

編號：CCMP92-RD-003

含黃酮類中藥與地高辛（**Digoxin**）之 動態學交互作用研究

侯鈺琪

中國醫藥大學中醫學系

摘 要

黃酮類是天然的多酚類化合物，廣泛存在於各種中藥或蔬果中。槲皮素及其配醣體為廣泛分布於許多中藥的常見黃酮類成分。槲皮素是芸香甘的非醣體，在中藥槐米中含有大量的芸香甘（Rutin）。口服後之芸香甘必須被腸道細菌水解成槲皮素後方能吸收。近年來發現槲皮素具有強力之抗腫瘤、抗氧化及抗發炎活性，目前正在進行抗癌臨床試驗，而且是常見的健康食品。另外微粒體的體外研究顯示槲皮素為強力之 CYP 3A4 抑制劑。許多細胞株的研究則發現槲皮素顯著地影響 p-glycoprotein（Pgp）之活性。

地高辛（Digoxin）為一重要的強心配糖體藥物，但治療指數非常狹窄。任何會改變地高辛血中濃度之因素，皆會造成臨床治療上重大的不良反應。

Pgp 與 CYP 3A4 為腸道與肝對外來物吸收之屏障。Digoxin 為 Pgp 之受質，迄今文獻中並無有關中藥槐米、芸香甘及槲皮素與地高辛動態學交互作用之研究報導。因此，本研究以豬為模型，探討中藥槐米、芸香甘及槲皮素對地高辛動態學之影響。本計畫中利用交叉設計試驗，將豬分別單獨灌食地高辛或併服中藥、芸香甘或槲皮素後，定時自豬頸靜脈採血，地高辛之血中濃度以特異性之單株抗體螢光偏極免疫測定法定量血中濃度。同時本計畫亦藉由開發豬腸翻腸實驗模式，探討交互作用產生之可能機制。

實驗結果顯示，Digoxin 併服中藥槐米、芸香甘及槲皮素後，平均血藥面積分別顯著高於控制組達 $111.1 \pm 28.9\%$ 、 $130.8 \pm 34.7\%$ 與 $163.5 \pm 39.5\%$ ，另外併服槐花與否對 Digoxin 靜脈注射後之血藥濃度幾無影響，此等結果應可推

測槐花對 Digoxin 血藥濃度之影響，主要發生於 Digoxin 之吸收過程。而體外翻腸試驗之結果顯示，槐米、芸香甘及槲皮素對豬腸中之 Pgp 外排功能並無顯著之影響，因此交互作用產生之機制仍待進一步探討。

本研究之結果可提供中藥槐米、芸香甘及槲皮素與地高辛間之交互作用資訊，由於槐米、芸香甘及槲皮素均會造成 Digoxin 血藥濃度之增加，因此建議臨床使用時應予注意，以避免不良反應發生。

關鍵詞：中藥、槲皮素、地高辛、中西藥物交互作用、Pgp

Number : CCMP92-RD-003

The Influence of Flavonoid-Containing Chinese Herbs on Digoxin Pharmacokinetics

Hou Yu Chi

China Medical University

ABSTRACT

Quercetin and rutin are common constituents in daily diet and Chinese herbs. Rutin is a glycoside of quercetin which is the absorbable form after hydrolysis by enteral microflora. In recent years, it was shown that quercetin had potent anticarcinogenic, antioxidative and anti-inflammatory activities. It is currently in phase I clinical trial. Microsome studies reported that quercetin was a potent CYP 3A4 inhibitor. Many cell line studies indicated that quercetin significantly modulate p-glycoprotein (Pgp), however, the results showing that quercetin stimulated or inhibited the efflux of Pgp substrates were still a discrepancy. Digoxin is an important cardiac glycoside with narrow therapeutic index. Any factor alters its blood level would result in important clinical consequences. Digoxin is a substrate of Pgp in humans. Pgp is a barrier for xenobiotic absorption in the intestine and liver. Therefore, this study attempted to investigate the effect of Huaimi, quercetin and rutin on digoxin absorption and disposition in pigs. Pigs were administered orally given digoxin with and without Huaimi, quercetin or rutin in crossover designs. Blood samples were withdrawn from jugular vein. The blood concentrations of digoxin were assayed by FPIA method.

