百合知母汤及其单味药的药动学研究Δ

秦士玮*，杨　波，戴　青，程　林，刘职瑞#（陆军军医大学第一附属医院药剂科，重庆　400038）

中图分类号　R969.1；R283　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2204-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.06

摘　要　目的　研究百合知母汤及其单味药的药动学特征。**方法**　采用液相色谱-串联质谱法检测大鼠灌胃百合知母汤提取液和百合、知母单味药材提取液后7种有效成分（新芒果苷、芒果苷、王百合苷A、王百合苷Ⅰ、知母皂苷BⅡ、知母皂苷E和知母皂苷AⅢ）的血药浓度，并计算药动学参数。**结果**　新芒果苷等7种有效成分检测质量浓度的线性范围分别为1～1 000、1～1 000、0.1～100、0.4～400、1～1 000、0.1～100、0.5～500 ng/mL（r均大于0.998），准确度为87.50%～115.00%，日内、日间精密度的RSD为0.62%～14.35%，基质因子的RSD为2.68%～14.03%，稳定性的偏差均在±15%范围内。与百合、知母单味药材比较，百合知母汤中7种有效成分的血药浓度-时间曲线下面积（$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$）和峰浓度（c_{max}）均显著增加（$P<0.05$），除知母皂苷BⅡ外的6种有效成分的清除率（CL_z/F）均显著降低（$P<0.05$）。**结论**　百合知母汤组方后可增加有效成分在大鼠体内的吸收，减缓其消除，延长其滞留时间，提示百合知母汤有效成分的体内药动学行为较单味药材更具优势。

关键词　液相色谱-串联质谱法；百合知母汤；药动学

Study on pharmacokinetics of Baihe-zhimu decoction and its single herbs

QIN Shiwei, YANG Bo, DAI Qing, CHENG Lin, LIU Zhirui (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the pharmacokinetic characters of Baihe-zhimu decoction (BZD) and its single herbs. **METHODS** A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method was developed to simultaneously determine the blood concentrations of 7 effective components (neomangiferin, mangiferin, regaloside A, regaloside Ⅰ, timosaponin BⅡ, timosaponin E and timosaponin AⅢ) in rats after oral administration of BZD extract, single herb extract of *Lilium brownii* and *Anemarrhena asphodeloides*. The pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** The linear range of 7 effective components as neomangiferin were 1-1 000, 1-1 000, 0.1-100, 0.4-400, 1-1 000, 0.1-100 and 0.5-500 ng/mL (all $r>0.998$), respectively. The accuracy of the method ranged from 87.50% to 115.00%, and the RSDs of intra-day and inter-day precision were 0.62%-14.35%. RSDs of matrix factor were 2.68%-14.03%, and deviation of stability were within ±15%. Compared with *L. brownii* and *A. asphodeloides*, $AUC_{0-24\,h}$, $AUC_{0-\infty}$ and c_{max} of 7 effective components in BZD were increased significantly ($P<0.05$), while CL_z/F of 6 effective components (except timosaponin BⅡ) decreased significantly ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** BZD can increase the absorption of effective ingredients in rats, slow down their elimination and prolong their retention time, indicating pharmacokinetic behaviors of effective components in BZD possess more advantages over those of single herbs.

KEYWORDS　liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Baihe-zhimu decoction; pharmacokinetics

百合知母汤（Baihe-zhimu decoction，BZD）首载于张仲景《金匮要略》，由百合-知母药对组成，其药简力宏、疗效确切，是至今临床仍在沿用的抗抑郁方剂[1-2]。BZD的化学成分复杂，已有学者对知母中的甾体皂苷、黄酮苷类等成分及百合中的酚酸苷类等成分进行了研究，结果显示，知母皂苷BⅡ、知母皂苷E、知母皂苷AⅢ可显著缩短强迫游泳实验和悬尾实验中小鼠的不动时间[3]；芒果苷和新芒果苷能够改善脂多糖引起的动物抑郁样行为[4]；王百合苷A和王百合苷Ⅰ可通过升高脑源性神经营养因子水平而发挥抗抑郁活性[5]。既往研究已证实，BZD作为整方在治疗抑郁症时效果较单味药更优[6]，然而，已有的研究大多针对百合或知母药材中单种或某几种成分进行考察，其结果难以有效解释BZD配伍的科学性。

