

Ianolin (Purified)	10.0 gm	er)	4.0 gm
Bismuth subnitrate (Sieve, fine powder)	8.0 gm	Juriper oil	3.0 gm
Resorcin	4.0 gm	Paraffin	2.0 gm
		Sodium metabisulfite	0.2 gm

以上為軟膏劑使用添加劑之淺見，而關於這些添加物之定性、定量（尤其是1項所言之保存劑）之試驗法必須及早建立制定。由於從軟膏中分離此種物質，因其所含之物質，甚多而且複雜，因此分離法十分困難。不過目前可行之法為①添加有氧化防止劑者，其檢液之製備是用有機溶媒加以抽出或行蒸氣蒸餾法。之後定性定量可用Gas Chromatography或Colorimetric method。②含防腐劑者，其檢液之製備為用organic solvent extract，再用Thin layer chromatography或gas chromatography加以定性、定量。

這些方法大部尚在研究中，希望有關當局能將各種研究結果，加以檢討，然後對於各種保存劑之使用的衛生基準加以制定，以確保人體之健康，增進人類的幸福。

△國內市場上所使用之藥品原料有一千餘種，而自製之原料僅30餘種，因此政府訂有獎勵藥品原料製造之條例，最近並公佈此一百種常用原料。

常用藥品原料一百種

Acetazolamide (利尿)	Dexamethasone (抗炎)	Neomycin (抗生素)
Acetohexamide (降血糖)	Dextran (血漿代用品)	Neostigmine (擬副交感神經劑)
Aluminum Hydroxide (制酸)	Dextrose (營養劑)	Nikethamide (中樞神經興奮劑)
Aminosalicylic Acid (抗TB)	Diazepam (寧神劑)	Nitrofurantoin (泌尿道殺菌劑)
Aminophylline (利尿)	Digitoxin (強心劑)	Nitroglycerin (血管舒張劑)
Amphotericin B (抗生素)	Diphenhydramine (抗組織胺)	Nystatin (抗生素)
Ampicillin (抗生素)	Diphenhydantoin (治大發作)	Oxytocin (促子宮收縮劑)
Amobarbital (鎮靜劑)	Epinephrine (擬交感神經劑)	Oxytetracycline HCl (抗生素)
Ascorbic Acid (維生素)	Ephedrine Sulfate (擬交感神經劑)	Phenobarbital (安神劑)
Aspirin (解熱)	Ergonovine Maleate (子宮收縮劑)	Phenolsulfonphthalin (診斷用藥)
Atropine Sulfate (散瞳)	Ergotamine Tartrate (治偏頭痛)	Piperazine Citrate (驅蟲)
Benzalkonium Chloride (殺菌)	Erythromycin (抗生素)	Potassium Chloride (祛痰劑)
Benzathine Penicillin G (抗生素)	Estrodiol (女性素)	Prednisolone (抗炎、抗過敏)
Calcium Gluconate (營養劑)	Folic Acid (補血素)	Primidone (抗痙攣)
Carbarson (殺阿米巴劑)	Griseofulvin (抗生素)	Prochlorperazine (寧神止吐)
Castor Oil (瀉劑)	Guanethidine Sulfate (降血壓劑)	Progesterone (女性素)
Chlorambucil Cepussopidape (抗癌)	Halothane (麻醉劑)	Pyridoxine (維生素)
Chloramphenicol (抗生素)	Heparin Sodium (抗凝血劑)	Reserpine (降壓劑)
Chlordiazepoxide (寧神藥)	Hydrocortison (腎上腺皮質素)	Riboflavin (維生素)
Chloroquine Phosphate (殺阿米巴劑)	Insuline (降血糖劑)	Lactated Ringer's (血漿代用品)
Chlorotetracycline Hcl (抗生素)	Iodine (預防甲狀腺腫)	Secobarbital (鎮靜劑)
Chlorpheniramine Maleate (抗組織胺)	Isoniazid (抗TB)	Sodium Bicarbonae (制酸劑)
Chlorpromazine Hydrochloride (寧神藥)	Isoproterenol Hydrochloride (治氣喘)	Sodium Oxacillin (抗生素)
Colchicine (治急性痛風)	Kanamycin Sulfate (抗生素)	Sodium Salicylate (解熱鎮痛)
Colistin Sulfate (抗生素)	Mannitol (利尿)	Spiroglactone (利尿劑)
Corticotropin (腦下垂腺素)	Menadione (維他命)	Streptomycin Sulfate (抗生素)
Crystalline Penicillin G Sodium (抗生素)	Meproamate (寧神、骨骼肌鬆弛劑)	Sulfisomezole (磺胺類)
Cyanocobalamine (維生素)	Mercaptopurine (抗癌)	Sulfisoxazole (磺胺類)
Cyclophosphamide (抗癌)	Methimazole (抗甲狀腺腫)	Testosterone (男性素)
	Metaraminol Bitartrate (升血壓劑)	Tetracycline (抗生素)
	Methenamine Mandelate (泌尿道殺菌劑)	Thiamine Chloride (維他命)
	Methocarbamol (骨骼肌鬆弛劑)	Trichlormethiazide (利尿劑)
	Methyldopa (降血壓劑)	Thyroid (甲狀腺素)
		Tolutamide (降血糖劑)
		Triamcinolone Acetonide (腎上腺素)
		Trihexyphenidyl HCl (副交感神經劑)
		Tubocurarine Chloride (骨骼肌鬆弛劑)
		Vitamin A (維生素)

