

靜脈注射及口服大黃萃取液後大黃成分大黃素、大黃酸、大黃酚於家兔之藥物動力學研究

中國醫藥大學 中國藥學研究所 藥局學組

賴勇吉

第一章 緒言

近年來傳統中藥愈來愈受到人們的重視，認為中藥具較小的毒性。加以利用化學合成的方法來尋求新藥物的進展有限，現有的西藥對一些疑難病症效果不彰，使現代生物科技轉向天然物發展。隨著對中藥的需求日益增長，相關研究如藥物動力學(Pharmacokinetics)、毒理學研究、品質的控制及開發出控制品質的定量分析方法之需求愈來愈迫切。

藥物動力學為應用動力學的原理及數學的處理方法，描述藥物經由各種給藥方法進入生物體內之吸收、分布、代謝及排除等過程的動態變化規律，即研究給與藥物後在生物體內存在的位置、數量和時間的關係，且提出解釋這些數據所需的數學關係式之科學。藥物動力學不僅是對臨床研究階段重要，對新藥的所有研究階段均佔有不可取代的地位。而中藥藥物動力學則是以中藥為研究對象，參考西藥的研究方法對主要的有效成分進行研究，觀察有效成分於生物體內的藥物動力學過程。

中藥藥物動力學與中藥藥理學、中藥的化學、中藥製劑學等有密不

可分的關係，故中藥藥物動力學對中藥走向現代化及推廣具有極為重要的意義。

大黃為蓼科植物掌葉大黃、藥用大黃或唐古特大黃的根莖。主產於四川，別名將軍、錦紋、川軍。性寒、味苦。具有攻積導滯⁽¹⁾、瀉火涼血⁽²⁾、活血祛瘀⁽³⁾、利膽退黃等功效⁽⁴⁾。該品的根莖中，有多種生物活性成分，其無機成分中至少存在25種元素；有機成分中，含有大黃酸、大黃素、蘆薈大黃素、大黃素甲醚和大黃酚等⁽⁵⁻¹²⁾。其藥理作用具瀉下⁽¹³⁻¹⁹⁾、止血⁽²⁰⁻²⁷⁾、抗腫瘤⁽²⁸⁻³²⁾、利尿⁽³³⁻³⁸⁾、保肝利膽⁽³⁹⁻⁴⁸⁾、降低膽固醇⁽⁴⁹⁻⁵²⁾、免疫抑制⁽⁵³⁻⁵⁶⁾、抗菌⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾等。臨床亦運用於胃腸實熱所致急、慢性或習慣性便秘、實火上炎所致吐血、衄血以及目赤腫痛、口舌生瘡、產後腹痛、血瘀經閉以及跌打損傷等證症⁽⁶²⁻⁶⁴⁾。本研究是以大黃萃取液在家兔體內進行靜脈及口服給藥後的藥物動力學研究。觀察大黃之三種成分大黃素(Emodin)、大黃酸(Rhein)及大黃酚(Chrysophanol)在家兔體內的動態及吸收等評估。

第二章 總論

第一節 大黃藥材的簡介

大黃為植物蓼科掌葉大黃 *Rheum palmatum* LINN.的根和根莖。主要產於四川、甘肅、青海、西藏、寧夏、陝西、湖北、雲南、貴州等地。於冬初選3年以上的植株，挖取地下部分，除去粗皮，切片，曬乾或烘乾，生用；或酒製，蒸熟，炒黑用。

【生長習性】大黃性喜冷涼氣候，耐寒，忌高溫。野生於中國大陸西北及西南海拔2000公尺左右的高山區；家栽在1400公尺以上的地區。

【本草記載】大黃始著錄於神農本草經草部下品，其後歷代諸家本草如名醫別錄、神農本草經集注、新修本草、本草拾遺、嘉祐補注神農本草、圖經、藥性論、日華子本草、圖經本草、本草衍義、本草綱目、神農本草經會通，本草備要等均有收載⁽⁶⁵⁾。

【藥名考訂】大黃(神農本草經)：似指根莖大而黃色者品質為良。將軍(名醫別錄)：陶隱居云：「將軍之號當取其駿快矣。」李杲曰：「推陳致新，如戡定禍亂，以致太平，所以有將軍之號」，以上均指瀉下之藥效駿快之意。黃良(名醫別錄)：根莖黃者良，似指品質。火參(吳普本草)：治實熱(火)性疾患之藥效最佳如參之高貴。膚如(吳普本草)：似有護膚如意之意，似指皮膚病良藥⁽⁶⁹⁾。

【化學成分】主要為苷及苷元類，苷的瀉下作用常強於其相應苷元。苷元主要是蒽醌衍生物，包括大黃酚(Chrysophanol)、大黃素(Emodin)、蘆薈大黃素(Aloe-Emodin)、大黃酸(Rhein)和大黃素甲醚(Physcion Parietin、Rheochrysidin)。此5種苷元存在於大黃根的形成層附近及射線中，一小部分呈游離狀態，存在於嫩根的木質部分，大部分與葡萄糖結合成苷，貯存於根的較老部分。大黃的致瀉效力與其中的結合性大黃酸含量成正比，游離的蒽醌類成分無致瀉作用^(5-12,64)。

成份分類如下：(一) Anthraquinone (游離型 Anthraquinone、結合型 Anthraquinone) (二) Dianthraquinone (游離型 Dianthraquinone、結合型 Dianthraquinone) (三) Phenylbutanone (四) Tannin (五) 無機物 (六) 其他有機物。

(一)Anthraquinone:

- 1.游離型 Anthraquinone (ex. Aloe-Emodin, Chrysaron, Chrysophanol, Emodin, Isoemodin, Laccaic acid D, Physion, Rhein)
- 2.結合型 Anthraquinone (ex. Rhein-8-O- β -D-glucoside, Physcion monoglucoside, Aloe-Emodin monoglucoside, Emodin monoglucoside, Chrysophanol monoglucoside, Rheinioside A. B. C. D., Aloe-8- glucoside, Aloe-Emodin- ω -8- glucoside, Chrysophanol-8- glucoside, Physcion-8- glucoside, Physcion-8-O- β -D-gentiobioside)

(二)Dianthraquinone

- 1.游離型 Dianthraquinone (ex. Rheidin A. B. C., Palmidin A. B. C.)
- 2.結合型 Dianthraquinone (ex. Sennoside A. B. C. D. E.)

(三)Phenylbutanone (ex. Lindleyin, Isolindleyin)

- (四)Tannin (ex. (+)-Catechin, (-)-Epicatechin, Epicatechin, Gallic acid, 3-O-galloyl(-) epicatechin, 1,6-Digalloyl-2-cinnzmoyl-glucose, 2-Cinnamoglucose . Glucogallin, 1,2,6-Tri-O-galloyl-glucose, α '-O-Cinnamoyl glucogallin, 4-O-methyl gallic acid, 3-O-Galloyl procyanidin B-1, 3,3'-di-O-Galloyl cyaniding B-2, Rfhatannin I . II)

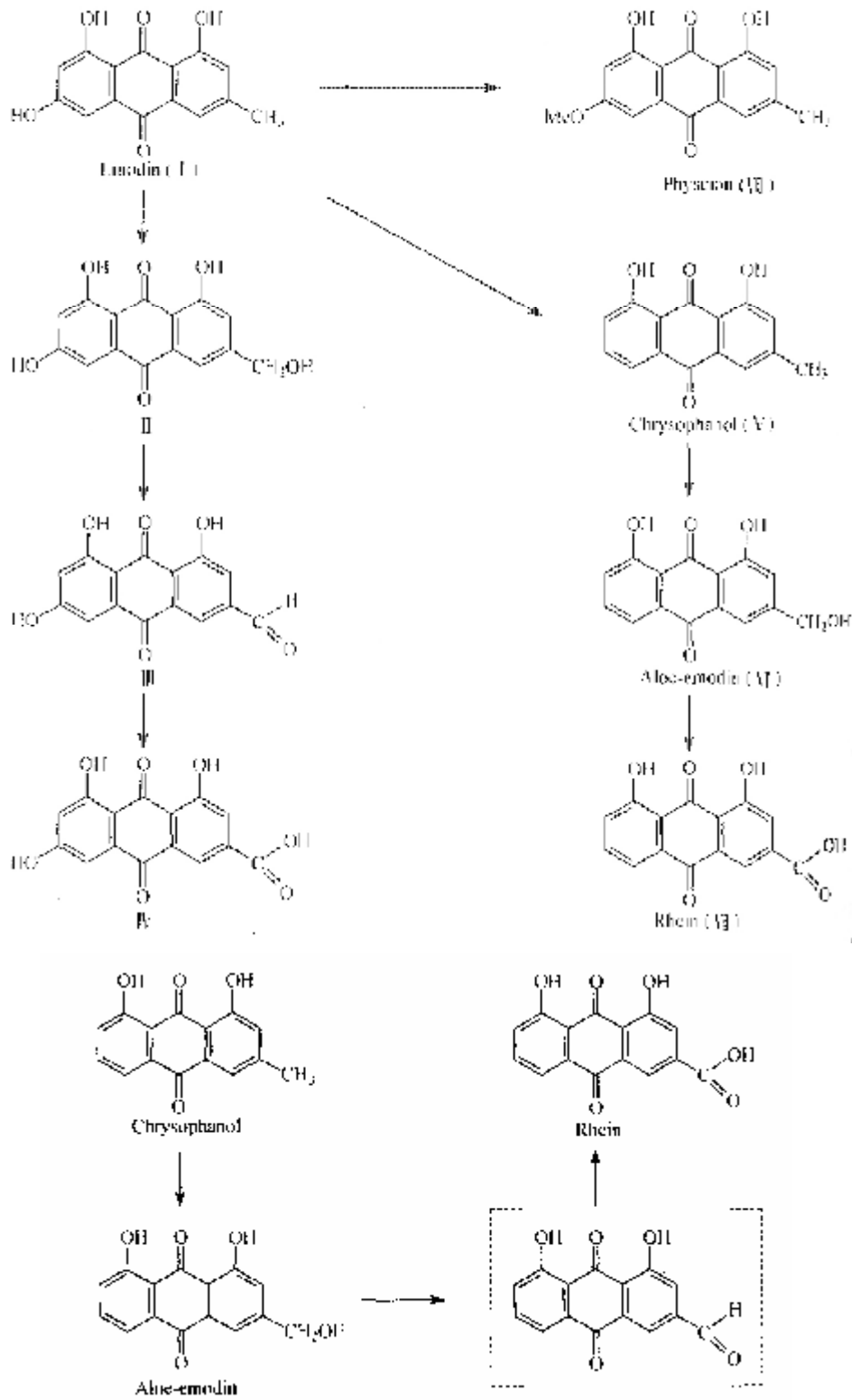
(五)無機物 (ex. 含總灰分 14.3~17.5% ，其中 SiO₂ 1.2~1.7%、Al₂O₃ 1.7~1.9%、K₂O 12.9~17.9%、Na₂O 6.4~9.9%、FeO₃3.8~77%、CaO 42.6~52%、Mg 1.7~1.9%、SO₄ 6.9~8.4%、P₂O₅4.8~5.7%、Cl 1.9~2.8%。)

(六)其他有機物(ex. 常量元素和微量元素: K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, Sr, Rb, Ni, Co, Pb, Al, La, Mg, Pt, Hg, Ge, Si, S...etc.)

【藥性】苦、寒。歸脾、胃、大腸、肝、膽經⁽³⁹⁻⁴⁸⁾。

【藥效】敗毒抗癌⁽²⁸⁻³²⁾、瀉熱導積⁽¹³⁻¹⁹⁾、消腫逐淤⁽³⁾。

【腸内菌轉化】



【藥理】

Table 1

抑制癌細胞 ⁽²⁸⁻³²⁾	大黃素和大黃酸對小鼠黑色素瘤、淋巴肉瘤、乳腺癌及艾氏腹水癌均有明顯的抑制作用。
導致排便 ^(1,13-19)	蒽醌苷能刺激大腸導致排便，另含鞣質具收斂作用，故在產生瀉下作用後可出現續發生便秘。
使血壓下降 ⁽⁶⁶⁾	浸劑、酞劑給麻醉兔靜脈注射，可使血壓下降；酞劑並可使離體兔耳血管擴張。
止血 ⁽²⁰⁻²⁷⁾	大黃酚給小鼠口服或皮下注射，可縮短血液凝固時間。
降低膽固醇 ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾	浸液口服有降低血清高膽固醇的作用。
促進膽汁分泌 (39-48)	口服大黃蒽醌類，可促進膽汁分泌，有利膽、排石作用。
增強消化 ⁽⁶⁷⁾	促進胰消化液的分泌。
利尿 ⁽³³⁻³⁸⁾	大黃酸、大黃素均有利尿作用，大黃酸作用較強。
抗菌 ⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾	大黃的抑菌成分已發表於文獻中的有蘆薈大黃素、大黃酸、大黃素、大黃酚及大黃素甲醚。其中以大黃酸、大黃素、蘆薈大黃素作用最好。在培養基中對金黃色葡萄球菌、核酸及蛋白質的合成具有明顯的抑制作用；對肺炎雙球菌、鏈球菌、白喉桿菌、枯草桿菌、炭疽桿菌、痢疾桿菌、傷寒桿菌、綠膿桿菌、霍亂弧菌及多種常見的致病性真菌均有較強的抗菌作用。

大黃素的生理活性決定它不僅可用於醫療，也可用於保健和日用化工品中，如有人把它用於護髮⁽⁶⁸⁾和護膚品⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾中。

【貯藏法】本品應置於密蓋阻光容器內貯之。

【用途分類】瀉藥。

【劑量】常用劑量 0.2~1 g。⁽⁷¹⁾

第二節 大黃的藥理研究

1. 大黃瀉下作用機制

趙燕玲等人⁽⁷²⁾為探討大黃瀉下作用與腸道5-HT及其受體的關係,將成年SD(Sprague-Dawley, SD品系)大鼠20隻分為灌服大黃組(A組10隻,每天灌服2次水煎劑,每次3 mL,連續9天)和對照組(B組10隻,每天灌服2次蒸餾水,每次3 mL,連續9天)。採用免疫組化和醫學圖像分析系統相結合的方法,測定各組大鼠十二指腸5-HT細胞的數目、面積、平均灰度、細胞內5-HT含量及5-HT受體的含量。結果發現A組大鼠十二指腸5-HT細胞的數目為 108.80 ± 5.26 、面積為 $30.18 \pm 21.8 \mu m^2$ 、5-HT含量為 $0.3409 \pm 0.0308 AU$ 、5-HT受體含量為 $0.3188 \pm 0.0312 AU$ 均高於B組($P < 0.01$),平均灰度為 123.38 ± 3.94 較B組降低($P < 0.01$)。結果證明大黃的瀉下作用可能與腸道5-HT及其受體含量的增高有密切關係。

魏鳳玲等人⁽⁷³⁾採用炭末法和記錄小鼠用藥後的瀉下次數,研究大黃中結合蔥醌對小鼠的促進腸蠕動和致瀉作用,探討其治療參考劑量和量-效、時-效關係,並測定主要藥動學參數。結果表明,結合蔥醌有明顯的促進腸蠕動和致瀉作用,促進腸蠕動半效劑量為18.22-25.79mg/kg,致瀉作用

的治療參考劑量為 150.48-224.45mg/kg,在一定劑量範圍內量-效、時-效呈直線性相關,體內半衰期為 5.10 小時。

周才一⁽⁷⁴⁾等人應用 Gordon-Chadwick(1979)體內環封法研究了大黃懸浮液對動物腸道內水份和電解質的移行速度。給予小鼠含炭末之大黃懸浮液 0.5 g/kg,於 30 min 後解剖,測量每隻動物消化道中炭末所推進的距離。20 隻小鼠經大黃懸浮液給藥後,腸道內容物增均推進率為 83.2 ±6.1%,對照動物 20 隻,其平均推進率為 67.1±12.2%,兩者有十分明顯區別(P<0.001)。表明大黃能明顯加強小鼠消化道的推進性運動。對腸道內容物排出時同的影響實驗,採用大黃懸浮液 0.5 g/kg 給藥後,22 隻小鼠腸道內容物增均排出時間為 139±61 min,而對照組 5 小時還未見排出,兩組有十分顯著差別(P<0.001)。同時親察到,給藥動物均有水樣糞便。表明大黃能促進胃腸道的推進速度,產生明顯的瀉下效應。對腸道水份和電解質(Na⁺、K⁺)移動速度的影響表明,在盲腸中灌以 2%大黃懸浮液的大鼠,其水份和 Na⁺的淨分泌增均值分別為-21.7±12.9 μL/(min·g)和 -7.9±0.8 μg 當量/(min·g);與對照組的 3.6±1.9 μL/(min·g)和 3.3±0.8 μg 當量/(min·g)比較。P<0.001。而鉀離子的淨吸收增均值兩組比較無顯著性差異。表明大黃懸浮液對腸道內水份和鈉離子的吸收,即促進水份和鈉離子向腸道內迅速移進。實驗結果初步證實,大黃的瀉下作用與大

腸內水份和鈉離子分泌直接有關;大黃懸浮液能明顯增強水份和 Na^+ 向腸道內移行的速度,由此可見,大黃瀉下作用是由腸道粘膜向腸管內分泌水份所致。

2.大黃的不同製備法對瀉下作用的影響

武新安等人⁽⁷⁵⁾從藥劑學的角度出發闡明大黃作為瀉下劑大腸靶向給藥(targeting drug system.TDS or Targeted Drug Delivery System.TDDS)的觀點。方法根據近 60 年國內外藥理學、藥劑學及臨床實驗研究,論述了結合蒽醌、特別是游離蒽醌對大腸蠕動和轉運時間的影響和它們的吸收特點,以及大黃提取、濃縮、乾燥過程中成分的損失情況。結果及結論指出大黃提取物中的游離蒽醌應視為有效瀉下成分;不僅應注意大黃提取、濃縮、乾燥過程中游離蒽醌的損失,更應注意游離蒽醌在上消化道轉運過程中的損失;大腸靶向給藥可阻止游離蒽醌在上消化道的吸收,將有利於提高療效和降低用量。

3.膽汁分泌促進作用

高博等人⁽⁷⁶⁾給大鼠十二指腸灌注苦黃口服製劑 4.5, 9.0 g/kg 後,肝臟分泌膽汁和膽紅素量均較給藥前明顯增加($P<0.05$, $P<0.01$),持續時間約

為 1-2 小時。結果表示苦黃口服製劑(苦參、大黃、茵陳、柴胡、大青葉等)有一定的利膽及促進單位時間內肝膽紅素排出的作用。

孫霞等人⁽⁷⁷⁾研究大黃主要成分之一“大黃鞣質”在大黃減體重生理機制中的作用。方法為口服去鞣質大黃水浸煎劑和腹腔、靜脈給予沒食子酸(Gallic acid)，觀察對大鼠體重、攝食量、胃排空速度以及胰酶、肝膽汁分泌量的影響。結果顯示去鞣質大黃可使肝膽汁分泌量增加($P < 0.05$)，但對大鼠胰酶分泌量沒有作用(與對照組相比 $P > 0.05$)。Gallic acid 以腹腔及靜脈給藥均引起大鼠胰酶分泌量降低(與對照組相比 $P < 0.01$)，但肝膽汁分泌量與對照組相比沒有變化($P > 0.05$)。結論為減體重作用與胃的排空抑制、胰酶分泌減少和肝膽汁分泌增加同時相關。

4.利尿作用

鄭豐等人⁽⁷⁸⁾在體內和體外實驗中系統地觀察了中藥大黃對大鼠近端腎小管和髓祥升支粗段小管(遠曲小管) Na^+ -K-ATP酶均具有顯著抑制作用，尤其是對髓祥升支粗段作用更為明顯。大黃的作用隨劑量增大而增強，50 mg/L大黃對髓祥升支粗段 Na^+ -K⁺-ATP酶活性的抑制率達42.9 %體內應用大黃後，出現利鈉及利尿效應。

5.降低血中膽固醇的作用

邵淑麗等人⁽⁷⁹⁾觀察大黃減肥湯對肥胖伴高脂血症男性患者的治療作用。結果大黃減肥湯（含大黃、姜黃、柴胡、生薑、大棗、枸杞子）有效降低肥胖伴高脂血症男性患者的體重、肥胖度、體重指數、血清總膽固醇和三酸甘油酯水平，與實驗前相比差異顯著($P<0.05$ ， $P<0.01$)，表明大黃減肥湯可促進脂肪動員和利用，調節脂代謝。

6.降血清尿素氮作用

唐蕙蘭等人⁽⁸⁰⁾觀察炮制大黃制劑對慢性腎功能衰竭大鼠治療作用。方法為以 WISTAR 大鼠隨機分為三組。對照組、模型組(model bank)、炮制大黃組(醋製後，經乙醇提取)治療大、中、小劑量 3 組。灌胃。觀察血尿素氮、肌酐、尿酸變化。結果表示血清尿素氮、肌酐、尿酸有明顯下降，說明該製劑可明提高內生肌酐清除率。

7.抗菌作用

黃曉敏等人⁽⁸¹⁾檢測大黃體外抗菌活性。方法採用無芽胞厭氧菌藥敏實驗的肉湯微量稀釋法。結果為大黃對脆弱類桿菌、多形擬桿菌的抗菌活性最強，MIC(最小抑菌濃度)值為 0.3125-2.5mg/ml，MBC(最小殺菌濃度)值為 1.25-10mg/ml。對產黑素普雷沃氏菌的抗菌活性較強，MIC 值為

0.625-5mg/ml，MBC 值為 5-10 mg/ml，對其他的無芽胞厭氧菌也具有一定的抗菌活性。

第三節 大黃的毒理研究

唐小江等人⁽⁸²⁾以山大黃粉劑對小鼠經口服給予結果LD₅₀大於5000 mg/kg，水煎劑對小鼠經口服給予結果LD₅₀大於10000 mg/kg，對大鼠經口服給予結果LD₅₀大於6000 mg/kg 體重。給藥後5~8 h出現輕度腹瀉症狀，持續1天。山大黃多糖(Rheum Rhaponticum Polysaccharide, RRP)對小鼠經口服LD₅₀ 大於5000 mg/kg；小鼠微核子試驗、精子畸形試驗、染色體畸變試驗均未見致突變性,也無生殖細胞誘變性,因此,RRP是比較安全的。山大黃多糖具有一定的抗突變作用,對環磷醯胺致小鼠體細胞微核、精子畸形和染色體畸變均有抑製作用,抑制率分別為49.5 %、28.4 %、32.1 %。

赫梅生等人⁽⁸³⁾應用動物急性死亡率法估測了大黃的藥物動力學，大黃按中藥傳統煎劑，減壓濃縮至所需濃度，小鼠腹腔注射給藥，測得LD₅₀(ip)為 16.3±1.2 g·kg⁻¹，LD₅₀(po)為 178.7±46.4 g·kg⁻¹。於測定LD₅₀中發現死亡性別差異並不顯著，說明雌雄小鼠對大黃的毒性成分的敏感性相近。

梁資富等人應用毒理效應法研究了河套大黃(Rheum hotaoense Cheng et kao)的藥物動力學⁽⁸⁴⁾，小鼠灌胃大黃乾膏，測得口服LD₅₀為 8.04

$\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。用小鼠斷尾法測定止血時間， ED_{50} 為 $0.24\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ， ED_{85} 為 $0.74 \text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

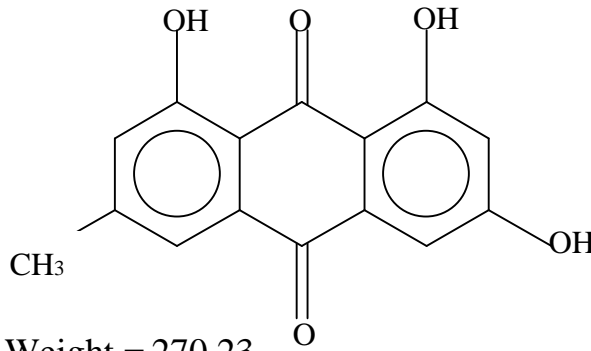
第四節 大黃成分的理化特性

1. 大黃素 Emodin 的理化特性

A. 化學名

1,3,8-trihydroxy-6-methylanthraquinone

B. 結構式



C. 分子式及分子量

$C_{15}H_{10}O_5$ Molecular Weight = 270.23

D. 物理、化學性質

橙黃色或土黃色結晶或粉末。(乙醇或 12 mm 下減壓昇華)，熔點 256 ~ 257°C。最大吸收波長為 222、252、265、289 及 437 nm。本品溶於乙醇，略溶於乙醚，氯仿，不溶於水，溶於苛性鹼水溶液，碳酸鈉水溶液或氫溶液中顯櫻紅色⁽⁸⁵⁾。

E. 藥理作用

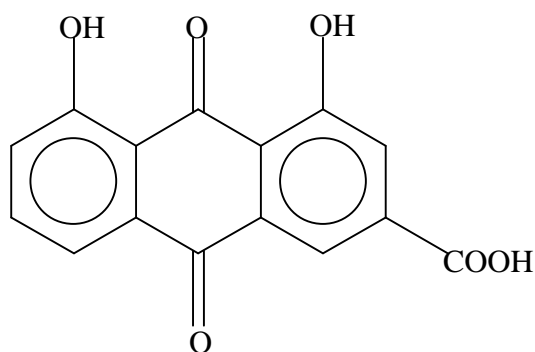
具抗腫瘤活性、抗微生物生長作用、免疫抑制作用、解痙、止咳作用、利尿作用及瀉下作用，小劑量時對離體蟾蜍心臟有興奮作用，大劑量時則為抑制作用。抑制 5-脂氧酶(5-Lipoxygenase)，抑制人型多核白細胞 LTB_4 和全血中 LTB_4 的合成⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾。

2. 大黃酸 Rhein 的理化特性

A. 化學名

1,8-dihydroxyanthraquinone-3-carboxylic acid

B. 結構式



C. 分子式及分子量

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_6$ Molecular Weight = 284.21

D. 物理、化學性質

昇華呈黃色粉末，熔點 $321\sim 322^\circ\text{C}$ 。吸收波長為 229、258 及 435 nm。

幾乎不溶於水，可溶於鹼、吡啶；微溶於乙醇、苯、氯仿、乙醚及石油

醚。外型為紅色的鉀鹽或粉紅色的鈉鹽，和Ca(OH)₂及Ba(OH)₂也可形成紅色的鹽類⁽⁸⁵⁾。

E. 藥理作用

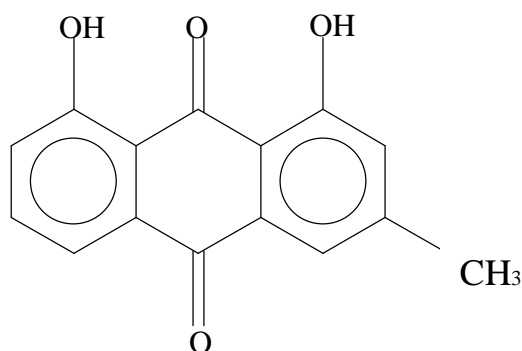
導瀉利尿作用、抗菌、抑菌作用、抗癌作用^(86,89)。

3. 大黃酚 Chrysophanol 的理化特性

A. 化學名

1,8-dihydroxy-3-methylanthraquinone

B. 結構式



C. 分子式及分子量

C₁₅H₁₀O₄ Molecular Weight =254.23

D. 物理、化學性質

於乙醇或苯中形成六角形或單斜晶體，熔點為196°C。最高吸收波長為226、256、278、288及436 nm。幾乎不溶於水，微溶於沸騰的乙醇，可溶於苯、氯仿、乙醚、冰醋酸、丙酮、氫化鹼(alkali hydrides)溶液，及熱的碳酸鹼(alkali carbonates)溶液；極微溶於石油醚⁽⁸⁵⁾。

E. 藥理作用

具抗菌活性；縮短血液凝固時間、興奮神經、麻痺肌肉；並具止咳、利尿和抗癌作用^(87,89)。

第五節 中藥指紋圖譜

1. 中藥指紋圖譜的定義和特性

中藥指紋圖譜係指中藥原料藥材、飲片、半成品、成品等經適當處理後，採用一定的分析方法，得到能夠標示其特性的共有峰之圖譜。中藥指紋圖譜是一種綜合的、可量化的化學(不包括生物學)鑑定手段。藉以鑑別真偽、評價原料藥材、半成品和成品品質均一性和穩定性。其基本特性是整體性和模糊性。它不同於常規意義的指紋分析含義，並不具有個體特異性，而更多強調的是作為主要以植物來源中藥的共有特徵性。

從巨集觀和整體性能看，中藥指紋圖譜可準確、量化地對中藥進行真偽鑑別和品質評價。從微觀和細節上看，由於藥材有產地、採集時間和加工方法等因素的限制，很難給出一個對所有中藥都適用的共有峰和非共有峰的比例，更不能如西藥來要求一一對應，所以中藥指紋圖譜又是模糊的。

2. 中藥指紋圖譜的分類

化學指紋圖譜按所採用的實驗方法為：(1) 色譜法，其中最引人注目的當屬裂解氣相色譜和三維高效液相色譜。另外，高效毛細管電泳技術、以超臨界流體萃取為前處理的氣相色譜-質譜聯用技術，也大大豐富了中藥指紋圖譜構建的內涵。

(2) 光譜法，包括紫外光譜和紅外光譜。但其鑑別專屬性差，分辨率低，需借助計

算機模式識別技術或模糊數學方法進行處理。(3) X 射線繞射法。(4) DNA (去氧核糖核酸) 指紋圖譜⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾ 分子生物學技術，特別是隨機擴增多態 DNA (RAPD) 標記，可以在特異 DNA 序列尚不清楚的情況下，檢測 DNA 的多態性，這是構建中藥指紋圖譜的新技術，具有極好的應用前景⁽⁹²⁾。

3. 中藥指紋圖譜的獲得

樣品採集：固定品種、藥用部位、產地、採收期和加工方法的 10 批以上藥材，以及足夠數量的及處方組成和用量固定、生產工藝穩定的中間體或成品。

方法研究：光譜和色譜學方法。

標準圖譜(共有圖譜模式)確定：用相似性軟體計算得到。

資訊獲取和處理：用電腦儀器的強大功能對未知樣品進行相似性評價。

相關性的考察：對中間體和成品之間成分相關性進行比較要求嚴格，主要有光(波)譜、色譜技術。

應選用儀器設備易得，且便於操作的方法。

光譜(UV、IR)和波譜(NMR、MS)指紋圖譜由於靈敏度和選擇性的限制，所以不能表達中藥這樣混合體系中各種不同化學成分濃度分佈的整體狀況。

色譜指紋圖譜為首選方法，如 TLCS(薄層色譜掃描法)⁽⁹³⁾、GC(氣相層析儀法)⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾、HPLC(高效液相層析法)⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾和 HPCE(高效液相毛細管電泳法)。

基本要求：色譜指紋圖譜必須有良好的專屬性、重現性和可行性。

而採用中藥指紋圖譜的方式，則能有效表明中藥的品質，相當於為中藥製品貼上了“化學條碼”。使中藥有了自己獨有的品質控制標準。

建立指紋圖譜時，首先要選定具有代表性的樣品，粗加工後採用適當的溶劑把其中的有效成份提取出來，然後再把提純後的中藥樣品放入分析儀器的檢測器中，經過一到兩個小時的分析，電腦就可以根據樣品中所含的不同的化合物繪製出峰值各異的圖譜來。這個圖譜就是該種藥材標準的指紋圖譜。

在檢驗成品中藥材或中成藥的品質時，可以將被檢驗的藥品放入分析儀器的檢測器中，觀察它所顯示的圖譜同這一種藥材的標準指紋圖譜有無大的區別，從而判斷藥品的品質。

中藥指紋圖譜的建立為中藥品質控制提供了管制標準。

第六節 大黃成分之 HPLC 定量法文獻整理

中藥材及其製劑中所含的大黃酸、大黃素及大黃酚定量方法，有用薄層層析法(Thin Layer Chromatography)及分光光度法，和近年的高效液相層析法(High Performance Liquid Chromatography)，其中高效液相層析法，因所需檢品少，準確性高，是目前測定藥品含量常用的方法。

為了進行大黃酸、大黃素及大黃酚在家兔體內藥物動力學以及生體可用率研究，本研究將探討一種靈敏度高且具專一可行性，適合大黃酸(Table 2)、大黃素(Table 3)及大黃酚(Table 4)在血漿檢品中濃度之 HPLC 方法。曾經有人發表過整理如下：

Table 2 Rhein 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相(v/v)	檢測波長 (nm)	流速 (mL/min)
羅文毓等 ⁽⁹⁹⁾	Nucleosil ODS(5 μ m)	含 0.1% 高氯酸的 80% 甲醇溶液	254	0.5
趙陸華等 ⁽¹⁰⁰⁾	PERKIN ELMER HS5HC ODS(50 mm x 3.9 mm)	甲醇-水 (75:25)	254	0.8
王玉珏等 ⁽¹⁰¹⁾	YMC-PachA-312 ODS(150 mm x 3.9 mm)	甲醇-水-冰乙酸 (90:25:5)	254	1.2
陳玉祥等 ⁽¹⁰²⁾	Zorbox ODS (4.6 mm x 250 mm)	甲醇-水 (80:20)	254	1.0
袁海龍等 ⁽¹⁰³⁾	C8	甲醇-0.2% 磷酸 (80:20)	437	
范國榮等 ⁽¹⁰⁴⁾	YWG-ODS10 μ m (200 mm x 4.0 mm ID)	甲醇-水-高氯酸 (75:25:0.1 v/v)	254	1.0
封士蘭等 ⁽¹⁰⁵⁾	Kromasal ODS	甲醇-0.1% 磷酸 (265:35)	254	1.1

