

中國醫藥學院 中國藥學研究所 藥學碩士論文

組別：藥局組

編號：ICPS-241

指 導 教 授：徐素蘭 博士

共 同 指 導 教 授：李珮端 博士

論 文 題 目

槲皮素與桑色素於大白鼠之動力學  
及其對地高辛動力學之影響

Pharmacokinetics of Quercetin, Morin and Their Effects on  
Digoxin Pharmacokinetics

研究生 何泓璟



中國醫藥學院中國藥學研究所

中華民國九十年六月八日

# 目錄

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 目錄 .....                         | I    |
| 附表目錄 .....                       | III  |
| 附圖目錄 .....                       | VIII |
| 中文摘要 .....                       | XI   |
| 英文摘要 .....                       | XIII |
| 第一章 緒言 .....                     | 1    |
| 第二章 總論 .....                     | 4    |
| 第一節 槲皮素與桑色素之結構與理化性質 .....        | 4    |
| 第二節 槲皮素與桑色素之藥理作用 .....           | 5    |
| 第三節 地高辛之特性 .....                 | 8    |
| 第四節 P-glycoprotein 特性 .....      | 11   |
| 第五節 槐花之文獻考察 .....                | 12   |
| 第三章 實驗部份 .....                   | 15   |
| 第一節 實驗材料及儀器 .....                | 15   |
| 第二節 實驗方法 .....                   | 23   |
| 1. 槲皮素及桑色素在大白鼠體內之動力學 .....       | 23   |
| 2. 槲皮素及桑色素在大白鼠體內對地高辛動力學之影響 ..... | 29   |

|  |     |
|--|-----|
| 3. 槲皮素對 P-glycoprotein 功能之影響 .....             | 31  |
| 4. 槐花水煎劑中芸香 之含量分析 .....                        | 33  |
| 5. 兔子口服槐花水煎劑之藥物動力學 .....                       | 36  |
| 第四章 結果與討論 .....                                | 40  |
| 第一節 槲皮素及桑色素在大白鼠體內之動力學 .....                    | 40  |
| 1. 血清中槲皮素、桑色素結合態代謝物之水解 .....                   | 40  |
| 2. 血清中槲皮素、桑色素及其結合態代謝物之定量 .....                 | 40  |
| 3. 槲皮素、桑色素於大白鼠體內之動力學 .....                     | 42  |
| 第二節 槲皮素及桑色素在大白鼠體內對地高辛動力學之影響 .....              | 63  |
| 1. 槲皮素在大白鼠體內對地高辛動力學之影響 .....                   | 63  |
| 2. 桑色素在大白鼠體內對地高辛動力學之影響 .....                   | 65  |
| 第三節 槲皮素對 P-glycoprotein 活性之影響 .....            | 86  |
| 第四節 槐花水煎劑中芸香 之含量分析 .....                       | 91  |
| 第五節 兔子口服槐花水煎劑之藥物動力學 .....                      | 94  |
| 參考文獻 .....                                     | 98  |
| 附錄 - 非室體模式( Noncompartment model )之動力學參數 ..... | 107 |

## 附表目錄

|   |    |
|---|----|
| <b>Table. 1-1</b> Intra-run and inter-run analytical precision and accuracy of quercetin. ....  | 47 |
| <b>Table. 1-2</b> Recovery (%) of quercetin from rat serum. ....  | 47 |
| <b>Table. 1-3</b> The concentrations of quercetin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 50 mg/kg (165 $\mu$ mol/kg) quercetin to five rats. ....                           | 48 |
| <b>Table. 1-4</b> The concentrations of quercetin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 100 mg/kg (331 $\mu$ mol/kg) quercetin to six rats. ....                           | 48 |
| <b>Table. 1-5</b> Individual pharmacokinetic parameters of quercetin conjugates in serum after oral administration of 50 mg/kg (165 $\mu$ mol/kg) quercetin to five rats. ....                    | 49 |
| <b>Table. 1-6</b> Individual pharmacokinetic parameters of quercetin conjugates in serum after oral administration of 100 mg/kg (331 $\mu$ mol/kg) quercetin to six rats. ....                    | 49 |
| <b>Table. 1-7</b> Comparison of pharmacokinetic parameters of quercetin conjugates after oral dosing 50 mg/kg (165 $\mu$ mol/kg; n=5) and 100 mg/kg (331 $\mu$ mol/kg; n=6) quercetin to rats. .. | 49 |
| <b>Table. 1-8</b> Intra-run and inter-run analytical precision and accuracy of morin. ....  | 52 |
| <b>Table. 1-9</b> Recovery (%) of morin from rat serum. ....  | 52 |
| <b>Table. 1-10</b> The concentrations of morin with its conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of morin (25 mg/kg = 83 $\mu$ mol/kg) to six rats. ....                         | 53 |
| <b>Table. 1-11</b> The concentrations of morin ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 25 mg/mL morin to six rats. ....   | 53 |
| <b>Table. 1-12</b> The concentrations of morin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 25 mg/mL morin to six rats. ....  | 54 |
| <b>Table. 1-13</b> The concentrations of morin with its conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of morin (50 mg/kg = 165 $\mu$ mol/kg) to six rats. ....                        | 55 |
| <b>Table. 1-14</b> The concentrations of morin ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 50 mg/kg   |    |

|   |    |
|---|----|
| morin to six rats. ....   | 55 |
| <b>Table. 1-15</b> The concentrations of morin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 50 mg/kg morin to six rats. ....  | 56 |
| <b>Table. 1-16</b> Individual pharmacokinetic parameters of morin in serum after oral administration of 25 mg/kg morin to six rats. ....  | 57 |
| <b>Table. 1-17</b> Individual pharmacokinetic parameters of morin conjugates in serum after oral administration of 25 mg/kg morin to six rats. ....   | 57 |
| <b>Table. 1-18</b> Individual pharmacokinetic parameters of morin in serum after oral administration of 50 mg/kg morin to six rats. ....  | 58 |
| <b>Table. 1-19</b> Individual pharmacokinetic parameters of morin conjugates in serum after oral administration of 50 mg/kg morin to six rats. ....   | 58 |
| <b>Table. 1-20</b> Comparison of $AUC_{0-t}$ (nmol · min/mL) of between morin and morin conjugates after oral administration of 25 mg/kg (83 $\mu$ mol/kg) morin to six rats. ....  | 59 |
| <b>Table. 1-21</b> Comparison of $AUC_{0-t}$ (nmol · min/mL) between morin and morin conjugates after oral administration of 50 mg/kg (165 $\mu$ mol/kg) morin to six rats. ....  | 59 |
| <b>Table. 1-22</b> Comparison of pharmacokinetic parameters of morin after oral dosing 25 mg/kg (83 $\mu$ mol/kg; n=6) and 50 mg/kg (165 $\mu$ mol/kg; n=6) morin to rats. ....   | 60 |
| <b>Table. 1-23</b> Comparison of pharmacokinetic parameters of morin conjugates after oral dosing 25 mg/kg and 50 mg/kg morin to rats. ....   | 60 |
| <b>Table. 1-24</b> Comparison of the ratios of $AUC_{0-t}$ (nmol · min/mL) of morin conjugates and morin to the total $AUC_{0-t}$ of morin with its conjugates after oral administration of 25 mg/kg and 50 mg/kg morin to rats. .... | 60 |
| <b>Table. 2-1</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to three rats (group A). ....  | 69 |
| <b>Table. 2-2</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg quercetin to three rats (group A). ....  | 69 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Table. 2-3</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to eight rats (group B). . . . .                                   | 69 |
| <b>Table. 2-4</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg quercetin to eight rats (group B). . . . .                 | 69 |
| <b>Table. 2-5</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to nine rats. . . . .  | 70 |
| <b>Table. 2-6</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 100 mg/kg quercetin to nine rats. . . . .                           | 70 |
| <b>Table. 2-7</b> Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg quercetin (group A ; n=3). . . . . | 71 |
| <b>Table. 2-8</b> Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg quercetin (group B ; n=8). . . . . | 72 |
| <b>Table. 2-9</b> Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 100 mg/kg quercetin. (n=9). . . . .         | 73 |
| <b>Table. 2-10</b> Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin with 50 mg/kg (Q50 ; n=8) and 100 mg/kg (Q100 ; n=9) quercetin. . . . .    | 73 |
| <b>Table. 2-11</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to four rats ( group A). . . . .                                  | 77 |
| <b>Table. 2-12</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg morin to four rats ( group A). . . . .                    | 77 |
| <b>Table. 2-13</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to four rats ( group B). . . . .                                  | 78 |
| <b>Table. 2-14</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg morin to four rats ( group B). . . . .                    | 78 |
| <b>Table. 2-15</b> Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to eight rats. . . . .  | 79 |

|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| <b>Table. 2-16</b> | Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 100 mg/kg morin to eight rats. ....                             | 79 |
| <b>Table. 2-17</b> | Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg of morin (group A ; n=4). .... | 80 |
| <b>Table. 2-18</b> | Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg of morin (group B ; n=5). .... | 81 |
| <b>Table. 2-19</b> | Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 100 mg/kg morin . (n=8) . ....          | 82 |
| <b>Table. 2-20</b> | Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin with 50 mg/kg (M50 ; n=5) and 100 mg/kg (M100 ; n=8) of morin. ....     | 82 |
| <b>Table. 3-1</b>  | Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted jejunum (control group, n=3). ....                                   | 87 |
| <b>Table. 3-2</b>  | Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted ileum (control group, n=3). ....                                     | 87 |
| <b>Table. 3-3</b>  | Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted jejunum in the presence of 200 $\mu$ M quercetin (n=3). ....         | 88 |
| <b>Table. 3-4</b>  | Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted ileum in the presence of 200 $\mu$ M quercetin (n=3). ....           | 88 |
| <b>Table. 3-5</b>  | Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted jejunum in the presence of 400 $\mu$ M quercetin (n=3). ....         | 89 |
| <b>Table. 3-6</b>  | Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted ileum in the presence of 400 $\mu$ M quercetin (n=3). ....           | 89 |
| <b>Table. 4-1</b>  | Intra-run and inter-run analytical precision and accuracy of rutin. ....  | 93 |
| <b>Table. 4-2</b>  | Recovery (%) of rutin from water decoction of huaihua. ....   | 93 |
| <b>Table. 5-1</b>  | Quercetin glucuronide/sulfate concentrations (nmole/mL) in serum after oral administration of 30 mL huaihua decoction to seven rabbits. ....                | 96 |

**Table. 5-2** Individual pharmacokinetic parameters of quercetin after an oral dose of 30 mL huaihua decoction. ....96



## 附圖目錄

- Fig. 1-1** Chromatograms of quercetin (Q) and 6,7-dimethylcoumarin (internal standard ; IS) in rat serum: ( a ) blank serum ; ( b ) spiked in blank serum , Q: 8.3 nmol/mL ; ( c ) after oral administration of 50 mg/kg quercetin , Q: 3.1 nmol/mL. ....46
- Fig. 1-2** ( a ) Mean (  $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of quercetin conjugates in rats after oral administration of 50 mg/kg ( ● ; n=5) and 100 mg/kg ( ○ ; n=6) of quercetin to rats , respectively and ( b ) the semi-log diagram of ( a ). ....50
- Fig. 1-3** Chromatograms of morin (M) and ethyl paraben (internal standard; I.S.) in rat serum: ( a ) blank serum ; ( b ) spiked in blank serum , M: 167.0 nmol/mL ; ( c ) after oral administration of 25 mg/kg morin , M: 27.5 nmol/mL.....51
- Fig. 1-4** ( a ) Mean (  $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin ( ○ ) and its conjugates ( ● ) in six rats after oral administration of 25 mg/kg morin and ( b ) the semi-log diagram of ( a ). ....61
- Fig. 1-5** ( a ) Mean (  $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin ( ○ ) and its conjugates ( ● ) in six rats after oral administration of 25 mg/kg morin and ( b ) the semi-log diagram of ( a ). ....61
- Fig. 1-6** ( a ) Mean (  $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin conjugates in rats after oral dosing 25 mg/kg ( ● ; n=6) and 50 mg/kg ( ○ ; n=6) of morin to rats, respectively and ( b ) the semi-log diagram of ( a ). ....62
- Fig. 1-7** ( a ) Mean (  $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin in rats after oral dosing 25 mg/kg ( ● ; n=6) and 50 mg/kg ( ○ ; n=6) of morin to rats, respectively and ( b ) the semi-log diagram of ( a ). ....62
- Fig. 2-1** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 50 mg/kg quercetin ( ) to (1) rat e; (2) rat f; (3) rat g; (4)

three rats of group A ( Mean  $\pm$  S.E). . . . .75

**Fig. 2-2** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 50 mg/kg quercetin ( ) to (1) rat a ; (2) rat b ; (3) rat c ; (4) rat d ; (5) rat h ; (6) rat i ; (7) rat j ; (8) rat k ; (9) eight rats of group B ( Mean  $\pm$  S.E). . . . .76

**Fig. 2-3** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 100 mg/kg quercetin ( ) to (1) rat A; (2) rat B; (3) rat C; (4) rat D; (5) rat E; (6) rat F; (7) rat G; (8) rat H; (9) rat I; (10) nine rats ( Mean  $\pm$  S.E). . . . .77

**Fig. 2-4** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 50 mg/kg morin ( ) to (1) rat a ; (2) rat b ; (3) rat d ; (4) rat g ; (5) four rats of group A ( Mean  $\pm$  S.E). . . . .83

**Fig. 2-5** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 50 mg/kg morin ( ) to (1) rat C; (2) rat E; (3) rat F; (4) rat H; (5) rat I; (6) five rats of group B ( Mean  $\pm$  S.E). . . . .84

**Fig. 2-6** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 50 mg/kg morin ( ) to (1) rat A; (2) rat B; (3) rat C; (4) rat D; (5) rat E; (6) rat F; (7) rat G; (8) rat H; (9) eight rats ( Mean  $\pm$  S.E). . . . .85

**Fig. 3-1** Mean ( $\pm$  S.E.) transport of rhodamine 123 (ng/mL) across jejunum in the absence ( ) or presence of 200  $\mu$ M ( ) and 400  $\mu$ M ( ) quercetin (n=3). . . . .90

**Fig. 3-2** Mean ( $\pm$  S.E.) transport of rhodamine 123 (ng/mL) across ileum in the absence ( ) or presence of 200  $\mu$ M ( ) and 400  $\mu$ M ( ) quercetin (n=3). . . . .90

**Fig. 4-1** Chromatograms of rutin (R) and 6,7-dimethoxycoumarin (internal standard; IS): ( a ) spiked in methanol , R: 25.0  $\mu$ g/mL and ( b ) in huaihua decoction , R: 26.1 $\mu$ g/mL. . . . .92

**Fig. 5-1** Chromatograms of quercetin (Q) and 6,7-dimethoxycoumarin (internal standard; IS) in rabbit serum: ( a ) blank serum ; ( b ) spiked in blank serum , Q: 4.2 nmol/mL ( c ) after oral

administration of huaihua decoction , Q: 0.6 nmol/mL. ....95

**Fig. 5-2** ( a ) Mean ( $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of quercetin conjugates after oral administration of huaihua decoction to seven rabbits and ( b ) the semi-log diagram of ( a ). .....97

# 槲皮素與桑色素於大白鼠之動力學及其對地高辛 動力學之影響

中國醫藥學院 中國藥學研究所

何泓璟

## 中文摘要

槲皮素與桑色素同屬 flavonol 元，兩者互為結構異構物，皆具有許多優越的藥理活性。因此本研究以大白鼠來比較槲皮素與桑色素口服給藥後之動力學，探討其吸收與代謝之差異。此外，各以兩種劑量探討兩者劑量之依存性。血清中槲皮素或桑色素之代謝物以  $\beta$ -glucuronidase/sulfatase 在無氧及添加維生素 C 之條件下，於 37℃ 水解 4 小時，再以 HPLC 定量。本研究建立的 HPLC 方法為一敏感度高且簡單方便的分析方法。

槲皮素在 50 mg/kg 及 100 mg/kg 兩劑量口服後，血中原型藥極微，槲皮素之吸收不佳，且大白鼠間之個體差異明顯。

桑色素以 25 mg/kg 及 50 mg/kg 兩劑量口服後，高劑量的原型桑色

素平均血峰濃度( $C_{max}$ )及平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )，約為低劑量的二十六倍及三十六倍。桑色素結合態之代謝物的平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )相差僅達 3 倍，而且口服後三十分鐘內之平均血藥面積( $AUC_{0-30}$ )，並無明顯差異。此結果顯示較高劑量下，代謝 有飽和的現象，因此桑色素在大白鼠體內之行為是非線性動力學。

地高辛為一強心配醣體，治療指數極低。於大白鼠體中，地高辛同為 CYP3A4 與 P-glycoprotein (Pgp)的受質。為了評估槲皮素、桑色素對地高辛動力學之影響，本實驗採交叉設計，一次單服地高辛，另一次併服 50 mg/kg 和 100 mg/kg 的槲皮素或桑色素。血清中地高辛濃度利用螢光偏極免疫法定量。除了有些大白鼠於低劑量併服時，地高辛的血藥面積( $AUC_{0-t}$ )呈現增加外，於併服槲皮素或桑色素後，地高辛的血藥面積( $AUC_{0-t}$ )皆呈現顯著降低。因此，地高辛與槲皮素、桑色素或含有此些成分之食物併服時，為了用藥安全及療效之考量，地高辛的血中濃度須要小心監測，以供劑量調整之參考。

# Pharmacokinetics of Quercetin, Morin and Their Effects on Digoxin

## Pharmacokinetics

by

Hong-Jing Ho

Institute of Chinese Pharmaceutical Science

China Medical College

### Abstract

Quercetin and morin are isomeric bioactive flavonoids possessing many beneficial pharmacological activities. The pharmacokinetics of quercetin and morin were investigated and compared in rats. The dose dependency was studied by using two dosages for both quercetin and morin, respectively. The serum were hydrolyzed anaerobically by incubation with  $\beta$ -glucuronidase/sulfatase at 37 °C in the presence of ascorbic acid to release quercetin or morin from their glucuronides. A simple, sensitive, and accurate HPLC method was developed for determination of quercetin or morin in serum.

After oral dosing 50 mg/kg and 100 mg/kg quercetin, substantially no free form quercetin was detected. The presence of quercetin glucuronides indicated poor absorption and significant inter-individual variation.

After oral dosing 25 mg/kg and 50 mg/kg morin, the  $C_{max}$  and  $AUC_{0-t}$  of morin were increased by 26 folds and 36 folds, respectively, when the dose was doubled, whereas for morin glucuronides, although the  $AUC_{0-t}$  was increased by 3 folds, the early exposure

AUC<sub>0-30</sub> revealed no significant increase. The results indicated that morin displayed nonlinear pharmacokinetics and suggested the metabolic process had been saturated at higher dose.

Digoxin is a potent cardiac glycoside with narrow therapeutic index. It was reported as substrates of both CYP3A4 and P-glycoprotein (Pgp) in rat. To investigate the effects of quercetin and morin on digoxin pharmacokinetics, rats were orally given digoxin (0.04 mg/kg) alone and coadministered with 50 mg/kg and 100 mg/kg quercetin or morin in crossover designs. Serum digoxin concentrations were determined by FPIA method. The AUC<sub>0-t</sub> of digoxin were significantly decreased after various coadministrations except in some rats whose AUC<sub>0-t</sub> significant decrease after coadministration with low dose of quercetin or morin. Therefore, when quercetin, morin or food containing them was coadministered with digoxin, for the sake of safety and efficacy, the serum digoxin concentration should be carefully monitored.

# 第一章 緒言

黃酮類屬於多酚類化合物，是由植物所合成的二次代謝物。經動物體內、體外實驗，發現此等化合物具有抗氧自由基、抑制脂質過氧化及抗腫瘤的多種優越之生物活性而受重視<sup>[1]</sup>。槲皮素(Quercetin)為黃酮類化合物中之強力抗氧化劑<sup>[1]</sup>，常以配糖體的形式存在於多種植物的花、葉和果實部分，如銀杏葉、槐花<sup>[2-5]</sup>等中草藥，亦存在於日常食用的蔬菜、水果，如：洋蔥、菊萵苣、蘋果、草莓，及飲料類，如：紅茶、紅酒等，可謂無所不在。槲皮素之配糖體口服時由腸道微生物水解成 元形式之槲皮素後，方可通過腸道被吸收<sup>[6]</sup>，而表現活性。研究報告指出，槲皮素可減少冠狀動脈疾病<sup>[2, 6-10]</sup>、抑制腫瘤增生<sup>[11-15]</sup>、抗過敏<sup>[16,17]</sup>、抗發炎<sup>[16,17]</sup>等作用，而且，由於其具抑癌活性，目前已進入第二階段之抗癌臨床試驗<sup>[18]</sup>。桑色素(Morin)亦為活性的黃酮類化合物，存在於中美洲產植物 *Chlorophora tinctoria*<sup>[19]</sup>之木質部及桑樹 *Mori ramuLus* 之枝條中<sup>[20]</sup>。過去的研究指出，桑色素有抗氧化<sup>[21]</sup>、減少冠狀動脈疾病、抑制腫瘤增生<sup>[22]</sup>、促進內皮細胞合成 prostacyclin 及 endothelin<sup>[23]</sup>等活性。

槲皮素與桑色素同屬 flavonol 元，兩者互為結構異構物，僅在 B 環上之 - OH 位置不同<sup>[24-26]</sup>。如此類似結構之化合物，於體內之命運相同與否，令人想一探究竟。文獻中雖有槲皮素之動力學研究<sup>[27]</sup>，但尚無桑色素



動力學之研究報告。因此本研究以大白鼠來比較槲皮素與桑色素口服給藥後之動力學，探討其吸收與代謝之差異。此外，各以兩種劑量探討兩者之劑量依存性。

地高辛(Digoxin)是由三個毛地黃毒糖 ( digitoxose ) 和一個毛地黃元 ( digoxigenin ) 所組成，具有強心作用<sup>[28]</sup>，但其治療指數相當小。因此任何影響地高辛吸收的因素，對臨床治療之結果均甚為重要。digoxin 主要的吸收部位在小腸，主要是經由腎臟分泌 (60 %)，一部分可在肝臟由 CYP3A4 代謝，在人體之半衰期接近 40 小時，於 3~6 天排出體外<sup>[29]</sup>。近幾年有研究指出，除了 CYP3A4 會影響藥物腸內吸收，另一個的重要因素則為腸道的運輸蛋白 P-glycoprotein (Pgp)，它可將藥物如 cyclosporin、FK 506 (tacrolimus)、taxol、diltiazem、dexamethasone、erythromycin 及 protease inhibitors 由腸細胞送回腸腔<sup>[30,31]</sup>。研究也指出地高辛為 Pgp 的受質<sup>[32]</sup>，因此在藥動學上會受到 Pgp modulator 的影響，如：verapamil<sup>[33,34]</sup> (為 Pgp 的抑制劑) 與腎小管細胞上之 Pgp 結合後，使地高辛無法被分泌排除，造成濃度升高而中毒。而 quinidine<sup>[35]</sup> (也為 Pgp 的抑制劑)，不僅抑制了腎小管細胞分泌地高辛，也阻止地高辛在腸道中被排除，使地高辛吸收增加。於大白鼠體中，地高辛也是 CYP3A4 的受質<sup>[36]</sup>。因此，凡為 Pgp 或 CYP3A4 的 modulator，可能會影響地高辛的動力學。

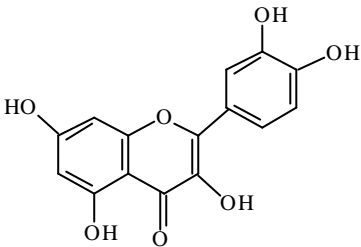
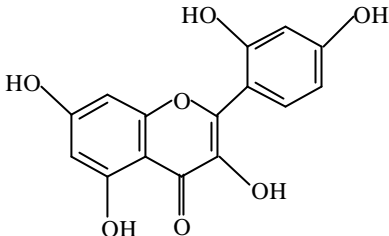
許多為 CYP3A4 所代謝的藥物如：nifedipine<sup>[37]</sup>，felodipine<sup>[38]</sup>，

midazolam<sup>[39]</sup> , cyclosporin<sup>[40]</sup> , terfenadine<sup>[41]</sup> 等都會與葡萄柚汁發生交互作用。槲皮素為葡萄柚汁的成分之一<sup>[42]</sup> , 於體外實驗發現, 槲皮素抑制 CYP3A4 的能力比葡萄柚汁的其他主成分柚皮及其元強<sup>[43]</sup>。不僅如此, 有研究認為槲皮素與桑色素還有影響 Pgp 功能的作用<sup>[44-46]</sup> , 因此, 本研究藉由給予大白鼠口服地高辛及併服槲皮素或桑色素, 比較槲皮素與桑色素分別對地高辛之動力學的影響。並以體外翻腸實驗, 進一步地探討槲皮素與桑色素對 Pgp 功能的影響。

近百年來隨著科技進步及物質文明的發展, 現今人類對於疾病的處理方式, 已漸漸從治療的角度轉變成重視預防疾病的發生和身體的保健。全球由於回歸自然風尚的熱潮, 使中草藥在國際舞台上, 逐步地獲得重視及肯定。為了用藥安全上之顧慮, 對中草藥於體內之吸收、代謝及與西藥間的交互作用, 有必要加以深入了解。因此, 本研究另以主要含有芸香的槐花水煎劑予兔子口服, 探討其於體內之代謝動力學。

## 第二章 總論

### 第一節 槲皮素與桑色素之結構與理化性質

| 學名          | 槲皮素 ( Quercetin ) <sup>[24]</sup>  | 桑色素 ( Morin ) <sup>[25,26]</sup>   |
|-------------|--|--|
| 化學名         | 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-<br>3,5,7-trihydroxy-4H-1-<br>benzopyran-4-one<br>3,3',4',5,7-<br>pentahydroxyflavone  | 2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-<br>3,5,7-trihydroxy-4H-1-<br>benzopyran-4-one<br>2',3,4',5,7-<br>pentahydroxyflavone  |
| 結構式         |    |   |
| 分子式及<br>分子量 | $C_{15}H_{10}O_7$ , M.W. 302.23  | $C_{15}H_{10}O_7$ , M.W. 302.23  |
| 物理及化<br>學性質 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 於 314 被分解。</li> <li>2. UV <math>_{max}(aLc)</math> : 258 , 375 nm。</li> <li>3. 含二分子水的黃色針狀結晶(稀醇)。於 95-97 時成無水化合物，可溶於冰醋酸；於鹼性溶液下呈現黃色。幾乎不溶於水。醇性溶液嘗起來有苦味</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 於 285-290 會分解。</li> <li>2. UV <math>_{max}(aLc)</math> : 258 , 375 nm。</li> <li>3. 1 克溶於 4 升 20 水中，1.06 升沸水中。可溶於酒精，微溶於乙醚，醋酸；於鹼性溶液下呈深黃色，暴露於空氣中轉變成棕色。</li> </ol> |

## 第二節 槲皮素與桑色素之藥理作用

槲皮素與桑色素皆為 flavonol 化合物，兩者互為結構異構物，僅在 B 環上 - OH 基團的位置不同<sup>[24-26]</sup>。藥理作用方面，兩者也具有頗多相似的活性，分述於下：

### 1. 抗氧化作用<sup>[6-10, 21]</sup>

當 LDL 受到自由基氧化之後，會被巨噬細胞吸收，所形成的泡沫細胞及動脈粥狀斑，是造成動脈硬化的危險因子。槲皮素與桑色素可保護 LDL 不被氧化，因此可降低心血管疾病。最近的研究發現，桑色素比維他命 C、trolox 及 mannitol 更能保護人類紅血球細胞、心室肌細胞、靜脈內皮細胞等不被過氧化。

