

黃芩湯之藥物動力學 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*

陳心霞**

第一章 緒 言

藥物動力學主要是定量性的探討藥物從進入生物體內開始，即從吸收開始至體內分佈、代謝及排泄等過程，用動力學原理描述藥物在體內過程、濃度或量與時間之關係。近代藥物動力學已成功的應用於臨床治療學及藥物劑型的開發與評估。

中藥方劑自古即廣泛的被應用。雖然各單味中藥材之有效成分已經可以用近代的定量方法明確的被分析出來，同時也有許多藥物動力學的報告。但是中藥方劑是由多味藥材（多種成分）組成，其中可能有複雜的交互作用，是不容忽視的。因此不能以單味藥材之動力學參數代表方劑藥材之動力學。然而，迄今中藥方劑的動力學資訊卻明顯不足，本實驗室先前曾做過麻杏甘石湯、小承氣湯、芍藥甘草湯、葛根芩連湯、三黃瀉心湯等在家兔體內之藥物動力學及生體可用率研究，但也只是無數方劑中的有限資訊。

* 台中市學士路 91 號

** 中國醫藥學院 中國藥學研究所 研究生

中藥方劑藥效成分複雜，藥動學研究中干擾因素眾多，研究難度頗大，但若選擇其中能反映方劑藥效之指標成分做為定量的評估標準，獲得各指標成分的藥物動力學參數，對闡明中藥方劑的組成原理、作用機制和製劑改革都具有重大意義。

黃芩湯出自漢朝張仲景之《傷寒論》，由黃芩(三兩)、芍藥(二兩)、甘草(二兩，炙)及大棗(十二枚，擘)組成⁽¹⁾。有清熱止痢，和中止痛的功用。主治邪熱入裡、身熱口苦、腹痛下痢、或熱痢腹痛、舌紅苔黃、脈數。用於急性腸炎、大腸炎、消化不良症、急性盲腸炎、子宮附屬器炎而腹痛者、代償性月經之吐血、衄血⁽²⁾。由於黃芩中指標成分黃芩 有消炎、抗菌等作用，芍藥之芍藥 有肌肉鬆弛、鎮痛、鎮靜等作用，而甘草中甘草酸有抗炎、解毒、抗潰瘍及皮質激素樣作用⁽³⁾。因此在本研究中選擇此三種成分，作為血中濃度定量之指標成分，以進行黃芩湯藥物動力學及生體可用率研究。

第二章 總論

第一節 黃芩湯的簡介

1. 黃芩湯之來源

黃芩湯(下稱本方)首見於漢 張仲景之《傷寒論》，四卷，原文曰：「太陽與少陽合病自下利者，與黃芩湯⁽¹⁾。」醫方集解註釋：「合病者，謂有太陽之證，身熱，頭痛，脊強。又有少陽之證，耳聾脅痛，嘔而口苦，寒熱往來也。自利者，不因攻下而泄瀉也。」⁽⁴⁾

2. 黃芩湯之組成

黃芩湯之組成，依傷寒論所載為：「黃芩_{三兩} 芍藥_{二兩} 甘草_{二兩炙} 大棗_{十二枚擘} 右四味，以水一斗，煮取三升，去渣，溫服一升，日再夜一服。」本方的方義為：「虛而不實者，苦以堅之，酸以收之，黃芩、芍藥之苦酸以堅斂腸胃之氣；弱而不足者，甘以補之，甘草、大棗之甘以補固腸胃之弱。」⁽¹⁾

3. 黃芩湯之主治

傷寒論記黃芩湯之適應症曰：黃芩湯主治太陽與少陽合病自下利者⁽¹⁾。用黃芩之苦寒，以清肝膽之熱，芍藥養肝陰，並能於土中伐木，抑制肝膽木氣橫逆，且可緩急止痛，芩、芍互配，酸苦相濟，調中存陰以止痢，是主治熱痢之主要藥物。甘草、大棗，益氣和中，調補正氣。諸藥合之，有清熱止痢之功⁽⁵⁾。所以本方主治泄瀉或痢疾。身熱不惡寒，腹痛，口苦咽乾，舌苔黃，脈弦數⁽⁶⁾。

