

# 麻杏甘石湯之藥物動力學 及生體可用率研究

中國醫藥學院 中國藥學研究所 藥局學組\*

林威良\*\*

## 第一章 緒 言

近代的藥物動力學研究，主要在探討藥物在生物體內，有關吸收、分佈、代謝及排泄之經時變化。藥物動力學的研究已成為藥物產品提交衛生主管機關申請許可之必備資料。因為它的研究成果可以提供藥物的血中濃度、體內半衰期、分佈狀況以及生體可用率等資訊，對於製劑的優選處方，品質；臨床的劑量設計與給藥控制，有直接的參考價值。

我國衛生署於民國 76 年 11 月 27 日公告了“藥物生體可用率與生體相等性試驗基準”，實施迄今已十年。1997 年美國 FDA 對於植物性藥物產品的申請許可，亦規定必須具備相關的藥物動力學研究報告。因此，如果要使我國中藥製劑推向國際化，發展中藥的藥物動力學研究，實有必要性。

---

\* 台中市學士路 91 號

\*\* 中國醫藥學院 中國藥學研究所 研究生

近數十年來，隨著藥物分析技術的進步，也促進了中藥藥物動力學的研究蓬勃發展。中藥指標成分像小檗鹼、大黃素、甘草酸、苦杏仁 $\square$ 、黃芩 $\square$ 等的藥物動力學已有報告<sup>(1)</sup>。這種發展啟發了對於中藥傳統成方製劑，進行藥物動力學及生體可用率評估的研究動機。過去，雖然有人認為不太可能測定中藥製劑進入體內的成分。但是，經由近年來實驗證明，對於有效成分明確的中藥，只要有適當的定量方法，一樣可以進行生物體內的藥物動力學相關研究。

中藥成方製劑由於組成藥物之成分複雜，在進行藥物動力學研究時，難度較高。但是如果選擇其中能反映中藥製劑藥效之指標成分作為定量性評估的標準，也可以進行在體內過程的研究，從而解決對中藥製劑在品質、用藥安全及有效性等方面缺乏科學數據的疑慮。因此，中藥製劑的藥物動力學及生體可用率研究，對於優選給藥劑型，處方評估及給藥設計等方面，可以提供明確的科學數據，而且預料將成為中藥製劑步向現代化的一個標竿。

不論中藥製劑中組成的藥物及化學成分如何複雜，它在體內引起藥理作用的還是結構清楚的化合物。這些化學成分可能源於原藥材，也可能是在體內代謝後的活性產物。不論如何，以化學結構明確，可定量性之指標成分進行研究，應該可以闡明中藥製劑在給藥後的藥物動力學特性。

麻杏甘石湯出自漢朝張仲景之傷寒論<sup>(2)</sup>，由麻黃(去節，四兩)、杏仁(五十個，去皮)、甘草(二兩，炙)及石膏(半斤，碎綿裹)組成(現今有人使用麻黃 5g、杏仁 6g、甘草 9g、石膏 18g)。主治傷寒汗出而喘，無大熱者。現代臨床用於外感風邪、身熱不解、咳逆氣喘等症，如急性支氣管炎等。由於麻黃中指標成分麻黃鹼有治氣喘作用<sup>(3)</sup>杏仁中之苦杏仁 $\square$ 為治咳之成分<sup>(4)</sup>而甘草中甘草酸有抗炎作用<sup>(5)</sup>。因此在本研究中選此三種指標成分，作為血中濃度之定量成分，以進行藥物動力學及生體可用率研究。

## 第二章 總論

### 第一節 麻杏甘石湯的簡介

#### 1.麻杏甘石湯之來源

麻杏甘石湯(下稱本方)首見於漢、張仲景之《傷寒論》第四卷的63條曰：發汗後，不可更行桂枝湯，汗出而喘，無大熱者，可與麻黃杏仁甘草石膏湯<sup>(3)</sup>。《傷寒論》中共計有二條原文論述本方的使用<sup>(6)</sup>。

#### 2.麻杏甘石湯之組成

本方之方劑組成為：麻黃<sub>四兩去節</sub> 杏仁<sub>五十個去皮尖</sub> 甘草<sub>二兩炙</sub> 石膏<sub>半斤</sub>  
碎綿裹 右四味，以水七升，先煮麻黃，減二升，去上沫，內諸藥，煮取二升，去滓，溫服一升<sup>(3)</sup>。