Table 3 Emodin 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相(v/v)	檢測波長 (nm)	流速 (mL/min)
羅文毓等 ⁽⁹⁹⁾	Nucleosil ODS(5 μm)	含 0.1% 高氯酸的 80% 甲醇溶液	254	0.5
趙陸華等 ⁽¹⁰⁰⁾	PERKIN ELMER HS-5HC ODS (50 mm x 3.9 mm)	甲醇—水(75:25)	254	0.8
陳玉祥等 ⁽¹⁰²⁾	Zorbox ODS (4.6 mm x 250 mm)	甲醇—水(80:20)	254	1.0
王藍霞等 ⁽¹⁰⁶⁾	C18	甲醇—0.1% 高氯酸 (9:1)	254	1.0
梁建文 ⁽¹⁰⁷⁾	Merck 589830 LiChrospHer 100 RP-18 (250 mm x 4 mm)	乙腈—2% 乙酸 (73:27)	280	0.9
袁海龍等 ⁽¹⁰³⁾	C8	甲醇—0.2% 磷酸 (80:20)	437	1.0
周蘭等 ⁽¹⁰⁸⁾	Shim-pack CLC-ODS (NO.61514957B)	甲醇—0.4% 磷酸 (85:15)	483	1.0
蔡曉霞等 ⁽¹⁰⁹⁾	Shimadze CLC ODS (150 mm x 4.6 mm)	甲醇—水—磷酸 (80:20:0.5)	286	1.0
封士蘭等 ⁽¹⁰⁵⁾	Kromasal ODS	甲醇—0.1% 磷酸 (265:35)	254	1.1
姚仲青 ⁽¹¹⁰⁾	C18	乙醇—0.1% 磷酸 (90:10)	254	0.6

Table 4 Chrysophanol 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相	檢測波長 (nm)	流速 (mL/min)
羅文毓等 (99)	Nucleosil ODS (5 μm)	含 0.1% 高氯酸的 80% 甲醇溶液	254	0.5
趙陸華等 (100)	PERKIN ELMER HS-5HCOXS (50 mm x 3.9 mm)	甲醇—水 (75:25)	254	0.8
陳玉祥等 (102)	Zorbox ODS (4.6 mm x 250 mm)	甲醇—水 (80:20)	254	1.0
王藍霞等 (106)	C18	甲醇—0.1% 高氯酸 (9:1)	254	1.0
周寶寬等 (111)	C18-ODS	含 0.1% 高氯酸的 80% 甲醇溶液—水 (80:20)	254	1.0
姚仲青等 (110)	C18	乙醇—0.1% 磷酸 (90:10)	254	0.6

第七節 大黃成分之藥物動力學相關研究

過去大黃成分之藥物動力學研究多數採個別成分的給藥來探討，今分別條述如下：

1. 大黃素的藥物動力學研究：

依梁建文等人⁽¹⁰⁷⁾實驗，經靜脈注射及口服方法給予家兔大黃素(10 mg/kg)，其靜脈注射之血中濃度表現呈現二室模式，AUC為518 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，Cl為72.3 mL/min， $t_{1/2}$ 為155 min。口服給藥後之血中濃度顯示吸收極差。龐志功等人⁽¹¹²⁾發現，以1 g/kg大黃原藥的劑量，經水煎劑給家兔灌胃，於體內呈現二室模式，AUC為26.40 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ，Cl為0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ， $t_{1/2}$ 為47.62 hr。另據賴錦益等人⁽¹¹³⁾研究，經靜脈注射及口服方法給予家兔大黃素(5 mg/kg)，其靜脈注射之血中濃度呈現二室模式， $t_{1/2}$ 為57 min。

2. 大黃酚的藥物動力學研究：

龐志功等人⁽¹¹²⁾發現，以1 g/kg大黃原藥的劑量，經水煎劑給家兔灌胃，於體內呈現二室模式，AUC為8.89 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ，Cl為0.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ， $t_{1/2}$ 為21.26 hr。

3.大黃酸的藥物動力學研究:

據Je-Hyun Lee, Jong等人⁽¹¹⁴⁾實驗，依口服方法給予健康的受試者大黃抽出液(100 mg/kg)，AUC為9746.68 ng·h/mL，Cl為12.02 mL/h kg， $t_{1/2}$ 為3.38 hr。譚力⁽¹¹⁵⁾等人發現，依口服方法給予健康的受試者大黃酸(100 mg/kg)，AUC為93.40 μ g·h/mL，Cl為1.31 L/hr， $t_{1/2}$ 為3.81 hr。

安睿等人⁽¹¹⁶⁾以大黃水煎液(用濃鹽酸調 pH 至 1，於 80°C 水解 6 hr 後調 pH 至 4~5，靜置過夜，待沉澱完全析出，離心，除去上清液，得大黃樣品，以適量 CMC-Na (Na-Carboxymethylcellulose)溶液配製成懸浮液)於家兔以口服方式給藥，結果表明大黃素為三室模式，大黃酚及大黃酸為二室模式。大黃素及大黃酸的消除半衰期較長，清除率低，大黃酸高峰濃度大，大黃素達 T_{max} 快，藥效較大黃酚久。若以大黃酸標準品給藥則呈現二室模式，且分佈體積及清除率也較大黃水煎液高出許多， T_{max} 及 C_{max} 也差異甚大。

第八節 研究動機與目的

1. 研究動機

對中藥研究藥物動力學的基本任務，一是效法西藥藥物動力學的原理及方法，以現代科學知識，建構適合於中藥藥物動力學研究的理論和技術體系。二是利用現有的藥物動力學原理及方法，於實驗中研究中藥有效成分、有效部位、中藥單方、複方及其藥物動力學參數。三是應用參數，設計理想的中藥製劑與合理的給藥方案。

過去研究中藥藥物動力學的方法有：(1)血中藥物濃度法；(2)生物效應法(藥理效應法、藥物累積法、效量半衰期法等)。而其中以血中藥物濃度法最直接。對於有效成分明確且能用現有定量分析方法測定的中藥，可採用體內藥物濃度法對該中藥進行藥物動力學研究，即給藥後在不同時間測得血液(或尿液、淚液、唾液等生物樣本)中的藥物濃度，得到一組體液藥物濃度-時間數據，然後建立藥物動力學模型，計算藥物動力學參數，從而闡明該中藥在體內的動態變化規律。

過去對中藥研究藥物動力學大部分只針對其單一成分，例如：黃芩苷⁽¹¹⁷⁻¹¹⁸⁾、葛根素⁽¹¹⁹⁻¹²⁰⁾等，但是單味中藥材中的成分眾多而非只有單一成分，各個成分間的交互作用也會彼此影響之間的吸收、分布、代謝、排

泄、生體可用率等，故以一個中藥多種成分的探討較可以了解中藥的藥物動力學行為。

2.研究目的

A.建立大黃萃取液指標成分大黃素、大黃酸及大黃酚在血漿檢品中定量之高效液相層析方法

尋找一種靈敏度高、準確性好且具專一性之大黃酚、大黃酸和大黃素血漿檢品分析方法，家兔體內之藥動學及生體可用率研究。

B.大黃萃取液之藥物動力學研究

探討大黃萃取液在家兔經由耳靜脈靜脈注射後，分析指標成分大黃酚、大黃酸和大黃素在家兔體內的藥物動力學特性，經定量而得知血中濃度經時變化數據，進行藥物動力學相關模式之評估，以求得有關於藥物動力學參數，並探討給予大黃萃取液後各成分在家兔體內之藥物動態行為。

C.大黃萃取液之生體可用率研究

經由靜脈注射大黃萃取液及口服給予大黃萃取液後，分析而得到之藥物動力學參數來瞭解三個指標成分大黃酚、大黃酸和大黃素之生體可用率相關資訊，進一步觀察大黃萃取液口服給藥後的吸收情形，以供相關臨床應用及藥理學研究之參考。

第三章 實驗材料及研究方法

第一節 實驗材料

1. 藥材

本實驗所使用之大黃藥材係勝昌藥廠所提供之掌葉大黃 *Rheum palmatum* LINN. 之根莖

2. 藥品及試劑

大黃素(Emodin)	Sigma Chemical Co.
大黃酸(Rhein)	建宏層析企業股份有限公司
大黃酚(Chrysophanol)	建宏層析企業股份有限公司
1,8-二羥基蒽醌(1,8-dihydroxyanthraquinone)	Sigma Chemical Co.
肝素鈉(Heparin Sodium)	Novo Industrlal Co. 5000 IU/mL
磷酸(Phosphoric acid)	Merck Co.
甲醇(Methanol)	Merck Co.
乙腈(Acetonitrile)	Merck Co.
氫氧化鈉(Sodium hydroxide)	Merck Co..

藥用酒精(Ethanol) 煙酒公賣局

生理食鹽水 信東化學工業公司

氮氣 源吉氮氣

* 使用於高效液相層析儀之試劑均為HPLC級

3.儀器及材料

A. 高效液相層析儀之裝備

幫浦(Pump): Jasco Model PU-980

偵測器(Detector): Jasco Model UV-975 Intelligent UV/VIS

積分儀(Integrator): Scientific Information Service Corporation Integrator

自動取樣機(Auto Sampler): Jasco Model AS-851

印表機(Printer): Hewlett Packard LaserJet 1200 series

層析管(Column): Merck LiChrospher 100 RP-18e column
(125 mm x 4 mm) endcapped, (5 μm)

保護管柱(Pre-column): Merck Lichrospher 100 RP-18 endcapped, (5 μm)

B. 實驗室裝備

電子天平: Sartorius Type 1801

減壓抽氣機: Eyela, Aspirator A-2S, Tokyo, Rikak Co.

微量移液管(Micropipette):

Socorex Transferpette: 1-10 μ L
20-200 μ L
100-1000 μ L

試管振盪器: Maxi Mix II Thermolyne Type 37600 Mixer

高速離心機: Hettich Zentrigen D-7200 Tuttlingen ,
Germany (5000 rpm)

酸鹼測定儀(pH meter): Suntex Microprocessor pH meter Model-2200

純水製造裝置: RiOs, TK-5/ZROS6016Y, Millipore Co.
and Milli-Q, FM-120D/ZMQS600, Millipore Co.

超音波振盪器: BRANSON 5510, BRANSON ULTRASONIC Co.

吹氣濃縮裝置: Organomation Associates INC. Model No. 112.

過濾膜: Millipore Type HV, 0.45 μ m, Millipore Co.

C. 動物實驗所用器材

胃管(內徑1.5 mm): 季勗儀器公司

針筒過濾器0.22 μ m : PRO-X™ (Lida)

注射針及針筒 : Terumo Co. Tokyo, Japan

1 mL Syringe 25_G x 5/8" (0.5 mm x 16 mm)

2.5 mL Syringe 24_G x 1" (0.55 mm x 25 mm)
10 mL Syringe 22_G x 1.5" (0.70 mm x 38mm)

靜脈置留針及針塞 : Terumo Co. Tokyo, Janan

IV Catheter 22_G x 1"
Injection Plug, 0.2 mL

家兔固定器 : 信德儀器公司

張口器、棉花、3M膠帶、計時器

4. 溶液製備

(1) 大黃素(Emodin)、大黃酸(Rhein)及大黃酚(Chrysophanol)的標準溶液

精稱大黃素、大黃酸及大黃酚標準品各稱2.5, 1.25, 2 mg分別置入一個20 mL的容量瓶中, 添加甲醇至刻度, 即得濃度分別為125, 62.5, 100 $\mu\text{g/mL}$ 的大黃素、大黃酸及大黃酚的標準溶液。使用時再以甲醇稀釋成所需濃度之標準溶液。

(2) 內部標準溶液

精稱1,8-二羥基蒽醌(1,8-dihydroxyanthraquinone) 1 mg置於20 mL定容量瓶中, 先加入適量甲醇使之溶解, 再加入甲醇至刻度, 可得1,8-二羥基蒽醌濃度為50 $\mu\text{g/mL}$ 之內部標準溶液。

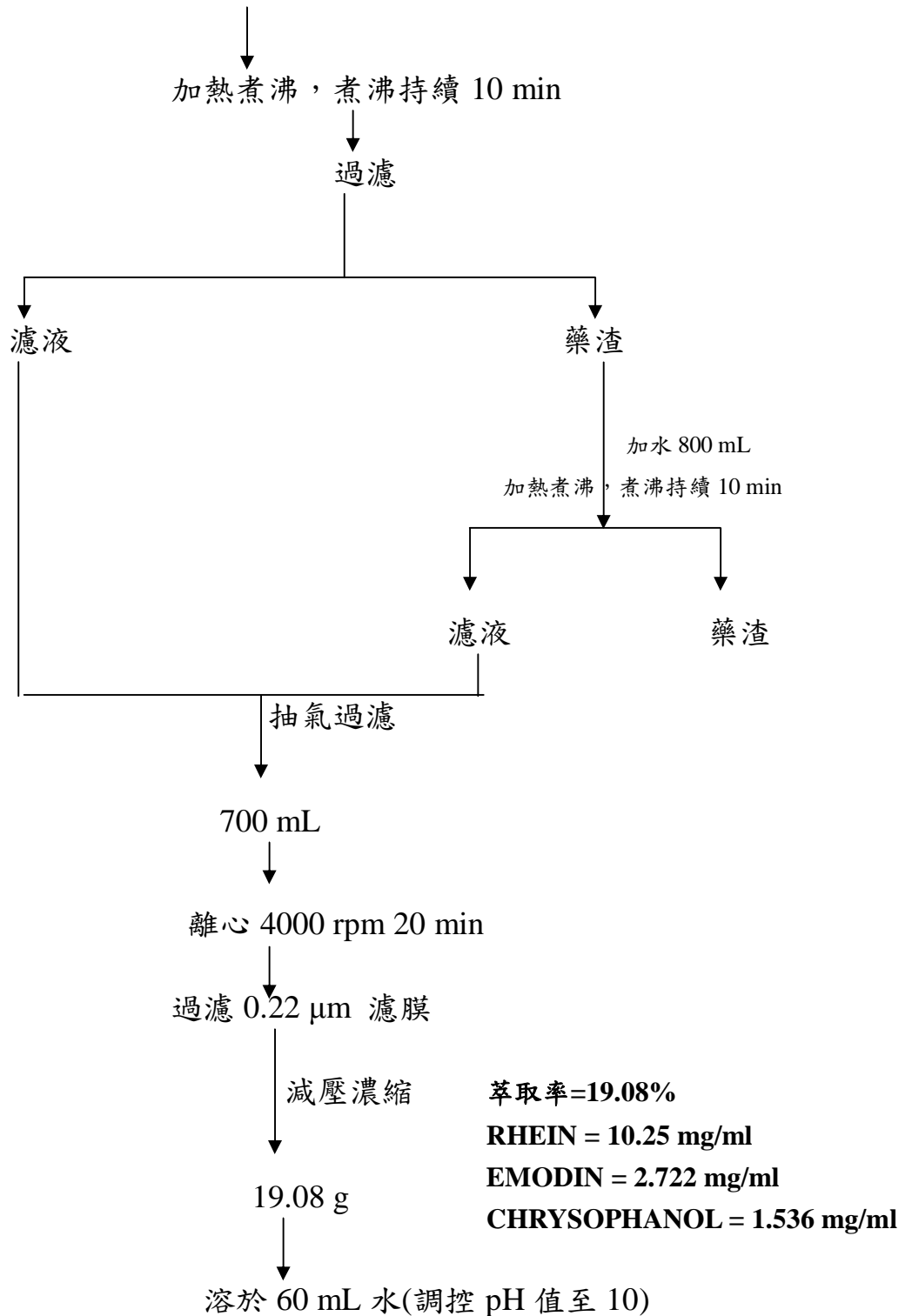
(3) 肝素鈉溶液

精取肝素鈉注射液(5,000 IU/mL) 2.5 mL加於500 mL生理食鹽水中，即得25 IU/mL抗凝血肝素鈉溶液。

(4) 大黃口服、靜脈注射溶液

精稱生大黃飲片100 g，加水800 mL，浸30 min，加熱煮沸10 min再以紗布過濾去渣。將過濾出之藥渣依前述步驟操作一次，合併濾液後抽氣過濾，約得700 mL濾液。將濾液以離心機於4000 rpm離心20 min，上清液以0.22 μ m濾膜過濾除菌，濾得之濾液以減壓濃縮至19.08 g，調控pH值至10，再加水定量至60 mL。

精稱100 g生大黃飲片，加水800 mL，浸30 min



第二節 實驗方法

1.指紋圖譜分析方法

(1)萃取方式

將大黃飲片以粉碎機打成粉末，並用20號篩篩過，精秤粉末1 g，置入25 mL的樣品瓶中，加入70% MeOH水溶液3 mL後，超音波震盪15分鐘，以離心機於1500 rpm離心5分鐘，取上層液，殘渣再加入的70% MeOH溶液8 mL超音波震盪15分鐘，重複共三次。將三次的上層液合併，以70% MeOH定容至25 mL作為檢測液。

(2)分析條件之初篩選

a.移動相的選擇：

由於中草藥萃取物所含成分相當多，因此開發中草藥的指紋圖譜之分析方法時，我們建議移動相以梯度方式來發展，比較有利。剛開始分析檢品時，以梯度變化，從高極性到低極性HPLC移動相，快速跑一遍(有機相(Acetonitrile)與磷酸水(0.1%)比例，從0%隨著時間遞升至90%，分析時間為60分鐘，變化速率為1.5 %/min)，得到初步指紋圖譜。初步指紋圖譜有助於觀察未知檢品其所含之化合物族群的極性分佈狀況。也許大部

分化合物族群分佈高極性區域，也有可能是廣泛的分佈在高、中、低極性中。了解所含化合物族群之極性分佈情形，並將分析方法最適化。此外，移動相的酸鹼度也會影響指紋圖譜的結果。

b. 檢測波長之選擇

用 Photodiode array UV 為檢測器，作全波長的掃描，然後再選定適合的波長，來做為同日及異日精密度之檢測波長。掃描波長：210、254、280、500 nm 等，其中以 254 nm 為本實驗之同日及異日精密度之檢測波長。

(2) 測定條件

以高效液相層析儀搭配 Photodiode array UV 檢測器或 UV 檢測器，做為化學指紋圖譜制定之儀器。配置緩衝溶液及移動相，使用 Inertsil ODS-2 column，化學指紋圖譜的波長。將上述檢測液，先以濾紙過濾，再經 0.45 μm 濾膜過濾，取濾液 20 μL 注入高效液相層析儀中，檢測其成分。

Table 5 指紋圖譜梯度沖提分析條件

時間 (min)	ACN (%)	0.1 % 磷酸鹽 溶液(%)
0	1	99
30	10	90
50	12	88
120	14	86
150	20	80
180	22	78
210	40	60
230	7	30
240	90	10
250	90	10

a. 化學指紋圖譜

將已確定基原品種之試品的檢測結果，制定相關參數。

b. 指紋圖譜雷達圖之製作

將大黃藥材五批，以HPLC檢測分析得其UV吸收層析峰圖譜，標記編號各層析峰時間，計算藥材各層析峰積分面積，並求得平均值及S.D.值。外圍圓座標為HPLC圖譜中各層析峰編號，相對於層析峰編號之積分面積為該座標軸數值，製成之大黃藥材指紋圖譜雷達圖。

2.大黃萃取液中成分及家兔血漿檢品中之 HPLC 定量方法

A.HPLC 分析條件

層析管(Column)

Merck LiChrospher 100 RP-18e column(250 mm x 4 mm) endcapped, (5 μ m)

保護管柱

(Pre-column) Merck Lichrospher 100 RP-18 endcapped, (5 μ m)

檢測波長 UV 254 nm

流速 1.0 mL/min

移動相 MeOH : 0.2%磷酸水 = 75 : 25 (用磷酸調 pH=2.8)

注入量 100 μ L

分析時間 35 min

內標 1,8-dihydroxyanthraquinone

B.血漿檢品之前處理:

精確量取血漿檢品 140 μ L 置入試管中，加入之內標準品

(1,8-dihydroxyanthraquinone) 20 μ L、及 Emodin、Chrysophanol、Rhein 之

標準液各 20 μ L 和乙腈 600 μ L，以試管震盪器振盪 20 秒充分混合使血漿

蛋白沉澱。以離心機於 3500 rpm 離心 20 分鐘。吸取上清液 600 μ L 置於

試管中，以氮氣噴吹至乾，以甲醇 200 μ L 溶解，接著以 HPLC 分析。

C. 檢量線之製作：

精確量取血漿檢品 140 μL 置入試管中，加入之內標準品 (1,8-dihydroxyanthraquinone) 20 μL 、及 Emodin、Chrysophanol、Rhein 之標準液各 20 μL 和乙腈 600 μL ，以試管震盪器振盪 20 秒充分混合使血漿蛋白自沉澱。以離心機於 3500 rpm 離心 20 分鐘。吸取上清液 600 μL 置於試管中，以氮氣噴吹至乾，以甲醇 200 μL 溶解，接著以 HPLC 分析。由圖譜所得之 Emodin、Chrysophanol、Rhein 與 1,8-dihydroxyanthraquinone 波峰之面積比與理論濃度作線性回歸以製作檢量線。

Table 6 大黃酚、大黃素、大黃酸標準濃度血漿檢品溶液之製備

標準溶液濃度 ($\mu\text{g/mL}$) (取 20 μL)			空白血漿體積 (μL)	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		
CHRYSOPHANOL	EMODIN	RHEIN		CHRYSOPHANOL	EMODIN	RHEIN
100	125	62.5	140	10	12.5	6.25
50	62.5	50	140	5	6.25	5
25	31.25	25	140	2.5	3.125	2.5
12.5	15.625	12.5	140	1.25	1.563	1.25
6.25	7.813	6.25	140	0.625	0.781	0.625
3.125	3.906	3.125	140	0.313	0.391	0.313
1.563	1.953	1.563	140	0.156	0.195	0.156
0.781	0.977	0.781	140	0.078	0.098	0.078

D. 回收率實驗

目的在比較添加 Emodin、Chrysophanol、Rhein 於空白血漿和空白溶液(Methanol)中，經血漿檢品之前處理後檢出量的差異。實驗步驟如同

檢量線之製作中對檢品之處理過程。

回收率可由下式求得

$$\text{Recovery}(\%) = \frac{\text{Plasma standard peak area ratio}}{\text{Methanol standard peak area ratio}} \times 100\%$$

E.精確性試驗

為了確認 Emodin、Chrysophanol、Rhein 定量分析方法之精確性，因此做同日內(INTRADAY)及間日內(INTERDAY)的精確性比較。

1.同日內(INTRADAY)試驗:

以不同濃度之含 Emodin、Chrysophanol、Rhein 標準濃度血漿檢品，分別於同一日的早上、中午、晚上分別各取濃度為 50、12.5、1.325 $\mu\text{g/mL}$ 之 Chrysophanol 或 Rhein 標準液及 62.5、15.625、3.906 $\mu\text{g/mL}$ 之 Emodin 標準液各 20 μL ，加入 140 μL 之空白血漿中，震盪 1 分鐘混合均勻，即得 Chrysophanol 或 Rhein 濃度為 5、1.25、0.133 $\mu\text{g/mL}$ ，及 Emodin 濃度為 6.25、1.563、0.391 $\mu\text{g/mL}$ 之血漿檢品(n=3)，計算各個校正濃度之平均值(Mean)、標準偏差(S.D.)、變異係數(C.V.)。

2.間日內(INTERDAY)試驗:

若於不同天以同日內(INTRADAY)試驗方法操作可得到間日內(INTERDAY)的精確性比較。

F.靈敏度試驗:

最低偵測極限試驗(Limit of Detection, LOD)，是連續稀釋 Chrysophanol 或 Rhein 至 3 種低濃度 39.063、19.531、9.766 ng/mL，連續稀釋 Emodin 至 3 種低濃度 48.828、24.414、12.207 ng/mL，以 HPLC 分析求得 3 組波峰高度數據與對照的 3 種低濃度做線性回歸，可得各組回歸方程式截距之標準偏差(σ)和總回歸方程式之斜率(S)，依 ICH 計算求得最低偵測極限($LOD=3.3 \times \sigma/s$)與最低準確測量濃度(Limit of Quantitation, $LOQ=10 \times \sigma/s$)，最後再將計算求得的 LOQ 依檢量線之製作，採標準血漿檢品製備方法分析之。

G.安定性試驗

(1) Emodin、Chrysophanol、Rhein 在家兔血漿中於-30°C 下之安定性試驗:

取濃度為 50、12.5、1.325 $\mu\text{g/mL}$ 之 Chrysophanol 或 Rhein 標準液及 62.5、15.625、3.906 $\mu\text{g/mL}$ 之 Emodin 標準液 20 μL ，加入 140 μL 之空白血漿中，震盪 1 分鐘混合均勻，即得 Chrysophanol 或 Rhein 濃度為 5、1.25、0.133 $\mu\text{g/mL}$ ，Emodin 濃度為 6.25、1.563、0.391 $\mu\text{g/mL}$ 之血漿檢品，將之分裝後置於-30°C 的冷凍櫃中，於第 0, 1, 3, 6, 10, 15, 21 天分別取出 1 組檢品(n=3)。解凍後，依血漿檢品之前處理方法處理後，以 HPLC

分析，觀察 Emodin、Chrysophanol、Rhein 之濃度變化情形。

(2) Emodin、Chrysophanol、Rhein 在家兔血漿中於-25°C 下之安定性試驗：

取濃度為 50、12.5、1.325 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之 Chrysophanol 或 Rhein 標準液及 62.5、15.625、3.906 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之 Emodin 標準液 20 μL ，加入 140 μL 之空白血漿中，震盪 1 分鐘混合均勻，即得 Chrysophanol 或 Rhein 濃度為 5、1.25、0.133 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，Emodin 濃度為 6.25、1.563、0.391 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之血漿檢品，將之分裝後置於室溫 25°C 下，於第 0, 1, 3, 6, 12, 24, 48 小時，分別取出 1 組檢品(n=3)。解凍後，依血漿檢品之前處理方法處理後，以 HPLC 分析，觀察 Emodin、Chrysophanol、Rhein 之濃度變化情形。

3. 大黃萃取液中成分在家兔體內之藥物動力學實驗

A. 實驗設計

取雄性家兔六隻，體重介於 2.0 至 3.0 公斤之間，每隻家兔以大黃萃取液靜脈注射及口服投藥。實驗家兔之重量、給藥順序及劑量標示於 Table 7，每次給藥後至下次給藥，時間須相隔一週以上。

Table 7 實驗家兔之體重

Rabbit NO.	1	2	3	4	5	6
Weight (kg)	2.56	2.47	2.68	2.84	2.75	2.59

Table 8 給予實驗家兔之劑量

大黃 萃取液	靜脈 注射	口服		
		一倍	五倍	十倍
	508.8 mg/kg	508.8 mg/kg	2544 mg/kg	5088 mg/kg

B.給藥法及檢品處理

實驗前家兔先秤重紀錄實際體重以便配置給藥劑量。實驗時將兩耳之毛剔除後關入限制籠內，接著以燈泡照射兔耳使其兔耳血管擴張，再以酒精棉消毒並助血管擴張，隨即插入靜脈滯留針，將針塞(Injection plug)注滿肝素鈉溶液約 1 mL，以防靜脈滯留針內之血液凝固。

投藥前先抽取 1.5 mL 之空白血液。靜脈注射給藥時由另一耳投藥，分別於投藥後 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 240, 300, 360 分鐘由靜脈滯留針之針塞抽取 1.5 mL 血液，置於真空採血管中，以 3500 rpm 轉速離心 20 分鐘後取出上層血漿，即保存於-30°C 之冷凍櫃中。

口服給藥前家兔至少禁食 24 小時，實驗期間亦不進食。以張口器將

家兔之口張開後，以胃管插入給藥。採血點為給藥後之 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480 分鐘。

血漿中成份定量法依前述血漿檢品之前處理步驟分析定量之。

C. 數據處理及統計方法

各種給藥法所取得之血漿檢品經 HPLC 法定量後，依標準曲線成分-內標之波峰/面積比換算大黃萃取液指標成分，大黃酸(Rhein)、大黃素(Emodin)、大黃酚(Chrysophanol)之血中濃度數據後，利用電腦程式 WINNOLIN 以非室模式及二室模式處理配適後來計算相關之藥物動力學參數。

第四章 結果與討論

1. 大黃指紋圖譜之建立及確效

Figure 1~4為高效液相層析法以Photodiode array UV作為檢測器，以波長210、254、280、500 nm所分析出的圖譜，其結果以波長於254 nm所分析出的圖譜最為清晰且分明，故選定波長254 nm為最適當的分析波長。

Figure 5~7為以波長254 nm於同日及異日間的方法確效圖譜，由層析圖中可觀察出，不論於同日或異日間的方法確效，圖譜中均有20根左右的層析峰C.V.值於10%以內，顯示本指紋圖譜分析法良好。Table 14~16為同日及異日間的方法確效之層析峰面積。Figure 8為大黃萃取液成分於指紋圖譜中之位置。

Figure 9 為以波長 254 nm 分析六批大黃所得之雷達圖，Table 17 為六批大黃於高效液相層析圖中各層析峰之面積。由此可得知不同批大黃藥材，其成分的差異性。

2. 大黃萃取液中成分大黃酚、大黃酸和大黃素之HPLC定量法

依張永紅⁽¹²¹⁾、金幼蘭⁽¹²²⁾等人研究指出直接將大黃以8倍的水浸30 min後煎煮至沸，持續10分鐘所萃取出的總蒽醌含量最多，故本萃取液亦

用此法煎煮。

本研究的定量分析法，是將製備好的大黃萃取液注射液或口服液，加入含1,8-二羥基蒽醌(1,8-dihydroxyanthraquinone) 20 μL 之乙腈溶液，取上清液以氮氣噴吹至乙腈完全逸離後，以適當甲醇溶解之。再注入HPLC分析。經過多次試驗與修正後，找出最適當定量分析條件。Figure 10顯示大黃萃取液中之HPLC層析圖。

層析圖中大黃萃取液中三個成分大黃酚、大黃酸和大黃素波峰分別與其內標準品1,8-二羥基蒽醌(1,8-dihydroxyanthraquinone)波峰之間清晰且穩定，可見本法分離效果良好，具專一性。經使用指標成分大黃酚、大黃酸和大黃素標準品溶液逐步稀釋後，溶液以HPLC法分析，本法之偵測極限在不斷稀釋Chrysophanol、Rhein、Emodin至3種低濃度，以HPLC分析求得3組波峰高度數據與對照的3種低濃度做線性回歸，可得各組回歸方程式截距之標準偏差(σ)和總回歸方程式之斜率(S)，依ICH計算求得最低偵測極限($\text{LOD}=3.3 \times \sigma/s$)與最低準確測量濃度(Limit of Quantitation, $\text{LOQ}=10 \times \sigma/s$)，最後再將計算求得的LOQ依檢量線之製作，採標準血漿檢品製備方法分析之。利用本法所製備標準液之檢量線，三個指標成分在濃度範圍分別為大黃酚10.00~0.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、大黃酸6.25~0.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和大黃素12.5~0.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，與Peak area ratio間其決定係數(r^2)均達到0.999

以上，顯示在此範圍之內有良好的線性關係(Figure 12~14)。故本法足以定量製劑中指標成分之含量。經分析後得知，大黃萃取液注射液及大黃萃取液口服液中每毫升含大黃酚1.536 mg大黃酸10.25 mg、大黃素2.722 mg。

3.家兔血漿檢品中大黃酚、大黃酸和大黃素之HPLC定量法

對於血漿檢品中三種成分的定量法，本研究的定量分析法，是將含指標成分標準品之血漿檢品或大黃萃取液給藥後取得之血漿檢品，每200 μ L血漿檢品中，大黃酚、大黃酸和大黃素加入含1,8-二羥基蒽醌(1,8-dihydroxyanthraquinone)內標準品20 μ L之乙腈溶液，進行去蛋白質處理，取上清液以氮氣噴吹至乙腈完全逸離後，以適當甲醇溶解之。再注入HPLC分析。經過多次試驗與修正後，找出最適當定量分析條件。Figure 11顯示空白血漿、標準濃度血漿檢品及家兔靜脈注射後血漿檢品之HPLC層析圖。

層析圖中大黃萃取液中三個成分大黃酚、大黃酸和大黃素波峰與內標準品1,8-二羥基蒽醌(1,8-dihydroxyanthraquinone)波峰之間清晰且穩定，較無干擾性波峰，可見本法分離效果良好，具專一性。利用本法所製備血漿檢品之檢量線，利用本法所製備標準液之檢量線，三個成分在

濃度範圍分別為大黃酚10.00~0.08 µg/mL、大黃酸6.25~0.08 µg/mL和大黃素12.5~0.10 µg/mL，與Peak area ratio間其決定係數(r^2)均達到0.999以上，顯示在此範圍之內有良好的線性關係(Figure 12~14)。

本法之偵測極限(Limit of Detection)，經逐步稀釋大黃酚、大黃酸和大黃素三成分在同一標準溶液後分析之，其偵測極限大黃酚為 0.05 µg/mL、大黃酸 0.04 µg/mL、大黃素為 0.02 µg/mL。回收率(Recovery)試驗結果(n=6)，大黃酚平均可達 94.65±2.58%、大黃酸平均可達 93.05±2.44%、大黃素平均可達 96.66±3.84% (Table 18)。以製備血漿檢品檢量線之標準液，取六次標準液獨立檢品測得三個指標成分之定量極限(Limit of Quantitation)，其最低濃度大黃酚為 0.15 µg/mL、大黃酸 0.11 µg/mL 和大黃素 0.07 µg/mL。於同日內(Intraday)及間日內(Interday)的精確度評估，其三個指標成分變異係數(C.V.)皆均低於 15% (Table 19~24)。

