

編號：CCMP95 -RD-010

# 建立以健康人體比較方劑濃縮製劑與傳統水煎劑中指標成分生體相等性之研究模式

侯鈺琪

中國醫藥大學中醫學系

## 摘要

目前臺灣中醫臨床上使用之中藥劑型主要為傳統水煎劑及濃縮製劑。其中濃縮製劑為全民健保給付的劑型，因此中藥濃縮製劑之應用佔健保費支出比率相當可觀。然而自從中醫界使用濃縮製劑以來，鮮見有評估濃縮製劑與傳統水煎劑在療效上相等性之研究。本研究室自 88 年度起迄今已於陸續進行了一系列與中藥成分吸收代謝相關的基礎研究；另外從九十三年度起，在中醫藥委員會之支持下，以「三黃瀉心湯」為模式方劑，亦進行了其指標成分於鼠體之血藥動力學與人體之尿藥動力學等研究，今年度則在前年度的研究基礎下，繼續進行三黃瀉心湯濃縮製劑與水煎劑兩種劑型間人體藥物動力學的比較研究。

本年度計畫中所使用的三黃瀉心湯製劑，係以同一批原生藥，委託 GMP 中藥廠製備濃縮製劑與水煎劑，並以七名志願受試者於醫學中心級醫院之臨床試驗病房完成本次人體試驗。試驗中分別口服兩種劑型後，採集志願者的血液與尿液檢體，以進行相關分析。本研究以 HPLC-UV 定量三黃瀉心湯水煎劑及濃縮散劑中黃連鹼、棕櫚鹼、小檗鹼、黃芩苷、黃芩苷元、漢黃芩素、大黃素、蘆薈大黃素、大黃酸、大黃酚等十種指標成分之含量；另以 HPLC-UV 定量分析口服藥物後血液與尿液檢體中的指標成分與其代謝物之含量。並藉以比較水煎劑與濃縮散劑之生體可用率及生體相等性。

分析志願者口服水煎劑及濃縮散劑之尿液檢體後發現，尿中並未檢出 coptisine、palmatine、berberine，顯示此三成分原型之生可用率為零，baicalein、wogonin、emodin、aloe-emodin、rhein、chrysophanol 均以結合態代謝物 (sulfates/glucuronides) 存在於尿中、僅 baicalein、rhein、chrysophanol 尚有微量原型分子存在，顯示多酚成分主要以 sulfates/glucuronides 從尿液排除。健康受試者口服三黃瀉心湯水煎劑或濃縮散劑後，除 rhein 之外，水煎劑各成分之總排除量與濃縮劑型並無顯著差異，但兩劑型間未達生體相等性。各時段之排除率 (% of dose/h) 顯示各成分皆有腸肝循環現象。各成分排除半衰期( $t_{1/2}$ )介於 3.9~15.0 h，各成分間變異性頗大，個體間之差異亦大。在血藥動力學部分，所有志願者的血液檢體在 HPLC-UV 的檢測靈敏度下，均未能檢出上述指標成分之原型與代謝產物，顯示口服兩種劑型後人體血中之藥物濃度極低。

關鍵詞：中藥方劑、口服生可用率、水煎劑、濃縮製劑、三黃瀉心湯

編號：CCMP95 -RD-010

# **Bioequivalence of Bioactive Markers Between Concentrated Herbal Formula And Traditional Herbal Decoction in Humans**

**Hou Yu-Chi**  
**China Medical University**

## **ABSTRACT**

There are two dosage forms usually used in clinical Chinese medicine, i.e. concentrated herbal formula and traditional herbal decoctions. Only the concentrated herbal formula is covered by health insurance. However, it seems that there were no studies to evaluate the bioequivalence between herbal concentrate and traditional decoction. In order to provide the data base for clinical application, this study attempted to assess the bioequivalence between herbal concentrate and traditional decoction.

San Huang Shel Shin Tang is a commonly used formula in Chinese medicine. The contents of aloe-emodin, emodin, chrysophanol, rhein, baicalein, baicalin, wogonin, coptisine, palmatine, and berberine in San Huang Shel Shin Tang (SHSST) were quantitated by HPLC method. By comparing urinary recoveries and blood pharmacokinetics in humans, we attempted to evaluate the bioavailability and bioequivalence between traditional decoction and commercial extract of SHSST .

The results showed that coptisine, palmatine, berberine were not detected in urine, indicating null bioavailability of the parent forms of these three alkaloids. Baicalein, wogonin, emodin, aloe-emodin, rhein, chrysophanol were found predominantly as sulfates/glucuronides in the urine, only baicalein, rhein and chrysophanol existed in part as free form. After ingesting SHSST decoction or commercial extract, the polyphenols

of SHSST in these two dosage forms were largely not bioequivalent. All constituents demonstrated enterohepatic circulation. The excretion half-lives of all constituents ranged from 3.9 to 15.0 h and the variability among individuals was large.

The results of blood assay showed that all constituents and their sulfates/glucuronides were not detected in blood using HPLC-UV method, indicating that extremely low concentrations of these biomarkers in circulation after ingesting SHSST decoction or commercial extract.

Keywords : San-Huang-Shel-Shin Tang ; pharmacokinetics ;  
bioavailabilities ; bioequivalent

## 壹、前言

近代醫學雖隨科技之進步而蓬勃發展，但對各種慢性疾病與癌症的防治，卻仍有許多力有未逮之處，在回歸自然的風潮之下，中醫藥成為現今治療預防此些疾病的希望與焦點，從中草藥尋找治療慢性疾病與癌症用藥，是目前藥物開發的焦點。人類使用中藥自有其悠久之歷史，但欲將中醫藥推向國際舞台，實需我輩提出能以世界共通的科學語言溝通的實證依據，因此如何在傳統中醫藥的使用中，引進現代的研究方法，進一步闡示中藥方劑的作用機理，是一個值得努力的方向。

在台灣目前的全民健保醫療環境中，就醫極為方便，中醫門診量日增，中藥的使用量日增，但由於健保僅給付濃縮製劑，臨床上使用之藥物劑型主要以濃縮製劑為主。而傳統的水煎劑，健保雖未給付，仍有一定的使用空間與擁護者。回顧濃縮製劑與水煎劑在台灣的使用經驗，文獻中幾乎未見有評估此二劑型在療效或吸收相等性之研究。臨床中醫師在使用濃縮製劑時，似無一定的準則與客觀依據。通常只是依據藥廠之建議劑量用藥，因此濃縮製劑是否與傳統水煎劑具相等療效，是一個值得關注的課題。

在本研究室先前累積的單味中藥代謝動力學研究之基礎上<sup>(1-12)</sup>，從 93 年度迄今，本研究室持續以「三黃瀉心湯」為模型方劑，從動物到人體進行一系列針對其中 aloe-emodin、emodin、chrysophanol、rhein、baicalein、baicalin、wogonin、coptisine、palmatine、berberine 等指標成分的動物血藥動力學與人體尿藥動力學研究，此些研究的結果顯示，投藥後大白鼠的血清中並未檢測出此方中所含之生物鹼成分，顯示其無法為大鼠吸收。而方劑中所含之多酚成分除 rhein 尚有原型存在外，其他多以 sulfates 及 glucuronides 存在於其循環<sup>(13)</sup>。目前正在分析中的人體尿藥動力學數據結果亦顯示，此些生物鹼成分亦不存在於尿液中<sup>(14)</sup>。

在審查委員希望建立中藥製劑於動物與人體、血藥與尿藥動力學相關資訊的建議之下，本研究擬在前兩年所奠的基礎上，繼續以三黃瀉心湯為標的藥物，進行人體血藥動力學研究，並進一步規劃以血藥參數為指標的生體相等性研究。

三黃瀉心湯出於金匱要略，包含大黃(2)、黃連(1)及黃芩(1)，以水三升，煮取一升，頓服之<sup>(15)</sup>。三黃瀉心湯苦寒瀉火，為治療熱盛

吐衄証要方，其以黃連瀉心清胃、燥濕解毒，黃芩瀉肺燥濕解毒，大黃瀉火通腑瀉毒，引火下行，故全方能清瀉三焦火、解毒、燥濕。為一常用之重要方劑。

近代藥理學研究顯示，三黃瀉心湯具抑制葡萄球菌、痢疾桿菌、大腸桿菌等抗病原微生物之作用<sup>(16)</sup>，可用於急性肺炎、急性化膿性扁桃腺炎及眼部炎症等疾病<sup>(17-20)</sup>，另外尚有治療缺血性腦血管疾病<sup>(21)</sup>，鎮靜、降壓、降血脂<sup>(22)</sup>、抑制大鼠胃潰瘍形成<sup>(23-24)</sup>，保護胃黏膜<sup>(25)</sup>、抑制胃酸分泌<sup>(22)</sup>、抗發炎<sup>(26)</sup>等作用。另外，組成此方之大黃及其成分在現代藥理研究中亦顯示其具抗菌、抗腫瘤、抗病毒、抗發炎等活性<sup>(27-32)</sup>。黃芩及其成分則具抗腫瘤、抗菌、抗病毒、抗真菌、抗發炎、抗氧化<sup>(33-35)</sup>等活性。黃連及其成分具抗菌、抗腫瘤、抗發炎等活性<sup>(36-39)</sup>。若從化學與現代藥理學的角度觀之，三黃瀉心湯之組成藥物，均為富含多酚類成分之中藥，此些中藥多具抗腫瘤、抗病毒、抗發炎、抗氧化等活性<sup>(40-58)</sup>，在開發三黃瀉心湯之際，提供此些多酚指標成分（aloe-emodin、emodin、chrysophanol、rhein、baicalein、baicalin、wogonin等）之體內動態資訊，將是闡釋三黃瀉心湯藥理活性機制一個重要的實證依據。

本計畫擬依行政院衛生署所公告之「研究用人體檢體採集與使用注意事項」<sup>(59)</sup>等原則規範下，以健康志願者進行三黃瀉心湯傳統水煎劑中 aloe-emodin、emodin、chrysophanol、rhein、baicalein、baicalin、wogonin、coptisine、palmatine、berberine 等指標成分的血藥動力學研究，並以此研究結果設計生體相等性試驗之流程與模式，如參與志願者數量、血液採樣時間點、採樣量與相關執行流程之方法等，並建立數據分析模式，完成數據之統計整理，並探討兩種劑型間活性指標成分血藥動力學之差異。

綜上所述，本系列的研究將建立中藥水煎劑與濃縮方劑中指標成分生體可用率(Bioavailability, BA)及生體相等性(Bioequivalence, BE)之參考研究模式，供作臨床療效評估、給藥設計與相關藥效研究之參考。同時將提出大鼠血藥動力學、人體血藥動力學及尿藥動力學異同比較，以提供日後其他藥物與方劑進行 BA 或 BE 實驗時，採行模式之參考。最後也希望能藉由了解不同劑型間活性指標成分於體內吸收代謝之異同，建立中藥方劑以人體尿藥或血藥動力學為實證依據之製劑品質評價模式，加速中醫藥與國際接軌的腳步。

## 貳、材料與方法

### 一、藥物之來源、製備與定量

#### (一) 藥材水煎劑及濃縮製劑之來源與製備

委託國內 GMP 科學中藥製造廠採購大黃、黃芩、黃連原藥材，經生藥組織學鑑定後，依金匱要略組成比例(2:1:1)，配製三黃瀉心湯 24 公斤，以其廠規之方式製備為萃取液，將所製備之萃取液 1/2 留用為水煎劑封存，另 1/2 則依其廠規製備為濃縮散劑。並分別將水煎劑與濃縮散劑儲存於-80°C 冷凍櫃與恆溫乾燥櫃中單獨保存，以供後續相關定量試驗與人體試驗進行之用。濃縮散劑定量分析之檢品製備將以 70 % 甲醇於超音波震盪萃取分析二次，後將萃取液合併定容備用。

#### (二) 生可用率試驗檢品之指標成分定量

##### 1. 三黃瀉心湯水煎劑中指標成分及其多酚配醣體(glucosides)之定量

取三黃瀉心湯水煎劑檢品 300  $\mu$ L，加甲醇 700  $\mu$ L 振盪混合，經 9860 g 高速離心 15 分鐘，取上清液 200  $\mu$ L，再以甲醇 700  $\mu$ L 稀釋，取 100  $\mu$ L 稀釋液，用氮氣吹乾，定量游離態指標成分及配醣體分別加入 pH 5.0 之緩衝溶液及  $\beta$ -glucosidase 溶液(溶於 pH 5.0 之緩衝溶液，50 units/mL)，以振盪器充分混合均勻後，置於 37°C 之恆溫水槽反應 3 小時；反應後加入內標準溶液(2-methylanthraquinone, 10.0  $\mu$ g/mL in methanol) 300  $\mu$ L、甲醇溶液 300  $\mu$ L，混合均勻後，高速離心 (9860 g) 5 分鐘，取上清液 50  $\mu$ L 注入 HPLC 分析。

##### 2. 三黃瀉心湯濃縮製劑中指標成分及其多酚配醣體(glucosides)之定量

取三黃瀉心湯濃縮製劑之萃取檢品 200  $\mu$ L，用氮氣吹乾，定量游離態指標成分及配醣體分別加入 pH 5.0 之緩衝溶液及  $\beta$ -glucosidase 溶液(溶於 pH 5.0 之緩衝溶液，50 units/mL)，以振盪器充分混合均勻後，置於 37°C 之恆溫水槽反應 3 小時；反應後加入內標準溶液(2-methylanthraquinone, 10  $\mu$ g/mL in methanol) 300  $\mu$ L、甲醇溶液 300  $\mu$ L，混合均勻後，高速離心 (9860 g) 5 分鐘，取上清液 50  $\mu$ L 注入 HPLC 分析。

### (三) 檢量線之繪製

精確稱取 aloe-emodin、emodin、chrysophanol、rhein、baicalin、baicalein、wogonin、Berberine、coptisine 與 palmatine 等標準品，以甲醇溶解並稀釋定容，製備標準溶液，再各取標準溶液，分別加入甲醇(含內標準)，於渦旋振盪器上混合均勻後，供 HPLC 分析。將所得之標準品與內標準之波峰面積比值，進行直線迴歸，可得檢量線方程式。

### (四) HPLC 分析條件 (Fig. 1)

層析管柱採用 COSMOSIL 5C18-AR II、5  $\mu\text{m}$ 、4.6  $\times$  250 mm。移動相由 0.1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液和氬甲烷組合而成，0.1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液比例隨時間改變。流速為 1.0 mL/min，檢測波長為 250 nm。內標準為 2-methylantraquinone (50.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

