

計畫編號：DOH90-TD-1117

行政院衛生署九十年度科技研究發展計畫

中藥濃縮製劑與傳統水煎劑活性指標成分
相對生體可用率之規劃研究

研究報告

執行機構：中國醫藥學院

計畫主持人：李珮端

研究人員：李珮端 徐素蘭 侯鈺琪 余鍾萃 楊啟裕 何泓璟

葉怡柔 王孟珠 林宣霈 張珮樺 夏麒盛

執行期間：90年01月01日至90年12月31日

本研究報告僅供參考，不代表本署意見

目 錄

目錄.....	1
附表目錄.....	2
附圖目錄.....	3
中文摘要.....	4
英文摘要.....	5
第一章 前言.....	6
第二章 材料與方法	8
第三章 結果與討論.....	12
第四章 結論與建議.....	16
參考文獻.....	17

附 表 目 錄

Table 1. Contents of naringin, narirutin and naringenin in water extracts of zhiqiao (mg/g).	20
Table 2. Contents of naringin, narirutin and naringenin in commercial extracts of zhiqiao (mg/g).	20
Table 3. Intraday and interday analytical precision and accuracy of naringenin in urine.	21
Table 4. Total renal excretion of naringenin glucuronides/sulfates (μmol) in eight volunteers after intake of decoction and commercial extract of Zhigiao.....	21
Table 5. Contents of hesperidin in commercial extracts of Chen Pi (mg/g).	22
Table 6. Intraday and interday analytical precision and accuracy of hesperidin.	22
Table 7. Urinary excretion of hesperetin glucuronides/sulfates (μmol) after oral administration of decoction of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.	23
Table 8. Urinary excretion of hesperetin glucuronides/sulfates (μmol) after oral administration of commercial extract of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.	23
Table 9. Comparison of urine pharmacokinetics between traditional decoction and commercial extract (3.6g) of Pericarpium Citric	

Retculate (10g) after oral administration to six volunteers.24

附 圖 目 錄

- Fig.1. Comparison of total renal excretion of naringenin glucuronides/sulfates in eight individuals after administration of decoction and commercial herbal extract of Zhigiao.24
- Fig. 2. Mean (\pm S.E.) cumulated excretion of naringenin glucuronides /sulfates in urine of eight volunteers after intake of traditional decoction and commercial herbal extract of Zhigiao.24
- Fig.3. Cumulated urinary excretion of naringenin glucuronides/sulfates of eight volunteers after intake of traditional decoction (A) and commercial extract of Zhigiao (B).25
- Fig. 4 Cumulated urinary excretion of hesperetin glucuronides /sulfates after oral administration of traditional decoction of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.26
- Fig. 5 Cumulated urinary excretion of hesperetin glucuronides /sulfates after oral administration of commercial extract of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.26
- Fig. 6 Mean (\pm S.E.) urinary excretion fraction (% dose) of hesperetin glucuronides/sulfates in each time interval after administration of traditional decoction (A) and commercial extract (B) of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.27

中文摘要

目前臺灣中醫臨床上使用之中藥劑型主要為傳統水煎劑及濃縮製劑。其中以濃縮製劑為全民健保給付的劑型，因此濃縮製劑之應用佔健保費支出之比率甚為可觀。然而自從中醫界使用濃縮製劑以來，並未見有研究評估濃縮製劑與傳統水煎劑在療效上之相等性，可供臨床中醫師在使用濃縮製劑時之決定劑量多寡之參考。

本計畫之目的為評估濃縮製劑與傳統水煎劑中活性指標成分生可用率之相等性，研究結果顯示枳殼之傳統水煎劑中，naringin，narirutin 與 naringenin 之排出總量為 $145.6 \pm 27.5 \mu\text{mol}$ ，而枳殼濃縮製劑之排出總量僅 $12.7 \pm 3.5 \mu\text{mol}$ ，因此枳殼濃縮劑之吸收僅達枳殼水煎劑的 8.7 %。在陳皮水煎劑之排出總量為 $7.1 \pm 1.0 \mu\text{mol}$ ，而濃縮製劑之排出總量為 $9.7 \pm 2.7 \mu\text{mol}$ ，兩者之吸收率極相近。

此研究結果除能提供臨床使用濃縮製劑時劑量決定之參考外，亦顯示中藥濃縮製劑配方值得進一步檢討與改良。

關鍵詞：濃縮散劑、水煎劑、枳殼、陳皮

英 文 摘 要

There are two dosage forms usually used in clinical Chinese medicine, i.e. traditional decoction and herbal extract. Only the herbal extract is covered by health insurance. However, there was no report to evaluate the bioequivalence between herbal concentrate and traditional decoction. In order to provide the information for clinical dosage regimen, this study attempted to assess the bioequivalence between herbal extract and traditional decoction.

