

編號：CCMP97-RD-014

中西藥交互作用體內一體外試驗模型之建立及相關性探討(2-1)

李珮端

中國醫藥大學

摘要

國人近年來在用藥習慣上，除了西藥外，亦常同時服用中藥。此種非經同一醫師處方而中西藥併用的特殊用藥習慣，隱藏著發生交互作用的風險。目前可供快速大量篩測中西藥交互作用的簡易體外-體內關聯模型仍極有限。本計畫以治療指數狹窄的 cyclosporine (CSP) 與 methotrexate (MTX) 為西藥模型藥物，分別代表 P-glycoprotein (P-gp) 與 multidrug resistance proteins (MRPs) 之受質，而以食品與藥品中常見之甘草為中藥的模型藥物，以此兩種模型藥物進行中西藥交互作用的體內、體外試驗及相關性探討，期能建立簡易體外一體內關聯模型，提供藥物交互作用發生風險之快速評估平台。

本研究第一年進行體內實驗，以大白鼠為模型，探討單劑量及多劑量併服甘草水煎劑、甘草酸及芍藥甘草湯對 CSP 及 MTX 藥物動力學之影響。以心臟穿刺採血方式採集血液檢品，CSP 及 MTX 的血中濃度以免疫偏極螢光法進行分析。動力學參數以 One-way ANOVA 進行統計分析。

研究結果顯示，當 CSP 併服甘草水煎劑、甘草酸及芍藥甘草湯時，其血藥面積及血峰濃度皆顯著降低。相反地，當 MTX 併服甘草水煎劑、甘草酸及芍藥甘草湯時，MTX 的血藥面積、血峰濃度及平均滯留時間皆顯著增加。因此，當甘草水煎劑、甘草酸或芍藥甘草湯與 CSP 或 MTX 併服時，可能影響其療效及安全性。

關鍵詞：甘草、甘草酸、中西藥交互作用、P-糖蛋白、多重耐藥性蛋白

Number: CCMP97-RD-014

Establishment and Evaluation of an *in Vivo-in Vitro* Model for Herb-drug Interaction (2-1)

Pei-Dawn Lee Chao
China Medical University

ABSTRACT

In recent years, western medicines and Chinese herbs are often used concurrently in Taiwan. There are hidden risks of herb-drug interactions. Till now, no *in vitro* model was available for fast screening of herb-drug interaction. In this study, cyclosporine (CSP) and methotrexate (MTX) were used as model drugs for substrates of P-glycoprotein (P-gp) and multidrug resistance proteins (MRPs), respectively.

For the first year, to evaluate the effects of licorice decoction (LD), glycyrrhizin (GZ) and Shaoyao Gancào Tang (SYGCT) on the absorption and disposition of CSP and MTX, the effects of single dose coadministration and multiple-dose pretreatment of each treatments on the pharmacokinetics of CSP and MTX in rats were investigated. The blood and serum samples were withdrawn via cardiopuncture and the concentration of CSP and MTX was analyzed by a fluorescence polarization immunoassay. One-way ANOVA was used for statistical comparisons.

Our results revealed that the AUC_{0-t} and C_{max} of CSP were significantly decreased by coadministration with LD, GZ and SYGCT. On the contrary, the AUC_{0-t} , C_{max} and MRT of MTX were significantly increased by coadministration with LD, GZ and SYGCT. In conclusion, concurrent use of LD, GZ or SYGCT may affect the efficacy and safety of CSP or MTX.

Keywords: licorice, glycyrrhizin, herb-drug interaction, P-glycoprotein, multidrug resistance proteins

壹、前言

國人近年來在用藥習慣上，除了西藥外，亦常同時服用中藥。此種非經同一醫師處方而中西藥併用的特殊用藥習慣，隱藏著發生交互作用的風險。除了可能導致藥物的療效改變，亦可能增加藥物的不良副作用¹⁻⁴。為預防因中西藥交互作用所造成的用藥風險，或從開發中西藥併用的為開創中西藥合併治療的利基，亟須建立一個可快速並大量篩測中西藥交互作用的簡易模型，對可能產生交互作用的中藥進行篩測，以期未來能建立中西藥交互作用之資料庫，提供臨床醫療人員及研發人員更安全、更豐富的藥物資訊。目前可供快速大量篩測中西藥交互作用的簡易體外模型尚極有限，國內雖有數位學者進行體外模型之建立及評估，但多著墨於與肝臟粒腺體之細胞色素相關的交互作用研究。

近代文獻報導指出，許多西藥間的交互作用，或中西藥間的交互作用常與 P-醣蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 或多重藥物耐藥性蛋白(multidrug resistance proteins, MRPs) 等細胞膜上的運輸蛋白有關⁵⁻⁹。P-gp 為 1280 個胺基酸所組成的醣蛋白，為癌細胞產生抗藥性的主要原因之一，亦分佈於正常組織，主要存在於血腦障壁之上皮細胞、肝臟、心臟、脾臟、肺臟、腎臟、小腸、前列腺、子宮內膜及睪丸¹⁰。存在於小腸上皮細胞的 P-gp，將某些藥物排回腸腔，對藥物的口服吸收有抑制的影響¹¹，其他組織的 P-gp 則對藥物的分佈及排除造成影響。目前已知之 P-gp 受質多為親油性及陽離子藥物^{12, 13}。另外，許多近年來的文獻指出，除了 P-gp 外，MRPs 也是造成癌細胞出現抗藥性的主要原因之一，亦屬於 ABC (ATP-binding cassette) transporter。至今已有九個成員被發現，依序命名為 MRP1~9¹⁴。MRPs 亦分佈於正常組織，主要存在於腦、肝臟、肺臟、脾臟、膽道、腎臟、小腸、前列腺、胎盤及睪丸¹²。MRPs 因存在於細胞上的位置不同，而有不同的功能。若位於 basolateral membrane，主要是將受質從細胞內逐出到血液中；若位於 apical membrane，則是將受質由細胞內外排至腸道或尿液中而排出體外。因此藥物的吸收、分佈及排除，深受 MRPs 之影響¹⁵。目前已知之 MRPs 受質多為陰離子藥物及 glutathion conjugates 等¹³。

免疫抑制劑 cyclosporine (CSP) 為 P-gp 之受質¹⁶⁻¹⁹。臨床上主要用於預防及治療異體移植後的排斥反應，亦常用於治療自體免疫疾病，如牛皮癬、類風濕性關節炎。CSP 於臨床使用時，由於治療指數狹窄，須監測血中濃度。血中濃度太低時，可能發生移植器官排斥；血中濃度過高時，會造成肝毒性、腎毒性及神經毒性等副作用，皆使病人有致命之危險。葉酸抑制

劑 methotrexate (MTX) 為 MRP1、MRP2、MRP3、MRP4 的受質^{7, 18, 20, 21}，臨床上廣泛使用於治療多種癌症、類風濕關節炎、慢性發炎疾病包括牛皮癬、肝硬化和過敏性氣喘等。臨床使用時，因 MTX 之治療指數狹窄，常須監測血中濃度。不良副作用包括急性、慢性肝臟毒性及急性腎衰竭等。MTX 之排除主要經腎臟以腎絲球過濾及主動運輸方式排出體外(約 80-90%)，而其主動運輸的排除與 MRPs 有關，特別是 MRP2。如果併服的中藥影響 P-gp 或 MRPs 的功能時，勢必對 CSP、MTX 之療效與安全造成影響。本研究室過去幾年間，在中醫藥委員會及國科會支持下，主要探討多酚及富含多酚中藥對 CSP、MTX 動力學之影響，已陸續發表於學術期刊²²⁻²⁸。

甘草為一常用中藥，具有抗發炎、抗病毒及促進肝臟功能等作用²⁹⁻³¹。中藥文獻有「十方九草」及「無草不成方」的說法，足見甘草在中藥方劑使用上之重要性；此外，有些食物以甘草作為矯味劑，是藥食同用之中藥。甘草酸（甘草甜素）為甘草之主要成分，具有抗發炎、抗病毒等活性³²⁻³⁴，在日本及歐洲用於治療肝炎^{35, 36}。另外，甘草酸在食物中亦作為甜味劑。有文獻指出，甘草酸對 P-gp 之功能有抑制作用³⁷，且為 MRP2 之受質³⁸，因此可能在體內與西藥中 P-gp 與 MRP2 之受質產生動力學交互作用。本計畫將同時探討甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對西藥動力學之影響。

本計畫的西藥標的以 CSP 與 MTX 為模型藥物，分別代表 P-gp 與 MRP2 之受質，進行中西藥交互作用的體內及體外試驗。第一年進行體內試驗，以大白鼠為模型，探討併服單劑量及多劑量甘草水煎劑、甘草酸及芍藥甘草湯對 CSP 及 MTX 藥物動力學之影響。以瞭解甘草及相關方劑是否可能對治療指數狹窄的 CSP 及 MTX 之療效或安全造成影響。

貳、材料與方法

一、甘草水煎劑及芍藥甘草湯之製備及指標成分之定量

(一) 甘草水煎劑之製備

稱取 60 g 甘草，加入 2.4 L 水靜置 30 分鐘。然後以直火加熱至沸騰，轉為小火慢煮直至體積小於 100 mL，趁熱以紗布過濾藥渣，並以熱水定容至 100 mL，混合均勻後分裝於 50 mL 離心管中，儲存於-20 °C。

(二) 芍藥甘草湯之製備

稱取 60 g 甘草及 60 g 芍藥，加入 2.4 L 水靜置 30 分鐘。然後以直火加熱至沸騰，轉為小火慢煮直至體積小於 100 mL，趁熱以紗布過濾藥渣，並以熱水定容至 100 mL，混合均勻後分裝於 50 mL 離心管中，儲存於-20 °C。

(三) 甘草水煎劑中 glycyrrhizin 之定量

1. 甘草水煎劑中 glycyrrhizin 之定量

取 300 μ L 上述製備之檢品，加入 700 μ L 甲醇溶液，以震盪器震盪混合均勻，以高速離心 15 分鐘，取其上清液以甲醇稀釋 5 倍，再取稀釋液 500 μ L 加入 500 μ L 含內標準 (propylparaben, 100.0 μ g/mL) 甲醇溶液，經微孔濾器過濾後，取 20 μ L 濾液注入 HPLC 分析定量。將檢品中 glycyrrhizin (購自 Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis MO, U.S.A.) 與內標準之波峰面積比值代入檢量線方程式，求得 glycyrrhizin 含量。

2. 檢量線之繪製

精確稱取 glycyrrhizin，以甲醇溶解並稀釋定容，製備 4000.0, 2000.0, 1000.0, 500.0, 250.0, 125.0 μ g/mL 等濃度之標準溶液，取 500 μ L 各濃度標準溶液，分別加入 500 μ L 含內標準 (propylparaben, 100.0 μ g/mL) 甲醇溶液，於渦旋震盪器上混合 20 秒，取 20 μ L 供 HPLC 分析定量。將所得之 glycyrrhizin 與內標準之波峰面積比值進行直線迴歸，即得檢量線方程式。

3. HPLC 分析條件

層析管：Lichrospher[®] 100, RP-18 e (5 μ m)

UV 檢測波長：248 nm

移動相比例：acetonitrile-1 % acetic acid (30 : 70, v/v)

內標準：propylparaben

流速：1 mL/min

4. 分析系統及方法之確效

(1) 精密度

將各濃度之 glycyrrhizin 標準溶液分別於同日內早午晚及連續三日之異日間各作一次 HPLC 分析，並代入檢量線求得每次分析之濃度，以三次同日內及三次異日間分析值分別求其平均值(mean)、標準偏差 (standard deviation, S.D.) 及變異係數(coefficient of variation, C.V.)。

(2) 靈敏度

將 glycyrrhizin 標準溶液濃度一再稀釋，直到 HPLC 層析圖顯示其波峰高度為雜訊之三倍的濃度為其偵測極限。

(3) 回收率

取已知 glycyrrhizin 含量之甘草水煎劑 1.0 mL，加純水溶液定容至 10.0 mL。取此稀釋液 60 μ L，加入 140 μ L 甲醇(含已知濃度之 glycyrrhizin 標準溶液)，於高速離心 15 分鐘取 100 μ L 上清液，加入 100 μ L 含內標準(propylparaben, 100.0 μ g/mL)甲醇溶液，於渦旋震盪器上混合 20 秒，取 20 μ L 供 HPLC 分析定量。將所得 glycyrrhizin 與內標準之波峰面積比值代入檢量線方程式，換算出 glycyrrhizin 的含量。所得 glycyrrhizin 之增加量，除以已知 glycyrrhizin 標準品之添加量，即為回收率。

(四) 芍藥甘草湯中 glycyrrhizin 之定量

1. 芍藥甘草湯中 glycyrrhizin 之定量

取 300 μ L 上述製備之檢品，加入 700 μ L 甲醇溶液，以震盪器震盪混合均勻，以高速離心 15 分鐘，取其上清液以甲醇稀釋 5 倍，再取稀釋液 500 μ L 加入 500 μ L 含內標準(propylparaben, 100.0 μ g/mL)甲醇溶液，經微孔濾器過濾後，取 20 μ L 濾液注入 HPLC 分析定量。將檢品中 glycyrrhizin 與內標準之波峰面積比值代入檢量線方程式，求得 glycyrrhizin 含量。

