

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

中藥之降血糖作用成份(I)

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC89 - 2314 - B - 038 - 017 -

執行期間：88年08月01日至89年07月31日

計畫主持人：徐鳳麟

共同主持人：

計畫參與人員：

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：台北醫學大學藥學系

中 華 民 國 90 年 01 月 10 日

中文摘要

本研究室在系列研究降血糖天然化合物之過程，曾分別從芍藥、蒼耳子、升麻等中藥獲得一些具有活性之成份，極具研究之價值。其後接續之探討過程亦陸續發現，於胰島素依賴型糖尿病老鼠之實驗模式，附子、生地黃、肉桂、槐角、枸杞、野苦瓜、玉米鬚及山萵苣等均呈現有意義之降血糖作用，很值得更深入地進行有效成份之探討。本計畫就肉桂之降血糖作用成份，進行萃取、分離、純化工作，初步所得之活性純化物之一，藉由核磁共振光譜解析，得知其化學結構為桂皮醛。同時於本計畫中亦繼續探討二十多種桂皮醛相關衍生物之降血糖作用，作為研究範圍之擴展。

關鍵詞：降血糖作用、中藥、肉桂、桂皮醛

Abstract

Our laboratory had systemically studied natural hypoglycemic compounds, including *Paeonia radix*, *Xanthii fructus*, *Cimicifugae rhizoma*, etc, and extracted some active ingredients with great potential. Our consecutive studies have demonstrated significant hypoglycemic effects of *Aconitum carmichaeli*, *Rehmannia glutinosa*, *Cinnamomum cassia*, *Sophora japonica*, *Lycium chinese*, *Momordica charantia*, *Zea mays*, *Magnolia officinalis*, and *Lactuca indica* in animal model with Type I diabetic rats. These results indicate that sophisticated studies on active ingredients are necessary and valuable. The presenting project is a study for the active hypoglycemic

ingredients of *Cinnamomum cassia*. Mass extraction, separation and purification have performed to obtain the pure active compound. By NMR spectrometric analysis, the chemical structure of the active ingredients was identified as cinnamic aldehyde. To broaden the area of research, this project is also continuously to evaluate the hypoglycemic activity of the related derivatives of cinnamic aldehyde.

Keyword: Hypoglycemic effect, Chinese herbal medicine, *Cinnamomum cassia*, Cinnamic aldehyde

緣由與目地

近年平均壽命之延長，就生活品質之觀點而言，慢性疾患治療法之確立維必要之條件。其中由於糖尿病與許多其他疾病如神經障害、網膜症、腎症之發生有密切之關連，因此在醫藥學上佔有重要之地位¹。在醫學上，糖尿病合併症發生之防止或延遲其病況之進展長期維持血糖控制是非常重要的方法。因此適當使用降血糖藥物維必要之治療工具。目前常用之糖尿病治療藥品除了胰島素注射劑外，口服者僅有有機合成之 sulfonylureas, biguanides 及 α -glucosidase 抑制劑等²。但這些藥物有發生藥物造成的二次失敗，嚴重的低血糖，胃腸道的副作用等問題³，因此新降血糖藥物之開發為醫藥上重要工作之一。

依文獻之記載大約有四百多種之傳統藥用植物曾被用於治療糖尿病或治療之補助劑⁴，但是其中僅有少數經過科學方式之活性評估。在動物實驗模式，降血糖作用已被建立而且部份具降血糖作用之化合物亦已被分離、確認。世界衛生組織

(WHO)亦建議對傳統治療糖尿病之方法應更深入之研究，而且傳統用於抗糖尿病之植物可能為提供新口服降血糖藥物開發之有用資源，或輔助治療劑。⁵

在過去幾年，本研究室開始進行中藥中降血糖成份之探索，從芍藥⁶、蒼耳子⁷、升麻⁸等陸續獲得依些具有活性之成份，目前正與藥理學家進行作用機轉及其衍生物製備之研究。另外最近在篩選試驗中亦發現了一些具有潛力之中藥，在胰島素依賴型糖尿病老鼠之實驗模式中，顯示出良好之降血糖活性。

桂皮(*Cinnamomum cassia*)為樟科植物及其他同屬植物的乾燥樹皮⁹，在中藥處方桂枝湯、麻黃湯、葛根湯、桂枝茯苓丸、五苓散等於常用方劑出現之頻率達30%，為最重要之中藥材之一¹⁰。化學方面包括精油、diterpene類化合物 cinnassols等，大約有100多種化合物被分離¹¹，近年桂皮中之鞣質亦被完整之探討，有很多重要之發現¹²。藥理學之研究包括了鎮靜、睡眠延長、解熱作用¹³以及降低血中尿素氮素量¹⁴以及肉芽形成抑制¹⁵等活性，降血糖作用方面僅 Swanson-Flatt 對類似植物之初步研究，成份未明。¹⁶

結果與討論

在初步之篩選實驗中發現，附子、生地黃、肉桂、槐角、枸杞、野苦瓜、玉米鬚、厚朴花等之70%丙酮水溶液抽出物具有顯著之降血糖作用，其中前幾者之活性甚強值得進一步之探討(表一)。其中肉桂之丙酮水溶液抽出物於室溫下、經減壓濃縮後，以H₂O與CH₂Cl₂分配，後者呈現-13.91 ± 1.83%降血糖作用。此活性部份經silica管柱色層層析之純化初步得到一活性成分桂皮醛¹⁷。