## 二、水煎劑與濃縮製劑口服相對生可率試驗

### (一) 受試者標準及數目

本研究經中國醫藥大學附設醫院人體試驗申請審核通過(人委會案號: DMR94-IRB-131、DMR94-IRB-131-1)後，徵求男性自願受試者 7 名(年齡 20 至 30 歲，身高 160 至 178 公分，體重 53 至 77 公斤)與女性自願受試者 7 名(年齡 20 至 30 歲，身高 155 至 170 公分，體重 50 至 60 公斤)，自願受試者須無吸煙及酗酒之習慣，並經血液生化檢查及尿液常規檢查正常者，填寫知後同意書(附錄一)後始納入為受試者。本試驗之進行均遵循相關規範進行。

本研究隨機將受試者分成煎劑組及散劑組兩組，分別先後口服傳統煎煮法所製備之三黃瀉心湯水煎劑 120 mL (120 mL / 12 g 生藥為一次口服劑量)及 GMP 藥廠製造之三黃瀉心湯濃縮散劑(相當於 12 g 生藥，同時併服 120 mL 之白開水)；本試驗為隨機之雙向交叉試驗(Randomized two way crossover design)，有一半的受試者會先服用三黃瀉心湯水煎劑，而另外一半的受試者則服用三黃瀉心湯濃縮散劑，藉以減低個體間所造成之差異。

### (二) 試驗設計及試驗期限

符合收案標準之自願受試者共 7 名(男性 5 名、女性 2 名)，將其隨機分成兩組，受試者於實驗前一天晚上十點開始



禁食。實驗當天服藥前一小時食用 2~3 片白土司麵包，早餐後至服藥前先採空白尿液 20 mL。兩組之給藥方式以隨機之雙向交叉試驗 (Randomized two way crossover design) 設計進行，一組早上八時服三黃瀉心湯水煎劑 120 mL (原生藥 12 g)，併服 120 mL 溫水，另一組則服三黃瀉心湯濃縮製劑 3.3 g (原生藥 12 g)，併服 240 mL 溫水。

第一週期實驗進行兩天，俟藥物於體內排空後，兩組交叉重複上述實驗步驟，進行第二週期實驗為期兩天之試驗。兩週期間隔兩週。受試者在參加試驗前二週禁服任何藥品，在服藥前必須禁食十小時以上，服藥後須再繼續禁食四小時。全程實驗於中國醫藥大學附設醫院臨床試驗中心所設之臨床試驗病房完成，所有受試者之飲食由醫院營養部提供，兩次實驗之食物內容相同。

### (三)試驗進行步驟

因兩周期試驗之實驗步驟除口服藥物之劑型不同外，其餘皆相同，以下所列為其中一期之詳細步驟：

- (1) 每次試驗進行前晚十點以後，受試者必須開始禁食。
- (2) 試驗進行當天，受試者必須在早上 7:00 前到達臨床試驗場所報到並辦理住院手續。
- (3) 實驗當天服藥前一小時食用 2~3 片白土司麵包，早餐後至服藥前先採空白尿液 20 mL 與空白血液 10 mL。
- (4) 約於實驗當天早晨 8:00 起，依隨機分組之組別與個別配當之時間，分別口服水煎劑 120 mL 或濃縮製劑 3.3 g (3.3 g/120 mL 白開水)。服藥後 4 小時後方可進食。
- (5) 服藥後於 0-2、2-4、4-6、6-8、8-10、10-12、12-24 及 24-36 小時，共收集八個時段之尿液檢品，每段尿液均分別測量並記錄其體積後，各採樣 20 mL 之尿液，並分裝於五個檢品管中；血液檢體則於服藥後採集 10、30、60、90、120、180、240、360、480、600、720、1440 與 2160 分鐘共 13 個時間點之血液檢品，每個時間點採集 10 mL 之血液，並分裝於微量離心管中。血液與尿液檢體均貯存於-30°C 之冷凍櫃中，俟後分析。

- (6) 受試者在服藥後及抽血結束前，必須配合所有的飲食控制。
  - (7) 實驗進行期間受試者必須停留在試驗場所，並避免做劇烈運動。
  - (8) 自試驗前兩天起至抽血結束期間，受試者不能抽煙、不能喝酒、不飲用任何含咖啡因或酒精之類的飲料，且不服用其他藥物（包括各種成藥或中藥）。
  - (9) 於試驗結束後，受試者會再接受與試驗開始前相同之體檢。
  - (10) 兩周期的試驗，自願受試者共採集約 360 mL 的尿液(每次 180 mL)與 280 mL 的血液(每次 140 mL)。
- 三、口服三黃瀉心湯後尿中指標成分及其代謝物之分析

(一) 人尿中活性指標成分及其結合態代謝物之定量

1. 指標成分自由態之定量

取 500  $\mu\text{L}$  尿液檢品，依序加入 150  $\mu\text{L}$  pH 5.0 buffer, 50  $\mu\text{L}$  維生素 C 溶液 (150 mg/mL) 及 50  $\mu\text{L}$  0.1 N HCl，充分混合，以 750  $\mu\text{L}$  乙酸乙酯萃取 (含 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  amyl paraben 為內標準)，於振盪器振盪 30 秒後，經 9860 g 高速離心 5 分鐘，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，以 50  $\mu\text{L}$  甲醇溶解，取 20  $\mu\text{L}$  供 HPLC 分析。檢品中指標成分與內標準之波峰面積比值，代入檢量線方程式，求得濃度。

2. 指標成分硫酸/葡萄糖醛酸 (sulfates/glucuronides) 結合態代謝物之定量

取 500  $\mu\text{L}$  尿液檢品，加入 150  $\mu\text{L}$  sulfatase/ $\beta$ -glucuronidase 溶液 (1000 /20000 units/mL，溶於 pH 5.0 之 acetate buffer) ，50  $\mu\text{L}$  維生素 C 溶液 (150 mg/mL)，充分混合，置於 37 $^{\circ}\text{C}$  之恆溫水槽反應 4 小時。反應後，加入 50  $\mu\text{L}$  0.1 N HCl，並以 750  $\mu\text{L}$  乙酸乙酯萃取 (含 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  amyl paraben 為內標準)，用振盪器振盪 30 秒後，經 9860 g 高速離心 15 分鐘，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，以 50  $\mu\text{L}$  甲醇溶解，取 20  $\mu\text{L}$  供 HPLC 分析。檢品中指標成分與內標準之波峰面積比值，代入檢量線方程式，求得濃度。

將水解後之總濃度扣除自由態濃度即為指標成分

sulfates/ glucuronides 之含量。

## (二) 尿液檢體 HPLC 分析條件

層析管柱採用 Apollo C18 5 $\mu$  250 mm  $\times$  4.6 mm。移動相由 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液和氫甲烷組合而成，0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液比例隨時間改變，第 0 分鐘為 70%、第 10 分鐘為 30%、第 15 分鐘為 20%、第 25 分鐘為 20%、第 30 分鐘為 70%、第 45 分鐘為 70%。流速為 0.8 mL/min，檢測波長為 250 nm。

將各指標成分以甲醇稀釋成系列濃度，分別加入九倍體積空白尿液，配製系列濃度之尿液標準溶液：baicalein (12.0、6.0、3.0、1.5、0.75、0.38  $\mu$ g/mL)、aloe-emodin (12.0、6.0、3.0、1.5、0.75、0.38、0.19、0.9  $\mu$ g/mL)、wogonin (8.0、4.0、2.0、1.0、0.5、0.25、0.13、0.6  $\mu$ g/mL)、rhein (20、10、5.0、2.5、1.3、0.6、0.3  $\mu$ g/mL)、emodin (25.0、12.5、6.3、3.1、1.6、0.8、0.4  $\mu$ g/mL)、chrysophanol (5.0、2.5、1.3、0.6、0.3、0.16、0.8  $\mu$ g/mL)，取 500  $\mu$ L 尿液標準溶液，依序加入 150  $\mu$ L pH 5.0 buffer、50  $\mu$ L 維生素 C 溶液(150 mg/mL)，充分混合，以 750  $\mu$ L 乙酸乙酯萃取 (含 0.2  $\mu$ g/mL amyl paraben 為內標準)，用振盪器振盪 30 秒後，經 9860 g 高速離心 5 分鐘，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，以 50  $\mu$ L 甲醇溶解，取 20  $\mu$ L 供 HPLC 分析。所得各指標成分與內標準之波峰面積比值與各已知濃度進行直線迴歸，求得檢量線之方程式。

## (三) 數據處理及統計分析

所收集時段之尿液經定量分析後，各段尿藥濃度乘以各段尿液體積，計算各時段各成分之排出量、總排出量與總排出率。依 Sigma-minus method，以體內藥物殘餘量之自然對數值 (Y) 與時間 (X) 作線性迴歸，得斜率(k)為排除速率常數，再代入  $t_{1/2} = 0.693/k$ ，即得排除半衰期 ( $t_{1/2}$ )。並以總排出量比較水煎劑與濃縮散劑間各成分之相對生體可用率。

## 四、建立口服三黃瀉心湯後血中指標成分及其代謝物之分析方法

### (壹) 血漿檢品中指標成分及其代謝物最適分析條件之建立

### 一、血漿中自由態指標成分之定量

取 500.0  $\mu\text{L}$  血漿檢品，加入維生素 C 溶液，50 $\mu\text{L}$  0.1 N HCl，並加入含內標之乙酸乙酯溶媒萃取，用振盪器振盪後，經高速離心，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，後以 50.0  $\mu\text{L}$  甲醇溶解，供 HPLC 分析之用。

### 二、硫酸/葡萄糖醛酸結合態代謝物 (sulfates/ glucuronides) 之定量

取 500.0  $\mu\text{L}$  血漿檢品，150  $\mu\text{L}$  sulfatase/ $\beta$ -glucuronidase 溶液 (1000 /20000 units/mL，溶於 pH 5.0 之 acetate buffer)，維生素 C 溶液 50  $\mu\text{L}$  (150 mg/mL)，再經預試驗決定酵素水解最佳反應時間，反應後加入 50  $\mu\text{L}$  0.1 N HCl、並以含內標之乙酸乙酯萃取，用振盪器振盪後，經高速離心，取乙酸乙酯層，氮氣吹乾後以 50.0  $\mu\text{L}$  甲醇溶解，供 HPLC 分析之用。

將水解後之各濃度扣除自由態部分即為指標成分 sulfates/ glucuronides 之含量。

## (貳) 血漿檢品高效液相層析分析條件之開發

### 一、人體血漿 LC-UV 之分析條件：

層析管柱：C18 250 mm x 4.6 mm

移動相：0.1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液和氬甲烷，以梯度沖提方式進行。

流速：0.8 mL/min

檢測波長：250 nm。

### 二、檢量線繪製

將各指標成分 (aloe-emodin、emodin、chrysophanol、rhein、baicalein、baicalin、wogonin、coptisine、palmatine、berberine)，以甲醇稀釋成一系列濃度，並取指標成分之甲醇溶液，加九倍體積空白血漿，製備血漿標準溶液。並據以製備檢量線方程式。

## (參) 數據處理及統計分析

分別以 WINNONLIN (version 3.0; PharsightCorp., U.S.A.

) 計算並比較人體血藥與尿藥中各指標成分之  $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  與  $\text{MRT}_{0-t}$  等相關動力學參數，其後以 paired Student's t-test 對生體可用率參數進行組間差異之比較，其  $\alpha$  值定為 0.05

，以了解兩劑型間之差異。

## 參、結果與討論

本實驗利用高效液相層析法(HPLC)定量 GMP 中藥製造廠以同一批原生藥與廠規所製備之水煎劑及濃縮散劑，使用相同來源之藥材製備上述兩種製劑，以基於生藥等量計算生體相等性。三黃瀉心湯濃縮製劑與水煎劑中活性指標成分，包含 coptisine、palmatine、berberine、baicalin、baicalein、wogonin、emodin、aloe-emodin、rhein、chrysophanol，由於成分間極性差異大，因此移動相採取梯度沖提方式進行分析，檢品於 100 分鐘內完成分析，層析圖如 Fig. 1。本研究所使用之三黃瀉心湯中各指標成分定量結果如 Table 1，濃縮散劑所含 baicalein 約為水煎劑之 1.5 倍，但水煎劑之 wogonin、rhein、chrysophanol 分別為濃縮散劑之 3.6、3.1 及 1.8 倍，其餘成分則相差不大。

為探討三黃瀉心湯濃縮製劑與水煎劑於人體之生體可用率，每位受試者分別口服相當於 12 g 原生藥之三黃瀉心湯水煎劑 (120 mL) 或濃縮散劑 (3.3 g，相當於 12 g 原生藥)，並分段收集服藥後 36 小時之尿液，以比較兩種劑型中各種指標成分於人體吸收的差異。以 HPLC-UV 定量人體口服三黃瀉心湯後之尿中指標成分原型與結合態代謝物。由於成分間極性差異頗大，因此移動相採取梯度沖提方式進行分析，每一檢品可於 45 分鐘內完成分析，尿液檢品酶解前、後層析圖如 Fig. 2 所示。各成分於尿中可定量之濃度範圍及其檢量線如 Table 2 所示，均有良好之線性關係( $r > 0.999$ )，分析方法之精密度於 intra-run 與 inter-run 之確效結果如 Table 3 ~ Table 8 所示，變異係數 (C.V.) 與相對誤差均在可接受範圍內，顯示再現性和準確度良好。各成分之回收率評估，結果如 Table 9 所示，各檢品回收率介於 71.8 ~ 117.0%。綜合上述之結果，此分析方法精確可行。

實驗結果顯示尿中並未檢出 coptisine、palmatine、berberine，顯示此三個生物鹼化合物原型之生可用率極低，可能因為它們皆為帶正電的氮陽離子，導致無法滲透進入腸細胞，因而吸收不易，但亦有可能此些生物鹼化合物於體內代謝成其他形式之代謝物<sup>[65]</sup>，因而無法檢出其原型分子。

Baicalein、wogonin、emodin、aloe-emodin、rhein、chrysophanol 主要皆以結合態代謝物 (sulfates/glucuronides) 存在於尿中、僅

baicalein, rhein, chrysophanol 尚有微量原型分子存在，顯示多酚成分於體內吸收後，多以 sulfates/glucuronides 從尿液排除。此結果與本研究室先前對於黃芩、大黃等單味中藥代謝動力學的研究結果相符。

各段尿液檢品定量後，分別將濃度乘以該段尿液體積，計算各時段之排出量，並以各成分總排出量佔服用劑量之百分比，評估兩劑型相對的吸收程度。所有受試者於各時段之排藥量、總排藥量及排出率經計算後，結果如 Table 10 ~ Table 25 所示，各成分之平均累積排除量如 Fig. 4 ~ Fig. 9 所示。比較各成分從尿液回收的結果如 Table 26 顯示，aloe-emodin 與 emodin 兩劑型間無明顯差異，baicalein 於尿中之總排除率(% of dose)為水煎劑高於濃縮散劑，wogonin、rhein 與 chrysophanol 則是濃縮散劑較高，均具統計上之差異。顯示濃縮散劑中的賦型劑對於三黃瀉心湯中些成分的吸收似乎有增加的影響。

