

編號：CCMP94-RD-019

## 三黃瀉心湯濃縮方劑與水煎劑中活性指標 成分於人體中相對生可用率之研究

侯鈺琪

中國醫藥大學

### 摘 要

本研究以高效液相層析法定量三黃瀉心湯水煎劑及濃縮散劑兩種劑型中黃連鹼、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，並以健康成年人之尿藥回收，比較水煎劑與濃縮散劑之生體可用率及生體相等性。

分析結果尿中並未檢出 coptisine、palmatine、berberine，顯示此三成分之生可用率為零，baicalein、wogonin、emodin、aloe-emodin、rhein、chrysophanol 均以結合態代謝物 (sulfates/glucuronides) 存在於尿中、僅 rhein 尚有原型分子存在，顯示多酚成分多以 sulfates 與 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，兩劑型間未達生體相等性，水煎劑生可用率高於濃縮散劑。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 3.7~14.5h，各成分間變異性頗大，個體間之差異亦大。

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

Number: CCMP94-RD-019

# **Relative Bioavailability of Bioactive Constituents Between Concentrated Herbal Formula and Traditional Herbal Decoction of San-Huang-Shel-Shin Tang**

Yu-Chi Hou

China Medical University

## **ABSTRACT**

In this study, the constituents (coptisine, palmatine, berberine, baicalin, baicalein, wogonin, emodin, aloe-emodin, rhein, chrysophanol) of San-Huang-Shel-Shin Tang (SHSST) decoction and commercial extract were quantitated by HPLC method. By comparing urinary recoveries in humans, we attempted to evaluate the bioavailability and bioequivalence between decoction and commercial extract of SHSST.

The results showed that coptisine, palmatine, berberine were not detected in urine, indicating null bioavailability of three alkaloids. Baicalein, wogonin, emodin, aloe-emodin, rhein, chrysophanol were found predominantly as sulfates and glucuronides in the urine, only rhein 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, and the bioavailability of decoction were higher than that of commercial extract. All constituents demonstrated enterohepatic circulation. The excretion half-lives of all constituents ranged from 3.7 to 14.5 h and the variability among individuals was large.

Keywords: San-Huang-Shel-Shin Tang, pharmacokinetics, bioavailabilities

## 壹、前言

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之比率相當可觀。中藥科學濃縮製劑為臺灣臨床應用之特有劑型，其療效攸關民眾醫療品質之良窳，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。故臨床中醫師在使用濃縮製劑時之劑量決策，除了參考藥廠建議的劑量外，通常會依自由心證加減劑量，因此對於濃縮製劑使用劑量似無一定的準則與客觀依據。藥廠所建議的劑量係根據其水煎劑濃縮的倍數而決定。然而濃縮製劑與傳統水煎劑之劑型不同，傳統水煎劑不需溶解的步驟即可吸收；但濃縮製劑為固體劑型，又添加了賦形劑，其吸收速率、程度與傳統水煎劑應不相等。因此濃縮製劑之劑量，依據藥廠之建議劑量是否可達與傳統水煎劑相等的口服吸收率與療效，是一個值得關注的研究課題。

由於中藥成分組成複雜且多數不明，因此研究其口服吸收具相當之挑戰性，單味中藥如是，中藥方劑更是複雜。但有鑒於本土問題必須靠國內自行研發解決。因此本實驗室過去曾以兩年的時間，針對使用頻率較高或活性指標成分明確之單味中藥如枳殼、陳皮、甘草與槐花等，進行了濃縮製劑與傳統水煎劑中活性指標成分相對生體可用率等基礎研究。建立了中藥水煎劑與濃縮劑相對生體可用率之研究模式，可提供傳統水煎劑與濃縮製劑在臨床應用上是否相等之基礎資訊。未來進一步評估中藥方劑中活性指標成分之生體可用率，提供臨床應用與政策制訂之參考。中藥方劑之成分複雜度更高，期能克服分析技術上之困難。

三黃瀉心湯出於金匱要略，包含大黃<sup>(2)</sup>、黃連<sup>(1)</sup>及黃芩<sup>(1)</sup>，以水三升，煮取一升，頓服之<sup>(1)</sup>。三黃瀉心湯苦寒瀉火，為治療熱盛吐衄證要方，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>(2)</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>(3-6)</sup>，另外尚有治療缺血性腦血管疾病<sup>(7)</sup>，鎮靜、降壓、降血脂<sup>(8)</sup>、抑制大鼠胃潰瘍形成<sup>(9-10)</sup>，保護胃黏膜<sup>(11)</sup>、抑制胃酸分泌<sup>(8)</sup>、抗發炎<sup>(12)</sup>等作用。且此方目前亦於台灣進行抗癌之臨床試驗中。

另外，組成此方之藥物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>(13-18)</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>(19-21)</sup>等活性。黃連及其成分具抗菌、抗腫瘤、抗發炎等活性<sup>(22-25)</sup>。若從化學與現代藥理學的角度觀之，富含多酚類成分之中藥多具抗腫瘤、抗病毒、抗發炎、抗氧化等活性<sup>(26-44)</sup>，三黃瀉心湯之組成藥物，均為富含多酚類成分之中藥，因此三黃瀉心湯應具開發成為治療癌症、心血管疾病與抗 SARS 等相關疾病藥物之潛力。

基於本研究室已累積的單味中藥代謝動力學研究之基礎上<sup>(45-46)</sup>，本計畫進行濃縮劑與水煎劑中活性指標成分相對生可用率之研究，並以三黃瀉心湯為模型方劑進行此一研究，在依據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>(47)</sup>及「藥品生體可用率暨生體相等性試驗基準」<sup>(48)</sup>等原則規範下，徵求 16 名健康志願者（男性八名，女性八名）進行口服三黃瀉心湯傳統水煎劑後之尿藥動力學研究，從而再進一步評估三黃瀉心湯水煎劑與濃縮製劑中活性指標成分於健康人體內的相對生可用率。希望透過此一研究除可提供中醫方藥不同劑型間，於人體中活性指標成分吸收代謝狀況異同之資訊，作為基礎作用物質、機制研究與臨床使用時藥物發揮最佳療效之給藥間隔、劑型、劑量決定等之重要參考。

## 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

水煎劑之來源與製備：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），組合成三黃瀉心湯，以標準湯劑方式製備成水煎劑備用。並採樣水煎劑檢品置於-80℃冷凍櫃，以進行定量與指紋圖譜分析之用。

濃縮製劑之來源：本年度使用之濃縮製劑選自前一年度所進行之 GMP 中藥廠市售濃縮製劑指標成分含量調查中，平均含量最高之 K 廠製劑。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. 檢品中游離態活性成分之定量

- (1) 分別取 25 mL 檢品，置於 50 mL 之容量瓶中，加入適量之內部標準品溶液，再以水定容。
- (2) 將上述溶液分別以 HPLC 分析，以檢品中之各成分（aloe-emodin、emodin、chrysophanol、rhein、baicalin、baicalein、wogonin、berberine、coptisine 與 palmatine）與內部標準品之波峰面積比值，代入檢量線之方程式，求出各成分之含量。

##### 2. 檢品中配醣體活性成分之定量

- (1) 將 25mL 檢品，置於 125mL 之圓底燒瓶中，加酸於 80℃ 迴流水解。冷卻後加入適量之內部標準品溶液，再以水定容至 50mL。
- (2) 將水解液以 HPLC 分析，代入檢量線之方程式，求出各成分之含量。所得總量減去游離態總含量即為配醣體活性成分之含量。

#### (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：COSMOSIL 5C18-AR II、5 $\mu$ m、4.6x250mm.

移動相：A：CH<sub>3</sub>CN      B：0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>（梯度沖提）

流 速：1.0 mL/min      檢測波長：250nm

內 準：2-methylanthraquinone (50.0g/mL)

## 二、三黃瀉心湯傳統水煎劑與市售濃縮製劑口服相對生可率試驗

### (一) 受試驗者之選擇

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：DMR93-IRB-81）後，徵求男性自願受試者八名（年齡 20 至 30 歲，身高 160 至 179 公分，體重 50 至 100 公斤）與女性自願受試者八名（年齡 20 至 30 歲，身高 155 至 170 公分，體重 50 至 60 公斤），自願受試者需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。

### (二) 試驗之設計

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 8mL。受試者隨機分成兩組，給藥方式以交叉設計進行，一組早上八時服三黃瀉心湯水煎劑 120mL，併服 120mL 溫水，另一組則服三黃瀉心湯濃縮製劑 3g，併服 240mL 溫水。

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，每段尿液分別測量並記錄其總體積後，各取 20mL 之尿液，置於 -30°C 中貯存，以待分析之用。俟一週後，兩組交叉重複上述實驗步驟。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。所有受試者之飲食完全由實驗室統一提供。

### 三、建立人體尿液檢品中成分分析方法

#### (一) 人尿中活性指標成分及其結合態代謝物之分析方法開發

##### 1. 指標成分自由態之定量

取 200 $\mu$ L 尿液檢品，依序加入 150 $\mu$ L pH 5.0 buffer、50 $\mu$ L 維生素 C 溶液 (150 $\mu$ g/mL)，充分混合，以 400 $\mu$ L 乙酸乙酯萃取 (含 4.0 $\mu$ g/mL amyl paraben 為內標準)，於振盪器振盪 30 秒後，經 9860g 高速離心 5 分鐘，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，以 80 $\mu$ L 甲醇溶解，取 40 $\mu$ 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. 指標成分結合態代謝物之定量

###### (1) 葡萄糖醛酸結合態代謝物之定量

取 200 $\mu$ L 尿液檢品，加入 150 $\mu$ L  $\beta$ -glucuronidase 溶液 (2000units/mL 溶於 pH 5.0 之 acetate buffer) 和維生素 C 溶液 50 $\mu$ L (150mg/mL)，充分混合，置於 37 $^{\circ}$ C 之恆溫水槽反應 4 小時。反應後，以 400 $\mu$ L 乙酸乙酯萃取 (含 4.0 $\mu$ g/mL amyl paraben 為內標準)，用振盪器振盪 30 秒後，經 9860g 高速離心 5 分鐘，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，以 80 $\mu$ L 甲醇溶解，取 40 $\mu$ 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 glucuronides。

###### (2) 硫酸結合態代謝物之定量

取 200 $\mu$ L 尿液檢品，加入 150 $\mu$ L sulfatase 溶液 (1000 units/mL 溶於 pH 5.0 之 acetate buffer) 和 50 $\mu$ L 維生素 C 溶液 (150mg/mL)，充分混合，置於 37 $^{\circ}$ C 之恆溫水槽反應 4 小時。反應後，以 400 $\mu$ L 乙酸乙酯萃取 (含 4.0 $\mu$ g/mL amyl paraben 為內標準)，用振盪器振盪 30 秒後，經 9860g 高速離心 5 分鐘，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，以 80 $\mu$ L 甲醇溶解，取 40 $\mu$ 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 sulfates。

#### (二) 尿液檢體 HPLC 分析條件

層析管柱採用 Apollo C18 5u 250mmx4.6mm。移動相由 0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 磷酸水溶液和氫甲烷組合而成，0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 磷酸水溶液比例隨時間改變，第 0 分鐘時為 70%、第 10 分鐘時為 30%、第 15 分鐘時為 20%、第 25 分鐘時為 20%、第 30 分鐘時為 70%、第 45 分鐘時為 70%。流速為 0.8mL/min，檢測波長為 250nm。

### (三) 檢量線繪製與尿液檢體分析條件之確效 (Method Validation)

#### 1. 檢量線繪製

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、0.09 $\mu$ g/mL)、wogonin (8.0、4.0、2.0、1.0、0.5、0.25、0.13、0.06 $\mu$ 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、0.08 $\mu$ g/mL)，取 200  $\mu$ 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 (150mg/mL)，充分混合，以 400 $\mu$ L 乙酸乙酯萃取 (含 4.0 $\mu$ g/mL amyl paraben 為內標準)，用振盪器振盪 30 秒後，經 9860g 高速離心 5 分鐘，取乙酸乙酯層，用氮氣吹乾後，以 80 $\mu$ L 甲醇溶解，取 40 $\mu$ 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。

#### 2. 分析方法之確效

##### (1) 精密度 (precision)

將系列稀釋後之標準溶液，連續進行三次層析及於異日間各進行一次層析，並以獲得的直線迴歸方程式，求得每次實驗濃度值。以連續三次層析和三次異日間分析值，分別求得平均值 (mean)、標準差 (standard deviation, S.D.) 及變異係數 (coefficient of variation, C.V.)。

##### (2) 準確度 (accuracy)

以連續三次層析及異日間實驗所得平均濃度與理論濃度之相對誤差 (relative error, R.E.) 表示之。

##### (3) 靈敏度 (sensitivity)



將標準溶液一再稀釋，直至其波峰與雜訊之比值為 3/1 時之濃度為其偵測極限 (limit of detection)。

#### (4) 回收率 (recovery)

將高、中、低之各指標成分之甲醇溶液，分別加入九倍體積空白尿液及水中，使之各濃度如下：baicalein (6.0、1.5、0.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、aloe-emodin (6.0、1.5、0.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、wogonin (4.0、1.0、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、rhein (10.0、2.5、0.625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、emodin (12.5、3.1、0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、chrysophanol (2.5、0.6、0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )，分析方法同指標成分自由態之定量，所測得尿液標準溶液中各指標成分濃度除以水標準溶液中各指標成分濃度比值，即為回收率。

### 四、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。

## 參、結果與討論

本實驗利用高效液相層析法 (HPLC) 定量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生各指標成分定量結果如 Table 1。

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 12g 原生藥之三黃瀉心湯水煎劑 (120mL) 或 K 廠濃縮散劑 (3g, 相當於 12g 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。本研究中亦開發定量人體口服三黃瀉心湯後, 尿中指標成分原型與結合態代謝物之分析條件。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幾乎不吸收, 其生可用率為零, 此結果與藥物吸收理論一致, 因為它們皆為帶正電的氮陽離子, 吸收不易。Baicalein、wogonin、emodin、aloe-emodin、rhein、chrysophanol 則以結合態代謝物 (sulfates/glucuronides) 存在於尿中、僅 rhein 尚有原型分子存在, 顯示多酚成分多以 sulfates 與 glucuronides 從尿液排除。此結果與本研究室先前對於黃連、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 33 所示, 各成分之平均累積排除量如 Fig. 3 ~ Fig. 8 所示。比較各成分從尿液回收的結果如 Table 34 顯示, baicalein、aloe-emodin 與 chrysophanol 於尿中之排除率 (% of dose) 為濃縮散劑高

於水煎劑，rhein 則是水煎劑較高，均具統計上之差異，此外；baicalein 與 wogonin 於 36 小時間之累積排出率介於 3.2%~4.9%之間，而蒽醌類成分 aloe-emodin、rhein、emodin、chrysophanol 則為 11.3%~89.1%之間，明顯優於極性較高之 baicalein 與 wogonin，且 rhein 排出率高達 71.3%~89.1%，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>(49-50)</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 dianthrone 亦為 rhein 之前趨物，因此，若僅以 rhein 與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，亦需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 35 所示。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，成人口服兩劑型之三黃瀉心湯，各成分皆未具生體相等性；除 wogonin 外，水煎劑各成分之總排除量明顯高於濃縮劑型。

