

中國醫藥大學 藥物化學研究所  
碩士論文

指導教授：劉正雄 教授

蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷在家兔之  
藥物動力學研究

Pharmacokinetic studies of Aloin  
and Isobarbaloin in Rabbits

研究生：

曹嘉蕙

CHIA-HUI TSAO

中華民國 95 年 6 月

# 目 錄

內文目錄.....	I
附表目錄.....	III
附圖目錄.....	VI
中文摘要.....	VIII
英文摘要.....	IX

## 內文目錄

第一章 緒 言.....	1
第二章 總 論.....	3
第一節 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的 介紹.....	3
第二節 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的 結構式及理化性質.....	9
第三節 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的 藥理作用.....	11
第四節 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 定 量法之文獻整理.....	16
第五節 研究動機與目的.....	18
第三章 實驗材料及研究方法.....	20
第一節 實驗材料.....	20
第二節 實驗方法.....	24
1. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔 血漿中之 HPLC 定量法.....	24

2. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內之藥物動力學.....	29
第四章 結果與討論.....	32
1. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之 HPLC 定量法.....	32
2. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在血漿檢品中之 HPLC 定量法.....	33
3. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內之藥物動力學.....	36
第五章 結 論.....	43
附錄一.....	77
附錄二.....	78
參考文獻.....	79



## 附表目錄

表 1	蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之 HPLC 定量法文獻整理.....	16
表 2	蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 標準濃度血漿檢品溶液之製備.....	25
表 3	實驗家兔之體重與投予劑量.....	29
表 4	靜脈注射二種不同劑量的蘆薈大黃苷 (Aloin) 藥動學參數比較.....	41
表 5	靜脈注射二種不同劑量的異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 藥動學參數比較.....	42
表 6	蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔血漿中定量分析之回收率(Recovery).....	51
表 7	蘆薈大黃苷 (Aloin) 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性.....	52
表 8	異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性.....	52
表 9	蘆薈大黃苷 (Aloin) 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性.....	53
表 10	異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性.....	53
表 11	蘆薈大黃苷 (Aloin) 的定量極限試驗(Limit of Quantitation).....	54
表 12	異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的定量極限試驗(Limit of Quantitation).....	55
表 13	蘆薈大黃苷 (Aloin) 在家兔血漿中 25 °C 之安定性試驗.....	56
表 14	蘆薈大黃苷 (Aloin) 在家兔血漿中去蛋白後 25 °C 之安定性試驗.....	56
表 15	異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔血漿中 25 °C 之安定性試驗.....	57

表 16	異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔血漿中去蛋白後 25 °C 之 安定性試驗.....	57
表 17	蘆薈大黃苷 (Aloin) 在家兔血漿中-30 °C 之安定性試驗.....	58
表 18	蘆薈大黃苷 (Aloin) 在家兔血漿中去蛋白後-30 °C 之安定性試 驗.....	58
表 19	異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔血漿中-30 °C 之安定性試 驗.....	59
表 20	異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔血漿中去蛋白後-30 °C 之 安定性試驗.....	59
表 21	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 20 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時 變化濃度(µg/ml)值(N = 6).....	60
表 22	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 20 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿中 經時變化濃度(µg/ml)值 (N=6) .....	61
表 23	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 30 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時 變化濃度(µg/ml)值(N = 6).....	62
表 24	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 30 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿中 經時變化濃度(µg/ml)值 (N=6) .....	63
表 25	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 20、30 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經 時變化平均濃度(µg/ml)值(N = 6).....	64
表 26	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 20、30 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血 漿中經時變化平均濃度(µg/ml)值(N = 6).....	65

表 27	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 20 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時 變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥動學參數 (N = 6) .....	66
表 28	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 20 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿 中經時變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥 動學參數(N = 6).....	67
表 29	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液(劑量 30 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時 變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥動學參數 (N = 6) .....	68
表 30	家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin)混合液(劑量 30 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿中 經時變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥動學 參數 (N = 6) .....	69



## 附圖目錄

圖 1 蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷在腸內菌下的代謝過程.....	6
圖 2 Sennoside A、B 經腸內菌作用的代謝過程.....	7
圖 3 蘆薈大黃苷 (Aloin) 之結構.....	9
圖 4 異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之結構.....	10
圖 5 Aloin、Isobarbaloin 及 7-Hydroxy-coumarin 於家兔血漿中之高效液相層析圖.....	45
圖 6 Aloin 在家兔血漿中之定量標準曲線.....	46
圖 7 Isobarbaloin 在家兔血漿中之定量標準曲線.....	46
圖 8 Aloin 在家兔血漿中 25 °C 之安定性試驗.....	47
圖 9 Aloin 在家兔血漿中去蛋白後 25 °C 之安定性試驗.....	47
圖 10 Isobarbaloin 在家兔血漿中 25 °C 之安定性試驗.....	48
圖 11 Isobarbaloin 在家兔血漿中去蛋白後 25 °C 之安定性試驗.....	48
圖 12 Aloin 在家兔血漿中 -30 °C 之安定性試驗.....	49
圖 13 Aloin 在家兔血漿中去蛋白後 -30 °C 之安定性試驗.....	49
圖 14 Isobarbaloin 在家兔血漿中 -30 °C 之安定性試驗.....	50
圖 15 Isobarbaloin 在家兔血漿中去蛋白後 -30 °C 之安定性試驗.....	50
圖 16 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液 (20mg/kg) 後 Aloin 之血漿中濃度對數-時間曲線圖 (N = 6) .....	70
圖 17 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液 (20mg/kg) 後 Isobarbaloin 之血漿中濃度對數-時間曲線圖 (N = 6).....	71
圖 18 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液 (30mg/kg) 後 Aloin 之血漿中濃度對數-時間曲線圖 (N = 6) .....	72

圖 19 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液 (30mg/kg) 後 Isobarbaloin 之血漿中濃度對數-時間曲線圖 (N = 6) .....	73
圖 20 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液 (20、30mg/kg) 後 Aloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N = 6).....	74
圖 21 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液 (20、30mg/kg) 後 Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N = 6).....	74
圖 22 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液 (20mg/kg) 後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N = 6).....	75
圖 23 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液 (30mg/kg) 後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N = 6).....	75
圖 24 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液 (20、30mg/kg) 後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N = 6).....	76
圖 25 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液 (20、30mg/kg) 後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N = 6).....	76



## 中文摘要

蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷是蘆薈之蒽醌類衍生物的主要有效成分，經腸內細菌作用，水解成蘆薈大黃素-9-蒽酮，再氧化成蘆薈大黃素，而產生瀉下作用。故常用於便秘、痔瘡及肛門、直腸的術後輔助治療。目前臨床研究發現蘆薈擁有廣泛的臨床療效，具有致瀉、抗菌、抗炎、保護肝臟、抗腫瘤、抗組織損傷、抗衰老、抗輻射、抗病毒、調節免疫功能、降血糖血脂血壓等功效。

本研究在探討蘆薈的指標成分蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷之藥物動力學的相關研究。並首先開發出在家兔體內血漿中二個指標成分之高效液相層析（HPLC）分析法，使用 Merk LiChrospher 100 RP-18 為層析管柱，移動相為甲醇與水（50:50），內部標準品為 7-羥基香豆素，在檢測波長 359nm，流速 1.0 ml/min 下，分別定量血漿檢品與進行確效性的評估。

六隻家兔於試驗設計下，進行指標成分混合液在不同劑量靜脈給藥試驗，結果顯示蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷在家兔體內之經時濃度變化，初步呈現二室開放模式的趨勢。若靜脈注射劑量 20 和 30 mg/kg 後，其蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷分別平均末端排除半衰期（ $T_{1/2\beta}$ ）為  $54.1\pm 28.4$ ； $28.7\pm 18.3$  和  $36.9\pm 21.9$ ； $49.7\pm 17.1$  min，平均穩定狀態分佈體積（ $VD_{ss}$ ）為  $7.668\pm 3.155$ ； $6.343\pm 3.522$  和  $5.146\pm 2.490$ ； $8.525\pm 2.683$  L，平均曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）為  $411.655\pm 13.027$ ； $318.213\pm 19.924$  和  $701.336\pm 116.631$ ； $573.278\pm 86.870$   $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ ，平均血漿中藥物最高濃度（ $C_{max}$ ）為  $23.920\pm 5.669$ ； $30.442\pm 7.537$  和  $57.920\pm 27.690$ ； $36.373\pm 14.174$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，平均藥物之清除率（CL）為  $0.165\pm 0.011$ ； $0.214\pm 0.016$  和  $0.149\pm 0.030$ ； $0.182\pm 0.035$  L/min。並其研究結果可提供藥物代謝、處方劑型設計及臨床藥動學的相關資訊，方便日後研究人體試驗及生體可用率的參考。

## ABSTRACT

Aloin and Isobarbaloin are major activity for anthraquinone derivative in *Aloe*. It's hydrolysis to aloe-emodin-9-anthrone, and oxidant to aloe-emodin by intestine bacteria. Aloe has widely used in the treatment of constipation and rectal operation. In clinic study, It have purgative 、 anti-tumor 、 tissue healing 、 regular immune function 、 anti- dyslipidemia 、 anti-free radical 、 anti-inflammation.

In this study, we investigate pharmacokinetic relative studies of Aloin and Isobarbaloin in *Aloe*'s target component. The high-performance liquid chromatographic method was developed for determination of Aloin and Isobarbaloin in rabbit blood. The HPLC system consist of a Merk LiChrospher 100 RP-18e column with the mobile phase consisted of methanol-water (50:50) and UV detection wavelength at 359nm. The internal standard was 7-hydroxycoumarin and follow rate was 1.0ml/min.

After IV administration of Aloin and Isobarbaloin mixture solution to six rabbits, the plasma level-time profiles of Aloin and Isobarbaloin were adequately described by an open two-compartment model.

After the IV dose of 20 and 30 mg/kg for Aloin vs Isobarbaloin, the mean terminal eliminate half-life ( $T_{1/2\beta}$ ) were  $54.1\pm 28.4$  and  $28.7\pm 18.3$  vs  $36.9\pm 21.9$  and  $49.7\pm 17.1$  min, respectively. The mean area under the serum concentration curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) were about  $411.655\pm 13.027$  and  $318.213\pm 19.924$  vs  $701.336\pm 116.631$  and  $573.278\pm 86.870\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ , respectively. The mean drug clearance (CL) were  $0.165\pm 0.011$  and  $0.214\pm 0.016$  vs  $0.149\pm 0.030$  and  $0.182\pm 0.035$  L/min, respectively.

The result may be useful in support of the dosage forms design and clinic pharmacokinetic and provide study based for clinic trail and bioavailability in future.

# 蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷

## 在家兔之藥物動力學研究

### 第一章 緒 言

近年來隨著藥物分析技術的發展，研究藥物動力學已成為開發新藥和藥物產品提交衛生主管機關申請許可之必備資料。藥物動力學主要在探討藥物在生物體內，有關吸收、分佈、代謝及排除之經時動態變化，即研究給予藥物後在生物體內存在的位置、數量和時間的關係，應用動力學的原理及數學的處理方式，來描述藥物經由各種給藥方法進入生物體內之動態變化，並提出解釋這些數據所需的數學關係式之科學。它不僅對臨床研究階段重要，對新藥的研究階段亦有不可取代的地位。而中藥藥物動力學則以中藥為提材，以科學方法來對中藥複雜的成分進行確立，將主要的有效成分確立後進行研究，觀察有效成分於生物體內的藥物動力學過程<sup>(1)</sup>。它的研究結果可提供藥物的血中濃度、體內分佈排除半衰期、分佈狀況及生體可用率等資訊，對於藥毒理反應、藥物的代謝、處方劑量設計、臨床劑量及品質管制，有直接的參考價值。

傳統中藥愈來愈受到重視以蘆薈為例，它是最廣泛被應用於各大領域上，應用至今已有千年。過去因缺乏藥理學的深入研究，而局限了用途。近年來，對蘆薈的種類、化學成分、藥理作用，進行深入的研究，蘆薈的有效成分被確立後，新的藥理作用及臨床療效不斷地被發現，具有致瀉<sup>(2,3,4,13)</sup>、抗菌<sup>(2,13,21)</sup>、抗炎<sup>(13,14)</sup>、保護肝臟<sup>(13,23)</sup>、抗腫瘤

(2,5,6,7)、抗組織損傷<sup>(2,12,15-18)</sup>、抗衰老<sup>(8)</sup>、抗輻射<sup>(22)</sup>、抗病毒<sup>(13,21)</sup>、調節免疫功能<sup>(13,19,20)</sup>、降血糖血脂血壓<sup>(9,10,11)</sup>等功效，因而解開了蘆薈的神秘面紗，對這傳統便宜的經濟作物展開新的藥用價值及經濟效益。

本研究在探討蘆薈的有效成分蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之藥物動力學相關研究。根據文獻記載，體外試驗定量蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的 HPLC 分析法已有數篇報告<sup>(24-38)</sup>，但在血漿中的定量分析法尚未有人報告，僅有一篇其代謝物蘆薈大黃素 (Aloe-emodin) 的藥物動力學報告<sup>(26)</sup>。故嘗試開發適合進行藥物動力學研究之定量方法，來提供蘆薈的用藥安全及有效性，而解決了蘆薈因長期缺乏體內有效科學數據的疑慮及方便日後為研究人體試驗及生體可用率的基石。





## 第二章 總論

### 第一節 蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的介紹

蘆薈 (Aloe) 為百合科蘆薈屬多年生肉質草本藥用植物，原產於非洲，大部分生長在熱帶和亞熱帶地區，拉丁名為 *Aloe*，源於阿拉伯語"ALLCH"，"味苦"之意<sup>(2)</sup>，其種類繁多，約有 500 多種和變種，按用途可分為藥用蘆薈、食用蘆薈、觀賞蘆薈，其中藥用蘆薈有 10 種、食用蘆薈有 56 種、觀賞蘆薈有 20 種<sup>(13)</sup>。主要具代表性藥用蘆薈有四種，為庫拉索蘆薈、中國蘆薈、好望角蘆薈、小木蘆薈等<sup>(2)</sup>。

庫拉索蘆薈 (*Aloe vera* Lavranos) 又稱蕃拉蘆薈、翠葉蘆薈、真蘆薈、老蘆薈，葉大而厚，原產非洲北部，在中美洲西印度群島的庫拉索群島和巴巴多斯島都有廣泛栽培，故又名巴巴多斯蘆薈 (*barbadensis aloe vera*)，是主要的藥用蘆薈<sup>(2)</sup>。

中國蘆薈 (*Aloe vera* L.var. *chinesis*) 又稱斑紋蘆薈或元江蘆薈，是翠葉蘆薈的變種，原產於中國，葉片上有白色斑點，較庫拉索蘆薈細長。

好望角蘆薈 (*Aloe ferox* Miller) 又稱新蘆薈，主產於非洲南部、美國，葉大而硬具尖銳的刺，無側枝，可用種子繁殖，在中國海南島有大規模種植。

小木蘆薈 (*Aloe arborescens*. Miller) 又稱木立蘆薈、木劍蘆薈，原產於南非，葉汁極苦，葉片小而薄適合加工利用，目前在日本進行大量研究及商品化生產<sup>(39)</sup>。

蘆薈作為中藥被應用已有千年，以蘆薈葉的液體濃縮乾燥物為入

藥部位而載入藥典中，主治清熱、通便、殺蟲、燥濕祛痰，用於熱結便秘、殺菌、萎縮性鼻炎、皮膚濕癬等<sup>(14)</sup>，過去蘆薈因缺乏藥理學的深入研究，僅局限於作為通便藥及一些皮膚病的輔助藥。近幾年來，國際社會對蘆薈的種類、化學成分、藥理作用，進行深入的研究，確定有廣泛的藥理活性。目前臨床發現有致瀉、抗菌、抗炎、保護肝臟、抗腫瘤、抗組織損傷、抗衰老、抗輻射、抗病毒、調節免疫功能、降血糖血脂血壓等功效。研究也表明，不同品種、部位、提取物與栽培條件，其所含的化學成分與治療功效，也有所差異<sup>(40)</sup>。現已發現蘆薈的化學成分有 160 多種，其中活性成分有 80 多種，可分為蒽醌類化合物、多醣類物質、氨基酸和有機酸類、維生素和礦物質類、酶類、植物固醇、皂苷等幾大類<sup>(41)</sup>。

蘆薈的化學成分非常複雜，以療效活性成分而言，主要有二大類，一類是蒽醌類化合物，另一類是多醣類物質。

蒽醌類化合物的利用部位為新鮮蘆薈葉片底部及表皮內側薄層中的黃色汁液，色黃味苦，主要含蒽醌、蒽醌苷、萘醌類、樹脂、有機酸等。其中最主要活性成分有蘆薈素（Aloin）是蘆薈大黃素苷

（Barbaloin, Aloin A）和異蘆薈大黃素苷（Isobarbaloin, Aloin B）的混合物，它初呈黃褐色，在空氣和陽光中易被氧化成黑褐色，帶有強烈的苦味。其它含有蘆薈大黃酚（Chrysophanol）、蒽酚（Anthranol）、7-羥基蘆薈大黃苷（7-hydroxyaloin）、蘆薈苦素（aloesin）、異蘆薈苦素（Isoaloesin）等<sup>(2)</sup>。

多醣類物質的利用部位為新鮮蘆薈透明凝膠中所含 98.5%~99.5% 的 PH4~5 的水份，經去除水份後的化合物，凝膠的固體成分占 25%，主要含有多醣類、氨基酸、維生素等<sup>(2)</sup>。多醣類物質是一類大分子化



合物，具有不同的生理功能，包括單糖及多糖，單糖有甘露糖、果糖、半乳糖、葡萄糖等；多糖是以線性  $\beta(1,4)$ -D-甘露糖基單元組成的長鏈聚合物，其成分和含量隨著蘆薈品種、生長區域、採集季節而有不同比例<sup>(42,43)</sup>。另外，葉肉中的粘液素 (Mucin) 會使組織擁有彈性，對細胞老化、皮膚色素沈澱、慢性過敏症有療效<sup>(44,45)</sup>，可作為蘆薈化妝品的指標成分。

蘆薈的致瀉作用是由蘆薈所含的蒽醌類衍生物，以原形形態到達大腸，經由腸內細菌的作用，水解成蘆薈大黃素-9-蒽酮 (Aloe-emodin-9-anthrone) 後，再氧化成蘆薈大黃素 (Aloe-emodin)，而刺激結腸，促進腸內肌肉的收縮，加速腸管蠕動而產生瀉下作用，本身對小腸並無影響<sup>(2)</sup>。所以，蘆薈大黃素 (Aloe-emodin)<sup>(3,4)</sup> 才是致瀉的主要活性成分。

蘆薈的主要成分蒽醌類化合物，主含蘆薈大黃素苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃素苷 (Isobarbaloin)，本身並無瀉下活性，兩者的瀉下機轉是一樣的，需水解成蘆薈大黃素-9-蒽酮 (Aloe-emodin-9-anthrone)<sup>(46)</sup>，它的轉化產物結構特點初步推斷為蘆薈大黃素蒽酮 (Aloe-emodin anthrone) 再氧化成蘆薈大黃素二蒽酮 (Aloe-emodin dianthrone) 後，立即氧化成蘆薈大黃素 (Aloe-emodin)，才是致瀉的主要成分<sup>(1,47)</sup>。如圖 1 所示。

Akao T 等研究<sup>(48)</sup>，在人類腸腔中腸內厭氧菌及蘆薈苷真桿菌 (Eubacterium sp. Strain BAR) 培養鼠中，它具有轉變成蘆薈大黃素-9-蒽醌 (Aloe-emodin-9-anthrone) 的能力，若增加小鼠大腸中水份含量達 85.5% 和刺激粘膜分泌，則有助於瀉下作用的產生<sup>(48,49)</sup>。

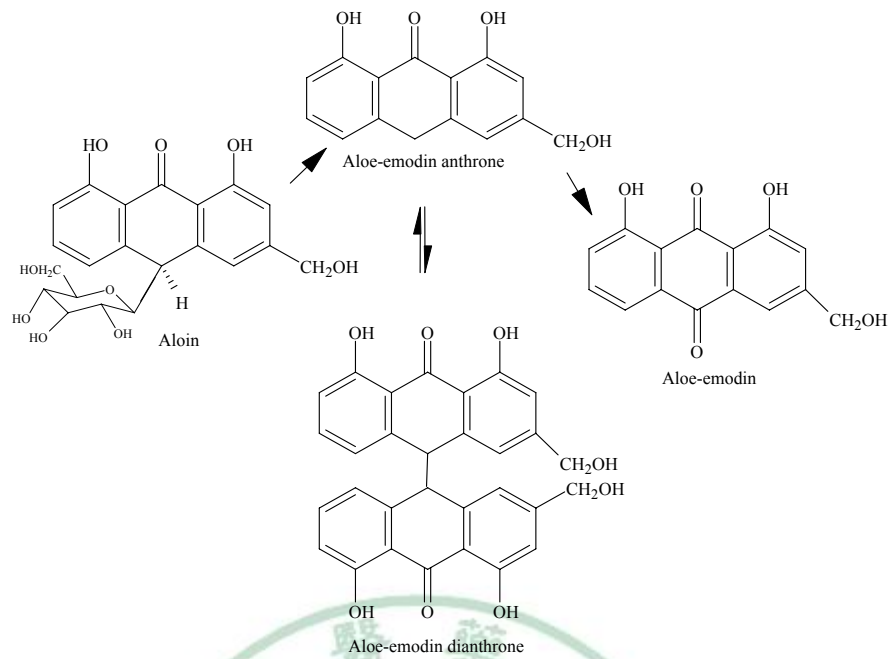


圖 1 蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷在腸內菌下的代謝過程<sup>(1)</sup>

Ishii Y 等研究<sup>(47)</sup>，雄性小鼠含有對 barbaloin 約 19.5 mg/kg 呈陽性反應，其瀉下活性 ED<sub>50</sub> 約為 19.5 mg/kg。另一研究，小鼠含有對 barbaloin 約 57% 呈陽性反應中，口服 31.1 mg/kg barbaloin 具有瀉下活性<sup>(50)</sup>。在雄性 Wistar 小鼠中，口服 100mg/kg barbaloin，不具瀉下活性<sup>(48)</sup>，若改服用 Senoside B 40 mg/kg 則有瀉下活性產生<sup>(13,47)</sup>。