中药方剂经口服进入体内后，各种成分之间容易发生复杂的相互作用，比如非直接药效成分可能对药物转运体、代谢酶有抑制或诱导作用，从而改变主要药效成分的体内药动学过程，进而影响中药方剂的整体疗效。因此，从药动学角度探讨中药方剂复杂体系对活性成分体内过程的影响已成为揭示方剂配伍机制的有力手段之一[7]。鉴于此，本研究以BZD中已报道的7种抗抑郁有效成分（新芒果苷、芒果苷、王百合苷A、王百合苷Ⅰ、

Δ**基金项目**　重庆市科卫联合中医药科研项目（No.ZY201802128，No.2019ZY3483）

*　**第一作者**　药师。研究方向：药动学。E-mail：qswfzh@126.com
#　**通信作者**　主管药师。研究方向：药动学。E-mail：zhirui_liu2013@163.com

知母皂苷BⅡ、知母皂苷E和知母皂苷AⅢ）为研究对象，采用液相色谱-串联质谱法检测BZD及其单味药在大鼠体内的药动学特征，以期为该经典方剂的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括LC-30AD型超高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）、AB QTRAP 5500型质谱仪（美国AB Sciex公司）等。

1.2 主要药品与试剂

百合药材（产地湖南）、知母药材（产地内蒙古）均购自重庆慧远药业有限公司，经陆军军医大学生药学与中药学教研室高宁教授鉴定均为真品。新芒果苷对照品、芒果苷对照品、王百合苷A对照品、王百合苷Ⅰ对照品、野黄芩苷对照品（内标）均购自上海历鼎生物技术有限公司，知母皂苷BⅡ对照品、知母皂苷E对照品、知母皂苷AⅢ对照品均购自重庆威斯腾生物医药科技有限责任公司，纯度均大于98%；乙腈和甲酸为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠，共18只，体质量为200～220 g，由陆军军医大学实验动物中心提供，实验动物生产许可证号：SCXK（渝）2017-0002。

2 方法与结果

2.1 储备液和工作液的配制

分别精密称取新芒果苷、芒果苷、王百合苷A、王百合苷Ⅰ、知母皂苷BⅡ、知母皂苷E、知母皂苷AⅢ、野黄芩苷（内标）对照品各适量，用甲醇溶解并稀释成1 mg/mL的单一储备液。临用时，用甲醇将各储备液稀释成所需工作液。所有储备液和工作液均于4 ℃下保存。

2.2 校正标样和质控样品的配制

取“2.1”项下7种待测成分的工作液各10 μL，加至含930 μL空白血浆的1.5 mL EP管中，涡旋混匀2 min，再逐级稀释成7个系列质量浓度的校正标样，其中新芒果苷、芒果苷和知母皂苷BⅡ的系列质量浓度均分别为1、4、10、40、100、400、1 000 ng/mL，王百合苷A和知母皂苷E的系列质量浓度均分别为0.1、0.4、1、4、10、40、100 ng/mL，王百合苷Ⅰ的系列质量浓度分别为0.4、1.6、4、16、40、160、400 ng/mL，知母皂苷AⅢ的系列质量浓度分别为0.5、2、5、20、50、200、500 ng/mL。同法制备定量下限和低、中、高质量浓度的质控样品，其中新芒果苷、芒果苷和知母皂苷BⅡ的质量浓度均分别为1、2、50、800 ng/mL，王百合苷A和知母皂苷E的质量浓度均分别为0.1、0.2、5、80 ng/mL，王百合苷Ⅰ的质量浓度分别为0.4、0.8、20、320 ng/mL，知母皂苷AⅢ的质量浓度分别为0.5、1、25、400 ng/mL。

