[PG9311-0687] 93農科-5.1.3-糧-Z3(2) (4.P)

行政院農業委員會農糧署九十三年度科技計畫報告

細部計畫：人工栽培樟芝產品成分對心血管疾病預防功能之評估
計畫編號：93 農科-5.1.3 糧-Z3
執行期限：93 年 9 月 1 日至 93 年 12 月 31 日
主持人：林時宜　臺北醫學大學醫學系、醫學研究所

一、摘要

本研究主要以血液流變學(hemorheology)觀點評估天然樟芝對血液流變學各項參數的之影響，實驗之模式為老鼠動物模式。所使用的分析儀器.方法有：(一)HAAKE RS-I(Rotational Rheometer I)用於檢測全血粘度(whole blood Viscosity)，血漿粘度(plasma viscosity)，(二)Modified nephelometric method 用於測定血漿中 fibrinogen 含量。研究老鼠為控制組 10 隻以及實驗組及 10 隻。實驗結果從血液流度各項參數來看，老鼠服用天然樟芝對血液粘度以及血漿粘度都有下降之趨勢。

二、何謂血液流變(動)學

血液流變是們結合物理、工程學、生理之醫學工程學，也就是利用物理力學的方法研究血液與血管的流變問題，其研究內容非常廣泛。A.L.Copley 認為"血液流變學是同時在宏觀、微觀之水平上，研究血液的細胞成分和血漿的變形和流動特性，以及與血液直接接觸的血管結構的流變特性"。因此，血液流變學首先要研究全血的流變特性。眾所週知，可以把血液看成是一種懸浮系統。在有形的成分中，大部分是紅血球細胞以及少量的白血球細胞和血小板，他們懸浮在血漿中，血漿是極複雜的高分子化合物溶液，即是蛋白質－包括白蛋白、球蛋白、纖維蛋白原等溶解在稀鹽溶液中，血漿還有少量的其他物質。可想而知，全血的流變特性非常複雜。其次，血液流變學要研究血細胞，尤其是紅血球細胞的流變特性，白血球細胞和血小板的流變特性也有不少的研究。再者，血液流變學也研究循環的流變性，毛細血管網中血液流動特徵，白血球細胞如何分布在流動著的毛細血管血流中。此外，血液流變學還要研究毛細血管外間隙中組織液和淋巴業以及淋巴管的流變性，並提出"血周流變學"（Parahem Hemorheology）的概念。一般廣義說來，血液流變學大可分為五大類：

1. 宏觀血液流變學（Macroscopic Hemorheology）：他把血液看作連續介質、研究全血在各種剪切率的表現黏度、血漿黏度、血液密度、血液及血管壁上的剪應力分佈。
2. 細胞血液流變學（Cell Hemorheology ）：從細胞觀點研究血液流變特性。如研究紅血球細胞的變形性、紅血球型態和大小、紅血球表面電荷、紅血球密度、白血球的流變特性、血小板的聚集等等。
3. 分子血液流變學（Molecular Hemorheology）：從分子觀點研究血液成分的流變特性。如研究鈣離子與紅血球細胞膜糖蛋白之間的相互作用、血漿蛋白各成份對血漿黏度的影響、纖維蛋白原或其他血漿蛋白對紅血球聚集的影響。
4. 普通血液流變學（Common Hemorheology）：研究宏觀血液流變學、細胞血液流變學和分子血液流變學之間的相互關係。

5. 臨床血液流變學（Clinical Hemorheology）：就是將血液流變學應用於臨床、研究血管－血液器官的功能紊亂、病理狀態和疾病過程等的臨床表現以及這些疾病的診斷、治療和預防。

(2) 血液流變學的重要意義

血液維持著生命，人體的正常生理功能及防禦功能必須要有正常的血液流動狀態，只有這樣，才能保證臟器組織得到正常的血流灌注並及時供給氧與營養物質，排出代謝產物，使組織有一個穩定的內循環環境。正常的血液流變狀態，除與心臟、血管結構功能密切有關外，還取決於血液本身的流變性質。如果血液流變性質發生異常，則直接影響到組織的血液灌注、組織缺水缺氧、代謝失調、功能障礙、出現一系列嚴重的結果。

