

黃連解毒湯之藥物動力學 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*

林俊杰**

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。中藥指標成分像小蘗鹼、大黃素、甘草酸、黃芩等的藥物動力學已有報告⁽¹⁾。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。

黃連解毒湯出自唐朝王燾所著之“外台秘要引崔氏方”⁽²⁾，由黃連三兩、黃柏、黃芩各二兩、梔子十四枚組成。主治實熱火毒、三焦熱盛之證等。因具有清熱、瀉火、解毒之效，今人在臨床上應用於因濕熱引起之痢疾、黃疸以及抗潰瘍、腦缺血、高血壓等病。由於黃連中指標成分小蘗鹼有抗菌、降壓作用；黃芩中之黃芩 有抗炎、抗菌之成分；而梔子中梔子 有鎮痛、導熱作用。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 黃連解毒湯的簡介

1. 黃連解毒湯之來源

黃連解毒湯(下稱本方)為臨床常用方劑。一般認為本方出自唐朝王燾所著之《外台秘要》引崔式方⁽¹⁾，其方用：黃連三兩、黃柏、黃芩各二兩、梔子十四枚，以水六升煎取二升，分二服⁽²⁾。實際上，本方早已在於東晉葛洪所撰之《肘後備急方》，卷二“治傷寒時氣溫病方第十三云”：又方黃連三兩、黃柏、黃芩各二兩、梔子十四枚，以水六升煎取二升，分溫再服。治煩嘔不得眠。⁽³⁾有雖無方名，但記述的方藥成分組成、用法和《外台秘要》完全一致。此外，《外台秘要》記載本方的主治症候較《肘後備急方》中僅云“治煩嘔不得眠”要詳細多了。這是後世對本方應用由簡到繁的發展，又根據其組成和作用冠以“黃連解毒湯”之名。因此本方當以《肘後備急方》所記載為先。⁽⁷⁶⁾

2. 黃連解毒湯之組成

《外台秘要》中記載本方之方劑組成為：黃連_{三兩} 黃芩_{二兩} 黃柏_{二兩} 梔子_{十四枚} 右四味，以水六升取二升，分二服。一服明目，再服進粥。於此漸差⁽²⁾。《肘後備急方》所記載之配方和《外台秘要》完全相同。行政院衛生署公告的黃連解毒湯標準處方⁽⁴⁾為黃連、黃芩、黃柏、梔子各六克，一日的飲片量為二十四克。本方藥物多為大苦大寒，對清熱、瀉火、解毒、祛濕等療效顯著。

3.黃連解毒湯之主治

《外台秘要》⁽²⁾論及本方主治“余以療凡大熱盛煩嘔呻吟錯語不得眠，皆佳，傳語諸人，用之一效。此直解熱毒，除酷熱，不必飲酒據者，此湯療五日中神效。忌豬肉冷水。”《肘後備急方》⁽³⁾中將黃連解毒湯應用於傷寒六七日後“熱極，心下煩悶，狂語，見鬼、欲起走，……。治煩嘔不得眠。”金代劉完素用在治療傷寒雜病，燥熱毒，煩悶乾嘔口燥，呻吟喘滿，蓄熱內甚的患者⁽⁵⁾。張秉成⁽⁶⁾於《成方便讀》中注：該方治一切火邪。表裡具盛，狂燥煩心，熱盛發斑等證。黃芩清上焦之火，黃連清中焦之火，黃柏清下焦之火，梔子瀉三焦之火。從心肺之分屈曲下行。尤小便膀胱而出。根據辨証用藥，凡一切實熱火証，譫語昏狂，溼熱黃疸，熱甚吐血，不眠、丹毒，一般炎症均適用。⁽⁷⁾現代的臨床應用，四藥均有顯著的抗病原體作用。本方在治療高血壓、止血、抗潰瘍、改善腦缺血，皮膚科方面等應用⁽⁸⁻¹¹⁾。

