

## 质量分析

特征图谱、一测多评与模式识别相结合的茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】  
配方颗粒质量评价分析\*曹桂云<sup>1</sup>, 庄雪松<sup>1</sup>, 宁波<sup>1</sup>, 刘羽康<sup>1</sup>, 王全军<sup>1</sup>, 刘兴村<sup>1</sup>,  
林永强<sup>2</sup>, 崔伟亮<sup>2</sup>, 张凤超<sup>1</sup>, 刘子夜<sup>1</sup>, 孟兆青<sup>1\*\*</sup>(1. 山东宏济堂制药集团股份有限公司 山东省中医药治疗呼吸系统疾病技术创新中心, 济南 250103;  
2. 山东省食品药品检验研究院, 济南 250101)

**摘要** 目的: 建立特征图谱、一测多评和化学模式识别分析相结合的茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒质量评价方法。方法: 利用制备的 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂和 3 批配方颗粒建立了 HPLC 特征图谱, 并对其中 6 个主要成分建立一测多评法进行含量测定。采用 Acclaim<sup>TM</sup> RSLC 120 C<sub>18</sub> (100 mm × 2.1 mm, 2.2 μm) 色谱柱, 以乙腈-0.05% 磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱, 流速 0.4 mL · min<sup>-1</sup>, 检测波长 327 nm。进行相似度评价、聚类分析(HCA)及主成分分析(PCA)。计算指标成分从饮片到标准汤剂及配方颗粒的转移率。结果: 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂和 3 批配方颗粒特征图谱相似度 > 0.85, 共确定了 8 个共有峰。HCA、PCA 的分析结果显示茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒与标准汤剂成分一致性较好。15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量分别为 1.87 ~ 5.23、7.44 ~ 15.26、2.85 ~ 8.18、3.05 ~ 6.14、0.99 ~ 3.93、3.23 ~ 10.38 mg · g<sup>-1</sup>, 饮片到标准汤剂的转移率分别为 23.85% ~ 37.28%、19.57% ~ 31.93%、28.15% ~ 45.88%、22.34% ~ 36.59%、16.64% ~ 28.36%、21.81% ~ 39.19%。茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒指标成分含量、转移率与标准汤剂接近。结论: 所建立所建指纹图谱及一测多评分析方法可用于茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒的质量评价及工艺研究。

**关键词:** 茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】; 标准汤剂; 配方颗粒; 特征图谱; 一测多评(QAMS); 聚类分析(HCA); 主成分分析(PCA)

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)04-0689-16  
doi: 10.16155/j.0254-1793.2024.04.16Quality evaluation of Artemisiae Scopariae Herba [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] dispensing granules by combination of characteristic chromatogram, quantitative analysis of multi-components by single marker and chemical pattern recognition analysis\*CAO Gui-yun<sup>1</sup>, ZHUANG Xue-song<sup>1</sup>, NING Bo<sup>1</sup>, LIU Yu-kang<sup>1</sup>,  
WANG Quan-jun<sup>1</sup>, LIU Xing-cun<sup>1</sup>, LIN Yong-qiang<sup>2</sup>, CUI Wei-liang<sup>2</sup>,  
ZHANG Feng-chao<sup>1</sup>, LIU Zi-ye<sup>1</sup>, MENG Zhao-qing<sup>1\*\*</sup>

(1. Shandong Hongjitang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shandong Province Technical Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Treatment of Respiratory Diseases, Jinan 250103, China; 2. Shandong Provincial Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China)

**Abstract Objective:** To establish a method for quality evaluation of Artemisiae Scopariae Herba [*Artemisia*

\* 山东省重点研发计划重大科技创新工程项目(2021CXGC010511); 泉城“5150”引才倍增计划项目(2021年)

\*\* 通信作者 Tel: 15951768938; E-mail: cpummm@163.com

第一作者 Tel: 18851447267; E-mail: cgyxfys@163.com

*capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] dispensing granules by combining characteristic chromatogram, quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS) and chemical pattern recognition analysis. **Methods:** The high performance liquid chromatography (HPLC) characteristic chromatogram was established by 15 batches of *Artemisia Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoctions and 3 batches of dispensing granules. The contents of 6 components were determined by QAMS. The chromatographic separation was achieved on a Acclaim™ RSLC 120 C<sub>18</sub> column (100 mm × 2.1 mm, 2.2 μm), with the mobile phase comprising of acetonitrile - 0.05% phosphoric acid flowing at 0.4 mL · min<sup>-1</sup> in a gradient elution manner. And the detection wavelength was set at 327 nm. The similarity evaluation system of fingerprint of traditional Chinese medicine was used to determine the common peak for similarity evaluation. Hierarchical cluster analysis (HCA) and principal component analysis (PCA) were applied for chemical pattern recognition. The transfer rates of the 6 components from decoction pieces to standard decoctions and dispensing granules were calculated. **Results:** The similarities of characteristic chromatograms of 15 batches of *Artemisia Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoctions and 3 batches of dispensing granules were all above 0.85. And 8 common characteristic peaks were identified. The results of HCA and PCA indicated the similarity of ingredients in formula granules to those in standard decoctions. The contents of neochlorogenic acid, chlorogenic acid, cryptochlorogenic, isochlorogenic acid B, isochlorogenic acid A, isochlorogenic acid C in standard decoctions were 1.87 - 5.23, 7.44 - 15.26, 2.85 - 8.18, 3.05 - 6.14, 0.99 - 3.93 and 3.23 - 10.38 mg · g<sup>-1</sup> and the transfer rates of these components from decoction pieces to standard decoction were 23.85% - 37.28%, 19.57% - 31.93%, 28.15% - 45.88%, 22.34% - 36.59%, 16.64% - 28.36% and 21.81% - 39.19%, respectively. The contents and transfer rates of these 6 compounds in dispensing granules were close to that of standard decoctions. **Conclusion:** The characteristic chromatogram and QAMS method established can be used for quality control and process research of *Artemisia Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] dispensing granules.

**Keywords:** *Artemisia Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)]; standard decoction; dispensing granule; quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS); hierarchical cluster analysis (HCA); principal component analysis (PCA)

茵陈为菊科植物滨蒿 *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. 或茵陈蒿 *Artemisia capillaris* Thunb. 的干燥地上部分。春季采收的习称“绵茵陈”，秋季采割的称“花茵陈”。主要功能为清利湿热，利胆退黄。用于黄疸尿少、湿温暑湿、湿疮瘙痒<sup>[1]</sup>。现代研究表明，茵陈主要活性成分为酚酸类成分。现代药理研究表明，其具有抗炎、抗氧化、利胆保肝、抗病毒等多种活性<sup>[2-4]</sup>，茵陈在临床应用非常广泛，常用于肝胆疾病的治疗，如古方茵陈蒿汤、茵陈五苓散、茵陈四逆汤等名方均以茵陈为君药。

茵陈配方颗粒是以茵陈饮片投料，经水提取、浓缩、干燥和制粒而成，具有无须煎煮、储存方便、易于调剂等优点，增加了患者用药的顺应性，已经成为茵陈临床用药的重要形式。因此建立完善的茵陈配方

颗粒质量评价方法，规范茵陈配方颗粒质量并明确茵陈配方颗粒与临床汤剂一致性，对于其临床应用具有十分重要的意义。国家药品监督管理局于2021年发布的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》<sup>[5]</sup>（下称《技术要求》）明确了“标准汤剂”的概念及标准汤剂的制备方法与工艺，并对配方颗粒质量标准评价系统的建立提供了思路与依据。据文献查询，目前已有茵陈配方颗粒及标准汤剂相关报道，但存在未按照《技术要求》进行基原区分，标准汤剂批次过少，标准汤剂制备工艺不符合规定，所研究指标成分单一，未制定配方颗粒指标成分限度等问题。目前茵陈标准汤剂研究有4篇相关报道，但存在标准汤剂不满足“不少于15批”“每煎使用饮片量一般不少于100g”的要求，标准汤剂采用回流法提取及

无法确定研究所采用药材基原为绵茵陈还是花茵陈等问题<sup>[6-9]</sup>,且4篇文献均未根据标准汤剂制定配方颗粒含量限度。目前茵陈配方颗粒有2篇相关报道<sup>[10-11]</sup>,但都未区分基原,未标明当量,未基于标准汤剂进行相关研究。以上问题导致前期的研究难以评价现阶段所使用茵陈配方颗粒的质量。另外,目前尚无茵陈配方颗粒与其饮片临床用药的一致性相关研究,不利于茵陈配方颗粒的临床配伍使用。

本研究根据《技术要求》相关规定,于山东、甘肃等地收集代表性药材,炮制成饮片,制备标准汤剂,并建立茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒质量评价标准,并以标准汤剂出膏率、特征图谱及新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸B、异绿原酸A、异绿原酸C 6个指标成分含量和转移率评价茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒与标准汤剂的一致性,为茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒的质量控制、工艺研究及临床应用提供参考。

## 1 仪器与材料

1290型高效液相色谱仪(安捷伦科技公司),TS8606型冻干机(菲维科公司),BSA224S-CW型1/1万电子天平(赛多利斯科技仪器(北京)有限公司),XS105型1/10万电子天平(梅特勒-托利多公司),PS-60AL超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),KDM型可调控温电热套(山东鄞城华鲁电热仪器有限公司)。