Baicalein 與 wogonin 於 36 小時間之累積排出率介於 4.8% ~ 16.5% 之間，而蒽醌類成分 aloe-emodin、rhein、chrysophanol 則為 24.3% ~ 214% 之間，明顯優於極性較高之 baicalein 與 wogonin，且 rhein 排出率高達 44.0% ~ 214.3%，此排出率明顯高於其他成分。究其原因可能為大黃成分中，除有 rhein 自由態及其 glucosides 外，另有許多 dianthrone 型式存在<sup>[61-64]</sup>，例如 sennosides A、B，它們可於體內腸道中被 glucosidase 水解，而後經還原酶催化，產生 C-C 鍵還原裂解反應還原成 rhein，另外，sennosides C、D、E、F、rheidin A (rhein-emodin dianthrone)、rheidin B (rhein-chrysophanol dianthrone)、rheidin C (rhein-phycion dianthrone)、sennidin C (rhein-aloe-emodin dianthrone) 等 dianthrones 亦為 rhein 之前趨物，因此，若僅以 rhein 與其 O-配醣體總量為其劑量的話，勢必低估了 rhein 之總劑量，導致高估了其吸收率。此外，chrysophanol bianthrone 和 aloe-emodin bianthrone 分別是 chrysophanol 和 aloe-emodin 的前趨物。因此探討大黃中蒽醌類成分之生體可用率時，亦須考慮其雙體前趨物的存在。

經計算各成分 sulfates 與 glucuronides 之尿中總排除量，藉以比較兩種劑型之相對生體可用率，如 Table 27 所示，除 rhein 外，水煎劑各成分之總排除量與濃縮劑型並無顯著差異。參考西藥的生體可用率/生體相等性的評估準則，若口服濃縮劑型後，各參數之 90% 可信間距介於水煎劑組參數之 80~120% 者，或以對數值計算各參數之 90% 可信間距之反對數值介於 80~125% 者，視為具生體相等性。因此若依此準則，成人口服兩種劑型之三黃瀉心湯時，各成分皆未具生體相等性。

七位受試者各時段之平均排除率(% of dose/h)，如 Fig. 10~Fig. 15

所示，兩種劑型之間，尿藥的排除動態未見明顯差異，蒽醌類四成分 aloe-emodin、rhein、emodin、chrysophanol 於 0-4 小時為尿液排除的高峰，baicalein 與 wogonin 於 4-12 小時內皆穩定排除，腸肝循環之現象較為明顯。

本研究依 Sigma-minus method，以體內待排除藥物剩餘量之自然對數與時間迴歸，求得排除速率常數後，換算成排除半衰期。尿藥數據如 Table 10~Table 27 所示，各代謝產物排除半衰期之個體差異頗大，由 Table 28 所示，口服水煎劑後各成分間排除半衰期變異性甚大，如 aloe-emodin sulfates/glucuronides、chrysophanol sulfates/glucuronides 可長達 11~15 h 以上，而 rhein sulfates/ glucuronides、emodin sulfates/glucuronides 在 4~6.8 h 左右，其他成分大多介於 5 h 與 10 h 之間，因此基於各成分之排除半衰期，臨床一日兩次或三次的服藥方式可視為合理，但以一日三次的服藥方式需考慮部分代謝物蓄積的可能性。

在血藥動力學部分，我們已完成計畫中原訂所有志願者的血液檢體在 HPLC-UV 的檢測靈敏度下之分析，如 Fig. 3 所示。但在所有的血液檢體中，均未能檢出上述指標成分之原型與代謝產物，顯示口服兩種劑型後人體血中之藥物含量極低，須以更靈敏之分析儀器如 LC/MS 或 LC/MS/MS 加以分析。為珍惜得來不易的人體試驗檢體，我們將另行嘗試開發 LC/MS 之分析方法，尋求更靈敏的血液檢體分析方法，但受限於計畫執行時程與經費，相關的結果將於口頭報告中呈現。

## 四、結論與建議

1. 本研究委託國內 GMP 科學中藥製造廠以其廠規製備三黃瀉心湯水煎劑及濃縮散劑，以相同來源之藥材製備上述兩種劑型，以基於生藥等量計算生體相等性，水煎劑與濃縮劑型間，除 rhein 之外，各成分之總排除量差異不大，但兩劑型間所有成分仍未達西藥生體相等性之標準。
2. 在血藥動力學部分，所有志願者的血液檢體在 HPLC-UV 的檢測靈敏度下，均未能檢出上述指標成分之原型與代謝產物，顯示口服兩種劑型後人體血中之藥物濃度極低，須以更靈敏之儀器如 LC/MS 或 LC/MS/MS 加以分析。
3. 中藥傳統水劑與現代濃縮劑間對疾病症狀之療效相等性，實應進行更多的研究來觀察與驗證。一般濃縮製劑使用劑量多數依據濃縮倍率而訂定，卻對該製劑於體內之吸收情況不清楚，實為值得釐清之議題。本年度因研究經費與研究時程之因素，未能對人體之血液檢體以更靈敏的儀器進行分析，希望未來能有機會進行更深入的研究。
4. 為使中藥現代製劑能彰顯更明確的療效，我們應建立有關現代劑型與傳統水藥於生體內吸收異同之資訊，讓臨床醫師選擇應用時有參考之依據。
5. 為使現代製劑能具有與水煎劑相等之療效表現，透過本研究可了解不同劑型於人體內之生體歷程差異，可提供現代製劑給藥劑量衡量之參考。
6. 本研究模式可作為未來進行中藥方劑藥物動力學與生可用率研究之基礎，建立與臨床療效較具相關性之製劑品質評估模式，做為健保局藥品給付決策之參考，並期望能加速中醫藥現代化之腳步。

## 誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會（計畫編號：CCMP95-RD-010）提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此致謝。



## 伍、參考文獻

1. Ching H., Hou Y.C., Hsiu S.L., Tsai S.Y. and Chao P.D.L., Influence of honey on the gastrointestinal metabolism and disposition of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in rabbits. *Biol. Pharm. Bull.* 25, 87-91 (2002)
2. Lai M.Y., Chen C.C., Hsiu S.L. and Chao P.D.L., Analysis and comparison of baicalin, baicalein and wogonin contents in traditional decoctions and commercial extracts of *Scutellariae Radix*. *J Food Drug Anal.* 9, 145-149 (2001)
3. Yang, C.Y., Hsiu, S.L., Wen, K.C., Lin, S.P., Tsai, S.Y., Hou, Y.C., Chao, P.D.L., 2005. Bioavailability and Metabolic Pharmacokinetics of Rutin and Quercetin in Rats. *Journal of Food and Drug Analysis.* 13, 244-250, 2005
4. Hou Y. C., Ching H., Chao P. D. L, Tsai S. Y., Wen K. C., Hsieh P. H., Hsiu S. L., Effects of glucose, fructose and 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde on the presystemic metabolism and absorption of glycyrrhizin in rabbits, *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 57, 247-51, 2005
5. Hou Y. C., Hsiu S. L., Ching H., Lin Ya-Tze , Tsai S. Y., Chao P. D. L., Profound difference of metabolic pharmacokinetics between pure glycyrrhizin and glycyrrhizin in licorice decoction, *Life Sciences.* 76, 1167-76, 2005
6. Ching H., Tsai S. Y., Lin S. P., Chao P. D. L., Hsiu S. L. and Hou Y. C.. Pharmacokinetic Difference Between Licorice and Honey - processed Licorice in Rabbits. *Mid Taiwan J Med,* 9, 73-79, 2004
7. Hou Yu-Chi, Chao Pei-Dawn Lee, Chang Pei-Hua, Lin Ya-Tze, Wen Kuo-Ching and Hsiu Su-Lan. Presystemic Metabolism of Anthraquinones of Rhubarb in Feces. *Mid Taiwan J Med,* 9, 87-95, 2004.
8. Hou Y.C., Tsai Y.C., Chao P. D. L., Hsiu S. L.. Nonlinear Pharmacokinetics of Morin in Rabbits. *Mid Taiwan J Med.* 8, 134-40 (2003)
9. Lai M.Y., Hsiu S.L., Hou Y.C., Yang C.Y., and Chao P.D.L.. Comparison of Metabolic Pharmacokinetics of Baicalin and Baicalein in Rats. *J.*

- Pharm. Pharmacol. 55, 199-209 (2003).
10. Hou Y.C., Chao P.D.L., Ho H.J., Wen C.C. and Hsiu S.L.. Profound difference of pharmacokinetics between morin and its isomer quercetin in rats. J. Pharm. Pharmacol. 55, 199-203 (2003).
  11. Lin Y.T., Hsiu S. L., Hou Y. C., Chen H.Y. and Chao P. D. L., Degradation of flavonoid aglycones by rabbit, rat and human fecal flora. Biol. Pharm. Bull. 26, 747-751(2003)
  12. Lai M.Y., Hsiu S.L., Chen C.C., Hou Y.C. and Chao P.D.L.. Urinary pharmacokinetics of baicalein, wogonin and their glycosides after oral administration of Scutellariae Radix in humans. Biol. Pharm. Bull. 26, 79-83 (2003)
  13. 行政院衛生署中醫藥委員會九十三年度研究計畫成果報告「Relative Bioavailability of Bioactive Constituents between Commercial Extract and Traditional Herbal Decoction of San Huang Shel Shin Tang」,2004.
  14. 行政院衛生署中醫藥委員會九十四年度研究計畫成果報告（撰寫中）
  15. 張仲景，金匱要略，中醫古籍出版社，北京，1997。
  16. 鄧文龍，中醫方劑的藥理與應用，重慶出版社，重慶，1990。
  17. 周福梅等，中醫治療急性肺炎 94 例遼寧中醫雜誌， 11：11， p.15-17，1987。
  18. 周福梅等，中醫辨証治療老年肺炎 66 例，上海中醫藥雜誌， 5， p.6-7，1995。
  19. 黨安琪等，三黃瀉心湯的臨床應用，陝西中醫， 11：7， p.317， 1990。
  20. 戴書悅等，三黃瀉心湯在眼科的臨床應用，黑龍江中醫藥， 3， p.43-8，1989。
  21. 肖相如等，三黃瀉心湯預防腦卒中，河北中醫， 9：4， p.36，1987。
  22. 蔣愛品，三黃瀉心湯的藥理研究概況，北京中醫， 5：45-46，2001。
  23. 塗晉文等，以瀉心湯為主治療上消化道出血 60 例， 廣西中醫藥， 3：18， 1985。
  24. 劉保林等，三黃瀉心湯治療上消化道出血的實驗研究，中藥藥理與臨床， 14（1）：16-18， 1998。
  25. 蔡親福等，黃連解毒湯和三黃瀉心湯對大鼠胃粘膜的保護作用，中成藥， 15（2）：1001-1528，1993。

- 26.朱世友等，三黃甘草湯治療顱內感染療效觀察，河北中西醫結合雜誌，7(10):1599-，1998。
- 27.Chen D. Qiao L. Jing B. Effect of rhubarb on oxygen radicals leakage from mitochondria of intestinal mucosa in burned rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi*. 20(11):849-52, 2000
- 28.Usui T. Ikeda Y. Tagami T. Matsuda K. Moriyama K. Yamada K. Kuzuya H. Kohno S. Shimatsu A. The phytochemical lindleyin, isolated from *Rhei rhizoma*, mediates hormonal effects through estrogen receptors. *Journal of Endocrinology*. 175(2):289-96, 2002
- 29.Wang CC. Huang YJ. Chen LG. Lee LT. Yang LL. Inducible nitric oxide synthase inhibitors of Chinese herbs III. *Rheum palmatum*. *Planta Medica*. 68(10):869-74, 2002 Oct. 12391547
- 30.Kayashima T. Katayama T. Oxalic acid is available as a natural antioxidant in some systems. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1573(1):1-3, 2002
- 31.Saller R. Buechi S. Meyrat R. Schmidhauser C. Combined herbal preparation for topical treatment of Herpes labialis. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde*. 8(6):373-82, 2001
- 32.Hsiang CY. Hsieh CL. Wu SL. Lai IL. Ho TY. Inhibitory effect of anti-pyretic and anti-inflammatory herbs on herpes simplex virus replication. *American Journal of Chinese Medicine*. 29(3-4):459-67, 2001. 11789588
- 33.Gabrielska J, Oszmianski J, Zylka R, Komorowska M. Antioxidant activity of flavones from *Scutellaria baicalensis* in lecithin liposomes. *J Biosci* 1997;52:817-823.
- 34.Ryu SH, Ahn BZ, Pack MY. The cytotoxic principle of *Scutellariae Radix* against L1210 cell. *Planta Med* 1985;5:462.
35. Ikemoto S, Sugimura K, Yoshida N, Yasumoto R, Wada S, Yamamoto K, Kishimoto T. Antitumor effects of *Scutellariae radix* and its components baicalein, baicalin, and wogonin on bladder cancer cell lines. *Urology* 2000;55:951-955.
- 36.杜德極、冉長青、石小楓：葛根對腫瘤壞死因子產生及巨噬細胞功能的影響，*中藥藥理與臨床*，1995；11：pp. 16-9。

37. Zhang R, Li Y, Wang W. Enhancement of immune function in mice fed high dose of soy daidzein. *Mut and Cancer*. 1997 ; 29 : pp. 24.
38. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch Biochem Biophys*. 1998 ; 356 : pp. 133-41.
39. Jha HC, von Recklinghausen G, Zilliken f. Inhibition of in vitro microsomal lipid peroxidation by isoflavonoids. *Biochem Pharmacol* 1985 ; 34 : pp. 1367-9.
40. Donowitz M, Wicks J, Sharp GW, *Rev. Infect. Dis.* 8 (Suppl. 2) 1986; 8:S188
41. Mitani N, Murakami K, Yamaura T, Ikeda T, Saiki I, *Cancer Lett.* 2001; 165:35
42. Zhou H, Mineshita S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294: 822
43. Ohuchi K, Kamada Y, Levine L, Tsurufuji S. Glycyrrhizin inhibits prostaglandin E2 production by activated peritoneal macrophages from rats. *Prostaglandins & Medicine*. 7:457-463, 1981.
44. 朱任之，甘草次酸鈉口服給藥的抗炎及免疫調節作用。中國藥理學通報 12：542-544，1996。
45. 葛淑芬、蘭行簡、鹽田覺，甘草甜素對小鼠頷下腺纖維肉瘤細胞的增殖抑制作用。中華口腔醫學雜誌 33：341-343，1998。
46. Kitagawa K, Nishino H, Iwashima A. Inhibition of the specific binding of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate to mouse epidermal membrane fractions by glycyrrhetic acid. *Oncology*. 43:127-130, 1986.
47. Okabe H, Shibata S, Fujiki H, Sugimura T. Glycyrrhetic acid inhibits tumor-promoting activity of teleocidin and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage mouse skin carcinogenesis. *Japanese Journal of Cancer Research*. 77:33-38, 1986.
48. Chung JG, Chang HL, Lin WC, Wang HH, Yeh CC, Hung CF, Li YC. Inhibition of N-acetyltransferase activity and DNA-2-aminofluorene adducts by glycyrrhizic acid in human colon tumour cells. *Food & Chemical Toxicology*. 38:163-172, 2000.
49. Hattori T, Ikematsu S, Koito A, Matsushita S, Maeda Y, Hada M, Fujimaki M, Takatsuki K. Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Research*. 11:255-261, 1989.

