

出國報告（出國類別：國際學術會議）

第 11 屆中藥全球化聯盟國際研討會 會議報告

服務機構：國立中國醫藥研究所

姓名職稱：黃怡超 所長、邱文慧 副所長

翁芸芳 研究員、沈郁強 副研究員

劉慧康 副研究員

派赴地區：澳門

報告日期：101 年 8 月 31 日

出國時間：101 年 8 月 19 - 23 日

摘要 (200-300 字)

中藥全球化聯盟國際研討會是中藥研究及推廣之重要會議，此次會議共接受 319 篇摘要，分別來自美國、德國、澳洲、英國、大陸、日、韓等，其中臺灣也發表 30 多篇論文，而本所有 5 位出席此研討會，共計發表 8 篇壁報/口頭論文。此次會議中，生物資訊已有許多中醫藥用藥資訊之資料庫(data bank)被建立，其內容與軟體架構均具規模；臨床試驗之結果報告顯示因中藥處方之複雜性及個體差異，研究過程實具困難度；在藥理活性探討中，學者提出中藥處方之藥理作用可能不同於西藥的抑制作用，而較具減弱或稍加強的作用；而藥材-藥材(herb-herb)間之交互作用所增益之機轉也為重要之未來研究之一；天然物成分分離更為中藥品質管制之重要條件，更好的定量分析之建立是必須的；天然物對內生性或外來物代謝影響及天然物代謝也有被報告。整體性的研究對安全使用中藥之推動具重要性，以協助病人有最佳之照護。

目次

一、本文	p.1
(一) 目的	
(二) 參加會議經過	
(三) 與會心得及建議	
(四) 帶回資料	
二、附錄	p.8

本 文

一、目的:

中藥全球化聯盟國際研討會是中藥研究及推廣之重要會議。參加此會目的除展示我對呋喃香豆素 (furanocoumarin) 類天然物芸香內酯 (chalepensin) 造成對細胞色素 P450 之機轉基礎性 (mechanism-based) 抑制作用研究外, 藉此機會了解目前參與中藥全球化聯盟之會員地區之研究人員對藥物代謝之研究結果與討論, 並聆聽各會員在其他中藥研究方向之研究成果、中藥研究所遭遇的問題、中藥研究之思考模式等。

我對呋喃香豆素 (furanocoumarin) 類天然物 chalepensin 造成對細胞色素 P450 之機轉基礎性 (mechanism-based) 抑制作用, 是以體外及體內實驗模式, 說明芸香內酯 (chalepensin) 經細胞色素 P450 代謝前後所造成之影響及機轉。呋喃香豆素 (furanocoumarin) 類天然物廣泛存在於自然界, 在藥理作用、光誘導毒性、藥物交互作用中扮演非常重要之角色。細胞色素 P450 為重要之藥物代謝酵素, 細胞色素 P450 之機轉基礎抑制作用不但可造成藥物交互作用, 而且與人類產生紫質病或自體免疫肝毒性密切相關。因此, 為大眾健康, 更加重研究細胞色素 P450 機轉基礎抑制物之重要性, 特別是中藥組成物質之作用。具呋喃醌主結構之芸香內酯 (chalepensin) 為醫用藥材芸香 (*Ruta graveolens*) 之主要藥理活性成份之一, 它在 pyran-2-one 環上具特殊之 dimethylallyl 取代基。芸香內酯具多種藥理及毒理活性, 包括: 抗血小板作用及生殖毒性等。細胞色素 P450 2 家族參與許多重要藥物、毒物、內生性物質之代謝。研究方法包括: 活性測定、抑制作用分析、代謝產物分析、動物處理、反轉錄-聚合反應、蛋白電泳免疫測定等。研究結果顯示芸香內酯為人類細胞色素 P450 2A6 之機轉基礎抑制物, 與已知呋喃醌抑制物不同的, 其不可逆之抑制推測是經其支鏈過氧化所造成。人類細胞色素 P450 之表達及代謝活性具個體間的差異性, 細胞色素 2A6.1 為大多數人有之列為正常型 (野生型, wild type), 而變異型細胞色素 P450s 2A6.7 及細胞色素 2A6.10 較正常型 2A6.1 的代謝香豆素產生 7-氫氧化作用活性為低, 結果顯示變異型細胞色素 P450s 2A6.7 及 細胞色素 2A6.10 較正常型 2A6.1 不易受到芸

