

第四章 結果與討論

一、甘草製劑中甘草酸與甘草次酸之含量分析

(一) 甘草水煎劑及市售濃縮散劑中甘草酸及甘草次酸之含量分析及比較

本研究建立 HPLC 方法定量水煎劑與濃縮散劑中之甘草酸及甘草次酸，以 propylparaben 及 2-methylanthraquinone 為內標，可於 20 分鐘內分別定量甘草酸及甘草次酸，其層析圖如圖 1 - 4 所示，分離效果良好。但所有檢品並未檢出甘草次酸。甘草酸之檢量線為 $Y = 0.006 X - 0.031$ ($R = 0.999$)，濃度範圍為 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 至 400 $\mu\text{g/ml}$ 。確效結果顯示同日內及異日間的精確度均良好，如表 1 - 1 所示。本定量方法之準確性評估係分析甘草煎劑中甘草酸之回收率，結果為 97.5 - 108.8 %，如表 1 - 2 所示，此方法快速且精確。

甘草之水煎劑與市售濃縮散劑中之甘草酸含量分析結果如表 1 - 3 及表 1 - 4 所示，在甘草水煎劑中，各級甘草中甘草酸的平均含量分別為 27.1、21.1、30.9 及 22.5 mg/g，而所有檢品均未檢出甘草次酸，可能含量極微，低於偵測極限。此外，市售甘草藥材雖有甲、乙、丙、丁各種等級，但定量結果顯示，各等級藥材間之含量並無顯著差異，可見傳統上依飲片大小與外觀好壞分類，與成分含量並無一定關係。濃縮散劑中甘草酸的含量平均為 53.95 mg/g。

甘草飲片之常用劑量約為 2 至 6 公克，若作為主藥時用量稍大，約為 10 公克左右⁽¹¹⁸⁾，而所收集之市售濃縮製劑，一次用量之標示為 0.1 至 3 公克不等，亦有未標示任何用量者。若以藥材 10 公克及濃縮製劑粉末 3 公克分別為此二劑型的一次劑量基準，換算後可得到水煎劑中甘草酸的含量約為 255 毫克，但濃縮

製劑則約為 162 毫克，兩劑型間劑量差距頗大。若依市售製劑之標示劑量服用，是否與水煎劑具有療效相等性，是一個值得關注的問題。

(二) 甘草水煎劑與炙甘草水煎劑中甘草酸之含量分析及比較

本研究取甘草原藥材 2 公克及相當於原藥材 2 公克之蜜炙藥材各八份，以高效液相層析法測定其甘草酸的含量，結果如表 1 - 5 所示，甘草經蜜炙後，甘草酸之含量並無明顯差異。盧等人曾比較生甘草與六種添加不同蜜量的炮製甘草之甘草酸含量，結果甘草酸的含量沒有顯著差異，顯示與蜂蜜之炮製無關⁽¹¹⁹⁾。又有王等人以高效液相層析法測定甘草、炒甘草及蜜炙甘草中甘草酸的含量，結果分別為 5.65 %，5.06 % 及 5.43 %，發現三種炮製品中甘草酸的含量與炮炙過程中的溫度有關，炒甘草約降低了 10 %，但蜜炙甘草與生甘草相比，甘草酸含量減少不多⁽¹²⁰⁾。故本分析結果與前述兩研究相符。

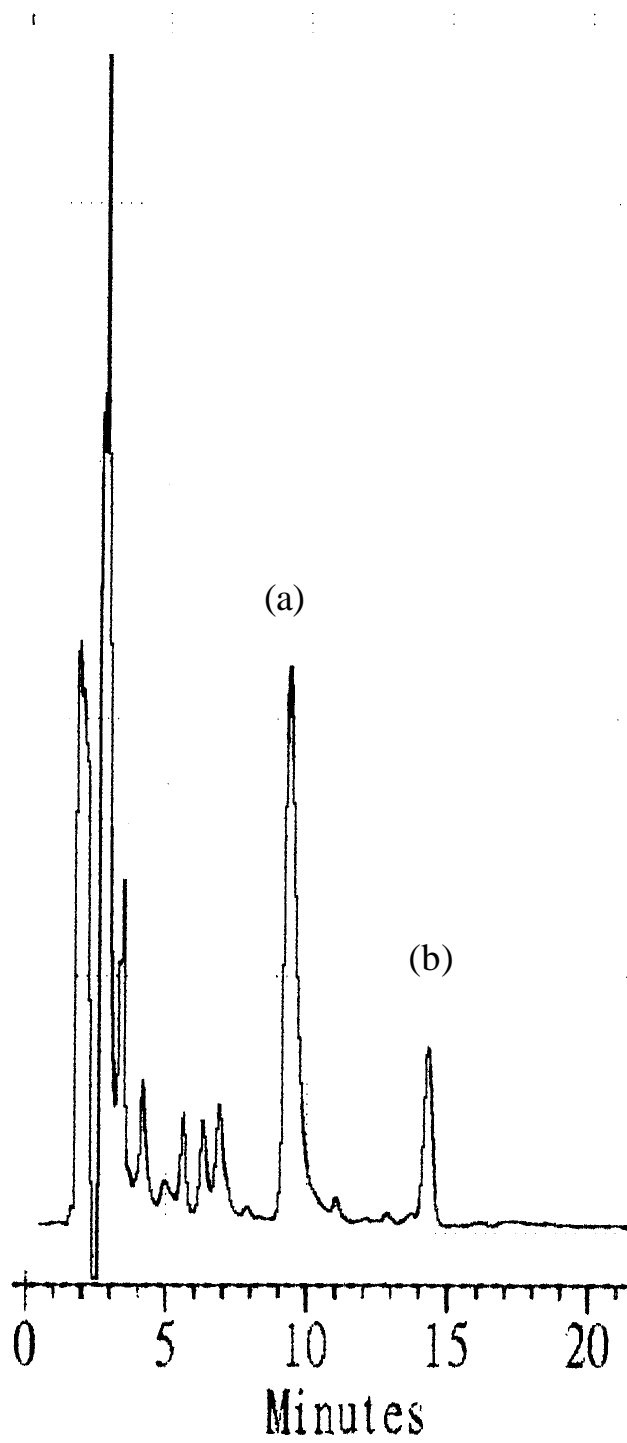


Fig. 1-5 HPLC chromatogram of traditional decoction: (a):GZ (148.9 $\mu\text{g/ml}$),
(b):propylparaben

Table 1-1 Intraday and interday analytical precision and accuracy of GZ

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)	
	Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
	Mean \pm S.D. (C.V.%)	(%)	Mean \pm S.D. (C.V.%)	(%)
400.0	397.8 \pm 1.5 (0.4)	-0.5	405.8 \pm 6.2 (1.5)	1.5
200.0	192.4 \pm 0.7 (0.3)	-3.8	190.8 \pm 5.8 (3.1)	-4.6
100.0	105.9 \pm 2.2 (2.0)	5.9	112.2 \pm 5.0 (4.5)	12.2
50.0	47.0 \pm 1.0 (2.0)	-6.1	47.8 \pm 0.3 (0.6)	-4.4
25.0	23.5 \pm 0.6 (2.4)	-6.0	24.0 \pm 0.8 (3.3)	-3.9
12.5	12.7 \pm 0.7 (5.3)	1.4	13.6 \pm 0.5 (3.6)	8.9

Table 1-2 Recovery (%) of GZ from traditional decoction of licorice (n=3)

Constituent spiked	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (Mean \pm S.E.) (%)
GZ	12.5	97.5 \pm 2.1
	50.0	101.5 \pm 0.6
	200.0	108.8 \pm 0.8

Table 1-3 Contents of GZ in traditional decoction of licorice (mg/g)

Constituents		GZ	Mean \pm S.E.
Grade			
甲	1	25.4	
	2	29.8	
	3	17.3	27.1 \pm 2.1
	4	31.4	
	5	28.8	
	6	29.7	
乙	1	18.1	
	2	21.1	21.1 \pm 1.7
	3	24.0	
丙	1	31.2	
	2	28.3	30.9 \pm 1.5
	3	33.3	
丁	1	22.0	
	2	25.5	22.5 \pm 5.8
	3	35.2	
	4	7.3	

Table 1-4 Contents of GZ in commercial extracts of licorice (mg/g)

Constituents	GZ	Mean \pm S.E.
Samples		
1	67.6	
2	62.3	
3	36.2	54.0 \pm 4.5
4	56.1	
5	48.2	
6	53.3	

Table 1-5 Contents of GZ in decoctions of untreated and honey-treated licorice (mg/g)

Sample	Licorice	Honey-treated licorice
1	28.9	32.4
2	27.7	29.2
3	29.8	30.3
4	32.4	31.1
5	31.8	30.3
6	32.3	32.0
7	29.9	29.4
8	29.4	25.2
Mean \pm S.E.	30.3 \pm 0.6	30.0 \pm 0.8

二、甘草及其成分甘草酸與甘草次酸之動力學

(一) 甘草酸與甘草次酸於家兔體內動力學之比較

為了比較配醣體與非醣體之藥物動力學，本研究以六隻家兔口服投予相同莫耳數之甘草酸及甘草次酸。

因甘草酸為配醣體，甘草次酸為其非醣體，二者之極性差異極大，故血清中甘草酸及甘草次酸之濃度分別採用去蛋白及溶媒萃取之前處理方法，其層析圖如圖 1 - 6 所示，分離效果良好。檢量線的濃度範圍分別為甘草酸 1.25 – 50.0 $\mu\text{g/ml}$ ($Y = 0.194 X - 0.025$, $r = 0.999$) 及甘草次酸 0.125 – 8.0 $\mu\text{g/ml}$ ($Y = 1.016 X + 0.008$, $r = 0.999$)，皆顯示良好之線性關係，而分析之準確度與精密度如表 1 - 6 及表 1 - 7 所示，結果均良好。準確性評估係由甘草酸及甘草次酸從血清中及水中回收之比較，求得回收率如表 1 - 8 所示，甘草酸之回收率為 100.7 - 112.9 %，甘草次酸之回收率為 97.9 - 112.8 %。甘草酸及甘草次酸在血清中之定量極限 (limit of quantitation) 分別為 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 及 0.12 $\mu\text{g/ml}$ ，偵測極限 (limit of detection) 為 0.30 $\mu\text{g/ml}$ 及 0.04 $\mu\text{g/ml}$ 。定量極限及偵測極限二者相差數倍，此乃因為甘草次酸比甘草酸有較高之莫耳吸光率及較低之分子量所致。

家兔口服甘草酸後，血清中甘草酸及甘草次酸濃度如表 1 - 9 及 1 - 10 所示，血清中濃度之經時變化如圖 1 - 7 所示，二者之動力學參數如表 1 - 12 及 1 - 13 所示。口服甘草酸後血清中甘草酸及甘草次酸之 T_{\max} 分別為 2.8 及 7.0 小時，因為某些兔子之排除速率常數無法估算，故僅計算 AUC_{0-t} ，甘草酸及甘草次酸之 AUC_{0-t} 分別為 47.9 及 16.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (相當於 57.0 和 34.6 $\text{nmol}\cdot\text{h/ml}$)，而 MRT 分別為 4.8 及 12.7 小時。

在投予甘草酸後，腸菌及體內器官可將甘草酸代謝為甘草次酸、GAMG 及 3-去氫甘草次酸⁽¹²¹⁾。本研究中只偵測到家兔血清中甘草酸及甘草次酸，並未偵測出 GAMG 及 3-去氫甘草次酸。

然而，當體外實驗以家兔之新鮮糞便溫孵甘草酸時，能偵測到代謝物 3-去氫甘草次酸，它在血清中的濃度可能太低，以致於無法偵測出。Imai *et.al.*⁽¹²²⁾ 報告指出甘草酸水解成 GAMG 極為緩慢，而 GAMG 很快的就轉為甘草次酸，故而在前人對甘草酸的藥物動力學研究報告中，從未見到 GAMG 的血中經時變化圖。本研究顯示在家兔體中，甘草酸可以原型及其水解產物甘草次酸被吸收，此結果與甘草酸在大白鼠及人體內的命運相似^(123,124)。本研究結果顯示甘草酸的 T_{max} 和 MRT 分別為 2.8 及 4.8 小時，而甘草次酸的 T_{max} 和 MRT 分別為 7.0 及 12.7 小時，顯示甘草次酸比甘草酸吸收較慢且在體內停留較久；這與先前 Wang *et.al.*⁽¹²⁵⁾ 在大鼠體內的發現相符，Wang *et.al.* 指出甘草酸經由小腸吸收，而未吸收的甘草酸由大腸內的菌叢水解成甘草次酸，而甘草次酸在大腸中被吸收。另一方面，甘草酸的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 為 6.7 $\mu\text{g/ml}$ 及 47.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 比甘草次酸的 C_{max} (1.6 $\mu\text{g/ml}$) 及 AUC_{0-t} (16.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 為高，然而甘草次酸的體內抗發炎活性為甘草酸的 10 至 50 倍⁽¹²⁶⁾。因此，雖然甘草次酸之血中濃度較低，但對治療效果而言，甘草次酸可能比甘草酸還重要。

家兔口服等莫耳數之甘草次酸後，血清中甘草次酸濃度如表 1 - 11 所示，血清中濃度之經時變化如圖 1 - 7 所示，其動力學參數如表 1 - 13 所示。口服甘草次酸後， C_{max} 為 1.3 $\mu\text{g/ml}$ ， T_{max} 約為 1.7 小時， AUC_{0-t} 為 3.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (相當於 6.4 $\text{nmol}\cdot\text{h/ml}$)，而 MRT 為 2.8 小時。在投予甘草次酸後，其血清中的結合態代謝物 GAMG 之偵測，因無標準品可供定量之用，因此進一步利用 β -glucuronidase 水解血清樣品，並比較水解前和水解後的甘草次酸濃度，結果發現經過水解後的甘草次酸濃度並無明顯的增加，因此 GAMG 在血漿中循環的濃度幾可忽略。近年來多酚類的代謝研究顯示，酚基的葡萄糖醛酸化是其主要的代謝途徑⁽¹²⁷⁾，此研究結果可推論醇基的代謝途徑應與酚基相當不同。

總之，家兔口服相同莫耳數之甘草酸及甘草次酸之結果顯示，口服甘草酸後甘草次酸的 AUC_{0-t} 比口服甘草次酸增加了 443 % ($p < 0.01$)，而口服甘草次酸後吸收較低的情形，可能是因為甘草次酸在胃腸道的水溶性較差所致。口服投予甘草酸後甘草次酸的 T_{max} 為 7.0 h，比口服投予甘草次酸約晚了 5.3 h，這正與 Akao⁽¹²¹⁾ 認為甘草酸的代謝物甘草次酸由大腸吸收；而口服之甘草次酸主要由小腸吸收的結果相符。口服甘草酸時，甘草次酸的 MRT 為 12.7 小時，而口服投予甘草次酸時，甘草次酸的 MRT 僅 2.8 小時，顯示甘草酸似如甘草次酸的緩釋劑型，由甘草酸慢慢水解為甘草次酸，然後逐漸被吸收。因甘草酸比甘草次酸有較佳之吸收及較長之體內滯留時間，因此可以推論甘草酸除了以原型吸收外，甘草酸為比甘草次酸本身更好之前驅藥物。

(二) 甘草酸與甘草水煎劑中甘草酸生體可用率之比較

本研究比較甘草酸與含等量甘草酸之甘草水煎劑在兔體內的吸收，因甘草藥材中甘草酸經定量約為 3 %，若以傳統標準湯劑之煎煮法，而以相當於 300 mg/kg 甘草酸之劑量投藥，其投藥體積將是一個必須克服之問題。因此本實驗依標準湯劑製備法煎煮後，再將湯劑加以濃縮至所需體積。但因水煎劑中甘草酸的溶離與浸泡及煎煮時間有關⁽¹²⁸⁾，故濃縮之湯劑在投藥前先以高效液相層析法測定其中甘草酸含量。

定量水煎劑濃縮液中甘草酸之方法係以 propylparaben 為內標，利用高效液相層析法定量。分析系統之確效如表 1 - 14 所示，顯示同日內及異日間的精確度均良好，檢量線為 $Y = 0.001 X + 0.003$ ($R = 0.994$)，濃度範圍為 100 至 2000 $\mu\text{g/ml}$ 。定量方法之準確性評估，係分析甘草水煎劑濃縮液中甘草酸之回收率，結果如表 1 - 16 所示，甘草酸之回收率為 99.8 - 108.2 %。此

外，亦測定濃縮液中之甘草次酸含量，其分析系統之確效如表 1 - 15 所示，顯示同日內及異日間的精確度均良好，檢量線為 $Y = 0.116 X + 0.009$ ($R = 0.999$)，檢量線之範圍為 1.2 至 80.0 $\mu\text{g/ml}$ ，回收率如表 1 - 16 所示，甘草次酸之回收率為 93.9 - 99.7 %。因為水煎劑濃縮液中甘草次酸之含量僅為甘草酸之 0.07 %，所以忽略不計。

家兔口服甘草酸與甘草水煎劑後，血清中甘草酸濃度如表 1 - 17 及 1 - 18 所示，其濃度經時變化如圖 1 - 8 所示，口服甘草水煎劑之曲線較口服甘草酸為高。二者之動力學參數比較如表 1 - 19 所示，口服甘草酸與甘草水煎劑後，血清中甘草酸之 T_{\max} 分別為 5.6 及 8.8 小時， C_{\max} 分別為 10.1 及 27.8 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 149.9 及 499.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 8.9 及 11.2 小時。其中甘草酸比甘草水煎劑的 AUC_{0-t} 減少了約 70 %，且達統計上之意義 ($p < 0.05$)。

在 Ozaki⁽¹²⁹⁾等人之報告中指出，大白鼠口服甘草水煎劑及甘草酸後，血漿中甘草酸濃度甚至於給藥後 24 小時仍偵測得到，故本實驗抽血至 48 小時。此外，又報導大白鼠口服 330 mg/kg 甘草酸及相當量之甘草水煎劑後， T_{\max} 分別為 5.5 及 8.0 小時；而 Cantelli-Forti⁽¹³⁰⁾等人報導大白鼠口服 480 mg/kg 甘草酸及相當量之甘草水煎劑後， T_{\max} 分別為 10 及 12 小時；Raggi⁽¹³¹⁾等人報導人體口服 1600 mg 甘草酸及相當量之甘草水煎劑後， T_{\max} 分別為 6 - 8 及 8 - 10 小時；這些結果與我們在兔體內的結果相符，可見甘草酸比水煎劑較快達到血峰濃度。但是，上述三研究甘草酸之 C_{\max} 分別為 12.3 與 9.3 $\mu\text{g/ml}$ ，4.8 與 1.5 $\mu\text{g/ml}$ ，1.4 - 2.3 與 0.5 - 0.7 $\mu\text{g/ml}$ ； AUC_{0-t} 分別為 88.1 及 68.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，53.4 及 20.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，27.2 - 30.8 及 13.6 - 16.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ；這些結果顯示甘草酸之吸收優於水煎劑。但我們的結果顯示水煎劑之吸收優於甘草酸，此與大白鼠及人體的結果頗不一

致，這有可能是動物物種差異所致。

口服甘草水煎劑及甘草酸後，血清中甘草次酸濃度如表 1 - 20 及 1 - 21 所示，甘草次酸濃度經時變化如圖 1 - 9 所示，口服甘草水煎劑之曲線亦較口服甘草酸為高。甘草次酸之動力學參數比較如表 1 - 22 所示， T_{max} 分別為 12.4 及 10.0 小時， C_{max} 分別為 3.3 及 4.0 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 47.5 及 72.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 14.5 及 18.2 小時，其中口服甘草酸比口服甘草水煎劑的甘草次酸 AUC_{0-t} 低了約 35 %，且具統計上之意義 ($p < 0.05$)。

總之，兔體的研究顯示甘草水煎劑中甘草酸的吸收優於甘草酸，活性較強的甘草次酸之血中濃度亦明顯較高。

(三) 甘草水煎劑及濃縮散劑中甘草酸生體可用率之比較

家兔口服甘草水煎劑、含等量甘草酸及兩倍量甘草酸的濃縮散劑後，血清中甘草酸濃度如表 1 - 23, 1 - 24 及 1 - 25 所示，其甘草酸濃度經時變化如圖 1 - 10 所示，含等量甘草酸的濃縮散劑的 C_{max} 及 AUC_{0-t} 均較水煎劑為低，而相當於水煎劑二倍甘草酸含量的濃縮散劑才達到與水煎劑相似之血中濃度。三者之動力學參數比較如表 1 - 26 所示，口服水煎劑 (300 mg 甘草酸/kg) 與濃縮散劑 (300 mg 甘草酸/kg, 600 mg 甘草酸/kg) 後，血清中甘草酸之 T_{max} 分別為 8.8、6.8 及 7.2 小時， C_{max} 分別為 27.8、9.0 及 27.5 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 499.9、254.4 及 505.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 11.2、19.3 及 11.9 小時，其中口服 300 mg 甘草酸/kg 濃縮散劑之 C_{max} 顯著低於水煎劑，而 MRT 則明顯高於水煎劑。

血清中甘草次酸濃度如表 1 - 27, 1 - 28 及 1 - 29 所示，濃度經時變化如圖 1 - 11 所示，由圖中可見，口服水煎劑後甘草

次酸之吸收明顯高於含等量甘草酸的濃縮散劑，此外，口服兩倍甘草酸含量的濃縮散劑（600 mg 甘草酸/kg）後，縱然甘草酸吸收量與口服水煎劑者相似，但血清中 12 小時前之甘草次酸的濃度卻與口服 300 mg 甘草酸/kg 濃縮散劑者相似，而明顯低於水煎劑；但在 12 小時後口服 600 mg 甘草酸/kg 濃縮散劑之甘草次酸的血中濃度則高於口服 300 mg 甘草酸/kg。

口服甘草水煎劑及濃縮散劑（300、600 mg 甘草酸/kg）後，甘草次酸之動力學參數比較如表 1 - 30 所示， T_{max} 分別為 10.0、18.4 及 24.0 小時， C_{max} 分別為 4.0、1.3 及 1.7 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 72.6、25.2 及 46.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 18.2、19.4 及 22.0 小時，其中口服濃縮散劑（600 mg 甘草酸/kg）之 T_{max} 顯著遲於水煎劑（ $p < 0.05$ ），而濃縮散劑（300、600 mg 甘草酸/kg）之 C_{max} 及 AUC_{0-t} 則明顯低於水煎劑（ $p < 0.05$ ）。

由此可見，甘草因劑型不同，即使服用等量甘草酸，但藥效不一定相等。如欲達相似之血中濃度或療效，勢必需要服用甘草酸含量較多之濃縮散劑。水煎劑雖製備較不方便，但有其吸收較快且較佳之優點。

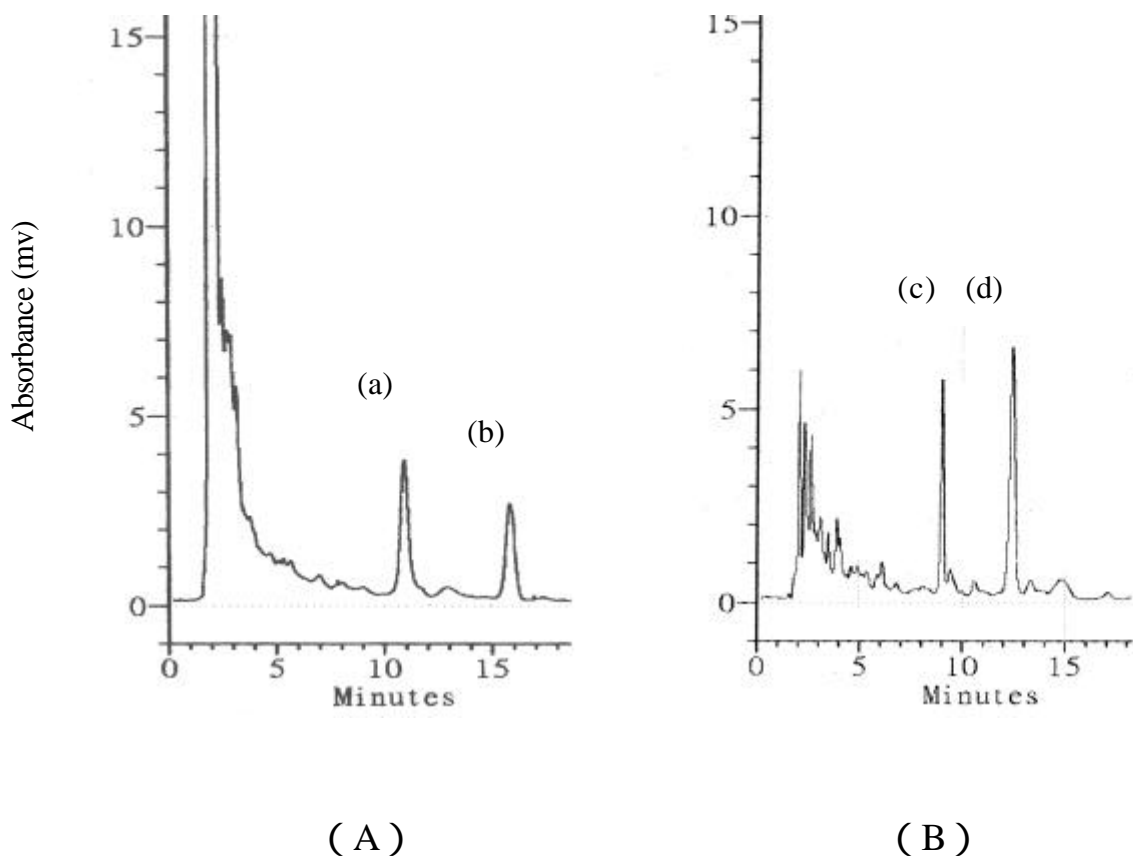


Fig. 1-6 HPLC chromatograms of (A): peak (a):GZ ($6.4 \mu\text{g/mL}$), peak (b): propylparaben and (B): peak (c) 2-methylantraquinone, peak (d):GA ($1.5 \mu\text{g/mL}$) in serum sample.

