

## 含酚類植物藥材對四氯化碳誘發肝障礙之保護作用

楊玲玲 蘇佩琪 李美賢 顏焜熒

台北醫學院 生藥學研究所

### 摘 要

22種含酚類台灣產植物之70%丙酮提取物，由口服及腹腔注射投予，經四氯化碳(Carbon tetrachloride)誘發急性肝障礙之ICR鼯鼠，結果口服各藥材以太魯閣櫟(*Quercus tarokoensis* Hay)、稜果蒲桃(*Eugenia uniflora* Linn.)、大頭茶(*Cordia alliodora* (Roxb.) Hert. et News.)、能高山茶(*Camellia no k-oensis* Hay.)、香港饅頭果(*Clochidion hongkongense* Moell-Arg.)；而腹腔注射則以垢果山茶(*Camellia furfuraceae* (Merr.) Cohen-Stuart)、稜果蒲桃(*Eugenia uniflora* Linn.)、大頭茶(*Gordonia oxillaris* (Roxb.) Hort. et News.)、太魯閣櫟(*Quercus tarokoensis* Hay.)具有有意義之保肝作用，因有待逐一分離抽取其保肝活性之成分，以開發新的肝炎治療藥物。

### 一、前 言

台灣是世界上罹患肝炎之高感染區，由於政府大力推動對疫苗的開發及全面預防接種，新世代之預防成效已十分成功。近年來工業之發展，有機溶劑及民衆濫用藥物的結果，致使職業性肝病及藥毒性肝炎日漸增加。感染性職業肝病最常見為B型肝炎病毒感染，醫院之工作人員—尤其是經常需與血液接觸者，危險性較高。化學性肝病則是最常見之職業性肝病，其中以四氯化碳為最早被發現具有肝毒性之化學藥劑之一。因其廣泛之工業用途，已造成對人類肝臟健康之重大危害。台灣地區被證實的職業性肝傷害像彩色印刷工人誤用四氯化碳導致中毒性肝炎及急性腎衰竭為國內最常見。

四氯化碳是脂溶性極大之溶劑，經吸收後能很快分佈至全身，其主要之毒性在肝臟。低劑量之四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)僅導致部份肝細胞壞死(necrosis)，肝細胞色素P-450(hepatic cytochrome P-450)之破壞以及脂肪肝(fatty liver)，而不是長期暴露或投予四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)，則可導致肝硬化(cirrhosis)甚致肝癌(liver carcinoma)。

四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)引起的肝毒性(hepatotoxicity)是由於四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)被肝臟微粒氧化酵素系統(hepatic microsomal mixed-function oxygenase system)的肝細胞色素P-450去鹵素作用(cytochrome P-450 dehalogenation)形成trichloromethyl radical(CCl<sub>3</sub>)再和細胞中的巨大分子結合。此外CCl<sub>3</sub>亦會和O反應形成trichloromethylperoxy radical(CCl<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)此自出基再和漿不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids)反應形成脂質過氧化(lipid peroxidation)導致細胞膜破壞，因而發生肝細胞壞死(hepatocyte necrosis)。

保肝活性藥材之研究第6報。

聯絡人楊玲玲教授，台北市吳興街250號，台北醫學院生藥學研究所。

## 台灣科學

近年來，許多文獻記載含 polyphenol 之天然物，如 flavonoids 等具有抑制過氧化物形成之作用 (antiperoxidation)，因此本研究依植物化學分類之原則，採集大戟科 (Euphorbiaceae)，殼斗科 (Fugaceae)，千屈菜科 (Lythraceae)，桃金娘科 (Myrtaceae)，茶科 (Theaceae) 植物，以化學呈色反應篩選出含酚類之藥材 22 種，利用四氯化碳 (CCl<sub>4</sub>) 誘發小鼠急性肝障礙之模式，經口服或腹腔注射投予各藥材提取物，探討其保肝作用，有效之藥材將再大量採集、抽取、分離，配合生物活性追蹤以期開發有效之藥物。

## 二、實驗部份

### 1. 植物材料：

1991 年 9 月於台北近郊及恆春採集植物之新鮮葉子，經由氯化鐵試液反應呈陽性反應，酚類成分之藥材計 22 種，詳見表一。

### 2. 實驗動物

台大醫院實驗動物中心提供健康正常四週齡雌性 ICR 小鼠，飼養於空調動物室 (24 °C)，12 小時之明暗循環交替條件下，餵食以絹焉牌雇用飼料。

### 3. 植物抽取

新鮮葉片 1kg，加十倍體積 70% 丙酮利用均質器多次粉碎抽取。過濾除去雜質，濾液於 40 °C 下減壓濃縮至 1/10 體積厚。經冷凍乾燥後，精稱產率存放於 -20 °C 的冰箱中，以供下列實驗用。