第二節 黃連解毒湯的藥理作用

有關黃連解毒湯之臨床應用藥理研究報告甚多，摘錄綜述如下：

1. 對血液透析患者的應用

據湯淺健司⁽¹²⁾用漢方黃連解毒湯對尿毒症末期，血液透析患者發生頻率最高的 restless legs syndrome (腿多動綜合症) 治療研究，三例病人平均年齡 58.3 歲，平均透析時間 39.6 個月，每天口服黃連解毒湯六錠，其中含有黃連 1.5g，黃芩 3g，黃柏 1.5g，梔子 2g 的混合生藥提取物 1800mg。平均服藥時間 4.7 個月，結果三例病人服藥後 4-6 週症狀明顯改善。山中哲司⁽¹³⁾研究報告中也證實用漢方黃連解毒湯治療 restless legs syndrome (腿多動綜合症)。

2. 腦血管障礙後遺症的應用

日本東北大學醫學神經內科⁽¹⁴⁾，用黃連解毒湯一日三次，每次 2.5g 治療腦血管障礙後遺症，有明顯效果，有效率達到 70%。

3. 對腦缺血、腦血流的影響

根據長澤治夫等報導⁽¹⁴⁾，黃連解毒湯 (150mg/kg) 對大鼠實驗性慢性腦缺血有增加缺血區邊緣腦組織血流量的作用，從而減少缺血區域。本方對大鼠的整個腦部血流量也均有所增加，而與記憶有密切關係的海馬部位尤為明顯。

4. 對中樞神經系統的作用

根據張毅⁽¹⁵⁾的藥理學研究，跳台實驗證明，黃連解毒湯 20,10g/kg 對東莨菪鹼所致小鼠記憶障礙有顯著改善作用。根據張新農⁽¹⁶⁾於本方 (黃連、黃芩、黃柏、梔子各 9 克) 每日一劑用水煎服，少數患者加腦復康、複合維生素 B。治療 3 個月，結果症狀均有改善，運動改善率為 66%，感覺障礙 55%，感情障礙 73%，睡眠障礙 88%，憂鬱

症 72%。

根據徐靜華、于慶海⁽¹⁷⁾研究，採用避暗法和水迷宮法研究了黃連解毒湯提取物對實驗性腦缺血小鼠的作用。結果表明，黃連解毒湯提取物 0.5 g/kg、1.0 g/kg 能顯著減少腦缺血小鼠避暗錯誤次數，並延長其鑽洞潛伏期；提取物 0.5 g/kg、1.0 g/kg、2.0 g/kg 均能顯著增加腦缺血小鼠在水迷宮中的正確次數；且對腦缺血小鼠腦內丙二醛的生成有顯著抑制作用。

5.對小鼠低氧性腦障礙有顯著保護作用

根據于慶海等⁽¹⁸⁾的研究，用黃連解毒湯 20g/kg 連續 3d iv 給藥，每日一次，可使 KCN 中毒小鼠生存時間顯著延長，並使 5-10% 的小鼠存活。

6.皮膚科的應用

根據中村謙介⁽¹⁹⁾用黃連解毒湯提取物 5g 治療溼疹，療效顯著。余克勇⁽²⁰⁾用黃連解毒湯家味治療膿皰疹 50 例。50 例痊癒。

根據堀口裕治⁽²¹⁾的研究，黃連解毒湯用於治療頑固性溼疹皮炎的總有效率為 84%，其中 65% 療效較滿意，唯缺少隨機對照，部分病例服藥後有胃不適感和影響食慾的副作用。

7.降壓作用

根據荒川和男⁽²²⁾研究，以一種熱刺激加用甲酮造成的 MH 高血壓大鼠，本方（21-105mg/g 體重）口服有效，認為本方對“熱”有獨特效果。據孫若琳、黃文軒、周本宏之研究⁽²³⁾，黃連解毒湯有顯著降壓作用。其提取物（70mg/kg 體重）給大鼠靜脈注射，呈現一週性的血壓下降且伴隨著心律的增加。從作用機理方面研究，本方不影響 NE、血管加壓素的效果。

