

編號：CCMP88-RD-041

中藥對 CYCLOSPORIN 之藥品動力學影響

The Influence of Naringin-Containing Chinese Herbs on Cyclosporin Pharmacokinetics

李珮端

中國醫藥學院 藥學系

摘要

枳殼、化州橘紅與葡萄柚之基原同為柑橘屬植物，柚皮 為其共同之主要成分且其他化學成分組成亦頗類似，因此葡萄柚汁與抗排斥藥環孢靈 (cyclosporin) 所產生之交互作用，亦極有可能在此兩種中藥與環孢靈併用時發生。本研究以豬為模型，探討枳殼、化州橘紅對環孢靈動力學之影響。血中環孢靈濃度之定量，係採用臨床使用之螢光偏極免疫法 (Fluorescence Polarization Immuno Assay, FPIA)，結果顯示此兩種中藥水煎劑均會造成環孢靈之血峰濃度 (C_{max}) 增高，化州橘紅水煎劑亦使環孢靈血藥曲線下面積 (AUC_{0-t}) 顯著提高了 95%，兩種水煎劑並可造成環孢靈之急性毒性反應，如震顫、胃腸脹氣、厭食及倦怠等。因此環孢靈與此兩種中藥併用時，其安全性堪慮，此現象值得臨床醫療人員與病患注意。

柚皮 (naringin)、柚皮 元 (naringenin) 及柚皮芸香 (narirutin) 是常用中藥枳殼、枳實、化州橘紅及柚子、葡萄柚之活性成分。柚皮 具抗胃潰瘍、抗炎止痛、抗氧化與抗癌之作用。而柚皮 與柚皮芸香 之代謝物柚皮 元則具抗氧化、抗胃潰瘍、抑制乳房腫瘤細胞增生及延緩發生與抑制 CYP1A2 及 3A4 等藥理作用。本研究開發以 HPLC 定量枳殼、化州橘紅藥材水煎劑中柚皮 、柚皮芸香 與柚皮 元含量之方法，其精確度良好，可供中藥品管之應用。另外從本研究之定量結果中亦發現，柚皮 等成分之含量多寡與環孢靈血藥曲線下面積之增加程度並無相關，故柚皮 與柚皮 元應非造成上述血藥濃度增加之主因，而真正之肇因成分則值得針對枳殼、化州橘紅與葡萄柚之其他共同成分進一步研究探索。

關鍵詞：枳殼，化州橘紅，環孢靈，交互作用，柚皮

ABSTRACT

The origins of zhiqiao and huajuhong are *Citrus* fruits as grapefruit. They contain the same major constituent – naringin and their many other constituents are quite similar. Because the interaction of grapefruit juice on cyclosporin absorption has been documented, this prompted us to investigate the interactions of these *Citrus* decoctions with cyclosporin in swines. FPIA method (Fluorescence Polarization Immuno Assay) was employed to determine the blood cyclosporin concentrations. The results showed these two decoctions raised the peak blood concentration of cyclosporin (C_{max}). The decoction of huajuhong significantly increased the AUC_{0-t} of cyclosporin by 95 %. Acute intoxication of cyclosporin was observed when the decoction of zhiqiao or huajuhong was coadministered. It is suggested that blood cyclosporin concentration should be carefully monitored when cyclosporin was coadministered with these two *Citrus* herbal decoctions.

Naringin, narirutin and naringenin are active constituents in zhiqiao, huajuhong and grapefruit juice. The contents of these dihydroflavones in these *Citrus* herbal decoctions and grapefruit juice were determined by an HPLC method developed in our laboratory. This assay method could be applicable to quality control of Chinese medicinal products. In addition, our results indicated there was no correlation between the ingested dose of naringin and the extent of AUC increase. Therefore, naringin and naringenin should not be the causative agents for the interaction. It is worthy to further investigate the other common constituents among zhiqiao, huajuhong and grapefruit juice to find out the major causative compound which is responsible for the interaction with cyclosporin.

Keywords : zhiqiao, huajuhong, drug interaction, naringin

壹、前言

中藥現今之發展優勢在於人們認為天然藥物較溫和且毒性小。累積數千年使用經驗之中藥，毒性之記載堪稱完備，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，但是當它與西藥併服時之安全性則堪慮⁽¹⁻⁴⁾，因此中西藥併用之安全性是值得觀察與探究的！

近年來，葡萄柚汁與許多藥物之交互作用，成了臨床藥物使用上極醒目之焦點，不少臨床醫學研究報告顯示葡萄柚汁會影響多種為 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) 所代謝的藥物之動力學，例如 felodipine⁽⁵⁻¹¹⁾，nitrendipine^(12, 13)，nisoldipine⁽¹⁴⁾，nifedipine⁽¹⁵⁾，nimodipine⁽¹⁶⁾，verapamil⁽¹⁷⁾，cyclosporin⁽¹⁸⁻²⁴⁾，terfenadine⁽²⁵⁻²⁸⁾，diazepam⁽²⁹⁾，carbamazepine⁽³⁰⁾，simvastatin⁽³¹⁾，saquinavir⁽³²⁾ 等，引起嚴重之副作用，甚而發生死亡⁽³³⁻³⁵⁾。

由於上述藥物之高首渡效應係與腸道及肝臟中之 CYP3A4 有關，因此葡萄柚汁對 CYP3A4 之抑制作用被認為是造成交互作用之主要機制^(8, 20, 35)，目前全世界有近 20 個的研究小組正進行相關之交互作用研究⁽³³⁻³⁵⁾，希望能釐清葡萄柚汁中何種成分為此交互作用之主要原因。

較早的研究發現併服橘子汁並不會如葡萄柚汁造成 cyclosporin⁽³⁶⁾、felodipine⁽⁵⁾ 等藥物之血中濃度增高，而橘子汁中不含葡萄柚汁之主成分 naringin，因此懷疑此交互作用之成因與 naringin 有關。Naringin 在體內可被腸道細菌水解為 naringenin，且 naringenin 對肝臟細胞之 CYP3A4 有頗強之抑制活性⁽³⁷⁻³⁸⁾。但一些研究將 naringin 懸浮於水中、充填於膠囊或添加於葡萄柚汁之試驗，顯示 naringin 對這些藥物之血中濃度並無影響^(5, 12, 14, 39-41)，因此部分研究認為 naringin 與 naringenin 並非主要之肇因成分。葡萄柚汁中所含的 quercetin 與 kaempferol 在體外具有比 naringenin 更強之 CYP3A4 抑制活性，故 quercetin 與 kaempferol 亦可能為交互作用之主因⁽⁴²⁻⁴³⁾，然其含量均極微。近幾年又有研究指出，葡萄柚汁中的其他微量成分 6', 7'-dihydroxybergamottin 或 bergamottin 可能才是交互作用之主因⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾，但最近又有研究報導 6', 7'-dihydroxybergamottin 亦非其與 cyclosporin 交互作用的主因⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾。綜上所述，目前對葡萄柚汁中何種成分才是交互作用主因之意見分歧，尚未有一致之定論。

雖然目前葡萄柚汁與西藥之交互作用之肇因仍未釐清，但提供相關資訊以避免不良反應，仍是一極重要之工作。常用中藥中有許多藥物之基原與葡萄柚為同屬之近源植物者，如枳殼、枳實與化州橘紅等柑橘屬 (*Citrus*) 藥材。文獻中記載枳殼、枳實、化州橘紅中 naringin 含量相當高⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾，同時亦含少量的 naringenin 及 6', 7'-dihydroxybergamottin⁽⁵⁰⁾，這些化合物皆為被懷疑為交互作用之肇因成分，因此枳殼、枳實、化州橘紅等中藥極可能如葡萄柚汁一樣影響前述藥物之動力學，甚至影響用藥安全。

本研究選擇治療指數極低之免疫抑制劑環孢靈 (cyclosporin) 為對象，探討枳殼、化州橘紅對其吸收之影響，實驗採豬為模型，以 cyclosporin 之血中濃度為指標，並觀察產生毒性之可能。期能提供相關資訊，提高臨床醫師及患者對中、

西藥併用危險性之警覺，以保障用藥安全。尤其是現今政府希望推動中藥進入國際市場之際，這些相關不良反應之發現與資訊提供，是極重要之基礎工作。

貳、材料與方法

一、實驗試藥

Naringin、naringenin、narirutin、glacial acetic acid 購自 Sigma Chemical Co. (U. S. A)。5, 7-Dimethoxycoumarin、6, 7-dimethoxycoumarin 購自 Aldrich (97%, Milwaukee, WI, U. S. A.)。Acetonitrile、methanol (HPLC grade) 購自皓峰(ALPS Chem. Co., Taiwan)。二次蒸餾水係由 Milli-Q 純水系統製造。HCl 購自 Merck 公司(Germany)。Sandimmun (Cyclosporin) 由諾華公司惠贈。TD_x Immunosuppressant Drug Assays-Cyclosporine Monoclonal Whole Blood kit 購自 Abbott Labs. (U. S. A)

二、儀器設備

1. 高效液相層析儀 (HPLC) A
幫浦: Shimadzu LC-6AD (Japan)
紫外光偵測器: Shimadzu SPD-6A (Japan)
記錄器: Shimadzu C-R6A (Japan)
自動注射器: Series 200 Autosampler (Perkin Elme, U. S. A)
2. 電子天平: Mettler AJ 100
3. 超音波震盪器: Branson 5200
4. 高速離心機: Eppendorf Centrifuge 5414
5. TDX analyzer No. 9520-04 Abbott Labs. (U. S. A)
7. 針頭濾膜 0.45 μm, 13 mm, Alltech
8. WINNONLIN (version 4.0; SCI Software, Statistical Consultants, Inc., Lexington, KY, U. S. A.)