### 4. 含酚成分 (Phenolic compounds) 之測試

取少量提取物加少許丙酮溶解，加少許 10% FeCl<sub>3</sub> 試液混合，若為藍黑色則表示陽性反應。

### 5. 檢測藥物之調製

精稱各藥物，加入 1% Tween 80 於磷酸緩衝液液 (phosphate buffer saline, PBS, pH=7.2) 於超音波均質機 (Microson, ultrasonic cell disruptor) 調製成 100mg/kg 之均質液。

### 6. 四氯化碳引發急性肝障礙之保肝活性測定

調製四氯化碳／橄欖油溶液 (2% V/V) 經口服投與小鼠一小時後，即以口服或腹腔注射各藥物並於 24 小時後，由服靜脈採血，離心分離血清後測定血清中麩氨酸焦葡萄糖轉氨酶 [Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT)]，麩氨酸草酸轉氨酶 [Glutamic Oxaloacetic

Transaminase (GOT)]之活性。對照組僅投與磷酸緩衝溶液(含1% Tween 80)。

表一 . 含酚類成分之植物藥材

No.	中文名	學名	科名
1	刺杜蜜	<i>Bridella balanca</i> Tutcher	Euphorbiaceae
2	白樹仔	<i>Gelanlum acquorcum</i> Hance	Euphorbiaceae
3	香港饅頭果	<i>Gluchidian hongkongcese</i> Muell-Arg.	Euphorbiaceae
4	粗糠檫	<i>Mallotus philippinensis</i> (Lin) Meull-Aeg.	Euphorbiaceae
5	石櫟	<i>Cylobalanopsis gilva</i> (Blumo) Derso.	Fagaceae
6	青劑櫟	<i>Cylobalanopsis glauca.</i> (Thunb.)	Fagaceae
7	檨斗櫟	<i>Cylobalanopsis pachyphaca</i> (O. Seem.) Schottky	Fagaceae
8	小西氏石櫟	<i>Pasonia kumlshll</i> (Hay.) Schottky	Fagaceae
9	青烤櫟	<i>Quarcus serrata</i> Murray var. <i>brevipetiolo-</i> <i>ata</i> (A. Dc) Nah	Fagaceae
10	太魯閣櫟	<i>Quercus tarokoensis</i> Hay.	Fagaceae
11	栓櫟皮	<i>Quercus varlabilis</i> Blume	Fagaceae
12	水茛花	<i>Pomphis uciduta</i> Forst.	Lythraceae
13	稜果蒲桃	<i>Eugenia unifloru</i> Linn.	Myrtaceae
14	小葉赤梅	<i>Syzyglum buxifoilum</i> Honk et Arn.	Myrtaceae
15	臺灣赤楠	<i>Syzyglum formosanum</i> (Hay) Muri.	Myrtaceae
16	垢果山茶	<i>Camellia furfuraceae</i> (Merr.) Cohen-Stuart	Theaceae
17	能高山茶	<i>Camellia nokoensis</i> Hay.	Theaceae
18	油茶	<i>Camellia oleifera</i> Abel., Narr.	Theaceae
19	森氏紅淡比	<i>Cleyera japonica</i> Thunb. var. <i>morii</i> (Yamam.) Maiam.	Theaceae
20	大頭茶	<i>Gordonta axllaris</i> (Roxb.) Hort. et News	Theaceae
21	小荷	<i>Schimu superba</i> Gardn. et Champ.	Theaceae
22	厚皮香	<i>Ternstroemia gymnanthera</i> (Wight. et Arn.) Sprague	Theaceae

## 7. 血清轉氨基酸活性之測定

儀器：血液自動分析儀 (ABBOTT VP Series 11 bichromatic analyzer)。

試藥：(1) A-Gent SGPT (ALT) Reagent (ABBOTT, List No.6072-2:10 × 12ml vials)。

(2) A-Gent SGPT (AST) Reagent (ABBOTT, List No.6037-2:10 × 12ml vials)。

## 8. 統計

各項血液生化值檢測用 Student's *t*-test 方法，各組之活性值分別以平均值標準誤差 (Mean+S.E.) 表示之。

# 三、結 果

1. 本研究所選之 22 種植物藥材之含酚成分測試均為陽性反應。

2. 各藥材 70% 丙酮抽取物經口服後對四氯化碳引發急性肝障礙小鼠之保護作用，如表二所示：

(1) 以 S-GOT 為指標，其保肝活性呈有意義者依序 (對照組 100%)：太魯閣櫟 (57.2%)、稜果蒲桃 (58.4%)、大頭茶 (68.8%)、香港饅頭果 (71.1%)、能高山茶 (72.2%)。