另外，相關衍生物：2-hydroxycinnamic acid, 3-hydroxycinnamic acid, 4-hydroxycinnamic acid, 3,4-dihydroxycinnamic acid, 3,4-dimethoxycinnamic acid, 2,5-dimethoxycinnamic acid, 3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid, 3-hydroxy-4-methoxycinnamic acid, 4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid, cinnamic acid, cinnamamide, 2-methoxycinnamic acid, 3-methoxycinnamic acid, 4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde, hydrocinnamic acid, 4-hydroxy-3-methoxycinnamyl alcohol, hydrocinnamaldehyde.等亦在陸續製備與評估其活性，以尋求可供新藥開發之前導化合物。

參考文獻

1. J. Rachman, R. C. Turner, *Diabetic Medicine.*, **12**, 467 (1995); R. Bruce, M. D. Zimmerman, *Diabetes Care.*, **18**, 1510 (1995)
2. E. J. Hengesh, *Drugs Affecting Sugar Metabolism*, in *Medicinal Chemistry*, 4th ed.; W. O. Foye, T. L. Lemke, D. A. Williams Eds.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1995; p. 581.
3. R. A. Jackson, *N. Engl. J. Med.*, **321**, 1231 (1989)
4. C. J. Bailey, C. Day, *Diabetes Care.*, **12**, 553 (1989)
5. J. Watt, C. Wood (Eds.), *Talking Health: Conventional and Complementary Approaches*. London, R. Soc. Med., 1988: WHO Expert Committee: *Diabetes Mellitus*. 2nd rep. Geneva, World Health Org., 1980 (Tech. Rep. Ser. 646)
6. F. L. Hsu, C. W. Lai, J. T. Cheng, *Planta Medica*, **63**, 323.
7. Y. T. Ma, M. C. Huang, F. L. Hsu, H. F.

- Chang, *Phytochemistry*, **48**, 1083.
8. C. C. Hou, F. L. Hsu, K. T. Chen, Abstracts of Papers, 11th Symposium on Natural Products, Taipei, Sep., p. 81.
 9. 江蘇新醫院編，中藥大辭典；上海人民出版社：上海，1977，p. 890.
 10. 原田正敏，漢方藥物治療學；廣川：東京，1985；p. 215.
 11. R. Ter Heide, *J. Arg. Food Chem.*, **20**, 747 (1972); Y. Asakawa, T. Komatsu, S. Hayashi, T. Matsuura, *Flavour Ind.*, **2**, 114 (1971); U. M. Senanayka, T. H. Lee, R. B. H. Wills, *J. Agr. Food Chem.*, **4**, 26 (1978)
 12. 東元，桂皮類之鞣質及關連化合物之化學研究，博士論文；九州大學，日本，1986.
 13. A. Y. Leung, S. Foster, Encyclopedia of Common Natural Ingredients; John Wiley & Sons: New York, 1996; p. 167.
 14. 長 哲郎，涉谷真也，大浦彥吉，藥誌，**99**，71 (1979)
 15. 大塚紘司，藤岡幸二，小宮威彌，水田榮治，高木正幸，藥誌，**102**，162 (1982)
 16. S. K. Swanston-Flatt, C. Day, C. J. Bailey, P. R. Flatt, *Acta Diabetologica Latina*, **26**, 51 (1989)
 17. Birkinshaw et al., *Biochem. J.* **66**, 188 (1957)

表一：

中藥名	基源	科別	使用部位	降血糖作用* %
附子	<i>Aconitum carmichaeli</i>	毛茛科	根	-29.6
生地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i>	玄參科	根莖	-25.3
肉桂	<i>Cinnamomum cassia</i>	樟科	樹皮	-23.8
槐角	<i>Sophora japonica</i>	豆科	果實	-23.8
枸杞	<i>Lycium chinese</i>	茄科	果實	-17.9
野苦瓜	<i>Momordica charantia</i>	葫蘆科	全草	-16.9
玉米鬚	<i>Zea mays</i>	禾本科	鬚	-13.8
厚朴花	<i>Magnolia officinalis</i>	木蘭科	花蕾	-13.1
山萵苣	<i>Lactuca indica</i>	菊科	全草	-12.9
百合	<i>Lilium brownii</i>	百合科	鱗莖	-9.0
淮山	<i>Dioscorea opposita</i>	薯蕷科	塊莖	-7.0
兔耳草	<i>Pecteilis susanna</i>	蘭科	塊根	-6.7
含笑	<i>Michelia figo</i>	木蘭科	根	-6.3
黃柏	<i>Phellodendron amurense</i>	芸香科	樹皮	-6.2
天花粉	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	葫蘆科	根	-5.8
黃精	<i>Polygonatum sibiricum</i>	百合科	根莖	-2.8
川芎	<i>Ligusticum wallichii</i>	繖形科	根莖	-1.1
咸豐草	<i>Bidens pilosa</i>	菊科	全草	+3.6
玉竹	<i>Polygonatum odoratum</i>	百合科	根莖	+21.7

* 除附子、肉桂以口服投予外，其餘以靜脈投予 50 mg 粗抽出物/kg IDDM 老鼠