香內酯之抑制影響(圖 1)。

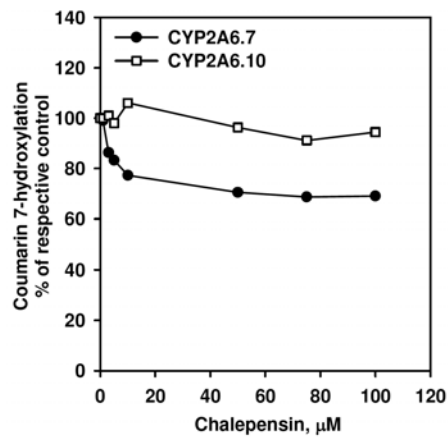


圖 1、變異型細胞色素 P450s 2A6.7 及 細胞色素 2A6.10 不易受到芸香內酯之抑制影響。

在體內實驗，以人類相當劑量口服處理小鼠，進行蛋白量分析顯示其降低肝細胞色素 P450 2a 活性，卻伴隨著細胞色素 P450 2a5 蛋白表達增加，但不影響細胞色素 P450 2a 之 mRNA 量 ((圖 2)。進行體內及體外蛋白降解反應，實驗結果顯示芸香內酯之抑制處理造成 P4502a 之蛋白安定性增加，這也造成所測得蛋白表達之增加。

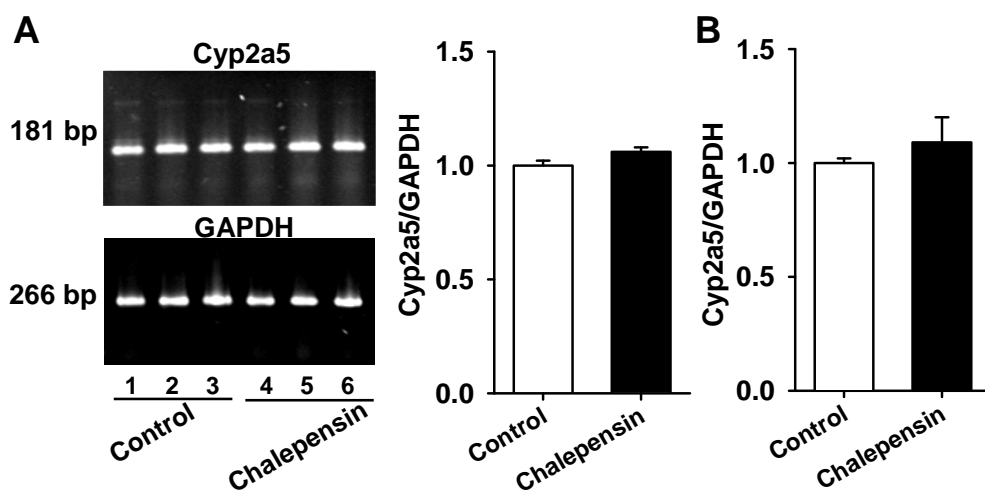


圖 2、芸香內酯對細胞色素 P450 2a mRNA 量之影響

總結我的發表文章說明芸香內酯經代謝後加強產生對細胞色素 P450s 2A6 之抑制作用。代謝作用差的細胞色素 P450 2A6.7 及 細胞色素 P4502A6.10 較正常型 2A6.1 不易受到芸香內酯之抑制影響。此抑制作用反而增加偵測之 Cyp2a 蛋白質質量。

二、參加會議經過:

此次中藥全球化聯盟國際研討會在澳門舉行，由澳門科技大學主辦，在威尼斯人飯店之會議廳及展示場舉行。會前投稿論文摘要，住宿安排是透過會議主辦單位完成。出國行程包括，第 1 天由台北市出發至桃園縣國際機場離境抵達澳門，有接泊車到達飯店，抵達後找到飯店內之開會會場及壁報論文展示場。領取摘要集後，查閱隔天之議程及摘要集。其他各天之行程及與會研討內容等說明如下。