The results of indicated that the total urinary excretion of the metabolites of naringin, narirutin and naringenin from a daily dose of Zhiqiao decoction was $145.6 \pm 27.5 \mu\text{mol}$, whereas from equivalent dose of commercial extract was $12.7 \pm 3.5 \mu\text{mol}$. In contrast to the traditional decoction, the relative bioavailability of commercial extract was only 8.7 %, indicating very poor absorption for this dosage form. Regarding to Chenpi study, the total urinary excretion of hesperidine metabolite from a daily dose of Chenpi decoction was $7.1 \pm 1.0 \mu\text{mol}$, whereas from equivalent dose of commercial extract was $9.7 \pm 2.7 \mu\text{mol}$, indicating the absorption of both dosage forms are comparable.

Our result could provide useful information to clinicians for dosage regimen of the commercial extract. Moreover, it is suggested that the improvement of the formulation of herbal extract for better absorption need further study.

Keyword: herbal concentrate 、 decoction 、 Zhiqiao 、 Chenpi 、 bioavailability

第一章 前 言

目前臺灣中醫臨床上使用之中藥劑型主要為傳統水煎劑及濃縮製劑。其中以濃縮製劑為全民健保給付的劑型，因此中藥濃縮製劑之應用佔健保費支出之比率甚為可觀。然而自從中醫界使用濃縮製劑以來，並未見有研究評估濃縮製劑與傳統水煎劑在療效上之相等性。故臨床中醫師在使用濃縮製劑時之劑量決策，除了參考藥廠建議的劑量外，通常會依自由心証調整劑量，因此似無一定的準則與客觀依據。藥廠所建議的劑量常根據其宣稱之水煎劑濃縮的倍數而定。然而濃縮製劑與傳統水煎劑之劑型不同，傳統水煎劑不須溶解的步驟即可吸收；但濃縮製劑為固體劑型，又添加了賦形劑，其吸收情形與傳統水煎劑應不會相同。因此濃縮製劑建議劑量之訂定，是否僅依據藥廠宣稱之濃縮倍數，以及服用多少劑量可達與傳統水煎劑相等的吸收與療效，是一個值得關注的研究課題。

由於中藥之成分組成複雜，因此評估其藥物口服吸收之情況有相當之困難度。本計畫擬以評估濃縮製劑與傳統水煎劑中活性指標成分生體可用率之相等性為主要指標，藉以提供評估濃縮製劑與傳統水煎劑在吸收上能否相等之基礎資訊。另外中藥科學濃縮製劑係臺灣中醫藥臨床應用之特有劑型，亦是目前健保給付的劑型，故其療效攸

關民眾醫療品質之良窳，而此本土問題必須靠國內自行研發解決。因此本計畫擬先針對枳殼及陳皮單味濃縮製劑中活性指標成分之生體可用率進行規劃性研究，嘗試建立中藥水煎劑與濃縮劑口服吸收生體可用率研究模式，提供臨床應用與政策制訂參考。

柚皮甘及橙皮甘為黃酮類配醣體。近年來，黃酮類化合物因其抗氧化及消除自由基之活性而受到頗多的重視。^{1,2,3} 這些具抗氧化活性的化合物被認為對心血管疾病及癌症之預防有相當助益。^{4,5,6,7} 本研究室近年來針對此類之化合物進行了各項定量與其吸收的動力學研究，因此本計畫選用柚皮甘及橙皮甘為指標成分，比較它們從傳統水煎劑與濃縮製劑中被吸收情形。希藉此規劃性研究建立提供中藥生體可用率及生體相等性試驗之模式。

第二章 材 料 與 方 法

(一) 市售枳殼濃縮製劑中 naringin、naringenin、narirutin 及陳皮濃縮製劑中 hesperidin 之定量^{8,9,10,11}

(1) 濃縮製劑之萃取

採樣各六家濃縮科學中藥廠之市售之枳殼與陳皮濃縮製劑，並以 70 % 甲醇於超音波震盪萃取二次，後將萃取液合併定容。

(2) 高效液相層析(HPLC) 之分析條件

A. *Naringin*、*narirutin* 之分析條件

管柱：LiChrospher 100 RP-18 (5 μm , 250 \times 4 mm)