從國內外的研究不難發現，造成人們死亡和致殘率最多的心、腦血管病、惡性腫瘤的發生(發展)都與血液流變有關。臨床證明，動脈硬化、心肌梗塞、腦血管病變等都伴有血液流變性質的異常，惡性腫瘤對癌細胞的轉移有人認為與血液流態帶有著密切關係。有些文獻報導。當在某些心血管疾病出現明顯症狀前，往往一種或數種血液黏滯因素已有明顯改變。因此，血液流變因素的檢查可能有利於早期查出潛在的疾病(預防醫學)。其它如糖尿病、老年痴呆等都有血液流變性質的異常化現象。

目前有些學者以從改善血液流變狀態角度來尋找藥物與其他有效措施，以期能提高療效，控制疾病的發展。在這方面已有很多科學證實，如 Pentoxifyllin 等對治療動脈硬化性下肢血管病有效好的療效，tocopherol 對治療糖尿病患微循環改善之療效。更進一步，科學家更繼續深入探索能特異地吸附在紅血球細胞、以及內皮細胞表面，對這些細胞模的電雙層結構以直接影響，改變膜的表面電位、電荷、膜間電位曲線，改善由於細胞聚集引起的血液黏度增加，血小板的黏附聚集，從而引起抑制血栓形成的效果，因此，血液流變學的研究對於病理學、病理生理學、診斷學、藥物學、預防醫學都有非常重要意義。

(3) 血液流變(動)學與臨床疾病之關係

正常的血液流變是維護組織器官血液灌注以維持其正常代謝活動的重要條件。血液流變性質異常化所引起的微循環障礙是很多疾病發病的病理基礎疾病理生理過程。臨床各科的多種疾病均有不同程度地存在著血液高黏、高凝、狀態，甚至引起血栓形成等宏觀血液流變學改變。在此，重點敘述臨床常見之幾種血液流變異常化之疾病

1.動脈粥狀硬化疾病

動脈粥狀硬化是一種血管壁的病變，更是冠狀心臟病和腦血管病的病理基礎。主要的病理因素包括：內皮細胞所傷、內皮下層脂質沉澱，泡沫細胞的形成，平滑肌細胞增殖，血小板和纖維蛋白原的障礙。動脈粥狀硬化的發生和發過程是物理、化學或生物性因素（細胞素、生長調節因子、免疫反應及病毒感染）長期反覆刺激下，血液成分（血細胞和血漿）、內皮細胞和平滑肌細胞互相作用，使致病因子與代償機制調節失去平衡的過程。在動脈粥狀硬化的過程中，內皮細胞損傷是啟動環節，泡沫細胞形成及平滑肌細胞增生是中心環節。而細胞的黏附、聚集、變形和遷動則是必要的步驟，血小板功能及血液流變性的改變則貫穿於動脈粥狀硬化發病的始終，可見血液流變性質之異常和動脈粥狀硬化的發病因素之間具有很大之因素。因此，及早發現和改善血液高黏滯狀態，以防止血管壁的損傷及血栓形成，防止動粥硬化的發生和發展有重要意義。

2.高血脂症

高血脂症又稱高脂蛋白血症，是指血液中之類固醇量超過正常值。血脂主要成分為膽固醇、甘油三脂、磷酸游離脂肪酸等。當血脂代謝失調是容易引起動脈粥狀硬化的重要危險之一。血脂代謝失調引起動脈粥狀硬化的重要危險因素之一。此外，血脂對凝血、纖溶、血小板、前列腺環素（PGI_2）和血管內皮細胞功能的影響及心腦血管發病中的作用都已成為當前臨床研究的重要課題。大量臨床研究證明，高脂血症患者血液流變學改變明顯，表現出全血黏度、血漿黏度、血漿纖維蛋白原增高。另外，高血脂症引起血液流變性質改變的機制也是血漿中大分子脂蛋白過多，使血液黏度增高，脂質吸附於紅血球，血小板表面，使膜表面負電荷減少進而靜電排斥力降低，使黏附、聚集性增高。在流場中，低剪切率流場下之血液表現黏度增高，紅血球巨集加快，紅血球變形能力降低。總而言之，高血脂症可以引起血液流變學異常，而血液流變學異常又是高血脂症的中間環節或促進因子，加重和促進高血脂症所致的病理改變和臨床症狀，在治療高血脂症的同時應採用改變性的方法阻斷此惡性循環。