十六位受試者各時段之平均排除率(% of dose/h)，如 Fig. 9~Fig. 20 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 0-12 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。所得結果如 Table 10~Table 33 所示，各代謝產物排除半衰期之個體差異頗大，由 Table 36 所示口服濃縮散劑後，baicalein、aloe-emodin 及 emodin 之 sulfates 排除半衰期均較水煎劑長。口服兩劑型之三黃瀉心湯後，各成分間排除半衰期變異性甚大，如 aloe-emodin sulfates 可長達 9~14h 以上，而 chrysophanol sulfates/glucuronides 在 3.7~6.7h 左右，其他大多介

於 5h 與 10h 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，因此三黃瀉心湯多次給藥的動力學值得研究。

## 肆、結論與建議

- 一、基於生藥等量計算，本研究室自行製備之三黃瀉心湯水煎劑生可用率高於濃縮散劑，兩劑型間所有成分皆未達生體相等性之標準。
- 二、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，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。本年度因研究經費因素，並未針對人體內之血藥動力學部分探討，希望未來能有機會進行更深入的研究。
- 三、為使中藥現代製劑能為更多人所接受，我們應儘快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。
- 四、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。
- 五、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 CCMP94-RD-019 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

## 伍、參考文獻

1. 張仲景：金匱要略。中醫古籍出版社，北京，1997。
2. 鄧文龍：中醫方劑的藥理與應用。重慶出版社，重慶，1990。
3. 周福梅等：中醫治療急性肺炎 94 例。遼寧中醫雜誌 1987；11(11)：15-17。
4. 周福梅等：中醫辨証治療老年肺炎 66 例。上海中醫藥雜誌 1995；5：6-7。
5. 黨安琪等：三黃瀉心湯的臨床應用。陝西中醫 1990；11(7)：317。
6. 戴書悅等：三黃瀉心湯在眼科的臨床應用。黑龍江中醫藥 1989；3：43-8。
7. 肖相如等：三黃瀉心湯預防腦卒中。河北中醫 1987，9(4)：36。
8. 蔣愛品：三黃瀉心湯的藥理研究概況。北京中醫 2001；5：45-46。
9. 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 1985；3：18。
10. 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 1998；14(1)：16-18。
11. 蔡親福等：黃連解毒湯和三黃瀉心湯對大鼠胃黏膜的保護作用。中成藥 1993；15(2)：1001-1528。
12. 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 1998；7(10)：1599。
13. 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* 2000; 20(11):849-52.
14. Usui T. Ikeda Y. Tagami T. Matsuda K. Moriyama K. Yamada K. Kuzuya H. Kohno S. Shimatsu A.: The phytochemical lindleyin, isolated from *Rheum rhizoma*, mediates hormonal effects through estrogen receptors. *Journal of Endocrinology* 2002; 175(2):289-96.
15. Wang CC. Huang YJ. Chen LG. Lee LT. Yang LL.: Inducible nitric oxide synthase inhibitors of Chinese herbs III. *Rheum palmatum*. *Planta Medica* 2002; 68(10):869-74.
16. Kayashima T. Katayama T.: Oxalic acid is available as a natural antioxidant in some systems. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002; 1573(1):1-3.

17. Saller R, Buechi S, Meyrat R, Schmidhauser C.: Combined herbal preparation for topical treatment of Herpes labialis. *Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2001; 8(6):373-82.
18. 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* 2001; 29(3-4):459-67.
19. Gabrielska J, Oszmianski J, Zylka R, Komorowska M.: Antioxidant activity of flavones from *Scutellaria baicalensis* in lecithin liposomes. *J Biosci* 1997; 52:817-823.
20. Ryu SH, Ahn BZ, Pack MY.: The cytotoxic principle of *Scutellariae Radix* against L1210 cell. *Planta Med* 1985; 5:462.
21. 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.
22. 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: 16-9。
23. Zhang R, Li Y, Wang W.: Enhancement of immune function in mice fed high dose of soy daidzein. *Mut and Cancer* 1997； 29: 24.
24. Arora A, Nair MG, Strasburg GM.: Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch Biochem Biophys* 1998； 356： 133-41.
25. Jha HC, von Recklinghausen G, Zilliken f.: Inhibition of in vitro microsomal lipid peroxidation by isoflavonoids. *Biochem Pharmacol* 1985； 34: 1367-9.
26. Donowitz M, Wicks J, Sharp GW, Rev. Infect. Dis. 8 (Suppl. 2) 1986; 8: S188.
27. Mitani N, Murakami K, Yamaura T, Ikeda T, Saiki I, Cancer Lett. 2001; 165: 35.
28. Zhou H, Mineshita S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 294: 822
29. Ohuchi K, Kamada Y, Levine L, Tsurufuji S.: Glycyrrhizin inhibits prostaglandin E2 production by activated peritoneal macrophages from rats. *Prostaglandins & Medicine* 1981; 7: 457-463.

30. 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* 1996；12：542-544。
31. 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* 1998；33：341-343。
32. 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* 1986; 43:127-130.
33. 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* 1986; 77:33-38.
34. 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* 2000; 38:163-172.
35. 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* 1989; 11:255-261.
36. 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* 1987; 7:127-137.
37. 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* 1991; 39:112-115.
38. Ohtsuki K, Iahida N.: Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (kinase P) in vitro. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 1988; 157:597-604.
39. 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* 1988; 10:289-298.
40. Pliasunova OA, Egoricheva IN, Fediuk NV, Pokrovskii AG, Baltina LA, Murinov IuI, Tolstikov GA.: The anti-HIV activity of beta-glycyrrhizic acid. *Voprosy Virusologii* 1992; 37:235-238.
41. 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* 1997; 41:551-556.
42. 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* 1996; 9:209-220.
43. 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* 2000; 95:145-155.
44. 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.
45. H. Ching, Y.C. Hou, S.L. Hsiu, S.Y. Tsai and P.D.L. Chao: Influence of honey on the gastrointestinal metabolism and disposition of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in rabbits. *Biol. Pharm. Bull* 2002; 25: 87-91.
46. M.Y. Lai, C.C. Chen, S.L. Hsiu and P.D.L. Chao: Analysis and comparison of baicalin, baicalein and wogonin contents in traditional decoctions and commercial extracts of *Scutellariae Radix*. *J Food Drug Anal* 2001; 9: 145-149.
47. 行政院衛生署，「研究用人體檢體採集與使用注意事項」，2002。
48. 行政院衛生署，「藥品生體可用率及生體相等性試驗基準」，2003。
49. 蘇加新：三黃瀉心湯品質管制及其活性成分藥物動力學研究。高雄醫學大學，藥學研究所碩士班，93年碩士論文。
50. 林明儀：三黃瀉心湯之解熱、抗炎、流血時間藥效藥動學。高雄醫學大學，藥學研究所碩士班，91年碩士論文。

51. 中醫藥管理法規彙編。行政院衛生署中醫藥委員會，台北，2005年。
52. 台灣中草藥臨床試驗環境與試驗法規。行政院衛生署中醫藥委員會，台北，2004年。

## 陸、圖表

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

Constituents	decoction ( $\mu\text{mol}/120\text{ mL}$ )	Commercial extract ( $\mu\text{mol}/3\text{ g}$ )
Baicalein	741.2	416.5
Aloe-emodin	128.1	50.8
Wogonin	160.3	109.9
Rhein	196.2	91.0
Emodin	41.6	19.1
Chrysophanol	11.6	3.9

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	$Y = 0.0745 X - 0.0056$	0.19 ~ 12.00	0.9998
wogonin	$Y = 0.0758 X - 0.0007$	0.06 ~ 8.00	0.9996
emodin	$Y = 0.0984 X - 0.0129$	0.20 ~ 25.00	0.9999
aloe-emodin	$Y = 0.1204 X + 0.0004$	0.09 ~ 12.00	0.9999
rhein	$Y = 0.0955 X + 0.0305$	0.16 ~ 20.00	0.9999
chrysophanol	$Y = 0.1760 X - 0.0060$	0.08 ~ 5.00	0.9998

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

n=3

Table 4 Intraday and interday analytical precision and accuracy of wogonin 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.%)	(%)
8.00	8.27 $\pm$ 0.12 (1.41)	3.31	8.00 $\pm$ 0.52 (6.53)	0.06
4.00	4.07 $\pm$ 0.07 (1.72)	1.70	3.97 $\pm$ 0.19 (4.76)	-0.81
2.00	1.95 $\pm$ 0.02 (1.03)	-2.25	1.96 $\pm$ 0.01 (0.45)	-2.13
1.00	0.94 $\pm$ 0.02 (2.47)	-6.31	0.95 $\pm$ 0.01 (1.36)	-4.59
0.50	0.46 $\pm$ 0.01 (1.14)	-8.92	0.46 $\pm$ 0.02 (3.96)	-8.44
0.25	0.22 $\pm$ 0.01 (3.75)	-12.19	0.22 $\pm$ 0.01 (2.30)	-11.41
0.13	0.13 $\pm$ 0.01 (8.65)	1.89	0.12 $\pm$ 0.01 (6.53)	-3.36
0.06	0.06 $\pm$ 0.01 (13.05)	-3.45	0.07 $\pm$ 0.00 (0.89)	4.08

n=3

Table 5 Intraday and interday analytical precision and accuracy of 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.%)	(%)
25.0	25.8 $\pm$ 0.3 (1.3)	3.3	25.1 $\pm$ 1.4 (5.5)	0.25
12.5	12.7 $\pm$ 0.1 (0.8)	1.8	12.5 $\pm$ 0.3 (2.5)	-0.22
6.3	6.2 $\pm$ 0.1 (1.1)	0.0	6.3 $\pm$ 0.2 (2.7)	0.26
3.1	3.0 $\pm$ 0.1 (2.0)	-4.1	3.0 $\pm$ 0.1 (3.1)	-5.57
1.6	1.5 $\pm$ 0.0 (0.9)	-5.7	1.5 $\pm$ 0.0 (3.0)	-4.75
0.8	0.7 $\pm$ 0.0 (1.2)	-5.3	0.8 $\pm$ 0.1 (7.4)	-1.01
0.4	0.4 $\pm$ 0.0 (1.1)	4.6	0.4 $\pm$ 0.0 (8.9)	10.54

n=3

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

n=3

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

n=3

Table 8 Intraday and interday analytical precision and accuracy of chrysophanol 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.%)		(%)
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

n=3

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

Constituents	Conc. Spiked ( $\mu\text{g/mL}$ )	1	2	3	Recoveries (%)
					Mean $\pm$ S.D
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

n=3

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

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.5	2.3	2.5	2.1	1.2	0.9	2.9	1.3	2.1	0.8	3.6	0.9	2.7	2.2	3.2	2.6	2.0 $\pm$ 0.9
2-4	1.9	0.6	2.7	0.0	2.1	0.5	1.6	0.6	1.6	0.9	1.9	0.4	1.8	1.0	2.8	1.5	1.4 $\pm$ 0.8
4-6	2.2	0.8	3.3	1.4	1.0	0.3	0.8	0.7	2.1	1.0	3.0	0.5	0.0	6.7	2.2	0.0	1.6 $\pm$ 1.6
6-8	4.5	2.6	4.7	0.0	0.4	1.3	2.5	1.5	1.9	2.6	0.7	0.0	4.5	2.2	0.0	3.0	2.0 $\pm$ 1.6
8-10	0.9	1.4	3.2	2.2	1.4	1.6	2.9	1.0	2.7	2.7	0.5	3.1	2.4	0.6	3.5	1.2	2.0 $\pm$ 1.0
10-12	1.8	2.5	2.2	0.0	0.1	2.0	4.6	1.0	1.4	1.1	0.6	2.9	2.3	0.9	2.2	1.9	1.7 $\pm$ 1.1
12-24	5.6	6.0	3.9	4.9	0.2	1.0	7.2	0.1	2.2	3.9	1.1	1.3	3.4	2.4	4.1	3.6	3.2 $\pm$ 2.1
24-36	0.0	0.0	5.0	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	2.2	0.5	0.0	0.6	4.6	0.0	4.2	1.7	1.3 $\pm$ 1.8
Total ( $\mu$ mol)	17.4	16.1	27.5	12.2	6.4	7.6	22.6	6.3	16.3	13.5	11.4	9.8	21.7	15.9	22.1	15.5	15.2 $\pm$ 6.0
% of dose	2.3	2.2	3.7	1.6	0.9	1.0	3.0	0.9	2.2	1.8	1.5	1.3	2.9	2.1	3.0	2.1	2.0 $\pm$ 0.8
$t_{1/2}$ (h)	6.1	8.5	9.1	8.2	2.1	3.5	7.5	3.8	7.8	6.2	3.5	5.1	10.1	3.7	9.9	7.1	6.4 $\pm$ 2.5

Table 11 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of baicalein glucuronides after dosing of SHSST decoction to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	2.1	1.6	1.7	0.8	0.6	0.8	0.3	0.9	1.4	0.1	1.5	1.2	1.6	0.6	1.4	1.9	1.2 $\pm$ 0.6
2-4	1.5	0.4	1.8	0.0	1.3	0.5	1.0	0.5	0.9	1.3	1.1	0.8	1.1	0.7	1.1	0.9	0.9 $\pm$ 0.4
4-6	1.4	0.5	1.8	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	1.1	0.9	1.5	1.1	0.0	0.8	1.1	0.0	0.8 $\pm$ 0.5
6-8	3.3	1.6	2.4	0.0	0.2	1.0	1.7	1.0	1.0	2.3	0.6	0.0	2.6	1.2	0.0	0.9	1.2 $\pm$ 1.0
8-10	0.6	0.3	2.0	1.3	0.8	1.1	1.9	0.7	0.8	2.5	0.5	3.1	1.6	1.5	1.8	0.7	1.3 $\pm$ 0.8
10-12	1.1	1.4	1.4	0.0	0.6	1.4	2.9	0.6	0.7	1.1	0.6	2.3	0.8	1.3	1.1	0.9	1.1 $\pm$ 0.7
12-24	3.0	3.0	1.8	1.2	0.2	0.6	0.6	0.3	1.0	3.5	1.6	1.9	1.2	2.0	2.0	1.5	1.6 $\pm$ 0.9
24-36	0.0	0.0	1.8	0.6	0.0	0.7	0.0	0.4	0.0	1.3	1.1	0.0	0.0	1.0	0.0	0.5	0.5 $\pm$ 0.5
Total ( $\mu$ mol)	13.0	8.7	14.8	4.4	4.2	6.5	8.9	4.8	7.0	12.9	8.4	10.5	8.9	9.2	8.5	7.2	8.6 $\pm$ 3.0
% of dose	1.8	1.2	2.0	0.6	0.6	0.9	1.2	0.7	0.9	1.7	1.1	1.4	1.2	1.2	1.1	1.0	1.2 $\pm$ 0.4
$t_{1/2}$ (h)	5.2	8.2	7.3	8.6	2.6	5.1	3.0	5.1	4.2	6.3	8.3	4.8	3.8	6.8	5.7	6.0	5.7 $\pm$ 1.8

