

外用機能性紅豆杉選種策略與護膚功效

撰文/吳偉嘉·張淑華·陳永修·何政坤·蔡建任

前言

臺灣原生紅豆杉最早稱為臺灣紅豆杉 (*Taxus mairei*)，後經臺灣植物誌稱為南洋紅豆杉 (*T. sumatrana*)，屬於裸子植物，與檜木類、臺灣杉、香杉及臺灣肖楠並列為臺灣珍貴針葉五木之一。紅豆杉名稱來自於其果實有紅色假果皮，又稱紫杉，樹高達 20 公尺以上之喬木，在胸高處的直徑可達 1 公尺以上(圖一)，已被列入國際自然保護聯盟 (international union for conservation of nature, ICUN) 瀕臨絕滅的第二類保育等級樹種。為保護其高經濟與生態價值，行政院農業委員會依 2015 年所修正的森林法公告臺灣紅豆杉為 12 種貴重樹種之一，用重法來保護臺灣的珍貴樹木。因此無論紅豆杉植物或是原料在進出口時，均受到國際嚴密的保護，皆須證明其是來自栽培而非採自野外。

植物生長過程中會伴隨著合成一些保護植物體本身的化合物，雖然這些物質並非植物生長的必需元素，但這些植物的二次代謝物早已被人類作為醫藥用途。其中紅豆杉因含抗癌成分紫杉醇 (taxol) 而聲名大噪，更被喻為生命之樹。然而源自裸子植物類的紅豆杉所具有醫藥潛力之代謝產物，除了紫杉醇外，尚有其他代謝產物，雖然在醫藥上的應用尚未完全明瞭其藥理作用，但傳統上已被使用於抗癩癩、抗發炎、抗腫瘤、退燒、鎮痛、免疫調節及抗菌等用途。

因應全球經濟繁榮與老年化人口的激增，前者

造成護膚產品使用層面極速擴展，特別是標榜天然植物萃取液的化妝品市場規模逐年擴大，而後者因人口老化所產生的疾病，如糖尿病、肥胖及心血管病變導致慢性創傷的病患數逐年上升，目前全世界花費於照顧及治療創傷的費用每年超過百億美金，且有逐年增長的趨勢，但現在使用的治療創傷藥物，其功效及安全性都不盡理想。因此，開發新而有效的創傷敷料、護膚產品或外用產品，有其迫切需求，為促進外用產品的產業價值鏈，農業藥物毒物試驗所(簡稱藥毒所)在執行國家政策型計畫「安



註：A. 胸徑超過1公尺的臺灣紅豆杉。
B. 紅豆杉成熟果實外被紅色假果皮，吸引鳥類取食，種子不能消化，就隨鳥糞傳播種子。
C. 大量採集到的種子，培育苗木。

圖一 臺灣紅豆杉野生母樹與果實

全機能性產品產業價值鏈之優化整合與加值推動」時，盤點與篩選出具潛在外用機能性之在地特色植物臺灣紅豆杉，由於有關紅豆杉的專利幾乎都著重在抗癌成分研發，對於其枝葉所含具保養肌膚等功效成分卻缺乏相關科學佐證資料，乃積極整合林業試驗所、朝陽科技大學及臺中榮民總醫院研發能量，分別就原物料栽培管理、機能性成分鑑定、抗發炎與傷口癒合功效及安全性測試形成專業團隊，以補足紅豆杉萃取液商品化之關鍵技術缺口。因此本文將就開發外用機能性紅豆杉的選種與其枝葉萃取液之潛在功效做進一步說明，以期開創紅豆杉新的外用產業格局。

