

## 第貳章 文獻探討

### 一、自由基與氧化壓力

分子或原子的軌域上帶有一個或一個以上未配對電子稱為自由基，具有高度的活性，容易搶奪其他分子或原子的電子，造成細胞或組織的傷害；若氧帶有不成對的電子，則稱為氧自由基。人體在正常情況下，有 2% 的氧氣會在粒線體內的電子傳遞鏈中轉換成氧自由基；在運動過程中氧氣需求量增加、有氧代謝提高，產生大量的氧自由基 (Vina 等, 2000)，同時也會啟動氧化防禦系統，分別是細胞內源性的抗氧化酶及非酶類的抗氧化物清除自由基。

細胞內源性的抗氧化酶有三種，包括過氧化氫酶 (catalase, CAT)、麩胱甘肽過氧化酶 (glutathione peroxidase, GPx)、超氧離子歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)，可清除及減緩氧自由基對組織的傷害，並轉換成水。CAT 大多存在過氧化小體 (peroxisomes) 內，粒線體內只有微量的分布。CAT 清除自由基的機制是將  $H_2O_2$  還原成水及氧氣。GPx 可減緩 ROS 對細胞的傷害，保護膜脂質、蛋白質與核酸的完整性。GPx 的保護機制：1. 分別催化過氧化氫 (hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ ) 與過氧化物還原成水及酒精；2. 還原態的 (glutathione, GSH) 會將電子轉移，轉換成氧化態的麩胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG) (Powers 等, 1999)。SOD 為抗氧化酶，可抵抗氧化壓力、老化及抑制生癌的作用 (姚承義, 2002)。當人體進行有氧代謝時產生的超氧陰離子自由基 ( $O_2^-$ )，可透過 SOD 消除並轉換成  $H_2O_2$  及氧氣。

當自由基攻擊細胞膜上的脂質會產生過氧化反應，改變膜的通透性，導致鈣離子內流，酶的活性降低，甚至是細胞凋亡 (apoptosis) (Hammond & Hess, 1985)，並引發一連串的破壞反應，造成 DNA 斷裂及蛋白質的損

害。嚴重的情況可能導致中樞疲勞、神情疲倦、反應不靈敏、記憶力下降、多夢、失眠等和周邊疲勞 ( Dandona 等, 1996; Steinberg, Parthasarathy, Carew, Khoo, & Witztum, 1989 )。脂質過氧化的最終產物為 MDA, 其血液中的含量變化可推斷體內脂質過氧化的程度, 判斷脂質受到破壞的程度; 此外, SOD 活性的高低也可作為老化的指標。

## 二、運動訓練與氧化壓力

Koska 等(2000)研究 20 位健康男性在原地腳踏車上進行單次的間歇運動後, SOD 與 GPx 濃度明顯降低, 而 MDA 卻顯著的升高, 顯示一般人在單次運動後氧化壓力高於抗氧化酶的活性, 同時引起脂質的過氧化, 造成身體的傷害。Miyazaki 等 (2001) 對 9 位健康男性進行 12 週、每週 5 天的高強度耐力訓練, 以 80%HRmax 的強度運動 60 分鐘, 之後再進行一次的衰竭運動測量生化指標。在 12 週的訓練後 CAT、SOD、GPx 的濃度顯著提高, 同時 LPO 也明顯的增高, 顯示體內的抗氧化酶活性雖然提高, 仍無法避免脂質過氧化。因此不管一般人是否接受長期的運動訓練或單次接受運動測試, 仍無法避免運動對脂質的傷害。

Kanter, Lesmes, Kaminsky, L Ham-Saeger, and Nequin (1988) 選取 9 位選手測量 80 公里的長跑, 結果發現 MDA 的濃度較運動前高, 然而受試者的年齡範圍太大, 個人差異及老化現象可能會影響脂質氧化的程度。Child, Wilkinson, Fallowfield, and Donnelly (1998) 挑選 17 位選手接受一次半程馬拉松跑後, 即使總抗氧化能力 (total antioxidant capacity, TAC) 顯著的增加, 但 MDA 與 CK 仍然顯著升高, 顯示運動後抗氧化防禦系統仍然無法降低氧化壓力的傷害。徐台閣 (1997) 也發現類似的結果, 運動員在進行半程馬拉松後抗氧化酶 SOD、GPx 的活性雖然提高, 但仍然產生脂質過氧化的情況, 作者研判是運動後抗氧化防禦系統無法保護細胞脂質, 因此造成細胞的損傷。