Table 12 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of aloe-emodin sulfates after dosing of SHSST decoction to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	3.5	2.4	1.7	2.1	1.2	1.3	3.8	1.7	3.4	1.1	2.5	1.7	3.4	1.9	2.2	3.2	2.3 $\pm$ 0.9
2-4	1.9	0.5	1.8	0.0	2.1	1.1	1.5	0.4	2.0	0.3	1.6	1.3	1.2	2.0	2.0	1.4	1.3 $\pm$ 0.7
4-6	0.7	0.3	0.9	1.1	0.1	0.8	0.4	0.4	1.2	0.0	0.4	0.8	0.0	1.5	0.4	0.0	0.6 $\pm$ 0.5
6-8	0.7	0.4	0.5	0.0	0.1	0.9	0.6	0.3	1.7	0.0	0.4	0.0	0.7	1.3	0.0	0.9	0.5 $\pm$ 0.5
8-10	0.1	0.1	0.3	0.7	0.4	0.7	0.3	0.1	1.5	0.2	0.5	0.0	0.4	0.8	0.5	0.2	0.4 $\pm$ 0.4
10-12	0.3	0.2	0.2	0.0	0.2	0.9	0.3	0.1	1.3	0.1	0.3	0.0	0.6	0.9	0.4	0.4	0.4 $\pm$ 0.4
12-24	1.2	0.8	0.7	1.5	0.4	1.4	0.0	0.5	6.5	1.0	1.8	4.2	1.0	2.6	1.5	2.1	1.7 $\pm$ 1.6
24-36	1.0	0.0	1.4	1.0	0.0	1.7	0.0	0.0	7.8	0.8	0.8	1.1	2.2	3.9	0.4	0.9	1.4 $\pm$ 2.0
Total ( $\mu$ mol)	9.3	4.8	7.5	6.4	4.6	8.8	6.9	3.5	25.4	3.6	8.4	9.1	9.5	14.9	7.4	9.0	8.7 $\pm$ 5.3
% of dose	7.3	3.7	5.9	5.0	3.6	6.9	5.4	2.8	19.9	2.8	6.5	7.1	7.4	11.6	5.8	7.0	6.8 $\pm$ 4.1
$t_{1/2}$ (h)	9.5	5.8	11.8	11.1	3.8	10.1	2.5	2.5	14.6	14.2	7.9	8.5	15.2	12.9	6.5	8.3	9.1 4.1

Table 13 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of aloe-emodin glucuronides after dosing of SHSST decoction to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	2.4	1.4	0.9	1.0	0.5	0.8	2.2	0.8	1.8	0.0	1.4	1.2	1.8	1.1	1.2	1.7	1.3 $\pm$ 0.6
2-4	1.2	0.3	1.0	0.0	0.0	0.7	1.0	0.2	0.7	0.5	0.7	0.9	0.9	1.0	0.8	0.9	0.7 $\pm$ 0.4
4-6	0.4	0.2	0.5	0.6	0.1	0.7	0.3	0.2	1.2	0.2	0.5	0.9	0.0	1.1	0.3	0.0	0.4 $\pm$ 0.4
6-8	0.3	0.2	0.2	0.0	0.1	0.7	0.5	0.2	1.2	0.3	0.3	0.0	0.7	1.0	0.0	0.3	0.4 $\pm$ 0.4
8-10	0.0	0.1	0.0	0.5	0.3	0.5	0.3	0.1	1.3	0.1	0.3	0.0	0.3	0.8	0.3	0.2	0.3 $\pm$ 0.3
10-12	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.6	0.2	0.1	1.1	0.1	0.3	0.0	0.2	0.8	0.3	0.3	0.3 $\pm$ 0.3
12-24	0.7	0.4	0.0	0.6	0.1	1.1	0.0	0.2	5.9	0.8	1.2	4.4	0.7	2.3	1.0	1.1	1.3 $\pm$ 1.6
24-36	0.8	0.0	0.0	0.7	0.0	1.6	0.0	0.0	6.5	0.6	1.0	1.1	1.0	2.6	0.7	1.0	1.1 $\pm$ 1.6
Total ( $\mu$ mol)	5.9	2.9	2.7	3.3	1.3	6.7	4.4	1.8	19.6	2.6	5.6	8.5	5.7	10.8	4.6	5.6	5.8 $\pm$ 4.5
% of dose	4.6	2.3	2.1	2.6	1.0	5.2	3.4	1.4	15.3	2.1	4.4	6.6	4.4	8.4	3.6	4.4	4.5 $\pm$ 3.5
$t_{1/2}$ (h)	11.6	5.4	1.4	10.2	3.8	6.8	2.5	4.2	14.7	11.1	10.5	8.3	11.6	11.4	10.2	5.8	8.1 $\pm$ 3.9



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

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.4	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0	0.7	0.4	0.5	0.0	0.4	0.8	0.4	0.4	0.5	0.6	0.3 $\pm$ 0.3
2-4	0.0	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.1	0.2	0.3	0.0	0.2	0.7	0.0	0.0	0.4	0.1	0.2 $\pm$ 0.2
4-6	0.4	0.3	0.4	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.8	0.0	0.5	0.9	0.0	0.0	0.7	0.0	0.3 $\pm$ 0.3
6-8	1.3	0.9	0.5	0.0	0.1	0.5	0.8	0.3	0.6	0.0	0.1	0.0	0.7	0.8	0.0	0.6	0.5 $\pm$ 0.4
8-10	0.1	0.4	0.5	0.0	0.3	0.5	0.7	0.2	0.9	0.0	0.2	1.4	0.4	0.5	0.7	0.2	0.4 $\pm$ 0.4
10-12	0.3	0.6	0.2	0.0	0.0	0.5	1.0	0.3	0.3	0.0	0.2	0.0	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3 $\pm$ 0.3
12-24	1.6	2.2	0.7	0.0	0.0	0.7	1.6	0.3	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	0.8	0.0	0.6 $\pm$ 0.7
24-36	0.6	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.2 $\pm$ 0.3
Total ( $\mu$ mol)	4.7	4.4	3.4	0.1	1.1	2.3	5.0	1.7	3.3	0.7	2.2	3.8	2.3	2.1	3.5	2.2	2.7 $\pm$ 1.4
% of dose	3.7	3.4	2.6	0.0	0.8	1.8	3.9	1.3	2.6	0.6	1.7	3.0	1.8	1.7	2.7	1.7	2.1 $\pm$ 1.1
$t_{1/2}$ (h)	7.5	9.7	8.6	-	3.4	6.1	7.2	5.4	2.7	-	6.1	4.7	5.2	3.8	5.5	8.6	6.0 $\pm$ 2.1

Table 15 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of wogonin glucuronides after dosing of SHSST decoction to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.4	0.0	0.3	0.3	0.2	0.0	0.6	0.3	0.4	0.0	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.0	0.3 $\pm$ 0.2
2-4	0.0	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.1	0.2	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
4-6	0.4	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.9	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.7	0.0	0.2 $\pm$ 0.3
6-8	1.3	0.0	0.4	0.0	0.1	0.5	0.7	0.3	0.2	0.7	0.1	0.0	0.6	0.6	0.0	0.3	0.4 $\pm$ 0.4
8-10	0.1	0.0	0.4	0.0	0.2	0.0	0.7	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.4	0.0	0.6	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
10-12	0.3	0.0	0.3	0.0	0.3	0.5	0.9	0.0	0.2	0.0	0.2	0.8	0.3	0.0	0.3	0.4	0.3 $\pm$ 0.3
12-24	1.2	0.0	0.6	0.4	0.5	0.6	1.5	0.0	0.6	1.8	0.3	1.5	0.4	0.0	1.2	0.7	0.7 $\pm$ 0.6
24-36	0.5	0.0	0.6	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.1 $\pm$ 0.2
Total ( $\mu$ mol)	4.3	0.0	3.2	1.0	1.7	1.6	4.6	0.9	2.6	2.5	2.1	3.2	2.1	1.0	4.2	1.4	2.3 $\pm$ 1.4
% of dose	3.4	0.0	2.5	0.8	1.3	1.2	3.6	0.7	2.0	1.9	1.7	2.5	1.6	0.8	3.3	1.1	1.8 $\pm$ 1.1
$t_{1/2}$ (h)	7.3	-	9.1	15.9	6.3	7.5	7.4	5.2	4.9	16.6	9.0	13.1	5.0	5.2	9.0	11.9	8.9 $\pm$ 3.9

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

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean± S.D
0-2	21.8	34.1	13.1	16.5	8.7	12.3	19.6	17.6	17.1	10.2	21.2	13.3	17.5	10.7	22.3	27.1	17.7±6.7
2-4	35.5	18.0	22.7	0.0	25.2	18.7	33.8	6.6	24.4	10.5	25.7	17.0	26.6	13.1	29.5	24.9	20.8±9.6
4-6	24.9	16.9	21.2	21.7	6.5	24.8	12.1	9.8	13.9	8.1	24.0	13.1	0.0	22.1	16.5	0.0	14.7±8.3
6-8	13.4	11.5	23.1	0.0	5.5	22.9	19.2	7.8	15.8	6.2	15.4	0.0	27.9	13.7	0.0	29.6	13.2±9.6
8-10	2.5	4.7	14.0	21.0	14.7	13.8	14.5	4.8	12.4	9.4	10.8	15.1	13.9	8.6	19.3	5.6	11.6±5.3
10-12	4.9	8.8	11.6	0.0	6.9	12.1	19.0	5.0	10.2	4.1	7.8	10.9	9.1	9.1	14.3	8.0	8.9±4.4
12-24	19.1	12.8	27.1	42.6	12.9	10.5	30.5	4.5	20.8	15.5	16.8	15.7	15.6	21.8	16.0	3.5	17.9±9.6
24-36	3.7	0.0	12.3	5.2	0.0	6.3	0.0	3.6	8.6	0.0	3.0	2.6	4.5	7.8	2.7	7.6	4.2±3.6
Total (μmol)	125.7	106.8	145.2	107.0	80.3	121.5	148.8	59.7	123.2	63.9	124.8	87.7	115.0	107.0	120.4	106.3	109.0±25.4
% of dose	64.1	54.4	74.0	54.5	40.9	61.9	75.8	30.4	62.8	32.6	63.6	44.7	58.6	54.5	61.3	54.2	55.5±13.0
$t_{1/2}$ (h)	4.8	4.1	6.3	5.2	4.3	5.1	5.1	6.0	6.0	5.5	4.3	1.0	4.8	6.0	4.2	6.3	4.9±1.3

Table 17 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of rhein glucuronides after dosing of SHSST decoction to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean ± S.D
0-2	14.1	6.1	9.7	6.4	5.2	8.6	11.7	9.6	7.1	0.6	14.0	6.7	9.9	6.8	15.2	16.6	9.3 ±4.2
2-4	28.6	2.5	17.6	0.0	24.9	14.5	24.4	4.3	12.5	6.7	15.8	10.2	15.2	6.5	19.7	14.5	13.6 ±8.3
4-6	19.7	2.6	16.2	7.2	7.0	22.7	10.8	6.8	8.1	5.9	19.2	6.9	0.0	12.9	12.4	0.0	9.9 ±6.9
6-8	8.6	2.7	18.9	0.0	3.2	18.1	13.4	4.4	8.3	2.7	9.8	0.0	16.6	7.2	0.0	8.0	7.6 ±6.4
8-10	1.9	0.5	10.4	0.8	10.0	9.7	13.2	3.1	7.0	6.5	8.8	9.3	10.6	4.9	16.8	3.4	7.3 ±4.6
10-12	3.1	0.6	9.1	0.0	5.2	7.6	16.6	3.8	5.1	3.7	6.1	7.1	6.8	6.0	9.5	5.1	6.0 ±3.9
12-24	12.4	1.9	19.8	7.1	7.6	6.8	22.5	2.8	11.6	9.8	10.6	7.2	11.0	2.0	9.8	7.7	9.4 ±5.6
24-36	2.5	0.0	9.4	2.8	2.1	4.3	0.0	3.0	5.9	0.0	1.0	1.9	4.5	2.1	2.4	2.3	2.8 ±2.4
Total (μmol)	90.9	16.8	111.1	24.3	65.2	92.3	112.5	37.7	65.6	36.0	85.3	49.3	74.6	48.5	85.7	57.6	65.8 ±29.3
% of dose	46.3	8.6	56.6	12.4	33.2	47.1	57.3	19.2	33.4	18.3	43.5	25.1	38.0	24.7	43.7	29.3	33.5 ±14.9
$t_{1/2}$ (h)	4.7	3.9	6.3	8.3	4.6	4.9	5.0	6.5	6.6	5.5	3.5	4.8	5.5	4.8	4.4	3.9	5.2 ±1.2

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

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.0	1.8	1.5	1.4	0.5	0.6	2.4	0.8	1.5	0.7	1.5	1.2	1.8	0.8	1.7	2.2	1.3 $\pm$ 0.6
2-4	0.7	0.1	1.4	0.0	0.6	0.3	1.1	0.2	0.8	0.0	0.9	0.6	4.0	0.5	0.9	1.0	0.8 $\pm$ 0.9
4-6	0.3	0.1	0.5	0.7	0.1	0.2	0.3	0.2	0.3	0.0	0.4	0.4	0.0	0.4	0.3	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
6-8	0.8	0.4	0.2	0.0	0.1	0.2	0.4	0.2	0.3	0.0	0.1	0.0	0.6	0.4	0.0	0.6	0.3 $\pm$ 0.2
8-10	0.1	0.2	0.4	0.4	0.2	0.2	0.4	0.2	0.0	0.5	0.2	0.5	0.3	0.4	0.4	0.2	0.3 $\pm$ 0.1
10-12	0.3	0.2	0.5	0.0	0.1	0.3	0.5	0.2	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0	0.3	0.2	0.2	0.2 $\pm$ 0.2
12-24	1.7	0.7	0.5	0.9	0.0	0.4	1.2	0.0	0.0	1.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.5	0.0	0.5 $\pm$ 0.5
24-36	0.0	0.0	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.4
Total ( $\mu$ mol)	4.8	3.4	6.7	3.4	1.6	2.2	6.3	1.7	2.9	2.3	3.4	3.8	6.7	2.7	3.9	4.2	3.8 $\pm$ 1.7
% of dose	11.6	8.3	16.0	8.2	3.7	5.2	15.2	4.2	7.0	5.4	8.2	9.1	16.2	6.6	9.5	10.1	9.0 $\pm$ 4.0
$t_{1/2}$ (h)	8.3	8.0	14.4	7.7	2.9	5.3	6.4	3.9	1.8	15.3	2.8	5.6	1.7	3.1	5.2	2.6	5.9 $\pm$ 4.1