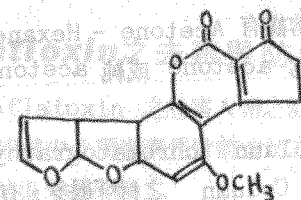
本省食品中產生 Aflatoxin 之

Aspergillus flavus

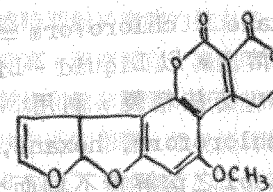
污染情形之檢討

吳宗也

1960年，英國有些農場的火雞與鴨子，因為飼以由巴西進口的花生餅，而發生集體死亡。當時稱其為turkey "X-disease"。1961年，Lancaster等以20%之巴西花生餅加入精製之飼料中，飼養老鼠6個月後，有3%之老鼠發生肝癌。同時Sargeant等詳細檢查此等花生餅之結果，發現有黴菌滲雜其中，於是分離出8種黴菌，其中有一種能產生毒素引起病症。此種黴菌經檢定為：Aspergillus flavus Link et Fries。1962年，Nesbitt等由此Aspergillus flavus的培養物提出兩種毒素結晶：aflatoxin B及aflatoxin G。在紫外光下分別呈藍色及黃色之螢光。



Aflatoxin B₁ (mp. 268-269°)



Aflatoxin G₁ (mp. 244-246°)

其中aflatoxin B經口服對小鴨其LD₅₀為28.2ug，而aflatoxin G則為90ug。1963年，Hartley等又分離出aflatoxin B₂及aflatoxin G₂兩種結晶。1966年Sporn等提出其毒性及致癌性(carcinogenicity)之機轉(mechanism)，可能係彼等對DNA有結合能力之故。

由於aflatoxin對老鼠、鴨、狗、鱒魚等均已被證明為致癌劑(Carcinogen)1964年Oettle提出非洲人肝癌罹患率比較高之原因可能係該地區人民攝取之食物含有aflatoxin或其他mycotoxins之污染所致。

據台大醫學院病理教授葉曙於1966年之報告，本省肝癌之罹患率亦比其他之地區為高。由於本省地處亞熱帶及熱帶，無論溫度或濕度均適合於黴菌之生長。其中Aspergillus flavus在本省即廣泛地存在於穀類作物及其他食品之中。由於本省以稻米為主食，且人們普遍地食用醱酵食品，這些食品在製造過程中往往採用天然醱酵法，因此極有可能被Aspergillus flavus或其他之菌株所污染。1965年，董大成教授即曾提出aflatoxin可能係本省肝癌罹患率高之原因之一。由於此說，在本省醱酵工業界曾引起一陣之波動。1966年，台大農化系教授劉伯文等即針對本省醱酵工業用黴菌類產生毒素問題加以研究並著文發表。結果顯示出，用於製造清酒之Aspergillus oryzae，味噌、醬油、豆豉之Aspergillus oryzae，用於製造檸檬酸、葡萄糖酸之Aspergillus