外用機能性紅豆杉選種策略

藉由含高機能性成份紫杉醇紅豆杉之選種成功模式，作為外用護膚功效的品種選育策略。首先須瞭解到紅豆杉含有被譽為本世紀最偉大的抗癌藥物紫杉醇，最早是從美國的太平洋紅豆杉 (*T. brevifolia*) 樹皮發現，這是由美國國家癌症研究所從 3 萬 5 千種植物中所篩選出紅豆杉含有此抗癌療效之化合物，在 1992 年被核准用於治療卵巢癌，其作用機制是穩固微血管進而抑制癌細胞分裂及增生，但其活性成分屬於相當複雜的雙萜類 (diterpenes) 化合物，由於從樹皮萃取紫杉醇不易大量取得造成價格昂貴，使得原生的太平洋紅豆杉與雲南紅豆杉 (*T. yunnanensis*) 被大量採採，天然族群紅豆杉面臨極大壓力。其次是全世界開始尋找枝葉紫杉醇含量高的紅豆杉品種，且策略上須以栽培方式來生產紫杉醇。其中曼地亞紅豆杉 (*T. x media*) 的枝葉含有 200 ppm (0.02%) 紫杉醇，因而被大面積栽培。繼而也發展出從歐洲紅豆杉 (*T. baccata*) 的枝葉提煉紫杉醇的前驅物，10-Deacetylbaccatin-III (10-去乙酰巴卡亭 III, 10-DAB)，經人工半合成製成紫杉醇或水溶性較高的多西紫杉醇 (docetaxel)，又稱歐洲紫杉醇。歐洲紅豆杉枝葉含有濃度為 2000 ppm (0.2%) 的 10-DAB，生產效率高於天然紫杉醇。近幾年紫杉醇的二、三代藥陸續被核准，2005 至 2013 年間，紫杉醇

和人體的白蛋白結合所形成新的亞伯杉 (Abraxane) 抗癌藥，可使紫杉醇較容易進入腫瘤細胞，可治療轉移性的乳癌、非小細胞肺腺癌及轉移性胰臟癌等 3 種癌症。2010 年由 10-DAB 合成的新藥去癌達 (Cabazitaxel) 也經核准治療轉移性攝護腺癌，上述均導致目前紫杉醇類原料的需求越來越大，估計全球每年需求量約 3 千公斤。而臺灣在生產抗癌原料藥的生技產業上亦未缺席，林業試驗所已成功選拔出 3 種紅豆杉臺紅品種，可生產紫杉醇與 10-DAB，並已技轉給產業栽培使用，極具經濟價值，其雙萜類化合物可經不斷採割再生枝葉而得，大幅提高其產量，並確保紅豆杉永續生存。

據此研發團隊就紅豆杉作為外用護膚功效的品種選育策略，乃聚焦於能發揮護膚機能之品系，選擇低紫杉醇類濃度且枝條比例高的品系。目前已由臺灣紅豆杉種原圃中選拔符合此一性狀 2 品系 (L1 與 C1) 各 8 kg，並由產學合作業者生產為護膚原料分類為 A、B (圖二)，將此二少量萃取液，先分別檢定紫杉烷類成分，發現所含的紫杉醇為一變性紫杉醇且濃度低，符合選種要求。後續進行外用護膚功效測試，選擇功效較佳品種後，未來可大量採收單一品種枝葉生產萃取液，進而完成安全性、機能性成分及創傷細胞癒合力等檢定。此一外用機能性優良品系採收與生產方式時，為符合永續農業及萃取液製程，運作上只採枝葉，但因製程上需將木質化枝條、半木質化枝葉與綠枝及葉片分開，進行不同程度的發酵時程，因此分級過程的成本頗高。未來策略上可針對樹高 2 公尺以上者採分層採收方式，先將高層綠枝採收，再採收半木質化之中層枝葉，最後為下層木質化枝葉 (圖三)，即可大幅降低人工分級成本。