2.3 血浆样品前处理

采用蛋白沉淀法对血浆样品进行前处理。将冻存于－80 ℃下的血浆解冻，取50 μL置于1.5 mL离心管内，加入200 ng/mL野黄芩苷（内标）甲醇溶液，再加入450 μL甲醇，涡旋混匀2 min，在4 ℃下以13 500 r/min离心5 min，取上清液，过0.22 μm微孔滤膜后，取2 μL进样分析。

2.4 色谱条件与质谱条件

2.4.1 色谱条件 以Agilent Poroshell 120 EC-C_{18}（150 mm×3.0 mm，2.7 μm）为色谱柱，以5 mmol/L乙酸铵溶液（A）-甲醇（B）为流动相进行梯度洗脱（0～2 min，10%B→95%B；2～9 min，95%B；9～9.1 min，95%B→10%B；9.1～10 min，10%B）；柱温为25 ℃；流速为0.4 mL/min；进样量为2 μL。

2.4.2 质谱条件 采用电喷雾离子源，以多反应监测模式进行负离子扫描；气帘气压力为25 psi；雾化气压力为40 psi，辅助加热气压力为60 psi；离子源温度为550 ℃；离子源电压为－4 000 V。优化后的监测参数见表1。

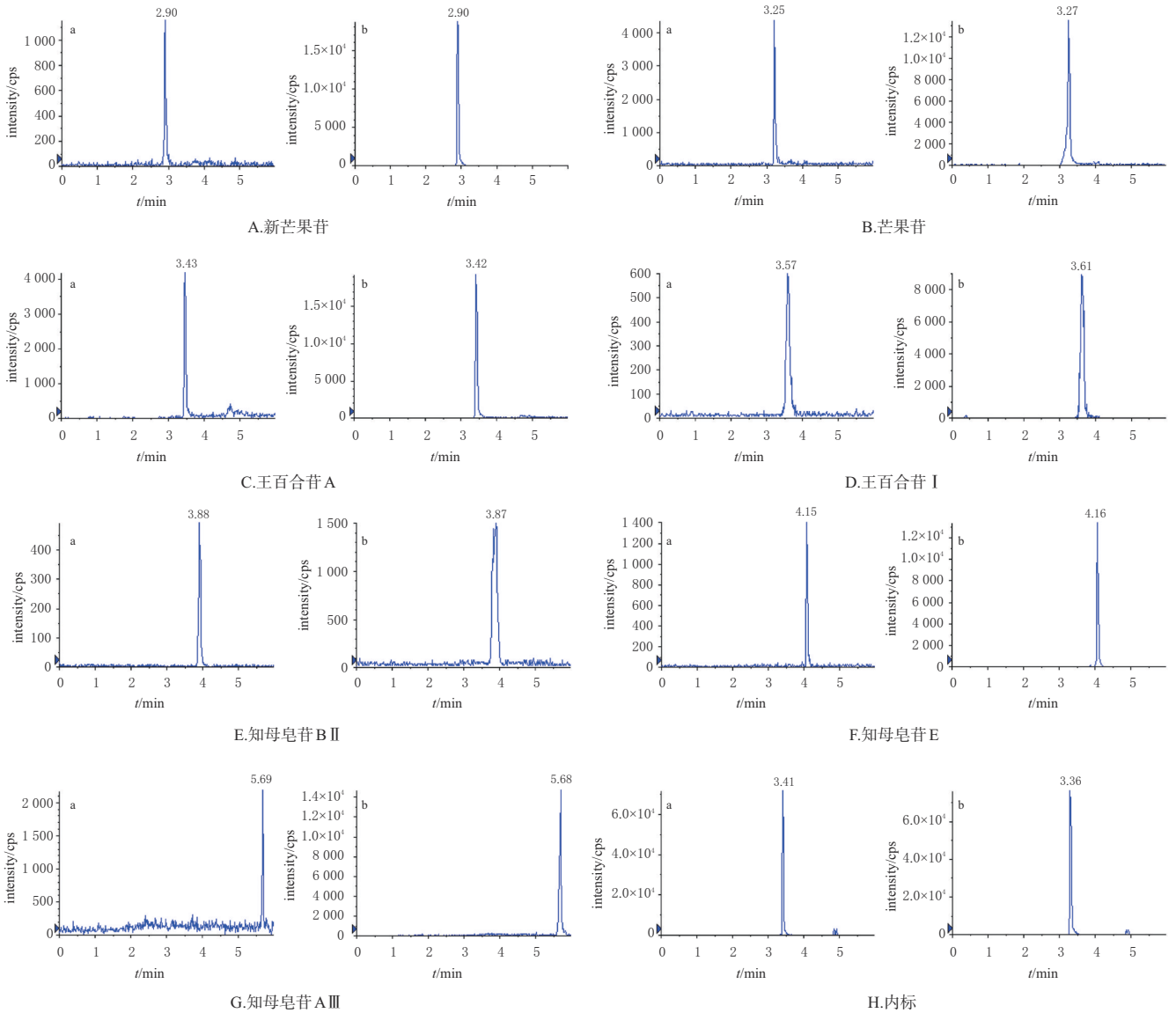
表1 新芒果苷等待测成分的监测参数

待测成分	母离子*m/z*	子离子*m/z*	去簇电压/eV	碎片碰撞电压/eV
新芒果苷	583.4	331.0	－262.0	－51.8
芒果苷	421.2	300.9	－227.4	－26.6
王百合苷A	399.3	163.1	－156.1	－28.0
王百合苷Ⅰ	441.1	381.2	－174.1	－25.9
知母皂苷BⅡ	919.5	757.4	－256.7	－61.7
知母皂苷E	933.6	771.2	－271.7	－54.6
知母皂苷AⅢ	739.7	577.7	－68.8	－43.2