Our results indicated that the coadministration of Huaimi, quercetin and rutin significantly enhanced AUC_{0-t} of digoxin by $111.1 \pm 28.9\%$, $130 \pm 34.7\%$ and 163.5

±39.5 %, respectively. However, when digoxin was given intravenously, there was no significant difference between administration with digoxin alone and coadministration with Huaimi. Everted pig gut sac study revealed that Huaimi, rutin and quercetin had no significant influence on the efflux of Pgp substrate. Therefore, the mechanism of these drug interactions needs further studies.

In summary, Huaimi rutin and quercetin significantly enhanced the absorption of digoxin in pigs. Coadministration of Huaimi, rutin and quercetin with digoxin should be avoided.

Keywords: quercetin, digoxin, drug interaction、P-gp

第一章 前 言

一般民眾總認為天然藥物較溫和且毒性小，而累積數千年使用經驗之中藥，毒性之記載亦堪稱完備，所以只要避開毒劇藥物，使用上應是安全的。但是現代用藥之環境迥異於過去，當中藥不論以藥品或健康食品在醫療或保健中使用，面對以中西藥分別由不同中、西醫師處方，而病患自行併用的本土環境，或是以化學藥物治療疾病為主流之西方社會，中藥容或安全無虞，但是當它與西藥蓄意或非蓄意併服時之安全性則向來被忽略，因此進行相關之中西藥併用安全性之研究，以提供臨床參考是一重要之工作！

近年來黃酮類化合物於動物之體內、體外研究，顯示具有多種優越之生物活性，其中以消除自由基、抑制脂質過氧化及抗腫瘤等藥理作用而頗受重視^[1]。如槲皮素為黃酮類化合物中廣泛存在之強力抗氧化劑，常以配糖體型式存在於許多中藥如：槐米、甘草、銀杏、柴胡、麻黃、桑葉、桑寄生、艾葉等，以及如：洋蔥、萵苣、蘋果、草莓、葡萄、紅茶、番石榴、紅酒等日常食物中，中藥槐米中所含之槲皮素配糖體量尤多。其配糖體口服時經由腸道微生物的水解作用而形成槲皮素，方可通過腸道吸收^[2]。藥理及流行病學研究指出，槲皮素具有減少冠狀動脈疾病^[3-13]、抑制腫瘤增生^[14-25]、抗過敏^[26,27]、抗發炎^[26,27]、抗潰瘍^[28,29]及抗病毒^[30,31]等活性，應為一深具潛力的藥物。目前槲皮素正在臨床試驗的第一階段，同時市場上已有槲皮素及其配糖體之多種品牌的健康食品販售。日前於法國舉辦之「多酚類與健康國際學術研討會」中，亦有相當多之論文主題為探討槲皮素及其配糖體之生理活性與使用安全性。

體外實驗顯示槲皮素為 CYP 3A4 的強力抑制劑^[32]。近幾年有研究指出，除了 CYP 3A4 之外，另一個會影響藥物腸內吸收的屏障為腸道及肝臟的運輸蛋白 P-glycoprotein (Pgp)。Pgp 與癌細胞株之多重抗藥性密切相關^[33,34]，它亦分佈於肝、腎等正常組織，可將藥物如 cyclosporin、digoxin、vinca alkaloids、epipodophyllotoxins、anthracyclines、taxol、actinomycin D、adriamycin、colchicine 及 saquinavir 等受質主動轉運至細胞外^[35,36]。但有一些癌細胞株的體外研究顯示，槲皮素對 Pgp 的作用竟然分別有增強^[37,38]和抑制^[39,40]兩種相反的結果，因此到底槲皮素對體內腸道 Pgp 的作用是抑制還是增強，須要更多的研究來釐清。

地高辛 (Digoxin) 為治療鬱血性心衰竭 (CHF) 之首選藥物，為一天然之配糖體成分，其血中治療濃度範圍極為狹窄 (0.8-2 ng/ml)，血中濃度過高或過低時均會造成噁心、嘔吐與腹瀉等腸胃道症狀，嚴重中毒時更會產生心室早期收縮、心房心室傳導阻斷等心律不整之現象，甚而因心室纖維顫動而造成死亡