niger；用於製造豆腐乳、嫩豆渣之 *Mucor sufi*、*Mucor praini*；及用於製造甜酒釀、紹興酒、米酒之 *Rhizopus tienchiulensis*、*Rhizopus javanicus*；用於製造紅糟、紅柚、紅露酒之 *Monascus anka* 等等菌株均不會產生 Aflatoxin。又對本省釀製之各種酒類、醬油、味噌、豆腐乳、乳酪、臭豆腐乳、臭豆腐乾、嫩火腿、嫩木魚等物之氣仿抽出物做薄紙色層分析再以紫外光照射，結果亦未發現有 aflatoxin 之螢光物質。1968 年王西華教授等又以薄層色析法 (TLC) 分析本省類製品，結果亦未發現含有 aflatoxin。(其法以 Silica gel 為吸着劑，以氣仿及甲醇 97:3 混合液展開)。1967 年董大成教授等從本省收集 106 種之食品加以檢定。發現冬粉、牛肉干、蚵干、干貝、黃豆干、木耳、紅棗、黑棗、扁尖筍、醬油 (佳冬)、麵粉、鹹肉、魚鯉、鹹菜、米粉條及蕃薯粉等 16 種食品均含有能夠產生 Aflatoxin B₁ 及 G₁ 之 *Aspergillus flavus* 之污染。1968 年林國煌教授等又針對本省所產之花生油及其他花生製品加以調查。結果發現，花生油中有 21% 含少量之 Aflatoxin B₁。花生餅中有 41.6%，花生仁中含有 37.5% 中等程度之 aflatoxin。但被檢之花生醬 aflatoxin 含量高，發現率亦高 (59%)。此外，1971 年林教授對本省貯藏稻穀之調查中，由 206 種 *Aspergillus* 菌株，以米培養基培養後，其氣仿抽取液再利用 6 種不同之溶媒系做薄層 (TLC) 分析，於紫外光觀察，可分出 34 種菌株能產生類似 *Aspergillus flavus* 所產生 Aflatoxin B₁ 之藍色螢光物質。在進一步測定這些螢光物質之 uv absorption spectrum, Fluorescence emission spectrum 及 IR absorption spectrum，證明這 34 種菌株包括有最大紫外光吸收波長在 263 mμ, 363 mμ 之 *Aspergillus flavus* (group 1 fungi) 7 種，最大紫外光吸收波長在 210 mμ 之 *Aspergillus parasiticus* (group 2 fungi) 16 種，以最大紫外光吸收波

長在 220 mμ 之 *Aspergillus terrus* (group 3 fungi) 11 種。其中 group 1 fungi Aflatoxin B₁ 產量為 36 - 212 μg/100grice 對小白鼠急性中毒試驗，發現 group 3 fungi 所產生之類似 aflatoxin B₁ 螢光物質對小白鼠不呈任何毒性反應，而 group 3 fungi 所產生之類似 aflatoxin B₁ 螢光物質對小白鼠之毒性較 aflatoxin B₁ 為大。

黴菌毒素之分離與檢定

對 Aflatoxin 分離和檢定之方法及其基本原理簡述如下：

- (一) 化學方法：
 1. 除去食物中之油脂成份：使用乙醚 (ether) 或乙烷 (hexane) 於 Soxhlet 回餾 1 至 24 小時。
 2. 以有機溶媒將毒素抽出：使用 Hexane Aqueous methanol (55:45 v/v methanol water)。純培養用氣仿抽出，其結果甚佳，一般食物則使用 absolute methanol:55% aqueous methanol，或 Acetone:Hexane:Water = 60:35:5 於 Soxhlet 回餾 4 - 18 小時，亦可用 Waring blender 打碎而不用 Soxhlet 回餾，其常用之溶媒有 Acetone - Hexane - Water 70% acetone 或純 acetone 等。
 3. 使用 Column chromatography 的方法精製，做 Column 之材料很多，有 Silica gel G-RH, Sephadex G₁₀, Silicic acid, celite 等，再使用 0.5 - 30% 之 methanol in chloroform 或 hexane:chloroform = 50:50 將毒素溶出。以 Liquid-Liquid partition 方法精製，利用 Aflatoxin 在 chloroform, hexane, aqueous methanol 之溶解度不同而分離精製之，或加大量之 Hexane 使粗結晶析出。

4. 用薄層分析法 (Thin-layer chromatography) 分析: Silica gel, Kiesel gel, aluminum oxide 做 plate, 展開溶媒一般有 Chloroform:Acetone = 9:1 v/v, chloroform: methanol = 97:3 v/v, chloroform:Acetone:2-propanol = 825:150:25 v/v, Benzene, ethanol: water = 46:35:19 v/v 等。展開後以紫外線照射 (通常 363 mμ) 或用 dinitrophenyl hydrazine 呈色。其 Rf 值因使用條件不同而有所變異，通常需要以已知之毒素做對照，其 Rf 值之大小比 B₁ > B₂ > G₁ > G₂。此法在良好之操作之下，可測定之最少量為 0.004 r/ml。如果以 photofluorometric lensitometer 來測定，其誤差範圍在 2% 以下，也可將已展開於 plate 上之 aflatoxin 再溶解出來，用 spectrophotometer 在 363 mμ 測定其吸收。