(2) 以 S-GPT 為指標，其保肝活性呈有意義者依序 (對照組 100%)：稜果蒲桃 (52.3%) 能高山茶 (58.1%) 太魯閣櫟 (58.5%)、大頭茶 (65.1%)、香港饅頭果 (70.4%)。

3. 各藥材 70% 丙酮抽取物經腹腔注射後對四氯化碳引發急性肝障礙小鼠之保護作用，如表三所示：

(1) 以 S-GOT 為指標，其保肝活性呈有意義者依序 (對照組 100%)：垢果山茶 (19.4%)，大頭茶 (36.2%)、稜果蒲桃 (10.2%)、粗糠柴 (49.0%)、太魯閣櫟 (53.8%)、木荷 (66.0%)、臺灣赤楠 (68.2%)。

(2) 以 S-GPT 為指標，其保肝活性呈有意義者依序 (對照組 100%)：垢果山茶 (35.4%)、稜果蒲桃 (44.6%)、大頭茶 ((55.8%)、太魯閣櫟 (60.7%)、能高山茶 (62.9%)、粗糠柴 (71.1%)。

# 四、結 論

22 種含酚類成分之藥材中，以稜果蒲桃及大頭茶無論口服與腹注射對四氯化碳引發急性障礙之保護作用測試均具有意義；而其他口服垢果山茶具有肝毒性，而腹腔注射則有意義之肝保護活性。另，青剛櫟，捲斗櫟，經由腹腔注射不但沒有保肝活性反而有肝毒性，因此各藥材均係進一步，進行分離其活性主成分，及毒理藥理實驗，以開發新的保肝藥物。

表二. 口服對四氯化碳引發急性肝障礙之保試作用

Drug	S-GOT		S-GPT	
	Mean ± S. E.	%	Mean ± S. E.	%
PBS +CCl <sub>4</sub>	3,046.4 ± 124.0	100.0 ± 4.1	3,021.4 ± 184.3	100.0 ± 6.1
刺杜蜜 +CCl <sub>4</sub>	3,195.7 ± 140.1	104.9 ± 4.6	2,580.3 ± 410.9	85.4 ± 13.6*
白樹仔 +CCl <sub>4</sub>	3,640.4 ± 402.1	119.5 ± 13.2*	2,873.3 ± 187.3	95.1 ± 6.2
香港饅頭果 +CCl <sub>4</sub>	2,166.0 ± 807.3	71.1 ± 26.5	2,127.1 ± 679.8	70.4 ± 22.5
粗糠槲 +CCl <sub>4</sub>	3,415.0 ± 173.6	112.1 ± 5.7	2,253.8 ± 311.2	111.0 ± 10.3
石櫛 +CCl <sub>4</sub>	2,993.5 ± 326.0	91.7 ± 10.7	2,825.0 ± 157.1	93.5 ± 5.2
青劑櫛 +CCl <sub>4</sub>	2,744.8 ± 368.6	90.1 ± 12.1	2,695.1 ± 205.5	89.2 ± 6.8
檫斗櫛 +CCl <sub>4</sub>	2,802.7 ± 295.5	92.0 ± 9.7	2,722.3 ± 474.3	90.1 ± 15.7
小西氏石櫛 +CCl <sub>4</sub>	2,714.3 ± 399.1	89.1 ± 13.1	2,649.8 ± 114.8	87.7 ± 3.8
青烤櫛 +CCl <sub>4</sub>	2,016.7 ± 198.0	66.2 ± 6.5**	2,453.4 ± 368.6	61.2 ± 12.2*
太魯閣櫛 +CCl <sub>4</sub>	1,742.5 ± 188.9	57.2 ± 6.2**	1,767.5 ± 81.6	58.5 ± 2.7*
栓櫛皮 +CCl <sub>4</sub>	2,763.1 ± 359.5	90.7 ± 11.8	2,444.3 ± 217.5	80.9 ± 7.2*
水茛花 +CCl <sub>4</sub>	2,878.8 ± 490.5	94.5 ± 16.1	2,522.9 ± 172.2	83.5 ± 5.7*
稜果蒲桃 +CCl <sub>4</sub>	1,779.1 ± 478.3	58.4 ± 15.7**	1,580.2 ± 353.5	52.3 ± 11.7**
小葉赤梅 +CCl <sub>4</sub>	2,997.7 ± 453.9	98.4 ± 14.9	2,725.3 ± 290.1	90.2 ± 9.6
臺灣赤楠 +CCl <sub>4</sub>	2,516.3 ± 778.8	82.6 ± 25.4	2,250.9 ± 504.5	74.5 ± 16.7
垢果山茶 +CCl <sub>4</sub>	3,613.0 ± 198.0	118.6 ± 6.5*	3,272.2 ± 350.8	108.3 ± 8.3
能高山茶 +CCl <sub>4</sub>	2,199.5 ± 502.7	72.2 ± 16.5**	1,755.4 ± 353.5	58.1 ± 11.7**
油茶 +CCl <sub>4</sub>	3,567.9 ± 231.5	120.4 ± 7.6*	3,808.4 ± 184.3	109.5 ± 6.1
森氏紅淡比 +CCl <sub>4</sub>	3,000.7 ± 274.2	98.5 ± 9.0	2,849.2 ± 256.8	94.3 ± 8.5
大頭茶 +CCl <sub>4</sub>	2,094.9 ± 615.4	68.8 ± 20.2	1,956.9 ± 362.6	65.1 ± 12.0**
木荷 +CCl <sub>4</sub>	2,589.4 ± 182.8	85.0 ± 6.0*	2,547.0 ± 332.4	84.3 ± 11.0
厚皮香 +CCl <sub>4</sub>	3,131.7 ± 472.2	102.8 ± 15.5	2,344.6 ± 253.8	77.6 ± 8.4*