Table 19 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of emodin glucuronides after dosing of SHSST decoction to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	2.4	0.8	1.3	0.7	0.5	0.6	2.2	0.7	1.5	0.3	1.3	1.2	1.7	0.6	1.3	0.0	1.1 $\pm$ 0.7
2-4	1.4	0.2	1.2	0.0	1.0	0.3	1.0	0.2	1.9	0.0	0.6	0.7	0.9	0.6	0.8	0.7	0.7 $\pm$ 0.5
4-6	0.5	0.1	0.5	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.0	0.2	0.4	0.0	0.2	0.3	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
6-8	0.7	0.1	0.5	0.0	0.0	0.2	0.3	0.2	0.0	0.0	0.1	0.0	0.4	0.3	0.0	0.3	0.2 $\pm$ 0.2
8-10	0.1	0.0	0.5	0.3	0.1	0.2	0.3	0.2	0.0	0.5	0.1	0.5	0.4	0.4	0.3	0.2	0.3 $\pm$ 0.2
10-12	0.2	0.1	0.5	0.0	0.1	0.3	0.4	0.3	0.4	0.0	0.2	0.3	0.0	0.3	0.2	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
12-24	1.5	0.3	0.5	0.0	0.2	0.4	0.0	0.0	0.0	0.9	0.0	0.7	0.0	0.0	0.4	0.0	0.3 $\pm$ 0.4
24-36	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Total ( $\mu$ mol)	6.8	1.7	4.9	1.4	2.1	2.2	4.4	1.7	4.0	1.7	2.5	3.8	3.3	2.5	3.3	1.1	3.0 $\pm$ 1.5
% of dose	16.4	4.0	11.8	3.3	4.9	5.3	10.6	4.1	9.7	4.1	6.1	9.3	8.1	5.9	8.0	2.6	7.1 $\pm$ 3.7
$t_{1/2}$ (h)	6.5	7.6	3.7	2.9	4.2	5.4	3.6	4.6	3.2	14.3	3.4	5.8	3.2	3.1	4.8	2.4	4.9 $\pm$ 2.9

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

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.9	0.9	0.9	0.8	0.3	0.5	1.6	0.5	1.0	0.5	0.9	0.5	1.3	0.6	3.0	1.8	1.1 $\pm$ 0.7
2-4	1.3	0.2	1.2	0.0	0.7	0.4	0.9	0.1	0.7	0.5	0.5	0.3	3.7	0.6	0.7	0.8	0.8 $\pm$ 0.8
4-6	0.4	0.1	0.6	0.4	0.1	0.3	0.2	0.0	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0	0.5	0.1	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
6-8	0.3	0.1	0.4	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0	0.6	0.5	0.1	0.0	0.9	0.3	0.0	0.6	0.3 $\pm$ 0.3
8-10	0.0	0.0	0.3	0.6	0.0	0.1	0.1	0.0	2.1	0.0	0.0	0.0	0.3	0.2	0.1	0.1	0.3 $\pm$ 0.5
10-12	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.4	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.1
12-24	0.5	0.1	0.1	1.4	0.0	0.1	0.3	0.2	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.2	0.2 $\pm$ 0.4
24-36	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	1.0	0.0	0.4	0.2 $\pm$ 0.4
Total ( $\mu$ mol)	4.6	1.7	3.8	3.1	1.2	1.6	3.6	2.0	4.7	2.6	1.8	1.2	6.3	3.9	4.0	4.0	3.1 $\pm$ 1.5
% of dose	39.5	14.4	32.3	26.8	10.3	13.6	30.7	17.0	40.8	22.2	15.1	10.7	54.0	33.2	34.3	34.6	26.8 $\pm$ 12.7
$t_{1/2}$ (h)	4.0	3.6	2.5	10.9	1.8	2.6	3.7	-	1.8	5.0	1.9	4.1	1.6	14.0	2.5	9.8	4.6 $\pm$ 3.8

Table 21 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of chrysophanol glucuronides after dosing of SHSST decoction to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.7	0.5	0.2	0.1	0.1	0.4	0.6	0.2	0.4	0.1	0.3	0.2	0.5	0.3	0.3	0.8	0.4 $\pm$ 0.2
2-4	0.4	0.1	0.3	0.0	0.3	0.2	0.2	0.1	0.3	1.3	0.2	0.0	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3 $\pm$ 0.3
4-6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.2	0.9	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.2
6-8	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.0	1.3	0.0	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.3
8-10	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
10-12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.3	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
12-24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.7	0.1 $\pm$ 0.2
24-36	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.2
Total ( $\mu$ mol)	1.4	0.8	0.7	0.3	0.6	1.1	1.3	1.7	1.3	4.5	0.7	0.2	1.2	0.9	0.8	1.8	1.2 $\pm$ 1.0
% of dose	12.4	6.9	5.9	2.8	4.9	9.7	11.1	14.5	11.2	38.9	5.7	1.8	10.0	7.5	7.1	15.5	10.4 $\pm$ 8.6
$t_{1/2}$ (h)	1.9	2.3	1.4	8.7	5.4	4.2	6.4	18.9	5.7	4.0	1.9	-	2.5	2.0	5.4	-	5.1 $\pm$ 4.5

Table 22 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of baicalain sulfates after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	2.2	3.1	2.2	1.3	1.3	0.6	1.3	0.7	1.8	0.9	3.1	0.7	2.5	1.1	1.6	0.0	1.5 $\pm$ 0.9
2-4	0.8	0.6	2.1	0.0	0.7	0.8	1.1	0.8	1.4	1.9	2.3	1.2	2.6	1.0	1.3	2.8	1.3 $\pm$ 0.8
4-6	0.7	1.3	2.6	1.5	0.8	1.1	1.3	0.9	2.8	1.7	2.1	0.0	0.0	1.2	1.2	0.0	1.2 $\pm$ 0.8
6-8	2.0	3.1	3.5	0.0	1.1	0.9	0.0	0.8	1.5	1.9	2.6	0.0	0.0	0.5	2.1	0.0	1.3 $\pm$ 1.1
8-10	2.6	0.6	0.8	0.0	1.6	0.8	2.7	0.7	0.6	1.5	0.4	1.4	2.6	0.7	0.9	4.0	1.4 $\pm$ 1.0
10-12	3.0	0.5	4.7	0.0	0.5	0.9	2.5	0.1	0.6	0.6	1.2	1.2	2.4	1.1	1.5	1.0	1.4 $\pm$ 1.2
12-24	6.7	2.2	6.9	1.9	2.2	0.8	7.8	0.0	1.8	0.9	4.8	0.0	2.2	0.0	2.6	2.5	2.7 $\pm$ 2.4
24-36	3.2	2.0	6.2	0.0	3.1	0.0	3.1	0.0	2.5	0.7	5.3	0.8	5.6	0.9	3.0	2.4	2.4 $\pm$ 1.9
Total ( $\mu$ mol)	21.2	13.4	29.1	4.7	11.2	6.0	19.8	4.1	13.1	10.1	21.8	5.3	17.9	6.4	14.3	12.7	13.2 $\pm$ 7.0
% of dose	5.1	3.2	7.0	1.1	2.7	1.4	4.7	1.0	3.1	2.4	5.2	1.3	4.3	1.5	3.4	3.0	3.2 $\pm$ 1.7
$t_{1/2}$ (h)	8.2	8.9	10.1	10.6	12.5	5.0	8.3	4.0	10.3	3.7	12.2	8.5	14.9	5.6	10.2	9.0	8.9 $\pm$ 3.0

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

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.7	2.1	1.5	0.6	0.6	0.5	0.8	0.6	0.8	0.8	1.3	0.7	1.2	0.7	1.0	0.0	0.9 $\pm$ 0.5
2-4	0.5	0.2	1.7	0.0	0.3	0.5	1.3	0.5	0.9	1.5	0.8	1.3	1.1	0.7	0.5	0.9	0.8 $\pm$ 0.5
4-6	0.5	0.6	1.8	0.4	0.3	0.6	0.8	0.0	1.5	1.1	0.9	0.0	0.0	0.6	0.4	0.3	0.6 $\pm$ 0.5
6-8	1.4	2.1	2.5	0.0	0.5	0.5	0.0	0.4	0.8	1.4	1.1	0.0	0.0	0.4	1.1	0.0	0.8 $\pm$ 0.8
8-10	2.2	0.2	0.7	0.0	0.7	0.7	1.9	0.5	0.3	1.1	0.3	1.1	2.7	0.5	0.4	1.2	0.9 $\pm$ 0.7
10-12	2.4	0.2	3.0	0.0	0.2	0.7	1.7	0.1	0.2	0.4	0.5	1.2	0.4	0.6	0.5	0.3	0.8 $\pm$ 0.9
12-24	3.9	9.3	3.6	0.2	0.9	0.5	5.2	0.2	0.0	0.8	1.5	1.2	0.0	0.0	0.9	0.9	1.8 $\pm$ 2.5
24-36	1.3	0.0	2.2	0.0	0.4	1.0	2.5	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5 $\pm$ 0.8
Total ( $\mu$ mol)	14.0	14.8	16.9	1.3	4.0	5.0	14.2	2.3	4.6	7.0	7.7	5.4	5.3	3.4	4.8	3.6	7.2 $\pm$ 4.8
% of dose	3.4	3.5	4.1	0.3	1.0	1.2	3.4	0.6	1.1	1.7	1.8	1.3	1.3	0.8	1.2	0.9	1.7 $\pm$ 1.2
$t_{1/2}$ (h)	6.5	3.5	7.5	5.9	7.0	6.4	9.0	7.4	1.8	3.4	9.0	5.9	2.8	4.5	4.7	5.9	5.7 $\pm$ 2.1

Table 24 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of aloe-emodin sulfates after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.4	1.1	0.7	0.9	0.9	0.6	0.6	0.7	1.9	0.5	1.1	0.3	1.4	1.2	1.0	0.0	0.9 $\pm$ 0.5
2-4	0.4	0.2	0.6	0.0	0.4	0.7	0.6	0.3	1.2	0.5	0.9	0.8	0.8	0.7	0.7	1.7	0.7 $\pm$ 0.4
4-6	0.3	0.2	0.4	0.7	0.5	0.7	0.6	0.1	1.3	0.4	0.5	0.0	0.0	1.1	0.3	0.0	0.4 $\pm$ 0.4
6-8	0.4	0.3	0.3	0.0	0.4	0.5	0.0	0.0	1.2	0.2	0.5	0.0	0.0	0.6	0.5	0.0	0.3 $\pm$ 0.3
8-10	0.4	0.1	0.1	0.0	0.4	0.3	0.4	0.1	0.9	0.3	0.1	0.3	1.0	0.5	0.2	0.7	0.4 $\pm$ 0.3
10-12	0.5	0.1	1.0	0.0	0.1	0.3	0.4	0.0	0.9	1.3	0.4	1.1	0.6	1.2	0.3	0.3	0.5 $\pm$ 0.4
12-24	1.7	0.8	0.7	1.8	1.5	1.0	1.5	0.1	3.5	0.4	1.1	2.9	1.4	2.1	1.1	1.1	1.4 $\pm$ 0.9
24-36	0.0	0.9	3.6	1.1	2.1	1.6	1.9	0.5	4.9	0.8	1.6	2.4	2.9	0.2	0.0	2.3	1.7 $\pm$ 1.4
Total ( $\mu$ mol)	5.2	3.7	7.4	4.4	6.4	5.8	6.0	1.8	15.8	4.4	6.3	7.8	8.1	7.5	4.0	6.0	6.3 $\pm$ 3.1
% of dose	10.2	7.3	14.5	8.6	12.6	11.5	11.7	3.5	31.2	8.7	12.4	15.4	15.9	14.8	7.9	11.9	12.4 $\pm$ 6.0
$t_{1/2}$ (h)	8.8	15.6	25.3	12.8	15.7	13.1	14.9	26.7	14.5	9.0	13.6	13.2	18.3	4.6	6.9	17.6	14.4 $\pm$ 5.9

Table 25 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of aloe-emodin glucuronides after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.3	0.7	0.5	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4	0.8	0.3	0.6	0.5	0.7	0.8	0.7	0.0	0.6 $\pm$ 0.3
2-4	0.2	0.1	0.4	0.0	0.1	0.4	0.8	0.2	0.7	0.4	0.4	0.8	0.6	0.5	0.2	0.5	0.4 $\pm$ 0.2
4-6	0.3	0.1	0.3	0.4	0.4	0.5	0.4	0.1	0.4	0.3	0.2	0.0	0.0	0.8	0.1	0.1	0.3 $\pm$ 0.2
6-8	0.3	0.2	0.1	0.0	0.4	0.4	0.0	0.0	0.7	0.2	0.4	0.0	0.0	0.4	0.2	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
8-10	0.3	0.0	0.0	0.0	0.4	0.3	0.3	0.1	0.6	0.2	0.1	0.6	0.6	0.4	0.0	0.4	0.3 $\pm$ 0.2
10-12	0.3	0.1	0.2	0.0	0.1	0.3	0.2	0.0	0.4	0.0	0.2	0.9	0.2	0.9	0.0	0.3	0.3 $\pm$ 0.3
12-24	1.1	1.8	0.3	1.3	1.3	1.1	0.3	0.1	2.0	0.3	1.1	3.0	0.6	1.8	0.0	0.9	1.1 $\pm$ 0.8
24-36	0.0	2.7	0.4	0.7	1.8	1.5	1.0	0.5	2.0	0.6	0.7	1.9	0.8	3.0	0.0	0.9	1.2 $\pm$ 0.9
Total ( $\mu$ mol)	3.8	5.7	2.3	3.1	5.0	4.9	3.3	1.4	7.6	2.2	3.6	7.8	3.4	8.6	1.0	3.1	4.2 $\pm$ 2.3
% of dose	7.4	11.2	4.5	6.1	9.9	9.6	6.5	2.7	15.0	4.3	7.0	15.3	6.8	17.0	2.0	6.1	8.2 $\pm$ 4.5
$t_{1/2}$ (h)	8.9	24.1	11.7	33.1	16.3	6.8	15.4	23.3	12.4	14.1	10.5	11.4	12.1	15.7	3.5	12.9	14.5 $\pm$ 7.2

Table 26 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of wogonin sulfates after dosing dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.4	0.9	0.3	0.0	0.2	0.2	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5	0.4	0.0	0.4 $\pm$ 0.2
2-4	0.0	0.1	0.2	0.0	0.1	0.1	0.3	0.3	0.4	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.0	0.6	0.2 $\pm$ 0.2
4-6	0.1	0.5	0.3	0.1	0.1	0.4	0.2	0.2	1.0	0.4	0.6	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0	0.3 $\pm$ 0.3
6-8	0.6	1.0	0.9	0.0	0.2	0.2	0.0	0.2	0.4	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.3 $\pm$ 0.3
8-10	0.7	0.2	0.2	0.0	0.2	0.2	0.7	0.2	0.2	0.3	0.1	1.2	0.0	0.0	0.2	1.2	0.3 $\pm$ 0.4
10-12	0.5	0.1	0.8	0.0	0.1	0.3	0.7	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.5	0.0	0.3	0.3	0.2 $\pm$ 0.3
12-24	1.1	0.8	1.9	0.0	0.7	0.4	1.8	0.0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.3	0.9	0.5 $\pm$ 0.6
24-36	0.6	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0	0.3	0.0	1.1	1.3	0.3	0.0	0.4 $\pm$ 0.6
Total ( $\mu$ mol)	4.0	3.6	6.5	0.1	1.6	1.7	4.5	1.4	3.5	1.1	2.6	1.8	2.4	1.9	2.2	3.0	2.6 $\pm$ 1.5
% of dose	3.7	3.3	5.9	0.1	1.4	1.6	4.1	1.3	3.2	1.0	2.4	1.6	2.2	1.8	2.0	2.7	2.4 $\pm$ 1.4
$t_{1/2}$ (h)	7.8	4.9	12.4	-	8.5	5.0	6.9	3.0	7.5	3.7	7.7	-	29.3	29.3	7.6	5.7	9.9 $\pm$ 8.5