### 2. 抗腫瘤作用

許多體外試驗顯示，在人類某些部位的癌細胞，如：結腸、乳房、卵巢、腸胃道及白血球細胞，槲皮素可使癌細胞的細胞生長週期停在 G<sub>1</sub> 期，而可抑制癌細胞的增生<sup>[11-15]</sup>。另外，桑色素可抑制細胞突變，防止原致癌基因誘導形成腫瘤<sup>[22]</sup>。

### 3. 抗血小板凝集

槲皮素抑制 Ca<sup>2+</sup>-dependent ATPase，減少細胞內鈣離子的利用率，可抑制造成血小板凝集的 cytoskeleton 之活化<sup>[47,48]</sup>。再者，槲皮素可抑制

cyclooxygenase<sup>[49,50]</sup>，進一步降低血小板凝集於血管，以減少血栓的發生率。另外，桑色素則可促進內皮細胞合成 prostacyclin<sup>[23]</sup>。Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) 是冠狀血管之花生四烯酸的主要代謝產物，有抑制血小板凝集和促進血管擴張的作用，此二活性皆可防止心肌缺血。

#### 4. 調節 P-glycoprotein 的作用

Pgp 具有防範外來物侵犯的功能，但也成為口服藥物在吸收的過程中，影響生體可用率及藥物動力學的因素之一。有研究指出，槲皮素及桑色素均具活化 Pgp 之作用<sup>[44,45]</sup>，但另有研究指出，槲皮素具抑制 Pgp 之作用<sup>[46]</sup>

除了以上所述，槲皮素與桑色素尚分別有其特異的藥理作用：

##### (1) 槲皮素：

##### 1. 抗發炎及抗過敏作用<sup>[16,17]</sup>

抑制組織胺由肥大細胞釋出。

##### 2. 抗潰瘍作用<sup>[51,52]</sup>

可促進黏液的分泌與抑制 Lipid peroxidation，減少氧代謝物對胃黏膜之損壞。

##### 3. 抗菌、抗病毒作用<sup>[53]</sup>

##### 4. 止瀉作用<sup>[54]</sup>

由蓖麻油及 PGE<sub>2</sub> 誘發瀉下的小白鼠，給予 50 mg/kg 的槲皮素，可延長物質通過小腸的時間、促進電解質及液體經由腸黏膜的吸收。

(2) 桑色素：

1. 抑制 xanthine oxidase 形成<sup>[19]</sup>

Xanthine oxidase 存在於許多器官的內皮細胞，當這些器官缺血時，就會藉由此產生自由基，而桑色素可抑制 xanthine oxidase 的形成，進而抑制自由基產生。

2. 抑制 phosphatidylinositolphosphate kinase 活性<sup>[22]</sup>

Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>)是二級傳訊系統中的重要物質，在生物體內負責訊號傳導（如生長因子，荷爾蒙及神經傳遞物質）與細胞形成。PIP<sub>2</sub> 必須藉由 phosphatidylinositolphosphate kinase 之催化，而在大白鼠體內與體外腦部試驗中，morin 會抑制此，降低 PIP<sub>2</sub> 的濃度，以調節訊號傳導和細胞形成等作用。

### 第三節 地高辛之特性

#### < 來源 >

地高辛 ( Digoxin ) 之來源為長葉毛地黃 *Digitalis lanata* *Scrophulariaceae* , 是一種強心配糖體。本品為無色或白色結晶 , 由毛地黃毒糖 ( digitoxose ) 與其 元 ( digoxigenin ) 組成<sup>[28]</sup>。

#### < 臨床用途 ><sup>[55,56]</sup>

地高辛之藥理作用主要為增強心肌收縮力、降低 venous congestion 和 pulmonary congestion , 而且又能增加 GFR (glomerular filtration rate) , 故臨床上用在 congestive heart failure。

#### < 藥物動力學 >

1. 吸收：由於地高辛主要吸收部位在小腸，而腸道菌叢會分解 digoxin , 降低其生體可用率，必要時得增加維持劑量。其平均生體可用率為 70 % <sup>[29]</sup> , 口服投藥後 1 ~ 2 小時即發揮作用，3 ~ 6 小時達最高血中濃度<sup>[28]</sup>。
2. 分佈：地高辛蛋白結合率為 25 % , 其分佈體積為 6.3 L/kg<sup>[29]</sup> , 主要分佈於肝臟、胰臟、脾臟、肺臟、脂肪及腎臟。骨骼肌也是地高辛分佈位置之一<sup>[56]</sup>。

3. 代謝：地高辛經由腎臟分泌，與 creatinine 的廓清率相近<sup>[55]</sup>。半衰期接近 40 小時，於 3~6 天排除體外<sup>[29]</sup>。

#### < 給藥劑量及方式 ><sup>[28]</sup>

初劑量為 750  $\mu\text{g}$  ~1.5 mg (P.O.) 500  $\mu\text{g}$  ~1.5 mg (半日, I.V.), 或 500  $\mu\text{g}$  ~ 2 mg (一日, I.M.)。常用口服維持劑量範圍為 125 ~ 500  $\mu\text{g}/\text{day}$ 。有效血藥濃度則為 0.8 ~ 2.0 ng/mL。

#### < 中毒症狀 ><sup>[56,57]</sup>

地高辛中毒症狀分為兩類：

##### 一. Noncardiac signs and symptoms

- a. 胃腸道方面 - anorexia , nausea , vomiting
- b. 神經方面 - fatigue , malaise , delirium , acute psychosis , neuralgic pain
- c. 眼睛方面 - halo vision , green and yellow vision

##### 二. Common cardiac signs and symptoms

主要是心率不整，包括：atrial , A-V nodal 和 ventricular tachycardia 。

中毒通常和血藥濃度有關(> 2 ng/mL)，而此藥治療指數低(0.8 ~ 2.0 ng/mL)，藥物半衰期長，又易蓄積於器官，因此中毒機率頗高。



尤其更常見於電解質不正常，如：hypokalemia、hypomagnesemia、hypercalcemia，體內酸鹼失調，如：diuretic-induced alkalosis，缺氧，腎功能不全，甲狀腺機能不足，及年老病人。另外，與其他藥物併服，也是導致中毒的因素之一。

#### < 藥物交互作用 ><sup>[56,57]</sup>

1. Cholesterol-binding resins、kaolin-pectin、antacids、sucralfate、metoclopramide (oral)、neomycin (oral)、sulfasalazine 等藥物會降低地高辛的生體可用率，導致病患無法得到良好之治療。
2. Propantheline、erythromycin、tetracycline 等藥物會增加地高辛的生體可用率，propantheline 為 anticholinergics，會遲緩腸道蠕動，導致地高辛在腸道吸收率提高。erythromycin、tetracycline 等口服抗生素則是改變腸道菌叢，降低地高辛之分解破壞。
3. Quinidine、verapamil、spironolactone、amiodamine、captopril、propafenone 等會降低地高辛的廓清率，導致藥物蓄積體內，造成中毒。

## 第四節 P-glycoprotein 之特性

臨床上用來治療癌症患者的藥物（如：Vinca alkaloids , anthracyclines , actinomycin D , daunorubicin , doxorubicin , etoposide , epipodophylotoxins , taxanes...等<sup>[58]</sup>），常會產生抗藥性，而這種細胞對藥物所造成的阻抗，稱為 multidrug resistance，簡稱 MDR<sup>[59-62]</sup>。此機制是藉由細胞膜上的糖蛋白將外來物，排出細胞體外。

P-glycoprotein (Pgp)屬於細胞膜上的糖蛋白之一，於 1986 年<sup>[62]</sup>定出其序列。它是由 1280 個胺基酸所組成，在嚙齒類動物是由 mdrl 和 mdr3 基因製造<sup>[64]</sup>，在人類則是由 mdrl 基因製造<sup>[65]</sup>。它是一個依賴 ATP 能量的幫浦<sup>[59-62]</sup>，並且存在於人類各種組織<sup>[59-62, 69]</sup>，血腦障壁之上皮細胞、肺臟、心臟、肝臟、脾臟、小腸（空腸、結腸）、腎臟（腎小管、腎上腺皮質細胞）、前列腺、子宮內膜細胞、睪丸、皮膚、和骨骼肌。

對口服藥物而言，給藥後會通過腸管的各部份，包括口腔、食道及胃腸道。而藥物吸收最重要的部位是小腸，存在小腸上皮細胞的 Pgp 會不斷地將藥物由腸細胞送回腸腔，阻止藥物在腸細胞內蓄積，導致細胞產生抗藥性(resistance)。因此，口服藥物的生體可用率及動力學，將受到 Pgp 的影響。

## 第五節 槐花之文獻考察

槐花米 Flos Sophorae<sup>[70]</sup>

〔基原〕本品為豆科 Leguminosae 植物槐樹 *Sophora japonica* Linne 之未開放花蕾。<sup>[70]</sup>

〔別名〕槐米、槐花米、懷<sup>(綱目)</sup>、懷『爾雅』，白槐(廣東)，豆槐(湖南)，細葉槐(江西)，金藥樹(福建)，槐連燈、九連燈、天豆(河南)槐樹、護房樹。<sup>[71,72]</sup>

〔彙考〕吳澄注云：「槐之言懷也，懷來人於此也。」春秋元命包云：「槐之言歸也。古者樹槐聽訟其下，使情歸實也。」此為槐之名源。華北地方民家習種植於房屋旁，謂之"護房樹"。<sup>[73]</sup>

〔歷史〕我國用槐入藥已久，列入本經上品，大多用其果實及皮根。嘉祐本草載有槐花、槐膠；據寇宗奭謂：花未開時採收，陳久者良，入藥炒用。槐花自古用作止血、驅腸蟲藥。<sup>[70]</sup>

〔植物形態〕落葉喬木。葉互生，奇數羽狀複葉，小葉 7~17 枚，長卵形，先端略尖，全緣，基部圓形。初夏莖頂生圓錐花序，花梗綠色，具細毛；花兩性，黃白色，蝶形；花萼鐘狀具 5 短齒，佔全花蕾長之 1/2~1/3；花冠旗瓣向外反曲，近圓形，頂端微凹，翼瓣和龍骨瓣，均為長形，翼瓣稍大，龍骨瓣稍向上彎曲，均有細毛；

雄蕊十枚，基部連合；雌蕊一枚，子房有細毛，花柱彎曲，柱頭圓形。莢果珠串狀，有細毛，成熟後黃綠色，不開裂。種子腎形，深棕色。本品無香味，泡浸溫水中呈鮮黃色。<sup>[70,71]</sup>

〔產地〕原產中國北部。河北省產量最豐，江蘇省主產於鎮江、蘇州、南京、徐州等地。臺灣於 1936 年從日本引種。近年復引種作中藥試種栽培。<sup>[71,72]</sup>

〔生產〕1. 採製：夏日開花、當花未開放時連梗折下，曬乾後，用細棒敲打後，篩去花梗泥沙等雜物即為成品。<sup>[70]</sup>

2. 切製炮製：將原藥，篩丟棄、短枝等雜物，生用或炒炭用。<sup>[70]</sup>

〔成分〕含芸香，又名蘆丁(rutin,  $C_{27}H_{30}O_{16}$ )，約 10~28%，通常在 20% 左右(乾燥品)，加水分解則產生槲皮素(queracetin,  $C_{15}H_{10}O_7$ )及葡萄糖、鼠李糖。槲皮素在藥材中也有少量存在。<sup>[70]</sup>

〔品質鑑別〕本品黃綠色，形如米粒大，浸水中，水染成鮮黃色。以身乾色綠、無葉、無梗、無泥、無雜質、無蟲蛀未開花者為佳。<sup>[70]</sup>

〔性味歸經〕苦，涼。歸肝、大腸經。<sup>[73]</sup>

〔功效〕清熱，涼血，止血。<sup>[73]</sup>

〔應用〕主治腸風便血，痔血，尿血，血淋，崩漏，赤白痢下，風熱目赤，癰疽瘡毒。並可用于預防中風。<sup>[73]</sup>

〔禁忌〕脾胃虛寒者慎服。<sup>[73]</sup>

〔藥理作用〕 1. Rutin：有增強毛細血管之作用(capillary stabilizing effect)，可用於止血及高血壓之預防和治療。<sup>[71]</sup>

2. Quercetin：有瀉下作用，並有毛細血管抗壓力增強作用。<sup>[71]</sup>

〔用途〕 工業上作為提取芸香 及染色劑之原料。<sup>[70]</sup>

### 第三章 實驗之部

#### 第一節 實驗材料及儀器

##### 一、實驗試藥

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 槲皮素 (Quercetin, 95%)     | Sigma Chemical Co.(U.S.A.)                      |
| 桑色素 (Morin, 95%)         | Sigma Chemical Co.(U.S.A.)                      |
| 芸香 (Rutin,95%)           | Sigma Chemical Co.(U.S.A.)                      |
| 槐花                       | 台中市欣隆藥行   |
| Tetraglycol (GLycofurol) | Sigma Chemical Co. (U.S.A.)                     |
| -Glucuronidase/Sulfatase | Sigma Chemical Co. (U.S.A.)                     |
| 無水醋酸鈉                    | Kohusan Chemical Works Ltd. (Japan)             |
| 醋酸 ( 99% )               | Sigma Chemical Co. (U.S.A.)                     |
| 氫氧化鈉                     | RiedeL-deHaen AG (Germany)                      |
| L(+)-Ascorbic Acid       | RdH laborchemikalien GmbH<br>& Co. KG (Germany) |
| 磷酸二氫鉀                    | Merck (Germany)                                 |
| 乙 ( LC Grade )           | Merck (Germany)                                 |
| 甲醇 ( LC Grade )          | Merck (Germany)                                 |
| 乙酸乙酯 ( LC Grade )        | Mallinckrodt Baker, Inc. (U.S.A.)               |

|                                      |                                 |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| 磷酸 ( ortho-Phosphoric Acid, 85% )    | Riedel-deHaen AG (Germany)      |
| 6,7-Dimethoxycoumarin                | Aldrich (Milwaukee, WI,U.S.A)   |
| Ethyl paraben (99%)                  | Aldrich (Milwaukee, WI, U.S.A.) |
| 藥用酒精                                 | 臺灣菸酒公賣局                         |
| Sandimmun ( Cyclosporin, 100 mg/mL ) | Sandoz Pharma Ltd.              |
| Digoxin                              | 永信藥廠                            |
| Medium 199                           | Sigma Chemical Co. (U.S.A.)     |
| Rhodamine 123 (95%)                  | Sigma Chemical Co. (U.S.A.)     |
| 乙醚                                   | Shimakyu' s pure Co. (Japan)    |
| 生理食鹽水                                |                                 |

## 二、儀器設備

- |  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 酸鹼測定儀   | Microprocessor pH-mV meter    |
| 2. 高速離心機   | Denver Instrument (Force -14) |
| 3. 渦旋振盪器   | Scientific Industries         |
| 4. 超音波振盪器  | Branson 5200                  |
| 5. 控溫往復式振盪水槽                                       | Shaker ZC4000                 |
| 6. 吹氮氣濃縮裝置   | OA-SYSEVAP-112                |
| 7. 混合氣體 (95% O <sub>2</sub> , 5% CO <sub>2</sub> ) | 源吉行有限公司                       |
| 8. 電子分析天平  | Mettler AJ100                 |
| 9. 微量移液管   | Eppendorf                     |
| 10. 水壓抽氣機  | Aspirator AS-1                |
| 11. TD <sub>x</sub> AnaLyzer                       | Abbott, U.S.A.                |
| 12. 血清塞  | 弘光企業有限公司                      |
| 13. 試管 ( 12×75 mm )                                | Kimble                        |
| 14. 鋁箔紙  | Diamond                       |
| 15. 過濾膜 ( 0.45 μ m, 13 mm )                        | Alltech Associates Inc.       |
| 16. 螢光光譜儀  | Perkin Elmer (U.S.A.)         |
| 17. 高效液相層析儀(HPLC)包括:                               |                               |
| (1) 幫浦   | Shimadzu LC-6AD (Japan)       |



- |            |  |
|------------|--|
| (2) 層析管    | Cosmosil packed column<br><b>5C18C - AR - II</b><br>Waters, (150×4.6 mm) |
| (3) 管柱前濾膜  | SS/Pk  |
| (4) 紫外光偵測器 | Shimadzu SPD-6A (Japan)  |
| (5) 系統控制儀  | Shimadzu SCL-6B  |
| (6) 積分儀    | Shimadzu C-R6A   |
| (7) 自動注射器  | Perkin Elmer Series 200<br>Autosampler (U.S.A.)                          |

16. 動物:

- |                        |                   |
|------------------------|-------------------|
| (1) 紐西蘭白兔              | 體重 : 2 ~ 3 kg, 雄性 |
| (2) Sprague-Dawley 大白鼠 | 體重 : 200 ~ 400 g  |

17. 實驗器材:

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| (1) 胃管                       | (0.9×L 70 mm, 1.5×L 120<br>mm)   |
| (2) 注射針及針筒                   | Terumo (Japan)<br>2.5 mL Syringe ( 0.55×25 mm )<br>1.0 mL Syringe ( 0.45×13 mm ) |
| (3) 滅菌過濾膜 ( 0.2 μ m, 13 mm ) | Alltech Associates Inc.  |

## 二、 溶液製備

### 1. Buffer solution ( pH 5.0 )

取 0.1N 醋酸鈉溶液<sup>a</sup> 67.8 mL，加入 0.1N 醋酸<sup>b</sup> 至 100 mL，再加 1N 氫氧化鈉調至 pH = 5.0 ± 0.1。

<sup>a</sup> 稱取 0.82 g 無水醋酸鈉，加水溶解並定容至 100 mL。

<sup>b</sup> 量取醋酸 (d = 1.049) 0.6 mL，加水定容至 100 mL。

### 2. -Glucuronidase/Sulfatase 溶液

取 -glucuronidase/sulfatase (110350/4194 units/mL) 50 µL，加 pH 5.0 buffer 定容至 50 mL，貯存在-30 備用。

### 3. 維生素 C 溶液

稱取維生素 C 0.60 g，加水至 2.0 mL 即得 300 mg/mL 之維生素 C 溶液，使用前新鮮製備。

### 4. 槲皮素口服溶液

稱取 quercetin 500 mg 及 1000 mg，分別以 tetraglycol 定容至 10 mL，即得 50 mg/mL 及 100 mg/mL 之槲皮素溶液，使用前新鮮製備。

### 5. 桑色素口服溶液

稱取 morin 250 mg 及 500 mg, 分別以 tetraglycol 定容至 10 mL,  
即得 25 mg/mL 及 50 mg/mL 之桑色素溶液, 使用前新鮮製備。

## 6. 標準溶液之配製

### A. 槲皮素

精確稱取 quercetin 20.0 mg, 加入甲醇定容至 10.0 mL, 即得  
2.0 mg/mL 之槲皮素貯存溶液, 再以甲醇稀釋成各種所需濃度之標  
準溶液。

### B. 桑色素

精確稱取 morin 20.0 mg, 加入甲醇定容至 10.0 mL, 即得 2.0  
mg/mL 之桑色素貯存溶液, 再以甲醇稀釋成各種所需濃度之標準  
溶液。

### C. 芸香

精確稱取 rutin 20.0 mg, 加入甲醇定容至 10.0 mL, 即得 2.0  
mg/mL 之芸香 貯存溶液, 再以甲醇稀釋成各種所需濃度之標準  
溶液。

## 7. 內部標準品溶液之配製

### A. 槲皮素的內部標準品溶液

精確稱取 6,7-dimethoxycoumarin 10.0 mg, 以甲醇溶解並定

容至 10.0 mL，即得 1.0 mg/mL 之貯存溶液，再以乙酸乙酯稀釋成各種所需濃度之標準溶液。

#### B. 桑色素的內部標準品溶液

精確稱取 ethyl paraben 10.0 mg，以甲醇溶解並定容至 10.0 mL，即得 1.0 mg/mL 之貯存溶液，再以乙酸乙酯稀釋成各種所需濃度之標準溶液。

#### C. 芸香 的內部標準品溶液

精確稱取 6,7-dimethoxycoumarin 10.0 mg，以甲醇溶解並定容至 10.0 mL，即得 1.0 mg/mL 之貯存溶液，再以甲醇稀釋成各種所需濃度之標準溶液。

### 8. 地高辛溶液

精確稱取 digoxin 5.0 mg，先以 tetraglycol 助溶並定容至 5.0 mL，即得 1.0 mg/mL 之貯存溶液，再以蒸餾水稀釋成所需濃度之標準溶液 (0.04 mg/mL)。

### 9. Medium 199 溶液

精確稱取 9.55 克 medium 199，加入 2.2 克碳酸氫鈉，再加水溶解並定容成 1000 mL，調整 pH 至  $7.4 \pm 0.1$ ，貯存在 2 ~ 8 °C，於一星期內使用。

#### 10. Rhodamine 123 溶液

精確稱取 10.0 mg rhodamine 123 , 加水定容成 10.0 mL , 即得 1.0 mg/mL 標準溶液 , 再以 medium 199 溶液稀釋成 20.0  $\mu$ g/mL。

## 第二節 實驗方法

### 一、槲皮素及桑色素在大白鼠體內之藥物動力學

#### A. 動物

雄性 Sprague-Dawley 老鼠，體重介於 350 ~ 450 g，出生 16 ~ 22 週，實驗前禁食 24 小時，並先剃除胸前之毛，以利心臟採血。

#### B. 給藥及採血

將大白鼠分成四組，第一組給予槲皮素溶液 50 mg/mL (165  $\mu\text{mol/kg}$ )，第二組給予槲皮素溶液 100 mg/mL (330  $\mu\text{mol/kg}$ )，第三組給予桑色素 25 mg/mL (83  $\mu\text{mol/kg}$ )，第四組給予桑色素溶液 50 mg/mL (165  $\mu\text{mol/kg}$ )。經由胃管投予藥物溶液，採血時間點為給藥前(blank)及給藥後 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600, 720, 及 1440 分鐘，從心臟採血，每次採血量為 0.8 mL，將檢品離心 (9860  $\times$  g) 15 分鐘，取上層血清，並保存在-30，俟後分析。

#### C. 血清中槲皮素、桑色素之定量分析

##### (一) HPLC 分析條件

A. 槲皮素

層析管( Column )                      Cosmosil packed column

**5C18C - AR - II**

Waters, (150×4.6 mm)

管柱前濾膜( Prefilter )              SS/PK

檢測波長 : 370 nm

移動相比例 : acetonitrile -0.1% ortho-phosphoric acid

( 28 : 72, v/v ) , pH = 2.3

內標準 : 6,7-dimethoxycoumarin

流速 : 1 mL/min

B. 桑色素

層析管( Column )                      Cosmosil packed column

**5C18C - AR - II**

Waters, (150×4.6 mm)

管柱前濾膜( Prefilter )              SS/PK

檢測波長 : 250 nm

移動相比例 : acetonitrile -0.1% ortho-phosphoric acid

( 28 : 72, v/v ) , pH = 2.3

內標準 : ethyl paraben

流速：1 mL/min

## (二) 血清檢品之前處理

### a. 總槲皮素、總桑色素之定量

取血清檢品 150  $\mu$ L 置於外包鋁箔紙之試管，加 100  $\mu$ L glucuronidase/sulfatase 溶液( -glucuronidase 110.35 units/mL, sulfatase 4.194 unit/mL in pH 5.0 buffer)，及 15  $\mu$ L 維生素 C 溶液 (300 mg/mL)，蓋上血清塞，置於渦旋振盪器上混合 20 秒，用針筒將試管內之空氣抽出。置於 37  $^{\circ}$ C 之往復式振盪水槽 (轉速 100 rpm)，反應 4 小時後，取出檢品，加入 265  $\mu$ L 乙酸乙酯 (含內標準)，於渦旋振盪器上混合 20 秒，再將檢品倒入棕色離心管，以 9860  $\times$  g 離心 15 分鐘之後，取出乙酸乙酯層，以氮氣吹乾，貯於-30  $^{\circ}$ C，待分析時，以 50  $\mu$ L 乙 溶解，供 HPLC 定量。

### b. 自由態槲皮素、自由態桑色素之定量

取血清檢品 150  $\mu$ L 於棕色離心管，加入 pH 5.0 之醋酸鈉緩衝液 100  $\mu$ L，及 15  $\mu$ L 維生素 C 溶液 (300 mg/mL)，置於渦旋振盪器上混合 20 秒，加入 265  $\mu$ L 乙酸乙酯 (含內標準)，於渦旋振盪器上混合 20 秒，以 9860  $\times$  g 離心 15 分鐘之後，取出乙酸乙酯層，以氮氣吹乾後，貯於-30  $^{\circ}$ C，待分析時，以 50  $\mu$ L 乙 溶解，供 HPLC 定量。



### (三) 檢量線之繪製

#### A. 槲皮素

精確稱取 quercetin，以甲醇溶解並稀釋定容，製備 0.19，0.39，0.78，1.56，3.13，6.25，12.50，25.00，50.00  $\mu\text{g/mL}$  等濃度之標準溶液，各取 100  $\mu\text{L}$  quercetin 標準溶液，加入 900  $\mu\text{L}$  空白血清，製備血清標準溶液，濃度分別為 0.02，0.04，0.08，0.16，0.31，0.63，1.25，2.50，5.00  $\mu\text{g/mL}$ 。每一濃度之血清標準溶液各取 150  $\mu\text{L}$ ，加 100  $\mu\text{L}$  醋酸鈉緩衝溶液 (pH 5.0) 及 15  $\mu\text{L}$  維生素 C 溶液 (300 mg/mL)，再以乙酸乙酯 265  $\mu\text{L}$  (含內標準 6,7-dimethoxycoumarin；2.0  $\mu\text{g/mL}$ ) 萃取之，於渦旋振盪器上混合 20 秒，以  $9860 \times g$  離心 15 分鐘，取乙酸乙酯層，以氮氣吹乾，加 50  $\mu\text{L}$  乙 溶 解，供 HPLC 分析。

#### B. 桑色素

精確稱取 morin，以甲醇溶解並稀釋定容，製備 1.9，3.9，7.8，15.6，31.3，62.5，125.0，250.0，500.0，1000.0  $\mu\text{g/mL}$  等濃度之標準溶液，各取 100  $\mu\text{L}$  morin 標準溶液，加入 900  $\mu\text{L}$  空白血清，製備血清標準溶液，濃度分別為 0.19，0.39，0.78，1.56，3.13，6.25，12.50，25.00，50.00，100.00  $\mu\text{g/mL}$ 。每一濃度之血清標準溶液各取 150  $\mu\text{L}$ ，加 100  $\mu\text{L}$  醋酸鈉緩衝溶液 (pH 5.0) 及 15  $\mu\text{L}$  維生素 C 溶液 (300 mg/mL)，再以乙酸乙酯

265  $\mu\text{L}$  (含內標準 ethyl paraben 10.0  $\mu\text{g/mL}$ ) 萃取之，於渦旋振盪器上混合 20 秒，以  $9860 \times g$  離心 15 分鐘，取乙酸乙酯層，以氮氣吹乾，加 50  $\mu\text{L}$  乙 溶解，供 HPLC 分析。

#### (四) 分析方法之確效

##### (1) 精密度

將各種濃度的槲皮素、桑色素血清標準溶液，分別於同日內早、午、晚及連續三日之異日間各作一次 HPLC 分析，並代入檢量線求得每次分析之濃度。以三次同日內及三次異日間分析值分別求其平均值 (mean)、標準偏差 (standard deviation, S.D.) 及變異係數 (coefficient of variation, C.V.)。

##### (2) 靈敏度

將槲皮素、桑色素血清標準溶液濃度一再稀釋，直到 HPLC 層析圖顯示其波峰高度為雜訊之三倍的濃度為其偵測極限。

##### (3) 回收率

###### A. 槲皮素

將 quercetin 溶於甲醇，製備 25.0, 12.5 及 6.3  $\mu\text{g/mL}$  三種濃度，分別加入 9 倍體積之空白血清成為 2.50, 1.25, 0.63  $\mu\text{g/mL}$ ，每種濃度各三管。