(二) 動物實驗和細菌培養：
以可疑之食物，或經純培養後之食物直接飼養動物，或先將食物中之 aflatoxin 抽出，濃縮，再適當稀釋後令動物口服或注射之，同時觀察其病狀，再做屍體解剖研判之。
細胞培養 (cell culture) 法亦可利用，其法比動物實驗法更加迅速和精確。

Aflatoxin 之去毒與防止

Aflatoxin 之危害人畜之健康已如前述，消除或減少此項毒素為目前迫切之課題。茲將已得之結果分述於後：
(1) 黴菌之防止：
黴菌之存在非常普遍，生長極易，穀物在生長過程中難以避免受到黴菌污染，可是在植物生長旺盛時期對於黴菌的抗力甚大，但一旦收成後如濕度高，溫度適宜，黴菌即開始繁殖，故在穀物之乾燥和儲存期間，對黴菌的污染和毒素的產生有決定性的影響。如果能將穀物的水份迅速降低至 8% 以下，並儲存於低溫乾燥的地方 (20°C 75% 相對濕度以下)，且注意通風，則可避免或延緩黴菌的生長，和毒素之產生。花生

於收成曬乾時，若遇雨或陰天應加蓋以避免受潮，可以減少 aflatoxin 之污染、破損或受蟲害之花生，較易受到黴菌的侵蝕產生毒素。

(2) 黴菌污染部份之檢除：
穀物之受黴菌污染並不是整批均勻地受到污染，而往往是局部性。若能於加工前將受污染部份去除，以防止毒素分散到其他部份，則可除去大部份的毒素。用人工檢除明顯含有黴菌的部份相當有效。受污染的花生和棉子通常顏色比較深。此項花生在熱炒後兩瓣不易分開，棉子則脂肪酸含量較高。利用這些特性已有數種光電 (photoelectric) 或機械分離的儀器發展成功，可以有效的除去大部份受黴菌污染的花生和棉子。可惜此法尚未大量的被採用。

(3) Aflatoxin 毒素之去除：
受黴菌污染的花生在製油工業上無以壓榨法或抽取法，絕大部份的 aflatoxin 存在花生餅上。若花生油再經過過濾，不再含有毒素。以放射線照射 (Gamma irradiation) 並沒有顯著效果，加熱處理 aflatoxin 250°C 仍然相當安定，以 151b_{in} 加壓加熱處理四小時以上才能破壞部份毒素，以溶媒抽出法去除時以甲醇最為有效，其他如酚類，丙酮，氯仿等均無顯著效果，但甲醇本身毒性很大且不易將之清除，又易破壞品質，故不適用。

Goldbatt 利用共沸點 Acetone:hexane:水 (42.1:56.5:1.4) V/V，在 48°C 可以有效的抽出花生餅和花生油之 aflatoxin，其效果和甲醇不相上下。以酸鹼、二氧化硫、氯氣等處理，除酸處理效果較顯著外，其他並無什麼效果，但酸處理嚴重影響品質，亦不適用。
Dwarakanth 等謂以臭氧 (ozone) 處理可以有效的除去花生和棉子中的 aflatoxin。值得注意的是最近在美國有兩項 aflatoxin 去除法之專利，即將 *Flavobacterium aurantiacum* 接種於液體培養基裡，將 Aflatoxin 去除之方法。和用約 0.3g HN₂/Kg 並加熱到 121°F 以消除食物中 aflatoxin 之方法。但無論是採用何種方法，總難免破壞或減少

其商品或營養價值，且將使成本提高，所以設法防止黴菌在收成及儲存期間之侵染和生長，才是最有效的方法。

黴菌對中藥及其製品污染之檢討

關於黴菌及其所產生之毒素對食品之污染已如前述。目前正當中藥有效成份之分離，藥理之研究等等課題被重視之時期，我們除了由上面的研究，以科學之方法來發揚我們固有之醫學外，相反地，有關固有之炮製方法之改進，及有害成份之去除亦不容我們忽視，關於此點可分兩點來檢討：

1. 被使用之藥材中是否含有有害成份？

過去學者們曾經由非洲人食用之 Senecio 屬植物中分離出多種 Senecio alkaloids。而這些生物鹼已被證明為致癌物 (carcinogen)。因此，我們除致力於中藥有效成份之研究外，是否也應該檢討其中是否有危害人體之成份，再在使用前設法加以去除。我們都知道動植物成份多而且複雜，其中難免含有有害之成份。所以這一方面之研究亦為今後我們研究中藥人士所不容忽視的。