粒線體、黃嘌呤氧化酶 ( xanthine oxidase )、菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸鹽氧化酶 ( NADPH oxidase )、脂質氧化酶 ( lipoxygenase )、兒茶酚胺 ( catecholamines ) 等，皆為氧化壓力的製造來源，與心肌衰弱、壞死、細胞凋亡 ( apoptosis ) 以及血管功能異常 ( dysfunction ) 等心血管疾病的發病有關 ( Kevin 等, 2005 )。Tavazzi 等 (1998) 也發現氧化壓力下產生的脂質過氧化物 ( LPO ) 可能會引起心肌壞死。此外，心臟缺血再灌注 ( ischemia-reperfusion ) 產生氧化壓力會導致細胞壞死、凋亡與血管梗塞。同樣地，在激烈的運動過程中，也會發生心臟缺血再灌注的現象(黃國欽、邱亦涵、徐台閣，2003)。因此，運動過程中所引發的氧化壓力也可能是心血管疾病的來源。

血液脂質的變化也是心血管疾病的指標之一，高濃度的低密度脂蛋白膽固醇容易引發冠狀動脈硬化。Yanai and Morimoto (2004) 選取 4 位優秀運動員作為實驗組，攝取 3 週的維他命 C 同時維持訓練，再進行 1 次衰竭運動；安慰劑組 ( N = 4 ) 則訓練 3 週並進行 1 次衰竭運動，實驗結果發現安慰組的 HDL-C 顯著降低，LDL-C 則顯著升高；實驗組則有相反的結果，顯示高強度的衰竭運動會破壞體內脂蛋白膽固醇的平衡，透過外來的營養增補可以維持體內的平衡，然而此研究的人數過少可能無法推論到其他的族群，因此有必要再進一步的研究。

綜以上所述，不論是否長期的接受嚴格訓練的運動選手，或是一般人接受單次的運動測試，在運動後皆會產生大量的自由基，危害人體的抗氧化系統，引起脂質的傷害，改變體內的平衡，增加心血管疾病的機率，對人體的健康的一大威脅。因此長期訓練不僅會促進運動表現，也需要重視運動帶來的負面的影響。

### 三、炙甘草、人參、麥冬與心血管的研究

炙甘草湯是一千八百年前中國醫聖張仲景載於其著作《傷寒論》(劉接寶, 2006)中的名方, 其組成有: 炙甘草、人參、地黃、麥冬、桂枝、阿膠、麻仁、大棗、生薑等九味藥, 主治「傷寒, 脈結代, 心動悸」。《別錄》記載炙甘草可「通經脈, 利血氣」; 從古書及中國醫書中可了解複方炙甘草湯主要是用來治療心血管方面的疾病。

複方炙甘草湯主要成份為炙甘草、人參、麥冬三種中藥, 對人體的作用機制影響最大, 有許多的研究著重於炙甘草、人參與麥冬對心血管系統的作用, 以下將分別敘述炙甘草湯的三種主要成份及單味中藥的研究結果。

#### (一) 炙甘草的研究

甘草 (radix glycyrrhizae) 為豆科植物的乾燥根及根莖。中醫臨床用於治療心悸氣短、咳嗽痰多等作用。將甘草外層裹上蜂蜜則稱為「炙甘草」。炙甘草在中醫臨床上主要治療脾胃虛弱、倦怠無力、心悸等作用(中國藥典委員會, 1991), 在基礎研究上則是發現有保護與降低心臟的損傷。

夏炎興、袁燦興(1993)研究老鼠在心肌細胞缺  $O_2$  (模擬缺血狀態) 的情況下, 服用炙甘草能減少心肌細胞釋放乳酸去氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) ( $135.00 \pm 8.74$  vs.  $190.25 \pm 7.56$  U,  $p < .05$ ), 有減緩心肌細胞受損的情況。LDH 釋放至細胞的數量能有效地指示細胞的損傷和死亡程度。

當心臟耗氧量增加, 心肌血液供需失去平衡或血管彈性減弱時, 易出現胸悶、心悸、疲勞無力的症狀, 中醫謂之為「心氣虛」。許玲與張申(1996)以自動心血管測試儀測量血管彈性擴張係數比較分析, 發現炙甘草組的血管擴張係數 ( $0.29 \pm 0.03$ ) 高於對照組 ( $0.16 \pm 0.02$ ,  $p < .05$ ), 表示能改善