50. Ito M, Nakashima H, Baba M, Pauwels R, De Clercq E, Shigeta S, Yamamoto N. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the in vitro infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus [HIV(HTLV-III/LAV)]. *Antiviral Research*. 7:127-137, 1987.
51. Hirabayashi K, Iwata S, Matsumoto H, Mori T, Shibata S, Baba M, Ito M, Shigeta S, Nakashima H, Yamamoto N. Antiviral activities of glycyrrhizin and its modified compounds against human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in vitro. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 39:112-115, 1991.
52. Ohtsuki K, Iahida N. Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (kinase P) in vitro. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 157:597-604, 1988.
53. Ito M, Sato A, Hirabayashi K, Tanabe F, Shigeta S, Baba M, De Clercq E, Nakashima H, Yamamoto N. Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV). *Antiviral Research*. 10:289-298, 1988.
54. Pliasunova OA, Egoricheva IN, Fediuk NV, Pokrovskii AG, Baltina LA, Murinov IuI, Tolstikov GA. The anti-HIV activity of beta-glycyrrhizic acid. *Voprosy Virusologii*. 37:235-238, 1992.
55. Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 41:551-556, 1997.
56. Watanbe H, Miyaji C, Makino M, Abo T. Therapeutic effects of glycyrrhizin in mice infected with LP-BM5 murine retrovirus and mechanisms involved in the prevention of disease progression. *Biotherapy*. 9:209-220, 1996.
57. Utsunomiya T, Kobayashi M, Ito M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin improves the resistance of MAIDS mice to opportunistic infection of *Candida albicans* through the modulation of MAIDS-associated type 2 T cell responses. *Clinical Immunology*. 95:145-155, 2000.
58. Cinati J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW,

Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus *The Lancet*. 2003; 361: 2045-6.

59. 行政院衛生署, 「研究用人體檢體採集與使用注意事項」, 2002。
60. 行政院衛生署, 「藥品生體可用率及生體相等性試驗基準」, 2003。
61. 鄭虎占、董澤宏、余靖: 中藥現代研究與應用 第一卷, 北京學苑出版社, 1996。
62. Jemll J et al. *Planta Medica*, 12:107, 1964.
63. Jemll J et al. *Planta Medica*, 12:51, 1964
64. Jemll J et al. *Planta Medica*, 99:613, 1964
65. Pan JF, Yu C, Zhu DY, Zhang H, Zeng JF, Jiang SH, Ren JY. Identification of three sulfate-conjugated metabolites of berberine chloride in healthy volunteers' urine after oral administration. *Acta Pharmacol Sin*. 2002 Jan;23(1):77-82

Table 1 Comparison of various contents ( $\mu\text{mol}$ ) in the hydrolysate of decoction and commercial extract of SHSST

Constituents	Decoction	Commercial extract
	( $\mu\text{mol}/120\text{ mL}$ )	( $\mu\text{mol}/3\text{ g}$ )
Baicalein	309.6	449.2
Aloe-emodin	19.7	22.1
Wogonin	121.3	33.7
Rhein	28.6	9.2
Emodin	5.4	6.2
Chrysophanol	8.3	4.7

Table 2 The regression equations, concentration ranges and correlation coefficients of constituents of SHSST in urine.

Constituents	Regression equations	Con.c range ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	r
baicalein	$Y = 0.827X - 0.024$	0.19 ~ 12.0	0.9999
aloe-emodin	$Y = 1.451X + 0.096$	0.06 ~ 8.0	0.9998
wogonin	$Y = 0.908X + 0.043$	0.20 ~ 25.0	0.9998
rhein	$Y = 1.262X + 0.018$	0.09 ~ 12.0	0.9999
emodin	$Y = 1.151X - 0.002$	0.16 ~ 20.0	0.9997
chrysophanol	$Y = 1.621X - 0.108$	0.08 ~ 5.0	0.9999

Table 3 Intraday and interday analytical precision and accuracy of baicalein in urine

Conc ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Intraday		Interday	
	Precision Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)	Precision Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)
12.0	12.4 $\pm$ 0.2 (1.4)	3.0	12.2 $\pm$ 0.4 (2.9)	1.8
6.0	6.0 $\pm$ 0.1 (0.8)	0.5	6.0 $\pm$ 0.1 (1.4)	0.1
3.0	2.9 $\pm$ 0.1 (1.8)	-2.1	2.9 $\pm$ 0.1 (2.4)	-1.7
1.5	1.5 $\pm$ 0.1 (2.8)	-3.3	1.5 $\pm$ 0.0 (1.1)	-1.0
0.8	0.7 $\pm$ 0.1 (2.5)	-0.8	0.8 $\pm$ 0.0 (1.5)	0.4
0.4	0.4 $\pm$ 0.1 (2.4)	5.1	0.4 $\pm$ 0.0 (5.6)	10.3

Table 4 Intraday and interday analytical precision and accuracy of wogonin in urine

Conc ( $\mu\text{g/mL}$ )	Intraday		Interday		Accuracy (%)
	Precision		Precision		
	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)	
8.00	8.27 $\pm$ 0.12 (1.41)	3.3	8.00 $\pm$ 0.52 (6.53)	96.53	0.1
4.00	4.07 $\pm$ 0.07 (1.72)	1.7	3.97 $\pm$ 0.19 (4.76)		-0.8
2.00	1.95 $\pm$ 0.02 (1.03)	-2.3	1.96 $\pm$ 0.01 (0.45)		-2.1
1.00	0.94 $\pm$ 0.02 (2.47)	-6.3	0.95 $\pm$ 0.01 (1.36)		-4.6
0.50	0.46 $\pm$ 0.01 (1.14)	-8.9	0.46 $\pm$ 0.02 (3.96)		-8.4
0.25	0.22 $\pm$ 0.01 (3.75)	-12.2	0.22 $\pm$ 0.01 (2.30)		-11.4
0.13	0.13 $\pm$ 0.01 (8.65)	1.9	0.12 $\pm$ 0.01 (6.53)		-3.4
0.06	0.06 $\pm$ 0.01 (13.05)	-3.5	0.07 $\pm$ 0.00 (0.89)		4.1

Table 5 Intraday and interday analytical precision and accuracy of emodin in urine

Conc ( $\mu\text{g/mL}$ )	Intraday		Interday		Accuracy (%)
	Precision		Precision		
	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)	Accuracy (%)	
25.0	25.8 $\pm$ 0.3 (1.3)	3.3	25.1 $\pm$ 1.4 (5.5)		0.3
12.5	12.7 $\pm$ 0.1 (0.8)	1.8	12.5 $\pm$ 0.3 (2.5)		-0.2
6.3	6.2 $\pm$ 0.1 (1.1)	0.0	6.3 $\pm$ 0.2 (2.7)		0.3
3.1	3.0 $\pm$ 0.1 (2.0)	-4.1	3.0 $\pm$ 0.1 (3.1)		-5.6
1.6	1.5 $\pm$ 0.0 (0.9)	-5.7	1.5 $\pm$ 0.0 (3.0)		-4.8
0.8	0.7 $\pm$ 0.0 (1.2)	-5.3	0.8 $\pm$ 0.1 (7.4)		-1.0
0.4	0.4 $\pm$ 0.0 (1.1)	4.6	0.4 $\pm$ 0.0 (8.9)		10.5



Table 6 Intraday and interday analytical precision and accuracy of aloe-emodin in urine

Conc ( $\mu\text{g/mL}$ )	Intraday			Interday		
	Precision		Accuracy	Precision		Accuracy
	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)		(%)	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)		(%)
12.0	12.3 $\pm$ 0.1	(0.9)	2.5	11.9 $\pm$ 0.5	(4.4)	-1.2
6.0	6.1 $\pm$ 0.1	(1.1)	1.5	5.9 $\pm$ 0.3	(4.6)	-1.4
3.0	3.0 $\pm$ 0.0	(1.3)	-0.1	3.0 $\pm$ 0.1	(2.1)	-0.5
1.5	1.5 $\pm$ 0.0	(2.1)	-2.3	1.4 $\pm$ 0.0	(2.3)	-3.9
0.8	0.7 $\pm$ 0.0	(0.9)	-3.8	0.7 $\pm$ 0.0	(6.2)	-1.7
0.4	0.4 $\pm$ 0.0	(2.1)	-6.6	0.4 $\pm$ 0.0	(5.8)	-5.0
0.2	0.2 $\pm$ 0.0	(8.0)	3.5	0.2 $\pm$ 0.0	(9.1)	-5.1
0.1	0.1 $\pm$ 0.0	(3.1)	-3.0	0.1 $\pm$ 0.0	(9.5)	5.7

Table 7 Intraday and interday analytical precision and accuracy of rhein in urine

Conc ( $\mu\text{g/mL}$ )	Intraday			Interday		
	Precision		Accuracy	Precision		Accuracy
	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)		(%)	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)		(%)
20.0	20.5 $\pm$ 0.4	(2.1)	2.5	20.5 $\pm$ 0.4	(2.0)	2.3
10.0	10.2 $\pm$ 0.1	(0.8)	1.5	10.1 $\pm$ 0.1	(0.8)	1.0
5.0	5.1 $\pm$ 0.1	(1.2)	1.7	5.1 $\pm$ 0.1	(1.3)	1.8
2.5	2.6 $\pm$ 0.2	(7.2)	3.6	2.6 $\pm$ 0.2	(7.0)	3.3
1.3	1.3 $\pm$ 0.1	(7.0)	4.3	1.3 $\pm$ 0.1	(3.9)	1.7
0.6	0.6 $\pm$ 0.1	(9.0)	-3.3	0.6 $\pm$ 0.0	(7.9)	-4.7
0.3	0.3 $\pm$ 0.0	(13.2)	2.5	0.3 $\pm$ 0.0	(11.5)	9.4

Table 8 Intraday and interday analytical precision and accuracy of chrysophanol in urine

Conc ( $\mu\text{g/mL}$ )	Intraday		Interday		Accuracy (%)	Accuracy (%)
	Precision		Precision			
	Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)		Mean $\pm$ S.D.(C.V.%)			
5.0	5.3 $\pm$ 0.3	(6.3)	6.0	4.9 $\pm$ 0.4	(7.7)	-1.5
2.5	2.6 $\pm$ 0.1	(3.9)	5.7	2.5 $\pm$ 0.2	(7.1)	-0.7
1.3	1.3 $\pm$ 0.1	(4.6)	1.6	1.2 $\pm$ 0.1	(9.5)	-0.7
0.6	0.6 $\pm$ 0.0	(3.8)	-2.2	0.6 $\pm$ 0.0	(5.7)	-3.2
0.3	0.3 $\pm$ 0.0	(4.8)	-4.0	0.3 $\pm$ 0.0	(10.3)	-4.5
0.2	0.2 $\pm$ 0.0	(10.2)	3.8	0.2 $\pm$ 0.0	(6.4)	14.5
0.1	0.1 $\pm$ 0.0	(3.7)	3.6	0.1 $\pm$ 0.0	(3.4)	3.7

Table 9 Recoveries (%) of various constituents of SHSST from urine

Constituents	Conc. Spiked ( $\mu\text{g/mL}$ )	Recoveries (%)			Recoveries (%) Mean $\pm$ S.D
		1	2	3	
Baicalein	6.00	92.87	95.70	95.11	94.56 $\pm$ 1.50
	1.50	104.07	106.65	102.43	104.39 $\pm$ 2.13
	0.38	113.58	120.48	117.05	117.04 $\pm$ 3.45
Wogonin	4.00	86.67	89.59	88.98	88.41 $\pm$ 1.54
	1.00	95.20	95.62	91.88	94.23 $\pm$ 2.05
	0.25	103.60	109.67	105.84	106.37 $\pm$ 3.07
Emodin	12.50	84.47	86.17	87.12	85.92 $\pm$ 1.34
	3.13	94.42	95.96	93.11	94.50 $\pm$ 1.43
	0.78	112.57	117.86	114.36	114.93 $\pm$ 2.69
Aloe-emodin	6.00	86.87	89.12	89.09	88.36 $\pm$ 1.29
	1.50	93.05	95.41	91.82	93.43 $\pm$ 1.82
	0.38	98.42	102.12	99.34	99.96 $\pm$ 1.92
Rhein	10.00	68.91	74.97	71.51	71.80 $\pm$ 3.04
	2.50	69.26	71.75	75.94	72.32 $\pm$ 3.38
	0.63	87.81	92.24	87.13	89.06 $\pm$ 2.77
chrysophanol	2.50	78.85	82.54	87.39	82.92 $\pm$ 4.28
	0.63	80.35	92.43	94.25	89.01 $\pm$ 7.56
	0.16	93.04	105.07	93.04	97.05 $\pm$ 6.95

Table 10 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of baicalain after dosing of SHSST decoction to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.8	0.3	0.6	0.3	0.4	0.7	0.2	0.5 $\pm$ 0.2
2-4	0.2	0.2	0.3	0.2	0.1	0.4	0.1	0.2 $\pm$ 0.1
4-6	0.4	0.1	0.4	0.2	0.3	0.2	0.9	0.4 $\pm$ 0.3
6-8	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.3 $\pm$ 0.1
8-10	0.2	0.1	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.3 $\pm$ 0.1
10-12	0.1	0.2	0.5	0.4	0.2	0.2	0.1	0.3 $\pm$ 0.2
12-24	0.5	1.9	0.4	1.1	0.9	0.9	1.0	1.0 $\pm$ 0.5
24-36	1.3	0.9	1.3	2.1	1.5	1.3	0.9	1.3 $\pm$ 0.4
Total ( $\mu$ mol)	3.6	3.8	4.1	4.9	3.9	4.5	3.8	4.1 $\pm$ 0.5
% of dose	1.2	1.2	1.3	1.6	1.2	1.4	1.2	1.3 $\pm$ 0.1
$t_{1/2}$ (h)	18.7	36.3	15.3	18.9	16.9	14.0	11.0	18.7 $\pm$ 8.2