同時含有大黃酚、大黃酸和大黃素三成分之標準血漿檢品液，以三種濃度(大黃酚、大黃酸均為 2.5、1.25、0.625 µg/mL；大黃素為 3.125、1.563、0.781 µg/mL)於 25°C 及-30°C 下進行安定性試驗，結果如 Table 28~33。及 Figure 15~20 所示；大黃酚、大黃酸和大黃素在 25°C 恆溫貯存 48 小時內及-30°C 恆溫貯存 21 天內，經分析後兩者濃度無明顯下降，其安定性較佳。

由前述幾項分析確效試驗可知，本研究對於同時含大黃酚、大黃酸和大黃素三成分之血漿檢品所開發出的高效液相層析法，為一靈敏、簡便、再現性及精確性良好之定量分析法，可以供大黃萃取液進行藥物動力學相關研究及臨床藥物監測之分析應用。

4.大黃萃取液中成分大黃酚、大黃酸和大黃素在家兔體內之藥物動力學

(1) 家兔以靜脈注射給予大黃萃取液後之藥物動力學

為探討大黃萃取液中成分大黃酚、大黃酸和大黃素在家兔體內之動力學及體內過程，選擇三個指標成分大黃酚、大黃酸和大黃素作為在血漿中定量的指標成分，以便獲得藥物動力學之相關資訊。以靜脈注射及三種不同劑量口服，經由試驗設計在家兔進行給藥研究。血漿檢品中三種指標成分濃度由前述開發之HPLC定量法，將分析所得之血漿中三種成分之濃度數據，利用WINNOLIN PROGRAM以非室模式及二室模式進行藥動學分析。

六隻家兔經由耳靜脈注射大黃萃取液注射液(劑量: 508.8 mg/kg; Rhein 16.4 mg/kg、Emodin 4.35 mg/kg、Chrysophanol 2.46 mg/kg)後，經分析所得血漿中大黃酚、大黃酸和大黃素濃度經時變化數據，如Table 34與Figure 21~22、Figure 29所示。而六隻家兔之血漿中大黃酚、大黃酸

和大黃素平均濃度變化，分別示於Table 37及Figure22、30中。由Figure 22、30中曲線的斜率可以發現，大黃酚、大黃酸和大黃素在家兔靜脈注射後血中濃度下降迅速。觀察各成分之血中濃度變化，其血中濃度-時間曲線半對數圖符合二室模式，依檢量線之最低濃度發現大黃酚、大黃酸和大黃素在360分鐘後偵測不到血中濃度。

經WINNOLIN PROGRAM進行曲線配適，發現大黃酚、大黃酸和大黃素在非室模式及二室模式下，均可以得到配適所得之藥物動力學數據分別列於Table 50~55。其大黃萃取液注射液於靜脈注射給予六隻家兔後，其血中濃度之變化可以用下列三個方程式表示：

$$\begin{aligned} \text{Rhein} : C_p &= 16.689e^{-0.092t} + 2.021e^{-0.015t} \\ \text{Emodin} : C_p &= 5.163e^{-0.042t} + 1.255e^{-0.002t} \\ \text{Chrysophanol} : C_p &= 2.924e^{-0.046t} + 0.510e^{-0.001t} \end{aligned}$$

大黃酸(Rhein)(16.4 mg/kg): 數據經WINNOLIN PROGRAM程式以非室模式及二室模式處理後，平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 201.23 ± 26.23 及 62.68 ± 45.39 min，平均穩定狀態分佈體積(VD_{ss})為 11.671 ± 1.431 及 4.865 ± 3.253 L。平均曲線下面積($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)為 342.733 ± 2.867 及 310.037 ± 16.739 $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 。

大黃素(Emodin)(4.35 mg/kg): 數據經WINNOLIN PROGRAM程式以非室模式及二室模式處理後，平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 297.91 ± 15.04 及 351.43 ± 12.08 min，平均穩定狀態分佈體積(VD_{ss})為 5.626 ± 0.120 及

6.167±0.119 L。平均曲線下面積 (AUC_{0→∞}) 為 704.700 ± 16.340 及 757.767±13.638 μg·min/mL。依賴錦益⁽¹¹³⁾等人於家兔靜脈注射5 mg/kg之實驗、梁建文⁽⁹⁵⁾等人研究，於家兔靜脈注射2 mg/kg之報告，平均半衰期為70.55、226.81 min。梁建文⁽¹¹⁴⁾等人與本實驗的非室模式結果115 min較為相近。

Table 9 家兔靜脈注射大黃素的藥物動力學參數比較

IV 大黃素(Emodin)	t _{1/2β} , min	AUC, μg.min/ml	Cl, L/min	VD _{ss} , L	備註
4.35 mg/kg	297.91±15.04	496.365±37.664	0.012±0.001	10.774±0.803	
5 mg/kg	70.55	81.29±16.57	0.145±0.024	2.39±0.61	賴錦益 ⁽¹¹³⁾ 等人
2 mg/kg	115	518	0.0723	5.27±4.83	梁建文 ⁽¹¹⁴⁾ 等人

大黃酚(Chrysophanol)(2.46 mg/kg): 數據經WINNOLIN PROGRAM 程式以非室模式及二室模式處理後，平均半衰期(t_{1/2β})為606.04±86.34及 574.47±58.33 min，平均穩定狀態分佈體積 (VD_{ss}) 為9.541 ± 0.860 及 9.119±0.497 L。平均曲線下面積 (AUC_{0→∞}) 為 496.365 ± 37.664 及 485.468±28.592 μg·min/mL。

Table 10 家兔靜脈注射大黃萃取液後大黃素、大黃酸、大黃酚的藥物動

力學參數

IV	$t_{1/2\beta}$, min	$AUC_{0\rightarrow\infty}$, $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$	Cl, L/min	VD _{ss} , L
大黃酸(Rhein) (16.4 mg/kg)	201.23±26.23	342.733±2.867	0.120±0.001	11.671±1.431
大黃素(Emodin) (4.35 mg/kg)	297.91±15.04	704.700±16.340	0.016±0.000	5.626±0.120
大黃酚(Chrysophanol) (2.46 mg/kg)	606.04±86.34	496.365±37.664	0.012±0.001	9.541±0.860

(2)家兔以口服給予大黃萃取液三種劑量後之藥物動力學

六隻家兔經由大黃萃取液口服給藥(一倍劑量: 508.8 mg/kg ; Rhein 16.4 mg/kg、Emodin 4.35 mg/kg、Chrysophanol 2.46 mg/kg ; 五倍劑量: 2544 mg/kg ; Rhein 82 mg/kg、Emodin 21.76 mg/kg、Chrysophanol 12.29 mg/kg ; 十倍劑量: 5088 mg/kg ; Rhein 164 mg/kg、Emodin 43.55 mg/kg、Chrysophanol 24.58 mg/kg)後，經分析所得血漿中大黃酚、大黃酸和大黃素濃度經時變化數據，如Table 38~49與Figure 23~28、Figure 31~36所示。而六隻家兔之血漿中大黃酚、大黃酸和大黃素平均濃度變化，分別示於Table 41、45、49及Figure 24、26、28、32、34、36中。觀察各成分之血中濃度變化，其血中濃度-時間曲線半對數圖符合二室模式，依檢量線之最低濃度發現大黃酚、大黃酸和大黃素在480分鐘後偵測不到血中濃度。

大黃酸(Rhein)(16.4 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理後約 45.00 ± 0.00 及 30.58 ± 0.28 min.達到平均最高血中濃度(C_{\max}),其最高血中濃度(C_{\max})平均約 1.809 ± 0.024 及 1.841 ± 0.056 $\mu\text{g}/\text{mL}$,平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 185.99 ± 22.28 及 363.49 ± 69.32 min,平均曲線下面積($\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$)為 166.354 ± 7.336 及 207.327 ± 13.109 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。

大黃酸(Rhein)(82 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理後約 30.00 ± 0.00 及 22.90 ± 2.06 min達到平均最高血中濃度(C_{\max}),其最高血中濃度(C_{\max})平均約 2.863 ± 0.059 及 3.244 ± 0.314 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 211.47 ± 4.21 及 213.03 ± 3.62 min,平均曲線下面積($\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$)為 478.6205 ± 4.171 及 473.159 ± 5.177 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。

大黃酸(Rhein)(164 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理後約 30.00 ± 0.00 及 28.41 ± 1.73 min達到平均最高血中濃度(C_{\max}),其最高血中濃度(C_{\max})平均約 5.333 ± 0.148 及 5.393 ± 0.112 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 206.47 ± 5.51 及 233.65 ± 11.72 min,平均曲線下面積($\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$)為 734.749 ± 3.717 及 742.216 ± 8.643 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。

依據口服給藥一倍、五倍、十倍劑量的藥動參數,其平均曲線下面積($\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$)亦隨著劑量的增加而成倍數的增加。

據譚力⁽¹¹⁴⁾等人實驗口服100 mg於人、Je-Hyun⁽¹¹³⁾口服給予人100 mg/kg之anthraquinone，平均半衰期為4.08、3.375 hr，其結果與本實驗非室模式結果較為相近。依蔣心惠⁽¹²³⁾等人於家兔口服45.1 g/kg大黃萃取液之實驗，平均半衰期為28.105 hr，其結果與本實驗非室模式結果差異大。

Table 11 家兔口服大黃酸的藥物動力學參數比較

口服大黃酸	T _{max} , min	C _{max} , µg/mL	t _{1/2β} , min	VD _{ss} , L	Cl, L/min	AUC _{0→∞} , µg·min/mL	備註
16.4 mg/kg	45.00±0.00	1.809±0.024	185.99±22.28	65.999±6.005	0.247±0.011	166.354±7.336	
82 mg/kg	30.00±0.00	2.863±0.059	213.03±3.62	130.672±2.060	0.428±0.004	211.474±4.209	
164 mg/kg	30.00±0.00	5.333±0.148	206.471±5.51	166.214±4.159	0.558±0.003	734.749±3.717	
45.1 g/kg 大黃萃取液	15.00±00.00	2.045±1.290	1686.3±16.210	299.220±4.019	0.326±0.043	1840.53±4.551	蔣心惠 ⁽¹²³⁾ 等人

大黃素(Emodin)(4.35 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理後約30.00±0.00及20.91±1.43 min達到平均最高血中濃度(C_{max})，其最高血中濃度(C_{max})平均約1.459±0.050及1.612±0.128 µg/mL。平均半衰期(t_{1/2β})為296.28±4.82及292.00±3.37 min，平均曲線下面積(AUC_{0→∞})為545.465±6.116及536.309±3.890 µg·min/mL。

大黃素(Emodin)(21.78 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理後約45.00±0.00及32.30±0.49 min達到平均最高血中濃度(C_{max})，其最高血中濃度(C_{max})平均約2.390±0.032及2.303±0.010 µg/mL。平均半衰期(t_{1/2β})為276.51±9.82及369.28±6.94 min，平均曲線下面積(AUC_{0→∞})為652.718±10.838及741.118±9.879 µg·min/mL。

大黃素(Emodin)(43.55 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理後約45.00±0.00及32.84±0.16 min達到平均最高血中濃度(C_{max}), 其最高血中濃度(C_{max})平均約4.443±0.112及4.094±0.021 μg/mL。平均半衰期(t_{1/2β})為331.16±22.05及368.06±12.36 min, 平均曲線下面積(AUC_{0→∞})為911.742±19.707及950.171±13.606 μg·min/mL。

依據口服給藥一倍、五倍、十倍劑量的藥動參數, 其平均曲線下面積(AUC_{0→∞})亦隨著劑量的增加而增加, 但並非為倍數的增加。

依賴錦益⁽¹¹³⁾等人於家兔口服三黃瀉心湯(大黃素總量約6.444 mg)之實驗及龐志功⁽¹¹²⁾等人報告, 於家兔口服1 g/kg大黃原藥之研究, 平均半衰期為235.91 min、47.62 hr, 本實驗數據非室模式結果與賴錦益⁽¹⁰⁰⁾等人較為相近。

Table 12 家兔口服大黃素的藥物動力學參數比較

口服大黃素	T _{max} , min	C _{max} , μg/mL	Cl, L/min	VD _{ss} , L	t _{1/2β} , min	AUC _{0→∞} , μg·min/mL	備註
4.35 mg/kg	30.00±0.00	1.459±0.050	0.020±0.000	8.532±0.106	296.28±4.82	545.465±6.116	
21.78 mg/kg	45.00±0.00	2.390±0.032	0.121±0.092	48.870±38.520	276.51±9.82	652.718±10.838	
43.55 mg/kg	45.00±0.00	4.094±0.021	0.120±0.003	57.008±2.558	368.06±12.36	950.171±13.606	
6.444 mg	72.60±17.74	0.031±0.005	0.510±0.134	168.650±27.790	235.91±60.58	23.280±4.350	賴錦益 ⁽¹¹³⁾ 等人
1 g/kg 大黃原藥	127.8	1.05	0.06		2857.2	384	龐志功 ⁽¹¹²⁾ 等人

大黃酚(Chrysophanol)(2.46 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理後約 30.00 ± 0.00 及 20.05 ± 0.18 min達到平均最高血中濃度(C_{max})，其最高血中濃度(C_{max})平均約 0.2805 ± 0.004 及 0.310 ± 0.009 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 869.00 ± 127.20 及 697.57 ± 85.84 min，平均曲線下面積($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)為 159.886 ± 15.530 及 137.558 ± 11.100 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。

大黃酚(Chrysophanol)(12.29 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理約 30.00 ± 0.00 及 29.92 ± 0.34 min達到平均最高血中濃度(C_{max})，其最高血中濃度(C_{max})平均約 0.641 ± 0.008 及 0.642 ± 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 763.35 ± 138.73 及 647.57 ± 36.83 min，平均曲線下面積($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)為 184.384 ± 19.992 及 167.198 ± 5.840 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。

大黃酚(Chrysophanol)(24.58 mg/kg): 以WINNOLIN非室模式及二室模式處理約 45.00 ± 0.00 及 41.48 ± 2.77 min達到平均最高血中濃度(C_{max})，其最高血中濃度(C_{max})平均約 1.085 ± 0.039 及 0.961 ± 0.287 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。平均半衰期($t_{1/2\beta}$)為 847.19 ± 153.93 及 1700.40 ± 1324.41 min，平均曲線下面積($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)為 304.547 ± 38.040 及 450.399 ± 263.683 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 。

依據口服給藥一倍、五倍、十倍劑量的藥動參數，其平均曲線下面

積(AUC_{0→∞})亦隨著劑量的增加而增加，但並非為倍數的增加。

依龐志功⁽⁹⁹⁾等人報告，於家兔口服1 g/kg大黃原藥之研究，平均半衰期為21.26 hr，其結果與本實驗非室模式及二室模式處理結果差異大。

Table 13 家兔口服大黃酚的藥物動力學參數比較

口服大黃酚	Tmax, min	C _{max} , µg/mL	Cl, L/min	VD _{ss} , L	t _{1/2β} , min	AUC _{0→∞} , µg · min/mL	備註
2.46 mg/kg	30.00±0.00	0.281±0.004	0.039±0.004	47.988±2.333	869.00±127.20	159.886±15.530	
12.29 mg/kg	30.00±0.00	0.641±0.008	0.168±0.019	182.230±13.979	763.35±138.73	184.384±19.992	
24.58 mg/kg	45.00±0.00	1.085±0.039	0.205±0.029	244.914±17.435	847.19±153.93	304.547±38.040	
1 g/kg 大黃原藥	85.2	0.73	0.17		1275.6	533.4	龐志功 ⁽⁹⁹⁾ 等人

5. 大黃萃取液在家兔體內的生體可用率(F)

為明瞭大黃萃取液口服後於家兔體內的生體可用率，以三個指標成分大黃酚、大黃酸和大黃素之平均曲線下面積(AUC_{0→∞})數據與靜脈注射後之平均曲線下面積(AUC_{0→∞})數據進行計算如公式如下：

$$\text{絕對生體可用率}(F) = \frac{AUC_{0 \rightarrow \infty ORAL} / DOSE_{ORAL}}{AUC_{0 \rightarrow \infty IV} / DOSE_{IV}}$$

大黃酸口服的絕對生體可用率約為66.87%。

大黃素口服的絕對生體可用率約為70.77%，與賴錦益等人⁽¹¹³⁾實驗結果2.79%及梁建文等人⁽¹¹⁴⁾研究報告指出絕對生體可用率很低比較，結果

相距甚大，其原因可能與本實驗所用的為大黃萃取液複方給藥而非單一成分給藥所致，對於是否與大黃萃取液中其他有效活性成分的交互影響有關還要再進一步的實驗認證。

大黃酚口服的絕對生體可用率約為28.33%。

第五章 結論

1. 大黃指紋圖譜之建立及確效

利用上述指紋圖譜分析條件於同日及異日間的確效實驗精密度評估，變異係數均於10%以下，故此指紋圖譜分析條件適用於大黃萃取液的分析及品管。

2. 以HPLC法分析大黃萃取液中成分大黃素、大黃酸及大黃酚之定量法

大黃素、大黃酸及大黃酚利用 Merck LiChrospher 100 RP-18e column (250 mm x 4 mm) endcapped, (5 μ m) 層析管，以 1,8-二羥基蒽醌溶液為內標準品，大黃素、大黃酸及大黃酚於波長 254 nm 偵測，可得良好的分析效果。大黃素標準液濃度在 12.5 至 0.10 μ g/mL 之間，大黃酸標準液濃度在 6.25 至 0.08 μ g/mL 之間，大黃酚標準液濃度在 10.00 至 0.08 μ g/mL 之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係($r^2=0.999$ 以上)。故本法為適合大黃萃取液中指標成分品質管制之定量法。

3. 利用 HPLC 法偵測大黃萃取液中成分大黃素、大黃酸及大黃酚在血漿檢品中之定量法

大黃素、大黃酸及大黃酚利用 Merck LiChrospher 100 RP-18e column (225 mm x 4 mm) endcapped, (5 µm) 層析管，1,8-dihydroxyanthraquinone 溶液為內標準品，於波長 254 nm 偵測，分析可得良好的分析效果。大黃素標準液濃度在 12.5 至 0.10 µg/mL 之間，大黃酸標準液濃度在 6.25 至 0.08 µg/mL 之間，大黃酚標準液濃度在 10.00 至 0.08 µg/mL 之間，與 Peak area ratio 間有良好的線性關係($r^2=0.999$ 以上)。故本法足以分析於大黃萃取液中指標成分品質管制之定量法。同日 (Intraday) 及間日 (Interday) 所作精確性評估與定量極限試驗，其變異係數 (C.V.) 皆低於 14%，故本法足以應用於藥物動力學及相關分析研究上。

4. 大黃萃取液中大黃素、大黃酸及大黃酚靜脈注射後之藥物動力學

大黃萃取液在家兔靜脈注射給藥之後，指標成分大黃素、大黃酸及大黃酚在家兔體內的經時變化，經由血中藥物濃度測定及藥動學與統計學分析之結果，大黃素、大黃酸及大黃酚均遵循二室模式。在家兔體內中，大黃素的平均排除半衰期約為 297.91 min、大黃酸的平均排除半衰期約為 201.23 min，而大黃酚的平均排除半衰期約為 606.04 min。

5.大黃萃取液在家兔體內之生體可用率

家兔經口服給予大黃萃取液後，經由血中藥物濃度測定及藥動學與統計學分析之結果，係遵循二室模式。在家兔體內中，大黃素生體可用率約為70.79%、大黃酸生體可用率約為67.03%，大黃酚生體可用率約為28.38%。

Figure 1 大黃萃取液之Photodiode array UV層析圖(波長210 nm)

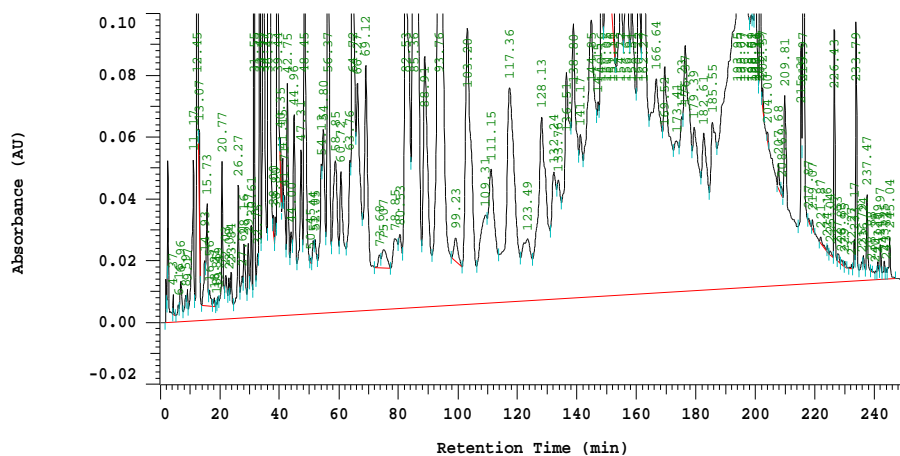


Figure 2 大黃萃取液之 Photodiode array UV 層析圖(波長 254 nm)

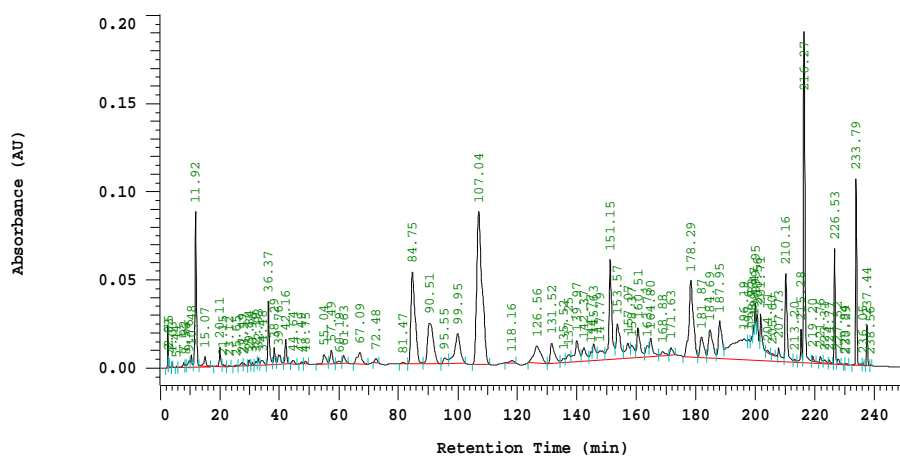


Figure 3 大黃萃取液之 Photodiode array UV 層析圖(波長 280 nm)

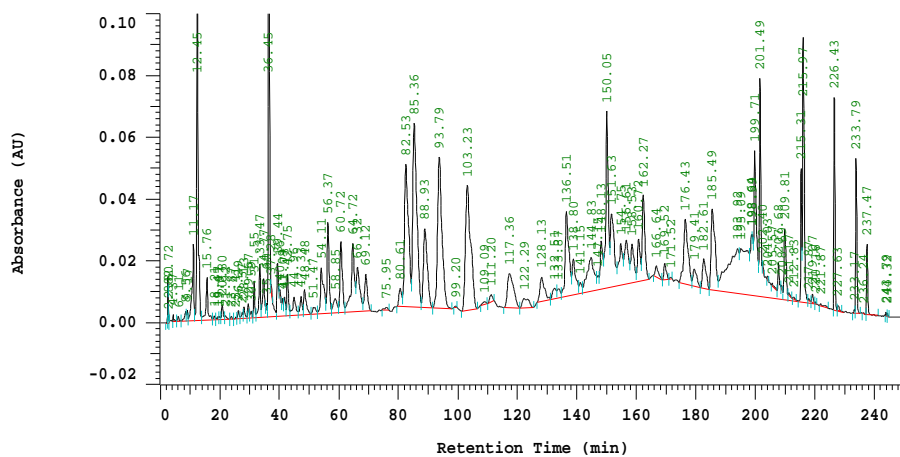


Figure 4 大黃萃取液之 Photodiode array UV 層析圖(波長 500 nm)

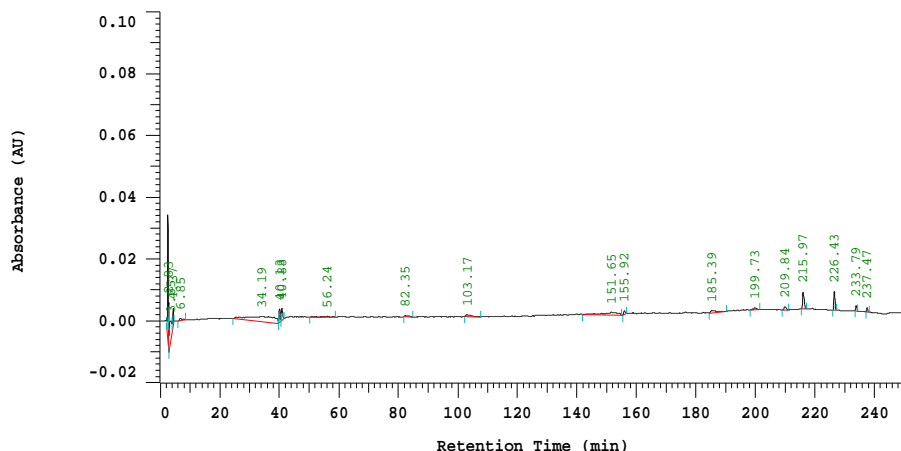


Figure 5 大黃萃取液 HPLC 層析圖 I (C.V.<10%)

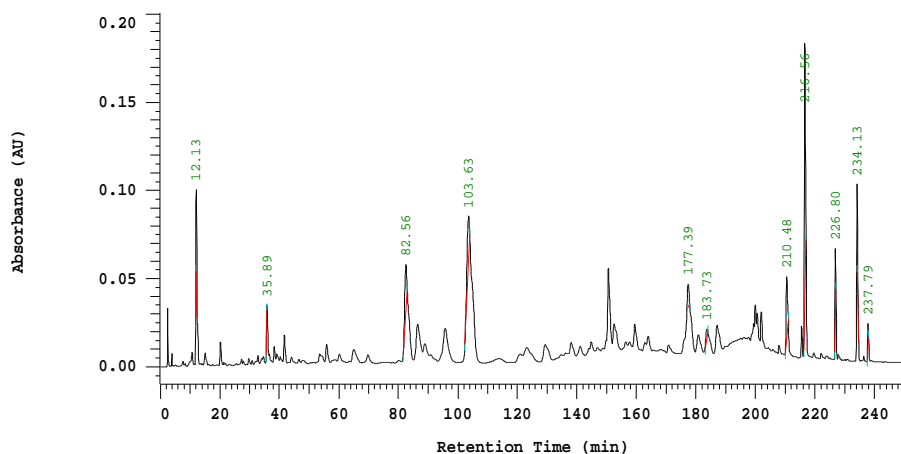


Table 14 大黃萃取液於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性 I (C.V.<10%)

NO.	RT	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V.
1	2.45	178325	199735	181377	189680	179974	201230	188537	10997.72	5.86152
2	12.13	1302115	1254981	1307741	1304455	1401125	1396989	1327991	57735.33	4.40058
3	29.79	64498	71878	60082	64053	59577	59065	63337	4714.601	7.44368
4	30.85	120030	153957	133733	136455	142991	121146	134215	12720.12	9.05035
5	35.89	550099	597477	575061	576307	501630	504563	584413	26651.91	3.53379
6	41.71	374769	307638	376099	296058	298322	295095	290730	12531.08	4.24211
7	55.95	165049	190834	201494	91985	205368	304796	192921	15913.59	8.25135
8	58.85	133827	114270	33763	128392	129000	115002	122559	5649.638	4.86244
9	82.56	2485511	2494203	2412029	2439387	2603151	2596027	2505118	7987.38	3.1609
10	95.73	650493	1365939	1056557	1064769	956295	976292	1017341	47945.60	4.71053
11	103.63	5050024	5360345	5183826	5172346	5121260	5174379	5124063	65076.62	1.26905
12	129.56	479130	437164	449914	444856	403453	405528	436679	38902.59	9.57293
13	150.59	1584482	1604966	1578983	1477193	1308591	1431605	1436987	102203.2	7.14215
14	177.39	3010316	3133868	3153625	3138979	2181187	2152922	2123155	613016.84	2.87359
15	180.8	503792	514210	517247	515480	543527	529276	520589	13863.7	2.66404
16	183.75	735456	718946	729425	738800	757385	765805	740470	19801.23	2.67414
17	187.12	560965	702816	592812	597276	557766	628648	608548	52317.55	8.58664
18	210.48	983985	1154430	1033388	126409	1074756	1228477	1068907	90804.95	8.28729
19	215.49	187703	208130	192447	197836	191512	191162	195789	7114.085	3.63356
20	216.56	2939201	3098765	3047004	3062580	3062122	3113351	3062293	43112.08	1.42743
21	219.53	51738	54557	47553	48687	49495	49426	50242.3	2519.432	5.01456
22	226.8	955240	723155	711449	703743	709408	711120	709021	92577.05	1.30524
23	234.13	1215099	1348625	1358811	1265306	1287787	1285093	1257948	26916.46	2.06817
24	237.79	279390	278990	278372	254524	252808	255184	250425	4622.483	1.84585

Figure 6 大黃萃取液 HPLC 層析圖 II (C.V.<10%)

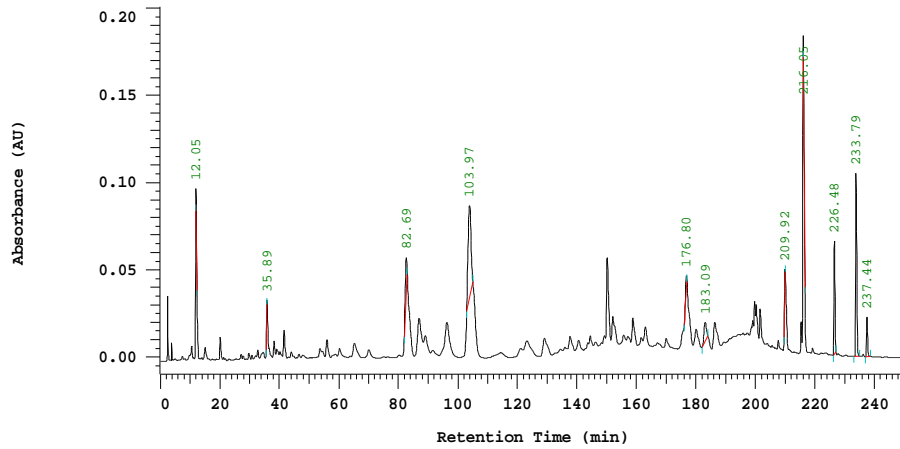


Table 15 大黃萃取液於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性 II (C.V.<10%)

	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D	C.V.
12.05	1347406	1552816	1347978	1376482	1376482	1325911	1354513	19387.85	1.431353
35.89	579283	586366	574598	611606	611606	562351	587585	20224.1	3.441904
38.27	154825	170525	167711	184818	184818	159341	173007	10590.8	6.157191
41.63	258373	269866	275103	254976	264976	253671	264494.2	7700.467	2.911954
53.68	208032	218912	214963	226732	226732	225589	219719.5	8431.303	3.837713
63.29	174405	198934	301142	236766	205966	174517	193755	15260.96	7.876426
70.1	154144	119545	122385	131990	131990	128544	128113	5347.788	4.564555
82.69	2436430	3487060	2499439	2579178	2579178	2409865	2498550	70504.97	2.821858
96.32	1025360	1068065	7035389	1112191	1112191	1021906	1062516	41790.2	3.933136
103.97	5153587	5075885	5066641	5102771	5102771	5112150	5102153	30591.42	0.599638
137.71	316215	354542	310464	298449	298449	294465	312073.3	22381.36	7.171275
140.61	242748	232815	304986	201333	201333	191289	212917.3	19819.69	9.308631
149.2	267260	251549	229569	333870	333870	254635	278522.2	44583.55	16.0061
150.21	1318908	1442012	1310606	1337213	1337213	1276167	1337030	56728.83	4.198055
158.3	555655	899853	499785	550661	550661	535344	533639.5	23575.87	4.417774
176.8	2118133	2091455	2114584	2121660	2121660	2053645	2114571	26937.51	1.288592
182.09	659548	734618	729251	743931	743931	642192	710578.5	43615.49	6.138025
213.3	898268	1171708	1145770	1905287	1905287	1014658	1056830	79537.43	7.525756
219.12	3021289	3122774	3051541	3098173	3098170	3062300	3075676	37304.56	1.21289
227.65	702559	724555	706977	723092	723092	714882	715842.8	9424.384	1.316544
236.19	1266939	1277924	1245495	1286051	1286051	1246055	1268086	18651.02	1.478801
237.44	242395	259144	251347	251307	251303	239022	252106.7	9825.645	3.892876

Figure 7 大黃萃取液 HPLC 層析圖 III (C.V.<10%)