对照品绿原酸(中国食品药品检定研究院,批号110753-202119,纯度96.3%),隐绿原酸、新绿原酸(上海鸿永生物科技有限公司,批号250031-202104、240008-202110,纯度98.0%),异绿原酸B、异绿原酸C(武汉天植生物科技有限公司,批号CFS202103、CFS202102,纯度98.0%),异绿原酸A(上海诗丹德生物科技有限公司,批号10623,纯度98.0%),茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】对照药材(中国食品药品检定研究院,批号121555-201602)。糊精(曲阜圣城医药销售有限公司,批号2008001)。茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒(山东宏济堂制药集团股份有限公司,每克中药配方颗粒相当于饮片4.5g,批号210401、210402、210403,由批号2203002的【茵陈蒿(绵茵陈)】饮片制备,制备方法为取【茵陈蒿(绵茵陈)】饮片4500g,加水煎煮,滤过,滤液浓缩成清膏,干燥,加入辅料(糊精)适量,混匀,制粒,制成1000g,即得)。15批【茵陈蒿(绵茵陈)】药材来源详见表1,采收季节均为春季,经山东省食品药品检验研究院林永强主任药师鉴定为菊科植物茵陈蒿 *Artemisia capillaris* Thunb. 的干燥地上部分。水为屈臣氏水,乙腈、三乙胺为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

表1 15批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】药材信息

Tab. 1 15 batches of *Artemisiae Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] from different habitats

编号 (sample No.)	批号 (batch No.)	产地 (habitat)	编号 (sample No.)	批号 (batch No.)	产地 (habitat)
YC1	2003002	甘肃武威(Wuwei, Gansu)	YC9	20200401	甘肃天水(Tianshui, Gansu)
YC2	20200401	山西太原(Taiyuan, Shanxi)	YC10	20200201	山东潍坊(Weifang, Shandong)
YC3	200601	甘肃武威(Wuwei, Gansu)	YC11	190601	甘肃天水(Tianshui, Gansu)
YC4	20200801	山东临沂(Linyi, Shandong)	YC12	20090201	甘肃武威(Wuwei, Gansu)
YC5	2006001	山东潍坊(Weifang, Shandong)	YC13	2003001	山西太原(Taiyuan, Shanxi)
YC6	200701	甘肃武威(Wuwei, Gansu)	YC14	2009001	山东临沂(Linyi, Shandong)
YC7	201001	山东临沂(Linyi, Shandong)	YC15	2009002	山西太原(Taiyuan, Shanxi)
YC8	20201021	山东临沂(Linyi, Shandong)			

## 2 方法与结果

### 2.1 标准汤剂冻干粉的制备

将15批茵陈药材按照2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)茵陈饮片【炮制】项下的方法炮制,除去残根和杂质,搓碎或切碎。筛去灰屑,得到15批饮片(批号与药材批号相同)。根

据《技术要求》结合试验研究,确定标准汤剂制备工艺:称取茵陈饮片不少于100g,置于砂锅中,加12倍量水浸泡30min,武火煮沸后文火保持微沸30min,趁热用200目筛过滤,第2次加10倍量水煎煮,武火煮沸后文火保持微沸20min,趁热用200目筛过滤,合并滤液,60℃减压浓缩,冷冻干燥,即得15批标准

汤剂冻干粉(编号 S1~S15)。

## 2.2 HPLC 特征图谱研究

### 2.2.1 色谱条件

采用 Acclaim™ RSLC 120 C<sub>18</sub> (100 mm × 2.1 mm, 2.2 μm) 色谱柱, 以乙腈(A) - 0.05% 磷酸水溶液(B) 为流动相, 梯度洗脱(0~1 min, 5% A → 10% A; 1~10 min, 10% A → 15% A; 10~16 min, 15% A → 20% A; 16~21 min, 20% A → 24% A), 流速 0.4 mL · min<sup>-1</sup>, 检测波长 327 nm, 柱温 30 °C, 进样量 1 μL。理论板数按绿原酸峰计算应不低于 8 000。

### 2.2.2 溶液制备

**2.2.2.1 对照药材参照物溶液** 取茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】对照药材 1.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加水 20 mL, 加热回流 20 min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加 50% 甲醇 50 mL 使溶解, 滤过, 取续滤液, 即得。

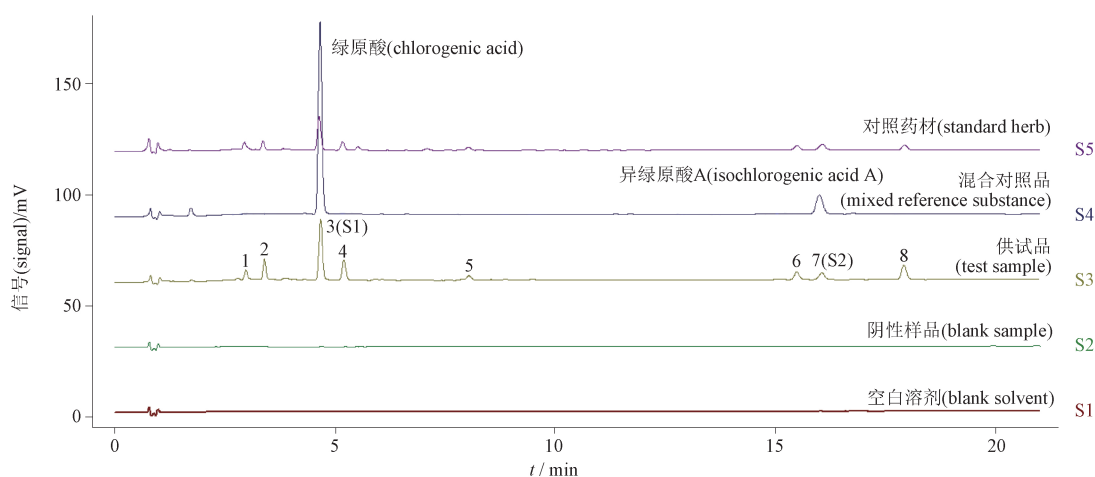
**2.2.2.2 混合对照品溶液** 取绿原酸、异绿原酸 A 的对照品适量, 精密称定, 加 50% 甲醇制成每 1 mL

各含 20 μg 的混合溶液, 即得。

**2.2.2.3 供试品溶液** 采用单因素实验分别对提取方式、提取溶剂、提取时间和取样量等进行考察, 确定供试品溶液制备方法: 取茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒或标准汤剂冻干粉适量, 研细(过 5 号筛), 取粉末约 0.15 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 50% 甲醇 50 mL, 称量, 超声处理(功率 250 W, 频率 40 kHz) 30 min, 放冷, 再称量, 用 50% 甲醇补足减失的量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

### 2.2.3 方法学考察

**2.2.3.1 专属性考察** 取茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒所使用的辅料(糊精) 0.1 g, 按照“2.2.2.3”项下方法制备成阴性对照溶液; 取供试品溶液(批号 210401)、对照药材参照物溶液、混合对照品溶液、阴性对照溶液按“2.2.1”项下条件进样, 获得其色谱图, 结果(图 1)表明阴性对照无干扰, 方法专属性良好。



3. 绿原酸(chlorogenic acid) 7. 异绿原酸 A(isochlorogenic acid A)

图 1 茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒特征图谱方法的专属性分析

Fig. 1 The specific investigation of the characteristic chromatogram of Artemisia Scopariae Herba [Artemisia capillaris Thunb. (Mianyinchen)] dispensing granules

**2.2.3.2 稳定性考察** 按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 分别在 0、2、4、8、12、24 h 测定, 记录各标识峰保留时间和峰面积, 并计算相对保留时间、相对峰面积、RSD。结果显示, 标识峰的相对保留时间、相对峰面积的 RSD 分别在 0.07%~0.17%、0.38%~3.4% 范围内, 供试品溶液在 24 h 内保持稳定。

**2.2.3.3 重复性考察** 取茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒(批号 210401), 按“2.2.2.3”项下方法平

行制备 6 份供试品溶液, 注入 Agilent 1290 高效液相色谱仪, 按“2.2.1”项下条件检测, 记录色谱图。以第 3 个峰(S1) 和第 7 个峰(S2) 为参照峰, 计算峰 1、峰 2、峰 4、峰 5 与 S1 峰的相对峰面积和相对保留时间, 计算峰 6、峰 8 与 S2 峰的相对峰面积和相对保留时间, 并计算 RSD。结果显示标识峰的相对保留时间的 RSD 在 0.00%~0.16% 范围内, 相对峰面积的 RSD 在 0.19%~4.4% 范围内, 表明该特征图谱相对

保留时间的重复性较好。

**2.2.3.4 中间精密度考察** 由2个分析人员在不同日期分别按“2.2.2.3”项下方法制备6份供试品溶液,按“2.2.1”项下条件检测。以3号峰(S1)和7号峰(S2)为参照峰,计算峰1、峰2、峰4、峰5与S1峰的相对峰面积和相对保留时间,计算峰6、峰8与S2峰的相对峰面积和相对保留时间,并计算RSD。结果显示,标识峰的相对保留时间RSD在0.03%~0.52%范围内,相对峰面积的RSD在0.20%~3.44%范围内,表明该特征图谱中间精密度良好。

**2.2.3.5 耐用性考察** 采用 Thermo Acclaim™ RSLC 120 C<sub>18</sub> [100 mm × 2.1 mm, 2.2 μm, 序列号(SN) 006499、006175、006215]、Agilent EclipsePlus C<sub>18</sub> [100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm, 序列号(SN) US-DAZ16994、USDAZ14412]、Agilent SB-C<sub>18</sub> [100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm, 序列号(SN) USWCW04295、USDAB06763]共7根色谱柱测定同一供试品溶液,计算各标识峰相对保留时间,并计算RSD,结果标识峰的相对保留时间RSD均在0.92%~3.8%的范围内;采用序列号(SN)分别为 DEBAX01732、DEB-AX04106的2台 Agilent 1290 液相色谱仪器进行特征图谱测定,标识峰的相对保留时间RSD均在0.00%~1.9%的范围内;采用不同流速(0.38、0.40、0.42 mL·min<sup>-1</sup>)进行特征图谱测定,标识峰的相对保留时间RSD均在0.00%~0.31%的范围内;采用不同柱温(25、30、35℃)进行特征图谱测定,标识峰的相对保留时间RSD均在0.10%~1.6%的范围内;