移動相：水與氬甲烷 (81 : 19) 1 ml/min

檢測波長：紫外光 280 nm

內標準：6,7-dimethoxycoumarin (200.0 $\mu\text{g/mL}$)

for naringin assay

6,7-dimethoxycoumarin (20.0 $\mu\text{g/mL}$)

for narirutin assay

B. *Naringenin* 之分析條件

管柱：LiChrospher 100 RP-18 (5 μm , 250 \times 4 mm)

移動相：水與氬甲烷 (71 : 29) 1 ml/min

檢測波長：紫外光 288 nm

內標準：5,7-dimethoxycoumarin (24 $\mu\text{g/mL}$)

C. Hesperidin 之分析條件

管柱：LiChrospher 100 RP-18 (5 μm , 250 \times 4 mm)

移動相：水與氬甲烷 (82 : 18)

流速：1 ml/min

檢測波長：紫外光 280 nm

內標準：6,7-dimethoxycoumarin (40 $\mu\text{g/mL}$)

(二) 枳殼傳統水煎劑中 naringin、naringenin、narirutin 及陳皮傳統水煎劑中 hesperidin 之定量^{12,13}

(1) 傳統水煎劑之製備

精確稱取 100 公克 (十人份劑量)，加水 2000 毫升，以瓦斯爐直接加熱至沸騰後，改以小火持續加熱 2 小時至原體積之半或更少，趁熱過濾，精確定容至 1000 毫升，取 5 毫升作為分析之檢品，其餘精確量取 100 ml 為單一劑量，作為口服煎劑，於 -20°C 冷凍貯存。

(2) 高效液相層析 (HPLC) 之分析條件

方法與濃縮製劑之定量相同

(三) 受試者服藥與尿液收集

健康男性，經肝、腎功能檢查，其 GOT、GPT、BUN 及 Creatinine 數值均在正常範圍內，實驗三天前及實驗中禁吃芸香科水果或果汁 (如橘子、柳丁、香吉士、柚子、葡萄柚、八仙果等)。受試者在前一天晚上 10 時以後禁食，服藥前先排空尿液，並保留 5 ml 空白尿。早上八時空腹服下枳殼或陳皮水煎劑 100 ml 或化學等量之濃縮製劑，3 小時後方可

進食。服藥後於 0~2、2~4、4~6、6~8、8~10、10~12、12~24 小時共收集七段尿液。每段尿液記錄總量並保留 5 ml 尿液，以供 HPLC 定量分析。

(四) 尿液中 naringenin glucuronide/sulfate 及 hesperetin glucuronide/sulfate 之定量^{5,6}

(1) 尿液檢品之前處理

每段時間收集之尿檢品各取 200 μ l 二份，一份加 β -glucuronidase/sulfatas，另一份加緩衝溶液 300 μ l，前者置 37°C 之恆溫水槽反應後取出，兩份各加內標準品甲醇溶液，混和振盪，離心，取上清液，取 20 μ l 注入 HPLC 分析。

(2) 高效液相層析 (HPLC) 之分析條件

A. *Naringenin* 之分析條件 (枳殼部分)

分析管柱：LiChrospher 100 RP-18 (5 μ m, 250 \times 4 mm)

移動相：氘甲烷與水 (30 : 70, 1% acetic acid)

檢測波長：紫外光 288 nm

內標準：5,7-dimethoxycoumarin (25 μ g/mL)

流速：1 ml/min

B. *Hesperetin* 之分析條件 (陳皮部分)

分析管柱：LiChrospher 100 RP-18 (5 μ m, 250 \times 4 mm)

移動相：氘甲烷與水 (35 : 65, 1% acetic acid)

檢測波長：紫外光 288 nm

內標準：5,7-dimethoxycoumarin (2.5 µg/mL)

流速：1 ml/min

(五) 數據分析

(1) 人體內 naringenin (hesperetin) glucuronide/sulfate 排

除半衰期 ($t_{1/2}$) 之 計算方法

受試者在每段尿液收集時間點體內殘餘之 naringenin (hesperetin) glucuronide/sulfate 量之自然對數值 (X) 與收集時間 (Y) 作直線迴歸，得斜率 (k)，代入下列公式