所得血清中之檢出濃度除以相對應濃度於水中之檢出濃度即為回收率。

## B. 桑色素

將 morin 溶於甲醇，製備 500.0, 125.0 及 31.3  $\mu\text{g/mL}$  三種濃度，分別加入 9 倍體積之空白血清及水中成為 50.0, 12.5, 3.1  $\mu\text{g/mL}$ ，每種濃度各三管。所得血清中之檢出濃度除以相對應濃度於水中之檢出濃度即為回收率。

## (五) 數據處理

血清檢品經 HPLC 定量後之數據，利用電腦程式 WINNONLIN 中非室體模式 (noncompartment model)，求其動力學參數。

## 二. 槲皮素及桑色素於大白鼠體內對地高辛吸收之影響

### A. 動物及給藥

雄性 Sprague-Dawley 老鼠，體重介於 250 ~ 350 g，出生 8 ~ 16 週，實驗前禁食 24 小時，且先剃除胸前之毛，以利心臟採血。給藥途徑則是以胃管口服灌食。

本實驗依併服藥物與劑量將大白鼠分成高劑量槲皮素(100 mg/kg)、低劑量槲皮素(50 mg/kg)、高劑量桑色素(100 mg/kg)與低劑量桑色素(50 mg/kg)等四組。單服地高辛與併服黃酮類藥物採交叉設計，一次單服地高辛，另一次併服黃酮類化合物，兩次至少相隔兩星期。

### B. 採血及檢品處理

採血時間於給藥前(blank)及給藥後 20, 40, 60, 90, 120, 240, 360, 及 480 分鐘，每次採血量為 0.8 mL，將檢品離心 ( $9860 \times g$ ) 15 分鐘，取上層血清，並保存在-30℃，俟後分析。

### C. 血液中 digoxin 之定量

血液檢品利用 TDx AnaLyzer 以 FPIA (Fluorescence Polarization Immuno Assay) 方法定量血液中 digoxin 的濃度。

#### D. 數據處理及統計方法

利用電腦程式 WINNONLIN，採非室體模式（noncompartment modeL）計算動力學參數，並使用 paired Student's t - test 分析兩種給藥方法是否具統計上的差異。

### 三. 槲皮素對 P-glycoprotein 功能之影響

#### A. 體外翻轉腸管實驗

雌性 Sprague-Dawley 老鼠，體重介於 150 ~ 250 g，出生 8 ~ 12 週，實驗前先禁食 1 ~ 2 天，以清除胃腸道中殘餘食物，並於乙醚麻醉的狀態下，剖開腹腔。取出離胃 5 cm 以下的空腸及離盲腸 5 cm 以上的迴腸各 30 cm，將取出的空腸及迴腸用冰的生理食鹽水灌流清洗內部殘留物。再將腸子外翻，讓黏膜層在外，漿膜層在內，隨後先於腸子一端以線綁緊，再於腸子另一端插入針頭，並於 25 cm 處以線綁緊。

將大白鼠分成三組，第一組為空白組將腸子置於裝有 50 mL medium 199 溶液的燒杯中，第二組置於裝有 50 mL 含 200  $\mu$ M 槲皮素 medium 199 溶液的燒杯中，第三組置於裝有 50 mL 含 400  $\mu$ M 槲皮素之 medium 199 溶液的燒杯中。這些溶液皆含 0.5 % DMSO 為助溶劑。將各燒杯置於 37 °C 之往復式振盪水槽（轉速為 50 rpm）並持續通入混合氣體（含 95 % O<sub>2</sub> 及 5 % CO<sub>2</sub>）以維持腸子存活。待腸子放入燒杯 20 分鐘後，在裝有針頭的一端注入 rhodamine 123 溶液 3.0 mL (20.0  $\mu$ g/mL)。

#### B. 採樣及檢品處理

檢品採樣係取腸子外之燒杯內容物，每次採樣量為 0.8 mL，採樣

時間為注入 rhodamine 123 溶液之前(blank)及之後 20, 40, 60, 80 及 100 分鐘，並將採得之樣品置於離心管內，俟後分析。

#### C. Rhodamine 123 檢量線之繪製

取 rhodamine 123 (1.0 mg/mL) 標準溶液，以 medium 199 溶液稀釋為 2000, 1000, 500, 250, 125, 100, 50, 25 ng /mL 等濃度，經螢光光譜儀分析，設定 485 nm 為 excitation 波長，546 nm 為 emission 波長，以直線迴歸法繪製檢量線。

#### D. 檢品中 rhodamine 123 之定量

待分析的檢品以所繪製之檢量線以內插法定量。

#### E. 數據處理及統計方法

利用電腦程式 SPSS, 以 ANOVA 分析此三組不同藥物間 rhodamine 123 的排出量是否達到統計上的差異。

#### 四、槐花水煎劑中芸香 之含量分析

##### (1) 槐花水煎劑之製備

槐花 150g，加入 6 L 水，以瓦斯爐加熱，剛開始大火至沸騰時改小火，使水位略低於 1.5 L 之刻度線，趁熱過濾，再以沸水定容至 1.50L。

##### (2) 槐花水煎劑之前處理

取槐花水煎劑 1.0 mL，以純水溶液定容至 100.0 mL。取此稀釋液 60  $\mu$ L，加入 140  $\mu$ L 甲醇（即水：甲醇 = 3：7），於  $9860 \times g$  離心 15 分鐘，取上清液 100  $\mu$ L，加入 100  $\mu$ L 甲醇（含內標準 6,7-dimethoxycoumarin；10.0  $\mu$ g/mL），於渦旋振盪器上混合 20 秒，取 100  $\mu$ L，供 HPLC 分析。

##### (3) 芸香 之含量分析

HPLC 分析條件

芸香

層析管( Column )

Cosmosil packed column

**5C18C - AR - II**

Waters, (150×4.6 mm)

管柱前濾膜( Prefilter )

SS/PK



檢測波長 : 370 nm

移動相比例 : Acetonitrile -0.1% ortho-phosphoric acid

( 19 : 81, v/v ) , pH = 2.3

內標準 : 6,7-dimethoxycoumarin

流速 : 1 mL/min

#### (4) 芸香 檢量線之繪製

精確稱取 rutin , 以甲醇溶解並稀釋定容 , 製備 1.6 , 3.1 , 6.3 , 12.5 , 25.0 , 50.0 , 100.0 , 200.0  $\mu\text{g/mL}$  等濃度之標準溶液 , 各取 100  $\mu\text{L}$  rutin 標準溶液 , 分別加入 100  $\mu\text{L}$  甲醇(含內標準 6,7-dimethoxycoumarin ; 10.0  $\mu\text{g/mL}$ ) , 於渦旋振盪器上混合 20 秒 , 取 100  $\mu\text{L}$  , 供 HPLC 分析。將所得之芸香 與內標準之波峰面積比值 , 進行直線迴歸 , 可得檢量線方程式。並以檢品中芸香 與內標準之波峰面積比值代入檢量線方程式 , 求出芸香 在槐花水煎劑中之含量。

#### (5) 分析方法及方法之確效

##### 精密度

將各種濃度的芸香 標準溶液 , 分別於同日內早、午、晚及連續三日之異日間各作一次 HPLC 分析 , 並代入檢量線求得每次分析之濃度。

以三次同日內及三次異日間分析值分別求其平均值 (mean)、標準偏差 (standard deviation , S.D.) 及變異係數 (coefficient of variation , C.V.)。

### 靈敏度

將芸香 標準溶液濃度一再稀釋，直到 HPLC 層析圖顯示其波峰高度為雜訊之三倍的濃度為其偵測極限。

### 回收率

取已知 rutin 含量之槐花水煎劑 1.0 mL，加純水溶液定容至 100.0 mL。取此稀釋液 60  $\mu$ L，加入 140  $\mu$ L 甲醇（含已知濃度之芸香 標準溶液），於  $9860 \times g$  離心 15 分鐘，取上清液 100  $\mu$ L，加入 100  $\mu$ L 甲醇（含內標準 6,7-dimethoxycoumarin ; 10.0  $\mu$ g/mL），於渦旋振盪器上混合 20 秒，取 100  $\mu$ L，供 HPLC 分析。將所求芸香 與內標準之波峰面積比值代入檢量線方程式，換算出芸香 的含量。所得芸香 之增加量，除以已知芸香 標準品之添加量，即為回收率。

## 五、兔子口服槐花水煎劑之藥物動力學

### A. 動物

雄性紐西蘭白兔七隻，體重介於 2 ~ 3 kg，兔子於實驗前先禁食 24 小時，稱量體重。

### B. 給藥及採血

經由胃管投予 30 mL 槐花水煎劑(含芸香 8.7 mg /mL),採血時間於給藥前(blank)及給藥後 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 及 480 分鐘，從右耳靜脈採血，每次採血量為 1.5 mL，將檢品離心 (9860 × g) 15 分鐘，取上層血清，並保存在-30℃，俟後分析。

### C. 血清中槲皮素之定量分析

#### (一) HPLC 分析條件

##### 槲皮素

|                    |  |
|--------------------|--|
| 層析管( Column )      | Cosmosil packed column<br><b>5C18C - AR - II</b><br>Waters, (150×4.6 mm) |
| 管柱前濾膜( Prefilter ) | SS/PK  |

檢測波長 : 370 nm

移動相比例 : acetonitrile -0.1% ortho-phosphoric acid

( 28 : 72, v/v ) , pH = 2.3

內標準 : 6,7-dimethoxycoumarin

流速 : 1 mL/min

## (二) 血清檢品之前處理

### 口服投予槐花水煎劑後血清檢品之前處理

#### A. 總槲皮素之定量

取血清檢品 200  $\mu$ L 置於外包鋁箔紙之試管，加 100  $\mu$ L gLucuronidase/suLfatase 溶液 ( -gLucuronidase 110.35 units/mL, suLfatase 4.194 unit/mL in pH 5.0 buffer) ，及 20  $\mu$ L 維生素 C 溶液 (300 mg/mL) ，蓋上血清塞，置於渦旋振盪器上混合 20 秒，用針筒將試管內之空氣抽出。置於 37 之往復式振盪水槽 (轉速 100 rpm) ，反應 4 小時後，取出檢品，加入 320  $\mu$ L 乙酸乙酯 (含內標準 6,7-dimethoxycoumarin ; 2.0  $\mu$ g/mL) ，於渦旋振盪器上混合 20 秒，再將檢品倒入棕色離心管，以 9860  $\times$  g 離心 15 分鐘之後，取出乙酸乙酯層，以氮氣吹乾，貯於-30 ，待分析時，以 50  $\mu$ L 乙 溶解，供 HPLC 定量。

## B. 自由態槲皮素之定量

取血清檢品 200  $\mu\text{L}$  於棕色離心管，加入 pH 5.0 之緩衝液 100  $\mu\text{L}$ ，及 20  $\mu\text{L}$  維生素 C 溶液 (300 mg/mL)，置於渦旋振盪器上混合 20 秒，加入 320  $\mu\text{L}$  乙酸乙酯 (含內標準 6,7-dimethoxycoumarin ; 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )，於渦旋振盪器上混合 20 秒，以  $9860 \times g$  離心 15 分鐘之後，取出乙酸乙酯層，以氮氣吹乾後，貯於 $-30$ ，待分析時，以 50  $\mu\text{L}$  乙 溶解，供 HPLC 定量。

### (三) 槲皮素檢量線之繪製

精確稱取 quercetin，以甲醇溶解並稀釋定容，製備 0.19, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.50, 25.00, 50.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  等濃度之標準溶液，各取 100  $\mu\text{L}$  quercetin 標準溶液，加入 900  $\mu\text{L}$  空白血清，製備血清標準溶液，濃度分別為 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 2.50, 5.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。每一濃度之血清標準溶液各取 200  $\mu\text{L}$ ，加 100  $\mu\text{L}$  醋酸鈉緩衝溶液 (pH 5.0) 及 20  $\mu\text{L}$  維生素 C 溶液 (300 mg/mL)，再以乙酸乙酯 320  $\mu\text{L}$  (含內標準 6,7-dimethoxycoumarin ; 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 萃取之，於渦旋振盪器上混合 20 秒，以  $9860 \times g$  離心 15 分鐘，取乙酸乙酯層，以氮氣吹乾，加 50  $\mu\text{L}$  乙 溶解，供 HPLC 分析。

### (四) 數據處理

血清檢品經水解後之槲皮素，以 HPLC 定量後，利用電腦程式 WINNONLIN 中非室體模式 (noncompartment model), 求其動力學參數。

## 第四章 結果與討論

### 第一節 槲皮素及桑色素在大白鼠體內之藥物動力學

#### 一、血清中槲皮素、桑色素結合態代謝物之水解

槲皮素與桑色素因化學上皆屬多酚結構，易被氧化，為較不安定的黃酮類化合物。欲測定血清中的槲皮素或桑色素之結合態代謝物，須先以  $\beta$ -glucuronidase 於活性最好的 pH 5.0 及 37 °C 之狀態下，將結合態的代謝物水解成自由態。此外，經由預試驗，發現 4 小時之水解反應，所生成的槲皮素與桑色素均最多，因此 水解時間都採 4 小時。於 水解反應時，須添加抗氧化劑維生素 C，並將試管內的氧氣抽出，可避免反應時槲皮素與桑色素發生降解的現象。

#### 二、血清中槲皮素、桑色素及其結合態代謝物之定量

##### (1) 血清中槲皮素及其結合態代謝物之定量

血清中之槲皮素，係以含內標(6,7-dimethoxycoumarin)的乙酸乙酯萃取，再利用逆相層析分離定量，係以乙 醇 : 0.1 % 磷酸水溶液(28:72, v/v)

為移動相，在流速為 1.0 mL/min 的條件下，於 12 分內完成分離，其層析圖如 Fig.1-1 所示。檢量線方程式為  $y = 0.29x + 0.01$  ( $r = 0.999$ )，槲皮素濃度範圍為 0.16 ~ 5.00  $\mu\text{g/mL}$ ，於此範圍內濃度與 peak area ratios 間有良好的線性關係。同日內及異日間的 C.V. (%) 值分別為 0.6 ~ 2.6 % 及 1.3 ~ 2.7 %，顯示其精密度佳，而相對誤差也在 20 % 以內 (Table. 1-1)。回收率為 81 % ~ 82 % (Table. 1-2)，LOQ 為 0.16  $\mu\text{g/mL}$ ，LOD 為 4.9 ng/mL。至於血清中結合態代謝物之含量，係由總槲皮素含量(以 水解)減去原型槲皮素含量(無 水解)而得。

## (2) 血清中桑色素及其結合態代謝物之定量

血清中之桑色素，係以含內標(ethyl paraben)的乙酸乙酯萃取，利用逆相層析分離定量，以乙 ； 0.1 % 磷酸水溶液 ( 28:72, v/v ) 為移動相，在流速為 1.0 mL/min 的條件下，於 13 分內完成分離，其層析圖如 Fig.1-3 所示。檢量線方程式為  $y = 0.02x - 0.01$  ( $r = 0.999$ )，桑色素濃度範圍為 0.39 ~ 100.00  $\mu\text{g/mL}$ ，此範圍濃度與 peak area ratios 間皆有良好的線性關係。由同日內及異日間的 C.V. (%) 值為 0.1 ~ 1.9 % 及 0.2 ~ 4.1 %，顯示其精密度佳，而相對誤差也在 20 % 以內 (Table. 1-8)。回收率為 70.1% ~ 75.9 % (Table.1-9)，LOQ 為 0.19  $\mu\text{g/mL}$ ，LOD 為 0.09  $\mu\text{g/mL}$ 。至於血清中結合態代謝物之含量由總桑色素含量(以 水解)減去原型桑色素含量(無 水解)



而得。

### 三、槲皮素、桑色素於大白鼠體內之動力學

#### (1) 槲皮素之動力學

本實驗將大白鼠分成兩組，口服給予兩種不同劑量的槲皮素 (50 mg/kg, n=5; 100 mg/kg, n=6)，血清濃度經時變化如 Fig. 1-2 所示。口服 100 mg/kg 槲皮素後，僅有少數血清檢品可偵測到極微量的原型槲皮素，但其濃度小於定量極限。而口服 50 mg/kg 槲皮素後，血清中皆無法偵測到原型。因此，無法計算其原型槲皮素之動力學參數。至於其結合態代謝物的血藥數據，以 WINNONLIN 的非室模式計算動力學參數，結果如 Table. 1-5 ~ 1-6 所示。口服低劑量(50 mg/kg)的五隻大白鼠的平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $4.9 \pm 1.0 \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )為  $2906.1 \pm 230.6 \text{ nmol min mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $707.3 \pm 56.7 \text{ min}$ 。而口服高劑量(100 mg/kg)的六隻大白鼠的平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $9.5 \pm 1.6 \text{ nmol mL}^{-1}$ ，平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )  $4818.0 \pm 385.0 \text{ nmol min mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $740.3 \pm 38.4 \text{ min}$ 。結果顯示(Table. 1-7)，槲皮素在 50 ~ 100 mg/kg 的劑量範圍內，血峰濃度與血藥面積皆成倍數增加。然而，各隻大白鼠間之吸收的程度與血峰時間差異頗大。

## (2) 桑色素之動力學

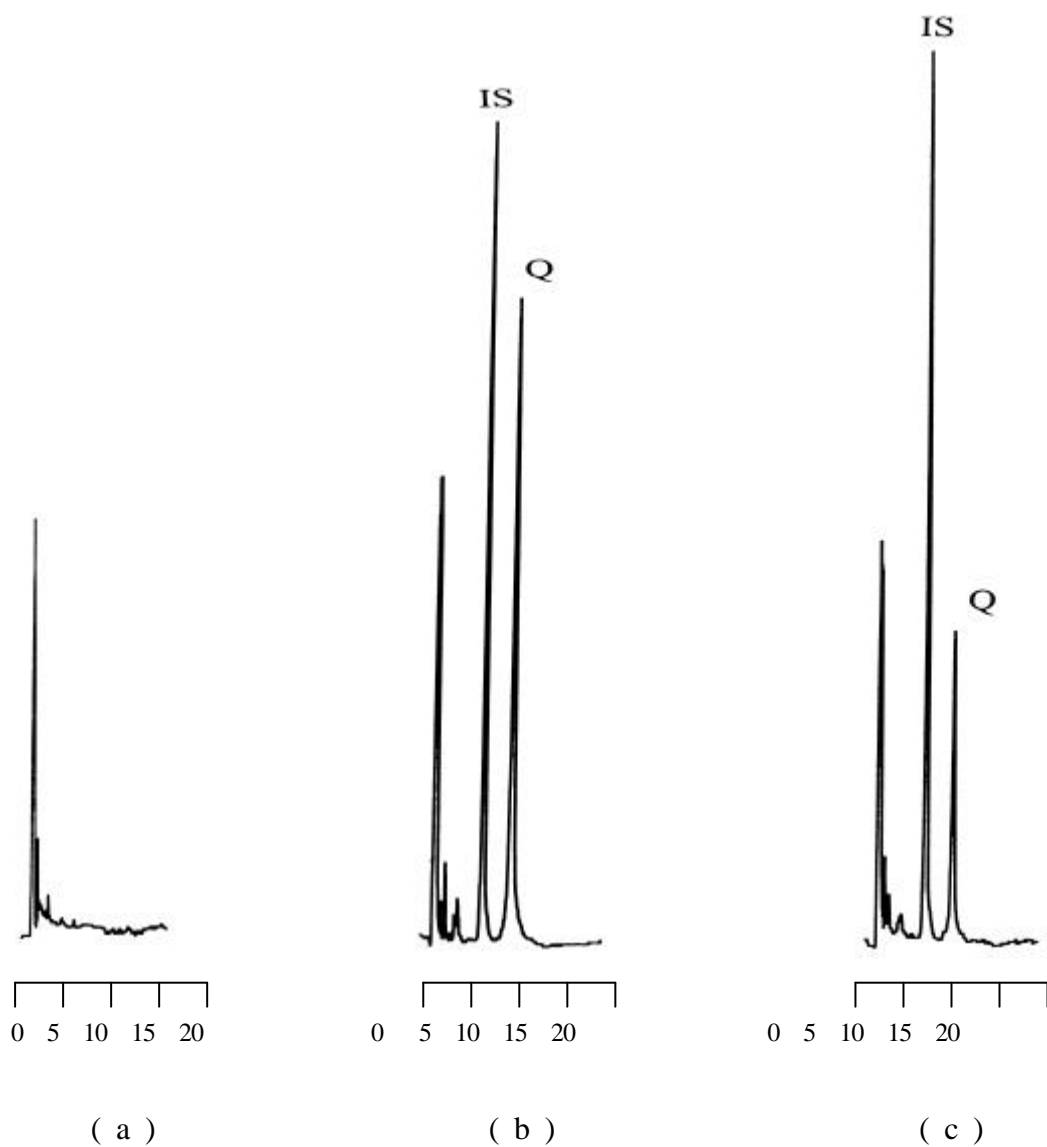
將大白鼠分成兩組，分別投予兩種劑量的桑色素(25 mg/kg, n=6; 50 mg/kg, n=6)，其血藥濃度經時變化如 Fig.1-4 ~ 1-5 所示。經 WINNONLIN 非室性模式計算，求得動力學參數。若比較血清中的原型桑色素(Table. 1-16, 1-18 及 1-22)，兩種劑量的平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )分別為  $168.0 \pm 41.0$  與  $6272.5 \pm 1359.0 \text{ nmol min mL}^{-1}$ ，兩者之間的差異遠超過兩倍，而達三十六倍之多；平均血峰濃度( $C_{max}$ )分別為  $3.1 \pm 0.8$  與  $84.9 \pm 21.0 \text{ nmol/mL}$ ，其差異近二十六倍。平均排除半生期分別為  $95.7 \pm 15.4$  與  $271.1 \pm 62.1 \text{ min}$ ，平均滯留時間 MRT 分別為  $71.5 \pm 14.2$  與  $273.3 \pm 67.0 \text{ min}$ 。至於有關血清中結合態代謝物之係數(Table. 1-17、1-19 及 1-23)，兩種劑量的平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )分別為  $961.1 \pm 405.2$  與  $2851.1 \pm 878.1 \text{ nmol min mL}^{-1}$ ，兩者之間的差異將近三倍，但於早期吸收血藥面積( $AUC_{0-30}$ )分別為  $246.8 \pm 117.43$  與  $323.0 \pm 109.8 \text{ nmol min mL}^{-1}$ ，平均血峰濃度( $C_{max}$ )分別為  $18.5 \pm 7.2$  與  $20.9 \pm 6.2 \text{ nmol/mL}$ ，平均排除半生期分別為  $161.2 \pm 46.6$  與  $305.0 \pm 82.6 \text{ min}$ ，平均滯留時間 MRT 分別為  $157.5 \pm 50.7$  與  $343.7 \pm 99.3 \text{ min}$ 。經數據的觀察及計算可知，無論是自由態桑色素或其結合態代謝物之血峰濃度和血藥面積皆不呈倍數增加。經計算，血中結合態佔水解後總量的比率，低劑量與高劑量分別為 85 % 與 30 % (Table. 1-20

~ 1-21)。低劑量口服時，血中結合態代謝物多於原型藥，但高劑量口服時卻是原型藥多於結合態代謝物，此外，兩劑量之結合態代謝物的平均血峰濃度與早期吸收血藥面積顯示並無顯著差異。因此，可推斷桑色素在其動力學行為上有非線性之現象，顯示藥物代謝 *glucuronyl transferase* 可能不足供應高劑量 morin 之代謝，而使原型藥之血藥濃度反而高於結合態代謝物，同時排除速率變慢，滯留時間顯著變長。

### (3) 槲皮素與桑色素動力學之比較

槲皮素在 50 mg/kg 及 100 mg/kg 兩劑量口服後，血中之原型藥濃度極微。但桑色素在 25 mg/kg 及 50 mg/kg 兩劑量口服後，血中之原型藥濃度頗高，特別是口服高劑量時。桑色素之動力學行為顯然與槲皮素差異極大。就化學結構而言，槲皮素與桑色素互為結構異構物，若比較大白鼠口服相同劑量 (50 mg/kg) 之槲皮素與桑色素，結果顯示了兩者於體內的命運迥然不同。口服 50 mg/kg 的槲皮素，血清中無法偵測到任何原型藥物。相對地，口服 50 mg/kg 的桑色素，血清中的原型藥卻遠多於結合態代謝物。不禁令人推想，是否由於槲皮素與桑色素結構上的位向差異，使其與生物體內 *glucuronyl transferase* 產生不等的親和力，而造成兩者於體內的原型藥與結合態代謝物的比例懸殊。由槲皮素動力學之實驗結果顯示，槲皮素皆以結合態代謝物循環於體內。因此，槲皮素之體內藥理活性應該主

要來自其結合態代謝物，因此建議致力於體外藥理活性研究的學者，應多重視這些結合態代謝物。



Retention time (min)

**Fig. 1-1** Chromatograms of quercetin (Q) and 6,7-dimethycoumarin (internal standard ; IS) in rat serum: ( a ) blank serum ; ( b ) spiked in blank serum , Q: 8.3 nmol/mL ; ( c ) after oral administration of 50 mg/kg quercetin , Q: 3.1 nmol/mL.