研究表明方法耐用性良好。

#### 2.2.4 特征图谱的建立

取15批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂和3批配方颗粒样品,按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.2.1”项下条件测定,将数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012版),其叠加色谱图见图2。对15批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂的特征图谱进行多点校正和Mark峰匹配后,生成标准汤剂的对照特征图谱,见图3。选择出峰稳定及峰形、分离度较好的8个共有峰作为特征峰,经与对照品对照,指认了其中6个成分,分别为新绿原酸(峰2)、绿原酸(峰3)、隐绿原酸(峰4)、异绿原酸B(峰6)、异绿原酸A(峰7)、异绿原酸C(峰8)。由特征图谱可以看出由于3号峰和7号峰峰面积较大,分离度及峰形较好,1~5号峰中3号峰出峰时间居中,6~8号峰中7号峰出峰时间居中,故选择3号峰、7号峰作为参照峰,即S1、S2峰,计算峰1、峰2、峰4、峰5和峰3(S1)的相对保留时间,计算峰6、峰8和峰7(S2)的相对保留时间,不同批次样品6个特征峰相对保留时间差异均较小,在平均值±10%范围内。因此,选择相对保留时间的平均值作为特征峰相对保留时间规定值,规定值为0.64(峰1)、0.73(峰2)、1.11(峰4)、1.72(峰5)、0.97(峰6)、1.12(峰8),允许误差为±10%。不同批次茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂图谱中特征峰与S峰的相对峰面积差异较大,故不规定其特征图谱的相对峰面积范围。数据详见表2。

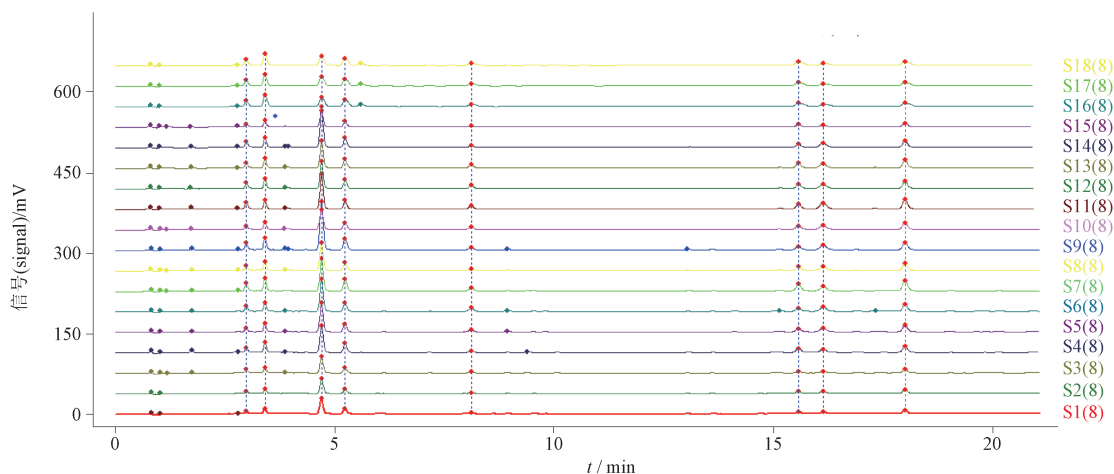
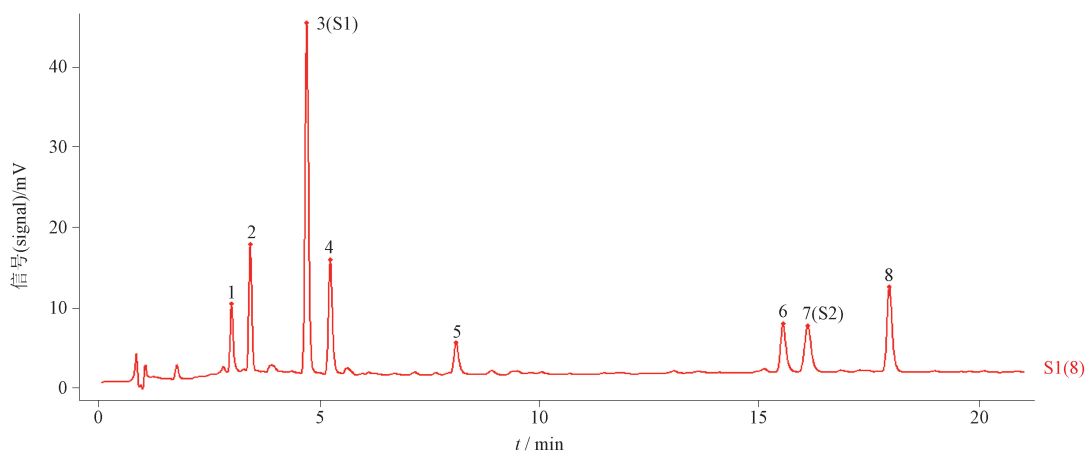


图2 茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂(S1~S15)和配方颗粒(S16~S18)特征图谱

Fig. 2 HPLC characteristic chromatograms of *Artemisiae Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoctions (S1-S15) and dispensing granules (S16-S18)



2. 新绿原酸 (neochlorogenic acid) 3(S1). 绿原酸 (chlorogenic acid) 4. 隐绿原酸 (cryptochlorogenic) 6. 异绿原酸 B (isochlorogenic acid B) 7(S2). 异绿原酸 A (isochlorogenic acid A) 8. 异绿原酸 C (isochlorogenic acid C)

图3 茵陈[茵陈蒿(绵茵陈)]标准汤剂对照特征图谱

Fig. 3 Reference characteristic chromatogram of *Artemisia Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoction

表2 15批茵陈[茵陈蒿(绵茵陈)]标准汤剂和3批配方颗粒特征图谱特征峰的相对保留时间和相对峰面积

Tab. 2 Relative retention time and relative peak areas of characteristic peaks in the characteristic chromatogram of 15 batches of *Artemisia Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoctions and 3 batches of dispensing granules

编号 (No.)	峰(peak)1		峰(peak)2		峰(peak)3(S1)		峰(peak)4		峰(peak)6		峰(peak)7(S2)		峰(peak)8	
	相对保 留时间 (relative retention time)	相对 峰面积 (relative peak area)	相对保 留时间 (relative retention time)	相对 峰面积 (relative peak area)	相对保 留时间 (relative retention time)	相对 峰面积 (relative peak area)	相对保 留时间 (relative retention time)	相对 峰面积 (relative peak area)	相对保 留时间 (relative retention time)	相对 峰面积 (relative peak area)	相对保 留时间 (relative retention time)	相对 峰面积 (relative peak area)	相对保 留时间 (relative retention time)	相对 峰面积 (relative peak area)
S1	0.64	0.18	0.73	0.30	1.00	1.00	1.11	0.35	0.96	1.38	1.00	1.00	1.12	1.06
S2	0.63	0.14	0.72	0.26	1.00	1.00	1.12	0.30	0.96	1.57	1.00	1.00	1.11	1.52
S3	0.64	0.21	0.73	0.27	1.00	1.00	1.11	0.33	0.96	2.20	1.00	1.00	1.12	1.71
S4	0.64	0.16	0.73	0.32	1.00	1.00	1.11	0.37	0.97	1.22	1.00	1.00	1.12	1.60
S5	0.64	0.12	0.73	0.24	1.00	1.00	1.11	0.30	0.97	1.07	1.00	1.00	1.12	1.33
S6	0.64	0.21	0.73	0.32	1.00	1.00	1.11	0.41	0.96	0.72	1.00	1.00	1.12	1.31
S7	0.64	0.33	0.73	0.46	1.00	1.00	1.11	0.56	0.96	1.41	1.00	1.00	1.12	2.02
S8	0.64	0.16	0.73	0.26	1.00	1.00	1.11	0.31	0.97	0.95	1.00	1.00	1.12	1.47
S9	0.63	0.21	0.72	0.33	1.00	1.00	1.12	0.41	0.97	0.86	1.00	1.00	1.11	1.17
S10	0.63	0.17	0.72	0.30	1.00	1.00	1.12	0.36	0.97	1.15	1.00	1.00	1.11	1.32
S11	0.63	0.25	0.72	0.30	1.00	1.00	1.12	0.37	0.96	0.69	1.00	1.00	1.11	1.25
S12	0.63	0.19	0.72	0.30	1.00	1.00	1.12	0.34	0.97	0.88	1.00	1.00	1.11	1.31
S13	0.64	0.19	0.73	0.30	1.00	1.00	1.11	0.35	0.96	0.96	1.00	1.00	1.12	1.52
S14	0.64	0.19	0.73	0.27	1.00	1.00	1.11	0.34	0.96	0.94	1.00	1.00	1.12	1.24
S15	0.64	0.19	0.73	0.33	1.00	1.00	1.11	0.39	0.97	2.10	1.00	1.00	1.12	1.76
S16	0.64	0.47	0.73	0.47	1.00	1.00	1.11	0.46	0.97	1.29	1.00	1.00	1.11	1.44
S17	0.64	0.49	0.73	0.52	1.00	1.00	1.11	0.48	0.97	1.33	1.00	1.00	1.11	1.43
S18	0.64	0.49	0.73	0.47	1.00	1.00	1.11	0.48	0.97	1.32	1.00	1.00	1.11	1.50
平均值(mean)	0.64	0.24	0.73	0.33	1.00	1.00	1.11	0.38	0.97	1.22	1.00	1.00	1.12	1.44
RSD/%	0.37	49.5	0.44	25.3	0.00	0.00	0.33	18.6	0.063	34.2	0.00	0.00	0.28	16.0