第二節 黃芩湯的藥理及臨床作用

由現代實驗結果得知，黃芩湯具有非常明顯的抗炎、退熱、解痙、鎮痛和鎮靜等作用。從方劑和單味藥同步實驗結果分析，黃芩湯的抗炎、解痙作用是各組成藥物黃芩、甘草、大棗、和芍藥加甘草共同配伍作用的結果。黃芩湯的退熱作用與方中黃芩和甘草的作用有關。芍藥配伍甘草有明顯的鎮痛作用，黃芩湯的鎮痛作用與此有關，但並不排除方中具有其他鎮痛配伍關係存在的可能性。黃芩湯的鎮靜作用主要是黃芩的作用⁽⁷⁾。

本方功效之二是緩急止痛，從組方分析，本方即包括了芍藥甘草湯，臨床用於治療各種疼痛，其中包括胃腸痙攣所致的腸鳴、腹瀉、腹痛等症。黃芩湯及其組成藥物，和芍藥加甘草對乙醯膽鹼引起的強直性收縮，均有非常明顯的抑制作用。黃芩湯、芍藥加甘草對小白鼠乙酸扭體所致疼痛反應也有明顯的抑制作用。黃芩湯能非常明顯的延長小白鼠甩尾實驗的痛閾反應時間，從而初步闡明了本方緩急止痛的機理⁽⁷⁾。

從拆方研究實驗結果顯示，全方對大鼠離體迴腸的收縮頻率、收縮幅度及緊張性有非常明顯的抑制作用。如果減去君藥黃芩，其作用呈現相反的興奮作用。全方與各單味藥比較，全方作用最佳，從而證明全方作用優於單味藥。君藥在方劑中起主要作用，這一方劑學理論的合理性、科學性得以証實。本方如果減去君藥，加多芍藥，甘草和大棗的用量至古方用量的 4 倍，其解痙作用強度與全方古方用量相等，也証明了經方配伍優於其他配伍關係。本方清熱止痢的攻效，可能以黃芩為主，而緩急止痛的攻效，可能是芍藥配伍甘草的作用。君臣藥配伍（黃芩配伍芍藥）有助長藥理作用的相需關係。佐使藥甘草和大棗在全方中也發揮作用⁽⁸⁾。

黃芩湯清熱止痢，多用於腹痛下堅，大便不爽的熱痢。後世治療痢疾諸方，如朱丹溪的黃芩芍藥湯、張潔古的芍藥湯，多從此方演化而來，故《醫方集解》稱本方為“萬世治痢之祖”。本方不限於治下痢，亦用於伏氣溫病，為清理熱的主方，葉天士根據本方苦寒直清理熱的作用特點，及春溫出起即有陰傷，理熱熾盛的病理特點，亦以之為正治之方⁽⁹⁾。

現在臨床上應用本方之加減，治療慢性腹瀉^(10,11)、慢性結腸炎⁽¹²⁾、炎症性腸病⁽¹³⁾、過敏壞死性腸炎⁽¹⁴⁾、嬰幼兒泄瀉^(15,16)、細菌性痢疾⁽¹⁷⁾、小兒傳染性單核細胞增多症⁽¹⁸⁾、帶狀 疹、閉經溢乳、大葉性肺炎、慢性膽囊炎急性發作⁽¹⁹⁾、小兒肺炎喘嗽⁽²⁰⁾、支氣管哮喘⁽²¹⁾、配合外塗外洗治療鼻前庭濕疹⁽²²⁾、痤瘡⁽²³⁾。

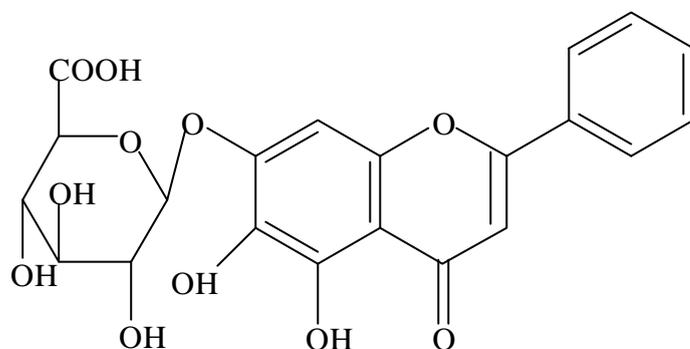
第三節 黃芩湯指標成分的理化特性

1. 黃芩 (Baicalin)