**Table. 1-1** Intra-run and inter-run analytical precision and accuracy of quercetin.

| Conc.<br>( $\mu$ g/mL) | precision |            |         |           |            |        | accuracy          |                   |
|------------------------|-----------|------------|---------|-----------|------------|--------|-------------------|-------------------|
|                        | Intra-run |            |         | Inter-run |            |        | Intra-run         | Inter-run         |
|                        | mean      | $\pm$ S.D. | (C.V.%) | mean      | $\pm$ S.D. | (C.V%) | relative error(%) | relative error(%) |
| 5.00                   | 5.02      | $\pm$ 0.02 | (0.9)   | 5.07      | $\pm$ 0.06 | (1.3)  | + 0.4             | + 1.4             |
| 2.50                   | 2.50      | $\pm$ 0.01 | (0.6)   | 2.55      | $\pm$ 0.04 | (1.3)  | + 0.0             | + 2.0             |
| 1.25                   | 1.26      | $\pm$ 0.01 | (0.9)   | 1.24      | $\pm$ 0.02 | (1.8)  | + 0.8             | - 0.8             |
| 0.63                   | 0.62      | $\pm$ 0.02 | (2.5)   | 0.60      | $\pm$ 0.03 | (1.3)  | - 1.6             | + 4.8             |
| 0.32                   | 0.31      | $\pm$ 0.01 | (1.8)   | 0.33      | $\pm$ 0.03 | (1.8)  | - 3.1             | - 3.1             |
| 0.16                   | 0.15      | $\pm$ 0.01 | (2.6)   | 0.14      | $\pm$ 0.03 | (2.7)  | - 6.3             | + 12.5            |

(n=3)

**Table. 1-2** Recovery (%) of quercetin from rat serum.

| Conc. ( $\mu$ g/mL) | Mean( % ) | $\pm$ S.D. |
|---------------------|-----------|------------|
| 2.50                | 81.93     | $\pm$ 0.01 |
| 1.25                | 81.68     | $\pm$ 0.01 |
| 0.63                | 81.11     | $\pm$ 0.02 |

(n=3)

**Table. 1-3** The concentrations of quercetin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of querceitn (50 mg/kg = 165  $\mu$  mol/kg ) to five rats.

| Rats | a   | b   | c   | d   | e   | Mean | $\pm$ S.E. |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------------|
| 5    | 1.0 | 1.8 | 3.6 | 6.6 | 8.0 | 4.2  | $\pm$ 1.3  |
| 15   | 1.0 | 1.4 | 2.4 | 2.6 | 3.2 | 2.1  | $\pm$ 0.4  |
| 30   | 0.9 | 1.4 | 2.2 | 1.7 | 3.1 | 1.8  | $\pm$ 0.4  |
| 60   | 2.0 | 1.4 | 2.2 | 1.7 | 2.2 | 1.9  | $\pm$ 0.2  |
| 90   | 1.4 | 2.2 | 2.2 | 1.5 | 1.8 | 1.8  | $\pm$ 0.2  |
| 120  | 1.1 | 2.5 | 1.9 | 1.5 | 1.8 | 1.8  | $\pm$ 0.2  |
| 240  | 1.9 | 3.5 | 1.6 | 1.4 | 1.9 | 2.0  | $\pm$ 0.4  |
| 360  | 1.3 | 1.8 | 2.0 | 1.4 | 2.5 | 1.8  | $\pm$ 0.2  |
| 480  | 1.5 | 2.7 | 2.4 | 0.9 | 1.8 | 1.9  | $\pm$ 0.3  |
| 600  | 2.8 | 2.5 | 3.7 | 2.2 | 1.9 | 2.6  | $\pm$ 0.3  |
| 720  | 2.0 | 1.9 | 3.0 | 2.1 | 1.5 | 2.1  | $\pm$ 0.3  |
| 1440 | 2.7 | 1.9 | 2.2 | 2.3 | 0.4 | 1.9  | $\pm$ 0.4  |

**Table. 1-4** The concentrations of quercetin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of querceitn (100 mg /kg = 331  $\mu$  mol/kg ) to six rats.

| Rats | A   | B   | C   | D    | E    | F    | Mean | $\pm$ S.E. |
|------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------------|
| 5    | 6.2 | 6.0 | 3.4 | 13.0 | 12.8 | 13.2 | 9.1  | $\pm$ 1.8  |
| 15   | 3.8 | 3.5 | 3.4 | 7.1  | 4.8  | 7.8  | 5.1  | $\pm$ 0.8  |
| 30   | 2.8 | 2.4 | 2.7 | 4.0  | 5.7  | 2.5  | 3.4  | $\pm$ 0.5  |
| 60   | 3.6 | 2.1 | 2.7 | 4.4  | 3.9  | 2.7  | 3.2  | $\pm$ 0.4  |
| 90   | 4.6 | 2.2 | 1.8 | 5.0  | 3.5  | 3.1  | 3.4  | $\pm$ 0.5  |
| 120  | 5.2 | 2.4 | 3.4 | 5.0  | 3.9  | 3.2  | 3.9  | $\pm$ 0.4  |
| 240  | 4.6 | 3.9 | 2.5 | 6.3  | 4.3  | 4.2  | 4.3  | $\pm$ 0.5  |
| 360  | 5.7 | 3.3 | 2.7 | 6.3  | 4.5  | 1.4  | 4.0  | $\pm$ 0.8  |
| 480  | 2.6 | 1.6 | 2.0 | 4.0  | 2.2  | 2.8  | 2.5  | $\pm$ 0.4  |
| 600  | 4.7 | 2.3 | 1.9 | 2.7  | 2.1  | 2.7  | 2.7  | $\pm$ 0.4  |
| 720  | 1.7 | 1.8 | 0.8 | 2.5  | 2.0  | 3.2  | 2.0  | $\pm$ 0.3  |
| 1440 | 7.4 | 2.4 | 4.8 | 3.5  | 3.8  | 3.0  | 4.2  | $\pm$ 0.7  |

**Table. 1-5** Individual pharmacokinetic parameters of quercetin conjugates in serum after oral administration of quercetin (50 mg/kg = 165  $\mu$  mol/kg) to five rats.

| Parameters | $C_{max}$<br>(nmol/mL) | $T_{max}$<br>(min) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | AUMC<br>(nmol min <sup>2</sup> /mL) | MRT<br>(min) |
|------------|------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| a          | 2.8                    | 600                | 2929.7                       | 2408071                             | 821.9        |
| b          | 3.5                    | 240                | 3121.0                       | 2124163                             | 680.6        |
| c          | 3.7                    | 600                | 3569.5                       | 2584923                             | 742.2        |
| d          | 6.6                    | 5                  | 2746.4                       | 2170875                             | 790.4        |
| e          | 8.0                    | 5                  | 2163.7                       | 1084640                             | 501.3        |
| Mean       | 4.9                    | 290                | 2906.1                       | 2074534                             | 707.3        |
| $\pm$ S.E. | $\pm$ 1.0              | $\pm$ 134          | $\pm$ 230.6                  | $\pm$ 261092                        | $\pm$ 56.7   |

**Table. 1-6** Individual pharmacokinetic parameters of quercetin conjugates in serum after oral administration of quercetin (100 mg/kg = 331  $\mu$  mol/kg) to six rats.

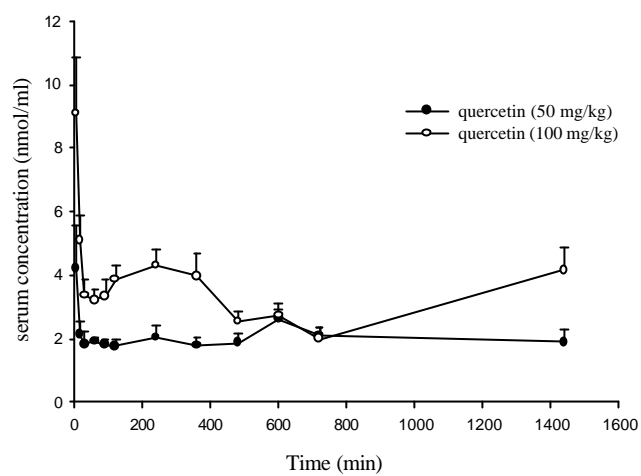
| Parameters | $C_{max}$<br>(nmol/mL) | $T_{max}$<br>(min) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | AUMC<br>(nmol min <sup>2</sup> /mL) | MRT<br>(min) |
|------------|------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| A          | 7.4                    | 1440               | 6283.0                       | 5285655                             | 841.3        |
| B          | 6.0                    | 5                  | 4367.7                       | 2342246                             | 688.3        |
| C          | 4.8                    | 1440               | 3668.6                       | 3197214                             | 871.5        |
| D          | 13.0                   | 5                  | 5578.4                       | 3536662                             | 634.0        |
| E          | 12.8                   | 5                  | 4545.8                       | 3199897                             | 703.9        |
| F          | 13.2                   | 5                  | 4464.3                       | 3138025                             | 702.9        |
| Mean       | 9.5                    | 483                | 4818.0                       | 3449950                             | 740.3        |
| $\pm$ S.E. | $\pm$ 1.6              | $\pm$ 303          | $\pm$ 385.0                  | $\pm$ 401167                        | $\pm$ 38.4   |

**Table. 1-7** Comparison of pharmacokinetic parameters of quercetin conjugates after oral dosing 50 mg/kg (165  $\mu$  mol/kg; n=5) and 100 mg/kg (331  $\mu$  mol/kg; n=6) quercetin to rats.

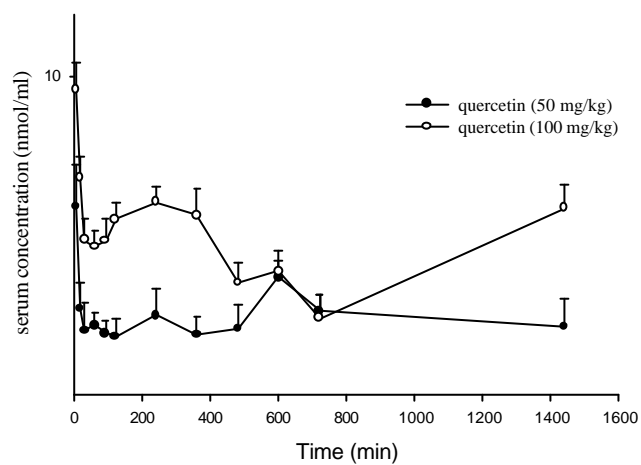
| Treatments     | $C_{max}$<br>(nmol/mL) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | AUMC<br>(nmol min <sup>2</sup> /mL) |
|----------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| PO (50 mg/kg)  | 4.9 $\pm$ 1.0          | 2906.1 $\pm$ 230.6           | 707.3 $\pm$ 56.7                    |
| PO (100 mg/kg) | 9.5 $\pm$ 1.6          | 4818.0 $\pm$ 385.0           | 740.3 $\pm$ 38.4                    |
| Difference (%) | +90 % *                | +70 % **                     | +4 %                                |

\*  $p < 0.05$  ; \*\*  $p < 0.01$





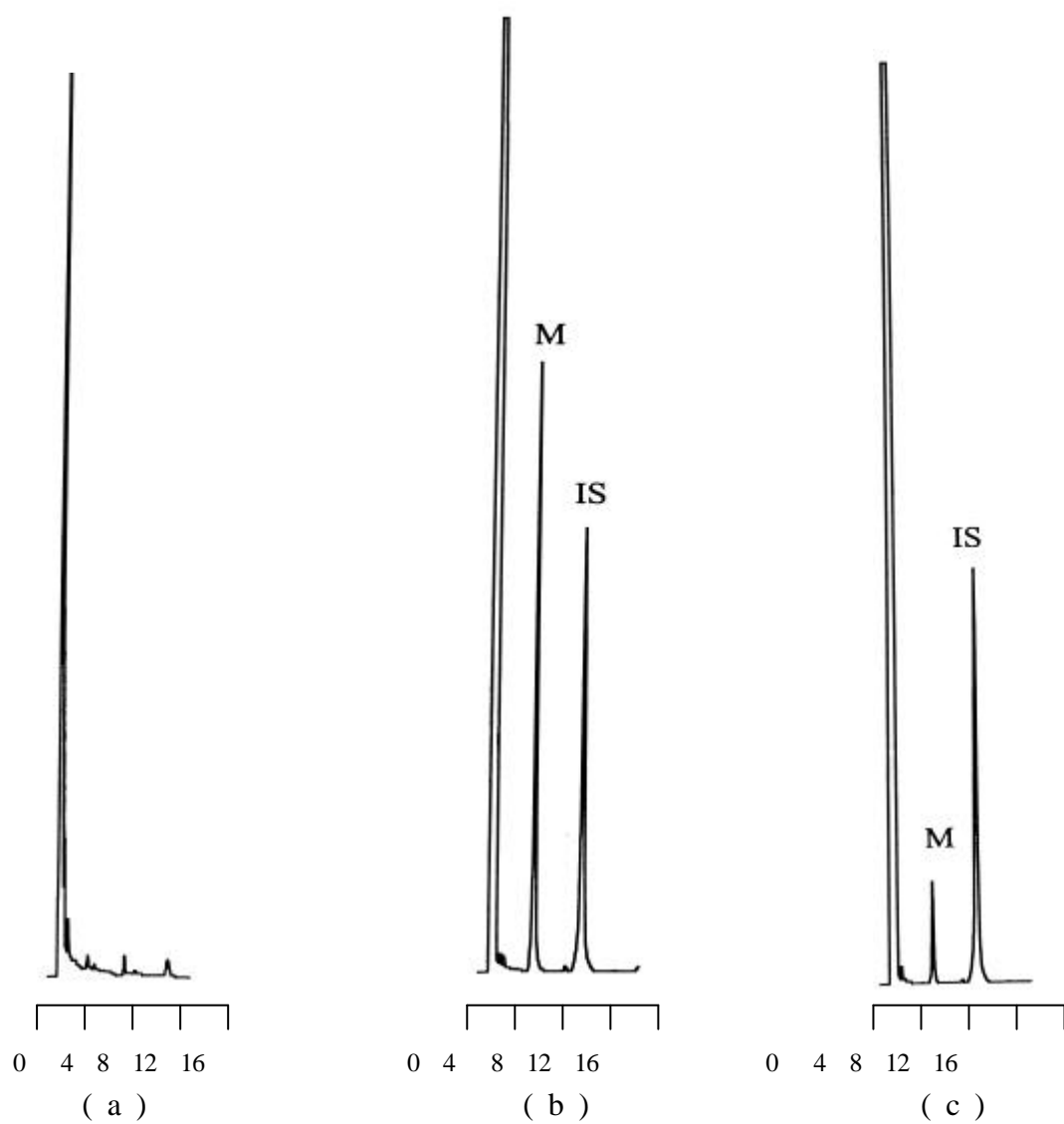
( a )



( b )

**Fig. 1-2** ( a ) Mean ( $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of quercetin conjugates in rats after oral administration of 50 mg/kg ( $\bullet$  ; n=5) and 100 mg/kg ( $\circ$  ; n=6) of quercetin to rats , respectively and ( b ) the semi-log diagram of ( a ).





Retention time (min)

**Fig. 1-3** Chromatograms of morin (M) and ethyl paraben (internal standard; I.S.) in rat serum: ( a ) blank serum ; ( b ) spiked in blank serum , M: 167.0 nmol/mL ; ( c ) after oral administration of 25 mg/kg morin , M: 27.5 nmol/mL.

**Table. 1-8** Intra-run and inter-run analytical precision and accuracy of morin.

| Conc.<br>( $\mu$ g/mL) | precision  |                        |        | accuracy   |                        |        |                   |           |
|------------------------|------------|------------------------|--------|------------|------------------------|--------|-------------------|-----------|
|                        | intra-run  |                        | (C.V%) | inter-run  |                        | (C.V%) | intra-run         | inter-run |
| mean                   | $\pm$ S.D. | mean                   |        | $\pm$ S.D. | relative error(%)      |        | relative error(%) |           |
| 200.0                  | 201.5      | $\pm$ 0.3              | (0.1)  | 202.3      | $\pm$ 0.6              | (0.3)  | + 0.7             | + 1.1     |
| 100.0                  | 102.4      | $\pm$ 0.2              | (0.2)  | 102.5      | $\pm$ 0.2              | (0.2)  | + 2.4             | + 2.5     |
| 50.0                   | 50.6       | $\pm$ 0.2              | (0.3)  | 50.9       | $\pm$ 0.2              | (0.5)  | + 1.3             | + 1.9     |
| 25.0                   | 25.1       | $\pm$ 0.5              | (1.9)  | 25.1       | $\pm$ 0.5              | (1.9)  | - 0.9             | + 0.4     |
| 6.3                    | 6.3        | $\pm$ 0.1              | (1.1)  | 6.3        | $\pm$ 0.2              | (2.7)  | + 0.5             | + 0.2     |
| 1.6                    | 1.4        | $\pm$ 0.0 <sub>2</sub> | (1.4)  | 1.4        | $\pm$ 0.0 <sub>2</sub> | (4.1)  | -10.9             | - 8.9     |

(n=3)

**Table. 1-9** Recovery (%) of morin from rat serum.

| Conc. ( $\mu$ g/mL) | Mean( % ) | $\pm$ S.D.             |
|---------------------|-----------|------------------------|
| 50.0                | 70.1      | $\pm$ 0.0 <sub>1</sub> |
| 12.5                | 75.9      | $\pm$ 0.0 <sub>2</sub> |
| 3.1                 | 71.7      | $\pm$ 0.1              |

(n=3)

**Table. 1-10** The concentrations of morin with its conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of morin (25 mg/kg = 83  $\mu$  mol/kg ) to six rats.

| Time<br>( min ) | Rats |     |      |     |      |      | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|------|-----|------|-----|------|------|------|---|------|
|                 | a    | b   | c    | d   | e    | f    |      |   |      |
| 5               | 56.6 | 6.2 | 21.3 | 2.4 | 2.7  | 27.5 | 19.5 | ± | 8.6  |
| 15              | 21.2 | 3.8 | 14.2 | 2.7 | 14.1 | 20.4 | 12.7 | ± | 3.2  |
| 30              | 13.2 | 2.1 | 1.9  | 3.2 | 4.5  | 12.2 | 6.2  | ± | 2.1  |
| 60              | 5.2  | 2.2 | 2.3  | 0.9 | 4.0  | 8.4  | 3.8  | ± | 1.1  |
| 90              | 3.2  | 0.7 | 1.1  | 0.8 | 1.7  | 5.8  | 2.2  | ± | 0.7  |
| 120             | 2.4  | 0.6 | 1.0  | 1.2 | 1.6  | 5.4  | 2.0  | ± | 0.7  |
| 240             | 1.2  | ND  | 0.3  | ND  | 0.5  | 2.5  | 0.8  | ± | 0.4  |
| 360             | 1.5  | ND  | 0.5  | ND  | 0.3  | 1.5  | 0.6  | ± | 0.3  |
| 480             | 1.1  | ND  | ND   | ND  | 0.5  | 1.2  | 0.4  | ± | 0.2  |
| 600             | 0.8  | ND  | ND   | ND  | 0.4  | 0.6  | 0.3  | ± | 0.1  |
| 720             | 0.4  | ND  | ND   | ND  | 0.6  | 0.5  | 0.3  | ± | 0.1  |
| 1440            | 0.4  | ND  | ND   | ND  | ND   | 0.5  | 0.2  | ± | 0.1  |

ND : not detectable.

**Table. 1-11** The concentrations of morin ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 25 mg/mL morin to six rats.

| Time<br>( min ) | Rats |     |     |     |     |     | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|---|------|
|                 | a    | b   | c   | d   | e   | f   |      |   |      |
| 5               | 6.3  | 0.9 | 2.6 | 1.2 | 2.3 | 2.9 | 2.7  | ± | 0.8  |
| 15              | 1.8  | 0.8 | 2.6 | 1.5 | 4.5 | 2.1 | 2.2  | ± | 0.5  |
| 30              | 1.2  | 0.5 | 0.8 | 0.7 | 1.8 | 1.3 | 1.1  | ± | 0.2  |
| 60              | 0.4  | 0.5 | 0.6 | 0.3 | 0.8 | 0.7 | 0.6  | ± | 0.1  |
| 90              | 0.5  | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 1.2 | 0.6  | ± | 0.1  |
| 120             | 0.5  | ND  | 0.4 | 0.6 | 0.9 | 1.6 | 0.7  | ± | 0.2  |
| 240             | 0.4  | ND  | ND  | ND  | 0.4 | 0.5 | 0.2  | ± | 0.1  |
| 360             | 0.6  | ND  | ND  | ND  | ND  | ND  | 0.1  | ± | 0.1  |

ND : not detectable.

**Table. 1-12** The concentrations of morin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 25 mg/mL morin to six rats.

| Time<br>( min ) | Rats |     |      |     |     |      | Mean | ± S.E. |
|-----------------|------|-----|------|-----|-----|------|------|--------|
|                 | a    | b   | c    | d   | e   | f    |      |        |
| 5               | 50.3 | 5.3 | 18.7 | 1.2 | 0.4 | 24.6 | 16.8 | ± 7.8  |
| 15              | 19.4 | 3.0 | 11.6 | 1.2 | 9.6 | 18.3 | 10.5 | ± 3.1  |
| 30              | 12.0 | 1.6 | 1.1  | 2.5 | 2.7 | 10.9 | 5.1  | ± 2.0  |
| 60              | 4.8  | 1.7 | 1.7  | 0.6 | 3.2 | 7.7  | 3.3  | ± 1.1  |
| 90              | 2.7  | 0.2 | 0.6  | 0.3 | 1.3 | 4.6  | 1.6  | ± 0.7  |
| 120             | 1.9  | 0.6 | 0.6  | 0.6 | 0.7 | 3.8  | 1.4  | ± 0.5  |
| 240             | 0.8  | ND  | 0.3  | ND  | 0.1 | 2.0  | 0.5  | ± 0.3  |
| 360             | 0.9  | ND  | 0.5  | ND  | 0.3 | 1.5  | 0.5  | ± 0.2  |
| 480             | 1.1  | ND  | ND   | ND  | 0.5 | 0.6  | 0.4  | ± 0.2  |
| 600             | 0.8  | ND  | ND   | ND  | 0.4 | 0.5  | 0.3  | ± 0.1  |
| 720             | 0.4  | ND  | ND   | ND  | 0.6 | 0.5  | 0.3  | ± 0.1  |
| 1440            | 0.4  | ND  | ND   | ND  | ND  | ND   | 0.1  | ± 0.1  |

ND : not detectable.

**Table. 1-13** The concentrations of morin with its conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of morin (50 mg/kg = 165  $\mu$  mol/kg) to six rats.

| Time<br>( min ) | Rats  |       |       |      |      |       | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|---|------|
|                 | A     | B     | C     | D    | E    | F     |      |   |      |
| 5               | 58.5  | 147.8 | 126.1 | 25.3 | 21.6 | 110.5 | 81.6 | ± | 22.0 |
| 15              | 108.7 | 71.1  | 156.8 | 13.6 | 11.9 | 87.5  | 74.9 | ± | 22.9 |
| 30              | 141.9 | 120.6 | 107.7 | 13.9 | 7.2  | 77.7  | 78.2 | ± | 23.0 |
| 60              | 58.0  | 52.1  | 34.2  | 4.9  | 3.6  | 36.3  | 31.5 | ± | 9.4  |
| 90              | 39.9  | 31.0  | 43.0  | 6.1  | 2.9  | 24.9  | 24.6 | ± | 6.9  |
| 120             | 26.2  | 18.3  | 30.4  | 3.1  | 2.2  | 22.6  | 17.1 | ± | 4.9  |
| 240             | 10.6  | 10.2  | 11.4  | 3.3  | 2.1  | 3.0   | 6.8  | ± | 1.8  |
| 360             | 5.3   | 4.0   | 7.1   | 2.8  | 1.3  | 2.8   | 3.9  | ± | 0.8  |
| 480             | 2.6   | 2.6   | 3.1   | 1.6  | 1.3  | 2.1   | 2.2  | ± | 0.3  |
| 600             | 1.8   | 1.8   | 1.7   | 1.3  | 1.4  | 1.4   | 1.6  | ± | 0.1  |
| 720             | 2.7   | 2.1   | 1.5   | 1.1  | 2.2  | 1.3   | 1.8  | ± | 0.3  |
| 1440            | 1.3   | 1.5   | 1.3   | 1.0  | 1.6  | 1.1   | 1.3  | ± | 0.1  |

**Table. 1-14** The concentrations of morin ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 50 mg/kg morin to six rats.

| Time<br>( min ) | Rats  |       |       |      |      |       | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|---|------|
|                 | A     | B     | C     | D    | E    | F     |      |   |      |
| 5               | 39.0  | 132.0 | 107.7 | 18.7 | 20.2 | 104.3 | 70.3 | ± | 20.4 |
| 15              | 101.7 | 67.7  | 116.0 | 12.8 | 9.4  | 78.6  | 64.4 | ± | 18.2 |
| 30              | 118.0 | 103.9 | 87.2  | 8.5  | 5.4  | 61.2  | 64.0 | ± | 19.6 |
| 60              | 22.9  | 28.3  | 23.9  | 4.0  | 2.1  | 21.4  | 17.1 | ± | 4.5  |
| 90              | 11.9  | 17.2  | 29.6  | 5.3  | 2.3  | 16.7  | 13.8 | ± | 4.0  |
| 120             | 9.5   | 14.7  | 18.9  | 3.0  | 1.6  | 11.9  | 9.9  | ± | 2.7  |
| 240             | 3.3   | 4.9   | 5.1   | 2.7  | 1.4  | 2.3   | 3.3  | ± | 0.6  |
| 360             | 1.8   | 2.4   | 3.0   | 2.0  | 1.1  | 2.2   | 2.1  | ± | 0.3  |
| 480             | 1.5   | 2.0   | 2.1   | 1.2  | 1.1  | 1.8   | 1.6  | ± | 0.2  |
| 600             | 1.3   | 1.5   | 1.5   | 1.1  | 1.2  | 1.3   | 1.3  | ± | 0.1  |
| 720             | 1.2   | 1.4   | 1.3   | 1.1  | 1.6  | 1.0   | 1.3  | ± | 0.1  |
| 1440            | 1.1   | 1.1   | 1.2   | ND   | 1.3  | 1.1   | 1.0  | ± | 0.2  |

ND : not detectable.

**Table. 1-15** The concentrations of morin conjugates ( nmol/mL ) in serum after oral administration of 50 mg/kg morin to six rats.

| Time<br>( min ) | Rats |      |      |     |     |      | Mean | ± S.E. |
|-----------------|------|------|------|-----|-----|------|------|--------|
|                 | A    | B    | C    | D   | E   | F    |      |        |
| 5               | 19.5 | 15.8 | 18.4 | 6.6 | 1.4 | 6.2  | 11.3 | ± 3.1  |
| 15              | 7.0  | 3.4  | 40.8 | 0.8 | 2.5 | 8.9  | 10.6 | ± 6.2  |
| 30              | 23.9 | 16.7 | 20.5 | 5.4 | 1.8 | 16.5 | 14.1 | ± 3.5  |
| 60              | 35.1 | 23.8 | 10.3 | 0.9 | 1.5 | 14.9 | 14.4 | ± 5.4  |
| 90              | 28.0 | 13.8 | 13.4 | 0.8 | 0.6 | 8.2  | 10.8 | ± 4.2  |
| 120             | 16.7 | 3.6  | 11.5 | 0.1 | 0.6 | 10.7 | 7.2  | ± 2.8  |
| 240             | 7.3  | 5.3  | 6.3  | 0.6 | 0.7 | 0.7  | 3.5  | ± 1.3  |
| 360             | 3.5  | 1.6  | 4.1  | 0.8 | 0.2 | 0.6  | 1.8  | ± 0.7  |
| 480             | 1.1  | 0.6  | 1.0  | 0.4 | 0.2 | 0.3  | 0.6  | ± 0.2  |
| 600             | 0.5  | 0.3  | 0.2  | 0.2 | 0.2 | 0.1  | 0.3  | ± 0.1  |
| 720             | 1.5  | 0.7  | 0.2  | 0   | 0.6 | 0.3  | 0.6  | ± 0.2  |
| 1440            | 0.2  | 0.4  | 0.1  | 1.0 | 0.3 | 0    | 0.3  | ± 0.1  |

**Table. 1-16** Individual pharmacokinetic parameters of morin in serum after oral administration of 25 mg/kg morin to six rats.

| Parameters | $C_{max}$<br>(nmol/mL) | $T_{max}$<br>(min) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | $AUMC$<br>(nmol min <sup>2</sup> /mL) | $MRT$<br>(min) | $t_{1/2}$<br>(min) |
|------------|------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------|
| a          | 1.5                    | 15.0               | 75.9                         | 3655                                  | 48.1           | 77.6               |
| b          | 4.5                    | 15.0               | 245.2                        | 18846                                 | 76.9           | 80.0               |
| c          | 2.9                    | 5.0                | 286.7                        | 27700                                 | 96.6           | 122.5              |
| d          | 6.3                    | 5.0                | 238.2                        | 30027                                 | 126.0          | 152.2              |
| e          | 0.9                    | 5.0                | 51.0                         | 6544                                  | 41.1           | 97.1               |
| f          | 2.6                    | 15.0               | 110.9                        | 4480                                  | 40.4           | 47.7               |
| Mean       | 3.1                    | 10.0               | 168.0                        | 15209                                 | 71.5           | 95.7               |
| ± S.E.     | ± 0.8                  | ± 2.2              | ± 41.0                       | ± 4873                                | ± 14.2         | ± 15.4             |

**Table. 1-17** Individual pharmacokinetic parameters of morin conjugates in serum after oral administration of 25 mg/kg morin to six rats.

| Parameters | $C_{max}$<br>(nmol/mL) | $T_{max}$<br>(min) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | $AUMC$<br>(nmol min <sup>2</sup> /mL) | $MRT$<br>(min) | $t_{1/2}$<br>(min) |
|------------|------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------|
| Rat-a      | 2.4                    | 30.0               | 115.3                        | 4908                                  | 42.6           | 60.4               |
| Rat-b      | 9.6                    | 15.0               | 555.4                        | 116478                                | 209.7          | 280.2              |
| Rat-c      | 24.6                   | 5.0                | 2358.9                       | 739340                                | 313.4          | 259.6              |
| Rat-d      | 50.3                   | 5.0                | 2078.1                       | 573583                                | 276.0          | 251.9              |
| Rat-e      | 5.3                    | 5.0                | 179.0                        | 6544                                  | 36.6           | 31.8               |
| Rat-f      | 18.8                   | 5.0                | 480.1                        | 32070                                 | 66.8           | 83.0               |
| Mean       | 18.5                   | 10.8               | 961.1                        | 245487                                | 157.5          | 161.2              |
| ± S.E.     | ± 7.2                  | ± 4.2              | ± 405.2                      | ± 13275                               | ± 50.7         | ± 46.6             |