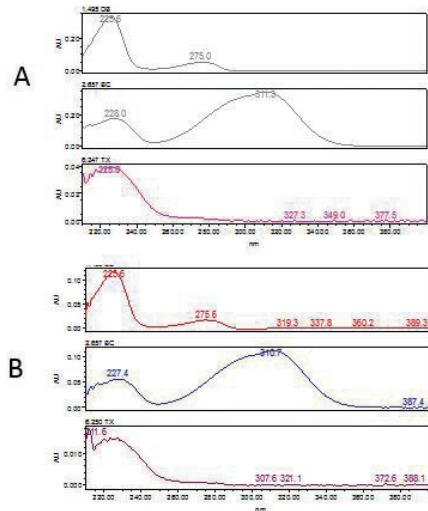
紅豆杉外用機能性功效

近期研究指出紅豆杉枝葉所含有的蛻皮激素、三萜類、木脂素、黃酮類、有機酸、醛、類固醇、植物固醇、總酚及精油等，均為天然萃取物中常見的化合物，可能有其潛在的功效，如抗發炎、



註：DB=10-deacetylbaccatin III, BC=baccatin III, TX=taxol。

品系	變性 DB (ppm)	變性 BC (ppm)	變性 TX (ppm)
L1(A)	19.2	1.2	1.2
C1(B)	6.1	0.5	0.5



圖二 臺灣紅豆杉2品系生產的萃取液(A、B)之紫杉烷類濃度與吸收光譜



圖三 具有木質化枝幹與半木質化及綠枝的L1品系，利用分層採收，可降低分級成本

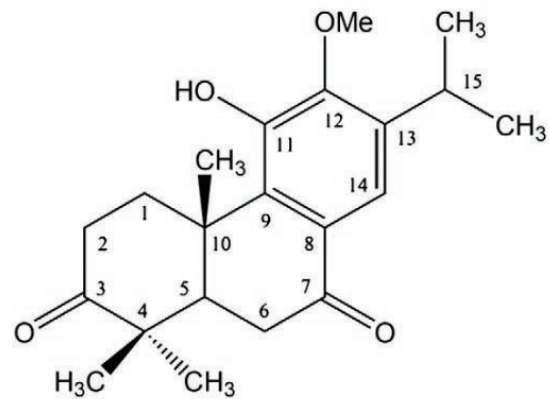
抗菌、美白、抗衰老等。如歐洲紅豆杉萃取液可用於化妝品 (Anonymous 1972)、西藏紅豆杉 (*Taxus wallichiana*) 葉片萃取之精油可用於香氣與香料之用 (Khan 等, 2011)、以一般物理萃取方法得到的紅豆

杉萃取液作為護膚產品 (大陸專利 CN101991516A, CN103284916, 中華民國專利 TW I446917B)、紅豆杉細胞培養物中萃取羧基脂肪酸醯蛋白等作為化妝品 (CN1171822A)、及以紅豆杉枝葉精油製成抗癌口服

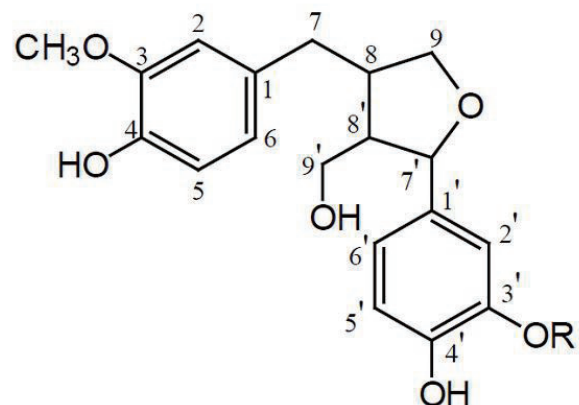
藥物或塗抹外用藥膏 (CN102178705A)，然而其真正外用機能性的成分尚未完全了解，加上不同品種所含成分的差異，均亟需加以研究探討。