Che QM 和 Hattori M 等研究<sup>(51,52)</sup>，蘆薈苷真桿菌 (Eubacterium sp. Strain BAR) 為厭氧菌的培養基，它培養在 PYF (peptone-yeast extract fructose medium)、GAM (GAM agar) 的肉清湯中，含有 D-葡萄糖 (D-glucose)、D-半乳糖 (D-galactose)、野尻黴素 (Nojirimycin bisulfite)、蘆薈大黃素苷 (barbaloin) 及轉變成蘆薈大黃素-9-蒽酮 (Aloe-emodin-9-anthrone) 的酶<sup>(31,51)</sup>。去氧野尻黴素 (deoxy-Nojirimycin bisulfite) 是一種  $\beta$ -葡萄糖苷酶抑制劑 ( $\beta$ -glucosidases inhibitor)，為抑制 barbaloin 成長的特殊抑制劑<sup>(52,53)</sup>，它會斷裂 C-glycosyl 鍵，由 C-10

鏈合到 C-7' <sup>(42,43)</sup>，進而轉變成 Aloe-emodin anthrone。故實驗動物需含有蘆薈苷真桿菌（*Eubacterium* sp. Strain BAR）或腸內厭氧菌<sup>(47,51,69)</sup>，才有能力觀察到瀉下活性的發生。

另外一個會斷裂 O-glycosyl 鍵的典型例子為 Sennoside B，它在培養基 PYF 中含有厭氧番瀉雙歧桿菌（*Bifidobacterium* sp.SEN），可將 Sennoside B 水解成 Sennidin B，再轉變成 Sennidin-8-monoglucoside，才有致瀉活性發生<sup>(1,52)</sup>。如圖 2 所示。但在悉生小鼠（*gnotobiot*e，限菌動物）中，加上蘆薈苷真桿菌（*Eubacterium* sp. Strain BAR）或是人類腸內厭氧菌，會有瀉下作用產生，若於大腸中增加 85.5% 水份，瀉下作用更加明顯<sup>(48)</sup>。

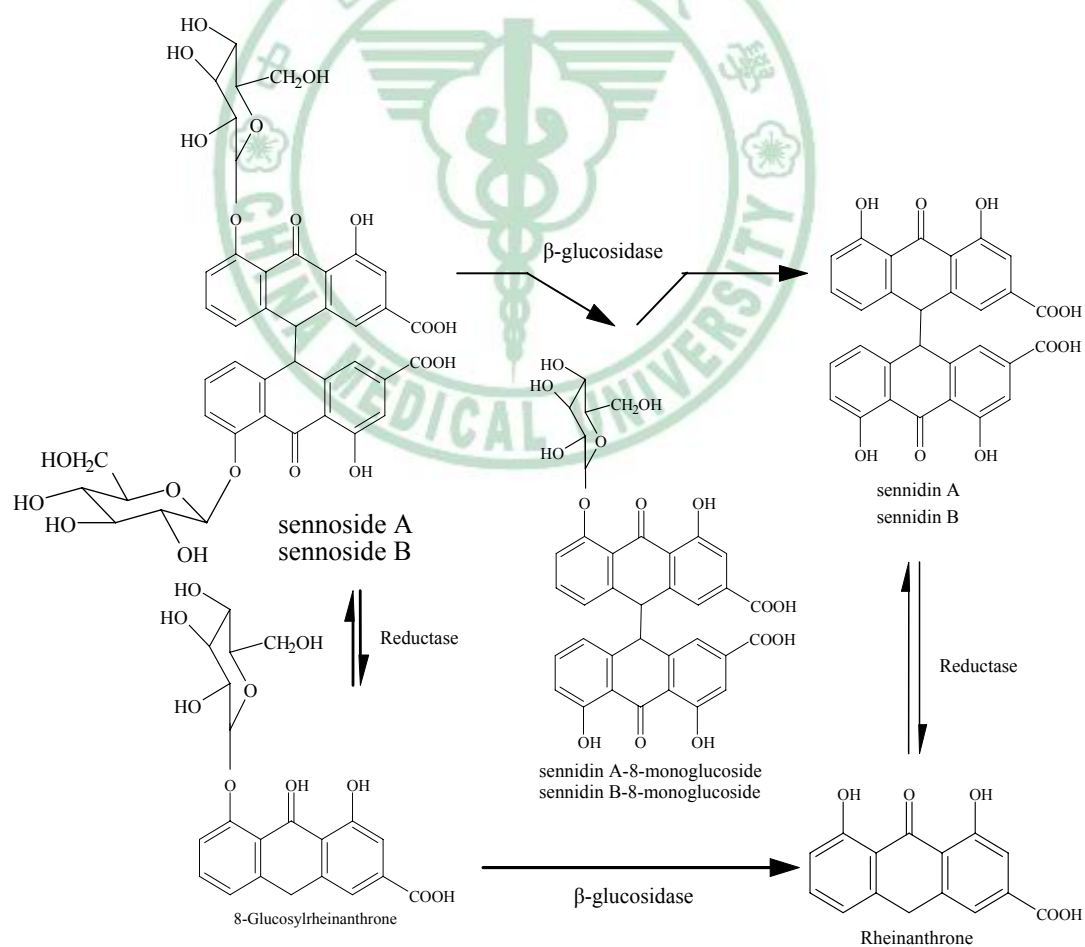


圖 2 Sennoside A、B 經腸內菌作用的代謝過程<sup>(1)</sup>

Ishii Y 等研究<sup>(49)</sup>，若將 barbaloin 31.1mg/kg 直腸給藥時，於 6.5 小時有瀉下情況產生，若增加大腸水份含量，亦有助於誘導 barbaloin 的瀉下作用。

若靜脈投予 4 小時後，在小鼠大腸中有 Aloe-emodin 出現，而 aloe-emodin 最大含量有 568  $\mu\text{g}$ ，與直腸給藥的結果相同<sup>(46)</sup>。

Lang W 和 Chung JH 等研究<sup>(54,55)</sup>，雌、雄性小鼠，口服 Aloe-emodin 4.5mg/kg，會有 20~30% 的劑量排泄至尿液及糞便中，其血漿中約有 10% 的游離 Aloe-emodin，最大濃度於 1.5~3 小時出現，Aloe-emodin 的含量在雄性鼠有 248ng/ml、雌性鼠有 441ng/ml，於肝、腎、腸道中，Aloe-emodin 濃度高於血漿中，若血液在放射活性測定中，其末端半衰期約 50 小時。

Angelika Koch 等研究<sup>(31)</sup>，在迴腸及小腸中，若增加 PH 值，會引起氧化作用，將  $\text{Fe}^{2+}$  氧化成  $\text{Fe}^{3+}$ ，進而將 Aloin 氧化成 Aloe-emodin，這是屬於非酶效應 (non-enzymatic reaction)。

長久以來，對蘆薈的認識約停留在藥典收載的入藥部位，只當作一般的通便藥物，在應用上受局限，未能發揮廣大的療效及經濟效益。但隨著現代醫學的發達及分析技術精進，蘆薈的有效成分被確立後，新的藥理作用及臨床療效不斷地被發現，揭開了蘆薈新的藥用價值。因此蘆薈可廣泛應用於藥品、食品、保健食品、化妝品等各大領域上，也帶來巨大的經濟效益及市場前景。

## 第二節 蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin) 的理化特性

### 1. Aloin 的理化特性

#### A.化學名：

1,8-dihydroxy-3-hydroxymethyl-10-(6-hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxy-2-pyranyl)anthrone ; barbaloin ; aloin A ; (10*R*) - barbaloin ;

(10*R*) - 10-  $\beta$  - D - Glucopyranosyl - 1,8- dihydroxy - 3 - ( hydroxymethyl ) anthracen - 9 ( 10*H* ) - one<sup>(38)</sup>

#### B.結構式：

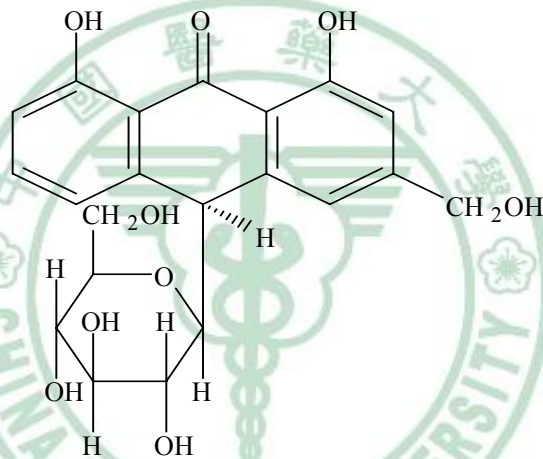


圖 3 蘆薈大黃苷 (Aloin) 之結構

C.分子式與分子量： $C_{21}H_{22}O_9$ ；418.39<sup>(56)</sup>

#### D.物理化學性質：

檸檬黃色結晶，乙醇中熔點為148~149°，溶解於吡啶、甲醇；微溶解於丙酮、醋酸甲酯、水及乙醇等；難溶解於異丁醇、氯仿<sup>(56)</sup>。

#### E.藥理作用：

具有瀉下、抗菌、抗炎、保護肝臟、抗腫瘤、抗組織損傷、抗衰老、抗輻射、抗病毒、調節免疫功能、降血糖血脂血壓等功效<sup>(13,57)</sup>。



## 2. Isobarbaloin 的理化特性

### A.化學名：

(1*S*)-10-β-D-Glucopyranosyl-1,8-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)anthracen-9(10*H*)-one;aloin B；(1*S*)-barbaloin<sup>(38)</sup>

### B.結構式：

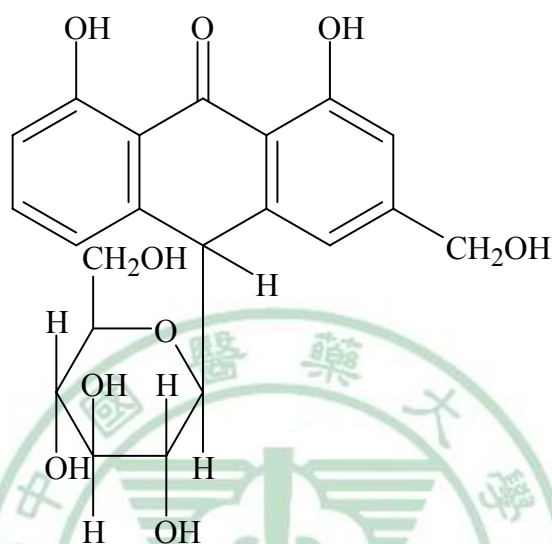


圖 4 異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之結構

C.分子式與分子量： $C_{21}H_{22}O_9$ ；418.39<sup>(56)</sup>

### D.物理化學性質：

檸檬黃色結晶，乙醇中熔點為148~149°，溶解於吡啶、甲醇；微溶解於丙酮、醋酸甲酯、水及乙醇等；難溶解於異丁醇、氯仿<sup>(56)</sup>。

### E.藥理作用：

具有瀉下、抗菌、抗炎、保護肝臟、抗腫瘤、抗組織損傷、抗衰老、抗輻射、抗病毒、調節免疫功能、降血糖血脂血壓等功效<sup>(13,57)</sup>。



### 第三節 蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)的藥理作用

#### (1) 瀉下作用

蘆薈的致瀉作用是由蘆薈所含蒽醌類衍生物等大分子物質，以原形形態到達大腸，經大腸細菌的作用，水解成蘆薈大黃素-9-蒽酮 (Aloe-emodin-9-anthrone) 後，再氧化成蘆薈大黃素 (Aloe-emodin)<sup>(3,4)</sup>，進而刺激結腸，促進腸內肌肉收縮，加速腸管蠕動而產生瀉下作用。故臨床常用於便秘、痔瘡及肛門、直腸的術後輔助治療<sup>(2,13)</sup>。

最近研究發現，某些蒽醌類物質會釋放活性產物而影響腸道神經功能，若長時間（10~30年）使用，是誘發直腸癌的危險因子<sup>(4,58,59)</sup>。

#### (2) 抗腫瘤作用

蘆薈含有多種抗腫瘤物質，臨床研究表示，蒽醌類化合物、蘆薈多醣物質、植物凝血素A等，皆與抗腫瘤作用有密切相關<sup>(2,5,7)</sup>。

Perchellet等<sup>(6)</sup>在體外實驗發現，1,4-蒽醌 (anthraquinone, AQ) 能阻止白血病細胞L1210合成大分子物質，它藉由與細胞膜和核膜上相應的靶點結合，抑制核苷轉移，而抑制蛋白和核酸的合成，同時也能激活核酸內切酶，引起DNA斷裂，誘導細胞凋亡。

Wasserman<sup>(7,68)</sup>等研究，蘆薈大黃素 (Aloe-emodin) 能有效抑制默克神經細胞的增殖，在組織培養和動物試驗模型中，對神經外胚層腫瘤細胞有選擇性毒性作用，但不影響正常纖維母細胞和造血細胞環境的生長，推測可能誘導神經外胚層腫瘤細胞凋亡而導致抗腫瘤作用。

王勇等<sup>(19)</sup>研究，蘆薈多糖（Barbadensis aloe vera polysaccharide，AP）在12.5~200  $\mu$ g/kg/day的劑量下，對S180肉瘤小鼠及H22肝癌小鼠的腫瘤生長無明顯抑制作用，但能明顯提高肉瘤小鼠體內白細胞介素-2（interleukin-2,IL-2）、白細胞介素-6（interleukin-6,IL-6）、腫瘤壞死因子- $\alpha$ （tumor necrosis factor,TNF- $\alpha$ ），且呈劑量依賴效應關係，因此若與抗腫瘤藥物併用時，有增加療效及減毒等雙重作用。

魏虎來等<sup>(20)</sup>研究，蘆薈多糖（Barbadensis aloe vera polysaccharide，AP）在1~100  $\mu$ g/ml時，於白細胞介素-2（interleukin-2，IL-2）和抗補體C3抗體（antibody- CD3）存在下，有不同程度的殺瘤活性。

植物凝血素A（Aloeresin A）<sup>(2,5,7)</sup>可提高淋巴細胞的促有絲分裂活性，激活補體C3而達到抗腫瘤作用。對於免疫調節作用是藉由提高腹腔巨噬細胞的吞噬功能，促進淋巴細胞增殖反應，增加自然殺傷細胞（Natural Killer cell，NK cell）活性而提高白細胞介素-2（interleukin- 2）至正常水平<sup>(13)</sup>。

另外，美國Carrington實驗室從蘆薈提取的Carrisyn<sup>TM</sup>，可提高T淋巴細胞CD4與CD8的比例及增加CD4淋巴細胞的絕對數，所以被FDA批准用於臨床治療胃潰瘍及艾滋病等疾病<sup>(13)</sup>。

### (3) 抗菌、抗病毒作用

蘆薈具有殺菌、抑菌、抗病毒作用<sup>(13)</sup>。體外抗菌試驗說明，蘆薈大黃素對金黃色葡萄球菌、大腸桿菌、草綠色鏈球菌、各種沙門氏桿菌、瘰癧丙酸桿菌等均有抑制作用。它本身具有抗菌作用，但不具有消除細菌被殺死後所遺留的內毒素<sup>(21,70)</sup>。體外抗真菌試驗說明，蘆薈

水浸液對白色念珠菌、腹股溝表皮癬菌、紅色表皮癬菌等皮膚真菌有不同程度的抑制作用<sup>(2)</sup>。另外，從蘆薈提取的蒽醌化合物對包膜病毒、單純帶狀疱疹病毒、流感病毒、假狂犬病毒等均有抑制作用<sup>(13)</sup>。

#### (4) 抗炎及傷口愈合作用

蘆薈能抑制多種致炎因子所引起的炎症，其抗炎活性成分為羧基肽酶及羧基肽酶<sup>(13)</sup>。給予大鼠腹腔注射蘆薈素（Aloin）有抑制腫脹效果，若給予大鼠靜脈注射，羧基肽酶有明顯鎮痛作用，羧基肽酶在體內有降低羧基肽的活性而達到抗炎作用<sup>(14)</sup>。故臨床上可用於眼瞼炎、結膜炎、中耳炎、牙周炎、喉炎等治療。此外，對實驗性家兔III度燒傷有促進上皮細胞增殖，加速傷口愈合，而其主要有效成分為糖蛋白（glycoprotein fraction, G1G1M1DI2）<sup>(2,12,18)</sup>。另外，蘆薈凝膠可促進膠原蛋白之間的交聯活性而提高抗張力強度，能加速傷口收縮達到創傷愈合效果。所以臨床用於燒傷、皮膚潰瘍等治療<sup>(15,16,17)</sup>。

#### (5) 皮膚美容及粘膜愈合作用

蘆薈多醣能減少白細胞介素-10（interleukin-10, IL-10）的釋放而預防紫外線輻射所致的皮膚損傷<sup>(2)</sup>。蘆薈苦素（Aloesin）是酪氨酸的競爭抑制劑，能抑制羧化及氧化的活性，減少皮膚黑色素的產生，而達到美容效果<sup>(60)</sup>。其抗潰瘍作用，對胃潰瘍、乙醇所引起胃粘膜損傷有明顯抑制作用，能於潰瘍處修復粘膜形成保護膜，達到粘膜愈合及止痛作用<sup>(61)</sup>。

#### (6) 抗動脈粥狀硬化作用

Zhou<sup>(9)</sup>等研究，蘆薈多醣（barbadensis aloe vera polysaccharide，AP）可激活體內巨噬細胞穀胱甘肽（Glutathione，GSH）過氧化物酶，降低低密度脂蛋白和過氧化脂質含量，而抑制動脈粥狀硬化發生。在預防動脈粥狀硬化（Atherosclerosis，As）的實驗性研究中，可減少動脈粥狀硬化斑塊面積，此作用可能與其抗氧化及調節PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>（Prostaglandin I<sub>2</sub> / Thromboxin A<sub>2</sub>）平衡機制有關<sup>(7,57)</sup>。

#### (7) 抗過敏作用

蘆薈的乳酸酶（lactase）能抑制組織胺脫羧酶（histamine decarboxylase），而減少組織胺（histamine）的產生。蘆薈的糖蛋白亦可抑制細胞內鈣離子的增加和磷脂酶A<sub>2</sub>（phospholipase A<sub>2</sub>）的產生，進而減少白三烯素（leukotriene）的合成及分泌，達到抗過敏作用<sup>(62)</sup>。

#### (8) 抗自由基及延緩衰老作用

動物實驗證明，口服蘆薈多醣（barbadensis aloe vera polysaccharide，AP）能降低內毒素所誘導的大鼠及肝組織過氧化脂質代謝產物血清中丙二醛（malondialdehyde，MDA）的含量，可增加老齡鼠血清中過氧化歧化酶（SOD）的含量，因而有清除氧自由基、延緩機體衰老的作用<sup>(8,22)</sup>。其抗氧化效果與維生素E相當。

#### (9) 保護肝臟作用

蘆薈提取物的注射液及蘆薈總苷對四氯化碳（Ccl<sub>4</sub>）、硫代乙醯胺（TAA）所引起的肝損傷和ALT（GPT，glutamat-pyruvat-transaminase）升高均有明顯抑制作用<sup>(13)</sup>，臨床上可應用於慢性B型肝炎的治療，其



總有效率達86.8%<sup>(23)</sup>。

#### (10) 降血糖、降血脂、降血壓作用

蘆薈水浸液對糖尿病鼠及正常小鼠均有降血糖作用，能減少胰島素 $\beta$ 細胞的變性及壞死<sup>(14)</sup>，亦可減少早期糖尿病腎病患的尿蛋白排泄率<sup>(10,11)</sup>。另外，蘆薈多醣（barbadensis aloe vera polysaccharide，AP）可治療高膽固醇血症，對抗動脈硬化<sup>(9)</sup>方面；蘆薈大黃素（Aloe-emodin）於實驗性大鼠中有明顯降低動脈壓的作用；而 $\beta$ -谷固醇（ $\beta$ -sitosterol）有促進血管新生活性，具有治療血管損傷的作用<sup>(38)</sup>。

#### (11) 毒性及副作用

蘆薈本身無毒、無蓄積性，但少數有出現濕疹、接觸性皮膚炎。其瀉下作用對腸道刺激性大，易引起腸痙攣及電解質不平衡狀態，故應注意勿過量使用及維持體內水份平衡。而蘆薈大黃素（aloe-emodin）會有子宮收縮及嬰幼兒的痛性痙攣、腹瀉，所以妊娠及哺乳婦女應小心使用<sup>(2,63)</sup>。蘆薈口服使用會使血清中鉀含量減少，若與Thazide類利尿劑及毛地黃（digoxin）等藥物併用時，應注意血清中血鉀的濃度<sup>(64)</sup>。

#### 第四節 蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)定量法之文獻整理

蘆薈素的定量分析法有重量法、斑點面積法、層析分離比色法、紫外-可見分光光度法、螢光光度法、液相色譜法、電化學方法等<sup>(40)</sup>，其中高效液相層析法（High performance liquid chromatography、HPLC），因所需檢品量少，準確性高，簡便快速，是目前測定藥物含量中廣泛應用的方法。

目前文獻報告中，體外試驗定量蘆薈大黃苷（Aloin）及異蘆薈大黃苷（Isobarbaloin）的 HPLC 分析法已有數篇報告<sup>(24-38)</sup>，將曾經發表過的定量法整理如下（表 1）。另外，在血漿檢品中蘆薈大黃苷（Aloin）及異蘆薈大黃苷（Isobarbaloin）的定量分析法尚未有人報告，僅有一篇其代謝物蘆薈大黃素（Aloe-emodin）的藥物動力學報告<sup>(26)</sup>。故本研究嘗試以下的定量法，以期開發出適合進行藥物動力學研究之定量方法。

表 1 Aloin 及 Isobarbaloin 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)
高鈞等 <sup>(24)</sup>	Hyper C18 (64.6mm×200 mm,5μm)	甲醇：水：冰醋 酸(40：60：0.1)	359	1
Nobuyu Ki 等 <sup>(25)</sup>	Wakosil-II 5C18 HG (4.6mm×150m m,5μm)	水：乙腈 (88：12 to 54：46)	290	1
M. Zaffaroni 等 <sup>(26)</sup>	Symmetry Shield RP18(4.6mm× 150mm,3.5μm)	甲醇：水：冰醋 酸(65：35：0.2)	λ <sub>ex</sub> :410 λ <sub>em</sub> :510	1.2