A. 化學名⁽²⁴⁾

5,6-dihydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-1-benzopyran-7-yl-β-D-Glucopyranosiduronic acid

B. 結構式⁽²⁴⁾



C. 分子式及分子量⁽²⁴⁾

C₂₁H₁₈O₁₁ ; mol. wt. 446.35

D. 物理、化學性質⁽²⁵⁾

黃色結晶，熔點 223°C。淡黃色細針晶(甲醇)，UV λ_{max}(Methanol) nm : 244 , 278 , 315 , 黃芩 幾乎不溶於水，難溶於甲醇、乙醇、丙酮，可溶於熱乙酸。溶於鹼及氨水呈黃色。

E. 藥理作用

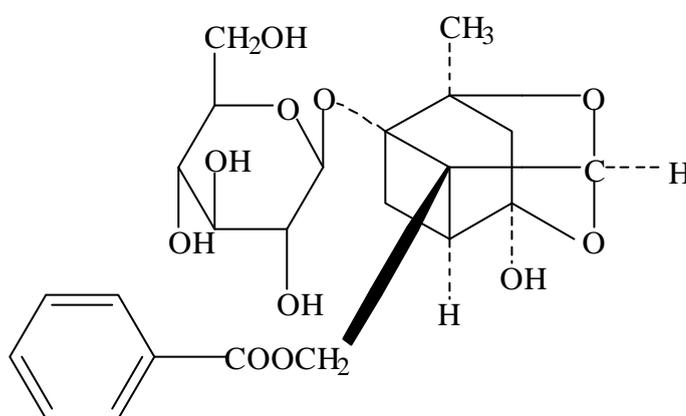
具抗炎^(26,27)、抗過敏⁽²⁸⁾、抗菌、抗病毒⁽²⁹⁾、治療 HIV 感染⁽³⁰⁾、抗血小板凝集⁽³¹⁾、降血脂^(32,33)、清除自由基抗氧化⁽³⁴⁾、降低紅血球中山梨醇的含量，在動物體內抑制醛糖還原，可用於糖尿病慢性併發症的預防^(35,36)，改善壞損的腎臟細胞⁽³⁷⁾。

2. 芍藥 (Paeoniflorin)

A. 化學名⁽²⁴⁾

5b-[(benzoyloxy) methyl] tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-2,5-methano-1H-3, 4-dioxacyclobuta [cd] pentalen-1a (2H)-yl, [1aR-(1α, 2β, 3α, 5α, 5α, 5bα)]-β-D-Glucopyranoside