Table 27 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of wogonin glucuronides after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.4	0.0	0.3	0.0	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.0	0.5	0.3	0.7	0.4	0.4	0.0	0.3 $\pm$ 0.2
2-4	0.4	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.0	0.8	0.2 $\pm$ 0.2
4-6	0.1	0.0	0.4	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.8	0.0	0.5	0.0	0.0	0.3	0.2	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
6-8	0.5	0.0	0.8	0.0	0.2	0.2	0.0	0.1	0.2	0.0	0.3	0.0	0.0	0.2	0.3	0.0	0.2 $\pm$ 0.2
8-10	0.6	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.8	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.9	0.0	0.1	0.0	0.2 $\pm$ 0.3
10-12	0.5	0.0	1.0	0.0	0.1	0.3	0.7	0.0	0.2	0.0	0.1	0.7	0.1	0.3	0.2	0.2	0.3 $\pm$ 0.3
12-24	1.0	0.0	1.8	0.0	0.5	0.4	1.8	0.0	0.0	0.0	0.5	0.9	0.4	0.0	0.3	0.7	0.5 $\pm$ 0.6
24-36	0.8	0.0	1.7	0.0	0.2	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.8	0.0	0.2	0.0	0.3 $\pm$ 0.5
Total ( $\mu$ mol)	4.5	0.0	6.4	0.1	1.7	1.1	4.3	0.7	2.2	0.0	2.5	1.9	3.1	1.2	1.7	1.6	2.1 $\pm$ 1.8
% of dose	4.1	0.0	5.8	0.1	1.5	1.0	3.9	0.7	2.0	0.0	2.3	1.8	2.9	1.1	1.6	1.5	1.9 $\pm$ 1.6
$t_{1/2}$ (h)	9.3	-	11.4	-	7.9	9.8	6.3	2.9	2.3	-	7.7	16.4	12.6	4.3	7.4	10.9	8.4 $\pm$ 4.0

Table 28 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of rhein sulfates after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	13.1	9.9	5.8	6.6	12.3	4.6	3.4	5.3	6.6	3.0	5.2	2.9	6.3	8.6	15.5	0.0	6.8 $\pm$ 4.1
2-4	11.1	4.4	8.7	0.0	11.7	14.8	2.5	6.0	7.8	9.0	11.2	8.5	7.7	8.4	14.2	16.5	8.9 $\pm$ 4.4
4-6	6.6	3.8	8.5	9.3	10.2	9.8	9.2	3.6	9.6	7.3	9.1	0.0	0.0	7.5	6.2	0.0	6.3 $\pm$ 3.7
6-8	4.4	3.4	5.9	0.0	4.6	3.2	0.0	3.4	6.2	2.1	8.1	0.0	0.0	1.6	5.2	0.0	3.0 $\pm$ 2.6
8-10	3.1	0.9	1.4	0.0	3.6	2.1	5.8	3.9	3.7	0.7	1.3	2.4	6.7	1.7	2.0	6.8	2.9 $\pm$ 2.1
10-12	2.7	0.8	8.5	0.0	1.1	2.0	4.1	0.3	3.2	0.0	3.8	2.2	5.6	0.0	2.9	2.1	2.5 $\pm$ 2.3
12-24	6.2	3.1	10.7	9.2	6.2	2.2	8.4	2.1	5.4	0.0	5.7	3.0	3.4	2.8	3.6	2.7	4.7 $\pm$ 2.9
24-36	1.7	0.0	6.7	1.7	0.6	0.0	3.4	1.0	4.6	0.0	1.6	0.0	0.0	3.2	0.0	0.0	1.5 $\pm$ 2.0
Total ( $\mu$ mol)	49.0	26.3	56.1	26.8	50.3	38.7	36.8	25.8	47.1	22.1	46.1	18.9	29.8	33.8	49.6	28.2	36.6 $\pm$ 11.7
% of dose	53.8	28.9	61.7	29.5	55.3	42.6	40.4	28.3	51.8	24.2	50.6	20.8	32.7	37.1	54.5	30.9	40.2 $\pm$ 12.9
$t_{1/2}$ (h)	5.1	3.9	7.6	6.3	3.7	2.6	6.5	5.1	7.0	1.2	4.7	5.1	4.3	8.1	3.2	3.4	4.9 $\pm$ 1.9

Table 29 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of rhein glucuronides after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	10.4	6.1	5.0	3.5	7.8	2.7	2.6	3.2	2.6	1.7	3.3	0.5	4.0	6.7	11.7	0.0	4.5 $\pm$ 3.3
2-4	9.1	2.5	7.6	0.0	9.1	10.4	9.3	4.3	3.6	6.5	6.9	3.7	4.5	6.1	11.5	6.2	6.3 $\pm$ 3.1
4-6	5.7	2.6	7.4	3.7	6.5	7.6	6.0	2.8	5.1	0.0	7.2	0.0	0.0	4.8	4.8	3.1	4.2 $\pm$ 2.6
6-8	3.0	2.7	3.9	0.0	2.2	1.9	0.0	1.7	3.5	0.4	5.4	0.0	0.0	1.2	3.8	0.0	1.9 $\pm$ 1.7
8-10	2.1	0.5	1.2	0.0	1.8	1.7	4.6	2.0	2.3	0.0	1.2	0.1	7.3	0.8	1.5	2.5	1.9 $\pm$ 1.9
10-12	2.0	0.6	6.3	0.0	0.7	1.4	2.9	0.0	2.1	0.0	2.4	0.0	3.2	2.0	2.2	1.1	1.7 $\pm$ 1.6
12-24	5.7	24.4	7.5	3.7	3.8	1.2	6.5	1.4	2.7	0.0	3.9	1.1	3.1	0.5	3.0	0.7	4.3 $\pm$ 5.8
24-36	1.8	35.7	6.4	0.7	1.7	0.0	2.5	0.0	6.3	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	3.6 $\pm$ 8.8
Total ( $\mu$ mol)	39.9	75.0	45.3	11.6	33.6	26.9	34.5	15.3	28.3	8.6	31.4	5.4	22.0	23.1	38.5	13.6	28.3 $\pm$ 17.2
% of dose	43.8	82.4	49.8	12.7	37.0	29.6	37.9	16.8	31.1	9.5	34.5	6.0	24.2	25.4	42.3	14.9	31.1 $\pm$ 18.9
$t_{1/2}$ (h)	5.7	3.8	8.4	6.6	5.8	2.3	6.2	2.9	10.7	1.0	4.5	6.1	4.4	5.6	3.3	2.5	5.0 $\pm$ 2.4



Table 30 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of emodin sulfates after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.5	0.9	0.7	0.5	0.3	0.4	0.6	0.4	0.7	0.6	0.5	0.5	1.0	0.6	0.7	0.0	0.6 $\pm$ 0.3
2-4	0.4	0.0	0.6	0.0	0.1	0.2	0.5	0.3	0.6	0.6	0.5	0.6	0.4	0.0	0.0	1.1	0.4 $\pm$ 0.3
4-6	0.1	0.1	0.4	0.3	0.1	0.1	0.5	0.2	0.3	0.2	0.2	0.0	0.0	0.2	0.1	0.0	0.2 $\pm$ 0.1
6-8	0.2	0.3	0.3	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
8-10	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.4	0.1 $\pm$ 0.1
10-12	0.3	0.0	0.6	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1 $\pm$ 0.2
12-24	0.0	0.0	0.5	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.1 $\pm$ 0.2
24-36	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Total																	
( $\mu$ mol)	2.9	1.4	3.2	1.1	0.5	0.8	1.8	1.1	1.6	1.4	1.3	1.3	1.3	0.7	0.9	2.1	1.5 $\pm$ 0.7
% of dose	15.0	7.3	16.9	5.9	2.8	4.2	9.7	5.6	8.3	7.5	6.8	7.1	7.0	3.9	4.7	10.9	7.7 $\pm$ 3.9
$t_{1/2}$ (h)	3.8	2.2	4.8	10.5	2.2	4.5	2.3	2.7	1.3	1.1	1.8	4.0	-	109.9	5.2	5.1	10.8 $\pm$ 27.5

Table 31 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of emodin glucuronides after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.7	0.7	0.7	0.2	0.3	0.4	0.6	0.5	0.6	0.5	0.4	0.6	0.9	0.5	0.6	0.0	0.6 $\pm$ 0.4
2-4	0.4	0.0	0.7	0.0	0.1	0.2	0.9	0.3	0.5	0.7	0.5	0.0	0.3	0.4	0.3	0.5	0.4 $\pm$ 0.3
4-6	0.1	0.1	0.4	0.1	0.0	0.1	0.5	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1	0.1 $\pm$ 0.2
6-8	0.2	0.2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
8-10	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1 $\pm$ 0.1
10-12	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.2
12-24	0.0	0.6	0.5	0.0	0.0	0.4	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.2
24-36	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.1
Total																	
( $\mu$ mol)	2.7	1.7	3.9	0.3	0.5	1.2	2.8	0.7	1.5	1.2	1.2	0.6	1.3	1.5	1.1	0.8	1.4 $\pm$ 1.0
% of dose	14.3	8.9	20.2	1.3	2.6	6.4	14.8	3.7	7.7	6.3	6.2	3.1	6.7	8.1	5.7	4.1	7.5 $\pm$ 5.0
$t_{1/2}$ (h)	3.8	13.3	9.0	-	1.7	10.8	5.6	-	1.3	-	1.6	-	-	4.0	2.0	3.2	5.1 $\pm$ 4.1

Table 32 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of chrysophanol sulfates after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	1.1	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.7	0.0	0.2	0.0	1.0	0.4	0.4	0.0	0.4 $\pm$ 0.3
2-4	0.3	0.0	0.4	0.0	0.1	0.2	0.3	0.1	0.8	0.0	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.9	0.3 $\pm$ 0.3
4-6	0.1	0.0	0.3	0.1	0.0	0.1	0.4	0.0	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
6-8	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
8-10	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.4	0.1	0.0	0.3	0.1 $\pm$ 0.1
10-12	0.1	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.2	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
12-24	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.9	0.0	0.0	0.2	0.6	0.1 $\pm$ 0.3
24-36	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.4
Total ( $\mu$ mol)	1.8	0.7	1.7	0.7	0.6	0.6	1.5	0.4	2.2	0.8	1.0	2.6	1.7	0.9	1.1	1.8	1.3 $\pm$ 0.7
% of dose	47.7	17.7	44.4	19.0	15.5	15.9	38.2	11.4	57.9	19.8	25.1	68.1	43.4	24.5	29.5	46.4	32.8 $\pm$ 17.0
$t_{1/2}$ (h)	2.8	0.5	3.9	-	6.4	1.2	4.9	2.2	2.9	-	4.6	-	3.4	2.5	5.7	7.4	3.7 $\pm$ 2.0

Table 33 Urinary excretion (% of dose) in each time interval and  $t_{1/2}$  (h) of chrysophanol glucuronides after dosing commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Time (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Mean $\pm$ S.D
0-2	0.5	0.4	0.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2	0.5	0.3	0.2	0.0	0.3	0.2	0.2	0.0	0.2 $\pm$ 0.1
2-4	0.1	0.0	0.2	0.0	0.1	0.2	0.2	0.4	0.2	0.0	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2 $\pm$ 0.1
4-6	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
6-8	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	1.2	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1 $\pm$ 0.3
8-10	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0 $\pm$ 0.1
10-12	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.2	0.4	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1 $\pm$ 0.1
12-24	0.0	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.1 $\pm$ 0.2
24-36	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.7	0.2 $\pm$ 0.4
Total ( $\mu$ mol)	1.0	0.8	0.9	0.1	0.2	2.0	0.4	1.2	1.4	3.3	0.7	0.3	0.7	0.8	0.9	1.0	1.0 $\pm$ 0.8
% of dose	24.9	19.5	22.3	3.1	6.4	51.1	11.2	32.3	34.9	85.2	18.4	7.2	17.6	21.1	23.3	26.1	25.3 $\pm$ 19.9
$t_{1/2}$ (h)	4.8	18.7	10.4	-	2.2	-	1.4	3.8	3.4	10.2	2.4	-	4.2	-	12.0	-	6.7 $\pm$ 5.4

Table 34 Excretion (% of dose) of conjugates in sixteen volunteers after administration of decoction and commercial extract of SHSST

	Decoction Mean $\pm$ S.D.	Commercial extraction Mean $\pm$ S.D.
Baicalein sulfates	2.0 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 1.7
Baicalein glucuronides	1.2 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 1.2
Total	3.2 $\pm$ 1.1	4.9 $\pm$ 2.7 **
Aloe-emodin sulfates	6.8 $\pm$ 4.1	12.4 $\pm$ 6.0
Aloe-emodin glucuronides	4.5 $\pm$ 3.5	8.2 $\pm$ 4.5
Total	11.3 $\pm$ 7.5	20.6 $\pm$ 9.4 ***
Wogonin sulfates	2.1 $\pm$ 1.1	2.4 $\pm$ 1.4
Wogonin glucuronides	1.8 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.6
Total	3.9 $\pm$ 1.9	4.3 $\pm$ 2.9
Rhein sulfates	55.5 $\pm$ 13.0	40.2 $\pm$ 12.9
Rhein glucuronides	33.5 $\pm$ 14.9	31.1 $\pm$ 18.9
Total	89.1 $\pm$ 26.0	71.3 $\pm$ 27.4 *
Emodin sulfates	9.0 $\pm$ 4.0	7.7 $\pm$ 3.9
Emodin glucuronids	7.1 $\pm$ 3.7	7.5 $\pm$ 5.0
Total	16.2 $\pm$ 6.8	15.2 $\pm$ 8.4
Chrysophanol sulfates	26.8 $\pm$ 12.7	32.8 $\pm$ 17.0
Chrysophanol glucuronides	10.4 $\pm$ 8.6	25.3 $\pm$ 19.9
Total	37.2 $\pm$ 16.0	58.1 $\pm$ 23.1 ***

Table 35 Urinary excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of various constituents in urine after dosing of the decoctions and commercial extract of SHSST to sixteen volunteers