8.鎮痛抗炎作用

根據吳錦梅，秦秀蘭等⁽²⁴⁾的實驗結果發現，黃連解毒湯於低劑量 0.58g/kg，高劑量 2.32g/kg，對小鼠分別灌胃給藥。發現高劑量組

有鎮痛和抗炎作用，其抗炎作用與本方減少毛細管的通透性有關。

9. 抑制脂質過氧化作用

根據郭月英等⁽¹⁸⁾的實驗結果發現，黃連解毒湯 10g/kg 可顯著抑制發熱所致大鼠心、肝、腦組織的脂質過氧化；對 KCN 所致小鼠腦組織過氧化脂質升高有抑制作用。

10. 對細胞因子的影響

根據鄭棗圓、劉倩嫻⁽²⁵⁻²⁶⁾的實驗，以 D-氨基半乳糖動物模型，黃連解毒湯在 3.34g/ml 1.67 g/ml 時可有效降低 TNF- α 水平。在 3.34 g/ml 可降低 IL-6 水平。採用注射 D-氨基半乳糖和脂多糖小鼠造成內毒素類炎症模型，用放射免疫法檢測觀察。結果表明黃連解毒湯在 2.5 kg/L、1.25 kg/L 劑量時可有效提高 IL-2 水平。

根據王利津等⁽²⁷⁾的實驗，採用小鼠背部氣囊內注射角叉菜膠的方法誘導急性氣囊滑膜炎；脂多糖腹腔注射內毒素血症模型；Griess 法檢測上清液中 NO₂⁻的濃度；胸腺細胞增值測定 IL-1 的活性。結果顯示黃連解毒湯可以抑制 IL-1、NO、PGE₂ 等炎症因子有關。

11. 黃連解毒湯交叉配伍對氧自由基清除作用的研究

根據謝云峰⁽²⁸⁾的研究，用化學發光法研究黃連解毒湯交叉配伍對 H₂O₂ 及鹼性鄰苯三酚體系產生的 O₂⁻清除作用，H₂O₂ 及 O₂⁻均是體內主要活性氧自由基，可以引發生物膜多不飽和脂脂肪酸發生脂質過氧化。活性氧自由基的毒性反應被認為與炎症、自身免疫即衰老等疾病的成因有關。結果顯示黃連解毒湯及交叉配伍提取液對 H₂O₂ 及 O₂⁻均有清除作用，且黃連解毒湯全方與單味藥及交叉配伍相比較，其清除率最強。

12. 對胃腸道的影響

根據高頻應樹等⁽²⁹⁾的實驗證明黃連解毒湯以 25-100mg/kg 時，對因 Aspirin 所致的胃電位差低下成明顯抑制，與劑量成正比。據鄭有順⁽³⁰⁾研究，用黃連解毒湯 2.32g/kg 對大黃冷浸液引起的小鼠腹瀉

及新斯的明引起的小腸運動機能亢進有明顯的抑制作用；能抑制正常兔腸管的自發運動，並對乙醯膽鹼及氯化鋇引起的兔腸管有明顯的解痙作用。

13.解熱作用

根據瀋陽藥科大學郭月英⁽¹⁸⁾的研究，黃連解毒湯 20,10g/kg 灌胃給藥，對大鼠皮下注射 15%啤酒酵母混懸液引起的體溫升高有降溫作用。

第三節 黃連解毒湯指標成分的理化特性

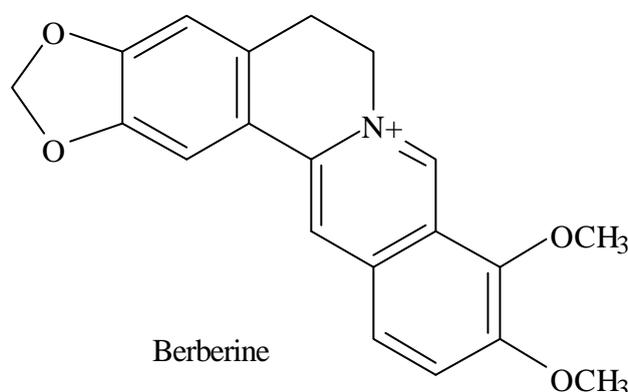
1. 小蘗鹼 Berberine 的理化特性⁽³¹⁾

A. 化學名

5,6-dihydro-9,10-dimethoxy-Benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]
quinolizinium or