Cao Hong 等 <sup>(27)</sup>	ZORBAX SB C18 (4.6mm×250mm)	乙腈:水 (25:75)	355	1
Mingyu Ding 等 <sup>(28)</sup>	ZORBAX SB C18(4.6mm×250mm,3.5μm)	甲醇:0.5%冰醋酸 (85:15)	254	0.6
Chen JD 等 <sup>(29)</sup>	Inertsil ODS-2 column	甲醇:水 (50:50)	298	-
Yamamoto M 等 <sup>(30)</sup>	YMC A-302	甲醇:水(50:50)	293	-
Angelika Koch 等 <sup>(31)</sup>	NH2 Hypersil APS column	乙酸乙酯:甲醇:水 (梯度冲提)	-	1
Hidehiko Beppu 等 <sup>(32)</sup>	Inertsil ODS-2 column (4.6mm×150mm)	Linear gradient of 15-40% acetonitrile from 0 to 30min	293	1
曹紅等 <sup>(33)</sup>	ZORBAX SB C18(4.6mm×250mm,5μm)	乙腈:水 (25:75)	355	1
侯冬岩等 <sup>(34)</sup>	YWG C18(4.5mm×200mm,5μm)	甲醇:水 (55:45)	225	1
張永文等 <sup>(35)</sup>	SUPELCO LC-18(4.6mm×250mm,5μm)	乙腈:0.01N 三氟醋酸(22:78)	359	1
王紅星等 <sup>(36)</sup>	ZORBAX C18(4.6mm×150mm)	甲醇:水 (55:45)	365	1
方子季等 <sup>(37)</sup>	YWG C18 (4.6mm×200mm,5μm)	甲醇:水 (45:55)	354	1
Hiroshi Kuzuya 等 <sup>(38)</sup>	Inertsil ODS-2 (4.6mm×150mm)	水:甲醇 75:25 60:40 50:50 0:100	293	1
Hiroshi Kuzuya 等 <sup>(38)</sup>	Inertsil ODS-2 (4.6mm×150mm)	甲醇:水 (60:40) 80:20 60:40	293	5

## 第五節 研究動機與目的

### 1. 研究動機

近年來，蘆薈的應用價值，已大幅提升至藥品、食品、保健食品、化妝品等各大領域上；尤其是日本、美國、中國等，醫藥科學家皆投入大量研究，以期開發出廣大的臨床療效及經濟效益。據文獻表示，蘆薈的有效成分被確立後，新的藥理作用及臨床療效不斷地被發現，具有致瀉<sup>(2,3,4,13)</sup>、抗菌<sup>(2,13,21)</sup>、抗炎<sup>(13,14)</sup>、保護肝臟<sup>(13,23)</sup>、抗腫瘤<sup>(2,5,6,7)</sup>、抗組織損傷<sup>(2,12,15-18)</sup>、抗衰老<sup>(8)</sup>、抗輻射<sup>(22)</sup>、抗病毒<sup>(13,21)</sup>、調節免疫功能<sup>(13,19,20)</sup>、降血糖血脂血壓<sup>(9,10,11)</sup>等功效，因而展開了蘆薈新的藥用價值及市場前景。

本研究是以蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液在家兔體內進行藥物動力學及生體可用率的分析研究。以這兩種指標成分為定量目標，測定其注射液及口服液在給藥後的血漿中指標成分濃度，並進行藥物動力學的評估，希望對蘆薈萃取液中蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的臨床應用與品質評估提供可參考的應用資訊。

關於蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的定量法雖有報告，但僅局限於定量分析<sup>(24-38)</sup>；而目前也尚未有蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 相關藥物動力學的研究報告，但其代謝物 Aloe-emodin 已有一篇報告可做參考<sup>(26)</sup>。藉此研究過程，建立定量指標成分之 HPLC 分析方法，瞭解蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內的運行過程，並建構藥物動力學的研究模式，為日後在人體進行生體可用率試驗建立研究方法的基礎。

## 2. 研究目的

### A. 建立蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在血漿檢品中之高效液相層析定量方法

探討一種簡單、快速、靈敏度高且具專一性的高效液相層析法，可同時測定蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之含量。並對於分析方法進行確效性 (Validation) 的評估，以開發適合進行藥物動力學研究之定量方法。

### B. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之藥物動力學研究

探討在家兔經由耳靜脈注射給藥後<sup>(65-67)</sup>，分析指標成分蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內之藥物動力學特性，經定量後而得知血中濃度經時變化數據，進行藥物動力學之相關模式評估，以求得有關藥物動力學參數，並探討蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內之運行過程。

## 第三章 實驗材料及方法

### 第一節 實驗材料

#### 一、藥品及試劑：

蘆薈大黃苷(Aloin、Barbaloin)	Sigma U.S.A.，純度 97 %
異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)	Sigma U.S.A.
蘆薈大黃素(Aloe-emodin)	吳金濱教授提供，純度 96.5 %
7-羥基香豆素(7-Hdroxy-coumarin)	Sigma U.S.A.
甲醇(Methanol)	Merck Germany
乙腈(Acetonitrile)	Merck Germany
冰醋酸(Acetic acid)	Merck Germany
二氯甲烷(Dichloromethane)	Merck Germany
肝素鈉(Heparin Sodium)	Novo Industrlal Co. 5000 IU/ml
藥用酒精(Ethanol)	台灣菸酒公賣局
生理食鹽水(0.9% NaCl)	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

\* 使用於高效液相層析儀之水均經 Millipore 公司之 Milli-RO 60 製造之純水，再經 Millipore 0.45  $\mu\text{m}$  過濾膜過濾

#### 二、儀器及材料：

##### 1. 高效液相層析儀之裝備

幫浦(Pump): Jasco Model PU-980

偵測器(Detector): Jasco Model UV-970 Intelligent UV/VIS

積分儀(Integrator): Scientific InformLation Service CorporationIntegrator

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

印表機(Printer): Hewell Packard LaserJet 1200 series

層析管(Column): Merck LiChrospher 100 RP-18 endcapped (250 mm ×4 mm , 5 $\mu$ m)

保護管柱(Pre-column): Merck LiChrospher 100 RP-18 endcapped, (5  $\mu$ m)

## 2. 實驗室裝備

電子天平( Electronic Balance ) : Sartorius Type 1801 Switzerland

減壓抽氣機( Aspirator ) : Eyela, Aspirator A-2S, Tokyo, Rikakai .

微量移液管( Micropipette ) : Socorex Transferpette : 1 - 10 $\mu$ l,  
20 - 200  $\mu$ l,  
100 - 1000  $\mu$ l

觸動式振盪器(vortex) : Maxi Mix II Thermolyene Type 37600 Mixer

高速離心機( centrifuge ) : Hettich Zentrifugen 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( water purification ) : Operating and Maintenance manual  
For RiOs™ and Elix™ Water  
purification system, Millipore Co.  
Operating and Maintenance manual  
Milli-Q®, Millipore Co.

超音波振盪器( Ultrasonic Cleaner ) : BRANSON 5510, BRANSON  
ULTRASONIC Co. , USA

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

過濾膜: Millipore Type HV, 0.45  $\mu$ m, Millipore Co.

烘箱(Drying Oven) : 華興(台製)



### 3. 電腦/軟體設備

藥物動力學計算軟體：Pharsight WinNolin 3.1<sup>®</sup> professional

統計軟體：WinNonlin 3.1<sup>®</sup> professional

圖形軟體：SigmaPlot 2000 for Window Version 9.0

### 4. 家兔抽血實驗所用器材

胃管(內徑 1.5 mm)：信德儀器公司

針筒過濾器 0.22 μm：PRO-X<sup>TM</sup>(Lida)

注射針及針筒(Syringe with needle)：Terumo Co. Japan

1 ml Syringe 25<sub>G</sub> × 5/8" (0.5 mm × 16 mm)

2.5 ml Syringe 24<sub>G</sub> × 1" (0.55 mm × 25 mm)

5 ml Syringe 23<sub>G</sub> × 1" (0.63mm × 25 mm)

10 ml Syringe 22<sub>G</sub> × 1.5" (0.70 mm × 38mm)

血漿分離管 (Brand PST<sup>TM</sup> Tubes for plasma separation 13×100mm 6ml)

靜脈置留針及針塞：IV Catheter 22<sub>G</sub> × 1"，Terumo Co. Japan

Injection Plug, 0.2 ml，Terumo Co. Japan

家兔固定器：STR-45 (45 × 17 × 18 cm)

張口器、棉花、3M 膠帶、計時器

### 5. 溶液製備

- (1) 蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷的標準溶液 (Stock standard solution of Aloin and Isobarbaloin)

準確稱取 Aloin 及 Isobarbaloin 標準品各 20 mg 分別置入一個 50 ml 的容量瓶中，添加甲醇至刻度，即得濃度為 400 μg/ml 的 Aloin 及 Isobarbaloin 的標準溶液。使用時再以甲醇稀釋至所需濃度。



(2) 內部標準溶液 (Internal standard solution)

準確稱取 7-羥基香豆素(7-Hydroxy-coumarin) 20 mg 置於 100 ml 的定量瓶中，加入甲醇至刻度，可得 7-羥基香豆素(7-Hydroxy-coumarin) 濃度為 200 µg/ml 的內部標準溶液。

(3) 肝素鈉溶液 (Heparin sodium solution)

準確量取肝素鈉注射液(5000 IU/ml) 2.5 ml 加至 500 ml 0.9%生理食鹽水中，即得 25 I.U./ml 的抗凝血肝素鈉溶液。

(4) 蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液之靜脈注射液(Aloin and Isobarbaloin mixture solution for IV injection)

準確稱取蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合粉末後，再加入適量蒸餾水混合溶解，再經 0.22 µm 過濾薄膜過濾除菌即得。每 ml 含 5.25mg 的蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液之注射液。

(5) 蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液之口服溶液(Aloin and Isobarbaloin mixture solution for Oral solution)

準確稱取蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合粉末後，再加入適量蒸餾水混合溶解即得。每 ml 含 8.75mg 的蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液之口服液。

## 第二節 實驗方法

### 1. 蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)在家兔血漿中之 HPLC 定量法:

#### A. HPLC 分析條件

層析管(Column)：Merck LiChrospher 100 RP-18 endcapped (250 mm × 4 mm, 5 $\mu$ m)

保護管柱(Pre-column)：Merck LiChrospher 100 RP-18 endcapped (5  $\mu$ m)

檢測波長：UV 359 nm

流速：1.0 ml/min

注入量：50  $\mu$ l

分析時間：18 min

移動相：Methanol：Water ( 50：50 )

內部標準品：7-羥基香豆素 ( 7-Hydroxy-coumarin ) 200  $\mu$ g/ml

#### B. 血漿檢品之前處理

用微量移液管精確量取血漿檢品 200.0  $\mu$ l 置於玻璃試管中，加入濃度 200  $\mu$ g/ml 之 7-羥基香豆素 ( 7-Hydroxy-coumarin ) 內標溶液 20  $\mu$ l，再加入乙腈溶液 600  $\mu$ l，並以振盪器振盪 30 秒，使血漿中蛋白質沉澱。以離心機於 4000 rpm 離心 20 分鐘。吸取上清液 600  $\mu$ l 置於另一試管中，以氮氣噴吹至乙腈完全逸離後，以甲醇 200  $\mu$ l 完全溶解之，接著以微量吸管吸取置於小瓶(vial)中，注入 50  $\mu$ l 於高效液相層析儀中分析。

### C. 檢量線 (Calibration curve)之製作

精確量取家兔空白血漿 180  $\mu\text{l}$ ，各管分別加入濃度為 400.0 至 2.0  $\mu\text{g/ml}$  之 Aloin 及 Isobarbaloin 標準溶液 20  $\mu\text{l}$ ，再加入濃度為 200  $\mu\text{g/ml}$  的 7-hydroxy-coumarin 內標溶液 20  $\mu\text{l}$ ，配製成濃度為 40.0-0.2  $\mu\text{g/ml}$  之標準血漿檢品液(表 2)。再加入乙腈 600  $\mu\text{l}$ ，以振盪器振盪 30 秒，使血漿中蛋白質沉澱。以離心機於 4000 rpm 離心 20 分鐘。吸取上清液 600  $\mu\text{l}$  置於另一試管中，以氮氣噴吹至乙腈完全逸離後，以甲醇 200  $\mu\text{l}$  完全溶解之，接著以微量吸管吸取至於小瓶(vial)中，注入 50  $\mu\text{l}$  進行高效液相層析儀分析。將 Aloin 和 Isobarbaloin 與 7-hydroxy-coumarin 的波峰面積比與對照標準血漿檢品濃度作線性回歸以製作標準曲線。

表 2 Aloin、Isobarbaloin 標準濃度血漿檢品溶液之製備

標準溶液濃度( $\mu\text{g/ml}$ ) 各取 20 $\mu\text{l}$		空白血漿 體積( $\mu\text{l}$ )	內標溶液 體積 ( $\mu\text{l}$ )	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	
Aloin	Isobarbaloin			Aloin	Isobarbaloin
400	400	180	20	40	40
200	200	180	20	20	20
100	100	180	20	10	10
50	50	180	20	5	5
25	25	180	20	2.5	2.5
10	10	180	20	1	1
5	5	180	20	0.5	0.5
2	2	180	20	0.2	0.2

#### D. 相對回收率(Relative Recovery)試驗

目的在比較添加 aloin 及 isobarbaloin 在空白血漿和空白溶液(甲醇)中，經血漿檢品之前處理步驟處理後檢出量之差異比。實驗步驟如同校正曲線製作中對檢品之處理過程。回收率可從下式求得：

$$\text{Recovery}(\%) = \frac{\text{plasma standard peak area ratio}}{\text{Mobile phase standard peak area ratio}} \times 100 \%$$

#### E. 精密度 (Precision) 與準確性 (Accuracy) 試驗

為了確認 aloin 及 isobarbaloin 定量分析方法之精確性，因此以同日內 (Intraday) 及間日內 (Interday) 的精密度 (Precision) 與準確性 (Accuracy) 來比較。

##### (1) 同日內(Intraday)試驗：

以不同濃度含 aloin 及 isobarbaloin 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 200.0、50.0、5.0  $\mu\text{g/ml}$  之 aloin 和 200.0、50.0、5.0  $\mu\text{g/ml}$  之 isobarbaloin 標準液各 20  $\mu\text{l}$ ，加入 180  $\mu\text{l}$  之空白血漿中，再加入濃度為 200  $\mu\text{g/ml}$  7-hydroxy-coumarin 內標溶液 20  $\mu\text{l}$ 。即得 aloin 濃度為 20、5.0、0.5  $\mu\text{g/ml}$ ，及 isobarbaloin 濃度為 20.0、5.0、0.5  $\mu\text{g/ml}$  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.)及誤差(Error)。以確定 HPLC 定量法之精密度(Precision)及準確性(Accuracy)。

(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 (Sensitivity) 試驗

分析過程中，欲找出能被檢定出之最低濃度，但不需要能夠被定量，故稱做最低偵測極限試驗(Limit of detection, LOD)，經使用指標成分 aloin、isobarbaloin 標準品溶液經逐步稀釋後，溶液以 HPLC 方法分析，由 Signal 對 Noise 比為 3:1。而偵測極量 (Limit of quantitation, LOQ)，將依前述「檢量線之製作」，採標準濃度血漿檢品製備方法，取六次檢品分析決定之。

$$\text{LOD} = \text{S/N} > 3/1$$

$$\text{LOQ} = \text{LOD} \times 3.3$$

S: Signal

N: Noise

G. 安定性 (Stability) 試驗

(1) Aloin 及 Isobarbaloin 在家兔血漿中於-30 °C 下之安定性試驗：

取 aloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 和 isobarbaloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 之標準溶液各 20 µl，加入 180 µl 之空白血漿中，振盪 30 秒混合均勻，將之置於-30°C 的冷凍櫃中，於第 0, 1, 3, 6, 10, 15, 21 天分別取出一組檢品(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 aloin 及 isobarbaloin 之濃度變化情形。



(2) Aloin 及 Isobarbaloin 在家兔血漿去蛋白-30°C 下之安定性試驗：

取 aloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 和 isobarbaloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 之標準溶液各 20 µl，加入 180 µl 之空白血漿中，再加入濃度為 200 µg/ml 之 7-hydroxy-coumarin 內標溶液 20 µl，再加入乙腈 600 µl，以振盪器振盪 30 秒，使血漿中蛋白質沉澱。以離心機於 4000 rpm 離心 20 分鐘。吸取上清液。然後置於-30°C 的冷凍櫃中，於第 0, 1, 3, 6, 10, 15, 21 天分別取出一組檢品(n=3)。解凍後，吹氮氣處理，加入 200 µl 甲醇，以 HPLC 分析，觀察 aloin 及 isobarbaloin 之濃度變化情形。

(3) Aloin 及 Isobarbaloin 在家兔血漿中於 25°C 下之安定性試驗：

取 aloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 和 isobarbaloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 之標準溶液各 20 µl，加入 180 µl 之空白血漿中，振盪 30 秒混合均勻，置於室溫下，於第 0, 1, 3, 6, 12, 24, 48 小時，分別取出一組檢品(n=3)，依血漿檢品之前處理方法處理後，以 HPLC 分析，觀察 aloin 及 isobarbaloin 之濃度變化情形。

(4) Aloin 及 Isobarbaloin 在家兔血漿去蛋白 25°C 下之安定性試驗：

取 aloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 和 isobarbaloin 濃度為 10.0、50.0、200.0 µg/ml 之標準溶液各 20 µl，加入 180 µl 之空白血漿中，再加入濃度為 200 µg/ml 之 7-hydroxy-coumarin 內標溶液 20 µl，再加入乙腈 600 µl，以振盪器振盪 30 秒，使血漿中蛋白質沉澱。以離心機於 4000 rpm 離心 20 分鐘。吸取上清液。然後置於室溫下，於第 0, 1, 3,

6, 12, 24, 48 小時分別取出一組檢品(n=3)。吹氮氣處理，加入 200  $\mu$ l 甲醇，以 HPLC 分析，觀察 aloin 及 isobarbaloin 之濃度變化情形。

## 2. Aloin 及 Isobarbaloin 在家兔體內之藥物動力學

### A. 實驗設計

取雄性家兔六隻，體重介於 3.0 至 4.0 公斤之間，每隻家兔以蘆薈大黃苷(aloin)及異蘆薈大黃苷(isobarbaloin)混合液，以靜脈(IV)注射與口服(P.O)給藥。實驗家兔之重量、劑量及給藥順序標示於表 3，每次給藥後至下次給藥，時間須相隔一週以上。

表 3 實驗家兔之體重

兔重(kg)	隻	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
Aloin 及 Isobarbaloin IV (20 mg/kg)		3.1	3.3	3.9	3.53	3.2	3.42
Aloin 及 Isobarbaloin IV (30 mg/kg)		3.36	3.3	3.06	3.53	3.64	3.5
Aloin 及 Isobarbaloin IV (40 mg/kg)		3.9	3.65	3.54	-	-	-
Aloin 及 Isobarbaloin PO (100 mg/kg)		4.02	3.94	3.65	-	-	-
Aloin 及 Isobarbaloin PO (40 mg/kg)		3.54	3.68	3.58	-	-	-

## B. 給藥法及檢品處理

### (1) 蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液靜脈注射給藥

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，隨即插入靜脈置留針，將針塞(Injection plug)注滿肝素鈉溶液約 1 ml，以防靜脈置留針內之血液凝固。

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 5，10，15，20，30，40，60，90，120，150，180，210，240，270 分鐘由靜脈置留針之針塞抽取 1.5 ml 血液，置於真空採血管中，以 4000 rpm 轉速離心 20 分鐘後取出上層血漿，依前述血漿檢品之處理步驟分析定量之，並立即進行分析。

### (2) 蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)混合液口服給藥

口服給藥實驗前家兔至少禁食 24 小時，實驗期間亦不進食。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，隨即插入靜脈置留針，將針塞(Injection plug)注滿肝素鈉溶液約 1 ml，以防靜脈置留針內之血液凝固。

投藥前先抽取 1.5 ml 之空白血液。以張口器將家兔之口張開後，再以胃管插入給藥。投藥前先抽取 1.5 ml 之空白血液。給藥後之 10，

20，30，40，60，90，120，150，180，210，240，270，300，360 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 4000 rpm 轉速離心 20 分鐘後取出上層血漿，依前述血漿檢品之處理步驟分析定量之，並立即進行分析。

### C. 數據處理

各種給藥方法所取得之血漿檢品經 HPLC 法定量後，依標準曲線換算蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)之血中濃度數據後，利用電腦程式 WinNonlin，分別利用配適後的分室來計算相關之藥物動力學參數。



## 第四章 結果與討論

### 1. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之 HPLC 定量法

根據 Nobuyuki Okamura 等<sup>(25)</sup>的實驗表示，將蘆薈經甲醇多次萃取，再離心、過濾所得檢品，採用 HPLC-UV 的分析法，在檢測波長 290nm，流速為 1.0ml/min，以水與乙腈為移動相作梯度沖提，結果可將蘆薈之十種指標成分完全分離，得到清晰的層析圖。高鈞等<sup>(24)</sup>的實驗也顯示，若以甲醇、水、冰醋酸為移動相，檢測波長 359nm，也可得到蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷等清晰的層析圖。Chen JD<sup>(29)</sup>等實驗也顯示，若以甲醇、水為移動相，檢測波長 298nm，也可得到相同清楚的層析圖。

本研究定量分析法，是將配製好的蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 標準溶液，加入含 200  $\mu$ g/ml 7-羥基香豆素 (7-Hydroxy-coumarin) 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，再以 HPLC 分析。經多次試驗與修正後，找出最適當定量的分析條件。

故採用 HPLC-UV 分析法，在檢測波長 359nm，流速為 1.0ml/min，以甲醇、水 (50:50) 為移動相，於 18 分鐘內完成分析。而層析圖中蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 波峰分別與其內部標準品 7-羥基香豆素 (7-Hydroxy-coumarin) 的波峰之間清晰且穩定，較無干擾波峰。可見本法分離效果良好，具專一性。如圖五所示。



但於分析過程中，發現蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷之間極為不穩定，兩者會發生異構化反應，產生立體選擇性轉化產物，此為腸內細菌與中藥成分結構的生物轉化功能 (biotransformation)。一般可經由水解反應、氧化反應、還原反應、異構化反應、含氧化合物向氮化合物的轉化，脫醯基化作用、酯化作用、聚合作用、碳苷水解作用等類型，來進行多種生物轉化反應，若利用腸內菌，則具有高度選擇性、立體選擇性及一般化學方法難以實現的反應，一般以水解作用為主，也常見氧化和還原作用。

蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷在甲醇溶液中，48 小時內呈穩定狀態<sup>(24)</sup>。本研究經簡便的實驗表示，蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷之甲醇溶液，在 25°C、8°C、-30°C 時，會分別漸進在 24 小時、21 天、0 天，產生漸進之異構化反應。並嘗試加入 0.1N 冰醋酸來防止苷類化合物於 HPLC 分析方法下產生離子化現象，造成波峰拖尾出現，但未獲得明顯改善，可見蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷之甲醇溶液於-30°C 下才呈穩定狀態，不易被分解，故實驗過程中，應新鮮配製使用及注意溶液之安定性及保存性。

## 2. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在血漿檢品中之 HPLC 定量法

本研究定量分析法，是將配製好的蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液給藥後取得之血漿檢品，每 200  $\mu$ l 血漿檢品中，加入含 200  $\mu$ g/ml 7-羥基香豆素 (7-Hydroxy-coumarin) 之乙腈溶液，進行去蛋白處理，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，再以 HPLC 分析。經多次試驗與修正後，找出最

適當定量的分析條件。

採用 HPLC-UV 分析法，在檢測波長 359nm，流速為 1.0ml/min，以甲醇、水(50:50)為移動相。層析圖中空白血漿與蘆薈大黃苷(Aloin)及異蘆薈大黃苷(Isobarbaloin)波峰分別與其內部標準品 7-羥基香豆素(7-Hydroxy-coumarin)的波峰之間清晰且穩定，較無干擾波峰。其滯留時間分別為 13、11 及 5 分鐘，總分析時間為 18 分鐘，可見本法分離效果良好，具專一性。如圖五所示。

利用本法所製備血漿檢品之檢量線，其二個指標成分 aloin 及 isobarbaloin，各取八個血漿濃度點，濃度範圍為 0.2~40 µg/ml；與 7-Hydroxy-coumarin 波峰面積比的回歸方程式分別為  $X=(Y-0.015)/0.0323$ 、 $X=(Y-0.0025)/0.0401$ ，其判定係數( $r^2$ )均達到 0.999 以上，故顯示在此濃度範圍內有良好的線性關係，如圖 6~7 所示。

實驗中曾經使用二氯甲烷(dichloromethane)作為血漿去蛋白劑，經二氯甲烷(dichloromethane)一次或多次萃取，回收率約為 85~90%。其回收率與去蛋白步驟均沒有乙腈(acetonitrile)的乾淨、便利，所以本實驗採用乙腈(acetonitrile)為血漿去蛋白劑，使誤差減少，提高回收率。另外，也嘗試用乙腈-水為移動相，分離度尚佳，滯留時間也適合。但經由乙腈(acetonitrile)去蛋白後，波峰、波形有些許干擾。若加入 0.1N 冰醋酸(acetic acid)來防止苷類化合物產生離子化現象，防止相鄰兩峰拖尾出現，但未有此現象發生，故本實驗中未加入 0.1N 冰醋酸。在檢測波長方面<sup>(37)</sup>，蘆薈苷在 359、298、269nm 均有吸收峰，以 359nm 吸收值最高且無干擾；蘆薈大黃素在 225、254、287nm 有吸收峰，以 255nm 吸收最高，但有些許干擾峰出現，經多次試驗後，選擇 359nm 為檢測波長。最後確定以甲醇、水(50:50)為移動相，檢

測波長 359nm，流速為 1.0 ml/min，峰形較好、較無干擾峰、滯留時間適合、管柱壓力變化不大，所以定量分析準確性高。

分析過程中，蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷在血漿檢品中也極為不穩定，兩者會經由生物轉化反應 (biotransformation) 發生異構化反應，產生立體選擇性轉化產物<sup>(65)</sup>。但不同於在甲醇溶液中產生漸進式的轉化反應，只要檢品經由血漿的生物轉化功能，其異構化的比例相當，顯示透過血漿的檢品，其異構化彼此會達一定平衡的比例。

回收率(Recovery)試驗結果(N=6)表示,aloin 平均可達  $93.110 \pm 6.525$  %、isobarbaloin 平均可達  $92.054 \pm 5.671$  % (表 6)，結果顯示平均皆達 90% 以上、變異係數(C.V.)皆均低於 10 %，可見本分析法對血漿檢品有良好的回收率。

在同日內(Intraday)及間日內(Interday)的精密度(Precision)與準確性(Accuracy)比較 (N = 3)，aloin 與 isobarbaloin 的變異係數(C.V.)均低於 10 % (表 7~10)，顯示分析準確度及再現性良好。

本法分析之最低偵測極限(Limit of Detection)，經逐步稀釋 aloin 及 isobarbaloin 兩成分在同一標準溶液後分析之，其偵測極限 aloin 及 isobarbaloin 均為 0.2 $\mu$ g/ml。若以製備血漿檢品檢量線之標準液，取八個標準液獨立檢品測得二個成分之定量極限(Limit of Quantitation)，其最低濃度 aloin 及 isobarbaloin 均為 0.2 $\mu$ g/ml，變異係數(C.V.)皆均低於 10 % (表 11~12)，顯示分析準確度良好。

同時將含有 aloin 及 isobarbaloin 兩個成分之標準血漿檢品液，各以三種濃度( 1.0、5.0、20.0  $\mu\text{g/ml}$  )於 25 $^{\circ}\text{C}$  及 -30 $^{\circ}\text{C}$  下進行安定性試驗，結果如表 13~20 及圖 8~15 所示；aloin 及 isobarbaloin 同時在 -30 $^{\circ}\text{C}$  貯存 21 天內，經分析後兩者濃度無明顯下降，表示冷凍貯存時安定性良好。但 aloin 及 isobarbaloin 在 25 $^{\circ}\text{C}$  恆溫下，血漿檢品於第 3 小時後濃度就開始明顯下降，至第 24 小時後所含濃度極低，於 48 小時後，幾乎偵測不到。若將血漿檢品經去蛋白後，於第 6 小時後濃度就開始明顯下降，至第 24 小時後所含濃度約剩一半，於 48 小時後所含濃度極低，因此檢品解凍後應立即分析。這結果表示 aloin 及 isobarbaloin 會有降解情況產生，若將血漿中的蛋白去除，可減少酶的分解作用，減低了降解反應。但大致上於室溫下，還是呈現不穩定狀態，會將有效成分降解至無，故建議於實驗中應立即分析或添加安定劑及保存於 -30 $^{\circ}\text{C}$  下，以維持 aloin 及 isobarbaloin 在血漿檢品中的穩定性，以期達到分析的準確性。

由前述幾項分析確效試驗可知，本研究對於同時含 aloin 及 isobarbaloin 兩成分之血漿檢品所設計出的高效液相層析法，為靈敏、簡便、再現性及精確性良好之定量分析法，可以提供 aloin 及 isobarbaloin 進行藥物動力學相關研究及臨床藥物監測之分析應用。

### 3. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內之藥物動力學

據目前文獻報告，體外試驗定量蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的 HPLC 分析法已有數篇報告<sup>(24-38)</sup>，但有關蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的藥物動力學尚未有人探討，僅有一篇其代謝產物蘆薈大黃素 (Aloe-emodin) 的藥物動力



學報告<sup>(26)</sup>，其結果表示在 Swiss 小鼠中，Aloe-emodin 在 PEG300 的處方中以 i.p 給予劑量 20mg/kg，可獲得血中最高濃度 ( $C_{max}$ ) 為 654.6 ng/ml、末端排除半衰期為 78 分、末端  $AUC_{0-4h}$  為 1474.9ng/mlh、第 4 小時後  $C_{p4h}$  為 22ng/ml 等，初步顯示 Aloe-emodin 呈現二室模式的趨勢，但未探討二室模式動力學參數。

為探討蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內之藥物動力學及體內過程，以蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 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。經由試驗設計蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液，分別以靜脈注射兩種不同劑量 (20、30 mg/kg) 在家兔進行給藥研究，血漿檢品中兩種指標成分濃度由前述設計之 HPLC 定量法，將分析所得之血漿中兩種成分的濃度數據，分別利用電腦程式 WINNONLIN PROGRAM 進行藥物動力學分析。

六隻家兔經由耳靜脈注射蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 混合液 20、30 mg/kg 後 (N = 6)，經分析所得血漿中蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之濃度經時變化數據，如表 21~24 與圖 16~19 所示。而六隻家兔之血漿中蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 平均濃度經時變化 (N = 6)，分別表示於表 25~26 及圖 20~25。

觀察蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷分別給予劑量 20、30 mg/kg 後 (N = 6) 之血中濃度變化，其血中濃度-時間曲線半對數圖，如圖 16~19 所示。經電腦程式 WINNONLIN PROGRAM 進行曲線配適二室開放模式，可以得到良好的結果，其所得之藥物動力學數據分別列於表 27~30。而靜脈注射給予六隻家兔後，其血中濃度之變化可以用下列四個方程式表示：



$$\text{Aloin (20mg/kg)} : C_p = 20.267e^{-0.115t} + 3.653e^{-0.015t}$$

$$\text{Aloin (30mg/kg)} : C_p = 46.335e^{-0.218t} + 11.585e^{-0.024t}$$

$$\text{Isobarbaloin (20mg/kg)} : C_p = 23.847e^{-0.256t} + 6.595e^{-0.030t}$$

$$\text{Isobarbaloin (30mg/kg)} : C_p = 30.011e^{-0.173t} + 6.362e^{-0.016t}$$

a. 靜脈注射給藥劑量為 20 mg/kg 時

蘆薈大黃苷 (Aloin)：數據經由電腦程式 WINNONLIN 程式處理後，平均末端排除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 為  $54.104 \pm 28.389$  min；平均穩定狀態分佈體積 ( $VD_{ss}$ ) 為  $7.668 \pm 3.155$  L；平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $411.655 \pm 13.027$   $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ；平均血漿中藥物最高濃度 ( $C_{max}$ ) 為  $23.920 \pm 5.669$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；平均藥物之清除率 ( $CL$ ) 為  $0.165 \pm 0.011$  L/min。

異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin)：數據經由電腦程式 WINNONLIN 程式處理後，平均末端排除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 為  $28.661 \pm 18.256$  min；平均穩定狀態分佈體積 ( $VD_{ss}$ ) 為  $6.343 \pm 3.522$  L；平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $318.213 \pm 19.924$   $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ；平均血漿中藥物最高濃度 ( $C_{max}$ ) 為  $30.442 \pm 7.537$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；平均藥物之清除率 ( $CL$ ) 為  $0.214 \pm 0.016$  L/min。

b. 靜脈注射給藥劑量為 30 mg/kg 時

蘆薈大黃苷 (Aloin)：數據經由電腦程式 WINNONLIN 程式處理後，平均末端排除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 為  $36.870 \pm 21.966$  min；平均穩定狀態分佈體積 ( $VD_{ss}$ ) 為  $5.146 \pm 2.490$  L；平均曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 為  $701.336 \pm 116.631$   $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ；平均血漿中藥物最高濃度 ( $C_{max}$ ) 為

57.920±27.690 µg/mL；平均藥物之清除率 (CL) 為 0.149±0.030 L/min。

異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin)：數據經由電腦程式 WINNONLIN 程式處理後，平均末端排除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 為 49.747±17.095 min；平均穩定狀態分佈體積 (VD<sub>ss</sub>) 為 8.525±2.683 L；平均曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) 為 573.278±86.870 µg·min/mL；平均血漿中藥物最高濃度 (C<sub>max</sub>) 為 36.373±14.174 µg/mL；平均藥物之清除率 (CL) 為 0.182±0.035 L/min。

c. 靜脈注射給藥劑量為 40 mg/kg 時

本實驗嘗試給予劑量為 40 mg/kg 時，結果可得到明顯 Aloin 及 Isobarbaloin 的濃度數據，但造成家兔有明顯的瀉下及腸脫垂的情況發生，一隻家兔於實驗過程中死亡，另一隻家兔於三天後死亡。推測當劑量為 40 mg/kg 時，可能為家兔靜脈注射的過量劑量或接近半數致死劑量 (LD<sub>50</sub>)。

d. 口服投與不同劑量時

實驗設計經由口服投與劑量 100mg/kg 時，僅有一隻家兔有呈現類似靜脈注射的濃度曲線趨勢，同時於口服後第 1、2、3、4、5、6 小時，在檢測波長 359 及 290nm 下，各別偵測其代謝產物蘆薈大黃素 (Aloe-emodin)，並未偵測到有代謝產物的產生，在實驗後家兔呈現軟臥狀態及排泄黑色尿液並於二天死亡，故推測此黑色尿液是否有腎毒性產生或採取黑色尿液為檢體檢測分析之，並觀察是否為 aloin、isobarbaloin、aloe-emodin 的毒性反應。另外三隻家兔投與劑量 100mg/kg 時，皆未偵測到兩種指標成分及其代謝產物蘆薈大黃素 (Aloe-emodin) 產生，實驗後僅一隻家兔死亡，顯示家兔彼此間有個

體差異存在。若再次口服投與劑量 40、50、60、80mg/kg 時，也未偵測到兩種指標成分及其代謝產物 Aloe-emodin 產生，實驗後家兔並未死亡。故本實驗口服投與的試驗是失敗的，但初步推測當口服劑量 100mg/kg、靜脈注射劑量 40mg/kg 時，可能接近半數致死劑量 (LD50) 的劑量。由於文獻中未明確記載 LD50 的劑量，腎毒性的發生可能與水分、電解質不平衡，造成體內酸鹼值失衡，產生急、慢性腎衰竭的情況，而此腎毒性與投與劑量有密切相關性。

在家兔體內並未觀察到 Aloin 及 Isobarbaloin 代謝成代謝產物 Aloe-emodin，本分析法在滯留時間 42 分鐘時可同時偵測到 Aloe-emodin，但於靜脈及口服投與各種不同劑量下，血漿中均未觀測到有代謝產物 Aloe-emodin 的產生，推測可能試驗動物家兔<sup>(39,65-67)</sup>腸道環境中未含有可分解 Aloin 及 Isobarbaloin 的蘆薈苷真桿菌 (Eubacterium sp. Strain BAR)<sup>(47,48,51)</sup> 或是改採用家兔的糞便及尿液<sup>(31,69)</sup> 為檢體分析之。

給予家兔靜脈注射二種不同劑量的 Aloin 及 Isobarbaloin 的混合液，觀察到在家兔體內兩種指標成分濃度迅速被排除，結果傾向二室模式的排除趨勢，並經由電腦程式 WINNONLIN PROGRAM 二室模式的探討可獲得 Aloin 及 Isobarbaloin 的相關藥動學參數。

表 4 以下為靜脈注射二種不同劑量的蘆薈大黃苷 (Aloin) 藥動學參數比較。

Parameters	靜脈注射Aloin (劑量20mg/kg)	靜脈注射Aloin (劑量30mg/kg)
Volume (L)	<b>2.941</b>	<b>2.003</b>
VD <sub>ss</sub> (L)	<b>7.668</b>	<b>5.146</b>
AUC <sub>0-∞</sub> . (μg·min/ml)	<b>411.655</b>	<b>701.336</b>
K <sub>10</sub> -HL(min)	<b>12.4</b>	<b>9.3</b>
α -HL (min)	<b>6.4</b>	<b>4.1</b>
β -HL (min)	<b>54.1</b>	<b>36.8</b>
C <sub>max</sub> (μg/ml)	<b>23.920</b>	<b>57.920</b>
CL (L/min)	<b>0.165</b>	<b>0.149</b>
MRT (min)	<b>46.1</b>	<b>35.5</b>

◎各藥動學參數說明請參閱附錄一

表 5 以下為靜脈注射二種不同劑量的異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin)  
藥動學參數比較

Parameters	靜脈注射Isobarbaloin (劑量20mg/kg)	靜脈注射Isobarbaloin (劑量30mg/kg)
Volume (L)	2.332	3.112
VDss(L)	6.343	8.525
AUC <sub>0-∞</sub> . (μg·min/ml)	318.213	573.278
K10-HL(min)	7.6	11.6
α -HL (min)	2.8	5.1
β -HL (min)	28.7	49.7
C <sub>max</sub> (μg/ml)	30.442	36.373
CL (L/min)	0.214	0.182
MRT (min)	30.0	46.8

◎各藥動學參數說明請參閱附錄一



## 第五章 結論

### 1. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 之 HPLC 定量法

蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 利用 HPLC-UV 分析法，以 Merk LiChrospher 100 RP-18 為層析管柱，在檢測波長 359nm，流速為 1.0 ml/min，甲醇、水 (50:50) 為移動相，以 200  $\mu$ g/ml 7-羥基香豆素 (7-Hydroxy-coumarin) 為內部標準品，可得良好的分析效果。蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 標準溶液在濃度範圍為 2~400  $\mu$ g/ml 之間有良好的線性關係 ( $r^2=0.999$ )；故本法足以分析蘆薈的指標成分品質管制之定量法。

### 2. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在血漿檢品中之 HPLC 定量法

蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 的血漿檢品，利用 HPLC-UV 分析法，以 Merk LiChrospher 100 RP-18 為層析管柱，檢測波長 359nm，以 200  $\mu$ g/ml 7-羥基香豆素 (7-Hydroxy-coumarin) 為內部標準品，可得到良好的分析效果。其所製備血漿檢品之檢量線，二個指標成分 aloin 及 isobarbaloin 的濃度範圍為 0.2~40  $\mu$ g/ml；與波峰面積間有良好的線性關係 ( $r^2=0.998$ )。於同日 (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 10%。

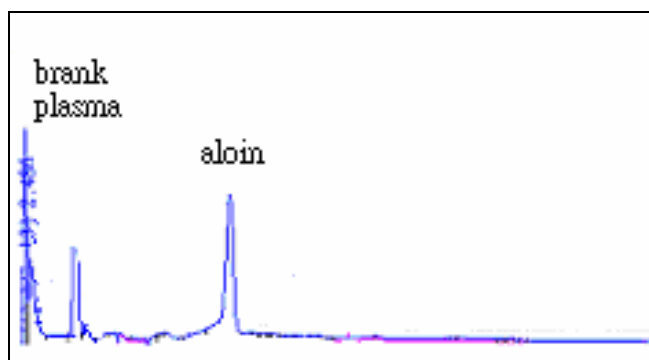
但於血漿中蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷會受酶及非酶效應的影響，在血漿中極為不穩定兩者會經由生物轉化反應 (biotransformation) 發生異構化反應，產生立體選擇性轉化產物。故須注意血漿檢品的穩定性，結果顯示血漿檢品於 12 小時內完成分析，可避免蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷的降解反應速度，而於體內之異構化反應彼此會達一定比例的平衡。故本法可以應用於藥物動力學及相關分析的研究上。

### 3. 蘆薈大黃苷 (Aloin) 及異蘆薈大黃苷 (Isobarbaloin) 在家兔體內之藥物動力學

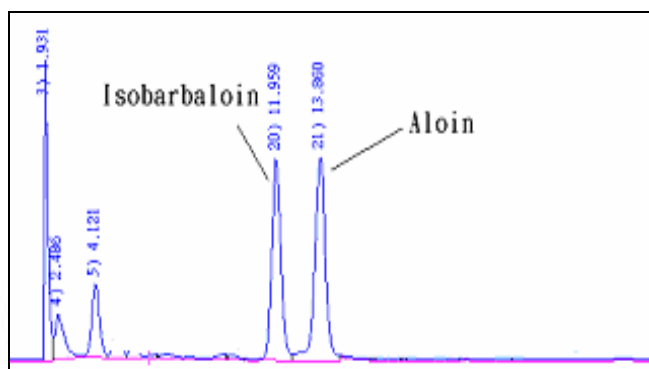
含不同劑量的 Aloin 及 Isobarbaloin 的混合液靜脈注射於家兔後，觀察到體內兩種指標成分濃度的經時變化，經血中藥物濃度測定及藥動學與統計學的分析結果，Aloin 及 Isobarbaloin 傾向於二室體模式的排除趨勢。而在家兔體內並無觀察到 Aloin 及 Isobarbaloin 代謝成 Aloe-emodin，推測可能試驗動物家兔腸道環境中未含有可分解 Aloin 及 Isobarbaloin 的蘆薈苷真桿菌 (Eubacterium sp. Strain BAR) 的腸內厭氧菌或是採用家兔的糞便及尿液為檢體分析之，而觀察到的腎毒性推測與投予劑量有密切相關性。

推論 Aloin 及 Isobarbaloin 於體內會發生異構化的生物轉化反應，但兩者皆代謝成 Aloe-emodin 來發揮療效，所以 Aloin 及 Isobarbaloin 僅為前驅藥廣泛存在於蘆薈中，應加以品質管控與療效確立，以便日後應用於人體試驗的研究，以期發揮蘆薈嶄新的藥用價值與臨床用途。

(A)



(B)



(C)