野黄芩苷（内标）	461.2	285.1	－76.2	－30.0

2.5 方法学验证

2.5.1 专属性 取6只大鼠的空白血浆、空白血浆+7种待测成分（定量下限质量浓度）、给药8 h后的血浆样品，按“2.3”项下方法处理后，再按“2.4”项下条件进样分析，记录色谱图（图1，空白血浆色谱图略）。结果显示，新芒果苷、芒果苷、王百合苷A、王百合苷Ⅰ、知母皂苷BⅡ、知母皂苷E、知母皂苷AⅢ和野黄芩苷（内标）的保留时间分别约为2.9、3.3、3.4、3.6、3.9、4.1、5.7、3.4 min，且峰形对称，无内源性杂质干扰，表明该方法专属性良好。

2.5.2 线性关系与定量下限 按“2.2”项下方法制备含7种待测成分的7个系列质量浓度的校正标样，按“2.3”项下方法处理后，再按“2.4”项下条件进样分析，记录峰面积。以待测成分质量浓度为横坐标（*x*）、待测成分与内标的峰面积比值为纵坐标（*y*）进行线性回归。线性关系与定量下限考察结果见表2。



a:空白血浆+7种待测成分(定量下限)+内标;b:给药8 h后的血浆样品+内标

图1　大鼠血浆中新芒果苷等7种待测成分和内标的多反应监测色谱图

表2　新芒果苷等7种待测成分的线性关系与定量下限考察结果

待测成分	回归方程	r	线性范围/(ng/mL)	定量下限/(ng/mL)
新芒果苷	y=573x+13.7	0.999 5	1~1 000	1
芒果苷	y=122x+814	0.998 2	1~1 000	1
王百合苷A	y=3 760x+1 390	0.999 7	0.1~100	0.1
王百合苷Ⅰ	y=1 000x+3 070	0.999 5	0.4~400	0.4
知母皂苷BⅡ	y=15.3x+43.2	0.999 7	1~1 000	1
知母皂苷E	y=26.4x+177	0.998 5	0.1~100	0.1
知母皂苷AⅢ	y=208x+2 793	0.999 7	0.5~500	0.5

