

第四章 結果與討論

一、非瑟素於大白鼠體內之藥物動力學

本研究利用 HPLC 方法，定量血清中之 fisetin 及其 sulfates、glucuronides。血清檢品之前處理，經預試驗證明，以乙酸乙酯萃取法較以甲醇去蛋白法之回收率為佳；此外，預試驗亦證明於水解過程中添加抗壞血酸可減少 fisetin 遭破壞。為決定最佳之 解時間，利用 β -glucuronidase 及 sulfatase 分別於 37 °C 水浴進行 解反應，並於不同時間如 0、0.5、1、2、3、4 及 6 小時終止反應，結果顯示以 sulfatase 解之最適時間為 4 小時，而以 β -glucuronidase 解之最適時間為 6 小時。

HPLC 系統係以乙腈：0.1 % 磷酸水溶液 (26:74, v/v) 混合液為移動相，ethyl paraben 為內標，流速為 1.0 mL/min。血清檢品之前處理係利用分配原理，以乙酸乙酯萃取血清中之 fisetin 及由其 sulfates、glucuronides 解出之 fisetin，每一血清檢品可於 15 分鐘內完成 HPLC 分析，方法簡易而快速。層析圖如 Fig 1-1 所示。

分析非瑟素血中濃度之檢量線係以 fisetin 與內標準波峰面積比值為 y 軸，fisetin 濃度為 x 軸，經線性迴歸求得檢量線方程式及相關係數。Fisetin 之檢量線為 $Y = 0.1772 X + 0.0054$ ($r = 0.999$)，於濃度

0.78 μ g/mL 至 100.00 μ g/mL 之範圍有良好線性關係。分析方法之精密度(precision)及準確度(accuracy), 如 Table 1-1 所示。同日內及異日間之變異係數(coefficient of variation)皆小於 10 %。血清中回收率為 82.9 % ~ 96.1 % , 如 Table 1-2 所示。結果顯示分析系統之精密度、準確度及回收率皆良好。最低定量極限(LLOQ)為 0.78 μ g/mL , 可偵測極限(LOD)為 0.19 μ g/mL。

本研究以靜脈注射及口服兩種途徑投予非瑟素。經由靜脈注射 (10 mg/mL)給藥後, 血清中 fisetin 及其 sulfates、glucuronides 之濃度如 Table 1-3~1-5 所示, 平均濃度經時變化圖如 Fig.1-2 所示。利用 WINNONLIN 軟體計算 fisetin 之藥物動力學參數, 由 AIC (Akaike's Information Criteria)^[66]值判斷 fisetin 於大白鼠體內之血中濃度數據較近於二室模型, 因此以二室模式方法計算出 fisetin 及其 sulfates、glucuronides 之分佈體積分別為 0.29、0.26 及 0.74 L, 血藥面積分別為 970.5、13226.9 及 2891.3 nmol min/mL, 全身清除率分別為 12.80、0.77 及 4.30 mL/min, 平均滯留時間分別為 22.8、357.3 及 216.3 分鐘, 如 Table 1-9~1-11 所示。Fisetin sulfates、glucuronides 之濃度明顯高於其原型藥, 顯示 fisetin 在體內受到顯著之代謝, 主要以結合態代謝物形式存在於全身體循環中。Fisetin sulfates 之平均血藥面積為 glucuronides 之 4.6 倍 ($p < 0.001$), 排除半衰期約為其 2.2 倍 ($p < 0.01$),

如 Table 1-15 所示；此外，fisetin 原形之平均血藥面積又僅為 glucuronides 之三分之一，顯示 fisetin 靜脈注射給藥後主要係以 sulfates 之結合態代謝物存在於體循環中。

口服投予非瑟素 50 mg/kg 後，血清中 fisetin 及其 sulfates、glucuronides 之濃度如 Table 1-6~1-8 所示，各大白鼠間有明顯之個體差異，非瑟素原形藥之濃度僅於少數時間點之血清檢品可定量出，fisetin sulfates、glucuronides 之濃度明顯較高，平均濃度經時變化圖如 Fig.1-3 所示。數據分析利用 WINNONLIN 軟體之非室體 (noncompartment) 模式求出 fisetin 及其 sulfates、glucuronides 之藥物動力學參數，如 Table 1-12~1-14 所示。依據檢測數據顯示 fisetin 口服給藥後吸收迅速，原形藥平均 T_{max} 為 5 分鐘；此外，sulfates 之平均血峰濃度為 glucuronides 之 2.6 倍 ($p < 0.05$)，平均血藥面積為 glucuronides 之 2.2 倍 ($p < 0.05$)，如 Table 1-16 所示；再者，其原形之平均血藥面積僅為其 glucuronides 之四十七分之一，皆顯示口服投予非瑟素後，主要係以 sulfates 之結合態代謝物存在於體內，與靜脈注射結果相似，唯靜脈給藥時兩種結合態代謝物血藥面積之差異較大 (4.6 倍)。