隔天即為會議的第 1 天，早上自行吃過早餐後，飯店走廊有由澳門科技大學學生引領達會場，議程為進行 workshop 的討論，討論以生物資訊 (bioinformatics) 探討中藥使用情形之現今研究成果，各研究院所設計不同方式進行資料處理 (data mining)。此次會議中，生物資訊已有許多中醫藥用藥資訊之資料庫 (data bank) 被建立，其內容與軟體架構均具規模，但目前大多為非公開的資料庫。其內容包括；結合論症與用藥之資訊，甚至於辨治療效，以進行關聯性或差異性之分析；有報告使用關聯性之分析，探討中藥藥物之併用及不併用之狀況。但在分析條件中突顯出中藥使用之複雜性，例如：每位醫師論症之標準可能有不同、多標靶 (multiple target) 之治療、中藥藥材之交互作用 (herbal interaction)、中醫師之處方開出習性之不同等。其中，造成中醫師處方開出習性不同的因素如：藥材價格之考量、藥材之方便性等，這些均會重重地影響資料分析之適當性，增加建立正確資料庫及進行分析之困難度及客觀性。

在會議第 2 天開幕式是由包括中央研究院鄭永齊院士等共同主持 (附錄圖 1)，在會議第 2 - 4 天進行不同主題之報告及討論，此次會議共接受 319 篇摘要，

分別來自美國、德國、澳洲、英國、大陸、日、韓等，其中臺灣也發表 30 多篇論文，而本所有 5 位出席此研討會，共計發表 8 篇壁報/口頭論文。研討內容之議題很多，在同一時段在不同間會議室進行，議題包括：教育 (education)、區域間合作 (interregional collaboration)、中草藥資源 (herbal resources)、多化學活性 (polychemical activity)、天然物之分離及純化 (natural product isolation and purification)、神經疾病(neural disease)、老化 (aging process)、癌及發炎方劑 (cancer inflammation formulation)、中藥草成份之確認 (identification of herbal ingredients) 等。壁報論文中，許多壁報並未出現。

在藥理活性探討之研討內容，學者提出中藥處方之藥理作用可能不同於西藥的抑制作用，而較具減弱或稍加強的作用；藥材-藥材 (herb-herb) 間之交互作用所增益之機轉也為重要之未來研究之一；以基因去除鼠建立糖尿病造成腎病變之動物模式等；其他的報告包括：抗發炎、神經保護、減輕糖尿病症等藥理學之研究。其中，北京清華大學的其中一個報告，探討依據臨床樣品之相關參數、基因群集以及代謝物建立的系統生物學資料庫資訊。然後「顯著性檢定」和「診斷品質分析」為用來選擇最具訊息潛力的生物標誌。初步結果顯示以及肌苷 (inosine)，白介素 (S-adenosylhomocysteine)，亞油酸 (linoleic acid) 的含量或許未來可作為在糖尿病腎病變的病情進展上的評估因子之一。

在天然物對內生性或外來物代謝影響及天然物代謝也有被報告，其研討內容包括：細胞色素 P450、glucuronosyl transferase (轉移酵素)、sulfotransferase (硫酸鹽轉移酵素)、methyltransferase (甲基轉移酵素)、transporters (轉運蛋白) 等。其他的研究如：藥物輸送 (drug delivery) 也有被報告，澳門科技大學的一個研究，探討由辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (labrasol) 和二乙二醇單乙基醚 (transcutol) 在 LC-MS 及 GC-MS 測得的滯留比率 [retention ratio (w/w)] 判斷並測定此兩藥物的含量，顯示在使用固化流程自發性微乳化給藥系統 (drug delivery system) 技術後含量顯著的減少。天然物分離為品質管制之重要條件，會中有多篇分別使用不同之分離方法，包括：高效液相層析、高效液相層析-質譜分析等方法，以進行天然物成份的分離或定量；或將分離的成份進行活性測定及提供品質管制之

資訊建立；另外，也有用植物切片之特徵進行品種觀察的摘要論文，但為數較少。

在臨床試驗之研討內容，因中藥處方之複雜性及個體差異，研究標準實具困難度，但學者仍對此努力，有一些報告進行。學者們均認為整體性的研究對安全使用中藥之推動實具重要性，最終的目的是藉科學研究，了解中藥之機理，以安全及有效的使用中藥，協助病人得到最佳之照護。最後一天下午為會員大會，由所有與會人士參與，通過新會員機構，並宣布明年第 12 屆中藥全球化聯盟國際研討會（CGCM）將由奧地利的會員代表承辦。會議後，有接泊車安排至澳門科技大學，澳門科技大學距離機場及開會地點在開車下均很近，參觀中藥質量研究之國家重點實驗室等，設備包括高效液相層析、高效液相層析-質譜儀、核磁共振儀等。研究中藥質量管制方法之建立、劑型改良、中藥奈米技術、分子藥理等。