2.5.3　精密度和准确度　按“2.2”项下方法制备含定量下限和低、中、高质量浓度的7种待测成分的质控样品，各平行5份，按“2.3”项下方法处理后，再按“2.4”项下条件进样分析，记录峰面积，考察日内精密度；连续检测3 d，考察日间精密度；以实测质量浓度与理论质量浓度相比考察准确度。结果显示，新芒果苷等7种待测成分的日内RSD为0.62%～14.35%(n=5)，日间RSD为1.32%～12.44%(n=3)，准确度为87.50%～115.00%(n=5)。

2.5.4　提取回收率和基质效应　按“2.2”项下方法制备含低、中、高质量浓度的7种待测成分的质控样品，各平行5份，按“2.3”项下方法处理后，再按“2.4”项下条件进样分析，记录峰面积(A_1)。取不同大鼠的空白血浆，按“2.3”项下方法处理后再加入对照品工作液，使7种待测成分的质量浓度与上述质控样品一致，同法测得峰面积(A_2)。用水制备与上述7种待测成分质控样品质量浓度一致的对照品溶液，同法测得峰面积(A_3)。以$A_1/A_2\times100\%$计算提取回收率，以$A_2/A_3\times100\%$计算基质因子。结果显示，新芒果苷等7种待测成分的提取回收率为91.20%～115.00%(n=5)；基质因子分别为92.00%～110.63%，RSD为2.68%～14.03%(n=5)。

2.5.5　稳定性　按“2.2”项下方法制备含低、中、高质量

浓度的7种待测成分的质控样品，各平行5份，按“2.3”项下方法处理后，考察其室温（25 ℃）放置4 h、－80 ℃冻存3个月、冻融（－80 ℃～室温）循环3次以及4 ℃放置8 h的稳定性。结果显示，新芒果苷等7种待测成分的实测质量浓度与理论质量浓度的偏差均在±15%范围内，表明在上述条件下各样品均能保持稳定。

2.6 药动学研究

2.6.1 BZD提取液的制备 以质量比3∶1为百合与知母的用量配比[8－9]，称取百合粉末270.0 g、知母粉末90.0 g，加入70%乙醇900 mL，搅拌混匀，静置1 h，80 Hz超声30 min，经脱脂棉花过滤后，向滤液中缓慢加入95%乙醇9 000 mL，期间不断搅拌以沉淀多糖和蛋白，在4 ℃下放置12 h，经脱脂棉花过滤后，在60 ℃、160 MPa下以90 r/min旋转蒸发得提取液浓缩液，用0.5%羧甲基纤维素钠溶解制成混悬液，质量浓度为2.4 g/mL（按生药量计，下同）。

2.6.2 单味药材提取液的制备 分别称取百合粉末270.0 g、知母粉末90.0 g，按“2.6.1”项下方法提取，制成知母提取液（0.6 g/mL）和百合提取液（1.8 g/mL）。

2.6.3 给药与取样 将大鼠随机分为知母组（3 g/kg）、百合组（9 g/kg）和BZD组（12 g/kg），每组6只，分别灌胃相应提取液1 mL（参考文献[3]和2020年版《中国药典》，按物种等效剂量换算给药量[10]）。各组大鼠给药前禁食不禁水12 h，于给药后0.083、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h眼眶取血0.2 mL，置于抗凝管中，以2 500 r/min离心5 min，取血浆于－80 ℃保存。

2.6.4 药动学参数计算与统计学分析 采用DAS 3.0软件计算药动学参数，SPSS 13.0软件进行统计分析。血药浓度-时间曲线下面积（AUC）、平均滞留时间（MRT）、清除率（CL_z/F）和峰浓度（c_{max}）先进行自然对数转换后再进行独立样本t检验，消除半衰期（$t_{1/2z}$）、血药浓度达峰时间（t_{max}）进行非参数K-S检验。检验水准$\alpha=0.05$。结果显示，与知母组或百合组比较，BZD组中大部分有效成分的$MRT_{0-24\,h}$、$t_{1/2z}$和t_{max}均无显著变化；7种有效成分的$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$和c_{max}均显著增加（$P<0.05$）；除知母皂苷BⅡ的CL_z/F显著增加外（$P<0.05$），其余6种有效成分的CL_z/F均显著降低（$P<0.05$）。血药浓度-时间曲线见图2，药动学参数结果见表3。