Table 1-6 Intraday and interday analytical precision and accuracy of GZ assay in serum

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)	
	Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
	Mean \pm S.D.	R. E.	Mean \pm S.D.	R. E.
50.0	50.6 \pm 0.4 (0.8)	1.2	50.7 \pm 1.7 (3.3)	1.3
20.0	19.5 \pm 0.4 (2.2)	-2.6	19.9 \pm 0.6 (2.9)	-0.3
10.0	9.8 \pm 0.0 ₂ (0.2)	-2.3	10.0 \pm 0.2 (1.8)	0.4
5.0	5.0 \pm 0.0 ₁ (0.3)	-0.1	5.1 \pm 0.1 (1.5)	1.4
2.5	2.6 \pm 0.0 ₃ (1.1)	4.2	2.6 \pm 0.0 ₅ (2.0)	2.0
1.2	1.3 \pm 0.0 ₁ (0.8)	4.4	1.3 \pm 0.0 ₄ (3.0)	3.7

Table 1-7 Intraday and interday analytical precision and accuracy of GA assay in serum

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)	
	Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
	Mean \pm S.D.	R. E.	Mean \pm S.D.	R. E.
8.0	7.2 \pm 0.0 ₁ (0.1)	-9.3	7.7 \pm 0.4 (4.8)	-4.3
4.0	4.0 \pm 0.0 ₁ (0.3)	-0.1	4.3 \pm 0.2 (5.3)	6.7
2.0	2.0 \pm 0.0 ₂ (1.0)	1.6	2.2 \pm 0.1 (6.2)	7.4
1.0	1.0 \pm 0.0 ₄ (3.6)	-2.2	1.0 \pm 0.0 ₄ (3.8)	-1.6
0.5	0.5 \pm 0.0 ₀ (0.2)	-0.1	0.5 \pm 0.0 ₁ (1.2)	-1.3
0.2	0.2 \pm 0.0 ₀ (0.5)	-1.3	0.3 \pm 0.0 ₁ (4.8)	4.8
0.1	0.1 \pm 0.0 ₀ (3.9)	2.1	0.1 \pm 0.0 ₁ (6.1)	12.1

Table 1-8 Recovery (%) of GZ and GA from serum (n=3)

Constituents spiked	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (Mean \pm S.E.) (%)
GZ	5.0	108.0 \pm 4.6
	10.0	100.7 \pm 0.4
	50.0	112.9 \pm 4.9
GA	0.5	100.2 \pm 5.2
	1.0	97.9 \pm 2.7
	4.0	112.8 \pm 3.1

Table 1-9 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	9.5	5.7	4.1	1.9	1.6	5.1	4.7 \pm 1.2
2	11.4	7.4	3.8	2.8	4.1	6.2	6.0 \pm 1.3
4	5.2	6.4	3.0	2.3	4.8	8.1	5.0 \pm 0.9
6	3.7	3.4	1.4	1.2	3.2	9.5	3.7 \pm 1.2
8	2.6	3.0	0.8	0.8	2.2	6.4	2.6 \pm 0.8
10	1.6	2.1	0.7	0.5	1.8	6.8	2.3 \pm 1.0
12	1.5	1.5	0.5	0.4	0.8	5.2	1.7 \pm 0.7
24	0.3	0.3	N.D.	N.D.	N.D.	2.9	0.6 \pm 0.5
36	N.D.	0.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-

N.D.: not detectable

Table 1-10 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.2	-
2	N.D.	0.2	0.2	N.D.	N.D.	0.2	0.1 \pm 0.0 ₄
4	0.5	0.1	0.4	0.3	0.5	0.3	0.4 \pm 0.1
6	1.4	1.0	1.2	1.8	1.2	0.5	1.2 \pm 0.2
8	1.4	1.2	0.7	0.9	0.6	0.9	1.0 \pm 0.1
10	0.8	1.5	0.4	0.5	0.9	1.0	0.9 \pm 0.2
12	0.7	0.4	0.2	0.5	0.7	1.0	0.6 \pm 0.1
24	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.7	0.3 \pm 0.1
36	N.D.	N.D.	0.1	0.1	0.1	0.5	0.1 \pm 0.1
48	N.D.	N.D.	0.1	0.1	0.1	0.4	0.1 \pm 0.1

N.D.: not detectable

Table 1-11 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GA (84 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
0.25	0.9	0.6	1.3	0.7	2.2	0.2	1.0 \pm 0.3
0.50	0.3	0.4	1.2	0.6	2.8	0.2	0.9 \pm 0.4
0.75	0.2	0.4	0.8	0.7	1.5	0.3	0.7 \pm 0.2
1.0	0.3	0.4	0.9	0.7	1.2	0.3	0.6 \pm 0.2
1.5	0.3	0.3	0.4	1.0	0.5	0.3	0.4 \pm 0.1
2	0.1	0.7	0.5	1.3	0.4	0.3	0.6 \pm 0.1
3	0.3	0.3	0.7	0.5	0.2	0.5	0.4 \pm 0.1
4	0.2	0.9	0.3	0.5	0.1	0.4	0.4 \pm 0.1
6	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2 \pm 0.0 ₃
8	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2 \pm 0.0 ₃

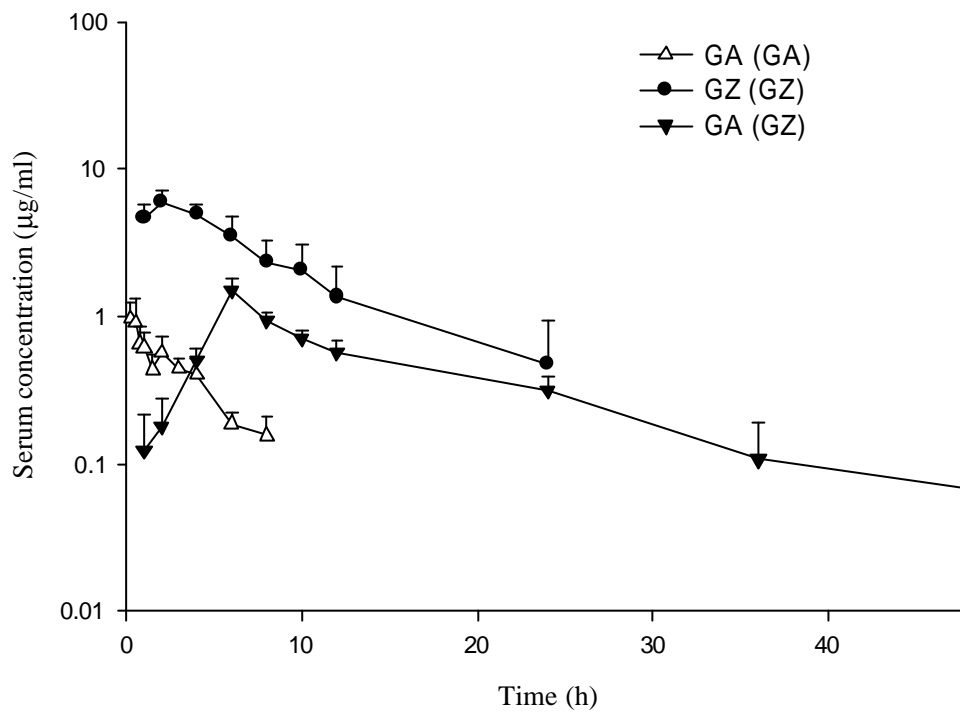


Fig. 1-7 Mean serum concentration-time profiles (\pm S.E.) of GZ and GA after oral administration of GZ (150 mg/kg, 178.5 μ mol/kg) and GA after oral administration of GA (84 mg/kg, 178.5 μ mol/kg) to rabbits.

Table 1-12 Pharmacokinetic parameters of GZ after oral administration of GZ (150 mg/kg) to rabbits

Drug administered	Rabbits Parameters	Rabbits						Mean \pm S.E.
		1	2	3	4	5	6	
GZ	T _{max} (h)	2.0	2.0	1.0	2.0	4.0	6.0	2.8 \pm 0.7
	C _{max} (μ g/ml)	11.4	7.4	4.1	2.8	4.8	9.5	6.7 \pm 1.4
	AUC (μ g•h/ml)	54.3	48.2	17.2	8.4	29.9	129.7	47.9 \pm 17.9
	MRT (h)	4.1	4.7	2.8	2.3	4.8	9.9	4.8 \pm 1.1

Table 1-13 Pharmacokinetic parameters of GA after oral administration of GZ (150 mg/kg) and GA (84 mg/kg), respectively, to rabbits

Drug administered	Rabbits Parameters	Rabbits						Mean \pm S.E.
		1	2	3	4	5	6	
GZ	T _{max} (h)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	12.0	7.0 \pm 1.0
	C _{max} (μ g/ml)	1.4	2.8	1.2	1.8	1.2	1.0	1.6 \pm 0.3
	AUC (μ g•h/ml)	14.4	16.3	9.2	16.1	13.0	29.0	16.3 \pm 2.7
	MRT (h)	10.0	8.1	10.8	14.5	10.3	22.3	12.7 \pm 2.1
GA	T _{max} (h)	0.3	4.0	0.3	2.0	0.5	3.0	1.7 \pm 0.7**
	C _{max} (μ g/ml)	0.9	0.9	1.3	1.3	2.8	0.5	1.3 \pm 0.3
	AUC (μ g•h/ml)	1.9	3.9	3.7	4.1	3.2	1.3	3.0 \pm 0.5**
	MRT (h)	3.5	3.7	2.9	2.9	1.5	2.4	2.8 \pm 0.3**

** p<0.01 compared with oral administration of GZ

Table 1-14 Intraday and interday analytical precision and accuracy of GZ assay in concentrated decoction

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)	
	Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
	Mean \pm S.D. (C.V.%)	(%)	Mean \pm S.D. (C.V.%)	(%)
100	100.1 \pm 2.0 (2.0)	0.1	102.7 \pm 2.6 (2.5)	2.6
200	234.9 \pm 0.8 (0.3)	17.4	234.6 \pm 0.8 (0.3)	17.3
400	414.2 \pm 1.6 (0.4)	3.5	413.8 \pm 1.8 (0.4)	3.4
500	472.8 \pm 0.7 (0.1)	-5.4	473.5 \pm 1.1 (0.2)	-5.3
1000	891.4 \pm 2.6 (0.3)	10.8	886.7 \pm 4.3 (0.5)	-11.3
1600	1737.1 \pm 3.3 (0.2)	8.6	1740.2 \pm 5.0 (0.3)	8.8
2000	1935.2 \pm 3.0 (0.2)	-3.2	1936.4 \pm 2.3 (0.1)	-3.2

Table 1-15 Intraday and interday analytical precision and accuracy of GA assay in concentrated decoction

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)	
	Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
	Mean \pm S.D. (C.V.%)	(%)	Mean \pm S.D. (C.V.%)	(%)
80.0	80.2 \pm 1.9 (2.4)	0.2	80.3 \pm 1.2 (1.5)	0.4
40.0	40.2 \pm 1.0 (2.5)	0.6	39.6 \pm 0.7 (1.7)	-0.9
20.0	18.3 \pm 0.4 (2.0)	-8.7	18.8 \pm 0.7 (3.7)	-5.8
10.0	11.2 \pm 0.4 (3.4)	11.9	11.4 \pm 0.2 (1.7)	13.8
5.0	5.0 \pm 0.2 (3.6)	0.4	5.0 \pm 0.2 (3.5)	-0.2
2.5	2.5 \pm 0.0 ₅ (2.0)	1.9	2.4 \pm 0.0 ₃ (1.2)	-3.2
1.2	1.3 \pm 0.0 ₃ (2.8)	7.3	1.2 \pm 0.0 ₄ (3.4)	-5.8

Table 1-16 Recovery (%) of GZ and GA in concentrated decoction

Constituents spiked	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (Mean \pm S.E.) (%)
GZ	400.0	100.1 \pm 0.8
	1000.0	99.8 \pm 0.6
	1600.0	108.2 \pm 2.1
GA	5.0	93.9 \pm 2.9
	10.0	99.3 \pm 2.1
	40.0	99.7 \pm 0.4

Table 1-17 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (300 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	6.0	3.9	10.5	5.9	10.0	7.3 \pm 1.3
2	7.6	5.9	10.6	7.7	9.3	8.2 \pm 0.8
4	10.6	7.6	11.1	9.0	9.2	9.5 \pm 0.6
6	11.0	8.1	11.1	8.9	11.0	10.0 \pm 0.6
8	10.6	8.3	10.4	8.7	6.4	8.9 \pm 0.8
10	8.3	7.9	10.0	7.8	5.2	7.8 \pm 0.8
12	6.7	6.9	10.5	6.7	4.2	7.0 \pm 1.0
24	2.1	2.1	5.0	2.3	1.2	2.5 \pm 0.6
36	0.9	0.7	0.9	1.1	0.8	0.9 \pm 0.1
48	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7 \pm 0.02

Table 1-18 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	8.4	6.3	12.4	3.6	1.5	6.4 \pm 1.9
2	14.3	11.2	24.7	9.2	5.1	12.9 \pm 3.3
4	27.8	25.8	38.0	13.8	8.7	22.8 \pm 5.2
6	26.7	30.5	38.6	15.4	9.1	24.1 \pm 5.3
8	19.7	36.1	39.7	16.3	10.1	24.4 \pm 5.8
10	15.4	42.5	41.7	11.6	8.3	23.9 \pm 7.5
12	12.2	43.1	41.8	10.5	7.1	22.9 \pm 8.0
24	1.3	26.8	12.9	2.3	1.7	9.0 \pm 5.0
36	0.3	7.0	2.3	N.D.	0.3	2.0 \pm 1.3
48	0.3	1.6	0.3	N.D.	N.D.	0.4 \pm 0.3

N.D.: not detectable

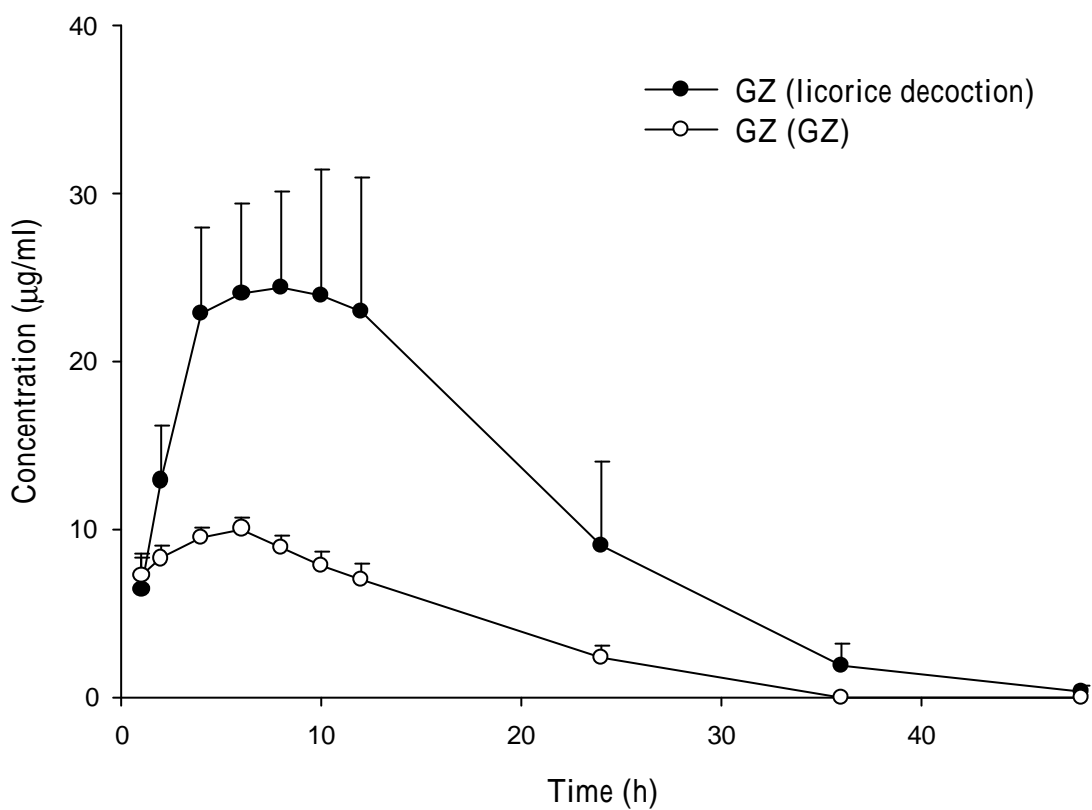


Fig. 1-8 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GZ after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) and GZ (300 mg/kg) to rabbits.

Table 1-19 Pharmacokinetic parameters of GZ in rabbits after giving licorice decoction (300 mg/kg GZ) and GZ (300 mg/kg)

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Licorice	T _{max} (h)	4.0	12.0	12.0	8.0	8.0	8.8 \pm 1.5
	C _{max} (μ g/ml)	27.8	43.1	41.8	16.3	10.1	27.8 \pm 6.6
	AUC (μ g•h/ml)	302.4	1009.8	827.3	219.0	141.1	499.9 \pm 174.9
	MRT (h)	8.0	16.7	12.2	9.3	9.6	11.2 \pm 1.5
GZ	T _{max} (h)	6.0	8.0	4.0	4.0	6.0	5.6 \pm 0.7
	C _{max} (μ g/ml)	11.1	8.3	11.1	9.0	11.0	10.1 \pm 0.6
	AUC (μ g•h/ml)	158.3	137.5	214.8	146.9	91.9	149.9 \pm 19.7*
	MRT (h)	9.2	9.8	10.4	9.5	5.5	8.9 \pm 0.9

* p<0.05 compared with licorice decoction

Table 1-20 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (300 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	0.2	0.1	0.3	0.1	N.D.	0.1 \pm 0.1
2	0.5	0.3	0.8	0.5	0.3	0.5 \pm 0.1
4	2.7	0.6	2.1	1.4	1.7	1.7 \pm 0.4
6	3.8	0.7	2.3	1.7	2.8	2.3 \pm 0.5
8	3.0	0.7	1.2	3.1	2.1	2.0 \pm 0.5
10	1.3	1.7	0.9	3.5	3.4	2.2 \pm 0.5
12	2.5	2.7	1.0	3.2	2.0	2.3 \pm 0.4
24	1.0	0.1	2.8	1.2	0.9	1.2 \pm 0.4
36	0.2	N.D.	0.4	0.4	0.5	0.3 \pm 0.1
48	0.1	N.D.	0.1	0.1	0.4	0.1 \pm 0.1

N.D.: not detectable

Table 1-21 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	0.5	N.D.	0.6	0.8	0.1	0.4 \pm 0.2
2	1.3	0.2	1.1	1.1	0.3	0.8 \pm 0.2
4	7.3	0.3	1.1	1.6	0.5	2.2 \pm 1.3
6	3.8	0.5	2.3	2.0	1.4	2.0 \pm 0.5
8	5.5	0.9	2.5	2.8	1.7	2.7 \pm 0.8
10	2.8	1.7	3.1	4.2	2.0	2.8 \pm 0.4
12	3.1	1.6	3.8	4.5	2.6	3.1 \pm 0.5
24	0.9	0.9	2.0	2.1	1.9	1.6 \pm 0.3
36	0.6	0.5	1.0	1.3	0.3	0.7 \pm 0.2
48	0.2	0.6	0.5	0.4	0.2	0.4 \pm 0.1

N.D.: not detectable

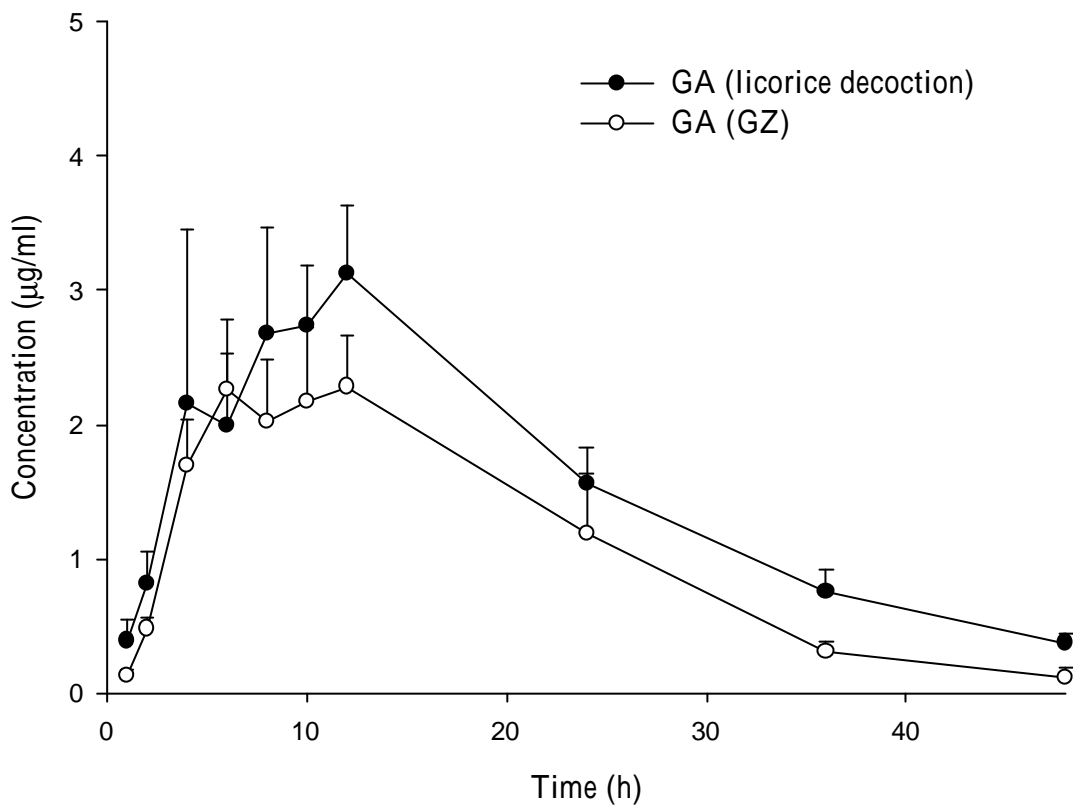


Fig. 1-9 Mean (\pm S.E.) serum concentrations-time profiles of GA after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) and GZ (300 mg/kg) to rabbits.

Table 1-22 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving licorice decoction (300 mg/kg GZ) and GZ (300 mg/kg)

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Licorice	T _{max} (h)	4.0	10.0	12.0	12.0	12.0	10.0 \pm 1.5
	C _{max} (μ g/ml)	7.3	1.7	3.8	4.5	2.6	4.0 \pm 1.0
	AUC (μ g•h/ml)	82.0	38.7	86.2	97.8	58.2	72.6 \pm 10.6
	MRT (h)	13.4	21.8	18.9	18.4	18.4	18.2 \pm 1.3
GZ	T _{max} (h)	6.0	12.0	24.0	10.0	10.0	12.4 \pm 3.0
	C _{max} (μ g/ml)	3.8	2.7	2.8	3.5	3.5	3.3 \pm 0.2
	AUC (μ g•h/ml)	53.9	10.7	59.9	58.9	54.1	47.5 \pm 9.3*
	MRT (h)	13.0	8.7	19.5	14.3	17.0	14.5 \pm 1.8

* p<0.05 compared with licorice decoction

Table 1-23 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	8.4	6.3	12.4	3.6	1.5	6.4 \pm 1.9
2	14.3	11.2	24.7	9.2	5.1	12.9 \pm 3.3
4	27.8	25.8	38.0	13.8	8.7	22.8 \pm 5.2
6	26.7	30.5	38.6	15.4	9.1	24.1 \pm 5.3
8	19.7	36.1	39.7	16.3	10.1	24.4 \pm 5.8
10	15.4	42.5	41.7	11.6	8.3	23.9 \pm 7.5
12	12.2	43.1	41.8	10.5	7.1	22.9 \pm 8.0
24	1.3	26.8	12.9	2.3	1.7	9.0 \pm 5.0
36	0.3	7.0	2.3	N.D.	0.3	2.0 \pm 1.3
48	0.3	1.6	0.3	N.D.	N.D.	0.4 \pm 0.3

N.D.: not detectable

Table 1-24 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of commercial extracts of licorice (300 mg/kg GZ) to rabbits.