[41]，因此任何改變其吸收、代謝或排泄的因素都會對地高辛的臨床療效造成影響。

地高辛為 CYP 3A4 的受質^[42-45]，並且也是 Pgp 的受質^[45-50]。因此 CYP 3A4 與 Pgp 皆對地高辛之吸收、代謝或排泄扮演相當重要的角色。槲皮素既對 CYP 3A4 有強力抑制作用，又對 Pgp 之活性有顯著影響，應可預期槲皮素勢必會對地高辛之吸收、代謝或排泄造成影響。本實驗室之初步結果顯示槲皮素顯著提高地高辛在動物（豬）體內之吸收。

近年來臨床上發現，風行於歐美的抗憂鬱草藥 St. John's wort 與地高辛併用時，會造成地高辛血中濃度降低^[52-53]，因此草藥與西藥之交互作用成為用藥安全上之焦點，中藥與西藥併用產生交互作用之風險亦值得研究評估，由於槲皮素及其配醣體在中藥中廣泛存在，基於安全與倫理之考量，本計畫擬以動物-豬活體模式探討富含槲皮素配醣體之中藥槐米、芸香甘（Rutin）及槲皮素對地高辛動態學的影響，並以大鼠翻腸實驗^[51]之模式，開發豬翻腸試驗模式，以利用其探討交互作用發生的可能機制。

此研究之結果應可提供臨床用藥安全重要參考資訊，以避免因併用此些成分的中藥而改變了地高辛的血中濃度，而影響療效或安全。同時可以對此些中藥及所含成分是否會影響其他 CYP 3A4/Pgp 受質藥物在動物體內的動態學，甚至藥效學，提供重要資訊。

第二章 材料與方法

本計畫主要進行中藥對西藥地高辛 (Digoxin) 之交互作用及機制探討，中藥槐米 (槲皮素之配醣體芸香甘含量極高)、芸香甘與槲皮素為本實驗之研究對象。

一、藥物之製備

購自市場品之槐花藥材經顯微及五官鑑定並建檔後，依標準湯劑製備法製備。供動物口服實驗用。

二、動物及給藥

約克夏品系白豬，體重介於 40~90 kg。實驗前禁食 12 小時，採隨機方式將豬分成二組，一組以胃管先給予中藥槐米 (15 g/200 ml/pig) 或芸香甘 (50 mg/kg) 或槲皮素 (40 mg/kg) 溶液後，立即給予地高辛溶液 (0.02 mg/kg)，另一組先給相當體積的空白溶劑後，立即給予地高辛溶液，隔一個月 wash-out 之後，二組分別交叉試驗。

靜脈給藥組部分，約克夏品系白豬，體重介於 40~90 kg。實驗前禁食 12 小時，採隨機方式將豬分成二組，一組以從耳靜脈先給予地高辛溶液 (0.005 mg/kg) 後，併服中藥槐米 (15 g/200 ml/pig)，另一組則從耳靜脈給予地高辛溶液後，併服相當體積的空白溶液；隔一個月 wash-out 之後，二組分別交叉試驗。

三、採血

豬於給藥前與給藥後 10、20、40、60、120、240、360、480 與 1440 分鐘，由頸靜脈採血，每次採血量為 2.0 ml。置於真空採血管，貯存於 4°C 冷藏待分析地高辛之血中濃度。

四、血液中地高辛濃度之定量

利用 TDx Analyzer，以臨床 TDM 使用的 specific monoclonal FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay) 方法定量血液中地高辛之濃度。定量濃度範圍為 0.2 - 5 ng/ml。

五、體外試驗

(一) 翻腸試驗

利用 everted gut sac technique 進行。約克夏品系白豬三隻，體重介於 40~90 kg。實驗前禁食 12 小時，犧牲後，立即摘取豬空腸及迴腸各適當長度，分別以冰的生理食鹽水灌流清洗內部殘留物，清洗後將豬腸剪成 12cm 之小段。再將腸子外翻，讓黏膜層在外，漿膜層在內，隨後先於腸一端以線綁緊，再於腸另一端插入針頭以線綁緊，綁緊之兩頭間隔 5 cm。形成腸黏膜層外露之 5 cm 長之小囊袋。