#### 3.麻杏甘石湯之主治

外感風熱犯肺、肺熱咳喘證。發熱、有汗熱不解、或無汗，咳逆氣急、甚則鼻煽，舌苔薄白或微黃、脈浮滑而數。本方證為外感風熱襲肺，或外感風寒化熱，壅鬱肺閉，病位在肺，失于宣降、致咳喘、甚則鼻翼煽動；熱邪傷津而口渴，邪熱內蒸而汗出，汗出熱不解，肺氣鬱閉，毛竅不暢可無汗，或有輕微表證，苔黃、脈浮滑而數。為表裡有熱之象<sup>(7)</sup>。

## 第二節 麻杏甘石湯的藥理及臨床作用

有關麻杏甘石湯之臨床應用藥理研究報告甚多，摘錄綜述如下<sup>(8-31)</sup>：

### 1. 氣管炎

以本方加減治療急性支氣管炎，獲顯著療效<sup>(8)</sup>，且其中對喘息型及燥熱型者效果顯著<sup>(9)</sup>。亦有治療急性氣管炎，治癒率 92 %<sup>(10)</sup>。在不是對證施治的場合，對於咳嗽、咳痰，喘鳴等症狀也是有效，特別是對急、慢性支氣管炎有顯著療效<sup>(11)</sup>。本方加百部製成加味麻杏石甘片，治療慢性喘息性支氣管炎，曾有人使用<sup>(12)</sup>。

### 2. 肺炎

有人認為，大葉性肺炎以風溫論治，麻杏甘石湯對邪入氣分，肺熱症狀較重者尤為適宜<sup>(13)</sup>。以本方加味治療大葉性肺炎，獲顯著療效<sup>(14)</sup>。對 300 例流行性哮喘型肺炎以本方加減進行治療，均於 2—3 日內痊癒<sup>(15)</sup>。又者，本方加銀花、一枝黃花治療流行性哮喘型肺炎，獲顯著療效，大多在 4 天內治癒<sup>(16)</sup>。汪氏<sup>(17)</sup>以本方合桑菊飲加減治療大葉型肺炎，均收到顯著療效。也有治療細菌性肺炎得到顯著療效的報導<sup>(18)</sup>。由於各種肺炎的治病因子、體質及反應性不同，臨床表現與症候類型也不同，因此不能一見肺炎，就一率採用麻杏甘石湯治療，而應辨證施治<sup>(19)</sup>。用本方治療肺炎、支氣管肺炎還有很多<sup>(20-23)</sup>。

### 3. 外感發熱

本方治療小兒外感發熱，獲顯著療效。有效者體溫均於服藥後 12 小時內降至正常，本方雖有較強的解熱，平喘止咳效力，及抗病毒作用，卻無抗細菌作用，故對呼吸道細菌感染性疾病，加入清熱解毒藥或與抗生素配合使用，則可明顯提高療效<sup>(24)</sup>。

#### 4.其他疾病:

本方加味治療痔瘡，總有效率達 98 %，對痔瘡發作期作用較明顯，而在痔瘡靜止期作用稍遜<sup>(30)</sup>。麻杏合劑治療百日咳，治癒率為 76.3 %<sup>(31)</sup>。本方加射干、荊芥、天冬治療小兒痙攣性喉炎 10 例，均獲痊癒，平均治療 3 天<sup>(32)</sup>。本方加地龍治療副鼻竇炎，收效卓著<sup>(33)</sup>。亦可用於急性結膜炎、角膜潰瘍、化膿性角膜炎、急性虹膜睫狀體炎、麥粒腫等眼科疾病<sup>(34)</sup>。