$$t_{1/2} = 0.693 / k$$

(2) 生體可用率由尿液中排出之代謝物摩爾數除以口服之

naringin/narirutin 與 naringenin 或 hesperidin 之摩爾數。

(3) 兩種劑型間生體可用率之差異以 paired Student's

t-test 分析。

第三章 結果與討論

(一) 市售枳殼單味水煎劑與濃縮製劑中 naringin 等雙氫黃酮類成分含量分析

本研究於台灣各地所收集之枳殼飲片與市售濃縮科學中藥粉末中之 naringin 等雙氫黃酮類成分含量分析結果如 Table 1 及 Table 2 所示。在枳殼之傳統水煎劑中，naringin 之含量為 15.01 ± 1.21 mg/g，narirutin 含量為 2.56 ± 1.35 mg/g，naringenin 之含量極微，僅有 0.05 ± 0.01 mg/g。中藥濃縮散劑中，naringin 之含量枳殼為 48.76 ± 3.78 mg/g，narirutin 含 3.32 ± 0.46 mg/g，naringenin 含量亦極微，僅有 0.34 ± 0.05 mg/g。

枳殼之飲片傳統使用上，一次常用劑量約為三錢，而所收集來之市場品科學中藥濃縮劑，其一次用量之標示則極為紊亂，分別從 0.2-1.0 g 不等，甚有未標示任何用量者。因此若以藥材 10 g 及濃縮劑 0.5 g 分別為此二劑型的一次劑量基準，換算上述三種藥材傳統水煎劑及濃縮劑中三種成分之一次劑量，可得到枳殼水煎劑的一次劑量中 naringin 含量約為 150.0 mg，但濃縮劑則為 24.4 mg，兩劑型間其劑量差距極大。Narirutin 與 naringenin 之含量亦是水煎劑高於濃縮劑，但差距較小。故若以此為例，同一種中藥傳統水煎劑與濃縮劑之間成分含量差距極大，且濃縮劑之用量標

示模糊，兩種劑型之藥效相等性是一個值得深思之課題！目前中藥臨床使用上，科學濃縮中藥是唯一健保給付之中藥劑型，但藥效評價不一，部分臨床醫師認為水煎劑之療效高於濃縮中藥，且由於水煎劑可依病患之病情、體質、季節等不同因素，靈活調整及製備，同時有吸收快之特色¹⁴，目前在中藥製劑技術發展尚有瓶頸之際，實無其他劑型可替代水煎劑，故水煎劑自有其不可偏廢之處。因此加強飲片藥材之品質管制，普及水煎劑於臨床中使用，對中藥療效之掌握理應有一定程度之助益。

(二) 服用枳殼製劑受試者尿液中柚皮甘主要代謝物之定量

本研究經收集市售之不同廠牌之枳殼濃縮製劑，以本實驗室建立的方法定量各產品中 naringin, narirutin 及 naringenin 之含量，並從中選出上列成分含量最高的市售產品，給予健康志願者與枳殼水煎劑之 naringin, narirutin 及 naringenin 之總莫爾數相當之劑量，並與水煎劑比較其吸收情形。八位受試者隨機分為兩組，以交叉方式分別單獨口服枳殼水煎劑 100.0 ml (10.0 g) 或濃縮製劑 5.2 g (naringin、narirutin 及 naringenin 之總莫耳數與水煎劑相當)，冷凍櫃中保存，俟後分析。間隔一段排除時間後，兩組受試者藥物互換，並重複以上步驟。

經受試者分八個時段收集服藥後二十四小時間之尿液，結果發現枳殼水煎劑中 naringin, narirutin 及 naringenin 等指標成分之吸收遠高於濃縮製劑，枳殼水煎劑之吸收總量為 $145.6 \pm 27.5 \mu\text{mol}$ ($25.6 \pm 4.8\%$ of dose)，而枳殼濃縮製劑之吸收總量 $12.7 \pm 3.5 \mu\text{mol}$ ($2.1 \pm 0.7\%$ of dose)，實驗結果列於後之 Table 3、Table 4 與 Fig 1~3。

(三) 市售陳皮單味濃縮製劑中橙皮甘等成分之含量

市售陳皮單味濃縮製劑中橙皮甘成分含量之結果如 Table 5，六種市售濃縮製劑中 hesperidin 之含量平均為 $18.91 \pm 2.30 \text{ mg/g}$ 。

(二) 服用陳皮製劑受試者尿液中柚皮甘主要代謝物之定量

六位受試者口服陳皮水煎劑及濃縮製劑，依排出時段，以尿藥濃度乘以該時段之尿量，分別計算每位受試者每段時間 hesperetin 代謝物之排出量，如 Table 7 及 Table 8 所示。每段時間所排出代謝物之累積排出量及平均排出百分比之比較如 Fig. 4、Fig. 5 及 Fig. 6 所示。總排出量、吸收百分比及半衰期如 Table 9 所示，分析方法之確效結果如 Table 6。結果顯示兩劑型間之橙皮苷吸收無明顯差異。此結果與本實驗室其他研究結果相

