

高雄醫學大學

天然藥物研究所

碩士論文

指導教授：吳永昌博士

鄭瑞棠博士

刺五加及其有效成分 syringin 對血
糖及血壓影響的研究

Antihyperglycemic actions and Antihypertensive
actions of *Eleutherococcus senticosus* and
syringin

研究生：劉科佑撰

中華民國九十三年四月

目 錄

中文摘要	1
英文摘要	3
第一章 前 言	5
第二章 實驗方法與材料	22
第三章 實驗結果	28
第四章 討 論	32
第五章 結 論	35
附 圖 表	36
參考文獻	57



誌 謝

本論文的完成，要特別感謝吳永昌教授與鄭瑞棠教授，細心、耐心的指導與鼓勵，尤其在實驗過程上，對我的協助與幫忙，在此致上最高的謝意。

還有幫助我、支持我的好朋友，中國醫藥大學蔡金川博士夫婦與賴東淵博士、大仁技術學院劉崇喜博士夫婦，非常謝謝您們。另外，在科室的張芳榮博士與吳志中博士及各位學長、學姊，在課業上給于我許許多多協助與鼓勵，使我能順利完成學業，謝謝您們。還要謝謝我的同學安聲、筱筑、美玲、崧斐，無論白天或晚上隨時接聽我的電話，幫忙我解決電腦與課業上的難題。

我也要感謝我的老婆正怡，若是沒有妳從旁協助、鼓勵、無怨無悔、體諒我，把整個家安排的有條有理，讓我無後顧之憂的專心來完成我的學業。另外，我也要感謝我的母親的關懷與支持，我的三位可愛的女兒芸廷、若緣、毓君能夠很乖巧的把自己功課顧好，讓我不必擔心妳們。還有我的岳父母您們一直很關心我、支持我，謝謝您們。

最後，我最要感謝我的父親，苦心的教導與鼓勵，希望在天上的您會很安慰，並分享我完成學業的喜悅。爸爸，謝謝您。

附 圖 表 目 錄

圖一	Syringin 之 IR 光譜	36
圖二	Syringin 之 UV 光譜	37
圖三	Syringin 之 ^1H NMR 圖譜	38
圖四	Syringin 之 ^{13}C NMR 圖譜	39
圖五	Syringin 之 EI-MS 圖譜	40
圖六之一	Syringin 濃度標準曲線圖	41
圖六之二	Syringin 標準品之 HPLC 圖	42
圖六之三	刺五加 95%酒精萃取之 HPLC 圖	43
圖六之四	刺五加水萃之 HPLC 圖	44
圖六之五	刺五加 70%酒精萃取之 HPLC 圖	45
圖七	經口灌食刺五加到正常老鼠引致的降血糖作用.....	47
圖八	靜脈注射 Syringin 到正常老鼠所引致的降血糖作用...	48
圖九	經口灌食刺五加到正常老鼠引致的血中胰島素變化...	49
圖十	靜脈注射 Syringin 到正常老鼠所引致的血中胰島素變 化	50
圖十一	刺五加含有成份 Syringin 的化學結構式	51
圖十二	經口灌食刺五加到高血壓老鼠所引致的降血壓作用	52

圖十三	靜脈注射 Syringin (500 μ g/kg)到高血壓老鼠的血壓 變化	53
圖十四	經口灌食刺五加抽取液到高血壓老鼠所引致的降 血壓作用	54
圖十五	經口灌食刺五加抽取液到高血壓老鼠所引致的心 跳變化	55
圖十六	將副交感神經受體(M3-receptor)阻斷對靜脈注射 Syringin 到正常老鼠所引致降血糖作用的影響 ...	56
表 1	Syringin 在刺五加各種抽取液的分佈情形	46



中文摘要

刺五加乃是我國固有的草藥。在動物 (in vivo) 實驗方面，經口灌食刺五加水萃取物到正常老鼠後，可產生劑量相關方式(dose-dependent)的降血糖作用。同樣地，靜脈注射 syringin (刺五加所含有效成分) 到正常老鼠後，也產生類似的作用。而且，血中胰島素濃度也因而隨之增高；表示此降血糖作用可能與胰島素有關。以腹腔注射 atropine 或 scopolamine 再靜脈注射 syringin，發現它們皆可抑制其降血糖的作用。若先給予 physostigmine 再同樣投予 syringin，則可增強其降血糖的作用；顯示 syringin 的降血糖作用與副交感神經有關。另外，給予 vesamicol 或 hemicholinium，將神經末端 acetylcholine 濃度減少，則 syringin 的降血糖作用也跟著減少；表示這項降血糖作用與神經末端 acetylcholine 釋放有關。若給予 M₃ 受體阻斷劑 4-DAMP mustard，發現它會以劑量相關方式 (dose-dependent) 阻斷 syringin 的降血糖作用；表示其降血糖作用與 M₃ 受體有關。可是，給予 aexamethonium 或 pentolinium 再投予，發現 syringin 的降血糖效果不變，故其降血糖作用與自主神經節的活化無關。由此可知，刺五加的 syringin 是藉由副交感神經尾端刺激 acetylcholine 釋放，使之作用在胰臟的 M₃ 受體，導致胰島素分泌來產生降血糖作用。另一方面，經口灌食刺五加水萃取物到高血壓老鼠(spontaneous hypertensive rats SHR)後，產生劑量相關方式(dose-dependent)的降血壓作用。可是，靜脈

注射 syringin 到高血壓老鼠(spontaneous hypertensive rats SHR)，却沒有任何的變化。分析刺五加的水抽取層、70%酒精抽取層、95%酒精抽取層等三部份的 syringin 含量，得知 syringin 主要含在水抽取層。而且，灌食刺五加的95%酒精抽取層到高血壓老鼠(spontaneous hypertensive rats SHR)會有顯著的降血壓效果，灌食水抽取層的降血壓效果則較差。因此，刺五加的降血壓成份乃是含在酒精抽取層的物质而非 syringin。由此可知，刺五加會藉由不同的有效成份來產生血糖下降和改善高血壓的作用。



英文摘要 (Abstract)

Xie-Wu-Jia is the Chinese of herb *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. It is also named as Siberian Ginseng because the same family (Araliaceae) as ginseng. In an attempt to develop the agent suitable for patients with diabetes and hypertension, Xie-Wu-Jia was investigated in the present study. Oral administration of Xie-Wu-Jia produced a dose-dependent decrease of plasma glucose in Wistar rats. Intravenous injection of syringin into Wistar rats, one of the active principles of Xie-Wu-Jia, resulted in a reduction of plasma glucose. Increase of plasma insulin was also observed in rats received similar injection of syringin. Atropine or scopolamine inhibited the syringin-induced plasma glucose lowering action while physostigmine increased this action of syringin in rats, indicating the involvement of parasympathetic nervous system in syringin induced plasma glucose lowering action in rats. The plasma glucose lowering effect of syringin in Wistar rats was abolished by pretreatment of vesamicol or hemicholinium at the dose sufficient to lower endogenous acetylcholine. Release of acetylcholine from peripheral parasympathetic nervous system by syringin can thus be considered. Moreover, the action of syringin was abolished by 4-DAMP mustard at the dose effective to block M3 receptor. But the plasma glucose lowering action of syringin was not abolished by pretreatment with nicotinic receptor antagonist, either hexamethonium or pentolinum, indicating that syringin lowered plasma glucose in rats was not by activation of the nicotinic receptor. Moreover, the plasma glucose

lowering action of Xie-Wu-Jia was also blocked by 4-DAMP mustard. The obtained results suggest that release of acetylcholine from the peripheral parasympathetic nerve is responsible for the lowering of plasma glucose induced by Xie-Wu-Jia via syringin in Wistar rats through an activation of muscarinic M3 receptor in the islets to enhance insulin secretion. Similar response was observed in rats received an intravenous injection of syringin. Otherwise, Xie-Wu-Jia can decrease the blood pressure in spontaneous hypertensive rats (SHR). However, syringin did not modify the blood pressure in SHR. Identification of the fractionations in Xie-Wu-Jia, syringin was highest in aqueous extraction and less in ethanol-extracted fraction. Antihypertensive action was mainly obtained in SHR received ethanol extracts. The active principle(s) for reduction of blood pressure in ethanol-extracted fraction of Xie-Wu-Jia can thus be considered. In conclusion, the obtained data suggest that Xie-Wu-Jia has the ability to lower plasma glucose and blood pressure depending on the difference of active principles while syringin is responsible for lowering of plasma glucose but not for the reduction of blood pressure.

第一章 前言

近年，隨著國人們生活品質的提昇及物質的富裕，使得糖尿病患者有日益增加的趨勢。而且，糖尿病病人常併發高血壓。爲了協助病情的改善，希望由傳統草藥來研發出有益的用藥。糖尿病(diabetes mellitus ; DM) 是一種胰島素相對或絕對的缺乏所造成的代謝性疾病。據世界衛生組織公佈，目前世界上的糖尿病患者至少有三千萬人。台灣地區近年來成人罹患糖尿病的比率有日益增加的趨勢，糖尿病也一直高居國人十大死亡病因之列〔Chou *et al.*,1992〕。

目前，糖尿病主要可分爲兩類型：其一爲第一型「胰島素依賴型 (insulin dependent diabetic mellitus ; IDDM)」，另一爲第二型「非胰島素依賴型 (non-insulin dependent diabetic mellitus ; NIDDM)」；其中，據統計有 90% 以上糖尿病人，都屬於第二型糖尿病。

第一型糖尿病，又稱爲「胰島素依賴型糖尿病 (IDDM)」因爲 β 細胞大量缺損或壞死無法分泌胰島素所致。而 β 細胞功能喪失的原因有可能是因病毒感染、化學毒素作用，經由相當複雜，現尚未完全瞭解的機轉，活化了自體免疫系統，而引起免疫攻擊胰島的 β 細胞。剛發病的第一型糖尿病人，胰島內有慢性發炎現象，單核細胞浸潤，胰島的 β 細胞尚可發現。這種胰島炎爲自體免疫進行所伴隨的現象，最後 β 細胞漸受破壞殆盡，胰臟終於無法完全分泌胰島素。由於 β 細胞的缺損，導致胰

臟無法對於時入的葡萄糖產生反應。第一型糖尿病的特徵就是胰島素缺乏，這類病人都必須依賴外來的胰島素，來防止酮酸中毒。治療第一型糖尿病的目標在於維持血糖在正常的範圍內，避免因血糖大幅度的改變而導致長期的併發症。

非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM)，以中老年人且肥胖者居多。此類型常有家族型的發病，與遺傳、環境因素有關、多食、肥胖亦是發病的重要因素。此類型病人其體內胰臟的 β 細胞功能尚存在，分泌胰島素以幫助葡萄糖分子穿過細胞膜進入細胞內，加強組織利用糖元，增加肝臟和肌肉中肝醣儲存量，使血糖降低。故胰島組織發生病變時 β 細胞受到損傷，致胰島素分泌不足，引起糖尿病。第二型糖尿病的遺傳傾向遠高於第一型糖尿病。有關於第二型糖尿病基因的研究，卻只有其中的年輕人的成人型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY)型較清楚。MODY 型糖尿病發生年齡較輕，有家族史，不易發生酮酸血症，其發生和第七對染色體短臂的葡萄糖激酶 (glucokinase) 基因有關。對於絕大部分的第二型糖尿病基因研究並未突破，已知和 HLA 無關，也不是類似第一型糖尿病的自體免疫病因，一般認為第二型糖尿病的遺傳為多基因性。第二型糖尿病的病態生理主要原因為胰島素阻抗和胰島素分泌缺陷。在疾病的演變可分三個時期：第一期：胰島素阻抗，血中胰島素濃度上升，但血糖正常。第二期：胰島素阻抗加劇，血中胰島素濃度增高，

葡萄糖耐量異常，餐後高血糖。第三期：胰島素阻抗持續，但胰島素分泌下降，引起空腹高血糖及明顯的糖尿病症狀。大部分的學者認為第二型糖尿病，胰島素阻抗發生在先，然後導致高胰島素血症；但也有人認為胰島缺陷分泌過多的胰島素，使肝臟製造更多脂肪，以極低密度脂蛋白的形式，將脂肪囤積於肌肉及身體其他組織，導致胰島素阻抗。臨床上第二型糖尿病的初始症狀不像第一型糖尿病那樣來勢洶洶。典型的症狀是多吃、多喝、多尿(三多)、疲倦和體重減輕；很少是急性糖尿病併發症諸如高血糖高滲透壓糖尿病昏迷。有些初始症狀是感染、腎臟、神經或眼睛等糖尿病併發症。很多病人已罹患第二型糖尿病，但無明顯症狀，必須靠例行體檢或糖尿病篩檢才能察覺。

一、中醫學對糖尿病的認識 [何紹奇等，1990]

糖尿病與中醫學「消渴病」基本吻合，消渴病是指以煩渴引飲、消谷善饑、尿如脂如膏、形體消瘦為主要特徵的疾病。對其病因病機，文獻中早有精闢的論述，如【素問·奇病論】指出：「此人必數食甘美而多肥也，肥者令人內熱，甘者令人中滿，故其氣上溢轉為消渴」。說明高熱量飲食與肥胖，均可致消渴病發病。【外台秘要】在「消渴門」中引【古今錄驗】中記載：「渴而飲水多，小便數，如膏如脂似麩片甜者，皆是消渴病也」。足以說明我國唐代醫學家已知

消渴患者小便是甜的，對診斷糖尿病提出了可靠的依據。古人把消渴分爲上、中、下三消，上消多飲屬肺，中消善飢屬胃，下消多尿屬腎，但臨床很難截然分開，往往肺、胃、腎兼而有之。先天不足或後天失調、勞累過度、房事失節、七情過激、膏粱厚味、飲食所傷，或感受外邪，化熱傷陰，使陰津虧耗、燥熱偏盛，久之經脈、臟腑失養，而形成本病。東漢時期，張仲景在《黃帝內經》的基礎上，較爲詳細地論述了消渴病的病因、病機和辨證論治。張仲景根據糖尿病不同症狀，立三消辨證之法。辨明肺胃津傷、胃熱、腎虛的病因病機，用人參白虎湯清瀉肺胃，生津止渴，腎氣丸補益腎氣，陰陽雙補助氣化以治下消。上述辨證思維和用藥方法，經 2000 多年臨床錘煉，成爲治療糖尿病的主方，爲後世糖尿病辨證論治奠定了基礎。

二、中醫學對糖尿病的辨證分型 [何紹奇等，1990]