Sulfates 與 glucuronides 之物理化學性質與原形藥差異頗大，水溶性與解離度均較佳，由本研究之結果，建議體外試驗研究學者，是否

更應注意此類結合態代謝物於體內發揮藥理作用之重要性。另外為計算絕對生可用率(bioavailability)，以非室體模式計算靜脈注射給藥之藥動學參數，將靜脈注射給藥後原形藥與結合態代謝物血藥面積之總合與口服給藥後原形藥與結合態代謝物血藥面積之總合相比較，以計算絕對生可用率。

Fisetin 之絕對生可用率可由以下公式求出：

$$BA = \frac{AUC_{(fisetin + conjugates)_{po}}/Dose_{iv}}{AUC_{(fisetin + conjugates)_{iv}}/Dose_{po}} \times 100 \% = 44.1 \%$$

二、黃酮類化合物對於環孢靈動力學影響之構效關係

本研究以大白鼠為模型，探討黃酮類化合物對於環孢靈動力學影響之構效關係。由本研究室之經驗顯示，溶媒 tetraglycol 影響環孢靈吸收甚鉅，甚至影響第二次給藥之吸收，故本實驗採平行試驗模式。血中環孢靈之濃度採用螢光偏極免疫分析法 (Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA) 定量，藉由 TDx Flx 儀器精確測出藥物濃度，再以 WINNONLIN 軟體之非室體 (noncompartment) 模式求其動力學參數。統計方法以 one-way ANOVA 比較不同劑量之各種黃酮類化合物對於環孢靈動力學之影響是否具統計上之意義。

單服環孢靈或分別併服不同劑量之五種黃酮類化合物後，其血中環孢靈之濃度及血藥經時變化如 Table 2-1 ~ 2-21 及 Fig. 2-1~2-5 所示。單服環孢靈之平均血藥面積為 32005.2 ± 6188.3 ng·min/mL，平均血峰濃度為 120.6 ± 12.6 ng/mL；併服 5-hydroxyflavone 20 mg/kg 及 40 mg/kg 之劑量後，平均血藥面積分別為 102623.9 ± 7351.2 及 5941.0 ± 1598.4 ng·min/mL，平均血峰濃度分別為 284.3 ± 17.6 及 36.55 ± 4.91 ng/mL；比較單服環孢靈及併服低、高劑量 5-hydroxyflavone 之動力學參數，結果顯示併服低劑量 5-hydroxyflavone 後之平均血藥面積增加 221 % ($p < 0.001$)，平均血峰

濃度增加 136 % ($p < 0.001$) ; 併服高劑量 5-hydroxyflavone 之平均血藥面積減少 81 % ($p < 0.05$) , 平均血峰濃度減少 70 % ($p < 0.001$) , 如 Table 2-4 ~ 2-5 所示。此一結果著實令人震撼 , 併服低、高劑量 5-hydroxyflavone 對於環孢靈動力學之影響竟是如此南轅北轍 , 其機制值得更進一步探討。

環孢靈併服 flavone 20 mg/kg 及 40 mg/kg 之劑量後 , 平均血藥面積分別為 44712.9 ± 10347.9 及 1260.4 ± 394.2 ng·min/mL , 平均血峰濃度分別為 120.31 ± 30.47 及 18.8 ± 2.0 ng/mL ; 比較單服環孢靈及併服低、高劑量 flavone 之動力學參數 , 結果顯示併服低劑量 flavone 後之平均血藥面積增加 40 % , 但未達統計上之意義 ($p = 0.422$) ; 併服高劑量 flavone 後之平均血藥面積減少 96 % ($p < 0.05$) , 平均血峰濃度減少 84 % ($p < 0.01$) , 平均滯留時間減少 68 % ($p < 0.001$) , 如 Table 2-8 ~ 2-9 所示。本實驗結果顯示併服高劑量 flavone 明顯降低環孢靈之吸收 ; 而併服低劑量 flavone 對於環孢靈有增加吸收之趨勢 , 但未達統計上之意義。與 5-hydroxyflavone 相較顯示 , 高劑量時第五位酚基之有無對降低環孢靈吸收之影響並無差異 , 但於低劑量時有第五位酚基則對增加環孢靈吸收之影響明顯較強 , 此一結果凸顯黃酮類結構中第五位酚基取代對於環孢靈動力學影響之重要性。