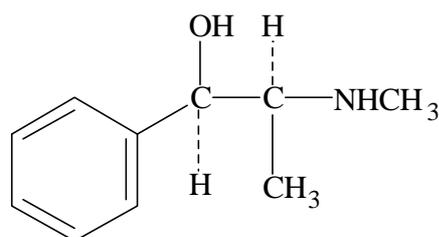
# 第三節 麻杏甘石湯指標成分的理化特性

## 1. 麻黃鹼 Ephedrine 的理化特性

### A. 化學名

-[1-(Methylamino)ethyl]- Benzenemethanol

### B. 結構式



Ephedrine

### C. 分子式及分子量

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO : mol. wt.=165.24

### D. 物理、化學性質<sup>(35)</sup>

晶體。mp187 188 。20 時 1g 溶於 4ml 水，約 40ml 95 % 乙醇。幾不溶於乙醚。pH 約 6。

### E. 藥理作用<sup>(36)</sup>

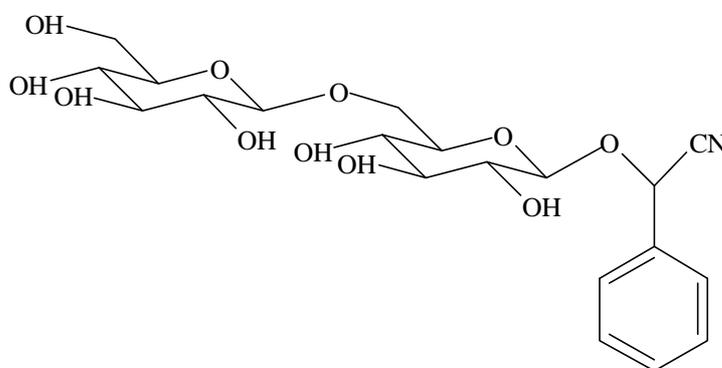
中樞神經興奮、強心、血管擴張、支氣管平滑肌鬆弛、解熱抗病毒等作用。

## 2. 苦杏仁 $\square$ Amygdalin 的理化特性：

### A. 化學名

[(6-O-  $\beta$ -D-glucopyranos-yl-  $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxy]  
benzeneacetonitrile  
; amygdaloside ; mandelonitrile-  $\beta$ -gentiobioside  
; D-mandelonitrile-  $\beta$ -D-glucosido-6-  $\beta$ -D-glucoside

### B. 結構式



Amygdalin

### C. 分子式及分子量

$C_{18}H_{18}O_{11}$  : mol. wt. = 457.43

### D. 物理、化學性質<sup>(37)</sup>

三水合物，從水析出正交柱狀晶體，熔點 200 ；無水物的熔點約 200 。熔化和固化一次後，125-130 時再熔化。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -42 (以無水物計) 1g 溶於 12 ml 水、900 ml 乙醇、11ml 沸乙醇。易溶於熱水；幾不溶於乙醚。飽和水溶液 pH 7。

### E. 藥理作用<sup>(38)</sup>

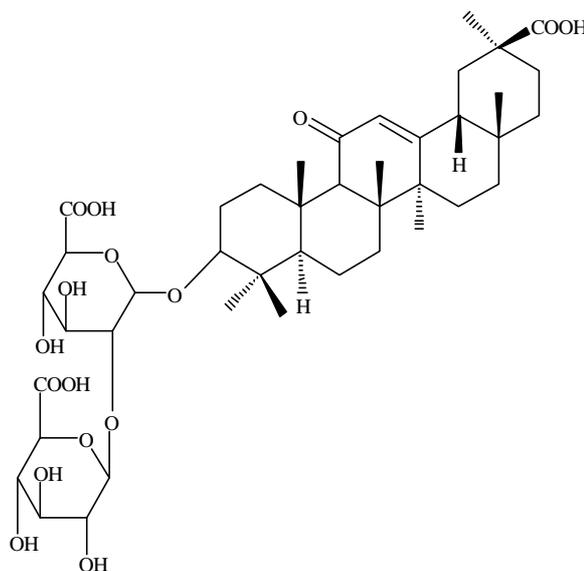
具鎮咳平喘、抑制胃蛋白酶的消化、抗腫瘤、增強巨嗜細胞的吞噬功能、興奮呼吸中樞及局部麻醉等作用。

### 3.甘草酸 Glycyrrhizic acid 的理化特性：

#### A.化學名

(3,20)-20-Carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3-yl 2-O-  
-D-glucopyranuronosyl- -D-Glucopyranosiduronic acid

#### B.結構式



Glycyrrhizic acid

#### C.分子式及分子量

$C_{42}H_{62}O_{16}$  : mol. wt. = 822.94

#### D.物理、化學性質<sup>(39)</sup>

由冰醋酸析出。味甚甜。 $[\alpha]_D^{17} + 46.2^\circ$  (c = 1.5, 乙醇)。易溶於熱水、乙醇；幾不溶於乙醚。

#### E.藥理作用<sup>(40)</sup>

具抗炎抗免疫、抗潰瘍、解毒、抗腫瘤、保肝、解熱、皮質激素樣作用及對脂質代謝之影響。

## 第四節 麻杏甘石湯之指標成分定量法

中藥材及其製劑中所含的麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸定量方法，有用薄層層析法(Thin Layer Chromatography)及分光光度法，和近年的高效液相層析法(High Performance Liquid Chromatography)，其中高效液相層析法，因所需檢品少，準確性高，是目前測定藥品含量常用的方法<sup>(41)</sup>。