歷代醫家依據糖尿病（消渴病）的症候進行三消辨證，認爲口渴多飲爲上消，易饑多食爲中消，小便頻數爲下消。隨著天時、地理、環境的變化，症候發生衍變。二型糖尿病有相當一部分患者，缺乏典型的三消症候，可見三消辨證有其一定的局限性。爲此我們在前人辨證的基礎上，遵循四診、八綱、臟腑、陰陽、氣血等理論對糖尿病進行系統的宏觀辨證、微觀檢測、辨證施治。

三、中醫學對糖尿病的病因病機 [何紹奇等，1990]

【1】素體陰虛：產生的原因有以下幾個方面：<1>先天不足：《靈樞，五變篇》說：「五臟皆柔弱者，善病消痺」。這是由於在母體胎養不足所致。<2>後天損耗過度：如毒邪侵害，損害陰津。<3>化源不足：如生化陰津的臟腑受損，則陰精無從生化，如【外台祕要·消渴門】說：「消渴者，原其發動，此則腎虛所致，每發即小便至甜」。<4>臟腑之間陰陽關係失調，終致陰損過多，陽必偏盛，陽太盛則致「消」，如【醫門法律·水腫門】中謂：腎司開闔，腎氣從陽則開，陽太盛則關門不闔，水直下則為「消」。腎陽偏亢，使胃熱盛而消谷善飢。

【2】飲食不節、形體肥胖：<1>長期過食甘美厚味，使脾的運化功能損傷，胃中積滯，蘊熱化燥，傷陰化津，更使胃中燥熱，消谷善飢加重。如【素問·陰陽別論】謂：「二陽結謂之消」。二陽指的是足陽明胃與手陽明大腸。就是說胃腸中積滯化熱，胃熱則消谷善飢。熱邪上薰於肺，使肺熱津傷，出現煩渴多飲。大腸熱結則大便秘結不暢。

<2>因為肥人多痰，痰阻化熱，也能耗損陰津，陰津不足又能化生燥熱，燥熱復必傷陰。如此惡性循環而發生消渴病。

【3】情志失調、肝氣鬱結：由於長期情志不舒，鬱滯生熱，化燥傷陰；或因暴怒，導致肝失條達；氣機阻滯，也可生熱化燥，並能消鍊肺胃的陰津，導致肺胃燥熱，而發生口渴多飲，消谷善飢。

四、中醫學對糖尿病症候、證型辨證 [韓明向等，2001]

中醫學認識糖尿病歷史悠久，其辨證分型有多種方法，有從其症狀主次而判其病位于上，中，下的三消分型，有以氣血津液理論結合臟腑學說的辨證分型。根據其中醫病機變化特點可分為：

(1) 早期 本期見于糖尿病初發病例，一般沒有突出的臨床症狀。患者體質尚可，II 型病人體型多肥胖，食慾旺盛，而耐勞程度減退，尤其是不耐久勞。

症狀：食慾旺盛，怕熱多汗，便乾尿黃，急躁易怒，頭暈目眩，耐力減退，舌紅，脈數。

(2) 臨床症狀期 此期已出現典型多尿，多飲，多食，消瘦，疲乏，口渴 便乾等症狀。臨床辨證分型：

1. 燥熱傷肺：煩渴多飲，口乾咽燥，多食易飢，小便量多，大便乾結。舌質紅，苔薄黃，脈數。

2. 胃燥津傷：消谷善飢，口舌生瘡，牙齦腫痛，口臭，大便秘結，口乾欲飲，形體消瘦。舌紅、苔黃，脈滑有力。

3. 溼熱困脾：多飲、多尿等本期常見症狀加胸脘腹脹，納後飽滿，肌肉酸脹，四肢沉重，舌胖嫩紅、苔黃厚膩，脈象滑數。若為肝膽溼熱，則有脇肋脹痛，噁心、口苦，或有鞏膜、皮膚黃染，尿黃，苔黃膩，脈弦滑。若為溼熱下注，可有尿頻、急，熱痛；或大便溏瀉，灼熱不暢，

或帶下穢濁，或二陰濕癢。

4. 氣陰兩虛：神疲乏力，氣短懶言，形體消瘦，面色少華，自汗盜汗，口渴喜飲，心悸失眠，溲赤便秘，舌紅少津、苔薄或苔剝，脈弦細或細數無力。

5. 肝腎陰虛：尿頻量多，混濁如脂膏，或尿甜，腰膝酸軟無力，頭昏耳鳴，多夢遺精，皮膚乾燥，全身搔癢，舌紅、少苔，脈細數。

6. 瘀血阻滯：面色晦暗或有黧黑斑，多食善飢，渴不欲飲，胸中刺痛，四肢麻木，半身不遂，舌質暗或有瘀點。早期就有瘀血微觀變化。故早期可以微觀變化作為診斷依據。

7. 脾胃虛弱：此型主要見於 II 型糖尿病或 I 型糖尿病後期。症見口渴引飲，多食善飢，便溏，或飲食減少，神疲乏力，舌質淡、苔白而乾，脈細無力。

8. 陰陽兩虛：小便頻數，混濁如膏，甚則飲一溲一，手足心熱，咽乾舌燥，面容憔悴，耳輪乾枯，面色黧色，腰膝酸軟乏力，四肢欠溫，畏寒怕冷，甚則陽痿，舌淡白而乾，脈沉細無力。

五、中醫學對糖尿病治療方式 [張伯與等，2002]

根據中醫辨證原則，靈活吸收前人藥理研究成果。經藥理研究具有顯著降血糖作用的中藥，具有補益作用的人參、黃耆、黃精、山藥、枸杞子、生地黃、茯苓、仙靈脾、山萸肉、當歸等；具有清熱解毒、理氣活血作用的蒼朮、玉米鬚、荔枝核、五倍子、丹參、桑葉、桑白皮、知

母、番石榴等。臨床上在辨證的基礎上合理選藥，確實可以提高療效，但要注意辨證選藥，否則不會有效，比如陽虛之體而投之以知母、蒼朮之類確非所宜。

河間認為治消渴要「補腎水陰寒之虛（補腎陰）而瀉心火陽熱之實（清上焦火），除腸胃燥熱之甚（瀉胃火），濟身中津液之衰（潤燥），使道路散而不結，津液生而不枯，氣血利而不澀，則病日已矣」。

至於三消分治之方，上消（鬲消、高消）用清法（白虎加人參湯）；中消用下（調胃承氣湯）；下消用補腎（六味地黃丸）。

趙養葵【醫貫·消渴論】認為：「治消之法，無分上中下，先治腎為急」。清·陳士鐸【石室秘錄·消渴】：「消渴之證，雖分上中下，而腎虛以致渴則無不同也。故治消渴之法，以治腎為主，不必問其上中下三消也」。

近代名醫張錫鈞【醫學衷中參西錄·消渴方】玉液湯下注中謂：「消渴之證多由元氣不升，此方乃升元氣以止渴也」，用黃耆、懷山藥、葛根為主。可見益氣升津以止消渴之法，誠與溫腎蒸騰以濟上燥有異曲同工之妙。

北京名醫施今墨【施今墨臨床經驗集·糖尿病】：「余認為，三消之表現，僅為糖尿病的一個方面，不容忽視的是，糖尿病人，大多具有氣

短神疲，不耐勞累，虛胖無力，或日漸消瘦等正氣虛弱的徵象……氣虛之證的出現係因脾失健運、精氣不升，生化無源之故耳。脾者喜燥惡濕，一味應用甘寒、苦寒滋陰降火，常使脾功受損，中焦不運，造成病人氣虛更趨嚴重，病情遷延不癒。因此治療糖尿病，除滋陰清熱外，健脾補氣實用關鍵一環……滋腎陰以降妄炎之火，補脾氣以助運化之功，水升火降，中焦健旺，氣復陰回，糖代謝即可恢復正常」。

趙養葵【醫貫·消渴論】，論消證專主龍雷之火上炎，治法無分上下，先治腎為急，主用六味、八味，謂「白虎承氣皆非所宜」，他說：「總是命門火不歸元，游於肺則為上消，游於胃則為中消，以八味腎氣丸引火歸元使火在釜底，水火既濟，氣上薰蒸，肺受濕則渴疾愈矣」。

【景岳全書·三消】：「又有陽不化氣，則水精不布；水不得火則有降無升，所以直入膀胱而飲一溲二，以致泉源不滋，天壤枯涸者，是皆真陽不足，水虧於下之消證也」。

1. 中醫研究院廣安門醫院內科糖尿病組把糖尿病分為三型，陰虛熱盛，多在病程初期，治宜清泄肺胃之熱，兼養陰生津用白虎湯、天花粉散、枸杞湯。氣陰兩虛，多為病程長合併血管病變及末梢神經炎者，治宜益氣養陰，佐以清熱，用人參白虎湯、黃耆湯、玉液湯。陰陽兩虛，多為本病後期，治宜補益肝腎，佐以溫陽，用《金匱》腎氣丸，秘元煎。

共治 180 例，74 %~82 % 血糖、尿糖均下降[史大卓，1995]。

2. 北京中醫藥大學東直門醫院對 120 例 II 型糖尿病血漿胰島素、血脂、血糖、經穴溫度進行研究表明：陰虛型糖尿病患者空復血漿胰島素值正常偏高，氣陰兩虛則表現為血漿胰島素分泌遲緩或不足，血脂變化、微血管病變、瘀血、經穴溫度較之陰虛型有明顯變化[呂仁和，1997]。

3. 成都中醫學院探討了糖尿病辨證分型與血糖 (BG)、糖基化血紅蛋白 (GHb)、甘油三酯 (TG)、血漿總膽固醇 (TG)、低密度脂蛋白 (VLDL-C) 的關係結果發現，以上各指標氣陰兩虛型顯著高於燥熱傷津和胃熱津虧型，高密度脂蛋白 (HDL-C) 氣陰兩虛形顯著低於燥熱傷津型和胃熱津虧型。指示糖尿病的辨證分型及併發症的發生發展與糖基化血紅蛋白、血脂有內再聯系[張伯與等，2002]。

4. 遼寧中醫學院研究表明：在糖尿病腎陰虧虛、腎氣陰虛、腎陰陽虛三型中，睪酮 (T)、雌二醇 (E₂) 及 E₂/T 比值逐漸降低，這與本病腎虛為本、陰損及陽的病理是一致的[張伯與等，2002]。

五、 刺五加在傳統醫學應用與所含成分

刺五加為寒帶地區之有氣植物，屬於五加科 (Araliaceae)，主要生長於俄國西伯利亞及中國大陸東北。正式學名為 *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. 也為最早公開使用之名稱。保留學名為 *Acanthopanax Senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms. 為最早之植物名。俗名西

伯利亞人蔘 (Siberian Ginseng)，又名為「五加蔘」。日本名為「蝦夷五加木」。蘇聯名為 Ereuterokoku 。在中國大陸東北別名為「刺拐棒」，於黑龍江為「老虎鏢子」、於遼寧為「刺木棒」。

刺五加和人蔘同為五加科，當年，俄國選手勇奪奧運金牌，曾被認為與之有關。刺五加於我國歷代本草均有記載：其味辛微苦，性溫，補中，益精，壯筋骨，強意志，久服輕身耐勞，益氣健脾，補腎安神，對脾臟虛弱，體弱乏力，食慾不振，腰膝痠痛，失眠多夢有效，刺五加是在東方醫學的經驗療法中會使人與動物能增強非特異性防禦能力(The nonspecific enhancement of resistance)的物質，在日本北海道亦被使用為肌肉張力與體力恢復的藥物[Brekhman et al., 1969]。

現代醫學研究刺五加含刺五加配醣體、胡蘿蔔、素維生素、B1、B2、C 及錳鎂、鋅、鉀、鈣等多種礦物質及 SOD 抗自由基因子，根據國外醫學雜誌(PLANTA MEDICA)報導，長期服用刺五加，經實驗證實能增加受試者氧氣吸收率 11.9 %，增加細胞氧氣交換率 7.9 %，體力明顯增加 23.3%，耐力持久增加 16.3 %[Asano et al., 1986]，並且，刺五加的抗壓活性增加並不會伴隨顯著毒性的產生[Asano et al., 1986]。

現今有許多研究發現，天然植物生藥藥萃取液中，含有一些特殊功效，且廣泛被用於病理及藥理治療效果，也可當作運動員之營養增補劑，

例如：刺五加。學者 Fulder 於 1980 年，提出在莫斯科的奧運會中使俄國選手巔峰競技狀態而奪取金牌，歸因於俄國選手服用了一種補充劑。它是一種取自於人蔘同種植物的特殊精華成份，此補充劑於昔往之文獻中記載能使人反射神經變得敏銳，並有提高持久力及集中力及的抗疲勞和抗壓作用；這就是刺五加。故俄國與中國的人民經常使用於工作產生的各種生理與心理壓力之緩解。另外，使用刺五加的水提取物給予長期游泳壓力老鼠(chronic swimming stressed rats)的動物會延長其運動體力耗盡的時間[Nishibe et al., 1990]。

在 2002 年，日本學者提出單一劑量或連續給予兩星期的刺五加的提取物，對正常老鼠腦中正腎上腺素(noradrenaline ; NA)與多巴胺(dopamine ; DA)的濃度及它們的代謝均造成影響，進一步探討，認為刺五加可調節在產生壓力反應與帕金森氏症的腦部特定區域之正腎上腺素與多巴胺含量[Fujikawa et al., 2002]。

到目前為止，刺五加的已知作用還包括：抗氧化、抗放射線、免疫調節[Deyama et al., 2001]、抗憂鬱[Deyama et al., 2001]、抗病毒[Glatthaar et al., 2001]、抗壓力[Deyama et al., 2001]、降血脂[Sui et al., 1994; Eschbach et al., 2000]、抗癌、降血糖[Martinez et al., 1984]、抗過敏[Yi et al., 2001]、解熱鎮痛、抗菌、消除疲勞[Nishibe et al., 1990]、適應原(adaptogen) [Davydov et al., 2000]等作用。

在國內，病人併發高血糖及高血壓的比率很高。由於刺五加曾被看到降血糖作用[Martinez et al., 1984]，因此，若能再評估其降血壓的效果，可協助推廣刺五加成爲保健用品；益於國人的健康。於是，本研究乃針對這項目標來執行。

另外，國人亦把刺五加用爲保肝、抗癌、滋補、強壯的食品。其根莖和根中已分離到七種配醣體（刺五加苷：Eleutheroside）包括：A、B、C、D、E、F、G等七種[Hikino et al., 1986]。而且，紫丁香苷(Elleutheroside B 又稱 syringin)是刺五加的含酚類化合物主要成分之一[Nishibe et al., 1990]。在體外與體內實驗得知 syringin 的免疫調節是透過抑制癌症致死因子(tumour necrosis factor：TNF- α)與毒殺 T 細胞(cytotoxic T cell)所產生的[Mar-Apr et al., 2001]。由於 syringin 是刺五加的主要成分之一，故希望進一步探討 syringin 是否爲刺五加對血糖或血壓影響的有效成份，供爲日後成爲臨床用藥的研發之參考。