比较 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂与标准汤剂对照特征图谱的相似度,相似度  $>0.95$ ,说明不同批次茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】饮片所制备的标准汤剂具有较高的相似度。比较 3 批配方颗粒(S16、S17、S18)与标准汤剂对照特征图谱的相似度,相似度均  $>0.85$ ,说明茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒与标准汤剂样品之间相似度较好。比较 3 批配方颗粒及其相对应标准汤剂(S1)特征图谱,配方颗粒的特征图谱均呈现与标准汤剂相同的 8 个特征峰,且相对保留时间基本一致,3 批配方颗粒与相应标准汤剂的各共有峰相对峰面积差别不大,图谱相似度  $>0.88$ ,说明现行生产工艺能够使茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】饮片有效成分得到稳定传递,保证配方颗粒与标准汤剂的一致性。

## 2.3 化学模式识别分析

### 2.3.1 聚类分析

将 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂特征图谱中 8 个特征峰的峰面积按制成量折算配方颗粒峰面积,将折算后的峰面积和 3 批配方颗粒的峰面积导入 SPSS 20.0 软件进行聚类分析,见图 4。结果发现当刻度距离为 20 时,可分为 3 大类,配方颗粒 S16、S17、S18 与标准汤剂 S1、S2、S3、S6、S7、S10、S15 聚为一类,标准汤剂 S4、S5、S8、S9、S11、S12、S13 聚为一类,标准汤剂 S14 单独聚为一类,说明不同批次茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】饮片制备的标准汤剂成分具有一定差异性,但未表现出地域差异性。3 批配方颗粒与对应标准汤剂 S1 聚为一类,说明配方颗粒与标准汤剂成分较为一致。3 批配方颗粒聚为一类,说明配方颗粒的生产工艺较稳定。结合相似度分析的结果,不同批次茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】饮片所制备的标准汤剂特征图谱相似度较高,无明显的地域规律性,山东、甘肃、山西的茵陈药材均可采用作为配方颗粒生产原料。

### 2.3.2 主成分分析

将 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂特征图谱中 8 个特征峰按制成量折算配方颗粒峰面积,将折算后的峰面积和 3 批配方颗粒的峰面积导入 SPSS 20.0 软件进行主成分分析。结果显示,第一和第二主成分方差贡献率分别为 58.82%、23.94%,累计方差贡献率为 82.76%,贡献度较高,可表征不同样本的总体信息。主成分分析得分图(图 5)显示,标准汤剂的分布比较离散,未表现出地域性差异;3 批配方颗粒分布集中,说明配方颗粒配方颗粒生产

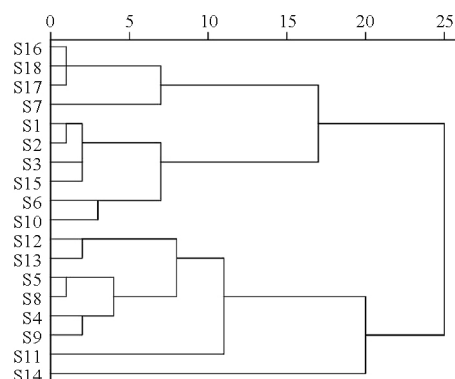


图 4 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂和 3 批颗粒聚类分析

Fig. 4 Cluster analysis map of 15 batches of *Artemisiae Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoctions and 3 batches of dispensing granules

工艺稳定性较好,与聚类分析结果较为一致。

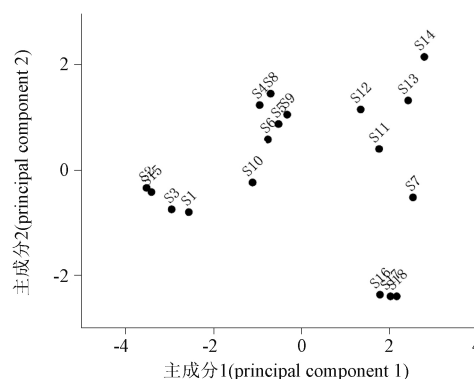


图 5 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂和 3 批颗粒主成分分析得分图

Fig. 5 Principal component analysis score plot of 15 batches of *Artemisiae Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoctions and 3 batches of dispensing granules

## 2.4 一测多评方法建立

### 2.4.1 混合对照品溶液的制备

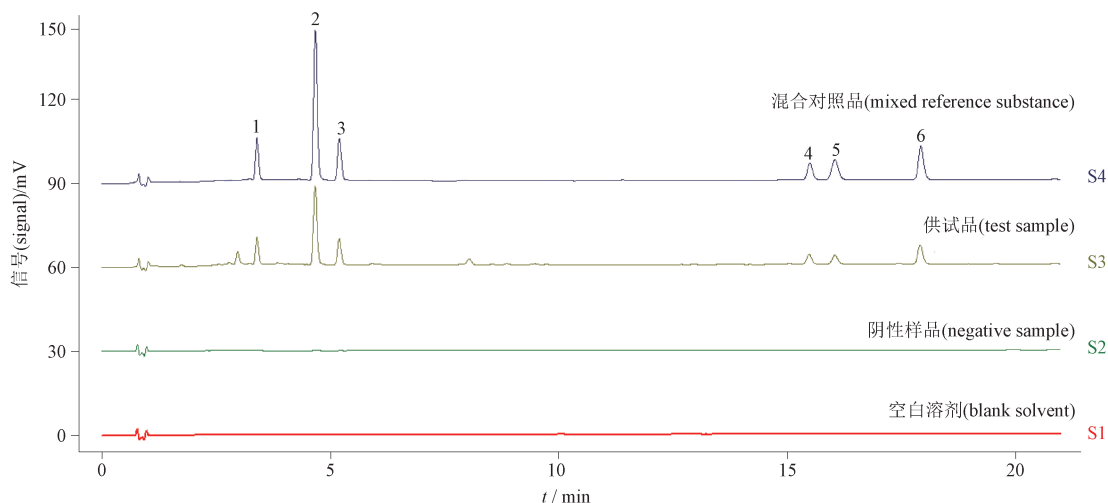
分别精密称定新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 的对照品适量,加 50% 甲醇溶解,分别制成质量浓度为 0.905 0、0.947 5、0.911 4、0.956 5、1.017 2、1.204 2  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的对照品储备液。分别精密吸取新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 的对照品储备液 0.8、2、0.8、0.5、0.5、1 mL,置于同一 10 mL 量瓶中,加入 50% 甲醇定容,制得质量浓度分别为 72.40、189.51、72.91、47.82、50.86、120.42  $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的混合对照品溶液,再用 50% 甲

醇依次稀释 2、4、8、16 倍,得到系列混合对照品溶液。

#### 2.4.2 方法学考察

**2.4.2.1 专属性考察** 取茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒(批号 210401)所使用的辅料(糊精)0.1 g,

按照“2.2.2.3”项下方法制备成阴性对照溶液。取茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒(210401)供试品溶液、混合对照品溶液、空白溶剂(50% 甲醇溶液)、阴性对照溶液按“2.2.1”项下条件获得其色谱图,结果(图 6)表明阴性对照无干扰,方法专属性良好。



1. 新绿原酸(neochlorogenic acid) 2. 绿原酸(chlorogenic acid) 3. 隐绿原酸(cryptochlorogenic) 4. 异绿原酸 B(isochlorogenic acid B) 5. 异绿原酸 A(isochlorogenic acid A) 6. 异绿原酸 C(isochlorogenic acid C)

图 6 茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒一测多评方法的专属性分析

Fig. 6 The specific investigation of QAMS analysis of *Artemisia Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] dispensing granules

**2.4.2.2 线性关系考察** 取新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 的对照品储备液适量,置于同一 10 mL 量瓶中,加入 50% 甲醇定容,制得质量浓度分别为 72.40、189.51、72.91、47.82、50.86、120.42  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的混合对照品溶液,再

用 50% 甲醇依次稀释 2、4、8、16 倍,得到系列混合对照品溶液,按照“2.2.1”项下色谱条件进样,以浓度( $X$ )为横坐标,色谱峰面积积分值( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,得到各指标成分的回归方程和相关系数,结果见表 3。

表 3 回归方程与线性范围

Tab. 3 Linearity equation and linear range

成分(component)	回归方程(regression equation)	$r$	线性范围(linear range)/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )
新绿原酸(neochlorogenic acid)	$Y = 7.113X - 11.622$	0.999 7	4.52 ~ 72.40
绿原酸(chlorogenic acid)	$Y = 5.710X - 29.283$	0.999 4	11.84 ~ 189.51
隐绿原酸(cryptochlorogenic)	$Y = 7.259X - 24.247$	0.999 5	4.56 ~ 72.91
异绿原酸 B(isochlorogenic acid B)	$Y = 6.427X - 11.122$	0.999 5	2.99 ~ 47.82
异绿原酸 A(isochlorogenic acid A)	$Y = 9.912X - 4.610$	0.999 7	3.18 ~ 50.86
异绿原酸 C(isochlorogenic acid C)	$Y = 7.526X - 120.417$	0.999 3	7.53 ~ 120.42

**2.4.2.3 稳定性试验** 按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液,分别在常温放置 0、2、4、8、12、24 h 后进样测定,结果新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量的 RSD 分别为

0.52%、0.25%、1.1%、0.73%、0.59%、2.1%,表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

**2.4.2.4 重复性试验** 精密称取 210401 批次茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒,按“2.2.2.3”项下方

法制备供试溶液,平行制备 6 份,按“2.2.1”项下条件进样测定,结果新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量的平均值分别为 3.12、6.80、4.18、4.16、2.02、5.41  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ , RSD 分别为 0.51%、0.27%、0.63%、0.66%、1.3%、0.97%,表明该方法的重复性良好。