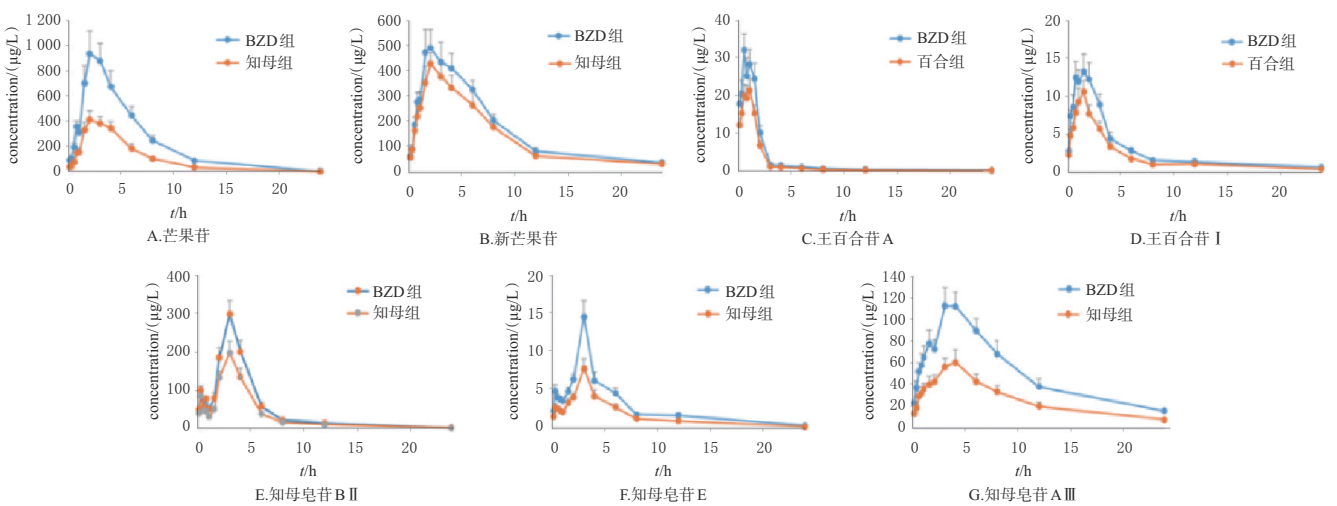


图2 大鼠体内新芒果苷等7种有效成分的血药浓度-时间曲线

表3 新芒果苷等7种有效成分在大鼠体内的药动学参数

有效成分	组别	$AUC_{0-24\,h}$/(ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$/(ng·h/mL)	$MRT_{0-24\,h}$/h	$t_{1/2z}$/h	t_{max}/h	CL_z/F/[L/(h·kg)]	c_{max}/(ng/mL)
新芒果苷	知母组	3 347.74±313.15	3 362.30±286.92	6.64±0.54	2.87±0.18	2.03±0.11	6.57±0.35	428.88±26.98
	BZD组	4 041.76±302.53[a]	4 064.02±383.78[a]	6.65±0.62	3.01±0.16	2.10±0.13	5.52±0.37[a]	490.73±48.71[a]
芒果苷	知母组	2 444.65±148.23	2 448.47±126.84	5.01±0.36	2.44±0.16	2.03±0.15	8.43±0.58	411.36±28.19
	BZD组	5 562.77±345.68[a]	5 576.79±323.73[a]	5.17±0.40	2.64±0.23	2.06±0.17	7.23±0.61[a]	936.15±73.75[a]
王百合苷A	百合组	43.31±3.17	44.96±3.31	2.47±0.24	9.60±0.58	1.01±0.06	847.50±45.83	21.34±1.57
	BZD组	63.05±5.73[a]	65.06±6.39[a]	2.48±0.13	8.60±0.65[a]	0.52±0.05[a]	711.61±40.83[a]	32.14±1.92[a]
王百合苷Ⅰ	百合组	48.57±4.37	54.09±4.75	5.77±0.46	8.77±0.72	1.63±0.14	742.32±45.26	10.65±1.05
	BZD组	68.95±6.39[a]	81.31±6.13[a]	5.73±0.30	12.54±0.96[a]	1.51±0.12	592.83±33.96[a]	13.22±1.03[a]
知母皂苷BⅡ	知母组	788.19±65.77	794.40±60.77	4.61±0.36	3.67±0.27	3.12±0.21	97.75±8.78	196.93±15.82
	BZD组	1 150.66±102.6[a]	1 160.02±115.01[a]	4.49±0.25	4.13±0.33	3.11±0.16	111.33±6.28[a]	298.69±26.55[a]