Table 11 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of baicalain after dosing commercial extract of SHSST to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2 $\pm$ 0.1
2-4	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.0
4-6	0.1	0.0	0.1	0.2	0.1	0.1	0.6	0.2 $\pm$ 0.2
6-8	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.3	0.1 $\pm$ 0.1
8-10	0.0	0.9	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2 $\pm$ 0.3
10-12	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1 $\pm$ 0.1
12-24	0.1	0.1	0.3	0.2	0.4	0.3	0.5	0.3 $\pm$ 0.1
24-36	0.5	1.0	0.4	0.8	0.4	0.7	0.2	0.6 $\pm$ 0.3
Total ( $\mu$ mol)	1.0	2.6	1.3	1.8	1.6	1.5	2.0	1.7 $\pm$ 0.5
% of dose	0.2	0.6	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4 $\pm$ 0.1
$t_{1/2}$ (h)	22.2	14.2	15.8	18.5	13.8	23.8	6.3	16.4 $\pm$ 5.9

Table 12 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of baicalein sulfates/glucuronides after dosing of SHSST decoction to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D.
0-2	0.7	1.7	1.7	1.2	1.0	0.8	1.6	1.2 $\pm$ 0.4
2-4	0.6	0.8	0.7	0.5	0.7	0.3	0.8	0.7 $\pm$ 0.2
4-6	3.4	0.5	3.3	1.1	2.0	0.4	3.2	2.0 $\pm$ 1.4
6-8	3.2	0.7	6.1	1.1	4.4	1.9	4.6	3.1 $\pm$ 2.0
8-10	2.5	1.5	4.4	0.8	2.6	1.8	3.4	2.4 $\pm$ 1.2
10-12	1.4	4.8	2.5	1.9	3.9	1.6	3.1	2.7 $\pm$ 1.3
12-24	0.5	11.3	7.7	2.0	5.7	1.7	5.1	4.9 $\pm$ 3.8
24-36	5.4	8.0	2.7	4.7	3.8	0.8	3.9	4.2 $\pm$ 2.3
Total ( $\mu$ mol)	17.7	29.4	29.0	13.4	24.2	9.4	25.6	21.2 $\pm$ 7.9
% of dose	5.7	9.5	9.4	4.3	7.8	3.0	8.3	6.9 $\pm$ 2.5
$t_{1/2}$ (h)	12.2	11.9	6.2	15.2	7.9	6.0	7.8	9.6 $\pm$ 3.5

Table 13 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of baicalein sulfates/glucuronides after dosing of commercial extract of SHSST to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.1	1.4	0.9	0.8	2.3	0.4	0.8	1.1 $\pm$ 0.6
2-4	0.7	0.7	0.8	0.6	0.2	0.2	0.7	0.6 $\pm$ 0.2
4-6	3.2	0.9	0.8	2.5	1.5	1.5	4.1	2.1 $\pm$ 1.2
6-8	2.8	1.0	1.8	3.9	1.5	1.6	3.5	2.3 $\pm$ 1.1
8-10	3.0	1.6	2.8	2.8	1.6	1.8	3.1	2.4 $\pm$ 0.7
10-12	1.6	4.2	2.6	3.8	0.6	1.0	2.3	2.3 $\pm$ 1.4
12-24	3.6	14.0	3.6	7.4	2.9	3.4	3.9	5.5 $\pm$ 4.0
24-36	2.8	12.8	0.5	1.3	2.8	3.1	2.6	3.7 $\pm$ 4.1
Total ( $\mu$ mol)	18.8	36.6	14.0	23.1	13.5	13.1	21.0	20.0 $\pm$ 8.3
% of dose	4.2	8.2	3.1	5.2	3.0	2.9	4.7	4.5 $\pm$ 1.9
$t_{1/2}$ (h)	7.8	14.5	4.5	5.1	10.5	10.2	7.1	8.5 $\pm$ 3.5

Table 14 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of aloe-emodin sulfates/glucuronides after dosing of SHSST decoction to seven volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D.
0-2	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.3	2.3	0.7 $\pm$ 0.7
2-4	0.4	0.5	0.0	0.1	0.4	0.1	0.6	0.3 $\pm$ 0.2
4-6	0.5	0.0	0.0	0.1	0.4	0.1	1.0	0.3 $\pm$ 0.4
6-8	0.5	0.0	0.0	1.3	0.4	0.1	0.8	0.5 $\pm$ 0.5
8-10	0.5	0.4	0.0	1.2	0.4	0.1	0.1	0.4 $\pm$ 0.4
10-12	0.3	0.4	0.1	0.8	0.5	0.2	0.5	0.4 $\pm$ 0.2
12-24	1.5	1.7	0.1	3.0	1.8	1.1	2.9	1.7 $\pm$ 1.0
24-36	1.4	1.0	0.1	3.8	2.4	3.0	1.6	1.9 $\pm$ 1.3
Total ( $\mu\text{mol}$ )	5.7	4.7	0.8	10.7	6.7	5.1	9.7	6.2 $\pm$ 3.3
% of dose	28.8	23.7	4.2	54.6	33.8	26.0	49.4	31.5 $\pm$ 16.8
$t_{1/2}$ (h)	11.7	11.3	9.8	14.1	15.9	32.3	9.8	15.0 $\pm$ 7.9

Table15 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of aloe-emodin sulfates/glucuronides after dosing of commercial extract of SHSST to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.0	0.2	0.5	0.9	1.5	0.2	0.9	0.7 $\pm$ 0.5
2-4	0.8	0.2	0.3	0.4	0.0	0.2	0.6	0.4 $\pm$ 0.3
4-6	0.8	0.3	0.3	0.9	0.5	0.5	1.0	0.6 $\pm$ 0.3
6-8	0.9	0.1	0.1	0.7	0.3	0.2	0.5	0.4 $\pm$ 0.3
8-10	0.7	0.1	0.0	1.0	0.5	0.3	0.8	0.5 $\pm$ 0.4
10-12	0.5	0.3	0.0	0.8	0.6	0.3	0.7	0.5 $\pm$ 0.3
12-24	2.6	1.2	0.2	3.8	1.7	1.5	2.6	2.0 $\pm$ 1.2
24-36	2.6	0.9	0.3	1.8	1.3	1.2	2.0	1.4 $\pm$ 0.8
Total ( $\mu\text{mol}$ )	9.9	3.2	1.7	10.3	6.5	4.4	9.2	6.4 $\pm$ 3.4
% of dose	44.8	14.7	7.7	46.6	29.3	19.8	41.6	29.2 $\pm$ 15.6
$t_{1/2}$ (h)	12.3	12.4	13.0	9.0	10.8	11.7	10.6	11.4 $\pm$ 1.4

Table 16 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of wogonin sulfates/glucuronides after dosing of SHSST decoction to seven volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D.
0-2	0.4	0.3	1.4	0.0	0.1	1.5	1.0	0.7 $\pm$ 0.6
2-4	0.1	0.0	0.3	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1 $\pm$ 0.1
4-6	1.0	0.1	2.7	0.0	0.8	0.0	3.8	1.2 $\pm$ 1.5
6-8	1.3	0.1	2.5	0.3	1.1	0.3	0.1	0.8 $\pm$ 0.9
8-10	0.6	0.5	1.6	0.5	0.5	0.1	0.1	0.5 $\pm$ 0.5
10-12	0.5	1.0	0.5	0.1	0.5	0.0	0.1	0.4 $\pm$ 0.3
12-24	0.3	2.3	3.3	0.4	0.7	0.1	0.5	1.1 $\pm$ 1.2
24-36	0.0	0.8	0.9	0.4	0.0	0.0	0.0	0.3 $\pm$ 0.4
Total ( $\mu$ mol)	4.2	5.1	13.2	1.8	3.7	2.0	5.7	5.1 $\pm$ 3.8
% of dose	3.4	4.2	10.9	1.5	3.1	1.7	4.7	4.2 $\pm$ 3.2
$t_{1/2}$ (h)	2.7	8.2	5.8	9.5	4.1	3.9	2.7	5.3 $\pm$ 2.7

Table 17 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of wogonin sulfates/glucuronides after dosing of commercial extract of SHSST to seven volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.4	0.9	0.2 $\pm$ 0.3
2-4	3.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6 $\pm$ 1.4
4-6	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	3.7	1.0	0.8 $\pm$ 1.4
6-8	0.2	0.3	0.8	0.4	0.3	3.2	0.5	0.8 $\pm$ 1.1
8-10	0.6	0.7	0.2	0.6	0.2	1.8	0.8	0.7 $\pm$ 0.5
10-12	0.9	0.5	0.1	0.5	0.2	1.0	0.7	0.5 $\pm$ 0.3
12-24	2.1	1.0	0.0	1.0	0.7	1.0	2.6	1.2 $\pm$ 0.9
24-36	1.7	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.6 $\pm$ 0.9
Total ( $\mu$ mol)	9.1	3.1	1.1	3.2	1.4	11.1	9.2	5.5 $\pm$ 4.2
% of dose	27.1	9.2	3.3	9.6	4.0	33.0	27.2	16.2 $\pm$ 12.4
$t_{1/2}$ (h)	3.5	10.0	7.7	2.1	5.9	9.4	2.8	5.9 $\pm$ 3.2

Table 18 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of rhein after dosing of SHSST decoction to seven volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.1	0.5	0.4	0.4	0.2	0.3	0.4	0.5 $\pm$ 0.3
2-4	1.1	1.3	0.2	0.1	0.4	0.3	0.7	0.6 $\pm$ 0.5
4-6	0.3	0.4	0.2	0.5	0.2	0.3	0.4	0.3 $\pm$ 0.1
6-8	0.1	0.2	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1 $\pm$ 0.1
8-10	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.0
10-12	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
12-24	0.0	0.4	0.1	0.4	0.0	0.2	0.2	0.2 $\pm$ 0.2
24-36	0.5	0.0	0.0	0.6	0.0	0.3	0.3	0.2 $\pm$ 0.2
Total ( $\mu$ mol)	3.2	3.1	1.0	2.1	1.0	1.9	2.2	2.1 $\pm$ 0.9
% of dose	11.3	11.0	3.3	7.2	3.4	6.5	7.6	7.2 $\pm$ 3.2
$t_{1/2}$ (h)	4.9	3.9	2.8	14.0	1.7	7.0	9.3	6.2 $\pm$ 4.3

Table 19 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of rhein after dosing of commercial extract of SHSST to seven volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	3.1	2.4	3.3	2.9	2.6	1.9	3.5	2.8 $\pm$ 0.5
2-4	2.0	1.4	2.5	1.4	2.5	2.2	2.3	2.0 $\pm$ 0.5
4-6	1.4	1.3	1.9	2.0	1.6	0.8	1.4	1.5 $\pm$ 0.4
6-8	0.9	0.9	1.5	1.1	1.3	1.2	1.7	1.2 $\pm$ 0.3
8-10	0.7	1.0	1.1	1.0	0.8	0.5	1.2	0.9 $\pm$ 0.3
10-12	0.6	1.0	1.0	0.6	0.8	0.5	0.6	0.8 $\pm$ 0.2
12-24	0.5	1.9	2.0	1.9	1.3	0.8	0.8	1.3 $\pm$ 0.6
24-36	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Total ( $\mu$ mol)	9.1	10.0	13.4	10.9	10.9	7.9	11.5	10.5 $\pm$ 1.8
% of dose	99.1	108.7	145.9	118.7	119.2	86.6	125.4	114.8 $\pm$ 19.1
$t_{1/2}$ (h)	0.7	3.3	9.7	5.5	6.6	3.7	2.1	4.5 $\pm$ 3.0

Table 20 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of rhein sulfates/glucuronides after dosing of SHSST decoction to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	3.1	2.4	3.3	2.9	2.6	1.9	3.5	2.8 $\pm$ 0.5
2-4	2.0	1.4	2.5	1.4	2.5	2.2	2.3	2.0 $\pm$ 0.5
4-6	1.4	1.3	1.9	2.0	1.6	0.8	1.4	1.5 $\pm$ 0.4
6-8	0.9	0.9	1.5	1.1	1.3	1.2	1.7	1.2 $\pm$ 0.3
8-10	0.7	1.0	1.1	1.0	0.8	0.5	1.2	0.9 $\pm$ 0.3
10-12	0.6	1.0	1.0	0.6	0.8	0.5	0.6	0.8 $\pm$ 0.2
12-24	0.5	1.9	2.0	1.9	1.3	0.8	0.8	1.3 $\pm$ 0.6
24-36	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Total								
( $\mu$ mol)	9.1	10.0	13.4	10.9	10.9	7.9	11.5	10.5 $\pm$ 1.8
% of dose	31.8	34.9	46.8	38.1	38.3	27.8	40.2	36.8 $\pm$ 6.1
$t_{1/2}$ (h)	3.0	5.2	4.4	4.7	3.9	3.6	3.0	4.0 $\pm$ 0.8

Table 21 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of rhein sulfates/glucuronides after dosing of commercial extract of SHSST to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	4.1	2.4	1.6	2.6	5.4	2.4	2.2	3.0 $\pm$ 1.3
2-4	2.3	0.0	2.2	1.6	0.8	2.0	2.4	1.6 $\pm$ 0.9
4-6	1.6	1.7	1.8	1.5	1.3	1.2	1.1	1.5 $\pm$ 0.3
6-8	0.6	0.6	0.9	1.0	0.9	0.5	0.8	0.8 $\pm$ 0.2
8-10	0.6	0.4	0.4	0.6	0.7	0.6	0.6	0.5 $\pm$ 0.1
10-12	0.4	0.6	0.2	0.6	0.5	0.3	0.5	0.4 $\pm$ 0.2
12-24	0.5	1.5	0.8	1.7	1.0	1.1	0.7	1.0 $\pm$ 0.4
24-36	1.2	0.0	0.0	0.2	0.4	0.0	0.2	0.3 $\pm$ 0.4
Total								
( $\mu$ mol)	11.4	7.2	7.8	9.8	11.1	8.1	8.5	9.1 $\pm$ 1.6
% of dose	123.8	78.6	85.2	106.9	120.5	88.5	92.7	99.5 $\pm$ 17.8
$t_{1/2}$ (h)	7.8	14.5	4.5	5.1	10.5	10.2	7.1	8.5 $\pm$ 3.5



Table 22 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of emodin sulfates/glucuronides after dosing of SHSST decoction to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.1	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2 $\pm$ 0.1
2-4	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
4-6	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
6-8	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
8-10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
10-12	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
12-24	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
24-36	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Total ( $\mu$ mol)	0.2	0.5	0.6	0.4	0.5	0.3	0.2	0.4 $\pm$ 0.2
% of dose	4.0	9.6	11.3	8.2	9.7	4.8	4.2	7.4 $\pm$ 3.0
$t_{1/2}$ (h)	2.8	6.2	6.4	3.4	2.7	4.5	1.5	3.9 $\pm$ 1.8

Table 23 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of emodin sulfates/glucuronides after dosing of commercial extract of SHSST to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.2	0.3	0.0	0.2	0.2	0.0	0.2	0.2 $\pm$ 0.1
2-4	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0 $\pm$ 0.0
4-6	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1 $\pm$ 0.0
6-8	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0 $\pm$ 0.0
8-10	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
10-12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
12-24	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
24-36	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.1
Total ( $\mu$ mol)	0.5	0.6	0.2	0.6	0.4	0.2	0.7	0.5 $\pm$ 0.2
% of dose	7.6	9.2	3.4	10.4	7.0	2.9	10.5	7.3 $\pm$ 3.1
$t_{1/2}$ (h)	3.6	6.2	11.4	12.3	3.0	8.1	2.7	6.8 $\pm$ 4.0

Table 24 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of chrysophanol sulfates/glucuronides after dosing of SHSST decoction to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.3	0.3	0.5	0.3	0.4	0.4	0.5	0.4 $\pm$ 0.1
2-4	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.1 $\pm$ 0.1
4-6	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.0
6-8	0.1	0.0	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.0
8-10	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.0
10-12	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.0
12-24	0.1	0.2	0.4	0.3	0.4	0.3	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
24-36	0.0	0.7	0.6	0.0	0.8	0.7	0.0	0.4 $\pm$ 0.4
Total ( $\mu$ mol)	0.9	1.6	2.3	1.2	2.2	2.0	0.8	1.6 $\pm$ 0.6
% of dose	11.2	18.7	27.7	14.2	25.9	23.6	9.6	18.7 $\pm$ 7.3
$t_{1/2}$ (h)	12.2	11.9	6.2	15.2	7.9	6.0	7.8	9.6 $\pm$ 3.5

Table 25 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of chrysophanol sulfates/glucuronides after dosing of commercial extract of SHSST to seven volunteers.