2. 檢量線之繪製

同第三章第三節一 1 之 (2) 所述。

3. HPLC 分析條件

同第三章第三節一 1 之 (3) 所述。

4. 分析系統及方法之確效

同第三章第三節一 1 之 (4) 所述。

二、甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對 cyclosporine 動力學之影響

(一) 動物之給藥及採血

選用之動物為 Sprague-Dawley 雌性大白鼠，體重介於 300 g ~ 420 g，實驗前禁食 12 小時。

將大白鼠分為十組，各組之給藥及劑量分別如下：

第一組給予水與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)作為 control 組；

第二組給予 100 mg/kg glycyrrhizin 與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第三組給予 150 mg/kg glycyrrhizin 與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第四組於實驗前以一天兩劑方式給予 150 mg/kg glycyrrhizin 六劑，實驗當天給予第七劑 150 mg/kg glycyrrhizin 與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第五組給予相當於 100 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第六組給予相當於 150 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第七組於實驗前以一天兩劑方式給予相當於 150 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑六劑，實驗當天給予第七劑相當於 150 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第八組給予 4 g/kg 的芍藥甘草湯與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第九組給予 8 g/kg 的芍藥甘草湯與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)；

第十組於實驗前以一天兩劑方式給予六劑 4 g/kg 的芍藥甘草湯，實驗當天給予第七劑芍藥甘草湯與 cyclosporine 溶液(2.5 mg/kg)。

以胃管給藥後於 20、40、60、180、300 及 540 分鐘，由心臟穿刺採血 0.3 mL，將所採得之血液置於含 EDTA 之真空採血管中，置於 4°C 下保存。

(二) 血液中 cyclosporine 之定量分析

所得之檢品經環孢靈試劑組 (Abbott, Abbott Park, IL, U.S.A.) 處理後，利用 TDx Analyzer 以螢光偏極免疫分析法 (Fluorescence Polarization Immuno Assay, FIPA)，分析血液中 cyclosporine 之濃度。

(三) 數據處理及統計方法

血液檢品經 TDx Analyzer 分析定量後，以 WINNONLIN 軟體處理數據，採用非室體模式 (noncompartment model)，計算其動力學參數，並以 ANOVA 分析組間差異是否具統計意義。

三、甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對 methotrexate 動力學之影響

(一) 動物之給藥及採血

選用之動物為 Sprague-Dawley 雌性大白鼠，體重介於 300 g ~ 420 g，實驗前禁食 12 小時。

將大白鼠分為九組，各組之給藥及劑量分別如下：

第一組給予水與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)作為 control 組；

第二組給予 100 mg/kg glycyrrhizin 與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第三組給予 150 mg/kg glycyrrhizin 與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第四組於實驗前以一天兩劑方式給予 150 mg/kg glycyrrhizin 六劑，實驗當天給予第七劑 150 mg/kg glycyrrhizin 與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第五組給予相當於 100 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第六組給予相當於 150 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第七組於實驗前以一天兩劑方式給予相當於 150 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑六劑，實驗當天給予第七劑相當於 150 mg/kg glycyrrhizin 的甘草水煎劑與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第八組給予 4 g/kg 的芍藥甘草湯與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第九組給予 8 g/kg 的芍藥甘草湯與 methotrexate 溶液(5.0 mg/kg)；

第十組給予 25 mg/kg diclofenac 與 methotrexate 溶液(2.5 mg/kg)。

以胃管給藥後於 15、30、60、120、240、480、720、1440、1980、2880、3420 及 4320 分鐘，由心臟穿刺採血 0.4 mL，將所採得之血液置於微量離心管，置於 -20 °C 下保存。

(二) 血液中 methotrexate 之定量分析

所得之檢品經胺基甲基葉酸試劑組 (Abbott, Abbott Park, IL, U.S.A.) 處理後，利用 TDx Analyzer 以螢光偏極免疫分析法 (Fluorescence Polarization Immuno Assay, FIPA)，分析血液中 methotrexate 之濃度。

(三) 數據處理及統計方法

血液檢品經 TDx Analyzer 分析定量後，以 WINNONLIN 軟體處理數據，採用非室體模式(noncompartment model)，計算其動力學參數，並以 ANOVA 分析組間差異是否具統計意義。

參、結果與討論

一、甘草水煎劑及芍藥甘草湯中指標成分之定量

水煎劑中 glycyrrhizin 定量方法之建立及確效

為定量甘草水煎劑及芍藥甘草湯中 glycyrrhizin 之濃度，參考本實驗室先前之研究³⁹，以 propylparaben 及 2-methyl-anthraquinone 為內標，分別用以定量 glycyrrhizin 及 glycyrrhetic acid。與先前之結果一樣，在甘草水煎劑及芍藥甘草湯中，僅測得 glycyrrhizin 而未檢測出 glycyrrhetic acid。甘草酸之檢量線為 $y = 0.00128x + 0.00218$ ($r = 0.999$)，檢量線之濃度範圍於 125.0 ~ 4000.0 $\mu\text{g/mL}$ 間，其濃度與波峰面積比值間呈現良好之線性關係。分析方法之精密度及準確度，如 Table 1 所示。同日內及異日間之變異係數皆小於 8%，相對誤差亦小於 7%，水煎劑中之回收率如 Table 2 所示，皆高於 89%，結果顯示此定量方法之準確度、精密度及回收率皆良好。定量之結果顯示，甘草水煎劑中及芍藥甘草湯中 glycyrrhizin 之含量分別為 12.0 mg/0.6 g/mL 及 12.2 mg/1.2 g/mL。

二、甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對 cyclosporine 動力學之影響

本研究以大白鼠為模型採平行試驗，因根據本實驗室先前之研究發現，以交叉方式設計給藥時，第二次再給予 cyclosporine 時，其血藥面積及血峰濃度均會明顯下降，且達統計上之顯著差異，為避免此一現象，本實驗以平行試驗進行，探討甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對 cyclosporine 動力學之影響。血中之 cyclosporine 濃度以螢光偏極免疫分析法 (Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA) 定量，並藉由 TDx 儀器精確測出藥物之濃度。

為探討甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對 cyclosporine 動力學之影響，以雄性大白鼠進行平行試驗。Cyclosporine 分別併服水、甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯後，其血中 cyclosporine 之濃度及血藥經時變化如 Figure 1-6 及 Table 3、5、7、9、11、13、15、17、19、21 所示。Cyclosporine 併服水後之血藥面積為 $252.2 \pm 28.1 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ ，血峰濃度為 $1046.7 \pm 128.4 \text{ ng/mL}$ ，如 Table 4 所示。

(一) 甘草酸對 cyclosporine 動力學之影響

Glycyrrhizin (100 mg/kg、150 mg/kg) 併服 cyclosporine 後之平均血藥面積分別為 $51.6 \pm 7.7 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 及 $137.2 \pm 28.6 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ ，平均血峰濃度分別為 $295.6 \pm 32.8 \text{ ng/mL}$ 及 $534.3 \pm 134.3 \text{ ng/mL}$ ，如 Table 6、8 所示。當大鼠先給予七劑量

glycyrrhizin 再併服 cyclosporine 時，平均血藥面積為 $203.5 \pm 35.0 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，平均血峰濃度為 $749.9 \pm 149.5 \text{ ng}/\text{mL}$ ，如 Table 10 所示。比較動力學參數顯示，併服 glycyrrhizin 100 mg/kg 後，血藥面積降低了 79.5 % ($p < 0.05$)，血峰濃度降低了 71.8 % ($p < 0.05$)，如 Table 23 所示；併服 glycyrrhizin 150 mg/kg 後，血藥面積降低了 45.6 % ($p < 0.05$)，血峰濃度降低了 49.0 % ($p < 0.05$)，如 Table 23 所示。此外，當大鼠先給予七劑量 glycyrrhizin (150 mg/kg) 再併服 cyclosporine 時，血藥面積降低了 19.3 %，血峰濃度降低了 28.4 %，但皆未達統計上的差異，如 Table 26 所示。

當 cyclosporine 與 glycyrrhizin 併服時，不論是給予 glycyrrhizin 100 mg/kg 或 150 mg/kg，皆對 cyclosporine 之血藥面積及血峰濃度造成降低的影響。根據文獻報導 cyclosporine 於生物體內之動力學會先受腸腔 P-glycoprotein (P-gp) 排除，如被吸收者再經腸與肝之 Cytochrome P450 3A (CYP3A) 代謝⁴⁰⁻⁴³。本實驗室先前之研究結果指出，甘草酸為 P-gp 之誘導劑⁴⁴，另外，文獻報導亦指出，給予小鼠及大鼠單一劑量之 glycyrrhizin 及甘草水煎劑時，其 CYP3A 之表現並不會受到影響^{45, 46}，因此推測 glycyrrhizin 及甘草水煎劑造成 cyclosporine 在大鼠體內吸收減少的原因，可能與腸腔 P-gp 功能被誘導有關，因而使得 cyclosporine 的外排增加、吸收減少。而兩種劑量對 cyclosporine 動力學所造成的影響，並無統計上的顯著差異，推測其交互作用的相關機轉可能在給予 glycyrrhizin 100 mg/kg 時已達飽和。當大鼠先給予多劑量 glycyrrhizin 再併服 cyclosporine 時，其對 cyclosporine 動力學雖有影響，但並未達到統計上的顯著差異。

(二) 甘草水煎劑對 cyclosporine 動力學之影響

Cyclosporine 併服相當於 glycyrrhizin (100 mg/kg, 150 mg/kg) 的甘草水煎劑後，平均血藥面積分別為 $102.9 \pm 23.8 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 及 $54.9 \pm 22.1 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，平均血峰濃度分別為 $696.7 \pm 115.1 \text{ ng}/\text{mL}$ 及 $195.6 \pm 85.8 \text{ ng}/\text{mL}$ ，如 Table 12、14 所示。當大鼠先給予七劑量甘草水煎劑再併服 cyclosporine 時，平均血藥面積為 $25.5 \pm 5.5 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，平均血峰濃度為 $89.6 \pm 20.9 \text{ ng}/\text{mL}$ ，如 Table 16 所示。比較動力學參數顯示，併服相

當於 glycyrrhizin 100 mg/kg 的甘草水煎劑後，血藥面積降低了 59.2 % ($p < 0.05$)，如 Table 24 所示；併服相當於 glycyrrhizin 150 mg/kg 的甘草水煎劑後，血藥面積降低了 78.2 % ($p < 0.05$)，血峰濃度降低了 81.3 % ($p < 0.05$)，如 Table 24 所示。此外，當大鼠先給予七劑量甘草水煎劑(相當於 glycyrrhizin 150 mg/kg)再併服 cyclosporine 時，血藥面積降低了 89.9 %，血峰濃度降低了 91.4 %，如 Table 27 所示。

當 cyclosporine 與甘草水煎劑併服時，不論是給予相當於 glycyrrhizin 100 mg/kg 或 150 mg/kg 的甘草水煎劑，皆對 cyclosporine 之血藥面積及血峰濃度造成降低的影響。推測其造成 cyclosporine 吸收下降的原因，除了甘草水煎劑中的 glycyrrhizin 對 P-gp 造成影響外，甘草水煎劑中的其他成分亦可能對 P-gp 有調控作用^{47, 48}，進而對 cyclosporine 之動力學造成改變。當大鼠先給予七劑量甘草水煎劑(相當於 glycyrrhizin 150 mg/kg)再併服 cyclosporine 時，對 cyclosporine 動力學亦有顯著降低生可用率的影響。

(三) 芍藥甘草湯對 cyclosporine 動力學之影響

當 cyclosporine 併服芍藥甘草湯(4 g/kg, 8 g/kg)後，平均血藥面積分別為 $70.3 \pm 14.9 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 及 $22.2 \pm 7.2 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，平均血峰濃度分別為 $253.8 \pm 51.2 \text{ ng}/\text{mL}$ 及 $71.3 \pm 21.5 \text{ ng}/\text{mL}$ ，如 Table 18、20 所示。當大鼠先給予七劑量芍藥甘草湯(4 g/kg)再併服 cyclosporine 時，平均血藥面積為 $74.9 \pm 22.1 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ ，平均血峰濃度為 $277.7 \pm 93.2 \text{ ng}/\text{mL}$ ，如 Table 22 所示。比較動力學參數顯示，併服 4 g/kg 芍藥甘草湯後，血藥面積降低了 72.1 % ($p < 0.05$)，血峰濃度降低了 75.8 % ($p < 0.05$)，如 Table 25 所示；併服 8 g/kg 芍藥甘草湯後，血藥面積降低了 91.2 % ($p < 0.05$)，血峰濃度降低了 93.2 % ($p < 0.05$)，如 Table 25 所示。此外，當大鼠先給予七劑量芍藥甘草湯(4 g/kg)再併服 cyclosporine 時，血藥面積降低了 70.3 %，血峰濃度降低了 73.5 %，如 Table 28 所示。

當 cyclosporine 與芍藥甘草湯併服時，不論是給予相

當於 4 g/kg 或 8 g/kg 的芍藥甘草湯，皆對 cyclosporine 之血藥面積及血峰濃度造成影響。推測其造成 cyclosporine 吸收下降的原因，除了甘草中的成分對 P-gp 造成降低的影響外，芍藥中的其他成分亦有可能對 P-gp 造成影響⁴⁹，因而對 cyclosporine 之動力學造成改變。此外，先給予大鼠七劑量芍藥甘草湯(4 g/kg)再併服 cyclosporine 時，其對 cyclosporine 動力學亦有顯著降低生可用率的影響。

由於 cyclosporine 為 P-gp 的受質^{42, 43}，而甘草酸為 P-gp 的誘導劑⁴⁴，當甘草酸與 cyclosporine 同時存在時，cyclosporine 可能因甘草酸誘導 P-gp 而增加其在腸道中的外排，因而導致 cyclosporine 的吸收減少、全身暴露量下降。因此，不論 cyclosporine 併服甘草酸、甘草水煎劑或芍藥甘草湯時，綜合以上結果所述，皆可看到 cyclosporine 全身暴露量下降的現象。

