

壹、緒論

發炎反應(Inflammation)是身體對各種刺激物引起的破壞所發生一種以防禦為主的過程，凡具有血管系統的活體組織皆可對局部損傷產生發炎反應。身體各個器官、各種組織都有可能發炎，是日常生活中極為常見的基本病理過程。簡而言之，發炎是人體正常的防禦反應，是為了對抗外來病菌而產生的保護機制。¹

急性發炎是免疫系統對於病原入侵策動猛烈攻擊所引發的症狀，對人體有保護作用。嗜中性球產生的高氧化力自由基，雖然對病原有殺傷力，但是同樣也對一般正常細胞的細胞膜、蛋白質、核酸等有破壞性。因此在對抗病菌結束後，免疫系統必須撤離這些嗜中性球，同時讓巨噬細胞清除死亡的病原菌、白血球，否則被破壞的組織無法正常修復。

然而在近幾年醫學已經證明，有許多以前認為與生活習慣有關的文明病，像是心肌梗塞、糖尿病、阿茲海默氏症、癌症、過敏性及自體免疫疾病等，現在有愈來愈多的證據顯示都跟慢性發炎有非常密切的關係。

心肌梗塞： 心肌梗塞是冠狀動脈中的動脈粥樣化小硬塊破裂，造成血栓並使末端心肌缺氧壞死，它的發生原因跟發炎有密切關係。因為膽固醇中的低密度脂蛋白在血管

壁會被內皮細胞氧化，形成的氧化低密度脂蛋白一旦進入血管的內膜中，會被認為是外來的侵略者而引發免疫反應。²

糖尿病： 由肥胖引起的糖尿病與發炎也有密不可分的關係，脂肪細胞會釋放其他的發炎物質，像是白細胞介素-6或腫瘤壞死因子，白細胞介素-6 會妨礙細胞攝取葡萄糖，讓細胞無法有效利用血中的胰島素，因此胰臟會分泌更多胰島素，然而過多的胰島素也會增加親發炎性物質的產生，因此發炎反應與糖尿病的發生是息息相關的。³

阿茲海默氏症： 這種引起失智的症狀也是腦部的發炎反應引起的。臨床研究發現，常服用抗發炎藥物的人比沒有服用的人較不易得到阿茲海默氏症，也間接證實發炎反應在阿茲海默氏症中扮演著重要的角色。⁴

癌症： 曾有研究指出，約有百分之三十的癌症與慢性發炎或慢性感染有關。前面提過白血球在對抗外來病原菌時，會使用高氧化力的自由基，這種必殺技倆不但會殺死外來入侵者，周遭的正常組織或細胞也常被波及。細胞內的遺傳物質 DNA 一旦受損，基因發生突

變，細胞的生長與分化就會受到影響。如果在一些重要的基因中產生突變，染色體的穩定度也會受到影響，形成惡性腫瘤的機會就大增。⁵

一氧化氮(nitric acid, NO)是各種組織中的訊息與傳達分子，一氧化氮在許多不同組織的生理與病理上包括免疫系統扮演很重要的角色，一氧化氮的高低必需很小的被調節以保持體內平衡，一氧化氮由三種一氧化氮合成酶(nitric oxide synthases, NOS)所產生，包括(i) neuronal NOS (nNOS) (ii) inducible NOS (iNOS) (iii) endothelial NOS (eNOS)，當 NO 無法達到適當的量時，將無法抵擋病菌導致感染，相反的當過度表現 NO 時會與許多發炎性疾病相關，包括敗血性休克或發炎造成組織傷害等。⁶ 因此體內一氧化氮產生的高低在生理與病理上像是一刀的兩面。

近年來醫藥界正努力地在尋找能調節各種不同抗發炎作用的新藥，尤其目前常用的重要西藥，如類固醇 (glucocorticoid)，經常帶來一些不好的副作用，而針對研發除去或控制發炎現象之藥物，更是許多專家投入心力的研發重點。然而黃酮類(flavonoids)化合物廣泛存在於植物界中，許多中草藥都含有黃酮類化合物，依不同的結構骨架可以再細分為 flavone、flavonol、flavanone、flavanonol、isoflavone 及 chalcone 等幾類，大多具有抗菌、消炎或擴張血管的功效，並且對於抗癌及減緩癌細胞生成也有相關的活性報導。⁷