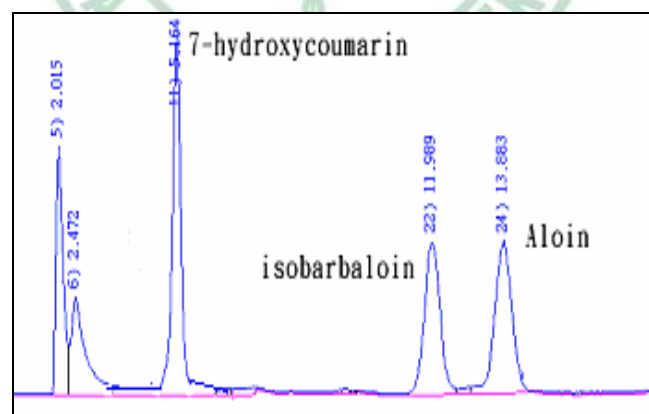


圖 5 Aloin、Isobarbaloin 及 7-hydroxycoumarin 於家兔血漿中之高效液相層析圖

(A) 空白血漿及 Aloin

(B) 空白血漿及 Aloin、Isobarbaloin

(C) 空白血漿、Aloin、Isobarbaloin 及 7-hydroxycoumarin

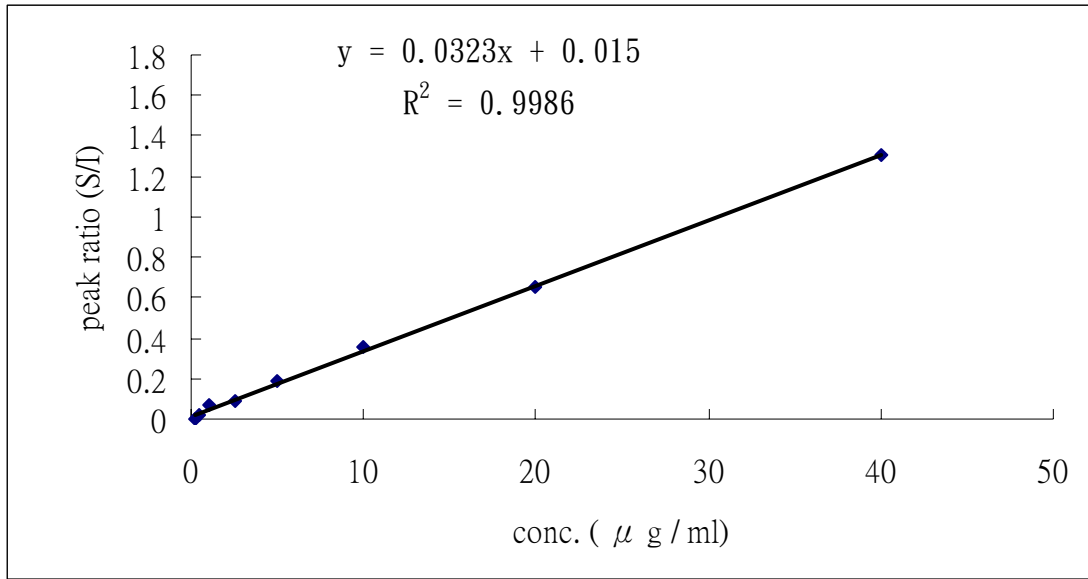


圖 6 Aloin 在家兔血漿中之定量標準曲線

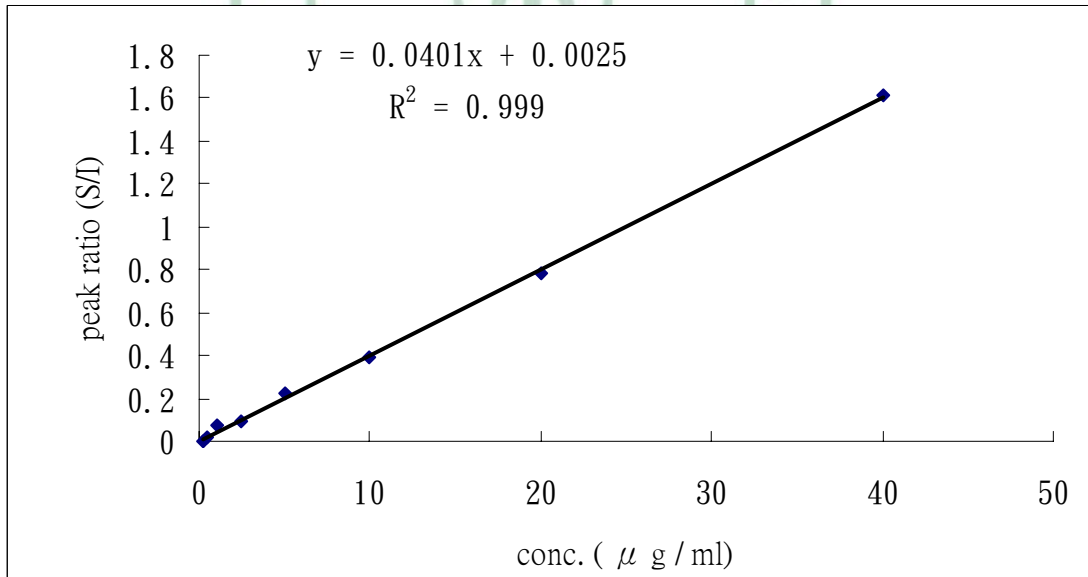


圖 7 Isobarbaloin 在家兔血漿中之定量標準曲線

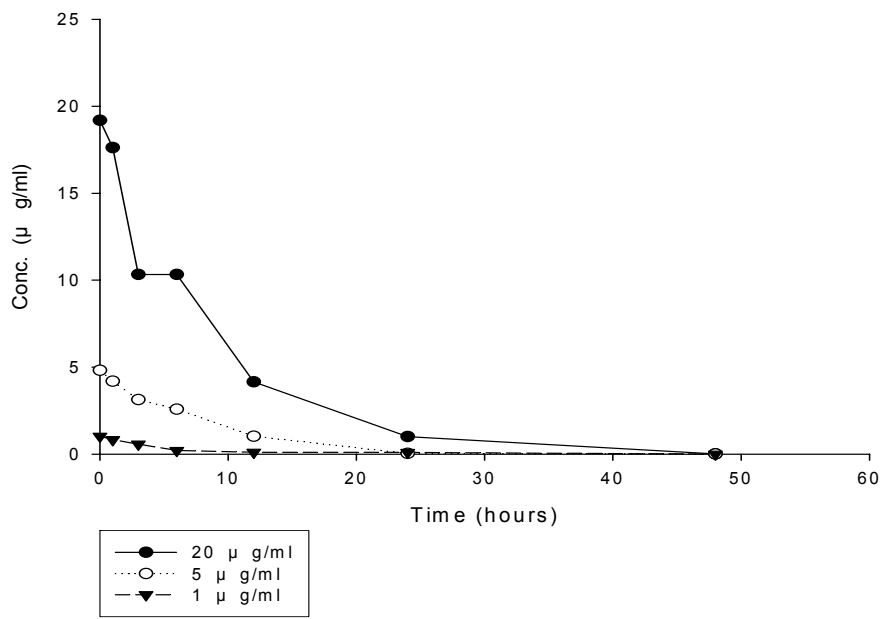
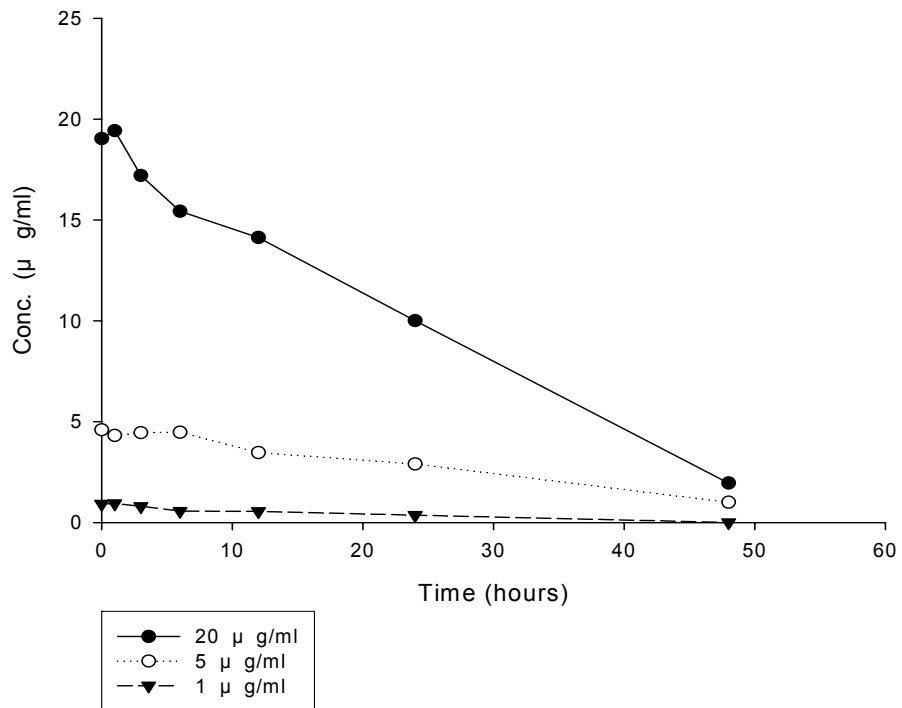


圖 8 Aloin 在家兔血漿中 25°C 之安定性試驗



圖

9 Aloin 在家兔血漿中去蛋白後 25°C 之安定性試驗



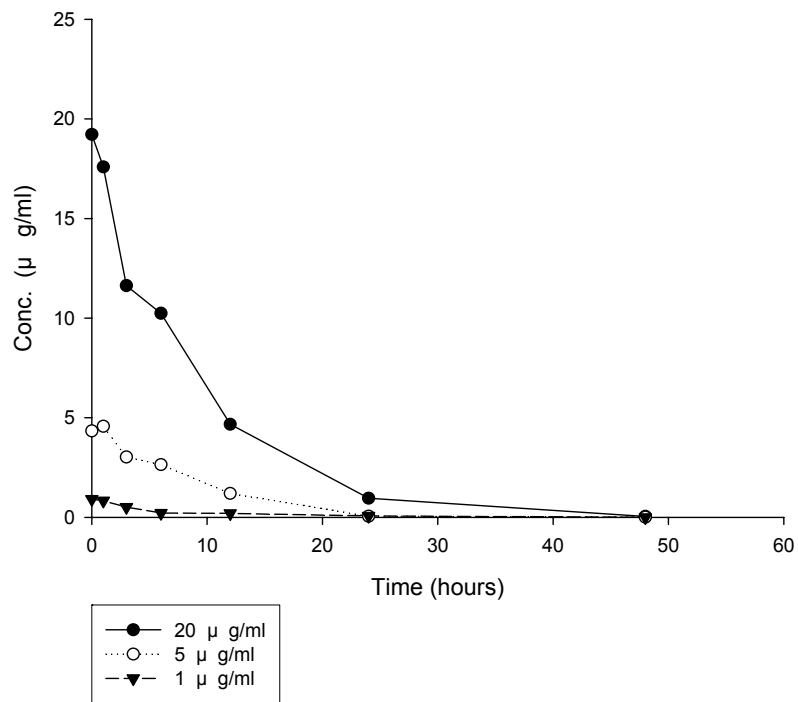


圖 10 Isobarbaloin 在家兔血漿中 25°C 之安定性試驗

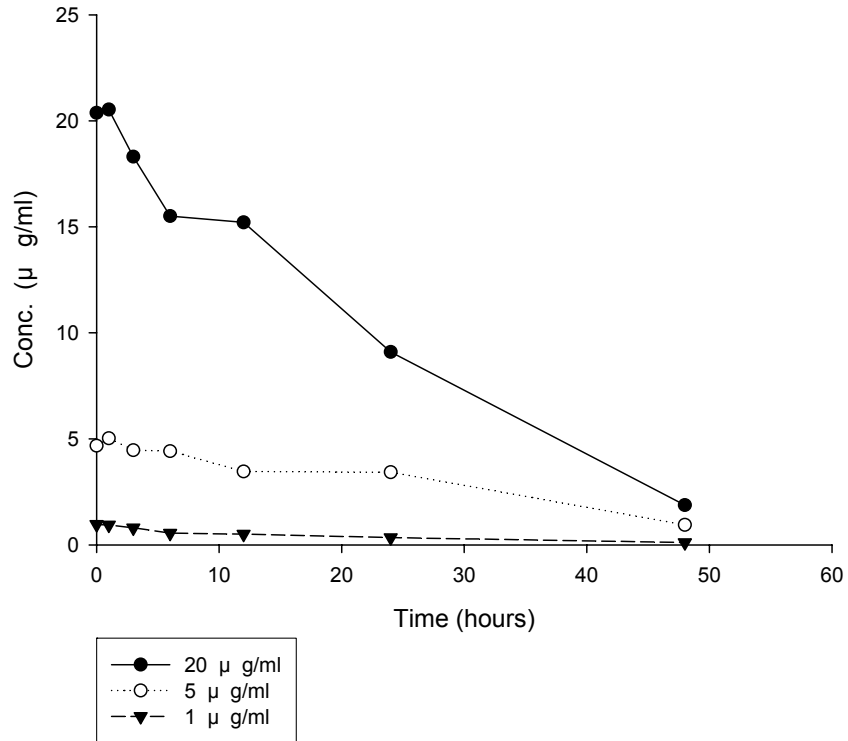


圖 11 Isobarbaloin 在家兔血漿中去蛋白後 25°C 之安定性試驗

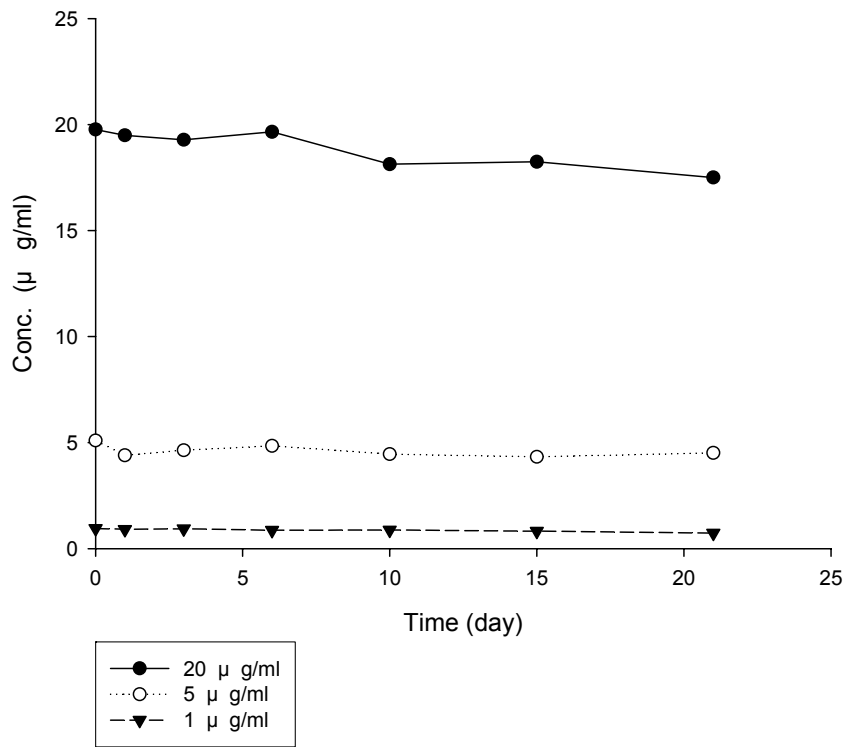


圖 12 Aloin 在家兔血漿中-30°C之安定性試驗

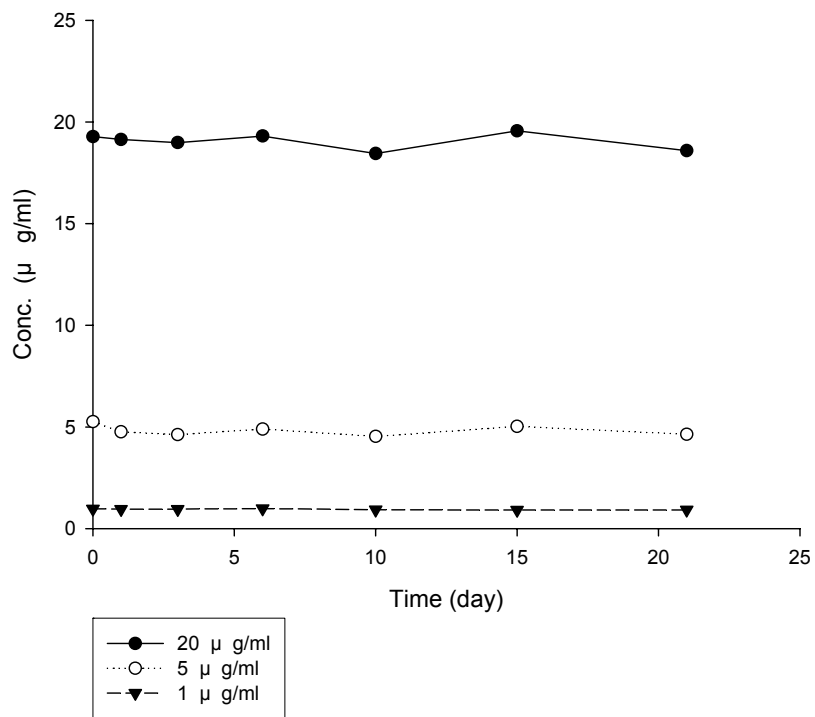


圖 13 Aloin 在家兔血漿中去蛋白後-30°C之安定性試驗

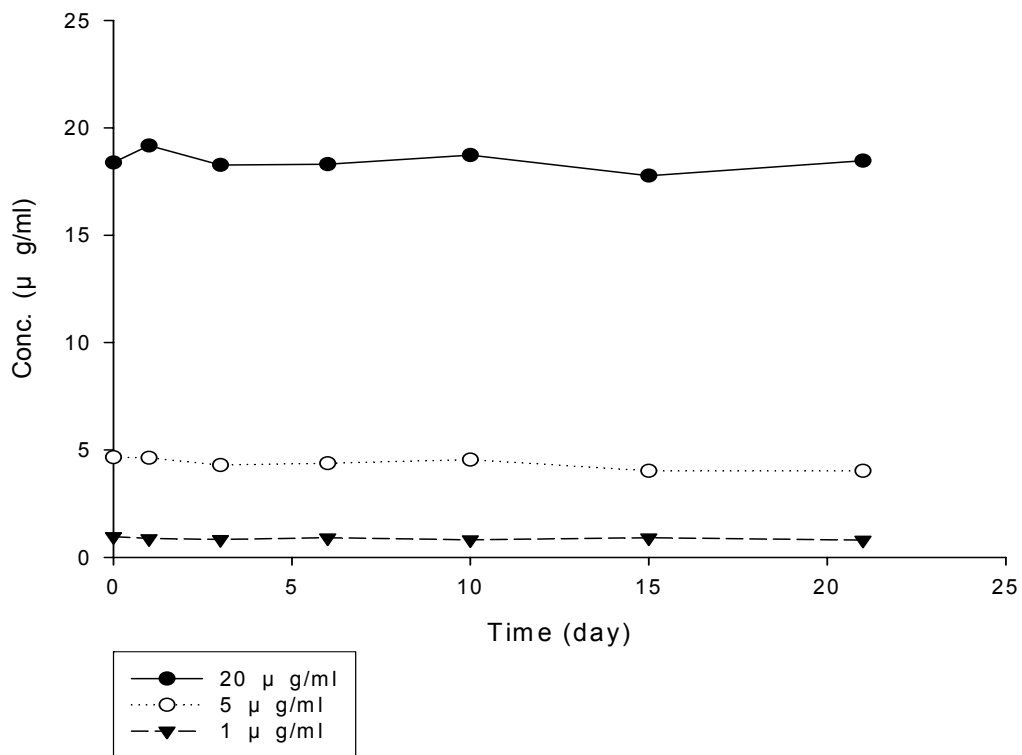


圖 14 Isobarbaloin 在家兔血漿中-30°C之安定性試驗

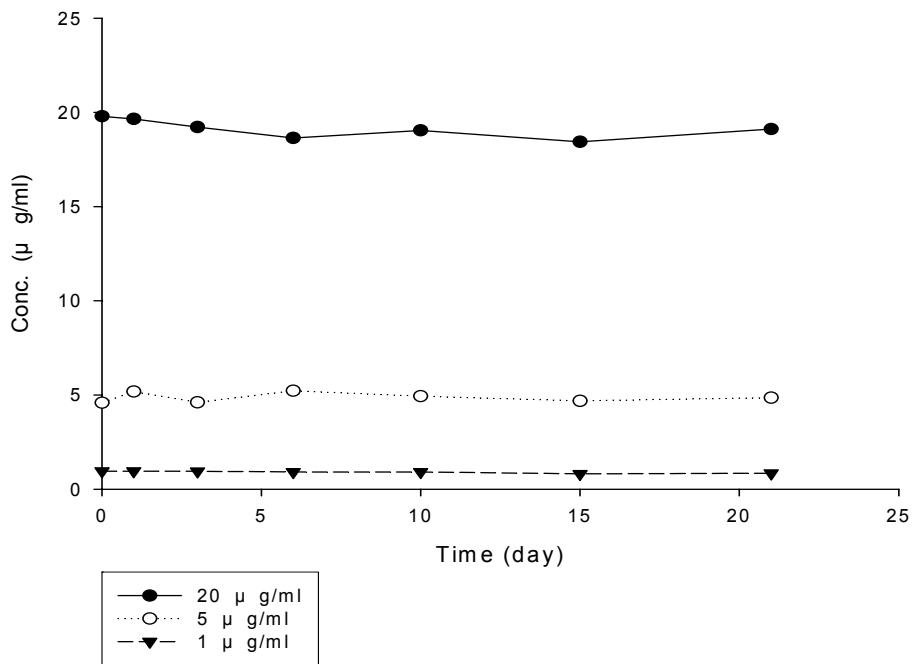


圖 15 Isobarbaloin 在家兔血漿中去蛋白後-30°C之安定性試驗

表 6 Aloin 及 Isobarbaloin 在家兔血漿中定量分析之回收率 (Recovery)

Recovery Test (%) (N=6)		
Conc.( $\mu\text{g/ml}$ )	Aloin	Isobarbaloin
40	95.516	100.556
20	91.694	87.023
10	95.178	98.624
5	90.478	95.542
2.5	106.662	92.305
1	84.267	89.669
0.5	89.135	87.239
0.2	91.946	85.475
Mean	93.110	92.054
S.D	6.525	5.671
C.V %	7.008	6.161

表 7 Aloin 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )		1	2	3	Mean	S.D.	C.V(%)	Error(%)
20	早	19.177	19.398	19.938	19.504	0.392	2.008	-2.479
	中	20.012	18.555	18.154	18.907	0.978	5.172	-5.464
	晚	18.378	18.728	18.063	18.390	0.333	1.809	-8.052
5	早	4.737	5.034	5.397	5.056	0.331	6.538	1.112
	中	4.805	4.765	5.420	4.997	0.367	7.347	-0.066
	晚	4.362	4.200	4.500	4.354	0.150	3.439	-12.923
0.5	早	0.475	0.518	0.551	0.515	0.038	7.387	2.944
	中	0.482	0.461	0.558	0.500	0.051	10.200	0.067
	晚	0.454	0.503	0.438	0.465	0.034	7.283	-7.000

表 8 Isobarbaloin 在家兔血漿中之同日內(Intraday)精確性

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )		1	2	3	Mean	S.D.	C.V(%)	Error(%)
20	早	19.126	19.719	18.772	19.206	0.479	2.491	-3.972
	中	16.494	19.650	18.530	18.225	1.600	8.781	-8.876
	晚	18.929	19.871	17.328	18.709	1.285	6.870	-6.453
5	早	4.884	4.967	4.433	4.761	0.287	6.032	-4.777
	中	4.878	4.534	4.496	4.636	0.210	4.532	-7.282
	晚	4.715	4.230	4.862	4.602	0.331	7.186	-7.953
0.5	早	0.482	0.451	0.523	0.485	0.036	7.400	-2.902
	中	0.467	0.451	0.410	0.443	0.029	6.641	-11.467
	晚	0.424	0.391	0.455	0.423	0.032	7.560	-15.333



