

今後關於人參研究之趨勢

郭盛助

I 前 言

人參，堪稱藥中之王，其藥效早在我國後漢時代所編之神農本草經上即有——補五臟，安精神，定魂魄，止驚悸，除邪氣，明目開心，益智……之記載；直到十七世紀初期，才以東方之靈藥傳至歐洲，亦將本草綱目中所載有關人參之內容譯成西文，如此才正式將人參之藥效公諸於全球。遂後人參神奇的藥效引起了全世界之研究熱潮，迄今已有成千上萬之研究報告，將人參之神秘解開了一大部分，也對其藥效做了具體的評估；然而人參之藥效非常複雜，迄今尚未完全解明，有待探討之處甚多，本文僅參照熊谷朗教授等著作*①~④簡要地介紹今後可能之研究趨向，希望能給對探討人參問題有興趣的人一些參考。

I 有效成分之研究：

關於有效成分之研究一向頗受重視，迄今幾乎所有 Gensenosides (G, 人參主成分)

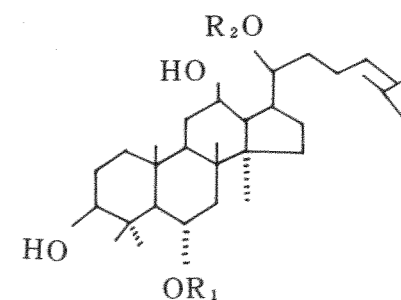
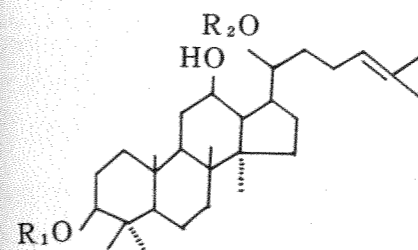
之結構均已被確認了，因此其分離，構造決定之研究已經不是今日之主要研究主題。本文僅將今後有效成分之可能研究趨勢分述如下：

I-1 單一成分之大量製備以供做各種毒理藥理試驗乃至供用於臨床：

因為各種 Gensenoside 單獨投給動物時，其所呈現之藥效均互有不同，甚至有互相拮抗之作用，也就是說各種成分可能呈現其獨特之藥理活性，為了進一步探討這些單一成分藥效之價值，需要大量的單一成分提供各種毒理藥理試驗，這些成分在人參中之含量甚微，而且各成分之理化性質相近，故要從人參中大量分離或由全合成方法製取均非理想之途徑，今後唯有以生物技術方法從事研究才可能有突破性之發展。另一方面也可利用半合成之方法來改良。例如人參葉中含有 G-Rb¹ 0.1%，G-Rb² 0.4%，G-Rc 0.2%，G-Rd 1.5% 等 20 (S)- protopanaxadiol 衍生物之成分，

同時含有 G-Re 1.5%，G-Rg₁ 1.5% 之 20 (S)- protopanaxatriol 衍生物之成分，故可將藥用價值較少之人參葉之 Saponin 部分，用弱酸加水分解成 protopanaxadiol 類化合物 (A)，protopanaxatriol 類化合物 (B) 之混合物，將這兩種混合物分離，在化合物 A 之結

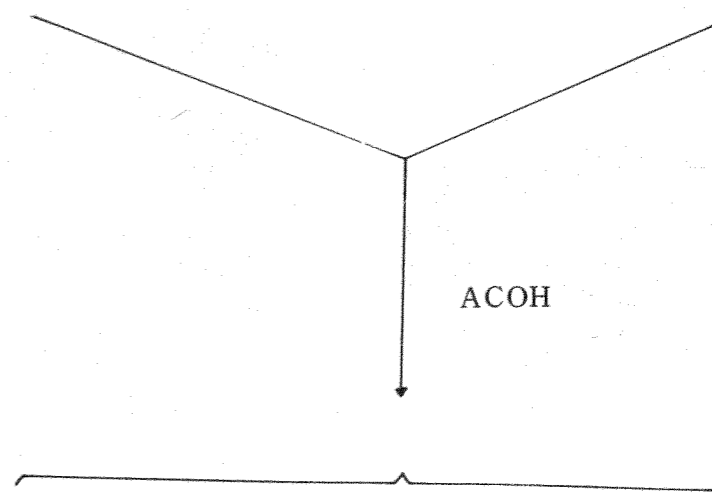
構上導入目的物之 Sugar，如導入 glc₆-glc 則形成 G-Rb₁，本來 G-Rb₁ 之含量只有 0.1%，經此化學處理後，則可充分利用 protopanaxadiol 之含量，而將 G-Rb₁ 之產量由 0.1% 提高到 2.2%。

