

第一章 緒論

1-1 前言⁵³

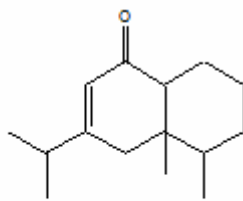
中國醫學擁有千年以上的歷史，傳統民間中草藥亦有數千年使用經驗及醫療記錄，許多中藥古老典籍當中記載了各類藥物，而這些藥物有些至今仍在使用，這些中藥所具有的療效是肯定的，但多數中草藥之藥物作用機轉並不清楚，因而大大限制了中藥的臨床應用與藥用價值。目前全世界對中藥或植物藥的開發，最主要是希望能找出具有藥效之成份或進行半合成，再將之開發為新藥；其次為將具有藥效之部份純化合物，開發成健康食品或處方藥；第三將確具藥效之方劑，開發成健康食品或處方藥；第四為從中藥或植物藥中開發出來之純化或部份純化物與西藥併用，以加強療效或降低毒性；第五則為改進傳統中藥劑型。實際上，很多新藥開發者已經從某些植物中找尋到一些具藥效化合物並已上市，如紫杉醇類抗癌藥、喜樹鹼類抗癌藥、抗老化及促進血液循環的銀杏(gingo)，和治療關節炎的葡萄胺。

在台灣，許多種薑科植物如薑黃、生薑及莪朮被當作傳統中草藥使用。最近許多薑科植物被報導指出具有諸多生理活性，如抗腫瘤、抗菌、抑制胃酸以及抗發炎等，故有許多學者對於此種植物所含有的成

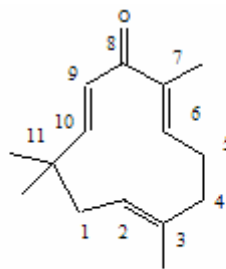
分有相當大的興趣並進行研究。而本研究則是將針對具抗癌活性之球薑酮進行半合成，以其得到效用佳與毒性小之具有抗癌潛力之衍生物。

1-2 球薑酮

球薑為一種野生薑 *Zingiber zerumbet* Smith，屬薑科，多年生草本。高 1~2 公尺根莖淡黃色，具塊根，此種薑植物分布在東南亞，印度，琉球等地區而在當地都被拿來當作是香料或是民族藥方使用，根莖有祛風解毒、行血止痛之效。後來研究指出由它的香精油^{32、35}中發現其成分 zerumbone 為有效之成分^{1、54}，分子式 $C_{15}H_{22}O$ ，英文命名 2,6,9-humulatrien-8-one, 或是 2,6,9,9-tetra-methyl-[2E,6E,10E]-cycloundeca-2,6,10-trien-1-one，分子量為 214，m.p. 67-68°C，中文命名為球薑酮，環狀倍半萜類化合物，主要的成分產率為 0.3-0.4%。他在 1944 年被 Varier 所發現分離出，1950 由 Parihar 和 Duttxu 指出其分子式 $C_{15}H_{22}O$ 並解出結構 (A) (圖 2) 兩人命名為 zerumbone，而在 1960 年 Sukh Dev 發現其 zerumbone 的結構並非之前的 (A) 並利用一連串的實驗解出其正確的結構 (B) (圖 2)，Sukh Dev 並在 1968 年完成光譜的資料確定其特性及結構。^{1~11}



zerumbone (structure A)



zerumbone (structure B)

圖 2、zerumbone 結構 A 與 B

儘管這種薑的量並不少但是由於我們所需的此種化合物 (zerumbone) 分離上的不易以至於造成在藥理化學研究上的困難。由於東南亞地區的人們都把這種植物當作是一種民族藥方，所以科學家們相信這種天然化合物必定具有相當的藥理活性，雖然在分離上要得到它很困難但在 1997 年開始仍有許多人開始對於球薑酮與藥理活性的關係作一深入的研究，希望可以發現他的效用。除此之外由於有化學家發現它在結構上與紫杉醇有相關之處¹⁶，所以開始針對它的結構做一些修飾與反應希望可以使它成為一些較複雜天然物的中間體可使一些昂貴天然藥物在合成上有所突破。^{15、33}