抗疲勞作用 [國家中醫藥管理局 編著, 1999]

刺五加根的提取物及刺五加總苷對多種疲勞動物模型均有抗疲勞作用，總苷的作用較根的提取物爲強，也較人蔘提取物及人蔘總苷強。

小鼠制動後觀察虛脫出現時間結果表明，刺五加粗苷有明顯抗疲勞作用，eleutheroside E 效果最好。

給老鼠灌胃刺五加浸膏 20g (生藥) / kg，游泳時間比對照組延長 1/4，腹腔注射也有抗疲勞作用。

強迫小鼠劇烈擺動 (振盪) 4 個小時來產生疲勞狀態，于擺動前灌胃刺五加水提取物 250 mg/kg、500 mg/kg、1000 mg/kg，均能明顯防止因擺動引起小鼠身體和抓握緊張性及肛溫的下降。擺動後給藥，加速小鼠上述變化的恢復，但對探查運動，自發運動和運動協調的減少沒有作用。水提取物對疲勞的預防作用比促進恢復作用更強。給小鼠灌胃 syringin 100 μ g/kg 可明顯防止小鼠因擺動引起抓握緊張性和探查運動的減少；50 μ g/kg、100 μ g/kg 能加速上述活動的恢復；100 μ g/kg 能加速自主活動的恢復。syringin 對疲勞的預防作用和促進恢復作用基本相同。

對心血管系統的作用 [國家中醫藥管理局 編著, 1999]

給麻醉貓和兔靜脈注射刺五加醇浸水溶物 2~4g/kg，均可使血壓下降 1.33~3.99 kPa，持續 10~20 min，重複給藥無快速耐受現象。離體兔耳灌流 30%刺五加根提取物有擴張血管作用。

刺五加還可使貓的低血壓恢復正常，使腎上腺素引起的高血壓降至正常範圍。

對內分泌系統的作用 [國家中醫藥管理局 編著, 1999]

灌服刺五加提取物能降低由四氧嘧啶引起的大鼠糖尿病的尿糖量及增加肝醣含量。

刺五加葉皂苷 100 mg/kg、200 mg/kg 給小鼠或大鼠多次腹腔注射，對葡萄糖、四氧嘧啶及腎上腺素所引起的高血糖均有明顯的抑制作用。

從刺五加中分離的 7 個多聚糖也有明顯的降血糖作用。刺五加根抽取物能降低腎上腺素引起的家兔高血糖及人的營養性高血糖。

刺五加苷類也可激活正常動物細胞對葡萄糖的滲透能力。

[Dardymov et al., 1978]。大鼠皮下注射刺五加水抽取物，靜息狀態大鼠的乳酸和丙酮酸在肌肉中含量提高而肝醣含量減少。肌肉負載 15min 後，肌肉中乳酸生成較慢而高能化合物的利用變為更有效。再刺五加作用下，繼續工作時，乳酸、丙酮酸、磷酸、肌酸和 ATP 濃度回到正常。同時無氧糖酵解和氧化磷酸化被加強，接近最初水平。因此刺五加在肌肉負載時能更有效的利用能量儲備。它的興奮作用可能與加強骨骼肌無氧氧化，增加氧化物有關。[Sal'nik, 1966]。

刺五加能提高機體的無氧氧化反應，使骨骼肌中的可氧化物增多，使機體較早地利用脂類氧化作為能源。給大鼠皮下注射水抽取物後，大鼠游泳後血中酯化的脂肪酸和磷脂的含量及肝中總脂肪含量均提高，肌肉脂類碘值也增加。[Dambueva et al., 1966]。兔口服刺五加 30

天，提高血糖、肌肉和肝醣以及血清中無機磷，降低肝中和血清中的乳酸鹽和提高肌肉中的乳酸鹽含量。[Bykhovtsova, 1970; Agadzhanyan et al., 1972]。另外，在老鼠刺五加既能使食物性及腎上腺性的高血糖症的血糖降低到正常，也可使胰島素引起的低血糖症的血糖增加。[Kirillov et al., 1966]。

【植物型態】

五加科植物刺五加 *Eleutherococcus senticosus* (Rupr.& Maxim.) Maxim 的乾燥根及根莖。

【藥材性狀】

本品根莖呈結節狀不規則圓柱形，直徑 1.4~4.2cm。根呈圓柱形，多扭曲，長 3.5~12cm，直徑 0.3~1.5cm，表面灰褐色或黑褐色，粗糙，有細縱溝及皺紋，皮較薄，有的剝落，剝落處呈灰黃色。質硬，斷面黃白色，纖維性。

【性味功能與主治】

辛、微苦，溫。益氣健脾，補腎安神。用於脾腎陽虛，體虛乏力，食慾不振，腰膝酸痛，失眠多夢。

【神農本草經】：將本品列為上品。

【名醫別錄】：認為刺五加有補中、益精、堅筋骨、強意志。

成分[國家中醫藥管理局 編著, 1999] :

eleutheroside A、B、B₁、C、D、E、F、G, eleutheroside A (即是 daucosterol)、
eleutheroside B (即是 syringin)、sinapaldehyde glucoside、coniferaldehyde
glucoside、coniferin、amygdalin、{ 3β - [O-β-D-glucopyranosyl- (1→3)] -
O-β-D-glucopyranosyl- (1→4) - [O-α-L-rhamnopyranosyl- (1→2)] - O-
β-D-glucuronopyranosyl } -16α-hydroxy-13β, 28-epoxyleanane }、
{ 3β - [O-α-L-rhamnopyranosyl- (1→4)] - O-α-L-rhamnopyranosyl - (1
→4) - [O-α-L-rhamnopyranosyl- (1→2)] - O-β-D-glucopyranosyl (1→
x) - O-β-D-glucuronopyranosyl } -16α-hydroxy-13β, 28-epoxyleanane }、
sesamin、coniferylaldehyde、vanillin、isofraxidin、syringaresinol、syringic acid、
vanillic acid、*p*-coumaric acid、ferulic acid、chlorogenic acid、caffeic acid。

第二章 實驗方法與材料

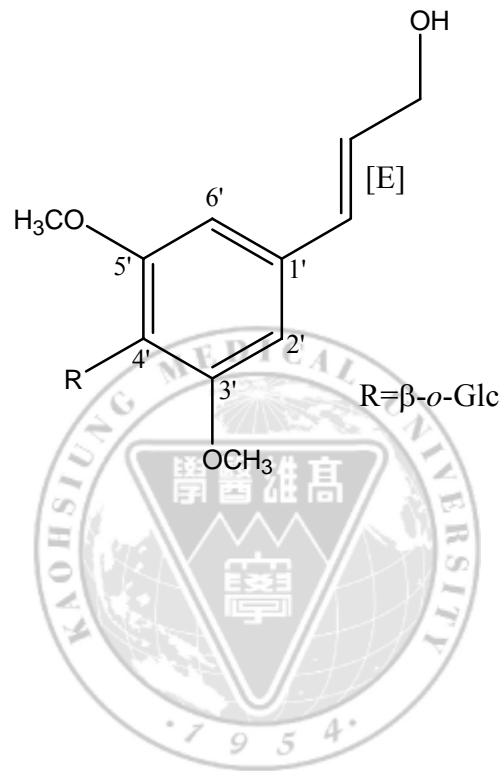
實驗動物: 8 週大的 Wistar 雄性大白鼠及高血壓大白鼠(spontaneous hypertensive rat; SHR)，購自國立成功大學醫學院動物中心。兩種老鼠皆飼養在該中心，具有空調且室溫維持在 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 的動物室，可自由的進食及飲水。

實驗材料:

1. Glucose kit 購自 BioSystems (BioSystems S.A. Barcelona, Spain)
2. Insulin ELISA kit 購自 Mercodia AB (Uppsala, Sweden)
3. 下列藥品購自 Sigma Chemical Co. (St. Louis, USA)
 - Atropine sulfate monohydrate
 - Hemicholinium-3
 - Hexamethonium dichloride
 - Pentolinum salt
 - Physostigmine
 - Sodium pentobarbital
 - Tolbutamide
4. 4-DAMP mustard 購自 Tocris (Cookson Ltd., UK)

5. 刺五加和 Syringin 由劉崇喜博士(大仁技術學院藥學系)提供。

Syringin 之構造證明



本化合物為白色粉末狀固體，熔點 168-170 °C，其比旋光度為 $[\alpha]_D^{25}$ -5.44 (MeOH, c 0.75)。IR 光譜 (KBr) 在 3374、2929、1586 與 1501 cm^{-1} 處有吸收〔圖一〕；UV 光譜 (MeOH) 在 266, 220nm 處有最大吸收〔圖二〕。而在 $^1\text{H-NMR}$ 光譜 (pyridine- d_6) 中顯示: δ 3.78 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 3.90-4.50 (6H, m, glucose), 4.60 (2H, m, CHCH_2OH), 5.84 (1H, brd, $J=15.8$, CHCH_2OH), 6.61 (1H, d, $J=15.8$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$), 6.90 (2H, s, H-2', H-6') 的訊號〔圖三〕；在 $^{13}\text{C-NMR}$ (pyridine- d_6) 可得到: δ 56.65 ($\text{OCH}_3 \times 2$), 62.78 (C-6 glucose), 62.85 (CH_2OH), 71.75 (C-4 glucose), 76.13 (C-2 glucose), 78.45 (C-5 glucose), 78.77 (C-3 glucose), 105.03 (C-1 glucose), 105.34 (C-2', C-6', overlapping), 129.42 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$), 131.21 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$), 134.00 (C-1', C-4', overlapping), 153.93 (C-3', C-5', overlapping) 的訊號〔圖四〕。再由 EI-MS 光譜分析可得到其分子離子峰 m/z 354.0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$ ，341.1 $[\text{M}-\text{OCH}_3]$ 〔圖五〕。根據以上所顯示的 physical data 與之前文獻 [Lewis et al., 1988; Fukunaga et al., 1987] 的比對，可以確認此化合物之結構為 *E*-syringin。

降血糖作用之評估：

在實驗的前一晚，將大白鼠絕食。隔天，以腹腔注射 pentobarbital 30 mg/kg 將老鼠麻醉。自股靜脈抽血 0.2 ml，置入含有抗凝血劑 (heparin, 100 IU/ml) 的 eppendorff 中，供測空腹血糖值。接著，由口服方式給于適量的刺五加，90 分鐘後，再抽血測量血糖變化。探討可能機轉時，則由腹腔分別注射受體阻斷劑或同劑量之溶媒。30 分鐘後，再口服給于適量的刺五加，90 分鐘後，再抽血測量血糖變化。

將所抽到的血液，以 13,000 rpm，離心 3 分鐘。取上層的血清 10 μ l，加入葡萄糖反應試劑 1.0 ml，混合均勻後，於 37 $^{\circ}$ C 恆溫水槽中反應 10 分鐘。接著，利用血糖機(Quik-lab chemistry analyzer)測量血中葡萄糖值。葡萄糖反應試劑的原理乃利用葡萄糖氧化成葡萄糖酸和過氧化氫，藉著葡萄糖的色素基來氧化呈現深淺不同的紅色。血糖值乃由血清和葡萄糖反應試劑反應所呈現的紅色；顏色變化可由吸光度差異感知，並與標準品對照換算出血糖值(mg/dl)。降血糖百分率的算法是將給予刺五加後所得大白鼠血糖值，扣掉給予同量溶媒後所得血糖值。將兩者之差值，再除以給予同量溶媒後所得大白鼠血糖值，以百分比(%)表示；稱為「降血糖百分率」。

血中胰島素的檢測：

利用市售的 ELISA kit 來進行血清所含胰島素(Insulin) 及 C-peptide 濃度的測量。測量原理是利用取自兔子體內的 polyclonal antibodies 可直接辨識位於 human Insulin 及 C-peptide 的 carboxyl-terminal。Biotinylated peptide 會與待測物競爭抗體的結合位置。洗除掉未與抗體結合的 biotinylated peptide 後，利用 streptavidin-conjugated Horseradish Peroxidase (SA-HRP) 結合至 immobilized primary antibody/biotinylated peptide complex。再加入 TMB (3,3',5,5'-Tetramethyl Benzidine Dihydrochloride) 與 HRP 反應，而呈現出黃色。顏色的深淺是根據 biotinylated peptide 結合至抗體量的多寡決定。當越多 non-biotinylated peptide 與抗體結合時，就表示較少的 biotinylated peptide/SA-HRP 與之結合。此時呈現的黃色就越淺。利用 450 nm 下測得的標準品吸光值畫出標準曲線。再藉由 log/logit 即可在 MicroReader™ 4 Plus 計算出 Insulin 的濃度。

血壓之測量：

本實驗使用非侵害式血壓儀 (MK-330A 型; Muromachi Kikai Co. Ltd., Tokyo, Japan)，藉由光電式容積振動法(photoelectric volume oscillometric method) 之原理，對 SHR 的尾動脈壓進行非侵害式的自動計測；記錄出老鼠收縮血壓 (systolic blood pressure, SBP) 與心跳 (heart rate, HR) 變化 [Zata, 1990]。

刺五加中紫丁香苷(Syringin)之測定：

HPLC 分析條件

1. 分離管柱：250 mm×4.6 mm 5 μ Hypers ® ODS
2. Mobile phase：甲醇：H₂O=28：72
3. Flow rate：1.0 ml/min
4. UV detection：270 nm
5. Retention time：7.14 min

樣品處理：

取 25g 樣品粉末，加入 500ml 三種不同濃度之萃取液（95% 乙醇、70% 乙醇、水），於 60 $^{\circ}$ C 水浴中加熱 2 小時，過濾濃縮後經冷凍乾燥，秤取原物料 10g 重之粉末加入 10 ml 之 30% 甲醇，以超音波震盪 30 分鐘，以 0.45 μ m 濾膜過濾，稀釋 20 倍作為檢液。〔圖六之一 ~ 五〕

統計分析方法:

實驗所得的結果以平均值 \pm 標準誤差(mean \pm SE)來表示，再以 analysis of variance (ANOVA) 來分析，用 Dunnett's post-hoc test 來評估兩者間的差異；P<0.05，即視為有顯著的差異。