**2.4.2.5 中间精密度试验** 由 2 个分析人员在不同日期分别按“2.2.2.3”项下方法制备 6 份供试品溶液,利用序列号(SN.)分别为 DEBAX01732、DEBAX04106 的 2 台 Agilent 1290 液相色谱仪按“2.2.1”项下色谱条件检测,结果茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量的 RSD 分别为 1.2%、1.9%、1.4%、0.87%、1.0%、2.0%,表明方法中间精密度良好。

**2.4.2.6 加样回收试验** 取茵陈【茵陈蒿(绵茵

陈)】配方颗粒(210401)粉末约 0.075 g,精密称定,分别加入相当于所取的配方颗粒中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含有量的各对照品储备液,按“2.2.2.3”项下方法制备供试溶液,平行制备 6 份,分别按“2.2.1”项下条件进样分析,结果新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 加样回收率分别在 98.0%~100.1%、103.5%~104.8%、100.9%~102.3%、98.0%~103.2%、100.6%~104.5%、99.6%~104.9%, RSD 分别为 0.82%、0.48%、0.57%、2.4%、1.7%、1.9%,符合分析要求。

#### 2.4.3 相对校正因子计算

根据“2.4.2.2”项下 5 个不同浓度混合对照品溶液的进样考察结果,以绿原酸为内参物,计算新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 的相对校正因子( $f$ ),结果见表 4。

表 4 相对校正因子计算结果  
Tab. 4 The results of the relative correction factors

序号 (No.)	$f$				
	绿原酸/新绿原酸 (chlorogenic acid/ neochlorogenic acid)	绿原酸/隐绿原酸 (chlorogenic acid/ cryptochlorogenic)	绿原酸/异绿原酸 B (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid B)	绿原酸/异绿原酸 A (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid A)	绿原酸/异绿原酸 C (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid C)
1	0.98	1.26	1.12	0.68	1.34
2	0.95	1.26	1.12	0.69	1.35
3	0.98	1.26	1.15	0.70	1.33
4	0.98	1.27	1.12	0.71	1.34
5	1.00	1.28	1.14	0.69	1.32
平均值(mean)	0.98	1.27	1.13	0.70	1.33
RSD/%	2.3	0.64	1.2	2.7	1.2

#### 2.4.4 校正因子重现性考察

**2.4.4.1 色谱柱及高效液相色谱仪考察** 实验考察了 2 台不同仪器和 7 根不同色谱柱对相对校正因子的影响,结果见表 5,相对校正因子的 RSD 在 1.7%~3.1%,表明不同仪器和不同色谱柱对各待测成分相对校正因子无明显影响。

**2.4.4.2 不同流速、柱温考察** 考察不同流速及柱温对相对校正因子的影响,结果见表 6,相对校正因子的 RSD 在 0.52%~1.4%,表明不同流速及柱温对各待测成分相对校正因子无明显影响。

#### 2.4.5 待测成分色谱峰定位

分别计算各待测成分与内参物绿原酸的相对保留值( $r$ )、保留时间差( $\Delta t_R$ ),并考察不同仪器和不同

色谱柱对相对保留值、保留时间差的影响,结果(表 7)表明,5 个待测成分色谱峰与内参物色谱峰相对保留值比保留时间差波动较小,最终选择不同仪器和不同色谱柱所测定各待测成分色谱峰的相对保留时间值的平均值作为峰定位依据。

#### 2.4.6 一测多评法与外标法测定结果的比较

分别采用一测多评法和外标法(ESM)计算待测成分的含量,并进行  $t$  检验比较分析, $P$  远大于 0.05,表明 2 种方法测得的含量无明显差异。2 种方法所计算待测成分含量之间相对误差(RE) < 3%,表明所建立的一测多评方法准确性良好,可用于茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒及标准汤剂的含量测定。结果详见表 8。

表 5 不同仪器和色谱柱测得相对校正因子  
Tab. 5 RCFs determined by different instruments and columns

仪器 (instrument)	色谱柱 (chromatographic column)	<i>f</i>				
		绿原酸/新绿原酸 (chlorogenic acid/ neochlorogenic acid)	绿原酸/隐绿原酸 (chlorogenic acid/ cryptochlorogenic)	绿原酸/异绿原酸 B (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid B)	绿原酸/异绿原酸 A (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid A)	绿原酸/异绿原酸 C (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid C)
Agilent 1290 序列号 (SN.): DEBAX01732	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ; SN: 006499	0.98	1.27	1.12	0.70	1.33
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ; SN: 006175	0.95	1.28	1.14	0.69	1.35
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ; SN: 006215	0.98	1.24	1.15	0.70	1.33
	SB - C <sub>18</sub> ; SN: USWCW04295	0.96	1.23	1.15	0.74	1.36
	SB - C <sub>18</sub> ; SN: USDAB06763	0.96	1.27	1.17	0.75	1.35
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ; SN: USDAZI16994	0.98	1.27	1.15	0.74	1.33
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ; SN: USDAZI14412	0.95	1.24	1.14	0.72	1.31
Agilent 1290 序列号 (SN.): DEBAX04106	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ; SN: 006499	0.97	1.25	1.13	0.73	1.34
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ; SN: 006175	0.96	1.26	1.15	0.70	1.34
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ; SN: 006215	0.99	1.26	1.17	0.70	1.36
	SB - C <sub>18</sub> ; SN: USWCW04295	0.92	1.21	1.20	0.75	1.35
	SB - C <sub>18</sub> ; SN: USDAB06763	0.92	1.24	1.17	0.75	1.38
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ; SN: USDAZI16994	0.96	1.26	1.17	0.74	1.38
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ; SN: USDAZI14412	0.97	1.29	1.18	0.73	1.36
平均值 (mean)		0.96	1.26	1.15	0.72	1.35
RSD/%		2.1	1.7	1.7	3.1	1.5

表 6 不同流速及不同柱温测得相对校正因子  
Tab. 6 RCFs determined with different flow rate at different column temperature

流速 (flow rate)/ (mL · min <sup>-1</sup> )	柱温 (column temperature)/ °C	<i>f</i>				
		绿原酸/新绿原酸 (chlorogenic acid/ neochlorogenic acid)	绿原酸/隐绿原酸 (chlorogenic acid/ cryptochlorogenic)	绿原酸/异绿原酸 B (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid B)	绿原酸/异绿原酸 A (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid A)	绿原酸/异绿原酸 C (chlorogenic acid/ isochlorogenic acid C)
0.38	30	0.97	1.25	1.13	0.69	1.35
0.40	30	0.98	1.27	1.12	0.70	1.33
0.42	30	0.97	1.24	1.15	0.70	1.34
0.40	25	0.98	1.26	1.14	0.72	1.33
0.40	30	0.98	1.27	1.12	0.70	1.33
0.40	35	0.98	1.26	1.15	0.70	1.32
RSD/%		0.53	0.93	1.2	1.4	0.77

表 7 不同仪器和色谱柱中各目标成分的相对保留时间及相对保留时间差  
 Tab. 7 Values of  $r$  and  $\Delta t_R$  determined by different instruments and columns

仪器 (instrument)	色谱柱 (chromatographic column)	$r$					$\Delta t_R$				
		新绿原酸/ 绿原酸 (neochloro- genic acid/ chlorogenic acid)	隐绿原酸/ 绿原酸 (cryptochlo- rogenic acid/ chlorogenic acid)	异绿原酸 B/ 绿原酸 (isochlo- rogenic acid B/chlorogenic acid)	异绿原酸 A/ 绿原酸 (isochloroge- nic acid B/ chlorogenic acid)	异绿原酸 C/ 绿原酸 (isochloro- genic acid C/ chlorogenic acid)	新绿原酸/ 绿原酸 (neochlo- rogenic acid/ chlorogenic acid)	隐绿原酸/ 绿原酸 (cryptochlo- rogenic acid/chloro- genic acid)	异绿原酸 B/ 绿原酸 (isochloro- genic acid B/chloro- genic acid)	异绿原酸 A/ 绿原酸 (isochloro- genic acid B/chloro- genic acid)	异绿原酸 C/ 绿原酸 (isochloroge- nic acid C/ chlorogenic acid)
Agilent 1290 序列号 (SN.);DEBAX01732	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ;SN:006499	0.73	1.11	3.31	3.44	3.84	-1.28	0.53	10.81	11.38	13.25
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ;SN:006175	0.72	1.12	3.31	3.44	3.83	-1.31	0.55	10.92	11.50	13.34
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ;SN:006215	0.73	1.11	3.32	3.43	3.84	-1.27	0.53	10.79	11.34	13.25
	SB - C <sub>18</sub> ;SN:USWCW04295	0.71	1.07	3.51	3.66	4.19	-1.11	0.28	9.52	10.12	12.12
	SB - C <sub>18</sub> ;SN:USDAB06763	0.72	1.09	3.49	3.63	4.09	-1.19	0.39	10.46	11.05	12.97
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ;SN:USDAZI6994	0.70	1.10	3.56	3.70	4.18	-1.21	0.41	10.45	11.03	12.97
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ;SN:USDAZI4412	0.69	1.08	3.57	3.71	4.05	-1.17	0.30	9.87	10.41	12.49
Agilent 1290 序列号 (SN.);DEBAX04106	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ;SN:006499	0.71	1.11	3.33	3.44	3.85	-1.42	0.54	11.34	11.90	13.88
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ;SN:006175	0.71	1.11	3.32	3.44	3.86	-1.37	0.52	11.10	11.66	13.65
	Acclaim™ RSLC 120 C <sub>18</sub> ;SN:006215	0.72	1.11	3.26	3.38	3.78	-1.35	0.50	10.72	11.27	13.19
	SB - C <sub>18</sub> ;SN:USWCW04295	0.72	1.08	3.37	3.51	3.97	-1.18	0.32	10.08	10.70	12.62
	SB - C <sub>18</sub> ;SN:USDAB06763	0.71	1.09	3.31	3.44	3.83	-1.37	0.45	10.99	11.60	13.44
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ;SN:USDAZI6994	0.72	1.10	3.41	3.54	3.98	-1.24	0.44	10.56	11.15	13.06
	EclipsePlus C <sub>18</sub> ;SN:USDAZI4412	0.71	1.08	3.46	3.59	4.26	-1.22	0.34	10.37	10.91	12.88
	平均值(mean)	0.71	1.10	3.40	3.53	3.97	-1.26	0.44	10.57	11.14	13.08
	RSD/%	1.5	1.4	3.1	3.2	4.0	7.2	22.1	4.7	4.4	3.5