B. 結構式⁽²⁴⁾



C. 分子式及分子量⁽²⁴⁾

$C_{23}H_{28}O_{11}$; mol. wt. 480.45

D. 物理、化學性質⁽²⁴⁾

具吸濕性無定形之粉末，四醋酸酯為無色針狀結晶，熔點 196°C。

UV λ_{max} (Ethanol) nm : 230。

E. 藥理作用

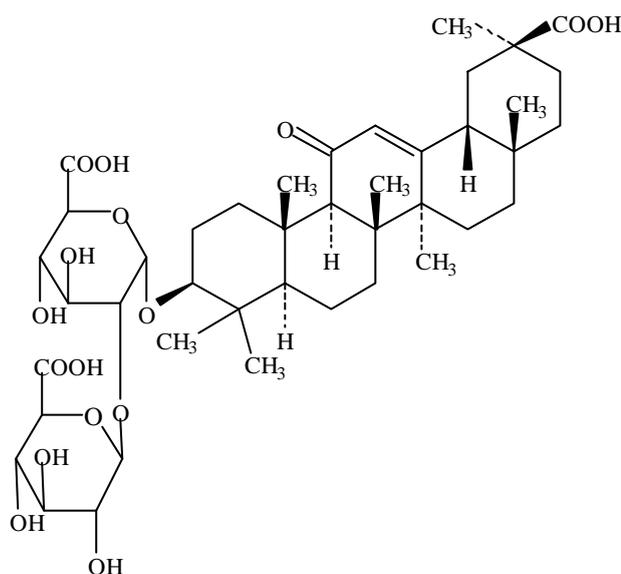
具有抗凝血⁽³⁸⁾，降血糖⁽³⁹⁾，免疫調節⁽⁴⁰⁾，因具抗膽鹼作用，所以能夠止痛、抗痙攣、抗腹瀉⁽⁴¹⁾，具阻斷鈣離子通道，而能抑制 veratrine 引起的心房收縮，且與 verapamil 併用其抑制作用增強⁽⁴²⁾與甘草併用則具骨骼肌鬆弛作用⁽⁴³⁾。

3. 甘草酸 Glycyrrhizic acid 的理化特性：

A. 化學名⁽²⁴⁾

20 -carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-3-yl 2-O-β-D-glucopyranuronosyl-α-D-Glucopyranosiduronic acid

B. 結構式⁽²⁴⁾



C. 分子式及分子量⁽²⁴⁾

C₄₂H₆₂O₁₆ ; mol. wt. 822.92

D. 物理、化學性質⁽²⁴⁾

由冰醋酸析出，味甚甜， $[\alpha]_D^{17} + 46.2^\circ$ (c = 1.5, 乙醇)，易溶於熱水及乙醇，幾不溶於乙醚，UV λ_{\max} (Methanol) nm : 248, 201。

E. 藥理作用

抗潰瘍⁽⁴⁴⁾、抗過敏^(45,46)、慢性肝炎治療⁽⁴⁵⁾、抗炎⁽⁴⁶⁾、滯鈉排鉀、利膽解毒抑制腫瘤⁽⁴⁸⁾、對濕疹、蕁麻疹、皮炎及瘙癢性等皮膚病有用⁽⁴⁹⁾。對白念菌感染小鼠具有保護作用⁽⁵⁰⁾。誘發干擾素，增強天然殺傷細胞 (NK cell) 活性，抑制水痘、帶狀 疹病毒增殖，對病毒顆粒有直接作用和對宿主有賦活免疫功能的間接作用^(51,52)。

第四節 黃芩湯之指標成分定量法

中藥材及其製劑中所含的黃芩、芍藥及甘草酸定量方法，有高效液相色譜法、薄層掃描法及分光光度法，由於高效液相層析法（High Performance Liquid Chromatography），所需檢品少，準確性高，操作方便，是目前測定藥品含量常用的方法⁽⁵³⁾。

為了進行黃芩湯中三種指標成分在家兔體內藥物動力學及生體可用率研究，本研究將探討一種具專一性且靈敏度高的定量分析方法，適合同時定量黃芩湯中黃芩、芍藥及甘草酸三種指標成分在血漿檢品中濃度之 HPLC 的分析方法。文獻上曾經發表過個別分析定量血漿檢品中黃芩、芍藥及甘草酸的含量，分別整理於 Table 1、Table 2、Table 3 中。