三、實驗動物

本研究採用之實驗用豬則為養豬科學研究所提供之雄性約克夏品系白豬，其體重 12-22 公斤。

四、實驗方法

(一)動物口服中藥水煎劑之製備與定量

1. 枳殼、化州橘紅水煎劑之製備

枳殼與化州橘紅水煎劑之製備係取枳殼或化州橘紅藥材 200.0 g，加入 8.0 L 水直火加熱煎煮，最後以熱水定容成 2.0 L，並趁熱分裝成每份 200.0 ml。

2. 枳殼、化州橘紅水煎劑中柚皮、柚皮芸香、柚皮元之定量

(1) 藥材水煎劑中 naringin、narirutin 及 naringenin 之定量

A. naringin 與 narirutin 之分析檢品製備

水煎劑檢品 300.0 μl 加甲醇 700.0 μl 振盪混合，以 15000 rpm 離心 15 min，取上清液 300.0 μl 加等體積之內標準甲醇溶液 (6,7-dimethoxycoumarin, 400.0 $\mu\text{g/ml}$ 或 40.0 $\mu\text{g/ml}$) 混合後，以微孔濾器 (0.45 μm) 過濾。取 20 μl 注入 HPLC 分析，以檢品中 naringin 或 narirutin 與內標準之波峰面積比值代入 naringin 或 narirutin 之檢量線方程式，求出檢品中 naringin 及 narirutin 之含量。

B. naringenin 之分析檢品製備

水煎劑檢品 300.0 μl 加甲醇 700.0 μl 振盪混合，以 15000 rpm 離心 15 min，取上清液 450.0 μl 加 50.0 μl 之內標準甲醇溶液 (5,7-dimethoxycoumarin, 240.0 $\mu\text{g/ml}$)，混合後以微孔濾器 (0.45 μm) 過濾。取 20.0 μl 注入 HPLC 分析，以檢品中 naringenin 與內標準之波峰面積比值，代入 naringenin 之檢量線方程式，求出檢品中 naringenin 之含量。

(2) 藥材水煎劑中 naringin、narirutin 之高效液相層析儀分析條件

分析管柱：LiChrospher 100 RP-18 e (5 μm , 250 \times 4 mm)

保護層析管柱：LiChrospher 100 RP-18 e (5 μm)

移動相：水與氬甲烷 (81:19, v/v)

流速：1.0 ml/min

檢測波長：280 nm

內標準：6,7-dimethoxycoumarin (200.0 $\mu\text{g/ml}$ (naringin) 及 20.0 $\mu\text{g/ml}$ (narirutin))

(3) 藥材水煎劑中 naringenin 之高效液相層析儀分析條件

分析管柱：LiChrospher 100 RP-18 e (5 μm , 250 \times 4 mm)

保護層析管柱：LiChrospher 100 RP-18 e (5 μm)

移動相：水與氬甲烷 (71:29, v/v)

流速：1.0 ml/min

檢測波長：288 nm

內標準：5,7-dimethoxycoumarin (24.0 $\mu\text{g/ml}$)

3. 檢量線之繪製：

(1) Naringin 檢量線之繪製

精確稱取 naringin 10.0 mg，以少量甲醇溶之，再以甲醇稀釋至 5.0 ml 為貯存溶液 (2 mg/ml)。取適量貯存溶液用甲醇稀釋，使 naringin 的標準溶液濃度分別為 1200.0、1000.0、500.0、250.0、125.0、62.5 及 31.2 $\mu\text{g/ml}$ 。各取標準溶液 200.0 μl 分別加入等體積之內標準甲醇溶液 (6,7-dimethoxycoumarin, 400.0 $\mu\text{g/ml}$)。所得之 naringin 與內標準之波峰面積比值，再與 naringin 之各已知濃度進行直線迴歸，求得檢量線之方程式。

(2) Narirutin 檢量線之繪製

精確稱取 narirutin 1.0 mg，以少量甲醇溶之，再以甲醇定容至 1.0 ml 為貯存溶液 (1 mg/ml)。取適量貯存溶液用甲醇稀釋，使 narirutin 的標準溶液濃度分別為 50.0、25.0、12.5、10.0、5.0 及 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 。各取標準溶液 200.0 μl 分別加入等體積之內標準甲醇溶液 (6,7-dimethoxycoumarin, 40.0 $\mu\text{g/ml}$)。所得之 narirutin 與內標準之波峰面積比值，再與 narirutin 之各已知濃度進行直線迴歸，求得檢量線之方程式。

(3) Naringenin 檢量線之繪製

Naringenin 精確稱重 1.0 mg，以少量甲醇溶之，再以甲醇定容至 1.0 ml 為貯存溶液 (1 mg/ml)。取適量貯存溶液用甲醇稀釋，使 naringenin 的標準溶液濃度分別為 50.0、25.0、15.0、10.0、5.0 及 2.5 $\mu\text{g/ml}$ ，各取標準溶液 450.0 μl 分別加入 50.0 μl 之內標準甲醇溶液 (5,7-dimethoxycoumarin, 240.0 $\mu\text{g/ml}$)。所得之 naringenin 與內標準之波峰面積比值，再與 naringenin 之各已知濃度進行直線迴歸，求得檢量線之方程式。

4. 分析系統及方法之確效

(1) 精密度 (Precision)

將六種不同濃度之標準溶液，先進行層析並完成直線迴歸，於同日內晨、午、晚及連續三日之異日間各進行一次層析，然後以先前獲得的迴歸直線方程式求得每次的實驗濃度值。以三次同日內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)

三次同日內及三次異日間實驗所得平均濃度與理論濃度間之相

對誤差(relative error)表示之。

(3)回收率 (Recovery)

取已測定 naringin 含量之枳殼水煎劑檢品 100.0 μl 各三份，分別加入已知濃度 (160.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或 40.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 的 naringin 標準品溶液 100.0 μl ，再各加入含內標準 6,7-dimethoxycoumarin 之甲醇溶液(400.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 200.0 μl 。另取已測定 narirutin 含量之枳殼煎劑檢品 100.0 μl 各三份，分別加入已知濃度 (25.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 之 naringin 標準品溶液 100.0 μl ，再各加入內標準 6,7-dimethoxycoumarin 之甲醇溶液(40.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 200.0 μl 。又另取已測定過 naringenin 含量之枳殼煎劑檢品 180.0 μl 各三份，分別加入已知濃度 (20.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 的 naringenin 標準溶液 180.0 μl ，再各加入內標準 5,7-dimethoxycoumarin 之甲醇溶液 (240.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 40.0 μl 。振盪混合 1 分鐘，並於 15000 rpm 高速離心 15 分鐘，然後將上述三種標準品之檢品分別層析定量，將換算所得之 naringin、narirutin 及 naringenin 之增加量除以已知的標準品添加量即為回收率。

(4)靈敏度 (Sensitivity)

將標準品濃度一再稀釋，直至其波峰與雜訊之比值為 3 時之濃度為其偵測極限 (LOD, Limit of detection)。

(二)動物給藥與採血

實驗用豬六隻於實驗前先禁食 12 小時，給藥方式以交叉設計進行。經由胃管分別給予生體睦 (Sandimmun, 10 mg/kg) 與水 (200.0 ml) 或併服枳殼水煎劑 (200.0 ml) 或併服化州橘紅水煎劑 (200.0 ml)，口服給藥後，於 1、2、3、4、5、6、8、24 小時從頸靜脈採血 1.5 ml，並立即將血液檢品存放於含 EDTA 之試管中，混合均勻後貯存於 4°C 之冷藏櫃中等待分析。並於一週後重複以上實驗。

(三)血液中環孢靈濃度之定量

豬血液中之環孢靈濃度分析採螢光偏極免疫法 (Fluorescence Polarization Immuno Assay, FPIA) 測定，使用 Abbot 公司之 TDX Immunosuppressant Drug Assays-Cyclosporine Monoclonal Whole Blood kit。

(四)數據計算及統計方法

實驗數據以 WINNONLIN 計算 AUC_{0-t} 及 C_{max} ，並以 Wilcoxon Signed-Rank Test 統計，分析各種給藥方式間之差異，以 $p < 0.05$ 時視為具統計上之意義。

參、結果

第一節 中藥水煎劑中 naringin、narirutin 及 naringenin 之定量

以本研究建立之方法定量水煎劑中柚皮 等雙氫黃酮類成分，各檢品之層析圖如 Fig. 1-2 所示，分離效果良好，分析系統之確效顯示 naringin、naringenin 及 narirutin 之同日內及異日間的精確度均尚佳，如 Table 1-3，其偵測極限均為 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 。