將每隻豬之空腸及迴腸各取兩段小囊袋，三隻豬共取六段為一組。第一組為對照空白組，將腸子置於裝有 50 mL medium 199 溶液的燒杯中，第二組置於裝有含 3.0 mL 中藥水煎劑(0.1g/ml)或芸香甘(0.4mg/ml)或槲皮素(0.2 mg/ml)之 50 mL medium 199 溶液的燒杯中。將燒杯置於 37 °C 之往復式振盪水槽，轉速 100 rpm，並持續通入混合氣體（含 95 % O₂ 及 5 % CO₂）以維持腸之存活。20 分鐘後，在裝有針頭的一端注入 rhodamine 123 溶液 3ml (20.0 µg/mL)。

(二) 採樣及檢品處理

檢品採樣係取腸子外之燒杯內容物，每次採樣量為 0.8 mL，採樣時間為注入 rhodamine 123 溶液前採空白溶液，及注入後之 20、40、60、80 及 100 分鐘，置於 1.5 mL 棕色微量離心管內，俟後分析 rhodamine 123 之濃度。

(三) Rhodamine 123 檢量線之繪製

取 rhodamine 123(200.0 µg/mL)標準溶液，以 medium 199 溶液稀釋為 1.6、0.8、0.4、0.2、0.1、0.05、0.025 及 0.0125 µg/mL 等 8 個濃度，經螢光光譜儀分析，設定 485 nm 為激發波長、546 nm 為發射波長，以螢光強度對 rhodamine 123 濃度進行直線迴歸，繪製檢量線。

(四) 檢品中 rhodamine 123 之定量

根據先前繪製之檢量線，以內插法定量。

六、數據處理及統計分析

利用 WINNONLIN 程式計算藥動學參數，以 paired Student's t-test 分別比較地高辛併服中藥等藥物與單服地高辛兩組間藥動學參數之差異。體外試驗部分則將以 ANOVA 之 Scheffe's test 比較給藥組與對照組之間的差異。

第三章 結果與討論

一、槐花藥材之基原鑑定與定量

槐花藥材組織切片，經顯微鏡檢並與文獻⁽⁵⁴⁾比對後，確認其為豆科植物槐（*Sophora japonica* L.）之未開放花蕾，藥材名為槐花，又名槐米。其結果如附圖 1。本實驗以逆相層析法，定量槐花水煎劑中的芸香甘。使用 6,7-dimethoxycoumarin 為內標，以乙晴: 0.1% 磷酸水溶液（19:81）為移動相，流速為 1.0 mL/min 之條件下，可在 17 分內完成分離。求得水煎劑的芸香甘含量為 8.7 mg/ml。

二、槐花、芸香甘與槲皮素對地高辛動力學之影響

自 1989 年有關葡萄柚汁與藥物之交互作用首度發表於文獻後，黃酮類與藥物交互作用便成為眾多學者之研究焦點，其中有許多研究主要探討黃酮類對於 CYP3A4 或 P-gp 活性之影響⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾，希望透過此些研究釐清交互作用發生之可能性與產生之機制，芸香甘與槲皮素均屬黃酮類成分，而亦有許多中藥或保健食品富含槲皮素及其配糖體，釐清此些中藥及其所含成分對 CYP3A4 或 P-gp 受質西藥之相互作用關係，不論從發展中醫藥或藥物使用安全之角度而言，均是極重要之工作。

（一）槐花、芸香甘與槲皮素對口服地高辛動力學之影響

本實驗以約克夏種白豬為模型，探討槐花、芸香甘與槲皮素對地高辛（digoxin）動力學之影響。血清中地高辛濃度之分析，採用螢光偏極免疫法（Fluorescence Polarization Immuno Assay; FPIA），此方法為一種抗原抗體競爭結合的免疫反應，利用待測藥物濃度與螢光偏極程度成反比關係，將通過測定樣品的偏極光大小，精確地換算出藥物濃度（單位為 ng/mL）。結果經 WINNONLIN 之非室體模式（noncompartment model）計算出動力學參數。