2. 炮製過程及貯藏中黴菌之污染。

過去有關黴菌毒素污染食品之研究均只限於一般食品，而此類食品並不限於本省所特有。因

此如將本省肝癌罹患率之高歸罪於食品中黴毒素之污染似乎有再加以檢討之必要，中藥為國人固有之食品，許多被做為補藥之藥材，即使健康之常人亦經常食用。在國人一般之觀念中皆以「遵古法炮製」以為最為良好，亦有藥商更以此為號召。事實上遵古法炮製並無不妥，只是我們必需注意到其過程中是否易引起外來微生物之污染？尤其對於濕度較高，醣之含量較高之製品更應加以注意。此外，有關中藥製品之貯藏及包裝方式亦應加以改善。目前一般中藥商舖均將藥材存放在木櫃或玻璃瓷瓶中，配方時則多以手抓，此種貯藏方式容易增加微生物感染之機會。加以使用人在煎煮前並不加以洗滌，加上 aflatoxin 對熱安定，一般之煎煮並不能將其破壞。因此，如何改善中藥之貯存與包裝亦值得我們注意。

本實驗室最近從枸杞、川貝、川芎、枇杷葉、人參、蓮子、陳皮、薏苡仁、川歸、桔紅、甘草、杏仁、熟地、何首烏、黃連、子仁、金蟬蛻、桃仁、柴胡、川木瓜、黑棗、枳殼、海馬等中藥材中做黴菌污染之調查。結果顯示出黴菌普遍地存在於各種中藥藥材中。其中含有能產生 aflatoxin B₁ 或類似 aflatoxin B₁ 之黴毒素者即有蓮子、陳皮及薏苡仁三種。

其他黴菌毒素之來源、毒性及症狀，見後表

黴菌毒素之來源、毒性及症狀

Mycotoxins	Source	Toxicity	Mycotocicosis
(1) Aflatoxin	A. flavus A. parasiticus A. flavus-oryzae group P. puberulum A. ostianus wehmer A. ochraceus A. wentii	LD ₅₀ Duckling B ₁ =364ug/Kg B ₂ =1696ug/Kg G ₁ =784ug/Kg G ₂ =3450ug/Kg M ₁ =320ug/Kg M ₂ 1228ug/Kg	肝毒素 (hepatotoxin) 引起嚴重的肝硬化、肝大病和肝細胞壞死，亦是種致癌物，亦常發現黃疸
(2) Alimentary Toxic	F. poae F. sporotrichioides		白血球減少症、血友病、小孩和青少年骨骼畸形。

Aleukia (AT)	C. epiphyllum C. fagi M. corticola M. hiemalis M. albo-alter Al. tenuis		皮膚上生定型之斑點，粒性白血球缺乏症，出血素質 (hemorrhagic diathesis) 敗血病 (sepsis)。
(3) Ochratoxin	A. ochartarum P. spp.	LD ₅₀ of A= 250ug/duckling (5) ochratoxin B & C nave nontoxic	屍體解剖顯示 ochratoxinA 會造成肝細胞產生大量脂肪浸潤 (gross fatty infiltration) 但無肝壞死和肝管增殖的現象。
(4) Sporidesmin	Pi. chartarum Sp. bakeri	guinea pig 50-100ug mild to moderate liver damage 100-200ug severe damage LD ₅₀ =1.5-2.0mg/Kg in sheep	肝毒素會造成急速的膽管增殖和慢性的肝硬化，該受損傷的肝會導致肝膽 (如 bilirubin 和 phylloerythrin 等) 之聚集而產生黃疸和皮膚的感光過敏作用。該感光過敏會產生似濕症之狀。
(5) Zearalenone (F-2 Estrogenic Factor)	G. zea (F. graminearum) F. moniliforme F. roseum		豕吃後會有假動情期之現象雌的會陰陰肥大，乳腺變大，有時會陰道和直腸外翻，雄的亦同，會嘔吐和對食物的排斥。並引起家畜之不育症。
(6) Pink Rot Dermatitis	S. sclerotiorum	The activity of these cpds was found to be 1.5ug/sq. ins. and 0.1ug/sq. ins. respectively.	會引起似皮膚炎之病。
(7) Slaframine (slobber factor)	R. leguminicola		影響副類交感反應動作 (parasympathomimetic action) 而引起過剩的流涎。亦引起腹瀉、浮腫、關節僵硬，有時會致命。
(8) Yellow Rice Toxins (a) Islandi-toxin	P. islandicum Sopp.	LD ₅₀ for 10gm mice =3.4-65.5ug LD ₅₀ in mice =475ug/Kg c.o. 335ug/Kg i.y. 655ug/Kg orally	極烈的肝毒素，mice 2-3 小時即死亡，屍體解剖顯示肝細胞受到嚴重破壞發生大量出血，亦可發現胰腺受到破壞。