Naringin 與 narirutin 的檢量線分別為 $y = 0.004x + 0.025$ ($r = 0.999$) 及 $y = 0.075x - 0.030$ ($r = 0.999$)，naringenin 的檢量線為 $y = 0.072x - 0.081$ ($r = 0.999$)。各檢量線之範圍 naringin 為 31.3 $\mu\text{g/ml}$ 至 1200.0 $\mu\text{g/ml}$ ，narirutin 為 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 至 50.0 $\mu\text{g/ml}$ ，naringenin 為 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 至 50.0 $\mu\text{g/ml}$ ，三檢量線均有良好的線性關係。本定量方法之準確性評估係分析枳殼煎劑中 naringin、narirutin、naringenin 之回收率，結果如 Table 4，顯示 naringin 之回收率為 91.5 ~ 107.5%，narirutin 之回收率為 102.7 ~ 107.9%，naringenin 的回收率為 90.4 ~ 95.1%。

本研究中實驗動物所服用之枳殼與化州橘紅之水煎劑中之柚皮 等雙氫黃酮類成分含量經 HPLC 定量分析結果，枳殼水煎劑 (200.0 ml) 中含 naringin 577.9 mg (996.4 μmol)、narirutin 55.8 mg (96.2 μmol) 及 naringenin 6.7 mg (24.8 μmol)。化州橘紅水煎劑 (200.0 ml) 中含 naringin 413.8 mg (713.4 μmol) 及 naringenin 8.9 mg (32.7 μmol)。

第二節 化州橘紅與枳殼水煎劑於豬體內對環孢靈藥品動力學之影響

豬單獨服用 cyclosporin 之對照組與併服枳殼或化州橘紅水煎劑之實驗組，於服藥 1、2、3、4、5、6、8 及 24 小時後 cyclosporin 之血中濃度及其比較如 Table 5-7 與 Fig. 3-8 所示。上述數據經 WINNONLIN 計算其 AUC_{0-t} 之結果與比較如 Table 8 所示；而 C_{max} 之結果與比較則如 Table 9 所示，併服枳殼或化州橘紅水煎劑之 C_{max} 平均分別為 911.2 ± 157.6 ng/ml 與 989.8 ± 265.0 ng/ml，皆顯著高於單服環孢靈之平均 555.3 ± 69.3 ng/ml ($p < 0.05$)。 AUC_{0-t} 之計算結果，併服化州橘紅水煎劑之 AUC_{0-t} 比對照組增加了 $95.1 \pm 33.8\%$ ($p < 0.05$)，此顯示 cyclosporin 與枳殼或化州橘紅水煎劑併服時，會顯著增加 cyclosporin 於豬體內之吸收。

在實驗進行中單獨服用 cyclosporin 之動物均無任何急性毒性症狀產生，但併服枳殼或化州橘紅後，則分別有一隻 (No. 1) 與三隻 (No. 1, 2, 4) 動物產生震顫、腸胃道脹氣、發燒等 cyclosporin 急性中毒症狀之現象，其血液檢品經定量 cyclosporin 後發現，動物產生中毒症狀與其 cyclosporin 之血中濃度呈明顯相關。

肆、討論

由於葡萄柚汁與 CYP3A4 所代謝藥物之交互作用⁽³³⁻³⁵⁾，引起臨床上之重視，葡萄柚汁一時之間成了熱門話題。由於飲食習慣之差異，國人飲用葡萄柚汁之機會，雖不若歐美民眾之頻繁，但國內近來亦見有因葡萄柚汁所引起之藥物交互作用報導⁽⁵²⁾。另外由於在本土用藥環境中，中西藥物未經醫師處方，但卻由患者自行併服之情況處處可見。中藥中常用之枳殼、枳實與化州橘紅之基原是與葡萄柚為同屬之近源植物，化學成分組成相似⁽⁵⁰⁾。從本研究室前所進行的研究結果顯示⁽⁵³⁾，枳殼、化州橘紅中藥水煎劑中柚皮 等主成分之吸收率甚至高過於葡萄柚汁。因此若葡萄柚汁會造成與藥物之交互作用，那麼中藥枳殼、枳實與化州橘紅與 CYP3A4 所代謝藥物如 cyclosporin、felodipine、nisoldipine、terfenadine、diazepam 等併用時之安全性便值得重視。

本研究以含柚皮 之中藥枳殼與化州橘紅對免疫抑制劑環孢靈 (cyclosporin) 之藥品動力學影響為觀察對象，藉此探討中西藥物併用時產生交互作用之可能性。環孢靈乃用於器官移植病患，毒副作用大，且治療指數低⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾，故任何影響其血中濃度之因素均應被重視，提供臨床醫療人員及病患參考，以維護用藥之安全性。本研究基於倫理考量，為避免藥物不良反應造成人體之傷害，採大型之哺乳動物—豬為試驗模型，並以環孢靈之血中濃度為指標。

豬服用之水煎劑經 HPLC 定量顯示，枳殼水煎劑中所含之 naringin、narirutin 及 naringenin 之總量為 1117.4 μmol ，高於化州橘紅水煎劑所含之 naringin 及 naringenin 之總量(746.1 μmol)。環孢靈併服枳殼或化州橘紅後，均會提高豬體內環孢靈之血峰濃度。比較各組之血峰濃度，單服環孢靈控制組之平均血峰濃度為 555.3 \pm 69.3 ng/ml，而併服枳殼組或化州橘紅組則分別為 911.2 \pm 157.6 ng/ml 與 989.8 \pm 265.0 ng/ml，與單服環孢靈組相比較，兩實驗組之血峰濃度分別提高了 64.1% ($p < 0.05$) 與 78.2% ($p < 0.05$)；而以 WINNONLIN 之非室性模式，計算所得環孢靈血藥曲線下面積 (AUC_{0-t})，控制組之平均 AUC_{0-t} 為 2776.4 \pm 339.1 ng·hr/ml，而併服枳殼組或化州橘紅組則分別為 4054.6 \pm 761.2 ng·hr/ml 與 5456.0 \pm 1337.2 ng·hr/ml。從上述結果可知，併服枳殼或化州橘紅水煎劑均會對環孢靈之血中濃度造成提高之影響。化州橘紅水煎劑對環孢靈血藥曲線下面積顯著提高了 95% ($p < 0.05$)。若比較控制組與實驗組間環孢靈平均血中濃度之經時變化 (Fig 8)，可發現枳殼或化州橘紅水煎劑影響較明顯的是環孢靈的吸收期，對 8 小時以後之排除期，則似乎並無太大之影響。

在實驗進行中單獨服用環孢靈之動物均無任何急性毒性症狀產生，但併服枳殼或化州橘紅後，則分別有一隻 (No. 1) 與三隻 (No. 1, 2, 4) 動物產生震顫、腸胃道脹氣、發燒等環孢靈急性中毒症狀之現象，此些動物之血液檢品經分析後發現，

環孢靈之血中濃度與動物產生上述毒副作用症狀呈明顯之相關。因此柑橘屬中藥枳殼、化州橘紅與環孢靈併服時，定得小心監測血中濃度，並調整劑量，以避免毒性產生。

從上述結果與現象觀之，柑橘屬中藥枳殼與化橘紅之水煎劑，確實與葡萄柚汁一樣會提高環孢靈在體內之血中濃度。葡萄柚汁中之主成分 naringin 與其元 naringenin，是最早被懷疑之肇因成分⁽³⁷⁻³⁸⁾，但之後卻有許多研究持否認之論點^(5, 12, 14, 39-41)。文獻中亦有研究認為 quercetin 與 kaempferol⁽⁴²⁻⁴³⁾、6',7'-dihydroxybergamottin 或 bergamottin⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾是肇因成分，但最近亦有推翻 6',7'-dihydroxybergamottin 為與環孢靈交互作用主因之說⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾，因此目前究竟何種成分為葡萄柚汁與藥物交互作用之主因，實仍屬未明。新近之研究報告認為葡萄柚汁對環孢靈之交互作用，可能不僅只是透過抑制腸細胞內 CYP3A4 之機制，另一個可能機制為對 P-glycoprotein 的抑制^(48, 57-58)，葡萄柚汁中應有抑制 P-glycoprotein 之成分。P-glycoprotein 可將進入腸細胞內之環孢靈移入腸腔，對 P-glycoprotein 之抑制則會造成血藥濃度增加。所以對於此些交互作用之肇因成分與成因機制之探討，仍須更多之研究投入。由於本研究發現柑橘屬之枳殼與化州橘紅水煎劑與葡萄柚汁同樣都具有增加環孢靈血中濃度之作用，因此本研究擬在後續之研究中，針對三者共有之組成成分，進行分離與結構鑑定，並進一步驗證它們對 CYP3A4 及 P-glycoprotein 之作用，期能找出交互作用之肇因成分。

伍、結論與建議

一、本研究獲致以下結論：

1. 本研究建立 HPLC 分析方法，可應用於分析定量中藥材中柚皮素、柚皮甙、香豆素與柚皮素元等雙氫黃酮類成分。
2. 併服枳殼或化州橘紅水煎劑均會對環孢靈之血峰濃度 (C_{max}) 造成增高之影響。實驗動物所出現的發燒、震顫、腸胃道脹氣等急性毒性現象，與環孢靈之血中濃度呈明顯相關。因此柑橘屬中藥枳殼與化橘紅之水煎劑，若與環孢靈併服，確實有提高環孢靈之血中濃度而造成不良反應的危險。