\*p&lt;0.05    \*\*p&lt;0.01    a-10    (\*具有保肝活性)

†p&lt;0.05    ††p&lt;0.01    n=10    (\*具有肝毒性)

表三 腹腔注射對四氯化碳引發急性肝障礙之保護作用

Drug	S-GOT		S-GPT	
	Mean ± S. E.	%	Mean ± S. E.	%
PBS +CCl <sub>4</sub>	2,956.2 ± 562.2	100.0 ± 22.4	3,657.0 ± 672.0	100.0 ± 18.4
刺杜蜜 +CCl <sub>4</sub>	3,248.0 ± 322.2	109.7 ± 10.9	4,761.4 ± 362.0	130.2 ± 9.9*
白樹仔 +CCl <sub>4</sub>	3,704.1 ± 860.3	125.3 ± 29.1*	3,763.1 ± 921.6	102.9 ± 25.2
香港饅頭果 +CCl <sub>4</sub>	2,976.9 ± 399.1	100.7 ± 13.5	3,861.8 ± 225.4	105.6 ± 9.2
粗椴槲 +CCl <sub>4</sub>	1,448.5 ± 363.6	49.0 ± 12.3**	2,600.1 ± 307.2	71.1 ± 8.4*
石櫛 +CCl <sub>4</sub>	2,453.6 ± 446.4	83.0 ± 15.1*	3,079.2 ± 262.3	84.2 ± 7.2*
青剛櫛 +CCl <sub>4</sub>	3,967.2 ± 523.2	134.3 ± 17.7*	5,299.0 ± 512.0	144.9 ± 14.0*
檫斗櫛 +CCl <sub>4</sub>	3,665.7 ± 183.3	124.0 ± 6.2*	5,035.7 ± 259.6	137.7 ± 7.1*
小西氏石櫛 +CCl <sub>4</sub>	3,497.2 ± 396.1	118.3 ± 13.4	4,183.6 ± 965.4	114.4 ± 26.4
青烤櫛 +CCl <sub>4</sub>	1,957.0 ± 325.2	66.2 ± 11.0**	2,969.5 ± 182.9	81.2 ± 5.0*
太魯閣櫛 +CCl <sub>4</sub>	1,590.4 ± 363.6	53.8 ± 12.3**	2,219.8 ± 358.4	60.7 ± 9.8**
栓皮櫛 +CCl <sub>4</sub>	2,636.9 ± 277.9	89.2 ± 9.4	3,668.0 ± 139.0	100.3 ± 3.8
水茺花 +CCl <sub>4</sub>	2,483.2 ± 298.6	84.0 ± 10.1	3,126.7 ± 351.1	85.5 ± 9.6**
稜果蒲桃 +CCl <sub>4</sub>	1,188.4 ± 97.6	40.2 ± 3.3**	1,631.0 ± 84.1	44.6 ± 2.3**
小葉赤楠 +CCl <sub>4</sub>	2,628.1 ± 727.2	88.0 ± 24.6	3,777.7 ± 768.0	103.3 ± 21.0
臺灣赤楠 +CCl <sub>4</sub>	2,016.1 ± 727.3	68.2 ± 24.6*	3,042.6 ± 910.6	83.2 ± 24.9
垢果山茶 +CCl <sub>4</sub>	573.5 ± 138.9	19.4 ± 4.7**	1,294.6 ± 223.1	35.4 ± 6.1**
能高山茶 +CCl <sub>4</sub>	2,134.4 ± 254.2	72.2 ± 8.6**	2,300.3 ± 369.4	62.9 ± 10.1**
油茶 +CCl <sub>4</sub>	2,143.2 ± 248.3	79.6 ± 9.7*	2,652.5 ± 120.7	78.0 ± 3.3**
森氏紅淡比 +CCl <sub>4</sub>	2,350.0 ± 286.8	79.8 ± 9.7*	2,753.7 ± 245.0	75.3 ± 6.7**
大頭茶 +CCl <sub>4</sub>	1,070.1 ± 212.8	36.2 ± 7.2**	2,040.6 ± 457.1	55.8 ± 12.5**
木荷 +CCl <sub>4</sub>	1,951.1 ± 357.7	66.0 ± 12.1*	2,647.7 ± 574.1	72.4 ± 15.7
厚皮香 +CCl <sub>4</sub>	3,015.3 ± 487.9	102.0 ± 16.5	3,316.9 ± 588.8	90.7 ± 16.1