Constituents	Decoction	Commercial extract	
	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	90% Confidence interval
Baicalein	23.8 $\pm$ 8.4	19.8 $\pm$ 11.3 *	0.68 ~ 0.97
Aloe-emodin	14.5 $\pm$ 9.7	10.5 $\pm$ 4.8 *	0.66 ~ 0.98
Wogonin	4.9 $\pm$ 2.4	4.7 $\pm$ 3.2	0.73 ~ 1.10
rhein	185.8 $\pm$ 46.2	69.1 $\pm$ 22.9 ***	0.32 ~ 0.44
Emodin	6.7 $\pm$ 2.8	2.9 $\pm$ 1.6 ***	0.38 ~ 0.49
chrysophanol	4.3 $\pm$ 1.9	2.2 $\pm$ 0.9 ***	0.42 ~ 0.78

Table 36 Urinary excretion half-life of conjugate metabolites in sixteen volunteers after intake of the decoction and commercial extract of SHSST

	Decoction	Commercial extract	Difference (%)
Baicalein sulfates	6.4 $\pm$ 2.5	8.9 $\pm$ 3.0	38.8 **
Baicalein glucuronides	5.7 $\pm$ 1.8	5.7 $\pm$ 2.1	0.2
Aloe-emodin sulfates	9.1 $\pm$ 4.1	14.4 $\pm$ 5.9	58.8 *
Aloe-emodin glucuronides	8.1 $\pm$ 3.9	14.5 $\pm$ 7.2	79.2 *
Wogonin sulfates	6.0 $\pm$ 2.1	9.9 $\pm$ 8.5	64.7
Wogonin glucuronides	8.9 $\pm$ 3.9	8.4 $\pm$ 4.0	-5.5
Rhein sulfates	4.9 $\pm$ 1.3	4.9 $\pm$ 1.9	-1.7
Rhein glucuronides	5.2 $\pm$ 1.2	5.0 $\pm$ 2.4	-4.2
Emodin sulfates	8.3 $\pm$ 8.3	10.8 $\pm$ 2.4	30.4 *
Emodin glucuronids	4.9 $\pm$ 2.9	5.1 $\pm$ 4.1	4.4
Chrysophanol sulfates	4.6 $\pm$ 3.8	3.7 $\pm$ 2.0	-20.0
Chrysophanol glucuronides	5.1 $\pm$ 4.5	6.7 $\pm$ 5.4	32.0

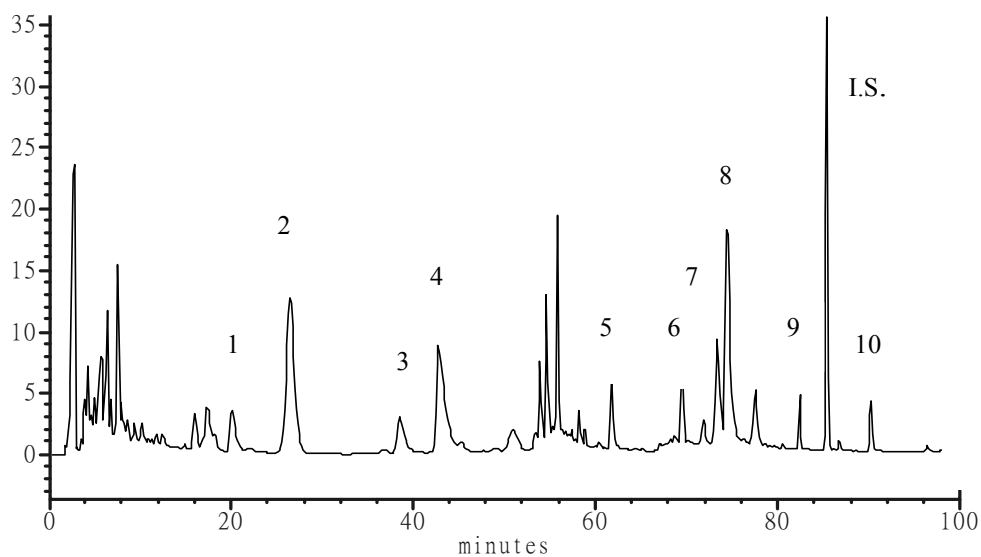


Fig. 1. HPLC chromatogram of the commercial extract of SHSST  
 1. coptisine 2. baicalin 3. palmatine 4. berberine 5. baicalein  
 6. aloe-emodin 7. wogonin 8. rhein 9. emodin 10. chrysophanol  
 I.S. : 2-methylanthraquinone

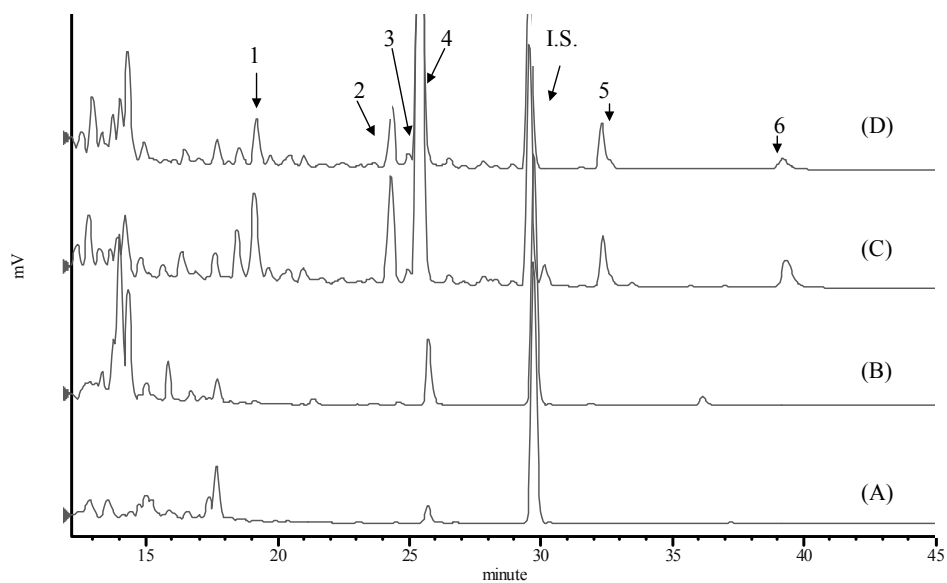


Fig. 2. HPLC chromatogram of urine of a volunteer after taking SHSST. (A) blank urine ; (B) urine sample ; (C) serum sample hydrolyzed with sulfatase ; (D) serum sample hydrolyzed with glucuronidase  
 1. baicalein 2. aloe-emodin 3. wogonin 4. rhein 5. emodin  
 6. chrysophanol  
 I.S. : amyl paraben

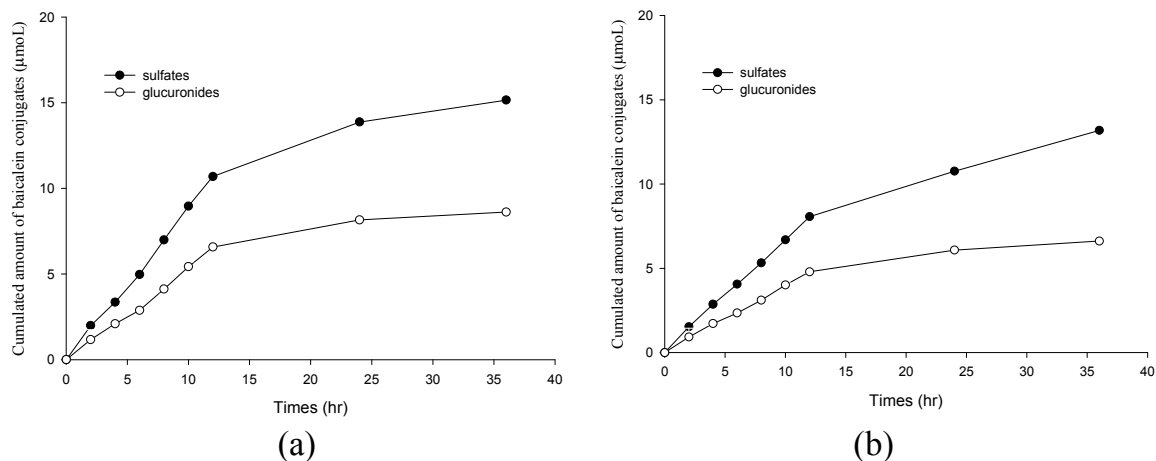


Fig. 3 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of baicalin sulfates and glucuronides in urine of sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) (a) and commercial extract (3g) (b)

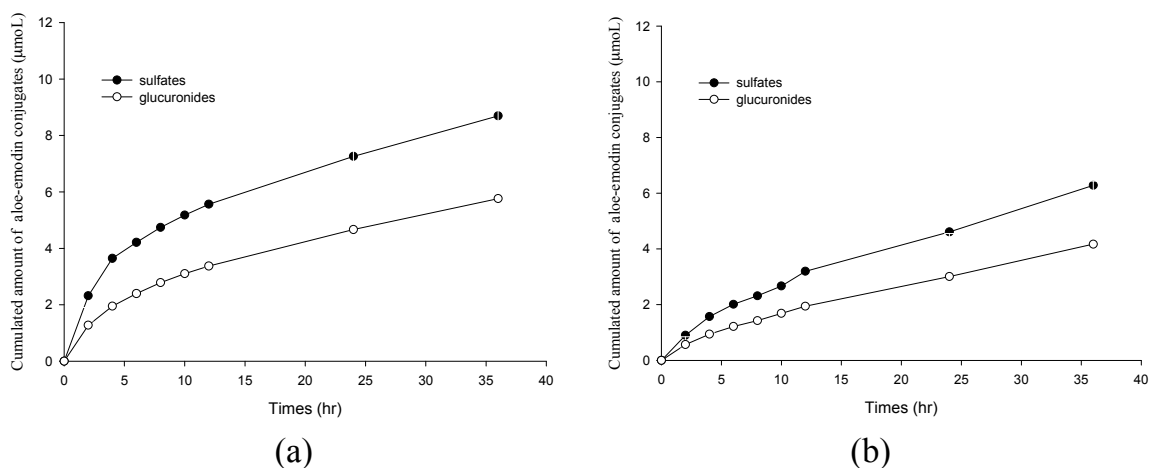


Fig. 4 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of aloe-emodin sulfates and glucuronides in urine of sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) (a) and commercial extract (3g) (b)

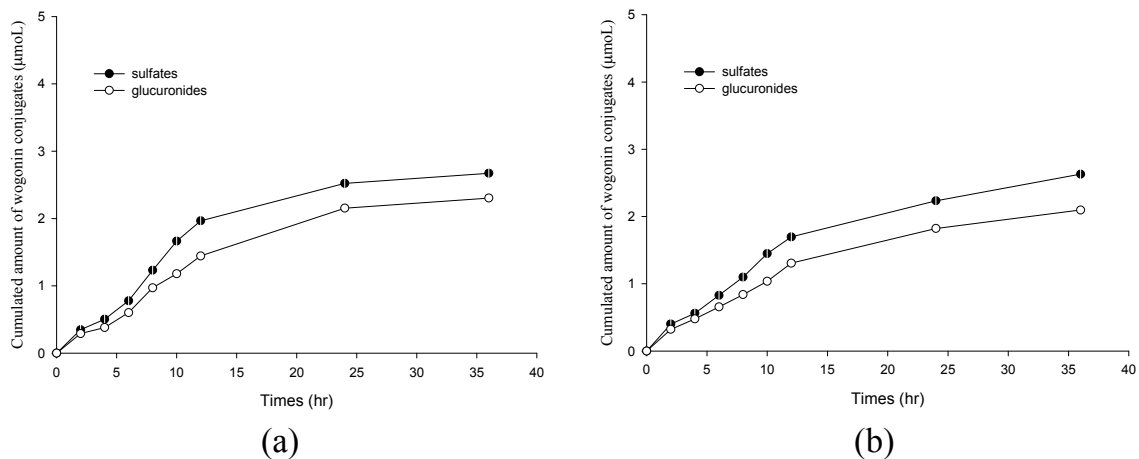


Fig. 5 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of wogonin sulfates and glucuronides in urine of sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) (a) and commercial extract (3g) (b)

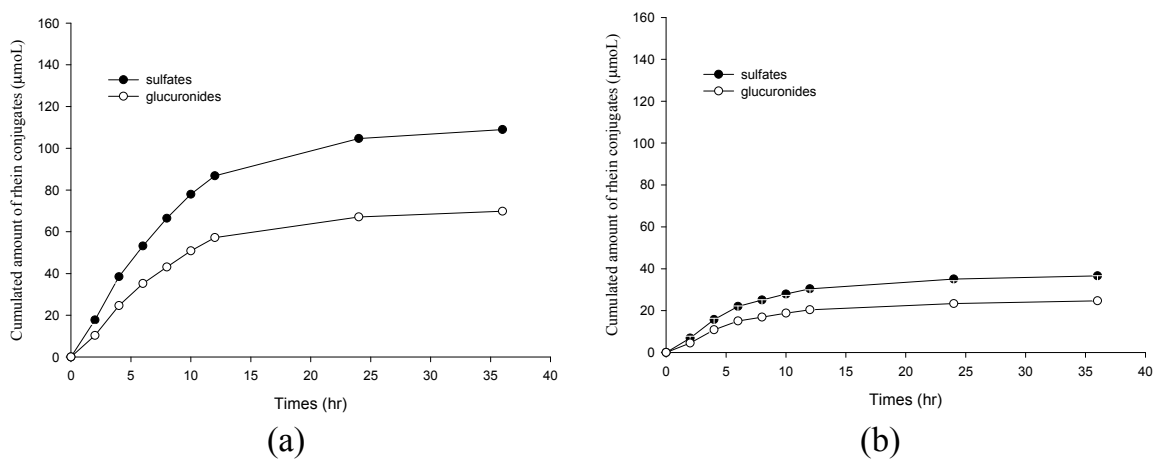


Fig. 6 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of rhein sulfates and glucuronides in urine of sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) (a) and commercial extract (3g) (b)

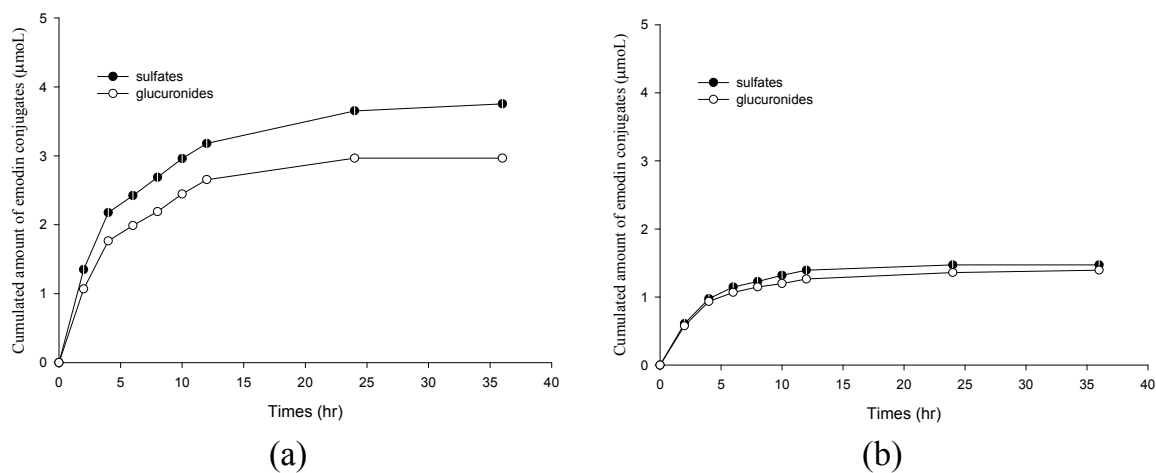


Fig. 7 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of emodin sulfates and glucuronides in urine of sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) (a) and commercial extract (3g) (b)