二、建議

透過此一研究結果我們可以瞭解，中西藥物不論有心或無意之併用，其安全性是值得注意的，因此過去認為安全無毒之中藥，可能在現今複雜之用藥環境中，因與西藥併用而產生未知原因之不良反應甚或中毒現象。晚近由於世界潮流之影響，中藥受到高度重視，因此臨床上中西藥物併用之機率增高，但台灣目前中藥藥政相關管理制度卻極度不健全且混亂，擁有藥物調劑權之人員背景程度參差不齊，中藥與西藥之調劑權甚至分別為不同人員所擁有，因此幾乎無法提供中西藥

物併用時之安全性資訊。

自古即有「藥即是毒」的明訓，中西藥物併用之安全性未明，故基於用藥安全性之考量，建議全盤檢討目前混亂之中西藥調劑管理權，提昇中藥的專業地位，嚴謹地訓練專業人員，提供有關中藥毒性或中西藥間用藥安全資訊，才能保障民眾用藥安全。

陸、參考文獻

1. 古雲霞，袁惠南：1993,1994年中藥不良反應文獻綜述，中國中藥雜誌，1995，20：502-7。
2. 劉明東，趙志珍：中西藥合理配伍概況，時珍國醫國藥，1998，9：472-3。
3. 孫淑娟，李宏建：中西藥聯合應用之禁忌，時珍國藥研究，1998，9：288。
4. 翁國勛：淺談中西藥配伍禁忌，時珍國藥研究，1998，9：187。
5. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM. : Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet*, 1991, 337:268-9.
6. Bailey DG, Arnold JMO, Munoz C, and Spence JD. : Grapefruit juice-felodipine interaction: mechanism, predictability and effect of naringin. *Clin. Pharmacol. Ther*, 1993, 53:637-42.
7. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, and Johnson G. : Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 1995, 49:61-7.
8. Bailey DG, Bend JR, Arnold JMO, Tran LT, and Spence JD. : Erythromycin-felodipine interaction : magnitude, mechanism and comparison with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther*, 1996, 60 : 25-33.
9. Bailey DG, Arnold JMO, Bend JR, Tran LT, and Spence JD. : Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 40:135-40.
10. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, and Johnson G. : Effects of grapefruit juice ingestion—pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* , 1997, 52 : 139-45.
11. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, and Johnson G. : The interaction effect

- of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 54 : 75-81.
12. Bailey DG, Munoz C, Arnold JMO, Strong HA, and Spence JD. : Grapefruit juice and naringin interaction with nitrendipine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 51: 156.
 13. Soons PA, Vogels BA, Roosemalen MC, Schoemaker HC, Uchida E, Edgar B, Lundahl J, Cohen AF, and Breimer DD. : Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991, 50:394-403.
 14. Bailey DG, Arnold JMO, Strong HA, Munoz C, and Spence JD. : Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993, 54: 589-94.
 15. Rashid TJ, Martin U, Clarke H, Waller DG, Renwick AG, and George CF. : Factors affecting the absolute bioavailability of nifedipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 40: 51-8.
 16. Fuhr U, Maier-Bruggemann A, Blume H, Muck W, Unger S, Kuhlmann J, Huschka C, Zaigler M, Rietbrock S, and Staib AH. : Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int. J. Clin. Pharm. Th.*, 1998, 36 : 126-32.
 17. Fuhr U, Harder S, Lopez-Rojas P. : Increase of verapamil concentrations in steady state by coadministration of grapefruit juice. *Arch Pharmacol.*, 1994, 349 (Suppl.) : R134.
 18. Ducharme MP, Warbasse LH, and Edwards DJ. : Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 57 : 485-91 .
 19. Herlitz H, Edgar B, Hedner T, and Lidman I. : Grapefruit juice: a possible source of variability in blood concentrations of cyclosporin A. *Nephrol Dial Trans.*, 1993, 8: 375.
 20. Hollander AA, MJ. Van-Rooij J, Lentjes GW, Arbouw F, Van-Bree JB, Schoemaker RC, Van-Ès LA, Van-Der-Woude FJ, and Cohen AF. : The effect of grapefruit juice on cyclosporin and prednisolone metabolism in transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 57: 318-24.
 21. Proppe DG, Hoch OD, McLean AJ, and Visser KE. : Influence of chronic ingestion of grapefruit juice on steady-state blood concentrations of cyclosporin A in renal transplant patients with stable graft function.

- Br. J. Clin. Pharmacol., 1995, 39:337-8.
22. Proppe D, Visser K, Bartels R, Hoch O, Meyer H, and Mclean AJ. : Grapefruit juice selectively modifies cyclosporin A metabolic patterns in renal transplant patients. Clin Pharmacol Ther., 1996, 59: 138.
 23. Ioannides-Demos LL, Christophidis N, Ryan P, Angelis P, Liolios L, and Mclean AJ. : Dosing implications of a clinical interaction between grapefruit juice and cyclosporine and metabolite concentrations in patients with autoimmune diseases. J. Rheumatol., 1997, 24 : 49-54.
 24. Brunner LJ, Munar MY, Vallian J, Wolfson M, Stennett DJ, Meyer MM, and Bennett WM. : Interaction between cyclosporine and grapefruit juice requires long-term ingestion in stable renal transplant recipients. Pharmacotherapy., 1998, 18:23-9.
 25. Benton RE, Honig PK, Zamani K, Cantilena LR, and Woosley RL. : Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics and pharmaco-dynamics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. Clin. Pharmacol. Ther., 1996, 59 : 383-8.
 26. Honig PK, Wortham DC, Lazarev A, and Cantilena LA. : Grapefruit juice alters the systemic bioavailability and cardiac repolarization of terfenadine in poor metabolizers of terfenadine. J. Clin. Pharmacol., 1996, 36: 345-51.
 27. Clifford CP, Adams DA, Murray S, Taylor GW, Wilkins MR, Boobis AR, and Davies DS. The cardiac effect of terfenadine after inhibition of its metabolism by grapefruit juice. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997, 52 : 311-5.
 28. Rau SE, Bend JR, Arnold JMO, Tran LT, Spence JD, and Bailey DG. : Grapefruit juice-terfenadine single-dose interaction: magnitude, mechanism, and relevance. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 61: 401-9.
 29. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, and Musmul A. : Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. Eur. J. Drug Metab. Ph., 1998, 23:55-9.
 30. Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, and Prabhakar SK. : Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. Clin. Pharmacol. Ther., 1998, 64 : 286-8.
 31. Lilja JJ, Kivisto KT, and Neuvonen PJ. : Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin

- acid, and HMG-Co-A reductase inhibitors. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998, 64 : 477-83.
32. Kupferschmidt HH, Fattinger KE, Ha HR, Follath F, and Krahenbuhl S. : Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br. J. Clin. Pharm.*, 1998, 45 : 355-9.
33. Fuhr U. : Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Safety.*, 1998, 18 : 251-72.
34. Bailey DG, Munoz C, Arnold JMO, and Spence JD. : Grapefruit juice and drugs: how significant is the interaction? *Clin. Pharmacokinet.*, 1994, 26: 91-8.
35. Ameer B, and Weintraub RA. : Drug interactions with grapefruit juice, *Clin. Pharmacokinet.*, 1997, 33: 103-21.
36. Yee GC, Stanley DL, Pessa LJ, Teresa DC, Beltz SE, Ruiz J, and Lowenthal DT. : Effect of grapefruit juice on cyclosporin concentration. *Lancet*, 1995, 345 : 995-6.
37. Fuhr U, and Kummert AL. : The fate of naringin in humans: A key to grapefruit juice-drug interaction? *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 58 : 365-73.
38. Guengerich FP, and Kim DH. : In vitro inhibition of dihydropyridine oxidation and aflatoxin B1 activation in human liver microsomes by naringenin and other flavonoids. *Carcinogen.*, 1990, 11 : 2275-9.
39. Bailey DG, Munoz C, Arnold JMO, Strong HA, and Spence JD. : Grapefruit juice naringin interaction with nitrendipine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 53: 156.
40. Bailey DG, Arnold JMO, Strong HA, Munoz C, and Spence JD. : Effect of grapefruit juice naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993, 54:589-94.
41. Fukuda K, Ohta T, and Yamazoe Y. : Grapefruit component interacting with rat and human P450 CYP3A : Possible involvement of non-flavonoid components in drug interaction. *Biol. Pharm. Bull.*, 1997, 20 : 560-4.
42. Edwards DJ, and Bernier SM. : Naringin and naringenin are not the primary CYP3A inhibitors in grapefruit juice. *Life Sci.*, 1996, 59:1025-30.
43. Miniscalco A, Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, and Eriksson UG. : Inhibition of dihydropyridine metabolism in Rat and human liver microsomes by flavonoids found in grapefruit juice. *J. Pharmaco. Exper.*