約克夏種白豬口服地高辛與併服槲皮素與否之實驗部分，口服地高辛後之平均血藥面積為 $937.7 \pm 95.3 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $2.69 \pm 0.87 \text{ ng/mL}$ ；併服槲皮素後之平均血藥面積為 $2373.9 \pm 345.5 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $9.95 \pm 2.8 \text{ ng/mL}$ 。其動力學參數以 unpaired Student's t-test 分析統計上之差異，實驗結果如 Table 3-5 所示，實驗數據中顯示併服槲皮素後，平均血藥面積提高 $163.5 \pm 39.5 \%$ ($p < 0.05$)，而併服槲皮素後之最高血峰濃度 (C_{\max}) 則由單服地高辛時之 $2.69 \pm 0.87 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，提高為 $9.95 \pm 2.80 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，提高了 449.2 ± 158.3

%，由於地高辛之體內濃度與其毒副作用之產生具相關性，血中濃度之突然升高會對動物體產生心律不整等致命性之傷害，因此對於臨床使用之安全而言，併服槲皮素後所造成的 C_{max} 驟升是一個臨床使用時值得關注的現象。

併服芸香甘之研究結果部分，地高辛之體內濃度與經時變化圖如表 6-7 及圖 3 所示，口服地高辛後之平均血藥面積為 $1145.1 \pm 212.7 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $3.13 \pm 0.97 \text{ ng/mL}$ ；併服芸香甘後之平均血藥面積為 $2391.0 \pm 154.4 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $3.14 \pm 0.46 \text{ ng/mL}$ 。其動力學參數以 unpaired Student's t-test 分析統計上之差異，結果顯示併服芸香甘後，平均血藥面積提高 $130.8 \pm 34.7\%$ ($p < 0.01$)，結果如 Table 8-10 所示。

併服槐花之研究結果部分，地高辛之體內濃度與經時變化圖如表 11-12 及圖 4 所示，口服地高辛後之平均血藥面積為 $1085.1 \pm 144.2 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $3.06 \pm 0.79 \text{ ng/mL}$ ；併服槐花後之平均血藥面積為 $2119.4 \pm 120.4 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $2.36 \pm 0.04 \text{ ng/mL}$ 。其動力學參數以 unpaired Student's t-test 分析統計上之差異，結果顯示併服槐花後，平均血藥面積提高 $111.1 \pm 28.9\%$ ($p < 0.01$)，結果如 Table 13-15 所示。

靜脈注射投予地高辛併服槐花之研究結果部分，地高辛之體內濃度與經時變化圖如表 16-17 及圖 5 所示，靜脈注射地高辛後之平均血藥面積為 $313.5 \pm 45.0 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $3.86 \pm 0.17 \text{ ng/mL}$ ；併服槐花後之平均血藥面積為 $313.2 \pm 14.1 \text{ ng} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度為 $3.86 \pm 0.09 \text{ ng/mL}$ 。其動力學參數以 unpaired Student's t-test 分析統計上之差異，結果顯示兩者之平均血藥面積間並無差異，結果如 Table 18-20 所示。

三、體外試驗

豬腸翻腸實驗部分，槐花、芸香甘與槲皮素，對豬離體小腸翻腸試驗之結果如圖 6-9 及表 21-30。利用 ANOVA 比較對照組與給藥組間之差異，結果顯示槐花、芸香甘與槲皮素對 P-gp 之外排作用無顯著影響。

從上述之實驗結果發現，口服槐花、芸香甘與槲皮素，均會造成 digoxin 之平均血藥濃度顯著上升，在本次實驗之先期預實驗之進行階段，以 50 mg/kg 之劑量口服投與豬隻且同時併服 digoxin 時，在投藥後造成豬隻之 digoxin 血中濃度急速上升，而使得動物立即死亡，因此在後續之正式實驗中槲皮素之劑量調整成 40 mg/kg ，其結果仍造成平均血藥面積提高 $163.5 \pm 39.5\%$ ($p < 0.05$)；而芸香甘為槲皮素之配糖體形式，以 50 mg/kg 之劑量口服投與後，平均血藥面積亦提高 $130.8 \pm 34.7\%$ ($p < 0.01$)；槐花中富含芸香甘與其他槲皮素之配糖體