表 9 Aloin 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )		1			2			3			Mean	S.D.	C.V (%)	Error (%)
20	早	19.665	19.940	18.705	18.705	20.012	19.974	19.177	19.398	19.938	19.175	1.572	8.198	-4.127
	中	18.133	17.717	19.674	19.665	18.555	20.920	20.012	18.555	18.154				
	晚	24.517	15.966	18.699	19.940	18.378	20.144	18.378	18.728	16.063				
5	早	4.850	4.354	4.752	4.354	4.737	5.197	4.737	5.034	5.397	4.718	0.352	7.458	-5.641
	中	4.683	4.686	4.388	4.850	5.034	4.991	4.805	4.765	5.420				
	晚	4.346	4.004	4.780	4.388	4.686	5.087	4.362	4.200	4.500				
0.5	早	0.512	0.463	0.481	0.475	0.421	0.450	0.475	0.552	0.601	0.478	0.048	9.965	-4.373
	中	0.461	0.442	0.417	0.451	0.475	0.495	0.442	0.421	0.526				
	晚	0.436	0.509	0.561	0.512	0.503	0.443	0.485	0.503	0.398				

表 10 Isobarbaloin 在家兔血漿中之間日內(Interday)精確性

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )		1			2			3			Mean	S.D.	C.V (%)	Error (%)
20	早	17.893	17.274	19.419	19.419	19.126	20.236	19.126	19.719	16.772	18.940	1.394	7.359	-5.300
	中	19.353	21.358	19.752	17.893	19.719	19.394	16.494	19.650	18.530				
	晚	17.678	22.915	18.874	17.274	18.929	18.455	18.929	19.871	17.328				
5	早	4.703	4.323	4.353	4.323	4.362	4.323	4.884	4.967	3.433	4.429	0.401	9.061	-11.42 4
	中	4.665	5.035	4.283	4.703	4.200	4.476	4.878	3.753	4.496				
	晚	4.622	4.652	4.811	4.283	4.354	4.891	3.715	4.230	3.862				
0.5	早	0.468	0.498	0.369	0.507	0.398	0.502	0.482	0.451	0.523	0.465	0.051	10.936	-7.072
	中	0.441	0.510	0.544	0.475	0.482	0.455	0.467	0.351	0.430				
	晚	0.386	0.475	0.494	0.468	0.485	0.504	0.442	0.391	0.547				

表 11 Aloin 的定量極限試驗 (Limit of Quantitation)

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	2	3	Mean	S.D.	C.V.%
	4	5	6			
40	39.180	39.605	40.983	39.697	0.824	2.075
	40.331	39.358	38.724			
20	18.954	22.900	20.920	20.474	1.343	6.561
	19.974	19.955	20.144			
10	9.662	9.942	10.242	10.169	0.489	4.809
	10.737	9.687	10.741			
5	4.991	4.823	5.063	5.018	0.129	2.563
	5.197	4.947	5.087			
2.5	2.829	2.257	2.375	2.500	0.238	9.505
	2.374	2.769	2.394			
1	0.949	0.874	1.028	0.994	0.079	7.983
	0.965	1.074	1.075			
0.5	0.447	0.450	0.522	0.472	0.032	6.692
	0.495	0.475	0.443			
0.2	0.187	0.190	0.192	0.183	0.007	4.069
	0.176	0.182	0.173			

表 12 Isobarbaloin 的定量極限試驗 (Limit of Quantitation)

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	2	3	Mean	S.D.	C.V.%
	4	5	6			
40	40.006	38.811	38.335	39.286	0.988	2.515
	40.639	39.734	38.191			
20	19.158	20.662	19.394	19.851	1.026	5.168
	20.236	21.200	18.455			
10	9.071	10.417	9.625	9.761	0.681	6.982
	9.954	8.926	10.575			
5	4.476	4.526	4.868	4.575	0.247	5.388
	4.323	4.369	4.891			
2.5	2.305	2.492	2.221	2.334	0.102	4.374
	2.367	2.234	2.385			
1	0.929	1.009	0.894	0.912	0.054	5.882
	0.868	0.863	0.912			
0.5	0.432	0.502	0.416	0.468	0.039	8.400
	0.455	0.501	0.504			
0.2	0.242	0.191	0.198	0.199	0.022	10.980
	0.198	0.184	0.183			

表 13 Aloin 在家兔血漿中 25 °C 之安定性試驗 (N=3)

Time (hr)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	19.193	4.818	1.029
1	17.626	4.191	0.828
3	16.329	3.127	0.766
6	10.328	2.582	0.210
12	4.155	1.024	0.105
24	1.004	0.042	0.093
48	0.009	0.001	0.000



表 14 Aloin 在家兔血漿中去蛋白後 25 °C 之安定性試驗 (N=3)

Time (hr)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	19.036	4.600	0.919
1	19.432	4.318	0.943
3	17.206	4.453	0.803
6	15.435	4.475	0.572
12	14.129	3.471	0.557
24	10.012	2.907	0.362
48	1.961	1.002	0.005

表 15 Isobarbaloin 在家兔血漿中 25 °C 之安定性試驗 (N=3)

Time (hr)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	19.215	4.335	0.917
1	17.589	4.571	0.826
3	16.631	3.026	0.610
6	10.244	2.643	0.216
12	4.668	1.196	0.193
24	0.953	0.055	0.065
48	0.043	0.002	0.000



表 16 Isobarbaloin 在家兔血漿中去蛋白後 25 °C 之安定性試驗(N=3)

Time (hr)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	20.371	4.672	0.965
1	20.530	5.030	0.937
3	18.305	4.463	0.804
6	15.503	4.418	0.550
12	15.211	3.461	0.504
24	9.099	3.429	0.343
48	1.874	0.943	0.112



表 17 Aloin 在家兔血漿中-30 °C 之安定性試驗 (N=3)

Time (day)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	19.765	5.097	0.952
1	19.491	4.396	0.903
3	19.281	4.642	0.932
6	19.655	4.841	0.862
10	18.133	4.457	0.877
15	18.241	4.329	0.823
21	17.505	4.515	0.729

表 18 Aloin 在家兔血漿中去蛋白後-30 °C 之安定性試驗 (N=3)

Time (day)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	19.280	5.257	0.970
1	19.137	4.763	0.959
3	18.988	4.624	0.955
6	19.312	4.893	0.985
10	18.447	4.530	0.930
15	19.564	5.030	0.910
21	18.590	4.638	0.918

表 19 Isobarbaloin 在家兔血漿中-30 °C 之安定性試驗 (N=3)

Time (day)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	18.387	4.663	0.960
1	19.178	4.634	0.871
3	18.270	4.295	0.832
6	18.306	4.376	0.906
10	18.730	4.547	0.816
15	17.770	4.027	0.905
21	18.468	4.023	0.802

表 20 Isobarbaloin 在家兔血漿中去蛋白後-30 °C 之安定性試驗 (N=3)

Time (day)	20 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
0	19.796	4.589	0.954
1	19.656	5.181	0.956
3	19.222	4.609	0.947
6	18.643	5.227	0.913
10	19.048	4.938	0.911
15	18.444	4.692	0.818
21	19.118	4.855	0.846

表 21 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 20 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時變化濃度( $\mu\text{g/ml}$ )值( N = 6 )

Time (min.)	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	Mean	S.D.
5	14.347	21.880	16.412	13.610	15.974	14.987	16.202	2.965
10	9.523	8.255	8.439	11.932	9.445	9.852	9.574	1.318
15	8.457	6.968	5.451	4.611	7.659	6.899	6.674	1.417
20	4.963	4.565	3.309	3.112	5.237	5.430	4.436	0.995
30	4.247	3.693	3.065	1.893	3.183	2.550	3.105	0.829
40	1.819	2.967	1.513	1.634	2.034	1.863	1.972	0.521
60	1.407	1.817	1.118	1.536	1.513	1.144	1.422	0.264
90	0.964	0.818	1.010	1.082	0.818	0.820	0.919	0.116
120	0.361	0.517	0.714	0.818	0.441	0.439	0.548	0.179
150	0.260	0.280	0.600	0.461	0.173	0.345	0.353	0.154
180	0.180	0.244	0.334	0.341	0.120	0.259	0.246	0.086
210	0.105	0.176	0.226	0.160	0.070	0.215	0.159	0.061
240	0.051	0.163	0.204	0.061	0.042	0.176	0.116	0.073

表 22 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 20 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿中經時變化濃度( $\mu\text{g/ml}$ )值(N = 6)

Time (min.)	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	Mean	S.D.
5	11.575	11.459	13.944	10.609	14.112	11.710	12.235	1.442
10	6.852	6.808	6.999	5.490	7.328	7.512	6.832	0.712
15	4.057	4.551	4.465	3.213	5.315	5.286	4.481	0.792
20	3.531	3.983	3.448	2.231	4.050	5.074	3.719	0.931
30	2.972	3.043	3.024	1.927	2.189	3.386	2.757	0.567
40	1.247	1.827	1.346	1.576	1.441	2.671	1.685	0.524
60	0.845	1.154	0.717	1.399	0.966	0.809	0.982	0.254
90	0.629	0.598	0.420	1.182	0.562	0.436	0.638	0.280
120	0.349	0.302	0.186	0.854	0.227	0.204	0.354	0.253
150	0.180	0.229	0.102	0.349	0.120	0.086	0.178	0.100
180	0.136	0.141	0.057	0.218	0.070	0.059	0.114	0.064
210	0.107	0.093	0.039	0.107	0.039	0.029	0.069	0.037
240	0.058	0.045	0.017	0.076	0.031	0.014	0.040	0.024

表 23 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 30 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時變化濃度( $\mu\text{g/ml}$ )值( N = 6 )

Time (min.)	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	Mean	S.D.
5	25.227	24.109	25.493	27.551	26.747	22.961	25.348	1.678
10	16.452	12.454	17.017	16.004	17.447	16.483	15.976	1.796
15	8.514	6.414	12.839	13.643	9.699	11.328	10.406	2.730
20	7.237	4.087	12.048	11.317	5.935	7.541	8.027	3.090
30	5.134	3.529	8.566	5.152	4.359	5.091	5.305	1.719
40	4.469	2.797	7.582	3.529	2.959	4.002	4.223	1.761
60	2.047	2.401	3.400	2.797	2.318	1.424	2.398	0.670
90	1.291	2.177	2.361	0.958	0.812	0.532	1.355	0.751
120	0.567	1.555	1.333	0.768	0.262	0.274	0.793	0.543
150	0.458	0.752	1.101	0.288	0.202	0.165	0.495	0.367
180	0.212	0.603	0.574	0.195	0.120	0.143	0.308	0.220
210	0.068	0.508	0.420	0.171	0.091	0.091	0.225	0.191
240	0.026	0.310	0.354	0.094	0.045	0.042	0.145	0.147



表 24 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 30 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿中經時變化濃度( $\mu\text{g/ml}$ )值  
(N = 6)

Time (min.)	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	Mean	S.D.
5	18.448	17.278	20.037	19.088	16.819	17.488	18.19	1.22
10	11.920	11.424	12.317	13.648	12.072	12.945	12.39	0.79
15	7.104	5.610	9.675	7.168	7.333	8.476	7.56	1.38
20	6.717	4.196	9.343	6.052	6.044	5.355	6.28	1.72
30	5.602	4.063	6.615	4.216	3.450	3.263	4.53	1.31
40	3.821	3.152	5.684	2.293	2.527	2.888	3.39	1.24
60	1.721	2.344	2.655	2.052	1.694	1.276	1.96	0.50
90	1.316	2.046	1.507	1.355	1.286	0.925	1.41	0.37
120	0.728	1.486	1.082	1.130	0.625	0.486	0.92	0.37
150	0.332	0.742	1.002	0.858	0.304	0.422	0.61	0.30
180	0.198	0.553	0.601	0.399	0.284	0.378	0.40	0.15
210	0.115	0.375	0.317	0.122	0.202	0.190	0.22	0.11
240	0.056	0.123	0.119	0.039	0.155	0.136	0.10	0.05

表 25 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液( 20、30 mg/kg )後 Aloin 之血漿中經時變化平均濃度( $\mu\text{g/ml}$ )值( N = 6 )

Time (min.)	Aloin 20mg/kg	Aloin 30mg/kg
5	<b>16.202 <math>\pm</math> 2.965</b>	<b>25.348 <math>\pm</math> 1.678</b>
10	<b>9.574 <math>\pm</math> 1.318</b>	<b>15.976 <math>\pm</math> 1.796</b>
15	<b>6.674 <math>\pm</math> 1.417</b>	<b>10.406 <math>\pm</math> 2.730</b>
20	<b>4.436 <math>\pm</math> 0.995</b>	<b>8.027 <math>\pm</math> 3.090</b>
30	<b>3.105 <math>\pm</math> 0.829</b>	<b>5.305 <math>\pm</math> 1.719</b>
40	<b>1.972 <math>\pm</math> 0.521</b>	<b>4.223 <math>\pm</math> 1.761</b>
60	<b>1.422 <math>\pm</math> 0.264</b>	<b>2.398 <math>\pm</math> 0.670</b>
90	<b>0.919 <math>\pm</math> 0.116</b>	<b>1.355 <math>\pm</math> 0.751</b>
120	<b>0.548 <math>\pm</math> 0.179</b>	<b>0.793 <math>\pm</math> 0.543</b>
150	<b>0.353 <math>\pm</math> 0.154</b>	<b>0.495 <math>\pm</math> 0.367</b>
180	<b>0.246 <math>\pm</math> 0.086</b>	<b>0.308 <math>\pm</math> 0.220</b>
210	<b>0.159 <math>\pm</math> 0.061</b>	<b>0.225 <math>\pm</math> 0.191</b>
240	<b>0.116 <math>\pm</math> 0.073</b>	<b>0.145 <math>\pm</math> 0.147</b>
270	-	-

◎Data are expressed as Mean  $\pm$  S.D

◎ - : are expressed as not detectable

表 26 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液( 20、30 mg/kg )後 Isobarbaloin 之血漿中經時變化平均濃度( $\mu\text{g/ml}$ )值 ( N = 6 )

Time (min.)	Isobarbaloin 20mg/kg	Isobarbaloin 30mg/kg
5	<b>12.235±1.442</b>	<b>18.19±1.22</b>
10	<b>6.832±0.712</b>	<b>12.39±0.79</b>
15	<b>4.481±0.792</b>	<b>7.56±1.38</b>
20	<b>3.719±0.931</b>	<b>6.28±1.72</b>
30	<b>2.757±0.567</b>	<b>4.53±1.31</b>
40	<b>1.685±0.524</b>	<b>3.39±1.24</b>
60	<b>0.982±0.254</b>	<b>1.96±0.50</b>
90	<b>0.638±0.280</b>	<b>1.41±0.37</b>
120	<b>0.354±0.253</b>	<b>0.92±0.37</b>
150	<b>0.178±0.100</b>	<b>0.61±0.30</b>
180	<b>0.114±0.064</b>	<b>0.40±0.15</b>
210	<b>0.069±0.037</b>	<b>0.22±0.11</b>
240	<b>0.040±0.024</b>	<b>0.10±0.05</b>
270	-	-

◎Data are expressed as Mean  $\pm$  S.D

◎ - : are expressed as not detectable

表 27 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 20 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥動學參數(N = 6)

Parameters	No1.	No2.	No3.	No4.	No5.	No6.	Mean	S.D.
A ( $\mu\text{g/ml}$ )	16.469	11.569	30.699	22.040	20.486	20.341	20.267	6.358
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	3.574	6.165	3.257	1.380	5.472	2.070	3.653	1.868
$\alpha$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.083	0.122	0.167	0.103	0.126	0.090	0.115	0.031
$\beta$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.017	0.020	0.013	0.006	0.022	0.011	0.015	0.006
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	407.162	395.899	426.331	428.868	406.405	405.267	411.655	13.027
K10-HL(min)	14.081	15.475	8.703	12.693	10.852	12.535	12.390	2.385
$\alpha$ -HL(min)	8.367	5.695	4.152	6.759	5.488	7.667	6.354	1.547
$\beta$ -HL(min)	40.407	33.828	51.606	107.477	30.937	60.367	54.104	28.389
K10( $\text{min}^{-1}$ )	0.049	0.045	0.080	0.055	0.064	0.055	0.058	0.012
K12( $\text{min}^{-1}$ )	0.022	0.042	0.073	0.042	0.041	0.028	0.041	0.018
K21( $\text{min}^{-1}$ )	0.029	0.056	0.028	0.012	0.044	0.019	0.031	0.016
Volume(L)	3.093	3.722	2.297	3.015	2.466	3.052	2.941	0.508
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	20.043	17.733	33.956	23.420	25.957	22.411	23.920	5.669
CL(L/min)	0.152	0.167	0.183	0.165	0.157	0.169	0.165	0.011
MRT(min)	35.727	39.059	44.923	82.243	29.980	44.883	46.136	18.581
VD <sub>ss</sub> (L)	5.440	6.511	8.219	13.539	4.721	7.575	7.668	3.155

◎各藥動學參數說明請參閱附錄一

表 28 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 20 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿中經時變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥動學參數(N = 6)

Parameters	No1.	No2.	No3.	No4.	No5.	No6.	Mean	S.D.
A ( $\mu\text{g/ml}$ )	18.736	18.639	32.680	21.968	30.769	20.288	23.847	6.251
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	5.289	6.307	6.932	2.461	9.252	9.330	6.595	2.590
$\alpha$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.197	0.228	0.278	0.195	0.306	0.332	0.256	0.058
$\beta$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.027	0.027	0.035	0.011	0.044	0.034	0.030	0.011
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	287.838	312.056	316.279	344.450	312.983	335.673	318.213	19.924
K10-HL(min)	8.304	8.671	5.534	9.773	5.421	7.856	7.593	1.758
$\alpha$ -HL(min)	3.519	3.045	2.492	3.563	2.263	2.085	2.828	0.640
$\beta$ -HL(min)	25.256	25.298	19.879	65.211	15.921	20.403	28.661	18.256
K10( $\text{min}^{-1}$ )	0.083	0.080	0.125	0.071	0.128	0.088	0.096	0.024
K12( $\text{min}^{-1}$ )	0.076	0.097	0.110	0.105	0.118	0.150	0.109	0.025
K21( $\text{min}^{-1}$ )	0.065	0.078	0.077	0.029	0.104	0.128	0.080	0.034
Volume(L)	2.581	2.646	1.969	2.890	1.599	2.309	2.332	0.478
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	24.025	24.946	39.612	24.429	40.022	29.618	30.442	7.537
CL(L/min)	0.215	0.212	0.247	0.205	0.204	0.204	0.214	0.016
MRT(min)	26.073	28.075	19.363	64.919	16.644	24.631	29.951	17.657
VD <sub>ss</sub> (L)	5.616	5.938	4.775	13.306	3.403	5.019	6.343	3.522

◎各藥動學參數說明請參閱附錄一



表 29 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 30 mg/kg)後 Aloin 之血漿中經時變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥動學參數(N = 6)

Parameters	No1.	No2.	No3.	No4.	No5.	No6.	Mean	S.D.
A ( $\mu\text{g/ml}$ )	38.788	50.437	33.465	87.560	42.185	25.573	46.335	21.850
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	8.150	3.896	17.760	25.256	5.093	9.358	11.585	8.283
$\alpha$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.152	0.180	0.248	0.496	0.126	0.106	0.218	0.145
$\beta$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.020	0.009	0.023	0.045	0.018	0.029	0.024	0.012
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ )	661.069	721.228	901.161	737.834	619.990	566.734	701.336	116.631
K10-HL(min)	9.762	9.201	12.194	4.533	9.090	11.246	9.338	2.651
$\alpha$ -HL(min)	4.560	3.851	2.795	1.397	5.496	6.553	4.109	1.857
$\beta$ -HL(min)	34.524	78.462	29.904	15.405	38.857	24.072	36.870	21.966
K10( $\text{min}^{-1}$ )	0.071	0.075	0.057	0.153	0.076	0.062	0.082	0.035
K12( $\text{min}^{-1}$ )	0.058	0.092	0.113	0.242	0.038	0.024	0.095	0.080
K21( $\text{min}^{-1}$ )	0.043	0.021	0.101	0.146	0.030	0.049	0.065	0.049
Volume(L)	2.148	1.822	1.792	0.939	2.310	3.006	2.003	0.683
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	46.937	54.332	51.225	112.816	47.278	34.931	57.920	27.690
CL(L/min)	0.152	0.137	0.102	0.144	0.176	0.185	0.149	0.030
MRT(min)	33.121	71.371	37.286	17.390	30.092	23.946	35.534	18.901
VD <sub>ss</sub> (L)	5.050	9.797	3.798	2.496	5.300	4.437	5.146	2.490

◎各藥動學參數說明請參閱附錄一

表 30 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(劑量 30 mg/kg)後 Isobarbaloin 之血漿中經時變化濃度值經 WinNonlin 二室開放模式處理之相關藥動學參數(N = 6)