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	4.4	4.2	3.5	3.5	3.6	3.8 \pm 0.2
2	5.6	5.8	6.2	6.9	6.6	6.2 \pm 0.2
4	5.6	9.0	6.4	9.3	6.8	7.4 \pm 0.7
6	5.7	10.5	7.6	8.8	7.8	8.1 \pm 0.8
8	5.6	12.3	7.3	8.7	6.5	8.1 \pm 1.2
10	5.6	13.6	6.4	7.3	6.3	7.8 \pm 1.5
12	5.3	14.4	6.1	6.4	5.4	7.5 \pm 1.7
24	3.0	12.8	4.2	3.1	3.5	5.3 \pm 1.9
36	2.4	8.7	2.4	2.6	2.5	3.7 \pm 1.2
48	2.3	5.0	2.2	2.3	2.4	2.8 \pm 0.5

Table 1-25 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of commercial extracts of licorice (600 mg/kg GZ) to rabbits.

Rabbits	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Time (h)						
1	5.4	3.4	12.2	1.9	11.1	6.8 \pm 2.1
2	11.1	6.8	14.0	15.1	18.6	13.1 \pm 2.0
4	15.0	7.1	15.5	20.7	46.5	20.9 \pm 6.8
6	15.4	11.2	19.9	14.7	44.2	21.1 \pm 5.9
8	14.8	12.1	28.2	13.3	43.6	22.4 \pm 6.0
10	14.4	12.4	36.4	11.3	35.7	22.0 \pm 5.7
12	13.2	10.7	43.0	9.2	29.2	21.1 \pm 6.6
24	4.4	3.6	38.7	4.2	8.2	11.8 \pm 6.8
36	0.3	0.3	11.1	0.8	1.3	2.8 \pm 2.1
48	0.3	N.D.	2.3	0.4	N.D.	0.6 \pm 0.4

N.D.: not detectable

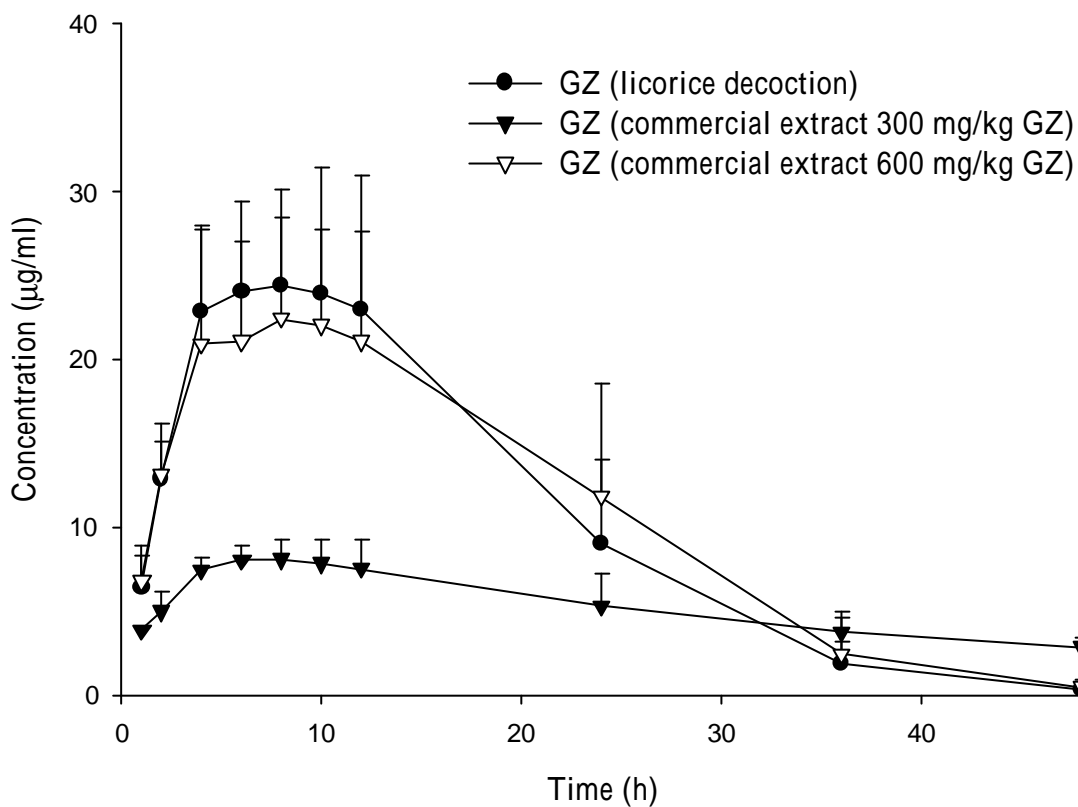


Fig. 1-10 Mean (\pm S.E.) serum concentrations-time profiles of GZ after oral administration of licorice (300 mg/kg GZ) and commercial extracts of licorice (300 mg/kg GZ and 600 mg/kg GZ) to rabbits.

Table 1-26 Pharmacokinetic parameters of GZ in rabbits after giving licorice decoction (300 mg/kg GZ) and commercial extracts of licorice (300 mg/kg GZ and 600 mg/kg GZ)

Drug administered	Rabbits Parameters	Rabbits					Mean \pm S.E.
		1	2	3	4	5	
licorice	T _{max} (h)	4.0	12.0	12.0	8.0	8.0	8.8 \pm 1.5
decoction	C _{max} (μ g/ml)	27.8	43.1	41.8	16.3	10.1	27.8 \pm 6.6
(300 mg/kg GZ)	AUC (μ g•h /ml)	302.4	1009.8	827.3	219.0	141.1	499.9 \pm 174.9
	MRT (h)	8.0	16.7	12.2	9.3	9.6	11.2 \pm 1.5
commercial	T _{max} (h)	6.0	12.0	6.0	4.0	6.0	6.8 \pm 1.4
extracts of	C _{max} (μ g/ml)	5.7	14.4	7.6	9.3	7.8	9.0 \pm 1.5*
licorice	AUC (μ g•h /ml)	173.5	492.9	202.8	209.2	193.6	254.4 \pm 59.8
(300 mg/kg GZ)	MRT (h)	19.3	21.9	18.7	17.8	18.9	19.3 \pm 0.7*
commercial	T _{max} (h)	6.0	10.0	12.0	4.0	4.0	7.2 \pm 1.6
extracts of	C _{max} (μ g/ml)	15.4	12.4	43.0	20.1	46.5	27.5 \pm 7.2
licorice	AUC (μ g•h /ml)	260.3	195.5	1146.5	234.1	689.1	505.1 \pm 183.3
(600 mg/kg GZ)	MRT (h)	10.1	10.1	19.0	9.4	10.8	11.9 \pm 1.8

* p<0.05 compared with licorice decoction

Table 1-27 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	0.5	N.D.	0.6	0.8	0.1	0.4 \pm 0.2
2	1.3	0.2	1.1	1.1	0.3	0.8 \pm 0.2
4	7.3	0.3	1.1	1.6	0.5	2.2 \pm 1.3
6	3.8	0.5	2.3	2.0	1.4	2.0 \pm 0.5
8	5.5	0.9	2.5	2.8	1.7	2.7 \pm 0.8
10	2.8	1.7	3.1	4.2	2.0	2.8 \pm 0.4
12	3.1	1.6	3.8	4.5	2.6	3.1 \pm 0.5
24	0.9	0.9	2.0	2.1	1.9	1.6 \pm 0.3
36	0.6	0.5	1.0	1.3	0.3	0.7 \pm 0.2
48	0.2	0.6	0.5	0.4	0.2	0.4 \pm 0.1

N.D. : not detectable

Table 1-28 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of commercial extracts of licorice (300 mg/kg GZ) to rabbits.

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	0.2	N.D.	0.1	0.3	0.2	0.2 \pm 0.1
2	0.3	0.1	0.1	0.4	0.6	0.3 \pm 0.1
4	0.7	0.2	0.2	0.8	0.7	0.5 \pm 0.1
6	1.4	0.2	0.4	0.8	0.9	0.7 \pm 0.2
8	1.3	0.2	0.4	1.3	1.0	0.8 \pm 0.2
10	1.4	0.3	0.3	2.0	0.9	1.0 \pm 0.3
12	1.8	0.2	0.4	2.4	0.8	1.1 \pm 0.4
24	0.8	0.4	0.8	0.6	0.5	0.6 \pm 0.1
36	N.D.	0.4	0.3	0.2	0.6	0.3 \pm 0.1
48	N.D.	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1 \pm 0.04

N.D.: not detectable

Table 1-29 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of commercial extracts of licorice (600 mg/kg GZ) to rabbits.

Rabbits	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Time (h)						
1	0.5	0.4	0.3	0.1	0.2	0.3 \pm 0.1
2	0.6	0.5	0.4	0.2	0.2	0.4 \pm 0.1
4	0.9	0.6	1.0	0.3	0.4	0.6 \pm 0.1
6	1.2	0.6	0.6	0.5	0.8	0.7 \pm 0.1
8	0.8	0.8	1.0	0.7	1.0	0.9 \pm 0.1
10	1.7	0.9	1.2	1.0	0.7	1.1 \pm 0.2
12	1.5	0.8	1.5	0.9	1.0	1.1 \pm 0.2
24	2.8	1.0	1.9	1.1	1.6	1.7 \pm 0.3
36	1.0	0.3	1.0	0.5	0.6	0.7 \pm 0.1
48	1.1	0.1	0.4	0.4	0.4	0.5 \pm 0.2

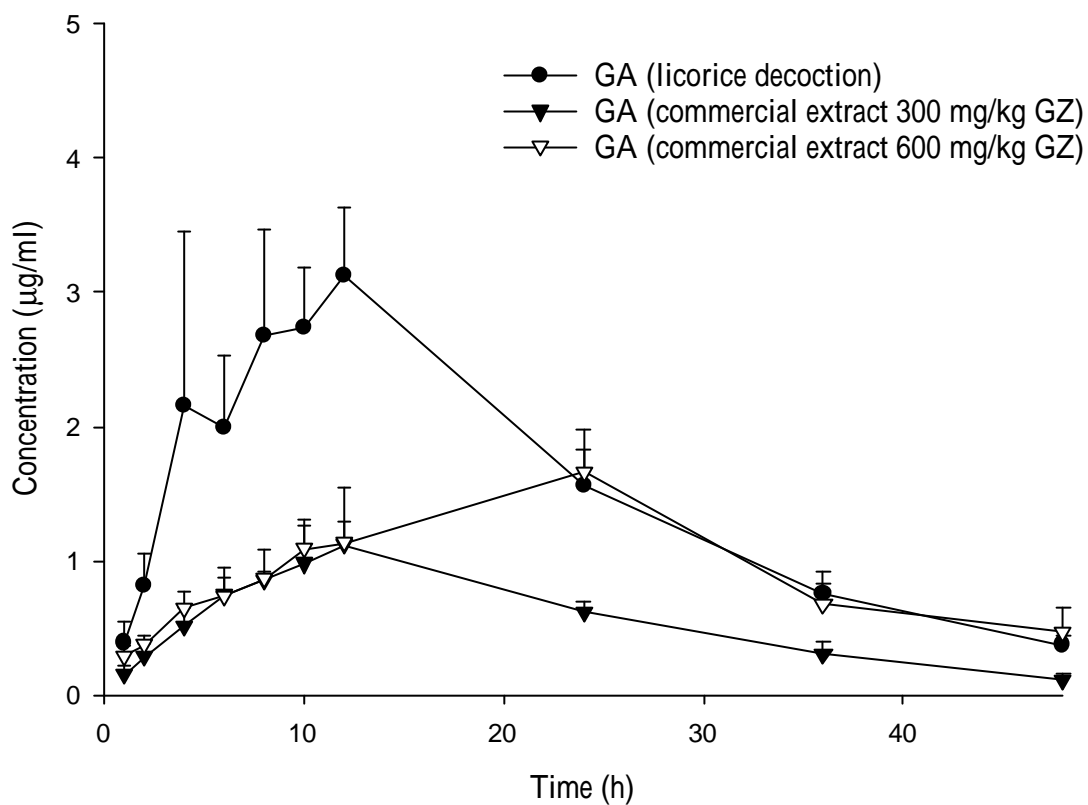


Fig. 1-11 Mean (\pm S.E.) serum concentrations-time profiles of GA after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) and commercial extracts of licorice (300 mg/kg GZ and 600 mg/kg GZ) to rabbits.

Table 1-30 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving licorice decoction(300 mg/kg GZ) and commercial extracts of licorice (300 mg/kg GZ and 600 mg/kg GZ)

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
		licorice	T_{max} (h)	4.0	10.0	12.0	
(300 mg/kg GZ)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	7.3	1.7	3.8	4.5	2.6	4.0 ± 1.0
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	82.0	38.7	86.2	97.8	58.2	72.6 ± 10.6
	MRT (h)	13.4	21.8	18.9	18.4	18.4	18.2 ± 1.3
	commercial extracts	T_{max} (h)	12.0	36.0	24.0	12.0	8.0
(300 mg/kg GZ)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1.8	0.4	0.8	2.4	1.0	$1.3 \pm 0.4^*$
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	27.2	15.3	20.0	36.2	27.3	$25.2 \pm 3.6^*$
	MRT (h)	12.2	27.1	23.5	13.7	20.1	19.4 ± 2.8
	commercial extracts	T_{max} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
(600 mg/kg GZ)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	2.8	1.0	1.9	1.1	1.6	$1.7 \pm 0.3^*$
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	72.8	27.1	56.3	32.6	43.1	$46.4 \pm 8.2^*$
	MRT (h)	24.0	17.4	22.8	22.9	23.0	22.0 ± 1.2

* $p < 0.05$ compared with licorice decoction

三、蜂蜜對甘草及其成分甘草酸於家兔體內動力學之影響

(一) 蜂蜜及其成分對甘草酸動力學之影響

家兔口服甘草酸與併服蜂蜜後，血清中甘草酸濃度如表 1 - 31 及 1 - 32 所示，甘草酸濃度之經時變化如圖 1 - 12 所示，二者之曲線非常相近。而二者之動力學參數比較如表 1 - 33 所示， T_{max} 分別為 5.4 及 5.0 小時， C_{max} 分別為 20.1 及 19.0 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 208.4 及 178.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 8.2 及 8.1 小時，均無明顯差異。

至於血清中之甘草次酸濃度如表 1 - 34 及 1 - 35 所示，甘草次酸濃度之經時變化如圖 1 - 13 所示，併服蜂蜜後甘草次酸的血藥曲線較單服甘草酸者高。其動力學參數比較如表 1 - 36 所示，單服甘草酸與併服蜂蜜後血清中甘草次酸之 T_{max} 分別為 9.0 及 8.8 小時， C_{max} 分別為 0.9 及 1.2 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 10.9 及 16.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 13.4 及 14.8 小時。統計結果顯示，併服蜂蜜使 AUC_{0-t} 明顯增加了 53 %，且具有統計上之意義 ($p < 0.05$)。

Kumagai 等人的研究指出，甘草次酸在體內的抗發炎活性為甘草酸的 10 至 50 倍⁽¹²⁶⁾，甘草次酸亦是導致 aldosteronism 副作用之主因⁽¹³²⁾。按本研究結果，蜂蜜可增加甘草中甘草次酸之吸收，因此可能提高甘草酸之藥效，產生較強之臨床效果，但亦可能增加 aldosteronism 之危險性。

另外，家兔口服甘草次酸與併服蜂蜜後，血清中甘草次酸濃度如表 1 - 37 及 1 - 38 所示，甘草次酸濃度之經時變化如圖 1 - 14 所示。二者之動力學參數如表 1 - 39 所示，血清中甘草次酸之 T_{max} 分別為 1.7 及 1.3 小時， C_{max} 分別為 1.3 及 1.1 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 3.0 及 2.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 2.8 及 2.5 小時，均無明顯差異。

口服甘草酸時，甘草酸原型主要在小腸吸收，未吸收部分至

大腸受菌叢水解為甘草次酸而在大腸吸收，然而單服甘草次酸或併服蜂蜜時，因甘草次酸為低極性之非醣體，主要在小腸吸收。蜂蜜對甘草酸之代謝物甘草次酸吸收的作用係發生於大腸，因此對口服甘草次酸之吸收並無影響。

本研究結果顯示蜂蜜會增加甘草酸之代謝物甘草次酸在兔體內之吸收，蜂蜜為一複雜的天然物，主要成分為葡萄糖、果糖等糖類⁽¹³³⁾，所以我們再進一步以家兔單服甘草酸或併服葡萄糖及果糖，探討蜂蜜中糖類對甘草酸體內過程之影響。

家兔單服甘草酸與併服葡萄糖、果糖後，血清中甘草酸濃度如表 1 - 40, 1 - 41 及 1 - 42 所示，甘草酸濃度之經時變化如圖 1 - 15 所示，三者之曲線相近，並無明顯差異。而動力學參數比較如表 1 - 43 所示，口服甘草酸與併服葡萄糖、果糖後血清中甘草酸之 T_{max} 分別為 4.3、5.0 及 5.3 小時， C_{max} 分別為 6.7、5.0 及 4.9 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 44.8、45.5 及 39.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 5.3、5.9 及 6.6 小時，均無明顯差異。

至於血清中甘草次酸濃度如表 1 - 44, 1 - 45 及 1 - 46 所示，甘草次酸濃度之經時變化如圖 1 - 16 所示，三者之曲線相近，並無明顯差異。而動力學參數比較如表 1 - 47 所示，單服甘草酸與併服葡萄糖、果糖後血清中甘草酸之 T_{max} 分別為 7.7、8.7 及 9.3 小時， C_{max} 分別為 1.2、1.1 及 1.0 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 11.3、13.6 及 10.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 9.3、10.2 及 11.3 小時，均無明顯差異。

此研究結果顯示葡萄糖、果糖對甘草酸之體內過程並未造成影響。既然糖類並非為蜂蜜增加甘草酸之代謝物甘草次酸吸收之主要原因，那麼蜂蜜中尚有何種成分造成此交互作用？我們由 Wen 等人⁽¹³⁴⁾之研究發現，由不同養蜂場及農會收購之產品中，

除了總還原糖含量在 37.8 - 81.5 % 之間 (葡萄糖在 17.13 - 36.2 % 之間、果糖在 20.7 - 46.8 % 之間) 微量的維生素與礦物質外，另含有 甲基糠醛 (HMF) 約 37.9 ppm；我們再以家兔單服甘草酸及併服 甲基糠醛，以探討其對甘草酸動力學之影響。

因為蜂蜜中 甲基糠醛的含量極微，前人研究結果差異極大⁽¹³⁴⁾，含 3.0 - 168.4 ppm 不等。我們先行測定所使用的蜂蜜中 甲基糠醛之含量，定量方法採用 Jeuring⁽¹³⁵⁾ 及 Vinas⁽¹³⁶⁾ 等人之法，以 Merck RP-18 column，用甲醇與水 (10 : 90, v/v)，流速 1.0 ml/min，以 285 nm 檢測，Vinas⁽¹³⁶⁾ 等人已完成了分析之確效，回收率為 98.7 - 103.5 %，我們也進行了同日內及異日間精密度和準確度之測定，結果如表 1 - 48 所示，在濃度 5.0 - 50 $\mu\text{g/ml}$ 間，線性良好，而蜂蜜經定量結果含 甲基糠醛 92.0 ppm，所以我們採用每隻家兔給予 1 毫克之劑量。

家兔單服甘草酸與併服 甲基糠醛後，血清中甘草酸濃度如表 1 - 49 及 1 - 50 所示，甘草酸濃度之經時變化如圖 1 - 17 所示，二者之曲線相近，並無明顯差異。而其動力學參數比較如表 1 - 51 所示，單服甘草酸與併服 甲基糠醛後血清中甘草酸之 T_{\max} 分別為 2.2 及 3.9 小時， C_{\max} 分別為 20.7 及 22.9 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 229.6 及 296.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 5.7 及 7.4 小時，均無明顯差異。

至於血清中甘草次酸濃度如表 1 - 52 及 1 - 53 所示，甘草次酸濃度之經時變化如圖 1 - 18 所示，在 6 小時之前，二者之曲線幾乎重疊，自 8 小時後併服 甲基糠醛之甘草次酸濃度較單服甘草酸者為高。動力學參數比較如表 1 - 54 所示，單服甘草酸與併服 甲基糠醛後，血清中甘草酸之 T_{\max} 分別為 8.0 及 7.2 小時， C_{\max} 分別為 1.5 及 2.0 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 18.7 及 24.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 13.4 及 15.6 小時。統計結果顯示併服 甲基糠醛使 AUC_{0-t} 增加了 29 %，且達統計上之意義 ($p <$

0.05)。

(二) 炙甘草水煎劑與甘草水煎劑中甘草酸動力學之比較

前述的結果顯示，蜂蜜顯著影響甘草酸之體內過程，我們進而比較臨床使用之炙甘草水煎劑與甘草水煎劑中甘草酸之體內過程。

定量分析顯示甘草水煎劑與炙甘草水煎劑相較，其甘草酸含量並無明顯差異。在此實驗前，家兔口服之水煎劑先經過定量甘草酸後方投藥。

家兔口服甘草水煎劑與炙甘草水煎劑後，血清中甘草酸濃度如表 1 - 55 及 1 - 56 所示，甘草酸濃度之經時變化如圖 1 - 19 所示，二者之曲線相似，並無統計上之差異。而動力學參數之比較如表 1 - 57 所示，口服甘草水煎劑與炙甘草水煎劑後血清中甘草酸之 T_{max} 分別為 5.4 及 7.7 小時， C_{max} 分別為 8.9 及 10.4 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 77.8 及 137.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 6.7 及 9.5 小時；相較之下，口服炙甘草水煎劑後各項參數值均略高，但未達統計上之意義。

至於血清中甘草次酸濃度如表 1 - 58 及 1 - 59 所示，甘草次酸濃度之經時變化如圖 1 - 20 所示，自 8 小時後，口服炙甘草水煎劑者血中之甘草次酸濃度較口服甘草水煎劑為高。而動力學參數比較如表 1 - 60 所示。口服甘草水煎劑與炙甘草水煎劑後血清中甘草次酸之 T_{max} 分別為 9.0 及 13.0 小時， C_{max} 分別為 2.1 及 2.5 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 29.2 及 43.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 13.4 及 17.0 小時；相較之下，口服炙甘草水煎劑者 AUC_{0-t} 增加了 48 %，達統計上之意義 ($p < 0.05$)，且延長了平均滯留時間 ($p < 0.05$)。

(三) 蜂蜜成分對甘草水煎劑之甘草酸動力學之影響

雖然家兔口服甘草水煎劑與炙甘草水煎劑之動力學差異和家兔單服甘草酸與併服蜂蜜之動力學差異的結果相符，但不知肇因成分是否相同。所以，我們繼續探討蜂蜜中糖類對甘草水煎劑中甘草酸動力學之影響。

在家兔單服甘草水煎劑與併服葡萄糖及果糖後，血清中甘草酸濃度如表 1 - 61, 1 - 62 及 1 - 63 所示，甘草酸濃度之經時變化如圖 1 - 21 所示，單服甘草水煎劑甘草酸濃度最高，併服果糖者甘草酸濃度次之，而併服葡萄糖者甘草酸濃度最低，自 2 小時起即有明顯差異。三者之動力學參數比較如表 1 - 64 所示，單服甘草水煎劑與併服葡萄糖及果糖後血清中甘草酸之 T_{max} 分別為 9.6、7.2 及 6.4 小時， C_{max} 分別為 31.0、9.5 及 18.3 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 580.8、147.6 及 276.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 12.0、12.8 及 9.7 小時，其中 C_{max} 與 AUC_{0-t} 具有統計上之差異；與單服甘草水煎劑相較，併服葡萄糖者 AUC_{0-t} 減少了 75 % ($p < 0.05$)，而併服果糖者 AUC_{0-t} 減少了 52 % ($p < 0.05$)。此現象與比較炙甘草水煎劑與甘草水煎劑的動力學結果不一致，可能是此實驗用了較高的糖類劑量所致。

至於血清中甘草次酸濃度如表 1 - 65, 1 - 66 及 1 - 67 所示，甘草次酸濃度之經時變化如圖 1 - 22 所示，口服甘草水煎劑與併服果糖者甘草次酸濃度相似，而併服葡萄糖者甘草次酸濃度較高，在 2 小時起即有差異，可能是葡萄糖使甘草酸水解為甘草次酸之速率增快，因此造成甘草酸濃度最低，而甘草次酸濃度較高。三者之動力學參數比較如表 1 - 68 所示，口服甘草水煎劑與併服葡萄糖及果糖後血清中甘草酸之 T_{max} 分別為 9.6、6.8 及 9.6 小時， C_{max} 分別為 4.3、5.5 及 3.8 $\mu\text{g/ml}$ ， AUC_{0-t} 分別為 72.7、82.3 及 62.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ，而 MRT 分別為 17.0、13.2 及 14.6 小時，其間差異均未達統計意義。

總而言之，不論對甘草酸或甘草水煎劑中之甘草酸，蜂蜜均

可增加甘草次酸之血中濃度，但其肇因成分卻似有不同。為繼續探討其機制，我們再以家兔糞便細菌懸浮液研究此蜜炙的基礎機制。

Table 1-31 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone to rabbits.