三、甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對 methotrexate 動力學之影響

本研究以大白鼠為模型採平行試驗，探討甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯對 methotrexate 動力學之影響。血中之 methotrexate 濃度以螢光偏極免疫分析法(Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA)定量，並藉由 TDx 儀器精確測出藥物之濃度。Methotrexate 分別併服水、甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯後，其血中 methotrexate 之濃度及血藥經時變化如 Figure 7-11 及 Table 29、31、33、35、37、39、41、43、45 所示。另外，為探討與 methotrexate 發生交互作用的可能機轉，亦給予大鼠 methotrexate 併服 diclofenac，其血中 methotrexate 之濃度及血藥經時變化如 Figure 12 及 Table 47 所示。Methotrexate 併服水後之血藥面積為 $52.0 \pm 7.6 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ，血峰濃度為 $0.25 \pm 0.04 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ，如 Table 30 所示。

(一) 甘草酸對 methotrexate 動力學之影響

Methotrexate 併服 glycyrrhizin (75 mg/kg、150 mg/kg) 後之平均血藥面積分別為 $135.7 \pm 31.3 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ 及 $159.5 \pm 20.8 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ，平均血峰濃度分別為 $0.29 \pm 0.03 \mu\text{mol}/\text{L}$ 及 $0.30 \pm 0.04 \mu\text{mol}/\text{L}$ ，平均滯留時間分別為 $664.9 \pm 181.1 \text{min}$ 及 $554.8 \pm 71.5 \text{min}$ ，如 Table 32、34 所示。當大鼠先給予七劑量 glycyrrhizin 再併服 methotrexate 時，平均血藥面積為 $301.6 \pm 54.2 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ，平均血峰濃度為 $0.70 \pm 0.08 \mu\text{mol}/\text{L}$ ，平均滯留時間為 $703.5 \pm 148.2 \text{min}$ ，如 Table 36 所示。比較動力學參數顯示，併服 glycyrrhizin 75 mg/kg 後，

血藥面積增加了 161.0 % ($p < 0.05$)，如 Table 49 所示；併服 glycyrrhizin 150 mg/kg 後，血藥面積增加了 206.7 % ($p < 0.05$)，如 Table 49 所示。此外，當大鼠先給予七劑量 glycyrrhizin (150 mg/kg) 再併服 methotrexate 時，血藥面積增加了 480 %，血峰濃度增加了 141.4 %，平均滯留時間增加了 192.9 %，如 Table 52 所示。

當 methotrexate 與 glycyrrhizin 併服時，不論是給予 glycyrrhizin 75 mg/kg 或 150 mg/kg，皆對 methotrexate 之血藥面積造成顯著增加的影響。根據文獻報導 methotrexate 於臨床使用上產生耐藥性與 multidrug resistance proteins (MRPs), breast cancer resistance protein (BCRP) and organic anion transporters (OATs) 有關⁵⁰⁻⁵⁴。另外，據文獻報導亦指出，大鼠口服 glycyrrhizin 後，於血液循環中不是以 glycyrrhizin 的形式存在，而是以 glycyrrhetic acid 的形式存在⁵⁵，而 glycyrrhetic acid 會影響 MRPs 及 BCRP 的功能⁵⁶，進而減少 methotrexate 的排除，使得其全身暴露量增加。而兩種劑量對 methotrexate 動力學所造成的影響，並無統計上的顯著差異，推測其交互作用的相關機轉可能在給予 glycyrrhizin 75 mg/kg 時已達飽和。當大鼠先給予七劑量 glycyrrhizin 再併服 methotrexate 時，由於其在體內已有 glycyrrhetic acid 的蓄積，因此不止顯著增加其全身暴露量，其血峰濃度亦明顯增加，且達到統計上的顯著差異。

(二) 甘草水煎劑對 methotrexate 動力學之影響

Methotrexate 併服相當於 glycyrrhizin (75 mg/kg, 150 mg/kg) 的甘草水煎劑後，平均血藥面積分別為 $118.3 \pm 11.2 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ 及 $189.2 \pm 41.0 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ，平均血峰濃度分別為 $0.24 \pm 0.03 \mu\text{mol}/\text{L}$ 及 $0.43 \pm 0.04 \mu\text{mol}/\text{L}$ ，平均滯留時間分別為 $1245.8 \pm 155.9 \text{ min}$ 及 $654.2 \pm 152.3 \text{ min}$ ，如 Table 38、40 所示。當大鼠先給予七劑量甘草水煎劑再併服 methotrexate 時，平均血藥面積為 $259.3 \pm 25.0 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ，平均血峰濃度為 $0.31 \pm 0.04 \mu\text{mol}/\text{L}$ ，平均滯留時間為 $703.5 \pm 148.2 \text{ min}$ ，如 Table 42 所示。比較動力學參數顯示，併服相當於 glycyrrhizin 75 mg/kg 的甘草水煎劑後，血藥面積增加了 209.6 % ($p < 0.05$)，如 Table 50 所示；併服相當於 glycyrrhizin 150 mg/kg

的甘草水煎劑後，血藥面積增加了 263.8 % ($p < 0.05$)，血峰濃度增加了 48.3 % ($p < 0.05$)，如 Table 50 所示。此外，當大鼠先給予七劑量甘草水煎劑(相當於 glycyrrhizin 150 mg/kg)再併服 methotrexate 時，血藥面積增加了 398.7 %，平均滯留時間增加了 280.0 %，如 Table 53 所示。

當 methotrexate 與甘草水煎劑併服時，不論是給予相當於 glycyrrhizin 75 mg/kg 或 150 mg/kg 的甘草水煎劑，皆對 methotrexate 之血藥面積造成顯著增加的影響。推測其造成 methotrexate 全身暴露量增加的原因，應是甘草水煎劑中的 glycyrrhizin 經吸收後，以 glycyrrhetic acid 的形式存在於血中，導致影響 MRPs 及 BCRP 的功能，進而使 methotrexate 的排除減少、全身暴露量增加。當大鼠先給予七劑量甘草水煎劑(相當於 glycyrrhizin 150 mg/kg)再併服 methotrexate 時，對 methotrexate 動力學的影響，比單劑量時更為顯著。

(三) 芍藥甘草湯對 methotrexate 動力學之影響

當 methotrexate 併服芍藥甘草湯(4 g/kg, 8 g/kg)後，平均血藥面積分別為 $123.9 \pm 33.3 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ 及 $135.9 \pm 6.7 \mu\text{mol} \cdot \text{min}/\text{L}$ ，平均血峰濃度分別為 $0.22 \pm 0.02 \mu\text{mol}/\text{L}$ 及 $0.19 \pm 0.03 \mu\text{mol}/\text{L}$ ，平均滯留時間分別為 $579.9 \pm 144.6 \text{ min}$ 及 $835.7 \pm 57.5 \text{ min}$ ，如 Table 44、46 所示。比較動力學參數顯示，併服 4 g/kg 芍藥甘草湯後，血藥面積增加了 138.3 %，平均滯留時間增加了 141.4 %，如 Table 51 所示；併服 8 g/kg 芍藥甘草湯後，血藥面積增加了 161.3 % ($p < 0.05$)，平均滯留時間增加了 247.9 %，如 Table 51 所示。當 methotrexate 與芍藥甘草湯併服時，不論是給予 4 g/kg 或 8 g/kg 的芍藥甘草湯，皆對 methotrexate 之血藥面積造成增加的影響。推測其造成 methotrexate 全身暴露量增加的原因，主要是 glycyrrhetic acid 對 MRPs 及 BCRP 影響所造成，芍藥中的主要成分 paeoniflorin 對 MRPs 應無影響⁴⁹。

由於 methotrexate 為 MRPs 及 BCRP 的受質⁵⁰⁻⁵⁴，而甘草次酸會影響 MRPs 及 BCRP 的功能⁵⁶，當甘草次酸與 methotrexate 同時存在時，methotrexate 可能因甘草次酸競爭 MRPs 及 BCRP，減少其排除，因而導致 methotrexate 的全身暴露量增加。因此，不

論 methotrexate 併服甘草酸、甘草水煎劑或芍藥甘草湯時，綜合以上結果所述，皆可看到 methotrexate 全身暴露量增加的現象。

(四) Diclofenac 對 methotrexate 動力學之影響

為探討 methotrexate 交互作用發生的可能機轉，給予大鼠 methotrexate 併服 diclofenac (25 mg/kg)，由於 diclofenac 及其 glucuronide 結合態代謝物會抑制 MRPs 及 BCRP⁵⁴，故藉由其探討 methotrexate 交互作用發生的原因是否與 MRPs 及 BCRP 有關。當 methotrexate 併服 diclofenac (25 mg/kg) 後，平均血藥面積為 $220.6 \pm 25.7 \mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$ ，平均血峰濃度為 $0.42 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$ ，平均滯留時間為 $648.5 \pm 27.1 \text{ min}$ ，如 Table 48 所示。比較動力學參數顯示，併服 diclofenac 25 mg/kg 後，血藥面積增加了 324.2 % ($p < 0.01$)，血峰濃度增加了 68 % ($p < 0.01$)，平均滯留時間增加了 170.0 %，如 Table 54 所示。結果顯示，當 methotrexate 與 diclofenac 併服時，對 methotrexate 之血藥面積及血峰濃度造成增加的影響，其現象與甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯所造成之影響相似。因此，推測其造成 methotrexate 動力學改變的原因，應是影響 MRPs 及 BCRP 作用所造成。除此之外，亦有文獻報導指出，methotrexate 之排除與 OATs 有關^{51, 54}，當有其他陰離子的分子存在時，可能會與其競爭 OATs，進而影響 methotrexate 的排除⁵⁷。由於 glycyrrhetic acid 的 pKa 為 5.56⁵⁸，其於正常生理環境下，應多解離為陰離子，所以亦有可能經由競爭 OATs 而影響 methotrexate 的動力學。

肆、結論與建議

- 一、以本實驗室先前建立的方法定量甘草水煎劑及芍藥甘草湯中之 glycyrrhizin，結果顯示分析方法之精密度、準確度及回收率皆良好，此一分析方法可應用於其他含甘草方劑中 glycyrrhizin 之定量。
- 二、併服 glycyrrhizin、甘草水煎劑及芍藥甘草湯時，cyclosporine 之血峰濃度及生可用率均明顯下降，因此接受 cyclosporine 治療之病人，對於含有 glycyrrhizin 的飲食及併用甘草及其相關方劑時均應特別注意，以確保 cyclosporine 之治療效果，尤其移植病人更須小心，避免因併服而導致排斥作用，甚至危及生命安全。
- 三、併服甘草酸、甘草水煎劑及芍藥甘草湯時，methotrexate 之生可用率及平均滯留時間均明顯增加，因此接受低劑量 methotrexate 治療痛風、牛皮癬的病人，對於含有 glycyrrhizin 的飲食及併用甘草及其相關方劑時均應特別注意，以避免 methotrexate 之毒副作用；但對於接受 methotrexate 化療而產生耐藥性的病人，或許可以併服含有 glycyrrhizin 的飲食、甘草及其相關方劑，來逆轉其耐藥性而增加治療的效果。
- 四、本年度建立之活體動物模型，可成功評估甘草、甘草酸及含甘草方劑對西藥模型藥物 cyclosporine 與 methotrexate 動力學的影響，除了提供甘草及含甘草方劑與西藥交互作用之參考資訊外，亦可作為本計畫第二年評估體內一體外模型關連性之基礎資訊。

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CCMP97-RD-014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. Klepser TB, Klepser ME. Unsafe and potentially safe herbal therapies. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56: 125-38; quiz 139-41.
2. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet.* 2000;355: 134-138.
3. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62: 37-42.
4. Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: Effect of *ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007;45: 2441-2445.
5. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39: 361-398.
6. Borst P, Evers R, Koel M, Wijnholds J. A family of drug transporters: The multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92: 1295-1302.
7. Tsuji A. Transporter-mediated drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;17: 253-274.
8. Kruh GD, Belinsky MG. The MRP family of drug efflux pumps. *Oncogene.* 2003;22: 7537-7552.
9. Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther.* 2006;109: 137-161.
10. Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: Implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Mol Carcinog.* 1995;13: 129-134.
11. Lin JH, Chiba M, Baillie TA. Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized? *Pharmacol Rev.* 1999;51: 135-158.
12. Endres CJ, Hsiao P, Chung FS, Unadkat JD. The role of transporters in drug interactions. *Eur J Pharm Sci.* 2006;27: 501-517.
13. Chan LM, Lowes S, Hirst BH. The ABCs of drug transport in intestine and liver: Efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21: 25-51.
14. Yabuuchi H, Takayanagi S, Yoshinaga K, Taniguchi N, Aburatani H,