第三章 實驗結果

1. 刺五加的降血糖作用

在正常老鼠(Wistar rat)，經口灌食刺五加水萃取物後，會有血糖下降的變化。而且，以劑量相關方式(dose-dependent)的型式，愈高濃度則效果就愈強(圖七)。另外，靜脈注射 syringin (刺五加含有的有效成份)，也可產生相同的效果(圖八)。

血中的胰島素含量，藉由 ELISA 檢測，也會隨著刺五加給予濃度的增高而逐漸增多(圖九)。同樣地，靜脈注射 syringin 亦會有上昇的變化(圖十)。若和刺激胰島素分泌的西藥 Tolbutamide (10 mg/kg) 相互比較的話，刺五加 (100 mg/kg)的作用約為其 1.12 倍左右。

另一方面，若口服給予刺五加的酒精抽取液時，即使在 150 mg/kg 的高劑量，老鼠的血糖也是由 83.25 ± 8.79 mg/dL 變為 76.13 ± 9.33 mg/dL (N=8)而已；沒有統計的差異($P > 0.05$)。

2. Syringin 在刺五加的各種抽取液的分佈

Syringin 的化學結構式如(圖十一)所示，爲了瞭解其在各種不同溶媒抽取層的分佈情形，就利用 HPLC 來分析。由表 1 可知，syringin 的分佈

以水層為最多，酒精抽取層為最少。因此，上述的刺五加酒精抽取液無法產生血糖下降的效果，可能與這項事實有關。

3. 刺五加的降血壓作用

高血壓老鼠(SHR)經口灌食刺五加的話，也會有血壓下降的變化。而且，也以劑量相關方式(dose-dependent)的型式出現；愈高濃度則效果就愈強(圖十二)。

可是，靜脈注射 syringin 到高血壓老鼠却看不到類似的變化；即使在高劑量也無法使血壓下降(圖十三)。另一方面，若灌食 syringin 含量較少的刺五加酒精抽取液到高血壓老鼠，則出現血壓下降(圖十四)和心跳減慢(圖十五)的效果。而且，作用比同量的水層抽取液更強。

4. Syringin 降血糖作用

依照文獻的方法[Liou et al., 2002]，在副交感神經受體阻斷藥 atropine (1 mg/kg)的存在下，刺五加(150 mg/kg)的降血糖作用($20.12 \pm 2.4 \%$)只剩 $4.89 \pm 4.74 \%$ (N= 8)；同樣地，syringin 的降血糖作用也會被抑制掉(由 $19.67 \pm 3.09 \%$ 降為 $6.7 \pm 1.6 \%$)。而且，使用 physostigmine (0.5 mg/kg)將副交感神經的傳遞物質 acetylcholine 分解酵素(cholinesterase)抑制，使體內 acetylcholine 增多時，syringin 的降血糖作用則會被增強；刺五加(150

mg/kg)的降血糖作用由 $20.12 \pm 2.4 \%$ 增高到 $26.84 \pm 2.36 \%$ (N=8)，而 syringin 的降血糖作用由 $19.67 \pm 3.09 \%$ 增高到 $25.67 \pm 4.47 \%$ (N=8)。因此，syringin 的降血糖作用，和刺五加一樣，可能與體內的副交感神經有關。

爲了支持這項假說，再使用一種可使體內副交感神經的遞質 acetylcholine 貯存量減少的藥物：hemicholinium。結果，在 hemicholinium (0.01 mg/kg)前處理的老鼠，syringin 的降血糖作用會明顯的減弱；刺五加 (150 mg/kg)的降血糖作用降低到 ($3.31 \pm 3.65 \%$) (N=8)，syringin 的降血糖作用也降低到 $2.18 \pm 3.99 \%$ (N=8)。由此可知，syringin 和刺五加一樣，乃藉由副交感神經的 acetylcholine 來產生降血糖作用。

另一方面，藉由可以抑制自主神經節的藥物，hexamethonium (7.5 mg/kg)及 pentolinium (7.5 mg/kg)，來阻斷 nicotinic receptor 時，syringin 的降血糖作用並沒有受到任何的影響；刺五加(150 mg/kg)的降血糖作用 ($20.42 \pm 2.61 \%$)一樣維持在 ($19.57 \pm 5.77 \%$) 或 ($20.27 \pm 3.44 \%$) (N=8)，而 syringin 的降血糖作用百分率也仍然維持在 ($17.65 \pm 4.68 \%$) 或 ($15.03 \pm 5.41 \%$) (N=8)，與對照組(vehicle-treated group)的作用($19.26 \pm 4.17 \%$)沒有統計的差異($P>0.05$)。因此，排除 syringin 乃經由神經反射所引致的可能。

5. Syringin 促進胰島素分泌的探討

爲了解明刺五加促進胰島素分泌的機轉，我們使用 muscarinic M_3 cholinceptor 的阻斷藥 4-DAMP Mustard。我們發現 syringin 的作用可因 4-DAMP Mustard 阻斷了這個受體而消失(圖十六)。刺五加的作用($20.12 \pm 2.4\%$)也被 4-DAMP Mustard 在 $0.005 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的劑量抑制到 $12.86 \pm 3.48\%$ ，且被更高濃度($0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$)的 4-DAMP Mustard 抑制到 $5.66 \pm 2.95\%$ (N=8)；明顯有類似的變化。由此可知，刺五加或 syringin 會促進 acetylcholine 自副交感神經末端釋出(release)，再來作用於胰臟細胞的 muscarinic M_3 cholinceptor，導致胰島素分泌量增加，而產生降血糖作用。



第四章 討 論

本研究發現，刺五加具有降血糖及抗高血壓的作用。經口灌食刺五加到正常老鼠後，其血糖會有下降的變化；以劑量相關方式(dose-dependent)的型式出現。而且，靜脈注射 syringin (刺五加含有的有效成份)，也有相同的效果。同時，血中胰島素的濃度也會隨著刺五加或 syringin 給予劑量的增高而逐漸增多。可是，若口服給予刺五加的酒精抽取液時，即使在高劑量(150 mg/kg)，老鼠的血糖也沒有統計的變化。利用 HPLC 分析。知道 syringin 的分佈以水層為最多，95%酒精抽取層為最少，約只一半而已。因此，上述的刺五加酒精抽取液無法產生血糖下降的效果，可能與這項 syringin 偏少有關。另外，經口灌食刺五加到高血壓老鼠(SHR)，也會有血壓下降的變化；以劑量相關方式(dose-dependent)的型式出現。可是，靜脈注射 syringin 到高血壓老鼠，却看不到類似的變化；既使在高劑量也無法使血壓下降。若灌食 syringin 含量較少的刺五加酒精抽取液到高血壓老鼠，則出現血壓下降的效果。由此可知，刺五加的降血壓有效成份應在酒精抽取液，需要再加予純化出來。

接著，想要瞭解刺五加的降血糖機轉。首先，探討對胰島素的影響，故在給予刺五加或 syringin 的老鼠測量血清中胰島素。結果，給予漸增劑量的刺五加或 syringin 後，皆會使血中胰島素漸漸增高。由此可知，

刺五加會造成大白鼠體內胰島素的釋放來產生降血糖的作用。但是，按照文獻的主張[Garvey et al.,1985]，當血清中胰島素與 C-peptide 濃度呈平行增高，即代表胰島素是藉由體內內生性釋放所造成。因此，檢測血中 C-peptide 濃度的變化是下一步要進行之事。

按照文獻証實，刺激副交感神經會導致胰島素釋放[Lee et al.,1989; Ejiri et al.,1990]。於是，探討刺五加的這項作用是否與副交感神經有關。結果發現，阻斷副交感神經的受體，會抑制 syringin 降血糖作用。而且，利用藥物降低體內 acetylcholine 濃度後，也會抑制 syringin 的降血糖作用。由此可知，syringin 的降血糖作用是藉由刺激副交感神經的 acetylcholine 釋放來產生。

副交感神經的 acetylcholine 釋放作用，也可能因刺激神經節所致。於是，探討了神經節受體阻斷劑對 syringin 的降血糖作用的影響。結果發現，用藥物將神經節受體阻斷後，對 syringin 的降血糖作用並無影響。因此，syringin 的降血糖作用與神經節的活化無關。於是，排除 syringin 經由神經反射引致的可能性。

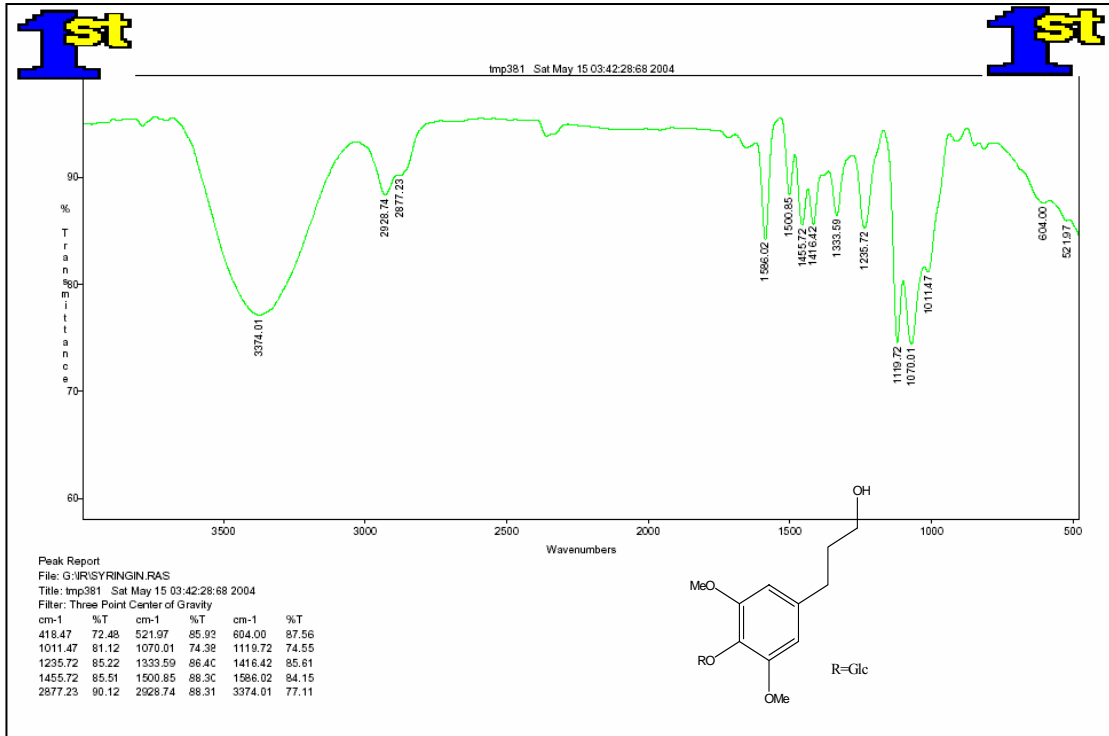
調節生理功能的副交感神經受體，主要有 M_1 、 M_2 及 M_3 三種。根據文獻，刺激胰臟的 M_3 受體會導致胰島素釋放[Iismaa et al.,2000]。因此，探討刺五加或 syringin 的降血糖作用是否與 M_3 受體有關。結果發現， M_3 受體的阻斷，會抑制 syringin 的降血糖作用。同時，刺五加的效果也

在評估中。由此可知，刺五加或 syringin 可藉由刺激副交感神經，讓 acetylcholine 釋放出來作用到胰臟的 M_3 受體，導致胰島素釋放而產生降血糖作用。