形式之成分，併服槐花後之結果，平均血藥面積則提高 $111.1 \pm 28.9\%$ ($p < 0.01$)；另由藉由靜脈注射 digoxin 與併服槐花之試驗中發現，靜脈注射給予 digoxin 後再口服槐花與單獨靜脈注射給予 digoxin 時，兩者之平均血藥面積間並無差異，此等結果應可推測槐花對 digoxin 血藥濃度之影響，主要應發生於 digoxin 之吸收過程，而與代謝過程較無關聯。

由於 digoxin 為 P-gp 的受質，為進一步探討槐花增加 digoxin 吸收現象之發生機制，是否與影響腸內 P-gp 之表現或活性有關，本研究繼續開發豬空腸與迴腸之翻腸試驗模式，以 P-gp 特異受質 rhodamine 123 為指標，測定其由漿膜層被運送到黏膜層之動力學，以瞭解槐花對 P-gp 功能之影響。結果發現槐花對 P-gp 之外排作用無顯著影響，因此一體外試驗之結果尚無法解釋併服槐花後，口服 digoxin 於體內吸收顯著增加現象之因。推測此體內交互作用，或與其他 transporters 有關，或另有其他更上游之機轉存在，擬進一步探究。

綜合上述研究結果，雖然目前造成 digoxin 血中濃度增加之機制尚不明朗，但不當併用此些藥物將具產生不良反應之風險。過去很長的一段時期中醫藥受到相當的漠視，而近年來由於世界之風潮所至，中醫藥成為眾人重視之珍寶，但無論外界之觀感如何，中醫藥學為對人類疾病治療與健康促進之一重要醫學體系，其重要性與價值是無庸置疑的，同時使用中藥治療疾病或作為保健之用應該是一個必須具備高度專業能力乃能進行之工作，透過中醫師開立處方合理運用，避免不合理與併用情況發生，才能保障藥物的使用安全減少風險。

第四章 結論與建議

1. Digoxin 併服中藥槐米、芸香甘與槲皮素均顯著提高口服 digoxin 後之平均血藥面積，增加了 digoxin 之吸收。由於芸香甘、槲皮素及其配糖體廣泛分佈於中藥及食物中，此研究成果對臨床上使用地高辛時的療效與安全，可提供重要的參考資訊。
2. 本實驗以豬為動物試驗模式，建立中藥對地高辛交互作用之研究模式。
3. 以靜脈注射 digoxin 且併服中藥槐米實驗，其結果顯示，槐花對 digoxin 血藥濃度之影響，主要應發生於 digoxin 之吸收過程，而與代謝過程較無關聯。
4. 體外翻腸試驗結果顯示，中藥槐米、芸香甘與槲皮素皆對 P-gp 之外排 rhodamine123 無顯著影響。此結果顯示此交互作用發生之機制仍待進一步探討。
5. 由於有許多富含槲皮素及其配糖體中藥或保健食品，因此應注意此類藥物使用時，使用者是否亦同時使用 digoxin，以避免不必要之不良反應產生。

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 CCMP92-RD-003 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

第五章 參考文獻

1. Hertog MGL, Hollman PCH. Potential health effects of the dietary flavonol quercetin. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996, 50: 63-71.
2. Victor D, Winter J. Hydrolysis of dietary flavonoid glycosides by strains of intestinal bacteroides from humans. *Biochem. J.* 1987, 248: 953-956.
3. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet.* 1993, 23: 1007-1011.
4. Frankel EN, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet.* 1993, 341: 454-457.
5. Robak J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxide anion. *Biochem. Pharmacol.* 1988, 37: 83-88.
6. Husain SR, Cillard J, Cillard P. Hydroxy radical scavenging activity of flavonoids. *Phytochemistry.* 1987, 26: 2489-92.
7. Takahama U. Inhibition of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation by quercetin: mechanism of antioxidative function. *Phytochemistry.* 1985, 24: 1443-46.
8. Negre-Salvagyre A, Salvagyre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized low-density lipoproteins by macrophages. *Free Radic. Biol. Med.* 1992, 12: 101-06.
9. Whalley CV, Rankin SM, Hoult JRS, Jessup W, Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins. *Biochem. Pharmacol.* 1990, 39: 1743-1749.
10. Heertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Nedeljkovic S, Pekkarinen M, Simic BS, Toshima H, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch. Intern. Med.* 1995, 155: 381-386.
11. Husain SR, Cillard J, Cillard P. Hydroxy radical scavenging activity of

