

## 双黄连粉针剂的物质基础及质量控制研究进展

徐清华, 卫思涵, 宁 夏, 霍金海\*, 王伟明\*

黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150036

**摘要:** 双黄连粉针剂 (Shuanghuanglian Powder Injection, SHLPI) 是由双黄连注射液 (Shuanghuanglian Injection, SHLI) 创新转化的中药粉针剂, 解决了传统剂型稳定性低、活性成分易降解等问题, 广泛用于呼吸系统感染及病毒性疾病的临床治疗。近年来, 其过敏反应等不良反应报道增多, 质量可控性与用药安全性受到广泛关注。通过以解析 SHLPI 物质基础、构建质量控制体系为核心, 检索整合相关资料, 梳理其化学成分、药理机制及质控技术应用成果, 明确当前成分药效机制不明、质控标准覆盖不足等问题, 为提升其质量稳定性与用药安全性提供思路, 也为质量标准升级及二次开发提供科学参考。

**关键词:** 双黄连粉针剂; 双黄连注射液; 物质基础; 质量控制; 安全性; 黄芩苷; 绿原酸; 连翘苷

**中图分类号:** R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)05-1958-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.05.031

## Advances in material basis and quality control of Shuanghuanglian Powder Injection

XU Qinghua, WEI Sihan, NING Xia, HUO Jinhai, WANG Weiming

Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China

**Abstract:** Shuanghuanglian Powder Injection (SHLPI) is an innovative traditional Chinese medicine powder injection derived from Shuanghuanglian Injection (SHLI). It addresses the limitations of the conventional dosage form, such as poor stability and easy degradation of active ingredients, and has been widely used in the clinical treatment of respiratory system infections and viral diseases. In recent years, there has been an increasing number of reports on its adverse reactions, including allergic reactions, raising widespread concerns regarding its quality controllability and medication safety. Focusing on elucidating the material basis and establishing a quality control system for SHLPI, this study retrieves and integrates relevant data to summarize the research advances in its chemical components, pharmacological mechanisms, and the application of quality control technologies. It also identifies current challenges such as unclear pharmacodynamic mechanisms of certain components and inadequate coverage of quality control standards. This work aims to provide insights for improving the quality stability and medication safety of SHLPI, as well as scientific references for the upgrading of quality standards and secondary development.

**Key words:** Shuanghuanglian Powder Injection; Shuanghuanglian Injection; material basis; quality control; safety; baicalin; chlorogenic acid; phillyrin

双黄连粉针剂 (Shuanghuanglian Powder Injection, SHLPI) 作为我国首个成功研制的中药粉针剂, 实现了中药传统剂型向现代注射剂型的转化, 成功解决了中药注射剂稳定性差、活性成分易降解等关键技术难题<sup>[1]</sup>。该制剂是由金银花、黄芩和连翘 3 味经典清热药为原料, 通过分离纯化制得有效部位和有效单体成分, 再经过冻干制得, 具有

清热解毒、疏风解表的功效<sup>[2]</sup>。在临床实践中, SHLPI 已展现出明确治疗价值: 可用于小儿急性支气管炎、化脓性扁桃体炎、社区获得性肺炎等呼吸系统疾病, 常通过雾化吸入或联合抗菌药物提升疗效; 在甲型 H1N1 流感、病毒性脑炎等病毒性疾病治疗中, 亦能改善发热、意识障碍等临床症状, 为感染性疾病治疗提供了中药方案<sup>[3-7]</sup>。

收稿日期: 2025-10-05

基金项目: 国家中药材产业技术体系 (CARS-21)

作者简介: 徐清华, 硕士, 研究实习员, 从事中药质量控制研究。E-mail: tsinghua0926@163.com

\*通信作者: 霍金海, 博士, 研究员, 从事中药药效物质及质量控制。E-mail: jinhaihuo@126.com

王伟明, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药新药研发。E-mail: zyyjy@163.com