結束會議後，隔天早上即收拾行囊，辦理退房，還好有早點去排隊，排隊人很多，等很久。搭車前往機場後，順利於 2 小時前到達機場，吃午餐後上飛機，回到臺灣。

三、與會心得及建議：

參加此會順利達成與會目的，包括：展示壁報論文發表，也藉此機會增加對目前參與中藥全球化聯盟之會員地區之研究人員在藥物代謝、藥理活性、臨床試驗等之研究之了解，聽到中藥研究所遭遇的問題，激發不同於西藥研究之中藥研究所需的思考模式等。

與會心得：

- (1) 參加此會議，感受主辦單位之用心及主辦單位之學生工作人員之盡力，會場之規劃動線及燈光很好，告示佈置因演講場地在大飯店中，飯店之廊道容易迷路，由工作人員指引加強了指示功能，幫助很大。
- (2) 由研討的內容中，壁報論文之主要以藥理活性分析為主，生物資訊及新天然

物發現次之，對藥物代謝之研究論文仍佔少數，不到 10 篇之壁報論文。了解目前參與中藥全球化聯盟之會員地區之研究人員對藥物代謝之研究較少，雖然藥物代謝之研究相較為較少，因代謝作用會影響血中濃度之動力參數，藥物代謝之研究為了解藥物動態之重要研究，代謝產物之產生更與藥理活性及藥物使用之安全性息息相關，所以藥物代謝仍是重要之研究主題，更為要加強研究的方向。

- (3) 在此會議，中藥如何全球化為會議中心目的，中藥之科學研究及推廣正在歐亞熱烈進行中，特別是華人在美國、英國、新加坡、大陸、香港、澳門的研究數目日益增加。研究報告仍以藥理活性研究為主，且可見臨床研究加重對試驗倫理之重視，也了解到中醫藥研究之困難，如在前項之與會過程中有敘述，臨床試驗之困難度，包括：論症之標準、處方用藥之複雜度、維護病人照護、對照組之可能性及合理性等，尚有許多問題，比進行西藥之臨床試驗更加困難。而臨床試驗在大陸之進行也較以往進步且建立試驗倫理愈趨健全。學者們面對中藥之研究逐漸了解其困難度，也提出可能的解決方法。
- (4) 中藥之品質管制仍是各國所認為最重要之研究條件，不論是在藥理活性或藥材毒性之基礎研究、生物資料分析、或是臨床使用之研究上，這都是一個非常重要之條件。若沒有正確的品質，研究結果將是一場誤會。

建議：

參加此會議，依與會經過與研討心得，建議我們應加強中醫藥研究與交流。

- (1) 在研究方面，包括：了解中藥化學組成，以協助建立品質管制的方法。繼續探討中藥之安全性及藥理療效之作用機轉，以研究結果說明安全的使用及驗證療效，以協助中藥之科學化及全球化推廣。
- (2) 在交流方面，有機會時，可參加國際或國內中醫藥會議，多與國內外之不同單位進行合作研究，建立資訊之交流與成就研究之相輔相成。

此次會議中，台灣雖持續有不錯成果，但中國大陸的成長極為顯著，台灣能努力與之抗衡的時空已經不多，兩岸都身為中醫藥文化的繼承者，但台灣對中醫藥研究的金錢跟人力的投入相對於中國大陸而言則略遜一大籌，國家應更積極整合投入金錢跟人力資源，以期能對世界中醫藥這新醫學的發展及人類健康照護有更大的貢獻。因中醫藥快速國際化在歐美各國逐漸風行，歐美對於替代醫學（alternative medicine）的態度也漸趨接受，加上各國法令逐漸明確，讓有意參與投資的廠商有法可循，使得全球的中醫藥市場大幅成長，中醫藥研發與市場開闊將蔚成世界風潮。