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.3	0.5	0.3	0.3	1.0	0.4	0.3	0.4 $\pm$ 0.2
2-4	0.1	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.1
4-6	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.1
6-8	0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1 $\pm$ 0.1
8-10	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.4	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
10-12	0.1	0.0	0.2	0.1	0.3	0.0	0.1	0.1 $\pm$ 0.1
12-24	0.4	0.1	0.2	0.4	0.5	0.4	0.0	0.3 $\pm$ 0.2
24-36	0.0	1.5	0.5	0.0	0.0	0.9	0.0	0.4 $\pm$ 0.6
Total ( $\mu$ mol)	1.1	2.6	1.6	1.3	2.7	2.5	0.8	1.8 $\pm$ 0.8
% of dose	23.9	55.0	34.3	28.6	57.1	52.2	17.4	38.3 $\pm$ 16.2
$t_{1/2}$ (h)	7.8	14.5	4.5	5.1	10.5	10.2	7.1	8.5 $\pm$ 3.5

Table 26 Excretion (% of dose) of various markers and their conjugates in seven volunteers after administration of decoction and commercial extract of SHSST.

	Decoction Mean $\pm$ S.D.	Commercial extract Mean $\pm$ S.D.
Baicalein	1.3 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1
Baicalein sulfates /glucuronides	6.9 $\pm$ 2.5	4.5 $\pm$ 1.9
Total	8.2 $\pm$ 2.4	4.8 $\pm$ 1.9
Aloe-emodin	N. D.	N. D.
Aloe-emodin sulfates /glucuronides	31.5 $\pm$ 16.8	29.2 $\pm$ 15.6
Total	31.5 $\pm$ 16.8	29.2 $\pm$ 15.6
Wogonin	0.6 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.5
Wogonin sulfates /glucuronides	4.2 $\pm$ 3.2	16.2 $\pm$ 12.4
Total	4.8 $\pm$ 3.7	16.5 $\pm$ 12.2
Rhein	7.2 $\pm$ 3.2	114.8 $\pm$ 19.1
Rhein sulfates /glucuronides	36.8 $\pm$ 6.1	99.5 $\pm$ 17.8
Total	44.0 $\pm$ 5.1	214.3 $\pm$ 23.8
Emodin	0.3 $\pm$ 0.7	0.5 $\pm$ 0.9
Emodin sulfates /glucuronides	7.4 $\pm$ 3.0	7.3 $\pm$ 3.1
Total	7.7 $\pm$ 3.1	7.8 $\pm$ 3.1
Chrysophanol	5.6 $\pm$ 4.4	19.8 $\pm$ 10.9
Chrysophanol sulfates /glucuronides	18.7 $\pm$ 7.3	38.3 $\pm$ 16.2
Total	24.3 $\pm$ 9.1	58.1 $\pm$ 19.3

Table 27 Urinary excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of various constituents in urine after dosing decoctions and commercial extract of SHSST to seven volunteers.

Constituents	Decoction	Commercial extract	90% Confidence interval of C/D
	Mean	Mean	
Baicalein	25.3	21.7	66 ~ 114 %
Aloe-emodin	6.2	6.4	80 ~ 154 %
Wogonin	5.8	5.6	32 ~ 285 %
rhein	12.6	19.6 ***	144 ~ 170 %
Emodin	0.4	0.5	76 ~ 195 %
chrysophanol	2.0	2.7	105 ~ 181 %

\*\*\*  $P < 0.001$

Table 28 Urinary excretion half-life of conjugate metabolites in seven volunteers after intake of decoction and commercial extract of SHSST.

	Decoction	Commercial extract
Baicalein sulfates/glucuronides	9.6 $\pm$ 3.5	8.5 $\pm$ 3.5
Aloe-emodin sulfates/glucuronides	15.0 $\pm$ 7.9	11.4 $\pm$ 1.4
Wogonin sulfates/glucuronides	5.3 $\pm$ 2.7	5.9 $\pm$ 3.2
Rhein sulfates/glucuronides	4.0 $\pm$ 0.8	4.6 $\pm$ 0.9
Emodin sulfates/glucuronides	3.9 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 4.0
Chrysophanol sulfates/glucuronides	13.4 $\pm$ 8.6	15.0 $\pm$ 12.1

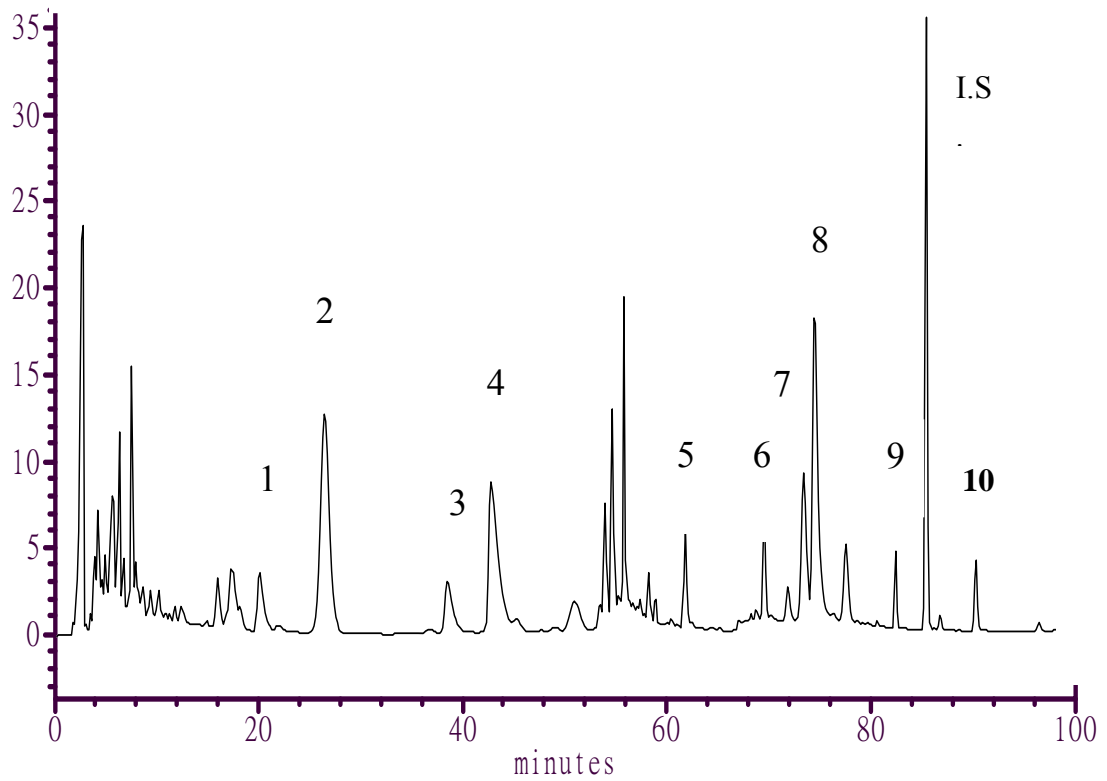


Fig. 1. HPLC chromatogram of the commercial extract of SHSST

1. coptisine 2. baicalin 3. palmatine 4. berberine 5. baicalein  
6. aloe-emodin 7. wogonin 8. rhein 9. emodin  
10. chrysophanol I.S. : 2-methylantraquinone

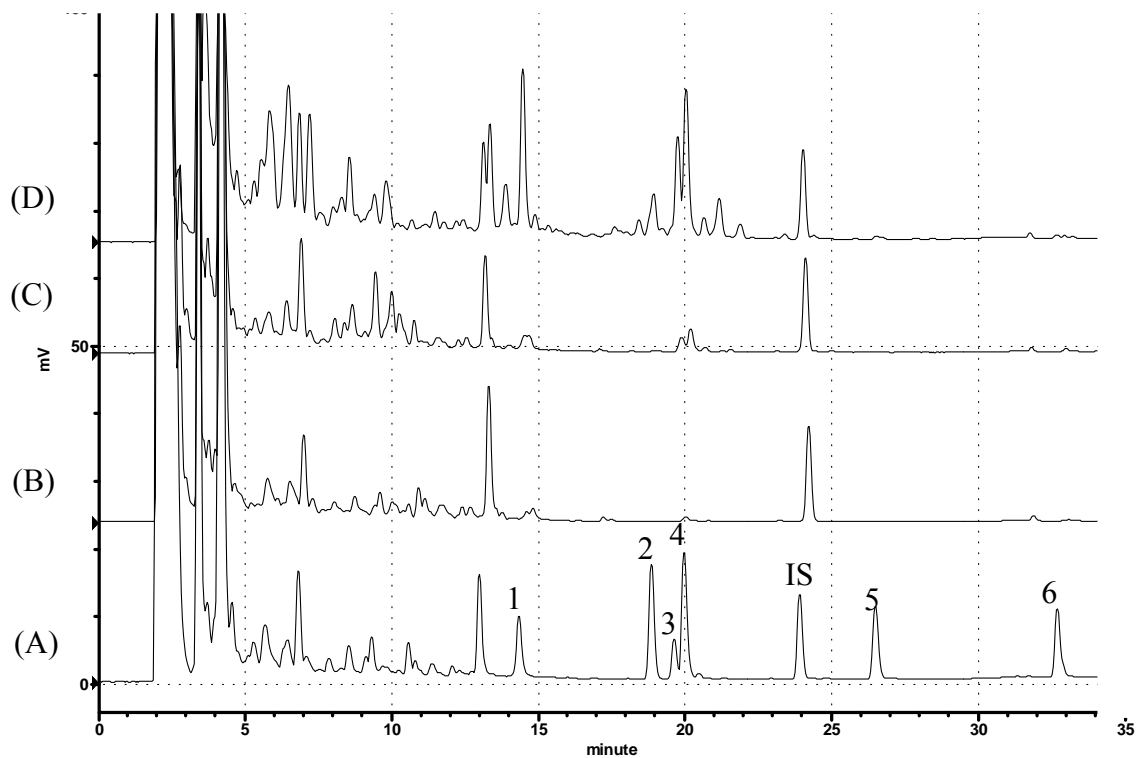


Fig. 2. HPLC chromatogram of urine in a volunteer after taking decoction of SHSST. (A) standards spiked in blank urine ; (B) blank urine ; (C) urine sample; (D) urine sample hydrolyzed with sulfatase /glucuronidase  
1. baicalein 2. aloe-emodin 3. wogonin 4. rhein 5. emodin  
6. chrysophanol I.S. : amyl paraben

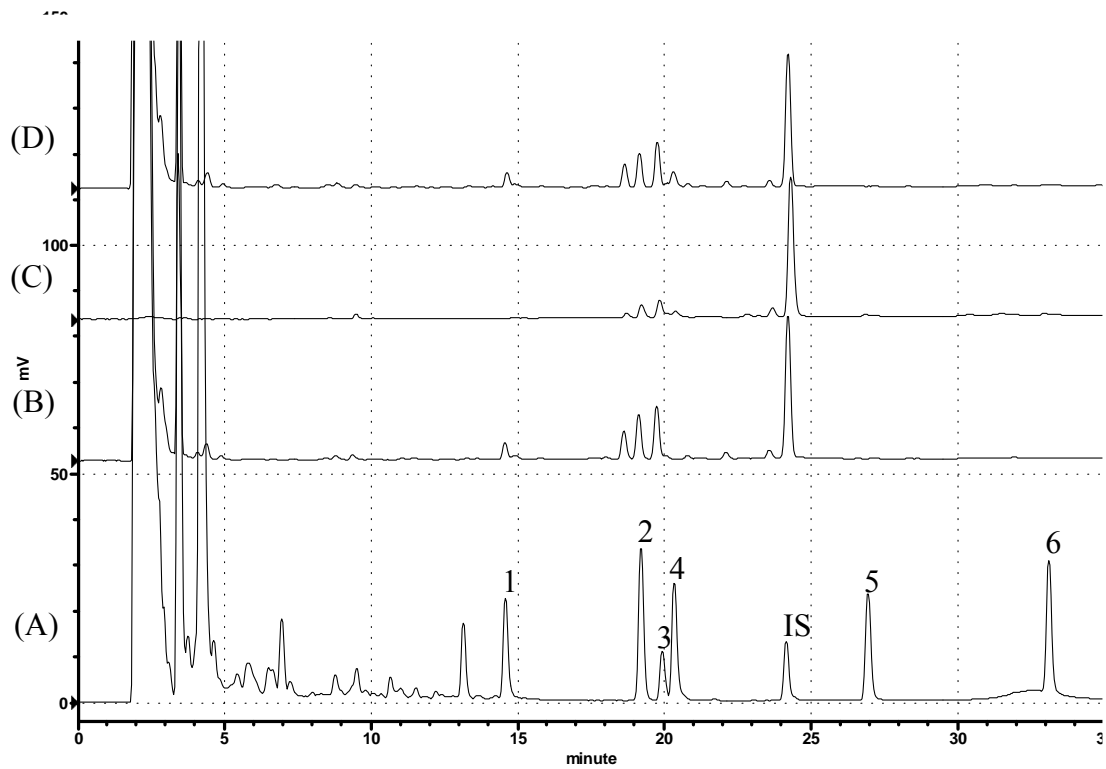


Fig. 3. HPLC chromatogram of plasma in a volunteer after taking decoction of SHSST. (A) standard solution ; (B) blank plasma ; (C) plasma sample; (D) plasma sample hydrolyzed with sulfatase /glucuronidase  
1. baicalein 2. aloe-emodin 3. wogonin 4. rhein 5. emodin  
6. chrysophanol I.S. : amyl paraben