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean \pm S.E.
1	1.7	19.0	6.0	3.2	4.3	6.5	N.D.	7.6	6.0 \pm 2.0
2	7.8	33.2	9.5	6.7	9.1	5.9	2.5	15.0	11.2 \pm 3.4
4	13.8	42.2	17.7	14.5	24.5	6.3	4.5	27.8	18.9 \pm 4.4
6	10.9	26.6	18.8	15.7	22.2	5.0	4.4	28.3	16.5 \pm 3.2
8	8.4	26.9	17.3	11.4	15.6	4.8	7.1	19.1	13.8 \pm 2.6
10	6.8	20.4	10.6	6.5	12.6	3.6	7.3	14.8	10.3 \pm 1.9
12	4.9	12.5	11.9	5.3	8.0	3.2	10.7	10.8	8.4 \pm 1.3
24	1.3	4.2	2.1	0.6	1.9	0.4	1.4	1.9	1.7 \pm 0.4
36	N.D.	1.4	0.6	N.D.	0.4	N.D.	N.D.	N.D.	0.3 \pm 0.2
48	N.D.	0.3	N.D.	N.D.	0.3	N.D.	N.D.	N.D.	-

N.D. : not detectable

Table 1-32 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral coadministration of GZ (150 mg/kg) with honey (5 g) to rabbits.

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean \pm S.E.
1	1.0	3.4	0.9	5.5	1.4	3.7	2.4	0.9	2.4 \pm 0.6
2	1.8	7.0	4.2	17.7	6.3	7.4	4.5	3.4	6.5 \pm 1.7
4	6.0	18.3	5.8	32.2	15.6	31.1	8.6	9.5	15.9 \pm 3.8
6	5.8	20.3	3.5	30.9	12.4	21.8	12.1	7.7	14.3 \pm 3.3
8	4.8	35.6	2.6	16.2	8.3	16.5	17.4	6.4	13.5 \pm 3.8
10	4.0	23.7	2.1	13.0	5.1	13.5	11.2	4.5	9.6 \pm 2.5
12	3.1	21.2	1.7	9.6	5.2	11.3	9.4	3.4	8.1 \pm 2.2
24	1.3	3.8	0.3	2.3	1.0	3.1	3.2	0.6	2.0 \pm 0.5
36	0.5	0.8	N.D.	N.D.	N.D.	0.4	0.6	N.D.	0.4 \pm 0.1
48	0.4	0.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.4	N.D.	-

N.D.: not detectable

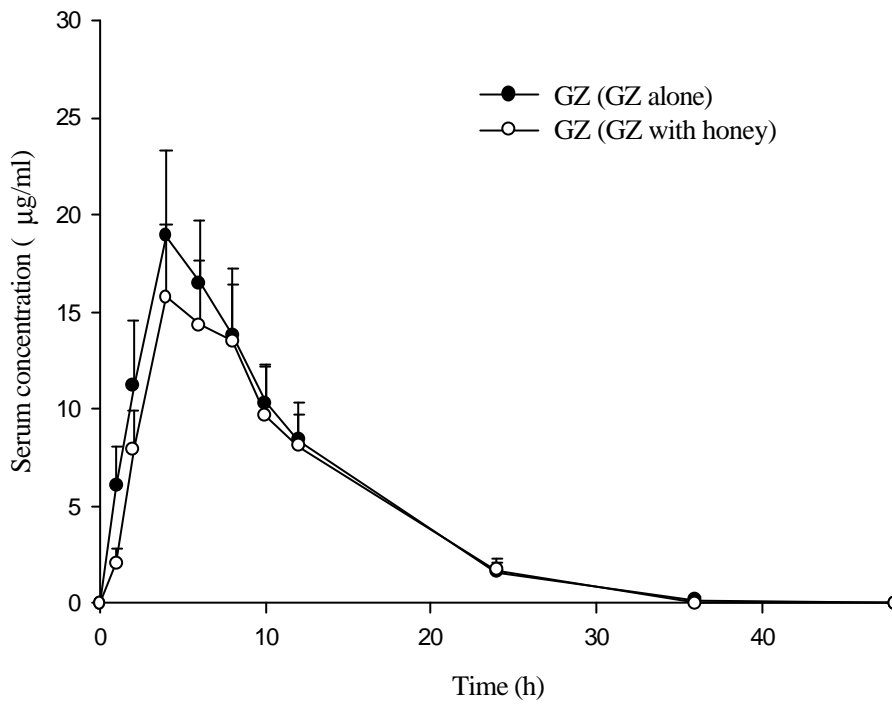


Fig. 1-12 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GZ after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone or coadministration with honey (5 g) to rabbits.

Table 1-33 Pharmacokinetic parameters of GZ in rabbits after oral giving GZ (150 mg/kg) alone and coadministration with honey

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean \pm S.E.
GZ alone	T_{max} (h)	4.0	4.0	6.0	6.0	4.0	1.0	12.0	6.0	5.4 \pm 1.1
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	13.8	42.2	18.8	15.7	24.5	6.5	10.7	28.3	20.1 \pm 4.0
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	135.0	446.7	245.1	114.8	235.4	57.7	135.2	297.2	208.4 \pm 44.1
	MRT (h)	8.4	9.3	9.0	6.1	8.3	5.6	10.8	8.1	8.2 \pm 0.6
GZ with Honey	T_{max} (h)	4.0	8.0	4.0	4.0	4.0	4.0	8.0	4.0	5.0 \pm 0.6
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	6.0	35.6	5.8	32.2	15.6	30.1	17.4	9.5	19.0 \pm 4.3
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	74.1	380.8	38.2	297.6	99.0	276.4	193.2	66.6	178.2 \pm 45.2
	MRT (h)	9.8	9.9	5.5	7.9	6.0	8.9	10.3	6.3	8.1 \pm 0.7

Table 1-34 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone to rabbits.

Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean \pm S.E.
Time (h)									
1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	N.D.	N.D.	N.D.	-
2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	0.5	N.D.	0.1	0.1 ± 0.1
4	0.2	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	0.7	0.1	0.6	0.2 ± 0.1
6	0.5	0.1	0.3	0.2	0.9	0.6	0.1	0.9	0.5 ± 0.1
8	1.0	0.1	0.7	0.8	1.8	0.4	0.2	0.8	0.7 ± 0.2
10	0.8	0.4	0.6	1.4	0.5	0.8	0.2	0.7	0.7 ± 0.1
12	0.5	0.3	0.3	0.4	0.7	0.4	0.3	0.5	$0.4 \pm 0.0_4$
24	0.6	0.1	0.1	0.6	0.2	0.4	0.2	0.4	0.3 ± 0.1
36	0.3	0.1	0.1	0.1	N.D.	0.1	N.D.	0.1	$0.1 \pm 0.0_3$
48	0.2	0.1	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	N.D.	N.D.	-

N.D.: not detectable

Table 1-35 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral coadministration of GZ (150 mg/kg) with honey (5 g) to rabbits.

Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean \pm S.E.
Time (h)									
1	0.3	N.D.	0.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	$0.1 \pm 0.0_4$
2	0.5	N.D.	0.4	0.1	0.1	0.9	0.1	0.5	0.3 ± 0.1
4	0.5	N.D.	0.6	0.1	0.1	0.7	0.1	1.7	0.5 ± 0.2
6	1.3	0.1	1.1	0.3	0.4	0.9	0.1	2.1	0.8 ± 0.2
8	1.3	0.3	1.4	0.9	1.2	0.9	0.2	1.6	1.0 ± 0.2
10	0.8	0.6	1.5	0.6	0.5	0.9	0.2	1.6	0.8 ± 0.2
12	0.7	0.4	0.9	0.8	0.5	0.9	0.3	1.2	0.7 ± 0.1
24	0.4	0.2	0.4	0.2	0.2	0.4	0.2	0.4	$0.3 \pm 0.0_4$
36	N.D.	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	N.D.	0.5	0.2 ± 0.1
48	N.D.	0.1	N.D.	0.1	0.1	0.2	N.D.	0.1	$0.1 \pm 0.0_2$

N.D.: not detectable

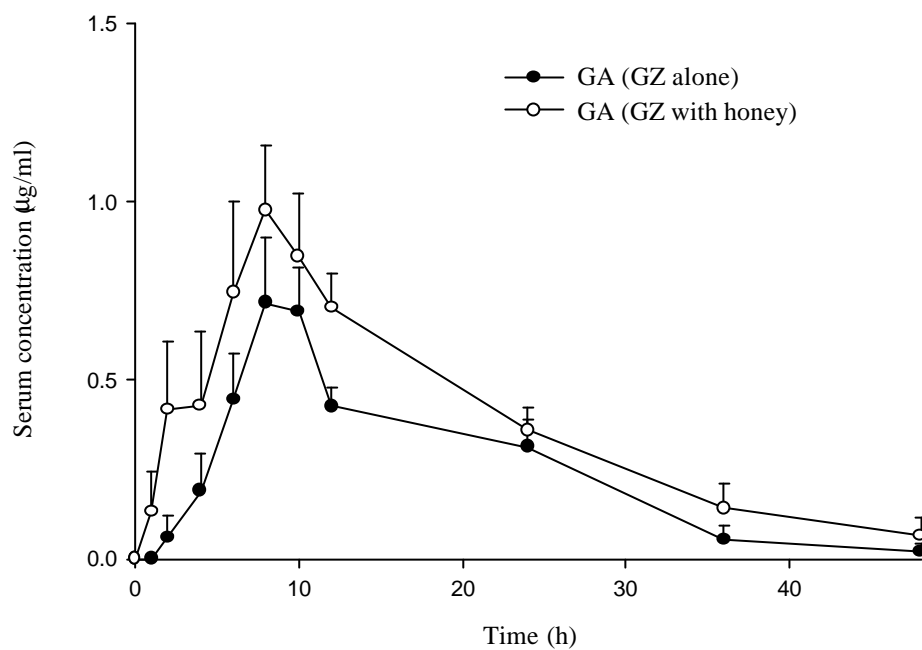


Fig. 1-13 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GA after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone or coadministration with honey (5 g) to rabbits.

Table 1-36 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving GZ (150 mg/kg) alone and coadministration with honey

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean \pm S.E.
		GZ alone	T_{max} (h)	8.0	10.0	8.0	10.0	8.0	10.0	
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1.0	0.4	0.7	1.4	1.8	0.8	0.3	0.9	0.9 \pm 0.2
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	20.1	1.8	6.6	11.5	14.4	15.1	4.8	12.6	10.9 \pm 2.1
	MRT (h)	21.0	9.5	11.2	14.3	10.4	15.0	14.0	11.5	13.4 \pm 1.3
GZ with Honey	T_{max} (h)	2.0	10.0	10.0	8.0	8.0	2.0	24.0	6.0	8.8 \pm 2.4
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1.5	0.6	1.5	0.9	1.2	0.9	0.7	2.1	1.2 \pm 0.2
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	18.1	6.9	18.8	12.8	15.0	23.0	8.0	31.0	16.7 \pm 2.8*
	MRT (h)	9.6	12.9	11.1	14.4	21.8	16.8	18.2	13.7	14.8 \pm 1.4

* $p < 0.05$ compared with GZ alone

Table 1-37 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GA (84 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
0.25	0.9	0.6	1.3	0.7	2.2	0.2	1.0 \pm 0.3
0.50	0.3	0.4	1.2	0.6	2.8	0.2	0.9 \pm 0.4
0.75	0.2	0.4	0.8	0.7	1.5	0.3	0.7 \pm 0.2
1.0	0.3	0.4	0.9	0.7	1.2	0.3	0.6 \pm 0.2
1.5	0.3	0.3	0.4	1.0	0.5	0.3	0.4 \pm 0.1
2	0.1	0.7	0.5	1.3	0.4	0.3	0.6 \pm 0.1
3	0.3	0.3	0.7	0.5	0.2	0.5	0.4 \pm 0.1
4	0.2	0.9	0.3	0.5	0.1	0.4	0.4 \pm 0.1
6	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2 \pm 0.0 ₃
8	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2 \pm 0.0 ₃

Table 1-38 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral coadministration of GA (84 mg/kg) with honey (5g) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
0.25	0.4	0.6	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3 \pm 0.1
0.5	0.4	0.5	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3 \pm 0.1
0.75	0.3	0.5	0.4	0.3	1.4	0.4	0.6 \pm 0.2
1	0.4	0.6	0.3	0.3	0.8	0.8	0.5 \pm 0.1
1.5	0.3	0.2	0.3	0.2	0.6	1.1	0.5 \pm 0.1
2	0.1	0.3	0.3	1.2	0.2	0.5	0.4 \pm 0.2
3	0.1	0.3	2.0	1.0	0.2	0.5	0.7 \pm 0.3
4	N.D.	0.3	0.8	0.7	0.1	0.3	0.4 \pm 0.1
6	N.D.	0.2	0.3	0.3	0.1	0.4	0.2 \pm 0.1
8	N.D.	N.D.	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1 \pm 0.1

N.D.: not detectable

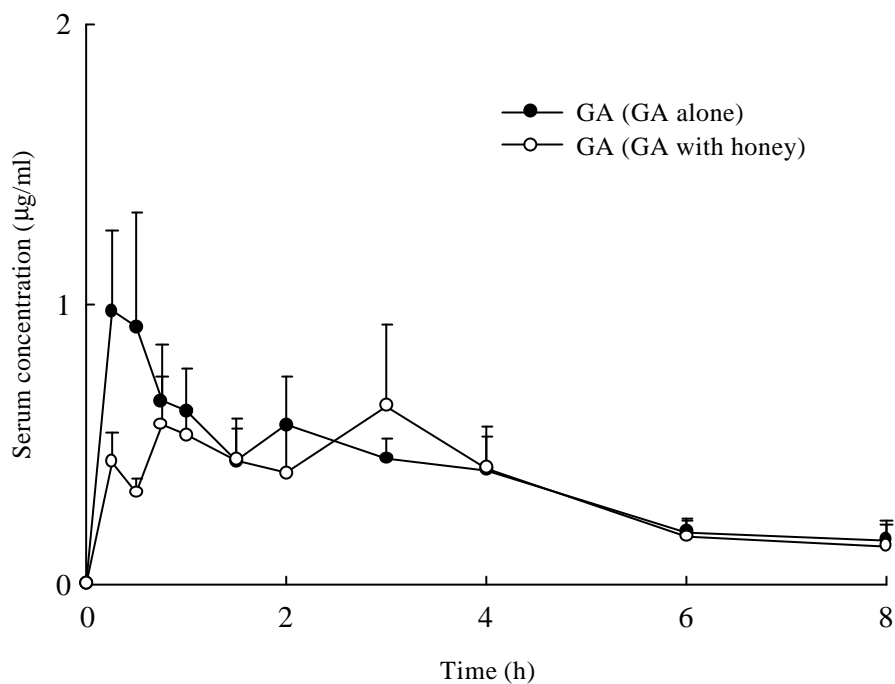


Fig. 1-14 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GA after oral administration of GA (84 mg/kg) alone or coadministration with honey (5 g) to rabbits.

Table 1-39 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving GA (84 mg/kg) alone and coadministration with honey.

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
GA alone	T _{max} (h)	0.25	4.0	0.25	2.0	0.5	3.0	1.7 \pm 0.6
	C _{max} (μ g/ml)	0.9	0.9	1.3	1.3	2.8	0.5	1.3 \pm 0.3
	AUC (μ g•h/ml)	1.9	3.9	3.7	4.1	3.2	1.3	3.0 \pm 0.5
	MRT (h)	3.5	3.7	2.9	2.9	1.5	2.4	2.8 \pm 0.3
GA with honey	T _{max} (h)	0.25	0.25	3.0	2.0	0.75	1.5	1.3 \pm 0.4
	C _{max} (μ g/ml)	0.4	0.8	1.9	1.2	1.4	1.1	1.1 \pm 0.2
	AUC (μ g•h/ml)	0.6	2.4	4.9	4.1	1.3	2.7	2.7 \pm 0.7
	MRT (h)	0.9	2.8	3.9	3.3	1.2	2.7	2.5 \pm 0.5

Table 1-40 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	2.7	2.6	5.0	2.1	2.5	2.1	2.8 \pm 0.4
2	4.5	4.1	5.7	2.9	3.4	3.1	4.0 \pm 0.4
4	10.6	6.6	4.4	6.4	6.0	4.0	6.3 \pm 1.0
6	9.2	7.7	3.8	4.6	4.1	4.0	5.6 \pm 0.9
8	6.0	5.0	2.6	2.1	2.8	2.4	3.5 \pm 0.6
10	3.7	3.9	1.6	1.8	2.0	2.0	2.5 \pm 0.4
12	2.4	2.4	1.2	1.1	1.8	1.2	1.7 \pm 0.2
24	N.D.	0.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
36	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-

N.D. : not detectable

Table 1-41 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral coadministration of GZ (150 mg/kg) with glucose to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	1.8	1.0	1.4	1.5	1.7	0.9	1.4 \pm 0.1
2	2.2	2.4	3.2	1.1	3.4	1.5	2.3 \pm 0.4
4	3.8	9.0	5.4	2.2	6.5	1.2	4.7 \pm 1.2
6	3.5	6.4	4.4	1.5	6.0	1.1	3.8 \pm 0.9
8	2.3	4.2	3.9	0.9	7.3	0.8	3.2 \pm 1.0
10	1.9	2.8	2.7	0.6	6.7	0.8	2.6 \pm 0.9
12	1.4	1.6	1.6	0.5	8.1	0.6	2.3 \pm 1.2
24	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	3.9	N.D.	-
36	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.1	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-

N.D.: not detectable

Table 1-42 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral coadministration of GZ (150 mg/kg) with fructose to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
Time (h)							
1	1.3	2.9	0.9	1.0	1.1	0.8	1.3 \pm 0.3
2	3.1	5.5	3.2	2.1	1.5	1.4	2.8 \pm 0.6
4	3.7	7.8	5.9	3.0	3.8	2.0	4.4 \pm 0.9
6	2.4	6.3	7.2	2.4	3.0	1.6	3.8 \pm 1.0
8	1.6	4.1	5.5	4.4	2.1	1.2	3.2 \pm 0.7
10	1.2	3.5	3.7	5.0	1.8	0.7	2.7 \pm 0.7
12	0.9	2.5	4.9	3.2	1.4	0.7	2.3 \pm 0.7
24	0.3	0.4	0.6	3.2	N.D.	N.D.	0.8 \pm 0.5
36	N.D.	N.D.	N.D.	0.6	N.D.	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-

N.D.: not detectable

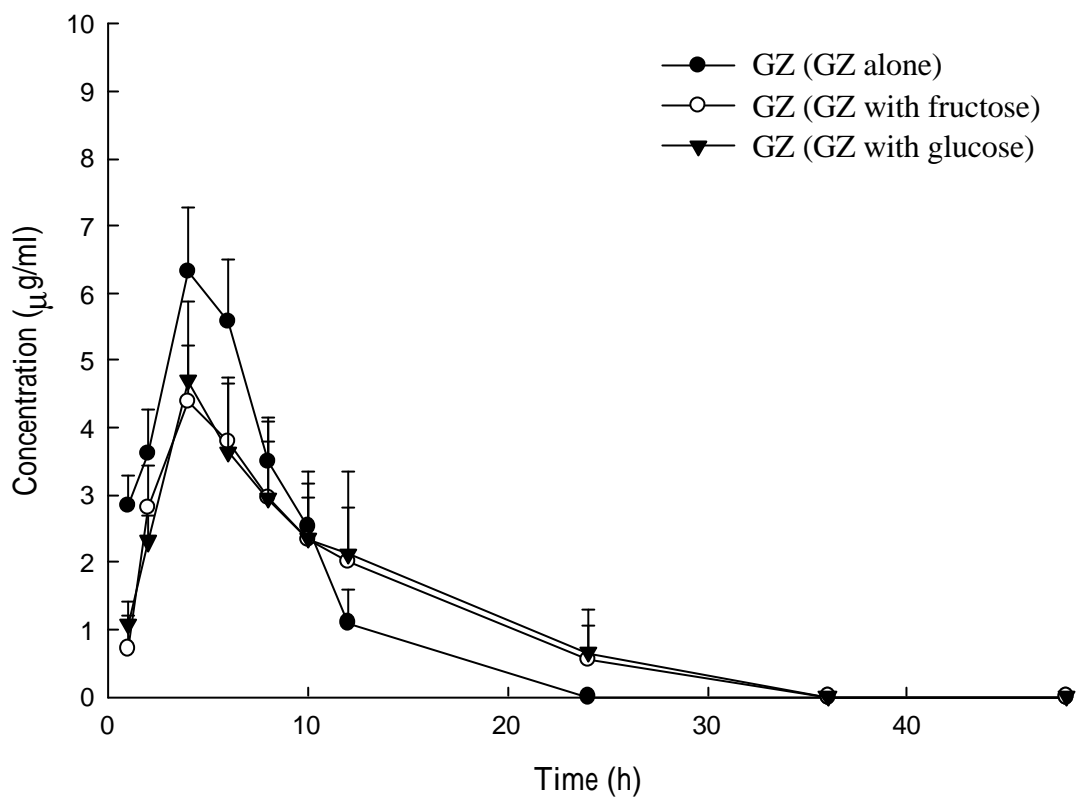


Fig. 1-15 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GZ after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone or coadministration with fructose or glucose (5 g) to rabbits.