較相當不同。先前的研究顯示枳殼水煎劑中柚皮苷之吸收優於濃縮製劑。推測此歧異之原因，可能是橙皮苷在水中溶解度比柚皮甘差很多，即使溫服水煎劑，其中之橙皮甘亦極易於體內之腸胃道中沉澱出來，因此使得它在水煎劑及濃縮製劑兩種劑型間之吸收幾無差別。

第四章 結 論 與 建 議

本研究之主要目的為嘗試建立方法，以供評估濃縮製劑與傳統水煎劑間活性指標成分生可用率之相等性，希望提供臨床用藥參考。我們以枳殼與陳皮兩種常用中藥為例，建立尿液藥物動力學評估模式，結果顯示枳殼之水煎劑與濃縮散劑兩者間其主要成分 naringin 等抗氧化黃酮類之吸收率差異極大，而陳皮製劑中主要成分 hesperidin 在兩種劑型間之吸收率則相近。此結果顯示中藥品項間個別差異很大，濃縮散劑與水煎劑之相對生可用率應針對各中藥品項之活性成分逐項評估。吸收較差之濃縮散劑或許應加大劑量，方能達到與水煎劑相等之療效。

吾人建議民眾當急症看中醫時最好服用水煎劑，活性成分之吸收肯定比濃縮製劑快且好，以利緩解症狀。健保局限制濃縮製劑之上限劑量，如果係依據水煎劑之劑量直接換算，或許許多中藥無法達到與其水煎劑相等的療效。以枳殼為例，若給予濃縮製劑時，劑量應考慮提高。

中藥水煎劑為液體劑型，而濃縮散劑為固體劑型，兩者之吸收不同是可以理解的。枳殼之水煎劑與濃縮散劑間吸收差異達十倍之多，建議枳殼濃縮散劑之配方值得進一步檢討與改良。至於陳皮水煎劑與濃縮散劑之活性成分吸收皆遠不及枳殼之活性成分，足見如何增進陳皮活性成分之吸收是一值得研究的課題。

參 考 文 獻

1. Robak J., Glyglewski R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anion. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37: 837-841.
2. Bors W., Heller W., Michael C., Saran M. Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 343-355.
3. Chen Y.T., Zheng R.L., Jia Z.J., Ju Y. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 1990; 9: 19-21.
4. Maxwell S.R., Lip C.Y. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44: 307-317.
5. Hertog M.G.L., Feskens E.J.M., Hollman P.C.H., Katan M.B., Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study, *Lancet* 1996; 342: 1007-1011.
6. Hertog M.G.L., Hollman P.C.H., Potential health effects of the dietary flavonol quercetin, *Eur. J. Clin. Nutri.* 1996; 50: 63-71.
7. Tanaka T., Makita H., Ohnishi M., Mori H., Satoh K., Hara A., Sumida T., Fukutani K., Tanaka T., Ogawa H. Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide induced oral carcinogenesis in rats by flavonoids diosmin and hesperidin, each alone and in combination, *Cancer Research* 1997; 57: 246-252.
8. 張瓊文, 徐素蘭, 吳玢玢, 郭盛助, 李珮端, 中藥方劑參蘇飲、五積散、柴胡疏肝散和溫膽湯中 naringin 及 hesperidin 之高速液相層析定量, *中醫藥雜誌*, 1996; 7: 133-40.
9. Chang C.W., Hsiu S.L., Wu P.P., Kuo S.C. and Chao P.D.L., HPLC

- Assay of Naringin and Hesperidin in Chinese Herbs and Serum. *J. Food Drug Anal.* 1997; 5: 111-120.
10. Hou Y.C., Hsiu S.L, Chen C.C. and Chao P.D.L., Determination and Comparison of Naringin and Naringenin Contents Among Water Extracts of Various processed Pericarpium Citri Grandis, *Chin. Pharm. J.* 1998; 50: 137-145.
11. Hsiu S.L., Hwang T.Y., Hou Y.C., Tsao C.W. and Chao P.D.L., Determination of Naringin in Marketed Fruits, Juices and Candy from Shaddock. *J. Food Drug Anal.* 1998; 6: 65-70.
12. Ameer B., Weintraub R.A., Johnson J.V., Yost R.A., Rouseff R.L. Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 34-40.
13. 葡萄柚汁與枳殼,化橘紅水煎劑中 naringin 等雙氫黃酮類成分於人體內吸收之比較,侯鈺琪,徐素蘭,陳忠川,顏秀芳,李珮端,中醫藥雜誌,1999; 10: 1-9.
14. 鐘月榮,魏嘉印: 中藥湯劑的現狀與今後發展趨向,時珍國醫國藥, 1998; 9: 370.