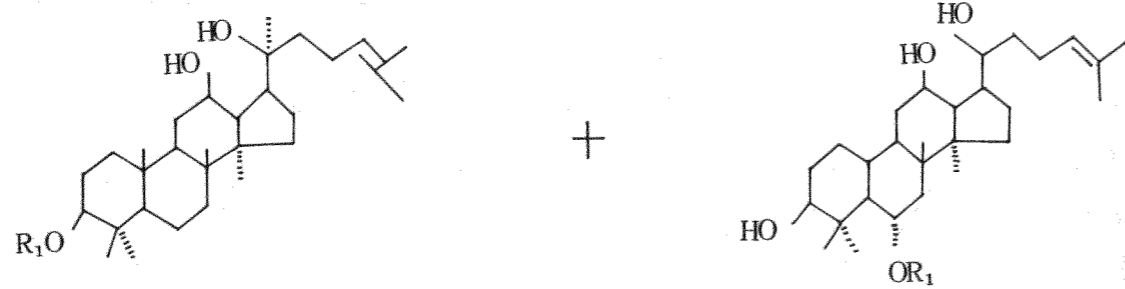


	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
G-Rb ₁	glc ₂ -glc	glc ₆ -glc			
G-Rb ₂	glc ₂ -glc	glc ₆ -ara			
G-Rc	glc ₂ -glc	glc ₆ -ara	G-Re	glc ₂ -rba	glc
G-Rd	glc ₂ -glc	glc ₆ -fur	G-Rg ₁	glc	glc

protopanaxadiol 類 Saponin

protopanaxatriol 類 Saponin





(A)



G-Rb₁

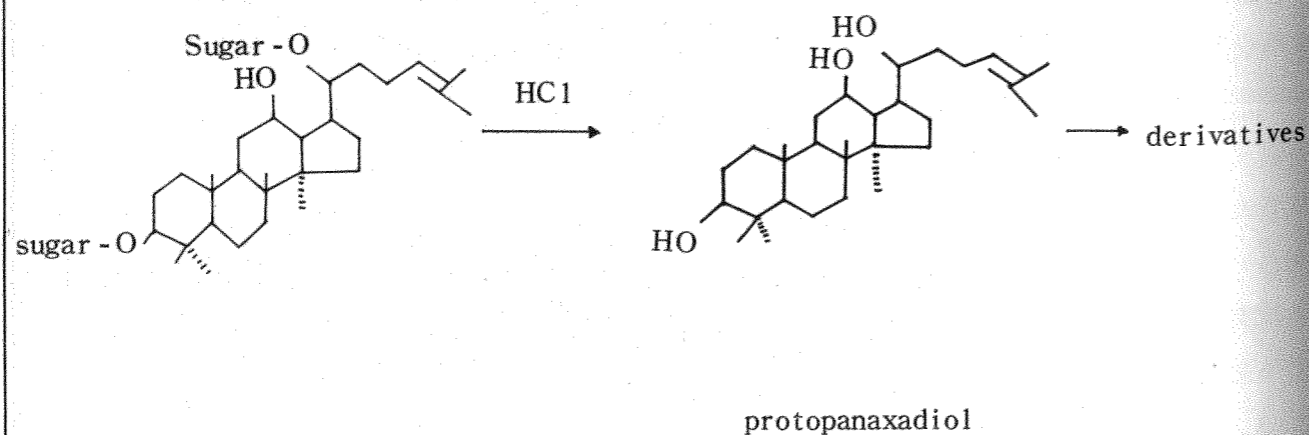
(B)