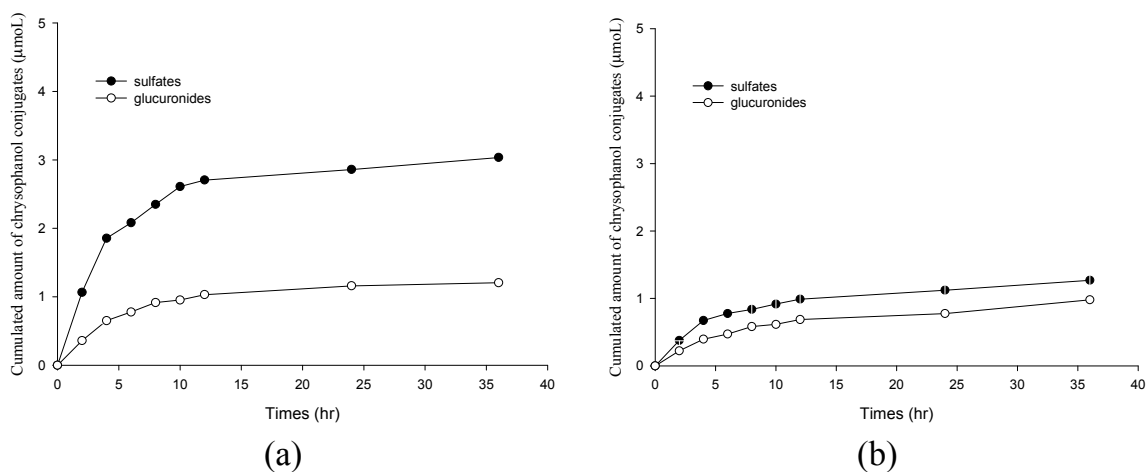


Fig. 8 Mean ( $\pm$ S.D.) cumulated excretion amount ( $\mu\text{mol}$ ) of chrysophanol sulfates and glucuronides in urine of sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) (a) and commercial extract (3g) (b)



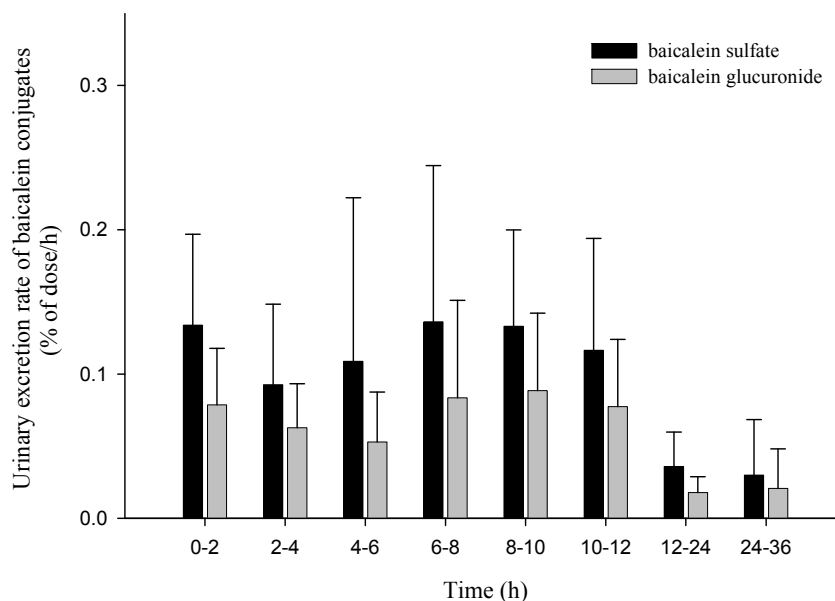


Fig. 9 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of baicalein conjugates in sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) during each time interval.

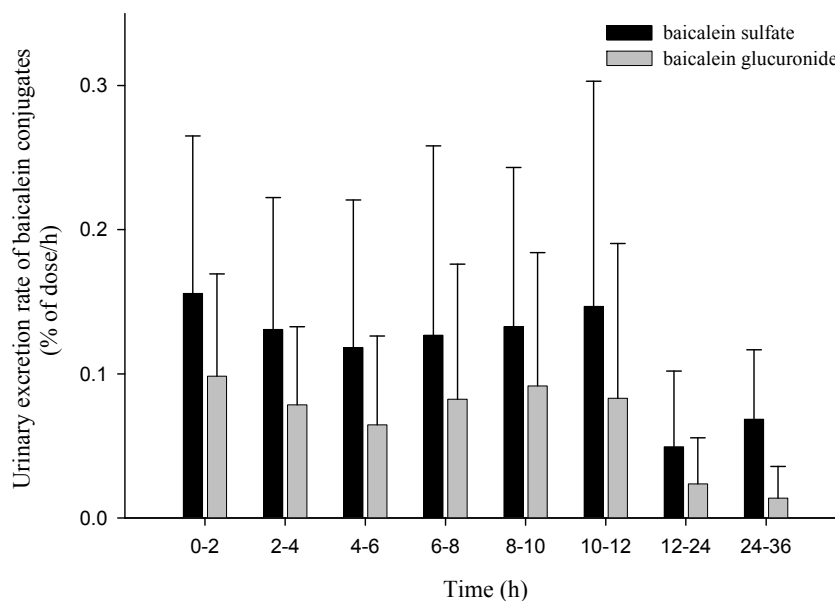


Fig. 10 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of baicalein conjugates in sixteen volunteers after intake of commercial extract of SHSST (3g) during each time interval.

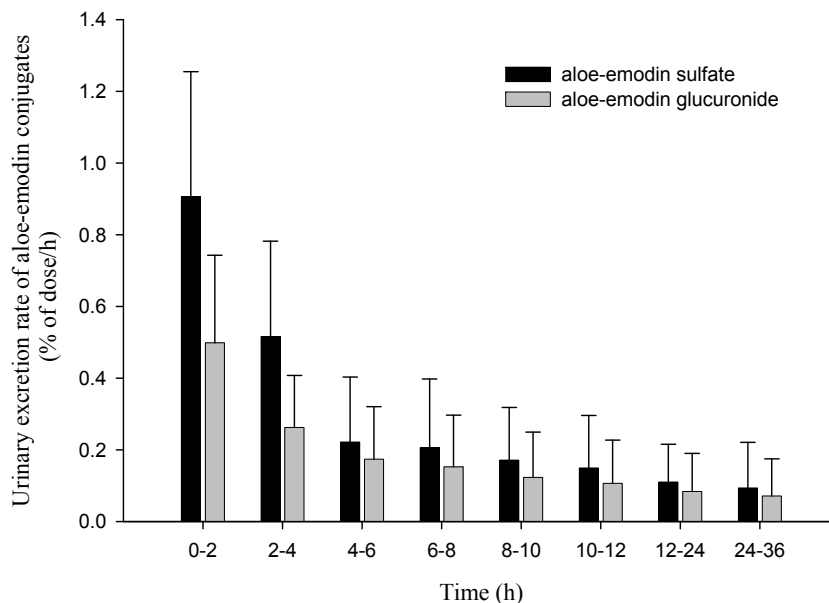


Fig. 11 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of aloe-emodin conjugates in sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) during each time interval.

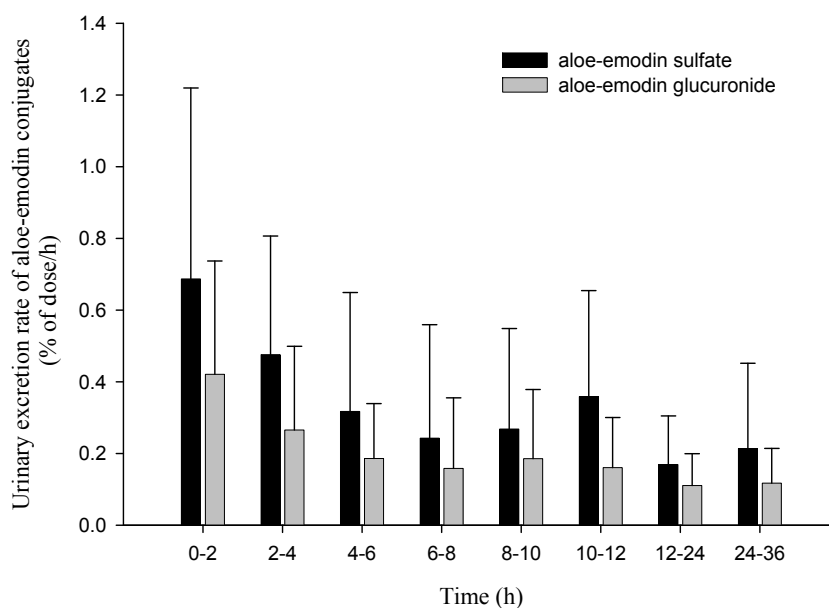


Fig. 12 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of aloe-emodin conjugates in sixteen volunteers after intake of commercial extract of SHSST (3g) during each time interval.

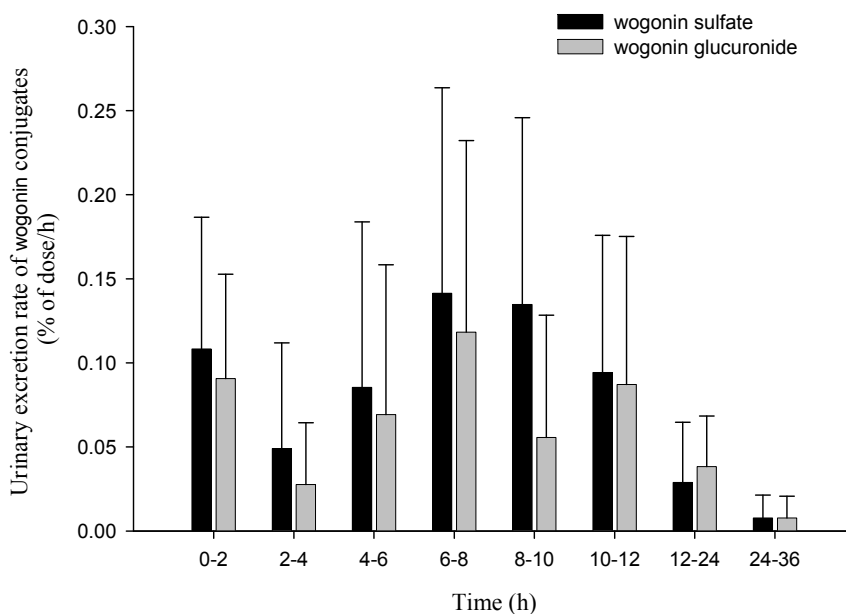


Fig. 13 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of wogonin conjugates in sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) during each time interval.

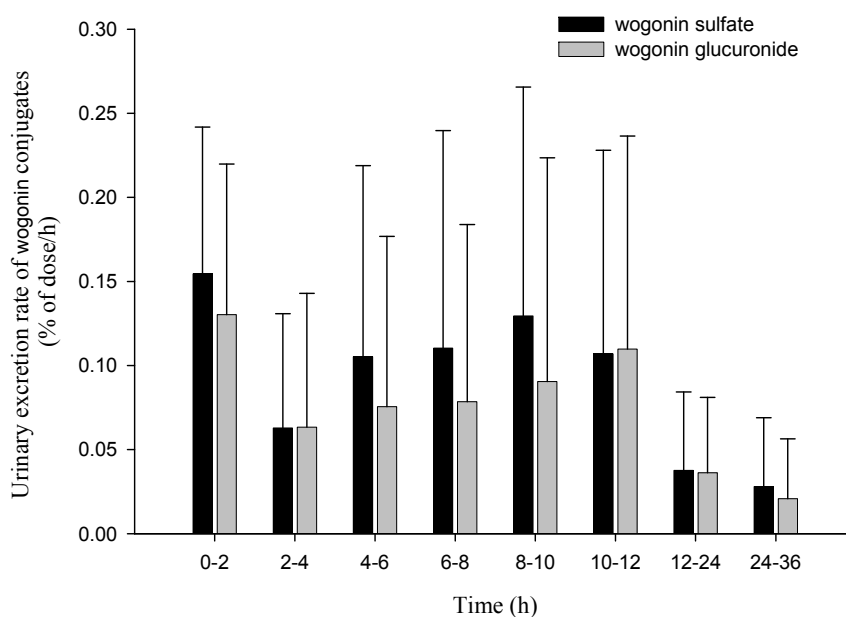


Fig. 14 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of wogonin conjugates in sixteen volunteers after intake of commercial extract of SHSST (3g) during each time interval.

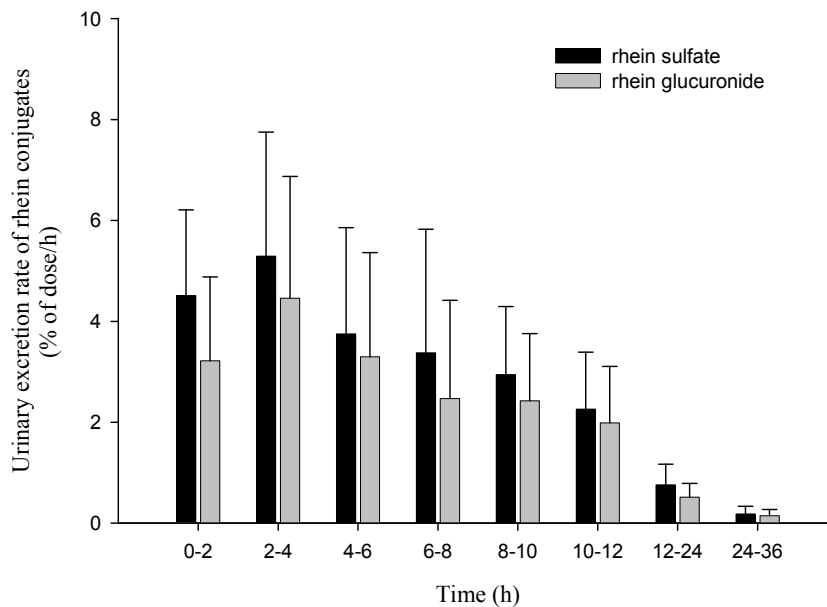


Fig. 15 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of rhein conjugates in sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) during each time interval.