表 8 一测多评和外标法测定茵陈[茵陈蒿(绵茵陈)]标准汤剂与配方颗粒中 6 个成分含量的比较

Tab. 8 The comparison of the six effective constituents determined by QAMS and ESM in *Artemisiae Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)]

样品 (sample)	编号 (No.)	绿原酸含量 (content of chlorogenic acid)/ (mg · g <sup>-1</sup> )ESM	新绿原酸含量 (content of neochlorogenic acid)/(mg · g <sup>-1</sup> )			隐绿原酸含量 (content of cryptochlorogenic acid)/(mg · g <sup>-1</sup> )			异绿原酸 B 含量 (content of isochlorogenic acid B)/(mg · g <sup>-1</sup> )			异绿原酸 A 含量 (content of isochlorogenic acid A)/(mg · g <sup>-1</sup> )			异绿原酸 C 含量 (content of isochlorogenic acid C)/(mg · g <sup>-1</sup> )		
			QAMS	ESM	RE/%	QAMS	ESM	RE/%	QAMS	ESM	RE/%	QAMS	ESM	RE/%	QAMS	ESM	RE/%
标准汤剂 (standard decoction)	S1	7.72	2.29	2.30	-0.43	3.40	3.41	-0.29	3.86	3.85	0.26	1.73	1.78	-2.81	3.49	3.48	0.29
	S2	7.44	1.87	1.87	0.00	2.85	2.86	-0.35	3.05	3.05	0.00	1.20	1.23	-2.44	3.48	3.47	0.29
	S3	8.30	2.20	2.21	-0.45	3.46	3.47	-0.29	3.52	3.51	0.28	0.99	1.02	-2.94	3.23	3.22	0.31
	S4	13.64	4.23	4.25	-0.47	6.47	6.49	-0.31	3.91	3.91	0.00	1.98	2.04	-2.94	6.05	6.03	0.33
	S5	14.74	3.40	3.42	-0.58	5.55	5.56	-0.18	4.43	4.42	0.23	2.56	2.63	-2.66	6.49	6.47	0.31
	S6	11.81	3.66	3.68	-0.54	6.08	6.10	-0.33	3.21	3.21	0.00	2.78	2.86	-2.80	6.89	6.87	0.29
	S7	11.52	5.23	5.25	-0.38	8.18	8.20	-0.24	6.14	6.13	0.16	2.70	2.78	-2.88	10.38	10.36	0.19
	S8	14.27	3.66	3.68	-0.54	5.63	5.64	-0.18	3.49	3.48	0.29	2.29	2.36	-2.97	6.41	6.39	0.31
	S9	15.26	4.97	4.99	-0.40	8.00	8.02	-0.25	4.63	4.62	0.22	3.33	3.43	-2.92	7.40	7.38	0.27
	S10	10.60	3.12	3.14	-0.64	4.82	4.83	-0.21	4.66	4.66	0.00	2.52	2.59	-2.70	6.32	6.31	0.16
	S11	12.24	3.55	3.57	-0.56	5.75	5.76	-0.17	4.36	4.35	0.23	3.93	4.05	-2.96	9.35	9.32	0.32
	S12	13.40	3.92	3.93	-0.25	5.87	5.88	-0.17	3.93	3.92	0.26	2.75	2.83	-2.83	6.86	6.85	0.15
	S13	13.53	3.99	4.01	-0.50	6.10	6.11	-0.16	4.00	4.00	0.00	2.59	2.66	-2.63	7.50	7.48	0.27
	S14	14.88	4.00	4.02	-0.50	6.43	6.44	-0.16	3.97	3.96	0.25	2.62	2.70	-2.96	6.18	6.17	0.16
	S15	8.15	2.67	2.69	-0.74	4.05	4.06	-0.25	3.38	3.38	0.00	1.00	1.03	-2.91	3.32	3.31	0.30
配方颗粒 (dispensing granule)	S16	6.76	3.11	3.10	0.32	3.99	4.00	-0.25	4.13	4.12	0.24	1.98	2.04	-2.94	5.44	5.42	0.37
	S17	6.67	3.43	3.44	-0.29	4.09	4.10	-0.24	4.05	4.04	0.25	1.89	1.94	-2.58	5.13	5.12	0.20
	S18	6.92	3.16	3.18	-0.63	4.21	4.22	-0.24	4.10	4.09	0.24	1.92	1.97	-2.54	5.48	5.47	0.18

#### 2.4.7 茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒与标准汤剂含量比较

分别取 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂和 3 批配方颗粒,按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液,并按“2.2.1”项下条件用一测多评法测定新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量。结果见表 9、10。由表 9 可知,15 批标准汤剂中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量分别为 1.87~5.23、7.44~15.26、2.85~8.18、3.05~6.14、0.99~3.93、3.23~10.38  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ,平均值分别为 3.52、11.83、5.51、4.04、2.33、6.22  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。按制成量换算 15 批标准汤剂中 6 个成分的含量(既假设 15 批标准汤剂按照制成量加辅料制成配方颗粒),以上 6 种指标成分在配方颗粒中理论含量为 1.82~3.62、6.80~13.48、2.78~5.82、2.20~4.12、0.83~2.94、2.77~7.00  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ,平均值为 2.71、9.19、4.23、3.15、1.79、4.77  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ,分别计算平均值  $\pm$  SD、平均值  $\pm$  2SD、平均值  $\pm$  3SD、平均值的 70%~130% 范围。为更好地控制配方颗粒的质量,确定取平均值的 70%~+3SD 范围作为配方颗粒指标成分含量限度范围,新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量限度范围分别为 1.89~4.41、6.43~15.09、2.96~6.95、2.20~4.57、1.25~3.47、3.34~8.89  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。经测定(表 10),3 批配方颗粒中以上 6 个指标成分的含量分别为 3.09~3.43、6.67~6.92、3.99~4.21、4.05~4.13、1.89~1.98、5.13~5.48  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ,符合所制定配方颗粒含量限度要求。

#### 2.4.8 配方颗粒与标准汤剂出膏率、有效成分的转移率比较

出膏率、有效成分转移率是评价配方颗粒工艺合理性的 2 个重要指标。对标准汤剂和配方颗粒的出膏率进行测定,结果见表 9、10。15 批标准汤剂的出膏率在 13.11%~21.65% 范围内,出膏率平均值为 17.56%,平均值的 70%~130% 分别为 12.29%~22.83%。3 批配方颗粒的出膏率为 20.0%~21.5%,均在 15 批标准汤剂出膏率平均值  $\pm$  30% 范围内。建立饮片中 6 个指标成分的含量测定方法。对提取方式(超声、回流)、提取溶剂(30% 甲醇、70% 甲醇、乙醇)进行考察,结果表明 30% 甲醇回流提取各指标成分能被同时提取,重复性好,平均加样回收

率 95.32%~104.35%,故确定其测定方法:分别取 15 批茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】饮片粉末(过 3 号筛)约 1.0 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,加入 30% 甲醇 25 mL,称量,加热回流 0.5 h,放冷,用 30% 甲醇补足减失的量,摇匀,过 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜,取续滤液,按“2.2.1”项下条件测定,并计算饮片中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 含量。采用上述方法对 15 批饮片中 6 个指标成分的含量进行测定,并计算指标成分的转移率。结果表明,3 批配方颗粒中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 6 个成分从饮片到配方颗粒的转移率分别为 31.99%~35.52%、23.67%~24.56%、32.81%~34.65%、27.71%~28.28%、21.35%~22.37%、31.94%~34.11%,均在 15 批标准汤剂转移率平均值 70%~130% 范围内。结果详见表 9、10。以上数据说明配方颗粒制备工艺较为合理。

### 3 讨论

#### 3.1 配方颗粒基原及采收期问题

由于不同基原、不同采收期的药材物质基础可能存在较大差异,可能会导致配方颗粒质量批次间不稳定的情况<sup>[12-14]</sup>,《技术要求》规定,配方颗粒标准研究用药材须固定基原、采收期,并采集 15 批以上的药材,保障研究用药材的代表性。《中国药典》规定茵陈的基原有滨蒿和茵陈蒿,春季采收的为“绵茵陈”和秋季采收的为“花茵陈”。因采收季节不同,“绵茵陈”和“花茵陈”在药材性状、药效物质均有较大差别。“绵茵陈”含绿原酸为主,几乎不含滨蒿内酯,而“花茵陈”主要含滨蒿内酯<sup>[15]</sup>。因此,国家及各省所发布茵陈配方颗粒标准对“绵茵陈”和“花茵陈”进行区分。

#### 3.2 标准汤剂的制备

《技术要求》规定“单味中药配方颗粒是单味中药饮片的水提取物,为使中药配方颗粒能够充分体现中药饮片的安全性、有效性,需要以标准汤剂为桥接,该标准汤剂为衡量单味中药配方颗粒是否与中药饮片临床汤剂基本一致的物质基准”。从规定可知,标准汤剂是配方颗粒工艺和质量研究的依据,因此标准汤剂的标准性对于配方颗粒的研究尤为重要。根据《技术要求》“标准汤剂中的“标准”主要涵盖了投料中药饮片的道地性、提取工艺的统一性及质量控制的严谨性”。因此本研究选择茵陈【茵陈蒿