目前文獻報告中，不曾用 HPLC 分析法同時定量麻杏甘石湯中之麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸等三種標準品。且尚未有同時定量麻杏甘石湯之藥材中麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸含量與血漿檢品中麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸之 HPLC 定量法的報告。

因此，為了進行麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸在家兔體內藥物動力學以及生體可用率研究，本研究將探討一種靈敏度高且具專一可行性，適合麻黃鹼、苦杏仁 $\square$ 及甘草酸在血漿檢品中濃度之 HPLC 方法。曾經有人發表過整理如下：

Table 1 麻黃鹼之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測波 長(nm)	流速 (ml/min.)
梁宏、李文 英、陳燕 <sup>(42)</sup>	Spherisorb C <sub>18</sub>	0.01mol/L 磷酸二 氫鉀水溶液：甲 醇 = 95：5	210	1.2
黃煥彬、許順 吉 <sup>(43)</sup>	Nova Pack C <sub>18</sub>	乙□：Buffer(0.5g 月桂硫酸鈉， 0.1ml 85%磷酸溶 於 65ml 水)=35： 65	210	1
Stanley & Michael <sup>(44)</sup>	μ Bondpack C <sub>18</sub>	0.1% 碳酸銨水 溶液(pH=7.0 以 醋酸調整)：乙□ =1：1	254	2
Henry Tan et al <sup>(45)</sup>	10 μm Partisil ODS II ITP	甲醇：0.007M 磷 酸二氫鉀水溶液 (pH=2.3)=37：63	254	1.2
胡家熾 <sup>(46)</sup>	YWG C <sub>18</sub>	甲醇：水=1：1	225	1
行政院衛生 署 <sup>(47)</sup>	μ Bondpack C <sub>18</sub>	乙□：水：磷酸： 月桂硫酸鈉 =35：65：0.1：0.4	214	1
張光雄 <sup>(48)</sup>	Inertsil ODS-2	1.5%乙 □,0.1%TEA,0.1 %磷酸 in 水	214	1
原田正敏等 <sup>(49)</sup>	Nucleosil 5C <sub>18</sub>	乙□：水：磷酸： =400：600：1(含 月桂硫酸鈉 5g/L)	210	1.5
野口衛等 <sup>(50)</sup>	Lichrosorb Si-60	正己烷：乙醇： 氨水=125：75：1	220	1

Table 2 苦杏仁 $\alpha$ -HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測波 長(nm)	流速 (ml/min.)
A. G. Rauws et al <sup>(51)</sup>	$\mu$ Bondpack C <sub>18</sub>	乙 $\alpha$ : 水 = 1 : 9	215	2
行政院衛生 署 <sup>(52)</sup>	$\mu$ Bondpack C <sub>18</sub>	水 : 甲醇=5 : 1	214	1
許聖青 <sup>(53)</sup>	Techsphere 50DS BDS	水 : 乙 $\alpha$ =91 : 9	220	1

Table 3 甘草酸之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測波 長(nm)	流速 (ml/min.)
黃煥彬、許順 吉 <sup>(43)</sup>	Nova Pack C <sub>18</sub>	乙□ : Buffer(0.5g 月桂硫酸鈉, 0.1ml 85%磷酸溶 於 65ml 水)=35 : 65	254	1
肖雲祥等 <sup>(54)</sup>	Spheri-5 RP-8	甲醇 : 水 : 醋酸 =60 : 39.6 : 0.4	254	0.3
黃新生等 <sup>(55)</sup>	μ Bondpack C <sub>18</sub>	乙□ : 2%醋酸水 溶液=4 : 6	254	1
張光雄 <sup>(56)</sup>	Inertsil ODS-2	10%甲醇 in 乙 □ : 0.1%磷酸水 溶液=42 : 58	254	1
芮和愷等 <sup>(57)</sup>	ODS	2.5%醋酸水溶 液 : 乙□=2 : 1	254	1.4
李章萬等 <sup>(58)</sup>	Shimpack CLC-ODS	甲醇 : 2.5%醋 酸 : 水=65 : 5 : 30	254	1
呂歸寶等 <sup>(59)</sup>	YQG C <sub>12</sub>	甲醇 : 水 : 36% 醋酸=58 : 42 : 2	254	1
原田正敏等 <sup>(60)</sup>	ODS	乙□ : 水 : 冰醋 酸=40 : 60 : 2	254	1
曾路等 <sup>(61)</sup>	Zorbax ODS	乙□ : 3%醋酸水 溶液=47 : 53	248	0.8(0 min),1.0(3 min),1.2(6 min),1.4(9 min)