- flavonoids. *Phytochemistry*. 1987, 26: 2489-2492.
12. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet*. 1994, 344: 193-194.
 13. Robinson D, Allaway S, Syms J, Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin. Chem*. 1995, 41: 32-35.
 14. Bjeldans LF, Chang GW. Mutagenic activity of quercetin and related compounds. *Science*. 1977, 197: 577-8.
 15. Stavric B. Mutagenic food flavonoids. *Fed. Proc*. 1984, 43: 2454-8.
 16. Wiltrout RH, Hornung RI. Natural products as antitumor agents. Direct versus indirect mechanisms of activity of flavonoids. *J. Natl. Cancer Inst*. 1988, 80: 220-2.
 17. Hirono I, Ueno I, Hosaka S, Takanashi H, Matsushima T, Sugimura T, Natori S. Carcinogenicity examination of quercetin and rutin in ACI rats. *Cancer Lett*. 1981, 13: 15-21.
 18. Kuhlman MK, Horsch E, Burkhardt G, Wagner M, Kohler H. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. *Arch. Toxicol*. 1998, 72: 536-540.
 19. Dava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr. Cancer*. 1997, 27: 31-40.
 20. 袁靜肖等. 槲皮素抗腫瘤作用研究進展. *國外醫學中醫中藥分冊*. 1996, 18 (5): 3-5.
 21. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and cancer risk in The Zutphen Elderly Study. *Nutr. Cancer*. 1994a, 22: 175-184.
 22. Morino K, Matsukura N, Ohgaki H, Kawachi t, Sugimura T, Hirono I. Carcinogenicity test of quercetin and rutin in golden hamsters by oral administration. *Carcinogenesis*. 1982, 3: 93-97.
 23. Saito D, Shirai A, Matsushima T, Sugimura T, Hirono I. Test of carcinogenicity of quercetin , a widely distributed mutagen in food. *Teratog. Carcinog. Mutagen*. 1980, 1: 213-221.

24. Yoshida M, Yamamoto M, Nikaido T. Quercetin arrests human leukemic T-cells in late G1 phase of the cell cycle. *Cancer Res.* 1992, 52: 6676-6681.
25. Fischer M, Mills GD, Slaga TJ. Inhibition of mouse skin tumour promotion by several inhibitors of the arachidonic acid metabolism. *Carcinogenesis.* 1982, 3: 1243-1245.
26. Bennett JP, Gomperts BD, Wollenweber E, Forsch A. *Drug Res.* 1981, 31: 433.
27. Nagai T, *J. Pharmacobiodyn.* 1992, 15: S1.
28. Martin MJ, La-Casa C, Alarcon-de-la-Lastra C, Cabeza J, Villegas I, Motilva V. Anti-oxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. *Z. Naturforsch. Sec. C. J. Biosci.* 1998, 53: 82-88.
29. Alarcon de la Lastra C, Martin MJ, Motilva V. Antiulcer and gastroprotective effects of quercetin: a gross and histologic study. *Pharmacology.* 1994, 48 (1): 56-62.
30. EI-Gammal A, Mansour RMA. Antimicrobial activities of some flavonoid compounds. *Zentralbl Mikrobiol.* 1986, 141: 561-5.
31. Vrijisen R, Everaert L, Boeye A. Antiviral activity of flavones and potentiation by ascorbate. *J Gen Virol.* 1988, 69: 1749-51.
32. Miniscalco A, Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, Eriksson UG. Inhibition of dihydropyridine metabolism in rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 261: 1195-1199.
33. Endicott JA, Ling V. The biochemistry of P-glycoprotein - mediated multidrug resistance. *Annu. Rev. Biochem.* 1989, 58: 137-171.
34. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* 1993, 62: 385-427.
35. Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.* 1998, 101: 289-294.
36. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra S, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999, 39: 361-398.
37. Critchfiels JW, Welsh CJ, Phang JM, Yeh Chao G. Modulation of adriamycin