Table 1. Contents of naringin, narirutin and naringenin in water extracts of zhiqiao (mg/g).

Sample	Naringin		Narirutin		Naringenin	
	(Mean ± SE)		(Mean ± SE)		(Mean ± SE)	
1	13.88		1.03		0.04	
2	12.57		0		0.03	
3	17.94	15.01± 1.21	0	2.56± 1.35	0.07	0.05± 0.01
4	16.88		8.74		0.07	
5	10.96		2.98		0.02	
6	17.82		1.40		0.05	

Table 2. Contents of naringin, narirutin and naringenin in commercial extracts of zhiqiao (mg/g).

Sample	Naringin		Narirutin		Naringenin	
	(Mean ± SE)		(Mean ± SE)		(Mean ± SE)	
1	38.31		1.33		0.38	
2	57.62		3.91		0.51	
3	61.06	48.76 ± 3.78	4.14	3.32 ± 0.46	0.37	0.34 ± 0.05
4	41.98		2.86		0.23	
5	42.51		3.33		0.19	
6	51.07		4.36		0.35	

Table 3. Intraday and interday analytical precision and accuracy of naringenin in urine.

Conc. (μ g/ml)	Precision		Accuracy	
	Intraday	Interday	Intraday	Interday
	mean \pm S.D.(C.V. %)	mean \pm S.D.(C.V. %)	Relative error(%)	Relative error(%)
250.0	242.9 \pm 1.4 (0.5)	244.4 \pm 1.7 (0.7)	2.8	2.2
62.5	68.0 \pm 1.0 (1.7)	69.2 \pm 0.9 (1.3)	8.8	10.7
31.2	31.5 \pm 0.6 (1.8)	32.3 \pm 0.7 (2.2)	1.0	3.5
15.6	15.5 \pm 0.4 (2.5)	15.8 \pm 0.6 (3.7)	0.6	1.3
7.8	8.1 \pm 0.1 (1.5)	8.2 \pm 0.3 (3.4)	3.8	5.1
3.9	3.8 \pm 0.3 (9.1)	3.8 \pm 0.4 (9.5)	2.6	2.6

(n=3)

Table 4. Total renal recovery and absorption of naringenin in eight volunteers after intake of decoction and commercial herbal extract of Zhigiao.

volunteer No.	Decoction		Commercial herbal extract	
	Total excretion	Fraction excreted	Total excretion	Fraction excreted
	μ mol	%	μ mol	%
1	40.90	7.20	1.8	0.32
2	214.55	37.75	10.82	1.91
3	92.94	16.35	8.49	1.52
4	185.04	32.56	14.63	2.62
5	157.45	27.70	4.66	0.84
6	274.73	48.34	34.55	6.2
7	122.87	21.62	14.65	2.63
8	76.14	13.4	11.92	2.14
Mean \pm S.E.	145.58 \pm 27.45	25.63 \pm 4.83	12.69 \pm 3.51*	2.14 \pm 0.65*

* P < 0.05

Table 5. Contents of hesperidin in commercial extracts of Chen Pi (mg/g).

Sample	Hesperidin	Mean \pm SE
1	23.71	
2	26.72	
3	18.67	18.91 \pm 2.30
4	18.32	
5	14.68	
6	11.36	

Table 6. Intraday and interday analytical precision and accuracy of hesperidin.

Conc (μ g/ml)	Intraday		Interday	
	Precision Mean \pm S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)	Precision Mean \pm S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)
100.0	99.3 \pm 0.1 (0.3)	-0.8	99.3 \pm 0.5 (0.5)	-0.8
50.0	51.6 \pm 0.1 (0.1)	3.1	51.6 \pm 0.1 (0.5)	3.1
20.0	20.2 \pm 0.0 ₃ (0.1)	1.3	20.3 \pm 0.1 (0.2)	1.3
10.0	9.4 \pm 0.0 ₁ (0.1)	-5.9	9.4 \pm 0.0 ₄ (0.4)	-5.9
5.0	4.5 \pm 0.0 ₂ (0.1)	-9.6	4.5 \pm 0.0 ₁ (0.2)	-9.6

n=3

Table 7. Urinary excretion of hesperetin glucuronides/sulfates (μmol) after oral administration of decoction of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.