心氣虛患者的血管狀況，有利於心臟功能的恢復。

## (二)人參的研究

人參為五加科植物人參 (Panax Ginseng) 的乾燥根。主產於中國吉林、遼寧、黑龍江省。其藥理作用具有興奮神經系統、改善消化功能、代謝功能與增加心臟收縮能力等作用(楊淑媚, 2004), 以下將探討人參成份對運動的作用(中國藥典委員會, 1991)。

Ferrando 等 (1999) 用跑步機訓練大鼠 12 週, 服藥組每天服用人參皂素提取物 GH5 (50 mg/kg/day), 與對照組相比, 服藥組骨骼肌的檸檬酸合成酶 (citrate synthase, CS) 活性增加, 紅肌微血管密度和粒線體含量均顯著增加, 這些變化有利於血流流速及有氧代謝。耐力選手服用人參後, 能增加心輸出量, 不會造成心臟負擔, 可改善有氧代謝能力, 提高運動成績 (王尊鳳、胡卡明、蘇金生, 1997)。此外, 人參總皂素可降低運動時的血乳酸濃度, 增加丙酮酸的氧化, 並促使骨骼肌優先利用脂肪酸供能。提昇運動表現不僅可利用長期的訓練改善, 尚可透過飲食介入或營養增補的方式, 提高選手在運動過程中產能的效率。

曹霞等 (2001) 採用大鼠離體工作心臟, 以心率、血壓、左室內壓峰值、左心室舒張末期壓力為觀察指標, 比較人參莖葉皂素 (ginsenosides, GinS) 與刺五加葉皂素 (ASS) 等的心臟血流動力學。結果發現 GinS 與 ASS 均可使血壓、左室內壓峰值下降, 具有保護心肌的功能, 且 GinS 的作用強度高於 ASS。

人參皂素的成份對心肌細胞缺氧再給氧和心肌缺血再灌注損傷具有保護作用(李無健, 1987)。人參總皂素作為心臟停搏液中的添加劑, 濃度範圍在 20—80 mg/L 內, 可減緩心肌缺血再灌注損傷的作用 (陳立波、佟力、趙洪序, 1994)。人參中的單體皂素 Rg1、Rg2、Rb 對心肌缺血再灌

注損傷，同樣具有明顯保護作用（詹榔，1994）。

### (三)麥冬的研究

麥冬為百合科植物（*radix ophiopogonis*）的乾燥塊根，中醫主治於肺燥乾咳、心煩失眠、內熱消渴與腸燥便秘。在過去的實驗研究中發現麥冬具有保護心血管的作用（中國藥典委員會，1991）。

余伯陽、殷霞和榮祖元（1994）將小鼠置於密閉空間下，分別觀察短葶山麥冬皂素 C 及人參總皂素對小鼠生理的影響，結果發現短葶山麥冬皂素 C 有顯著增強小鼠缺氧能力（延長 45.9%），與人參總皂素有相近的結果（延長 48.4%）。

將小鼠置於低壓缺氧的環境，並分別注射 12.5g/kg 及 25g/kg 的麥冬注射液（水煎醇沉法），發現小鼠可延長 5.4% 和 31.7% 的存活時間（桂苴、高廣猷，1984），顯示麥冬在低壓缺氧環境下，可延長心血管的運作。山麥冬總皂素能顯著降低缺血心肌脂質過氧化產物 MDA 含量，顯著增加 SOD 活性，可能是抗心肌缺血的重要機制之一（宋曉亮、高廣猷、葉麗虹，1996）。

心肌細胞損傷的指標之一為磷酸激酶（*creatine phosphokinase, CPK*）的釋放增加，心肌 CPK 的濃度反映心肌缺血範圍的大小，CPK 釋放至血液的量與心肌壞死程度成正相關，故測定其心肌含量和血濃度可作為估計心肌缺血損傷範圍和程度的指標（*Hillis & Braunwald, 1977*）。此外，結紮大鼠冠脈前降支並餵食山麥冬總皂素  $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}\text{ip}$  時，能明顯降低血清的 CPK 及組織的釋放，並縮小心肌梗塞面積，說明山麥冬總皂素對缺血心肌有明顯保護作用（宋曉亮等，1996）。

綜合以上所述得知，複方炙甘草湯的主要成份對於實驗老鼠的心血管

系統各有不同的保護機制，炙甘草可降低缺氧心肌的損傷、擴張血管彈性；人參則有助於有氧代謝，同時可降低血壓與心肌缺血再灌注的損傷，與麥冬皆具有抗氧化的作用。複方炙甘草湯的主要成份分別有益於心血管的作用，然而中藥複方不能僅僅看成是每味中藥有效成份的綜合，需考慮在煎煮過程中的作用。因此本研究以複方炙甘草湯為研究主軸，不僅延續過去文獻所提及之抗氧化的作用，另外也觀察人體吸收後脂蛋白的改變。