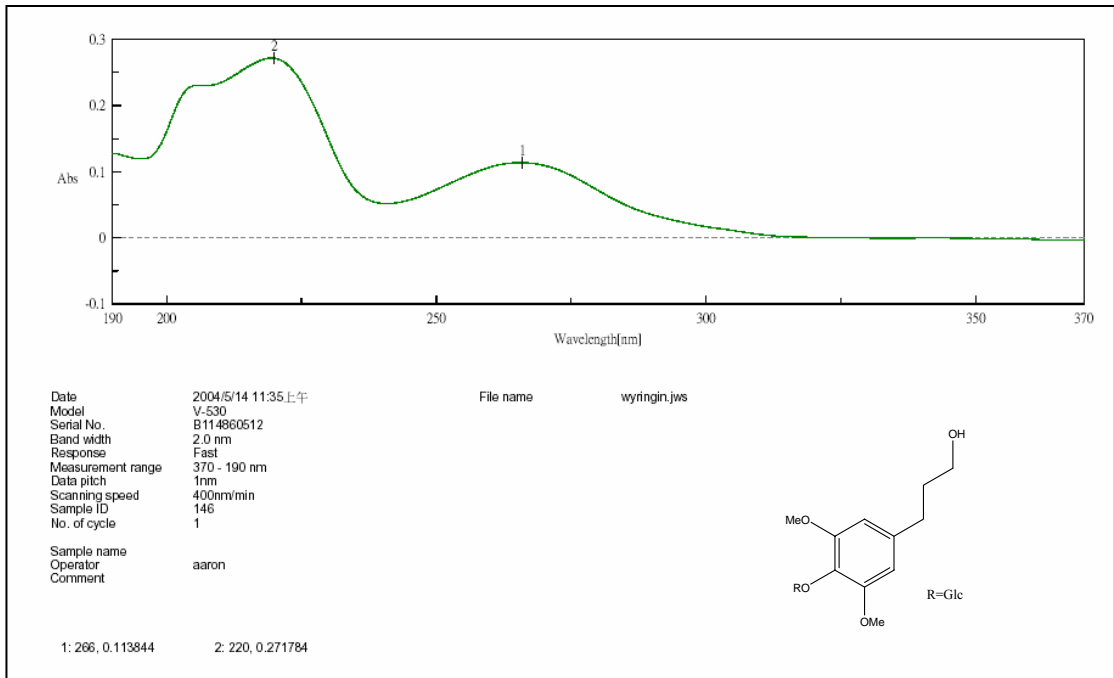


第五章 結 論

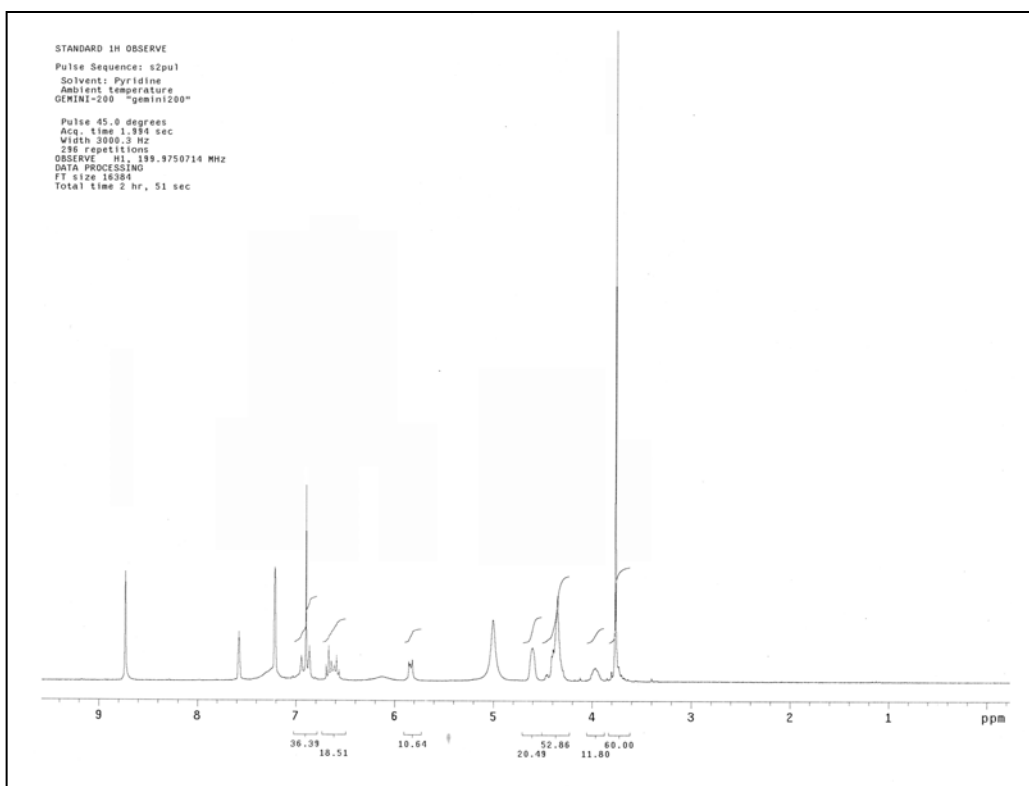
糖尿病的治療在中醫多以整體觀念，辨證論治為主。採用益氣養陰、清熱活血等原則來治療；調整體內臟腑的平衡，改善患者代謝的狀況。一般認為，中藥的效果較弱、且慢，可是，經由本項研究，看到刺五加具有降血糖及抗高血壓的效果。而且，發現降血糖作用與刺五加所含成分的 syringin 有相互關係，所以，若能將刺五加中有效成分 syringin 大量純化，取得這項有效成分，就可達到西藥般的快速作用；這可作為開發新的降血糖的參考。另一方面，由於中藥常具有雙向的調節作用，如人參會有降血壓及升血壓的不同作用一般，刺五加也具有雙向調節的作用；它不但可以藉由胰島素來降血糖，也能對因胰島素引起的低血糖症產生升糖作用〔kirillov et al., 1966〕。至於是何種內含成份能升回血糖，則尚需繼續探討。同時，本研究也發現降血糖因子(syringin)大量存在水萃取層中，可是，降血壓的成分卻多存在酒精的萃取層；由此可知，這項降血壓的有效物質並非 syringin，而是另一種成分，須再進一步的研究。因此，刺五加會藉由不同的有效成分來調整血糖或血壓，使紊亂的代謝過程正常化，從而達到改善糖尿病或高血壓的現象。



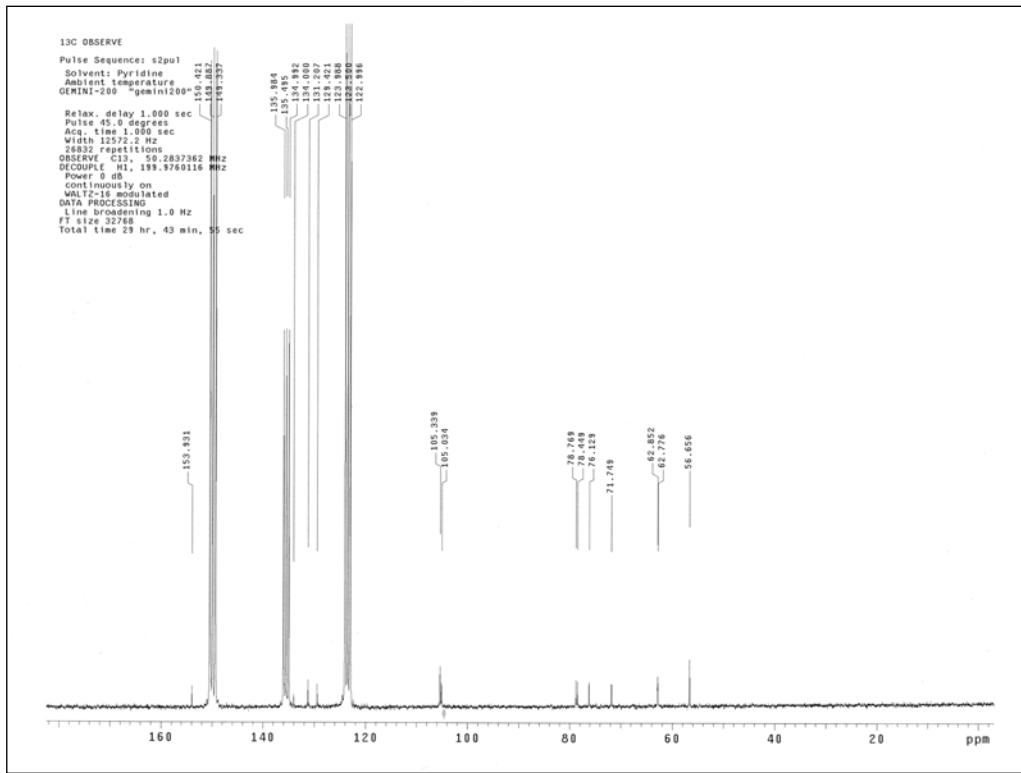
圖一 Syringin 之 IR 光譜



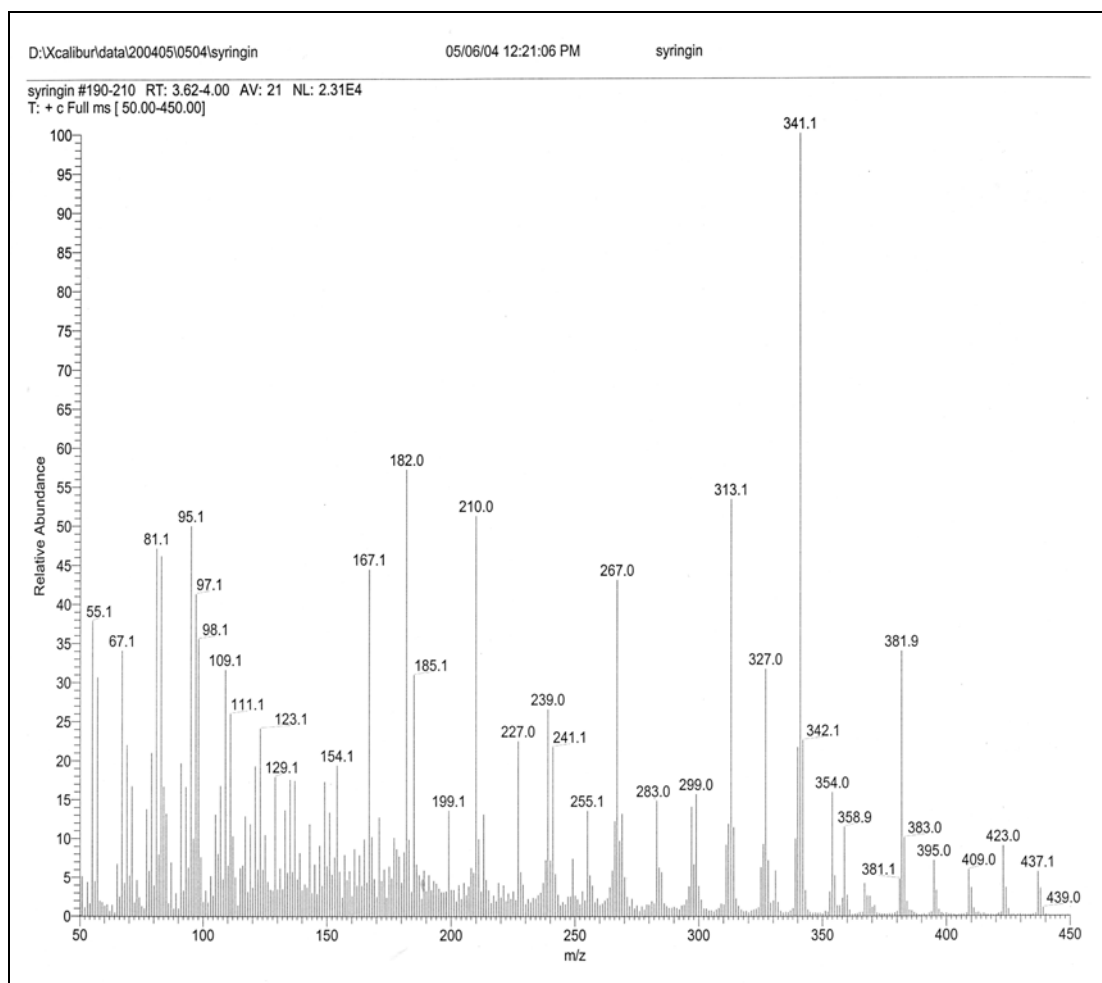
圖二 Syringin 之 UV 光譜



圖三 Syringin 之 ^1H NMR 圖譜

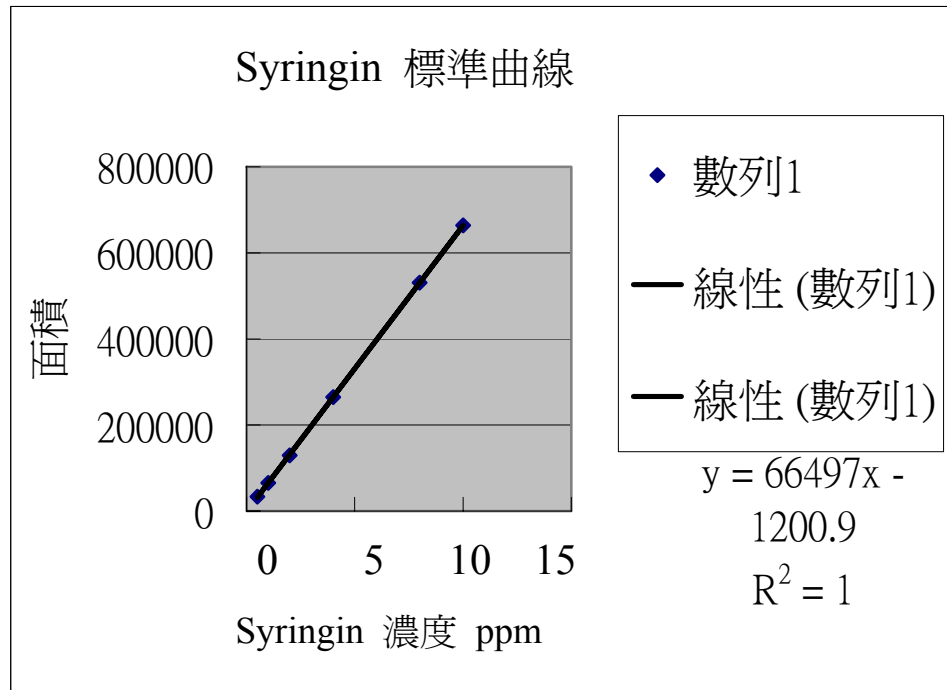


圖四 Syringin 之 ¹³C NMR 圖譜

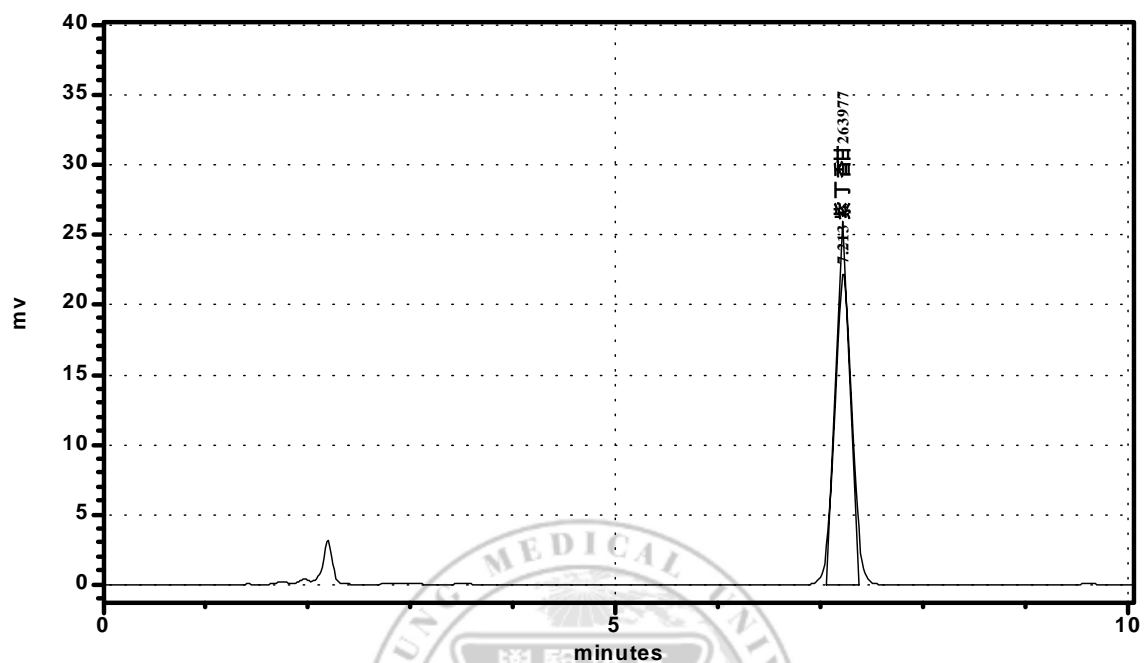


圖五 Syringin 之 EI-MS 圖譜

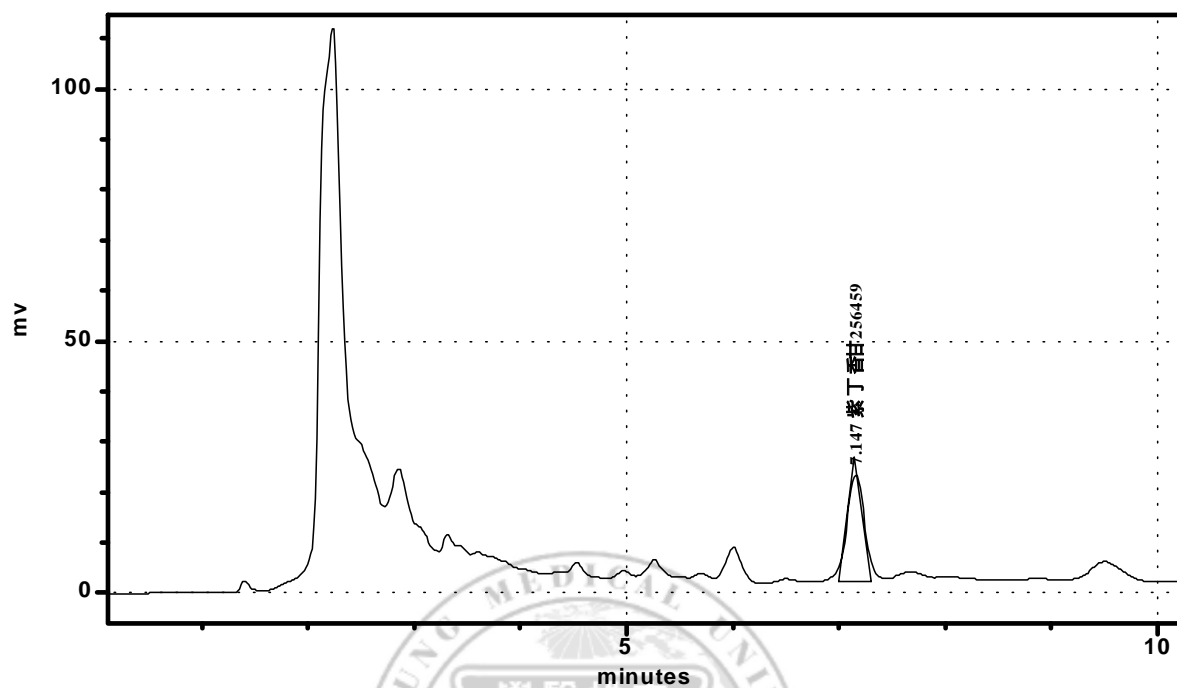
濃度	面積
0.5	33546
1	65513
2	129732
4	264695
8	531204
10	663779