7,8,13,13a-tetrahydro-9-10-dimethox-2,3- (methenedioxy)berbinium

B. 結構式



C. 分子式及分子量

$[C_{20}H_{18}NO_4]^+$: mol. wt.=336.37

D. 物理、化學性質

羟基化合物為黃色針狀結晶，熔點 145 。氯化物的二水合物為黃色結晶，微溶於冷水，易溶於沸水，幾乎不溶於冷乙醇、氯仿和乙醚。UV max (Methanol) nm : 225、270、331。小蘗鹼溶於乙醇、甲醇、乙醚、丙酮、乙酸乙酯、熱的冰醋酸，微溶於氯仿、硝基苯，

幾乎不溶於水。溶於稀氫氧化鈉溶液呈綠棕色，溶於濃硫酸呈黃色並顯綠色螢光。

E. 藥理作用

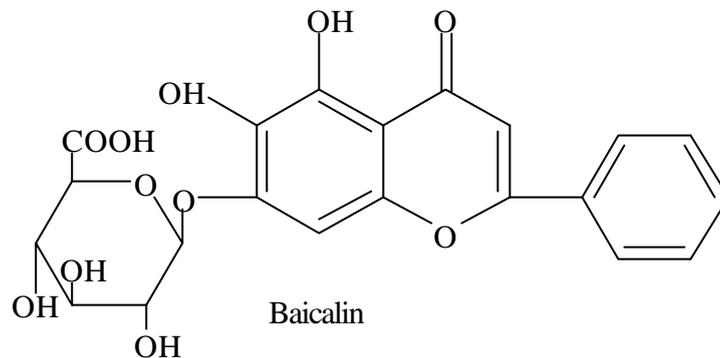
具抗菌、降壓、利膽、降血脂及對子宮、膀胱、支氣管、腸胃道有興奮作用。

2. 黃芩 Baicalin 的理化特性⁽³²⁾ :

A. 化學名

-D- Gluco- pyranosiduronic acid , 5,6- dihydroxy – 4 –oxy –2–phenyl
-4h-1-benzopyran-7-yl

B. 結構式



C. 分子式及分子量

$C_{21}H_{18}O_{11}$: mol. wt. = 446.35

D. 物理、化學性質

黃色結晶，熔點 223 ；淡黃色細針晶（甲醇），熔點 223-225 。
UV max (Methanol) nm : 244、278、315，黃芩 幾不溶於水，
難溶於乙醇、丙酮，可溶於熱乙酸。溶於鹼及氨水呈黃色。

E. 藥理作用

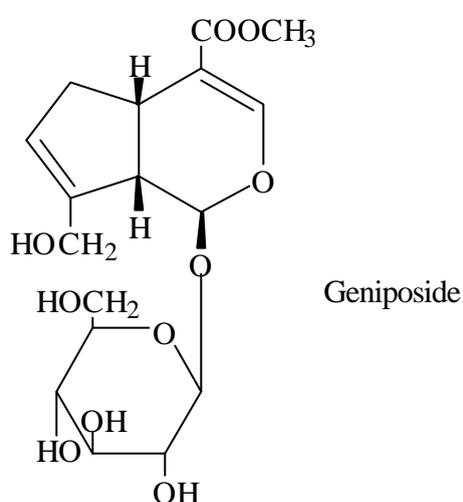
具抗炎、抗菌、利尿、利膽、解熱、降壓、鎮靜及抗過敏等反應。

3. 梔子 Geniposide 的理化特性⁽³³⁾ :