Table 143 Pharmacokinetic parameters of GZ in rabbits after giving GZ (150 mg/kg) alone and coadministration with glucose or fructose

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
GZ alone	T _{max} (h)	4.0	6.0	2.0	4.0	4.0	6.0	4.3 \pm 0.6
	C _{max} (μ g/ml)	10.6	7.7	5.7	6.4	6.0	4.0	6.7 \pm 0.9
	AUC (μ g•h/ml)	70.8	57.5	36.8	34.6	39.2	30.0	44.8 \pm 6.5
	MRT (h)	5.8	6.0	4.3	4.9	5.5	5.1	5.3 \pm 0.2
GZ with glucose	T _{max} (h)	4.0	4.0	4.0	4.0	12.0	2.0	5.0 \pm 1.4
	C _{max} (μ g/ml)	3.8	9.0	5.4	2.2	8.1	1.5	5.0 \pm 1.2
	AUC (μ g•h/ml)	29.5	50.0	40.6	9.0	140.2	3.5	45.5 \pm 20.3
	MRT (h)	5.8	6.0	6.0	3.5	11.6	2.7	5.9 \pm 1.3
GZ with fructose	T _{max} (h)	4.0	4.0	6.0	10.0	4.0	4.0	5.3 \pm 1.0
	C _{max} (μ g/ml)	3.7	7.8	7.2	5.0	3.8	2.0	4.9 \pm 0.9
	AUC (μ g•h/ml)	19.9	57.1	54.3	74.8	25.0	7.6	39.8 \pm 10.6
	MRT (h)	4.1	5.7	6.7	12.9	6.3	3.9	6.6 \pm 1.3

Table 1-44 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	-
2	0.2	N.D.	0.7	N.D.	N.D.	0.2	0.2 ± 0.1
4	0.4	N.D.	1.0	0.5	0.1	0.6	0.4 ± 0.1
6	1.1	0.4	1.2	0.8	0.9	0.9	0.9 ± 0.1
8	1.0	0.8	0.8	0.7	0.9	0.8	$0.8 \pm 0.0_4$
10	0.8	0.4	1.1	0.9	0.7	2.1	1.0 ± 0.2
12	0.6	0.3	0.7	0.8	0.6	1.6	0.8 ± 0.2
24	0.2	0.1	0.1	0.3	N.D.	0.3	$0.2 \pm 0.0_4$
36	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-

N.D. : not detectable

Table 1-45 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral coadministration of GZ (150 mg/kg) with glucose to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	0.1	N.D.	0.4	0.4	N.D.	0.9	0.3 ± 0.1
2	0.3	N.D.	0.2	0.5	N.D.	0.9	0.3 ± 0.1
4	0.8	N.D.	0.5	1.3	N.D.	1.5	0.7 ± 0.2
6	1.3	0.4	1.4	1.5	N.D.	1.3	1.0 ± 0.2
8	1.2	0.6	1.6	1.4	N.D.	1.5	1.0 ± 0.2
10	0.8	0.5	1.2	0.7	0.1	1.4	0.8 ± 0.2
12	1.0	0.7	1.4	0.7	0.2	0.7	0.8 ± 0.2
24	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	$0.2 \pm 0.0_4$
36	0.1	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	N.D.	-

N.D. : not detectable

Table 1-46 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral coadministration of GZ (150 mg/kg) with fructose to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
Time (h)							
1	0.5	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	1.0	0.3 ± 0.2
2	0.8	N.D.	N.D.	0.1	0.1	0.5	0.3 ± 0.1
4	1.8	0.1	0.1	0.2	0.3	0.7	0.5 ± 0.3
6	1.7	0.3	0.7	0.1	1.0	1.4	0.8 ± 0.2
8	0.7	0.2	0.6	0.1	0.9	1.6	0.7 ± 0.2
10	0.6	0.2	0.6	0.3	0.7	1.0	0.6 ± 0.1
12	0.3	0.2	0.5	0.3	0.6	1.0	0.5 ± 0.1
24	0.1	N.D.	0.2	0.5	0.1	0.3	0.2 ± 0.1
36	N.D.	N.D.	0.1	0.3	N.D.	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	0.1	N.D.	N.D.	-

N.D.: not detectable

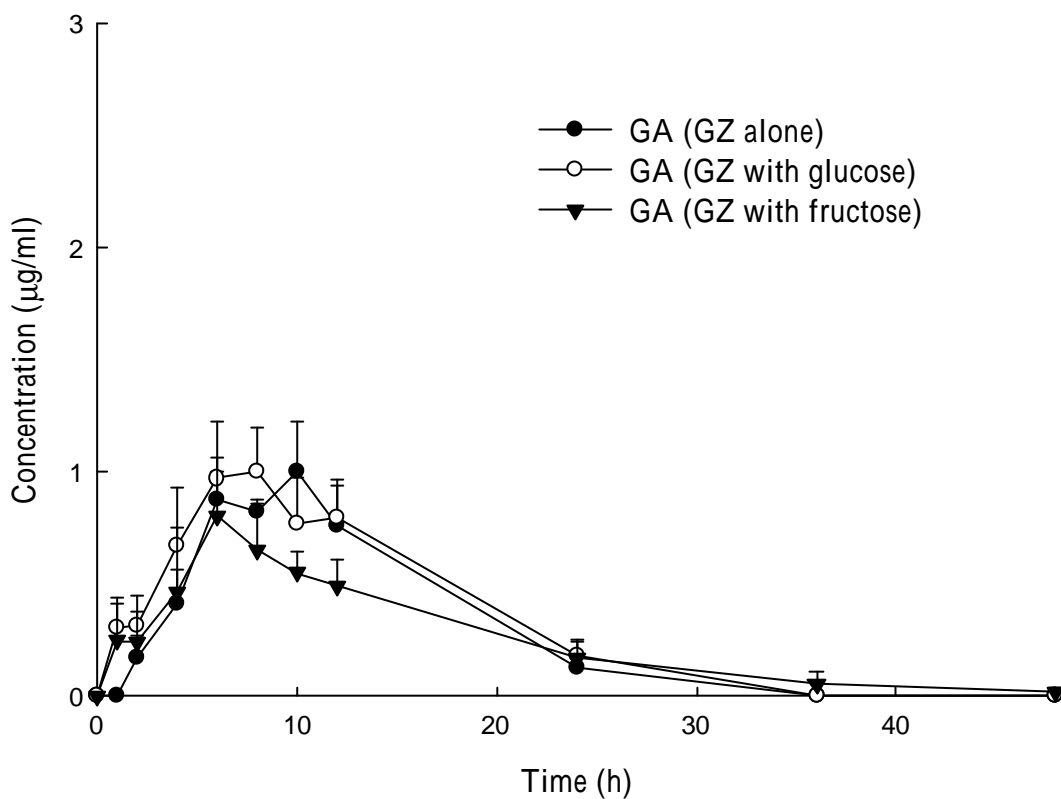


Fig. 1-16 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GA after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone or coadministration with fructose or glucose (5 g) to rabbits.

Table 1-47 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving GZ (150 mg/kg) alone and coadministration with glucose or fructose

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
GZ alone	T _{max} (h)	6.0	8.0	6.0	10.0	6.0	10.0	7.7 \pm 0.8
	C _{max} (μ g/ml)	1.1	0.8	1.2	0.9	0.9	2.1	1.2 \pm 0.2
	AUC (μ g•h/ml)	11.7	4.1	9.9	13.1	7.1	22.0	11.3 \pm 2.5
	MRT (h)	10.2	8.2	6.9	11.6	7.8	11.3	9.3 \pm 0.8
GZ with glucose	T _{max} (h)	6.0	12.0	8.0	6.0	12.0	8.0	8.7 \pm 1.1
	C _{max} (μ g/ml)	1.3	0.7	1.6	1.5	0.2	1.5	1.1 \pm 0.2
	AUC (μ g•h/ml)	18.4	9.8	21.5	11.5	0.9	19.8	13.6 \pm 3.2
	MRT (h)	11.0	12.5	10.4	6.5	12.0	8.6	10.2 \pm 0.9
GZ with fructose	T _{max} (h)	4.0	6.0	6.0	24.0	8.0	8.0	9.3 \pm 3.0
	C _{max} (μ g/ml)	1.8	0.3	0.7	0.5	0.9	1.6	1.0 \pm 0.2
	AUC (μ g•h/ml)	11.5	2.1	9.8	14.8	6.2	19.3	10.6 \pm 2.5
	MRT (h)	5.6	7.9	11.4	25.0	7.8	9.8	11.3 \pm 2.9

Table 1-48 Intraday and interday analytical precision and accuracy of HMF assay in honey

Concentration ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)	
	Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
	Mean \pm S.D. (C.V.%)	R. E. (%)	Mean \pm S.D. (C.V.%)	R. E. (%)
50	49.5 \pm 0.7 (1.4)	-1.0	48.6 \pm 1.0 (2.0)	-2.8
40	39.8 \pm 0.4 (1.0)	-0.4	40.2 \pm 0.3 (0.8)	0.4
30	31.8 \pm 0.4 (1.2)	6.2	33.1 \pm 1.8 (5.6)	10.3
20	20.3 \pm 0.3 (1.3)	1.3	20.9 \pm 0.2 (1.2)	4.3
10	10.4 \pm 0.0 ₂ (0.2)	4.0	10.7 \pm 0.3 (3.2)	7.1
5	4.1 \pm 0.0 ₂ (0.4)	-18.2	4.2 \pm 0.2 (3.9)	-15.0

Table 1-49 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean \pm S.E.
Time (h)											
1	4.2	1.6	5.8	14.2	76.6	25.2	7.5	2.8	17.8	37.15	19.3 \pm 7.3
2	4.5	5.1	7.0	12.0	85.0	25.0	8.3	3.1	20.7	37.6	20.8 \pm 7.9
4	7.6	6.6	6.2	8.7	72.6	20.3	6.8	2.9	14.2	35.1	18.1 \pm 6.8
6	5.8	4.0	3.7	6.1	53.1	13.6	6.1	2.7	12.0	35.3	14.2 \pm 5.3
8	5.2	3.2	2.2	0.7	48.6	10.1	3.3	1.8	7.7	36.9	12.0 \pm 5.3
10	3.4	2.4	1.7	0.4	37.8	5.8	2.5	1.0	6.2	33.2	9.4 \pm 4.4
12	2.9	1.5	1.2	N.D.	36.1	3.4	1.4	0.8	3.8	31.8	8.3 \pm 4.3
24	1.0	0.5	N.D.	N.D.	8.2	N.D.	N.D.	N.D.	0.3	12.7	2.3 \pm 1.4
36	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.8	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.2	-

N.D. : not detectable

Table 1-50 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) with HMF (1 mg) to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean \pm S.E.
Time (h)											
1	1.9	8.1	0.7	4.3	9.9	4.0	17.7	19.7	32.1	75.4	17.4 \pm 7.2
2	3.6	8.8	0.6	5.9	11.2	8.4	17.6	26.5	35.1	75.4	19.3 \pm 7.1
4	7.3	9.3	3.5	6.9	9.1	18.7	16.5	37.2	29.1	63.7	20.1 \pm 5.9
6	6.1	7.0	2.4	5.1	7.9	18.9	14.0	39.4	25.3	35.8	16.2 \pm 4.2
8	4.2	5.3	1.8	2.9	5.5	15.2	11.6	39.1	22.1	27.7	13.5 \pm 4.0
10	2.8	3.5	1.3	1.8	3.4	14.7	7.4	43.7	19.3	23.1	12.1 \pm 4.3
12	1.2	2.7	0.8	1.1	2.0	11.9	7.4	42.2	16.2	15.1	10.1 \pm 4.0
24	N.D.	0.3	0.3	N.D.	N.D.	3.8	0.4	38.7	2.0	2.4	4.8 \pm 3.8
36	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.0	N.D.	7.9	N.D.	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1.0	N.D.	2.8	N.D.	N.D.	-

N.D. : not detectable

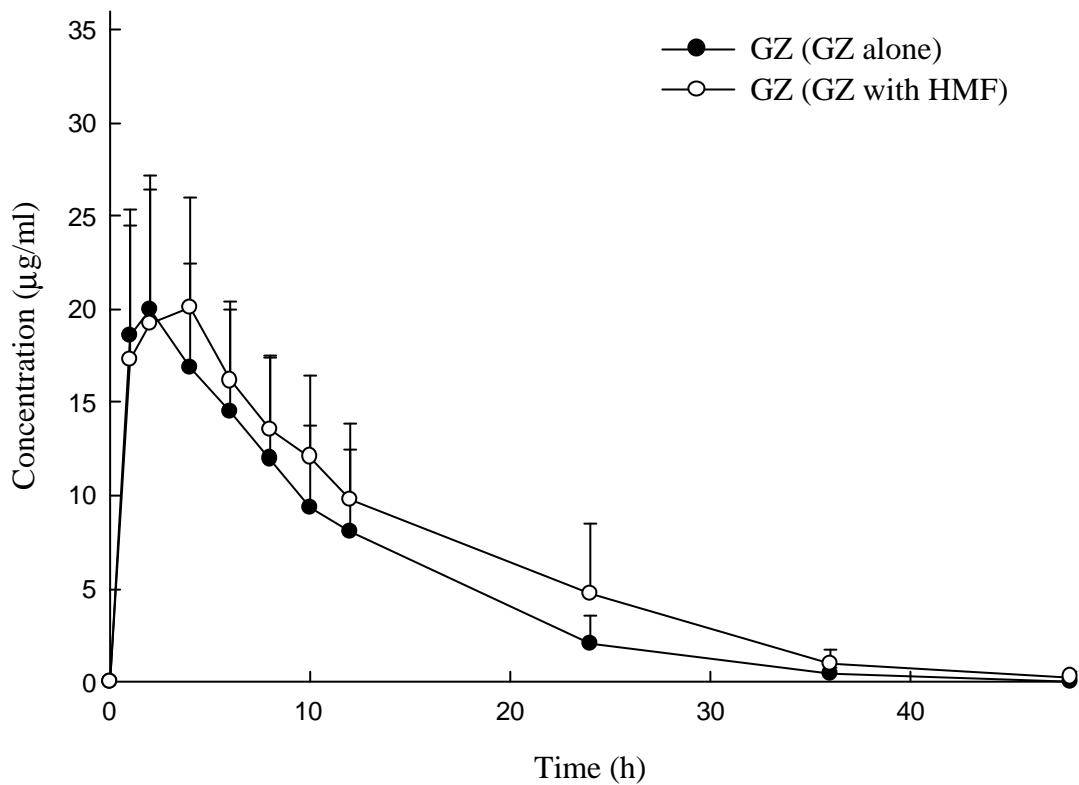


Fig. 1-17 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GZ after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone or coadministration with HMF (1mg/rabbit) to rabbits.

Table 1-51 Pharmacokinetic parameters of GZ in rabbits after giving GZ (150 mg/kg) alone and coadministration with HMF (1 mg)

Drug	Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean \pm S.E.	
	Parameters												
GZ alone	T _{max} (h)	4.0	4.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.2 \pm 0.3
	C _{max} (μ g/ml)	7.6	6.6	7.1	14.2	76.5	25.2	8.3	3.1	20.8	37.6		20.7 \pm 7.1
	AUC (μ g•h/ml)	58.0	43.0	42.3	55.8	952.4	165.6	58.9	20.3	132.9	767.2		229.6 \pm 106.9
	MRT (h)	5.8	5.4	4.1	2.8	9.2	4.5	4.8	4.0	4.7	11.8		5.7 \pm 0.9
GZ with HMF	T _{max} (h)	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	6.0	1.0	10.0	2.0	2.0		3.9 \pm 0.8
	C _{max} (μ g/ml)	7.3	9.3	3.5	6.9	11.2	18.9	17.7	43.7	35.2	75.4		22.9 \pm 7.1
	AUC (μ g•h/ml)	45.2	74.2	18.5	44.6	80.4	293.0	150.5	1249.0	402.4	608.9		296.7 \pm 122.0
	MRT (h)	5.3	5.1	5.7	4.5	4.9	11.9	5.3	17.0	7.6	6.2		7.4 \pm 1.3

Table 1-52 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean \pm S.E.
Time (h)											
1	N.D.	0.1	0.5	N.D.	0.2	N.D.	N.D.	0.1	0.1	N.D.	0.2 \pm 0.1
2	0.1	0.8	0.9	2.2	0.2	0.6	0.1	0.2	0.2	0.1	0.5 \pm 0.2
4	0.1	0.4	1.9	2.2	0.5	0.7	0.3	0.2	0.4	0.2	0.7 \pm 0.2
6	3.8	1.7	0.4	1.5	0.7	0.8	0.8	0.3	1.2	0.2	1.1 \pm 0.3
8	2.0	2.5	1.0	1.0	0.6	0.9	0.7	0.4	1.2	0.3	1.1 \pm 0.2
10	1.1	1.6	1.3	1.3	0.5	0.7	0.3	0.3	0.8	0.3	0.8 \pm 0.2
12	0.7	1.9	0.6	1.0	0.4	0.7	0.3	0.3	0.7	0.3	0.7 \pm 0.2
24	0.3	0.5	0.4	N.D.	0.1	0.4	0.1	0.2	0.4	0.9	0.4 \pm 0.1
36	0.2	0.3	0.1	N.D.	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4	0.2 \pm 0.03
48	0.1	0.2	0.1	N.D.	0.1	0.1	N.D.	0.1	0.2	0.2	0.1 \pm 0.02

N.D.: not detectable

Table 1-53 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of GZ (150 mg/kg) with HMF (1 mg) to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean \pm S.E.
Time (h)											
1	N.D.	0.1	N.D.	N.D.	0.2	N.D.	0.1	0.1	0.3	0.5	0.2 \pm 0.1
2	N.D.	0.7	0.5	N.D.	0.4	N.D.	0.3	0.2	0.5	1.2	0.5 \pm 0.1
4	0.1	0.9	0.7	0.5	0.7	0.2	0.5	0.2	0.5	1.7	0.6 \pm 0.1
6	3.1	2.3	1.8	1.7	0.5	0.8	0.4	0.4	0.7	1.7	1.3 \pm 0.3
8	2.3	5.2	1.2	1.6	1.7	2.0	0.4	0.3	0.7	1.0	1.6 \pm 0.4
10	1.9	1.5	1.0	2.1	0.9	1.4	0.4	0.7	0.6	1.1	1.2 \pm 0.2
12	1.3	0.8	0.7	1.4	0.6	1.0	0.3	0.4	0.6	0.7	0.8 \pm 0.1
24	0.4	0.5	0.5	N.D.	0.6	1.0	0.1	0.5	0.5	0.4	0.5 \pm 0.1
36	0.2	0.4	0.3	N.D.	0.4	0.2	0.1	0.4	0.3	0.2	0.3 \pm 0.03
48	0.1	0.2	N.D.	N.D.	0.1	0.4	0.1	0.3	0.3	0.2	0.2 \pm 0.04

N.D.: not detectable

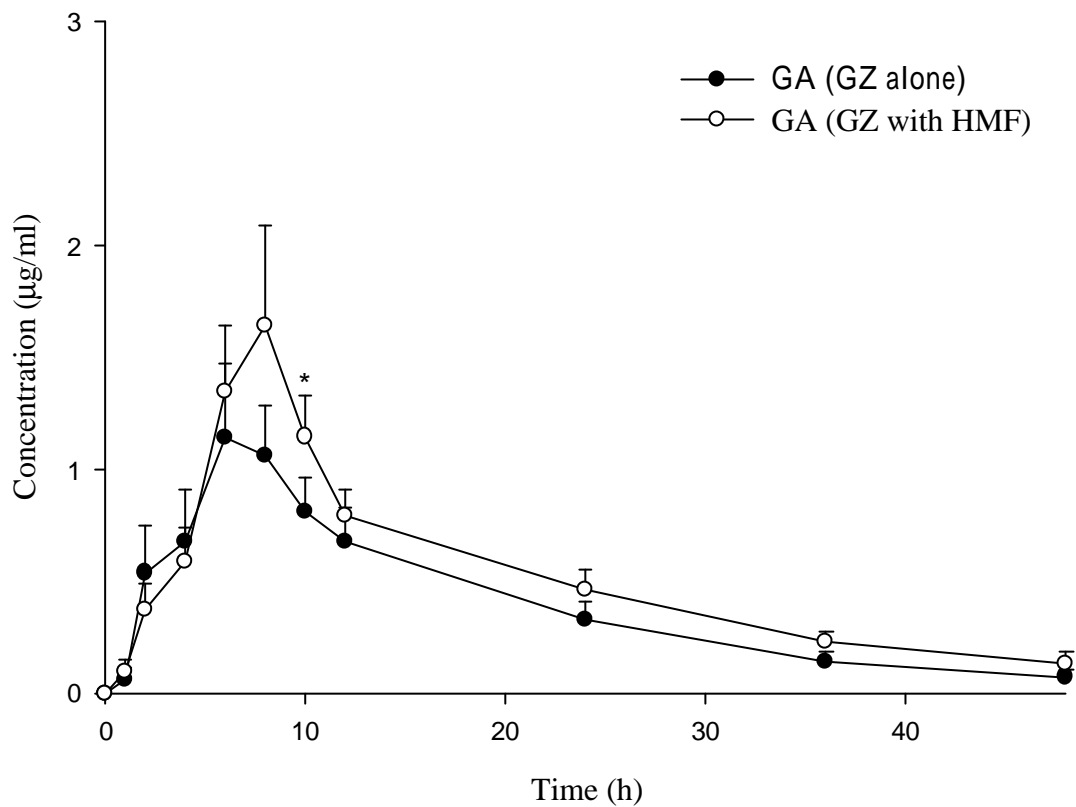


Fig. 1-18 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GA after oral administration of GZ (150 mg/kg) alone or coadministration with HMF (1mg/rabbit) to rabbits.

Table 1-54 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving GZ (150 mg/kg) alone and coadministration with HMF (1 mg)

Drug	Rabbits	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean ± S.E.
	Parameters											
GZ alone	T _{max} (h)	6.0	8.0	4.0	2.0	6.0	8.0	6.0	8.0	8.0	24.0	8.0 ± 1.9
	C _{max} (µg/ml)	3.8	2.5	1.9	2.2	0.7	0.9	0.8	0.4	1.2	0.9	1.5 ± 0.3
	AUC (µg•h/ml)	30.5	37.9	17.2	17.5	8.7	20.0	4.8	7.7	21.1	21.9	18.7 ± 3.2
	MRT (h)	10.5	15.3	9.9	5.7	9.7	16.5	7.0	16.3	17.7	25.6	13.4 ± 1.9
GZ with HMF	T _{max} (h)	6.0	8.0	6.0	10.0	8.0	8.0	4.0	10.0	6.0	6.0	7.2 ± 0.6
	C _{max} (µg/ml)	3.1	5.2	1.8	2.1	1.7	2.0	0.5	0.7	0.7	1.7	2.0 ± 0.4
	AUC (µg•h/ml)	36.5	38.9	23.0	13.7	21.8	32.8	6.9	19.0	21.0	27.5	24.1 ± 3.2*
	MRT (h)	11.6	15.0	14.3	8.1	16.4	19.6	10.2	24.3	21.0	15.0	15.6 ± 1.6

* p<0.05 compared with GZ alone

Table 1-55 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg) to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
Time (h)							
1	1.4	0.7	1.7	7.5	2.8	1.3	2.6 \pm 1.0
2	3.0	2.3	3.2	6.6	4.5	1.8	3.6 \pm 0.7
4	3.8	7.0	7.0	9.9	7.6	7.3	7.1 \pm 0.8
6	4.3	12.1	7.5	9.8	5.1	7.0	7.6 \pm 1.2
8	2.0	14.5	8.4	6.3	4.8	4.0	6.7 \pm 1.8
10	1.2	11.1	9.6	5.6	3.7	6.7	6.3 \pm 1.5
12	0.9	8.8	6.9	5.1	3.3	5.0	5.0 \pm 1.1
24	N.D.	1.4	N.D.	1.1	0.8	0.4	0.6 \pm 0.2
36	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-
48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-

N.D.: not detectable

Table 1-56 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of honey-treated licorice decoction (300 mg/kg) to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
Time (h)							
1	1.7	5.7	2.6	5.7	1.2	N.D.	2.8 \pm 1.0
2	2.7	5.4	1.8	3.4	1.5	2.7	2.9 \pm 0.6
4	5.2	10.0	6.2	10.5	7.4	6.4	7.6 \pm 0.9
6	6.4	18.6	8.6	10.7	6.4	7.3	9.7 \pm 1.9
8	5.4	19.8	6.0	11.8	5.9	6.9	9.3 \pm 2.3
10	4.5	16.5	4.0	11.7	5.8	8.0	8.4 \pm 2.0
12	3.0	14.6	2.2	12.1	3.5	6.7	7.0 \pm 2.1
24	N.D.	4.1	0.7	4.6	0.8	0.8	1.8 \pm 0.8
36	N.D.	0.4	0.3	4.0	N.D.	N.D.	0.8 \pm 0.6
48	N.D.	N.D.	N.D.	3.8	N.D.	N.D.	-

N.D. : not detectable

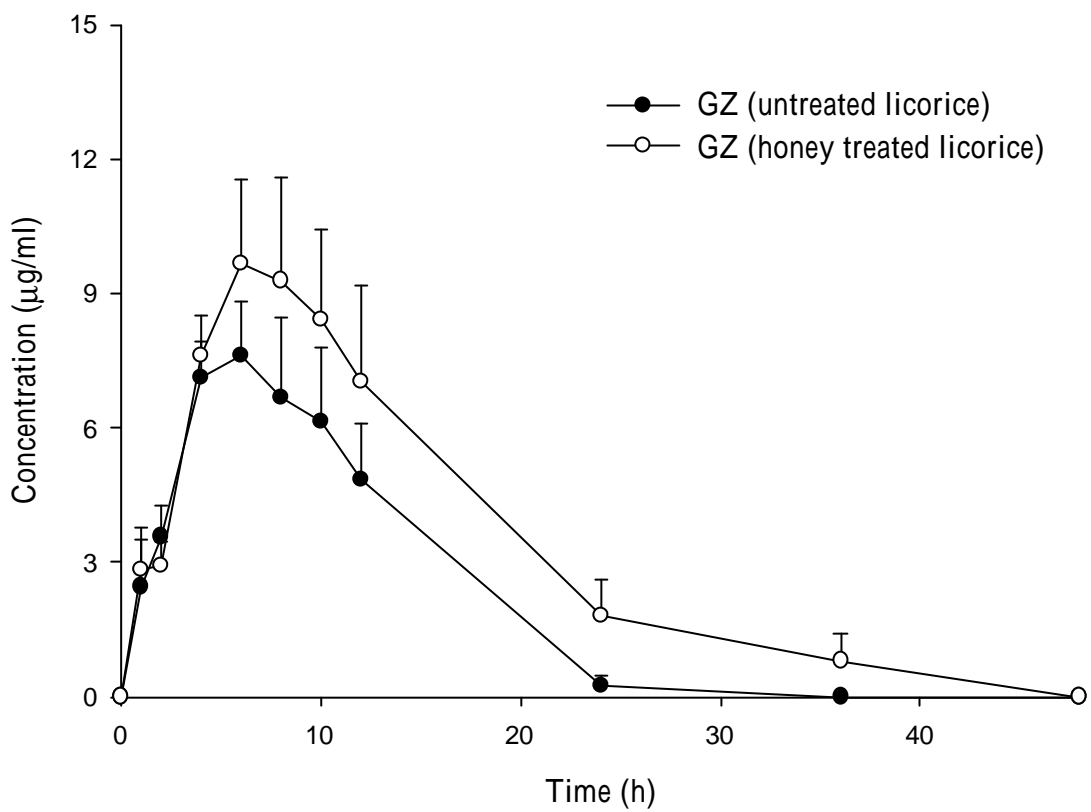


Fig. 1-19 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GZ after oral administration of untreated or honey-treated licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits.