- Ther., 1992 261 : 1195-9.
44. Edwards DJ, Bellevue FH 3rd, and Woster PM. : Identification of 6', 7'-dihydroxybergamottin, a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice. Drug Metab. Dispos., 1996, 24:1287-90.
 45. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, Rahman A, Thummel KE, Fisher JM, Hollenberg PF, and Watkins PB. : Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. Drug Metab. Dispos., 1997, 25:1228-33.
 46. He K, Iyer KR, Hayes RN, Sinz MW, Wolf TF, and Hollenberg PF. : Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. Chem. Res. Toxicol., 1998, 11: 252-9.
 47. Bailey DG, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, and Bend JR. : Grapefruit juice-felodipine interaction: effect of naringin and 6', 7'-dihydroxybergamottin in human. Clin. Pharmacol. Ther., 1998 64, 248-56.
 48. Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, Yasuda K, Ducharme MP, Warbasse LH, Woster PM, Schuetz JD, and Watkins P. : 6', 7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and seville orange juice : Effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. Clin. Pharmacol. Ther., 1999, 65 : 237-44.
 49. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, and Spence JD. : Grapefruit juice-drug interactions. Br. J. Clin. Pharmacol., 1998, 46 : 101-10.
 50. Tsuchida T, Yamamoto T, Yamamoto K, Hitomi N, Kosaka N, Masamichi O, Komatsu K, and Namba T. : Study on the botanical origins and the quality evaluation of crude drug derived from *Citrus* and related genera (III) chemical constituents of peels of *Citrus*, *Fortunella* and *Poncirus*. Nat. Med., 1997, 51 : 205-23.
 51. Tsuchida T, Yamamoto T, Yamamoto K, Hitomi N, Suzuki A, Satake M, Sekita S, Komatsu K, and Namba T. : Analysis of the chemical constituents of "Kijitsu (Zhishi)" and "Kikoku (Zhiqiao)". Nat. Med., 1997, 49 : 249-54.
 52. 林上玉：葡萄柚汁併服藥物婦女險送命，民生報，台北，1999.5.25。
 53. 侯鈺琪，顏秀芳，徐素蘭，陳忠川，李珮端：葡萄柚汁與枳殼、化橘紅水煎劑中 NARINGIN 等雙氫黃酮類成分於人體內吸收之比較，J. Chin. Med., 1999,

- 10 : 65-73.
54. Dollery C. Therapeutic drugs. : Churchill livingstone, London, pp. C373-7, 1991.
55. Mcevoy GK. AHFS drug information : Unclassified therapeutic agent. American Society of Health-System Pharmacists, USA., 1996; pp. 2862-74.
56. 李家泰：臨床藥理學，人民衛生出版社，北京，1998，pp. 1327-9。
57. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon K, and Schmiedglin-Ren P. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 62 : 248-60.
58. Hall SD, Thummel KE, Watkins PB, Lown KS, Benet LZ, Paine MF, Mayo RR, Turgeon DK, Bailey DG, Fontana RJ, and Wrighton SA. : Molecular and physical mechanisms of first-pass extraction. Drug Metab. Dispos., 1999, 27:161-6.

表 1. 柚皮 同日內與異日間之精密度分析

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday	Interday
	Mean \pm S.D. (C.V., %)	Mean \pm S.D. (C.V., %)
1000.0	1011.8 \pm 1.0 (0.0)	1020.5 \pm 16.0 (1.6)
500.0	473.0 \pm 2.4 (0.5)	482.3 \pm 14.7 (3.2)
250.0	252.9 \pm 2.2 (0.9)	235.1 \pm 12.2 (4.8)
125.0	131.3 \pm 1.1 (0.1)	131.2 \pm 2.9 (2.1)
62.5	64.1 \pm 2.5 (3.9)	64.4 \pm 3.7 (5.8)
31.2	32.1 \pm 0.7 (2.0)	32.5 \pm 1.0 (3.1)

(n=3)

表 2. 柚皮 元同日內與異日間之精密度分析

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday	Interday
	Mean \pm S.D. (C.V., %)	Mean \pm S.D. (C.V., %)
50.0	50.8 \pm 0.8 (1.6)	52.6 \pm 0.7 (1.4)
25.0	24.9 \pm 0.3 (1.4)	25.7 \pm 0.4 (1.7)
15.0	14.7 \pm 0.7 (4.5)	15.0 \pm 0.4 (2.9)
10.0	9.7 \pm 0.1 (1.1)	9.7 \pm 0.2 (2.0)
5.0	4.9 \pm 0.1 (2.0)	5.0 \pm 0.1 (2.9)
2.5	2.5 \pm 0.2 (9.4)	2.0 \pm 0.2 (6.7)

(n=3)

表 3. 柚皮芸香 同日內與異日間之精密度分析

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Intraday	Interday
	Mean \pm S.D. (C.V., %)	Mean \pm S.D. (C.V., %)
50.0	50.1 \pm 0.2 (0.3)	50.0 \pm 0.1 (0.1)
25.0	24.5 \pm 0.4 (1.6)	24.8 \pm 0.2 (0.7)
10.0	10.3 \pm 0.2 (1.9)	10.5 \pm 0.4 (3.7)
5.0	5.0 \pm 0.1 (1.8)	5.3 \pm 0.3 (4.9)
2.5	2.6 \pm 0.1 (2.2)	2.5 \pm 0.1 (4.0)

(n=3)

表 4. 枳殼水煎劑中柚皮 元、柚皮芸香 與柚皮 元之回收率

Constituents spiked	naringin	naringin	narirutin	naringenin
Conc. spiked	160.0 $\mu\text{g/ml}$	40.0 $\mu\text{g/ml}$	25.0 $\mu\text{g/ml}$	20.0 $\mu\text{g/ml}$
1	93.1	106.1	107.9	95.1
2	91.5	106.0	102.7	92.0
3	94.6	107.5	106.2	90.4
Mean \pm S.D.	93.1 \pm 1.2	106.5 \pm 0.7	105.6 \pm 2.2	92.5 \pm 1.9

(n=3)

表 5. 實驗豬隻口服 cyclosporin (10.0 mg/kg) 後不同時間點之 cyclosporin 血中濃度

Swine No. Time (hr)	1	2	3	4	5
1	75.7	141.0	109.9	71.4	66.3
2	165.1	280.5	169.9	346.3	173.8
3	196.1	379.0	297.5	579.0	407.2
4	278.0	228.4	228.6	618.6	502.3
5	356.2	496.4	439.5	475.7	581.9
6	393.4	476.2	396.8	592.2	663.7
8	403.0	346.2	247.1	682.0	755.5
24	102.3	58.7	45.5	112.0	112.6

(n=5)

表 6. 實驗豬隻口服 cyclosporin (10.0 mg/kg) 與枳殼水煎劑(20.0 g)後不同時間點之 cyclosporin 血中濃度

Swine No. Time (hr)	1	2	3	4	5
1	1519.8	46.3	37.4	83.9	53.6
2	1151.9	89.5	97.5	230.5	150.9
3	894.8	413.0	186.2	865.1	266.6
4	866.4	628.4	338.1	865.9	384.3
5	783.9	543.9	628.3	797.8	616.2
6	658.3	481.6	721.0	756.8	820.8
8	675.3	356.8	593.0	440.1	509.7
24	169.9	70.8	95.2	96.1	101.3

表 7. 豬隻口服 cyclosporin (10.0 mg/kg) 與化州橘紅水煎劑(20.0 g)後不同時間點之 cyclosporin 血中濃度

Swine No. Time (hr)	1	2	3	4	5
1	525.8	153.6	110.0	2027.2	245.7
2	455.4	408.8	284.8	1630.7	583.7
3	851.0	720.5	550.7	1364.2	734.2
4	903.6	669.6	430.9	1514.8	683.9
5	848.1	628.0	559.1	1353.4	545.1
6	778.9	725.0	455.0	1188.0	518.8
8	592.0	693.7	410.0	921.2	382.1
24	235.8	135.7	150.1	234.4	89.7

表 8. 豬隻單服 cyclosporin 與併服枳殼、化州橘紅水煎劑後之 AUC_{0-t} (ng · hr / ml) 比較

Swine No.	1	2	3	4	5	Mean ± S.E.
Treatments						
Cyclosporin	2064.2	2585.8	2087.9	3661.3	3482.6	2776.4±339.1
Cyclosporin+ Zhiqiao	6879.6 [#]	2800.2	2962.5	4418.4	3212.4	4054.6±761.2
Cyclosporin Huajuhong	⁺ 5344.3 [#]	4361.5 [#]	3027.8 [#]	10593.5	3953.0	5456.0±1337.2*

[#]: acute toxicity observed. (* $p < 0.05$, n=5)

表 9. 豬隻單服 cyclosporin 與併服枳殼、化州橘紅水煎劑豬隻之 C_{max} (ng / ml) 比較

Swine No.	1	2	3	4	5	Mean \pm S.E.
Treatments						
Cyclosporin	403.0	496.4	439.5	681.8	755.5	555.3 \pm 69.3
Cyclosporin+ Zhiqiao	1519.8 [#]	628.4	721.0	865.9	820.8	911.2 \pm 157.6*
Cyclosporin + Huajuhong	903.6 [#]	725.0 [#]	559.1 [#]	2027.2	734.16	989.8 \pm 265.0*

[#]: acute toxicity observed. (* $p < 0.05$, n=5)