**Table. 1-18** Individual pharmacokinetic parameters of morin in serum after oral administration of 50 mg/kg morin to six rats.

| Parameters | $C_{max}$<br>(nmol/mL) | $T_{max}$<br>(min) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | $AUMC$<br>(nmol min <sup>2</sup> /mL) | $MRT$<br>(min) | $t_{1/2}$<br>(min) |
|------------|------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------|
| A          | 118.0                  | 30.0               | 7842.8                       | 1565466                               | 199.6          | 221.0              |
| B          | 132.0                  | 5.0                | 8918.9                       | 176836                                | 198.3          | 205.4              |
| C          | 116.0                  | 15.0               | 9648.2                       | 1926388                               | 199.7          | 203.8              |
| D          | 18.7                   | 5.0                | 1914.6                       | 420615                                | 219.7          | 201.0              |
| E          | 20.2                   | 5.0                | 2383.3                       | 1448396                               | 607.7          | 581.2              |
| F          | 104.3                  | 5.0                | 6927.2                       | 1489126                               | 215.0          | 214.2              |
| Mean       | 84.9                   | 10.8               | 6272.5                       | 1171138                               | 273.3          | 271.1              |
| ± S.E.     | ± 21.0                 | ± 4.2              | ± 1359.0                     | ± 286112                              | ± 67.0         | ± 62.1             |

**Table. 1-19** Individual pharmacokinetic parameters of morin conjugates in serum after oral administration of 50 mg/kg morin to six rats.

| Parameters | $C_{max}$<br>(nmol/mL) | $T_{max}$<br>(min) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | $AUMC$<br>(nmol min <sup>2</sup> /mL) | $MRT$<br>(min) | $t_{1/2}$<br>(min) |
|------------|------------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------|
| A          | 35.1                   | 60.0               | 6103.0                       | 1327699                               | 217.5          | 189.4              |
| B          | 23.8                   | 60.0               | 3342.6                       | 867292                                | 259.5          | 243.8              |
| C          | 40.8                   | 15.0               | 4165.7                       | 699987                                | 168.0          | 148.4              |
| D          | 6.6                    | 5.0                | 821.5                        | 617281                                | 751.4          | 640.0              |
| E          | 2.4                    | 15.0               | 639.3                        | 337096                                | 527.3          | 463.7              |
| F          | 16.6                   | 30.0               | 2334.7                       | 322688                                | 138.2          | 144.8              |
| Mean       | 20.9                   | 30.8               | 2851.1                       | 695341                                | 343.7          | 305.0              |
| ± S.E.     | ± 6.2                  | ± 9.8              | ± 878.1                      | ± 153054                              | ± 99.3         | ± 82.6             |

**Table. 1-20** Comparison of  $AUC_{0-t}$  (nmol · min/mL) of between morin and morin conjugates after oral administration of 25 mg/kg morin to rats.

| Rats  | a     | b     | c      | d      | e     | f     | Mean   | ± S.E.  |
|---|-------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|---------|
| Morin + conjugates                            | 191.2 | 800.6 | 2645.6 | 2316.2 | 230.0 | 591.0 | 1129.1 | ± 439.5 |
| Morin conjugates                              | 115.3 | 555.4 | 2358.9 | 2078.1 | 179.0 | 480.1 | 961.1  | ± 405.2 |
| Morin   | 75.9  | 245.2 | 286.7  | 238.2  | 51.0  | 110.9 | 168.0  | ± 41.0  |
| <u>Morin conjugates</u><br>Morin + conjugates | 0.60  | 0.69  | 0.89   | 0.90   | 0.78  | 0.81  | 0.78   | ± 0.10  |
| <u>Morin</u><br>Morin + conjugates            | 0.40  | 0.31  | 0.11   | 0.10   | 0.22  | 0.19  | 0.22   | ± 0.10  |

**Table. 1-21** Comparison of  $AUC_{0-t}$  (nmol · min/mL) between morin and morin conjugates after oral administration of 50 mg/kg morin to rats.

| Rats  | A       | B       | C       | D      | E      | F      | Mean   | ± S.E.   |
|---|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|----------|
| Morin + conjugates                            | 13945.8 | 12261.5 | 13813.9 | 2736.1 | 3022.6 | 9261.9 | 9173.6 | ± 2106.5 |
| Morin conjugates                              | 6103.0  | 3342.6  | 4165.7  | 821.5  | 639.3  | 2334.7 | 2901.1 | ± 852.6  |
| Morin   | 7842.8  | 8918.9  | 9648.2  | 1914.6 | 2383.3 | 6927.2 | 6271.5 | ± 1358.6 |
| <u>Morin conjugates</u><br>Morin + conjugates | 0.44    | 0.27    | 0.30    | 0.30   | 0.21   | 0.25   | 0.30   | ± 0.03   |
| <u>Morin</u><br>Morin + conjugates            | 0.56    | 0.73    | 0.70    | 0.70   | 0.79   | 0.75   | 0.70   | ± 0.03   |

**Table. 1-22** Comparison of pharmacokinetic parameters of morin after oral dosing 25 mg/kg (83  $\mu$  mol/kg; n=6) and 50 mg/kg (165  $\mu$  mol/kg; n=6) morin to rats.

| treatments       | $C_{max}$<br>(nmole/mL) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | $t_{1/2}$<br>(min) | CI/F<br>(mL/min) | MRT<br>(min)     |
|------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| PO (25 mg/kg)    | 3.1 $\pm$ 0.8           | 168.0 $\pm$ 41.0             | 95.7 $\pm$ 15.4    | 126.4 $\pm$ 48.6 | 71.5 $\pm$ 14.2  |
| PO (50 mg/kg)    | 84.9 $\pm$ 18.1         | 6272.5 $\pm$ 1359.0          | 271.1 $\pm$ 52.1   | 29.5 $\pm$ 8.6   | 273.3 $\pm$ 67.0 |
| Difference ( % ) | +2639 % **              | + 3634 % ***                 | +183 %             | -77 % ***        | +282 % *         |

\*  $p < 0.05$  ; \*\*  $p < 0.01$  ; \*\*\*  $p < 0.001$

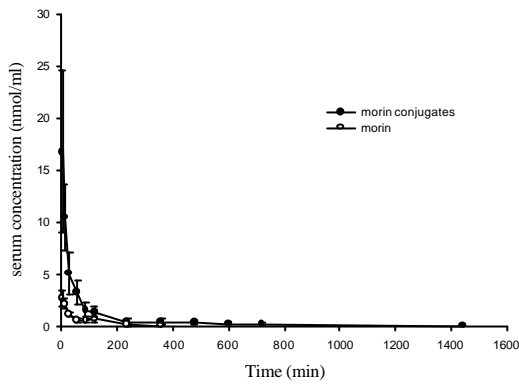
**Table. 1-23** Comparison of pharmacokinetic parameters of morin conjugates after oral dosing 25 mg/kg (n=6) and 50 mg/kg (n=6) morin to rats.

| treatments       | $C_{max}$<br>(nmole/mL) | $AUC_{0-t}$<br>(nmol min/mL) | $t_{1/2}$<br>(min) | CI/F<br>(mL/min) | MRT<br>(min)     |
|------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| PO (25 mg/kg)    | 18.5 $\pm$ 7.2          | 961.1 $\pm$ 405.2            | 161.2 $\pm$ 46.6   | 87.8 $\pm$ 32.8  | 157.5 $\pm$ 50.7 |
| PO (50 mg/kg)    | 20.9 $\pm$ 6.2          | 2851.1 $\pm$ 878.1           | 305.0 $\pm$ 82.6   | 73.1 $\pm$ 25.2  | 343.7 $\pm$ 99.3 |
| Difference ( % ) | +13 %                   | +197 %                       | +89 %              | -17 %            | +118 %           |

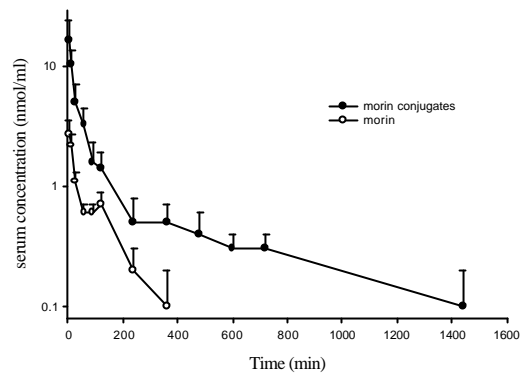
**Table. 1-24** Comparison of the ratios of  $AUC_{0-t}$  (nmol min/mL) of morin conjugates and morin to the total  $AUC_{0-t}$  of morin with its conjugates after oral administration of 25 mg/kg (n=6) and 50 mg/kg (n=6) morin to rats.

|  | Low dose<br>Mean $\pm$ S.E | High dose<br>Mean $\pm$ S.E | Difference ( % ) |
|--|----------------------------|-----------------------------|------------------|
| $\frac{\text{Morin conjugate}}{\text{Morin + conjugates}}$ | 0.78 $\pm$ 0.05            | 0.30 $\pm$ 0.03             | -62 % ***        |
| $\frac{\text{Morin}}{\text{Morin + conjugates}}$           | 0.22 $\pm$ 0.05            | 0.70 $\pm$ 0.03             | +218 % ***       |

\*\*\*  $p < 0.001$

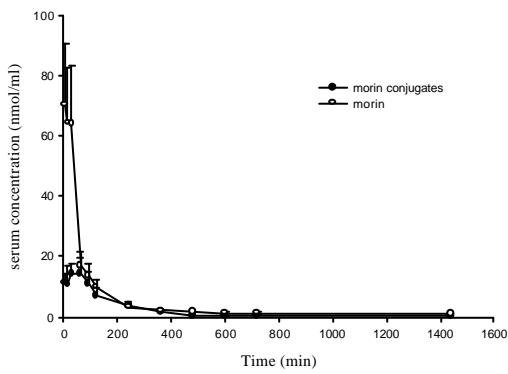


( a )

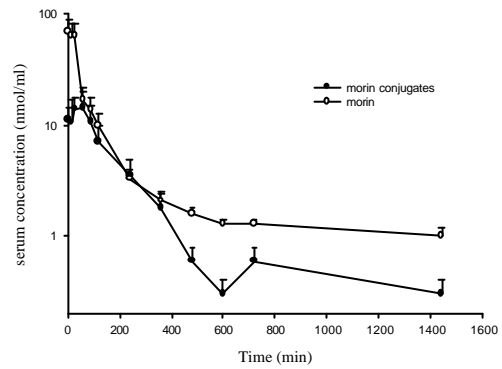


( b )

**Fig. 1-4** ( a ) Mean ( $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin (  $\circ$  ) and its conjugates (  $\bullet$  ) in six rats after oral administration of 25 mg/kg morin and ( b ) the semi-log diagram of ( a ).

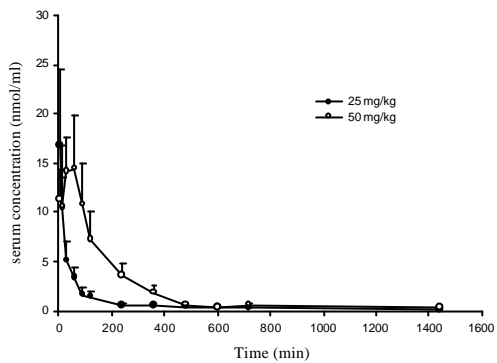


( a )

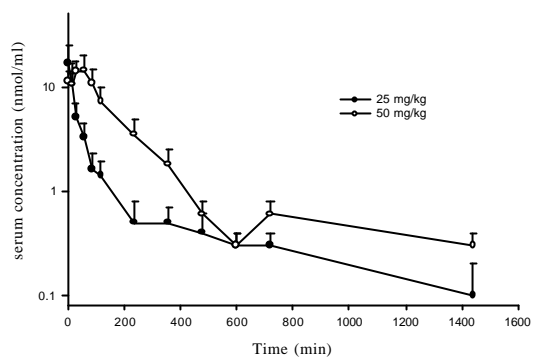


( b )

**Fig. 1-5** ( a ) Mean ( $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin (  $\circ$  ) and its conjugates (  $\bullet$  ) in six rats after oral administration of 50 mg/kg morin and ( b ) the semi-log diagram of ( a ).

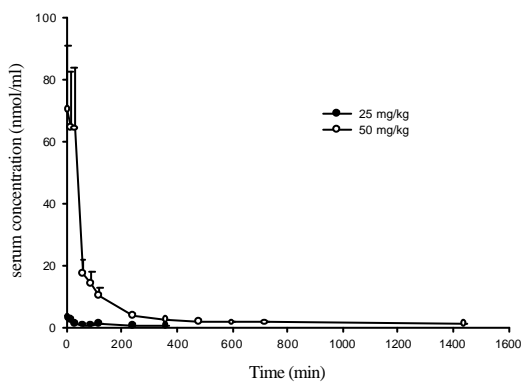


( a )

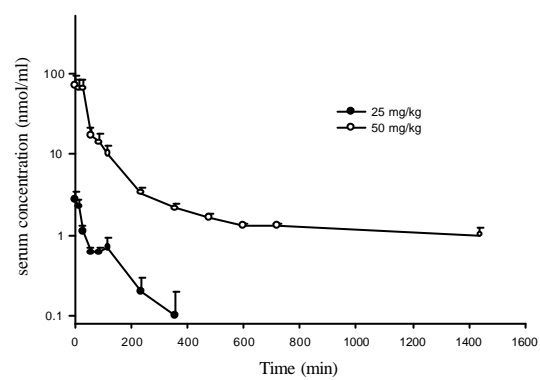


( b )

**Fig. 1-6** ( a ) Mean ( $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin conjugates in rats after oral dosing 25 mg/kg ( $\bullet$  ; n=6) and 50 mg/kg ( $\circ$  ; n=6) of morin to rats, respectively and ( b ) the semi-log diagram of ( a ).



( a )



( b )

**Fig. 1-7** ( a ) Mean ( $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of morin in rats after oral dosing 25 mg/kg ( $\bullet$  ; n=6) and 50 mg/kg ( $\circ$  ; n=6) of morin to rats, respectively and ( b ) the semi-log diagram of ( a ).

## 第二節 槲皮素、桑色素在大白鼠體內對地高辛動力學之影響

本實驗以大白鼠為模型，探討槲皮素與桑色素對地高辛 (digoxin) 動力學之影響。血清中地高辛濃度之分析，採用螢光偏極免疫法 (Fluorescence Polarization Immuno Assay; FPIA)，此方法為一種抗原抗體競爭結合的免疫反應，利用待測藥物濃度與螢光偏極程度成反比關係，將通過測定樣品的偏極光大小，精確地換算出藥物濃度 (單位為 ng/mL)。結果經 WINNONLIN 之非室體模式 (noncompartment model) 計算出動力學參數。

### (1) 槲皮素對地高辛動力學之影響

#### 1. 高劑量組(100 mg/kg)：

大白鼠單服地高辛(0.04 mg/kg)後，其平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )為  $1458.6 \pm 208.9 \text{ ng min mL}^{-1}$ ，平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $9.7 \pm 0.9 \text{ ng mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $174.4 \pm 6.2 \text{ min}$ 。併服槲皮素後，地高辛之平均血藥面積 ( $AUC_{0-t}$ )為  $1123.4 \pm 169.5 \text{ ng min mL}^{-1}$ ，平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $6.1 \pm 1.2 \text{ ng mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $185.6 \pm 12.1 \text{ min}$ 。以 paired Student's t-test 比較兩種給藥方式之間的差異。結果顯示，併服槲皮素後， $AUC_{0-t}$  降低了 23 %，達顯著差異 ( $p < 0.01$ )。 $C_{max}$  降低了-37 %，亦達顯著差異 ( $p < 0.01$ )。血藥經時變化圖如 Fig. 2-3 所示，血中地高辛之濃度如 Table.2-5 ~

2-6 所示。

## 2. 低劑量組(50 mg/kg)：

併服槲皮素後地高辛之血中濃度分成增加及減少兩個子群：

A. 在增加之子群(n=3)中，單服地高辛後，其平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )

為  $908.5 \pm 173.9 \text{ ng min mL}^{-1}$ ，平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $3.3 \pm 0.6 \text{ ng}$

$\text{mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $261.6 \pm 9.7 \text{ min}$ 。然而，併服槲皮素

後，其平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )為  $1365.6 \pm 166.0 \text{ ng min mL}^{-1}$ ，平

均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $4.4 \pm 0.6 \text{ ng mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為

$240.2 \pm 17.5 \text{ min}$ 。血藥經時變化圖如 Fig. 2-1 所示，及血中地高

辛之濃度如 Table.2-1 ~ 2-2 所示。

B. 在減少之子群(n=8)中，單服地高辛後，其平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )

為  $1520.1 \pm 104.1 \text{ ng min mL}^{-1}$ ，平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $7.4 \pm 0.7$

$\text{ng mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $186.0 \pm 10.3 \text{ min}$ 。而併服槲皮素

後，其平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )為  $815.4 \pm 132.8 \text{ ng min mL}^{-1}$ ，平均

血峰濃度( $C_{max}$ )為  $4.3 \pm 1.0 \text{ ng mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $186.5$

$\pm 9.3 \text{ min}$ 。血藥經時變化圖如 Fig. 2-2 所示，及血中地高辛之濃度

如 Table.2-3 ~ 2-4 所示。

兩子群皆利用 paired Student's t- test，比較槲皮素的併服與否，其地高辛血藥面積 ( $AUC_{0-t}$ )之差異。結果顯示當與槲皮素併服時，血藥濃度增

加之子群，其  $AUC_{0-t}$  增加了 50 % ( $p = 0.1$ )， $C_{max}$  增加了 33 % ( $p = 0.07$ )；減少之子群， $AUC_{0-t}$  降低了 46%，達顯著差異 ( $p < 0.001$ )， $C_{max}$  降低了 42%，亦達顯著差異 ( $p < 0.01$ )。

再利用 unpaired t-test 比較併服不同劑量之槲皮素後，地高辛吸收之差異。結果顯示，雖然高劑量組比低劑量組地高辛吸收降低的現象較為一致，但發現兩者並無顯著差異。

## (2) 桑色素對地高辛動力學之影響

### 1. 高劑量組(100 mg/kg)：

單服地高辛(0.04 mg/kg)的大白鼠，其平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )為  $1621.6 \pm 99.9 \text{ ng min} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $7.5 \pm 0.8 \text{ ng mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $186.7 \pm 5.8 \text{ min}$ 。而併服桑色素後，地高辛的平均血藥面積( $AUC_{0-t}$ )為  $807.6 \pm 148.9 \text{ ng min mL}^{-1}$ ，平均血峰濃度( $C_{max}$ )為  $3.3 \pm 0.7 \text{ ng mL}^{-1}$ ，平均滯留時間 MRT 為  $203.0 \pm 8.3 \text{ min}$ 。以 paired Student's t - test 統計方法比較兩種給藥方式之間的差異。結果顯示，併服桑色素之後， $AUC_{0-t}$  降低 100 %，達顯著差異 ( $p < 0.01$ )， $C_{max}$  降低了 56%，亦達顯著差異 ( $p < 0.01$ )。血藥經時變化圖如 Fig.2-6 所示，血中地高辛之濃度如 Table.2-15 ~ 2-16 所示。

### 2. 低劑量組(50 mg/kg)：



併服桑色素後，地高辛之血中濃度分成增加及減少兩個子群：

- A. 在增加之子群(n=4)中，單服地高辛後，其平均血藥面積(AUC<sub>0-t</sub>)為 988.2 ± 197.5 ng min mL<sup>-1</sup>，平均血峰濃度(C<sub>max</sub>)為 3.4 ± 0.5 ng mL<sup>-1</sup>，平均滯留時間 MRT 為 214.9 ± 20.3 min。而併服桑色素後，其平均血藥面積(AUC<sub>0-t</sub>)為 1603.7 ± 410.0 ng min mL<sup>-1</sup>，平均血峰濃度(C<sub>max</sub>)為 7.6 ± 2.7 ng mL<sup>-1</sup>，平均滯留時間 MRT 為 203.3 ± 25.0 min。血藥經時變化圖如 Fig.2-4 所示。而血中地高辛之濃度如 Table.2-11 ~ 2-12 所示。
- B. 在減少之子群(n=5)中，單服地高辛的大白鼠，其平均血藥面積(AUC<sub>0-t</sub>)為 1280.0 ± 257.2 ng min mL<sup>-1</sup>，平均血峰濃度(C<sub>max</sub>)為 5.4 ± 1.2 ng mL<sup>-1</sup>，平均滯留時間 MRT 為 200.8 ± 13.9 min。而併服桑色素後，其平均血藥面積(AUC<sub>0-t</sub>)為 715.9 ± 214.9 ng min mL<sup>-1</sup>，平均血峰濃度(C<sub>max</sub>)為 2.7 ± 0.7 ng mL<sup>-1</sup>，平均滯留時間 MRT 為 203.4 ± 15.4 min。血藥經時變化圖如 Fig.2-5 所示。而血中地高辛之濃度如 Table.2-13 ~ 2-14 所示。

兩子群皆利用 paired Student's t-test，比較單服地高辛與併服桑色素之曲線下面積 (AUC<sub>0-t</sub>)。結果顯示當與桑色素併服時，血藥濃度增加之子群，其 AUC<sub>0-t</sub> 增加了 62 % (p = 0.09)，C<sub>max</sub> 增加了 124 % (p = 0.167)；減少之子群，AUC<sub>0-t</sub> 降低了 44% (p = 0.052)，C<sub>max</sub> 降低了 50%，達顯著差異 (p

< 0.05)。

再利用 unpaired t - test 比較其併服不同劑量之桑色素後，地高辛吸收降低之差異。結果顯示，雖然高劑量組比低劑量組之地高辛吸收降低的現象較為一致，但發現兩者並無顯著差異。

據研究指出，地高辛在人體內為 Pgp 之受質<sup>[74]</sup>，而在大白鼠則為 Pgp 與 CYP3A4 之受質(substrate)<sup>[36]</sup>。以口服方式投予地高辛於大白鼠時，其半生期遠低於人體，此現象與負責調控其體內吸收和代謝之機轉有關<sup>[36]</sup>(包括腸腔表面 Pgp 及 CYP3A4 之數量)。由本實驗之結果，併服低劑量的槲皮素或桑色素皆會造成地高辛之  $AUC_{0-t}$  及  $C_{max}$  增加或減少。而根據本研究室先前<sup>[75]</sup>和本研究中所進行的體外翻腸實驗發現槲皮素與桑色素皆為 Pgp 之抑制劑，這可解釋併服槲皮素與桑色素後，會使血清中之地高辛濃度增加的部分原因。然而，併服槲皮素或桑色素後地高辛濃度顯著減少的大白鼠仍佔多數，推測應另有其他原因存在，或許與 MRP (multidrug resistance protein)<sup>[58~60]</sup>，或是由它們的代謝物引起的交互作用有關，皆值得進一步探討。我們建議，當地高辛與槲皮素、桑色素或含有此些成分之食物併服時，為了安全性及有效性之顧慮，地高辛的血中濃度仍須要小心監測，以供劑量調整之參考。

**Table. 2-1** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to three rats (group A).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| e             | 2.6   | 1.4   | 1.6   | 1.9   | 1.9   | 3.7   | 3.1   | 1.2   |
| f             | 0.9   | 1.9   | 0.9   | 0.8   | 0.8   | 4.1   | 1.8   | 0.9   |
| g             | 0.7   | 0.6   | 0.6   | 0.6   | 0.8   | 1.6   | 2.1   | 0.9   |
| Mean          | 1.4   | 1.3   | 1.0   | 1.1   | 1.2   | 3.1   | 2.3   | 1.0   |
| ± S.E.        | ± 0.6 | ± 0.4 | ± 0.3 | ± 0.4 | ± 0.4 | ± 0.8 | ± 0.4 | ± 0.1 |

**Table. 2-2** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg quercetin to three rats (group A).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| e             | 2.3   | 2.2   | 3.1   | 3.0   | 3.0   | 4.2   | 2.5   | 1.6   |
| f             | 3.6   | 2.8   | 1.7   | 4.9   | 5.6   | 3.6   | 3.3   | 1.5   |
| g             | 1.9   | 1.5   | 1.4   | 2.3   | 2.3   | 1.2   | 3.5   | 2.6   |
| Mean          | 2.6   | 2.2   | 2.1   | 3.4   | 3.6   | 3.0   | 3.1   | 1.9   |
| ± S.E.        | ± 0.5 | ± 0.4 | ± 0.5 | ± 0.8 | ± 1.0 | ± 0.9 | ± 0.3 | ± 0.4 |

**Table. 2-3** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to eight rats (group B).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| a             | 8.3   | 7.1   | 6.3   | 4.6   | 3.8   | 3.2   | 1.5   | 1.3   |
| b             | 10.2  | 5.2   | 6.0   | 5.4   | 3.6   | 4.2   | 2.7   | 2.0   |
| c             | 8.6   | 8.8   | 6.8   | 5.5   | 4.2   | 3.2   | 2.2   | 1.4   |
| d             | 1.5   | 2.3   | 2.0   | 2.3   | 2.0   | 4.4   | 2.7   | 1.3   |
| h             | 6.2   | 5.9   | 5.3   | 3.4   | 4.7   | 4.1   | 2.4   | 2.3   |
| i             | 6.9   | 6.7   | 6.5   | 4.2   | 4.0   | 3.7   | 2.5   | 1.5   |
| j             | 7.2   | 9.5   | 7.4   | 3.8   | 3.2   | 2.3   | 1.6   | 1.0   |
| k             | 6.2   | 6.1   | 3.8   | 3.2   | 2.6   | 1.5   | 1.1   | 0.5   |
| Mean          | 6.9   | 6.5   | 5.5   | 4.1   | 3.5   | 3.3   | 2.1   | 1.4   |
| ± S.E.        | ± 0.9 | ± 0.8 | ± 0.7 | ± 0.4 | ± 0.3 | ± 0.4 | ± 0.2 | ± 0.2 |

**Table. 2-4** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg quercetin to eight rats (group B).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| a             | 6.1   | 7.3   | 4.4   | 4.2   | 3.6   | 2.0   | 1.2   | 0.7   |
| b             | 6.1   | 5.6   | 3.3   | 3.7   | 4.3   | 1.5   | 2.5   | 1.4   |
| c             | 8.6   | 5.8   | 4.6   | 3.3   | 3.0   | 3.3   | 0.7   | 0.5   |
| d             | 0.9   | 0.9   | 0.5   | 1.2   | 0.8   | 1.2   | 0.8   | 0.2   |
| h             | 3.3   | 3.3   | 1.8   | 1.9   | 1.3   | 1.8   | 0.4   | 1.0   |
| i             | 4.6   | 3.4   | 2.2   | 2.4   | 1.4   | 1.6   | 0.7   | 0.3   |
| j             | 1.2   | 1.4   | 1.1   | 1.1   | 0.9   | 1.8   | 0.9   | 0.5   |
| k             | 1.1   | 1.7   | 1.5   | 1.5   | 1.5   | 1.2   | 0.7   | 0.5   |
| Mean          | 4.0   | 3.7   | 2.4   | 2.4   | 2.1   | 1.8   | 1.0   | 0.7   |
| ± S.E.        | ± 1.0 | ± 0.8 | ± 0.5 | ± 0.4 | ± 0.5 | ± 0.2 | ± 0.2 | ± 0.1 |