Scheme

I-2 有效成分衍生物之合成與其生理活性之探討：

依 protopanaxadiol, protopanaxatriol, ocotillol, oleanolic acid 等不同 aglycone Gensenosides 可分成數種不同類型之 sapanins。換言之，每種類型成分均有其共同之 aglycone，但是當這些 aglycone 導入不

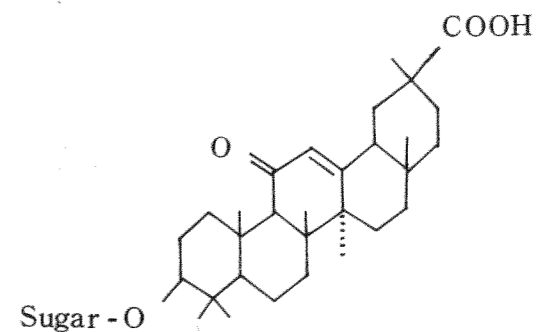
同之 Sugar 時即呈現不同之生理活性，今後倘若能闡明其原理（也就是說為什麼某種 aglycone 導入某種 sugar 時會呈現某種特殊生理活性？）則可以某些 aglycone 為基本骨架，導入某些 sugar，合成各類衍生物，來找到預期具有特殊生理活性之新型衍生物。例如：



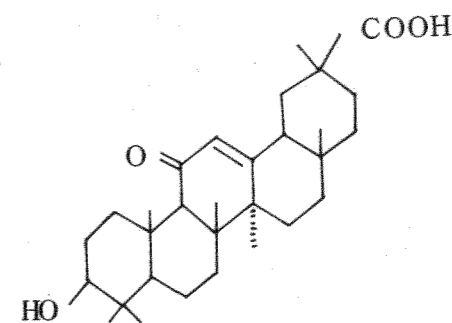
這項研究非常類似之例子不少，現在就以最近開發之 Carbenoxolone 為例，簡略說明如下：

甘草主成分 glycyrrhizin 雖具有治療 peptic ulcer 之作用，但同時具有相當強鈉離子滯留，而致電解質不平衡之副作用。glycyrrhizin 之 aglycone 為 glycyrrhetic acid

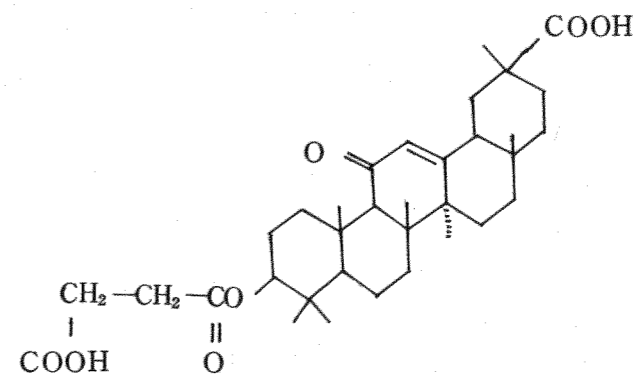
acid，在 Carbenoxolone 開發過程中，合成種種 glycyrrhetic acid 衍生物，而發現其中一種 glycyrrhetic acid 衍生物——Carbenoxolone，其作用與 glycyrrhizin 相似，而電解質不平衡之副作用較小。



Glycyrrhizin



glycyrrhetic acid



Carbenoxolone

I—3 peptide polysaccharide 等成分存在人參中之形態：

人參除含 Saponin，尚有 peptide polysaccharide，nucleic acid 等成分。但其在人參中以什麼樣形態存在，可以說尚屬未知之領域，假使能探知這些 amino acid 或 sugar 在人參中是否與某種有效成分結合？以什麼形態存在？這些形態之化合物是否具有某種特殊之生理活性？這些問題都是值得探討的。

II 人參有效成分之吸收，血中動態，分佈與排泄之研究：

關於人參有效成分之代謝研究甚為罕見，直到最近小谷功*^a等才做了一些關於 G-Rb₁，G-Rg₁ 在動物體內之吸收、分佈，腸胃中分解情形以及排泄之研究；三川潮*^b等用 RIA 方法測定人參 Saponin G-Rg₁ 在動物血中之含量等研究工作。