環孢靈併服 fisetin 20 mg/kg 及 40 mg/kg 之劑量後 , 平均血藥面

積分別為 26411.1 ± 4149.4 及 4173.6 ± 936.9 ng·min/mL，平均血峰濃度分別為 98.9 ± 13.9 及 39.3 ± 6.0 ng/mL；比較單服環孢靈及併服低、高劑量 fisetin 之動力學參數，結果顯示併服低劑量 fisetin 之平均血藥面積減少 17%，平均血峰濃度減少 18%，但皆未達統計上之意義；併服高劑量 fisetin 後之平均血藥面積減少 87% ($p < 0.001$)，平均血峰濃度減少 67% ($p < 0.001$)，如 Table 2-12 ~ 2-13 所示。本實驗結果顯示 fisetin 之劑量與其降低環孢靈吸收之作用呈正相關。

環孢靈併服 quercetin 20 mg/kg 之劑量後，平均血藥面積為 12407.0 ± 2046.6 ng·min/mL，平均血峰濃度為 30.8 ± 4.9 ng/mL；比較單服環孢靈及併服 quercetin 之動力學參數，結果顯示併服 quercetin 20 mg/kg 之平均血藥面積減少 61% ($p < 0.05$)，平均血峰濃度減少 74% ($p < 0.001$)，如 Table 2-15 所示。

本研究室先前之研究成果顯示^[67]，併服 quercetin 50 mg/kg，於約克夏豬之模型下，顯著降低環孢靈 (Sandimmune[®], 10 mg/kg) 給藥後三小時內之平均血藥面積達 56% ($p < 0.05$)；此外，於大白鼠之模型下，亦降低環孢靈 (Sandimmune[®], 10 mg/kg) 之平均血藥面積達 43% ($p < 0.05$)。另外對環孢靈新劑型 (Neoral[®], 1.25 mg/kg) 之平均血藥面積之降低亦達 43% ($p < 0.05$)，平均血峰濃度降低達 68% ($p < 0.01$)^[68]，顯示 quercetin 於不同模型、不同劑量下，均顯著降低環孢靈之

生可用率。比較 fisetin、quercetin 之結構對環孢靈動力學之影響，於 40 mg/kg 以上之劑量，對於環孢靈動力學之影響結果一致，但於 20 mg/kg 之劑量時，quercetin 對於環孢靈動力學影響明顯大於 fisetin，此結果顯示第五位酚基取代顯著增加對於環孢靈動力學之影響。

另一方面，morin 與 quercetin 兩者互為結構異構物，僅於 B 環酚基取代之位置有所不同，結構如此相似之化合物，對於環孢靈動力學之影響是否相同，亦值得探討。由於本研究室先前之研究發現 morin 在體內之動力學行為具劑量依存性^[78,86]，故本實驗以 20、37.5 及 50 mg/kg 三個劑量來探討其於鼠體對環孢靈動力學之影響。

環孢靈併服 morin 20 mg/kg、37.5 mg/kg 及 50 mg/kg 之劑量後，平均血藥面積分別為 79787.4 ± 10347.9 、 54151.9 ± 7467.7 及 7060.7 ± 1503.2 ng·min/mL，平均血峰濃度分別為 258.28 ± 29.19 、 167.86 ± 19.32 及 78.47 ± 13.61 ng/mL。比較單服環孢靈及併服低、中、高劑量 morin 之動力學參數，顯示併服低劑量 morin 後之平均血藥面積增加 149 % ($p < 0.001$)，平均血峰濃度增加 114 % ($p < 0.01$)；併服中劑量 morin 之平均血藥面積增加 69 % ($p = 0.20$)，平均血峰濃度增加 39 % ($p = 0.42$)；併服高劑量 morin 之平均血藥面積減少 78 % ($p = 0.10$)，平均血峰濃度減少 35 % ($p = 0.47$)，如 Table 2-19 ~ 2-21 所示。本實驗結果顯示，併服 morin 37.5 mg/kg 及 50 mg/kg 之劑量後，分別增