现代分析技术已鉴定出 SHLPI 中包括黄芩苷、绿原酸、连翘苷等在内的多种化学成分，这些成分通过多靶点、多通路的协同作用机制，共同构成了其抗病毒、抗炎等药理活性的物质基础<sup>[8]</sup>。但目前仅少数成分完成确切药效学机制研究，且成分间动态平衡与临床疗效的关联尚未完全阐明，直接制约了临床应用深入。此外，国家药品不良反应监测中心于 2001 年 11 月首次通报 SHLI 引发严重过敏反应致患者死亡的病例，此后仍持续收到相关严重不良反应报告<sup>[9]</sup>。截至 2018 年说明书修订前，累计报告不良反应超千例，其中过敏性休克占严重病例报告总数的 36%，部分患者因抢救无效死亡，其质量

可控性与用药安全性始终备受临床关注<sup>[10]</sup>。

《中国药典》2010~2025 年版的修订历程，反映了从单一指标成分控制到整体质量评价的转变。指纹图谱技术的引入，特别是结合多指标成分定量分析的方法，显著提升了 SHLPI 的质量可控性和批间一致性<sup>[11-12]</sup>。在此基础上，随着多技术联用方法的演进，其质量可控性得到进一步提升。然而，SHLPI 物质基础复杂性导致的过敏反应问题仍是制约临床应用的瓶颈，提示现有质控标准仍需完善<sup>[13]</sup>。本文系统梳理 SHLPI 在物质基础和质控体系建设方面的进展，旨在为其二次开发与质量升级提供参考。

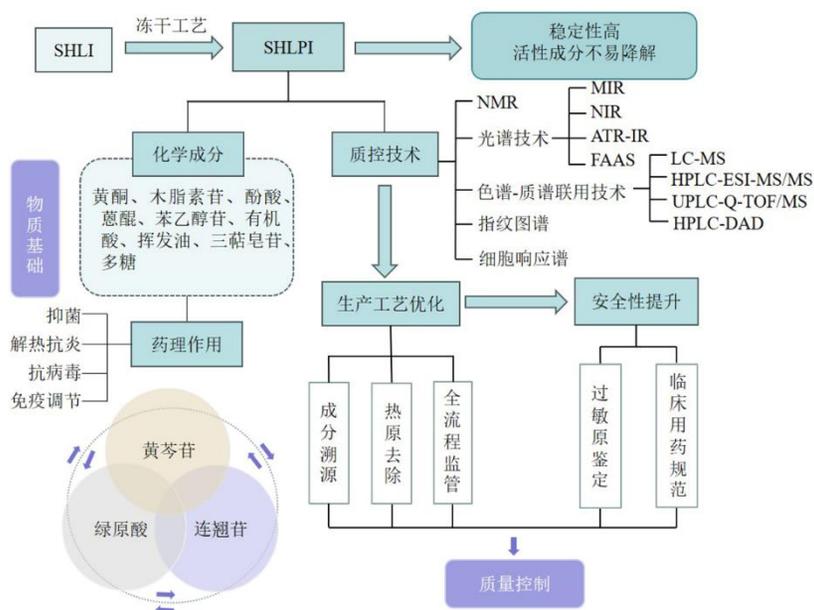


图 1 SHLPI 的物质基础及质量控制框架

Fig. 1 Material basis and quality control framework of SHLPI

### 1 双黄连剂型对比与创新转化技术背景

双黄连制剂作为治疗外感风热相关病症的经典中药复方，临床应用已逾数十年，剂型迭代始终围绕“提升药效、保障安全、优化应用”核心目标推进。从早期口服液、注射液到现代粉针剂，剂型革新不仅是制备工艺的升级，更是对物质基础保留、质量稳定性及临床适用性的系统性优化。其中，SHLPI 作为首个成功研制的中药粉针剂，通过工艺创新突破了传统剂型的固有局限，成为中药现代化转化的典型范例。通过多维对比 3 种主流剂型差异，系统解析 SHLPI 的创新转化背景与技术突破，为中药剂型优化提供参考。

