chimica Acta* 1997; 258, 125-135.
 36. Hiroyuki Nakata, Yutaka Sashida and Hiroko Shimomura: A new phenolic compound from *Heracleum lanatum* Michx. var. *nippinicum* Hara. *Chem. Pharm. Bull.* 1982; 30 (12), 4554-4556.
 - [1] Hirota H, Moriyama Y, Tauyuki T, Tanahashi Y: The high resolution Mass spectra of shionane and friedelane derivatives. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1975; 48: 1884-1888.