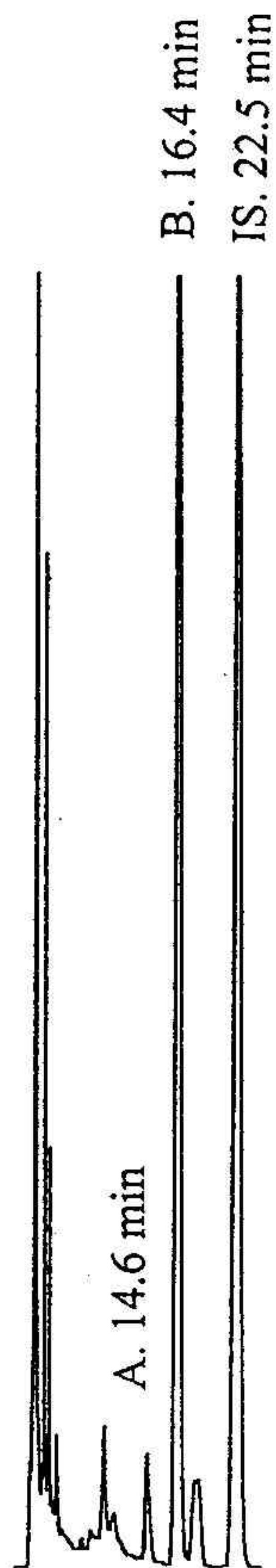


圖 1. 中藥材水煎劑中柚皮 與柚皮芸香. 之 HPLC 層析圖
(A. 柚皮芸香 B. 柚皮 IS. 6, 7-dimethoxycoumarin)

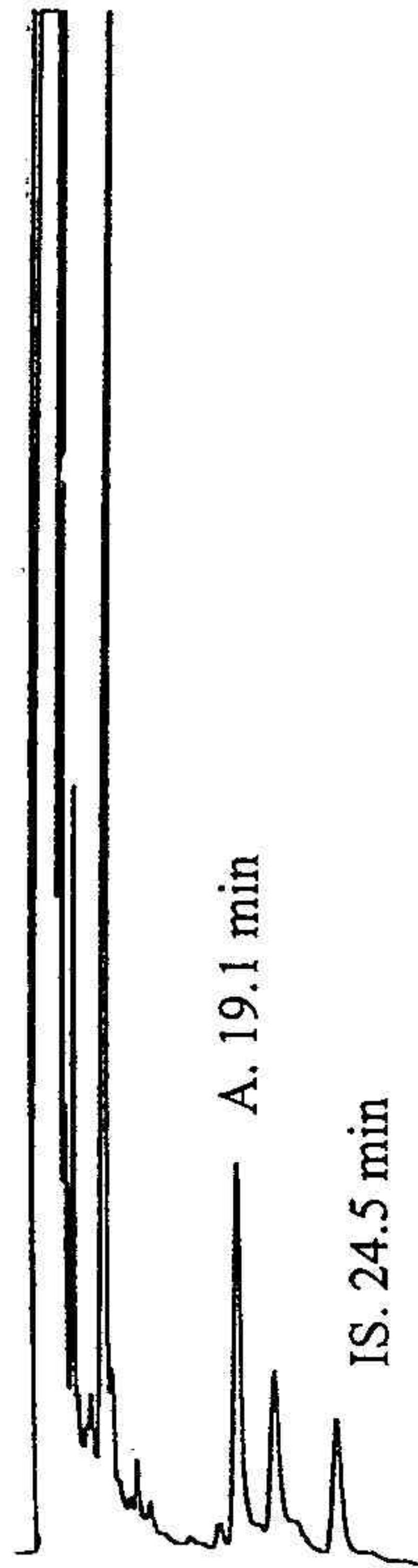


圖 2. 中藥材水煎劑中柚皮 元之 HPLC 層析圖
(A. 柚皮 元 IS. 5, 7-dimethoxycoumarin)