*^a Odani T. et al. chem pharm, Bull 31, 1059 (1983); 31, 292 (1983); 31, 3691 (1983)

*^b Sankawa T. et al, chem pharm Bull 30, 1907 (1982)

這些研究工作與藥效藥理都有密切關係，可惜的是到目前為止，這些研究都中斷而沒有延續下來。在此僅將今後可能發展方向分述如下：

II—1 有效成分在血中及組織中濃度及其存在形態之研究：

這些研究工作如上述，到目前為止只有一些初步的成果而已，尚待有興趣者繼續地探討

。下述 glycyrrhizin 之研究方式可供參考。

例如利用 enzyme immunoassay 之方法可以測定血中 glycyrrhizin 及 glycyrrhetic acid 之含量；利用這種測定方法而得知 glycyrrhizin 經口投予實驗動物後，在血中找不到 glycyrrhizin，當口服後 2 小時測血中出現 glycyrrhetic acid，而在 20~24 小時，glycyrrhetic acid 之含量到達最高峯；若以注射法給藥測血中 glycyrrhizin 之含量迅速下降，同樣地在 2 小時後血中出現 glycyrrhetic acid，22 小時此酸含量到達最高峯。此事實表示 glycyrrhizin 在吸收前即被水解，然後才進入血中；若以注射給藥則可能在肝臟被轉變成 glycyrrhetic acid，而後出現於血中。

倘若 glycyrrhizin 與 glycyrrhetic acid 本身之藥效不同的話，那麼口服劑與注射劑之有效性與安全性必然不同。這種有效成分之血中含量研究即引發了另一用藥的重要問題。

II—2 有效成分之吸收：

Gensenoside 之吸收一般都認為非常不好，其實究竟是以 Saponin 之形態被吸收率少呢？或是真的所有的 Saponin 都不易被吸收呢？極待積極地探討。若要以動物試驗來探討單一成分之吸收情形的話，可以利用 Labeled gensenoside 來做實驗，但是若要探討人參中之有效成分之吸收情形的話，那就不容易了。倘若 gensenosides 之吸收情形與 Glycyrrhizin 相同，在吸收前即先水解脫掉 Sugar 形成 Sapogenin，然後才被吸收的話，則必先製備 gensenoside 之 Sapogenin 之 antibody 才能測出血中含量，推算吸收率；然而這些 antibody 對一群結構非常相近之 gensenosides 之

Sapogenin 是否仍存有特異性？是否會互相干擾？都是今後應該克服的難題。

其次關於 gensenoside 之吸收究竟直接投予水溶性之 Saponin 較好呢？或是以脂溶性之 Sapogenin 較好？也是必須追究的問題。當然中醫傳統的使用法是用水煎劑投予而生效的。此臨床經驗已可證實水溶性之物質可使有效成分進入血液中；問題是這種給藥方法是否就是最有效的方法？若把這些水溶性物質水解成油溶性物質是否會更容易發生藥效？這些問題若能以近代藥學之實驗方法加以證實，也不失為一種有意義之研究工作。

II—3 有效成分之代謝與排泄之研究：

人參有效成分在人體內真正的 Active form 是什麼？Active form 與前驅物質在血中之半衰期有多長？在體內之 biotransformation 如何？代謝產物是什麼？這些重要之資料到目前為止仍屬未知之領域，有待探討。

Saponin，Sapogenin 類化合物就一般而言，都與 steroid 類化合物相類似，可由尿排泄，亦可由胆汁排泄，有可能經腸肝循環，這也是今後必要檢討的地方。

III 藥理作用及其機轉：

III—1 降血糖及降血脂之作用機轉：

根據近年來之研究報告，Rb₂ 具有明確之降血糖及降血脂作用，倘若我們把這兩種作用歸屬於同一作用機轉的話，可以推測 Rb₂ 之作用機轉與 insulin 相似。下述動物實驗之結果可以支持此推測。