volunteers							
Interval (hr)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
0-2	0.3	0.9	1.2	0.3	2.4	1.4	1.1 \pm 3.2
2-4	0.4	1.0	0.3	0.2	1.2	0.7	0.7 \pm 0.2
4-6	0.8	0.9	0.5	0.4	0.3	1.5	0.8 \pm 0.2
6-8	0.8	1.1	0.5	0.2	0.2	1.7	0.8 \pm 0.2
8-10	2.0	0.4	1.5	0.6	0.3	1.0	1.0 \pm 0.3
10-12	0.6	0.5	1.8	0.2	0.2	0.5	0.6 \pm 0.2
12-24	4.1	1.6	3.4	1.1	1.3	2.0	2.3 \pm 0.5

Table 8. Urinary excretion of hesperetin glucuronides/sulfates (μmol) in urine after oral administration of commercial extracts of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.

volunteers							
Interval (hr)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
0-2	0.2	0.8	0.8	0.2	0.8	1.5	0.7 \pm 0.2
2-4	0.5	0.2	0.4	0.2	0.5	1.0	0.5 \pm 0.1
4-6	1.8	1.2	0.2	0.9	1.5	1.6	1.6 \pm 0.2
6-8	0.5	0.8	0.8	0.5	0.6	3.1	1.1 \pm 0.4
8-10	0.1	-	1.6	0.4	0.2	2.6	1.4 \pm 0.6
10-12	0.6	3.4	1.6	0.5	0.1	3.9	2.6 \pm 1.4
12-24	2.4	8.9	1.3	2.3	0.9	6.2	2.6 \pm 0.9

Table 9. Comparisons of hesperidin absorption between traditional decoction and commercial extract (3.6g) of Pericarpium Citric Reticulate (10g) after oral administration to six volunteers.

volunteers	$t_{1/2}$ (min)		total excretion (μmol)		% absorbed	
	traditional	commercial	traditional	commercial	traditional	commercial
	decoction	extract	decoction	extract	decoction	extract
1	8.5	7.8	9.1	6.0	5.7	3.8
2	5.4	13.8	6.6	15.5	4.1	9.7
3	8.7	5.0	9.3	6.8	5.8	4.3
4	7.6	9.2	3.0	5.0	1.9	3.1
5	7.5	4.4	5.9	4.6	3.7	2.9
6	4.9	6.7	8.8	20.1	5.5	12.6
Mean \pm S.E.	7.1 \pm 0.7	7.8 \pm 1.4	7.1 \pm 1.0	9.7 \pm 2.7	4.5 \pm 0.6	6.1 \pm 1.7

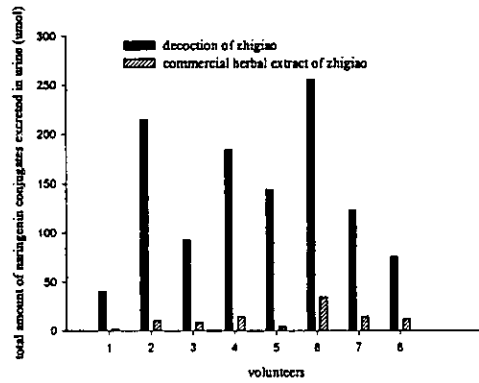


Fig. 1. Comparison of total renal excretion of naringenin glucuronides/sulfates in eight individuals after administration of decoction and commercial herbal extract of Zhigiao.

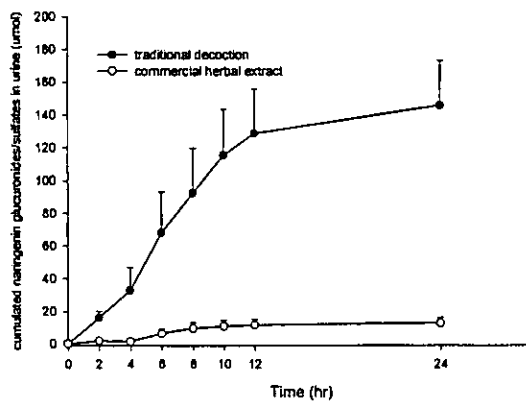


Fig. 2. Mean (\pm S.E.) cumulated excretion of naringenin glucuronides/sulfates in urine of eight volunteers after intake of traditional decoction and commercial herbal extract of Zhigiao.