**Table. 2-5** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to nine rats.

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| A             | 6.3   | 6.7   | 4.8   | 5.9   | 4.0   | 3.4   | 2.7   | 2.2   |
| B             | 13.6  | 8.7   | 8.2   | 6.4   | 4.9   | 4.4   | 4.1   | 3.0   |
| C             | 11.9  | 9.7   | 7.4   | 6.5   | 5.4   | 3.4   | 2.1   | 1.9   |
| D             | 7.2   | 9.5   | 7.4   | 3.8   | 3.2   | 2.3   | 1.6   | 1.0   |
| E             | 6.2   | 6.1   | 3.8   | 3.2   | 2.6   | 1.5   | 1.1   | 0.5   |
| F             | 12.6  | 9.6   | 9.3   | 6.9   | 5.3   | 3.0   | 2.0   | 1.1   |
| G             | 8.3   | 7.1   | 6.3   | 4.6   | 3.8   | 3.2   | 1.5   | 1.3   |
| H             | 10.2  | 5.2   | 6.0   | 5.4   | 3.6   | 4.2   | 2.7   | 2.0   |
| I             | 8.6   | 8.8   | 6.8   | 5.5   | 4.2   | 3.2   | 2.2   | 1.4   |
| Mean          | 9.4   | 7.9   | 6.6   | 5.4   | 4.1   | 3.2   | 2.2   | 1.6   |
| ± S.E.        | ± 0.9 | ± 0.6 | ± 0.6 | ± 0.4 | ± 0.3 | ± 0.3 | ± 0.3 | ± 0.3 |

**Table. 2-6** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 100 mg/kg quercetin to nine rats.

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| A             | 5.7   | 5.2   | 4.0   | 4.1   | 5.6   | 3.4   | 1.4   | 1.4   |
| B             | 6.0   | 8.4   | 4.8   | 4.7   | 5.3   | 3.8   | 1.5   | 1.0   |
| C             | 11.3  | 8.0   | 5.5   | 5.0   | 4.9   | 4.3   | 2.0   | 1.5   |
| D             | 8.0   | 8.9   | 7.3   | 3.0   | 2.3   | 1.5   | 1.2   | 0.6   |
| E             | 4.1   | 3.8   | 2.2   | 1.9   | 1.5   | 1.5   | 0.8   | 0.6   |
| F             | 9.0   | 8.0   | 6.4   | 3.2   | 2.7   | 2.2   | 1.0   | 0.6   |
| G             | 0.6   | 0.3   | 0.2   | 0.7   | 0.3   | 1.5   | 0.6   | 0.2   |
| H             | 2.4   | 1.5   | 1.8   | 1.7   | 1.5   | 3.1   | 2.2   | 1.1   |
| I             | 2.0   | 2.5   | 1.9   | 1.8   | 1.2   | 2.2   | 1.0   | 0.3   |
| Mean          | 5.5   | 5.2   | 3.8   | 2.9   | 2.8   | 2.6   | 1.3   | 0.8   |
| ± S.E.        | ± 1.2 | ± 1.1 | ± 0.8 | ± 0.5 | ± 0.7 | ± 0.4 | ± 0.2 | ± 0.2 |

**Table. 2-7** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg quercetin (group A ; n=3).

| Drug administered      | rat parameter                            | e      | f      | g      | Mean ± S.E.  | Difference |
|------------------------|--|--------|--------|--------|--------------|------------|
| digoxin alone          | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 1207.1 | 913.7  | 604.6  | 908.5±173.9  |            |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 3.7    | 4.1    | 2.1    | 3.3±0.6      |            |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 240    | 240    | 360    | 280±40       |            |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 250.9  | 252.7  | 281.0  | 261.6±9.7    |            |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 302876 | 230913 | 169866 | 234552±18037 |            |
| digoxin with quercetin | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 1389.5 | 1640.4 | 1066.9 | 1365.6±166.0 | +50 %      |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 4.2    | 5.6    | 3.5    | 4.4±0.6      | +33 %      |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 240    | 120    | 360    | 240±69       | -14 %      |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 229.9  | 216.4  | 274.4  | 240.2±17.5   | - 8 %      |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 319439 | 355013 | 292741 | 322398±18037 | +37 %      |

**Table. 2-8** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg quercetin (group B ; n=8).

| Drug administered      | Rat parameter                            | Rat    |        |        |        |        |        |        |        | Mean ± S.E.  | Difference           |
|------------------------|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|----------------------|
|                        |  | a      | b      | c      | d      | h      | i      | j      | k      |              |                      |
| digoxin alone          | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 1526.6 | 1834.4 | 1729.0 | 1267.2 | 1748.2 | 1682.9 | 1409.2 | 963.3  | 1520.1±104.1 |                      |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 8.3    | 10.2   | 8.8    | 4.4    | 6.2    | 6.9    | 8.5    | 6.2    | 7.4±0.7      |                      |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 20     | 20     | 40     | 40     | 20     | 20     | 40     | 20     | 53±27        |                      |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 168.6  | 194.8  | 174.1  | 243.9  | 202.0  | 190.9  | 161.0  | 152.3  | 186.0±10.3   |                      |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 257422 | 357328 | 301072 | 309014 | 353158 | 321344 | 226854 | 146756 | 284119±25100 |                      |
| digoxin with quercetin | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 1199.1 | 1322.3 | 1237.6 | 387.4  | 649.7  | 695.1  | 532.1  | 499.9  | 815.4±132.8  | -46 % <sup>***</sup> |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 7.3    | 6.1    | 8.6    | 1.2    | 3.3    | 4.6    | 1.8    | 1.7    | 4.3±1.0      | -42 % <sup>**</sup>  |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 40     | 20     | 20     | 90     | 20     | 20     | 240    | 40     | 61±27        | +15 %                |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 156.9  | 192.7  | 154.4  | 219.7  | 184.1  | 165.6  | 222.1  | 196.5  | 186.5±9.3    | +0.2 %               |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 188134 | 254820 | 191086 | 85107  | 119637 | 115136 | 118168 | 98221  | 146289±20729 | -49 % <sup>***</sup> |

\*\* p<0.01 ; \*\*\* p<0.001

**Table. 2-9** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 100 mg/kg quercetin. (n=9)

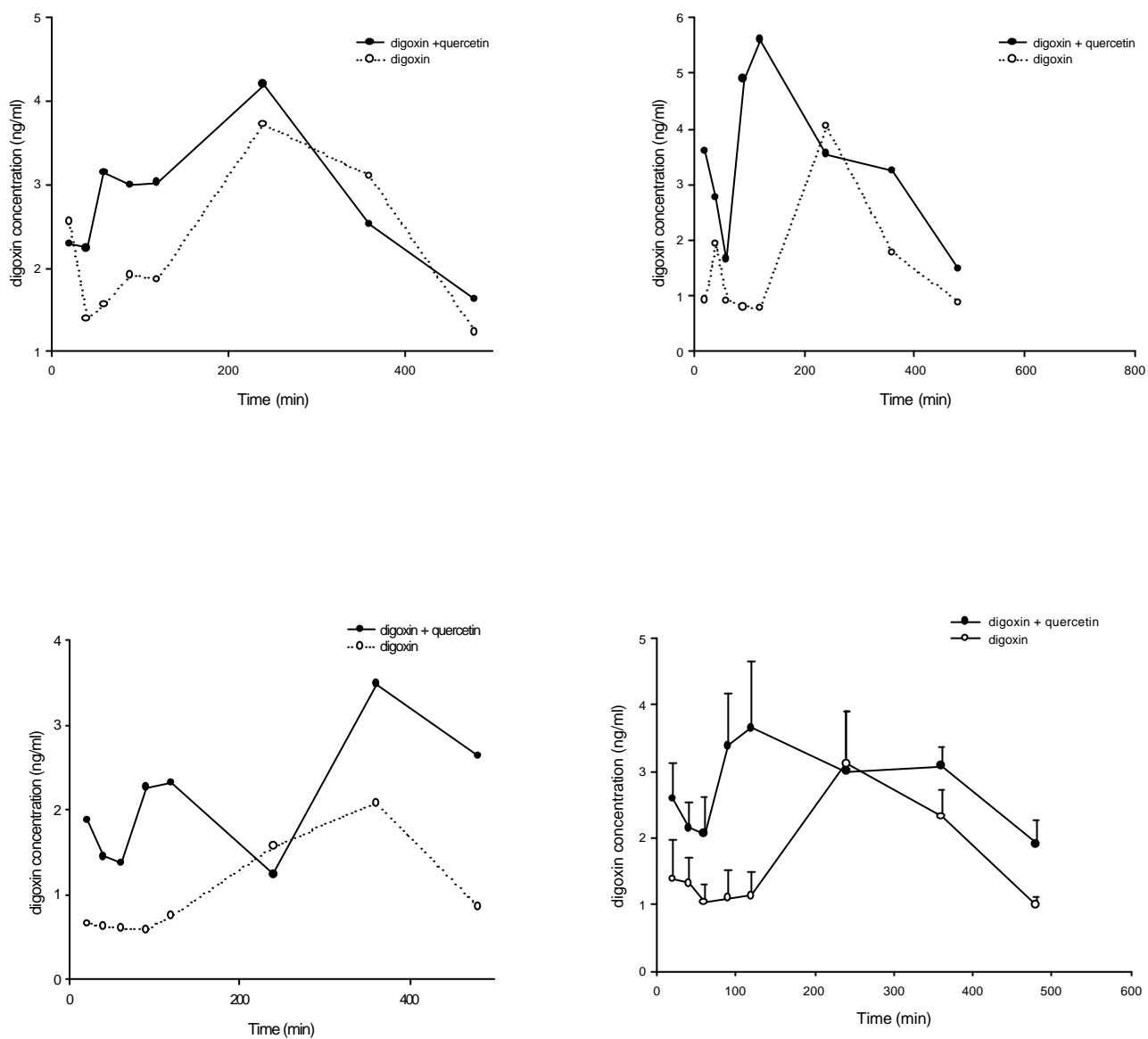
| Drug administered      | Rat parameter                           | A      | B      | C      | D      | E      | F      | G      | H      | I      | Mean ± S.E.  | Difference          |
|------------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|---------------------|
|                        |   | <hr/>  |        |        |        |        |        |        |        |        |              |                     |
| digoxin alone          | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL) | 1713.8 | 2413.3 | 1990.9 | 1409.2 | 963.3  | 1946.7 | 1526.6 | 1834.4 | 1729.0 | 1458.6±208.9 |                     |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)       | 6.6    | 13.6   | 11.9   | 9.5    | 6.2    | 12.6   | 8.3    | 10.2   | 8.8    | 9.7±0.9      |                     |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)         | 40     | 20     | 20     | 40     | 20     | 20     | 20     | 20     | 40     | 27±3         |                     |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                     | 200.5  | 197.3  | 167.8  | 161.0  | 152.3  | 153.3  | 168.6  | 194.8  | 174.1  | 174.4±6.2    |                     |
|                        | <b>AUMC</b><br>ng min <sup>2</sup> /mL  | 343655 | 476136 | 333980 | 226854 | 146756 | 298364 | 257422 | 357328 | 301072 | 304619±30693 |                     |
| <hr/>                  |   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |              |                     |
| digoxin with quercetin | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL) | 1531.0 | 1646.9 | 1888.8 | 1138.8 | 689.3  | 1214.4 | 329.6  | 993.7  | 678.4  | 1123.4±169.5 | -23 % <sup>**</sup> |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)       | 5.7    | 8.4    | 11.3   | 8.9    | 4.1    | 9.0    | 1.5    | 3.1    | 2.5    | 6.1±1.2      | -37 % <sup>**</sup> |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)         | 20     | 40     | 20     | 40     | 20     | 20     | 240    | 240    | 40     | 76±31        | +181 %              |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                     | 179.8  | 170.6  | 175.9  | 141.3  | 176.2  | 144.0  | 241.1  | 241.7  | 199.6  | 185.6±12.1   | +6 %                |
|                        | <b>AUMC</b><br>ng min <sup>2</sup> /mL  | 275210 | 280896 | 332160 | 160894 | 121482 | 174841 | 79466  | 240164 | 135380 | 200055±28459 | -34 % <sup>**</sup> |

<sup>\*\*</sup> P<0.01

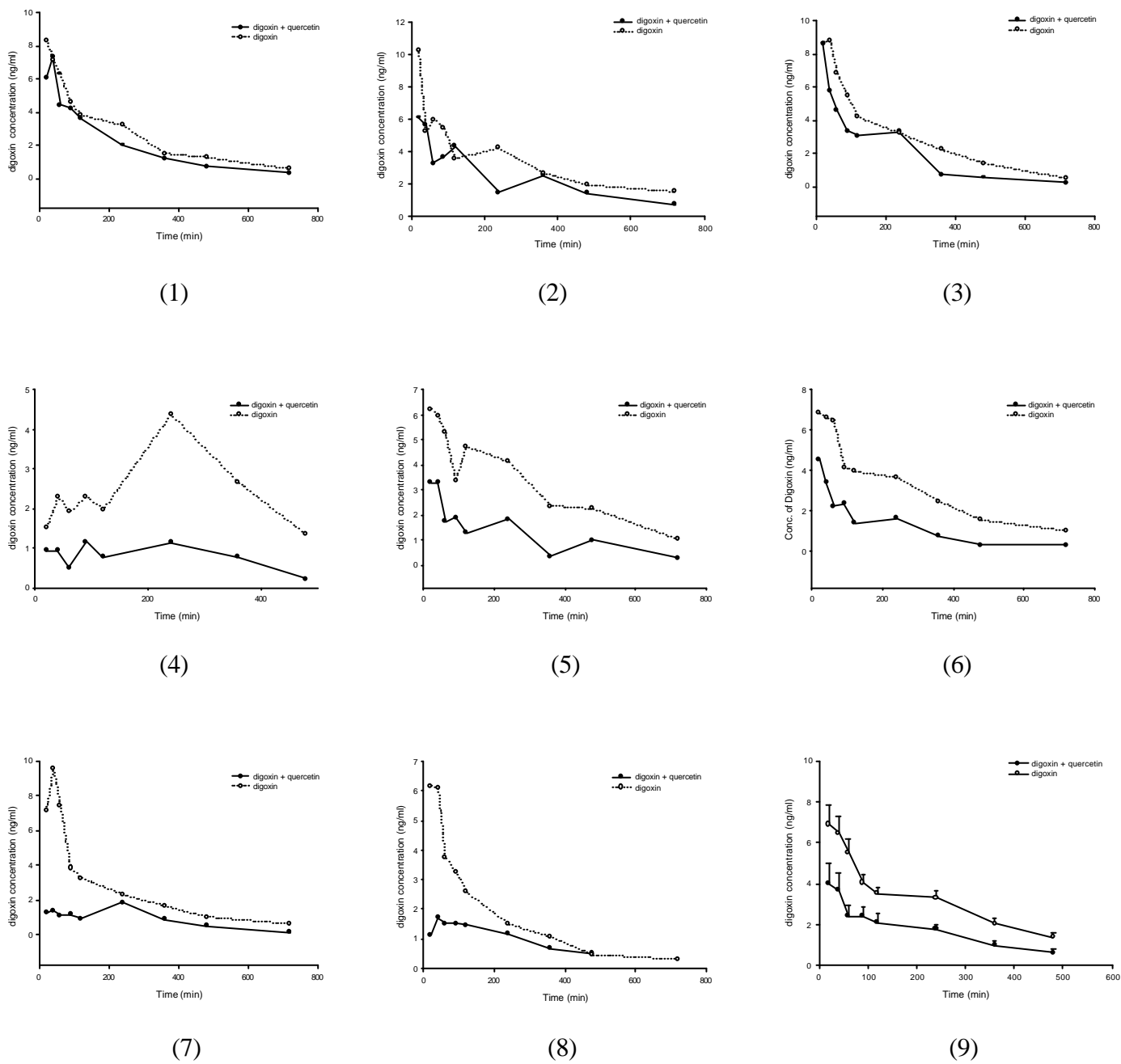
**Table. 2-10** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin with 50 mg/kg (Q50 ; n=8) and 100 mg/kg (Q100 ; n=9) quercetin.

|                  | <b>AUC<sub>0-t</sub></b> |         | <b>C<sub>max</sub></b> |       | <b>AUMC</b>               |         | <b>MRT</b> |        |
|------------------|--------------------------|---------|------------------------|-------|---------------------------|---------|------------|--------|
|                  | (ng min/mL)              |         | (ng/mL)                |       | (ng min <sup>2</sup> /mL) |         | (min)      |        |
|                  | Q100                     | Q50     | Q100                   | Q50   | Q100                      | Q50     | Q100       | Q50    |
| Mean             | 1123.4                   | 815.4   | 6.1                    | 4.3   | 200055                    | 146289  | 185.6      | 186.5  |
| ± S.E.           | ± 169.5                  | ± 132.8 | ± 1.2                  | ± 1.0 | ± 28459                   | ± 20729 | ± 12.1     | ± 9.3  |
| Difference ( % ) |                          | -27 %   |                        | -30 % |                           | -30 %   |            | +0.4 % |

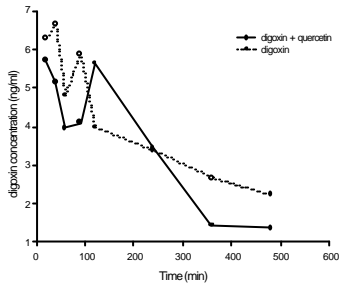




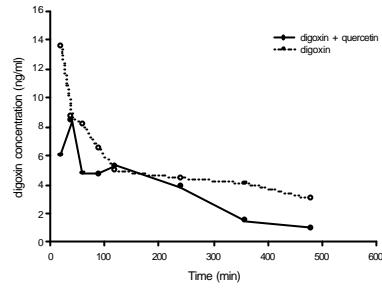
**Fig. 2-1** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone (○) and coadministration with 50 mg/kg quercetin (●) to (1) rat e; (2) rat f; (3) rat g; (4) three rats of group A (Mean ± S.E).



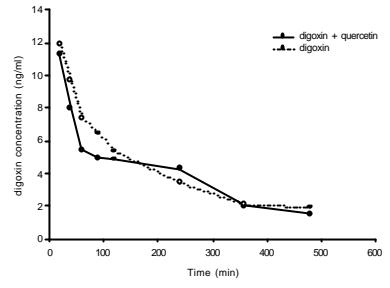
**Fig. 2-2** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 50 mg/kg quercetin ( ) to (1) rat a ; (2) rat b ; (3) rat c ; (4) rat d ; (5) rat h ; (6) rat i ; (7) rat j ; (8) rat k ; (9) eight rats of group B (Mean  $\pm$  S.E).



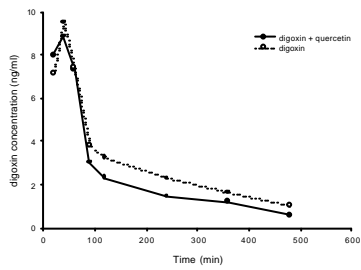
(1)



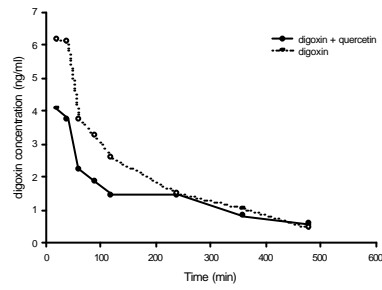
(2)



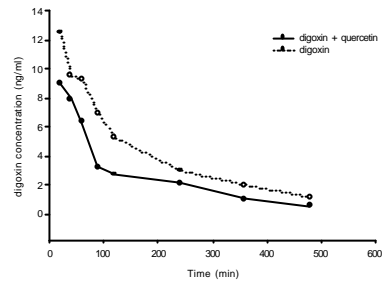
(3)



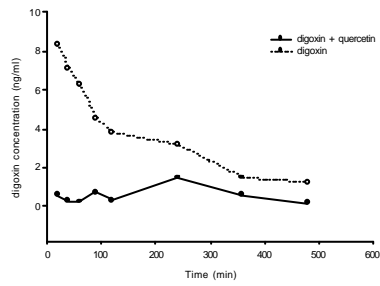
(4)



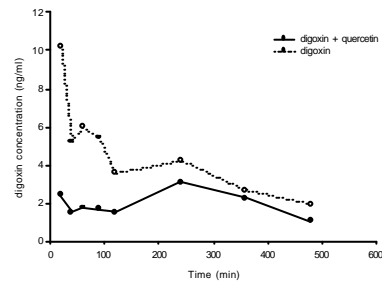
(5)



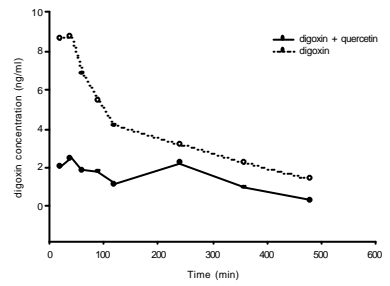
(6)



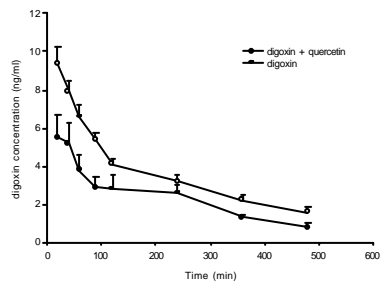
(7)



(8)



(9)



(10)

**Fig. 2-3** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 100 mg/kg quercetin ( ) to (1) rat A; (2) rat B; (3) rat C; (4) rat D; (5) rat E; (6) rat F; (7) rat G; (8) rat H; (9) rat I; (10) nine rats ( Mean  $\pm$  S.E).

**Table. 2-11** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to four rats ( group A).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| a             | 1.5   | 2.3   | 1.9   | 2.3   | 2.0   | 4.4   | 2.7   | 1.3   |
| b             | 2.6   | 1.4   | 1.6   | 1.9   | 1.9   | 3.7   | 3.1   | 1.2   |
| d             | 2.0   | 1.7   | 1.4   | 1.3   | 1.4   | 0.8   | 0.5   | 0.1   |
| g             | 3.3   | 3.1   | 2.6   | 2.9   | 2.8   | 2.9   | 1.6   | 0.9   |
| Mean          | 2.4   | 2.1   | 1.9   | 2.1   | 2.0   | 3.0   | 2.0   | 0.9   |
| ± S.E.        | ± 0.4 | ± 0.4 | ± 0.3 | ± 0.3 | ± 0.3 | ± 0.8 | ± 0.6 | ± 0.3 |

**Table. 2-12** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg morin to four rats ( group A).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| a             | 14.7  | 13.5  | 7.7   | 6.7   | 7.3   | 4.2   | 4.2   | 2.1   |
| b             | 4.9   | 4.2   | 4.0   | 4.9   | 4.4   | 4.8   | 3.8   | 1.6   |
| d             | 2.0   | 1.4   | 1.5   | 0.6   | 1.0   | 1.0   | 2.1   | 1.3   |
| g             | 8.5   | 7.3   | 5.6   | 4.4   | 3.5   | 2.1   | 1.3   | 0.7   |
| Mean          | 7.5   | 6.6   | 4.7   | 4.2   | 4.1   | 3.0   | 2.9   | 1.4   |
| ± S.E.        | ± 2.7 | ± 2.6 | ± 1.3 | ± 1.3 | ± 1.3 | ± 0.9 | ± 0.7 | ± 0.3 |

**Table. 2-13** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to four rats ( group B).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| c             | 9.0   | 6.3   | 5.2   | 4.6   | 6.5   | 3.3   | 1.8   | 1.5   |
| e             | 0.9   | 1.9   | 0.9   | 0.8   | 0.8   | 4.1   | 1.8   | 0.9   |
| f             | 2.4   | 1.6   | 1.9   | 2.1   | 1.2   | 1.5   | 0.8   | 0.5   |
| h             | 4.9   | 6.8   | 7.0   | 5.7   | 4.4   | 5.0   | 2.9   | 1.9   |
| i             | 3.0   | 4.4   | 4.3   | 3.3   | 3.6   | 2.7   | 1.4   | 0.8   |
| Mean          | 4.0   | 4.2   | 3.9   | 3.3   | 3.3   | 3.3   | 1.7   | 1.1   |
| ± S.E.        | ± 1.4 | ± 1.7 | ± 1.3 | ± 0.9 | ± 1.1 | ± 0.6 | ± 0.3 | ± 0.3 |

**Table. 2-14** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 50 mg/kg morin to four rats ( group B).

| Time<br>(min) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20    | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |       |       |       |       |       |       |       |       |
| c             | 1.2   | 2.1   | 1.6   | 1.7   | 2.4   | 4.7   | 3.4   | 2.4   |
| e             | 2.3   | 2.9   | 2.2   | 2.2   | 2.7   | 2.6   | 1.8   | -     |
| f             | 0.4   | 0.8   | 0.6   | 0.9   | 0.2   | 0.5   | 0.2   | 0.2   |
| h             | 2.3   | 3.5   | 2.0   | 2.1   | 1.6   | 2.0   | 0.7   | 0.5   |
| i             | 1.6   | 1.6   | 1.1   | 1.1   | 0.8   | 1.2   | 0.7   | 0.3   |
| Mean          | 1.5   | 2.2   | 1.5   | 1.6   | 1.5   | 2.2   | 1.3   | 0.7   |
| ± S.E.        | ± 0.4 | ± 0.5 | ± 0.3 | ± 0.3 | ± 0.5 | ± 0.7 | ± 0.6 | ± 0.4 |

**Table. 2-15** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone to eight rats.

| Time<br>(min) | mg/kg) alone to eight rats. |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20                          | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |                             |       |       |       |       |       |       |       |
| A             | 8.6                         | 8.8   | 6.8   | 5.5   | 4.2   | 3.2   | 2.2   | 1.4   |
| B             | 4.9                         | 6.8   | 7.0   | 5.7   | 4.4   | 5.0   | 2.9   | 1.9   |
| C             | 6.2                         | 5.9   | 5.3   | 3.4   | 4.7   | 4.1   | 2.4   | 2.3   |
| D             | 8.3                         | 7.1   | 6.3   | 4.6   | 3.8   | 3.2   | 1.5   | 1.3   |
| E             | 7.2                         | 9.5   | 7.4   | 3.8   | 3.2   | 2.3   | 1.6   | 1.0   |
| F             | 6.9                         | 6.7   | 6.5   | 4.2   | 4.0   | 3.7   | 2.5   | 1.5   |
| G             | 10.2                        | 5.2   | 6.0   | 5.4   | 3.6   | 4.2   | 2.7   | 2.0   |
| H             | 3.3                         | 3.1   | 2.6   | 2.9   | 2.8   | 2.9   | 1.6   | 0.9   |
| Mean          | 7.0                         | 6.6   | 6.0   | 4.5   | 3.8   | 3.6   | 2.2   | 1.5   |
| ± S.E.        | ± 0.8                       | ± 0.7 | ± 0.5 | ± 0.4 | ± 0.2 | ± 0.3 | ± 0.2 | ± 0.2 |

**Table. 2-16** Serum digoxin concentrations (ng/mL) after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) with 100 mg/kg morin to eight rats.

| Time<br>(min) | mg/kg) with 100 mg/kg morin to eight rats. |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | 20   | 40    | 60    | 90    | 120   | 240   | 360   | 480   |
| Rats          |  |       |       |       |       |       |       |       |
| A             | 0.7  | 0.7   | 1.2   | 1.1   | 1.1   | 0.8   | 0.5   | 0.4   |
| B             | 0.4  | 0.4   | 0.3   | 0.4   | 0.2   | 0.3   | 0.5   | 0.3   |
| C             | 5.7  | 4.9   | 3.7   | 3.4   | 3.6   | 2.8   | 2.1   | 1.7   |
| D             | 4.3  | 3.4   | 2.7   | 3.1   | 3.1   | 2.2   | 1.7   | 1.3   |
| E             | 3.4  | 2.8   | 1.5   | 2.8   | 2.3   | 2.1   | 1.0   | 0.7   |
| F             | 3.0  | 4.4   | 3.3   | 2.9   | 2.4   | 1.3   | 1.1   | 0.6   |
| G             | 4.7  | 4.8   | 2.7   | 3.6   | 3.5   | 2.9   | 1.7   | 1.0   |
| H             | 1.8  | 2.0   | 1.6   | 1.4   | 1.6   | 1.3   | 0.9   | 1.2   |
| Mean          | 3.0  | 2.9   | 2.1   | 2.3   | 2.2   | 1.7   | 3.1   | 0.9   |
| ± S.E.        | ± 0.7                                      | ± 0.6 | ± 0.4 | ± 0.4 | ± 0.4 | ± 0.3 | ± 2.0 | ± 0.2 |