#### 1.1 不同剂型双黄连的多维对比

SHLPI、双黄连注射液（Shuanghuanglian

Injection, SHLI）与双黄连口服液（Shuanghuanglian Oral Liquid, SHLOL）作为当前临床应用最广泛的 3 大主流剂型，均具有清热解毒、疏风解表的核心功效，但受制备工艺、剂型特性及质量控制标准差异影响，在关键质量与应用指标上差异显著<sup>[14]</sup>。其中，SHLPI 依托现代制药技术创新，在核心活性成分保留、杂质控制、药理活性强化等方面实现突破性提升，而 SHLI 作为传统注射剂型、SHLOL 作为口服剂型，分别面临稳定性局限与生物利用度不足等问题<sup>[15]</sup>。为系统呈现三者的差异特征，以下从核心成分含量、安全性、临床疗效与适应症、储存稳定性、配伍兼容性等关键维度进行对比<sup>[16-20]</sup>，见表 1。

#### 1.2 SHLPI 的创新转化技术背景

1.2.1 SHLI 的核心技术与安全风险 SHLI 作为双

表 1 不同剂型双黄连的多维对比

Table 1 Multi-dimensional comparison of different dosage forms of Shuanghuanglian

对比维度	SHLPI	SHLI	SHLOL
核心成分含量	黄芩苷 240.5~286.8 mg·g <sup>-1</sup> ; 绿原酸 15.8~17.3 mg·g <sup>-1</sup> ; 连翘苷 4.8~7.2 mg·g <sup>-1</sup>	黄芩苷 7.9 mg·mL <sup>-1</sup> ; 绿原酸 0.04 mg·mL <sup>-1</sup> ; 连翘苷 0.13 mg·mL <sup>-1</sup>	黄芩苷 12.7~21.9 mg·mL <sup>-1</sup> ; 绿原酸 0.7~1.3 mg·mL <sup>-1</sup> ; 连翘苷 0.4~0.7 mg·mL <sup>-1</sup>
安全性	冻干及纯化工艺优化杂质去除, 不良反应偶见皮疹, 安全性更优	含辅料且过敏反应与成分直接相关, 明确列 9 类不良反应, 含严重过敏反应, 安全性低	口服制剂杂质耐受度较高, 偶见胃肠道不适及全身不良反应
临床疗效与适应证	覆盖急性上呼吸道感染至轻型肺炎, 可缩短慢性支气管炎继发感染症状缓解时间, 疗效更具针对性	适用于常见呼吸道感染, 需联用其他药物提升急慢性咽喉炎疗效, 单药疗效局限性更明显	仅针对外感风热感冒及局部轻症辅助治疗, 对下呼吸道感染疗效有限
适用人群	无儿童、孕妇明确禁用, 过敏体质慎用	4 周岁及以下儿童、孕妇禁用, 高龄老人、病危患者等慎用	儿童、孕妇需医师指导使用
储存稳定性	有效期 30 个月, 固体形态耐储存, 仅溶解后需及时使用, 性状稳定性显著优于液体剂型	有效期 24 个月, 液体易受环境影响, 稀释后 4 h 内必须用完, 易出现沉淀、变色等变质问题	有效期 24 个月, 液体成分易降解, 绿原酸等活性成分稳定性差
配伍兼容性	与氨基糖苷类、大环内酯类存在配伍禁忌, 禁忌范围窄, 临床联用灵活性更高	严禁与氨基糖苷类、青霉素类、头孢类等多类药物混合, 配伍禁忌达 6 大类, 联用限制多	需避免与滋补药同服, 受饮食药物影响较大
运输成本	固体剂型无需冷链, 仅需阴凉干燥条件, 运输中不易变质	液体剂型需严格控温 (≤20 °C), 运输中易因震荡、温度波动变质	液体剂型需阴凉运输, 易泄漏、变质
质量可控性	冻干固体工艺, 批间差异小, 溶解前质量稳定可控, 仅需检查溶解后性状	液体剂型易受原料、工艺影响, 批间澄清度、成分含量波动大, 需逐支严格检查性状	液体剂型成分易降解, 批间颜色、澄清度差异明显, 质量均一性差
临床使用便利性	静脉滴注给药, 剂量按体重精准计算, 溶解后即可使用, 无需复杂预处理	静脉滴注需严格控制滴速 (20~60 滴·min <sup>-1</sup> ), 稀释溶媒 pH 值、用量均有严格限制, 操作繁琐	口服给药方便但吸收慢, 起效速度远低于注射给药, 重症治疗中无法快速起效