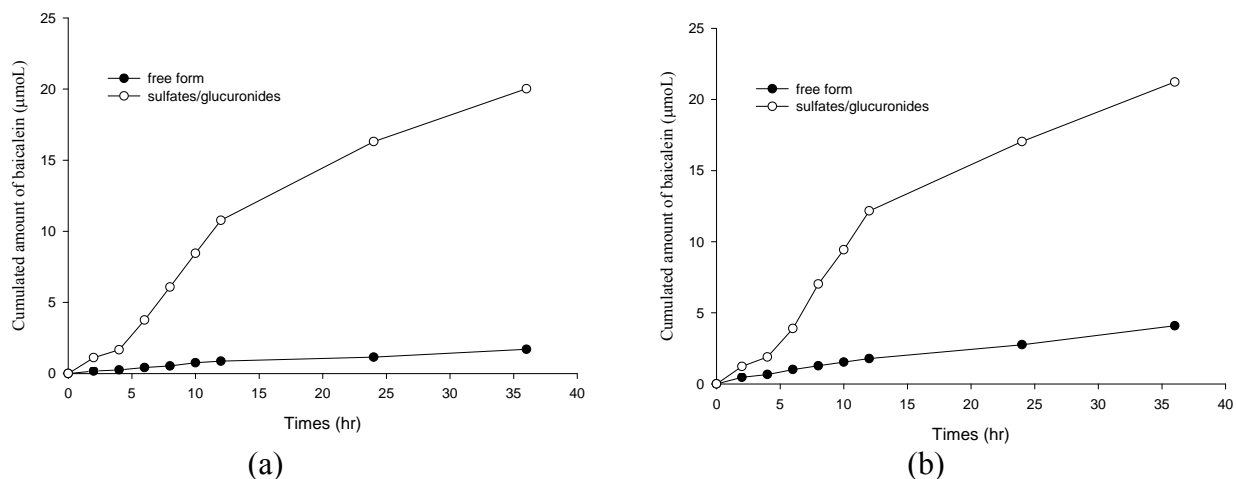


Fig. 4 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of baicalin and baicalin sulfates/glucuronides in urine of seven volunteers after intake of SHSST decoction (a) (12 g/120 mL) and commercial extract (b) (3.3 g).

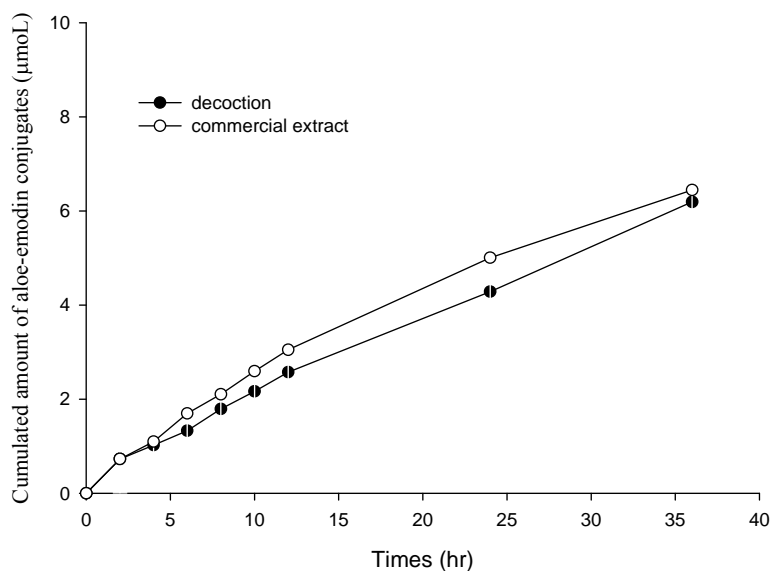


Fig. 5 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of aloe-emodin sulfates/glucuronides in urine of seven volunteers after intake of SHSST decoction (a) (12 g/120 mL) and commercial extract (b) (3.3 g)



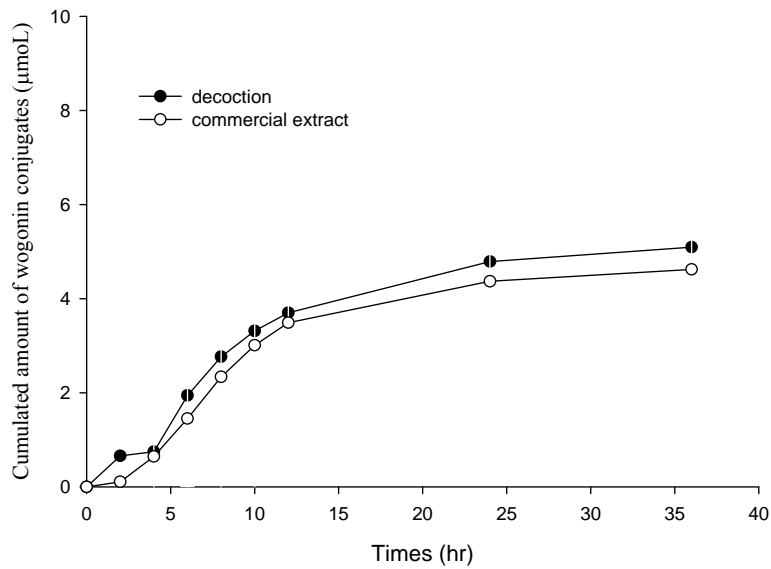


Fig. 6 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of wogonin sulfates/glucuronides in urine of seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3 g).

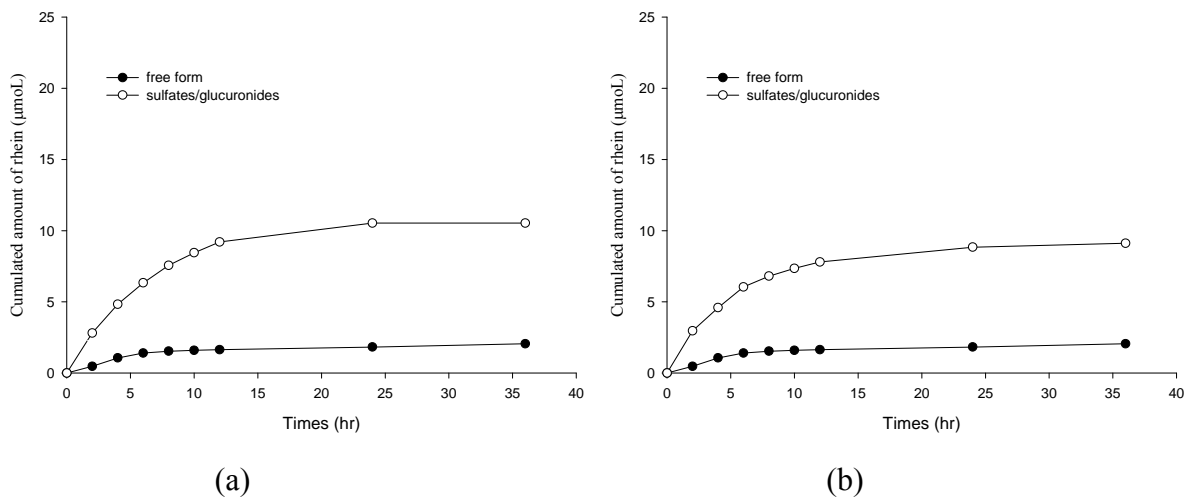


Fig. 7 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of rhein and rhein sulfates/glucuronides in urine of seven volunteers after intake of SHSST decoction (a) (12 g/120 mL) and commercial extract (b) (3.3 g)

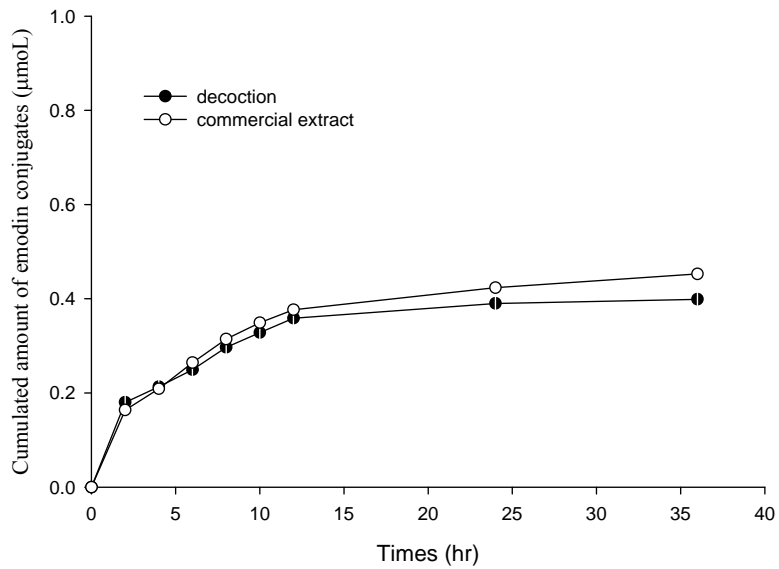


Fig. 8 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of emodin sulfates and glucuronides in urine of seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3g)

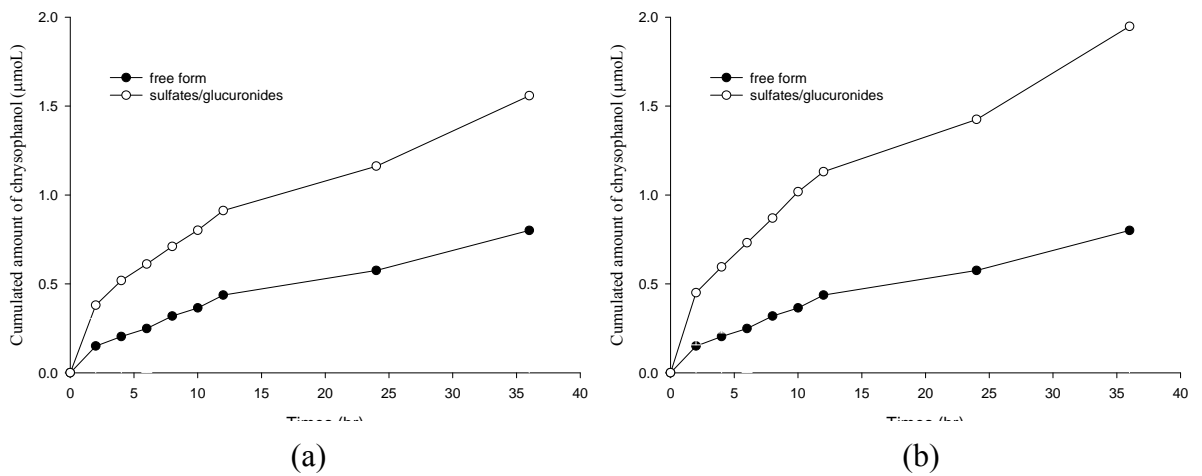


Fig. 9 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of chrysophanol and chrysophanol sulfates/glucuronides in urine of seven volunteers after intake of SHSST decoction (a) (12 g/120 mL) and commercial extract (b) (3.3 g)

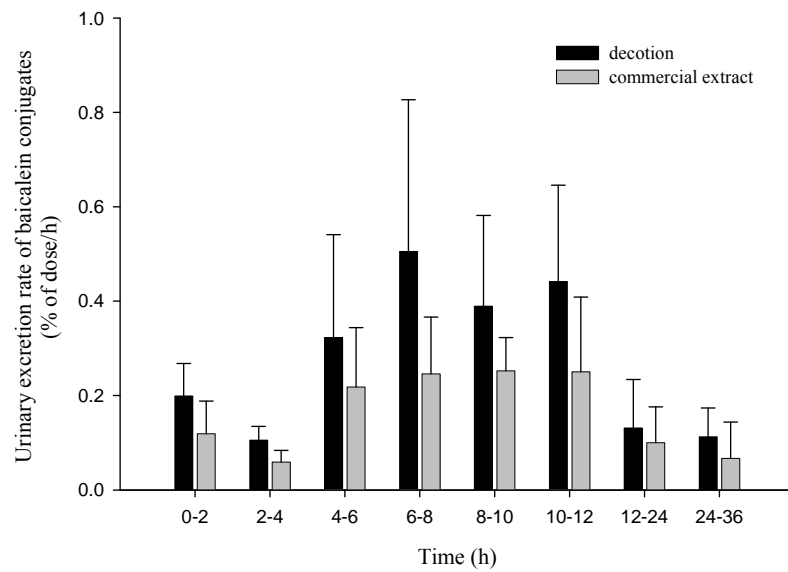


Fig. 10 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of baicalein sulfates/glucuronides in seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3g) during each time interval.

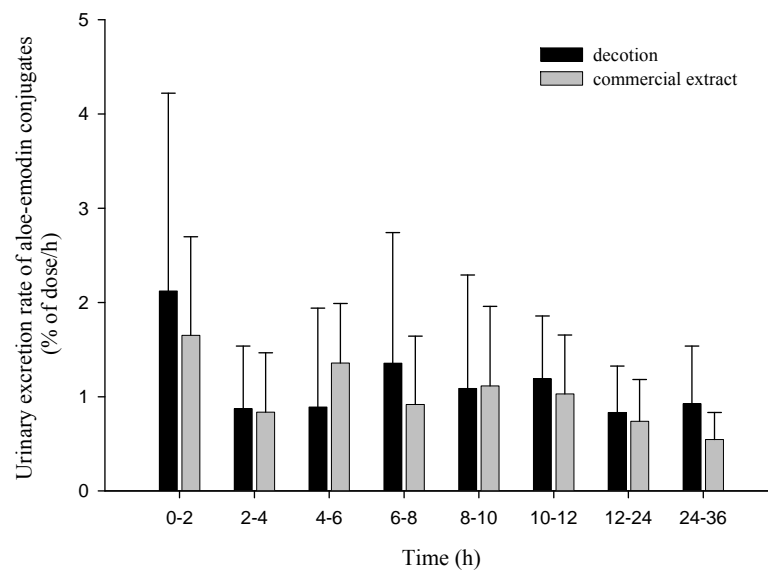


Fig. 11 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of aloe-emodin sulfates/glucuronides in seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3g) during each time interval.