**Table. 2-17** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg morin (group A; n=4).

| Drug administered      | parameter                                | Rat    |        |        |        | Mean ± S.E.  | Difference |
|------------------------|--|--------|--------|--------|--------|--------------|------------|
|                        |  | a      | b      | d      | g      |              |            |
| digoxin alone          | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 1267.2 | 1207.1 | 408.9  | 1069.7 | 988.2±197.5  |            |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 4.4    | 3.7    | 2.0    | 3.3    | 3.4±0.5      |            |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 240    | 240    | 20     | 20     | 130±64       |            |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 243.9  | 250.9  | 163.6  | 201.0  | 214.9±20.3   |            |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 309014 | 302876 | 66891  | 215000 | 223445±56430 |            |
| digoxin with quercetin | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 2570.5 | 1891.7 | 650.6  | 1301.8 | 1603.7±410.0 | +62 %      |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 14.7   | 4.9    | 2.1    | 8.5    | 7.6±2.7      | +124 %     |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 20     | 20     | 360    | 20     | 105±85       | -20 %      |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 175.7  | 219.2  | 265.8  | 152.4  | 203.3±25.0   | -5 %       |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 451698 | 414628 | 172925 | 198406 | 309414±72034 | +39 %      |

**Table. 2-18** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin alone and coadministration with 50 mg/kg morin (group B; n=5).

| Drug administered      | Rat parameter                            | c      | e      | f      | h      | i      | Mean ± S.E.  | Difference |
|------------------------|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|------------|
|                        |  |        |        |        |        |        |              |            |
| digoxin alone          | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 1751.4 | 913.7  | 590.3  | 1972.4 | 1172.1 | 1280.0±257.2 |            |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 9.0    | 4.1    | 2.4    | 7.0    | 4.4    | 5.4±1.2      |            |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 20     | 240    | 20     | 60     | 40     | 76±42        |            |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 171.7  | 252.7  | 194.4  | 201.6  | 183.7  | 200.8±13.9   |            |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 300696 | 230913 | 114766 | 397655 | 215340 | 251874±47015 |            |
| digoxin with quercetin | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 1441.9 | 835.2  | 168.3  | 705.2  | 428.9  | 715.9±214.9  | -44 %      |
|                        | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 4.7    | 2.9    | 0.9    | 3.5    | 1.6    | 2.7±0.7      | -50 % *    |
|                        | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 240    | 40     | 90     | 40     | 20     | 86±40        | +13 %      |
|                        | <b>MRT</b><br>(min)                      | 262.7  | 177.0  | 190.0  | 184.3  | 203.0  | 203.4±15.4   | +1 %       |
|                        | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 377846 | 147808 | 31965  | 129987 | 87067  | 155135±59387 | -38 %      |

\* p<0.05



**Table. 2-19** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin

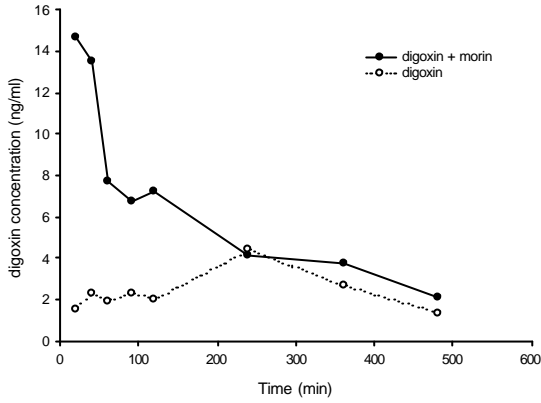
| Drug administered                        | Rat parameter                            | A             | B                                       | C      | D      | E      | F      | G      | H      | Mean ± S.E.  | Difference           |
|--|--|---------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|----------------------|
|  |  | digoxin alone | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL) | 1729.0 | 1972.4 | 1748.2 | 1526.6 | 1409.2 | 1682.9 | 1834.4       | 1069.7               |
| <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 8.8                                      |               | 7.0                                     | 6.2    | 8.3    | 9.5    | 6.9    | 10.2   | 3.3    | 7.5±0.8      |                      |
| <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 40                                       |               | 60                                      | 20     | 20     | 40     | 20     | 20     | 20     | 30±5         |                      |
| <b>MRT</b><br>(min)                      | 174.1                                    |               | 201.6                                   | 202.0  | 168.6  | 161.0  | 190.4  | 194.8  | 201.0  | 186.7±5.8    |                      |
| <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 301072                                   |               | 397655                                  | 353158 | 257422 | 226854 | 321344 | 357328 | 215000 | 303729±23293 |                      |
| digoxin with quercetin                   | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL)  | 347.3         | 164.5                                   | 1369.7 | 1092.6 | 822.1  | 820.9  | 1232.2 | 611.2  | 807.6±148.9  | -100 % <sup>**</sup> |
|  | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL)        | 1.2           | 0.5                                     | 5.7    | 4.3    | 3.4    | 4.4    | 4.8    | 2.0    | 3.3±0.7      | -56 % <sup>**</sup>  |
|  | <b>T<sub>max</sub></b><br>(min)          | 60            | 360                                     | 20     | 20     | 20     | 40     | 40     | 40     | 75±41        | +150 %               |
|  | <b>MRT</b><br>(min)                      | 201.0         | 251.3                                   | 199.5  | 201.3  | 189.8  | 172.8  | 190.3  | 217.9  | 203.0±8.3    | +9 % <sup>*</sup>    |
|  | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) | 69787         | 41338                                   | 273194 | 219882 | 156010 | 141812 | 234436 | 133145 | 158701±28414 | -48 % <sup>**</sup>  |

alone and coadministration with 100 mg/kg morin (n=8).

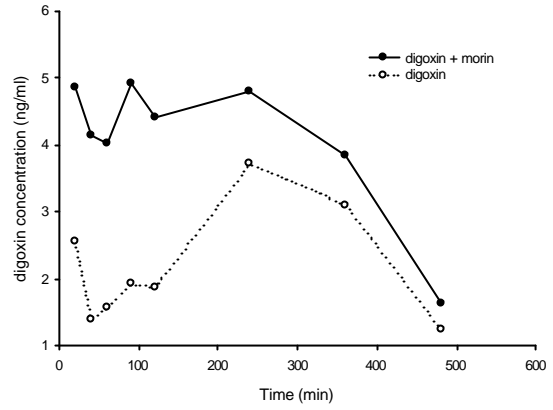
\* p<0.05 ; \*\* p<0.01

**Table.2-20** Comparison of pharmacokinetic parameters of digoxin in rats after receiving digoxin with 50 mg/kg (M50 ; n=5) and 100 mg/kg (M100 ; n=8) of morin .

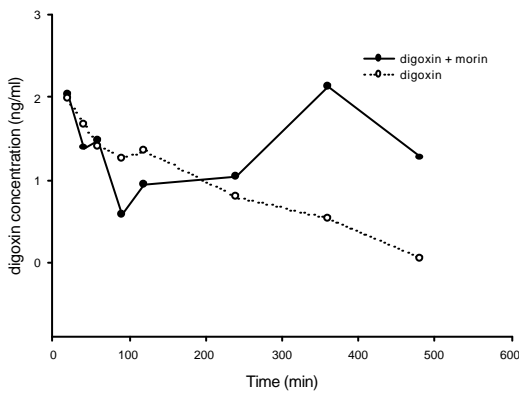
|                  | <b>AUC<sub>0-t</sub></b><br>(ng min/mL) |         | <b>C<sub>max</sub></b><br>(ng/mL) |       | <b>AUMC</b><br>(ng min <sup>2</sup> /mL) |         | <b>MRT</b><br>(min) |        |
|------------------|---|---------|-----------------------------------|-------|--|---------|---------------------|--------|
|                  | M100                                    | M50     | M100                              | M50   | M100                                     | M50     | M100                | M50    |
| Mean             | 807.6                                   | 715.9   | 3.3                               | 2.7   | 158701                                   | 155135  | 203.0               | 203.4  |
| ± S.E.           | ± 148.9                                 | ± 214.9 | ± 0.7                             | ± 0.7 | ± 28414                                  | ± 59387 | ± 8.3               | ± 5.4  |
| Difference ( % ) |   | +11 %   |                                   | +18 % |  | +2 %    |                     | -0.2 % |



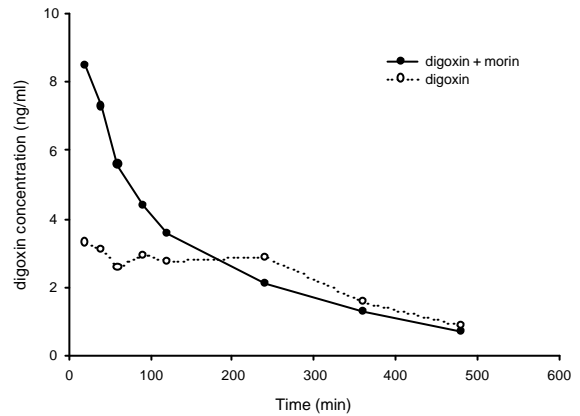
(1)



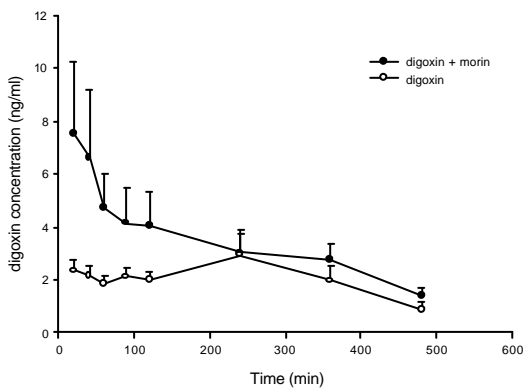
(2)



(3)

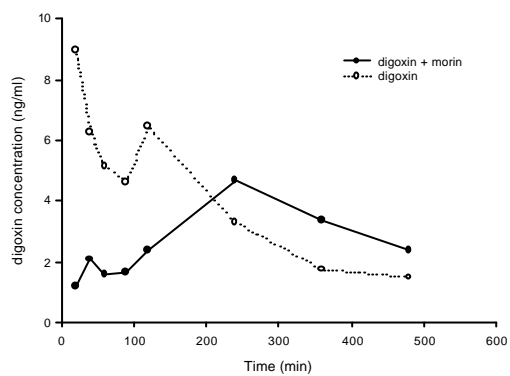


(4)

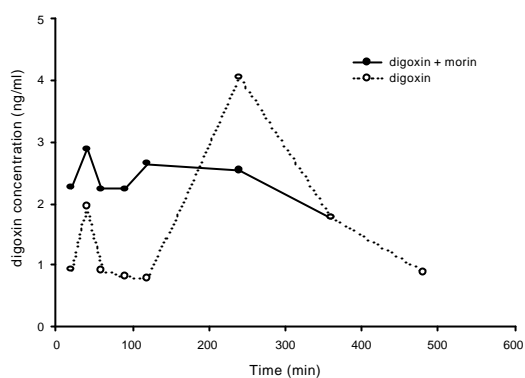


(5)

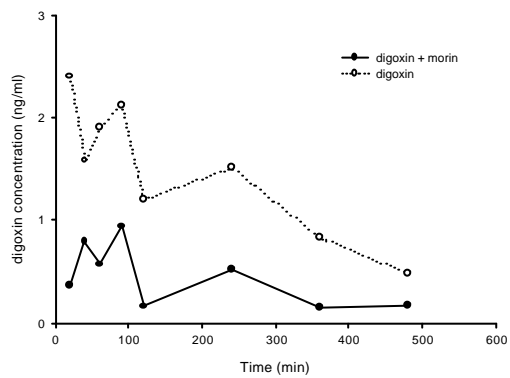
**Fig. 2-4** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 50 mg/kg morin ( ) to (1) rat a ; (2) rat b ; (3) rat d ; (4) rat g ; (5) four rats of group A ( Mean  $\pm$  S.E)



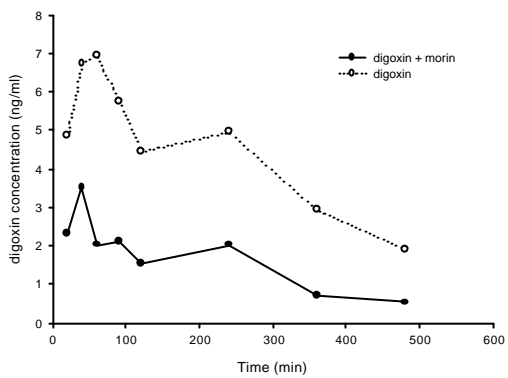
(1)



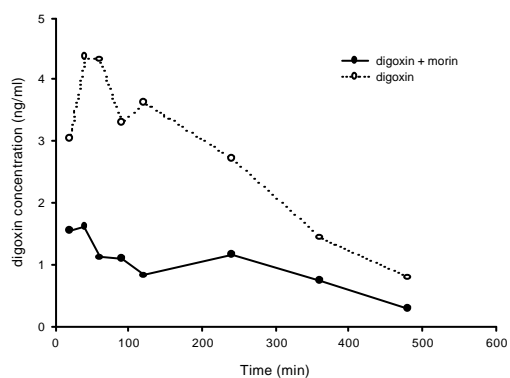
(2)



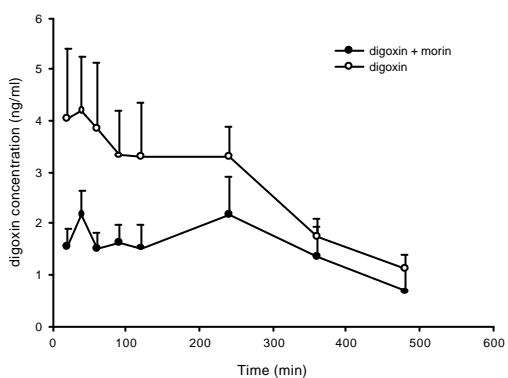
(3)



(4)

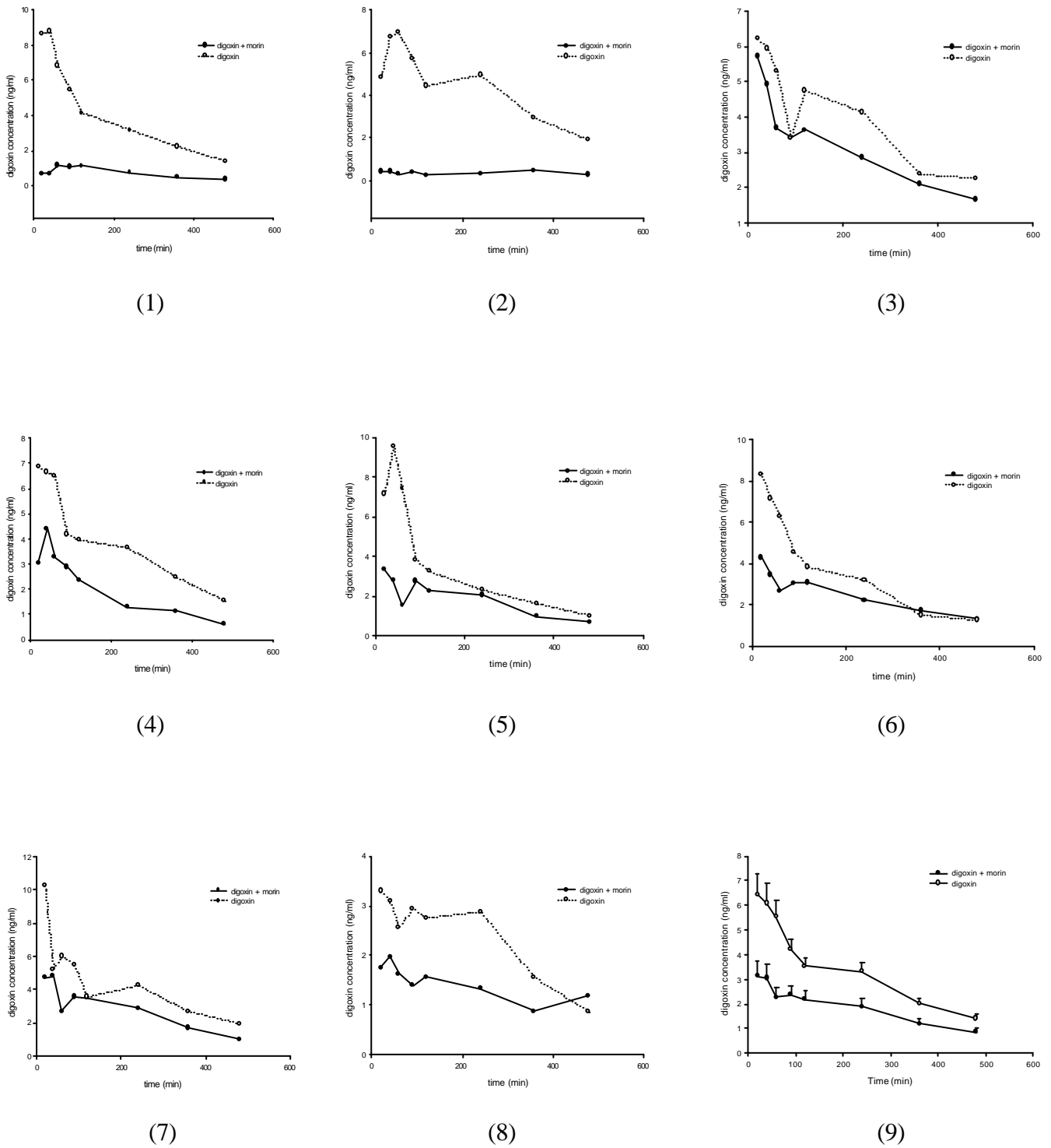


(5)



(6)

**Fig. 2-5** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone (○) and coadministration with 50 mg/kg morin (●) to (1) rat C; (2) rat E; (3) rat F; (4) rat H; (5) rat I; (6) five rats of group B (Mean ± S.E).



**Fig. 2-6** Serum concentration-time profiles of digoxin after oral administration of digoxin (0.04 mg/kg) alone ( ) and coadministration with 100 mg/kg morin ( ) to (1) rat A; (2) rat B; (3) rat C; (4) rat D; (5) rat E; (6) rat F; (7) rat G; (8) rat H; (9) eight rats (Mean  $\pm$  S.E).

### 第三節 槲皮素對 P-glycoprotein 功能之影響

Rhodamine 123 為 Pgp 的專一受質，本研究以 rhodamine 123 之螢光為指標，定量由漿膜層運送到黏膜層的 rhodamine，以瞭解槲皮素對 Pgp 功能之影響。檢量線係以螢光強度為 y 軸，rhodamine 123 濃度為 x 軸，作線性迴歸，所得 rhodamine 123 之檢量線方程式為  $y = 135.5 x - 2.8$  ( $r = 0.999$ )。檢品測得之螢光強度，其數值代入檢量線求出 rhodamine 123 之濃度，結果如 Table. 3-1 ~ 3-6 所示。結果顯示槲皮素 200  $\mu$  M 與 400  $\mu$  M 均對空腸與迴腸的 Pgp 有抑制作用，且呈現劑量的相關性，劑量越大抑制效果越強。此結果與 1997 年發表槲皮素為 Pgp 抑制劑的結果相符<sup>[46]</sup>，然而卻與 1994 年發表之槲皮素對 HCT-15 colon cells 的 Pgp 功能為活化作用之結果相反<sup>[45]</sup>，此歧異尚待更多的研究來釐清。

**Table. 3-1** Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted jejunum (control group, n=3).

| Time<br>( min ) | Rats |     |     | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|------|-----|-----|------|---|------|
|                 | a    | b   | c   |      |   |      |
| 0               | 0    | 0   | 10  | 3    | ± | 3    |
| 20              | 0    | 0   | 15  | 5    | ± | 5    |
| 40              | 104  | 106 | 104 | 105  | ± | 1    |
| 60              | 248  | 299 | 240 | 262  | ± | 18   |
| 80              | 384  | 445 | 356 | 395  | ± | 26   |
| 100             | 548  | 630 | 483 | 554  | ± | 43   |

**Table. 3-2** Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted ileum (control group, n=3).

| Time<br>( min ) | Rats |     |     | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|------|-----|-----|------|---|------|
|                 | a    | b   | C   |      |   |      |
| 0               | 0    | 0   | 0   | 0    | ± | 0    |
| 20              | 42   | 30  | 0   | 24   | ± | 12   |
| 40              | 244  | 138 | 48  | 143  | ± | 57   |
| 60              | 373  | 355 | 152 | 293  | ± | 71   |
| 80              | 470  | 485 | 258 | 404  | ± | 73   |
| 100             | 578  | 586 | 370 | 511  | ± | 71   |

**Table. 3-3** Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted jejunum in the presence of 200  $\mu$ M quercetin (n=3).

| Time<br>( min ) | Rats |     |     | Mean | $\pm$ | S.E. |
|-----------------|------|-----|-----|------|-------|------|
|                 | a    | b   | c   |      |       |      |
| 0               | 0    | 0   | 0   | 0    | $\pm$ | 0    |
| 20              | 0    | 0   | 0   | 0    | $\pm$ | 0    |
| 40              | 57   | 85  | 33  | 58   | $\pm$ | 15   |
| 60              | 142  | 271 | 181 | 195  | $\pm$ | 39   |
| 80              | 252  | 351 | 340 | 314  | $\pm$ | 31   |
| 100             | 325  | 458 | 499 | 427  | $\pm$ | 53   |

**Table. 3-4** Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted ileum in the presence of 200  $\mu$ M quercetin (n=3).

| Time<br>( min ) | Rats |     |     | Mean | $\pm$ | S.E. |
|-----------------|------|-----|-----|------|-------|------|
|                 | a    | b   | C   |      |       |      |
| 0               | 0    | 0   | 0   | 0    | $\pm$ | 0    |
| 20              | 0    | 0   | 0   | 0    | $\pm$ | 0    |
| 40              | 42   | 53  | 17  | 41   | $\pm$ | 12   |
| 60              | 144  | 158 | 89  | 130  | $\pm$ | 21   |
| 80              | 234  | 273 | 199 | 235  | $\pm$ | 21   |
| 100             | 328  | 286 | 254 | 289  | $\pm$ | 21   |

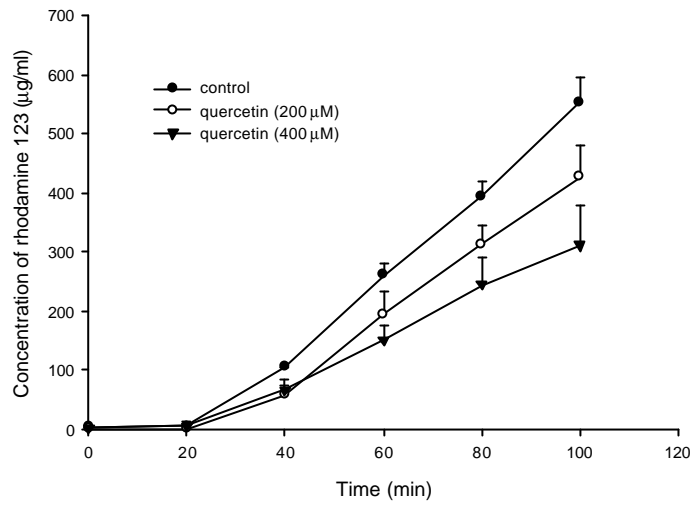
**Table. 3-5** Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted jejunum in the presence of 400  $\mu$ M quercetin (n=3).

| Time<br>( min ) | Rats |     |     | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|------|-----|-----|------|---|------|
|                 | a    | b   | c   |      |   |      |
| 0               | 0    | 0   | 7   | 2    | ± | 2    |
| 20              | 0    | 0   | 17  | 6    | ± | 6    |
| 40              | 28   | 88  | 82  | 66   | ± | 19   |
| 60              | 99   | 184 | 170 | 151  | ± | 26   |
| 80              | 162  | 324 | 248 | 245  | ± | 47   |
| 100             | 199  | 426 | 311 | 312  | ± | 66   |

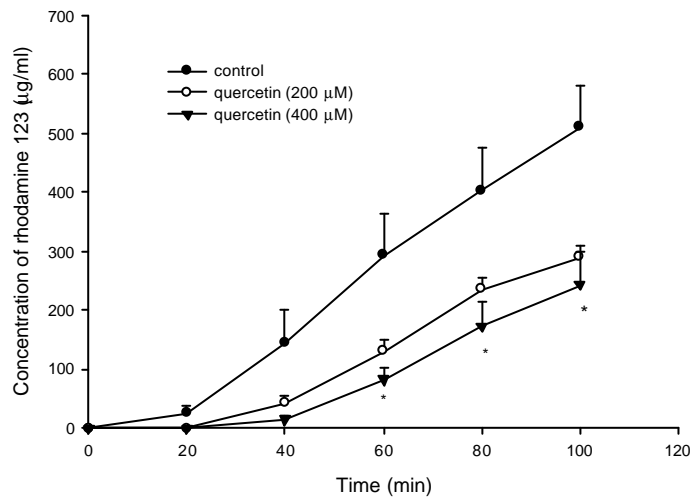
**Table. 3-6** Transport of rhodamine 123 (ng/mL) from serosal to mucosal surfaces across the everted ileum in the presence of 400  $\mu$ M quercetin (n=3).

| Time<br>( min ) | Rats |     |     | Mean | ± | S.E. |
|-----------------|------|-----|-----|------|---|------|
|                 | a    | b   | C   |      |   |      |
| 0               | 0    | 0   | 0   | 0    | ± | 0    |
| 20              | 0    | 0   | 0   | 0    | ± | 0    |
| 40              | 20   | 22  | 0   | 14   | ± | 7    |
| 60              | 105  | 100 | 41  | 82   | ± | 21   |
| 80              | 236  | 187 | 96  | 173  | ± | 41   |
| 100             | 237  | 344 | 149 | 243  | ± | 56   |





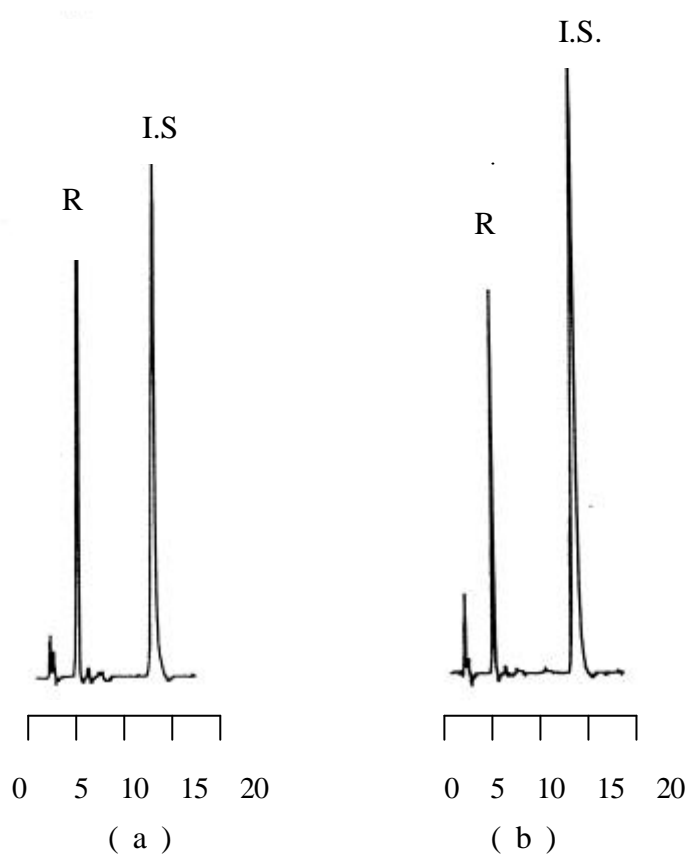
**Fig. 3-1** Mean ( $\pm$  S.E.) transport of rhodamine 123 (ng/mL) across jejunum in the absence ( ) or presence of 200  $\mu$ M ( ) and 400  $\mu$ M ( ) quercetin (n=3).