- Ishikawa T. ABCC13, an unusual truncated ABC transporter, is highly expressed in fetal human liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;299: 410-417.
15. Calcagno AM, Kim IW, Wu CP, Shukla S, Ambudkar SV. ABC drug transporters as molecular targets for the prevention of multidrug resistance and drug-drug interactions. *Curr Drug Deliv.* 2007;4: 324-333.
16. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett.* 2005;156: 319-329.
17. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: Clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist.* 2007;12: 927-941.
18. Bodo A, Bakos E, Szeri F, Varadi A, Sarkadi B. The role of multidrug transporters in drug availability, metabolism and toxicity. *Toxicol Lett.* 2003;140-141: 133-143.
19. van Gelder T, Klupp J, Sawamoto T, Christians U, Morris RE. ATP-binding cassette transporters and calcineurin inhibitors: Potential clinical implications. *Transplant Proc.* 2001;33: 2420-2421.
20. Dietrich CG, Geier A, Oude Elferink RP. ABC of oral bioavailability: Transporters as gatekeepers in the gut. *Gut.* 2003;52: 1788-1795.
21. Yokooji T, Murakami T, Yumoto R, Nagai J, Takano M. Role of intestinal efflux transporters in the intestinal absorption of methotrexate in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59: 1263-1270.
22. Hou YC, Hsiu SL, Tsao CW, Wang YH, Chao PD. Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of *citrus aurantium* and the pericarps of *citrus grandis*. *Planta Med.* 2000;66: 653-655.
23. Chen HY, Wu TS, Su SF, Kuo SC, Chao PD. Marked decrease of cyclosporin absorption caused by phellamurin in rats. *Planta Med.* 2002;68: 138-141.
24. Hsiu SL, Hou YC, Wang YH, Tsao CW, Su SF, Chao PD. Quercetin significantly decreased cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats. *Life Sci.* 2002;72: 227-235.
25. Lai MY, Hsiu SL, Hou YC, Tsai SY, Chao PD. Significant decrease of cyclosporine bioavailability in rats caused by a decoction of the roots of

- scutellaria baicalensis*. *Planta Med.* 2004;70: 132-137.
26. Chiang HM, Fang SH, Wen KC et al. Life-threatening interaction between the root extract of *pueraria lobata* and methotrexate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;209: 263-268.
27. Fang SH, Hou YC, Chao PD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of morin and cyclosporin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;205: 65-70.
28. Yang CY, Chao PD, Hou YC, Tsai SY, Wen KC, Hsiu SL. Marked decrease of cyclosporin bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44: 1572-1578.
29. Aly AM, Al-Alousi L, Salem HA. Licorice: A possible anti-inflammatory and anti-ulcer drug. *AAPS PharmSciTech.* 2005;6: E74-82.
30. Hirabayashi K, Iwata S, Matsumoto H et al. 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. *Chem Pharm Bull.* 1991;39: 112-115.
31. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R et al. Antiviral effects of glycyrrhiza species. *Phytother Res.* 2007;22: 141-148.
32. Okimasu E, Moromizato Y, Watanabe S et al. Inhibition of phospholipase A2 and platelet aggregation by glycyrrhizin, an antiinflammation drug. *Acta Med Okayama.* 1983;37: 385-391.
33. Yuan H, Ji WS, Wu KX, Jiao JX, Sun LH, Feng YT. Anti-inflammatory effect of diammonium glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 4578-4581.
34. Harada S. The broad anti-viral agent glycyrrhizin directly modulates the fluidity of plasma membrane and HIV-1 envelope. *Biochem J.* 2005;392: 191-199.
35. Sato H, Goto W, Yamamura J et al. Therapeutic basis of glycyrrhizin on chronic hepatitis B. *Antiviral Res.* 1996;30: 171-177.
36. Orlent H, Hansen BE, Willems M et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: A randomized phase II trial. *J Hepatol.* 2006;45: 539-546.
37. Yoshida N, Koizumi M, Adachi I, Kawakami J. Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by terpenoids contained in herbal

- medicines and natural products. *Food Chem Toxicol.* 2006;44: 2033-2039.
38. Shimamura H, Suzuki H, Tagaya O, Horie T, Sugiyama Y. Biliary excretion of glycyrrhizin in rats: Kinetic basis for multiplicity in bile canalicular transport of organic anions. *Pharm Res.* 1996;13: 1833-1837.
39. Ching H, Hou YC, Hsiu SL, Tsai SY, Chao PD. Influence of honey on the gastrointestinal metabolism and disposition of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in rabbits. *Biol Pharm Bull.* 2002;25: 87-91.
40. Konishi H, Sumi M, Shibata N, Takada K, Minouchi T, Yamaji A. Decrease in oral bioavailability of ciclosporin by intravenous pulse of methylprednisolone succinate in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2004;56: 1259-66.
41. Yokogawa K, Shimada T, Higashi Y et al. Modulation of *mdr1a* and *CYP3A* gene expression in the intestine and liver as possible cause of changes in the cyclosporin A disposition kinetics by dexamethasone. *Biochem Pharmacol.* 2002;63: 777-83.
42. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem.* 1993;268: 6077-80.
43. Lemahieu WP, Maes BD, Verbeke K, Vanrenterghem Y. *CYP3A4* and P-glycoprotein activity in healthy controls and transplant patients on cyclosporin vs. tacrolimus vs. sirolimus. *Am J Transplant.* 2004;4: 1514-22.
44. 經總. 甘草之生物藥學研究. 台中: 中國醫藥學院中國藥學研究所; 2001.
45. Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, Cantelli-Forti G. Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. *Life Sci.* 1998;62: 571-82.
46. Paolini M, Barillari J, Broccoli M, Pozzetti L, Perocco P, Cantelli-Forti G. Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes. *Cancer Lett.* 1999;145: 35-42.
47. Cao J, Chen X, Liang J et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of glabridin, an active flavonoid from the root of *glycyrrhiza glabra*. *Drug Metab Dispos.* 2007;35: 539-53.
48. Yu XY, Lin SG, Zhou ZW et al. Role of P-glycoprotein in limiting the brain penetration of glabridin, an active isoflavan from the root of *glycyrrhiza glabra*. *Pharm Res.* 2007;24: 1668-90.

49. Liu ZQ, Jiang ZH, Liu L, Hu M. Mechanisms responsible for poor oral bioavailability of paeoniflorin: Role of intestinal disposition and interactions with sinomenine. *Pharm Res.* 2006;23: 2768-80.
50. Chen ZS, Lee K, Walther S et al. Analysis of methotrexate and folate transport by multidrug resistance protein 4 (ABCC4): MRP4 is a component of the methotrexate efflux system. *Cancer Res.* 2002;62: 3144-50.
51. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S et al. Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302: 666-71.
52. Hulot JS, Villard E, Maguy A et al. A mutation in the drug transporter gene ABCC2 associated with impaired methotrexate elimination. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15: 277-85.
53. Shibayama Y, Ushinohama K, Ikeda R et al. Effect of methotrexate treatment on expression levels of multidrug resistance protein 2, breast cancer resistance protein and organic anion transporters Oat1, Oat2 and Oat3 in rats. *Cancer Sci.* 2006;97: 1260-6.
54. Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322: 1162-70.
55. Takeda S, Ishihara K, Wakui Y et al. Bioavailability study of glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats; relevance to the intestinal bacterial hydrolysis. *J Pharm Pharmacol.* 1996;48: 902-5.
56. Yoshida N, Takada T, Yamamura Y, Adachi I, Suzuki H, Kawakami J. Inhibitory effects of terpenoids on multidrug resistance-associated protein 2- and breast cancer resistance protein-mediated transport. *Drug Metab Dispos.* 2008;36: 1206-11.
57. Anzai N, Kanai Y, Endou H. Organic anion transporter family: Current knowledge. *J Pharmacol Sci.* 2006;100: 411-26.
58. Blanchard J, Boyle JO, Van Wagenen S. Determination of the partition coefficients, acid dissociation constants, and intrinsic solubility of carbenoxolone. *J Pharm Sci.* 1988;77: 548-52.

陸、圖、表

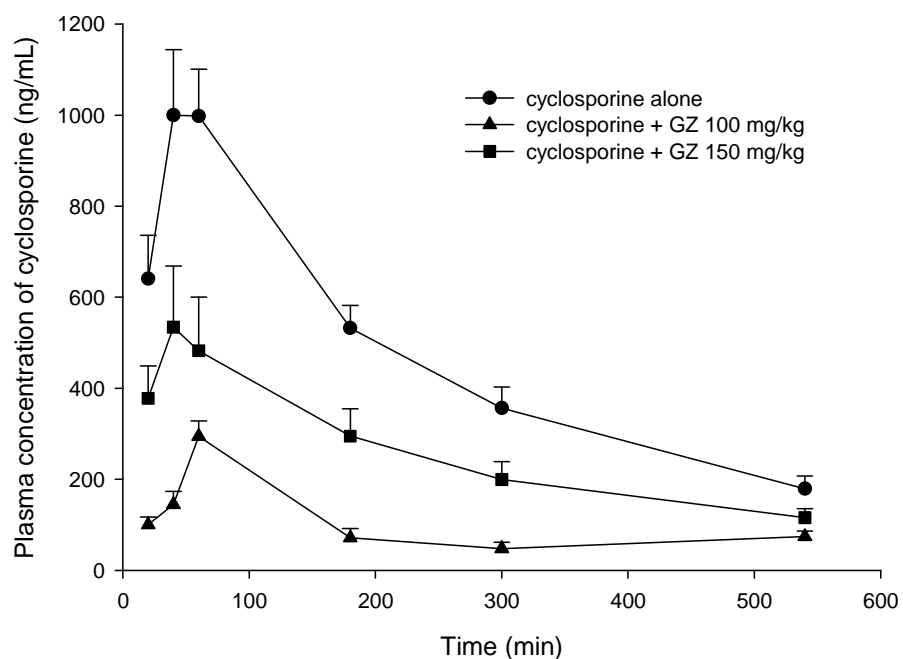


Figure 1 Mean (\pm S.E.) blood concentration - time profiles of cyclosporine after oral administration of cyclosporine alone (2.5 mg/kg, ●) and coadministration with 100 (▲) and 150 mg/kg (■) of GZ to rats.

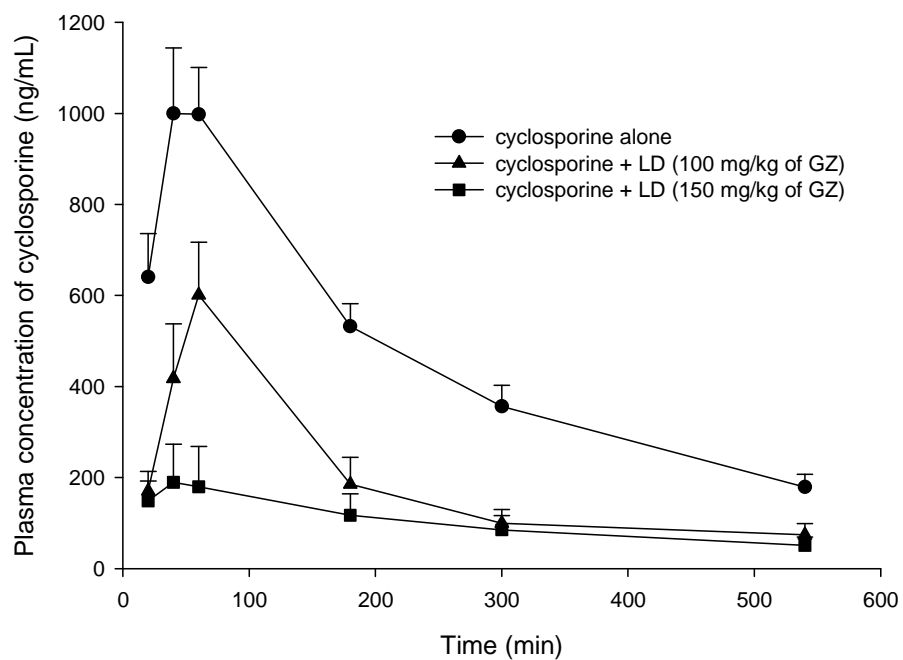


Figure 2 Mean (\pm S.E.) blood concentration - time profiles of cyclosporine after oral administration of cyclosporine alone (2.5 mg/kg, ●) and coadministration with LD containing 100 (▲) and 150 mg/kg (■) of GZ to rats.

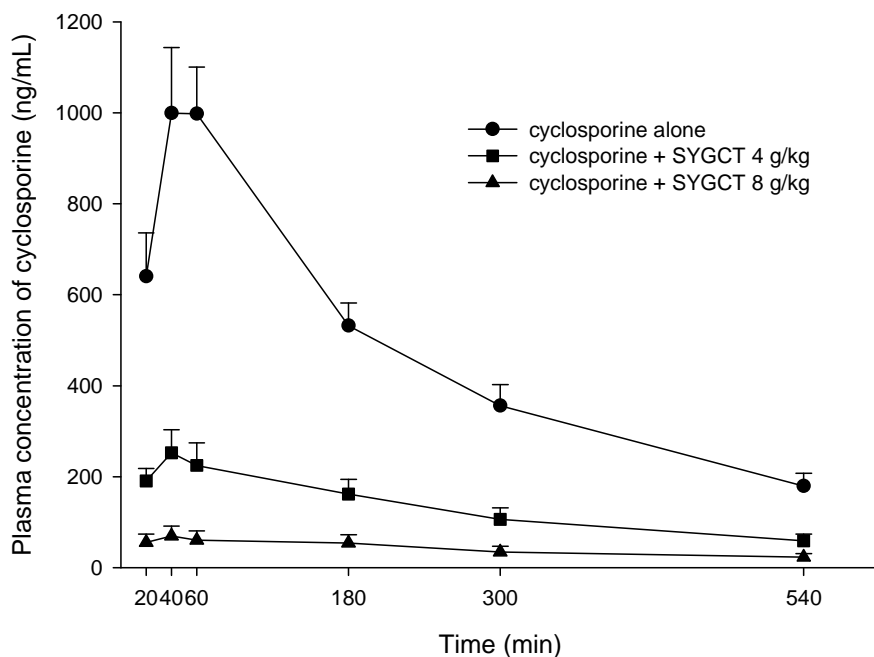


Figure 3 Mean (\pm S.E.) blood concentration - time profiles of cyclosporine after oral administration of cyclosporine alone (2.5 mg/kg, ●) and coadministration with 4 (■) and 8 g/kg (▲) of SYGCT to rats.