Table 1-57 Pharmacokinetic parameters of GZ in rabbits after giving untreated or honey treated licorice decoction.

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
untreated licorice	T_{max} (h)	6.0	8.0	10.0	4.0	4.0	4.0	6.0 ± 1.0
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4.3	14.5	9.6	9.9	7.6	7.3	8.9 ± 1.4
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	24.2	163.9	78.4	85.9	55.3	58.9	77.8 ± 19.3
	MRT (h)	4.5	9.8	7.2	5.8	5.9	6.9	6.7 ± 0.7
honey treated licorice	T_{max} (h)	6.0	8.0	6.0	12.0	4.0	10.0	7.7 ± 1.2
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	6.4	19.8	8.6	12.1	7.4	8.0	10.4 ± 2.0
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	51.8	270.3	57.0	320.2	57.9	69.2	137.7 ± 50.3
	MRT (h)	6.6	10.3	6.4	19.5	6.8	7.2	9.5 ± 2.1

Table 1-58 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	N.D.	N.D.	0.2	N.D.	0.2	0.1	0.1 \pm 0.04
2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.9	0.9	0.4 \pm 0.2
4	0.1	0.2	0.6	1.1	1.9	1.3	0.9 \pm 0.3
6	0.5	0.4	1.3	1.3	3.2	2.8	1.6 \pm 0.5
8	0.4	1.0	1.2	2.0	3.9	2.9	1.9 \pm 0.5
10	0.5	0.9	1.0	1.8	2.2	1.9	1.4 \pm 0.3
12	1.0	1.4	1.1	1.6	1.7	1.2	1.3 \pm 0.1
24	0.2	0.9	0.6	0.9	1.2	0.8	0.8 \pm 0.1
36	0.1	0.1	0.3	0.4	0.1	0.1	0.2 \pm 0.1
48	N.D.	0.1	0.1	N.D.	0.1	0.1	0.1 \pm 0.02

N.D. : not detectable

Table 1-59 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of honey-treated licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
1	0.2	0.1	0.5	N.D.	N.D.	0.1	0.2 \pm 0.1
2	0.2	0.3	1.2	0.3	N.D.	1.1	0.5 \pm 0.2
4	0.3	0.3	0.7	0.6	0.3	2.4	0.8 \pm 0.3
6	0.6	0.6	2.1	1.3	1.1	2.7	1.4 \pm 0.3
8	0.6	0.4	2.1	1.6	1.9	4.1	1.8 \pm 0.5
10	0.6	1.0	2.1	2.0	3.4	4.2	2.2 \pm 0.6
12	0.7	1.4	1.8	3.1	2.1	4.0	2.2 \pm 0.5
24	0.7	0.7	0.6	1.5	0.4	0.8	0.8 \pm 0.2
36	0.1	0.2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.2 \pm 0.1
48	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.1	0.2 \pm 0.1

N.D.: not detectable

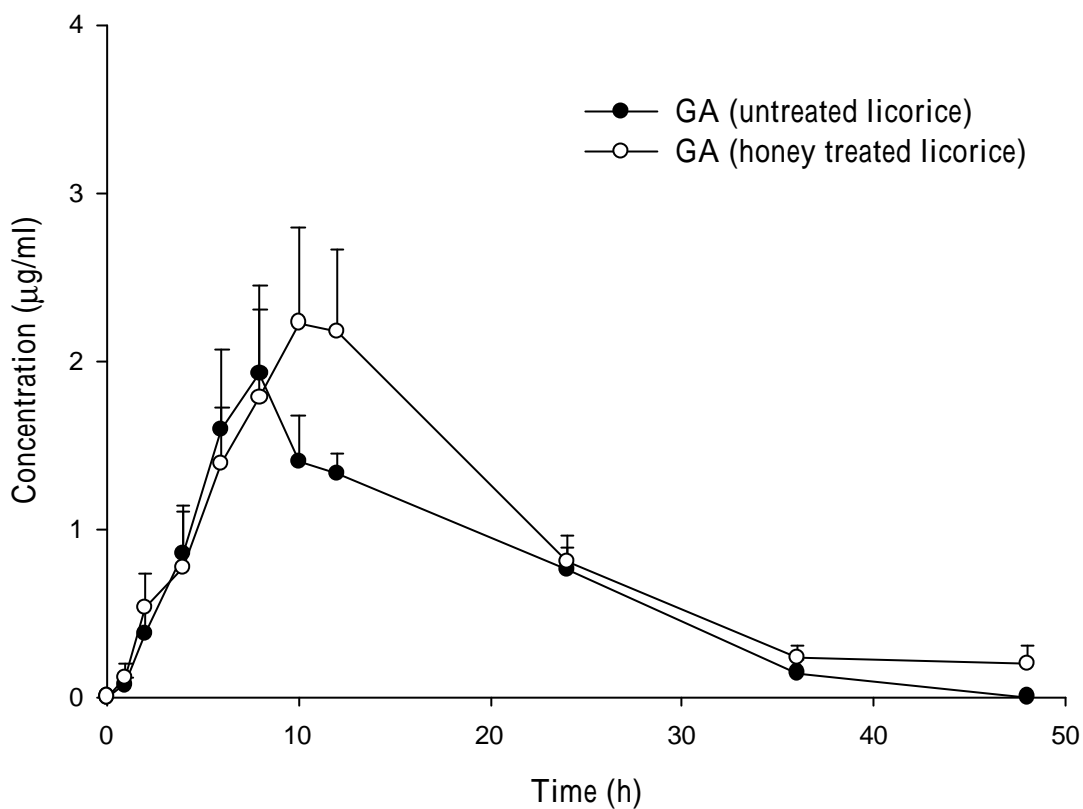


Fig. 1-20 Mean (\pm S.E.) serum concentrations-time profiles of GA after oral administration of decoctions of licorice and honey-treated licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits.

Table 1-60 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving untreated or honey-treated licorice decoction (300 mg/kg GZ)

Drug administered	Rabbits Parameters	1	2	3	4	5	6	Mean \pm S.E.
untreated licorice	T _{max} (h)	12.0	12.0	6.0	8.0	8.0	8.0	9.0 \pm 1.0
	C _{max} (μ g/ml)	1.0	1.4	1.3	2.0	3.9	2.9	2.1 \pm 0.4
	AUC (μ g•h/ml)	11.8	20.7	24.9	36.2	43.0	38.6	29.2 \pm 4.9
	MRT (h)	11.9	14.2	15.1	15.5	11.1	12.8	13.4 \pm 0.7
honey treated licorice	T _{max} (h)	24.0	12.0	10.0	12.0	10.0	10.0	13.0 \pm 2.2
	C _{max} (μ g/ml)	0.7	1.4	2.1	3.1	3.4	4.2	2.5 \pm 0.5
	AUC (μ g•h/ml)	18.7	27.0	40.6	62.9	41.3	69.2	43.3 \pm 8.0*
	MRT (h)	17.2	18.4	15.2	19.8	18.6	12.7	17.0 \pm 1.1*

* p<0.05 compared with untreated licorice.

Table 1-61 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	4.8	8.4	6.3	12.4	3.6	7.1 \pm 1.5
2	7.2	14.3	11.2	24.7	9.2	13.3 \pm 3.1
4	20.8	27.8	25.8	38.0	13.8	25.2 \pm 4.0
6	24.2	26.7	30.5	38.6	15.4	27.1 \pm 3.8
8	24.2	19.7	36.1	39.7	16.3	27.2 \pm 4.6
10	24.1	15.4	42.5	41.7	11.6	27.1 \pm 6.5
12	25.9	12.2	43.1	41.8	10.5	26.7 \pm 7.0
24	12.1	1.3	26.8	12.9	2.3	11.1 \pm 4.6
36	2.6	N.D.	7.0	2.3	N.D.	2.4 \pm 1.3
48	1.2	N.D.	1.6	N.D.	N.D.	0.6 \pm 0.3

N.D. : not detectable

Table 1-62 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) with glucose to rabbits

Rabbits Time (h)	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
1	6.0	2.2	3.1	1.4	3.0	3.2 \pm 0.8
2	5.2	2.4	3.8	6.7	3.9	4.4 \pm 0.7
4	10.2	2.9	7.5	13.2	6.6	8.1 \pm 1.7
6	10.5	4.1	7.7	14.5	6.1	8.6 \pm 1.8
8	8.0	4.8	9.9	9.8	5.3	7.6 \pm 1.1
10	7.4	5.1	10.7	10.0	5.4	7.7 \pm 1.2
12	6.0	4.5	7.9	7.8	4.1	6.1 \pm 0.8
24	1.2	1.5	2.8	1.8	1.9	1.8 \pm 0.3
36	N.D.	0.7	1.5	1.4	1.6	1.0 \pm 0.3
48	N.D.	0.7	1.4	1.2	1.5	1.0 \pm 0.3

N.D. : not detectable

Table 1-63 GZ concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) with fructose to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Time (h)						
1	3.0	1.5	6.2	4.5	1.4	3.3 \pm 0.9
2	3.3	2.9	7.8	7.5	2.5	4.8 \pm 1.2
4	8.3	7.2	27.8	17.8	14.2	15.1 \pm 3.7
6	7.8	7.4	37.4	17.6	12.4	16.5 \pm 5.5
8	6.4	6.7	35.2	19.5	7.1	15.0 \pm 5.6
10	4.7	5.6	35.7	23.2	7.7	15.4 \pm 6.1
12	3.8	4.2	26.2	23.9	4.2	12.5 \pm 5.1
24	0.8	0.5	6.2	15.6	1.0	4.8 \pm 2.9
36	N.D.	N.D.	2.1	5.2	N.D.	1.5 \pm 1.0
48	N.D.	N.D.	1.0	2.0	N.D.	0.6 \pm 0.4

N.D. : not detectable

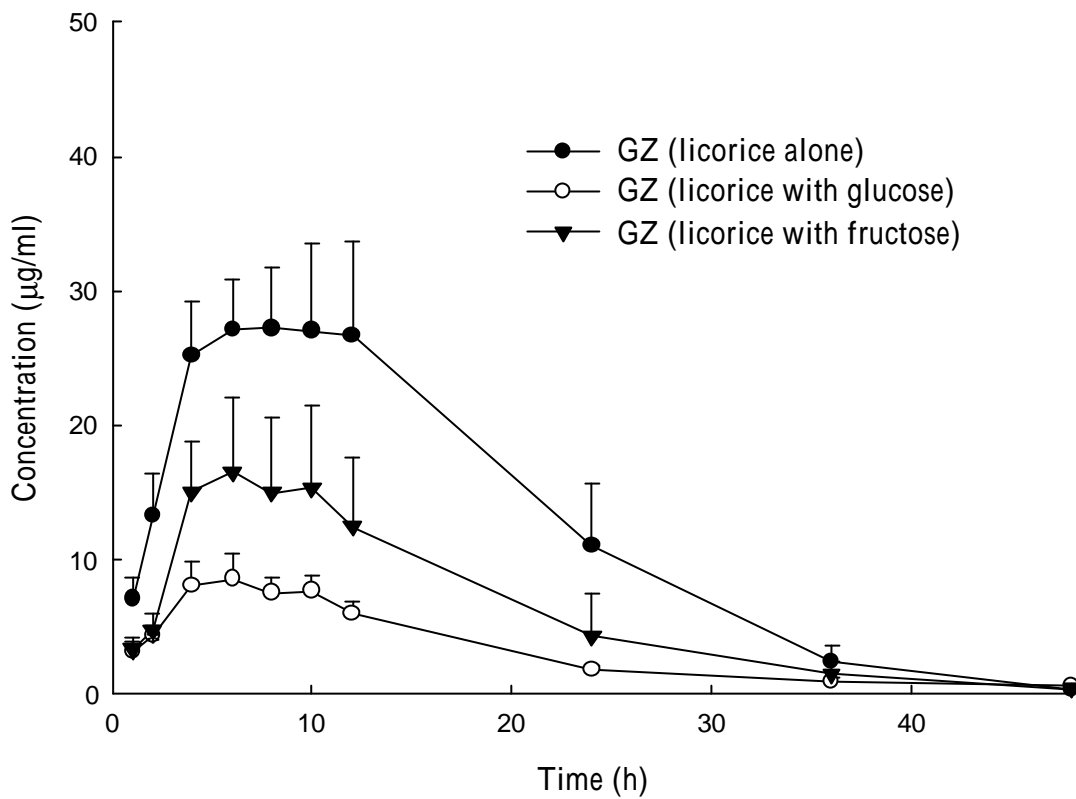


Fig. 1-21 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GZ after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) alone or coadministration with glucose or fructose (5 g) to rabbits.

Table 1-64 Pharmacokinetic parameters of GZ in rabbits after giving licorice decoction (300 mg/kg GZ) alone and coadministration with glucose or fructose.

Drug administered	Rabbits Parameters	Rabbits					Mean \pm S.E.
		1	2	3	4	5	
licorice	T _{max} (h)	12.0	4.0	12.0	12.0	8.0	9.6 \pm 1.6
decoction	C _{max} (μ g/ml)	25.9	27.8	43.1	41.8	16.3	31.0 \pm 5.1
alone	AUC (μ g•h/ml)	545.5	302.4	1009.8	827.3	219.0	580.8 \pm 150.5
	MRT (h)	13.9	8.0	16.7	12.2	9.3	12.0 \pm 1.6
licorice	T _{max} (h)	6.0	10.0	10.0	6.0	4.0	7.2 \pm 1.2
decoction	C _{max} (μ g/ml)	10.5	5.1	10.7	14.5	6.6	9.5 \pm 1.7**
with glucose	AUC (μ g•h/ml)	135.3	79.8	197.4	191.0	134.3	147.6 \pm 21.5*
	MRT (h)	8.8	10.7	15.9	11.2	17.2	12.8 \pm 1.6
licorice	T _{max} (h)	4.0	6.0	6.0	12.0	4.0	6.4 \pm 1.5
decoction	C _{max} (μ g/ml)	8.3	7.4	37.5	23.9	14.2	18.3 \pm 5.6*
with fructose	AUC (μ g•h/ml)	66.1	63.9	560.6	601.1	92.1	276.8 \pm 124.2*
	MRT (h)	6.3	6.7	11.5	17.4	6.4	9.7 \pm 2.2

* p<0.05 compared with licorice alone

** p<0.05 compared with licorice alone

Table 1-65 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Time (h)						
1	0.6	0.5	N.D.	0.6	0.8	0.5 ± 0.1
2	0.9	1.3	N.D.	1.1	1.1	0.9 ± 0.2
4	2.1	7.3	0.3	1.1	1.6	2.5 ± 1.2
6	4.0	3.8	0.5	2.3	2.0	2.5 ± 0.6
8	3.1	5.5	0.9	2.5	2.8	3.0 ± 0.7
10	4.1	2.8	1.7	3.1	4.2	3.2 ± 0.5
12	2.8	3.1	1.6	3.8	4.5	3.2 ± 0.5
24	0.5	0.9	0.9	2.0	2.1	1.3 ± 0.3
36	0.4	0.6	0.5	1.0	1.3	0.8 ± 0.2
48	N.D.	N.D.	0.4	0.5	0.4	0.3 ± 0.1

N.D. : not detectable

Table 1-66 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) with glucose to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Time (h)						
1	1.7	5.0	0.6	0.9	1.4	1.9 ± 0.8
2	1.5	3.6	1.8	1.6	3.0	2.3 ± 0.4
4	5.2	5.3	4.8	3.1	3.9	4.5 ± 0.4
6	3.6	3.4	3.2	3.7	4.5	3.7 ± 0.2
8	5.1	6.9	3.0	3.6	6.1	4.9 ± 0.7
10	5.0	3.0	3.6	4.4	3.9	4.0 ± 0.3
12	2.1	2.9	3.1	3.4	5.2	3.3 ± 0.5
24	1.0	N.D.	0.3	0.7	2.8	1.0 ± 0.5
36	0.8	N.D.	0.3	0.5	0.5	0.4 ± 0.1
48	0.4	N.D.	N.D.	0.4	N.D.	-

N.D. : not detectable

Table 1-67 GA concentrations ($\mu\text{g/ml}$) in serum after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) with fructose to rabbits

Rabbits	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Time (h)						
1	0.8	0.4	1.0	0.4	N.D.	0.5 \pm 0.2
2	1.6	0.8	2.3	0.7	N.D.	1.1 \pm 0.4
4	3.8	2.1	3.5	0.8	0.6	2.2 \pm 0.7
6	3.1	2.0	4.2	1.5	1.3	2.4 \pm 0.5
8	4.0	3.5	3.8	1.9	2.8	3.2 \pm 0.4
10	2.3	3.5	4.6	3.1	3.5	3.4 \pm 0.4
12	1.3	3.1	3.0	3.2	2.7	2.7 \pm 0.3
24	1.1	0.8	0.5	2.8	1.2	1.3 \pm 0.4
36	N.D.	N.D.	0.4	0.5	0.6	0.3 \pm 0.1
48	N.D.	N.D.	0.3	N.D.	0.4	0.1 \pm 0.1

N.D.: not detectable

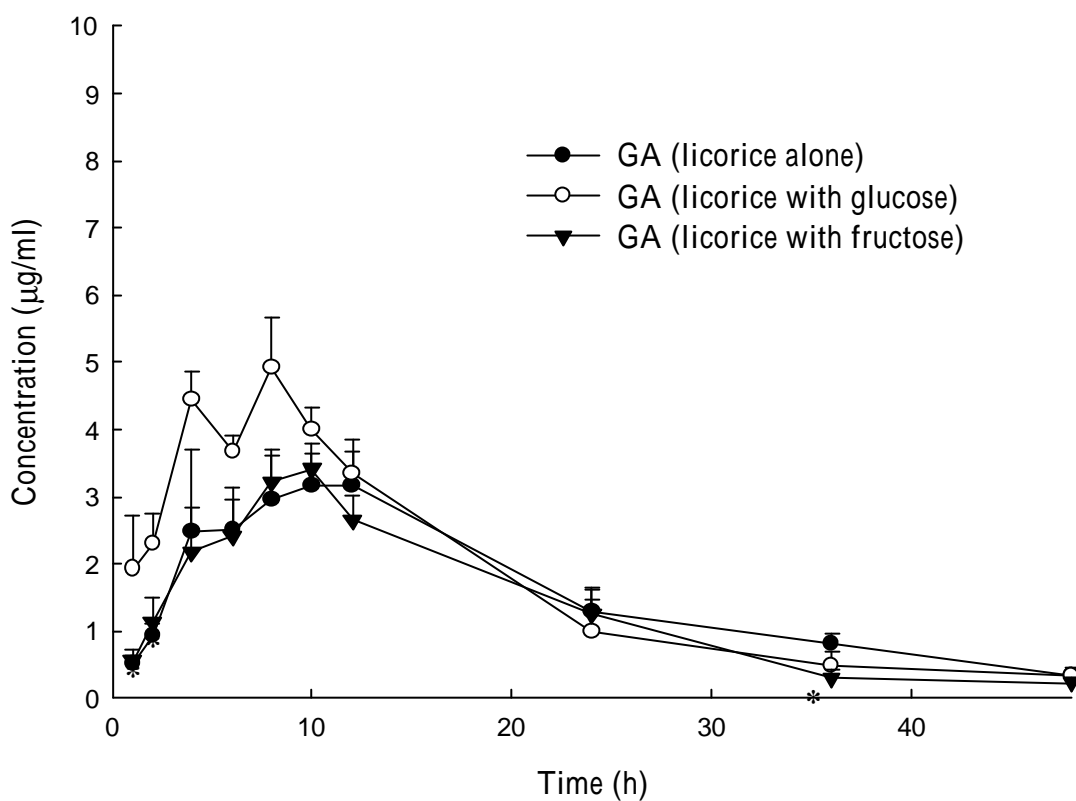


Fig. 1-22 Mean (\pm S.E.) serum concentration-time profiles of GA after oral administration of licorice decoction (300 mg/kg GZ) alone or coadministration with glucose or fructose (5 g) to six rabbits.

Table 1-68 Pharmacokinetic parameters of GA in rabbits after giving licorice decoction (300 mg/kg GZ) alone and coadministration with glucose or fructose.