加及降低環孢靈生可用率，但皆不具統計上之意義；而併服 morin 20 mg/kg 之劑量後，明顯增加環孢靈之吸收，且統計上具顯著意義，此結果與 5-hydroxyflavone 於同劑量下對環孢靈動力學之影響相似，然而兩者是否以同一機制影響著環孢靈之吸收，仍需更進一步之探討；此外，比較 morin、quercetin 之結構對環孢靈動力學之影響可知，於 50 mg/kg 之劑量下，quercetin 降低環孢靈生可用率明顯大於 morin，然而於 20 mg/kg 之劑量下，quercetin 與 morin 對於環孢靈動力學之影響卻呈現增加及降低環孢靈吸收之兩極化現象，僅 B 環一酚基取代位置有所不同之兩個結構異構物，對環孢靈動力學之影響卻有如此天南地北之差異，令人驚訝，其詳細之機制需進一步探討。

芸香 (rutin)係 quercetin 之配醣體，本研究室亦曾探討其對環孢靈動力學之影響^[69]，併服芸香 (50 mg/kg)後，平均血藥面積降低 57 % (p<0.01)，平均血峰濃度降低 61 % (p<0.01)，此交互作用結果與併服 quercetin 之結果一致。前人研究指出，口服芸香 後，需藉助腸道微生物水解才得以其 元槲皮素(quercetin)之形式吸收^[70-71]，本研究室先前之研究成果顯示，兔子投予芸香 後，血中並未測得芸香或其 元槲皮素，而是以槲皮素結合態代謝物之形式循環於體內^[69]；同時，口服投予槲皮素，體循環中亦以結合態代謝物為主^[68]。由結構觀之，rutin 較 quercetin 多了 3-β-D-glucose-α-L-rhamnose 之取代基，

然而兩者對於環孢靈動力學之影響卻一致，不禁令人推測影響環孢靈動力學之肇因成分是否為 rutin 與 quercetin 於體內所共有之結合態代謝物，至於詳細機制之闡明，則須針對此類結合態代謝物進行深入之探討。

由以上實驗結果顯示黃酮類化合物對於環孢靈動力學影響之構效關係可概要如下：

1. 高劑量(40 mg/kg 或 50 mg/kg):

- a. 5-Hydroxyflavone、flavone、quercetin 及 fisetin 均顯著降低環孢靈之生可用率，顯示黃酮類結構中 A 環第五位之酚基取代存在與否，不影響其與環孢靈之交互作用。
- b. 比較 morin 及 quercetin 之結構差異，顯示 B 環上 3'與 4'鄰位酚基之取代較 2'與 4'間位酚基之取代，更明顯降低環孢靈之吸收。
- c. Rutin 與其 元 quercetin 對於環孢靈動力學具相同之影響，顯示帶醣與否並不改變與環孢靈之交互作用。

2. 低劑量(20 mg/kg):

於此劑量下，flavone 及 fisetin 對於環孢靈動力學均未達顯著影響，推測可能是因為劑量不足所致。

- a. 比較 5-hydroxyflavone 與 flavone 對環孢靈動力學之影響，

顯示 A 環第五位酚基取代明顯增加環孢靈之生可用率。

- b. 比較 quercetin 與 fisetin 對環孢靈動力學之影響，顯示 A 環第五位酚基取代明顯降低環孢靈之生可用率。
- c. 比較 morin 與 quercetin 對環孢靈動力學之影響，顯示 2、4' 間位酚基取代顯著增加環孢靈之吸收，而 3'、4' 鄰位酚基取代則顯著降低環孢靈之生可用率。

最近之研究報導指出，黃酮類結構之酚基存在與否，影響其對於肝臟代謝酵素系統之調控^[38]，亦有文獻報導黃酮類對於 P-gp 之調控活性取決於酚基位置及酚基上之取代^[42]。本研究結果顯示 5-hydroxyflavone、quercetin 及 morin 對於環孢靈動力學之影響均極為顯著，雖呈現增加或降低環孢靈吸收等不同之兩極化現象，但吾人推測 A 環第五位酚基可能為增加黃酮類化合物與體內肝臟代謝酵素系統或 P-gp 等蛋白親和力之重要官能基，再受到其他位置酚基之作用而分別呈現增加及降低環孢靈吸收等不同之現象。影響環孢靈吸收之體內機制可能極為複雜，而本研究針對 P-gp 調控之部分，利用體外翻腸試驗，觀察 5-hydroxyflavone、flavone 及 morin 等黃酮類化合物對腸內 P-gp 功能之影響，進一步探討造成環孢靈動力學行為改變之原因。