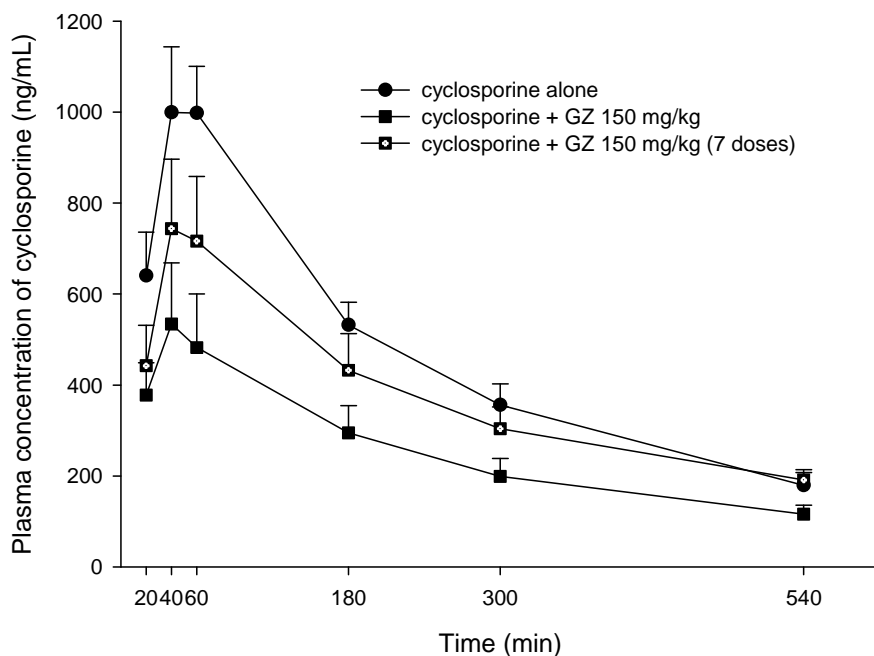


Figure 4 Mean (\pm S.E.) blood concentration - time profiles of cyclosporine after oral administration of cyclosporine alone (2.5 mg/kg, ●) and coadministration with single dose (■) and 7 doses (◻) of 150 mg/kg of GZ to rats.

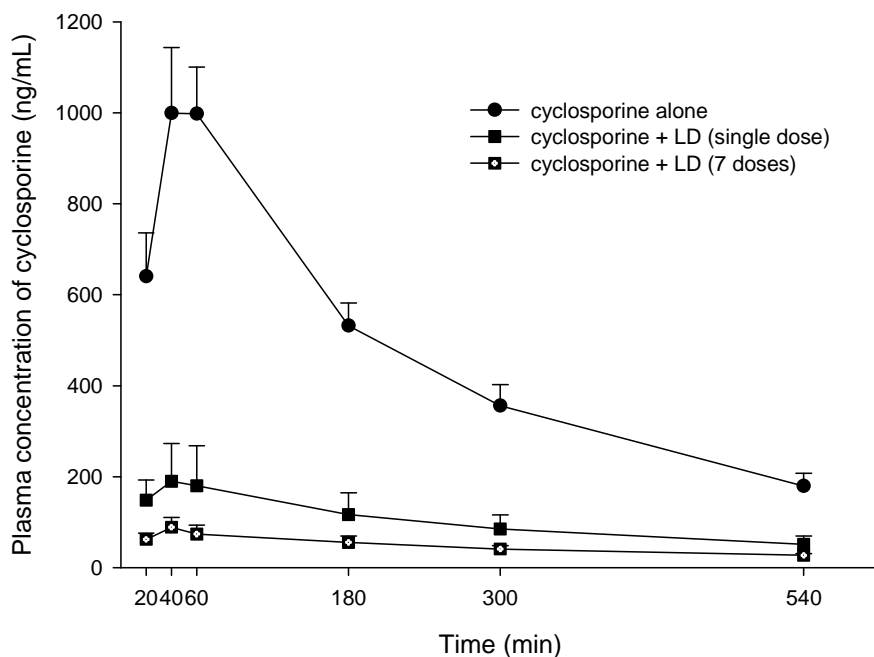


Figure 5 Mean (\pm S.E.) blood concentration - time profiles of cyclosporine after oral administration of cyclosporine alone (2.5 mg/kg, ●) and coadministration with single dose (■) and 7 doses (□) of LD containing 150 mg/kg of GZ to rats.

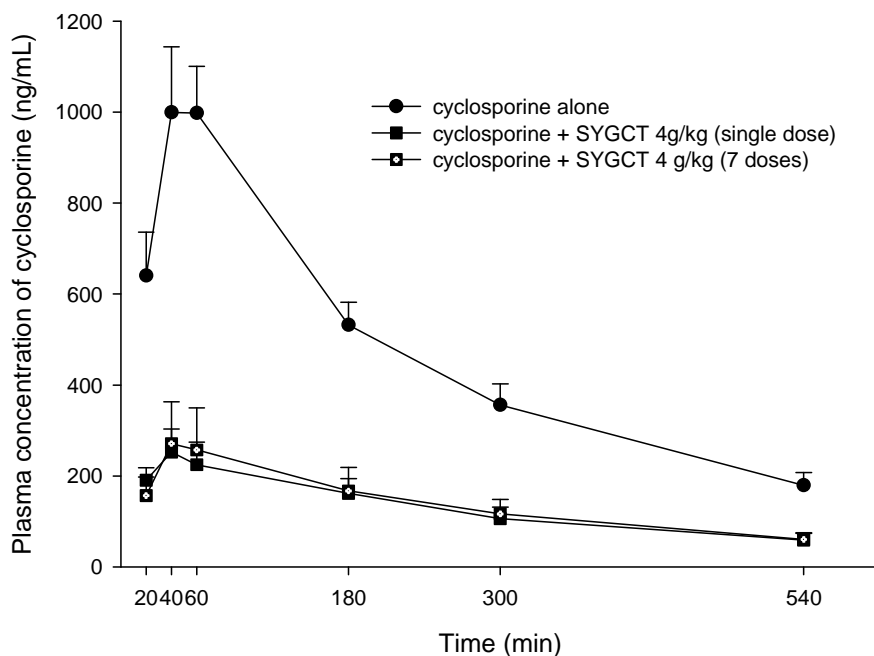


Figure 6 Mean (\pm S.E.) blood concentration - time profiles of cyclosporine after oral administration of cyclosporine alone (2.5 mg/kg, ●) and coadministration with single dose (■) and 7 doses (□) of 4 g/kg of SYGCT to rats.

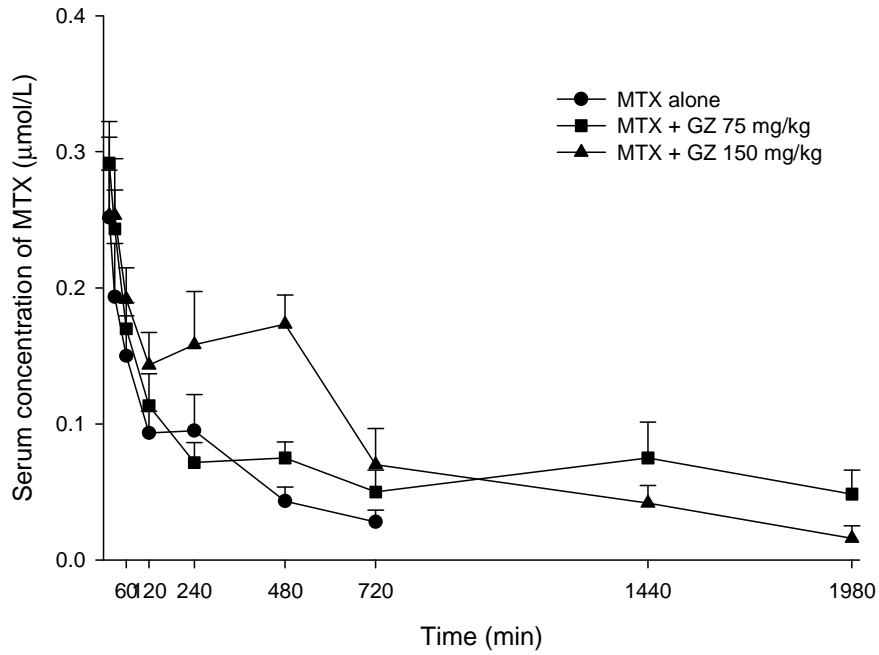


Figure 7 Serum concentration - time profiles of MTX (Mean \pm S.E.) after oral administration of MTX (5 mg/kg) (●) alone and coadministration with 75 mg/kg (■) and 150 mg/kg (▲) of GZ to rats.

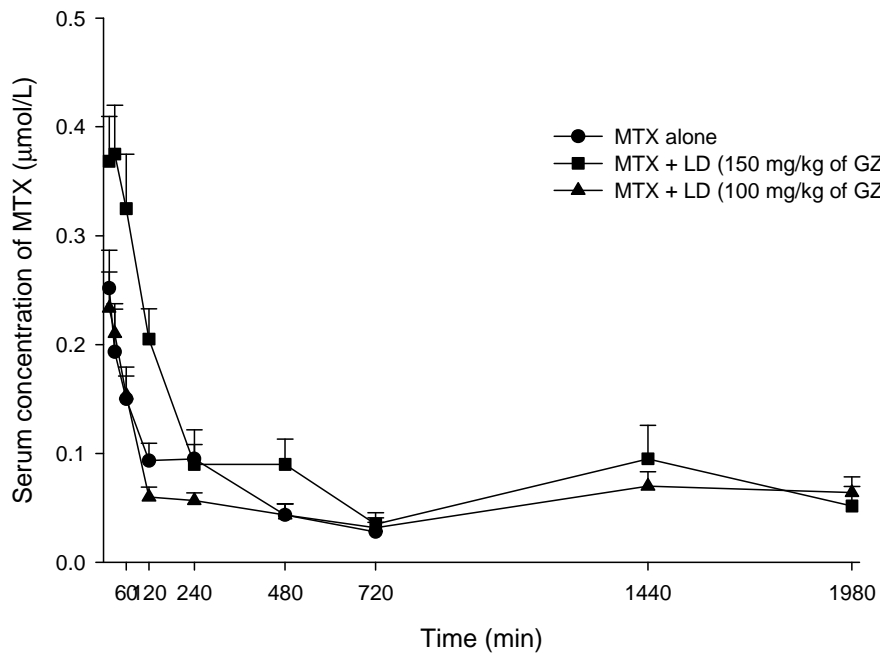


Figure 8 Serum concentration - time profiles of MTX (Mean \pm S.E.) after oral administration of MTX (5 mg/kg) (●) alone and coadministration with licorice decoction containing 75 mg/kg (▲) and 150 mg/kg (■) of GZ to rats.

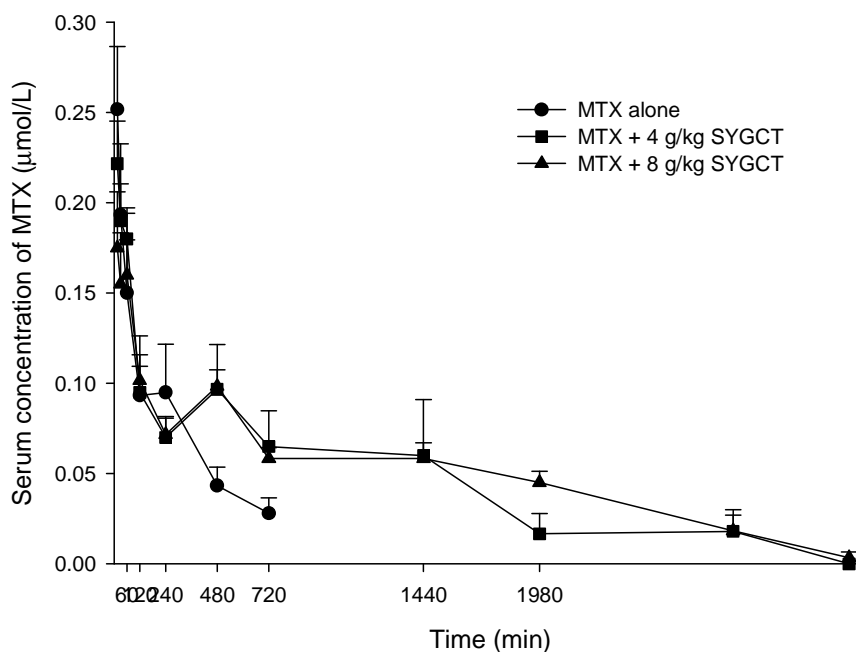


Figure 9 Serum concentration - time profiles of MTX (Mean \pm S.E.) after oral administration of MTX (5 mg/kg) (●) alone and coadministration with 4 g/kg (■) and 8 g/kg (▲) of SYGCT to rats.