黄连首个注射剂型, 虽突破了口服制剂生物利用度低 (口服生物利用度 30%~40%) 的局限, 实现了药效成分的快速吸收, 但多重问题使其临床应用受限, 其中安全风险问题尤为突出<sup>[21]</sup>。SHLI 的工艺局限显著影响其用药安全, 传统纯化工艺难以去除鞣质、蛋白质等大分子杂质, 这类杂质诱发的变态反应占其不良反应的 75%, 严重时可能导致过敏性休克<sup>[22-23]</sup>。结合临床数据, 其不良反应高发与 3 重因素相关: (1) 黄芩苷、绿原酸等核心成分具有潜在致敏性, 且可能存在成分间协同致敏效应; (2) 早期生产工艺对大分子杂质去除不彻底, 成为变态反应的重要诱因; (3) 临床存在不合理用药行为, 如混合配伍禁忌药物、过敏体质患者用药等, 进一步放大安全风险<sup>[24]</sup>。同时, SHLI 在生产中还存在原辅料微生物负载控制不足、灭菌工艺适配性欠佳等问题, 微生物及代谢产物残留易引发热原反应, 即便其细菌内毒素限值拟定为每 1 mL < 2.4 EU, 生产管控短板仍

使热原反应成为主要输液安全风险<sup>[22]</sup>。此外, 液体剂型的固有特性导致其稳定性与均一性不足, 306 批抽检数据显示, 不同企业及同一企业各批次间黄芩苷含量波动极大, 标准差最高达 73.56%, 质量分数为 6.0~9.7 mg/mL, 部分批次较限度高出约 62%; 虽 pH 值与炽灼残渣相对稳定, 但核心成分批间差异显著, 且不溶性微粒部分批次处于限度边缘, 检验数据离散度极大<sup>[25]</sup>。在临床应用中, SHLI 不仅需现配现用, 且与头孢类抗菌药物配伍时易发生沉淀反应, 这一问题进一步限制了其临床适用场景<sup>[26]</sup>。

**1.2.2 SHLPI 的关键技术突破** 针对 SHLI 存在的安全信息不充分、杂质控制难度大、批间均一性欠佳及临床使用场景受限等核心问题, SHLPI 通过冻干工艺与纯化工艺的协同创新, 构建了稳定、安全、便捷的新型注射剂型, 实现了对传统剂型的系统性升级<sup>[27]</sup>。在安全风险化解上, SHLPI 通过创新联用纯化技术针对性去除 SHLI 中难以清除的大分子杂

质与小分子污染物,大幅降低过敏反应与热原反应风险,让适用人群范围得到合理拓宽<sup>[28]</sup>。在稳定性提升上,SHLPI依托冻干工艺去除制剂中绝大部分自由水与结合水,从根本上解决了SHLI液体剂型易降解、批间含量波动剧烈的问题,不仅显著延长了有效期,更摆脱了对冷链的依赖,大幅降低物流与储存环节的质量管控压力<sup>[29]</sup>。在临床实用性优化上,冻干固体形态则彻底解决了SHLI“现配现用”的时间限制与配伍兼容性差的难题,其良好的溶解性与储存稳定性进一步提升了临床用药的灵活性<sup>[30]</sup>。因此,SHLPI的创新转化并非简单的剂型改变,而是通过工艺优化针对性改善了SHLI稳定性不足、安全性风险较高和实用性有限的问题,为中药注射剂的质量升级提供了可借鉴的技术路径。