## 第五節 麻杏甘石湯指標成分的藥物動力學相關研究

### 1. 麻黃鹼的藥物動力學研究:

麻黃鹼口服吸收良好，口服與注射給藥藥效相同，用藥後 1-2 小時血中濃度可達高峰<sup>(62)</sup>。麻黃鹼在人體內的代謝較少，約 75 % 原型由尿排出<sup>(63)</sup>。

### 2. 苦杏仁苷的藥物動力學研究:

張國明等人<sup>(64)</sup>於家兔靜脈給藥 500 mg/kg，採用 GC-UV 方法測血中原型水解產物苯甲醛，結果符合二室開放模式。體內消除快， $t_{1/2\beta}$  為 43 分鐘。48 小時尿中排出原型藥佔 62 %。Rauws 等人<sup>(51)</sup>探求苦杏仁苷在 Beagle 小獵犬中的動力學表現，以高效液相層析法定量血中苦杏仁苷含量。動物體內於 0.5 小時後即進入快速排除期  $t_{1/2\beta}$  為  $0.57 \pm 0.05$  hr，生體可用率不高，為  $2.2 \pm 0.3$  %。

### 3. 甘草酸的藥物動力學研究:

據蔡東湖<sup>(65)</sup>的研究報告，以 Glycyrrhizic acid 靜脈注射 (I.V.) 20 mg/kg 於大白鼠後，曲線下面積 (AUC) 約為  $178.81 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ ，半衰期為 1.78 hr。

## 第六節 研究動機與目的

### 1. 研究動機

本研究是以麻杏甘石湯在家兔體內進行藥物動力學及生體可用率研究。以三種藥材之三種指標成分麻黃鹼 ( Ephedrine )、苦杏仁苷 ( Amygdalin ) 及甘草酸 ( Glycyrrhizic acid ) 為定量目標，測定其注射液及口服液在給藥後的血漿中指標成分濃度，進行藥物動力學及生體可用率的評估，希望對麻杏甘石湯的品質評估與臨床應用提供可參考的資訊。

藉此研究過程，建立中藥方劑同時定量多重指標成分之 HPLC 分析方法；瞭解中藥方劑在家兔體內的過程，並提供一種藥物動力學的研究模式，為日後在人體進行生體可用率試驗建立研究方法基礎。如果能找出一檢品處理即能定量三種成分最理想。否則將增加檢品量分別定量之。

## 2.研究目的

### A.建立麻杏甘石湯指標成分麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸在製劑及血漿檢品中定量之高效液相層析方法

探討一種簡單、快速、靈敏度高且具專一性的 HPLC 定量分析方法，可測定麻杏甘石湯製劑及血漿檢品中麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸之含量。對於分析方法的確效性(Validation)也進行評估，以開發適合進行藥物動力學及生體可用率研究之定量法。

### B.麻杏甘石湯之藥物動力學研究

探討麻杏甘石湯在家兔經由耳靜脈靜脈注射後，分析指標成分麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸在家兔體內的藥物動力學特性，經定量而得知血中濃度經時變化數據，進行藥物動力學相關模式之評估，以求得有關於藥物動力學參數，並探討麻杏甘石湯在家兔體內之過程。

### C.麻杏甘石湯之生體可用率研究

為瞭解三個指標成分麻黃鹼、苦杏仁□及甘草酸之生體可用率相關資訊，經由靜脈注射麻杏甘石湯注射液及口服給予麻杏甘石湯口服液後，分析而得到之藥物動力學參數，進一步瞭解麻杏甘石湯口服給藥後的吸收情形。以上之結果，亦可作為製劑品管及臨床評估之應用參考。