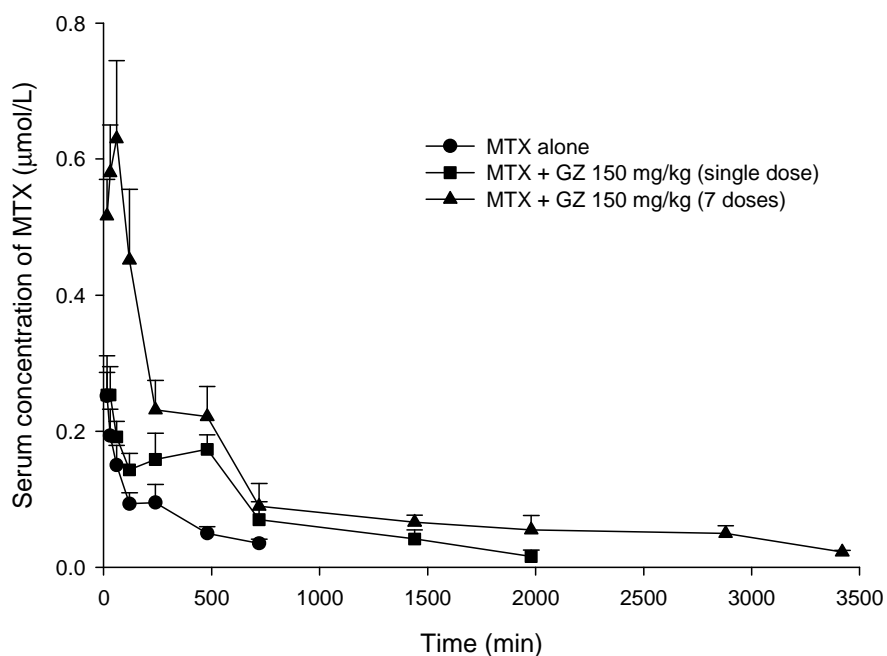


Figure 10 Serum concentration - time profiles of MTX (Mean \pm S.E.) after oral administration of MTX (5 mg/kg) (●) alone and coadministration with single dose (■) and 7 doses (▲) of 150 mg/kg of GZ to rats.

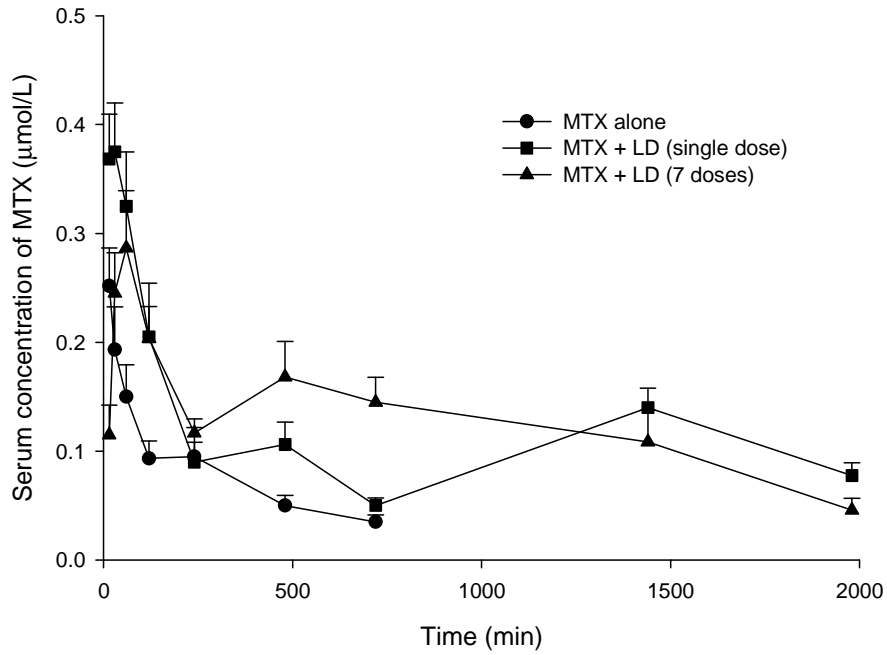


Figure 11 Serum concentration - time profiles of MTX (Mean \pm S.E.) after oral administration of MTX (5 mg/kg) (●) alone and coadministration with single dose (■) and 7 doses (▲) of licorice decoction containing 150 mg/kg of GZ to rats.

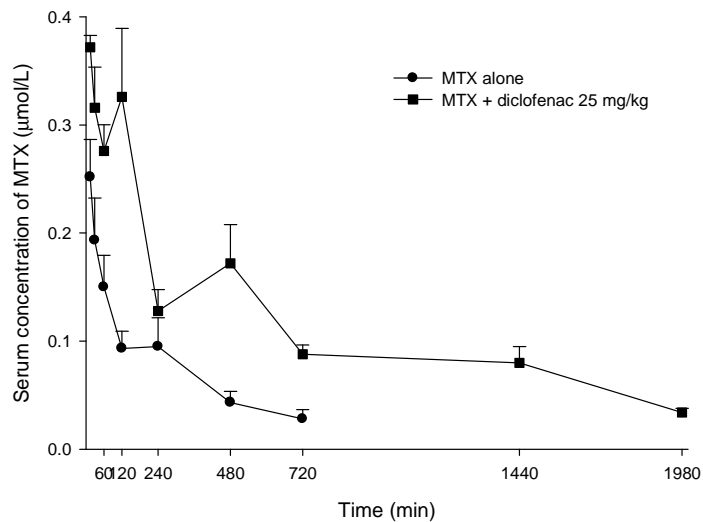


Figure 12 Serum concentration - time profiles of MTX (Mean \pm S.E.) after oral administration of MTX (5 mg/kg) (●) alone and coadministration with 25 mg/kg of diclofenac (■) to rats.

Table 1 Intra-day and inter-day analytical precision and accuracy of glycyrrhizin.

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Intra-day		Inter-day	
	Precision (C.V. %)	Accuracy R.E. (%)	Precision (C.V. %)	Accuracy R.E. (%)
4000.0	3955.9 \pm 11.9 (0.3)	-1.1	3945.1 \pm 29.2 (0.7)	-1.4
2000.0	2004.4 \pm 20.2 (1.0)	0.2	2044.8 \pm 14.7 (0.7)	2.2
1000.0	1045.8 \pm 12.2 (1.2)	4.6	1014.6 \pm 20.9 (2.1)	1.5
500.0	531.4 \pm 17.6 (3.3)	6.3	503.1 \pm 9.5 (1.9)	0.6
250.0	265.5 \pm 17.9 (6.7)	6.2	242.1 \pm 3.7 (1.5)	-3.2
125.0	120.7 \pm 8.5 (7.1)	-3.5	125.3 \pm 4.4 (3.5)	0.2

Data expressed as Mean \pm S.D.

Table 2 Recovery (%) of glycyrrhizin from licorice decoction (LD) and Shaoyao Ganciao Tang (SYGCT).

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	LD	SYGCT
2000.0	99	101
500.0	96	95
125.0	91	89

Table 3 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with water.

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	701.4	499.9	568.9	952.8	301.0	818.5	640.4 \pm 95.4
40	991.0	749.2	751.2	1405.6	647.7	1454.2	999.8 \pm 143.7
60	1047.4	731.8	790.6	1274.3	833.5	1310.5	998.0 \pm 102.9
180	557.1	438.1	403.5	624.9	455.6	714.66	532.3 \pm 49.6
300	418.5	313.3	191.1	396.6	297.7	520.51	356.3 \pm 46.6
540	223.5	174.4	76.4	182.3	141.7	278.13	179.4 \pm 28.1

Table 4 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with water to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{max} (ng/mL)	1407.4	749.2	790.6	1405.6	833.5	1454.2	1046.7 \pm 128.4
T_{max} (min)	60	40	60	40	60	40	50.0 \pm 4.5
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$)	276.2	206.1	173.7	304.6	202.6	350.0	252.2 \pm 28.1
MRT (min)	197.7	201.6	161.9	175.9	193.7	195.9	187.8 \pm 6.3

Table 5 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with glycyrrhizin (100 mg/kg).

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	148.9	57.8	45.8	127.8	130.6	88.6	99.9 \pm 17.3
40	257.5	87.5	53.9	156.3	171.7	141.2	190.2 \pm 53.3
60	393.8	288.5	274.2	148.1	341.6	319.0	294.2 \pm 33.9
180	159.8	26.0	22.9	82.6	81.9	54.1	71.2 \pm 20.6
300	110.8	27.6	17.5	53.9	39.5	37.3	47.8 \pm 13.6
540	91.8	60.6	42.3	70.4	58.6	122.8	74.4 \pm 11.7

Table 6 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with glycyrrhizin (100 mg/kg).

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C _{max} (ng/mL)	393.8	288.5	274.2	156.3	341.6	319.0	295.6 \pm 32.8
T _{max} (min)	60	60	60	40	60	60	56.7 \pm 3.3
AUC _{0-t} (μ g \cdot min/mL)	85.8	38.5	32.2	44.1	53.9	54.9	51.6 \pm 7.7
MRT (min)	201.6	189.4	167.7	227.9	172.9	230.2	198.3 \pm 10.9

Table 7 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with glycyrrhizin (150 mg/kg).

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	163.1	241.1	476.2	652.9	394.7	339.3	377.9 \pm 71.2
40	252.6	279.1	620.1	1146.5	478.6	429.1	534.3 \pm 134.3
60	245.7	265.5	555.4	1022.8	418.7	387.6	482.6 \pm 117.4
180	199.0	181.2	346.9	570.5	239.5	231.7	294.8 \pm 60.0
300	146.2	128.6	195.1	389.6	157.6	178.2	199.2 \pm 39.3
540	75.4	108.7	118.5	208.8	86.7	98.3	116.0 \pm 19.6

Table 8 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with glycyrrhizin (150 mg/kg).

Parameter	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C _{max} (ng/mL)	252.6	279.1	620.1	1146.5	478.6	429.1	534.3 ± 134.3
T _{max} (min)	40	40	40	40	40	40	40.0 ± 0.0
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	84.7	86.9	151.8	271.2	114.3	114.2	137.2 ± 28.6
MRT (min)	216.8	222.4	189.3	193.1	189.0	202.4	202.2 ± 5.9

Table 9 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with 7 doses of glycyrrhizin (150 mg/kg).

Time (min)	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	402.5	633.9	737.8	389.5	368.5	122.7	442.5 ± 88.7
40	732.3	1112.9	1271.2	490.0	524.9	332.6	744.0 ± 152.3
60	735.8	1088.4	1178.4	445.7	486.9	364.8	716.7 ± 141.6
180	441.6	641.6	693.7	326.1	279.8	212.1	432.5 ± 80.7
300	327.8	434.8	446.5	242.3	182.9	189.4	303.9 ± 48.2
540	225.0	248.8	228.0	193.7	99.5	153.1	191.4 ± 22.9

Table 10 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with 7 doses of glycyrrhizin (150 mg/kg).

Parameter	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C _{max} (ng/mL)	735.8	1112.9	1271.2	490.0	524.9	364.8	749.9 ± 149.5
T _{max} (min)	60	40	40	40	40	60	46.7 ± 4.2
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	213.2	296.2	313.6	154.8	130.4	112.5	203.5 ± 35.0
MRT (min)	214.2	199.8	191.7	226.8	191.6	236.1	210.0 ± 7.7

Table 11 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with LD containing 100 mg/kg of glycyrrhizin.

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	177.6	100.7	117.6	45.8	327.3	256.6	170.9 \pm 42.9
40	361.7	110.0	932.5	210.8	555.5	336.8	417.9 \pm 119.9
60	980.8	329.8	358.3	369.4	831.0	736.6	601.0 \pm 115.7
180	301.4	36.2	72.5	117.8	412.6	171.2	185.3 \pm 59.1
300	181.5	23.7	31.0	71.4	196.3	93.8	99.6 \pm 30.2
540	105.2	14.5	14.6	50.9	174.8	84.9	74.2 \pm 25.1

Table 12 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with LD containing 100 mg/kg of glycyrrhizin.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C _{max} (ng/mL)	980.8	329.8	932.5	369.4	831.0	736.6	696.7 \pm 115.1
T _{max} (min)	60	60	40	60	60	60	56.7 \pm 3.3
AUC _{0-t} (μ g \cdot min/mL)	160.9	37.7	62.1	64.1	181.6	111.0	102.9 \pm 23.8
MRT (min)	171.6	119.9	104.4	178.5	192.2	159.7	154.4 \pm 14.2

Table 13 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin.

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	351.6	58.5	58.3	127.3	134.2	161.2	148.5 \pm 44.1
40	597.0	61.9	56.2	142.5	121.7	159.8	189.8 \pm 83.2
60	615.6	54.6	50.8	125.9	100.8	132.2	180.0 \pm 88.3
180	346.3	40.2	31.7	107.0	90.6	86.6	117.1 \pm 47.4
300	233.8	29.6	32.2	88.5	69.0	57.3	85.1 \pm 31.1
540	139.3	20.6	16.3	48.8	42.4	40.0	51.2 \pm 18.4

Table 14 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin.

Parameter	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C _{max} (ng/mL)	615.6	61.9	58.3	142.5	134.2	161.2	195.6 ± 85.8
T _{max} (min)	60	40	20	40	20	20	33.3 ± 6.7
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	162.4	18.8	17.4	48.8	40.6	41.2	54.9 ± 22.1
MRT (min)	199.1	217.7	216.0	224.2	222.1	201.6	213.4 ± 4.3

Table 15 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with 7 doses of LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin.

Time (min)	Rats					Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	
20	31.5	79.5	107.6	48.2	44.3	62.2 ± 13.8
40	47.0	139.9	139.0	44.5	73.7	88.8 ± 21.3
60	39.4	109.5	132.6	42.6	45.8	74.0 ± 19.6
180	23.8	84.4	94.3	35.7	39.8	55.6 ± 14.1
300	21.2	52.6	62.5	30.2	39.1	41.1 ± 7.5
540	17.6	31.1	39.6	25.6	22.6	27.3 ± 3.8

Table 16 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with 7 doses of LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin.

Parameter	Rats					Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	
C _{max} (ng/mL)	47.0	139.9	139.0	48.2	73.7	89.6 ± 20.9
T _{max} (min)	40	40	40	20	40	36.0 ± 4.0
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	13.1	35.4	41.5	17.6	20.1	25.5 ± 5.5
MRT (min)	230.0	205.7	209.2	243.5	234.2	224.5 ± 7.3

Table 17 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with SYGCT (4 g/kg).