到目前為止尚未有關於 Rb₂ 投予正常老鼠，或糖尿病老鼠而致使血中 insulin 上升的報告；若將 Rb₂ 投予高血脂實驗動物時，則 Lipoprotein lipase 活性增高，Hormone 感

受性 Lipase 活性受到抑制，這些作用與投予 insulin 之結果相同。

但 Rb₂ 之降血糖作用機轉應該是與目前臨床上所用之口服降血糖藥物之機轉不同的。

雖然 insulin 作用機轉到目前尚未完全解明；Rb₂ 之作用機轉假使是與 insulin 一樣的話，當然也不容易完全解明了。不過 Gensenoside 對 insulin 之代謝系統是否有影響？是否可以增強 insulin 之作用？都是很具體而且值得探討的問題。

III—2 血小板凝集抑制及末梢血管擴張之作用機轉：

血小板凝集反應一般被認為是導致動脈硬化、血栓之主要原因。目前 Gensenoside 具有抑制血小板凝集之作用已被確認*，有人指出是由於抑制 ADP 或 Collagen 所引起者。最近日本千葉大學平井愛山也證明 G-Rg₁ 對 Thromboxane A₂ 具有拮抗作用，但是真正之作用機轉尚未完全闡明，究竟是直接抑制 cyclooxygenase 活性？或是提高血小板之 cyclic AMP 濃度？或者是 TXA₂ 合成抑制酵素受到阻害而導致者？這些可能的機轉都是值得檢討的。* The Ginsen Review 2 139 (1984) *

Gensenoside 同時具有血小板凝集抑制，末梢血管擴張，血流改善等作用。我們也可以考慮這些作用可能是與血管壁內及細胞之 prostaglandin 之增加有關。此推測亦有待利用血管內及細胞培養之 in vitro 試驗來加以證實。

III—3 蛋白質合成促進作用之機轉：

Gensenoside 最初被發現之藥理作用就是促進肝臟之蛋白質合成作用，骨髓細胞之分裂

，增殖促進作用，這些作用在紅血球系統及白血球系統均會發生。但究竟是直接作用的呢？或是經由某些物質做媒介而間接產生的呢？尚未知曉。此為今後應該研究的課題。

這些作用之共同機轉可能是 gensenoside 或者其 aglocone 與細胞膜上特異之 receptor 結合後才產生的。就像 Steroidal Hormone 與各種細胞內之 receptor 結合，經由 gene expression 才合成活性蛋白質的。

III-4 中樞神經之作用。

人參具有寧神作用，這可能就是它能改善 unidentifed complaint syndrone 之主要因素之一，但這些藥理作用之基礎研究尚屬空白，有待探討。

其他如 protopanaxadiol 系成分之作用與 protopanaxatriol 系成分之作用為什麼會有不同，亦是令人感趣之處。

IV 人參之臨床應用：

因為人參中所含之有效成分相當安定，所以在臨床上之有效性與安全性之試驗不會有什麼困難。目前人參對 unidentifed complaint syndrone 之療效經二盲試驗結果已獲肯定。有待做進一步的大規模之臨床試驗來確認。

其次關於人參對糖尿病，高血脂之治療，已獲相當程度之確定。今後研究之課題是人參或其複方製劑是否能夠對糖尿病之各種病變預防或改善之療效，應做大規模之雙盲試驗。

人參之蛋白質同化作用，骨髓細胞增殖作用對病後、手術後之恢復，老人衰弱及貧血症狀之改善等臨床效用已普受肯定。今後應以複方劑或與西藥配合使用，做大規模之臨床試驗。

就人參之製劑而言，目前的使用方式是否

最為合適？若做成人參之濃縮劑，或其主成分之製劑，其臨床效果又將如何？人參或其成分若做成注射劑，其臨床價值是否較高？這些都是值得詳細探討的課題。

長期服用人參是否有不良的副作用？關於這個問題，1979年 Siegel * 曾提出了報告
* R.K Siegel J. Am, Med. Assoc 241, 1614 (1979)