## 2 SHLPI的药效物质基础及作用机制

SHLPI中含有黄酮类、酚酸类、环烯醚萜等化学成分,但早期研究多集中于绿原酸、黄芩苷等少数指标成分,导致绝大多数组分缺乏系统研究<sup>[31]</sup>。此外,SHLPI制备过程中会产生新型分子复合物及热降解产物<sup>[32]</sup>,这些动态互作使得SHLPI的活性物质组成与原料药材存在本质差异,同时决定了其活性物质组成的复杂性和独特性。因此,本节对SHLPI的化学成分进行系统梳理,并对其药理作用机制进行全面归纳。

### 2.1 化学成分

张旗等<sup>[33]</sup>首次从SHLPI中分离并鉴定了连翘脂素、千层纸素A等7个化合物,首次鉴定出chrysin-7-glucuronide methyl ester和咖啡酸乙酯,为阐释其致敏成分及二次开发提供了科学依据。卞婷婷等<sup>[34]</sup>通过高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)法同时测定了SHLPI中绿原酸等11个成分的含量,不仅简化了分析步骤,提高了工作效率,还为双黄连冻干粉的质量控制提供了更为全面和准确的分析手段。随着HPLC联用技术的发展,陈秋竹等<sup>[35]</sup>采用HPLC-DAD-ESI-MS<sup>n</sup>联用技术首次系统鉴定了SHLI中22种化学成分;Xue等<sup>[36]</sup>则利用UHPLC/Q-Orbitrap-MS进一步扩展至31种成分的全面表征,其中22种通过标准品得到确证;Sun等<sup>[37]</sup>采用HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS联用技术,系统鉴定SHLPI中125种成分(含27个新发现化合物),通过紫外光谱、精确质荷比及多级质谱裂解规律实现结构解析,为其质量控制和药理研究提供了科学依据。此外,Yin等<sup>[38]</sup>

提出了局部线性嵌入-3前处理方法,结合特征分子离子检测技术,不仅在大鼠血浆中捕获到114种代谢物,更揭示了黄芩苷等6种关键成分的代谢转化规律,实现了从体外成分到体内代谢的全链条解析。这些技术突破共同构建了SHLPI的物质基础,其核心活性成分及其药理活性归纳见表2。

### 2.2 药理作用

**2.2.1 抑菌** SHLPI对临床常见致病菌具有广谱抑制活性,其抑菌机制涵盖微生物结构破坏、代谢酶抑制及生物被膜干扰等环节<sup>[41]</sup>。体外抑菌活性研究显示,SHLPI对金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)、表皮葡萄球菌的体外最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为1~2 mg/mL,对普通变形杆菌、奇异变形杆菌、雷极普鲁非登杆菌的MIC值为2~4 mg/mL,而对肺炎链球菌、化脓链球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌的MIC值为2~32 mg/mL。这一结果表明,SHLPI对革兰阳性菌的抑制活性相对更强,同时对多种革兰阴性菌也具有一定抑制作用<sup>[42]</sup>。黄芩苷、黄芩素和绿原酸是SHLPI中的主要抗菌活性成分。Krakauer等<sup>[43]</sup>通过体外细胞实验发现黄芩苷能抑制MRSA外毒素诱发的T淋巴细胞的增殖,降低炎症介质、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)及其mRNA的表达,减轻该外毒素引发的病理损伤。李亚楠等<sup>[44]</sup>构建了小鼠腹腔铜绿假单胞菌早期生物被膜感染模型,经黄芩素单独或联合头孢他啶处理后,各药物组载体菌落数均显著减少,联合组效果更优;同时,联合用药还能使生物被膜结构更稀薄,炎症反应明显减轻。这一结果证实,黄芩素可抑制铜绿假单胞菌早期生物被膜的生长,与头孢他啶联用后能进一步增强杀菌效果。此外,曾铭等<sup>[45]</sup>发现金银花中的绿原酸体内代谢产物苯甲酸、对羟基苯甲酸均能抑制耐甲氧西林MRSA生物被膜形成及消除成熟生物被膜。其作用机制为通过下调辅助基因调节因子A(accessory gene regulator A, AgrA)基因、上调细胞间黏附A基因的表达水平,与MRSA生物被膜的关键蛋白AgrA发生竞争性结合,从而降低细菌的致病性。在体内实验中,针对产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶大肠埃希菌感染所致的大鼠败血症模型,观察到SHLPI可显著改善耐药菌感染导致的大鼠活动能力下降与体质量减轻,将耐药菌引发的异常白细胞计数调节至接近正常范围,