Time (min)	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	262.1	230.8	169.7	97.7	252.7	129.8	190.5 ± 27.9
40	400.4	264.5	195.9	116.3	396.0	142.5	252.6 ± 50.5
60	407.7	230.9	166.1	102.2	323.1	119.0	224.8 ± 49.3
180	290.9	176.8	163.0	76.4	185.5	78.2	161.8 ± 32.5
300	209.5	100.8	97.2	41.9	136.4	51.7	106.3 ± 25.0
540	118.2	58.9	52.9	23.8	76.4	25.3	59.2 ± 14.4

Table 18 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with SYGCT (4 g/kg).

Parameter	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C _{max} (ng/mL)	407.7	264.5	195.9	116.3	396.0	142.5	253.8 ± 51.2
T _{max} (min)	60	40	40	40	40	40	43.3 ± 3.3
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	128.6	72.5	62.3	31.0	91.6	35.5	70.3 ± 14.9
MRT (min)	213.0	198.0	210.4	194.1	197.6	191.1	200.7 ± 3.6

Table 19 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with SYGCT (8 g/kg).

Time (min)	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
20	131.5	15.4	30.8	37.0	35.4	84.3	50.0 ± 20.7
40	167.4	43.9	43.54	35.9	37.3	98.9	64.0 ± 25.9
60	149.7	34.4	27.4	33.0	27.9	90.0	54.5 ± 23.8
180	140.4	27.8	39.0	28.4	30.9	60.0	53.3 ± 21.9
300	89.6	16.4	40.3	10.0	8.3	42.1	32.9 ± 15.3
540	47.1	10.1	35.6	4.4	7.7	25.4	22.6 ± 9.3

Table 20 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with SYGCT (8 g/kg).

Parameter	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C _{max} (ng/mL)	167.4	43.9	43.5	37.0	37.3	98.9	71.3 ± 21.5
T _{max} (min)	40	40	40	20	40	40	36.7 ± 3.3
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	55.1	11.1	20.4	95.1	9.5	27.8	22.2 ± 7.2
MRT (min)	213.1	209.8	293.8	170.6	186.1	205.3	213.1 ± 17.4

Table 21 Cyclosporine blood concentrations (ng/mL) of six rats after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with 7 doses SYGCT (4 g/kg).

Time (min)	Rats					Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	
20	261.1	116.1	108.6	53.2	245.2	156.9 ± 40.9
40	563.5	157.1	182.9	54.9	398.0	271.3 ± 91.9
60	576.8	135.2	201.8	42.5	330.5	257.4 ± 92.6
180	340.6	90.5	181.5	38.0	185.3	167.2 ± 51.6
300	204.7	59.2	164.5	33.5	121.9	116.7 ± 31.8
540	100.7	36.1	71.5	18.0	76.0	60.4 ± 14.8

Table 22 Individual pharmacokinetic parameters of cyclosporine after oral administration of cyclosporine (2.5 mg/kg) with 7 doses of SYGCT (4 g/kg).

Parameter	Rats					Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	
C _{max} (ng/mL)	576.8	157.1	201.8	54.9	398.0	277.7 ± 93.2
T _{max} (min)	60	40	60	40	40	48.0 ± 4.9
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	146.7	40.8	79.9	17.9	89.3	74.9 ± 22.1
MRT (min)	190.3	201.8	231.1	225.8	193.9	208.6 ± 8.4

Table 23 Mean (± S.E.) pharmacokinetic parameters of cyclosporine in rats after giving cyclosporine (2.5 mg/kg) alone and coadministration with 100 and 150 mg/kg of GZ to rats.

Parameters	Cyclosporine alone	Cyclosporine + GZ 100 mg/kg	Cyclosporine + GZ 150 mg/kg
T _{max} (min)	50.0 ± 4.5 ^a	56.7 ± 3.3 ^a	40.0 ± 0.0 ^b
C _{max} (ng/mL)	1046.7 ± 128.4 ^a	295.6 ± 32.8 ^b	534.3 ± 134.3 ^b
AUC _{0-t} (µg · min/mL)	252.2 ± 28.1 ^a	51.6 ± 7.7 ^b	137.2 ± 28.6 ^b
MRT (min)	187.8 ± 6.3	198.3 ± 10.9	202.2 ± 5.9

Values are means ± S.E. Means in a column without a common superscript differ, p < 0.05.

Table 24 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of cyclosporine in rats after giving cyclosporine (2.5 mg/kg) alone and coadministration with LD containing 100 and 150 mg/kg of GZ to rats.

Treatment Parameters	Cyclosporine alone	Cyclosporine + LD (100 mg/kg of GZ)	Cyclosporine + LD (150 mg/kg of GZ)
T _{max} (min)	50.0 \pm 4.5 ^{ab}	56.7 \pm 3.3 ^a	33.3 \pm 6.7 ^b
C _{max} (ng/mL)	1046.7 \pm 128.4 ^a	696.7 \pm 115.1 ^a	195.6 \pm 85.8 ^b
AUC _{0-t} (μ g \cdot min/mL)	252.2 \pm 28.1 ^a	102.9 \pm 23.8 ^b	54.9 \pm 22.1 ^b
MRT (min)	187.8 \pm 6.3 ^{ab}	154.4 \pm 14.2 ^a	213.4 \pm 4.3 ^b

Values are means \pm S.E. Means in a column without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 25 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of cyclosporine in rats after giving cyclosporine (2.5 mg/kg) alone and coadministration with 4 and 8 g/kg of SYGCT to rats.

Treatment Parameters	Cyclosporine alone	Cyclosporine + SYGCT (4 g/kg)	Cyclosporine + SYGCT (8 g/kg)
T _{max} (min)	50.0 \pm 4.5	43.3 \pm 6.7	36.7 \pm 3.3
C _{max} (ng/mL)	1046.7 \pm 128.4 ^a	253.8 \pm 51.2 ^b	71.3 \pm 21.5 ^b
AUC _{0-t} (μ g \cdot min/mL)	252.2 \pm 28.1 ^a	70.3 \pm 14.9 ^b	22.2 \pm 7.2 ^b
MRT (min)	187.8 \pm 6.3	200.7 \pm 3.6	213.1 \pm 17.4

Values are means \pm S.E. Means in a column without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 26 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of cyclosporine in rats after giving cyclosporine (2.5 mg/kg) alone and coadministration with single dose and 7 doses of 150 mg/kg of GZ to rats.

Treatment Parameters	Cyclosporine alone	Cyclosporine + GZ 150 mg/kg (single dose)	Cyclosporine + GZ 150 mg/kg (7 doses)
T _{max} (min)	50.0 \pm 4.5	40.0 \pm 0.0	46.7 \pm 4.2
C _{max} (ng/mL)	1046.7 \pm 128.4	534.3 \pm 134.3	749.9 \pm 149.5
AUC _{0-t} (μ g \cdot min/mL)	252.2 \pm 28.1	137.2 \pm 28.6	203.5 \pm 35.0
MRT (min)	187.8 \pm 6.3	202.2 \pm 5.9	210.0 \pm 7.7

Values are means \pm S.E. Means in a column without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 27 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of cyclosporine in rats after giving cyclosporine (2.5 mg/kg) alone and coadministration with single dose and 7 doses of LD containing 150 mg/kg of GZ to rats.

Treatment Parameters	Cyclosporine alone	Cyclosporine + LD (150 mg/kg of GZ, single dose)	Cyclosporine + LD (150 mg/kg of GZ, 7 doses)
T _{max} (min)	50.0 \pm 4.5	33.3 \pm 6.7	34.0 \pm 4.0
C _{max} (ng/mL)	1046.7 \pm 128.4 ^a	195.6 \pm 85.8 ^b	89.6 \pm 20.9 ^b
AUC _{0-t} (μ g \cdot min/mL)	252.2 \pm 28.1 ^a	54.9 \pm 22.1 ^b	25.5 \pm 5.5 ^b
MRT (min)	187.8 \pm 6.3 ^a	213.4 \pm 4.3 ^b	224.5 \pm 7.3 ^b

Values are means \pm S.E. Means in a column without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 28 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of cyclosporine in rats after giving cyclosporine (2.5 mg/kg) alone and coadministration with single dose and 7 doses of 4 g of SYGCT to rats.

Treatment Parameters	Cyclosporine alone	Cyclosporine + SYGCT (4 g/kg, single dose)	Cyclosporine + SYGCT (4 g/kg, 7 doses)
T _{max} (min)	50.0 \pm 4.5	43.3 \pm 6.7	48.0 \pm 4.9
C _{max} (ng/mL)	1046.7 \pm 128.4 ^a	253.8 \pm 51.2 ^b	277.7 \pm 93.2 ^b
AUC _{0-t} (μ g \cdot min/mL)	252.2 \pm 28.1 ^a	70.3 \pm 14.9 ^b	74.9 \pm 22.1 ^b
MRT (min)	187.8 \pm 6.3	200.7 \pm 3.6	208.6 \pm 8.4

Values are means \pm S.E. Means in a column without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 29 The serum concentrations (μ mol/L) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with water.

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.26	0.18	0.14	0.24	0.37	0.32	0.25 \pm 0.03
30	0.18	0.12	0.12	0.18	0.38	0.18	0.19 \pm 0.04
60	0.13	0.12	0.08	0.14	0.29	0.14	0.15 \pm 0.03
120	0.08	0.10	0.04	0.08	0.16	0.10	0.09 \pm 0.02
240	0.06	0.07	0.02	0.07	0.19	0.16	0.10 \pm 0.03
480	0.07	0.05	0.04	0.02	0.07	0.01	0.04 \pm 0.01
720	0.05	0.04	0.03	0.02	ND	ND	0.02 \pm 0.01
1440	ND	ND	ND	0.01	0.01	ND	0.00 \pm 0.00
1980	ND	ND	ND	ND	0.01	ND	0.00 \pm 0.00

Table 30 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with water to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.26	0.18	0.14	0.24	0.38	0.32	0.25 ± 0.04
T_{\max} (min)	15	15	15	15	30	15	17.5 ± 2.5
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	54.6	49.2	28.8	41.0	84.2	54.2	52.0 ± 7.6
MRT (min)	299.8	279.8	306.4	206.9	179.3	168.8	240.2 ± 25.4

Table 31 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with glycyrrhizin (75 mg/kg).

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.32	0.32	0.38	0.26	0.16	0.31	0.29 ± 0.03
30	0.23	0.26	0.34	0.22	0.13	0.28	0.24 ± 0.03
60	0.15	0.18	0.21	0.17	0.09	0.22	0.17 ± 0.02
120	0.05	0.21	0.11	0.12	0.06	0.13	0.11 ± 0.02
240	0.05	0.11	0.04	0.11	0.03	0.09	0.07 ± 0.01
480	0.09	0.10	0.02	0.07	0.09	0.08	0.08 ± 0.01
720	0.10	0.03	0.01	0.09	0.06	0.01	0.05 ± 0.02
1440	0.14	0.02	0.01	0.14	0.12	0.02	0.08 ± 0.03
1980	0.10	0.03	0.01	0.10	0.05	ND	0.05 ± 0.02

Table 32 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with glycyrrhizin (75 mg/kg) to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.26	0.32	0.38	0.26	0.16	0.31	0.29 ± 0.03
T_{\max} (min)	15	15	15	15	15	15	15.0 ± 0.0
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	215.0	116.6	42.3	222.3	159.7	58.4	135.7 ± 31.3
MRT (min)	1063.7	547.6	117.0	1018.2	1058.5	184.3	664.9 ± 181.1

Table 33 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with glycyrrhizin (150 mg/kg).

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.09	0.12	0.47	0.34	0.25	0.25	0.25 \pm 0.06
30	0.13	0.14	0.38	0.32	0.24	0.31	0.25 \pm 0.04
60	0.17	0.10	0.22	0.19	0.20	0.27	0.19 \pm 0.02
120	0.16	0.11	0.16	0.07	0.12	0.24	0.14 \pm 0.02
240	0.25	0.08	0.26	0.03	0.12	0.21	0.16 \pm 0.04
480	0.22	0.17	0.19	0.14	0.23	0.09	0.17 \pm 0.02
720	0.04	0.04	0.02	0.10	0.19	0.03	0.07 \pm 0.03
1440	ND	0.03	0.03	0.03	0.08	0.08	0.04 \pm 0.01
1980	ND	ND	ND	0.05	0.02	0.01	0.02 \pm 0.01

Table 34 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with glycyrrhizin (150 mg/kg) to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.25	0.17	0.47	0.34	0.25	0.31	0.30 \pm 0.04
T_{max} (min)	240	480	15	15	15	30	132.5 \pm 78.4
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	128.9	104.6	152.7	146.6	252.8	171.4	159.5 \pm 20.8
MRT (min)	325.0	516.5	381.6	733.5	722.7	649.5	554.8 \pm 71.5

Table 35 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with 7 doses of glycyrrhizin (150 mg/kg).