- accumulation and efflux by flavonoids in HCT-15 colon cells. *Biochem. Pharmacol.* 1994, 48: 1437-1445.
38. Phang JM, Poore CM, Lopaczynska J and Yeh GC, Flavonol-stimulated efflux of 7, 12 dimethylbenz(a) anthracene in multidrug-resistant breast cancer cells. *Cancer Res.* 1993, 53: 5977-5981.
39. Shapiro AB, Ling V. Effect of quercetin on Hoechst 33342 transport by purified and reconstituted p-glycoprotein. *Biochem. Pharmacol.* 1997, 53: 587-596.
40. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ. Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin. Pharmacokinet.* 1986, 11: 107-132.
41. Mcevoy GK. AHFS drug information : Unclassified therapeutic agent. American Society of Health-System Pharmacists, USA, pp. 1186-8, 1996.
42. Wandel C., Kim RB., Kajiji S., Guengerich P., Wilkinson GR., Wood AJ., P-glycoprotein and cyp3A4 inhibitory potencies. *Cancer Research*, 1999, 59 : 3944-8.
43. Salphati L., Benet LZ., Metabolism of digoxin and digoxigenin digitoxosides in rat liver microsomes : involvement of cytochrome P450 3A., *Xenobiotica*, 1999, 29 : 171-85.
44. Partanen J., Jalava KM., Neuvonen PJ., Itraconazole increases serum digoxin concentration, *Pharmacology & Toxicology*, 1996, 79 : 274-6.
45. Steinijans VW., Huber R., Hartmann M., Zech K., Bliesath H, Wurst W, Radtke HW., Lack of pantoprazole drug interaction in man, *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics.*, 1994, 32 : 385-99.
46. Y. Tanigawara, N. Okamura, M. Hirai, M. Yasuhara, K. Ueda, N. Kioka, T. Komano, and R. Hori: Transport of digoxin by human P-glycoprotein expressed in a porcine kidney epithelial cell line (LLC-PK1). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 263 : 840-5.
47. I. A. M. de Lannoy and M. Silverman : The MDR1 gene product, P-glycoprotein, digoxin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992, 189 : 551-7.
48. S. Ito, C. Woodland, P. A. Harper, and G. Koren : P-glycoprotein-mediated renal tubular secretion of digoxin-the toxicological significance of the urine-blood barrier model. *Life Sci.* 1993, 53 : PL25-31.

49. R.Hori., N. Okamura, T. Aiba, and Y. Tanigawara : Role of P-glycoprotein in renal tubular secretion of digoxin in the isolated perfused rat kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 266 : 1620-5.
50. Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Tanaka K, Yasuhara M, Ueda K, Komano T and Hori R, Digoxin-cyclosporin A interaction - modulation of the multidrug transporter P-glycoprotein in the kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 266, 1614-1619.
51. Laurence B, Woodley J and Houin G, Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1999, 13, 154-168.
52. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet.* 2000 ; 355 (9203) : pp. 548-9.
53. Johne A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther.* 1999 ; 66 (4) : pp. 338-45.
54. 徐國均、徐珞珊，中國藥材學，中國醫藥科技出版社，北京，1996，pp. 960-962.
55. Hodaek P, Trefil P, and Stiborova M. 2002. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chemico-Biological Interactions.* 139: 1-21.
56. Edwards DJ, Bernier SM. Naringin and naringenin are not the primary CYP3A inhibitors in grapefruit juice. *Life Sciences.* 1996 ; 59 : 1025-1030.
57. Chieli E, Romiti N, Cervelli F, and Tongiani R. 1995. Effects of flavonols on P-glycoprotein activity in cultured rat hepatocytes. *Life Sciences.* 57: 1741-1751.
58. Scambia G, Ranelletti FO, Panici PB, De Vincenzo R, Bonanno G, Ferrandina G, Piantelli M, Bussa S, Rumi C, Cianfriglia M. 1994. Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 34: 459-464.

[\(5-06 圖\)--CCMP92-RD-003.doc](#)