\*p&lt;0.05    \*\*p&lt;0.01    a-10    (\*具有保肝活性)

\*p&lt;0.05    \*\*p&lt;0.01    n=10    (\*具有肝毒性)

## 五、誌 謝

本研究承蒙財團法人顏焜熒文教基金會經費補助，謹此致謝。

## 參考文獻

1. 賴明陽，「中華民國臺灣醫學會第八十四屆總會學術演講」(1991)。
2. D.A. Anehony, *Exp. Mol. Pathol.*, 1, 113-121 (1962)。
3. F. M. Baccino, *Enzymologia*, 29, 169-184 (1965)。
4. D. H. Alpcrs and M.Mol. Solin, *Pharmacol.* 4, 566-573 (1968)。
5. T. Dambrauskns and H. Cornish. *Toxicol. Appl. Pharmaool.*, 17, 83-97 (1970)。
6. E. Fnrber and H. Liang. *Ani. J Pathot.*, 64, 601-622 (1971)。
7. A. K. Choshai and E.A. Porls, *Ani J. Pathol.*, 54, 275-291 (1981)。
8. K. Yoshiyaki and K. Michinori, *Chom. Pharm. Bull.*, 29(9), 2610-2617 (1981)。
9. K. Kimura and M- Kubo, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 2388 (1981)。
10. 楊再義，「臺灣植物名彙」，天然書社有陽公司(1982)。
11. 劉葉經婷，「臺灣樹木誌」，國立中興大學農學院出版(1988)。
12. 顏焜熒，「植物化學」，國立中國醫藥研究所出版，183 (1980)。

# THE LIVER DAMAGE PROTECTIVE ACTIVITY OF POLYPHENOL CONTAINING PLANT IN TAIWAN

Ling-Ling Yang, Pei-Chi Su, Mei-Hsien Lee  
and Kun Ying Yen

Graduate Institute of Phaimacognnsy Soicncca, Taipei Medical  
College, Taipei, Taiwan 110, R.O.C.

## ABSTRACT

22 kinds of polyphenol containing plants were collected form Taiwan. Their 70% acetone extracts were oral administration and peritoneal injection to the carbon tetrachloride induced liver damage ICR mice. The serum GOT and GPT were regarded as protective index. *Quercus tarokoensis*, *Eugenia uniflora*, *Godonia axillaris*, *Camellia nokoensis* and *Glochidion hongkougense* were exhibited remarkable anti hepatotoxic activity by o. p. administration. Otherwise, *Camellia furluracae*, *Eugenia uniflora*, *Godonia axillaris* and *Quercus tarokoensis* also exhibited remarkable antihepatotoxic activity by i.p.

\*correnspondent