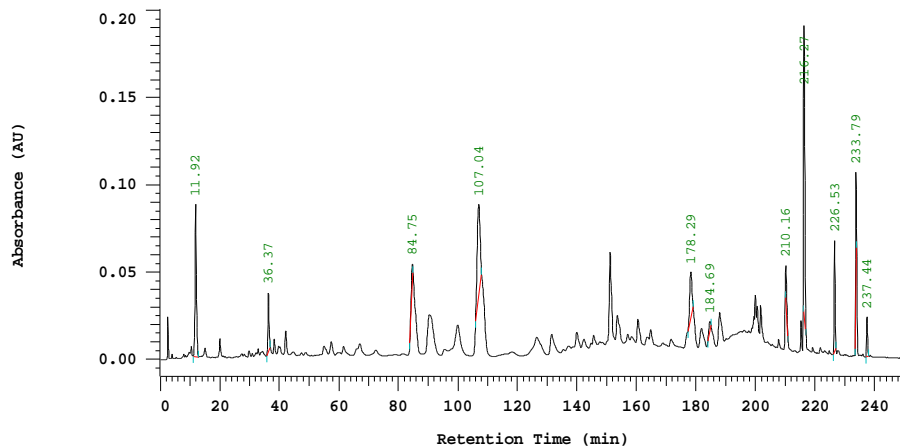


Table 16 大黃萃取液於高效液相層析圖中各層析峰面積之再現性 III

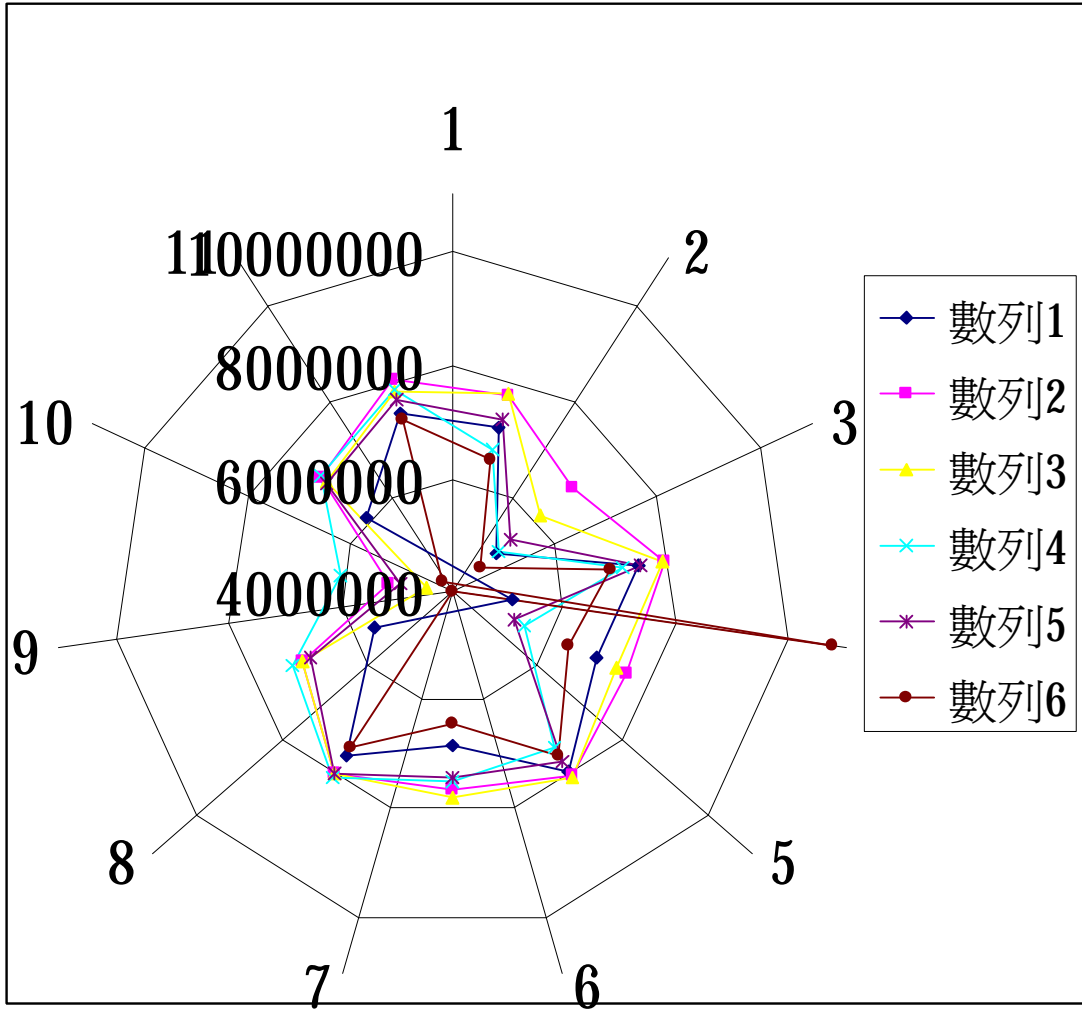
(C.V.<10 %)

NO.	RT	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V.
1	11.92	1334226	1320923	1385336	1290583	1321113	1338652	1331806	31145.79	2.338614
2	15.07	127403	720870	123559	118286	105838	118661	119102.8	7330.638	6.154882
3	36.37	566450	595222	577303	592244	486283	615382	572147.3	45248.82	7.908595
4	57.49	200894	221231	204320	219080	225419	252541	220580.8	18436.49	8.358157
5	84.75	2484461	2439650	2546022	2554139	2529854	2804603	2559788	127404.2	4.977138
6	107.04	5216598	5136941	5185543	5163981	5196416	5276273	5195959	47938.97	0.92262
7	178.29	2129561	2143069	2137407	2408396	2144000	2021683	2164019	12861.95	5.943546
8	181.87	509943	532439	509746	561462	517155	643201	545657.7	51607.75	9.457899
9	184.69	775869	736510	719828	770803	704224	795429	750443.8	35643.66	4.749678
10	199.47	334418	313635	351954	301363	347664	354670	333950.7	21983.48	6.582853
11	199.95	509192	533976	483036	437942	519702	423282	484521.7	45197.75	9.328323
12	210.16	1161499	1105557	1029529	1064107	1005015	1020198	1064318	58696.8	5.608928
13	216.27	3199967	2967235	2988720	3065085	3087438	3208028	3086079	101869.8	3.300947
14	219.2	45794	45557	48048	48627	44284	51237	47257.83	2538.191	5.370943
15	226.53	740426	704804	712213	709180	710737	699535	712815.8	14288.43	2.004505
16	230.29	12852	14008	14841	12049	13601	15322	13778.83	1220.25	8.855973
17	233.79	1283987	1250754	1238617	1257536	1265137	1268567	1260766	15623.23	1.239186
18	237.44	244550	245392	247762	248688	246200	250892	247247.3	2342.596	0.947471

Table 17 六批大黃的高效液相層析圖中各層析峰之面積

NO.	R.T.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	C.V.
1	11.39	1302115	519057	393219	668137	736365	1683362	883709.2	501246.8	56.72078
2	34.56	550999	159552	171609	81563	195372	712888	311997.2	255923.8	82.02761
3	79.52	2485811	1073904	1067837	897177	1268940	4011135	1800801	1226364	68.10104
4	99.31	5050024	2867194	3549452	1979998	3075545	10739101	4543552	3198956	70.4065
5	175.55	2010346	936145	1055132	904429	1065231	3738925	1618368	1117921	69.07708
6	181.76	735456	140327	331197	291405	497834	864904	476853.8	278120.7	58.3241
7	209.25	993985	398763	378746	1411121	883184	1581797	941266	499586.8	53.07605
8	215.63	2989201	1214452	1972009	2908815	2639274	3361490	2514207	787173	31.309
9	226.27	695240	228690	255544	985368	665400	1174825	667511.2	379856.4	56.90638
10	233.6	1215069	608358	845052	2600225	2791851	1750398	1635159	909685	55.63282
11	237.31	242890	114412	100655	740728	456149	548692	367254.3	257206.3	70.03493

Figure 9 大黃萃取液六批層析指紋雷達圖



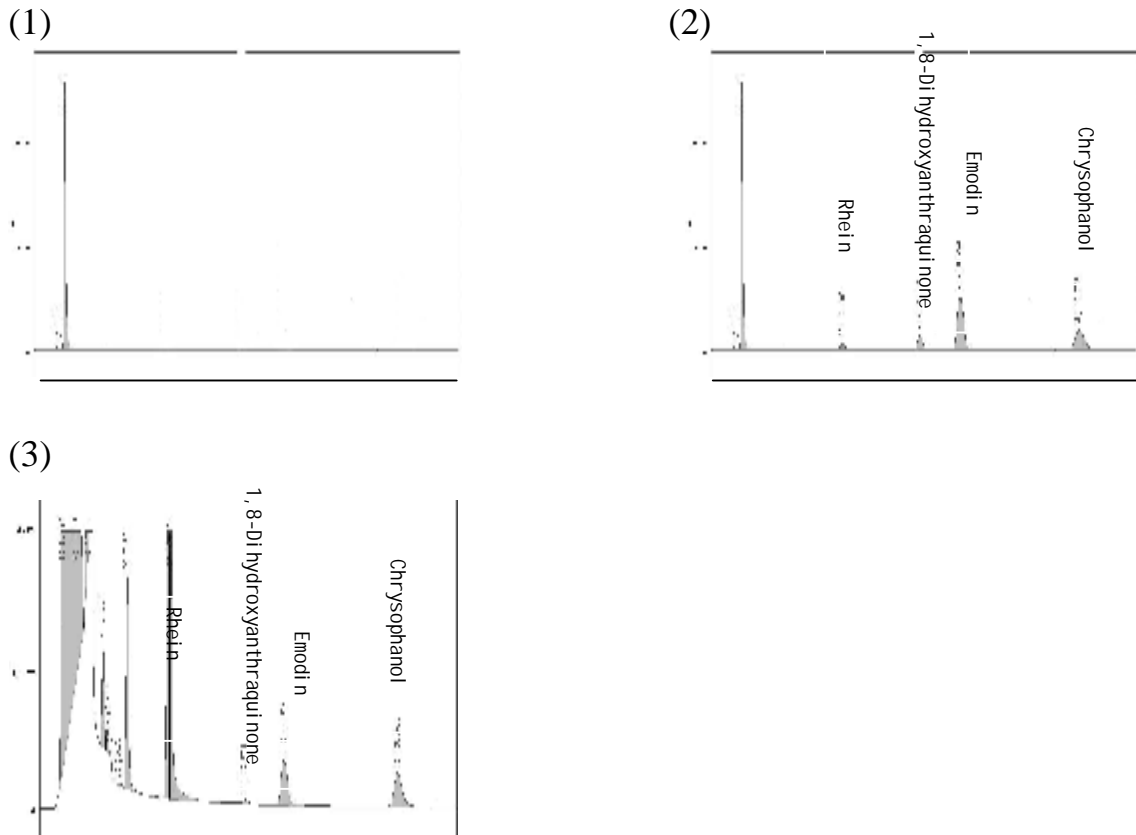


Figure 10 大黃萃取液指標成分 Rhein、Emodin、Chrysophanol 及 1,8-dihydroxyanthraquinone 之高效液相層析圖(HPLC)圖

(1)空白溶液

(2)在空白溶液中之 Rhein、Emodin、Chrysophanol 及

1,8-dihydroxyanthraquinone

(3)大黃萃取液中 Rhein、Emodin、Chrysophanol 之定量層析圖

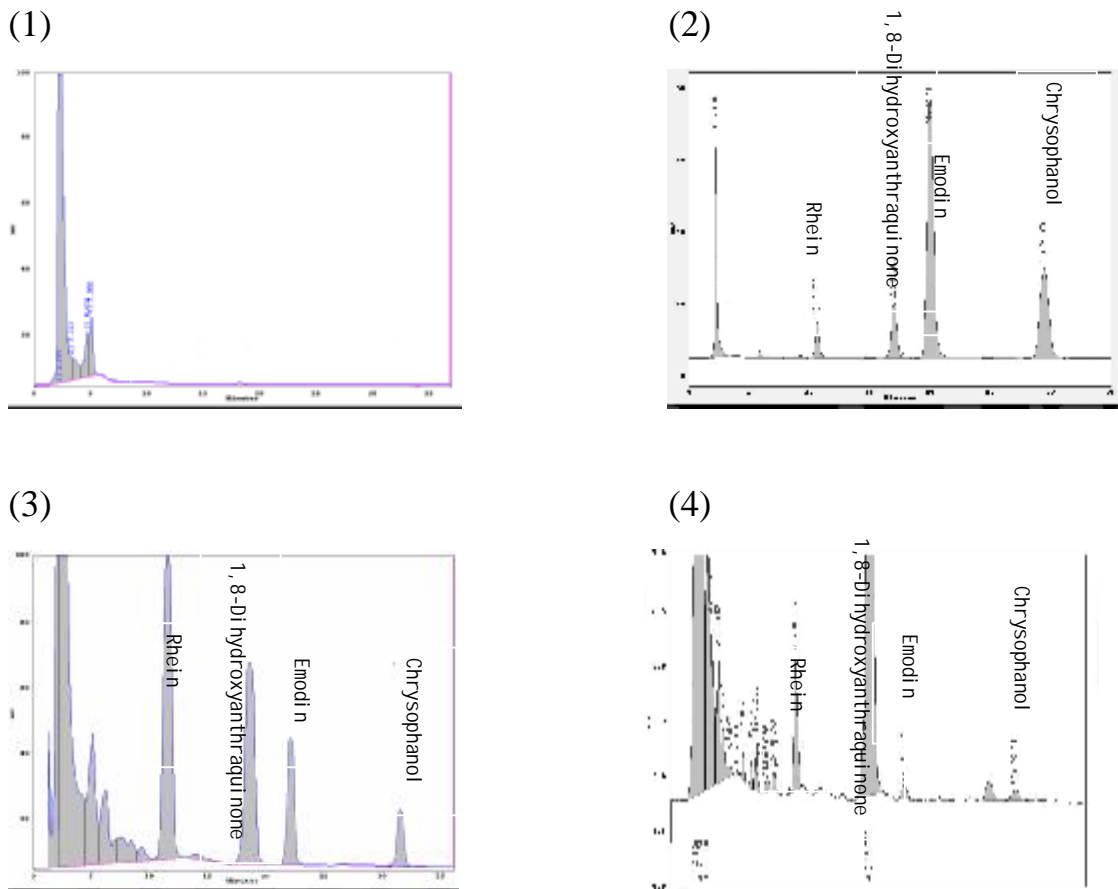


Figure 11 大黃萃取液指標成分 Rhein、Emodin、Chrysophanol 及 1,8-dihydroxyanthraquinone 於家兔血漿之高效液相層析圖 (HPLC)圖

(1)空白血漿

(2)在空白血漿之 Rhein、Emodin、Chrysophanol 及 1,8-dihydroxyanthraquinone

(3)家兔給予大黃藥材飲片抽出液靜脈注射之血漿檢品

(4)家兔給予大黃藥材飲片抽出液口服之血漿檢品

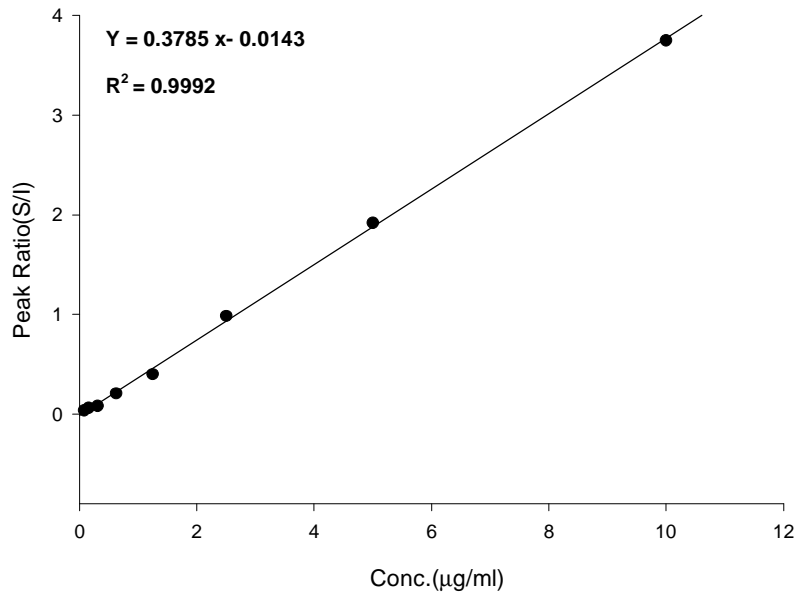


Figure 12 Chrysophanol 定量標準曲線(10.00~0.08 $\mu\text{g/mL}$)

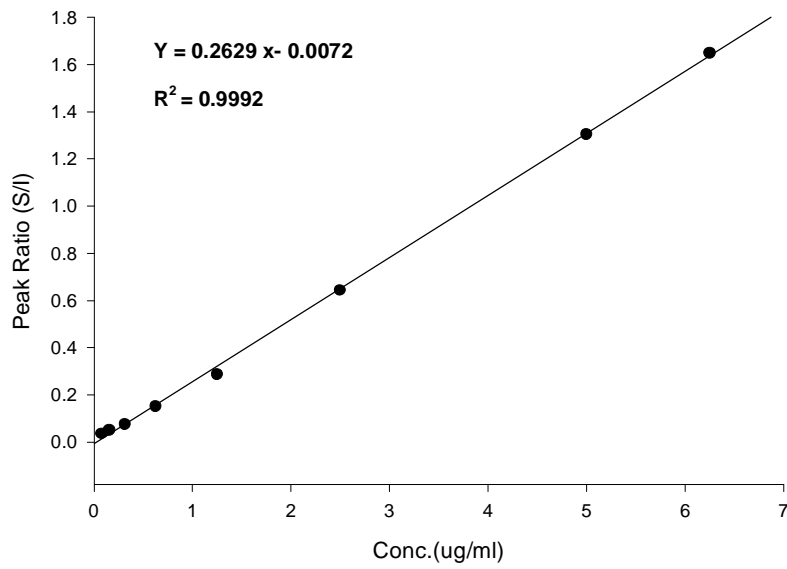


Figure 13 Rhein 定量標準曲線(6.25~0.08 $\mu\text{g/mL}$)

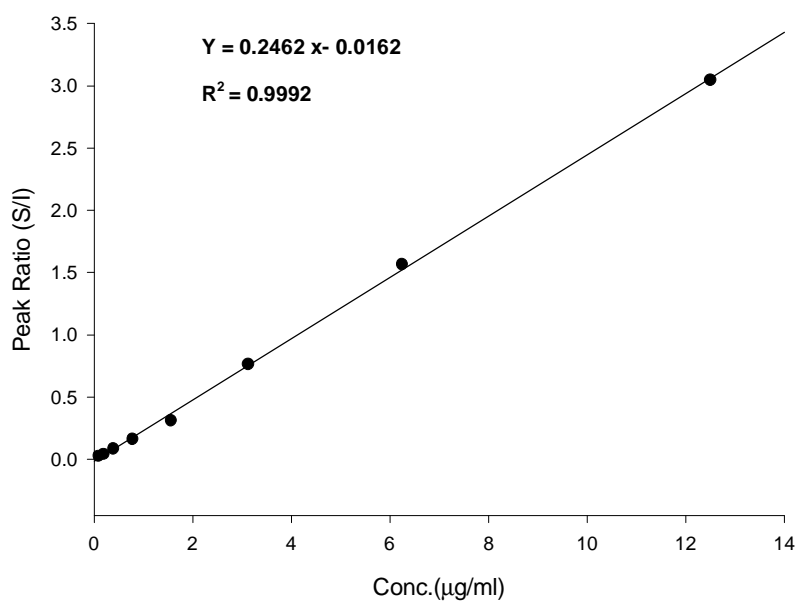


Figure 14 Emodin 定量標準曲線(12.5~0.10 µg/mL)

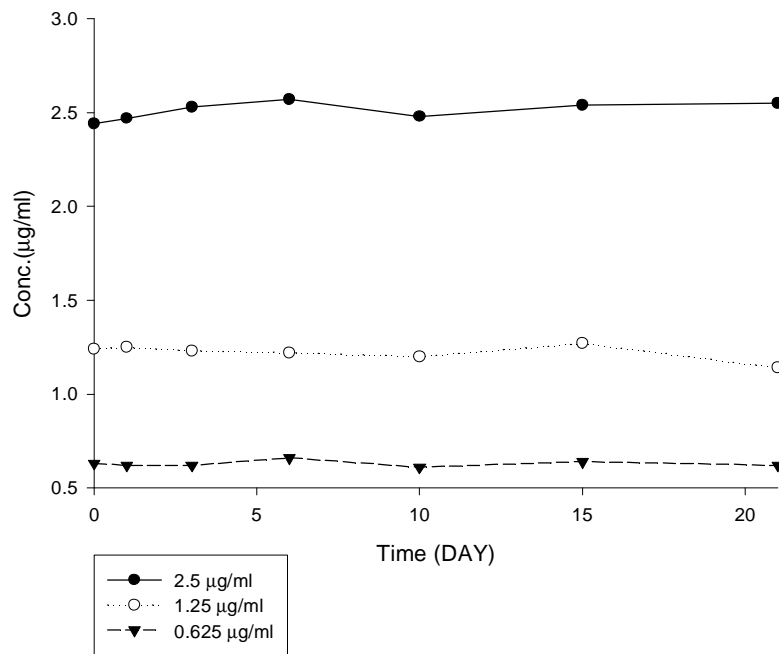


Figure 15 Chrysophanol 在家兔血漿中於-30°C之安定性試驗

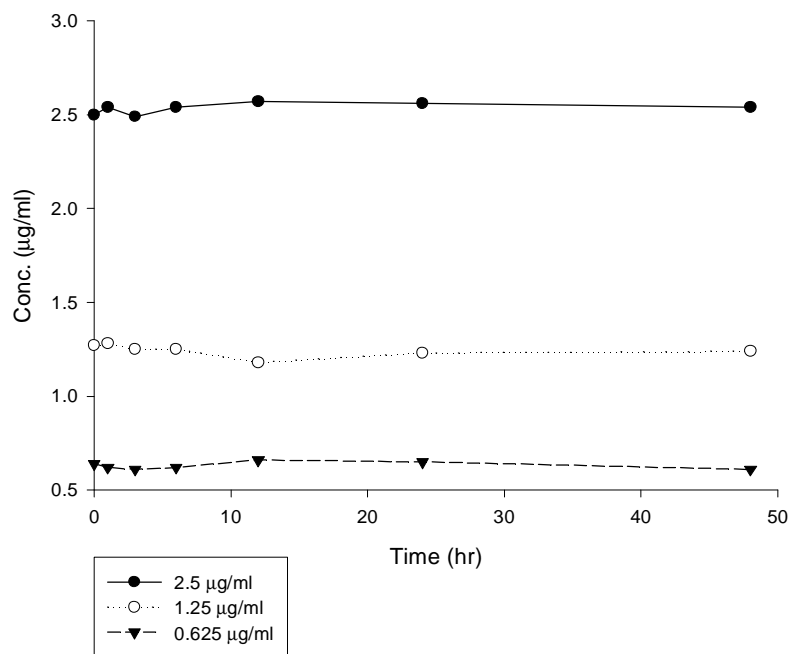


Figure 16 Chrysophanol 在家兔血漿中於 25°C之安定性試驗

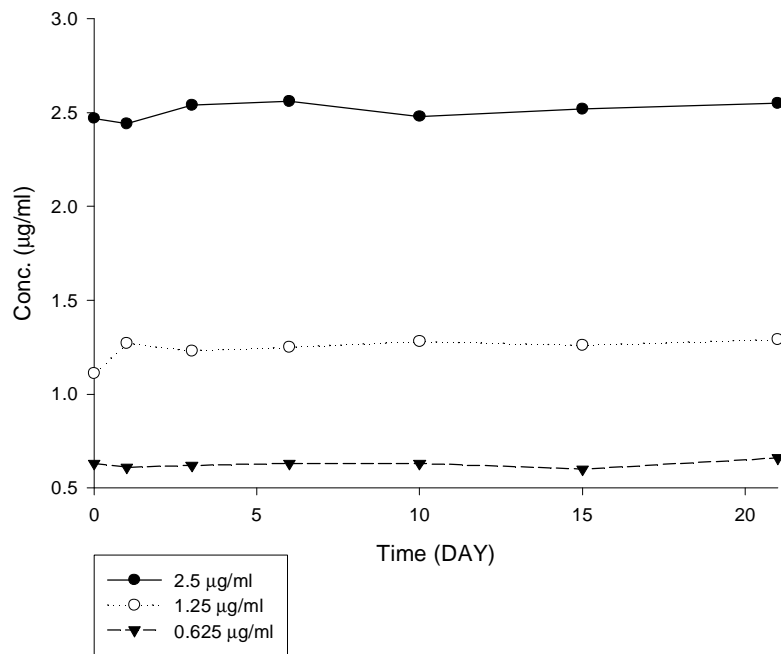


Figure 17 Rhein 在家兔血漿中於-30°C之安定性試驗

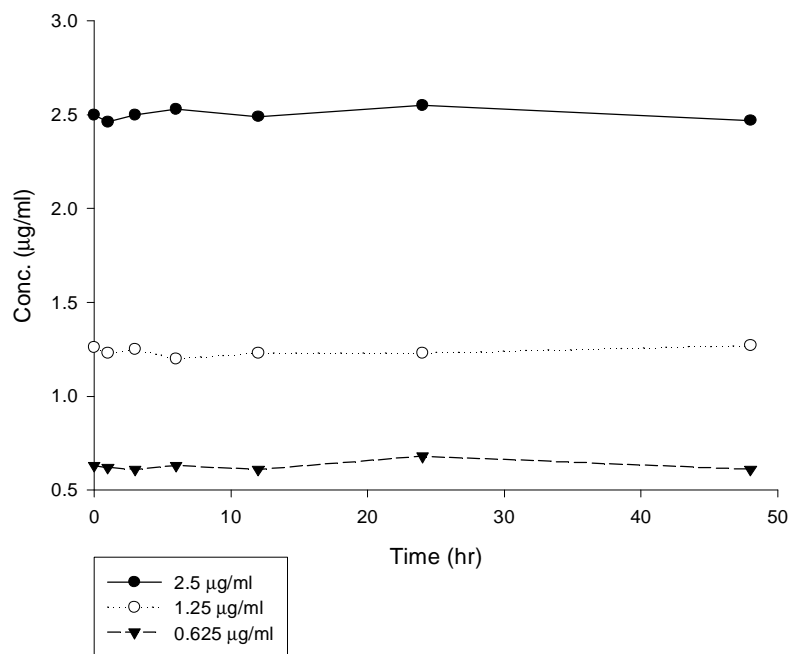


Figure 18 Rhein 在家兔血漿中於 25°C之安定性試驗

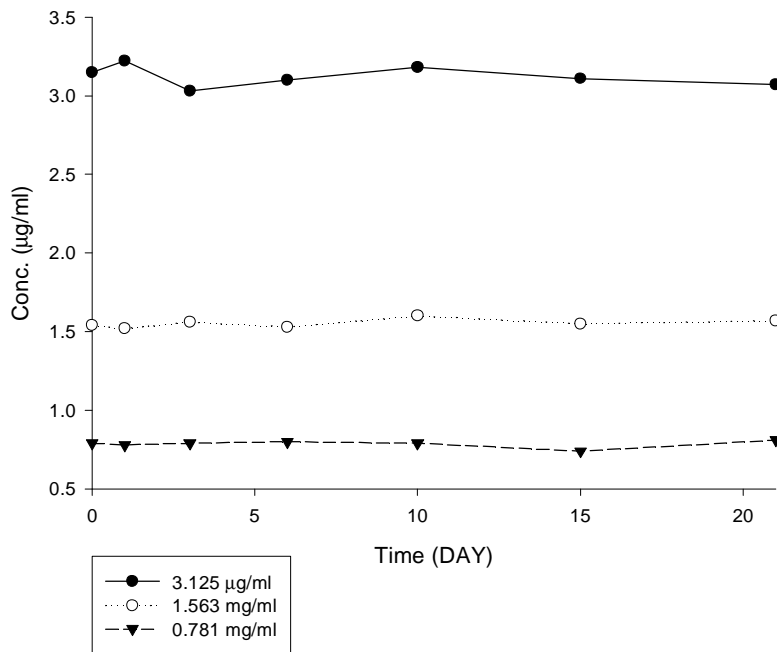


Figure 19 Emodin 在家兔血漿中於-30°C之安定性試驗

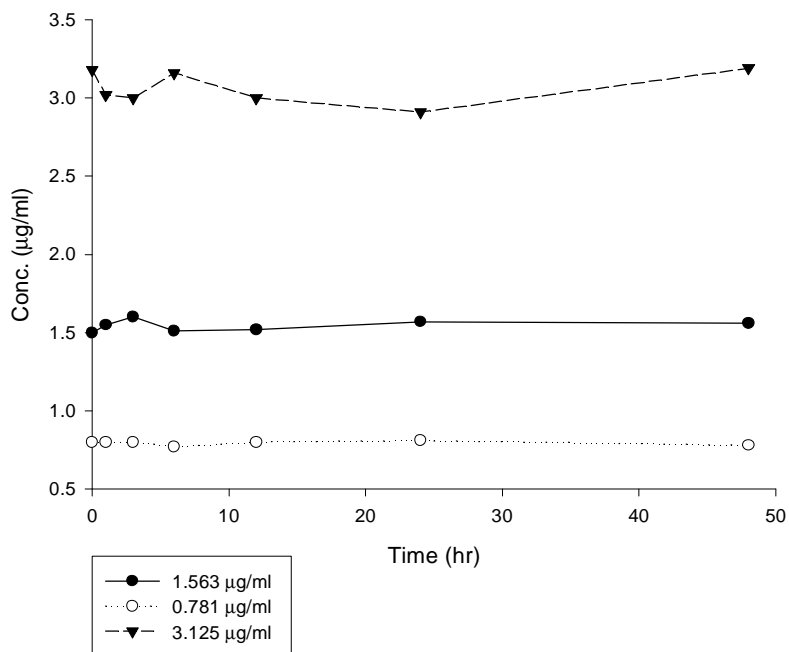


Figure 20 Emodin 在家兔血漿中於 25°C之安定性試驗

Table 18 Rhein、Emodin、Chrysophanol 在家兔血漿中定量分析之回收率
(Recovery)

Rhein				Chrysophanol			
µg/mL	MeOH	Plasma	回收率%	µg/mL	MeOH	Plasma	回收率%
6.25	1.92	1.76	91.52	6.25	4.70	4.39	93.32
5.0	1.38	1.32	95.38	5.0	2.25	2.11	93.99
2.5	0.69	0.61	88.73	2.5	1.41	1.33	93.94
1.25	0.32	0.30	91.82	1.25	0.52	0.51	97.46
0.625	0.17	0.16	92.52	0.625	0.28	0.27	96.00
0.313	0.08	0.08	93.20	0.313	0.13	0.13	98.50
0.156	0.04	0.04	95.19	0.156	0.07	0.07	90.38
0.078	0.02	0.02	96.03	0.078	0.04	0.04	93.61
平均值			93.05	平均值			94.65
S.D.			2.44	S.D.			2.58
C.V.			2.62	C.V.			2.72

Emodin			
µg/mL	MeOH	Plasma	回收率%
12.5	3.32	3.01	90.65
6.25	1.73	1.60	92.42
3.125	0.81	0.81	99.98
1.563	0.41	0.40	97.31
0.781	0.20	0.20	99.72
0.391	0.11	0.10	93.70
0.195	0.05	0.05	99.97
0.098	0.04	0.04	99.56
平均值			96.66
S.D.			3.84
C.V.			3.97

Table 19 Chrysophanol 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性

conc (µg/mL)		day									mean	S.D.	C.V.	error
		1			2			3						
5	早	5.04	5.00	4.97	5.11	5.11	5.36	5.18	5.14	5.07	5.09	0.23	0.05	1.72
	中	5.24	5.20	5.14	5.06	5.30	5.11	4.27	4.73	5.05				
	晚	5.24	5.34	5.02	5.26	5.38	5.33	4.87	4.94	4.87				
1.25	早	1.00	1.02	1.02	1.14	1.13	1.12	1.25	1.23	1.13	1.15	0.10	0.09	8.24
	中	1.05	1.09	1.01	1.04	1.22	1.04	1.25	1.25	1.20				
	晚	1.15	1.06	1.13	1.41	1.05	1.22	1.27	1.25	1.25				
0.313	早	0.29	0.29	0.27	0.32	0.29	0.29	0.32	0.30	0.31	0.30	0.02	0.05	2.71
	中	0.31	0.32	0.30	0.27	0.31	0.29	0.32	0.31	0.31				
	晚	0.32	0.29	0.31	0.28	0.31	0.32	0.34	0.34	0.31				

Table 20 Rhein 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性

conc ($\mu\text{g/mL}$)		day									mean	S.D.	C.V.	error
		1			2			3						
6.25	早	6.07	6.16	6.20	6.47	6.22	6.28	6.26	6.10	6.05	6.20	0.22	3.58	0.79
	中	5.85	5.95	6.07	5.77	5.87	5.88	5.80	6.00	6.27				
	晚	6.18	6.32	6.22	5.54	5.63	5.88	6.18	6.17	6.25				
1.563	早	1.36	1.45	1.45	1.33	1.55	1.35	1.53	1.54	1.55	1.47	0.09	6.17	6.20
	中	1.55	1.48	1.52	1.27	1.61	1.34	1.34	1.51	1.49				
	晚	1.43	1.47	1.51	1.48	1.54	1.58	1.39	1.41	1.56				
0.391	早	0.39	0.36	0.36	0.37	0.38	0.39	0.39	0.39	0.40	0.37	0.02	5.01	4.06
	中	0.37	0.36	0.36	0.36	0.41	0.32	0.38	0.38	0.39				
	晚	0.38	0.38	0.37	0.35	0.39	0.39	0.36	0.38	0.37				

Table 21 Emodin 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性

conc ($\mu\text{g/mL}$)		day									mean	S.D.	C.V.	error
		1			2			3						
5	早	4.43	3.55	3.51	4.86	4.79	4.28	4.96	4.80	4.81	4.51	0.55	12.22	9.82
	中	4.60	4.27	4.71	4.96	4.63	4.60	4.96	5.17	4.82				
	晚	4.70	4.50	4.70	4.45	4.51	4.39	4.42	4.87	2.50				
1.25	早	1.11	1.07	1.00	1.22	1.19	1.08	1.11	1.06	1.06	1.14	0.08	7.16	9.14
	中	1.08	1.11	1.09	1.11	1.10	1.28	1.29	1.17	1.15				
	晚	1.16	1.15	1.09	1.05	1.30	1.04	1.21	1.13	1.25				
0.313	早	0.29	0.27	0.30	0.27	0.32	0.30	0.29	0.29	0.30	0.29	0.02	5.58	6.10
	中	0.27	0.30	0.30	0.29	0.32	0.27	0.30	0.30	0.33				
	晚	0.29	0.27	0.29	0.27	0.29	0.29	0.31	0.31	0.30				