Drug administered	Rabbits Parameters	Rabbits					Mean \pm S.E.
		1	2	3	4	5	
licorice	T_{max} (h)	10.0	4.0	10.0	12.0	12.0	9.6 \pm 1.5
decoction	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.1	7.3	1.7	3.8	4.5	4.3 \pm 0.9
alone	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	58.6	82.0	38.7	86.2	97.8	72.7 \pm 10.6
	MRT (h)	12.4	13.4	21.8	18.9	18.4	17.0 \pm 1.8
licorice	T_{max} (h)	4.0	8.0	4.0	10.0	8.0	6.8 \pm 1.2
decoction	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5.3	6.9	4.8	4.4	6.1	5.5 \pm 0.4
with glucose	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	84.8	69.1	64.1	74.5	119.0	82.3 \pm 9.8
	MRT (h)	16.1	7.8	12.6	14.8	14.8	13.2 \pm 1.5
licorice	T_{max} (h)	8.0	8.0	10.0	12.0	10.0	9.6 \pm 0.7
decoction	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.0	3.5	4.6	3.2	3.5	3.8 \pm 0.2
with fructose	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	54.8	49.9	69.6	78.5	59.3	62.4 \pm 5.2
	MRT (h)	13.4	10.8	12.4	18.3	18.1	14.6 \pm 1.5

四、家兔糞便細菌對甘草水煎劑、甘草酸及甘草次酸的作用

(一) 甘草酸及甘草水煎劑中甘草酸受糞便細菌作用之比較

本研究以高效液相層析法定量家兔糞便懸浮液中甘草次酸與 3-去氫甘草次酸之濃度，3-去氫甘草次酸由甘草次酸合成，並經 NMR 及 MS 鑑定，圖譜如圖 1 - 23 及 1 - 24 所示，高效液相層析圖如圖 1 - 25 所示，分離效果良好。檢量線濃度範圍分別為甘草次酸 6.25 – 200.0 $\mu\text{g/ml}$ ($Y = 0.041 X - 0.051$, $r = 0.999$) 及 3-去氫甘草次酸 3.12 – 100.0 $\mu\text{g/ml}$ ($Y = 0.041 X + 0.011$, $r = 0.999$) 時有良好之線性關係，而方法之準確度與精密度如表 1 - 69 及表 1 - 70 所示，均為良好。

因甘草酸與含等量甘草酸的甘草水煎劑的動力學行為明顯不同，因此進行了 24 小時間甘草酸和甘草水煎劑受腸道細菌作用之比較，結果如圖 1 - 26 所示。腸道細菌對甘草酸和甘草水煎劑中甘草酸的作用明顯。在甘草酸方面，0 - 2 小時間甘草次酸逐漸增加，可能因為甘草酸水解為甘草次酸之速率大於甘草次酸氧化為 3-去氫甘草次酸之速率，但 2 小時後，甘草次酸的濃度逐漸減少 ($k = -0.095$)，而去氫甘草次酸的濃度明顯增加 ($k = 0.103$)，可能因甘草酸大多已水解為甘草次酸，而甘草次酸持續進行氧化反應，且二者呈現明顯的一消一長，更可證實其轉換關係。另一方面，腸道細菌對甘草水煎劑的作用，則迥然不同。甘草次酸的濃度較緩慢的持續增加 ($k = 0.017$)，但並無漸減的現象，而 3-去氫甘草次酸只有在最初產生極低的濃度。甘草次酸與 3-去氫甘草次酸間無一消一長的現象。吾人推論可能是因甘草水煎劑中含許多黃酮類成分，如 licoflavonol, isoquercetrin 等⁽¹³⁷⁾，因此抑制了水煎劑中甘草次酸的氧化作用。

另外又進行了 3 小時內甘草酸和含等量甘草酸之甘草水煎劑受腸道細菌之作用，結果如圖 1 - 27 所示，可以發現對於甘草酸，甘草次酸濃度漸增，但 2 小時後稍有減少之趨勢。但對甘草

水煎劑，甘草次酸濃度持續穩定的增加。經比較兩者之間甘草次酸的濃度，一直是甘草水煎劑遠高於甘草酸，這應可解釋家兔口服甘草酸與等量甘草酸的甘草水煎劑時，口服甘草水煎劑的甘草次酸濃度比口服甘草酸者為多之因。

(二) 蜂蜜及其成分對甘草酸及甘草次酸受糞便細菌作用之影響

圖 1 - 28 為甘草酸與添加蜂蜜時，甘草酸代謝成甘草次酸及 3-去氫甘草次酸濃度之經時變化圖，甘草次酸之產生係由甘草酸受腸菌分泌之 β -glucuronidase 水解而來。併加蜂蜜者一小時即為最高濃度，且具有統計上之差異，所以蜂蜜應可促進甘草酸之水解，之後甘草次酸的濃度漸減 ($k = -0.038$)，應是甘草次酸氧化為 3-去氫甘草次酸所致，但其濃度仍高於對照組 ($k = -0.082$)，可見蜂蜜對甘草次酸的氧化有抑制作用，此現象也可由 3-去氫甘草次酸的濃度經時變化圖印證，併加蜂蜜者的 3-去氫甘草次酸濃度始終低於對照組，且在 8 小時後有更明顯之差異，並具統計上之意義。

圖 1 - 29 為甘草次酸與添加蜂蜜時，甘草次酸代謝成 3-去氫甘草次酸的濃度經時變化圖，可直接觀察家兔糞便懸浮液中之腸道細菌對甘草次酸氧化之作用。甘草次酸隨時間而濃度漸減，同時也可見添加蜂蜜者 ($k = -0.046$) 明顯高於對照組 ($k = -0.113$)。而 3-去氫甘草次酸濃度，添加蜂蜜者亦明顯低於對照組，不論是單獨甘草次酸或添加蜂蜜，甘草次酸濃度和 3-去氫甘草次酸的濃度，均呈現一消一長的現象，應可印證甘草次酸和 3-去氫甘草次酸的轉換關係，且更進一步證實蜂蜜可抑制甘草次酸的氧化。

總而言之，甘草酸於腸菌液溫孵過程中，初期甘草次酸增加，但之後即慢慢遞減，而 3-去氫甘草次酸則是持續的增加，此

與 Akao 等人之研究相符⁽¹³⁸⁾，他們報導由人類糞便中分離所得的腸道細菌 *Ruminococcus* sp. PO1-3，可將甘草酸代謝為甘草次酸與 3-去氫甘草次酸。我們證實了蜂蜜促進甘草酸之水解，並且抑制甘草次酸之氧化，從而增加甘草次酸之吸收。但遺憾的是，在兔體內的研究中，不論是否併服蜂蜜，在血清中均測不到 3-去氫甘草次酸的存在，遍查文獻，迄今亦未發現任何有關 3-去氫甘草次酸的血中濃度之研究報告，可能是其生體可用率極低或分布體積較大所致。

圖 1 - 30 為探討蜂蜜中糖類成分對甘草酸受糞便懸浮液中之腸道細菌作用的影響，在甘草次酸方面，添加葡萄糖 ($k = -0.030$) 與添加果糖 ($k = -0.043$) 之濃度均高於對照組 ($k = -0.082$)，添加葡萄糖的結果與圖 4 - 7 添加蜂蜜的結果相同，在 1 小時即達最高之甘草次酸濃度，且具統計上之意義。添加果糖的結果與單獨溫孵甘草酸的結果相同，在 2 小時內甘草次酸的濃度漸增，之後甘草次酸的濃度漸減，而 3-去氫甘草次酸漸增，但於 1 小時添加果糖者之甘草次酸明顯高於對照組。此結果顯示葡萄糖及果糖皆促進甘草酸之水解，同時亦抑制甘草次酸的氧化，程度上葡萄糖強於果糖。然而體內實驗以家兔單服甘草酸與併服葡萄糖或果糖，結果並未發現葡萄糖與果糖對甘草酸的動力學造成影響，蜂蜜增加家兔體內甘草次酸之吸收，糖類應不是最主要因素，但或許是扮演協同其他主要肇因成分的角色。

圖 1 - 31 為探討蜂蜜中 甲基糠醛對甘草酸受糞便懸浮液中之腸道細菌作用的影響，在 2 小時之前，甘草次酸漸增，添加 甲基糠醛者甘草次酸的濃度與對照組幾乎相同，但 2 小時後，甘草次酸漸減，但濃度 ($k = -0.030$) 比對照組 ($k = -0.068$) 為高，而 3-去氫甘草次酸濃度 ($k = 0.098$) 在 4 小時後亦較對照組 (k

= 0.152) 為低，顯示 甲基糠醛抑制甘草次酸之氧化。

我們進一步比較單獨溫孵甘草次酸與添加 甲基糠醛，來直接探討 甲基糠醛對糞便懸浮液中之腸道細菌對甘草次酸氧化之影響。結果如圖 1 - 32 所示，甘草次酸方面，隨時間而濃度漸減，添加 甲基糠醛者 ($k = -0.027$) 在 2 小時處即顯著高於對照組 ($k = -0.041$)，3-去氫甘草次酸在 2 小時後添加 甲基糠醛者 ($k = 0.061$) 濃度低於對照組 ($k = 0.076$)，於 8 小時後有統計上之意義。此外，不論單用甘草次酸或添加 甲基糠醛，甘草次酸濃度的減少和 3-去氫甘草次酸濃度的增加，均呈一消一長的現象，可印證甘草次酸和 3-去氫甘草次酸的轉換關係，此結果顯示 甲基糠醛抑制甘草酸之代謝物甘草次酸的氧化。家兔體內實驗的結果顯示 甲基糠醛顯著增加甘草次酸之吸收，因此蜂蜜對甘草酸動力學的影響可以推論主要肇因於 甲基糠醛。

(三) 蜂蜜及其成分對甘草水煎劑中之甘草酸在體外受糞便細菌作用之影響

前述動力學的研究比較了家兔口服甘草水煎劑與炙甘草水煎劑的差異以及單獨口服甘草酸與併服蜂蜜的差異，結果是一致的，顯示蜂蜜對甘草酸的動力學無明顯的影響，但對甘草次酸的血中濃度有顯著的增加。但在探討腸內代謝之機制時，發現甘草水煎劑與甘草酸彼此卻有極大之差異存在。甘草酸以純化合物方式溫孵時，腸內代謝會產生很多的 3-去氫甘草次酸，但甘草水煎劑中的甘草酸則幾無 3-去氫甘草次酸代謝物的產生，推論可能乃因甘草水煎劑中尚有其他成分的存在（例如黃酮類）而影響了此步驟的代謝。甘草酸的代謝受蜂蜜中糖類及 甲基糠醛的影響，促進了水解並/或抑制了甘草次酸的氧化。然而，對甘草水煎劑的探討中卻發現，家兔口服甘草水煎劑與併服蜂蜜中的糖類時，對

甘草酸動力學的影響大於對甘草次酸的影響，糖類顯著減少甘草酸的吸收。同時，在體外試驗中，由圖 4 - 4 亦可看出甘草酸與甘草水煎劑受腸菌代謝的明顯差異，因此進一步單獨溫孵甘草水煎劑與分別添加蜂蜜及其糖類成分，來探討糞便懸浮液中之腸菌對其中甘草酸作用的差異。

圖 1 - 33 為甘草水煎劑單獨溫孵時與添加蜂蜜溫孵時甘草次酸與 3-去氫甘草次酸的濃度經時變化圖，甘草次酸隨溫孵時間其濃度漸漸增加，並無下降之現象，此現象與溫孵甘草酸時明顯不同。添加蜂蜜時甘草次酸之濃度 ($k = 0.023$) 較單獨溫孵甘草水煎劑者 ($k = 0.017$) 為高，於 1 小時即有統計上之意義，而 3-去氫甘草次酸之濃度，不論是單獨溫孵甘草水煎劑或添加蜂蜜者均甚低，幾可忽略。吾人推測家兔口服甘草水煎劑時，蜂蜜增加甘草次酸吸收之作用機制應與甘草酸之水解有較大之相關，而與後續甘草次酸的氧化代謝無關。

甘草酸之水解反應在體外試驗中約在 2 小時內明顯進行，圖 1 - 34 顯示甘草水煎劑溫孵 3 小時期間，蜂蜜對甘草水煎劑受糞便懸浮液中之腸道細菌作用的影響，添加蜂蜜者甘草次酸之濃度於 20 分鐘即明顯高於對照組 ($p < 0.001$)。

蜂蜜之糖類成分對甘草水煎劑水解過程之影響如圖 1 - 35 所示，在溫孵 20 分鐘時，添加葡萄糖或果糖者其甘草次酸的增加即有統計上之意義，以添加葡萄糖者影響較大，此正與家兔口服甘草水煎劑及併服葡萄糖或果糖的結果相符，與單服甘草水煎劑相較，家兔併服葡萄糖者甘草酸之 AUC_{0-t} 減少了 75 %，而併服果糖者甘草酸之 AUC_{0-t} 減少了 52 %。此體外實驗不僅證實了糖類促進甘草酸水解的機制，更能解釋糖類使甘草酸吸收減少的原因。

總之，家兔口服炙甘草水煎劑時，甘草次酸吸收的增加，其主要原因應是蜂蜜中糖類成分促進了甘草酸的水解所致。

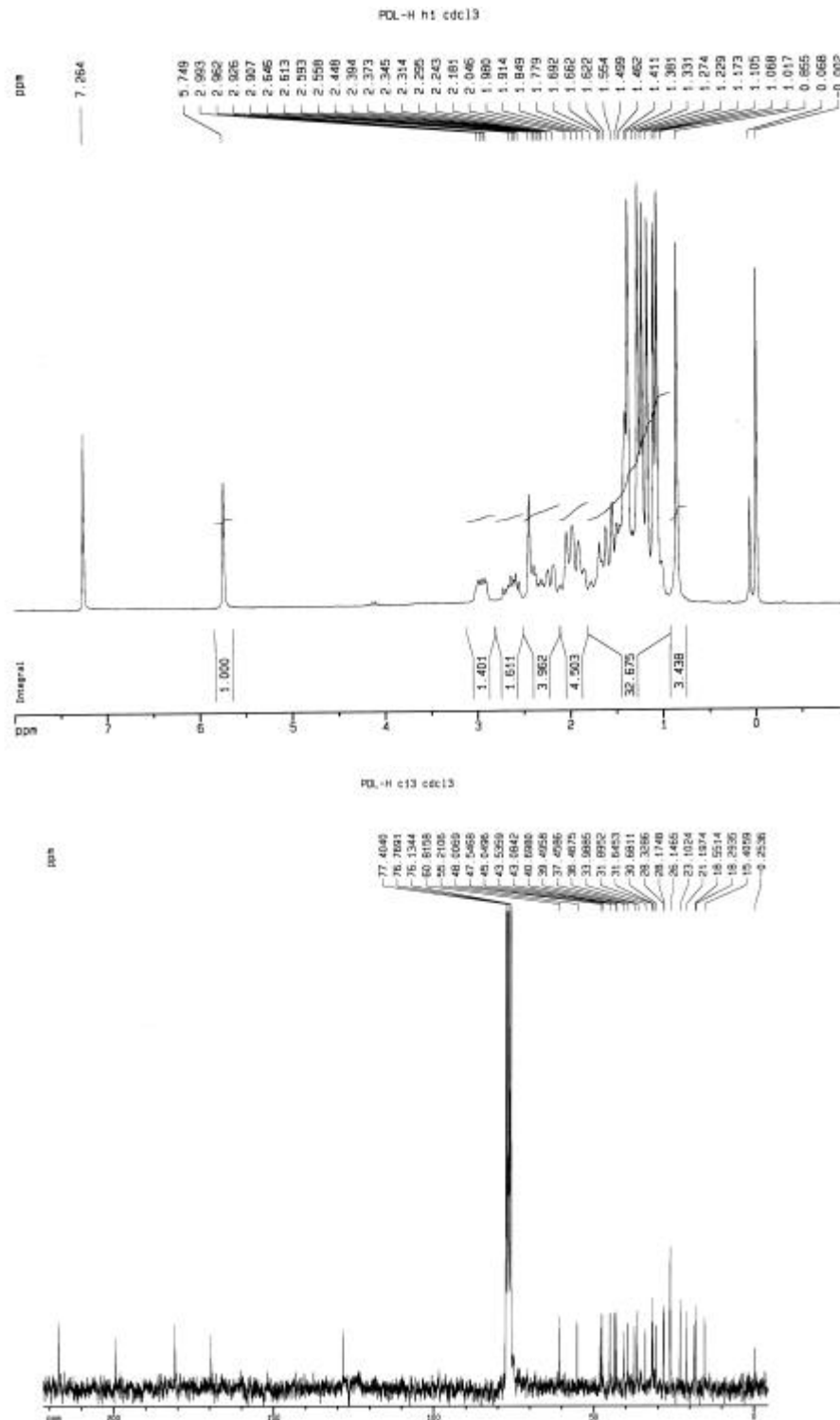


Fig. 1-23 NMR spectrum of 3-dehydroGA

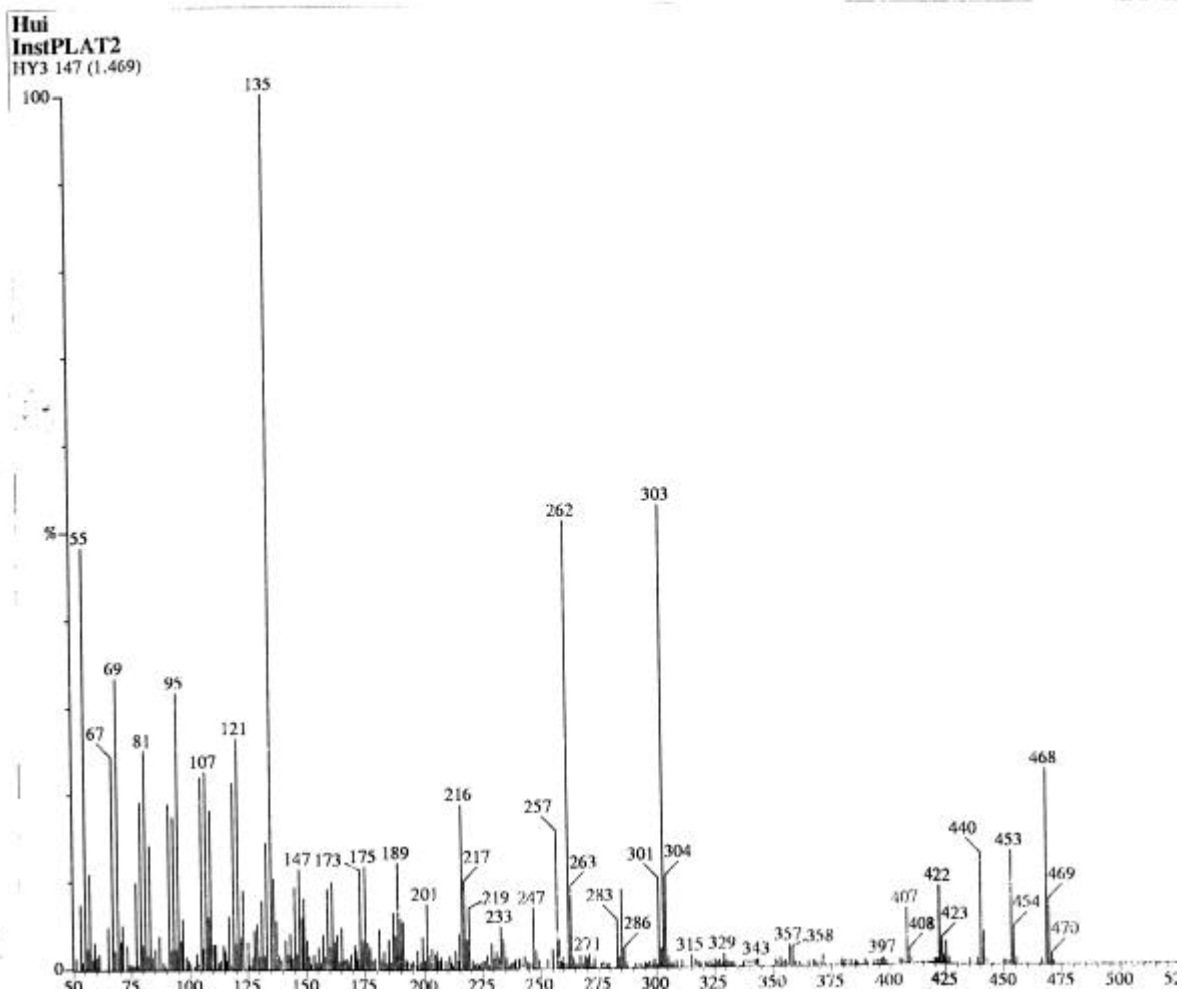


Fig. 1-24 MS spectrum of 3-dehydroGA

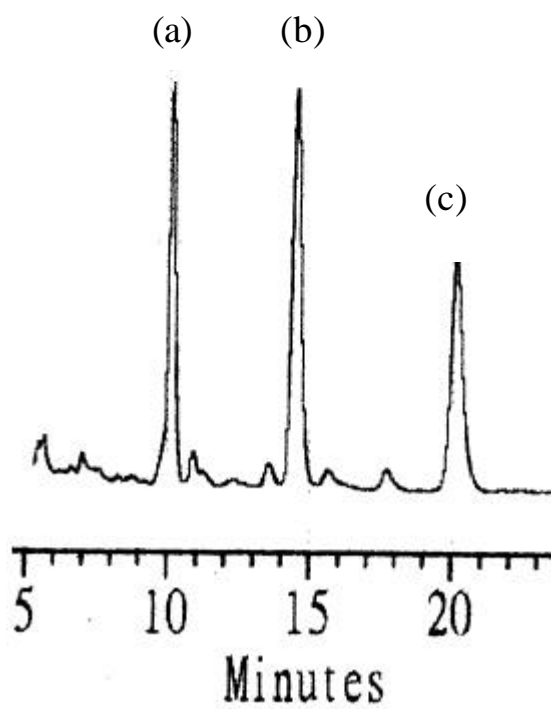


Fig. 1-25 HPLC chromatograms of GA (b, 6.5 $\mu\text{g/mL}$) and 3-dehydroGA (c, 45.0 $\mu\text{g/mL}$) with 2-methylanthraquinone (a) in feces suspension

Table 1-69 Intraday and interday analytical precision and accuracy of GA assay in feces suspension

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)		
	Precision	Accuracy	Precision		Accuracy
	Mean \pm S.D. (C.V.%)	R. E. (%)	Mean	\pm S.D.	R. E. (%)
6.2	6.8 \pm 0.8 (11.2)	8.4	7.3 \pm 0.8 (10.8)		17.3
12.5	13.7 \pm 0.8 (6.1)	9.3	13.7 \pm 0.9 (6.4)		9.7
25.0	27.5 \pm 0.1 (0.4)	9.8	28.0 \pm 0.5 (1.7)		11.8
50.0	50.3 \pm 0.4 (0.7)	0.5	51.3 \pm 1.1 (2.2)		2.7
100.0	96.9 \pm 0.4 (0.4)	-3.1	98.8 \pm 1.6 (1.6)		-1.2
200.0	203.5 \pm 1.8 (0.9)	1.7	206.0 \pm 3.2 (1.5)		3.0

Table 1-70 Intraday and interday analytical precision and accuracy of 3-dehydroGA assay in feces suspension

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday (n=3)		Interday (n=3)	
	Precision	Accuracy	Precision	Accuracy
	Mean \pm S.D. (C.V.%)	R. E. (%)	Mean \pm S.D. (C.V.%)	R.E. (%)
3.1	3.4 \pm 0.0 ₀ (0.2)	7.7	3.0 \pm 0.2 (7.7)	-3.1
6.2	6.4 \pm 0.0 ₃ (0.6)	1.9	6.5 \pm 0.1 (1.5)	4.7
12.5	12.7 \pm 0.1 (0.9)	2.0	13.1 \pm 0.2 (1.2)	4.9
25.0	23.7 \pm 0.2 (0.8)	-5.2	24.4 \pm 0.4 (1.5)	-2.2
50.0	47.9 \pm 0.3 (0.6)	-4.3	48.8 \pm 0.4 (0.8)	-2.3
100.0	96.3 \pm 1.1 (1.1)	-3.7	98.8 \pm 0.7 (0.7)	-1.2

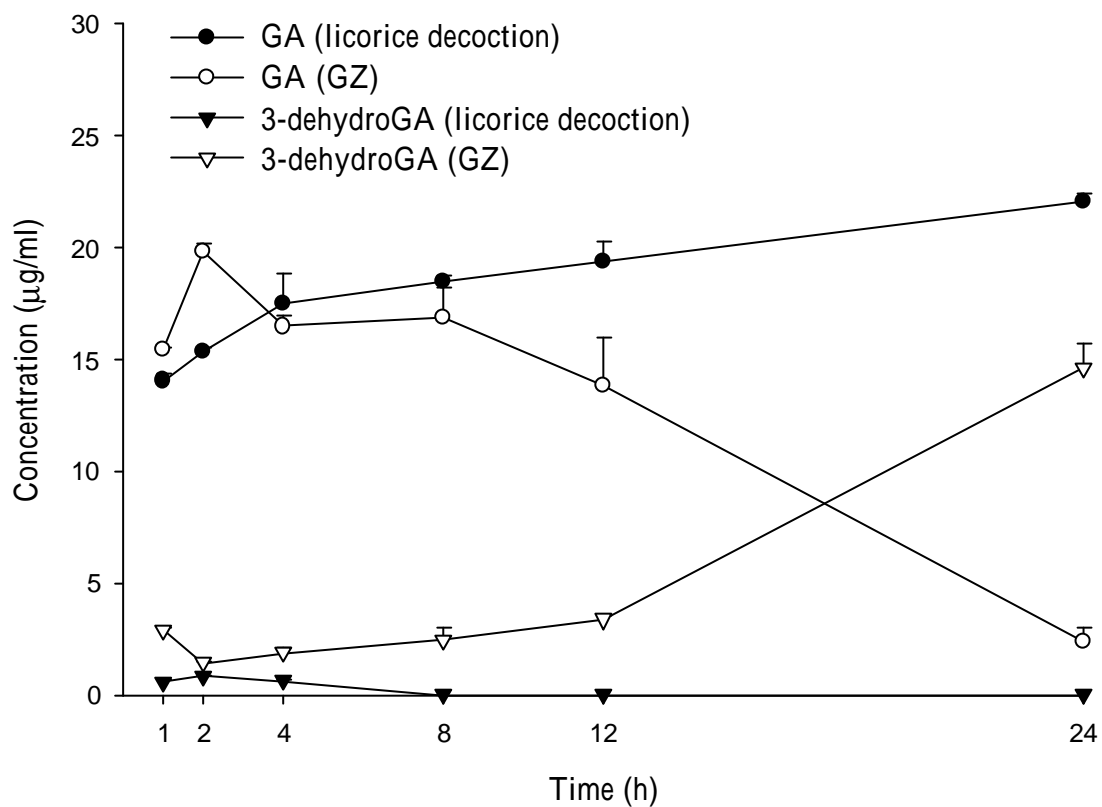


Fig. 1-26 Mean \pm S.E. concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of GZ (100 $\mu\text{g/ml}$) or licorice decoction (containing 100 $\mu\text{g/ml}$ GZ) in rabbit feces suspension ($n = 3$).