圖 3、球薑的塊根



圖 4、球薑

1-3 球薑酮的文獻回顧

1-3-1 球薑酮之藥理活性

球薑酮在 1999 年開始被發現具有許多的藥理活性：

1. 抗癌活性

從 2002 年開始發現球薑酮對於許多癌症皆具有不錯的療效³⁹，像是結腸癌(HT-39 cells $IC_{50} = 10 \mu M$)、乳癌(MCF-7 $IC_{50} = 10 \mu M$)、鼻咽癌還有皮膚炎等，其作用機制與傳統一般不太相同。近年來發現鼻咽癌與乳癌的生成與一種稱為EBV¹⁷病毒有關(圖 5-1)，而球薑酮即可抑制此種病毒而達到抗癌的功效 $IC_{50} = 0.95 \mu M$ 效果相當顯著。

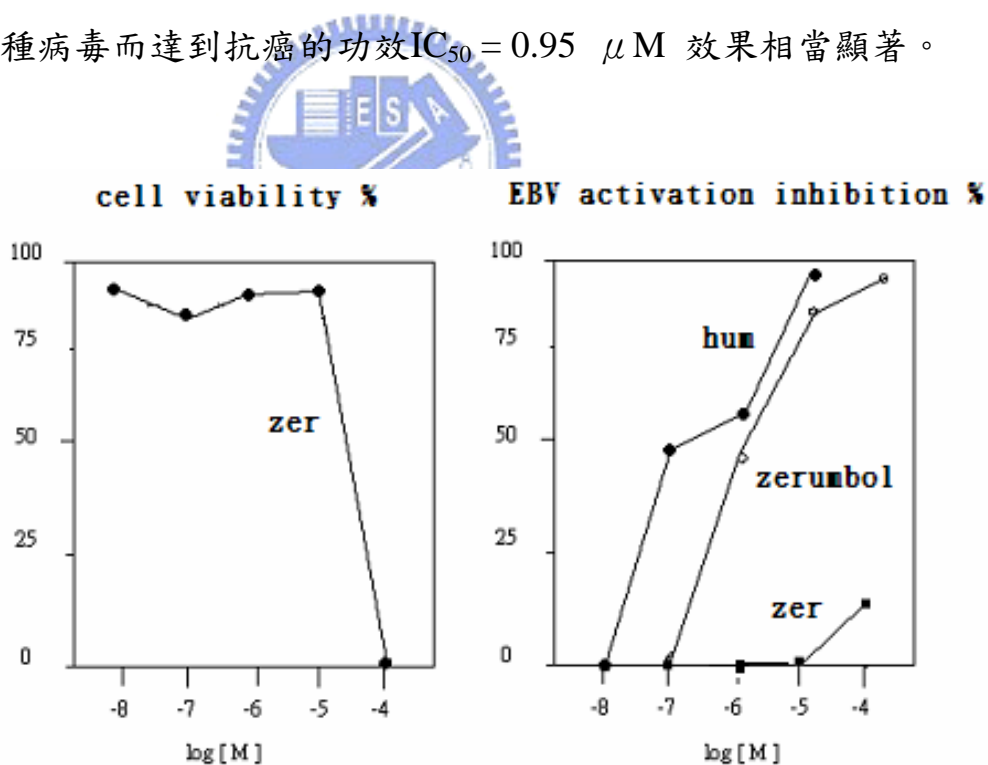


圖 5-1、球薑酮的細胞接受率與抑制 EBV 病毒活性率(EBV 病毒於 Raji cells 由 TPA 誘發)

2. 抗發炎活性

發炎的過程相當複雜與許多的受器及化學成分相關，而球薑酮已經廣泛被研究出具有非常好的抗發炎效果，他可抑制

(1) 抑制自由基生成²²

(2) iNOS、COX-2 的表現^{20、28} (圖 5-2)、

(3) TNF- α 釋放²² (圖 5-3)、

(4) 1L-1 β (IR=34%)、PGE2 (IR=73%)生成³¹ 抑制脂多醣與干

擾素- γ 所引起之I κ B degradation²⁸ (圖 5-4)