A. 化學名

Cyclopenta[c]pyran-4-carboxylic acid, 1-(β -D- glucopyranosyloxy)-1,4a,5,7a-tetrahydro-7-(hydroxymethyl)-, methyl ester, [1S-(1, 4a, 7a)]-

B. 結構式



C. 分子式及分子量

$C_{17}H_{24}O_{10}$: mol. wt. = 388.36

D. 物理、化學性質

熔點 163-164 °。

E. 藥理作用⁽³⁴⁾

具利膽、鎮痛、導瀉等作用，並且在胃腸道抗乙酰膽鹼及抗組織胺、促胰腺分泌的功能。

第四節 黃連解毒湯之指標成分定量法

中藥材及其製劑中所含的小檗鹼、黃芩 及梔子 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。

目前文獻報告中，尚未有 HPLC 分析法同時定量黃連解毒湯中之小檗鹼、黃芩 及梔子 等三種標準品。且尚未有同時定量黃連解毒湯之藥材中小檗鹼、黃芩 及梔子 含量與血漿檢品中小檗鹼、黃芩 及梔子 之 HPLC 定量法的報告。

因此，為了進行小檗鹼、黃芩 及梔子 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，適合小檗鹼、黃芩 及梔子 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 Berberine 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	血漿檢品前處理	移動相 (v/v)	檢測波長(nm)	流速 (ml/min.)
張伯崇等 (35)	YQG C ₁₈	-	0.2mol/L 磷酸二氫 鉀水溶液： Acetonitrile = 50 : 50	254	-
Chen CM. Chang HC. (36)	Octyl column	使用 Acetonitrile 使蛋白沉 澱	63% Acetonitrile in 0.1% H ₃ PO ₄ pH=6.0	267	-
Liebich H.M. (37)	LiChrospher 100 C ₁₈	-	Methanol:Water (60:40, v/v)	254	1.5
Lin SJ. Tseng HH (38)	Cosmosil 5 C ₁₈ -MS reversed-phase column and Cosmosil 5 C ₁₈ -AR guard column	-	0.03%(v/v) H ₃ PO ₄ -Acetonitrile with gradient elution	254	1
張承忠 (39)	無定型硅膠 (5×250 mm)柱效 塔板數 2700/m	-	乙酸乙酯-甲酸- 無水乙醇(15:3:2)	254	2
呂琳 (40)	Hydroxyapatitel 126044 色譜柱	-	1.5%乙醇-1.5%丙 -Acetonitrile(5:5:90)	280	1
劉偉德 (41)	Merck 511073, Lichrospher 100 RP-18, 250-4 mm endcapped	使用 Acetonitrile 使蛋白沉 澱	0.2% Phosphoric acid pH=5.0-Acetonitrile with gradient elution	275	1

賴錦益 ⁽⁴²⁾	Merck 50995, Lchrospher 100 RP-18, 250-4 mm endcapped	使用 Acetonitrile 使蛋白沉 澱	0.2% Phosphoric acid-0.2% TriethylaminepH=3 : Acetonitrile/Methanol (3/2) with gradient elution	275	1
---------------------	--	---------------------------------	--	-----	---