表9 茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】标准汤剂的出膏率,以及6个成分的含量及转移率  
Tab.9 The extraction rates of *Artemisiae Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] standard decoction, and the content and transfer rates of the six index constituents

编号 (No.)	出膏率 (extraction rate)/%	标准汤剂指标成分含量(content of main component in standard decoction)/(mg·g <sup>-1</sup> )						标准汤剂指标成分转移率 (transfer rate of main component)/%						制剂量 (production rate)/%	按制剂量换算配方颗粒含量 (content of main component in dispensing granules calculated based on production rate)/(mg·g <sup>-1</sup> )					
		新绿原酸 (neochlorogenic acid)	绿原酸 (chlorogenic acid)	隐绿原酸 (cryptochlorogenic acid)	异绿原酸 B (isochlorogenic acid B)	异绿原酸 A (isochlorogenic acid A)	异绿原酸 C (isochlorogenic acid C)	新绿原酸 (neochlorogenic acid)	绿原酸 (chlorogenic acid)	隐绿原酸 (cryptochlorogenic acid)	异绿原酸 B (isochlorogenic acid B)	异绿原酸 A (isochlorogenic acid A)	异绿原酸 C (isochlorogenic acid C)		新绿原酸 (neochlorogenic acid)	绿原酸 (chlorogenic acid)	隐绿原酸 (cryptochlorogenic acid)	异绿原酸 B (isochlorogenic acid B)	异绿原酸 A (isochlorogenic acid A)	异绿原酸 C (isochlorogenic acid C)
S1	20.11	2.29	7.72	3.40	3.86	1.73	3.49	23.85	27.54	28.15	26.55	19.67	21.81	22.22	2.07	6.99	3.08	3.49	1.57	3.16
S2	21.65	1.87	7.44	2.85	3.05	1.20	3.48	25.89	29.62	37.46	23.09	22.40	31.69		1.82	7.25	2.78	2.98	1.17	3.39
S3	20.63	2.20	8.30	3.46	3.52	0.99	3.23	37.28	31.54	36.27	29.39	16.71	34.44		2.05	7.71	3.22	3.26	0.92	2.99
S4	15.64	4.23	13.64	6.47	3.91	1.98	6.05	29.42	24.37	31.33	25.37	21.53	31.02		2.98	9.60	4.55	2.75	1.40	4.26
S5	16.13	3.40	14.74	5.55	4.43	2.56	6.49	24.29	27.09	45.88	28.70	16.73	35.96		2.47	10.70	4.03	3.21	1.86	4.71
S6	15.22	3.66	11.81	6.08	3.21	2.78	6.89	34.42	19.89	45.60	22.34	20.96	22.91		2.51	8.09	4.17	2.20	1.90	4.72
S7	14.92	5.23	11.52	8.18	6.14	2.70	10.38	28.26	20.73	28.32	31.50	16.64	31.22		3.51	7.73	5.49	4.12	1.81	6.97
S8	16.65	3.66	14.27	5.63	3.49	2.29	6.41	27.33	23.22	29.02	30.12	23.22	26.03		2.74	10.69	4.22	2.62	1.71	4.80
S9	13.11	4.97	15.26	8.00	4.63	3.33	7.40	26.93	19.57	29.62	26.60	27.37	39.19		2.93	9.00	4.72	2.73	1.97	4.37
S10	16.54	3.12	10.60	4.82	4.66	2.52	6.32	31.86	31.77	36.23	33.54	20.73	29.58		2.32	7.89	3.59	3.47	1.87	4.71
S11	16.65	3.55	12.24	5.75	4.36	3.93	9.35	26.50	21.87	36.11	36.59	25.57	27.54		2.66	9.17	4.31	3.27	2.94	7.00
S12	18.22	3.92	13.40	5.87	3.93	2.75	6.86	31.15	30.17	42.59	28.89	22.69	37.99		3.21	10.99	4.81	3.22	2.26	5.63
S13	19.24	3.99	13.53	6.10	4.00	2.59	7.50	36.22	21.14	44.59	29.68	19.84	26.13		3.46	11.72	5.28	3.47	2.25	6.50
S14	20.12	4.00	14.88	6.43	3.97	2.62	6.18	35.30	26.66	44.44	34.50	28.36	33.51		3.62	13.48	5.82	3.60	2.37	5.60
S15	18.54	2.67	8.15	4.05	3.38	1.00	3.32	32.40	31.93	29.80	27.78	21.35	26.61		2.23	6.80	3.38	2.82	0.83	2.77
平均值(mean)	17.56	3.52	11.83	5.51	4.04	2.33	6.22	30.07	25.81	36.36	28.98	21.58	30.38		2.71	9.19	4.23	3.15	1.79	4.77
平均值 (mean)±SD	15.11 ~ 20.01	2.55 ~ 4.48	9.06 ~ 14.61	3.94 ~ 7.07	3.27 ~ 4.80	1.50 ~ 3.16	4.09 ~ 8.35	25.69 ~ 34.46	21.25 ~ 30.36	29.55 ~ 43.17	24.99 ~ 32.96	18.00 ~ 25.17	25.13 ~ 35.62		2.14 ~ 3.27	7.22 ~ 11.16	3.32 ~ 5.14	2.67 ~ 3.62	1.23 ~ 2.35	3.40 ~ 6.14
平均值 (mean)±2SD	12.66 ~ 22.46	1.59 ~ 5.45	6.28 ~ 17.39	2.38 ~ 8.64	2.51 ~ 5.56	0.67 ~ 3.99	1.96 ~ 10.48	21.30 ~ 38.84	16.69 ~ 34.92	22.74 ~ 49.98	21.01 ~ 36.95	14.42 ~ 28.75	19.89 ~ 40.86		1.57 ~ 3.84	5.25 ~ 13.13	2.41 ~ 6.05	2.20 ~ 4.10	0.67 ~ 2.91	2.03 ~ 7.52
平均值 (mean)±3SD	10.21 ~ 24.91	0.62 ~ 6.41	3.50 ~ 20.17	0.82 ~ 10.20	1.75 ~ 6.32	-0.16 ~ 4.82	-0.17 ~ 12.62	16.92 ~ 43.23	12.14 ~ 39.48	15.94 ~ 56.78	17.02 ~ 40.93	10.84 ~ 32.33	14.64 ~ 46.11		1.00 ~ 4.41	3.28 ~ 15.09	1.50 ~ 6.95	1.72 ~ 4.57	0.11 ~ 3.47	0.66 ~ 8.89
平均值(mean) 70%~130%	12.29 ~ 22.83	2.46 ~ 4.57	8.28 ~ 15.38	3.86 ~ 7.16	2.83 ~ 5.25	1.63 ~ 3.03	4.36 ~ 8.09	21.05 ~ 39.09	18.07 ~ 33.55	25.45 ~ 47.27	20.28 ~ 37.67	15.11 ~ 28.06	21.26 ~ 39.49		1.89 ~ 3.52	6.43 ~ 11.94	2.96 ~ 5.50	2.20 ~ 4.09	1.25 ~ 2.33	3.34 ~ 6.20

表10 茵陈【茵陈蒿(绵茵陈)】配方颗粒的出膏率、指标成分含量及转移率  
Tab.10 Extraction rates, index component contents, and transfer rates of *Artemisiae Scopariae Herba* [*Artemisia capillaris* Thunb. (Mianyinchen)] formula granules

编号 (No.)	对应药材编号 (No. of medicinal material)	配方颗粒 出膏率 (extraction rate)/%	指标成分含量(content of main component)/(mg·g <sup>-1</sup> )						指标成分转移率(transfer rate of main component)/%					
			新绿原酸 (neochlorogenic acid)	绿原酸 (chlorogenic acid)	隐绿原酸 (cryptochlorogenic acid)	异绿原酸 B (isochlorogenic acid B)	异绿原酸 A (isochlorogenic acid A)	异绿原酸 C (isochlorogenic acid C)	新绿原酸 (neochlorogenic acid)	绿原酸 (chlorogenic acid)	隐绿原酸 (cryptochlorogenic acid)	异绿原酸 B (isochlorogenic acid B)	异绿原酸 A (isochlorogenic acid A)	异绿原酸 C (isochlorogenic acid C)
S16	YCI	20.0	3.09	6.76	3.99	4.13	1.98	5.44	31.99	23.97	32.81	28.28	22.37	33.84
S17		21.5	3.43	6.67	4.09	4.05	1.89	5.13	35.52	23.67	33.63	27.71	21.35	31.94
S18		20.9	3.16	6.92	4.21	4.10	1.92	5.48	32.76	24.56	34.65	28.06	21.65	34.11

(茵陈蒿)的道地产区和主产区收集 15 批次代表性药材并炮制成饮片。在《技术要求》相关规定的基础上,采用砂锅煎煮,以出膏率和新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 6 个成分的转移率为主要指标对标准汤剂制备的工艺参数进行考察,确定标准汤剂制备工艺。按照确定的工艺对饮片进行提取,对提取液进行浓缩、冻干,制备成标准汤剂。标准汤剂制备工艺合理,可用于配方颗粒工艺合理性判断及质量标准制定。

### 3.3 指标性成分的选择

质量控制是标准建立的最终目的,选择合理的指标成分在保证配方颗粒有效性的基础。茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】标准汤剂以水为提取溶剂,提取的成分主要是酚酸类,该类成分含量高,也是茵陈抗炎、抗氧化、抗肿瘤和免疫调节作用的主要物质基础。而在 2020 年版《中国药典》中,茵陈(茵陈蒿)药材及饮片仅控制绿原酸这一指标成分的含量,无法体现中药多成分、多功效的特点,难以全面反映其内在质量。因此本研究以绿原酸等 6 种酚酸类化合物作为配方颗粒质控的指标成分,其在饮片和配方颗粒中具有高含量,且与茵陈饮片药理作用相一致<sup>[15-21]</sup>,保证了测定成分的代表性和方法的适用性。