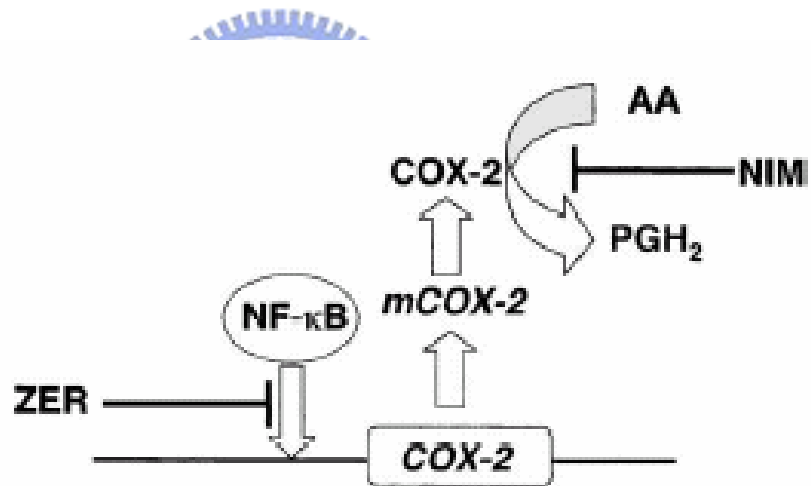


圖 5-2、球薑酮藉由抑制 NF- κ B 進而控制 COX-2 之合成

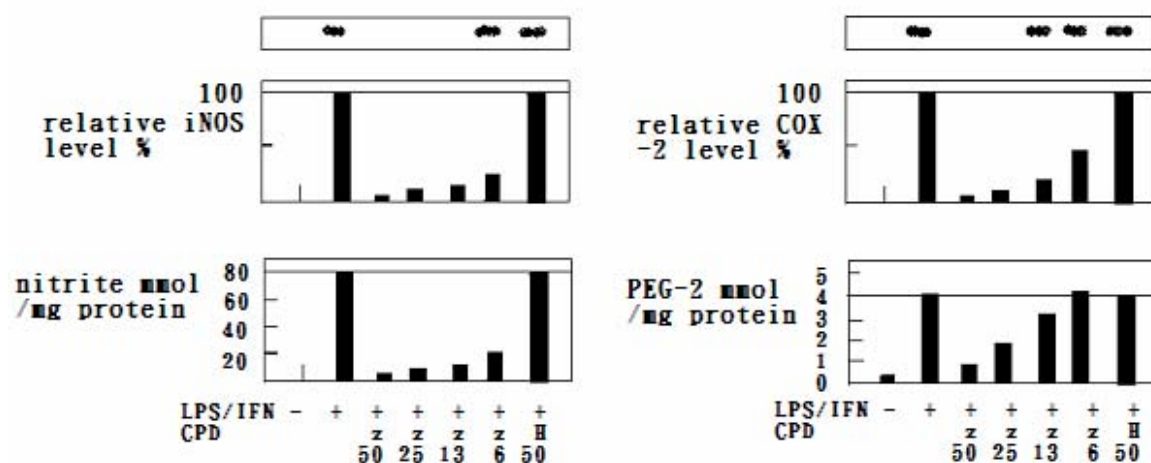


圖 5-3、球薑酮抑制 iNOS 與 COX-2 表現(in RAW 264.7 cells)

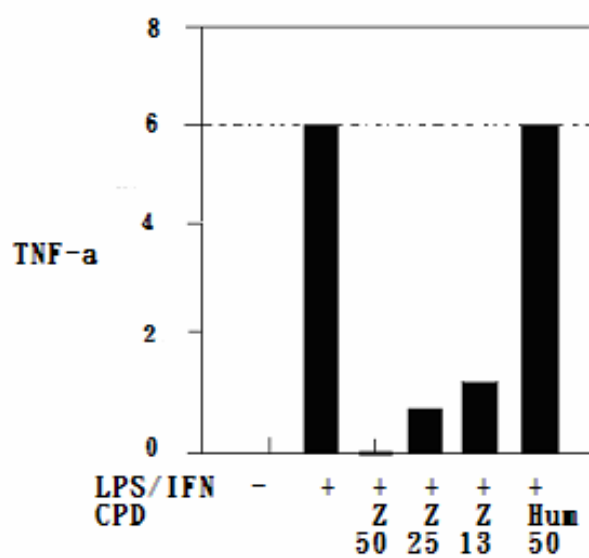


圖 5-4、球薑酮抑制 TNF- α 的釋放(RAW 264.7 cells)