Table 22 Emodin 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性

conc (µg/mL)	1	2	3	mean	S.D.	C.V.	error
6.25	6.47	6.22	6.28	5.95	0.15	2.60	4.81
	5.77	5.87	5.88				
	5.54	5.63	5.88				
1.563	1.33	1.55	1.35	1.45	0.13	8.92	7.27
	1.27	1.61	1.34				
	1.48	1.54	1.58				
0.391	0.37	0.38	0.39	0.37	0.06	14.91	4.49
	0.36	0.41	0.32				
	0.35	0.39	0.39				

Table 23 Rhein 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性

conc (µg/mL)	1	2	3	mean	S.D.	C.V.	error
5	4.86	4.79	4.28	4.61	0.11	2.47	7.84
	4.96	4.63	4.60				
	4.45	4.51	4.39				
1.25	1.22	1.19	1.08	1.15	0.10	8.66	7.84
	1.11	1.10	1.28				
	1.05	1.30	1.04				
0.313	0.27	0.32	0.30	0.29	0.04	13.02	6.61
	0.29	0.32	0.27				
	0.27	0.29	0.29				

Table 24 Chrysophanol 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性

conc (µg/mL)	1	2	3	mean	S.D.	C.V.	error
5	5.11	5.11	5.36	5.22	0.06	1.19	4.48
	5.06	5.30	5.11				
	5.26	5.38	5.33				
1.25	1.14	1.13	1.12	1.15	0.11	10.26	7.98
	1.04	1.22	1.04				
	1.41	1.05	1.22				
0.313	0.32	0.29	0.29	0.29	0.03	11.89	4.89
	0.27	0.31	0.29				
	0.28	0.31	0.32				

Table 25 Chrysophanol 的定量極限 (Limit of Quantitation)

Chrysophanol (ng/mL)	peak hight		
	A	B	C
39.063	0.133	0.136	0.139
19.531	0.103	0.095	0.099
9.766	0.085	0.084	0.090

總回歸方程式 : $Y = 0.4038 X + 0.0014$

取 A、B、C calibration 截距之標準偏差 $\sigma = 0.00518$

總回歸方程式之斜率 $S = 0.4038$

依 ICH

$LOD = 3.3 \times \sigma / s = 48.267 \text{ ng/mL}$

$LOQ = 10 \times \sigma / s = 144.800 \text{ ng/mL}$

Table 26 Rhein 的定量極限 (Limit of Quantitation)

rhein (ng/mL)	peak hight		
	A	B	C
39.063	0.167	0.169	0.184
19.531	0.090	0.088	0.103
9.766	0.050	0.048	0.047

總回歸方程式 : $Y = 0.2326 X - 0.0017$

取 A、B、C calibration 截距之標準偏差 $\sigma = 0.00518$

總回歸方程式之斜率 $S = 0.2326$

依 ICH

$LOD = 3.3 \times \sigma / s = 37.500 \text{ ng/mL}$

$LOQ = 10 \times \sigma / s = 112.600 \text{ ng/mL}$

Table 27 Emodin 定量的極限(Limit of Quantitation)

Emodin (ng/mL)	peak hight		
	A	B	C
48.828	0.105	0.120	0.116
24.414	0.069	0.060	0.057
12.207	0.016	0.037	0.023

總回歸方程式 : $Y = 0.4038 X + 0.0014$

取 A、B、C calibration 截距之標準偏差 $\sigma = 0.002754$

總回歸方程式之斜率 $S = 0.4038$

依 ICH

$LOD = 3.3 \times \sigma / s = 22.500 \text{ ng/mL}$

$LOQ = 10 \times \sigma / s = 67.500 \text{ ng/mL}$

Table 28 Emodin 在家兔血漿中於 25°C 之安定性

Time (hr)	µg/mL		
	3.125	1.5625	0.7813
0	3.18	1.50	0.80
1	3.02	1.55	0.80
3	3.00	1.60	0.80
6	3.16	1.51	0.77
12	3.00	1.52	0.80
24	2.91	1.57	0.81
48	3.19	1.56	0.78
Mean	3.07	1.55	0.79
S.D.	0.10	0.03	0.01
C.V.	3.34	2.02	1.45
Error	1.62	1.01	1.52

Table 29 Chrysophanol 在家兔血漿中於 25°C 之安定性

Time (hr)	µg/mL		
	2.5	1.25	0.625
0	2.50	1.27	0.64
1	2.54	1.28	0.62
3	2.49	1.25	0.61
6	2.54	1.25	0.62
12	2.57	1.18	0.66
24	2.56	1.23	0.65
48	2.54	1.24	0.61
Mean	2.54	1.24	0.63
S.D.	0.02	0.03	0.01
C.V.	1.15	2.56	2.93
Error	1.52	0.53	0.94

Table 30 Rhein 在家兔血漿中於 25°C 之安定性

Time (hr)	$\mu\text{g/mL}$		
	2.5	1.25	0.625
0	2.50	1.26	0.63
1	2.46	1.23	0.62
3	2.50	1.25	0.61
6	2.53	1.20	0.63
12	2.49	1.23	0.61
24	2.55	1.23	0.68
48	2.47	1.27	0.61
Mean	2.50	1.24	0.63
S.D.	0.03	0.02	0.02
C.V.	1.12	1.72	3.41
Error	0.01	0.71	0.39

Table 31 Emodin 在家兔血漿中於-30°C 之安定性

Time (DAY)	$\mu\text{g/mL}$		
	3.13	1.56	0.78
0	3.15	1.54	0.79
1	3.22	1.52	0.78
3	3.03	1.56	0.79
6	3.10	1.53	0.80
10	3.18	1.60	0.79
15	3.11	1.55	0.74
21	3.07	1.57	0.81
Mean	3.12	1.55	0.79
S.D.	0.06	0.03	0.02
C.V.	2.08	1.71	2.79
Error	0.04	0.62	0.76

Table 32 Chrysophanol 在家兔血漿中於-30°C之安定性

Time (DAY)	µg/mL		
	2.5	1.25	0.625
0	2.44	1.24	0.63
1	2.47	1.25	0.62
3	2.53	1.23	0.62
6	2.57	1.22	0.66
10	2.48	1.20	0.61
15	2.54	1.27	0.64
21	2.55	1.14	0.62
Mean	2.51	1.22	0.63
S.D.	0.05	0.04	0.01
C.V.	1.94	3.48	2.29
Error	0.42	2.39	0.52

Table 33 Rhein 在家兔血漿中於-30°C之安定性

Time (DAY)	µg/mL		
	3.13	1.56	0.78
0	3.15	1.54	0.79
1	3.22	1.52	0.78
3	3.03	1.56	0.79
6	3.10	1.53	0.80
10	3.18	1.60	0.79
15	3.11	1.55	0.74
21	3.07	1.57	0.81
Mean	3.12	1.55	0.79
S.D.	0.06	0.03	0.02
C.V.	2.08	1.71	2.79
Error	0.04	0.62	0.76

Table 34 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度
值(µg/mL)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	5.547	5.691	5.620	5.630	5.652	5.704	5.641	0.057
30	2.165	2.220	2.267	2.301	2.480	2.816	2.375	0.241
45	1.243	1.301	1.186	1.292	1.283	1.276	1.264	0.043
60	1.042	1.102	1.104	0.966	1.040	1.012	1.044	0.053
75	0.526	0.581	0.505	0.534	0.542	0.560	0.541	0.027
90	0.368	0.385	0.448	0.378	0.392	0.420	0.399	0.030
105	0.272	0.279	0.268	0.260	0.270	0.268	0.270	0.006
120	0.240	0.247	0.242	0.230	0.240	0.226	0.238	0.008
150	0.208	0.206	0.235	0.206	0.218	0.204	0.213	0.012
180	0.173	0.176	0.184	0.172	0.180	0.170	0.176	0.005
240	0.146	0.159	0.154	0.148	0.156	0.152	0.153	0.005
300	0.122	0.127	0.127	0.126	0.128	0.120	0.125	0.003
360	0.098	0.092	0.104	0.098	0.102	0.108	0.100	0.006

Table 35 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度
值($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	3.945	3.968	4.026	3.896	3.966	3.958	3.960	0.042
30	2.556	2.535	2.576	2.602	2.580	2.610	2.577	0.028
45	2.020	1.984	2.016	1.980	2.024	1.978	2.000	0.022
60	1.602	1.510	1.540	1.506	1.586	1.570	1.552	0.040
75	1.216	1.240	1.226	1.205	1.240	1.202	1.222	0.017
90	1.106	1.097	1.115	1.116	1.120	1.122	1.113	0.009
105	1.072	1.078	1.064	1.080	1.074	1.068	1.073	0.006
120	1.036	1.042	1.030	1.026	1.020	1.028	1.030	0.008
150	0.982	0.980	0.992	0.986	1.020	0.982	0.990	0.015
180	0.902	0.906	0.918	0.914	0.920	0.908	0.911	0.007
240	0.786	0.790	0.782	0.802	0.780	0.796	0.789	0.008
300	0.682	0.678	0.686	0.694	0.682	0.678	0.683	0.006
360	0.590	0.602	0.594	0.600	0.604	0.589	0.597	0.006

Table 36 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中

Chrysophanol 濃度值($\mu\text{g/mL}$)

Time	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	1.880	1.987	0.987	1.986	1.960	1.986	1.798	0.364
30	1.290	1.295	1.286	1.296	1.302	1.300	1.295	0.005
45	0.756	0.795	0.847	0.785	0.790	0.783	0.793	0.027
60	0.635	0.656	0.726	0.670	0.668	0.672	0.671	0.028
75	0.546	0.503	0.654	0.558	0.560	0.560	0.564	0.045
90	0.505	0.501	0.526	0.502	0.508	0.512	0.509	0.008
105	0.478	0.494	0.499	0.486	0.480	0.492	0.488	0.008
120	0.450	0.462	0.456	0.454	0.450	0.452	0.454	0.004
150	0.424	0.445	0.438	0.420	0.426	0.430	0.431	0.009
180	0.399	0.405	0.408	0.398	0.402	0.406	0.403	0.004
240	0.372	0.398	0.384	0.370	0.376	0.380	0.380	0.009
300	0.348	0.348	0.357	0.350	0.352	0.348	0.351	0.003
360	0.330	0.332	0.340	0.328	0.332	0.326	0.331	0.004

Table 37 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、

Emodin、Chrysophanol 平均濃度值($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	Rhein	Emodin	Chrysophanol
15	5.641 \pm 0.057	3.960 \pm 0.042	1.798 \pm 0.364
30	2.375 \pm 0.241	2.577 \pm 0.028	1.295 \pm 0.005
45	1.264 \pm 0.043	2.000 \pm 0.022	0.793 \pm 0.027
60	1.044 \pm 0.053	1.552 \pm 0.040	0.671 \pm 0.028
75	0.541 \pm 0.027	1.222 \pm 0.017	0.564 \pm 0.045
90	0.399 \pm 0.030	1.113 \pm 0.009	0.509 \pm 0.008
105	0.270 \pm 0.006	1.073 \pm 0.006	0.488 \pm 0.008
120	0.238 \pm 0.008	1.030 \pm 0.008	0.454 \pm 0.004
150	0.213 \pm 0.012	0.990 \pm 0.015	0.431 \pm 0.009
180	0.176 \pm 0.005	0.911 \pm 0.007	0.403 \pm 0.004
240	0.153 \pm 0.005	0.789 \pm 0.008	0.380 \pm 0.009
300	0.125 \pm 0.003	0.683 \pm 0.006	0.351 \pm 0.003
360	0.100 \pm 0.006	0.597 \pm 0.006	0.331 \pm 0.004

Table 38 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值
($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	0.352	0.388	0.298	0.462	0.502	0.418	0.403	0.074
30	1.713	1.790	1.741	1.672	1.586	1.690	1.699	0.069
45	1.854	1.813	1.805	1.796	1.784	1.802	1.809	0.024
60	0.725	0.751	0.745	0.826	0.804	0.782	0.772	0.039
75	0.514	0.520	0.528	0.502	0.511	0.508	0.514	0.009
90	0.375	0.376	0.375	0.362	0.370	0.377	0.372	0.006
105	0.345	0.340	0.330	0.340	0.350	0.342	0.341	0.007
120	0.302	0.298	0.302	0.310	0.302	0.296	0.302	0.005
150	0.252	0.260	0.246	0.525	0.248	0.242	0.296	0.113
180	0.210	0.218	0.208	0.216	0.208	0.202	0.210	0.006
240	0.172	0.180	0.170	0.178	0.182	0.180	0.177	0.005
300	0.140	0.146	0.136	0.138	0.142	0.132	0.139	0.005
360	0.115	0.120	0.108	0.112	0.116	0.102	0.112	0.006
420	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
480	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Table 39 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值
($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	1.060	1.048	1.035	0.958	0.943	1.010	1.009	0.048
30	1.402	1.524	1.416	1.512	1.460	1.438	1.459	0.050
45	1.262	1.279	1.268	1.270	1.262	1.274	1.269	0.007
60	1.162	1.162	1.168	1.158	1.147	1.160	1.160	0.007
75	1.105	1.110	1.100	1.096	1.115	1.120	1.108	0.009
90	1.060	1.052	1.071	1.042	1.068	1.074	1.061	0.012
105	1.010	1.012	1.008	1.006	1.018	1.020	1.012	0.006
120	0.984	0.990	0.980	0.990	0.982	0.994	0.987	0.005
150	0.904	0.902	0.892	0.900	0.896	0.890	0.897	0.006
180	0.846	0.840	0.836	0.840	0.836	0.830	0.838	0.005
240	0.736	0.740	0.732	0.732	0.730	0.728	0.733	0.004
300	0.632	0.628	0.634	0.630	0.626	0.624	0.629	0.004
360	0.558	0.548	0.54	0.548	0.550	0.542	0.548	0.006
420	0.478	0.476	0.472	0.472	0.480	0.476	0.476	0.003
480	0.430	0.428	0.430	0.426	0.428	0.432	0.429	0.002

Table 40 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	0.097	0.120	0.109	0.122	0.118	0.108	0.112	0.009
30	0.285	0.275	0.280	0.278	0.283	0.282	0.281	0.004
45	0.220	0.202	0.198	0.218	0.215	0.221	0.212	0.010
60	0.187	0.192	0.184	0.190	0.182	0.186	0.187	0.004
75	0.174	0.173	0.172	0.170	0.172	0.176	0.173	0.002
90	0.160	0.166	0.161	0.158	0.164	0.160	0.162	0.003
105	0.138	0.140	0.141	0.140	0.142	0.137	0.140	0.002
120	0.136	0.130	0.132	0.132	0.128	0.132	0.132	0.003
150	0.120	0.118	0.119	0.120	0.122	0.120	0.120	0.001
180	0.108	0.109	0.106	0.108	0.110	0.112	0.109	0.002
240	0.100	0.101	0.100	0.100	0.102	0.104	0.101	0.002
300	0.096	0.095	0.095	0.096	0.097	0.093	0.095	0.001
360	0.091	0.092	0.090	0.092	0.091	0.090	0.091	0.001
420	0.086	0.087	0.088	0.085	0.085	0.086	0.086	0.001
480	0.084	0.083	0.084	0.084	0.082	0.083	0.083	0.001

Table 41 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin、
Chrysophanol 平均濃度值(µg/mL)

Time(min)	Rhein	Emodin	Chrysophanol
15	0.403±0.074	1.009±0.048	0.112±0.009
30	1.699±0.069	1.459±0.050	0.281±0.004
45	1.809±0.024	1.269± 0.007	0.212±0.010
60	0.772±0.039	1.160±0.007	0.187±0.004
75	0.514±0.009	1.108±0.009	0.173±0.002
90	0.372±0.006	1.061±0.012	0.162±0.003
105	0.341±0.007	1.012±0.006	0.140±0.002
120	0.302±0.005	0.987±0.005	0.132±0.003
150	0.296±0.113	0.897±0.006	0.120±0.001
180	0.210±0.006	0.838±0.005	0.109±0.002
240	0.177±0.005	0.733±0.004	0.101±0.002
300	0.139±0.005	0.629±0.004	0.095±0.001
360	0.112±0.006	0.548±0.006	0.091±0.001
420	N.D.	0.476±0.003	0.086±0.001
480	N.D.	0.429±0.002	0.083±0.008

※N.D. are expressed as not detectable.

※Data are expressed as Mean±S.D.

Table 42 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	1.830	1.948	2.045	1.902	1.982	2.006	1.952	0.077
30	2.889	2.854	2.751	2.916	2.878	2.892	2.863	0.059
45	2.034	1.954	1.754	2.006	1.982	1.964	1.949	0.100
60	1.481	1.574	1.487	1.502	1.496	1.500	1.507	0.034
75	1.180	1.157	1.155	1.120	1.172	1.184	1.161	0.023
90	1.100	1.115	1.108	1.106	1.113	1.112	1.109	0.006
105	1.026	1.054	1.022	1.030	1.042	1.032	1.034	0.012
120	0.970	0.988	0.947	1.002	1.000	0.998	0.984	0.022
150	0.882	0.848	0.890	0.878	0.846	0.880	0.871	0.019
180	0.789	0.805	0.786	0.800	0.796	0.802	0.796	0.008
240	0.640	0.648	0.650	0.662	0.638	0.648	0.648	0.009
300	0.534	0.542	0.532	0.540	0.528	0.550	0.538	0.008
360	0.438	0.442	0.430	0.462	0.432	0.442	0.441	0.011
420	0.346	0.358	0.352	0.348	0.352	0.363	0.353	0.006
480	0.302	0.296	0.310	0.302	0.310	0.308	0.305	0.006

Table 43 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	1.902	1.857	1.946	1.878	1.908	1.896	1.898	0.030
30	2.078	2.085	2.070	2.095	2.086	2.080	2.082	0.008
45	2.380	2.424	2.336	2.396	2.418	2.388	2.390	0.032
60	2.000	1.980	1.988	2.016	1.992	1.990	1.994	0.012
75	1.668	1.750	1.719	1.708	1.706	1.724	1.713	0.027
90	1.290	1.250	1.278	1.284	1.296	1.288	1.281	0.016
105	1.188	1.170	1.127	1.176	1.180	1.192	1.172	0.024
120	1.132	1.145	1.118	1.140	1.126	1.132	1.132	0.010
150	1.053	1.040	1.066	1.036	1.048	1.058	1.050	0.011
180	0.990	0.987	0.992	0.992	1.000	0.990	0.992	0.004
240	0.856	0.850	0.862	0.868	0.872	0.859	0.861	0.008
300	0.736	0.742	0.742	0.740	0.750	0.746	0.743	0.005
360	0.638	0.630	0.640	0.642	0.632	0.650	0.639	0.007
420	0.560	0.556	0.548	0.548	0.562	0.570	0.557	0.009
480	0.465	0.442	0.442	0.458	0.460	0.462	0.455	0.010

Table 44 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	0.126	0.130	0.132	0.138	0.129	0.136	0.132	0.004
30	0.645	0.635	0.630	0.652	0.640	0.643	0.641	0.008
45	0.525	0.513	0.508	0.512	0.510	0.522	0.515	0.007
60	0.345	0.341	0.339	0.348	0.352	0.350	0.346	0.005
75	0.240	0.252	0.246	0.252	0.256	0.250	0.249	0.006
90	0.192	0.200	0.198	0.201	0.199	0.192	0.197	0.004
105	0.168	0.166	0.165	0.170	0.163	0.164	0.166	0.003
120	0.148	0.147	0.147	0.150	0.148	0.148	0.148	0.001
150	0.141	0.142	0.142	0.140	0.141	0.140	0.141	0.001
180	0.135	0.136	0.136	0.138	0.136	0.138	0.137	0.001
240	0.119	0.120	0.121	0.118	0.117	0.119	0.119	0.001
300	0.113	0.114	0.115	0.112	0.113	0.115	0.114	0.001
360	0.109	0.108	0.109	0.110	0.109	0.107	0.109	0.001
420	0.102	0.104	0.100	0.102	0.104	0.103	0.103	0.002
480	0.098	0.097	0.098	0.096	0.098	0.098	0.098	0.001

Table 45 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin、

Chrysophanol 平均濃度值($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	Rhein	Emodin	Chrysophanol
15	1.952 \pm 0.077	1.898 \pm 0.030	0.132 \pm 0.004
30	2.863 \pm 0.059	2.082 \pm 0.008	0.641 \pm 0.008
45	1.949 \pm 0.100	2.390 \pm 0.032	0.515 \pm 0.007
60	1.507 \pm 0.034	1.994 \pm 0.012	0.346 \pm 0.005
75	1.161 \pm 0.023	1.713 \pm 0.027	0.249 \pm 0.006
90	1.109 \pm 0.06	1.281 \pm 0.016	0.197 \pm 0.004
105	1.034 \pm 0.012	1.172 \pm 0.024	0.166 \pm 0.003
120	0.984 \pm 0.022	1.132 \pm 0.010	0.148 \pm 0.001
150	0.871 \pm 0.019	1.050 \pm 0.011	0.141 \pm 0.001
180	0.796 \pm 0.008	0.992 \pm 0.004	0.137 \pm 0.001
240	0.648 \pm 0.009	0.861 \pm 0.008	0.119 \pm 0.001
300	0.538 \pm 0.008	0.743 \pm 0.005	0.114 \pm 0.001
360	0.441 \pm 0.011	0.639 \pm 0.007	0.109 \pm 0.001
420	0.353 \pm 0.006	0.557 \pm 0.009	0.103 \pm 0.002
480	0.305 \pm 0.006	0.455 \pm 0.010	0.098 \pm 0.001

※Data are expressed as Mean \pm S.D.

Table 46 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值
($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	3.561	3.054	3.345	3.286	3.320	3.426	3.332	0.168
30	5.390	5.056	5.467	5.420	5.286	5.376	5.333	0.148
45	4.223	4.885	4.454	4.502	4.478	4.482	4.504	0.213
60	3.013	3.457	3.454	3.216	3.223	3.302	3.278	0.168
75	2.624	2.423	2.560	2.586	2.502	2.611	2.551	0.076
90	2.055	2.057	2.154	2.072	2.068	2.101	2.085	0.038
105	1.520	1.512	1.548	1.604	1.578	1.536	1.550	0.035
120	1.328	1.332	1.340	1.320	1.326	1.319	1.328	0.008
150	1.112	1.120	1.108	1.116	1.121	1.120	1.116	0.005
180	1.102	1.100	1.098	1.100	1.106	1.096	1.100	0.003
240	0.840	0.852	0.850	0.873	0.864	0.868	0.858	0.013
300	0.680	0.686	0.688	0.690	0.674	0.680	0.683	0.006
360	0.562	0.554	0.548	0.568	0.556	0.560	0.558	0.007
420	0.458	0.446	0.450	0.460	0.454	0.452	0.453	0.005
480	0.392	0.400	0.386	0.402	0.396	0.390	0.394	0.006

Table 47 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值
($\mu\text{g/mL}$)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	3.235	3.362	3.299	3.326	3.340	3.335	3.316	0.045
30	3.657	3.790	3.724	3.682	3.674	3.690	3.703	0.048
45	4.544	4.253	4.399	4.542	4.506	4.412	4.443	0.112
60	3.254	3.284	3.269	3.302	3.296	3.280	3.281	0.018
75	2.457	2.546	2.502	2.518	2.530	2.486	2.507	0.032
90	2.254	2.345	2.300	2.264	2.232	2.318	2.286	0.043
105	2.108	2.128	2.118	2.116	2.120	2.120	2.118	0.007
120	1.684	1.698	1.691	1.682	1.690	1.688	1.689	0.006
150	1.224	1.230	1.220	1.230	1.226	1.232	1.227	0.005
180	1.094	1.060	1.077	1.069	1.072	1.068	1.073	0.012
240	0.935	0.939	0.937	0.940	0.926	0.933	0.935	0.005
300	0.810	0.802	0.807	0.796	0.802	0.806	0.804	0.005
360	0.700	0.710	0.702	0.712	0.706	0.712	0.707	0.005
420	0.620	0.622	0.600	0.623	0.618	0.622	0.618	0.009
480	0.558	0.550	0.548	0.554	0.546	0.552	0.551	0.004

Table 48 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃
度值(µg/mL)

Time(min)	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
15	0.132	0.126	0.137	0.142	0.150	0.138	0.138	0.008
30	0.271	0.264	0.278	0.276	0.280	0.282	0.275	0.007
45	1.072	1.016	1.127	1.086	1.090	1.116	1.085	0.039
60	0.697	0.678	0.715	0.702	0.704	0.698	0.699	0.012
75	0.450	0.448	0.460	0.472	0.480	0.476	0.464	0.014
90	0.326	0.320	0.345	0.328	0.325	0.350	0.332	0.012
105	0.280	0.284	0.286	0.286	0.290	0.283	0.285	0.003
120	0.242	0.256	0.257	0.251	0.250	0.248	0.251	0.006
150	0.205	0.214	0.204	0.210	0.206	0.204	0.207	0.004
180	0.197	0.190	0.192	0.200	0.192	0.196	0.195	0.004
240	0.186	0.184	0.186	0.185	0.187	0.185	0.186	0.001
300	0.178	0.180	0.180	0.179	0.176	0.180	0.179	0.002
360	0.172	0.176	0.171	0.170	0.172	0.174	0.173	0.002
420	0.166	0.163	0.168	0.165	0.163	0.166	0.165	0.002
480	0.101	0.100	0.103	0.101	0.099	0.099	0.101	0.002

Table 49 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin、
Chrysophanol 平均濃度值(μg/mL)

Time(min)	Rhein	Emodin	Chrysophanol
15	3.332±0.168	3.316±0.045	0.138±0.008
30	5.333±0.148	3.703±0.048	0.275±0.007
45	4.504±0.213	4.443±0.112	1.085±0.039
60	3.278±0.168	3.281±0.018	0.699±0.012
75	2.551±0.076	2.507±0.032	0.464±0.014
90	2.085±0.038	2.286±0.043	0.332±0.012
105	1.550±0.035	2.118±0.007	0.285±0.003
120	1.328±0.008	1.689±0.006	0.251±0.006
150	1.116±0.005	1.227±0.005	0.207±0.004
180	1.100±0.003	1.073±0.012	0.195±0.001
240	0.858±0.013	0.935±0.005	0.186±0.002
300	0.683±0.006	0.804±0.005	0.179±0.002
360	0.558±0.007	0.707±0.005	0.173±0.002
420	0.453±0.005	0.618±0.009	0.165±0.002
480	0.394±0.006	0.551±0.004	0.154±0.005

※Data are expressed as Mean±S.D.

Table 50 家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	14.212	14.589	13.932	13.775	12.881	11.554	13.491	1.107
K(min^{-1})	0.003	0.005	0.003	0.003	0.004	0.003	0.004	0.001
$t_{1/2}$ (min)	220.68	152.03	211.88	203.55	195.77	223.44	201.23	26.23
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	343.682	342.558	348.008	340.983	340.441	340.723	342.733	2.867
V(L)	37.981	26.251	36.014	35.310	34.014	38.790	34.727	4.504
Cl(L/min)	0.119	0.120	0.118	0.120	0.120	0.120	0.120	0.001
MRTINF(min)	101.91	76.02	102.48	96.12	96.93	111.87	97.56	11.95
Vss(L)	12.157	9.099	12.074	11.557	11.674	13.462	11.671	1.431

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 51 家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	314.685	338.383	300.280	291.606	299.590	315.677	310.037	16.739
α (min^{-1})	0.12	0.14	0.09	0.09	0.06	0.05	0.09	0.03
β (min^{-1})	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01
$t_{1/2\alpha}$ (min)	5.63	5.07	7.60	7.92	11.00	13.12	8.39	3.12
$t_{1/2\beta}$ (min)	32.24	31.19	43.48	39.73	82.547	146.907	62.681	45.394
A($\mu\text{g/mL}$)	20.74	24.56	15.80	14.77	12.60	11.68	16.69	4.99
B($\mu\text{g/mL}$)	3.15	3.53	2.03	2.14	0.84	0.45	2.02	1.22
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	23.88	28.08	17.82	16.92	13.43	12.12	18.71	6.16
CL(L/min)	0.020	0.121	0.137	0.141	0.137	0.130	0.114	0.047
MRT(min)	25.97	24.98	32.86	30.76	50.22	76.77	40.26	20.08
Vss(L)	0.507	3.027	4.487	4.325	6.873	9.971	4.865	3.253
Vt(L)	0.250	1.567	2.187	1.901	3.821	6.589	2.719	2.217
CLD2(L/min)	0.009	0.057	0.054	0.050	0.045	0.043	0.043	0.018
Vp(L)	0.257	1.460	2.301	2.424	3.052	3.382	2.146	1.139
K10(min)	0.08	0.08	0.06	0.06	0.05	0.04	0.06	0.02
K12(min)	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01
K21(min)	0.04	0.04	0.02	0.03	0.01	0.01	0.02	0.01

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 52 家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	6.089	6.211	6.292	5.834	6.097	6.002	6.087	0.161
K(min^{-1})	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000
$t_{1/2}$ (min)	289.99	298.299	302.491	286.643	325.269	284.800	297.914	15.042
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	694.394	706.591	710.005	694.204	733.800	689.204	704.700	16.340
V(L)	6.560	6.631	6.692	6.486	6.963	6.491	6.637	0.179
Cl(L/min)	0.016	0.015	0.015	0.016	0.015	0.016	0.016	0.000
MRTINF(min)	354.27	366.14	366.93	354.89	394.27	348.95	364.24	16.33
Vss(L)	5.555	5.642	5.627	5.566	5.850	5.513	5.626	0.120

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 53 家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	747.303	746.817	755.800	784.051	755.425	757.205	757.767	13.638
α (min^{-1})	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.00
β (min^{-1})	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000
$t_{1/2\alpha}$ (min)	16.69	15.71	16.01	16.68	16.57	16.53	16.37	0.41
$t_{1/2\beta}$ (min)	345.09	341.66	347.41	374.91	346.52	352.99	351.43	12.08
A($\mu\text{g/mL}$)	5.052	5.277	5.340	5.055	5.104	5.153	5.163	0.120
B($\mu\text{g/mL}$)	1.257	1.273	1.262	1.225	1.267	1.246	1.255	0.017
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	6.309	6.549	6.602	6.280	6.371	6.399	6.418	0.130
CL(L/min)	0.015	0.015	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.000
MRT(min)	420.73	417.62	423.18	460.68	423.06	430.47	429.29	15.95
Vss(L)	6.130	6.089	6.096	6.397	6.098	6.190	6.167	0.119
Vt(L)	4.404	4.426	4.447	4.664	4.388	4.488	4.470	0.101
CLD2(L/min)	0.044	0.045	0.044	0.045	0.044	0.044	0.044	0.001
Vp(L)	1.726	1.662	1.649	1.734	1.709	1.702	1.697	0.034
K10(min)	0.008	0.009	0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	0.000
K12(min)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.00
K21(min)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 54 家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值
經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	2.740	3.049	1.286	3.043	2.951	3.034	2.684	0.695
K(min^{-1})	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000
$t_{1/2}$ (min)	653.61	450.51	670.93	654.03	649.92	557.24	606.04	86.34
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	516.974	428.806	515.798	520.325	522.078	474.210	496.365	37.664
V(L)	11.207	9.313	11.530	11.142	11.034	10.416	10.774	0.803
Cl(L/min)	0.012	0.014	0.012	0.012	0.012	0.013	0.012	0.001
MRTINF(min)	833.93	569.54	898.4503	824.84	823.45	698.01	774.70	119.74
Vss(L)	9.911	8.160	10.702	9.740	9.691	9.044	9.541	0.860

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 55 家兔靜脈注射大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值
經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	506.967	521.836	448.026	474.124	500.045	461.812	485.468	28.592
α (min^{-1})	0.050	0.050	0.040	0.050	0.050	0.050	0.050	0.001
β (min^{-1})	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000
$t_{1/2\alpha}$ (min)	15.55	14.77	15.80	15.03	15.47	14.84	15.24	0.42
$t_{1/2\beta}$ (min)	630.11	632.59	487.66	560.22	605.01	531.24	574.47	58.33
A($\mu\text{g/mL}$)	2.773	3.056	2.801	2.999	2.908	3.005	2.924	0.116
B($\mu\text{g/mL}$)	0.489	0.500	0.546	0.506	0.499	0.519	0.510	0.020
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	3.263	3.557	3.347	3.505	3.407	3.524	3.434	0.115
CL(L/min)	0.012	0.012	0.014	0.013	0.012	0.013	0.013	0.001
MRT(min)	800.26	801.43	606.51	700.33	762.47	662.63	722.27	79.25
Vss(L)	9.698	9.436	8.317	9.075	9.368	8.816	9.119	0.497
Vt(L)	7.815	7.709	6.482	7.322	7.565	7.072	7.327	0.494
CLD2(L/min)	0.060	0.058	0.054	0.057	0.057	0.056	0.057	0.002
Vp(L)	1.883	1.727	1.836	1.753	1.804	1.744	1.791	0.061
K10(min)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00
K12(min)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.00
K21(min)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 56 家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	0.00
Cmax(µg/mL)	1.854	1.813	1.805	1.796	1.784	1.802	1.809	0.024
K(min ⁻¹)	0.003	0.003	0.004	0.004	0.004	0.005	0.004	0.001
t _{1/2} (min)	206.67	207.91	183.35	186.93	184.67	146.44	185.99	22.28
AUC(µg · min/mL)	168.433	173.139	161.032	174.369	166.025	155.125	166.354	7.336
V(L)	72.577	71.029	67.347	63.411	65.793	55.840	65.999	6.005
Cl(L/min)	0.243	0.237	0.255	0.235	0.247	0.264	0.247	0.011
MRTINF(min)	218.71	221.97	197.91	198.58	203.50	169.53	201.70	18.77