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.69	0.51	0.59	0.47	0.54	0.30	0.52 \pm 0.05
30	0.61	0.65	0.75	0.31	0.72	0.44	0.58 \pm 0.07
60	0.54	0.79	0.89	0.23	0.92	0.41	0.63 \pm 0.11
120	0.39	0.66	0.73	0.07	0.59	0.27	0.45 \pm 0.10
240	0.26	0.29	0.26	0.03	0.22	0.33	0.23 \pm 0.04
480	0.21	0.20	0.21	0.05	0.28	0.38	0.22 \pm 0.04
720	0.04	0.05	0.03	0.04	0.15	0.23	0.09 \pm 0.03
1440	0.01	0.08	0.04	0.04	0.09	0.08	0.06 \pm 0.01
1980	0.01	0.01	0.04	0.01	0.06	0.11	0.04 \pm 0.02
2880	0.01	0.01	0.03	0.04	0.05	0.08	0.04 \pm 0.01
3420	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02 \pm 0.00

Table 36 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with 7 doses of glycyrrhizin (150 mg/kg) to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.69	0.79	0.89	0.47	0.92	0.44	0.70 ± 0.08
T_{\max} (min)	15	60	60	15	60	30	40.0 ± 9.2
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	185.5	270.2	310.6	139.3	420.0	483.8	301.6 ± 54.2
MRT (min)	243.3	385.4	608.3	1204.3	797.7	981.9	703.5 ± 148.2

Table 37 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with LD containing 75 mg/kg of glycyrrhizin.

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.20	0.17	0.14	0.35	0.31	0.23	0.23 ± 0.03
30	0.21	0.17	0.15	0.34	0.20	0.19	0.21 ± 0.03
60	0.14	0.13	0.12	0.24	0.14	0.15	0.15 ± 0.02
120	0.03	0.07	0.04	0.09	0.06	0.07	0.06 ± 0.01
240	0.06	0.05	0.09	0.05	0.04	0.05	0.06 ± 0.01
480	0.04	0.01	0.08	0.06	0.05	0.02	0.04 ± 0.01
720	0.01	0.03	0.03	0.04	0.01	0.07	0.03 ± 0.01
1440	0.08	ND	0.11	0.06	0.03	0.07	0.06 ± 0.02
1980	0.06	0.06	0.02	0.11	ND	0.07	0.05 ± 0.02

Table 38 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with LD containing 75 mg/kg of glycyrrhizin to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.21	0.17	0.15	0.35	0.31	0.23	0.24 ± 0.03
T_{\max} (min)	30	15	30	15	15	15	20.0 ± 3.2
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	127.7	97.4	139.0	141.9	72.5	131.2	118.3 ± 11.2
MRT (min)	1045.0	1011.0	970.3	973.0	525.8	998.1	920.5 ± 79.7

Table 39 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin.

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.34	0.55	0.32	0.39	0.25	0.36	0.37 \pm 0.04
30	0.47	0.46	0.25	0.38	0.46	0.23	0.38 \pm 0.04
60	0.35	0.32	0.29	0.31	0.53	0.15	0.33 \pm 0.05
120	0.17	0.29	0.11	0.27	0.22	0.17	0.21 \pm 0.03
240	0.05	0.11	0.08	0.03	0.14	0.13	0.09 \pm 0.02
480	0.01	0.16	0.11	0.05	0.07	0.14	0.09 \pm 0.02
720	ND	0.05	0.03	0.01	0.06	0.06	0.04 \pm 0.01
1440	ND	0.14	0.09	0.01	0.17	0.16	0.10 \pm 0.03
1980	ND	0.11	0.08	ND	0.06	0.06	0.05 \pm 0.02

Table 40 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.47	0.55	0.32	0.39	0.53	0.36	0.43 \pm 0.04
T_{max} (min)	30	15	15	15	60	15	25.0 \pm 7.4
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	56.9	309.6	202.9	78.5	251.9	235.4	189.2 \pm 41.0
MRT (min)	103.8	856.8	874.0	252.3	894.7	943.8	654.2 \pm 152.3

Table 41 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with 7 doses of LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin.

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.15	0.09	0.23	0.04	0.10	0.08	0.12 \pm 0.03
30	0.37	0.22	0.24	0.21	0.32	0.11	0.25 \pm 0.04
60	0.50	0.19	0.25	0.28	0.36	0.14	0.29 \pm 0.05
120	0.38	0.08	0.25	0.12	0.30	0.09	0.20 \pm 0.05
240	0.17	0.08	0.13	0.11	0.09	0.12	0.12 \pm 0.01
480	0.22	0.13	0.28	0.12	0.06	0.20	0.17 \pm 0.03
720	0.18	0.10	0.23	0.12	0.08	0.16	0.15 \pm 0.02
1440	0.25	0.06	0.10	0.08	0.06	0.10	0.11 \pm 0.03
1980	0.01	0.08	0.02	0.03	0.06	0.04	0.04 \pm 0.01

Table 42 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with 7 doses of LD containing 150 mg/kg of glycyrrhizin to six rats.

Parameter	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.50	0.22	0.28	0.28	0.36	0.20	0.31 ± 0.04
T_{\max} (min)	60	30	480	60	60	480	195.0 ± 90.2
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	327.1	229.1	312.0	215.9	174.9	296.8	259.3 ± 25.0
MRT (min)	703.9	1200.0	712.7	942.5	739.9	1177.1	912.7 ± 94.3

Table 43 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with SYGCT (4 g/kg).

Time (min)	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.14	0.23	0.30	0.27	0.19	0.20	0.22 ± 0.02
30	0.15	0.18	0.28	0.20	0.14	0.19	0.19 ± 0.02
60	0.14	0.22	0.24	0.18	0.14	0.16	0.18 ± 0.02
120	0.07	0.18	0.08	0.13	0.04	0.07	0.10 ± 0.02
240	0.05	0.12	0.05	0.07	0.06	0.07	0.07 ± 0.01
480	0.09	0.17	0.13	ND	0.06	0.13	0.10 ± 0.02
720	0.07	0.07	0.13	ND	0.02	0.10	0.07 ± 0.02
1440	0.08	ND	0.20	ND	0.02	0.06	0.06 ± 0.03
1980	0.07	ND	0.02	ND	ND	0.01	0.02 ± 0.01

Table 44 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with SYGCT (4 g/kg) to six rats.

Parameter	Rats						Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.15	0.23	0.30	0.27	0.19	0.20	0.22 ± 0.02
T_{\max} (min)	30	15	15	15	15	15	17.5 ± 2.5
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	151.6	104.4	262.8	32.6	57.9	134.2	123.9 ± 33.3
MRT (min)	976.3	321.1	974.0	95.0	479.0	633.7	579.9 ± 144.6

Table 45 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of six rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with SYGCT (8 g/kg).

Time (min)	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
15	0.19	0.28	0.10	0.08	0.23	0.17	0.18 \pm 0.03
30	0.10	0.18	0.09	0.10	0.20	0.26	0.16 \pm 0.03
60	0.10	0.26	0.08	0.09	0.17	0.26	0.16 \pm 0.03
120	0.05	0.10	0.03	0.09	0.15	0.19	0.10 \pm 0.02
240	0.04	0.08	0.06	0.06	0.11	0.08	0.07 \pm 0.01
480	0.09	0.10	0.10	0.08	0.14	0.08	0.10 \pm 0.01
720	0.04	0.04	0.07	0.07	0.07	0.06	0.06 \pm 0.01
1440	0.07	0.09	0.06	0.06	0.04	0.03	0.06 \pm 0.01
1980	0.04	0.04	0.06	0.05	0.06	0.02	0.05 \pm 0.01

Table 46 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with SYGCT (8 g/kg) to six rats.

Parameter	Rats						Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	6	
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.19	0.28	0.10	0.10	0.23	0.26	0.19 \pm 0.03
T_{max} (min)	15	15	15	30	15	30	20.0 \pm 3.2
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	117.0	154.1	132.2	130.5	157.5	123.9	135.9 \pm 6.7
MRT (min)	954.9	868.5	948.7	907.8	734.6	599.5	835.7 \pm 57.5

Table 47 The serum concentrations ($\mu\text{mol/L}$) of five rats after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with diclofenac (25 mg/kg).

Time (min)	Rats					Mean \pm S.E.
	1	2	3	4	5	
15	0.41	0.36	0.38	0.36	0.35	0.37 \pm 0.02
30	0.29	0.30	0.37	0.42	0.20	0.32 \pm 0.08
60	0.20	0.28	0.29	0.35	0.26	0.28 \pm 0.05
120	0.12	0.52	0.33	0.33	0.33	0.33 \pm 0.14
240	0.08	0.12	0.13	0.20	0.11	0.13 \pm 0.04
480	0.14	0.19	0.09	0.30	0.14	0.17 \pm 0.08
720	0.07	0.09	0.08	0.12	0.08	0.09 \pm 0.02
1440	0.05	0.09	0.12	0.10	0.04	0.08 \pm 0.03
1980	0.04	0.04	0.02	0.04	0.03	0.03 \pm 0.01

Table 48 Individual pharmacokinetic parameters of methotrexate after oral administration of methotrexate (5.0 mg/kg) with diclofenac (25 mg/kg) to five rats.

Parameter	Rats					Mean ± S.E.
	1	2	3	4	5	
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.41	0.52	0.38	0.42	0.35	0.42 ± 0.03
T_{\max} (min)	15	120	15	30	15	39.0 ± 20.5
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	156.4	249.5	221.2	299.7	176.3	220.6 ± 25.7
MRT (min)	720.3	672.9	759.0	672.8	597.6	684.5 ± 27.1

Table 49 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of methotrexate in rats after giving methotrexate (5.0 mg/kg) alone and coadministration with 75 and 150 mg/kg of GZ to rats.

Parameters	Treatments		
	MTX alone	MTX with GZ (75 mg/kg)	MTX with GZ (150 mg/kg)
T_{\max} (min)	17.5 ± 2.5	15.0 ± 0.0	132.5 ± 78.4
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0
AUC_{0-t} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	52.0 ± 7.6^a	135.7 ± 31.3^b	159.5 ± 20.8^b
MRT (min)	240.2 ± 25.4	664.9 ± 181.1	554.8 ± 71.5

Values are means \pm S.E. Means in a row without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 50 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of methotrexate in rats after giving methotrexate (5.0 mg/kg) alone and coadministration with LD containing 75 and 150 mg/kg of glycyrrhizin to rats.

Parameters	Treatments		
	MTX alone	MTX with LD (75 mg/kg)	MTX with LD (150 mg/kg)
T_{\max} (min)	17.5 ± 2.5	20.0 ± 3.2	25.0 ± 7.4
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.3 ± 0.0^a	0.2 ± 0.0^a	0.4 ± 0.0^b
AUC_{0-1980} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	52.0 ± 7.6^a	161.0 ± 19.7^b	189.2 ± 41.0^b
MRT (min)	240.2 ± 25.4^a	1245.8 ± 155.9^b	654.2 ± 152.3^a

Values are means \pm S.E. Means in a row without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 51 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of methotrexate in rats after giving methotrexate (5.0 mg/kg) alone and coadministration with 4 and 8 g/kg of SYGCT to rats.

Parameters	Treatments		
	MTX alone	MTX with SYGTT (4 g/kg)	MTX with SYGTT (8 g/kg)
T_{\max} (min)	17.5 ± 2.5	17.5 ± 2.5	20.0 ± 3.2
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0
AUC_{0-1980} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)	52.0 ± 7.6^a	123.9 ± 33.3^a	135.9 ± 6.7^b
MRT (min)	240.2 ± 25.4^a	579.9 ± 144.6^b	835.7 ± 57.5^b

Values are means \pm S.E. Means in a row without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 52 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of methotrexate in rats after giving methotrexate (5.0 mg/kg) alone and coadministration with single doses and 7 doses of 150 mg/kg of GZ to rats.

Parameters	Treatments	MTX alone	MTX with GZ single dose	MTX with GZ 7 doses
T_{\max} (min)		17.5 \pm 2.5	132.5 \pm 78.4	40.0 \pm 9.2
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)		0.3 \pm 0.0 ^a	0.3 \pm 0.0 ^a	0.7 \pm 0.1 ^b
AUC_{0-1980} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)		52.0 \pm 7.6 ^a	159.5 \pm 20.8 ^a	301.6 \pm 54.2 ^b
MRT (min)		240.2 \pm 25.4 ^a	554.8 \pm 71.5 ^{ab}	703.5 \pm 148.2 ^b

Values are means \pm S.E. Means in a row without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 53 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of methotrexate in rats after giving methotrexate (5.0 mg/kg) alone and coadministration with single dose and 7 doses of LD containing 150 mg/kg of GZ to rats.

Parameters	Treatments	MTX alone	MTX with LD single dose	MTX with LD 7 doses
T_{\max} (min)		17.5 \pm 2.5	25.0 \pm 7.4	195.0 \pm 90.2
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)		0.3 \pm 0.0 ^a	0.4 \pm 0.0 ^b	0.3 \pm 0.0 ^{ab}
AUC_{0-1980} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)		52.0 \pm 7.6 ^a	189.2 \pm 41.0 ^b	259.3 \pm 25.0 ^b
MRT (min)		240.2 \pm 25.4 ^a	654.2 \pm 152.3 ^b	912.7 \pm 94.3 ^b

Values are means \pm S.E. Means in a row without a common superscript differ, $p < 0.05$.

Table 54 Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of methotrexate in rats after giving methotrexate (5.0 mg/kg) alone and coadministration with 25 mg/kg of diclofenac.

Parameters	Treatments	MTX alone	MTX + diclofenac 25 mg/kg
T_{\max} (min)		17.5 \pm 2.5	39.0 \pm 20.5
C_{\max} ($\mu\text{mol/L}$)		0.3 \pm 0.0	0.4 \pm 0.0 ^{**}
AUC_{0-1980} ($\mu\text{mol} \cdot \text{min/L}$)		52.0 \pm 7.6	220.6 \pm 25.7 ^{**}
MRT (min)		240.2 \pm 25.4	648.5 \pm 27.1 ^{***}

Values are means \pm S.E. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.