Table 2 Baicalin 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	血漿檢品 前處理	移動相 (v/v)	檢測波 長(nm)	流速 (ml/min.)
Lin SJ. Tseng HH (38)	Cosmosil 5 C ₁₈ -MS reversed-phase column and Cosmosil 5 C ₁₈ -AR guard column	-	0.03%(v/v) H ₃ PO ₄ -Acetonitrile with gradient elution	254	1
邱華榮 ⁽⁴³⁾	十八烷基硅烷鍵合硅 膠	-	甲醇-水-磷酸 (47:53:0.2)	280	-
袁俊賢 ⁽⁴⁴⁾	ODS(6mm×150mm)	-	四氫鈦喃-二惡烷 -甲醇-正丙醇-醋 酸-5%磷酸-水 (145:125:50:20: 20:2:638)	278	1.5
郭平 ⁽⁴⁵⁾	Shimpack CLC -ODS(150mm×6mm)	-	甲醇-0.2mol/L 磷 酸二氫鈉(45:55)	275	1
張振清 ⁽⁴⁶⁾	ODS(15×0.46 cm)	-	甲醇-3% 醋酸 (37:63)	279	1
楊淑英 ⁽⁴⁷⁾	C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	甲醇-水-磷酸 (47:53:0.2)	280	1
閻平 ⁽⁴⁸⁾	YWG-C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	水-甲醇-冰醋酸 (55:45:1)	274	0.8
張新建 ⁽⁴⁹⁾	Shin-pack CLC-ODS(5×200mm)	-	甲醇-1% 醋酸-水 (48:5:47)	273	0.5
王永林 ⁽⁵⁰⁾	Spherisorb C ₁₈ (4.6×250 cm)	-	甲醇-4g/L 磷酸 (50:50)	278	0.8
劉華鋼 ⁽⁵¹⁾	Shimpack CLC -ODS(6×15cm)	-	甲醇-水-磷酸-三 乙酸(60:40:0.2:2 滴)	280	1
沈嘉 ⁽⁵²⁾	Shimpack CLC -ODS(6×15cm)	-	甲醇-水-磷酸 (47:53:0.2)	280	1

姚仲青 ⁽⁵³⁾	Spherisorb C ₁₈ (4.6×300 mm)	-	甲醇-水-磷酸 (55:45:0.2)	280	0.7
徐鳳琴 ⁽⁵⁴⁾	YWG- C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	甲醇-水-磷酸 (47:53:0.2)	280	1
徐凱健 ⁽⁵⁵⁾	Shim-Pack CLC-ODS(6×15 cm)	-	甲醇-水-冰醋酸 (49:50:1)	274	0.5
劉偉德 ⁽⁴¹⁾	Merck 511073, Lichrospher 100 RP-18, 250-4 mm endcapped	使用乙 使蛋白沉 澱	0.2% Phosphoric acid pH=5.0-Acetonitrile with gradient elution	275	1
賴錦益 ⁽⁴²⁾	Merck 50995, Lchrospher 100 RP-18, 250-4 mm endcapped	使用乙 使蛋白沉 澱	0.2% Phosphoric acid-0.2% Triethylamine pH=3 : Acetonitrile/Methanol (3/2) with gradient elution	275	1

Table 3 Geniposide 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	血漿檢品 前處理	移動相 (v/v)	檢測波 長(nm)	流速 (ml/min.)
Hayakawa et. ⁽⁵⁶⁾	Lichrosorb RP-18	-	Acetonitrile:Water(15:85, v/v)	238	0.6
Miyagoshi et. ⁽⁵⁷⁾	ODS-Hypersil C-18	-	Acetonitrile:Tetrahydrofuran :Water(8:2:90, v/v)	237	0.6
Fujikawa et. ⁽⁵⁸⁾	YMC-ODS A-312	-	Methanol:Water(43:57, v/v)	240	1
Oshima T. et. ⁽⁵⁹⁾	Stainless-steel column	-	Water:Methanol:Phosphoric acid (870:130:1)	238	1
劉燕 ⁽⁶⁰⁾	Nucleosil C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	0.05mol/L Na ₂ HPO ₄ - Acetonitrile(91:9 , pH6)	240	1
沈嘉 ⁽⁶¹⁾	Kromasil C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	甲醇-水(26:74)	242	1
王鋼力 ⁽⁶²⁾	Nucleosil- C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	Acetonitrile : Water : Phosphoric acid(6:94:0.2)	240	1
楊瑞琪 ⁽⁶³⁾	YWG- C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	Acetonitrile-磷酸二氫鈉 (12:88)	240	1
戴廣訓 ⁽⁶⁴⁾	C ₁₈ (4.6×250 mm)	-	甲醇-5mmol/L 檸檬酸水 溶液-異丙醇(20:80:2)	254	2
趙淑杰 ⁽⁶⁵⁾	Nucleosil C ₁₈ (4.6×254 mm)ODS	-	Water-Acetonitrile-醋酸 (86:14:0.01)	238	0.8
戚向陽 ⁽⁶⁶⁾	YWG-C-18	-	甲醇 : 水 : 冰乙酸 (19:81:1.5)	240	1
劉明嫻 ⁽⁶⁷⁾	Cosmosil reverse phase C-18	加 10% HClO ₄ 將 蛋白沉澱	Acetonitrile : Water : 10% Phosphoric acid=14 : 86 : 0.03(v/v)以 triethylamine 調成 pH=4-4.5	238	-