### 3.4 指标成分含量范围及转移率范围的制定

《技术要求》标准汤剂的表征与应用项下建议,根据含量测定得到的指标成分的含量,以含量均值  $\pm 3SD$  (或含量均值的 70%~130%) 为含量的允许范围。15 批茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】标准汤剂中新绿原酸含量均值为  $3.52 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ , 含量范围若取均值  $\pm 3SD$  的范围为  $0.62 \sim 6.41 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ , 含量范围若取均值的 70%~130% 为  $2.46 \sim 4.57 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。若取均值  $\pm 3SD$  的范围,范围过于宽泛,不利于产品质量控制,若取含量均值的 70%~130% 范围,4 批标准汤剂新绿原酸含量不在此范围内,其中 2 批过高,2 批过低。根据结果可知,饮片到标准汤剂的转移率较稳定,因此主要是由于不同批次饮片之间含量差异导致,为更好地控制茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】配方颗粒的质量,标准汤剂新绿原酸含量取平均值的 70%~+3SD 范围,即  $2.46 \sim 6.41 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$  较为合理。相应的茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】配方颗粒绿原酸的含量范围取标准汤剂按制成量折算后平均值的 70%~+3SD,即  $1.89 \sim 4.41 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。测定茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】饮片中新绿原酸含量,并计算新绿原酸从饮片到标准汤剂的转移率,其转

移率均值为 30.07%,转移率范围若取均值  $\pm 3SD$  的范围为 16.92%~43.23%,若取均值的 70%~130% 为 21.05%~39.09%。均值  $\pm 3SD$  范围过于宽泛,不利于产品质量控制,均值的 70%~130% 范围有利于茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】配方颗粒的质量控制,且 15 批标准汤剂中新绿原酸的转移率均在此范围内,故认为新绿原酸转移率取 21.05%~39.09% 较为合理。同样本研究还制定了绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 的含量范围和转移率范围,用于评价配方颗粒工艺的合理性及配方颗粒与标准汤剂物质基础的一致性。

### 3.5 配方颗粒质量评价标准的建立及与标准汤剂对比分析

随着《技术要求》的颁布和配方颗粒国家及省级标准的出台,配方颗粒的生产已经走向规范化,配方颗粒与临床汤剂一致性问题成为最主要的焦点问题。本研究采用高效液相色谱法建立了茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】标准汤剂和配方颗粒的特征图谱,建立标准汤剂和配方颗粒中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 的含量测定方法,并分别进行方法学考察。对生产的 3 批配方颗粒与相应标准汤剂的一致性进行评价,结果特征图谱相似度均  $>0.88$ ;进行聚类分析,当刻度距离为 20 时,3 批配方颗粒与对应标准汤剂聚为一类,说明配方颗粒与标准汤剂成分较为一致。配方颗粒中 6 个指标成分的含量在标准汤剂按制成量换算后含量平均值的 70%~130% 范围内;6 个指标成分从饮片到配方颗粒中的转移率在从饮片到标准汤剂转移率平均值的 70%~130% 范围内;配方颗粒出膏率在标准汤剂出膏率平均值的 70%~130% 范围内。说明茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】配方颗粒制备工艺合理,与茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】饮片临床汤剂物质基础基本一致。以上研究以出膏率、特征图谱、6 个指标成分含量及转移率为指标,多维度衡量了茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】配方颗粒与标准汤剂的一致性,可为全面控制茵陈【茵陈蒿(茵陈蒿)】配方颗粒的内在质量提供依据。

### 参考文献

- [1] 中华人民共和国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020: 250  
ChP 2020. Vol I [S]. 2020: 250
- [2] 黄丽平, 许远航, 邓敏贞, 等. 茵陈的化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(4): 676  
HUANG LP, XU YH, DENG MZ, et al. Research progress on

- chemical constituents, pharmacological mechanism and clinical application of *Artemisiae Scopariae Herba*[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2021, 33(4):676
- [3] 刘玉萍, 邱小玉, 刘焯, 等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(9):2235  
LIU YP, QIU XY, LIU Y, *et al.* Research progress on pharmacological effect of *Artemisiae Scopariae Herba*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(9):2235
- [4] CAI Y, ZHENG Q, SUN R, *et al.* Recent progress in the study of *Artemisiae Scopariae Herba* (Yin Chen), a promising medicinal herb for liver diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110513
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021年第16号)[EB/OL]. [2021-02-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/11/content\\_5586817.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/11/content_5586817.htm).  
National Medical Products Administration. NMPA Announcement on Technical Requirements for Quality Control and Standard Formulation of Traditional Chinese Medicine Formula Granules[EB/OL]. [2021-02-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/11/content\\_5586817.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/11/content_5586817.htm).
- [6] 田芳, 阮群珈, 石星, 等. 茵陈饮片与茵陈标准汤剂的质量比较研究[J]. *中国现代中药*, 2020, 22(1):98  
TIAN F, RUAN QJ, SHI X, *et al.* Comparative study on the quality of *Artemisia capillaris* and its standard decoction [J]. *Mod Chin Med*, 2020, 22(1):98
- [7] 李雅静, 孙博, 朱广伟, 等. 基于传统煎药工艺的茵陈蒿饮片标准汤剂制备及质量标准研究[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6):1412  
LI YJ, SUN B, ZHU GW, *et al.* Study on preparation and quality evaluation of standard decoction of *Artemisia capillaris* based on traditional decocting process[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(6):1412
- [8] 张影, 许华容, 李军山, 等. 基于一测多评法的茵陈标准汤剂中8种成分同时定量研究[J]. *药科学报*, 2019, 54(9):1661  
ZHANG Y, XU HR, LI JS, *et al.* Simultaneous quantitative analyses of eight components in *Artemisia capillaris* Thunb standard decoction based on a quantitative method of multi-components with a single-marker[J]. *Acta Pharm Sin*, 2019, 54(9):1661
- [9] 倪丽丽. 基于标准汤剂的茵陈蒿汤组方药味配方颗粒质量评价研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020  
NI LL. Quality Evaluation of Dispensing Granules Made of Yinchenhao Tang Based on Standard Decoction [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020
- [10] 位翠杰, 陈芳, 丁青, 等. 基于UPLC指纹图谱和多成分定量的茵陈配方颗粒质量控制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(10):99  
WEI CJ, CHEN F, DING Q, *et al.* Quality control of *Artemisiae Scopariae Herba* dispensing granules based on UPLC fingerprints and multi-component content determination[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2021, 28(10):99
- [11] 浦香兰, 张云天. 茵陈配方颗粒 HPLC 特征图谱研究[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(10):1195  
PU XL, ZHANG YT. HPLC characteristic chromatograms of formula granule of *Artemisiae Scopariae Herba*[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2014, 31(10):1195
- [12] 宗时宇, 刘洋, 张红, 等. 不同基原与产地的细辛质量评价及肝毒性化学成分定量分析[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6):1351  
ZONG SY, LIU Y, ZHANG H, *et al.* Quality evaluation and quantitative analysis of hepatotoxic components of *Asari Radix et Rhizoma* from different habitats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(6):1351
- [13] 于梦婷, 童黄锦, 毛春芹, 等. 基于色泽量化与主要成分含量的不同基原莪术饮片质量识别研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(6):1393  
YU MT, TONG HJ, MAO CQ, *et al.* Study on quality identification of *Curcuma Rhizoma* from different habitats based on quantitative analysis of appearance color and content of main components [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(6):1393
- [14] 李振雨, 陈万发, 王利伟, 等. 不同基原厚朴 UPLC 指纹图谱及化学模式识别研究[J]. *中草药*, 2022, 53(1):244  
LI ZY, CHEN WF, WANG LW, *et al.* UPLC fingerprint and chemical pattern recognition of *Magnoliae Officinalis Cortex* from different habitats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(1):244
- [15] 韩晋, 金城, 刘太华, 等. 不同采收期和不同部位茵陈药材滨蒿内酯的含量测定与资源利用建议[J]. *解放军药学报*, 2005, 21(2):155  
HAN J, JIN C, LIU TH, *et al.* Determination of scoparone in different parts and harvest time of *Scoparia* and rational utilization of its resources[J]. *Pharm J Chin PLA*, 2005, 21(2):155
- [16] YU MH, HUNG TW, WANG CC, *et al.* Neochlorogenic acid attenuates hepatic lipid accumulation and inflammation via regulating miR-34a *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):13163
- [17] LU H, TIAN Z, CUI Y, *et al.* Chlorogenic acid: a comprehensive review of the dietary sources, processing effects, bioavailability, beneficial properties, mechanisms of action, and future directions [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2020, 19(6):3130
- [18] MA X, OKYERE SK, HU L, *et al.* Anti-inflammatory activity and mechanism of cryptochlorogenic acid from *Ageratina adenophora*[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3):439
- [19] LIU X, HUANG K, NIU Z, *et al.* Protective effect of isochlorogenic acid B on liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis of mice[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(2):144
- [20] QI H, SHI Y, WU H, *et al.* Inhibition of temperature-sensitive TRPV3 channel by two natural isochlorogenic acid isomers for alleviation of dermatitis and chronic pruritus[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2):723
- [21] ZHENG L, LIN G, LI R, *et al.* Isochlorogenic acid C alleviates high-fat diet-induced hyperlipemia by promoting cholesterol reverse transport[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 881078

(本文于2023年8月14日收到)