**Fig. 3-2** Mean ( $\pm$  S.E.) transport of rhodamine 123 (ng/mL) across ileum in the absence ( ) or presence of 200  $\mu$ M ( ) and 400  $\mu$ M ( ) quercetin (n=3).

#### 第四節 槐花水煎劑中芸香 之含量分析

本實驗以逆相層析法，定量槐花水煎劑中的芸香 。使用 6,7-dimethoxycoumarin 為內標，以乙 醇：0.1%磷酸水溶液（19：81）為移動相，流速為 1.0 mL/min 之條件下，可在 17 分內完成分離，其層析圖如 Fig.4-1 所示。使用檢量線求得水煎劑的芸香 含量為 8.7 mg /ml。檢量線方程式為  $y = 0.02 x - 0.02$  ( $r = 0.999$ )，於 3.13 ~ 200.00  $\mu\text{g/mL}$  之範圍濃度與 peak area ratios 間有良好的線性關係。同日內及異日間的 C.V. (%) 值為 0.7 ~ 5.9 % 及 1.4 ~ 7.9 %，顯示系統之精密度佳，而相對誤差也在 20 % 以內 (Table. 4-1)。回收率為 90 % 以上 (Table. 4-2)，LOQ 為 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ，LOD 為 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 。



**Fig. 4-1** Chromatograms of rutin (R) and 6,7-dimethoxycoumarin (internal standard; IS):  
( a ) spiked in methanol , R: 25.0  $\mu\text{g/mL}$  and ( b ) in huaihua decoction , R:  
26.1  $\mu\text{g/mL}$ .

**Table. 4-1** Intra-run and inter-run analytical precision and accuracy of rutin.

| Conc.<br>( $\mu$ g/ml) | precision |            |         | accuracy  |            |        |                   |                   |
|------------------------|-----------|------------|---------|-----------|------------|--------|-------------------|-------------------|
|                        | intra-run |            |         | inter-run |            |        | intra-run         | inter-run         |
|                        | mean      | $\pm$ S.D. | (C.V.%) | mean      | $\pm$ S.D. | (C.V%) | relative error(%) | relative error(%) |
| 200.0                  | 200.5     | $\pm$ 0.1  | (0.7)   | 201.3     | $\pm$ 0.2  | (1.4)  | + 0.3             | + 0.7             |
| 100.0                  | 101.2     | $\pm$ 0.2  | (2.0)   | 102.6     | $\pm$ 0.4  | (3.9)  | + 1.2             | + 2.6             |
| 50.0                   | 50.0      | $\pm$ 0.1  | (1.4)   | 50.1      | $\pm$ 0.2  | (2.8)  | + 0.0             | + 0.2             |
| 25.0                   | 24.9      | $\pm$ 0.2  | (4.0)   | 25.8      | $\pm$ 0.4  | (7.9)  | - 0.4             | + 3.2             |
| 12.5                   | 12.6      | $\pm$ 0.2  | (5.6)   | 12.8      | $\pm$ 0.2  | (5.6)  | + 0.8             | + 6.7             |
| 6.3                    | 6.2       | $\pm$ 0.1  | (4.0)   | 6.5       | $\pm$ 0.1  | (3.9)  | + 1.6             | + 3.2             |
| 3.1                    | 2.9       | $\pm$ 0.1  | (5.9)   | 3.2       | $\pm$ 0.1  | (5.6)  | - 6.5             | + 3.1             |

(n=3)

**Table. 4-2** Recovery (%) of rutin from water decoction of huaihua.

| Conc. ( $\mu$ g/ml) | Mean( % ) | $\pm$ S.D. |
|---------------------|-----------|------------|
| 100.0               | 94.2      | $\pm$ 0.1  |
| 50.0                | 91.5      | $\pm$ 0.1  |
| 25.0                | 92.7      | $\pm$ 0.1  |

(n=3)

## 第五節 兔子口服槐花水煎劑之藥物動力學

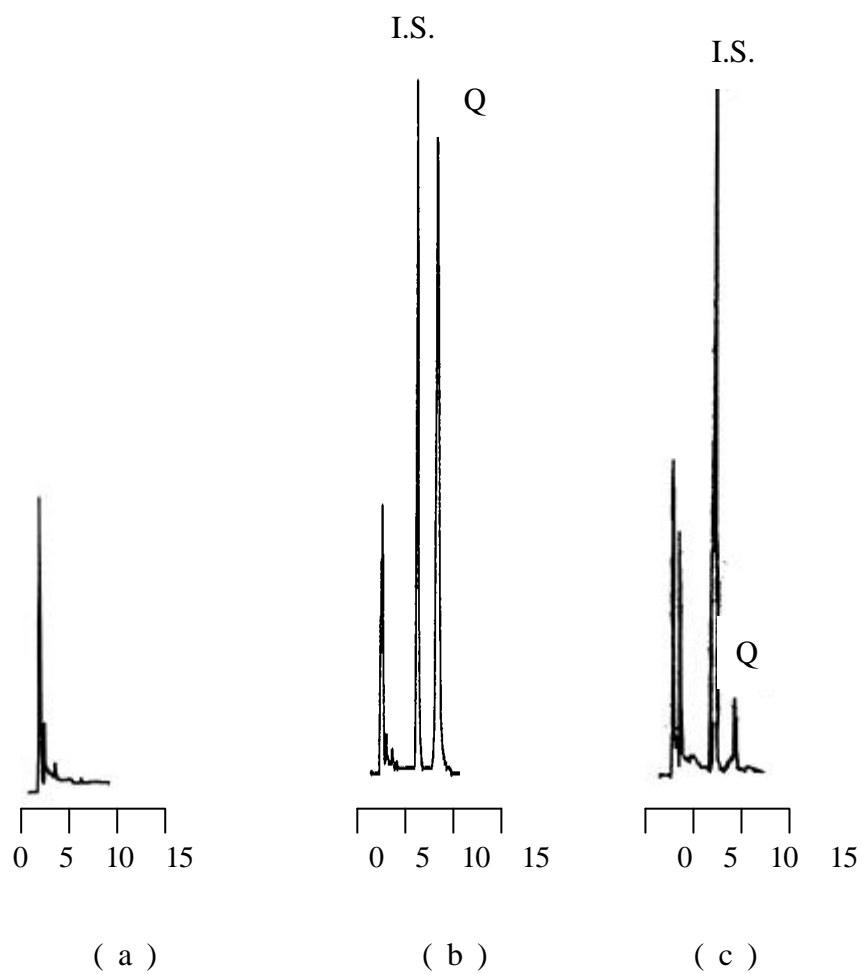
### (1) 血清中槲皮素之定量

血清檢品於添加維生素 C 及無氧狀態下，經  $\beta$ -glucuronidase 於 37°C 水解 4 小時，以含內標 (6,7-dimethoxycoumarin) 之乙酸乙酯萃取後，利用逆相層析法定量血清中的槲皮素，於移動相為乙腈 : 0.1% 磷酸水溶液 (28: 72)，流速為 1.0 mL/min 之條件下，可在 12 分內完成分離，其層析圖如 Fig.5-1 所示。所使用檢量線之濃度範圍為 0.16 ~ 5.0  $\mu$ g/mL，其方程式為  $y = 0.49x - 0.02$  ( $r = 0.999$ )，於此範圍濃度與 peak area ratios 間有良好的線性關係。

### (2) 槐花水煎劑中之芸香 在兔體內之藥物動力學

採血時間於給藥前(blank)及給藥後 5、10、15、30、60、90、120、180、240、360、及 480 min 所採之血樣，分成加  $\beta$ -glucuronidase 水解及不加  $\beta$ -glucuronidase 兩組進行前處理。不加  $\beta$ -glucuronidase 之血清偵測不到原形槲皮素，而加  $\beta$ -glucuronidase 組水解的則可檢測出槲皮素，顯示槲皮素在兔體內，幾乎都以結合態代謝物存在。

血清中之槲皮素的濃度以 WINNONLIN 的非室體模式 (non-compartment model) 計算動力學參數，結果如 Table.5-2 所示，七隻兔子的血峰濃度( $C_{max}$ )為  $0.8 \pm 0.2$  nmol  $\cdot$  ml<sup>-1</sup>，血藥面積( $AUC_{0-t}$ )為  $197.0 \pm 49.6$  nmole/ml，滯留時間(MRT)為  $224.4 \pm 16.8$  min。由血藥之經時變化圖，如 Fig.5-2 所示，七隻兔子間吸收的程度及血峰時間變異頗大。



Retention time (min)

**Fig. 5-1** Chromatograms of quercetin (Q) and 6,7-dimethoxycoumarin (internal standard; IS) in rabbit serum: ( a ) blank serum ; ( b ) spiked in blank serum , Q: 4.2 nmol/mL ( c ) after oral administration of huaihua decoction , Q: 0.6 nmol/mL.

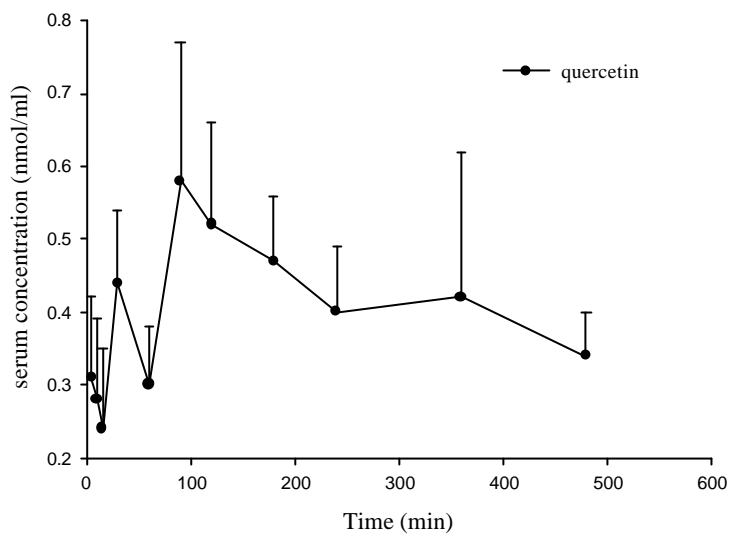
**Table. 5-1** Quercetin glucuronide/sulfate concentrations (nmole/mL) in serum after oral administration of 30 mL huaihua decoction to seven rabbits.

| Time(min) | Rabbits |     |     |     |     |     |     | Mean $\pm$ S.E. |
|-----------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|
|           | a       | b   | c   | d   | e   | f   | g   |                 |
| 5         | 0.8     | 0.6 | 0.4 | ND  | 0.2 | ND  | 0.2 | 0.3 $\pm$ 0.1   |
| 10        | 0.8     | 0.4 | 0.4 | 0.3 | ND  | ND  | ND  | 0.3 $\pm$ 0.1   |
| 15        | 0.8     | 0.4 | 0.3 | ND  | ND  | 0.2 | ND  | 0.2 $\pm$ 0.1   |
| 30        | 0.5     | 0.3 | 1.0 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.3 | 0.5 $\pm$ 0.1   |
| 60        | 0.6     | 0.3 | 0.6 | 0.3 | ND  | ND  | 0.4 | 0.3 $\pm$ 0.1   |
| 90        | 0.7     | 0.3 | 1.3 | 0.3 | 0.3 | 1.2 | ND  | 0.6 $\pm$ 0.2   |
| 120       | 0.7     | 0.6 | 1.1 | ND  | 0.3 | 0.7 | 0.3 | 0.5 $\pm$ 0.1   |
| 180       | 0.9     | 0.3 | 0.7 | 0.4 | 0.5 | 0.2 | 0.3 | 0.5 $\pm$ 0.1   |
| 240       | 0.8     | 0.5 | 0.5 | ND  | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.4 $\pm$ 0.1   |
| 360       | 0.6     | 0.3 | 1.5 | ND  | 0.4 | 0.2 | ND  | 0.4 $\pm$ 0.2   |
| 480       | 0.6     | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | ND  | 0.3 $\pm$ 0.1   |

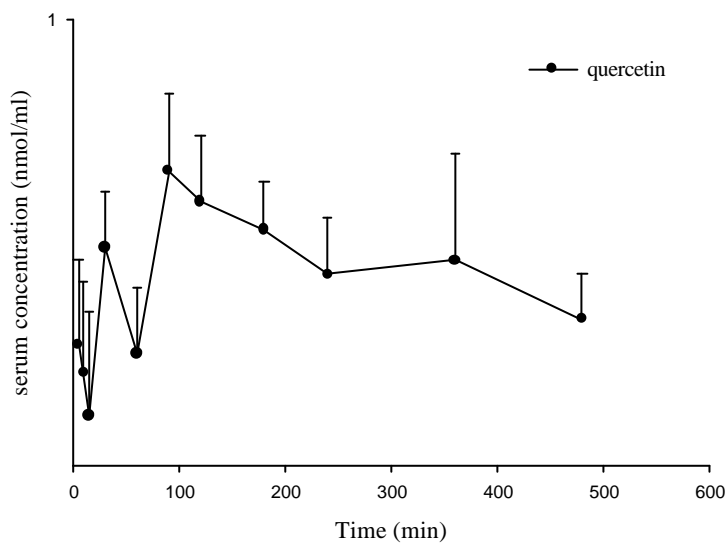
ND : not detectable

**Table. 5-2** Individual pharmacokinetic parameters of quercetin after an oral dose of 30 mL huaihua decoction.

| Parameters | C <sub>max</sub><br>(nmole /mL) | T <sub>max</sub><br>(min) | AUC <sub>(0-t)</sub><br>(nmole · min/mL) | AUMC<br>(nmole · min <sup>2</sup> · mL) | MRT<br>(min) |
|------------|---------------------------------|---------------------------|--|---|--------------|
| a          | 0.9                             | 180                       | 325.2                                    | 74644.3                                 | 229.6        |
| b          | 0.6                             | 5                         | 177.3                                    | 41128.8                                 | 231.9        |
| c          | 1.5                             | 360                       | 418.9                                    | 103655.3                                | 247.4        |
| d          | 0.4                             | 180                       | 68.8                                     | 15981.5                                 | 232.5        |
| e          | 0.5                             | 180                       | 154.6                                    | 43860.3                                 | 283.7        |
| f          | 1.2                             | 90                        | 172.2                                    | 35733.8                                 | 207.5        |
| g          | 0.4                             | 60                        | 62.0                                     | 8592.0                                  | 138.6        |
| Mean       | 0.8                             | 151                       | 197.0                                    | 46228.0                                 | 224.5        |
| $\pm$ S.E. | $\pm$ 0.2                       | $\pm$ 44                  | $\pm$ 50.0                               | $\pm$ 12515.2                           | $\pm$ 16.8   |



( a )



( b )

**Fig. 5-2** ( a ) Mean ( $\pm$  S.E.) serum concentration-time profiles of quercetin conjugates after oral administration of huaihua decoction to seven rabbits and ( b ) the semi-log diagram of ( a ).



## 參考文獻

- [1] Hertog MGL, and Hollman PCH. Potential health effects of the dietary flavonol quercetin. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996, 50: 63-71.
- [2] Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic S, Toshima H, Feskens EJM, Hollman PCH, and Katan MB. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch. Intern. Med.* 1995, 155:381-6.
- [3] Shimizu M, and Ohta. G. Solubilization of flavonoids. VII. Glucosides in *Flos Sophorae japonicae*, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 1952, 72:331-333.
- [4] Watson DG, and Oliveira EJ. Solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry determination of kaempferol and quercetin in human urine after consumption of *Ginkgo biloba* tablet. *J. Chromatogr. B, Biomed Sci. Appl.* 1999, 723:203-210.
- [5] Victor D, Winter J. Hydrolysis of dietary flavonoid glycosides by strains of intestinal bacteroides from humans. *Biochem. J.* 1987, 248: 953-956.
- [6] Frankel EN, German JB, Parks E, and Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet.* 1993, 341: 454-457.
- [7] Negre-Salvagyre A, and Salvagyre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized low-density lipoproteins by macrophages. *Fre Radic. Biol. Med.* 1992, 12: 101-106.
- [8] Whalley CV, Rankin SM, Hoult JRS, Jessup W, and Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins.

- Biochem. Pharmacol. 1990, 39: 1743-1749.
- [9] Maxwell S, Cruickshank A, and Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet*. 1994, 344: 193-194.
- [10] Robinson D, Allaway S, Syms J, and Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin. Chem*. 1995, 41: 32-35.
- [11] Wiltout RH, and Hornung RI. Natural products as antitumor agents. Direct versus indirect mechanisms of activity of flavonoids. *J. Natl. Cancer Inst*. 1988; 80: 220-222.
- [12] Kuhlman MK, Horsch E, Burkhardt G, Wagner M, and Kohler H. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. *Arch. Toxicol*. 1998, 72: 536-540.
- [13] Dava DT, and Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr. Cancer*. 1997, 27: 31-40.
- [14] Yoshida M, Yamamoto M, and Nikaido T. Quercetin arrests human leukemic T-cells in late G<sub>1</sub> phase of the cell cycle. *Cancer Res*. 1992, 52: 6676-6681.
- [15] Fischer M, Mills GD, and Slaga TJ. Inhibition of mouse skin tumour promotion by several inhibitors of the arachidonic acid metabolism. *Carcinogenesis*. 1982, 3: 1243-1245.
- [16] Bennett JP, Gomperts BD, Wollenweber E, and Forsch A. *Drug Res*. 1981, 31: 433.
- [17] Nagai T, *J. Pharmacobiodyn*. 1992, 15: S1.
- [18] W. Davis, Lamson MS, Matthew S, and Brignall ND. Antioxidants and cancer III: Quercetin. *Altern. Med. Rev*. 2000, 5:196-208.

- [19] Windholz M. The Merck index, 11<sup>th</sup> ed, 1989, pp.986-987.
- [20] 張賢哲, 蔡貴花: 中藥炮製學, 中國醫藥學院出版組, 1992; pp.301-302.
- [21] Wu TW, Fung KP, Yang CC, and Weisel RD. Antioxidation of human low density lipoprotein by morin hydrate. *Life Sci.* 1995, 57: 51-56.
- [22] Elangovan V, Sekar N. and Govindasamy S. *Cancer lett.* 1994, 87:107-113.
- [23] Larson, RA. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry.* 1988,27:969-967.
- [24] Underhill, *Can. J. Biochem. Physiol.* 1957, 35:219.
- [25] Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman P, and Kinneary JF. The merck index, 12<sup>th</sup> ed, 1996, pp.1072-1073.
- [26] Srobak J, and Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxid anion. *Biochem. Pharmacol.* 1988, 37:93-88.
- [27] Ader P. Wessmann A. and Wolfram S. Bioavailability and metabolism of the flavonol quercetin in the pig. *Fre. Rad. Biol. & Med.* 2000, 28 (7): 1056-1067,
- [28] 陳瑞龍: 生藥學, 合記出版社, 台北, 1994, pp.81-82.
- [29] Shargel L, and Yu ABC, *Applied Biopharmaceutics, and Pharmacokinetics*, Prentice-Hall International Inc., London, 3<sup>rd</sup> ed, 1993, p.594.
- [30] Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, and Roden DM. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.* 1998, 101: 289-294.
- [31] Edwards DJ. Fitzsimmons ME. Schuetz EG. Yasuda K. Ducharme MP. Warbasse LH. Woster PM. Schuetz JD. Watkins P. 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice:

- Effects on cyclosporin disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999, 65: 237-244.
- [32] Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, and Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999, 39: 361-98.
- [33] Hori R, Okamura N, Aiba T, and Tanigawara Y. Role of P-glycoprotein in renal tubular secretion of digoxin in the isolated perfused rat kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 266:1620-1625.
- [34] Verschraagen M, Koks CHW, Schellens JHM and Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: The case of digoxin-verapamil. *Pharmacol. Res.* 1999, 40 (4): 301-306.
- [35] Sheng FS, and Jin DH. Inhibition of the intestinal digoxin absorption and exsorption by quinidine. *Drug Metab Dispos.* 1996, 24 (2) :142-147.
- [36] Laurent S, and Leslie ZB. Effects of ketoconazole on digoxin absorption and disposition in rats. *Pharmacology.* 1998, 56: 308-3135.
- [37] Rashid J, Mc Kinstry C, and Renwick AG. Quercetin. An in vitro inhibitor of CYP3A4, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 36: 460-463.
- [38] Bailey DG, Arnold JMO, Bend JR, Tran LT, and Spence JD. Grapefruit juice – felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995, 40: 135-140.
- [39] Kupfershmidt HHT, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, and Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 58: 20-28.
- [40] Ducharme MP, Warbasse LH, and Edwards DJ. Disposition of intravenous

- and oral cyclosporin after administration with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 57: 485-491.
- [41] Benton RE, Honig PK, Zamani K, Cantilena LR, and Woosley RL. Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996, 59: 383-388.
- [42] Kuhnau, J, A class of semi-essential food component: Their role in human nutrition. *World Rev. Nutr. Diet.* 1979, 24: 117-191.
- [43] Miniscalco A, Lundahl J, Regårdh CG, Edgar B, and Eriksson UG. Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 261: 1195-1199.
- [44] Lown KS, Mayo RP, Leichtman AB, Hoiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, Brown MB, Guo W, Rossi SJ, Benet LZ, and Watkins PB. Role of intestinal P-glycoprotein in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporin A. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997, 62: 248-260.
- [45] Critchfiels JW, Welsh CJ, Phang JM, and Yeh Chao G. Modulation of adriamycin accumulation and efflux by flavonoids in HCT-15 colon cells. *Biochem. Pharmacol.* 1994, 48: 1437-1445.
- [46] Shapiro AB, and Ling V. Effect of quercetin on Hoechst 33342 transport by purified and reconstituted p-glycoprotein. *Biochem. Pharmacol.* 1997, 53: 587-596.
- [47] Beretz A, Stierle A, Anton R, and Cazenave JP. Role of cyclic AMP in the inhibition of human platelet aggregation by quercetin, a flavonoid that potentiates the effect of prostacyclin. *Biochem. Pharmacol.* 1981, 31:

3597-3600.

- [48] Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, and Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin. Chim. Acta.* 1995, 235: 207-219.
- [49] Gryglewski RJ, Korbust R, Robak J, and Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem. Pharmacol.* 1987, 36: 317-22.
- [50] Landolfi R, Mower RL, and Steiner M: Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. *Biochem. Pharmacol.* 1984, 33: 1525-1530.
- [51] Martin MJ, La-Casa C, Alarcon-de-la-Lastra C, Cabeza J, Villegas I, and Motilva V. Anti-oxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. *Z. Naturforsch. Sec. C. J. Biosci.* 1998, 53: 82-88.
- [52] Alarcon de la Lastra C, Martin MJ, and Motilva V. Antiulcer and gastroprotective effects of quercetin: a gross and histologic study. *Pharmacology.* 1994, 48 ( 1 ): 56-62.
- [53] EI-Gammal A, and Mansour RMA. Antimicrobial activities of some flavonoid compounds. *Zentralbl Mikrobiol.* 1986, 141: 561-565.
- [54] Galvez J, Crespo ME, Jimenez J, Suarez\* A, and Zarzuelo A. Antidiarrhoeic activity of quercitrin in mice and rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993, 45: 157-159.
- [55] Katzung BG, *Basic & Clinical Pharmacology*, Prentice-Hall International Inc., London, 6<sup>th</sup> ed, 1996, pp.197-198.
- [56] Herfindal ET, and Gourley D R., *Textbook of therapeutics, Drug and*

Disease Management, Williams & Wilkins, Hong Kong, 6<sup>th</sup> ed, 1996, pp.741-746.

- [57] Smith TW, Antman EM, Friedman PL, and Blatt CM, et al. Digitalis glycosides: mechanism and manifestations of toxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984, 26:413-458, 495-540; 27:21-56.
- [58] Fardel O, Lecureur V, and Guillouzo A. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Gen. Pharmac.* 1996, 27: 1283-1291.
- [59] Hunter J. and Hirst BH. Intestinal secretion of drugs. The role of P-glycoprotein and related drug efflux systems in limiting oral drug absorption. *Adv. drug deliv. rev.* 1997, 25:129-157.
- [60] Bellamy WT. P-glycoprotein and multidrug resistance. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1996, 36:161-163
- [61] Gottesman, MM and Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* 1993, 62:385-427.
- [62] Goldstein, LJ, Pastan I, and Gottesman, MM. Multidrug resistance in human cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1992, 12:243-253.
- [63] Chen CJ, Chin JE, Ueda k, Clark, DP, Pastan I, Gottesman, MM, and Roninson, I.B. Internal duplication and homology with bacterial transport protein in the *mdr-1* (P-glycoprotein) gene from multidrug resistant human cells. *Cell.* 1986, 47:381-389.
- [64] Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, and Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999, 39: 361-98.
- [65] Hebert MF. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporin and tacrolimus oral drug delivery. *Adv. drug*

- deliv. rev. 1997, 27:201-214.
- [66] Lum BL, and Gosland MP, MDR expression in normal tissues, Pharmacologic implications for the clinical use of P-glycoprotein inhibitors. *Hematol Oncol Clin. N. Am.* 1995, 9:319-336.
- [67] Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman GL, Biedler JL, Melamed MR, and Bertino JR. Multidrug resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cell at the blood-brain barrier sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989,86:695-698.
- [68] Van AJ, Mayer U, Van TO, and Beijnen JH. The functional role of P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *J. Pharm. Sci.* 1997, 86:881-884.
- [69] Van AJ, Van TO, and Beijnen JH. The pharmacological role of P-glycoprotein in the intestinal epithelium. *Pharmacol. Res.* 1998, 37:429-435
- [70] 戴新民：現代本草 中國藥材學(下)，啟業書局，台北，1974，pp.767-769.
- [71] 賴榮祥：原色生藥學，創譯出版社，台中，1976，p.326.
- [72] 越亦成，蔣記洋：淄博本草，中國中醫藥出版社，河北省，遷安縣，1995，pp.237-238.
- [73] 邱年永，張光雄：原色台灣藥用植物圖鑑(4)，南天書局，台中，1995，pp.108-110.
- [74] Cavet ME, West M, and Simmons NL. Transport and epithelial secretion of the cardiac glycoside, digoxin, by human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Br J Pharmacol.* 1996, 118: 1389-1396.
- [75] 蔡玉娟：桑色素之藥物動力學及其對環孢靈吸收之影響，中國醫藥學



院藥物化學研究所碩士論文, 台中, 2000, pp61-68.

## 附錄

### 非室體模式( Noncompartment model )之動力學參數

1.  $T_{\max}$  : 到達血中濃度最高之時間(min)
2.  $t_{1/2}$  : 藥物之排除半衰期(min)
3.  $C_{\max}$  : 藥物在血中之最高濃度
  - a. 槲皮素與桑色素 (nmol/mL)
  - b. 地高辛 (ng/mL)
4.  $AUC_{0-t}$  : 血中藥物濃度對時間之曲線下面積 (nmol min/mL)
  - a. 槲皮素與桑色素 (nmol min /mL)
  - b. 地高辛 (ng min /mL)
5.  $Cl/F$  : 藥物之全身清除率/生可用率 (mL/min)
6.  $AUMC$  : 第一動差(first moment)對時間曲線下從  $t = 0$  至採血末點之面積
  - a. 槲皮素與桑色素 (nmol min<sup>2</sup>/mL)
  - b. 地高辛 (nmol min<sup>2</sup>/mL)
7.  $MRT$  : 藥物之平均滯留時間(min)