Table 1 血漿中 Baicalin HPLC 定量法文獻整理

作者	實驗動物	血漿檢品處理	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測器	流速 (ml/min)
張志榮 等 ^(55,56)	家兔	血漿檢品加甲醇去蛋白，取上清液分析。	Shimpack CLC-ODS	甲醇：0.2mol/磷酸二氫 鈉(pH=2.7)=52：48	UV 275nm	1
陰鍵 等 (57,58)	新西蘭兔	血漿檢品加甲醇溶液(含內標蘆丁)及 1 M KH ₂ PO ₄ 混合，上清液經濾膜過濾，以氮 氣吹乾，用移動相溶解，分析。	YWG RP18	甲醇：水：四氫 喃： 磷酸 =25：60：10：0.033	UV 280nm	1
何心 等 (59)	大鼠	血漿檢品加乙 去蛋白，上清液減壓乾 燥，殘渣加入含有內標的移動相溶解，分 析。	ERC-ODS	0.1mol/L 磷酸二氫鉀： 乙酸：四氫 喃 = 1000：100：190	ECD +650mV	0.8
李新中 等 ⁽⁶⁰⁾	家兔	血漿檢品加甲醇去蛋白，上清液過濾，分 析。	Hypersil ODS C ₁₈	甲醇：0.2% 磷酸溶液 (pH2.5) = 47：53	UV 278nm	1
武藤理英 等 ⁽⁶¹⁾	人	固相分離後，以氮氣吹乾，加移動相溶解 ，分析。	L-column- ODS	0.05M 磷酸緩衝溶液 (pH=2.5)：乙 =73：27 (EDTA2Na 0.5mg/L)	ECD +450mV	1
Wakui Y. et.al ⁽⁶²⁾	大鼠	固相分離後，以氮氣吹乾，加移動相溶解 ，分析。	Nova-Pak C ₁₈	1M 磷酸：乙酸：四氫 喃= 800：80：57	ECD	1.2

Table 2 血漿中 Paeoniflorin HPLC 定量法文獻整理

作者	實驗動物	血漿檢品處理	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測器 UV (nm)	流速 (ml/min)
項琪 等 ⁽⁶³⁾	大鼠	血漿檢品加香蘭素為內標，及甲醇去蛋白，取上清液分析。	Spherisorb C ₁₈	甲醇：水 = 40：60	231	0.8
蔣學華 等 ⁽⁶⁴⁾	家兔	血漿檢品加甲醇(含內標間羥基苯甲酸)去蛋白，取上清液分析。	Shimpack ODS	甲醇：水 = 28：72 (冰醋酸調 pH 3)	232	0.8
陳光亮 等 (65,66,67)	狗、家兔、 大鼠	血漿檢品加甲醇去蛋白，取上清液分析。	Shimpack CLC-ODS	甲醇：水 = 1：1	225	1
Chen LC. et al. (68)	小鼠	血漿檢品加 pentoxifylline 為內標及乙 去蛋白沉澱，取上清液加乙醚振盪，離心，取水層蒸乾，以移動相溶解，分析。	Cosmosil 5 C ₁₈ -AR	水：乙 = 84：16	231	1

Table 3 血漿中 Glycyrrhizic acid HPLC 定量法文獻整理

作者	實驗動物	血漿檢品處理	層析管柱	移動相 (v/v)	檢測器 UV (nm)	流速 (ml/min)
Tsai TH. et al. (69,70)	家兔、 大鼠	血漿加乙 (含內標 indomethacin) 溶液去蛋白，取上清液分析。	LiChrospher RP-18	甲醇：水：氨水溶液 = 80：20：0.1(過氯酸調 pH 3.0-3.2)	254	1
Ichikawa T. et al. (71)	大鼠	血漿檢品以甲醇抽提，重覆二次，以氮氣吹乾，加甲醇溶解，分析。	Hitachi gel 3011	0.75% NH ₄ ClO ₄ - 1% CH ₃ CN in 85% MeOH - Water	252	1
Zhang XY. et al. (72)	家兔	血漿加甲醇(含內標 propylparaben)去蛋白，上清液靠一空氣流動裝置蒸乾，以甲醇溶解，經濾膜過濾，分析。	Nucleosil C ₁₈	乙：水：乙酸 = 38：62：0.5	256	1
Yamamura Y. et al. (73)	人	Ion-paring, ethyl acetate：n-heptane (5:1)萃取，再做成 methoxycoumarin 衍生物，蒸乾，乙 溶解，分析。	Capcell 5C ₁₈ SG120	乙：水 = 63：37 (含 2 mM tetra-n- amylammonium bromide)	螢光 335, 395	1.1
Yamamura Y. et al. (74)	大鼠	Ion-paring, ethyl acetate：n-heptane (5:1)萃取，真空下乾燥，florescent labelling, 甲醇溶解，分析。	Senshu Gel 5C ₁₈	乙：0.2% 乙酸溶液 = 65：35	螢光 335, 395	1.2

第五節 黃芩湯指標成分的藥物動力學相關研究

1. 黃芩 的藥物動力學研究:

根據毛鳳斐⁽⁷⁵⁾等人研究，給健康的受試者口服(PO)黃芩 2000 mg、500 mg 及肌肉注射(IM) 500 mg、120 mg 後，半衰期($T_{1/2}$)分別為 5.6 hr、7.2 hr 及 1.2 hr、1.2 hr，原型藥腎排泄率分別為 4%、8% 及 12.2%、15%，由原型藥之腎排泄率來看，初步反映出黃芩的“首渡作用”相當大，代謝率也很高。

根據張志榮^(55,56)等人實驗，測定家兔口服銀黃沖劑(劑量黃芩為 40 mg/kg)後，結果黃芩 在家兔體內符合二室模室， $T_{1/2}(\alpha) = 2.39$ hr、 $T_{1/2}(\beta) = 341.50$ hr，且顯示吸收慢代謝快，生體可用率低，推測主要因為家兔消化道排空時間慢，藥物經胃腸道在胃腸粘膜的系統作用下代謝而受損。

根據陰健⁽⁵⁷⁾等人實驗，測定靜脈注射黃芩 及清開靈注射液(劑量黃芩 為 40 mg/kg)給予家兔後，結果顯示注射黃芩 在家兔體內符合三室模式， $T_{1/2}(\alpha) = 12.25 \pm 2.28$ min、 $T_{1/2}(\beta) = 447.87 \pm 180.09$ min，靜脈注射清開靈注射液在家兔體內符合二室模式， $T_{1/2}(\alpha) = 6.87 \pm 1.50$ min、 $T_{1/2}(\beta) = 308.12 \pm 87.36$ min。作者指出，兩者於 10-70 min 濃度下降很快，但 80 min 之平均濃度(2.372 $\mu\text{g/ml}$)卻高於 70 min 的平均濃度(1.091 $\mu\text{g/ml}$)，顯示黃芩 在兔體內可能有腸肝循環。口服後，黃芩 血中濃度曲線呈多峰現象，且血中濃度較低，生體可用率 8.34%，說明黃芩 吸收較差。

根據何心⁽⁵⁹⁾等人實驗，對大鼠靜脈注射 10.5 mg/kg 黃芩 後，結果顯示黃芩 在大鼠體內呈二室模式， $VD=2.53$ L、 $T_{1/2} = 0.16$ hr、

AUC = 1.93 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ，黃芩 在大鼠體內代謝排除極快。

根據李新中⁽⁶⁰⁾等人實驗，分別在正常與感染腦水腫之家兔，給予靜脈注射 60 mg/kg 黃芩 後，結果顯示血中藥物濃度符合二室模式， $T_{1/2}(\alpha)$ 分別為 0.12、0.22 hr， $T_{1/2}(\beta)$ 分別為 2.38、2.56 hr，VD 分別為 1.01、1.41 L/kg，CL 分別為 1.84、1.88 L/h·kg，用黃芩 治療腦水腫時，要考慮其藥物動力學參數的變化。

由上述結果及顏耀東⁽⁷⁶⁾等人發現，黃芩 在人體及動物血管外給藥實驗，均證實其生體可用率較低，這可能與黃芩 水溶性極小、吸收差有關，應該利用藥劑學方式來增加黃芩 水溶性，以期提高生體可用率。

2. 芍藥 的藥物動力學研究:

根據項琪⁽⁶³⁾等人實驗，測定大鼠靜脈注射芍藥 和灌胃給予白芍煎劑後，結果靜脈注射芍藥 15 mg/kg 血漿中濃度符合二室開放模式， $T_{1/2}(\alpha) = 2.6 \text{ min}$ 、 $T_{1/2}(\beta) = 27.4 \text{ min}$ ，可見芍藥 在大鼠體內分佈快、排除快。口服芍藥 850 mg/kg，發現血中濃度-時間曲線不符合隔室模式，作者按非室模式處理大鼠灌胃後的藥物動力學參數，並求出其生體可用率 3.12%， $T_{\text{max}} = 102 \text{ min}$ 、 $C_{\text{max}} = 9.93 \text{ mg}/\text{ml}$ ，血中濃度表現較大的個體差異，作者推論原因可能是肝臟首渡代謝、腸胃道吸收不好、腸內菌的代謝或降解等作用。