3.急性心肌梗塞

在臨床上，急性心肌梗塞之血液流變學主要變化是：1.Hct 呈雙相性變化，先迅速增高而後逐漸降低。梗塞後 Hct 增高可能與疼痛時出汗增加，交感神經緊張性增強和體液發生重新分配有關。隨後 Hct 降低則由於機體的自我調節作用和治療輸液所致。2.紅血球變形能力降低和聚集性增強。

4. 腦中風

腦血管意外（中風）數年來一直是國內十大死因前五名，近年來，許多學者強調血液流變性質之異常化是腦血管病變的危險因素。臨床表現上，缺血性中風病人之血液黏度增高，血流阻力明顯增大，紅血球聚集增加進而導致小血管內血細胞濃度增加，血液在毛細血管內滯留，毛細血管壁滲透性增高，血漿漏出，進一步使血液濃縮(血濃度升高，血液流體表現黏度上升，血阻流變大)。此外，紅血球聚集更促使原來處於血液中心的血小板向靠近血管壁的高剪切率區遷移，導致血小板被激活進而黏附在血管壁上，產生血小板聚集，造成血栓；另外同時也使血管口徑減小，血小板微血栓進入末端循環，就可能造成腦血管栓塞。由此可之，血液流變性質之異常化與腦中風病變具有很大之關聯性。

三、擬解決問題

利用血液流動模式評估野生樟芝對於老鼠血液流動參數之影響包括全血液黏度之改善、血漿黏度之改善、紅血球變形能力之提升、紅血球聚集度…之改善等生理現象。

四、結果

parameter	對照組 (未服樟芝)	實驗組 (服樟芝)	Paired t-test P value
MCV (fl)	52.4 ± 0.8	52.2 ± 0.8	NS
MCHC (g/dℓ)	35.1 ± 0.8	34.8 ± 0.7	NS
Hct (%)	42.9 ± 0.6	43.5 ± 0.6	NS
RBC (10^{12}/dℓ)	8.2 ± 0.3	8.2 ± 0.4	NS
Fibrinogen(㎎/ℓ)	189.38 ± 25.29	152.2 ± 22.26	P<0.005

Parameter	對照組 (未服樟芝)	實驗組 (服樟芝)	Paired t-test P value
η plasma (cp)	1.62 ± 0.02	1.56 ± 0.01	**
η blood (cp)[a] (γ =400 S^{-1})	5.23 ± 0.18	4.98± 0.16	**
η blood (cp)[a] (γ =150 S^{-1})	6.39 ± 0.16	5.89 ± 0.33	**
η blood (cp)[a] (γ =5 S^{-1})	14.03 ± 0.94	11.04 ± 1.12	**

** P<0.005 * P<0.01

五、參考文獻

1. 陳啟楨、蘇慶華、藍明煌。2001。樟芝固態栽培及其生物活性之研究。Fung.Sci.16 (1,2): 65-72。
2. Hong C.L., Wei C.Y. , Hsienh Y.L. Su C.H. Antimutagenic activity of the methanol extract from the fruiting body of *Antrodia camphorata* solid culture by free radical scavenging effect (Submitting)
3. Chang, T. T. and W. N. Chou. 1995. *Antrodia cinnemomea* sp.nov.on *Cinnamomum kanehirai* in Taiwan. Mycol. Research 99:756-758.
4. Wu, S. H., L. Ryvarden, and T. T. Chang. 1997 *Antrodia camphorata* ("neu-chang-chih"), new combination of a medicninal fungus in Taiwan. Bot. Bull. Acad. Sin. 38:273-275.