三、黃酮類化合物對於 P-glycoprotein 調控之構效關係

文獻報導指出，P-gp 與 CYP3A4 皆影響環孢靈之吸收與代謝，其中又以腸內 P-gp 之影響較為重要^[72]。因此本研究利用大白鼠離體腸段進行體外翻腸試驗，探討 5-hydroxyflavone、flavone 及 morin 等黃酮類化合物影響環孢靈生可用率之機轉，是否與影響腸內 P-gp 之活性有關。

本研究以 P-gp 之專一受質 rhodamine 123 為指標^[73]，測定其由漿膜層被運送至黏膜層之動力學。檢量線係以 rhodamine 123 濃度為 x 軸，螢光強度為 y 軸，進行線性迴歸，所得 rhodamine 123 之檢量線方程式為 $y = 62.3 x - 0.1$ ($r^2 = 0.999$)。檢品依據檢量線方程式求得 rhodamine 123 之濃度，結果如 Table 3-1 ~ 3-10 及 Fig. 3-1~3-6 所示。以 one way ANOVA 比較對照組與各實驗組間之差異。實驗結果顯示，5-hydroxyflavone 於 420、840 μ M 兩濃度下，均不影響空腸與迴腸 P-gp 之活性，如 Fig. 3-1~3-2 所示，此一結果顯示 5-hydroxyflavone 影響環孢靈生可用率可能係經由其他機轉所致。

如 Fig. 3-3~3-4 所示，flavone 於 900 μ M 濃度下，對於空腸與迴腸 P-gp 之活性皆有抑制作用，但此結果並無法解釋 flavone 於 40 mg/kg 劑量時，降低環孢靈吸收之現象，推測可能於體內尚有其他機

轉影響環孢靈之動力學行為。與 5-hydroxyflavone 相較，顯示 A 環第五位之酚基取代降低對於 P-gp 活性之影響，但此與文獻報導中 A 環第五位之酚基及 C 環第三位之醇基為對 P-gp 產生高度親和力之必要基團相矛盾^[74,75]，然而亦有文獻指出某些黃酮類對於 P-gp 結構上 cytosolic NBDs (nucleotide-binding domains) 之作用具雙重機制：A 環第五位之酚基、C 環第三位之醇基及第四位之酮基與 NBDs 上之 ATP binding site 結合，同時結構中之其他部分再與附近之 steroid-interacting region 結合^[76]；最近之研究亦指出 flavonol 化合物可與 ATP binding site 結合，但 flavone 化合物則無法與 ATP binding site 結合^[77]。因此有關 flavone 會影響 P-gp 活性之現象，其機轉仍有待研究。

本研究室先前之研究成果顯示^[78]，morin 於 200 μ M 與 400 μ M 濃度下，對空腸與迴腸之 P-gp 均有抑制作用，且抑制程度與濃度呈正相關；本實驗結果顯示，morin 於 840 μ M 濃度下，於空腸與迴腸皆顯現強力抑制 P-gp 之作用，如 Fig. 3-5~3-6 所示；此外文獻亦報導 morin 為 P-gp 之強力抑制劑^[79]，與本翻腸實驗結果相符。Morin 對 P-gp 的抑制作用應可解釋其於 20 mg/kg 劑量時顯著增加環孢靈吸收之現象，然而 morin 於 50 mg/kg 劑量時降低環孢靈吸收，則無法以本翻腸試驗的結果解釋，推測可能牽涉其他機制，尚待更進一步之研究。

本研究室先前亦曾探討葡萄柚汁中之黃酮類成分 naringenin、quercetin 以及 quercetin 之配醣體 rutin 對於 P-gp 活性之影響，其中 naringenin 於 200 μM 之濃度下，對空腸與迴腸 P-gp 之活性均無影響^[78]；quercetin 於 200 μM 與 400 μM 濃度下，對空腸與迴腸之 P-gp 均有抑制作用^[67]；rutin 於 100 μM 之濃度對於空腸與迴腸之 P-gp 亦有抑制作用，但於 200 μM 之濃度對空腸與迴腸之 P-gp 卻無影響^[69]。

Naringenin 為 flavanone 化合物，與 flavonol 化合物相較，C 環缺乏第三位之醇基取代及 C₂-C₃ 之雙鍵，導致 B 環與 C 環呈現近乎垂直之立體結構，如此結構特性可能降低了它對於 P-gp 活性之影響，此外，有文獻報導 flavonol flavone 及 isoflavone 對於 P-gp 結構上 NBD2 之親和力皆大於 flavanone 化合物^[76]，與本實驗結果相符。