亦即以不同的服用方法，如高麗參(根)每天服用兩次，服用量 0.5~3.0g，或用人參粉末每天服用三次，服用量 1~2g，每天連續服用，或每週服用三次。連續服用兩年結果如表所示作用與副作用混合出現；有些人會有高血壓，不眠症等副作用發生。(如表)

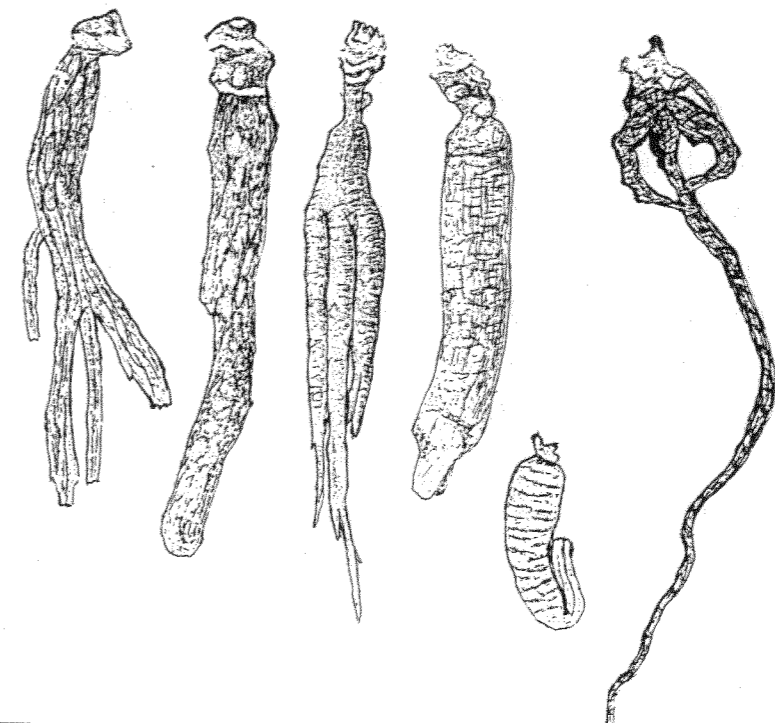
表：人參製劑長期服用效果

	出現率(%) (133人中)	效果出現 週數
興 奮	100	即效
舒 適	70	3
運動力及認識力增加	67	4
早晨腹瀉	35	3
皮膚發疹	25	3
咽喉刺激緩和	20	即效
不 眠	20	3
神經過敏	19	1
高 血 壓	17	13
浮 腫	11	4
性能力增強	7	2
食慾減退	5	1
憂 鬱	5	24
低 血 壓	4	3
無 月 經	3	16

今後可以進一步地檢討那一類的健康人或病人所出現的副作用較為嚴重，不宜長期服用人參。當然也可以檢討服用不同劑量時副作用出現率有何不同，這些研究成果可以提供今後正確使用人參之參考。

V 結論：

以上所述可以說將數十年來，利用研究西藥之模式所從事的人參研究成果加以歸納，進而推測之今後研究趨勢，然而單以這些成果來評估人參在傳統中醫上之臨床價值是有失公允的。換句話說要評估人參在中醫之臨床價值，不能完全以現有的西醫研究模式來做研究，必須溶入中醫應用人參之學理開發新的模型，才足以做合理的評估。譬如說人參是補氣良藥？究竟它是如何補氣？在基礎研究上必須先開發氣虛之動物模式，而在臨床上也應該有具體的補氣之評估標準。其他又如在中醫的立場人參忌用於實證；在基礎及臨床上該如何給予證實？其他關於人參方劑的運用等等，都是探討人參在中醫上之臨床價值，不得不列入考慮之研究課題。



本文主要參考文獻如下，在此謹對這些著者表示至誠之謝意。

*①熊谷朗，大浦彥吉

柴田承二，高木敬次郎等藥用人參
日本共立出版社編(1981)

*②熊谷朗，大浦彥吉，奧田拓道等藥用人參85~2の基礎臨床醫學研究
日本共立出版社編(1985)

*③李鐘承：高參人參の効き目第二版~
韓國人參煙草研究所編(1985)

*④The Ginsen Review 1983 1984
1985

撰文審稿：郭威助教授