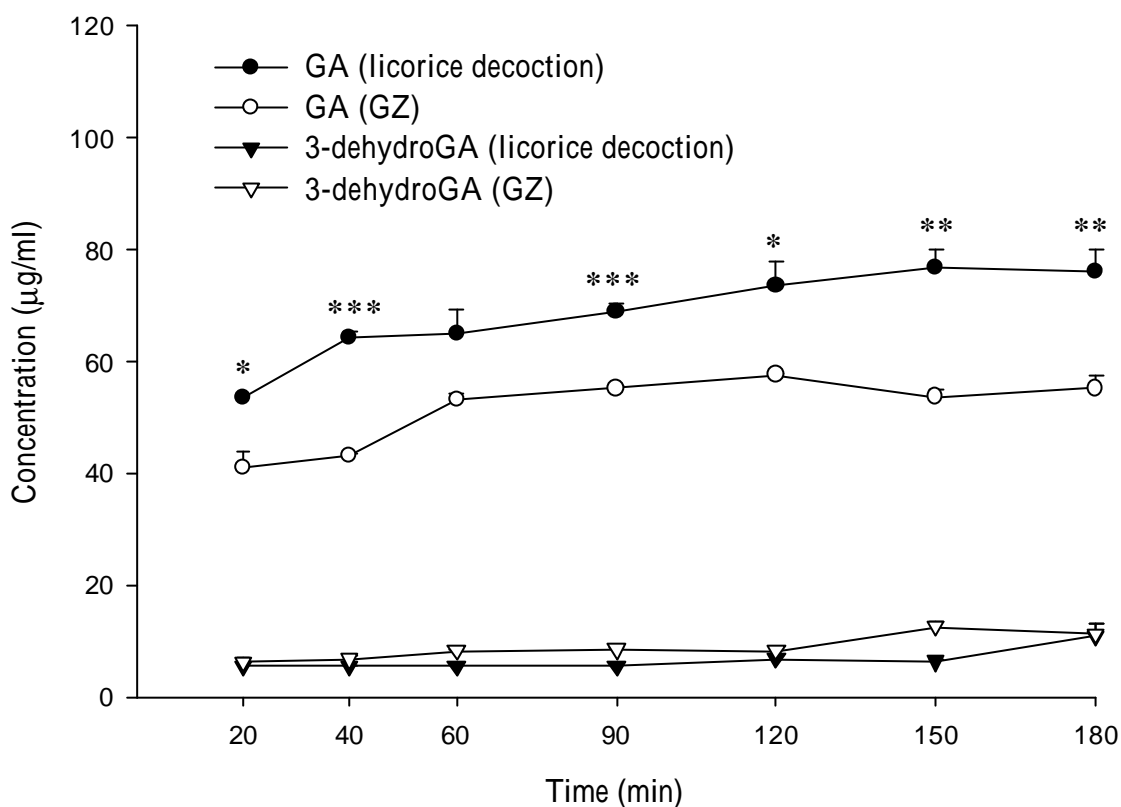


Fig. 1-27 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of GZ (100 µg/ml) or licorice decoction (containing 100 µg/ml GZ) in rabbit feces suspension during the first 3 hr (n = 3).

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 compared with GZ alone

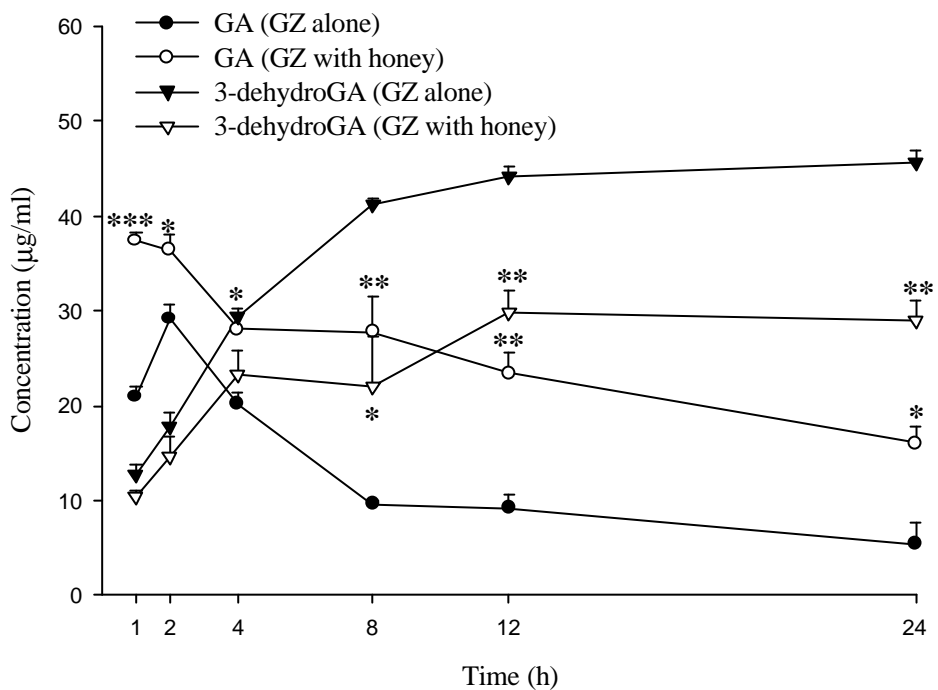


Fig. 1-28 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of GZ (100 µg/ml) alone or with honey (10 mg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

* p<0.05, ** p<0.01 compared with GZ alone

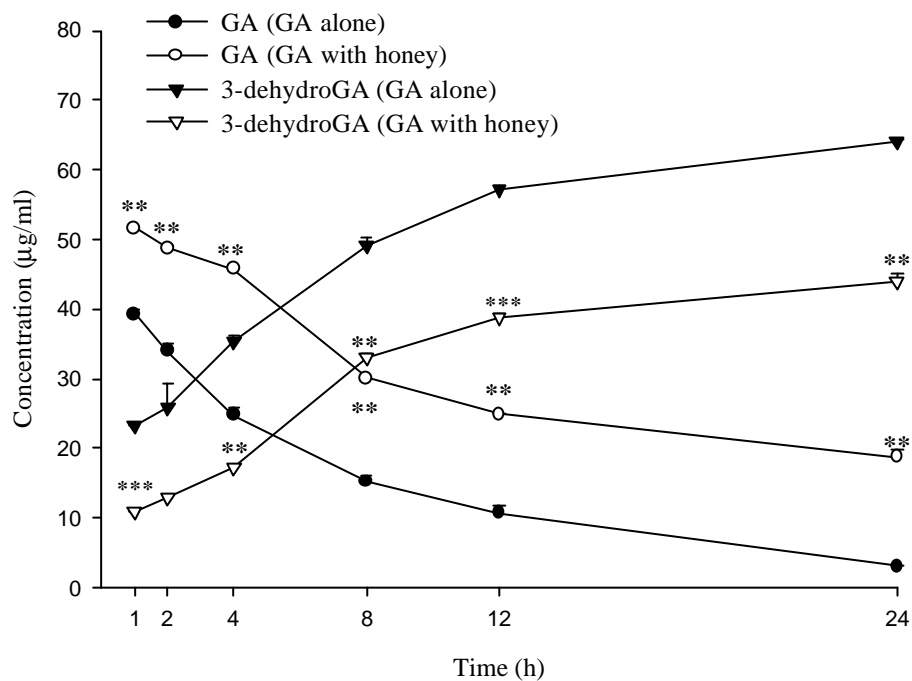


Fig. 1-29 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of GA (50 µg/ml) alone or with honey (10 mg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

** p<0.01, *** p<0.001 compared with GA alone

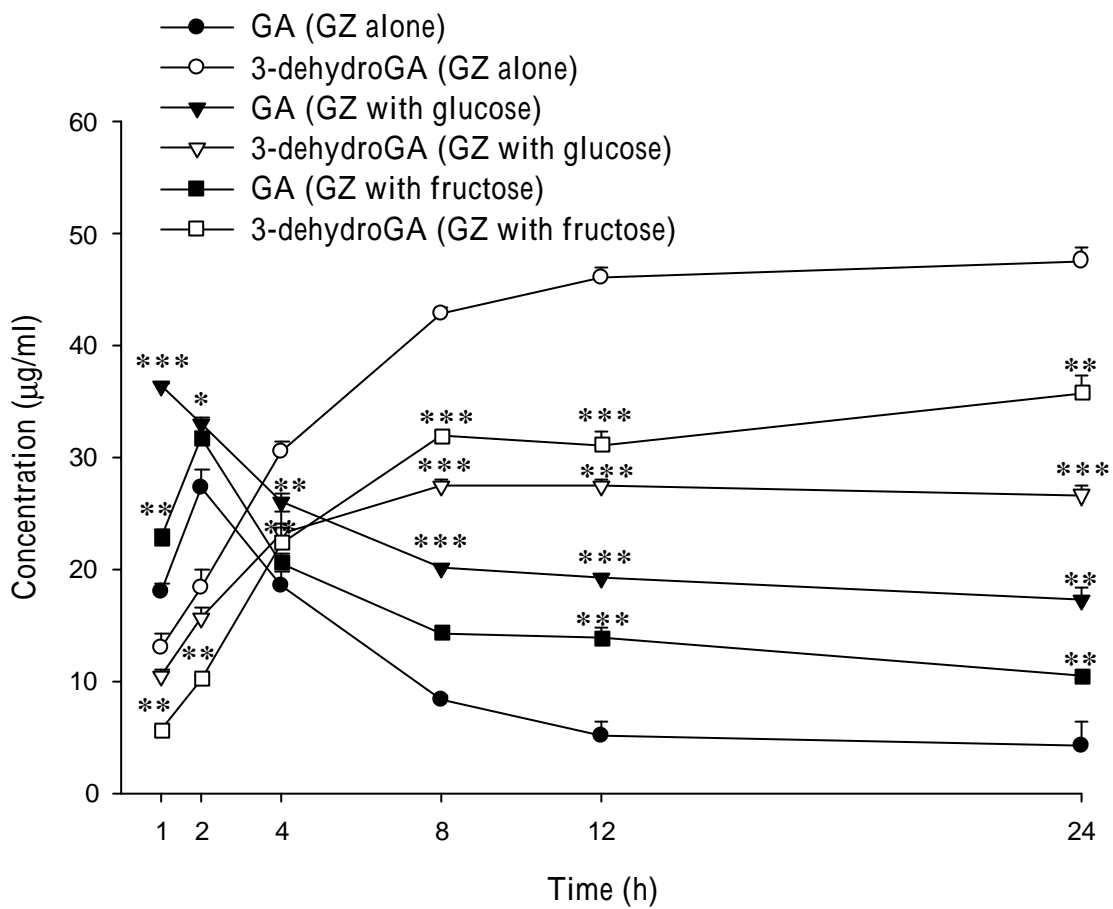


Fig. 1-30 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of GZ (100 µg/ml) alone or with glucose (10 mg/ml) and fructose (10 mg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

** p<0.01, *** p<0.001 compared with GZ alone

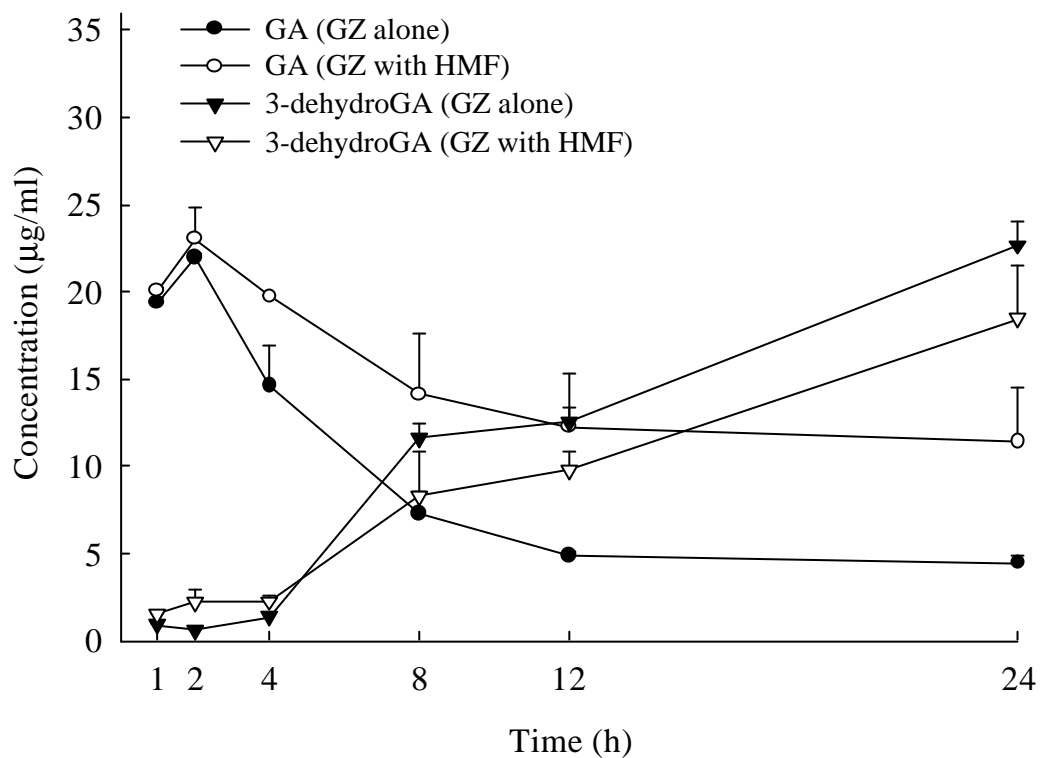


Fig. 1-31 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of GZ (100 µg/ml) alone or with HMF (2 µg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

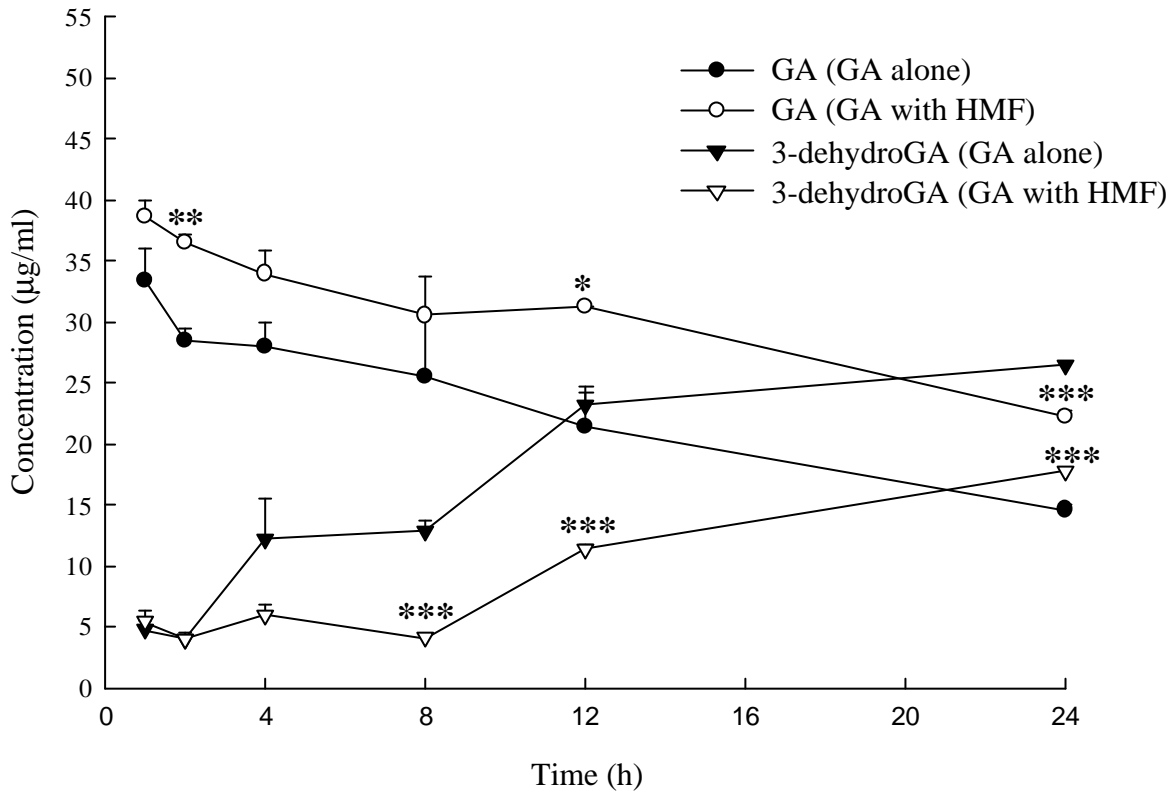


Fig. 1-32 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of GA (50 µg/ml) alone or with HMF (2 µg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 compared with GA alone

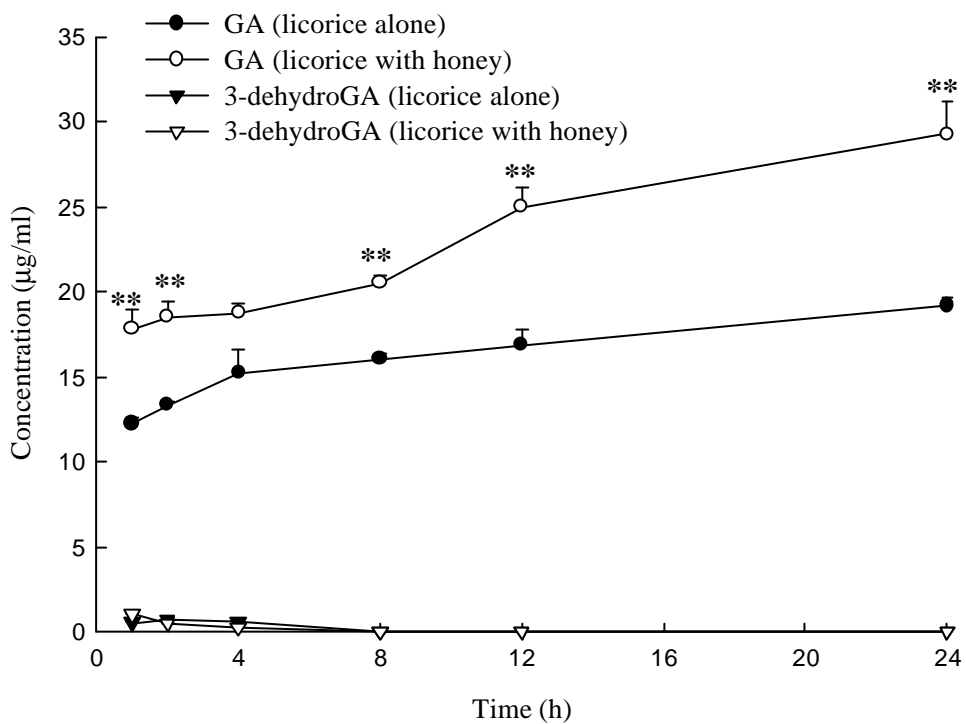


Fig. 1-33 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of licorice decoction (equivalent to 90 µg/ml GZ) alone or with honey (10 mg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

** p<0.01 compared with licorice decoction alone.

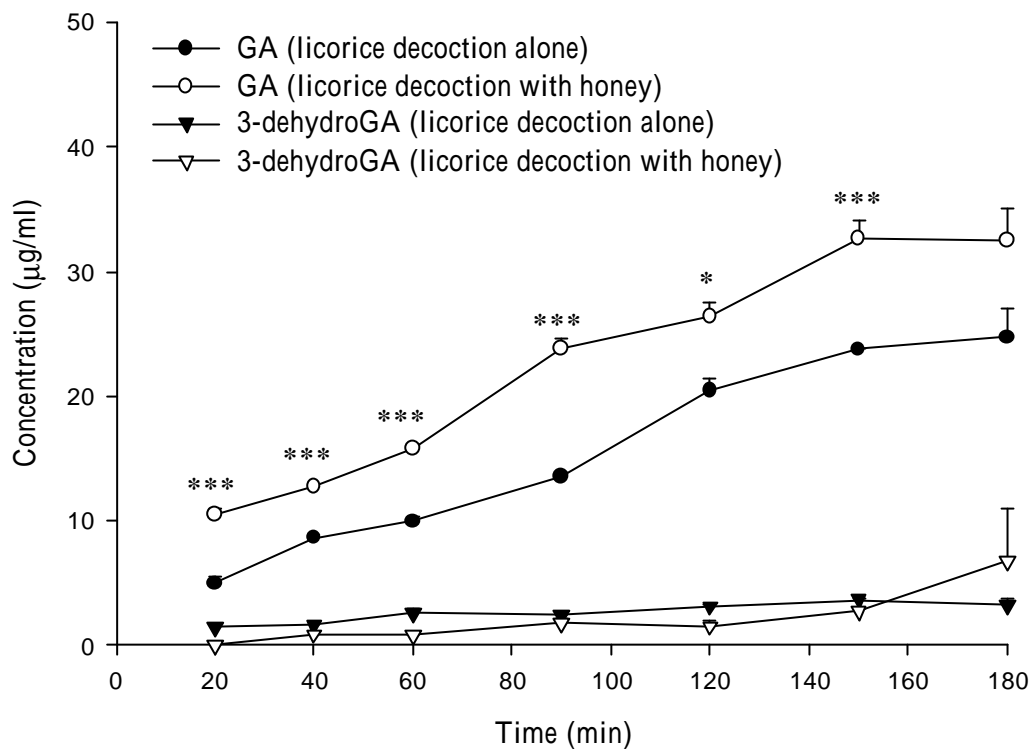


Fig. 1-34 Mean concentration - time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of licorice decoction (equivalent to 100 µg/ml GZ) alone or with honey (10 mg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

* p < 0.05, *** p < 0.001 compared with licorice alone.

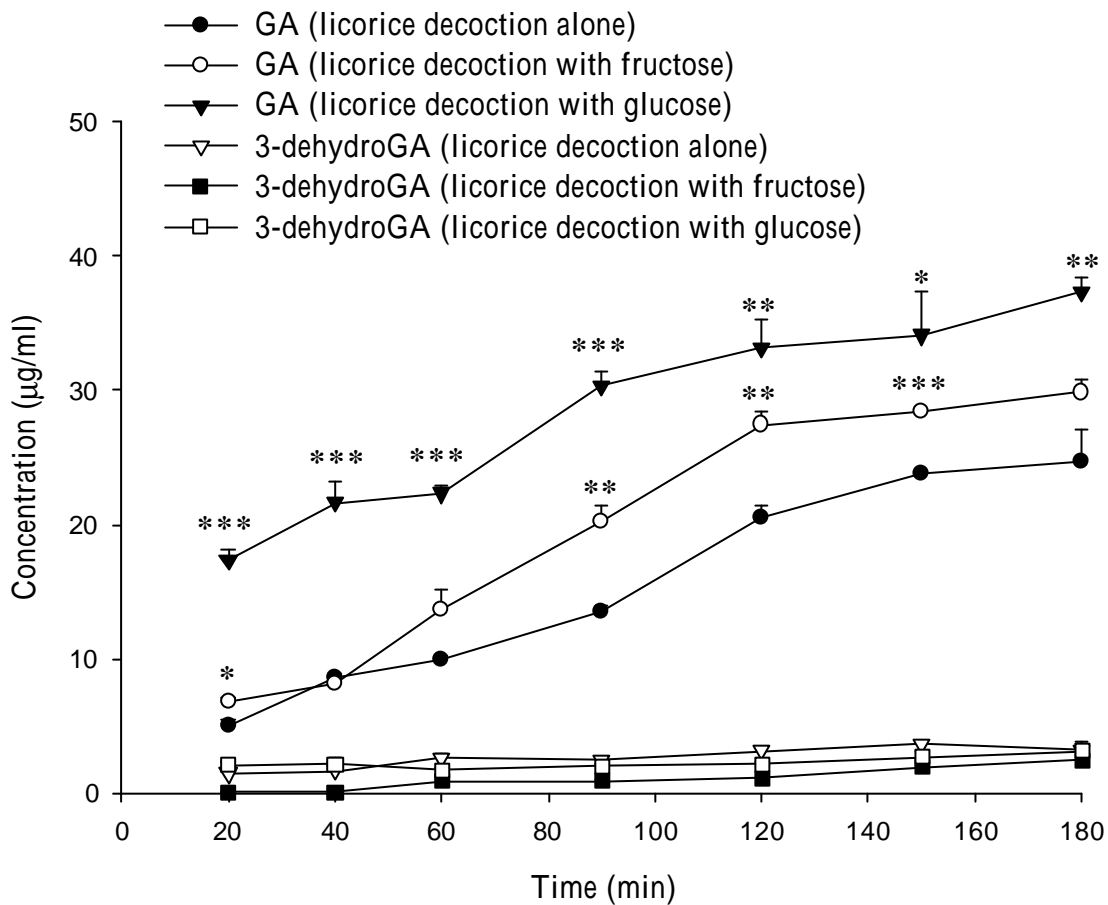


Fig. 1-35 Mean concentration-time profiles of GA and 3-dehydroGA after incubation of licorice decoction (equivalent to 100 µg/ml GZ) alone or with fructose or glucose (5 mg/ml) in rabbit feces suspension (n = 3).

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 compared with licorice decoction alone.