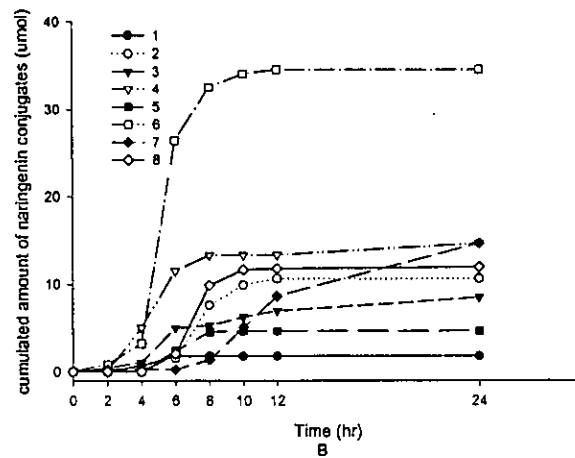
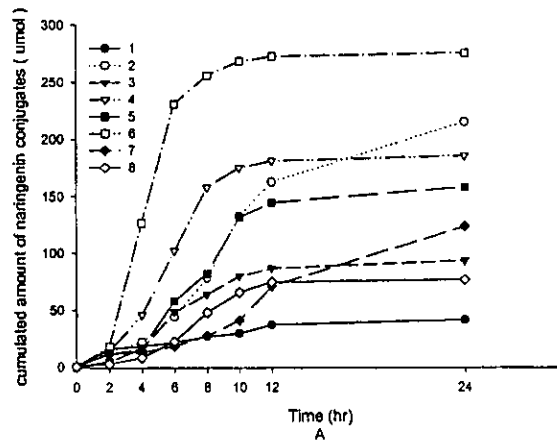


Fig.3. Cumulated excretion of naringenin glucuronides/sulfates in urine of eight volunteers after intake of traditional decoction (A) and commercial herbal extract of Zhigiao (B) .

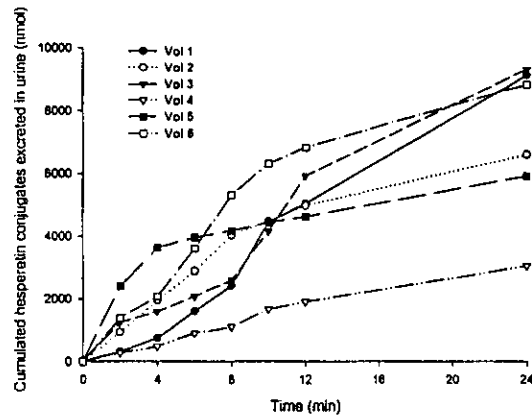


Fig. 4 Cumulated urinary excretion of hesperetin glucuronides /sulfates after oral administration of traditional decoction of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.

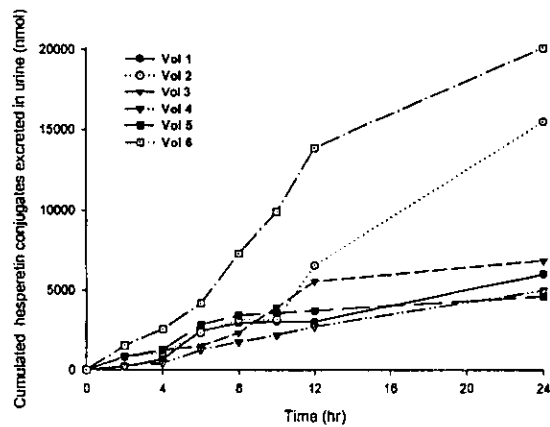


Fig.5 Cumulated urinary excretion of hesperetin glucuronides /sulfates after oral administration of commercial extract of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers.

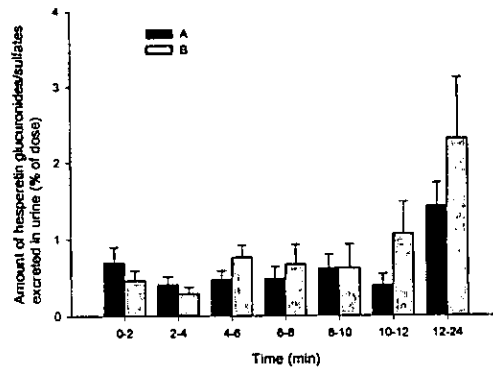


Fig. 6 Mean (\pm S.E.) urinary excretion fraction (% dose) of hesperetin glucuronides/sulfates in each time interval after administration of traditional decoction (A) and commercial extract (B) of Pericarpium Citric Reticulate to six volunteers