知母皂苷E	知母组	38.50±3.07	39.42±3.42	5.91±0.30	4.36±0.39	3.16±0.29	107.83±7.11	7.78±0.52
	BZD组	64.35±4.82[a]	66.14±4.74[a]	6.02±0.55	4.53±0.31	3.06±0.35	92.22±8.97[a]	14.58±1.35[a]
知母皂苷AⅢ	知母组	632.44±60.93	667.52±59.58	8.04±0.52	5.48±0.36	4.13±0.24	25.84±2.38	60.65±3.32
	BZD组	1 225.17±67.11[a]	1 273.55±114.80[a]	8.10±0.78	4.85±0.25[a]	3.16±0.20[a]	22.54±1.61[a]	112.73±8.88[a]

a：与百合组或知母组比较，$P<0.05$

3 讨论

3.1 前处理方法和色谱条件的优化

笔者预实验比较了液液萃取、固相萃取和蛋白沉淀（以甲醇、乙腈、含0.1%甲酸的甲醇和含0.1%甲酸的乙腈为沉淀剂）3种前处理方法的提取效率，发现以甲醇为沉淀剂的蛋白沉淀法简便、快捷，获得的色谱峰峰形更好，灵敏度更高；比较了Zorbax SB C_{18}、Acquity BEH C_{18}、Agilent Poroshell EC-C_{18}等色谱柱对待测成分出峰的影响，发现以Agilent Poroshell EC-C_{18}（150 mm×3.0 mm，2.7 μm）为色谱柱时，待测成分可获得更好的分离度和信噪比；比较了甲醇-水和乙腈-水的洗脱效果，发现甲醇-水的洗脱效果更好，但仅以纯水作为水相时色谱峰有拖尾现象，可通过添加5 mmol/L乙酸铵加以消除，故最终确定5 mmol/L乙酸铵溶液-甲醇为流动相。

3.2 血药浓度-时间曲线中双峰现象的分析

知母皂苷BⅡ和知母皂苷E的化学结构非常相似，大鼠灌胃知母药材提取液和BZD提取液后，二者的血药浓度-时间曲线均呈现明显的双峰，这种现象与之前的报道相符[11]；而同属于甾体皂苷的知母皂苷AⅢ的血药浓度-时间曲线呈现单峰，表现出与知母皂苷BⅡ、知母皂苷E不同的药动学行为，这可能与呋甾皂苷（知母皂苷BⅡ、知母皂苷E）和螺甾皂苷（知母皂苷AⅢ）的结构差异有关[12]。此外，药物的吸收过程受胃排空、循环前代谢/排出、肝肠循环、药物与药物的相互作用等影响，任一因素的改变都会导致不规则的吸收现象。知母皂苷BⅡ的胆汁排泄指数较高（43.1%～44.9%）[13]，由此推测，肝肠循环也可能是引起呋甾皂苷类成分出现双峰的原因。本实验还发现，大鼠灌胃BZD提取液后，王百合苷A和王百合苷Ⅰ的血药浓度-时间曲线也出现了明显的双峰，而灌胃百合药材提取液时无此现象，这可能是组方后相关成分的吸收发生改变所致[11]。