第五節 黃連解毒湯指標成分的藥物動力學相關研究

1. 小蘗鹼的藥物動力學研究:

據陳繼明等人實驗⁽⁶⁸⁾靜脈注射(2 mg/Kg)於家兔後, $t_{1/2(\alpha)}$ =2.39 hr., $t_{1/2(\beta)}$ =5.28 hr., $CL=1.62$ (1/hr), 顯示小蘗鹼之藥物動力學為二室模式, 且吸收快速。據陳瑞龍等人實驗⁽⁶⁹⁾以硫酸小蘗鹼溶液劑在家兔體內靜脈注射量 5 mg/kg 或口服 15 mg/kg 後, 由血中濃度經時變化結果顯示, 口服的絕對生體可用率偏低。

2. 黃芩 的藥物動力學研究:

張志榮等人⁽⁷⁰⁾的實驗, 測定口服銀黃沖劑 (baicalin 劑量為 40 mg/kg) 予家兔後, $t_{1/2} = 2.39$ hr., $t_{1/2\beta} = 314.5$ hr. 顯示 baicalin 在兔體內符合二室藥動模式。據毛鳳斐等人^(71, 72)實驗, 對自願者以靜脈注射 40 mg/kg baicalin 之後, 其半衰期 ($t_{1/2}$) 為 3.027 hr., 經肌肉注射 40 mg/kg 及口服 2000 mg/kg 後, $t_{1/2}$ 分別為 0.615 hr. 及 18.88 hr.; 生體可用率 (F) 分別為 89.27% 及 36.40%; 得知 baicalin 的“首度代謝效應”很高代謝率大。顏耀東等人⁽⁷³⁾發現, baicalin 在人體及動物血管外給藥實驗均證實其生體可用率很低, 這可能與 baicalin 水溶性小、吸收差有關, 可利用藥劑學手段來增加 baicalin 之水溶性, 提高生體可用率。

3. 梔子 的藥物動力學研究:

據劉明嫻、陳介甫⁽⁶⁷⁾的研究報告, 以 Geniposide 靜脈注射(I.V.) 10, 50, 100 mg/kg 於家兔後, $t_{1/2}$ 分別為 0.63 hr., 0.64 hr., 0.74 hr.; 口服給藥 geniposide (100 mg/kg) 之後, 口服絕對生體可用率為 7.4%。

第六節 研究動機與目的

1. 研究動機

本研究是以黃連解毒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小檗鹼 (Berberine)、黃芩 (Baicalin) 及梔子 (Geniposide) 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，希望對黃連解毒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。如果能找出一次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.建立黃連解毒湯指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 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，可測定黃連解毒湯製劑及血漿檢品中小蘗鹼、黃芩 及梔子 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.黃連解毒湯之藥物動力學研究

探討黃連解毒湯在家兔經由耳靜脈靜脈注射後，分析指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 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，並探討黃連解毒湯在家兔體內之過程。

C.黃連解毒湯之生體可用率研究

為瞭解三個指標成分小蘗鹼、黃芩 及梔子 之生體可用率相關資訊，經由靜脈注射黃連解毒湯注射液及口服給予黃連解毒湯口服液後，分析而得到之藥物動力學參數，進一步瞭解黃連解毒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。