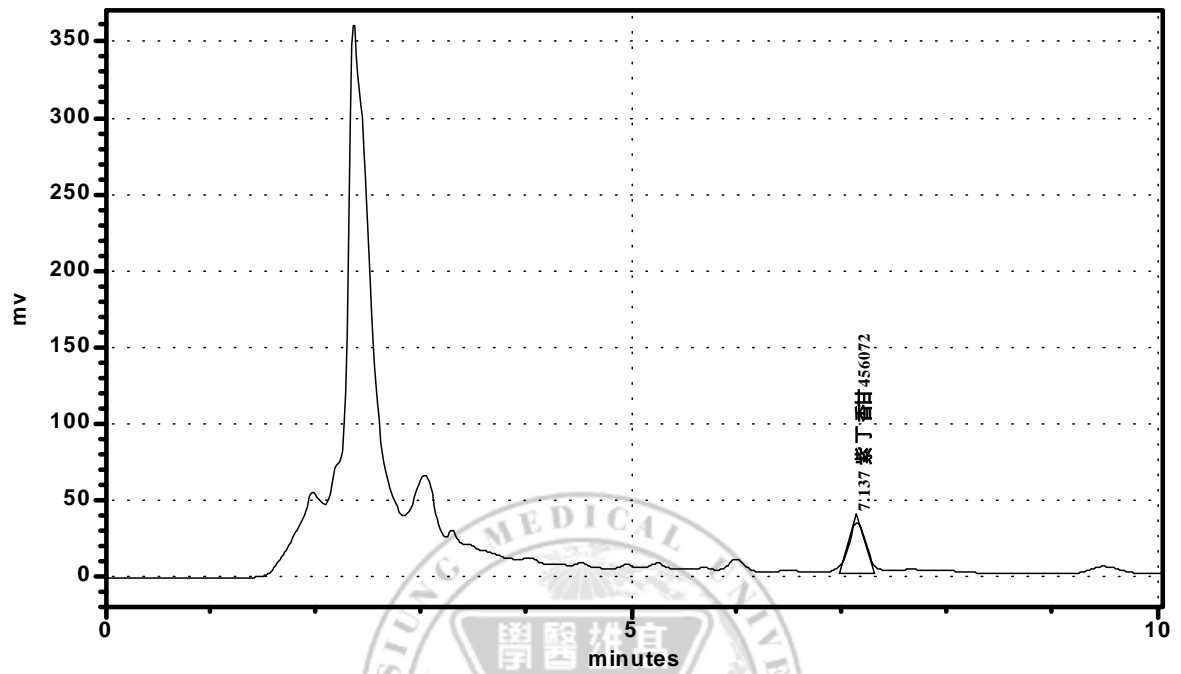
圖六之一 Syringin 濃度標準曲線圖



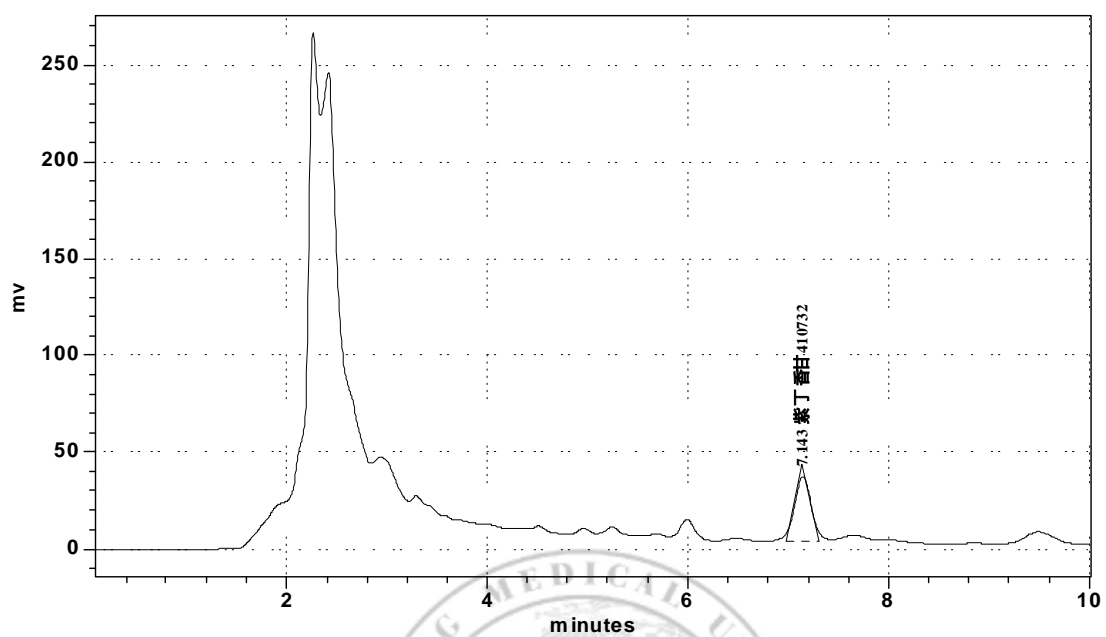
圖六之二 Syringin 標準品之 HPLC 圖



圖六之三 刺五加 95%酒精萃取之 HPLC 圖



圖六之四 刺五加水萃之 HPLC 圖



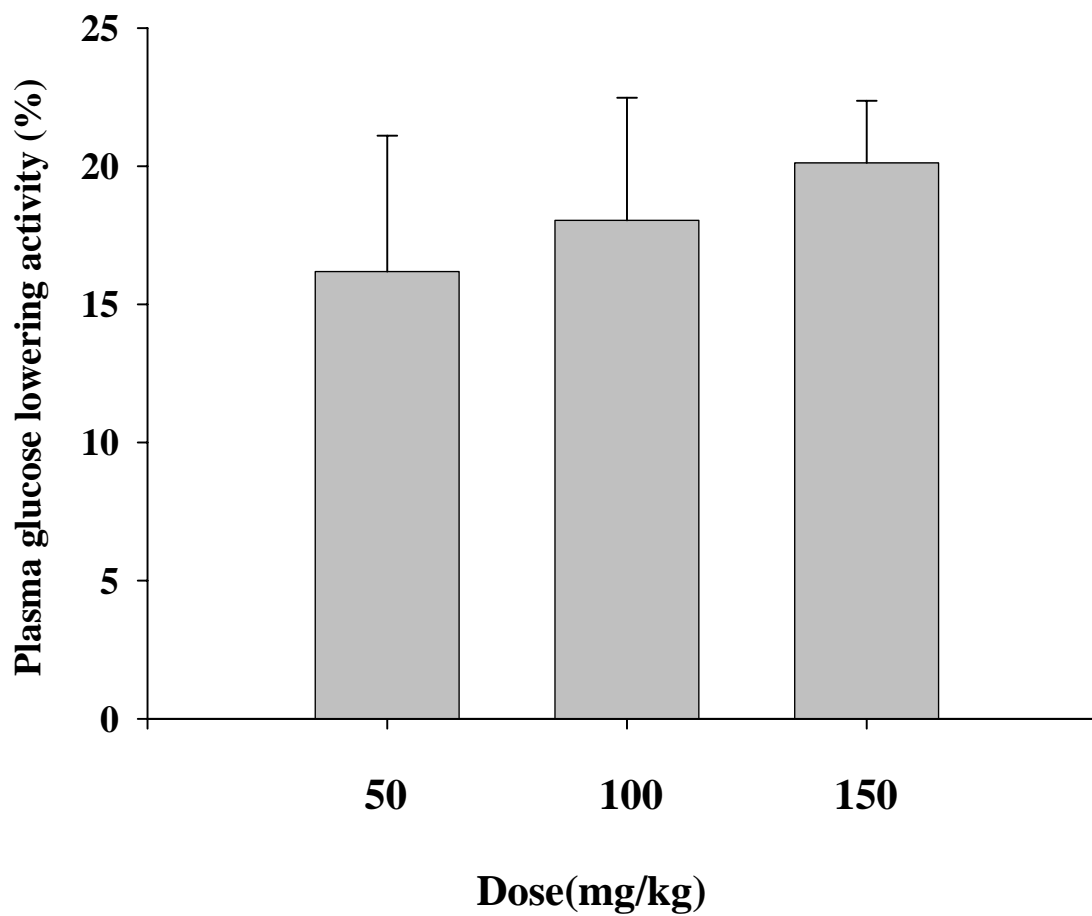
圖六之五 刺五加 70%酒精萃取之 HPLC 圖



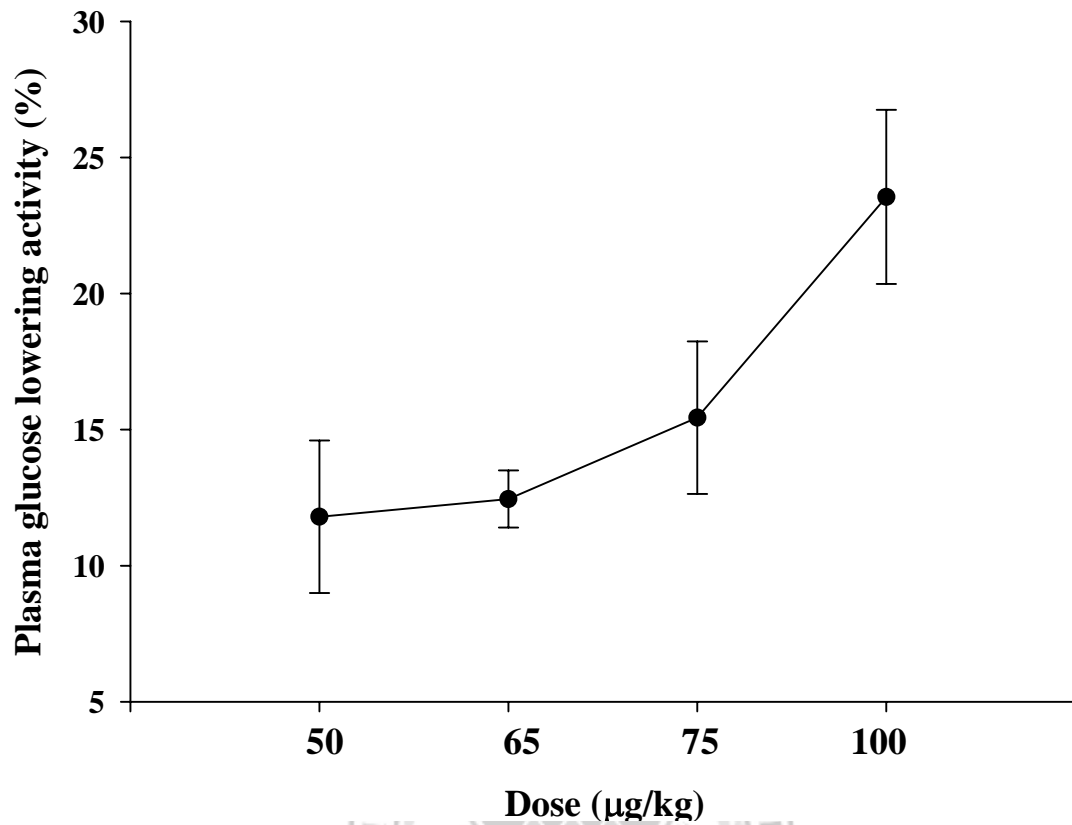
表 1 Syringin 在刺五加的各種抽取液的分佈情形

刺五加	Syringin ($\mu\text{g/g}$)
水抽取液	1.375
酒精(70 %)萃取液	1.238
酒精(95 %)萃取液	0.775

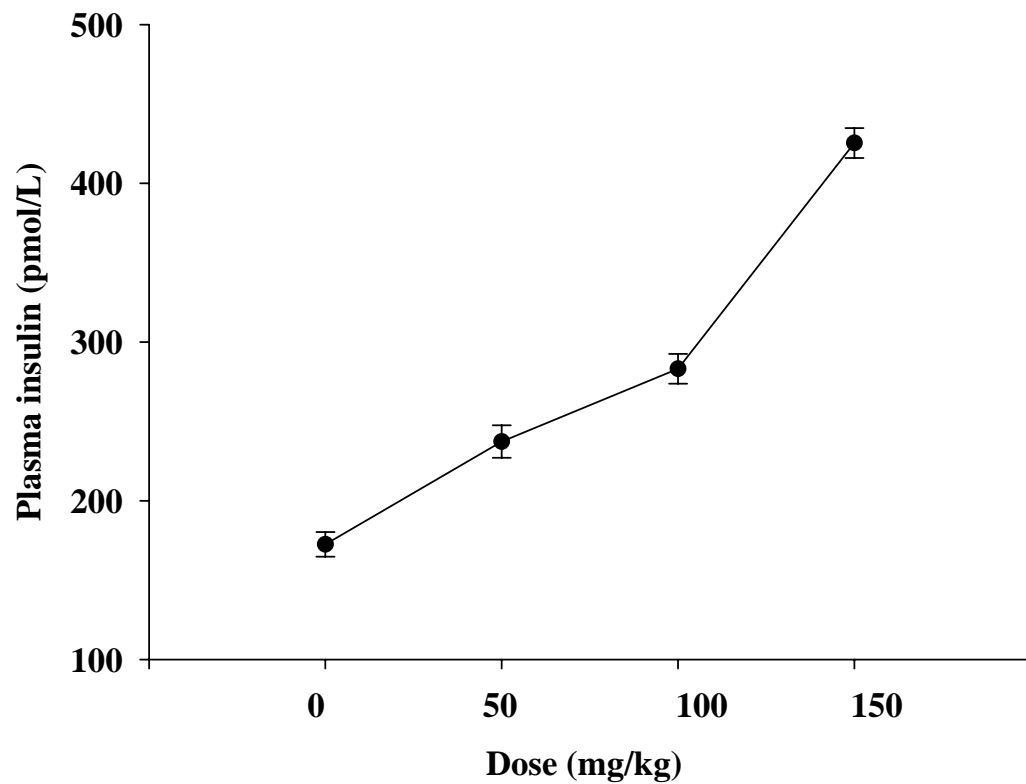
藉由 HPLC 分析，三種抽出液的 Syringin 含量。以水萃取液(Water extracts)的含量最高，酒精萃取液(95% EtOH extraction)為最少；約只一半而已。