#### 四、複方炙甘草湯與氧化壓力

中藥複方為複雜的成份，在煎煮的過程中可能會產生化學變化。在麻黃湯的研究發現，杏仁中的水解產物苯甲醛和桂枝中的桂皮醛在煎煮時能與麻黃鹼發生化學反應，分解產生新的化合物(嚴永清，1985)。李占永與岳雪蓮(1996)以薄層層析法 ( thin-layer chromatography ) 對六味地黃湯進行分析，發現複方成份不同於單味藥化學成份的加成，在薄層掃描圖中出現了一些新峰，可能是配伍中生成的新化合物，因此中藥複方不能僅僅看成是每味中藥有效成份的綜合，其中還應包括各種成份在混合煎煮時產生的相互作用。從過去的研究結果推論至複方炙甘草湯可能不僅具有單味中藥的有效成份，可能也具有加成的作用，因此需先從複方的整體性著手進行調查，並探討其與氧化壓力間的關係。

激烈或高強度的運動過程中，心肌強力的收縮可能會造成心肌缺血再灌注的損傷，產生大量的自由基並引發氧化壓力(林勁宏，2000；黃國欽等，2003；廖威章，2000)。小鼠的心肌缺血再灌注會誘發氧化壓力與心律失常，而炙甘草湯可降低心律失常的發生率，縮小再灌注後心肌梗塞面積、減少肌酸激酶 ( creatine kinase, CK ) 與乳酸去氫酶 ( lactate dehydrogen, LDH ) 的釋放以及脂質過氧化物丙二醛 (MDA) 的含量 (連曉媛、陳奇、畢明，1994；陳奇，1993)。炙甘草湯對結紮大鼠左冠狀動

脈前降支造成急性心肌缺血誘發大鼠心律失常有明顯保護作用，並降低結紮冠狀動脈誘發的室早、室速及心律失常的總發生率（連曉媛、陳奇、畢明，1993）。在減壓缺氧試驗中，將兩組小白鼠置於減壓和缺氧的密閉容器中，引發心臟與腦部缺血，其中一組服用炙甘草湯；一組為對照組。實驗結果發現炙甘草湯組的存活率高於對照組（76.5% vs. 5.9%），顯示炙甘草湯有顯著增加小白鼠耐缺氧的能力（宮曙光、凌樹森、金和生，1995）。

此外，複方炙甘草湯不僅有上述的作用，可能也具有抗氧化的功能。俞昌琪、彭小冰、鄭邦英與尹琦(1999)將小鼠分為用藥組與對照組，用藥組服用 20 天的炙甘草湯後，將兩組小鼠置於低溫環境下游泳至衰竭，並測量衰竭運動後血清 SOD 的活性及 LPO 的含量，結果發現服用複方炙甘草湯的小鼠與對照組相較之下，顯著的延長衰竭時間（ $11.7 \pm 2.35$  vs.  $9.63 \pm 1.96$  min,  $p < .05$ ），同時血清中的 SOD 活性提昇、LPO 含量降低，俞昌琪等認為複方炙甘草湯可能具有抗氧化及抗疲勞的作用。

在中醫臨床調查發現，炙甘草湯用來治療 32 位心律不整的病患，結果發現有效治療為 31 個案例(蔣淑靜，1995)。周建偉 (1998) 將複方炙甘草湯應用於臨床的治療冠心病的病例有 36 個，有效治療有 35 例，佔 97.2%。李政木與王蕭 (1998) 應用炙甘草湯治療心悸、胸悶、頭暈等 83 位病患，結果發現有效治療為 79 例，有效治療的比例佔 92.6%，顯示炙甘草湯在中醫臨床的研究中具有療效。

綜上所述，複方炙甘草湯皆以老鼠作為實驗對象，並透過離體的實驗方式進一步深入的研究，發現複方炙甘草可以降低心律失常及心肌梗塞的發生，同時具有抗疲勞與潛在的抗氧化作用。在人體的應用上，尚停留在中醫臨床的研究上，主要是治療心血管疾病的患者，觀察患者的症狀是否改善，而非以心血管疾病的指標作判斷。因此本研究不僅探討人體吸收後



對抗氧化的作用，同時透過心血管疾病的危險因子作判斷，觀察複方炙甘草湯對人體吸收的影響。