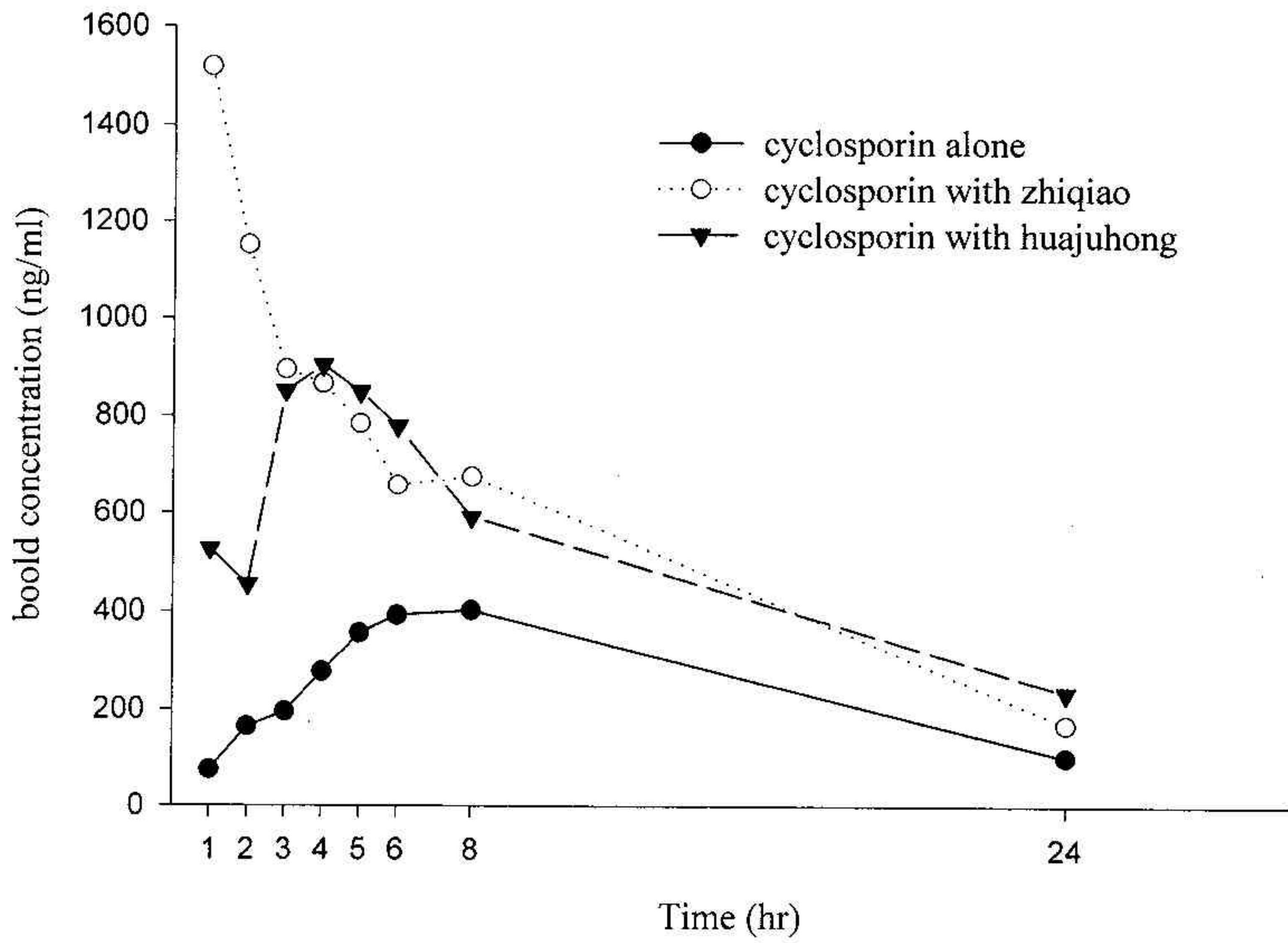


圖 3. 第 1 號豬單服 cyclosporin 與併服枳殼(20.0 g)或化州橘紅(20.0 g)水煎劑後，cyclosporin 之血中濃度經時變化圖

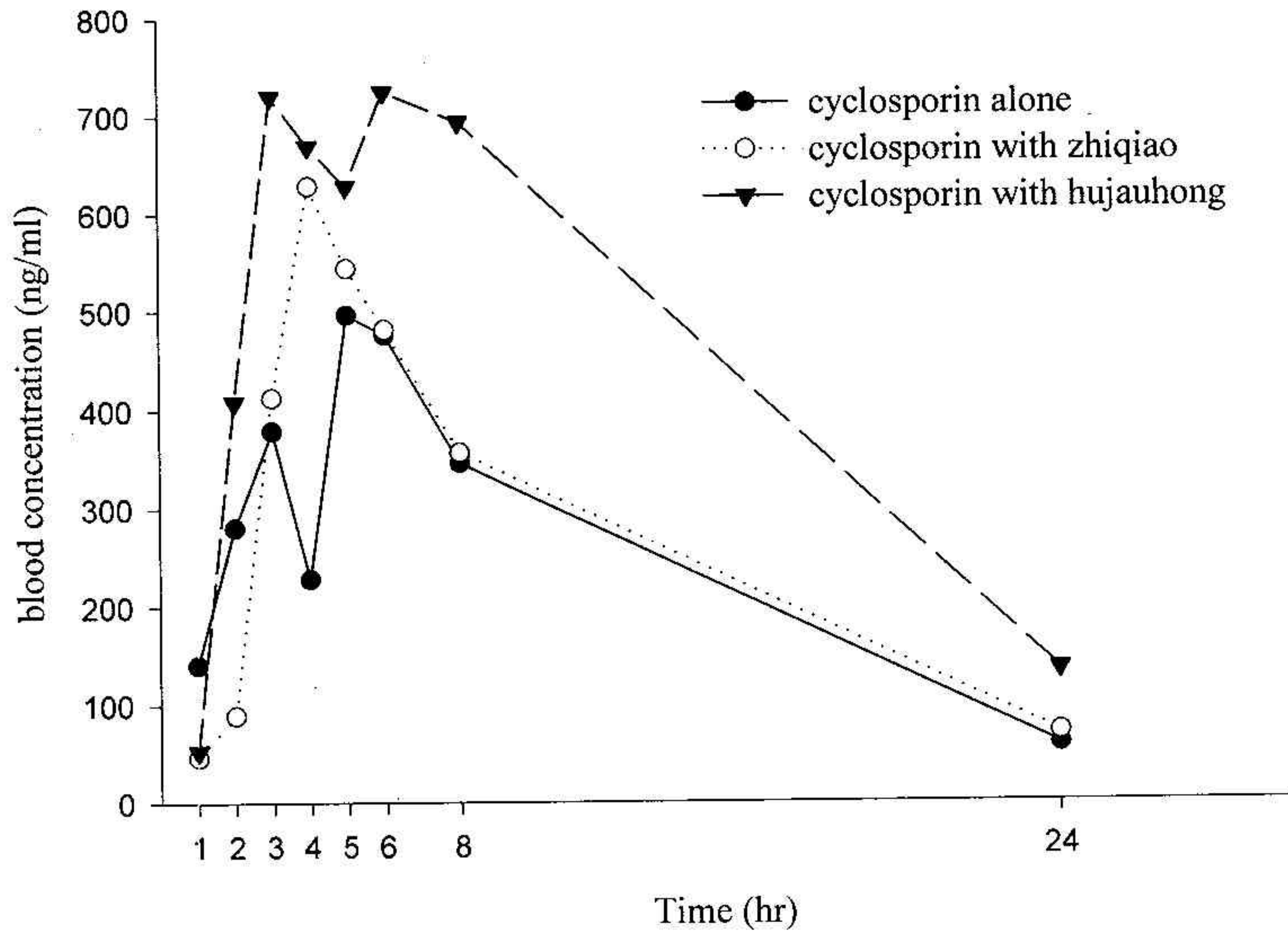


圖 4. 第 2 號豬單服 cyclosporin 與併服枳殼(20.0 g)或化州橘紅(20.0 g)水煎劑後，cyclosporin 之血中濃度經時變化圖

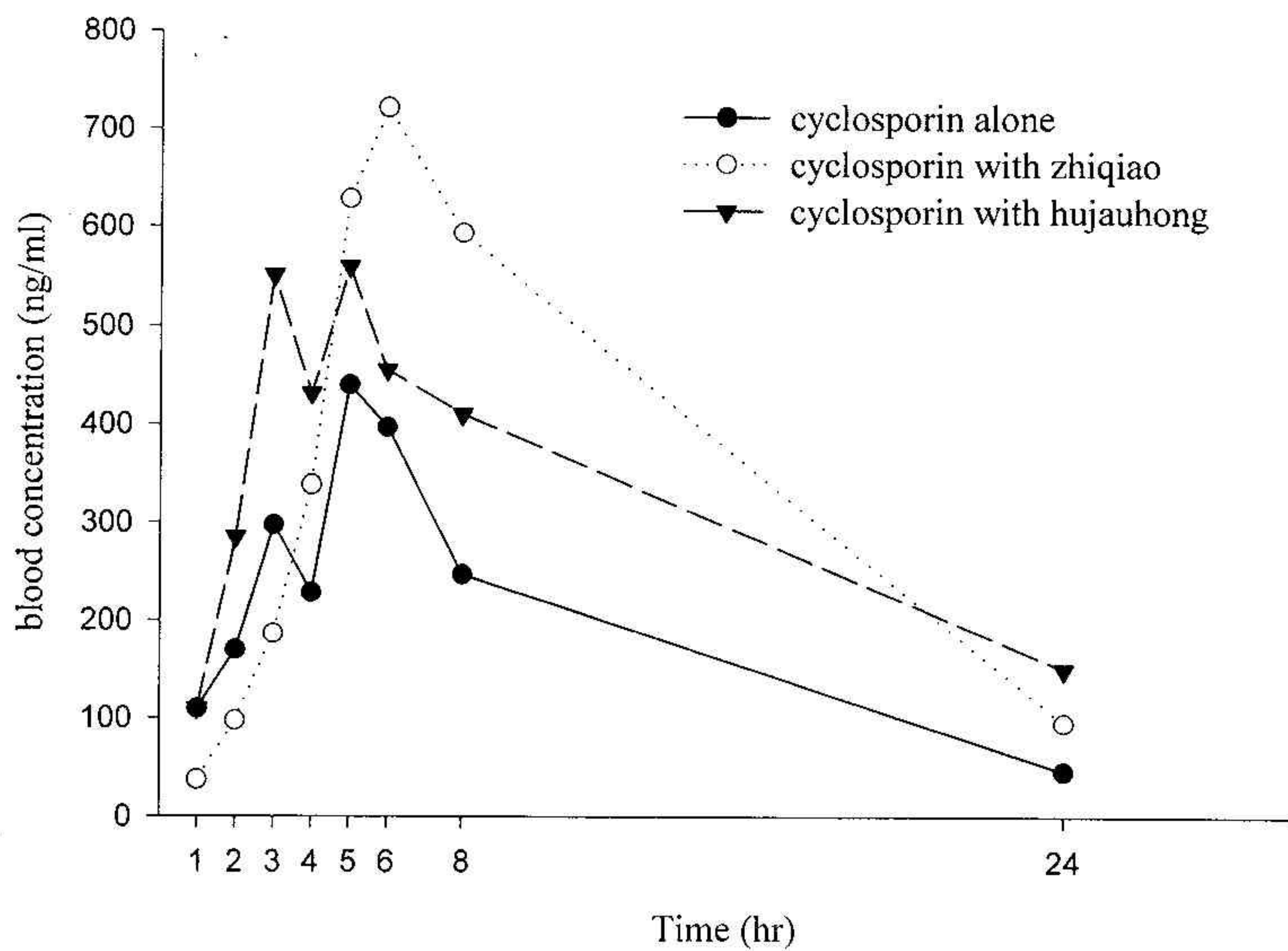


圖 5. 第 3 號豬單服 cyclosporin 與併服枳殼(20.0 g)或化州橘紅(20.0 g)水煎劑後，cyclosporin 之血中濃度經時變化圖