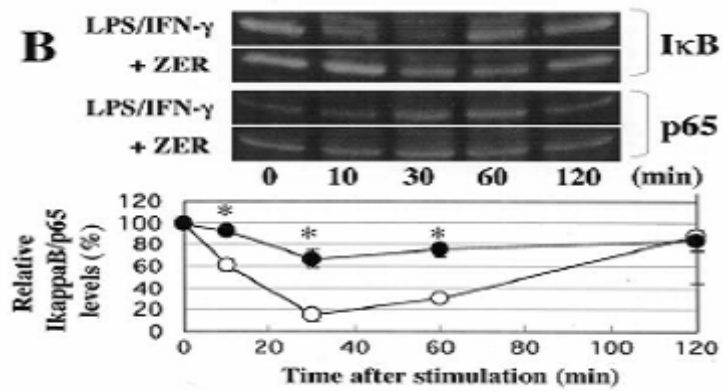


圖 5-5、球薑酮抑制 LPS/IFN 所引發之 $I\kappa$ -B 的 degradation

3. 誘導細胞凋亡之作用²⁰

球薑酮亦可誘導結腸腺癌細胞自殺 (圖 5-6)

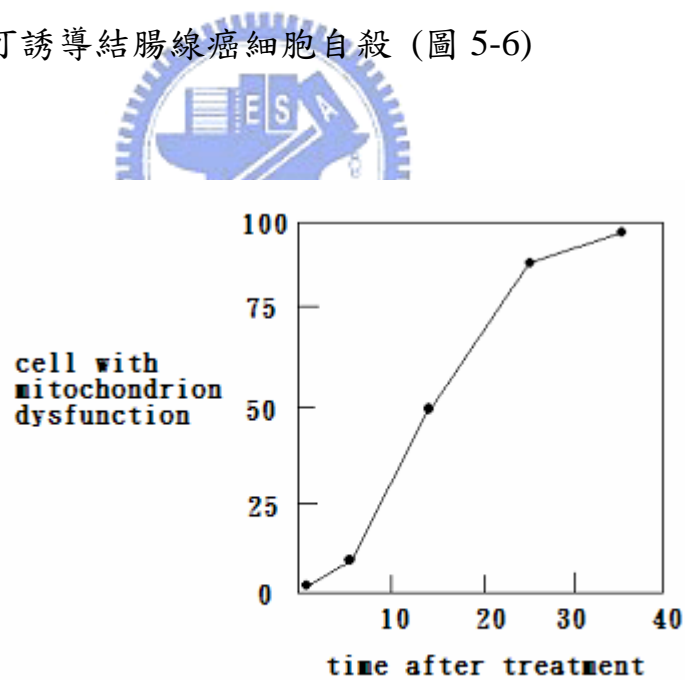


圖 5-6、誘發細胞自殺(COLO205 cells)

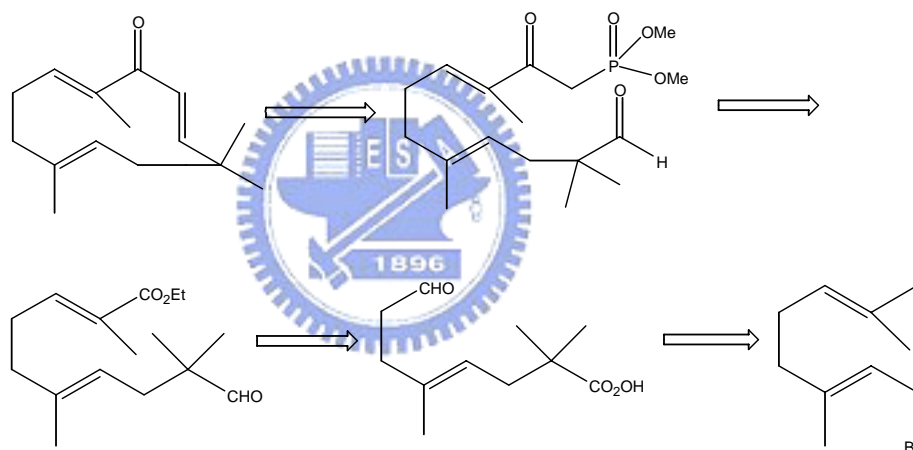
4. 抗HIV病毒¹⁵

在 1997 年球薑酮被發現對於 HIV 病毒有抑制的作用，EC50 為 $0.04 \mu\text{l/ml}$ 是相當好的數值，由於近年來感染愛滋病的人口有急劇上升的趨勢，故許科學家都希望可以發展一種藥劑可以對於此種病毒有所抑制效果故也許球薑酮亦可有發展的可能。

1-3-2 球薑酮之化學特性

1 zerumbone 合成^{7,12}

(1)



(2)