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 57 家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC(µg · min/mL)	208.431	210.123	198.740	201.470	231.128	194.071	207.327	13.109
t _{1/2} ka(min)	11.17	10.73	10.95	11.05	11.99	11.21	11.18	0.43
t _{1/2} k(min)	29.40	29.37	28.04	29.38	34.63	28.27	29.85	2.42
α (min ⁻¹)	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060	0.000
β (min ⁻¹)	0.002	0.002	0.002	0.003	0.001	0.002	0.002	0.000
t _{1/2} α (min)	11.03	10.99	10.90	10.91	11.80	11.43	11.18	0.36
t _{1/2} β (min)	374.98	366.36	340.66	273.55	484.91	340.46	363.49	69.32
A(µg/mL)	-349.648	196.795	-1050.460	-327.011	-264.548	235.733	-259.857	467.288
B(µg/mL)	0.256	0.264	0.264	0.348	0.229	0.252	0.269	0.041
CL/F(L/min)	0.197	0.195	0.206	0.204	0.177	0.211	0.198	0.012
Vt/F(L)	61.291	59.361	56.873	45.080	75.992	56.687	59.214	9.975
Tmax(min)	30.66	30.21	30.62	30.32	30.99	30.66	30.58	0.28
Cmax(µg/mL)	1.861	1.914	1.870	1.824	1.747	1.831	1.841	0.056
Vp/F(L)	8.344	8.267	8.347	8.627	8.864	8.616	8.511	0.230
Ka(min ⁻¹)	0.062	0.065	0.063	0.063	0.058	0.062	0.062	0.002
K(min ⁻¹)	0.024	0.024	0.025	0.024	0.020	0.025	0.023	0.002
K ₁₂ (min ⁻¹)	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.033	0.036	0.001
K ₂₁ (min ⁻¹)	0.005	0.005	0.005	0.007	0.004	0.005	0.005	0.001

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 58 家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	0.00
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	1.402	1.524	1.416	1.512	1.460	1.438	1.459	0.050
K(min^{-1})	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000
$t_{1/2}$ (min)	294.98	294.27	297.18	292.97	305.56	292.73	296.28	4.82
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	548.378	548.004	547.355	543.460	551.465	534.129	545.465	6.116
V(L)	8.450	8.435	8.528	8.468	8.704	8.609	8.532	0.106
Cl(L/min)	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.000
MRTINF(min)	435.08	432.38	437.95	432.09	446.38	425.26	434.85	7.05

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 59 家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	541.946	538.809	535.867	536.669	533.846	530.719	536.309	3.890
$t_{1/2}$ ka(min)	2.55	1.15	1.03	1.86	1.67	1.46	1.60	0.55
$t_{1/2}$ k(min)	222.58	177.65	223.41	179.50	194.72	211.26	201.52	20.59
α (min^{-1})	0.050	0.069	0.044	0.071	0.068	0.053	0.059	0.012
β (min^{-1})	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000
$t_{1/2}$ α (min)	13.85	10.02	15.72	9.81	10.17	13.17	12.12	2.47
$t_{1/2}$ β (min)	296.83	291.30	294.42	292.53	289.49	287.47	292.01	3.37
A($\mu\text{g/mL}$)	0.543	0.960	0.453	1.022	0.772	0.544	0.716	0.239
B($\mu\text{g/mL}$)	1.256	1.258	1.243	1.252	1.263	1.264	1.256	0.008
CL/F(L/min)	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.000
Vt/F(L)	2.018	3.126	1.935	3.128	2.643	2.115	2.494	0.549
Tmax(min)	23.40	19.34	19.67	21.19	21.06	20.83	20.91	1.43
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	1.450	1.816	1.544	1.694	1.613	1.557	1.612	0.128
Vp/F(L)	6.451	5.179	6.549	5.254	5.729	6.253	5.903	0.603
Ka(min^{-1})	0.272	0.601	0.676	0.373	0.415	0.476	0.469	0.149
K(min^{-1})	0.003	0.004	0.003	0.004	0.004	0.003	0.004	0.000
K_{12} (min^{-1})	0.012	0.026	0.010	0.026	0.021	0.013	0.018	0.007
K_{21} (min^{-1})	0.038	0.042	0.034	0.043	0.046	0.039	0.040	0.005

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 60 家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	0.00
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	0.285	0.275	0.280	0.278	0.283	0.282	0.281	0.004
K(min^{-1})	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000
$t_{1/2}$ (min)	906.65	807.96	909.37	814.70	699.94	1075.37	869.00	127.20
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	165.209	152.128	165.089	154.2001	138.390	184.300	159.886	15.530
V(L)	48.644	47.077	48.826	46.831	44.830	51.720	47.988	2.333
Cl(L/min)	0.037	0.040	0.037	0.040	0.044	0.033	0.039	0.004
MRTINF(min)	1258.08	1121.52	1264.97	1133.64	973.68	1481.10	1205.50	172.17

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 61 六隻家兔口服大黃萃取液(劑量 508.8 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	137.434	152.403	132.857	148.608	123.183	130.861	137.558	11.100
$t_{1/2}$ ka(min)	0.99	1.04	0.93	1.00	1.05	1.05	1.01	0.05
$t_{1/2}$ k(min)	274.01	329.96	274.81	307.16	243.59	262.05	281.93	31.39
α (min^{-1})	0.026	0.022	0.027	0.024	0.029	0.026	0.026	0.002
β (min^{-1})	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000
$t_{1/2}$ α (min)	26.88	31.03	25.78	29.10	24.12	26.34	27.21	2.48
$t_{1/2}$ β (min)	694.07	812.48	662.47	783.61	586.29	646.48	697.57	85.84
A($\mu\text{g/mL}$)	0.227	0.205	0.212	0.219	0.223	0.224	0.218	0.009
B($\mu\text{g/mL}$)	0.129	0.123	0.131	0.124	0.137	0.132	0.129	0.006
CL/F(L/min)	0.045	0.040	0.046	0.041	0.050	0.047	0.050	0.004
Vt/F(L)	24.435	25.424	23.438	25.726	22.218	23.423	24.111	1.338
Tmax(min)	20.05	20.26	19.74	20.01	20.04	20.20	20.05	0.18
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	0.318	0.295	0.307	0.308	0.318	0.315	0.310	0.009
Vp/F(L)	17.673	19.191	18.335	18.321	17.528	17.750	18.133	0.620
Ka(min^{-1})	0.702	0.666	0.743	0.694	0.661	0.661	0.688	0.032
K(min^{-1})	0.003	0.002	0.003	0.002	0.003	0.003	0.003	0.000
K ₁₂ (min^{-1})	0.014	0.012	0.014	0.013	0.015	0.014	0.014	0.001
K ₂₁ (min^{-1})	0.010	0.009	0.011	0.009	0.012	0.011	0.010	0.001

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 62 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值
經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	0.00
Cmax(µg/mL)	2.889	2.854	2.751	2.916	2.878	2.892	2.863	0.059
K(min ⁻¹)	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.000
t _{1/2} (min)	207.35	208.35	213.02	209.13	218.78	212.22	211.47	4.21
AUC(µg · min/mL)	473.769	475.987	475.620	479.513	482.820	484.014	478.621	4.171
V(L)	129.437	129.456	132.464	128.988	134.012	129.674	130.672	2.060
Cl(L/min)	0.433	0.431	0.431	0.428	0.425	0.424	0.428	0.004
MRTINF(min)	281.928	280.045	290.405	282.654	292.132	286.218	285.564	4.882

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 63 六隻家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經
WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC(µg · min/mL)	469.158	476.192	469.254	479.449	467.302	477.598	473.159	5.177
t _{1/2} ka(min)	7.73	3.32	1.24	7.63	6.31	5.09	5.22	2.56
t _{1/2} k(min)	44.63	70.72	67.58	44.51	51.45	58.77	56.28	11.31
α (min ⁻¹)	0.090	0.054	0.061	0.092	0.079	0.070	0.074	0.015
β (min ⁻¹)	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.000
t _{1/2} α (min)	7.69	12.84	11.27	7.50	8.80	10.00	9.67	2.10
t _{1/2} β (min)	211.38	216.74	211.76	217.19	207.56	213.54	213.03	3.62
A(µg/mL)	-1068.368	4.510	3.890	-345.095	17.506	8.765	-229.799	434.529
B(µg/mL)	1.372	1.345	1.360	1.366	1.393	1.384	1.370	0.017
CL/F(L/min)	0.437	0.430	0.437	0.428	0.439	0.429	0.433	0.005
Vt/F(L)	87.012	74.225	75.714	88.581	81.911	79.614	81.176	5.831
Tmax(min)	24.57	22.44	18.98	24.23	23.84	23.35	22.90	2.06
Cmax(µg/mL)	3.048	3.205	3.875	3.097	3.086	3.151	3.244	0.314
Vp/F(L)	28.133	43.920	42.596	27.457	32.561	36.393	35.177	7.057
Ka(min ⁻¹)	0.090	0.209	0.557	0.091	0.110	0.136	0.199	0.181
K(min ⁻¹)	0.016	0.010	0.010	0.016	0.013	0.012	0.013	0.003
K ₁₂ (min ⁻¹)	0.059	0.030	0.035	0.061	0.049	0.042	0.046	0.013
K ₂₁ (min ⁻¹)	0.019	0.018	0.020	0.019	0.020	0.019	0.019	0.001

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 64 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	0.00
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	2.380	2.424	2.336	2.396	2.418	2.388	2.390	0.032
K(min^{-1})	0.002	0.003	0.003	0.003	0.002	0.002	0.003	0.000
$t_{1/2}$ (min)	284.32	274.73	266.64	263.38	283.62	286.38	276.51	9.82
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	661.284	644.242	639.546	645.317	661.549	664.372	652.718	10.838
V(L)	33.768	33.492	32.746	32.056	33.672	127.487	48.870	38.520
Cl(L/min)	0.082	0.085	0.085	0.084	0.082	0.309	0.121	0.092
MRTINF(min)	387.161	371.198	364.025	365.456	384.002	387.586	376.571	10.941

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 65 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	742.380	732.280	727.510	743.065	746.598	754.875	741.118	9.879
$t_{1/2}$ ka(min)	17.19	17.14	16.96	17.82	17.24	17.71	17.34	0.34
$t_{1/2}$ k(min)	98.00	95.91	96.84	93.96	96.93	97.78	96.57	1.48
α (min^{-1})	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.000
β (min^{-1})	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000
$t_{1/2}$ α (min)	17.53	17.52	17.44	16.97	17.38	17.49	17.39	0.21
$t_{1/2}$ β (min)	369.91	365.86	357.92	371.64	371.65	378.68	369.28	6.94
A($\mu\text{g/mL}$)	212.864	188.718	144.894	-86.131	511.786	-324.020	108.018	285.042
B($\mu\text{g/mL}$)	1.258	1.250	1.275	1.250	1.257	1.248	1.256	0.010
CL/F(L/min)	0.073	0.074	0.075	0.073	0.073	0.072	0.074	0.001
Vt/F(L)	23.622	23.664	23.110	24.048	23.717	23.999	23.693	0.336
Tmax(min)	32.13	32.87	31.48	32.67	32.22	32.40	32.30	0.49
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	2.295	2.310	2.292	2.310	2.316	2.298	2.303	0.010
Vp/F(L)	10.368	10.287	10.454	9.931	10.197	10.173	10.235	0.182
Ka(min^{-1})	0.040	0.040	0.041	0.039	0.040	0.039	0.040	0.001
K(min^{-1})	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.000
K ₁₂ (min^{-1})	0.024	0.024	0.024	0.025	0.024	0.024	0.024	0.001
K ₂₁ (min^{-1})	0.011	0.010	0.011	0.010	0.010	0.010	0.010	0.000

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 66 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經
WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	0.00
Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.645	0.635	0.630	0.652	0.640	0.643	0.641	0.008
K(min^{-1})	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000
$t_{1/2}$ (min)	847.49	803.85	589.17	611.01	781.89	946.69	763.35	138.73
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	196.592	189.405	159.897	161.904	187.482	211.022	184.384	19.992
V(L)	191.058	188.097	163.304	167.257	184.834	198.827	182.230	13.979
Cl(L/min)	0.156	0.162	0.192	0.190	0.164	0.146	0.168	0.019
MRTINF(min)	1108.93	1048.05	780.43	798.11	1023.00	1237.26	999.30	178.86

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 67 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經
WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	165.285	165.954	161.600	165.098	178.570	166.678	167.198	5.840
$t_{1/2}$ ka(min)	10.32	8.08	8.78	6.91	7.27	10.42	8.63	1.50
$t_{1/2}$ k(min)	69.48	89.14	81.50	95.52	103.60	70.92	85.03	13.60
α (min^{-1})	0.068	0.053	0.057	0.047	0.047	0.066	0.056	0.009
β (min^{-1})	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000
$t_{1/2}$ α (min)	10.27	13.18	12.08	14.68	14.77	10.50	12.58	1.97
$t_{1/2}$ β (min)	635.12	639.10	614.08	635.07	720.00	642.03	647.57	36.83
A($\mu\text{g}/\text{mL}$)	-333.563	2.930	4.456	1.968	2.056	208.403	-18.958	174.686
B($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.159	0.159	0.161	0.158	0.152	0.158	0.158	0.003
CL/F(L/min)	0.186	0.185	0.190	0.186	0.172	0.184	0.184	0.006
Vt/F(L)	129.243	125.154	124.421	122.586	131.170	129.379	126.992	3.395
Tmax(min)	30.14	29.98	30.03	29.31	29.82	30.26	29.92	0.33
Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.685	0.636	0.631	0.653	0.640	0.640	0.642	0.008
Vp/F(L)	18.631	23.806	22.353	25.641	25.714	18.858	22.500	3.167
Ka(min^{-1})	0.067	0.086	0.079	0.100	0.095	0.067	0.082	0.014
K(min^{-1})	0.010	0.008	0.008	0.008	0.007	0.010	0.008	0.001
K ₁₂ (min^{-1})	0.051	0.039	0.042	0.034	0.034	0.050	0.042	0.008
K ₂₁ (min^{-1})	0.007	0.007	0.008	0.007	0.007	0.007	0.007	0.000

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 68 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	0.00
Cmax(µg/mL)	5.390	5.056	5.467	5.420	5.286	5.376	5.333	0.148
K(min ⁻¹)	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.000
t _{1/2} (min)	216.66	202.77	207.60	206.93	202.73	202.13	206.47	5.51
AUC(µg · min/mL)	735.31	731.03	736.88	740.50	730.64	734.14	734.75	3.72
V(L)	174.291	164.073	166.642	165.296	164.122	162.860	166.214	4.159
Cl(L/min)	0.558	0.561	0.556	0.554	0.561	0.559	0.558	0.003
MRTINF(min)	251.87	244.57	242.27	247.02	243.51	240.36	244.93	4.07

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 69 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC(µg · min/mL)	743.084	752.988	744.613	744.632	726.581	741.398	742.216	8.643
t _{1/2} ka(min)	4.76	13.57	7.66	7.51	9.55	8.69	8.62	2.91
t _{1/2} k(min)	65.04	39.86	55.73	55.49	48.20	52.39	52.79	8.42
α (min ⁻¹)	0.030	0.050	0.035	0.036	0.043	0.038	0.039	0.007
β (min ⁻¹)	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.000
t _{1/2} α (min)	23.09	13.76	20.01	19.07	16.12	18.24	18.38	3.22
t _{1/2} β (min)	244.50	248.28	234.02	230.68	215.70	228.70	233.65	11.72
A(µg/mL)	8.086	843.978	12.495	12.705	21.501	15.689	152.409	338.827
B(µg/mL)	1.530	1.542	1.598	1.655	1.757	1.655	1.623	0.085
CL/F(L/min)	0.552	0.545	0.551	0.551	0.564	0.553	0.553	0.007
Vt/F(L)	92.138	107.211	90.777	91.335	90.744	91.683	93.982	6.503
Tmax(min)	25.47	30.87	28.46	28.23	28.82	28.60	28.41	1.73
Cmax(µg/mL)	5.538	5.232	5.458	5.446	5.304	5.378	5.393	0.112
Vp/F(L)	51.773	31.316	44.274	44.081	39.237	41.802	42.080	6.735
Ka(min ⁻¹)	0.146	0.051	0.090	0.092	0.073	0.080	0.089	0.032
K(min ⁻¹)	0.011	0.017	0.012	0.013	0.014	0.013	0.013	0.002
K ₁₂ (min ⁻¹)	0.014	0.028	0.017	0.018	0.022	0.019	0.020	0.005
K ₂₁ (min ⁻¹)	0.008	0.008	0.008	0.009	0.010	0.009	0.009	0.000

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 70 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	0.00
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	4.544	4.253	4.399	4.542	4.506	4.412	4.443	0.112
K(min^{-1})	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000
$t_{1/2}$ (min)	366.87	329.05	299.82	340.66	323.25	327.28	331.15	22.04
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	942.456	910.403	883.514	922.253	902.640	909.190	911.742	19.707
V(L)	61.147	56.775	53.305	58.022	56.253	56.544	57.008	2.558
Cl(L/min)	0.116	0.120	0.123	0.118	0.121	0.120	0.120	0.003
MRTINF(min)	425.82	387.23	360.91	398.83	380.88	386.58	390.04	21.50

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 71 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Emodin 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數($\mu\text{g/mL}$)

Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	942.860	941.346	932.571	969.786	956.971	957.493	950.171	13.606
$t_{1/2 \text{ ka}}$ (min)	19.39	20.43	19.85	19.72	19.54	20.38	19.89	0.43
$t_{1/2 \text{ k}}$ (min)	64.11	63.05	63.49	65.67	65.97	64.22	64.42	1.17
α (min^{-1})	0.036	0.036	0.035	0.035	0.034	0.035	0.035	0.001
β (min^{-1})	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.000
$t_{1/2 \alpha}$ (min)	19.34	19.48	19.65	19.94	20.23	19.63	19.71	0.32
$t_{1/2 \beta}$ (min)	362.35	357.31	353.54	385.87	375.36	373.95	368.06	12.36
A($\mu\text{g/mL}$)	-3284.657	-183.604	-867.489	810.717	255.696	-236.884	-584.370	1435.622
B($\mu\text{g/mL}$)	1.406	1.416	1.416	1.348	1.366	1.375	1.388	0.029
CL/F(L/min)	0.012	0.116	0.117	0.112	0.114	0.114	0.097	0.042
Vt/F(L)	3.470	33.935	33.733	36.115	35.209	35.277	29.623	12.844
Tmax(min)	33.12	32.67	32.79	32.93	32.81	32.72	32.84	0.16
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	4.100	4.071	4.082	4.127	4.108	4.077	4.094	0.021
Vp/F(L)	1.068	10.520	10.694	10.636	10.829	10.535	9.047	3.910
Ka(min^{-1})	0.036	0.034	0.035	0.035	0.035	0.034	0.035	0.001
K(min^{-1})	0.011	0.011	0.011	0.011	0.011	0.011	0.011	0.000
K ₁₂ (min^{-1})	0.021	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.000
K ₂₁ (min^{-1})	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.000

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 72 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 非室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
Tmax(min)	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	0.00
Cmax(µg/mL)	1.07	1.02	1.13	1.09	1.09	1.12	1.08	0.04
K(min ⁻¹)	0.007	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.00
t _{1/2} (min)	963.75	567.36	842.54	984.49	802.34	922.65	847.19	153.93
AUC(µg · min/mL)	334.003	238.927	297.401	338.517	289.052	329.380	304.547	38.041
V(L)	255.765	210.486	251.116	257.784	246.041	248.293	244.914	17.435
Cl(L/min)	0.184	0.257	0.207	0.182	0.213	0.187	0.205	0.029
MRTINF(min)	1288.61	768.30	1100.07	1309.25	1053.03	1231.45	1125.12	202.53

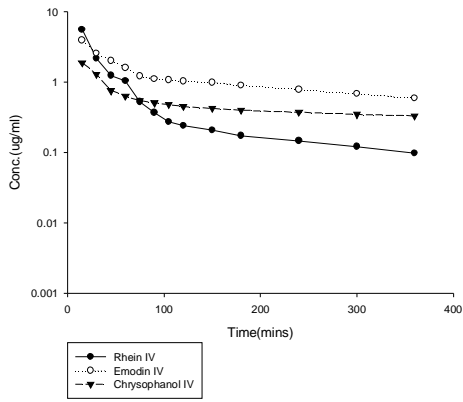
※各藥動學參數說明請參閱附錄一

Table 73 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Chrysophanol 濃度值經 WINNOLIN 二室模式處理之相關藥動學參數(µg/mL)

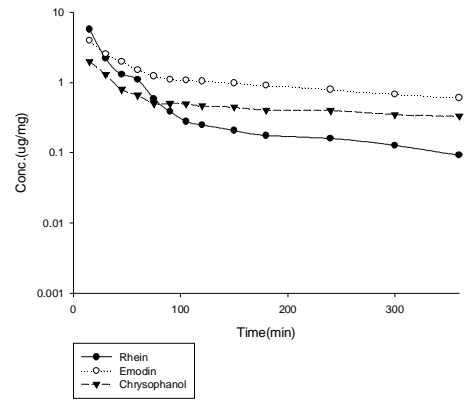
Parameter	NO.1	NO.2	NO.3	NO.4	NO.5	NO.6	Mean	S.D.
AUC(µg · min/mL)	724.477	617.961	213.786	204.425	722.985	218.760	450.400	263.683
t _{1/2} ka(min)	18.22	18.60	3.45	3.99	19.53	2.54	11.05	8.49
t _{1/2} k(min)	286.38	253.62	80.59	78.55	264.92	86.46	175.09	102.69
α (min ⁻¹)	0.036	0.036	0.048	0.049	0.038	0.044	0.042	0.006
β (min ⁻¹)	0.0002	0.0003	0.0014	0.0015	0.0002	0.0013	0.0008	0.0006
t _{1/2} α (min)	19.27	19.41	14.52	14.13	18.50	15.79	16.94	2.41
t _{1/2} β (min)	3052.40	2541.63	506.46	475.83	3094.50	531.60	1700.40	1324.41
A(µg/mL)	29.284	36.749	2.087	2.162	-31.136	1.804	6.825	24.126
B(µg/mL)	0.155	0.158	0.249	0.254	0.153	0.241	0.202	0.051
CL/F(L/min)	0.085	0.100	0.287	0.301	0.085	0.281	0.190	0.110
Vt/F(L)	315.644	303.071	144.755	141.278	322.688	147.430	229.144	92.970
Tmax(min)	43.71	44.26	39.25	40.01	43.78	37.85	41.47	2.77
Cmax(µg/mL)	0.706	0.678	1.228	1.154	0.719	1.280	0.961	0.287
Vp/F(L)	35.038	36.379	33.414	34.058	32.479	35.032	34.400	1.379
Ka(min ⁻¹)	0.038	0.037	0.201	0.174	0.036	0.273	0.126	0.103
K(min ⁻¹)	0.002	0.003	0.009	0.009	0.003	0.008	0.006	0.003
K ₁₂ (min ⁻¹)	0.030	0.030	0.033	0.034	0.032	0.030	0.031	0.002
K ₂₁ (min ⁻¹)	0.003	0.004	0.008	0.008	0.003	0.007	0.006	0.002

※各藥動學參數說明請參閱附錄一

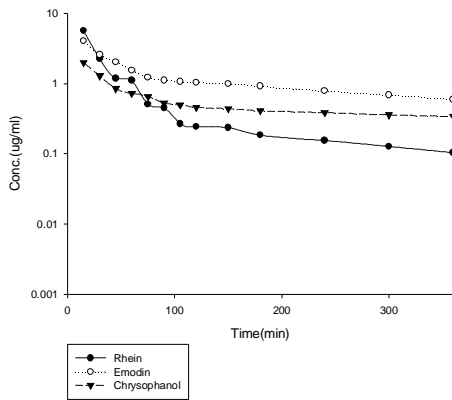
NO.1



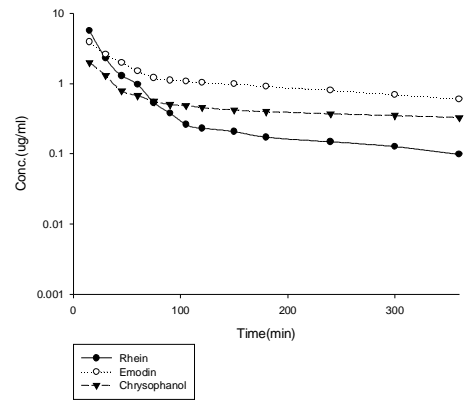
NO.2



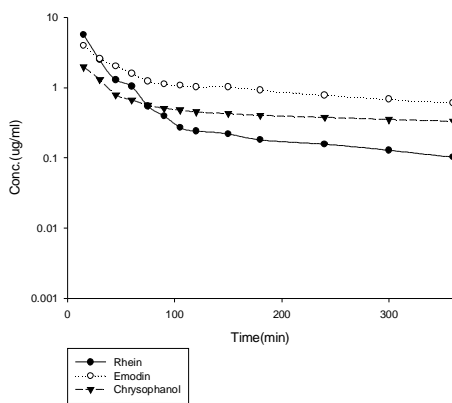
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

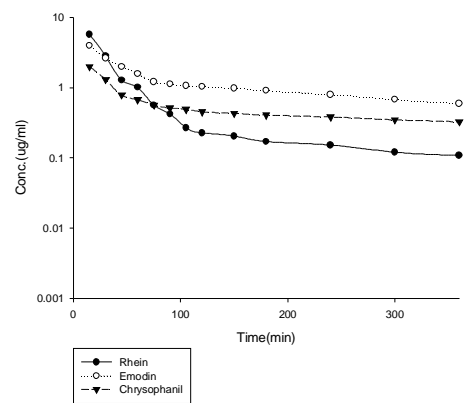


Figure 21 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、

Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

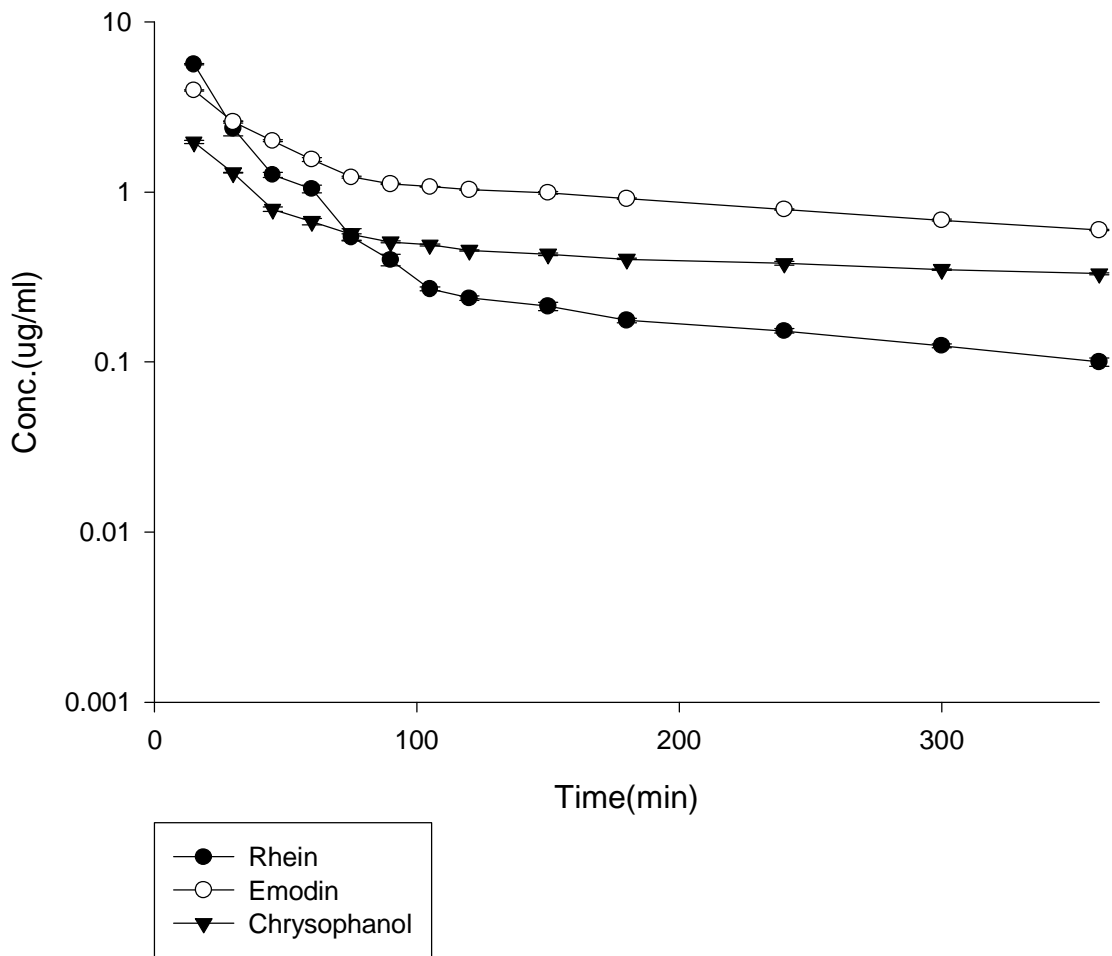
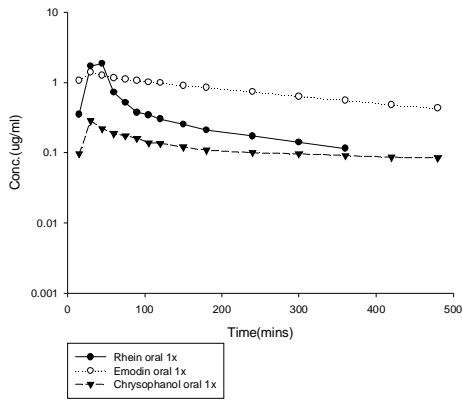
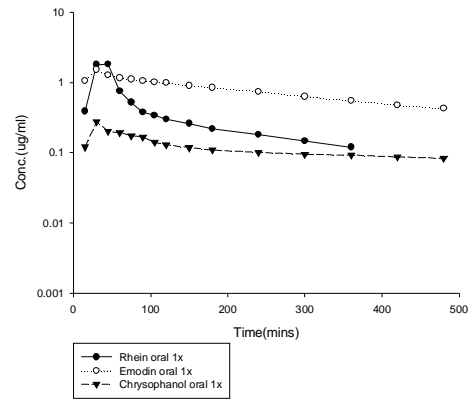


Figure 22 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之平均血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

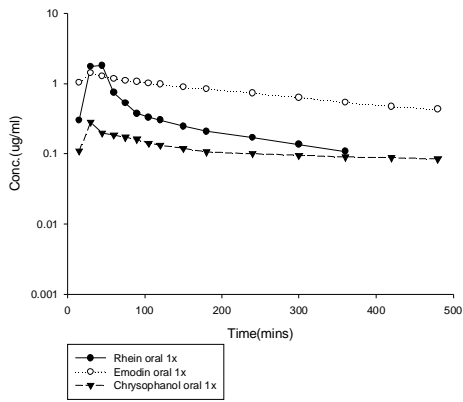
NO.1



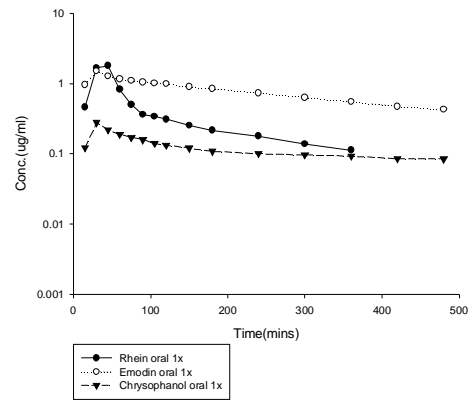
NO.2



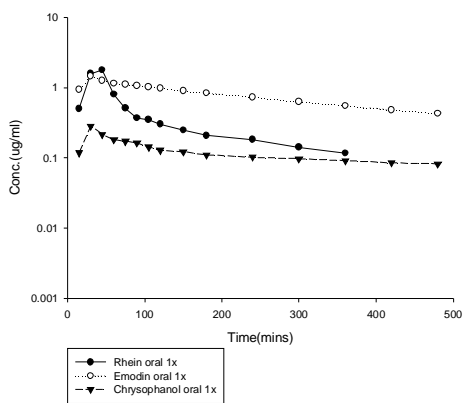
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