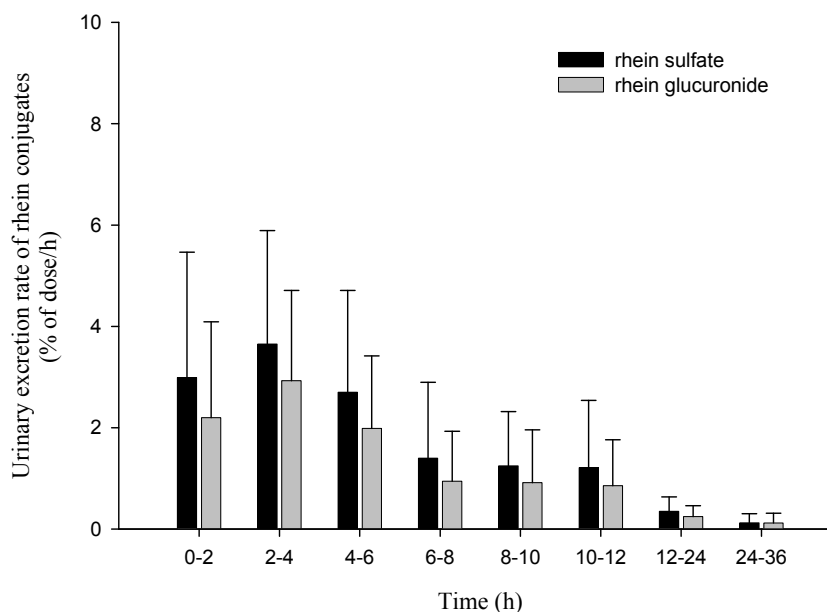


Fig. 16 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of rhein conjugates in sixteen volunteers after intake of commercial extract of SHSST (3g) during each time interval.

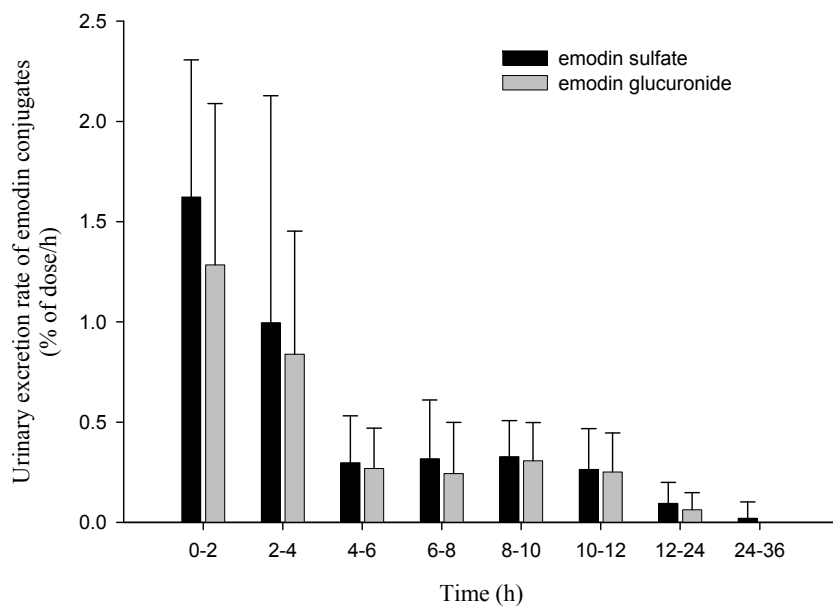


Fig. 17 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of emodin conjugates in sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) during each time interval.

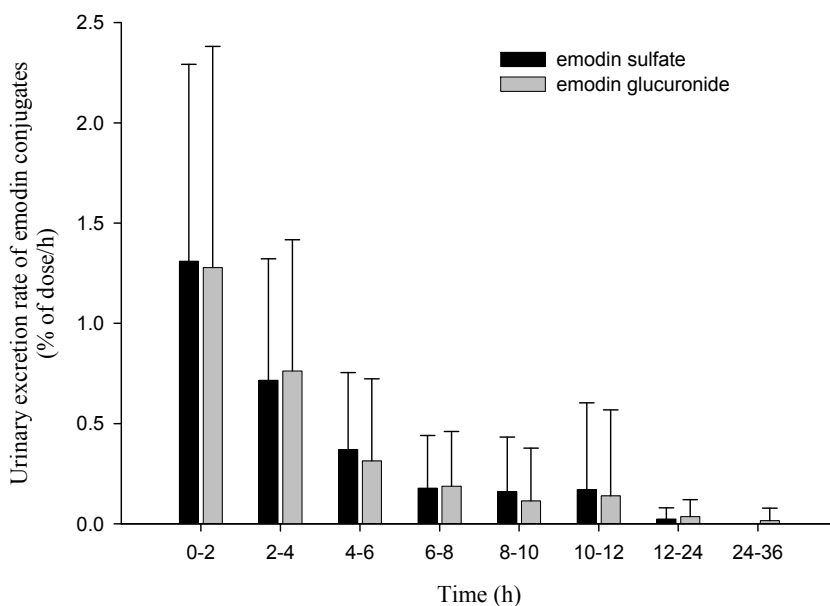


Fig. 18 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of emodin conjugates in sixteen volunteers after intake of commercial extract of SHSST (3g) during each time interval.

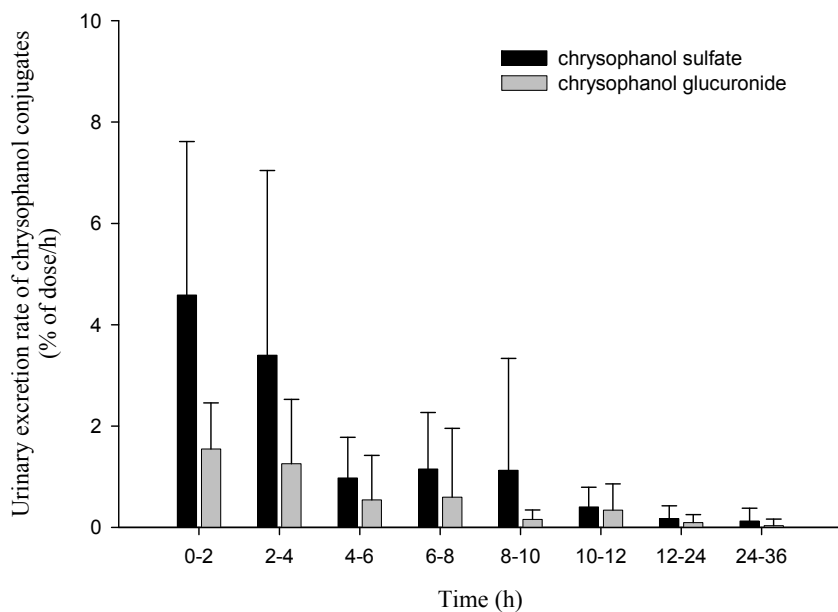


Fig. 19 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of chrysophanol conjugates in sixteen volunteers after intake of SHSST decoction (12g/120mL) during each time interval.

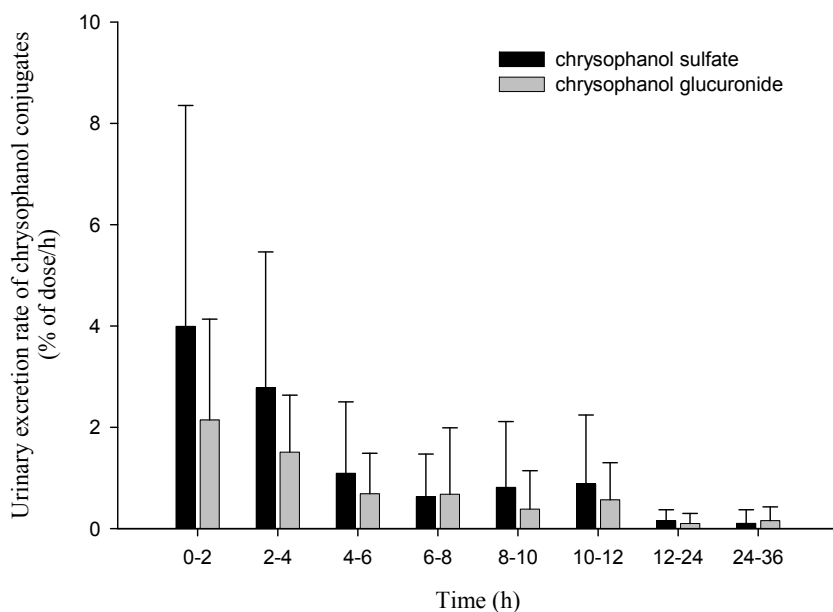


Fig. 20 Mean ( $\pm$ S.D.) urinary excretion rate (% of dose/h) of chrysophanol conjugates in sixteen volunteers after intake of commercial extract of SHSST (3g) during each time interval.

附錄一

## 志願者同意書

試驗主題：

三黃瀉心湯濃縮方劑與水煎劑中活性指標成分  
於人體中相對生可用率之研究

執行單位：中國醫藥大學 中醫學院 中醫學系

試驗主持人：侯鈺琪 助理教授

協同主持人：李珮端教授 /徐素蘭教授 /蘇奕彰副教授 醫師

緊急聯絡人：侯鈺琪助理教授 /林榮志醫師

## 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，是個未知但極為重要的問題。若能利用藥動學之原理，探究方劑中成分於生體內之吸收與代謝歷程，對於中醫方劑基礎作用物質之闡釋，製劑標準化等應具有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，以非侵入性之方式，採集受試者之尿液為檢體，以尿藥動力學參數比較傳統水煎劑型與市售濃縮散劑之生可用率。本研究結果，將能提供臨床用藥與方劑劑型研發改良之參考。對中藥製劑之現代化研究將極具意義。

### (一) 本研究預期試驗效果

1. 建立中藥方劑人體口服生可用率之研究方法，提供建立與臨床療效相關之品質評估模式。
2. 以三黃瀉心湯為例，了解傳統水煎劑與濃縮製劑中指標成分之口服相對生可用率。
3. 了解三黃瀉心湯中指標成分於生體內質與量之變化狀態，提供中藥方劑有效基礎物質探討與作用機制研究之重要參考資訊。

### (二) 「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）

可能之副作用：可能有輕微之腹痛或腹瀉。

## 二、試驗方法

### (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，徵求自願、健康成年人 8-15 人為對象，各受試驗者之健康檢查項目包含疾病史、一般生化檢查、血液及尿液常規檢查等。

## (二) 試驗設計及試驗期限

本試驗將自願受試者隨機分成兩組，並分別先後口服傳統煎煮法所製備之三黃瀉心湯水煎劑 120mL (120mL/2g 生藥，即一次口服劑量) 及港香蘭藥廠 (GMP 藥廠) 製造之三黃瀉心湯濃縮散劑 3g (相當於 12g 生藥，同時併服 120mL 之白開水)，以隨機之雙向交叉試驗 (Randomized two crossover design) 進行本實驗，藉以減低受試者間所造成之差異。

第一週期實驗進行一週後，兩組交叉重複上述實驗步驟，進行第二週期實驗。故試驗期限為二週。

## (三) 試驗進行步驟

1. 自願受試者將於血液、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，自願受試者將禁服任何藥品一週以上。
3. 自願受試者了解本試驗將在十天之內完成，在試驗期間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，自願受試者必須開始禁食。
  - (2) 試驗進行當天，自願受試者必須在早上 7:40 前到達臨床試驗場所。
  - (3) 實驗當天未服藥前先排空尿液，並採空白尿液 10mL。
  - (4) 約於實驗當天早晨 8:00，依隨機分組之組別，分別口服水煎劑 120mL 或濃縮製劑 3g (3g/120mL 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 20mL 之尿液，並分裝於五個檢品管中，存於-30°C 以下之冷凍櫃中，俟後分析。
  - (6) 自願受試者在服藥後及抽血結束前，將會配合所有的飲食控制。

(7) 實驗當天自願受試者必須停留在試驗場所約 12 小時，並避免做劇烈運動且不可私自離開試驗場所。

(8) 自試驗前兩天起至抽血結束期間，自願受試者將不能抽煙、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，自願受試者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，自願受試者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 340mL 的尿液。

#### (四) 評估及統計方法

本試驗以尿液為評估標的，將比較兩種製劑中指標成分在尿中各時段所測得之排出量，及由起始時間至試驗終止時間尿中排出藥品累積量之值，並以 WINNONLIN 計算出相關之尿藥動力學參數。其後以 paired Student's t-test 對生體可用率參數進行統計，其  $\alpha$  值定為 0.05，以了解兩組間之差異。

### 三、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。

### 四、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傳統水煎劑與 GMP 廠製造之中藥濃縮製劑，為有長久使用經驗之傳統中藥製劑，研究進行之安全性應無虞。若有因藥物苦寒性質所引起之腹瀉症狀，將由計畫內協助執行醫師做適當之處理。

### 五、自願受試者的權利和責任

參加本試驗之自願受試驗者個人權益將有以下之權利與義務：

- (一) 本計畫之執行機構將維護自願受試者在試驗過程中應得之權益。
- (二) 於完成整個試驗後，自願受試者將可得到應給付的營養費。
- (三) 自願受試驗者無須提出任何理由，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) 自願受試者將不需為本試驗所進行的任何體檢項目付費。
- (五) 自願受試者的隱私保護。

1. 研究醫師及人員會保密自願受試者的醫療紀錄，所收集到的數據、檢查結果及醫師診斷都會被保密，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，但對自願受試者之隱私(如姓名、病歷號碼...等)將不會公佈，予以絕對保密。

(六) 自願受試者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) 自願受試者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自願受試者的權益產生疑問時，請與試驗主持人侯鈺琪助理教授聯絡，其聯絡電話為 04-22053366-1905。

## 六、自願受試者聲明

- |                 |                            |                                 |                                    |
|-----------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1. 對本試驗的中藥有過敏現象 | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| 2. 藥物成癮         | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| 3. 是否患有下列疾病     | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| A. 心臟疾病         | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| B. 肝臟疾病         | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| C. 腎臟疾病         | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| D. 肺臟疾病         | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| E. 腸胃疾病         | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| F. 血液系統疾病       | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| G. 神經系統疾病       | <input type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> 有_____ | <input type="checkbox"/> 過去曾有_____ |
| H. 其他           | _____                      |                                 |                                    |

4. 除本試驗外，一個月內曾接受其他藥物實驗  
 無  有\_\_\_\_\_  過去曾有\_\_\_\_\_
5. 除本試驗外，一週內曾服用藥物  
 無  有\_\_\_\_\_  過去曾有\_\_\_\_\_
6. 有無每日飲酒之習慣  無  有\_\_\_\_\_  過去曾有\_\_\_\_\_
7. 一個月內曾開刀或其他急性疾病  
 無  有\_\_\_\_\_  過去曾有\_\_\_\_\_
8. 身 高:\_\_\_\_\_ cm      體 重: \_\_\_\_\_ kg      血 型:\_\_\_\_\_
9. 其他：

自願受試者簽名 \_\_\_\_\_ 日期

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 (請簽名) 同意接受

為此次臨床試驗之自願受試驗者，並願意遵守試驗規定，完成此試驗，且同意在未經試驗主持人同意時，不對外透露試驗進行相關事宜與數據。

自願受試驗者簽名： \_\_\_\_\_ 日期： \_\_\_\_\_

出生年月： \_\_\_\_\_ 電話： \_\_\_\_\_

性別： \_\_\_\_\_ 年齡： \_\_\_\_\_

計畫主持人： \_\_\_\_\_ 日期： \_\_\_\_\_