比較 quercetin 與 morin 之結構，顯示 B 環上 3' 與 4' 鄰位酚基或 2' 與 4' 間位酚基取代之差異，並未造成對腸內 P-gp 活性影響之不同。Rutin 於 100 μM 之濃度雖對於空腸與迴腸之 P-gp 有抑制作用，但於 200 μM 之濃度對空腸與迴腸之 P-gp 卻無影響，與相同濃度之 quercetin 比較，顯示 C 環第三位之醇基醣基化會降低其對於 P-gp 活性之調控，此結果與相關文獻之報導相符^[76]。

由以上實驗結果，黃酮類化合物對於 P-glycoprotein 調控之構效關係可整理如下：

1. 黃酮類結構在單一酚基取代之情況，A 環第五位之酚基取代降低黃酮類化合物對於 P-gp 活性之調控。
2. C 環缺少第三位之醇基取代及 C₂-C₃ 之雙鍵，會降低對 P-gp 活性之調控。
3. B 環上 3'與 4'鄰位酚基或 2'與 4'間位酚基取代之差異，並不影響對 P-gp 之調控。
4. C 環第三位之醇基醮基化會降低對 P-gp 活性之調控。

文獻報導指出，黃酮類化合物對於 P-gp 之調控與酚基之位置^[38]及酚基上之取代基^[42]有關，其中以 A 環第五位及 C 環第三位為重要基團，而各取代基對於 P-gp 之親和力如下：alkoxyl, geranyl > dimethylallyl > halogen > monolignol > methoxy > hydroxyl > glycosyl。另有文獻指出於不同位置之酚基進行相同取代，亦顯現不同之親和力^[42]，3-OH、5-OH 與 7-OH 進行相同之取代後，分別顯示不影響、降低及增加對於 P-gp 之親和力。黃酮類化合物對於 P-glycoprotein 調控之構效關係成為眾多學者研究之焦點，其主要動機係欲開發可逆轉癌症化療時多重藥物抗藥性之化合物，雖現今已有進

入臨床試驗 phase / 之MDR modulator valspodar (PSC 833)^[80-83] , 然而天然之黃酮類化合物以其安全且具許多優越活性之優勢下, 亦不失為逆轉癌症化療抗藥性之極佳開發對象。此外, 亦有學者以具P-gp 抑制作用之水溶性 vitamin E (TPGS, tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate)與環孢靈併服, 結果顯著增加十位受試者之環孢靈血藥面積達 58 ± 4 %^[84]。從藥品經濟學角度觀之, 若開發P-gp 抑制劑為環孢靈之輔藥, 以降低環孢靈臨床使用劑量及龐大藥費, 對於器官移植患者未嘗不是一大福音。期望本研究結果提供臨床醫療人員用藥之參考, 亦希望本研究有助於逆轉多重藥物抗藥性之相關學術研究。

結論

- 一、非瑟素靜脈注射給藥後，fisetin sulfates 之平均血藥面積為其 glucuronides 之 4.6 倍，而原形藥僅為 glucuronides 之三分之一，顯示非瑟素靜脈注射給藥後，主要係以 sulfates 結合態代謝物存在於全身循環中。
- 二、非瑟素口服給藥後吸收迅速，原形藥平均 T_{max} 為 5 分鐘，但很快即消失。絕對生可用率為 44.1 %。Fisetin sulfates 之平均血峰濃度為 glucuronides 之 2.6 倍，平均血藥面積為 glucuronides 之 2.2 倍，顯示非瑟素口服給藥後主要亦以 sulfates 之結合態代謝物形式存在於體內。本研究結果顯示，此類結合態代謝物於體內發揮藥理作用之重要性不可忽略。
- 三、併服 50 mg/kg 之 morin、40 mg/kg 之 5-hydroxyflavone、flavone、fisetin 及 20 mg/kg quercetin 時，顯著降低環孢靈生可用率，因此器官移植患者併服富含此些黃酮類之中草藥或保健食品時，須小心監測血中濃度。
- 四、併服 20 mg/kg 之 5-hydroxyflavone 及 morin 時，顯著增加環孢靈生可用率，有中毒之風險，然而從藥品經濟學角度觀之，若開發為環孢靈之輔藥，以降低環孢靈臨床使用劑量及龐大藥費，對於器官移植患者未嘗不是一大福音。