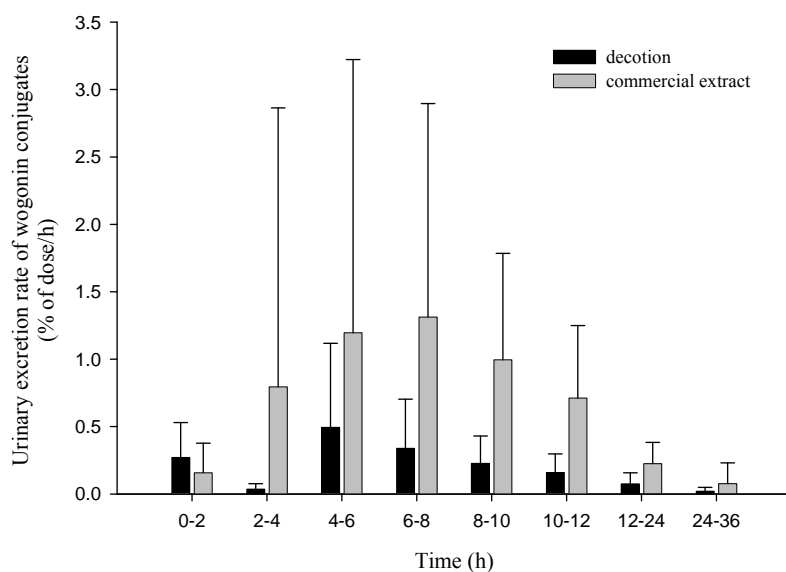


Fig. 12 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of wogonin sulfates/glucuronides in seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3g) during each time interval.

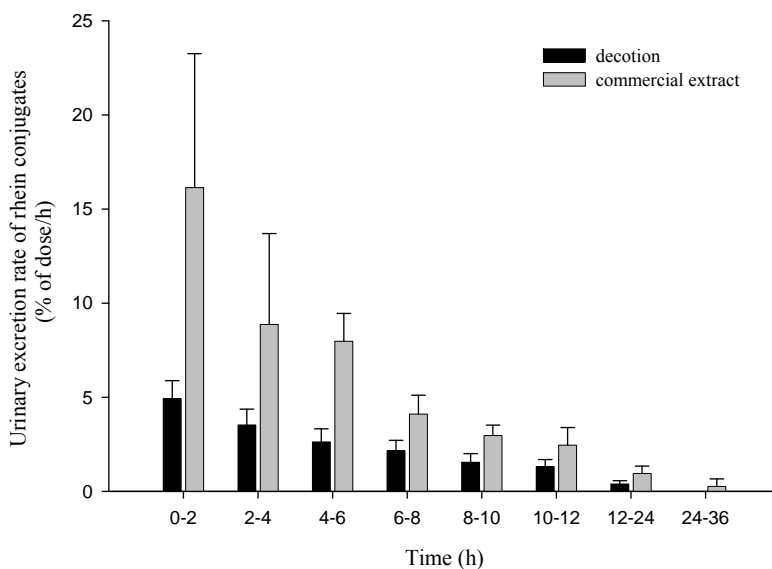


Fig. 13 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of rhein sulfates/glucuronides in seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3g) during each time interval.

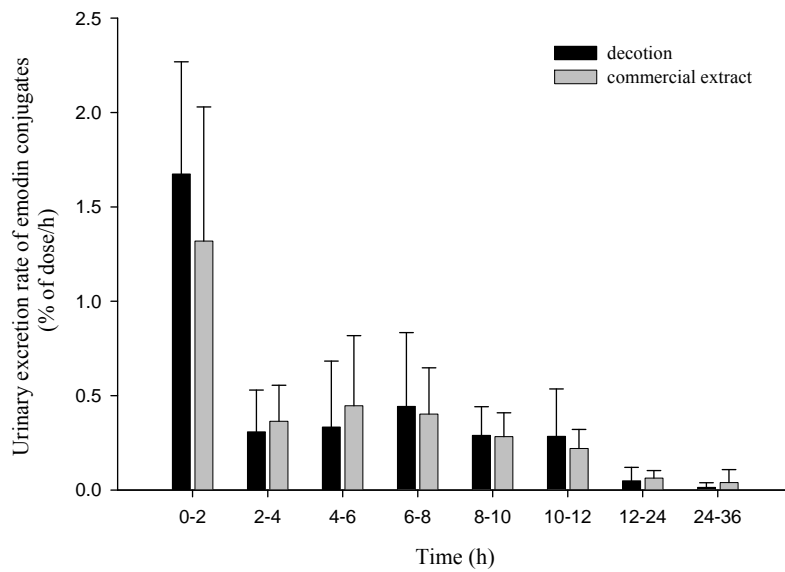


Fig. 14 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of emodin sulfates/glucuronides in seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3g) during each time interval.

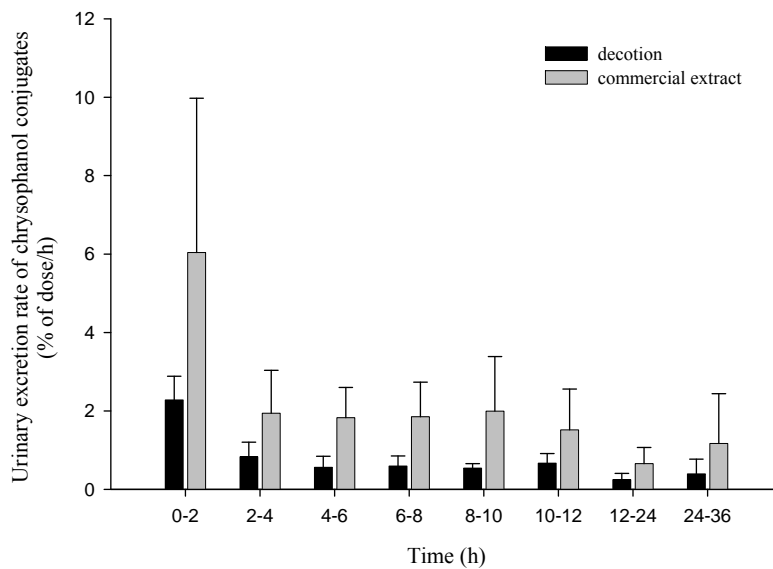


Fig. 15 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of chrysophanol sulfates/glucuronides in seven volunteers after intake of SHSST decoction (12 g/120 mL) and commercial extract (3.3g) during each time interval.

中國醫藥大學附設醫院

附錄一

## 受試者同意書

試驗主題：建立以健康人體比較方劑濃縮製劑與傳統水煎劑中 指標成分生體相等性之研究模式	
執行單位：中醫學院 中醫學系	電話：04-22031028
試驗主持人：侯鈺琪	職稱：助理教授
協同主持人：李珮端教授 / 徐素蘭教授/ 江秀梅助理教授 李明禮 主治醫師/ 林榮志 主治醫師	
緊急聯絡人：侯鈺琪	緊急聯絡電話：0928275809
自願受試者姓名：	病歷號：
性別：	年齡：
通訊地址：	
電話：	

中國醫藥大學附設醫院

附錄一

## 受試者同意書

### (一)試驗目的：

中藥方劑為一複雜的化學組合體，其成分進入活體代謝系統後，是否發生生體轉換在體內產生何種變化，是個未知、重要且大家都想了解的問題。若能研究中藥方劑中成分於生體內之吸收與代謝，對於中醫方劑基礎作用物質之闡釋，製劑標準化等應具重要的科學與臨床意義。

本研究將以健康人體自願者為對象，採集受試者血液與尿液為檢體，進行血藥動力學之研究。本研究結果，希望將能提供中藥方劑口服後於人體中真實存在之分子型態與血中濃度數據，提供下一階段試驗之參考與臨床用藥之實證依據之參考，對中藥製劑之現代化研究將極具意義。

## 受試者同意書

(二)試驗方法：包括(1)受試者標準及數目，(2)試驗設計及進行步驟，(3)試驗期限及進度，(4)追蹤或復健計畫，(5)評估及統計方法。

以下是這個實驗進行的方法，我們將以條列的方式說明這次實驗的進行方式：

(一)受試者標準及數目

本研究受試驗者之選擇將遵循人體試驗倫理規範，徵求20-35歲、50-80公斤自願、未婚、健康成年人6-8人為對象，各受試驗者之健康檢查項目應包含疾病史、一般生化檢查、全血球計數(C.B.C.)及尿液常規檢查等。

(二)試驗設計及試驗期限

我們會將所有的自願受試者分成兩組，您將會隨機分到兩組中的任何一組，並將分別先後口服傳統煎煮法所製備之三黃瀉心湯水煎劑120 mL (120 mL / 12 g生藥，即一次口服劑量)及GMP藥廠製造之三黃瀉心湯濃縮散劑(相當於12 g生藥，同時併服120 mL之白開水)；本試驗為隨機之雙向交叉試驗(Randomized two crossover design)進行本實驗就是為了確保研究結果正確而不被人為方式扭曲，有一半的受試者會先服用三黃瀉心湯水煎劑，而另外一半的受試者則服用三黃瀉心湯濃縮散劑，藉以減低受試者間所造成之差異。

第一週期實驗進行兩天，俟藥物於體內排空後，兩組交叉重複上述實驗步驟，進行第二週期實驗為期兩天之試驗。兩週期間隔兩週。

(三)試驗進行步驟

1. 您將於血液、尿液等檢驗數據結果判定為健康合格之後，才可參與本試驗。
2. 參加本試驗前，您將禁服任何藥品一週以上。
3. 本試驗將在十天之內完成，在試驗期間您將口服兩種劑型之三黃瀉心湯製劑。
4. 因兩期試驗之實驗步驟皆相同，以下所列為其中一期之詳細步驟：
  - (1) 每次試驗進行前晚十點以後，您必須開始禁食。
  - (2) 試驗進行當天，您必須在早上7:00前到達臨床試驗場所。
  - (3) 實驗當天服藥前一小時食用2~3片白土司麵包，早餐後至服藥前先採空白尿液10 mL與空白血液10 mL。
  - (4) 約於實驗當天早晨8:00起，依隨機分組之組別與個別配當之時間，分別口服水煎劑120 mL或濃縮製劑3g (3g/120 mL白開水)。服藥後4小時後方可進食。
  - (5) 服藥後於0-2、2-4、4-6、6-8、8-10、10-12、12-24及24-36小時，共收集八個時段之尿液檢品，每段尿液均分別測量並記錄其體積後，各採樣20 mL之尿液，並分裝於五個檢品管中；血液檢體則於服藥後採集10、30、60、90、120、180、240、360、480、600、720、1440與2160分鐘共13個時間點之血液檢品，每個時間點10 mL之血液，血液與尿液檢體於適當處理後，存於-30°C以下之冷凍櫃中，俟後分析。
  - (6) 您在服藥後及抽血結束前，將會配合所有的飲食控制。
  - (7) 實驗當天您必須停留在試驗場所，並避免做劇烈運動。
  - (8) 自試驗前兩天起至抽血結束期間，您將不能抽煙、不能喝酒、不飲用任何含咖啡因或酒精之類的飲料，且不服用其他藥物(包括各種成藥或中藥)。於試驗期間，若需藥物治療，您將儘可能與該試驗主持醫師或執行人員討論。
  - (9) 於試驗結束後，您會再接受與試驗開始前相同之體檢。
  - (10) 兩期的試驗，自願受試者會被採集共約360 mL的尿液(每次180 mL)與280 mL的血液(每次140 mL)。

(四)評估及統計方法

分別以WINNONLIN (version 3.0; Pharsight Corp., U.S.A.) 計算並比較人體血藥與尿藥中各指標成分之Cmax、Tmax、t1/2、AUC0-t與MRT0-t等相關動力學參數，其後以paired Student's t-test對生體可用率參數進行組間差異之比較，其 $\alpha$ 值定為0.05，以了解兩劑型間之差異。



## 中國醫藥大學附設醫院

## 附錄一

## 受試者同意書

## (三)參與試驗費用說明：

無

## (四)參與試驗可能獲得之效益：

提供中醫方劑水煎劑與濃縮製劑間吸收代謝狀況之比較，可提供重要的臨床治療資訊，對中醫藥臨床療效之驗證可提供重要之參考資訊。

## (五)可能產生之副作用及危險：

本計畫所採用之試驗標的藥物為三黃瀉心湯水煎劑：

「三黃瀉心湯」之基本資訊

經典出處：金匱要略

組成：大黃（12g）、黃連（6g）、黃芩（6g）

效能：大苦大寒、具消炎清熱、瀉火解毒、清瀉三焦之作用。大黃作用於下焦，黃連作用於中焦，黃芩作用於上焦。

適應症：三焦實熱，口舌生瘡，吐血衄血，胸膈煩熱，大便秘結，小便赤澀。常習性便秘、頭重目眩、神經衰弱、失眠。

現代藥理作用：降血壓、降血脂、抗凝血、抗菌、抗發炎等。

用量：一日24公克。（飲片：大黃12g、黃連6g、黃芩6g）

禁忌及可能之副作用：輕微腹瀉

此為有長久使用經驗之傳統中藥製劑，使用飲片均經生藥鑑定且其中所含之成分亦經分析定量，研究進行之安全性應無虞。若有因藥物苦寒性質所引起之輕微腹瀉症狀，與抽血過程可能造成的疼痛、淤青、血管炎或其他可能產生的併發症等，將由計畫內協助執行試驗之中醫師與西醫師做適當之處理。

## (六)目前其他可能之療法及其說明：無

## 受試者同意書

(七)您的權利和責任：參加本臨床試驗您的個人權益將受以下條件保護[依醫療法，您的權益至少涵蓋下列兩項]：

您參加本試驗將有以下之權利與義務：

- (一) 若執行係依照所訂試驗計劃書引起之傷害時，試驗委託者將依法負損害賠償責任。
- (二) 於完成整個試驗後，您將可得到應給付的營養費。
- (三) 您無須提出任何理由，即得隨時撤回同意，退出實驗。但不得要求提前給付營養費。
- (四) 您將不需為本試驗所進行的任何體檢與保險項目付費。
- (五) 您的隱私保護。
  1. 研究醫師及人員會保密您的所有紀錄，所收集到的數據及檢查結果都會被保密，並以編碼保護自願受試者的姓名不被公開。
  2. 試驗所得資料可因學術性需要而發表，但對您之隱私(如年籍資料等)將不會公佈，予以絕對保密。
- (六) 您應有被告知下列事項的權利：
  1. 此次試驗之目的
  2. 試驗如何進行
  3. 藥物可能的副作用或不適之症狀
- (七) 您應配合遵守實驗進行之規定，定時收集檢品，詳實紀錄，並配合飲食控制，至試驗完成之時間。
- (八) 若您在試驗期間受到任何傷害或對您的權益產生疑問，請與侯鈺琪助理教授聯絡，其聯絡電話或手機號碼為 0928-275809。

試驗主持人簽名：

日期：

中國醫藥大學附設醫院

附錄一

## 受試者同意書

(九)本人已詳閱上列各項資料，有關本臨床試驗計畫之疑問也經試驗主持人詳細予以解釋，瞭解整個實驗的狀況，並經過充份的考慮後，本人同意接受為此次臨床試驗之自願受試驗者。

自願受試驗者簽名(或法定代理人)：

日期：

身分證號碼：

電話：

見證人：

與受試者關係：

身分證號碼：

電話：