3.3 主要药动学参数比较

比较BZD组方前后的药动学参数发现，7种有效成分中大部分的$MRT_{0-24\,h}$、$t_{1/2z}$和t_{max}几乎不受配伍影响；而在BZD组方后，7种有效成分的$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$和c_{max}均显著增加，除知母皂苷BⅡ外的6种有效成分的CL_z/F均显著降低。上述结果表明，BZD组方可增加有效成分在体内的吸收，减缓其消除，延长其滞留时间，印证了百合-知母药对相须为用、相辅相成的功效。

综上所述，与百合或知母单味药材相比，BZD的有效成分在大鼠体内的药动学行为更具优势，这为该方的组方提供了实验依据；但7种有效成分体内吸收增加且消除减缓是否可带来BZD药理效应的增强，仍需进一步研究。

参考文献

[1] 冯璐，齐子欣，姚卓，等. 甘麦大枣汤合百合知母汤加减联合心理疗法治疗抑郁症的临床效果观察[J]. 中华中医药学刊，2021，39（10）：169-172.

[2] 张超峰，程德君，冯砚国，等. 森田疗法联合百合知母汤对首发抑郁症血清BDNF、DOPAC水平、生活质量、日常生活能力及疗效的影响[J]. 中华中医药学刊，2021，39（11）：73-76.

[3] WANG H Q，LIU H T，WANG L，et al. Uncovering the active components，prospective targets，and molecular mechanism of Baihe Zhimu Decoction for treating depression using network pharmacology-based analysis[J]. J Ethnopharmacol，2021，281：114586.

[4] JANGRA A，LUKHI M M，SULAKHIYA K，et al. Protective effect of mangiferin against lipopolysaccharide-induced depressive and anxiety-like behaviour in mice[J]. Eur J Pharmacol，2014，740：337-345.

[5] YUAN Z Y，LI Z Y，ZHAO H Q，et al. Effects of different drying methods on the chemical constituents of *Lilium lancifolium* Thunb. based on UHPLC-MS analysis and antidepressant activity of the main chemical component regaloside A[J]. J Sep Sci，2021，44（5）：992-1004.

[6] ZHONG M，TIAN X T，CHEN S J，et al. Correction to：identifying the active components of Baihe-Zhimu Decoction that ameliorate depressive disease by an effective integrated strategy：a systemic pharmacokinetics study combined with classical depression model tests[J]. Chin Med，2020，15：32.

[7] 曹璐靖，詹淑玉，姬翔宇，等. 近五年中药提取物多成分药代动力学研究进展[J]. 中国中药杂志，2021，46（13）：3270-3287.

[8] 秦昆明，方前波，蔡皓，等. 百合知母汤及其组方药味的高效液相色谱-电喷雾质谱研究[J]. 分析化学，2009，37（12）：1759-1764.

[9] 刘职瑞，杨波，刘芳，等. 基于代谢组学的百合知母汤治疗抑郁症的作用研究[J]. 第三军医大学学报，2019，41（20）：1917-1925.

[10] BLANCHARD O L，SMOLIGA J M. Translating dosages from animal models to human clinical trials：revisiting body surface area scaling[J]. FASEB J，2015，29（5）：1629-1634.

[11] YANG B，LIU Z R，WANG Q，et al. Pharmacokinetic comparison of seven major bioactive components in normal and depression model rats after oral administration of Baihe Zhimu Decoction by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal，2018，148：119-127.

[12] XIE Y，ZHOU X，PEI H，et al. Metabolism，pharmacokinetics，and hepatic disposition of xanthones and saponins on Zhimu treatments for exploratively interpreting the discrepancy between the herbal safety and timosaponin A_3-induced hepatotoxicity[J]. Acta Pharmacol Sin，2018，39（12）：1923-1934.

[13] SHENG J J，TIAN X T，XU G L，et al. The hepatobiliary disposition of timosaponin b_2 is highly dependent on influx/efflux transporters but not metabolism[J]. Drug Metab Dispos，2015，43（1）：63-72.

（收稿日期：2022-03-25　修回日期：2022-07-18）

（编辑：邹丽娟）