Parameters	No1.	No2.	No3.	No4.	No5.	No6.	Mean	S.D.
<b>A (<math>\mu</math>g/ml)</b>	<b>27.381</b>	<b>28.949</b>	<b>49.782</b>	<b>27.563</b>	<b>22.378</b>	<b>24.011</b>	<b>30.011</b>	<b>9.992</b>
<b>B (<math>\mu</math>g/ml)</b>	<b>9.833</b>	<b>4.330</b>	<b>14.211</b>	<b>3.692</b>	<b>3.577</b>	<b>2.529</b>	<b>6.362</b>	<b>4.634</b>
<b><math>\alpha</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	<b>0.205</b>	<b>0.153</b>	<b>0.380</b>	<b>0.110</b>	<b>0.099</b>	<b>0.089</b>	<b>0.173</b>	<b>0.110</b>
<b><math>\beta</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	<b>0.024</b>	<b>0.010</b>	<b>0.024</b>	<b>0.011</b>	<b>0.014</b>	<b>0.012</b>	<b>0.016</b>	<b>0.006</b>
<b>AUC (<math>\mu</math>g.min/ml)</b>	<b>547.741</b>	<b>617.805</b>	<b>717.061</b>	<b>580.026</b>	<b>490.690</b>	<b>486.344</b>	<b>573.278</b>	<b>86.870</b>
<b>K10-HL(min)</b>	<b>10.202</b>	<b>12.868</b>	<b>7.767</b>	<b>12.863</b>	<b>13.104</b>	<b>12.702</b>	<b>11.584</b>	<b>2.160</b>
<b><math>\alpha</math>-HL(min)</b>	<b>3.380</b>	<b>4.526</b>	<b>1.825</b>	<b>6.299</b>	<b>7.011</b>	<b>7.829</b>	<b>5.145</b>	<b>2.304</b>
<b><math>\beta</math>-HL(min)</b>	<b>29.199</b>	<b>68.636</b>	<b>28.584</b>	<b>61.872</b>	<b>51.220</b>	<b>58.971</b>	<b>49.747</b>	<b>17.095</b>
<b>K10(<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	<b>0.068</b>	<b>0.054</b>	<b>0.089</b>	<b>0.054</b>	<b>0.053</b>	<b>0.055</b>	<b>0.062</b>	<b>0.014</b>
<b>K12(<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	<b>0.089</b>	<b>0.081</b>	<b>0.212</b>	<b>0.044</b>	<b>0.034</b>	<b>0.027</b>	<b>0.081</b>	<b>0.069</b>
<b>K21(<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>	<b>0.072</b>	<b>0.029</b>	<b>0.103</b>	<b>0.023</b>	<b>0.025</b>	<b>0.019</b>	<b>0.045</b>	<b>0.034</b>
<b>Volume(L)</b>	<b>2.709</b>	<b>2.975</b>	<b>1.435</b>	<b>3.388</b>	<b>4.207</b>	<b>3.956</b>	<b>3.112</b>	<b>0.998</b>
<b>C<sub>max</sub> (<math>\mu</math>g/ml)</b>	<b>37.214</b>	<b>33.280</b>	<b>63.993</b>	<b>31.255</b>	<b>25.955</b>	<b>26.540</b>	<b>36.373</b>	<b>14.174</b>
<b>CL(L/min)</b>	<b>0.184</b>	<b>0.160</b>	<b>0.128</b>	<b>0.183</b>	<b>0.223</b>	<b>0.216</b>	<b>0.182</b>	<b>0.035</b>
<b>MRT(min)</b>	<b>33.045</b>	<b>70.722</b>	<b>34.183</b>	<b>54.639</b>	<b>44.475</b>	<b>43.936</b>	<b>46.833</b>	<b>14.112</b>
<b>VD<sub>ss</sub> (L)</b>	<b>6.081</b>	<b>11.333</b>	<b>4.376</b>	<b>9.976</b>	<b>9.898</b>	<b>9.486</b>	<b>8.525</b>	<b>2.683</b>

◎各藥動學參數說明請參閱附錄一

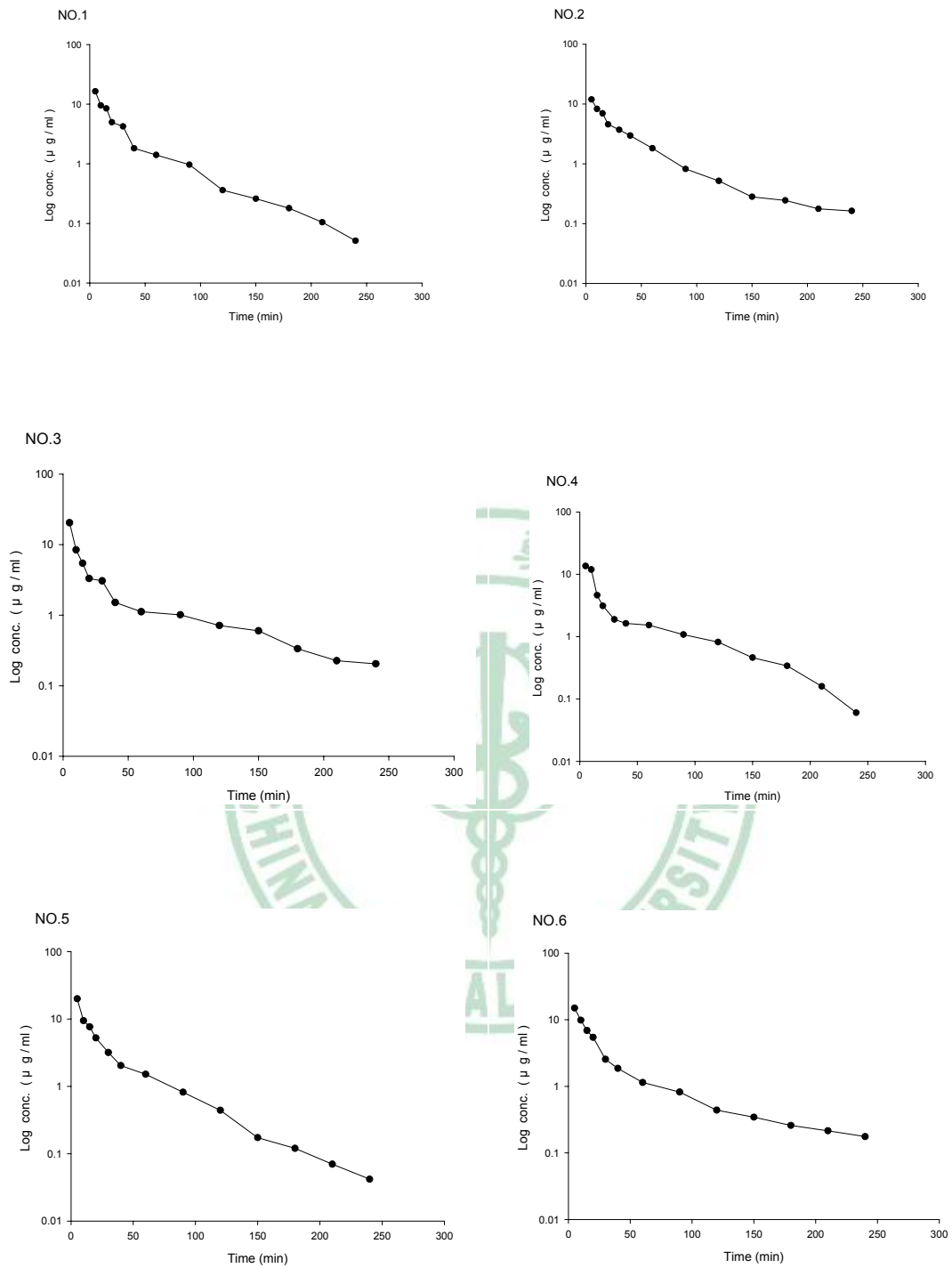


圖 16 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(20 mg/kg)

後 Aloin 之血漿中濃度對數-時間曲線圖(N=6)

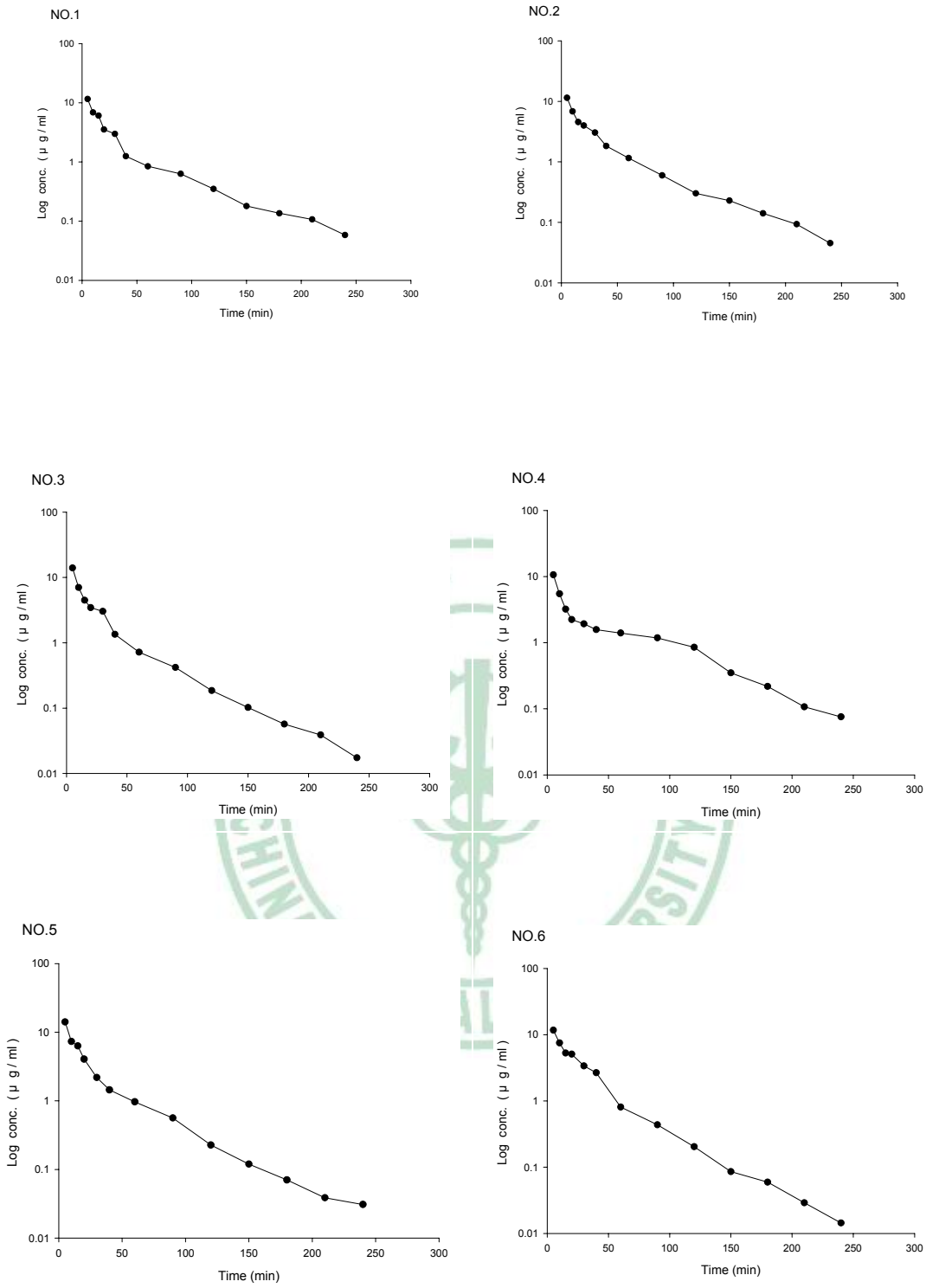


圖 17 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(20 mg/kg)

後 Isobarbaloin 之血漿中濃度對數-時間曲線圖(N=6)

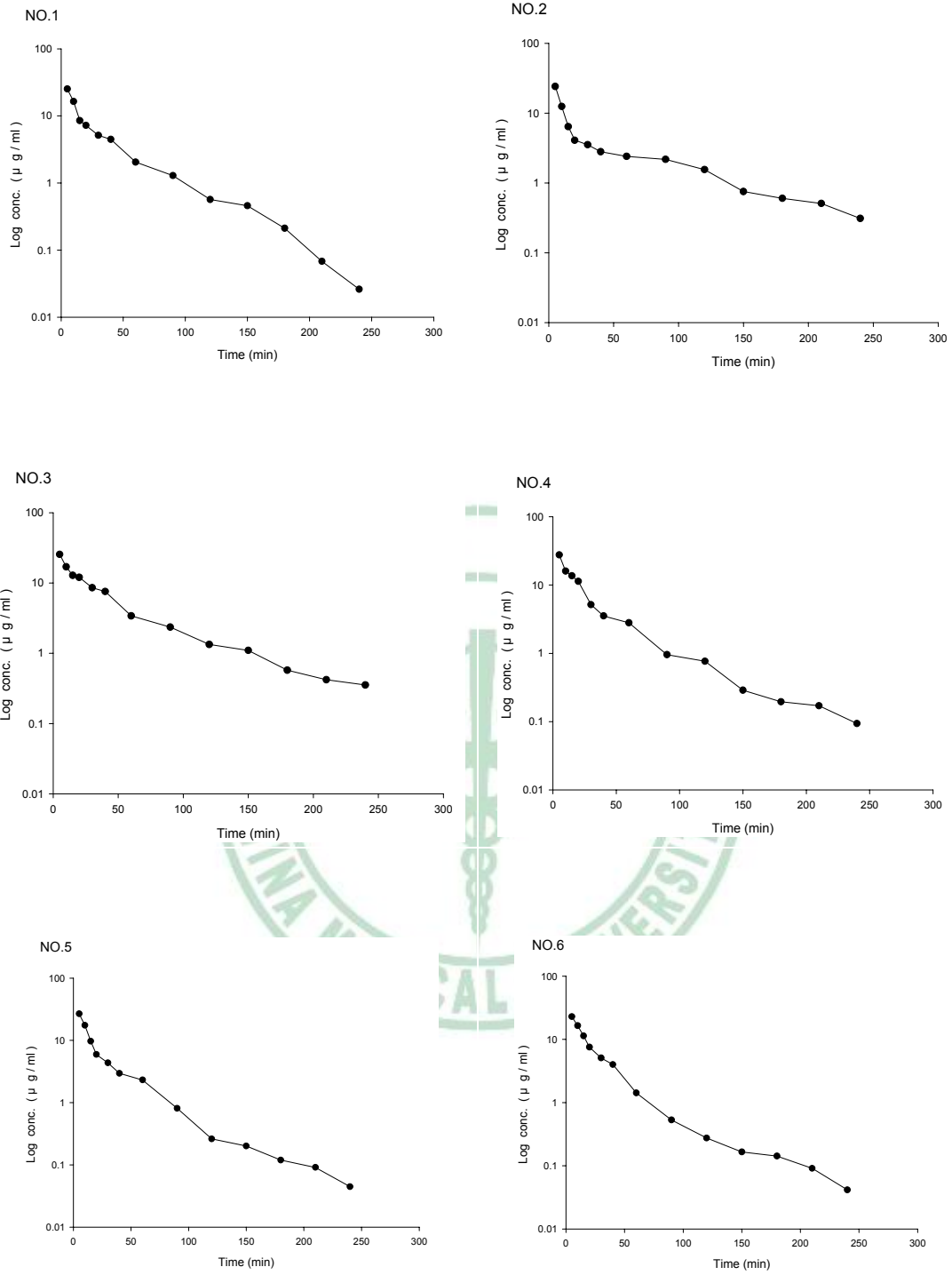


圖 18 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(30 mg/kg)

後 Aloin 之血漿中濃度對數-時間曲線圖(N=6)



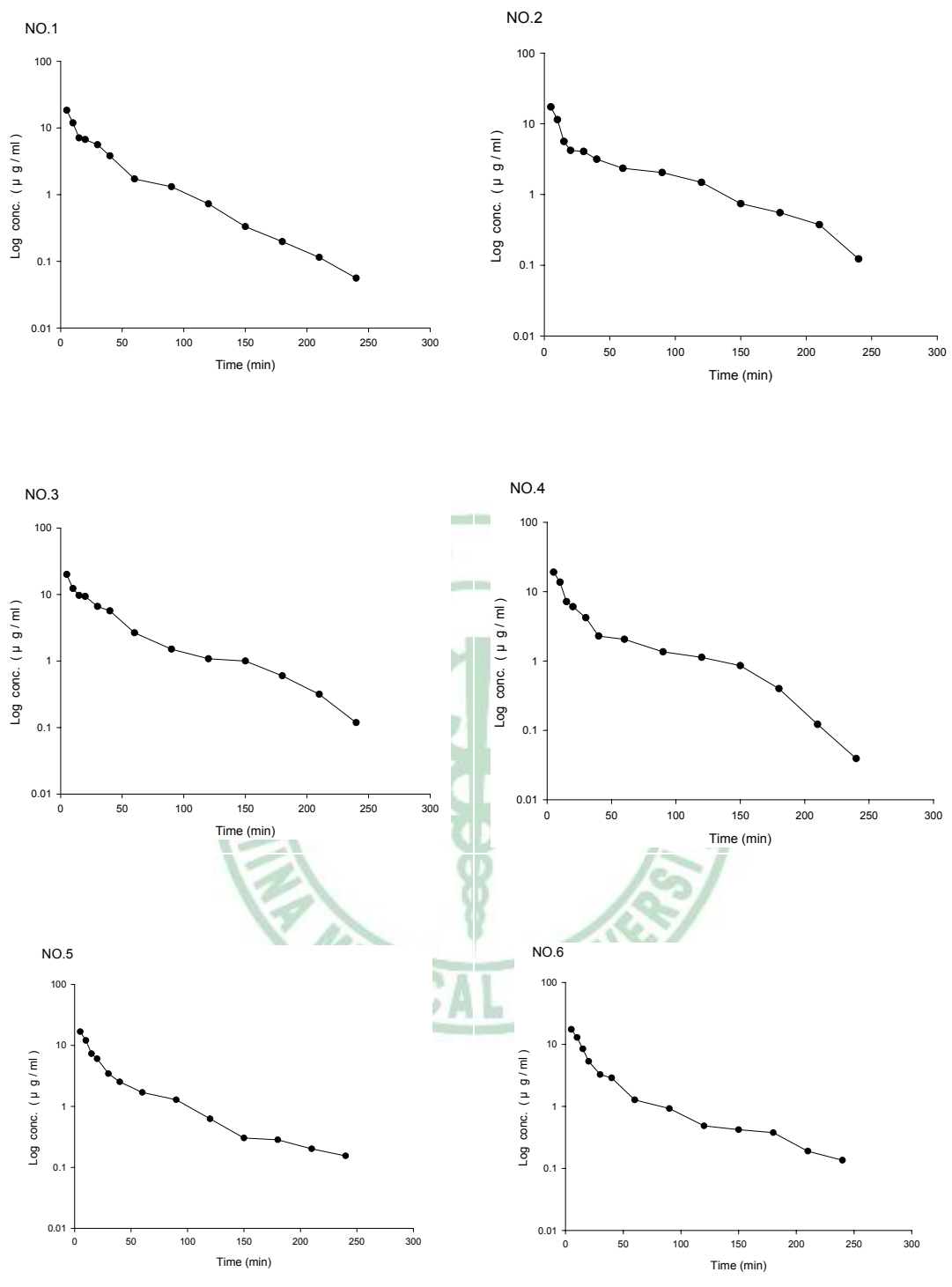


圖 19 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(30 mg/kg)

後 Isobarbaloin 之血漿中濃度對數-間曲線圖(N = 6)

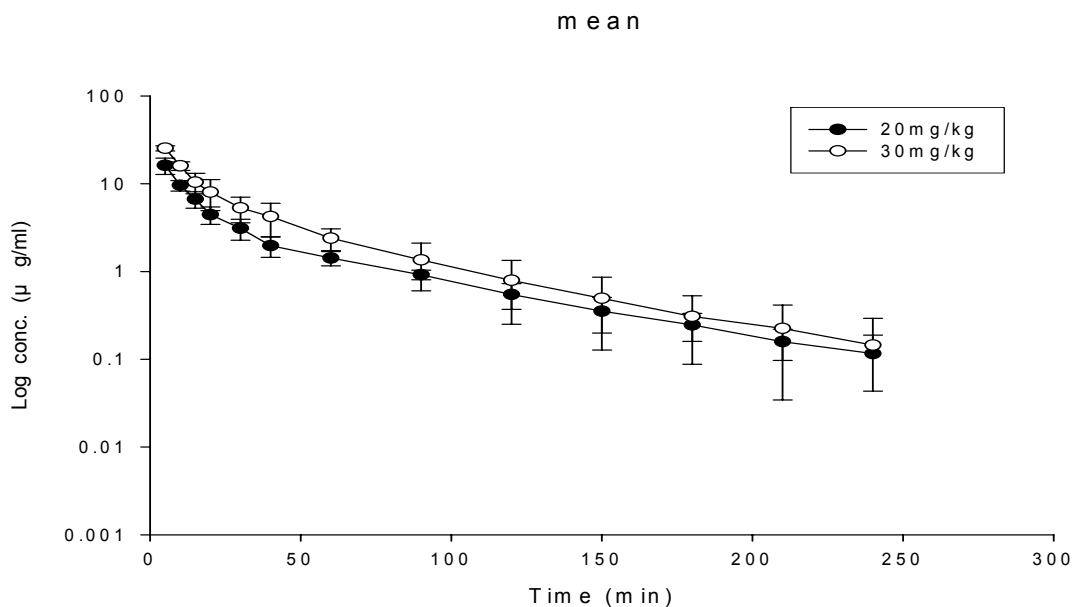


圖 20 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液( 20、30 mg/kg )後 Aloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N=6)

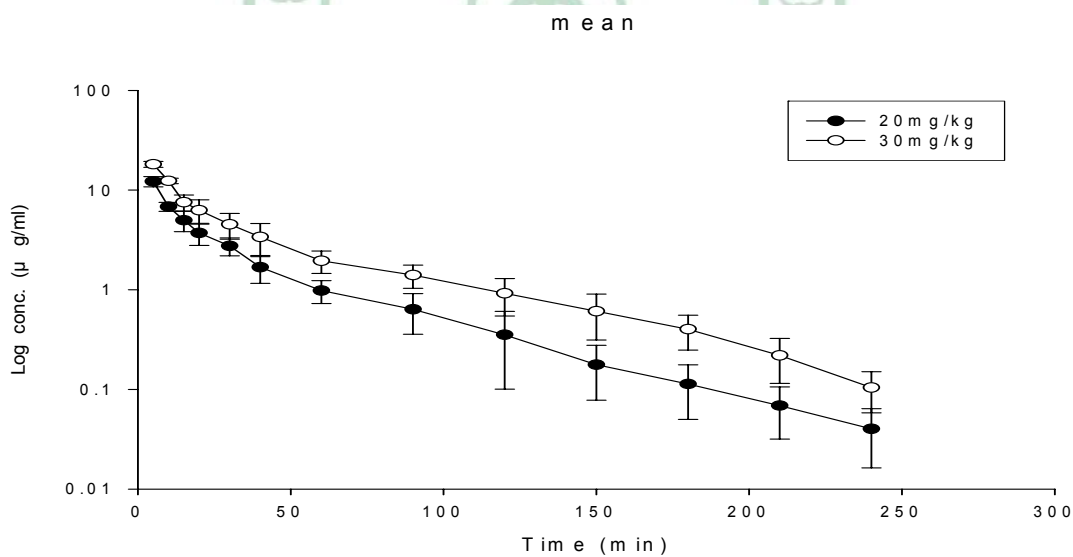


圖 21 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液( 20、30 mg/kg )後 Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖 (N=6)

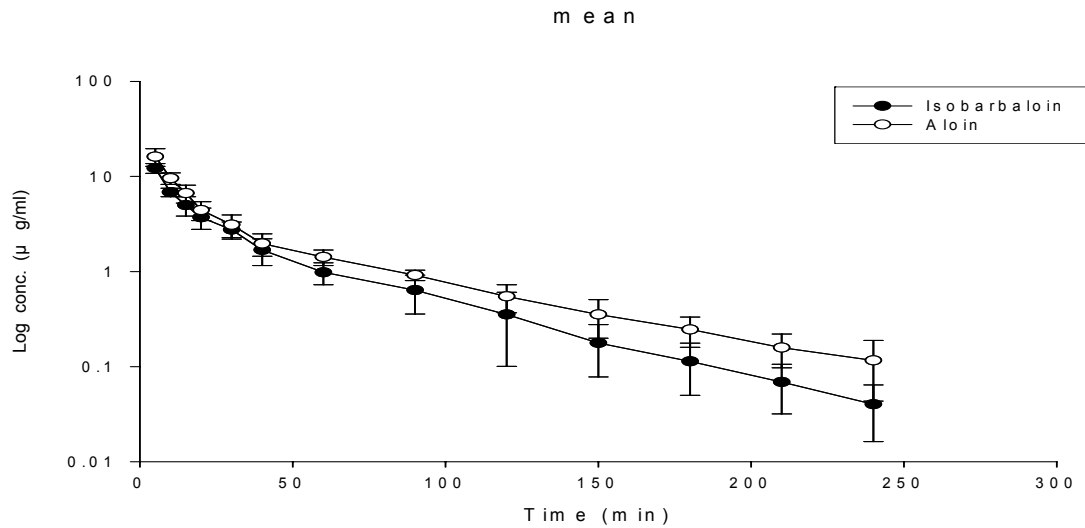


圖 22 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液( 20 mg/kg )  
後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖  
(N=6)

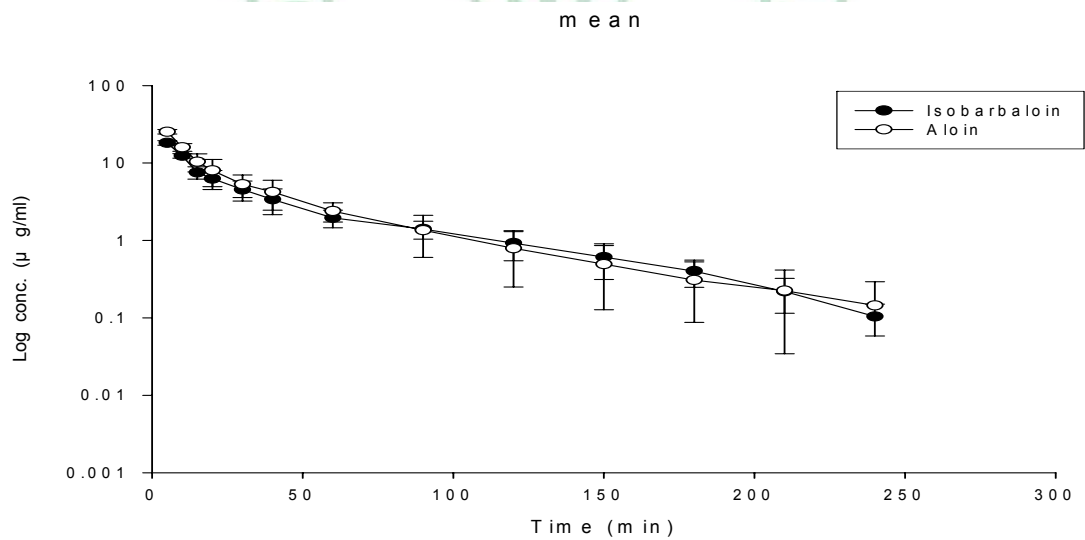


圖 23 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液( 30 mg/kg )  
後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖  
(N=6)

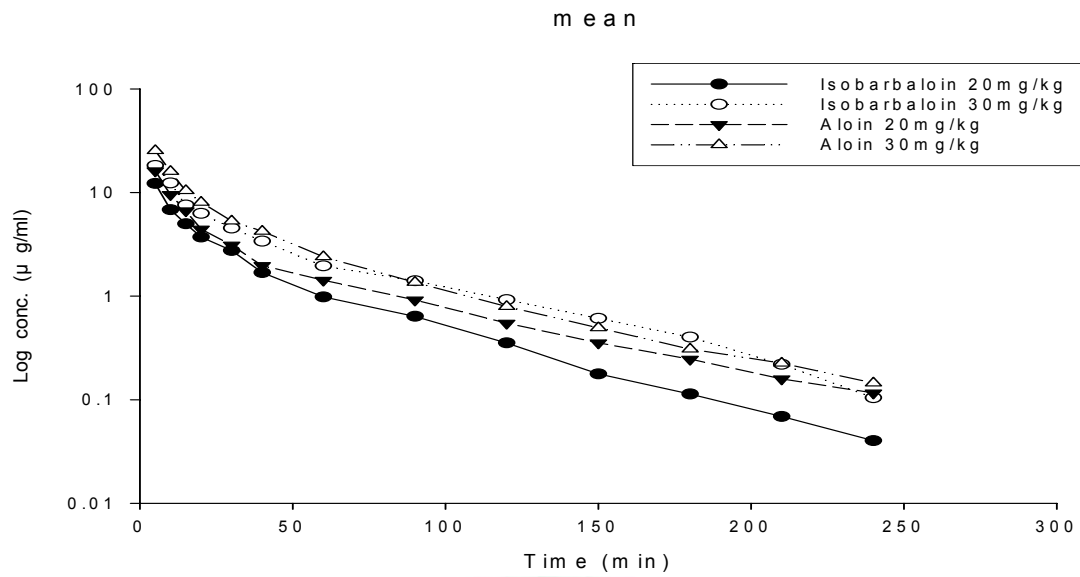


圖 24 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(20、30 mg/kg)後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N=6)

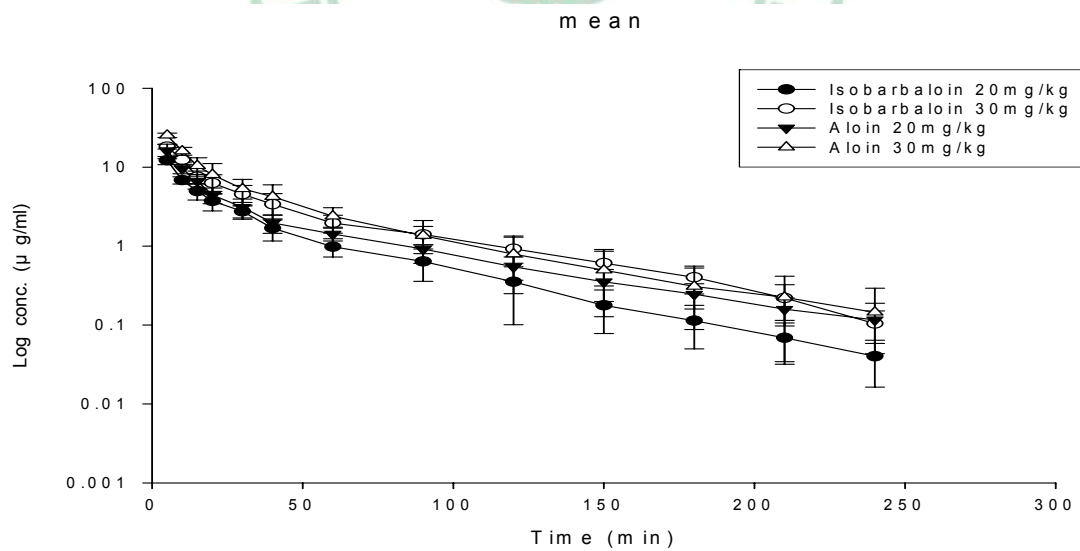


圖 25 家兔靜脈注射蘆薈大黃苷及異蘆薈大黃苷混合液(20、30 mg/kg)後 Aloin、Isobarbaloin 之血漿中平均濃度對數-時間曲線圖(N=6)

## 附錄一

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( $\mu\text{g/ml}$ )

$\alpha$ ：藥物之分布速率常數( $\text{min}^{-1}$ )

$\beta$ ：藥物之末端排除速率常數( $\text{min}^{-1}$ )

$K_{10}$ ：藥物在中央室之排除速率常數( $\text{min}^{-1}$ )

$K_{12}$ ：藥物在中央室向組織移行之速率常數( $\text{min}^{-1}$ )

$K_{21}$ ：藥物從組織向中央室移行之速率常數( $\text{min}^{-1}$ )

$\alpha\text{-HL}$  ( $T_{1/2\alpha}$ )：藥物之分布半衰期( $\text{min}$ )

$\beta\text{-HL}$  ( $T_{1/2\beta}$ )：藥物之末端排除半衰期( $\text{min}$ )

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

$V_p$ ：藥物在中央室之擬似分布體積(L)

$V_t$ ：藥物在組織之擬似分布體積(L)

$VD_{SS}$ ：體內藥物分布達穩定狀態之分布體積(L)

CL：藥物之清除率(L/min)

CLD2：由中央室至第二室之藥物之清除率(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( $\text{min}$ )

MRT：藥物之平均滯留時間( $\text{min}$ )



相關公式：二室體模式(I.V.)

$$Cp = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$\alpha + \beta = K_{10} + K_{12} + K_{21}$$

$$\alpha\beta = K_{10} \times K_{21}$$

$$T_{1/2\alpha} = 0.693 / \alpha$$

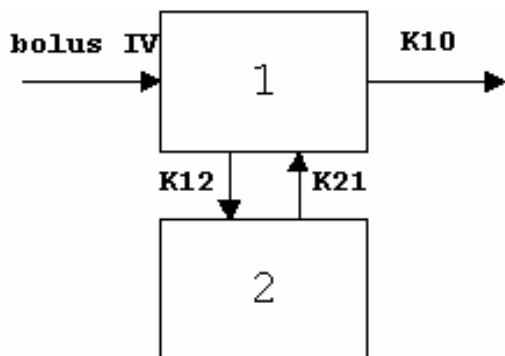
$$T_{1/2\beta} = 0.693 / \beta$$

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

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

## 附錄二

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



## 參 考 文 獻

1. 楊秀偉，郝美榮，服部征雄，中藥成分代謝分析，中國醫藥科技出版社，p3-54,655-671，2003
2. 孫海燕，王綠婭，呂樹錚，蘆薈的化學成分與應用概況，中國藥物應用與監測，第2期：40-44，2004
3. Arosio B., Gagliano N., Fusaro LMP., et al.:Aloe-emodin quinone pretreatment reduces acute liver injury induced by carbon tetrachloride, *Pharmacol Toxicol*, 87(5):229, 2000
4. Schiller LR.:The therapy of constipation, *Aliment Pharmacol Ther*, 15(6):749,2001
5. Thor G., Terryberry J.: Complementary and alternative medicines in oncology: new directions for pharmaceutical companies, *Drug & Market Development*, 12(4):99, 2001
6. Perchellent EM., Magi Il MJ., Huang XD., et al.: 1,4-Antraquinone: anti-cancer drug that blocks nucleoside transport, inhibits macromolecule synthesis, induces DNA fragmentation, and decreases the growth and viability of L1210 leukemic cells in the nanomolar range of daunorubicin in vitro, *Anticancer Drug*, 11(5):339, 2000
7. 周永，蘆薈抗腫瘤作用的研究進展，國外醫學分生學分冊，28(3):133，2001
8. 王莉，包旭，岑小波等，巴巴多斯蘆薈多糖對內毒素化大鼠和正常高齡大鼠血清及肝組織過氧化脂質的影響，華西藥學雜誌，17(1):21，2002
9. Zhou M., Chen Y Ouyang Q., et al.: Reduction of oxidative injury to the rabbits with established atherosclerosis by protein bound poly saccharide from coriolus vesicolor, *Am J Chin Med*, 28(2):239,2000
10. 劉洪琪，蘆薈對糖尿病併發症防治作用的實驗研究，中國中西醫結合腎病雜誌，3(10):601，2002

11. 李萍，劉洪洪，劉長山，蘆薈對早期糖尿病腎病的影響，濰坊醫學院學報，24(1):62，2002
12. Choi w Son BW., Son YS., et al.: The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera, Br J Dermatol, 3(2):127, 2001
13. 吳春玲，蘆薈的藥理與臨床應用，海峽藥學，16(1):92-94，2004
14. 何池義，吳萬春，韓真等，蘆薈的藥理作用，中國臨床藥理學與治療學，18(1):261，2003
15. 田光滿，楊玉娟，蒲麗豔等，蘆薈治療壓瘡的臨床觀察，天津護理，10(3):131，2002
16. 董雯，林靜，饒本強，新鮮蘆薈外敷治療化學性靜脈 80 例療效觀察，解放軍護理雜誌，18(1):13，2001
17. 李碧娟，蘆薈擦劑治療靜脈炎的臨床觀察，南方護理學報，10(3):55，2003
18. Choi SW., Son BW., Son YS., Park YI., Lee SK., Chung MH.:. The wound healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera., Br J Dermatol, 145(4):535-45, 2001
19. 王勇，王宗偉，黃兆勝，蘆薈多糖對腫瘤化療的增效和減毒作用的研究，中藥新藥與臨床藥理，13(2):89，2002
20. 魏虎來，姚小建，趙懷順，植物多糖增強腫瘤殺傷效應細胞的增殖活性和細胞毒活性，中草藥，33(2):140，2002
21. 崔桅，付強，李傑等，庫拉索蘆薈抑制內毒素作用的實驗研究，天津藥學，14(2):38，2002
22. 蘇雲明，張應成，張月秋，蘆薈延緩衰老作用研究，黑龍江醫藥，15(4):275，2002
23. 樊亦軍，李茂，楊婉玲等，蘆薈提取物對實驗性肝損傷的保護作用的研究及初步臨床觀察，中國中藥雜誌，14(2):42，1989
24. 高鈞，畢開順，王璽，隋紅，李康，高效液相色譜法測定蘆薈中蘆薈的含量，藥物分析雜誌，21(6):387-389，2001

25. Nobuyuki., Masami Asai., Noriko Hine., Akira Yagi.,:High performance liquid chromatographic determination of phenolic compounds in Aloe species, *Journal of Chromatography A*, 746:225-231,1996
26. M. Zaffaroni., C. Mucignat., T. Pecere., G. Zagotto., R. Frapollim. D'Incalci., M. Zucchetti.,:High-performance liquid chromatographic assay for the determination of Aloe Emodin in mouse plasma, *Journal of Chromatography B*, 796:113-119,2003
27. Cao H., Liu Y.,: Determination of aloin in aloes by HPLC, *Zhongguo Zhong Yao za Zhi.*, 28(4):349-51, 2003
28. Mingyu Ding., Shuaiwu Ma., and Delin Liu.,: Simultaneous Determination of hydroxyanthraquinones in Rhubarb and Experimental Animal Bodies by High-Performance Liquid Chromatography, *The Japan Society for Analytical Chemistry*, , VOL. 19:1163-1165, August 2003
29. Chen JD., Li W., Li SY.,: Quantitative determination of barbaloin in aloe capsule by high performance liquid chromatography, *Se Pu*, 20(4):367-8, 2002
30. Yamamoto M., Ishikawa M., Masui T., Nakazawa H., Kabasawa Y.,: Liquid chromatographic determination of barbaloin (aloin) in foods, *J Assoc Off Anal Chem* , 68(3):493-4,1985
31. Angelika Koch.,: Metabolism of aloin the influence of nutrition, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 14:1335-1338,1996
32. Hidehiko Beppu., Kaoru Kawai., Kan Shimpo., Takeshi Chihara., Ikuko Tamai., Chikako Ida., Mayumi Ueda., Hiroshi Kuzuya.,: Studies on the components of *Aloe arborescens* from Japan-monthly variation and differences due to part and position of the leaf, *Biochemical Systematics and Ecology* 32:783-795, 2004

33. CAO Hong., Liu Yun.,: determination of Aloin in Aloes by HPLC, China Journal of Chinese Materia Medica Vol.28, N0.4:349-351, 2003
34. HOU Dong-yan., HU I Rui-hua., WU Shi., GUO Hua., LIU Xiao-yuan., CHEN Bao-yan.,: Determination of aloin by HPLC and the anti-oxidation effect of flowers of aloes, Journal of Zhejiang University (Science Edition), 31(4):438-441,2004
35. Zhang Yongwen., Chen Yuwu., Li kemming.,: Determination of Aloin in Barbados Aloe (*Aloe barbadensis*) and Robust Aloe (*Aloeferox*) by RP-HPLC, Chinese Traditional and herba Drugs, 30(8):577-578, 1999
36. Wang Hongxing., Li Faqi., Wang Taixia., Li Junying., Yang Xiangfu., Li Jingyuan.,: Determination of Aloin Content in Callus of *Aloe vera* var. *chinensis*, Chinese Traditional and herba Drugs, 27(9):627-628, 2004
37. FANG Zi-Ji., XU Zi-Ming., XU Xia.,: Determination of Aloin and Aloe- emodin in Aloe by HPLC, Chin Hosp Pharm J, Vol 22, No.9, 2002 Sep
38. Hiroshi Kuzuya., Ikuko Tamai. Hidehiko Beppu., Kan Shimpo., Takeshi Chihara.,: Determination of aloenin, barbaloin and isobarbaloin in Aloe species by micellar electrokinetic chromatography, Journal of Chromatography B, 75:291-97,2001
39. 徐叔雲，藥理實驗方法學，人民衛生出版社，201-209,1991
40. 杜海燕，庚梅，孫家躍，蘆薈素分析方法的研究現狀，生命科學儀器，第6期:32-36，2003
41. Antherton., Peter MBChB., Dobst., et al.: Aloe vera: magic or medicine, Nurs Stand, 12(41):49 ,1998
42. Shindo T., Ushiyama H., Kan K., Uehara S., Yasuda K., Takano I., Saito K.,: Structural analyses of barbaloin-related compounds in aloe drinks, Shokuhin Eiseigaku Zasshi, 43(3):115-21,2002
43. Shindo T., Ushiyama H., Kan K., Uehara S., Yasuda K., Takano I.,



- Saito K.,: Contents of barbaloin-related compounds in aloe drinks and their change during storage, *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 43(3):122-6 2002
44. 詹文強, 胡君茹, 薑華, 蘆薈外用研究概況, *甘肅中醫*, 18(1):45-47, 2005
45. 方仲根, 蘆薈的活性成分與療效作用, *熱帶農業科學*, 59-62, 1999
46. Ishii Y., Tanizawa H., Takino Y.,: Studies of aloe V Mechanism of cathartic effect (4), *Biol Pharm Bull*, 17(5):651-3,1994
47. Ishii Y., Takino Y., Toyo'oka T., Tanizawa H.,: Studies of aloe VI Cathartic effect of isobarbaloin, *Biol Pharm Bull*, 21(11):1226-7,1998
48. Akao T., Che QM., Kobashi K., Hattori M., Namba T.,: A purgative action of barbaloin is induced by *Eubacterium* sp. Strain BAR, a human intestinal anaerobe, capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone, *Biol Pharm Bull*, 19(1):136-8,1996
49. Ishii Y., Tanizawa H., Takino Y.,: Studies of aloe IV Mechanism of cathartic effect (3), *Biol Pharm Bull*, 17(4):495-7,1994
50. Ishii Y., Tanizawa H., Takino Y.,: Rat selection test with respect to laxative activity induced by barbaloin, *Biol Pharm Bull*, 16(10):1040, 1993
51. Che QM., Akao T., Hattori M., Kobashi K., Namba T.,: Isolation of a human intestinal bacterium capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone, *Planta Med*, 57(1):15-9,1991
52. Hattori M., Akao T., Kobashi K., Namba T.,: Cleavages of the O- and C-glucosyl bonds of anthrone and 10,10'-bianthrone derivatives by human intestinal bacteria, *Pharmacology*, 47 Suppl, 1:125-33, 1993
53. Che QM., Akao T., Hattori M., Tsuda Y., Namba T., Kobashi K.,: Barbaloin stimulates growth of *Eubacterium* sp. Strain BAR, a barbaloin metabolizing bacterium from human feces, *Chem Pharm*

- Bull(Tokyo), 39(3):757-60, 1991
54. Lang W.,: Pharmacokinetic-metabolic studies with <sup>14</sup>C-aloe emodin after oral administration to male and female rats, Pharmacology, 47 Suppl 1:110-9, 1993
  55. Chung JH., Cheong JC., Lee JY., Roh HK., Cha YN.,: Acceleration of the alcohol oxidation rate in rats with aloin, a quinine derivative of Aloe, Biochem Pharmacol, Nov 8;52(9):1461-8, 1996
  56. The Merck Index 13 th, p55, 2001
  57. 王春革，崔桅，蘆薈的基礎研究概況，天津藥學，14(5):3，2002
  58. Cohen SM., Rousseau ME.,: Robinson EH. Therapeutic use of selected Herbs, Holistic Nurs Pract, 14(3):59,2000
  59. Erns E.,: Harmless herbs. a review of the recent literature[J] ton, Jae-Ho Jeon, Changwon Kang, Yong Hae Kim, New synth. Am JMed, 104(2):170, 1998
  60. Jones K., Hughes J., Hong M., et al.: Modulation of melanogenesis by aloesin : a competitive inhibitor of tyrosinase, Pigment Cell Res, 15(5):335, 2002
  61. 鍾正賢，周桂芬，蘆薈多糖對實驗性胃潰瘍作用的初步觀察，中草藥，26(2):83，1995
  62. 于洪偉，董震，楊占泉，蘆薈治療大鼠實驗性變應性鼻炎的分子生物學研究，臨床耳鼻咽喉科雜誌，16(5):229，2002
  63. 王寧生，中藥毒性與臨床前評價,科學出版社，2004
  64. Awang Dennis VC., Fugh-Berman Adriane,: Herbal interactions with cardiovascular drugs, J Cardiovascular Nurs, 16(4):64, 2002
  65. 張業彬，吳白燕，實驗動物在生物醫學研究中的應用及選擇，北京科學出版社，1997
  66. 孫敬方，動物實驗方法學,人民衛生出版社，2002年3月2刷
  67. 陳奇，中藥藥理研究方法學，人民衛生出版社，1993
  68. Wasserman L., Avigad S., Beery E.,: The effect of aloe emodin on the

proliferation of a new Merkel carcinoma cell line[J]. Am J Dermatopathol, 24(1):17, 2002

69. 孫豔，李雪駝，殷素蘭,腸道內微生態環境對中草藥體內代謝的影響，中草藥，32(4):375-377, 2001
70. 崔桅，葛一珊，高笑舸，蘆薈含藥血清對內毒素的體外抑制作用，中草藥，35(10):1163-1165，2004