傷口癒合須經過凝血、發炎、增長及成熟等時期，才能讓受傷組織重組及再生，進而回復原狀。初期階段受傷組織的細胞會釋放出大量的促發炎因子(如細胞素)，吸引白血球聚集進行吞噬作用，以清除外來物及損壞的細胞。當促進發炎的細胞素大量表現時，將造成患部紅腫熱痛，此時若適當的控制促發炎細胞素的產生或增加抑制發炎反應的細胞素，可降低紅腫疼痛的不適感，也有利於後續真皮細胞的增生及傷口的癒合。因此在抗發炎研究上，Dutta(2010)及Khan(2011)等曾分別以西藏紅豆杉樹皮之萃取液餵食大鼠，研究顯示確實可減少經由卡拉膠 (carrageenan) 所誘發的腳掌腫大，Khan(2011)等更確認其活性成分為 taxusabietane A (圖四)；同樣的 Kupeli(2003)等從歐洲紅豆杉所得的萃取液，利用對-苯醌 / 對苯二醌 (p-benzoquinone, PBQ) 及卡拉膠分別誘發肌肉震顫及腳掌腫大，結果顯示木脂素對兩者均可明顯的減少症狀，而紫杉醇類 (taxoids) 只針對抗震顫具明顯的功效，且確認從樹皮中萃取出之 2 種木脂素分別為 lariciresinol (圖五) 及 isolariciresinol (圖六)，均可抑制發炎細胞素 TNF- α 的產生。而 Patel(2011)等從歐洲紅豆杉葉子所得的萃取液具對抗利用組織胺誘發天竺鼠氣管的過敏反應。另 Yu(2012)等由中國紅豆杉 (*T. chinensis*) 葉中萃取出聚異戊二烯 (polyprenols) (圖七)，研究顯示可改善由四氯化碳所誘發的動物肝纖維化，如降低氧化壓力所造成之損傷與脂質過氧化作用的終產物 MDA、降低抑制肝臟星狀細胞活化及明顯提升動物肝中與抗發炎有關之 Cu/Zn SOD (superoxide dismutase)、GSH-Px (glutathione peroxidase) 及 GSH (glutathione) 活性。

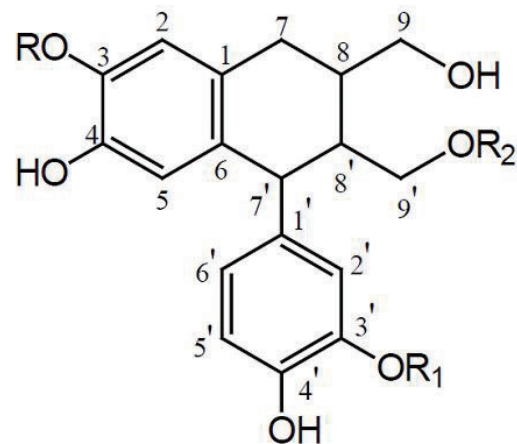
目前本研發團隊，與產學合作業者完成只取枝葉之永續量產紅豆杉萃取液製造方法之建立，萃取液之研究除了顯示這些成分不具過敏性與刺激性