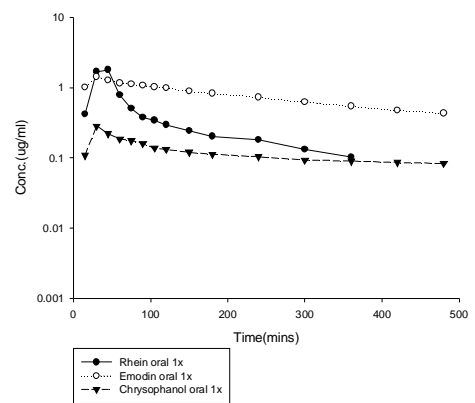


Figure 23 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin

與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

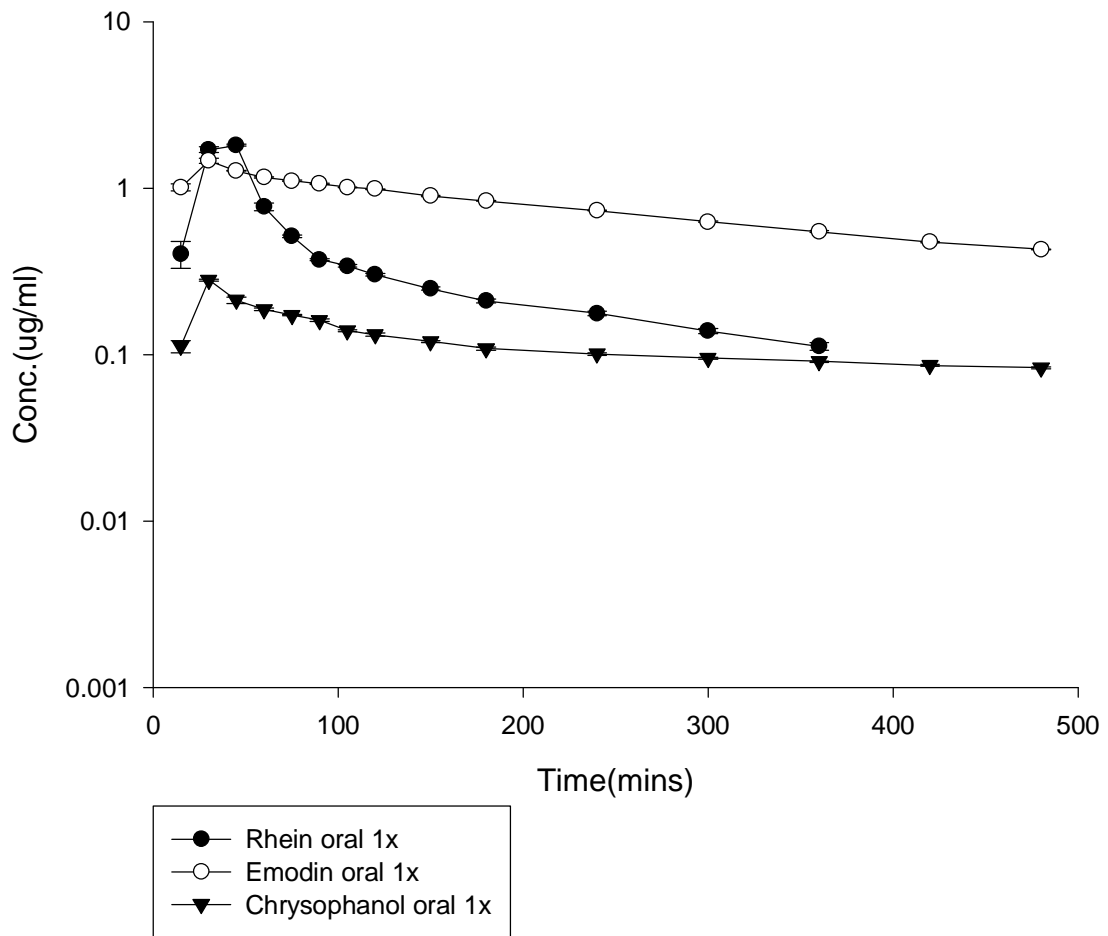
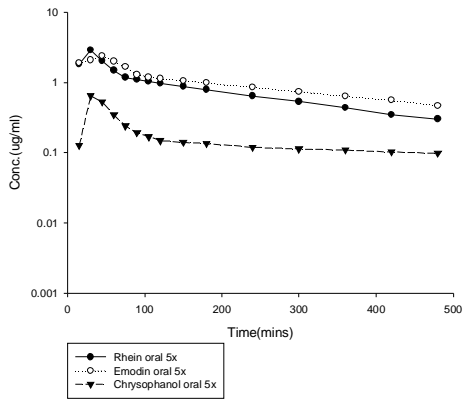
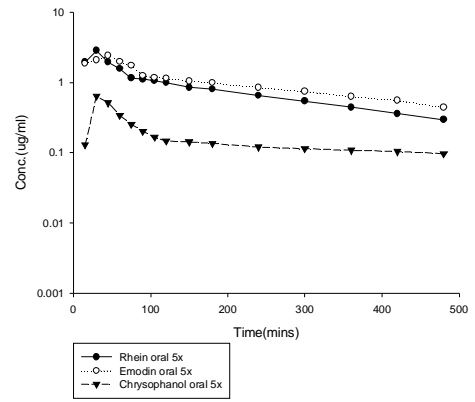


Figure 24 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之平均血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

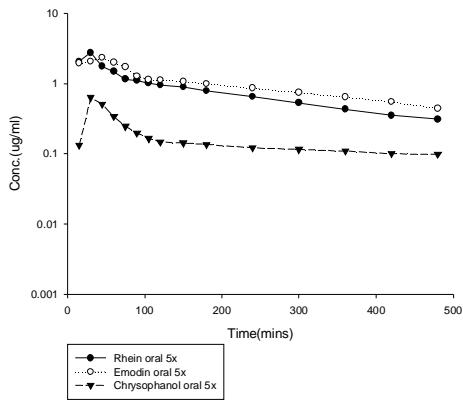
NO.1



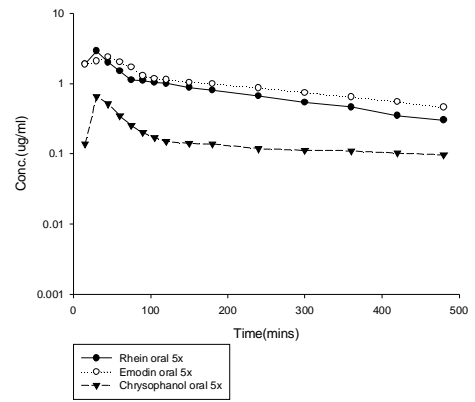
NO.2



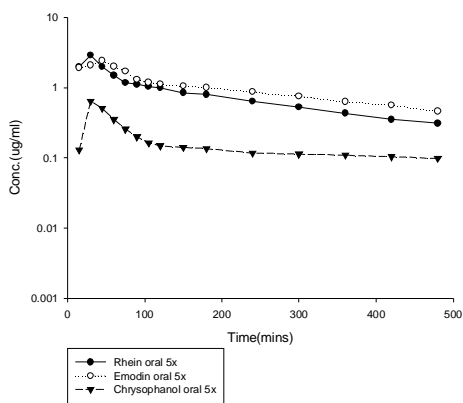
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

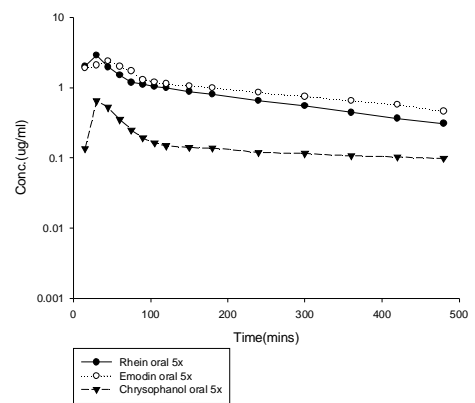


Figure 25 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin

與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

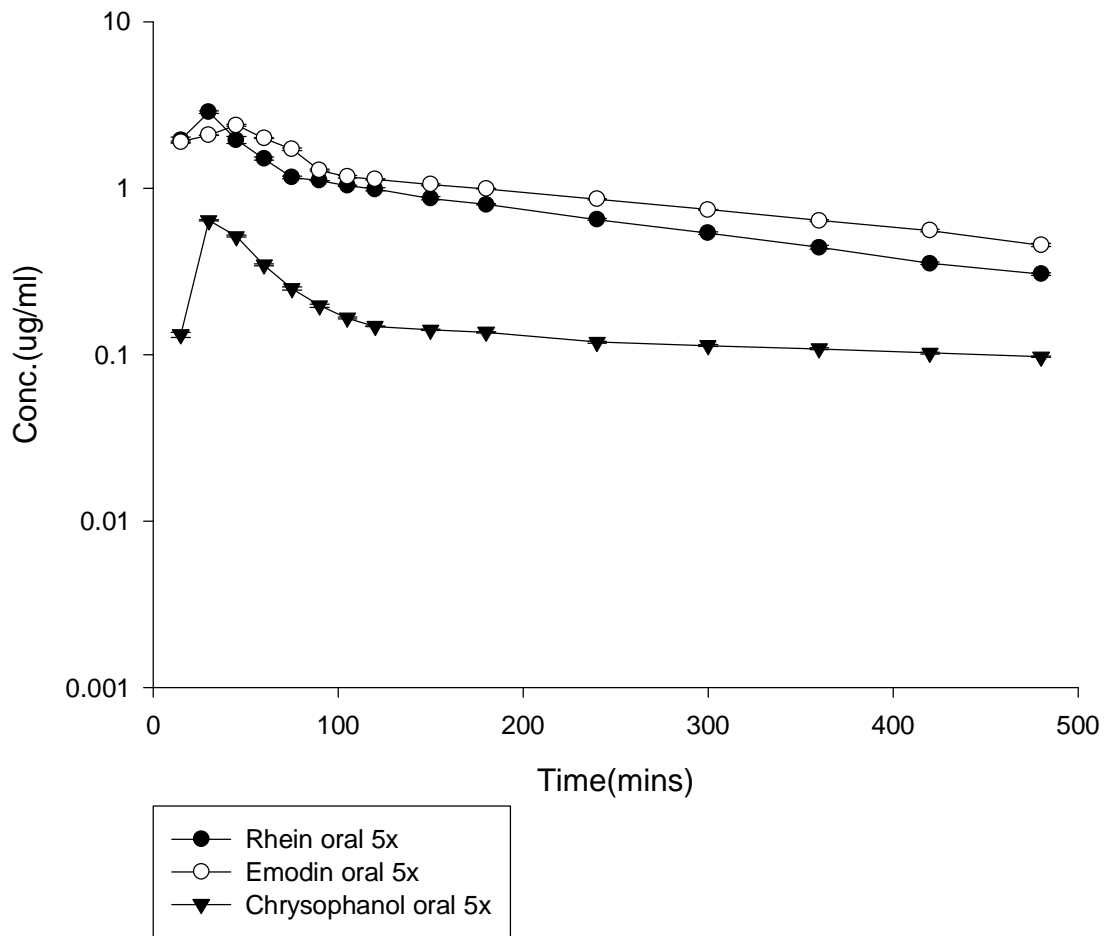
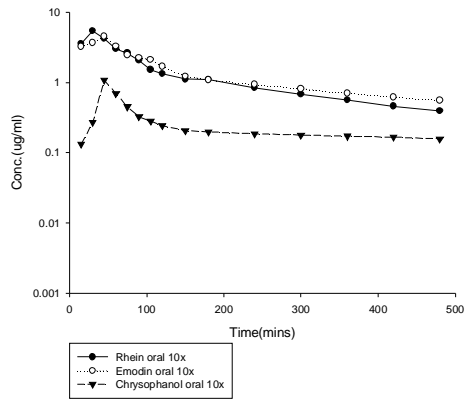
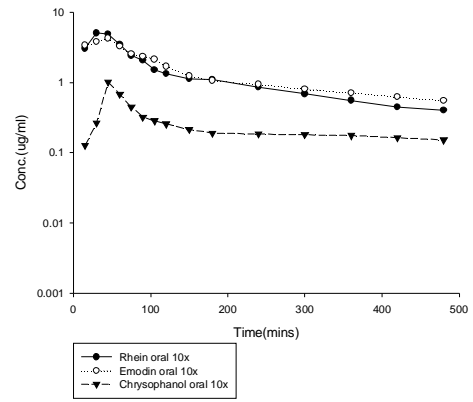


Figure 26 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之平均血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

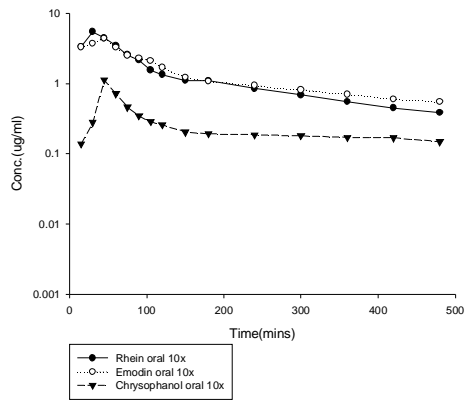
NO.1



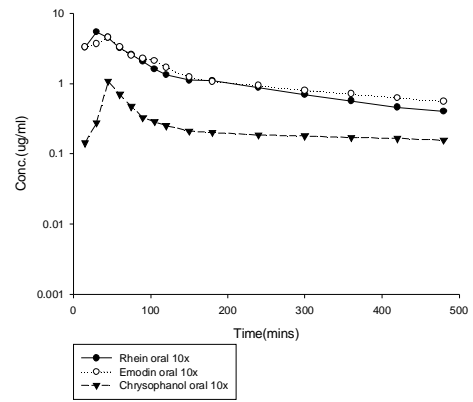
NO.2



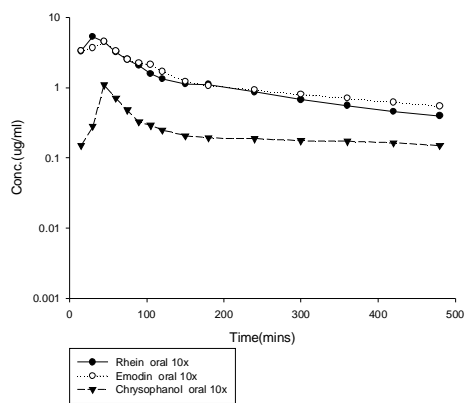
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

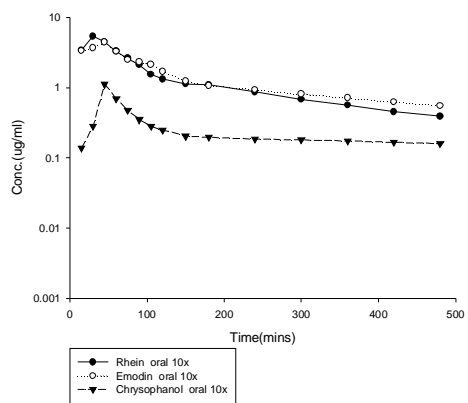


Figure 27 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin

與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

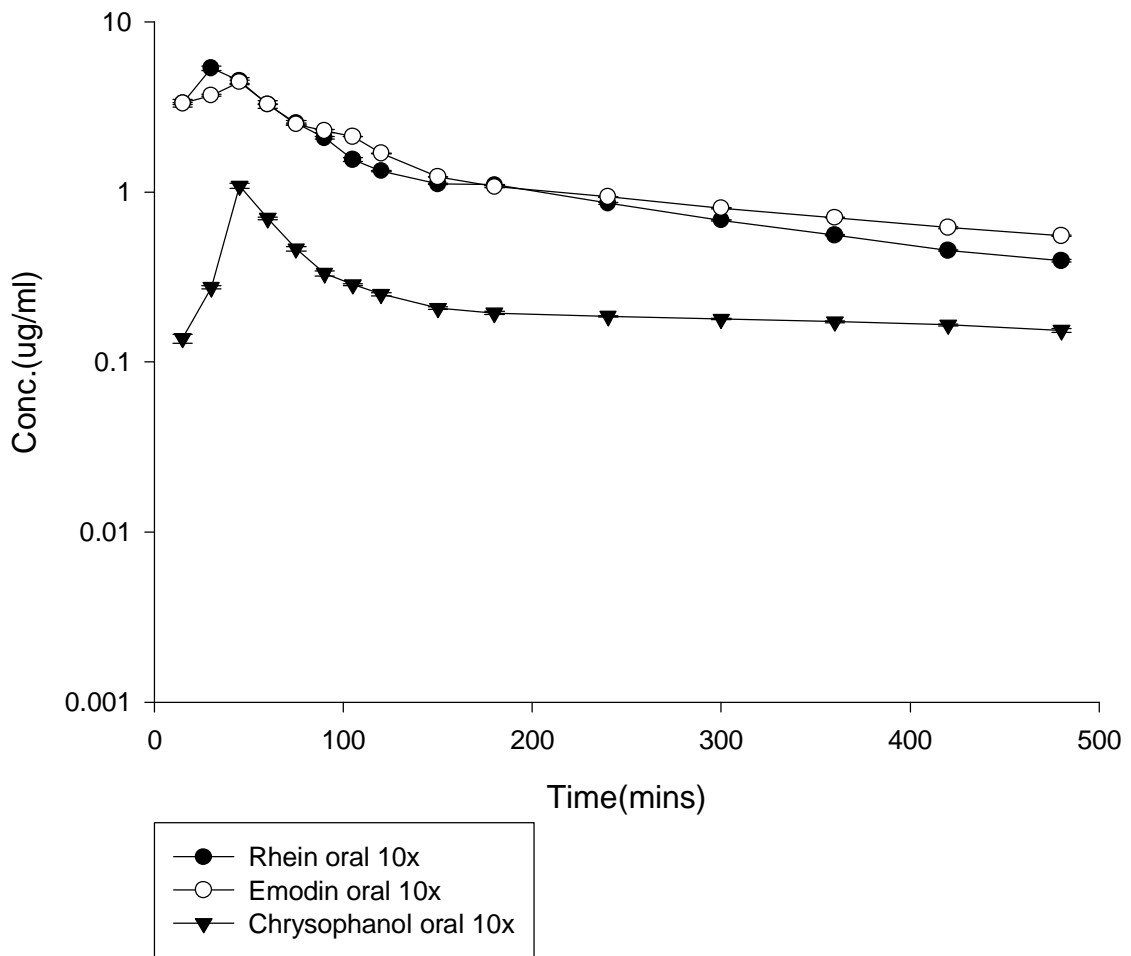
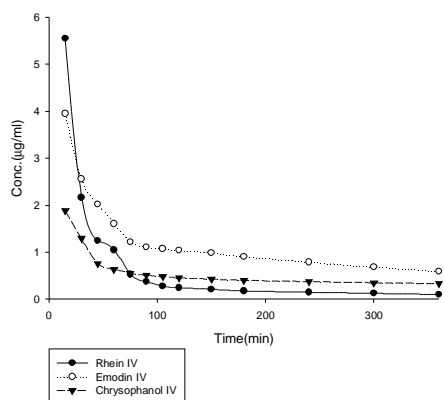
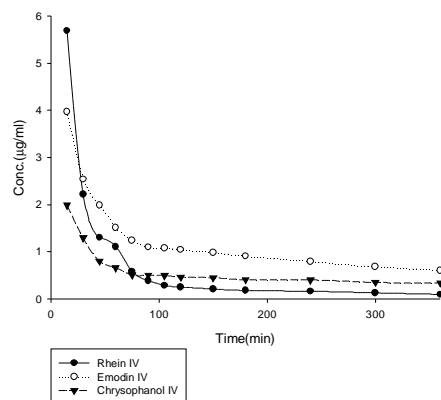


Figure 28 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之平均血漿中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度對數-時間曲線圖

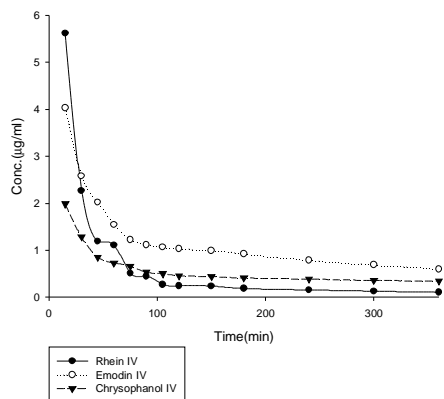
NO.1



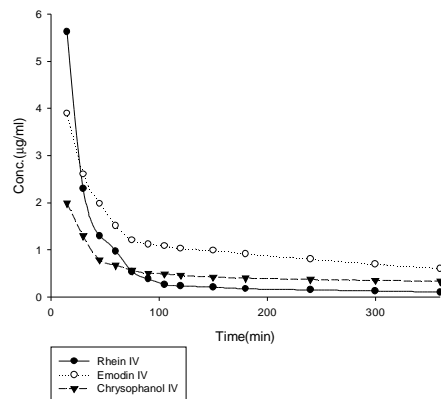
NO.2



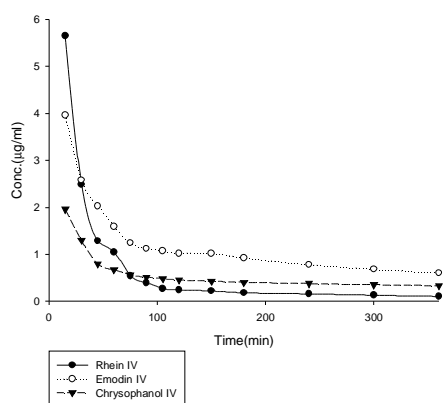
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

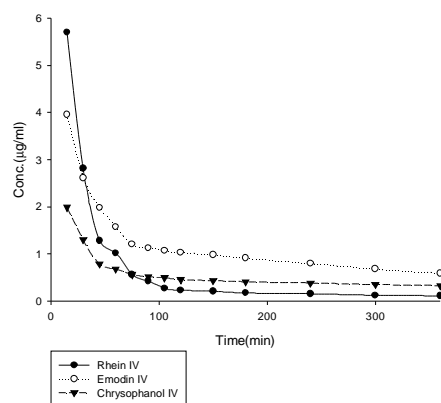


Figure 29 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、

Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖

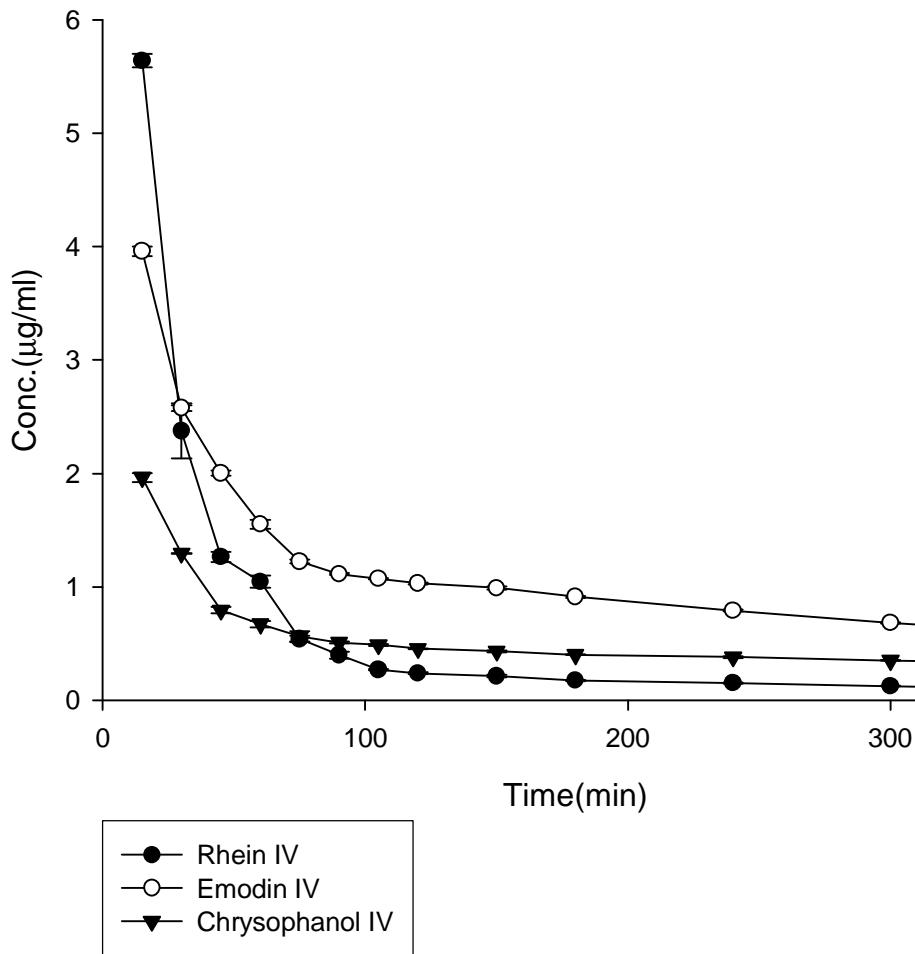
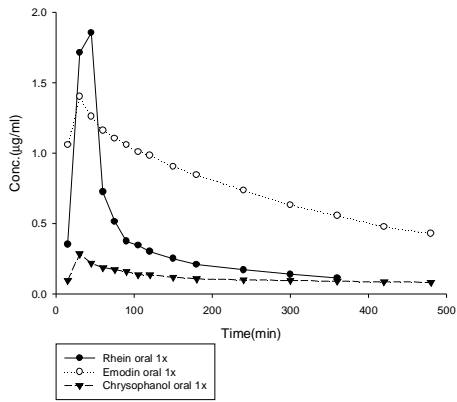
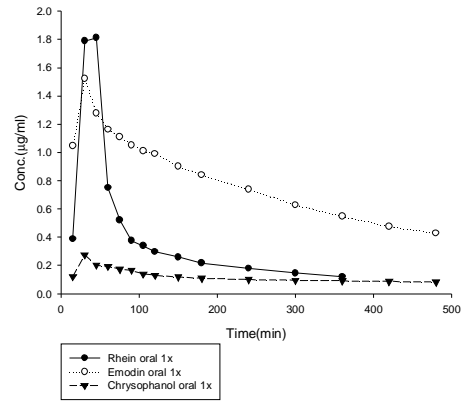


Figure 30 家兔靜脈注射大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之平均血漿
中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖

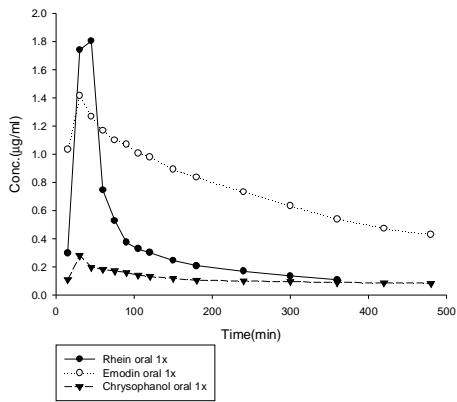
NO.1



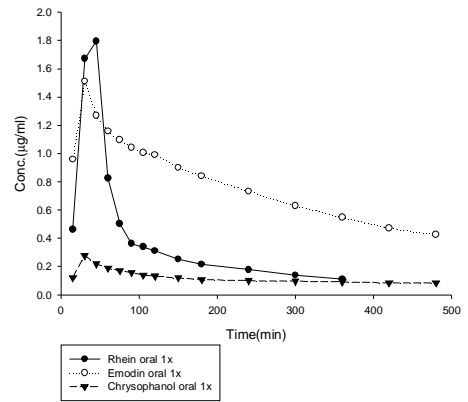
NO.2



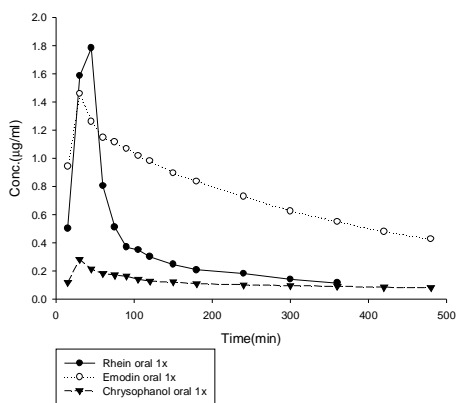
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

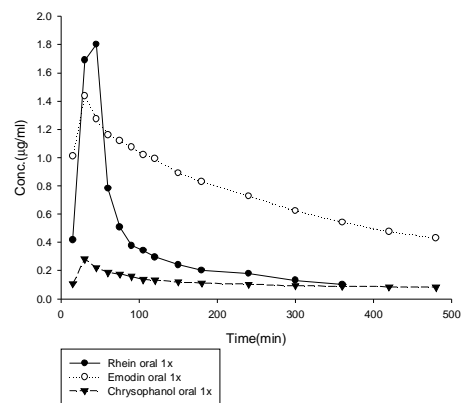


Figure 31 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin

與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖

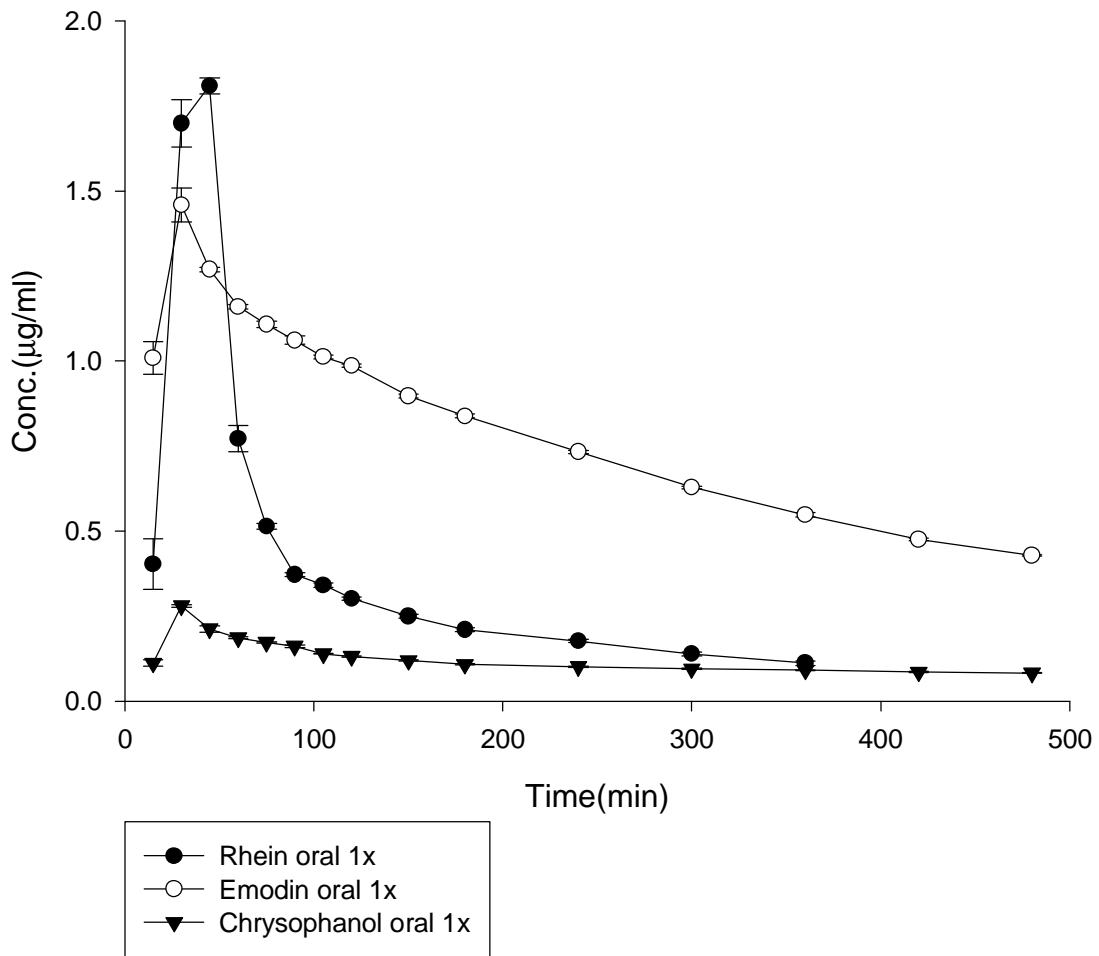
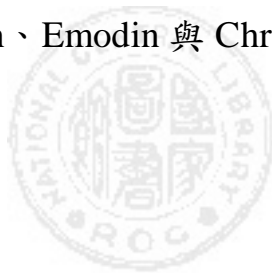
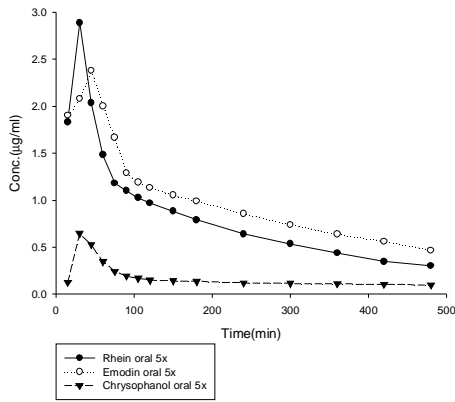


Figure 32 家兔口服大黃萃取液(508.8 mg/kg)後之平均血漿

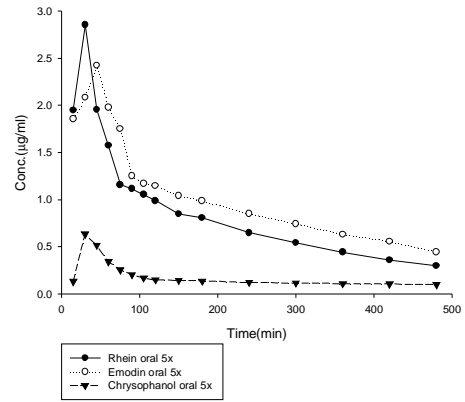
中 Rhein、Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖



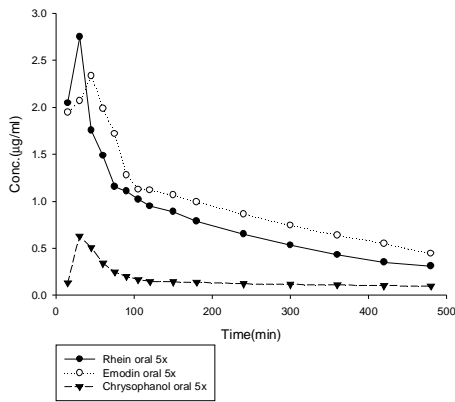
NO.1



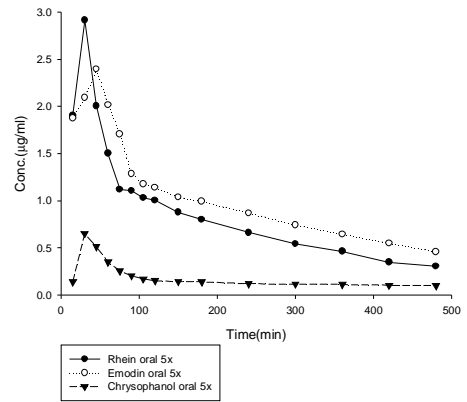
NO.2



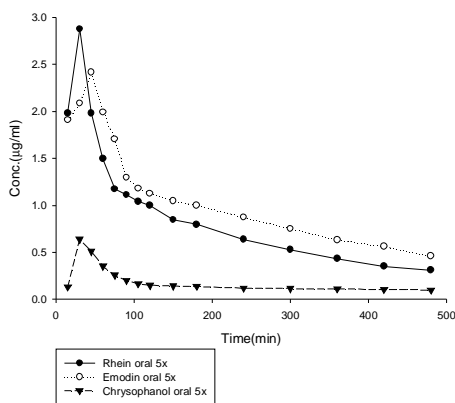
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

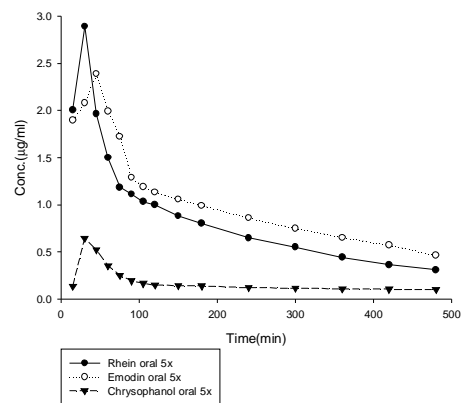


Figure 33 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin

與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖

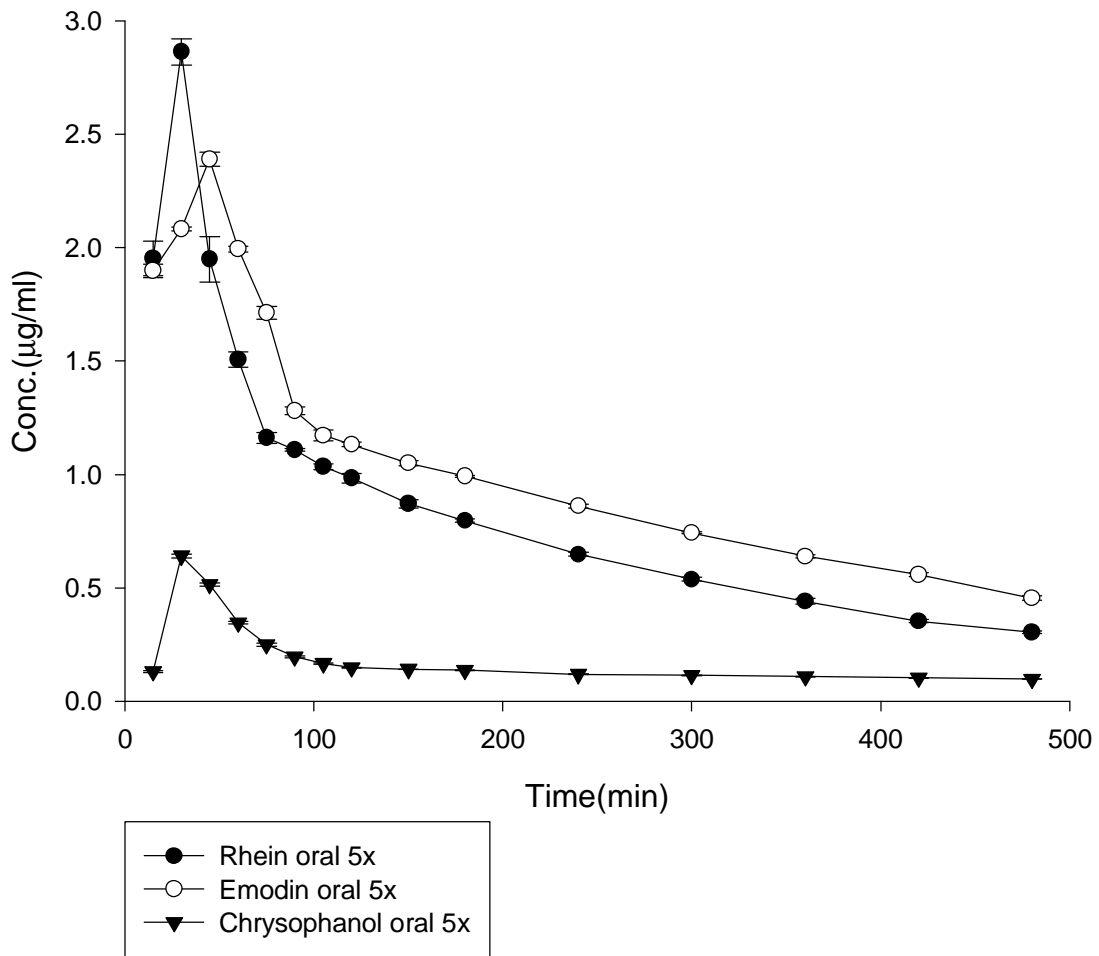
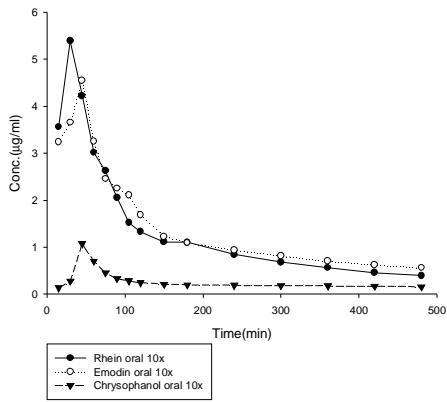
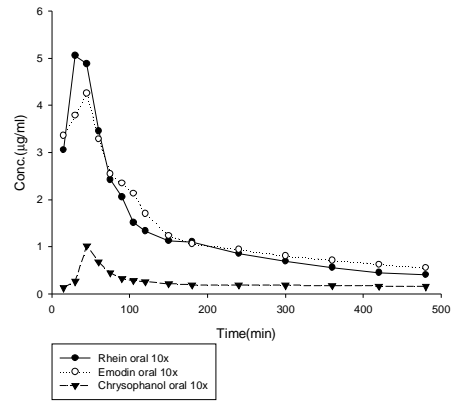


Figure 34 家兔口服大黃萃取液(2544 mg/kg)後之平均血漿中 Rhein、
Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖

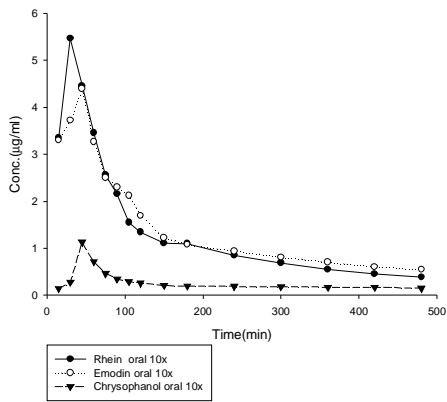
NO.1



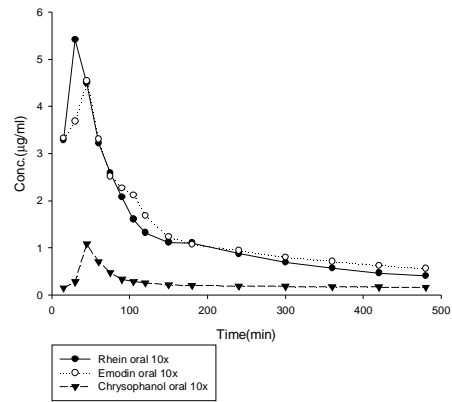
NO.2



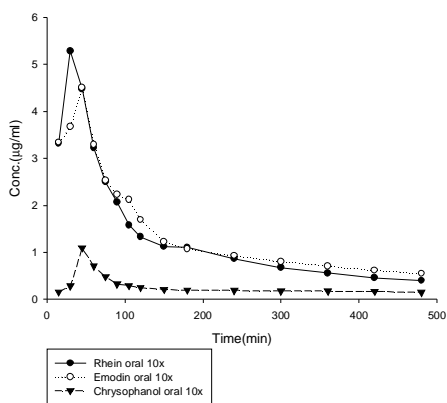
NO.3



NO.4



NO.5



NO.6

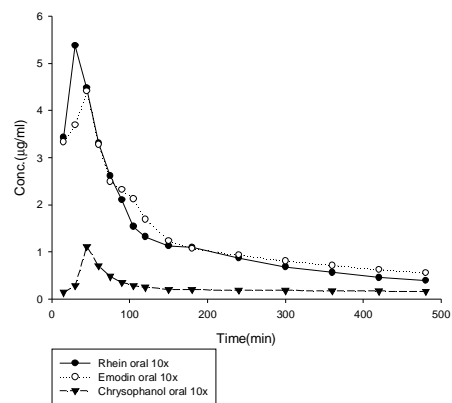


Figure 35 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之血漿中 Rhein、Emodin

與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖

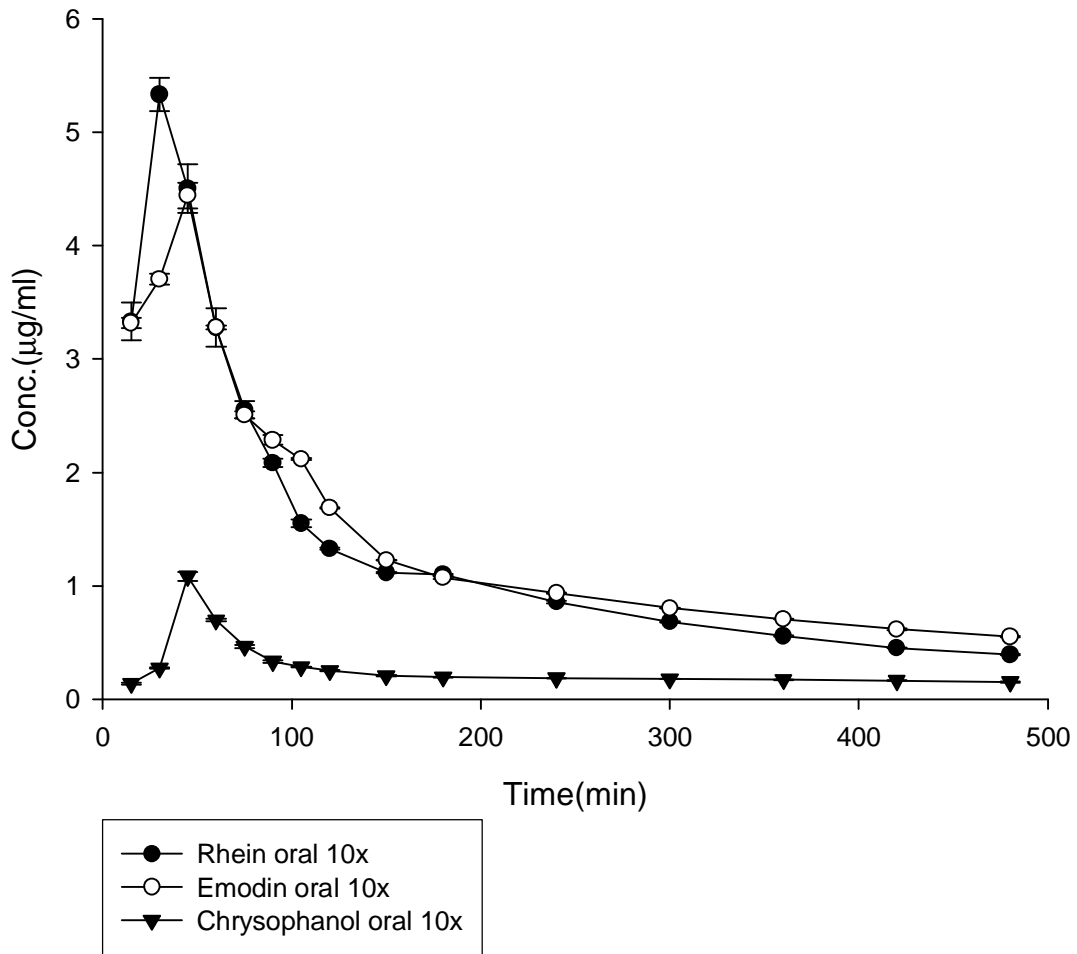


Figure 36 家兔口服大黃萃取液(5088 mg/kg)後之平均血漿中 Rhein、
Emodin 與 Chrysophanol 濃度-時間曲線圖

附錄一

各表所列藥物學參數說明

二室體模式(Two compartment model)

- A：藥物在中央室之濃度($\mu\text{g/ml}$)
- B：藥物在組織之濃度($\mu\text{g/ml}$)
- α ：藥物之分佈速率常數(min^{-1})
- β ：藥物之末端排除速率常數(min^{-1})
- K_{10} ：藥物在中央室之排除速率常數(min^{-1})
- K_{12} ：藥物在中央室向組織移行之速率常數(min^{-1})
- K_{21} ：藥物從組織向中央室移行之速率常數(min^{-1})
- $T_{1/2\alpha}$ ：藥物之分佈半衰期(min)
- $T_{1/2\beta}$ ：藥物之末端排除半衰期(min)
- AUC：血中藥物濃度對時間曲線下面積($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)
- CLD2：由中央室至第二室之藥物之清除率(L/min)
- V_p ：藥物在中央室之擬似分佈體積(L)
- V_t ：藥物在組織之擬似分佈體積(L)
- VD_{SS} ：體內藥物分佈達穩定狀態之分佈體積(L)
- CL：藥物之清除率(L/min)
- C_{\max} ：血中藥物最高濃度($\mu\text{g/ml}$)
- T_{\max} ：達血中藥物最高濃度之時間(min)

相關公式：二室體模式(I.V.)

$$Cp = Ae^{-at} + Be^{-bt}$$

$$a + b = K_{10} + K_{12} + K_{21}$$

$$ab = K_{10} \times K_{21}$$

$$T_{1/2a} = 0.693 / a$$

$$T_{1/2b} = 0.693 / b$$

$$CL = K_{10} \times Vp$$

$$VD_{ss} = V \left(1 + K_{12} / K_{21} \right)$$

非分室體模式(Non-compartment Model)

AUC：血中藥物濃度對時間曲線下面積($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)

C_{\max} ：血中藥物最高濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)

T_{\max} ：達血中藥物最高濃度之時間(min)

MRTINF：藥物之平均滯留時間(min)

CL：藥物之清除率(L/min)

K：藥物之末端排除速率常數(min^{-1})

$T_{1/2}$ ：藥物之末端排除半衰期 (min)

V：體內藥物分佈達穩定狀態之分佈體積(L)

相關公式：非分室模式

$$AUC = \int_0^{\infty} Cp dt$$

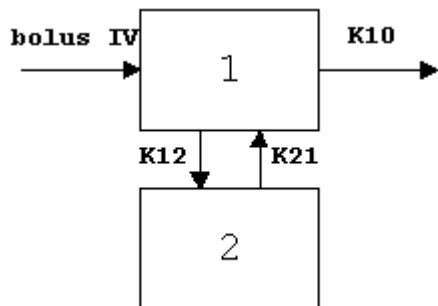
$$MRT = \int_0^{\infty} txCp dt \Big/ \int_0^{\infty} C_{\infty} dt = AUMC / AUC$$

生體可用率計算公式：

$$\text{絕對生體可用率}(F) = \frac{AUC_{0 \rightarrow \infty ORAL} / DOSE_{ORAL}}{AUC_{0 \rightarrow \infty IV} / DOSE_{IV}}$$

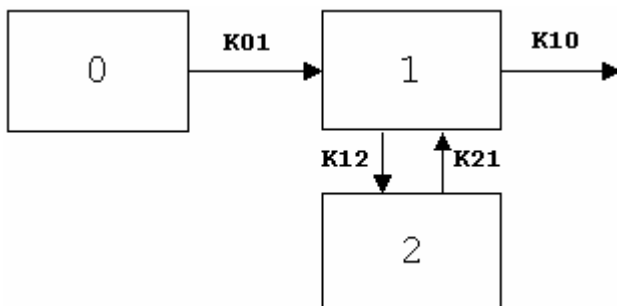
附錄二

MODEL 7. 2 compartment IV-Bolus, micro-constants, no lag time, 1st order elimination



$$C(T)=A*\text{EXP}(-\text{ALPHA}*T)+B*\text{EXP}(-\text{BETA}*T)$$

MODEL 12. 2 compartment 1st Order, micro-constants, lag time, 1st order elimination



$$C(T)=A*\text{EXP}(-\text{ALPHA}*T) \\ +B*\text{EXP}(-\text{BETA}*T) \\ +C*\text{EXP}(-\text{K01}*T)$$

參考文獻:

1. 沈忠良等,生大黃防治肝炎肝硬化上消化道出血後併發症23例,浙江中西醫結合雜誌,2001,12(11):773-774
2. 邱崇怡等,中西醫結合治療應激性潰瘍大出血40例,湖南中醫雜誌,2002,1(18):34-35
3. 尹立剛等,金黃散治療外傷性腫痛1400例,湖南中醫雜誌,1(16):40-41
4. 台慧玲等,中西醫結合治療淤膽型肝炎臨床觀察,北京中醫,2000,5(19):18-16
5. 向蘭等,窄葉大黃蒽醌類化學成分研究,中草藥,2001,5(32):395-397
6. 向蘭等,窄葉大黃非蒽醌類成分研究,中國中藥雜誌,2001,(26):551-553
7. 王愛芹等,華北大黃中蒽醌類成分的研究,中草藥,2001,10(32):878-880
8. 孫亦群等,大黃中蒽醌類成分薄層掃描測定,時珍國醫國藥,2000,1(11):9-10
9. 李軍林等,河套大黃的蒽醌類成分研究,中草藥,2000,5(31):321-324
10. 李軍林等,大黃非蒽醌類成分的研究,中國中藥雜誌,2000,10(25):612-614
11. 鄭水慶等,中藥羊蹄化學成分的研究(I),第二軍醫大學學報,2000,10(21):910-913

- 12.向徵兵等,大黃及制劑中蒽醌類成分含量測定的研究近況,藥學實踐雜誌,1999,1(17):33-35
- 13.吳美良等,大黃的藥理研究和臨床運用,中國誤診學雜誌2003,2(3):302
- 14.高曉山等,配伍對大黃致瀉作用的影響,中成藥,1990,7(12):30-33
- 15.劉源等,小鼠對大黃致瀉作用的晝夜節律,中國中藥雜誌,1990,12(15):744-746
- 16.焦東海等,單味大黃治療急性胰腺炎的臨床與實驗研究,上海中醫藥雜誌,1990,(7):1-4
- 17.李建榮等,配伍對大黃致瀉作用的影響(Ⅱ)——大黃與巴豆配伍,中成藥,1993,5(15):26-27
- 18.徐嘉紅等,大黃的通腑瀉毒作用研究,中藥藥理與臨床,1997,5(13):21-25
- 19.魏鳳玲等,大黃中結合蒽醌的致瀉作用及藥動學研究,中國實驗方劑學雜誌,1999,6(5):53-55
- 20.邱培倫等,生大黃對血小板聚集及血小板計數的影響,中草藥,1990,3(21):23
- 21.姚文兵等,大黃的生化學研究X X X III.波葉大黃多糖的降血脂和抗凝血作用,中國藥科大學學報,1990,5(21):283-286

22. 龔傳美等,大黃桂枝湯對兔體外血栓形成、血小板粘附及小白鼠出血時間的觀察,國醫論壇,1991,2(6):29-30
23. 焦東海等,單味大黃對血小板數量、功能及超微結構影響的研究,中成藥,1991, 7(13):31
24. 錢宗雲等,幾種動物類中藥對兔耳緣靜脈血栓溶解作用的實驗觀察
浙江中醫雜誌, 1991,11(26):512
25. 王蘭芬等,大黃成分對小鼠出血時間的影響,河北中醫,1994,4(16):39
26. 王敬國等,大黃止血的作用機理及臨床應用,長春中醫學院學報,
1993, 3(9):51-52
27. 黃政德等,酒制丹參、大黃對大鼠血小板功能及抗凝血作用的研究,
中成藥,2001,5(23):341-342
28. 胡凱文等,大黃酸/大黃素抗多藥耐藥腫瘤細胞研究,中國中醫基礎醫學雜誌,1998,11(4):19-20
29. 鄒世潔等,大黃酸對胃黏膜上皮細胞生長、增殖和凋亡的影響,世界華人消化雜誌,2001,4(9):447-448
30. 黃雲虹等,大黃酸誘導腫瘤細胞凋亡及絲裂黴素的協同作用,藥學學報,2001,5(36):334-338
31. 倪虹等,大黃酸對腫瘤細胞壞死因子 α 所致胰腺細胞損傷的保護作用,中國中西醫結合消化雜誌,2001,3(9):139-140

- 32.王心華等,大黃素抑制人高轉移巨細胞肺癌PG細胞的轉移相關性質, 癌症,2001,8(20):789-793
- 33.謝麗福等,中西醫結合治療尿石症32例,四川中醫,2001,5(19):23-24
- 34.張璐等,大黃酸與山楂總黃酮的藥效學研究,哈爾濱醫科大學學報,2001,5(35):337-338
- 35.周薇莉等,蛄蛭散口服配復方大黃液灌腸治療慢性腎功能衰竭21例,中國民間療法,2001,9(9):25
- 36.李道寬等,中醫藥治療尿路結石,河南中醫,2000,5(20):47
- 37.吳協兵等,清熱利尿法治療泌尿繫結石31例,實用中醫內科雜誌,2000,4(14):41
- 38.任開明等,威草湯治療尿酸性腎病27例療效觀察,湖北中醫雜誌,2000,10(22):10
- 39.康樹文等,三參保肝膠囊在結核病化療中預防肝損害、減少毒副反應的臨床觀察,實用中醫內科雜誌,2001,1(15)34:35
- 40.薛祖洪等,小劑量多巴胺聯合大黃蟄蟲丸治療肝炎肝硬化62例 中西醫結合肝病雜誌,2001,3(11):181-182
- 41.馬建民等,大黃粉治療重度黃疸型肝炎46例,中國中西醫結合消化雜誌,2001,5(9):301-302

- 42.展玉濤等,大黃素對大鼠四氯化碳性肝損傷保護作用的實驗研究
中國中醫藥科技,2000,1(7):30-31
- 43.孫林等,降黃舒膠囊治療黃疸型乙型病毒性肝炎臨床研究,河北中醫,2000, 2(22):95-97
- 44.王瑞烈等,大黃、槐花米及莨菪鹼類藥治療重型肝炎的臨床研究
中國中西醫結合脾胃雜誌,2000,3(8):180-181
- 45.李紹佐等,生大黃為主治療淤膽型肝炎高度黃疸33例:附西藥治療27
例對照,浙江中醫雜誌,2000,1(35):16
- 46.王建平等,降脂保肝膠囊中大黃素的含量測定,時珍國醫國藥,1998,
5(9):384
- 47.張希恩等,大黃保肝利膽作用的藥理與臨床,中醫藥研究,1995, 4:
56-59
- 48.胡林華等,生大黃的實驗研究及治療肝性昏迷的臨床觀察
江蘇醫藥,1994,6(20):304-305
- 49.廖貽球等,莢黃降脂湯治療高脂血症34例,湖南中醫雜誌,2001, 1(17):
36-37
- 50.劉興波等,六味能消膠囊對腦梗塞患者血流變學與血脂的影響,中國
中醫藥信息雜誌,2001,12(8):82-83
- 51.桂卉等,大黃酚含量與高脂血症大鼠模型相結合考察中理脂康提取
工藝,湖南中醫學院學報,2000, 4(20):25-26

- 52.孫效龍等,生大黃治療早期重症肝炎40例臨床觀察,江蘇中醫,1999,11(20):17
- 53.張駿等,大黃素對大鼠腹腔巨噬細胞產生的TNF α 、IL-1、IL-6及細胞Ca²⁺i的影響,中草藥,2001,8(32):718-721
- 54.周翠英等,中藥免疫抑制作用的實驗研究概況,山東中醫雜誌,1998,1(17):44-46
- 55.路銘等,大黃的生化學研究X X X·蔥醌衍生物對免疫功能的抑制作用,中國藥科大學學報,1989,4(20):223-226
- 56.趙軍寧等,大黃毒理學研究進展,中醫藥學報,1990,5:48-50
- 57.李義和等,三黃灌腸劑的制備及治療小兒菌痢的療效觀察,中國醫院藥學雜誌,1997,4(17):180-181
- 58.苟奎斌等,中藥對幽門桿菌的抑菌實驗,中國藥學雜誌,1994,9(29):554
- 59.楊淑芝等,大黃等中藥抗厭氧菌的作用研究,遼寧中醫雜誌,1997,4(24):187
- 60.宋希仁等,大黃治療幽門螺旋菌相關性胃炎的臨床及實驗研究實用中西醫結合雜誌,1993,6(6):358-359
- 61.王文鳳等,大黃醇提片抗痢疾桿菌和腸炎病原菌的實驗研究中成藥,1991,3(13):27-28
- 62.楊延民,大黃的臨床應用,承德醫學院學報,1994,11(1)
- 63.長春中醫學院學報,1993:(3):51

- 64.周榮漢主編,中藥資源學,中國醫藥科學技術出版社
- 65.大黃研究,上海科學技術出版社,2000
- 66.劉健等,辨證分型治療高血壓病34例,山東中醫雜誌,2001,8(20):474-475
- 67.趙海順等,調胃消脹湯治療功能性消化不良69例,陝西中醫,2002,4(23):326-327
- 68.路濤等,辨證分型治療斑禿52例,實用中醫藥雜誌,2001,5(17):17
- 69.董雅琴等,中藥面膜與痤瘡飲治療尋常型痤瘡120例,吉林中醫藥,1999,1(19):22
- 70.傅曉霞等,淺談中藥大黃的美白作用,中醫藥研究,2002,3(18):28-29
- 71.中華藥典第五版
- 72.趙燕玲等,大黃的瀉下作用與腸道5-HT及其受體的關係,雲南中醫學院學報,2002,1(25):1-3
- 73.魏鳳玲等,大黃中結合蔥醌的致瀉作用及藥動學研究,中國實驗方劑學雜誌,1999,6(5):53-55
- 74.周才一等,上海中醫藥雜誌,1983,(3):48
- 75.武新安等,大黃瀉下的大腸靶向給藥之我見,中國中藥雜誌,2002,1(27):72-74
- 76.高博等,苦黃口服製劑對大鼠膽汁分泌的影響,中草藥,2000,3(31):200-202
- 77.孫霞等,大黃鞣質對實驗動物減重生理機制的研究,浙江中醫學院學

- 報,2001,4(25):47-49
- 78.鄭豐等,大黃抑制近端小管和髓祥升支粗段小管Na⁺-K-ATP酶活性,1995,4(4):307-312
- 79.邵淑麗等,大黃減肥湯對肥胖伴高脂血症患者治療的臨床觀察,中醫藥信息,2002,4(19):38-39
- 80.唐蕙蘭等,炮制大黃制劑對慢性腎功能衰竭大鼠治療作用的實驗研究,中國中醫藥科技,1998,1(5):19-20
- 81.黃曉敏等,大黃體外抗無芽胞厭氧菌的體外實驗研究,中醫藥信息,2001,1(8):41-42
- 82.唐小江等,山大黃及多醣的急性毒性和抗突變作用試驗,衛生毒理學雜誌,2000,1(14):43
- 83.赫梅生等,用動物急性死亡率法估測中草藥要動學參數,中藥藥理與臨床,1988,4(1):5-8
- 84.梁資富等,山大黃消炎止血膠囊藥代動力學參數測定,第五屆全國中藥和天然藥物學術交流會論文匯編,中國藥學會,1997:44-48
- 85.The Merck Index 13th
- 86.胡凱文,侯麗,陳信義,孫穎立,大黃酸/大黃素抗多耐藥腫瘤細胞研究,中國中醫基礎醫學雜誌,1998,4(11):19-20
- 87.S.O. MUELLER, M. SCHMITT, W. DEKANT, H. STOPPER, J. SCHREIER, P.SCHREIER and W. K. LUTZ. Occurrence of Emodin, Chrysophanol and Physcion in Vegetables, Herbs and Liquors.

- Genotoxicity and Anti-genotoxicity of the Antraquinones and of the Whole Plants. Food and Chemical Toxicology, 1999, 37:481-491
88. Mengs U, Krumbiegel G, Volkner W. Lack of emodin genotoxicity in the mouse micronucleus assay. Mutation Research. 1997, 393(3):289-93
89. Talal A. Aburjai. Anti-platelet stilbenes from aerial parts of *Rheum palaestinum*, Phytochemistry, 2000, 55:407-410
90. 於燕莉等, 脫氧核糖核酸序列分析在金銀花品種鑑定中應用, 時珍國醫國藥, 2001, 2(12):136-137
91. 曾明等, RAPD技術在葛屬藥用植物分類和鑑定中的應用, 中草藥, 2000, 8(31):620-622
92. 蘇薇薇等, 中藥指紋圖譜的構建及計算機解析, 中藥材, 2001, 4(24):295-298
93. 蘆金清等, 厚樸中酚性化合物TLCS-FPS實驗研究, 湖北中醫雜誌, 2001, 11(23):47-48
94. 吳忠等, 仲景胃靈片GC指紋圖譜研究, 中藥材, 2001, 3(24):196-197
95. 魏剛等, 3種中藥復方制劑氣相色譜/質譜聯用鑑別研究, 中國中藥雜誌, 2001, 6(26):399-401
96. 魏剛等, GC-MS建立醒神滴鼻液中間產物質量控制標準研究, 中成藥, 2001, 9(23):638-641
97. 顏玉貞等, 西青果與訶子的HPLC指紋圖譜鑑別研究, 中藥新藥與臨床藥理, 2001, 3(12):173-178
98. 劉麗娟等, 刺五加藥材指紋譜(HPLC-FPS)分析方法研究及不同產地藥材譜比較, 中成藥, 2001, 11(23):781-783

- 99.羅文毓等,藥物分析雜誌,1989,9(5):259
- 100.趙陸華等,中國藥科大學學報,1988,19(4):266
- 101.王玉珏等,沈陽藥學院學報,1993,10(2):129
- 102.陳玉祥等,中草藥,1996,27(7):398
- 103.袁海龍等,超臨界流體萃取-HPLC法測定何首烏中大黃酸、大黃素及大黃素甲醚的含量,中草藥,1999,4(30):258-260
- 104.范國榮等,大黃藥材、浸膏及其清胃顆粒劑質量的RP-HPLC分析,中國野生植物資源,2001,5(20):42-44
- 105.封士蘭等,高效液相色譜法測定大黃降 粉中大黃酸、大黃素、丹參酮II_A的含量,藥物分析雜誌,2000,20(6):368-370
- 106.王蘭霞等,中草藥,1996,27(7):398
- 107.J-WEN LIANG, SU-LAN HSIU, HUEI-CHEN HUANG AND PEI-DAWN LEE CHAO., Hplc analysis of emodin in serum, herbs and Chinese herbal prescriptions. *Jornal of Food and Drug Analysis* 1993, 1(3):251-257
- 108.周蘭等,高效液相色譜法測定大敗毒膠囊中大黃素的含量,貴陽中醫學院學報,2000,3(22):61-62
- 109.蔡曉霞等,RP-HPLC法測定宮康舒中大黃素的含量,華西要學雜誌,2000,15(3):210-211
- 110.姚仲青等,HPLC法同時測定黃蓮上清丸中大黃素、大黃酚、大黃素

- 甲醚的含量,2001,8(32):699-700
- 111.周寶寬等,HPLC測定莫家清寧丸中大黃酚的含量,2000,5(11):301-303
- 112.龐志功等,大黃素大黃酚在家兔體內藥代動力學的研究,西安醫科大學學報,1993,4(14):346-349
- 113.賴錦益等,三黃瀉心湯的藥物動力學及生體可用率之研究,中國醫藥學院中國藥學研究所藥學碩士論文,1998
- 114.Je-Hyun Lee, Jong Moon Kim, Chungsook Kim., 2003, South Korea Pharmacokinetic analysis of rhein in *Rheum undulatum* L. *Journal of Ethnopharmacology* 84(2003)5-9
- 115.譚力等,高效液相色譜法測定人血漿中大黃酸含量及藥動學研究,金陵醫院學報, 1998,2(11):112-115
- 116.安睿等,大鼠血漿中大黃蕙醮苷元的 HPLC 分析方法學研究,中成藥,1997,1(19):37-39
- 117.張志榮等,銀黃沖劑中黃芩苷在家兔體內的代謝動力學研究,中成藥,1996,18(6):1-3
- 118.毛鳳斐等,黃芩苷在人體內吸收研究,南京藥學院學報,1983,(1):61-66
- 119.金昔陸等,葛根素在健康志願者的藥代動力學,中國臨床要學雜誌,1991,7(2):115-118
- 120.金昔陸等,葛根素在大鼠、家兔、犬中的藥物動力學,中國藥理學報,1992,13(3):284-288

- 121.張永紅等,大黃中蒽醌類成份提取條件的選擇,西北藥學雜誌,1997,2(2):59
- 122.金幼蘭等,用正交試驗探討大黃煎煮條件對大黃酚含量的影響,中國藥房,1997,6(8):254-255
- 123.蔣心惠,張丹,陳淑杰.大黃蒽醌衍生物的高效液相色譜測定及在家兔體內的藥代動力學研究,色譜,2003,3(21):251-254