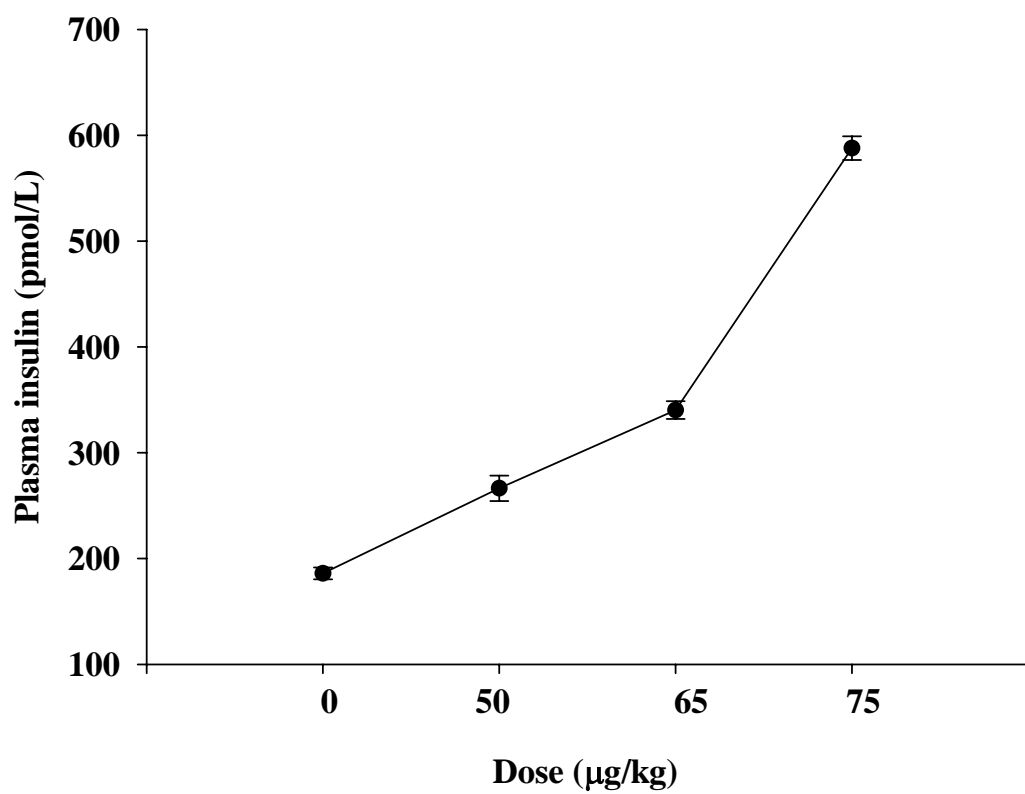
圖七 經口灌食刺五加到正常老鼠引致的降血糖作用。顯示的數值(平均值 \pm 標準偏差)乃降血糖百分率 (N= 8)。



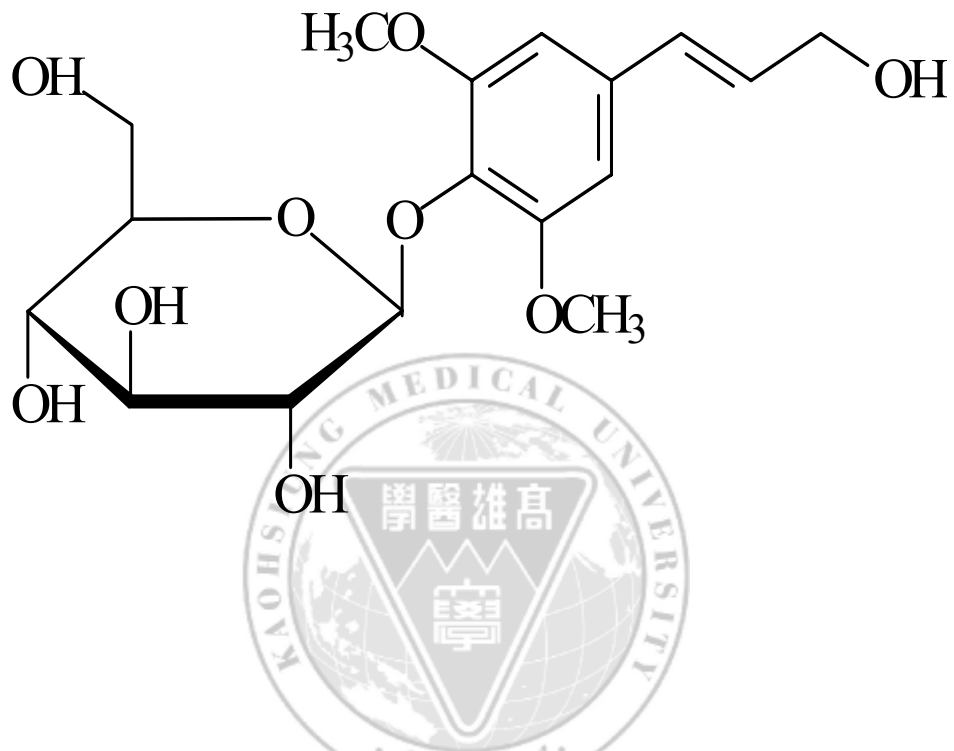
圖八 靜脈注射 Syringin 到正常老鼠所引致的降血糖作用。顯示的數值 (平均值 \pm 標準偏差) 乃降血糖百分率 (N= 8)。



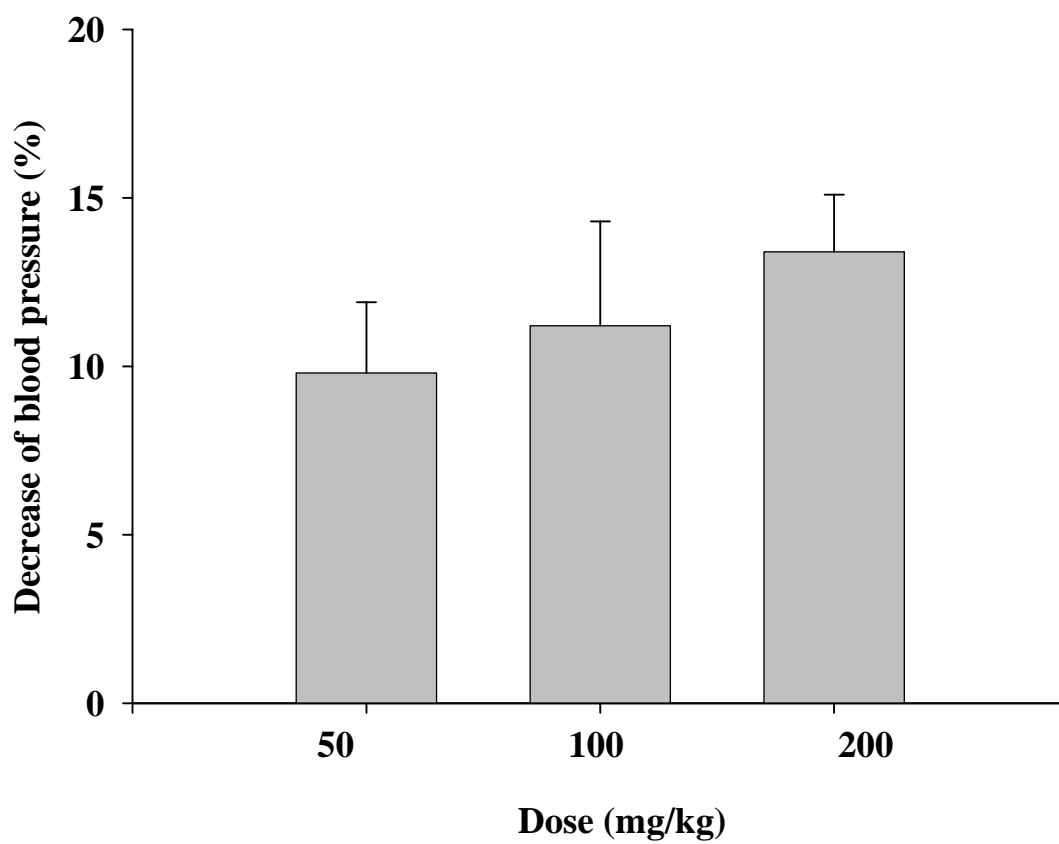
圖九 經口灌食刺五加到正常老鼠引致的血中胰島素變化。顯示的數值 (平均值 \pm 標準偏差) 乃血中的胰島素濃度 (N= 6)。



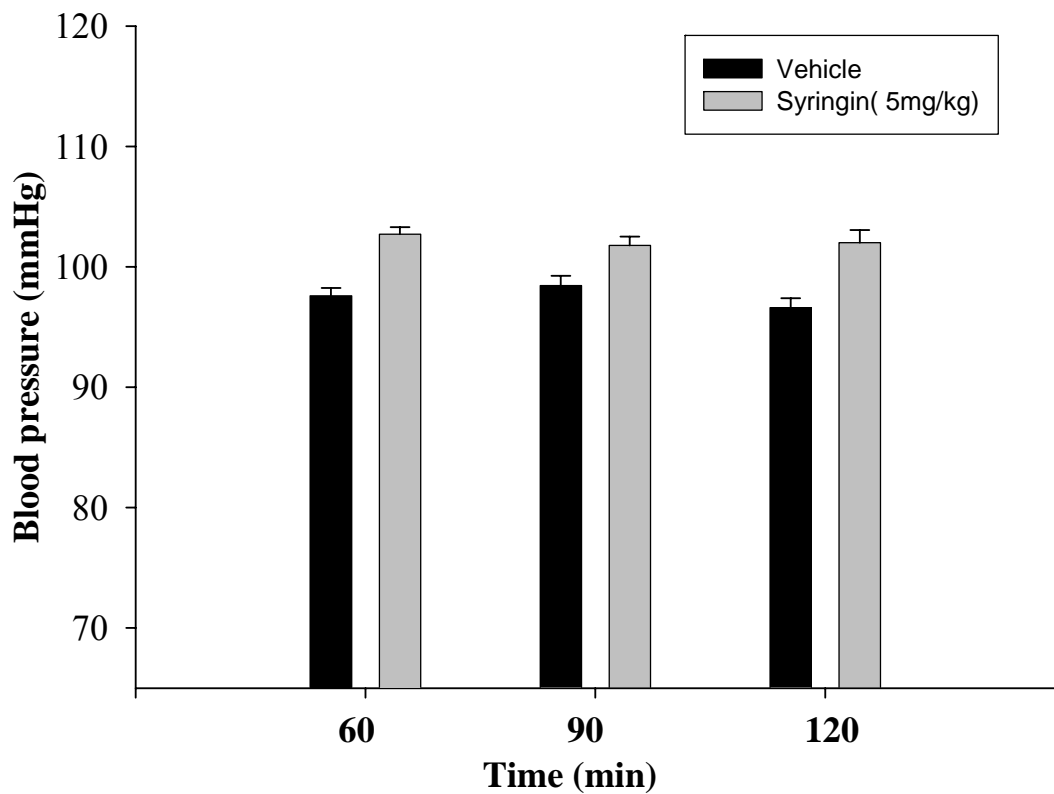
圖十 靜脈注射 Syringin 到正常老鼠所引致的血中胰島素變化。顯示的數值(平均值 \pm 標準偏差)乃血中的胰島素濃度 (N= 6)。