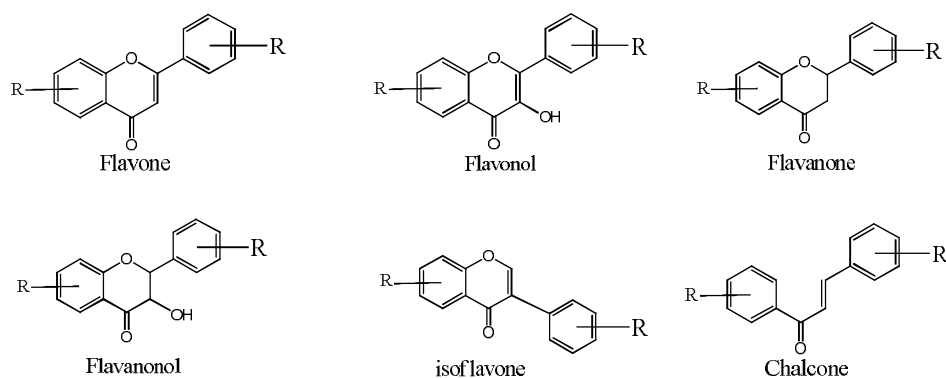
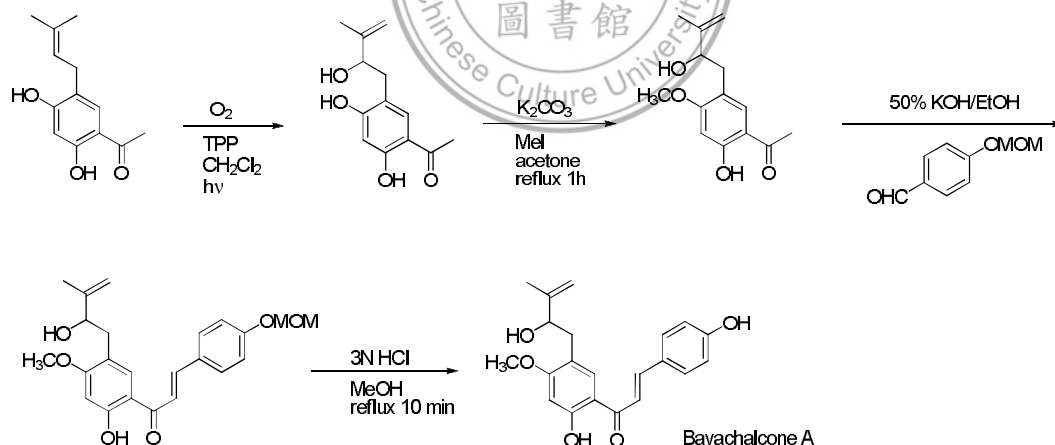


Fig. 1 黃酮類化合物的結構

先前邱靜宜學姐從中藥補骨酯中發現一新成份 bavachalcone A，屬 chalcone 類化合物，⁸ 其結構中含有 2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl 的基團，同時也建立一個簡易的合成方法，完成 bavachalcone A 的全合成 (Scheme 1)。

Scheme 1



由於先前研究發現 bavachalcone A 具有很強的抗發炎的生物活性，引起我們的興趣繼續研究含有 2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl group 的黃酮類化合物，經查詢相關文獻發現 dinklagin C 及 ephedroidin 為最近分別從植物 *Dorstenia dinklagei* 與 *Genista*

ephedroides 分離與鑑定出的 flavone 天然物，^{9, 10} 而 xanthohumol D 為最近從植物 *Humulus lupulus* 分離與鑑定出的 chalcone 天然物，¹⁰ 這三個天然物結構中皆含有 2-hydroxy-3-methylbutenyl 基團，且未有合成與生物活性之報導，因此本論文針對 dinklagin C、ephedroidin 及 xanthohumol D 建立了一個簡易的合成方法，同時合成其衍生物，並進一步探討這些化合物之抗發炎生物活性。