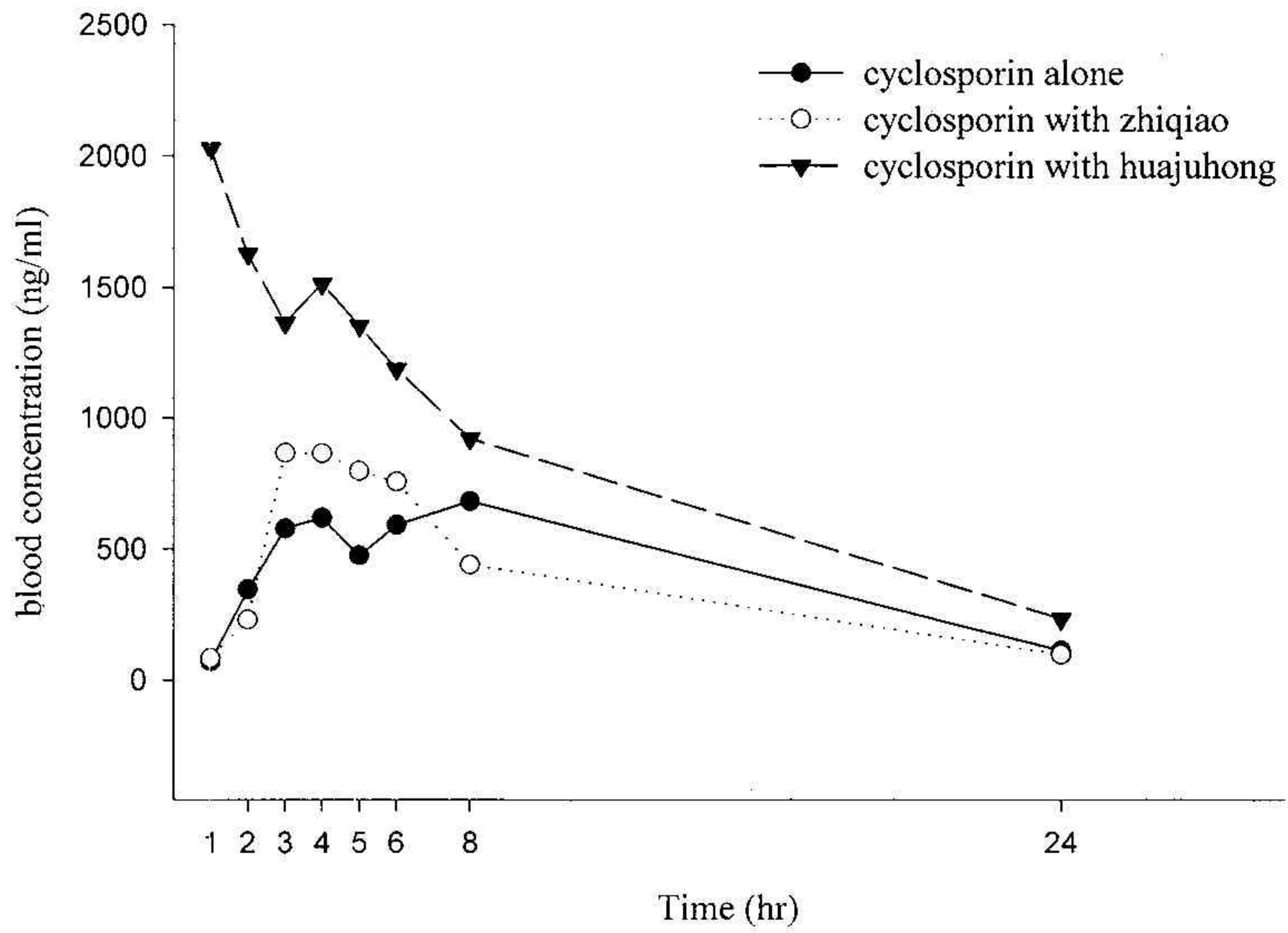


圖 6. 第 4 號豬單服 cyclosporin 與併服枳殼(20.0 g)或化州橘紅(20.0 g)水煎劑後，cyclosporin 之血中濃度經時變化圖

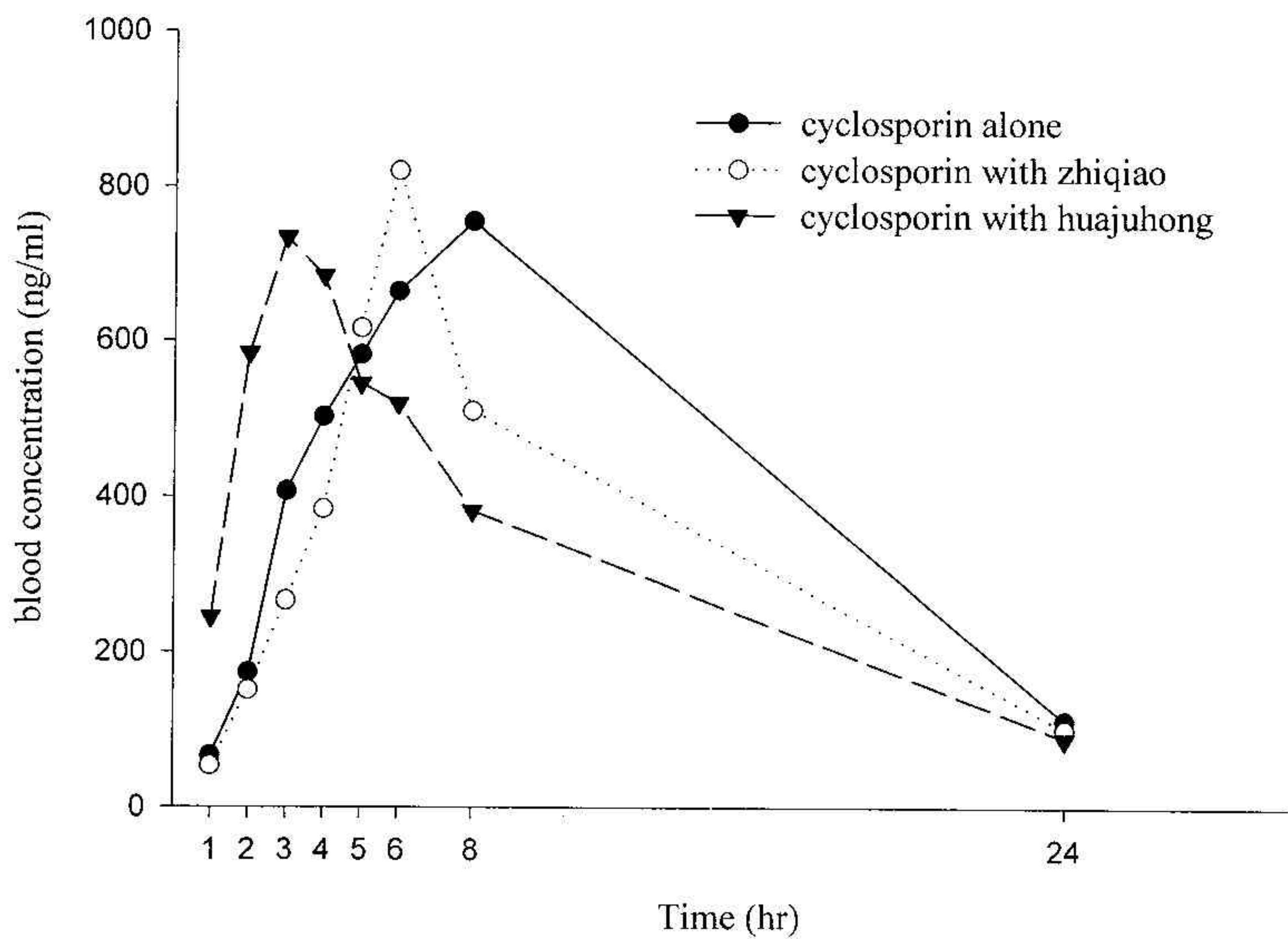


圖 7. 第 5 號豬單服 cyclosporin 與併服枳殼(20.0 g)或化州橘紅(20.0 g)水煎劑後，cyclosporin 之血中濃度經時變化圖

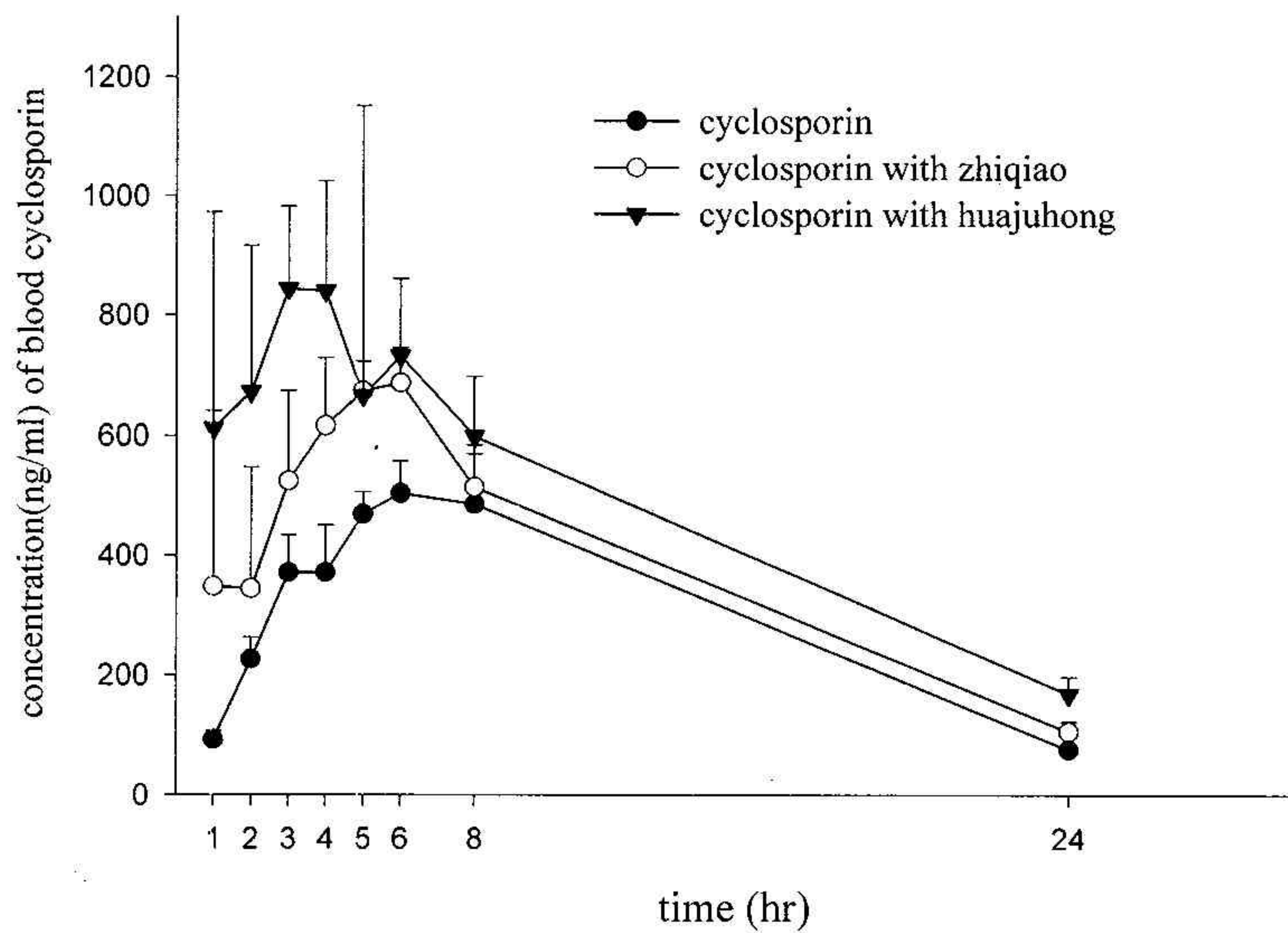


圖 8. 單服 cyclosporin 與併服枳殼(20.0 g)或化州橘紅(20.0 g)水煎劑後，cyclosporin 之平均血中濃度 (± S.E.) 經時變化圖 (n=5)