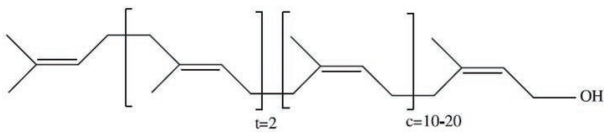
圖四 Taxusabietane A之化學結構式



圖五 Lariciresinol之化學結構式



圖六 Isolariciresinol之化學結構式

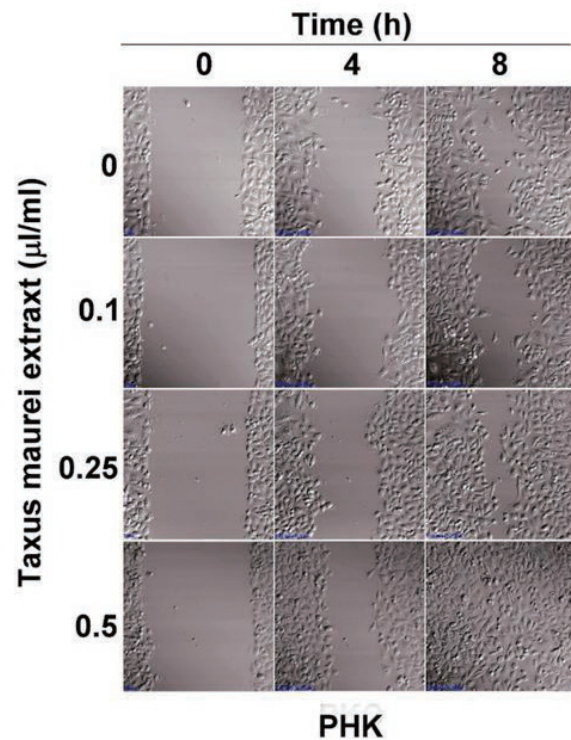


圖七 Polyphenols之化學結構式

之高安全性，及具抑制黑色素生成與酪胺酸酶活性外，對於人類免疫巨噬 THP-1 細胞，則可抑制經由 LPS 誘發的發炎反應，其中促發炎因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等細胞素之分泌量皆會降低。此外，亦發現無細胞毒性之濃度下紅豆杉萃取液可促進人類表皮角質細胞的爬行 (migration) (圖八) 及促進傷口癒合，且可抑制表皮纖維細胞的爬行。研發團隊亦從萃取液所含有的 20 幾種成分中，找到 6 種可能的功效指標成分。綜合結果顯示，紅豆杉萃取液具有抑制皮膚發炎的功効、促進傷口癒合及不易形成疤痕的特性，可開發成為極具潛力的護膚保養品與外用敷料產品之原料。

AgBIO

吳偉嘉 行政院農業委員會 農業藥物毒物試驗所
 聘用助理研究員
 張淑華 行政院農業委員會 林業試驗所 研究員
 陳永修 行政院農業委員會 林業試驗所 副研究員兼主任
 何政坤 行政院農業委員會 林業試驗所 研究員兼組長
 蔡韋任 行政院農業委員會 農業藥物毒物試驗所
 研究員兼組長



(由研發團隊徐士蘭博士提供)

圖八 加入紅豆杉萃取液後可見在第4與第8小時，刺激初代培養人類角質細胞(PHK)之爬行，顯示具潛在促進傷口癒合之效果

參考文獻

1. 何政坤、張淑華、陳振榮 (1997) 省產天然台灣紅豆杉母樹枝葉內紫杉烷類含量之變化。台灣林業科學，12:23-37。
2. Dutta, S., Mariappan, G., Sarkar, D. and Sarkar, P. (2010) Assessment of Anti-inflammatory Activity of *Taxus Baccata* Linn. Bark Extract. Ancient Science of Life 29:19-21.
3. Khan, I., Nisar, M., Shah, M. R., Shah, H., Gilani, S. N., Gul, F., Abdullah, S. M., Ismail, M., Khan, N., Kaleem, W. A., Qayum, M., Khan, H., Obaidullah, Samiullah and Ullah, M. (2011) Anti-inflammatory activities of *Taxus abietane A* isolated from *Taxus wallichiana* Zucc. Fitoterapia 82:1003-1007.
4. Küpeli, E., Erdemoglu, N., Yesilada, E. and Sener, B. (2003) Anti-inflammatory and antinociceptive activity of taxoids and lignans from the heartwood of *Taxus baccata* L. Journal of Ethnopharmacology 89:265-270.
5. Patel, P. K., Patel, K. V. and Gandhi, T. R. (2011) Evaluation of Effect of *Taxus baccata* Leaves Extract on Bronchoconstriction and Bronchial Hyperreactivity in Experimental Animals. Journal of Young Pharmacists 3:41-47.
6. Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M. J. and Spencer, J. P. (2010) Polyphenols and Human Health: Prevention of Disease and Mechanisms of Action. Nutrients 2:1106-1131.
7. Yu, J., Wang, Y., Qian, H., Zhao, Y., Liu, B. and Fu, C. (2012) Polyphenols from *Taxus chinensis* var. *mairei* prevent the development of CCl_4 -induced liver fibrosis in rats. Journal of Ethnopharmacology 142:151-160.