四、帶回資料：

1. 研討會議程
2. 研討會論文摘要集

附錄

研討會議程



11th Meeting of the Consortium for Globalization of Chinese Medicine

Macau, August 21-23, 2012

Program-at-a-glance

August 20, 2012 (Monday)			
14:00 – 16:00	Bioinformatics Pre-meeting Workshop 1		
16:00 – 16:30	Break		
16:30 – 18:00	Bioinformatics Pre-meeting Workshop 2		
17:30 – 19:30	Cocktail Reception		
August 21, 2012 (Tuesday)			
08:30 – 09:30	Registration		
09:30 – 10:30	Opening Ceremony		
10:45 – 12:45	Regulatory Affairs	Interregional Collaborations in Industry and Academia	
12:45 – 14:15	Delegate Lunch and Working Lunch for Joint Meeting of Executive Council Members and Advisory Board Members		
14:15 – 16:45	Education	Natural Products I (Biological Activities)	
16:45 – 17:00	Break		
17:00 – 19:30	Herbal Resources I (Cultivation and Herbal Quality)	Biological Activities and Mechanism Study I (Cancer)	
19:30 – 21:30	Gala Dinner		
August 22, 2012 (Wednesday)			
09:30 – 12:00	Herbal Resources II (Identification and Manufacturing)	Biological Activities and Mechanism Study II (Metabolic, Neural Diseases and Aging Process)	Clinical Trial I (Cancer, Liver Disease and Inflammation)
12:00 – 13:30	Delegate Lunch and Working Lunch for Joint Meeting of Executive Council Members and Advisory Board Members		
13:30 – 16:00	Natural Products II (Identification and Bio-transformation)	Biological Activities and Mechanism Study III (Metabolism and Drug Interaction)	Clinical Trial II (Other Diseases and Safety)
16:00 – 16:15	Break		
16:15 – 18:45	Objective and Standard Assessments of Diagnosis in TCM	Biological Activities and Mechanism Study IV (Cardio, Viral and Other Diseases)	
18:45 – 20:45	Dinner		
August 23, 2012 (Thursday)			
09:00 – 11:30	Acupuncture	Bioinformatics and Database (Application of "Omics" in TCM Research)	
11:30 – 13:30	Summary Reports of Discussion Sessions		
13:30 – 15:00	Lunch		
15:00 – 16:30	Close-door Meeting		
16:30 – 18:30	Post-meeting Visit		

此次會議共計發表 319 篇論文，本單位發表 8 篇壁報/口頭論文，資料如下：

論文編號	作者	題 目
203	沈郁強 副研究員 Yuh-Chiang SHEN	2-MS, a Naphthoquinone, Inhibits Inflammatory Responses and Brain Damage in Microglia Cells and Mice with an Acute Ischemic Stroke 缺血性中風研究
202	邱文慧 研究員 Wen-Fei CHIOU	Ugonin K Protects MC3T3-E1 Osteoblastic Cells against H ₂ O ₂ -induced Oxidative Damage-implications for the Treatment of Osteoporosis 骨質舒鬆之中藥研究
284	黃怡超 所長 Yi-Tsau HUANG	Poria cocos Inhibited the Activation of Hepatic Stellate Cells 中藥抑制肝臟星狀細胞活化之研究
250	鄭靜枝 副研究員 Jing-jy CHENG	Effect of Artemisia Lactiflora on Cancer and Angiogenesis Progression 血管新生之研究
251	黃琤 助理研究員 Cheng HUANG	The Use of a Combination of Tamoxifen and Doxorubicin Synergistically to Induce Cell Cycle Arrest in BT483 Breast Cancer Cells by Down-regulating CDK1, CDK2 and Cyclin D Expression 乳癌細胞生長之研究
285	沈郁強 副研究員 Yuh-Chiang SHEN	Bu-yang Huan-wu Decoction Ameliorates Neural Function by Reducing Oxidative/Inflammatory Stress and Promoting Endogenous Neurogenesis in Ischemic Stroke Mice 補陽還五湯之缺血性中風研究
316	劉慧康 副研究員 Hui-kang LIU	Attenuation of Dexamethasone Mediated G1 Phase Arrest in Insulin Secreting Cells by Tinospora Sinensis Extract and Bio-constituents 中藥減輕糖尿病之研究

317	翁芸芳 研究員 Yune-fang UENG	The Mechanism-based Inactivation of Cytochrome P450 2a by a Dimethylallyl Furanocoumarin Chalepensin In Vitro and In Vivo 硃喃香豆素對細胞色素P450之機轉基礎性 抑制研究
------------	---------------------------	--

11thCGCM 活動內容及照片：

1. 鄭院士於開幕式主席團剪綵



2. 鄭院士於開幕式致詞