根據陳光亮^(65,66,67)等人實驗(1)狗靜脈注射芍藥 11.25 mg/kg 後，血藥濃度曲線符合二室模式， $T_{1/2}(\alpha) = 6.29 \text{ min}$ 、 $T_{1/2}(\beta) = 133.41 \text{ min}$ ，分佈體積 $VD = 0.54 \text{ L}/\text{kg}$ ，清除率 $CL = 3.41 \text{ ml}/\text{min}\cdot\text{kg}$ 。本品靜注後迅速以原型出現於尿中，前 20 min 和 7 hr 尿中累積排泄量佔靜注量分別為 36.85% 和 79.33%，7 hr 膽汁中累積排泄量佔靜注量為 3.77%。

(2)對家兔靜脈注射 25 mg/kg 芍藥 後，血藥濃度曲線符合二室模式， $T_{1/2}(\alpha) = 5.93 \text{ min}$ 、 $T_{1/2}(\beta) = 66.02 \text{ min}$ ，分佈體積 $VD = 516.8 \text{ ml/kg}$ ，清除率 $CL = 6.11 \text{ ml/min}\cdot\text{kg}$ 。對家兔經胃管給予 250 mg/kg 的芍藥 後，生體可用率 $F = 7.24\%$ 、 $T_{\max} = 77.4 \text{ min}$ 、 $C_{\max} = 21.57 \text{ mg/L}$ 。

(3)對大鼠經胃管給予 550 mg/kg 的芍藥 後，24 hr 內糞、尿排泄量及靜注 55 mg/kg 7 hr 內膽汁排泄量分別佔給藥量的 10.61%、1.08%、8.64%。(4)離體肝臟灌流實驗結果顯示芍藥 在肝代謝少。

Chen LC. et al. ⁽⁶⁸⁾ 給予小鼠口服芍藥萃取物 (劑量芍藥 10 mg/kg)，結果及 $T_{\max} = 14.00 \pm 4.18 \text{ min}$ 、 $C_{\max} = 86.34 \pm 18.67 \text{ ng/ml}$ 、 $AUC = 9746.10 \pm 2554.62 \text{ ng}\cdot\text{min/ml}$ 、 $T_{1/2} = 94.16 \pm 12.35 \text{ min}$ 、 $CL/F = 1113.35 \pm 420.63 \text{ ml/min}\cdot\text{kg}$ 、 $VD/F = 147.44 \pm 40.78 \text{ L/kg}$ 。生體可用率為 3%。

Takeda S. et al. ⁽⁷⁷⁾ 給予大鼠靜脈注射(IV)芍藥 (劑量為 0.5、2、5 mg/kg)， $T_{1/2}$ 分別為 11.0、9.9、12.6 min， VD_{ss} 分別為 0.33、0.38、0.42 L/kg， CL 分別為 26.1、31.2、30.3 ml/min·kg。給予口服(PO)劑量 0.5、2、5 mg/kg，其生體可用率分別為 0.032、0.033、0.038。IV (5 mg/kg) 72 hr 後，尿及糞便中的排除率分別為 50.5%、0.22%，PO (5 mg/kg) 48 hr 後，尿及糞便中的排除分別為 1%、0.08%，IV、PO(0.5 mg/kg) 24 hr 後，膽汁排除分別為 6.9%、1.3%，作者推斷芍藥 被代謝不但在肝臟也在其他器官，主要從尿中排除。

3.甘草酸的藥物動力學研究:

Tsai TH. et al. ^(69,70) (1)對家兔靜脈注射 2 mg/kg 甘草酸，結果顯示血中濃度曲線符合二室模式，其 $T_{1/2}(\beta) = 2.42 \pm 0.12 \text{ hr}$ ， $C_{\max} = 2.42 \pm 0.12 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ， $AUC = 2.10 \pm 0.29 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ， $VD = 729.97 \pm 40.86 \text{ ml/kg}$ 。(2)對大鼠靜脈注射 20 mg/kg、50 mg/kg 及 100 mg/kg 甘草酸，結果顯示血中濃度曲線符合二室模式， $T_{1/2}$ 分別為 1.78 ± 0.31

hr, 3.72 ± 0.42 hr, 4.68 ± 0.15 hr, VD 分別為 0.33 ± 0.09 、 0.27 ± 0.04 、 0.26 ± 0.01 L/kg, CL 分別為 1.98 ± 0.23 、 0.84 ± 0.09 、 0.63 ± 0.02 ml/min·kg, AUC 分別為 178.81 ± 17.85 、 1057.54 ± 120.80 、 2645.42 ± 89.20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 。

Ichikaw T. et al. ⁽⁷¹⁾ 對大鼠靜脈注射 100 mg/kg 甘草酸, $T_{1/2}(\beta)$ = 54.31 ± 4.85 min。24 hr 後膽汁之排除量為 88.55%, 尿液之排除量為 4.8%。

Yamamura Y. et al. ⁽⁷⁸⁾ (1) 對大鼠靜脈注射(IV)甘草酸, 劑量分別為 2、10、50 mg/kg, 其 $T_{1/2}$ 分別為 2.7 ± 0.2 、 2.3 ± 0.5 、 2.1 ± 0.6 hr, VD 分別為 153.3 ± 39.7 、 98.6 ± 11.7 、 166.0 ± 85.5 ml/kg, CL 分別為 77.3 ± 21.1 、 80.5 ± 14.0 、 93.0 ± 20.6 ml/hr·kg。 (2) 給予大鼠口服(PO) 甘草酸, 劑量分別為 2、10、50 mg/kg, 投予劑量 2 及 10 mg/kg 時, 只有在 1 hr 時測得其血中濃度分別為 0.2 及 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 而投予劑量 50 mg/kg, 在 1 hr 時測得血中濃度是 0.4 ± 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $C_{\max} = 1.3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, $\text{AUC} = 7.3 \pm 1.8$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 生體可用率為 1%。 (3) 對大鼠腹腔(IP)投予甘草酸, 劑量分別為 2、10、50 mg/kg, $T_{1/2}(\beta)$ 分別為 2.9 ± 0.2 、 2.5 ± 0.3 、 2.5 ± 0.5 hr, CL 分別為 137.3 ± 14.1 、 108.3 ± 16.2 、 85.6 ± 9.1 ml/kg·hr, 生體可用率分別為 $63.7 \pm 15.8\%$ 、 $72.4 \pm 10.7\%$ 、 $92.7 \pm 6.8\%$ 。所以甘草酸利用腹腔給藥可以提高其生體可用率。

第六節 研究動機與目的

1. 研究動機

本研究是以黃芩湯在家兔體內進行藥物動力學及生體可用率研究。以黃芩、芍藥、甘草三種藥材之三種指標成分黃芩（Baicalin）、芍藥（Paeoniflorin）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，希望對黃芩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種指標成分之 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，建立日後在人體進行生體可用率試驗之研究方法。

2.研究目的

A.建立黃芩湯指標成分黃芩、芍藥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，可同時測定黃芩湯製劑及血漿檢品中黃芩、芍藥及甘草酸之含量。對於分析方法的確效(Validation)包括準確性(Accuracy)、精確性(Precision)、檢測限度(Limit of Detection)、定量限度(Limit of Quantitation)及檢品安定性(Sample stability)進行評估，以開發一種適合進行黃芩湯藥物動力學及生體可用率研究的定量方法。

B.黃芩湯之藥物動力學研究

探討黃芩湯在家兔經由耳靜脈靜脈注射後，分析指標成分黃芩、芍藥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，並探討黃芩湯在家兔體內之過程。

C.黃芩湯之生體可用率研究

為瞭解黃芩湯在家兔體內三個指標成分黃芩、芍藥及甘草酸之生體可用率相關資訊，經由靜脈注射黃芩湯注射液及口服給予黃芩湯口服液後，分析而得到之藥物動力學參數，進一步瞭解黃芩湯口服給藥後的吸收情形。以上之結果，亦可作為此方劑的製劑參考及臨床用藥評估。