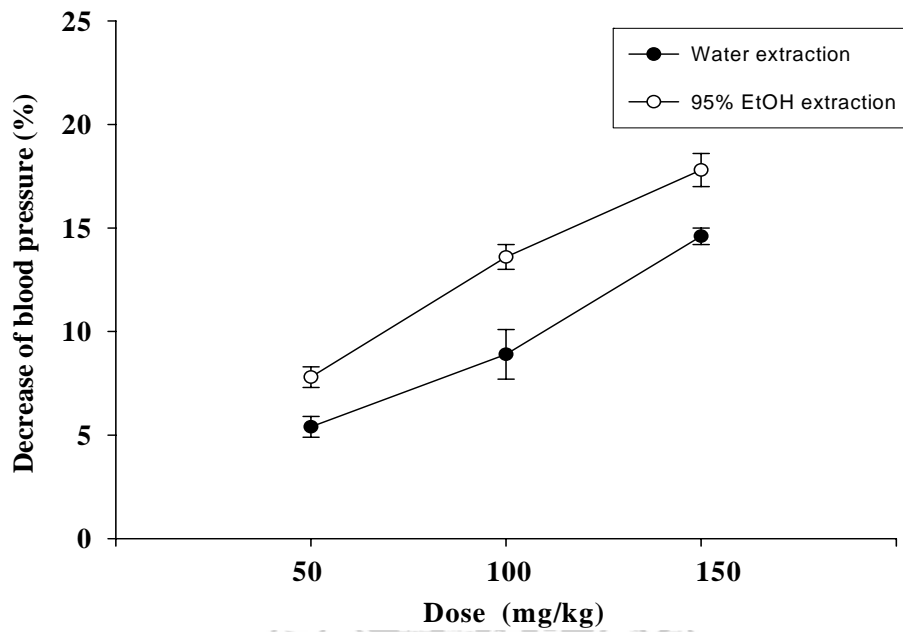
圖十一 刺五加含有成份 Syringin 的化學結構式。



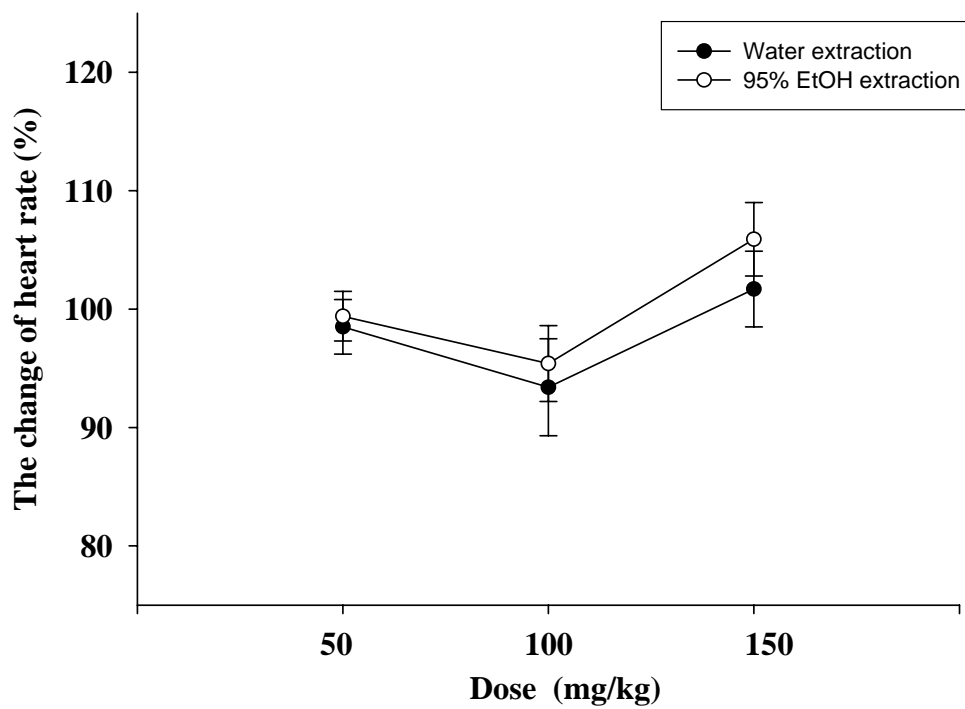
圖十二 經口灌食刺五加到高血壓老鼠所引致的降血壓作用。顯示的數值(平均值 \pm 標準偏差)乃降血壓百分率 (N= 8)。



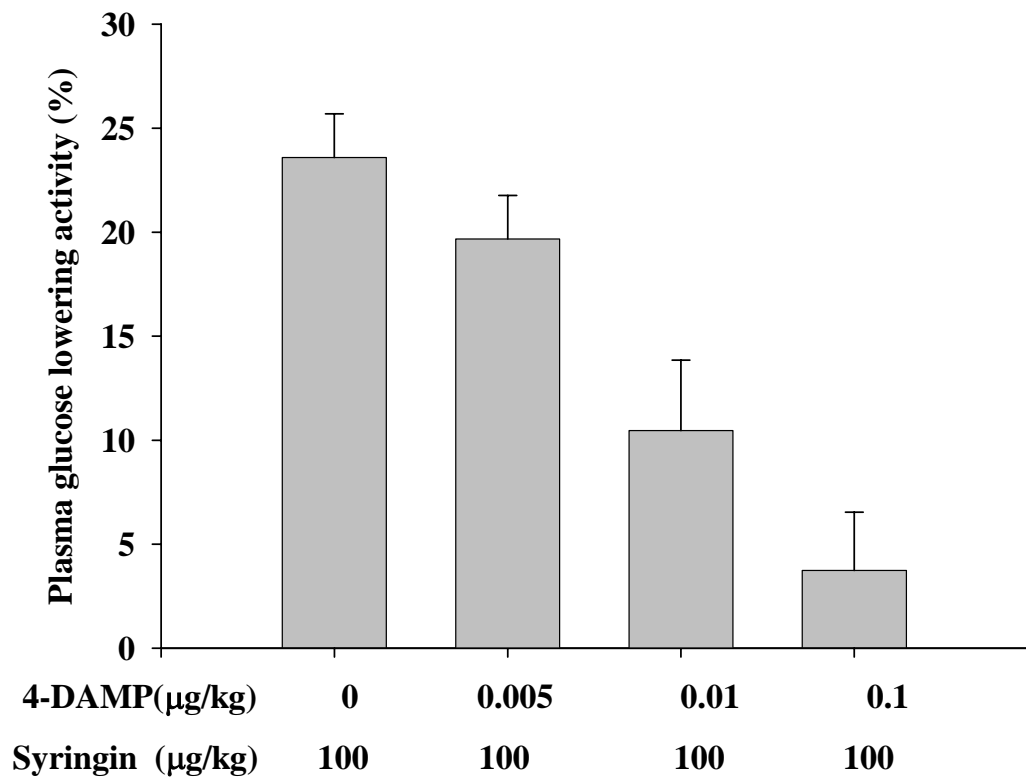
圖十三 靜脈注射 Syringin ($500 \mu\text{g}/\text{kg}$)到高血壓老鼠的血壓變化。顯示的數值(平均值 \pm 標準偏差)乃血壓 (N= 8)。黑色柱表示靜脈注射同容量的溶媒所引致的變化。



圖十四 經口灌食刺五加抽取液到高血壓老鼠所引致的降血壓作用；黑圈表示水抽取液，白圈表示酒精抽取液。顯示的數值(平均值 \pm 標準偏差)乃降血壓百分率 (N= 8)。



圖十五 經口灌食刺五加抽取液到高血壓老鼠所引起的心跳變化；黑圈表示水抽取液，白圈表示酒精抽取液。顯示的數值(平均值 \pm 標準偏差)乃動物的心跳百分率 (N= 8)。



圖十六 將副交感神經受體(M3-receptor)阻斷對靜脈注射 Syringin 到正常老鼠所引致降血糖作用的影響。使用既知的阻斷藥 4-DAMP Mustard (4-DAMP)在所示的濃度注射到老鼠腹腔，60 分鐘後，再給予 Syringin。顯示的數值(平均值 ± 標準偏差)乃降血糖的百分率 (N= 8)。

參 考 文 獻

- Agadzhanyan G.M., Vartanyan L.V., Manasyan A.V., Effect of Eleutherococcus on the glyconeogenic function of the liver and on potassium and calcium metabolism. *Biol. Zh. Arm.* 25:96-99, 1972. (CA,1972,67: 99875p)
- Asano K., Takahashi T., Miyashita M., Matsuzaka A., Muramatsu S., Kuboyama M., Kugo H. Imai J., Effect of *Eleutherococcus senticosus* extract on human physical working capacity. *Planta Med.* 3:175-177, 1986.
- Brekhman I. I., and Dardymov I. D., Pharmacological investigation of glycosides from ginseng and Eleutherococcus . *Annu. Res. Pharmacol.* 9, 419, 1969.
- Bykhovtsova T.L., Effect of preparations of ginseng and Eleutherococcus roots on carbohydrate metabolism[in animal]. *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Biol.* 6:915-18, 1970. (CA,1971,74: 51311n)
- Cho J.Y., Nam K.H., Kim A.R., Park J., Yoo E.S., Baik K.U., Yu Y.H., Park M.H., In-vitro and in-vivo immunomodulatory effects of syringin. *J. Pharm. Pharmacol.* 53: 1287-1294, 2001.
- Chou, P., Chen H.H., and Hsiao, K.J. Community-base epidemiological study on diabetes in Pu-Li, Taiwan. *Diabetes Care.* 15: 81-89, 1992.
- Dambueva E.A., Sal'nik B.Yu., Effect of extracts of Eleutherococcus and Leuzea

- on lipid metabolism during physical stress. *Stimulyatory Tsent. Nerv. Sist.* 51-54, 1966. (CA,1967,66: 84586u)
- Dardymov I.V., Khasina E.I., Bezdetko G.N., Insulinlike action of eleutherosides from the roots of *Eleutherococcus senticosus*. *Rastit. Resur.* 14:86-89, 1978. (CA,1978,88: 115363e)
- Davydov M., Krikorian A.D., *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen a closer look. *J. Ethnopharmacol.* 72: 345-349, 2000.
- Deyama T., Nishibe S., Nakazawa Y., Constituents and pharmacological effects of Eucommia and Siberian ginseng. *Acta. Pharmacol. Sin.* 22: 1057-1070, 2001.
- Ejiri, K., Taniguchi, H., Ishihara, K., Hara, Y., Baba, S. Possible involvement of cholinergic nicotinic receptor in insulin release from isolated ratslets. *Diabet. Res. Clin. Prac.* 8: 193-199, 1990.
- Eschbach L.F., Webster M.J., Boyd J.C., McArthur P.D., Evetovich T.K. The effect of siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) on substrate utilization and performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 10: 444-451, 2000.
- Fujikawa T., Soya H., Hibasami H., Kawashima H., Takeda H., Nishibe S., Nakashima K., Effect of *Acanthopanax senticosus* Harms on biogenic

- monoamine levels in the rat brain. *Phytochem. Res.* 16: 474-478, 2002.
- Fukunaga T., Kajikawa I., Nishiya K., Watanabe Y., Takeya K., and Itokawa H.,
Studies on the Constituents of the European Mistletoe, *Viscum album* L.
Chem. Pharm. Bull. 35: 3292-3297, 1987.
- Garvey W.T., Olefsky J.M., Griffin J., Hamman R.F, Kolterman O.G., The effect
of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type 2 diabetes
mellitus. *Diabetes* 34: 222-234, 1985.
- Glatthaar-Saalmueller B., Sacher F., Esperester A., Antiviral activity of an
extract derived from roots of *Eleutherococcus senticosus*. *Antiviral Res.* 50:
223-228, 2001.
- Golikov A.P. Cholesterol synthesis in the small intestine of rabbits and the effect
of *Eleutherococcus* during a five-day cholesterol load. *Akad. Nauk. SSSR,*
*Sib. Otd. Dal'nevost Filial.*7:63-5, 1966. (CA,1967,67: 41641m)
- Hikino H., Takahashi M., Otake K., Konno C., Isolation and hypoglycemic
activity of eleutherans A, B, C, D, E, F, and G: Glycans of *Eleutherococcus*
senticosus roots. *J. Nat. Prod.* 49: 293-297, 1986.
- Iismaa T. P., Kerr E. A., Wilson J. R., Carpenter L., Sims N., Biden T. J.,
Quantitative and functional characterization of muscarinic receptor subtypes

- in insulin-secreting cell lines and rat pancreatic islets. *Diabetes*. 49: 392-398, 2000.
- Kirillov V.A., Semashkevich G.M., Effect of an Eleutherococcus extract on the adrenal glands of white rats. Tr. Blagoveshch. Gos. *Med. Inst.* 7:133-134, 1966. (CA,1967,67:10233a)
- Lee H.C., Curry D.L., Stern J.S., Direct effect of CNS on insulin hypersecretion in obese Zucker rats: involvement of vagus nerve. *Am. J. Physiol.* 256: E439-444, 1989.
- Lewis N.G., Inciong M.E.J., Ohashi H., Towers G.H.N., and Yamamoto E., Exclusive Accumulation of Z-Isomers of Monolignols and their Glucosides in Bark of *Fagus Grandifolia*. *Phytochemistry*. 27: 2119-2121, 1988.
- Liou, S.S., Liu, I.M., Hsu, J.H., Wu, Y.C., Hsu, S.F. and Cheng, J.T. Release of acetylcholine by Die-Huang-Wan to enhance insulin secretion for lowering plasma glucose in Wistar rats. *Auton. Neurosci. Basic & Clinic.*, 100: 21- 26, 2002.
- Martinez B., Staba E.J., The physiological effects of Aralia, Panax and Eleutherococcus on exercised rats. *Jap. J. Pharmacol.* 35: 79-85, 1984.

Mar-Apr Cho J.Y., Nam K.H., Kim A.R. Park J., Yoo E.S., Baik K.U., Yu Y.H.,

Park M.H., In-vitro and in-vivo immunomodulatory effects of syringin. *J.*

Pharm. Pharmacol. 53:1287-1294, 2001.

Nishibe S., Kinoshita H., Takeda H., Okano G., Phenolic compounds from stem

bark of *Acanthopanax senticosus* and their pharmacological effect in

chronic swimming stressed rats. *Chem. Pharm. Bull.* 38: 1763-1765, 1990.

Sal'nik B.Yu. Effect of extracts of Eleutherococcus and Leuzea extracts on

carbohydrate-phosphorus and oxidative metabolism during a rated muscle

load. *Stimulatory Tsent. Nerv Sist.* 44-50, 1966. (CA,1967,67: 1999c)

Sui D.Y., Lu Z.Z., Ma L.N., Fan Z.G., Effects of the leaves of *Acanthopanax*

senticosus (Rupr. et Maxim.) Harms. on myocardial infarct size in acute

ischemic dogs. *China J. Chin. Mat. Med.* 19: 746-747, 1994.

Yi J.M., Kim M.S., Seo S.W., Lee K.N., Yook C.S., Kim H.M., *Acanthopanax*

senticosus root inhibits mast cell-dependent anaphylaxis. *Clinica Chimica*

Acta. 312: 163-168, 2001.

Zata R., A low-cost tail cuff method for the estimation of mean arterial pressure

in conscious rats. *Lab. Anim. Sci.* 42: 198-201, 1990.

何紹奇等 編著 書名：現代中醫內科學 中國醫藥科技出版社 頁數：
410~414 年代：1990

張伯臾等 編著 書名：中醫內科學 知音出版社 第四版 頁數：
564~590 年代：2002

國家中醫藥管理局 編著 書名：中華本草 上海科學技術出版社 第十
三卷 頁數：4978~4979 年代：1999.

韓明向、田金洲 主編 書名：現代中醫臨床辨病治療學 北京：人民衛
生出版社 頁數：489~506 年代：2001.

史大卓 編著 書名：中醫內科治療學 北京：科學技術文獻出版社 頁數：
428 年代：1995.

呂仁和 編著 書名：糖尿病及其病發症中西醫診治學 北京：人民衛生出
版社 頁數：524 年代：1997.