表 2 SHLPI 的核心活性成分及其药理活性

Table 2 Core active components and pharmacological activities of SHLPI

化合物类别	代表性成分	来源	药理活性	文献
黄酮类	黄芩苷	黄芩	抗病毒、抗菌、抗炎	33
	黄芩素	黄芩	抗氧化、抑制肿瘤细胞增殖	33
	汉黄芩苷	黄芩	神经保护、免疫调节	34
	木犀草素-7-O-葡萄糖苷	金银花	广谱抗菌	34
	槲皮素	连翘	抗炎、抗过敏	39
	芦丁	金银花	增强毛细血管韧性	34
	金丝桃苷	连翘	抗抑郁、神经保护	34
木脂素苷类	连翘苷	连翘	抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、神经保护	33
	异落叶松脂素	连翘	流感病毒核蛋白输出抑制	33
	松脂素-4'-O-β-D-葡萄糖苷	连翘	抗氧化、抗炎、免疫调节	35
	表松脂素-4"-O-β-D-葡萄糖苷	连翘	抗氧化、抗炎、抗肿瘤、心血管保护	35
	松脂素甲醚葡萄糖苷	连翘	抗氧化、抗炎、抗肿瘤、增强中枢神经系统靶向性	35
酚酸类	绿原酸	金银花	抗炎解热、抑制耐药菌	33
	异绿原酸	金银花	增强抗菌活性、抗炎保肝	38
	咖啡酸	金银花	抗氧化、抗合胞病毒	33
	新绿原酸	金银花	抗氧化应激	36
蒽醌类	大黄酚	黄芩	抗炎、泻下作用	39
	大黄素甲醚	黄芩	抗菌、抗肿瘤、代谢调节	37
苯乙醇苷类	连翘酯苷 A	连翘	抑制细菌耐药性	34
	连翘酯苷 B	连翘	抗炎、抗氧化	34
	连翘酯苷 I	连翘	抗病毒辅助作用	34
有机酸类	熊果酸	连翘	抗肿瘤、抗糖尿病	40
	齐墩果酸	连翘	保肝、抗纤维化	40
	苯甲酸	金银花	防腐抗菌	37
挥发油	芳樟醇	金银花	镇静、辅助抗菌	39
	丁香酚	连翘	局部麻醉、抗炎	37
三萜皂苷类	川续断皂苷乙	连翘	促进成骨细胞增殖与分化、增强免疫	37
多糖类	金银花多糖	金银花	激活巨噬细胞、增强免疫应答	37

同时有效减轻耐药菌对肝脏、肺脏等脏器造成的病理损伤<sup>[46]</sup>,为 SHLPI 的耐药菌感染治疗提供了应用依据。

**2.2.2 解热抗炎** SHLPI 的解热抗炎作用通过中枢与外周多靶点共同实现。中枢层面,家兔细菌内毒素致热模型中,绿原酸抑制下丘脑环氧酶-2 活性以减少前列腺素 E<sub>2</sub> 合成,黄芩苷可阻断白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 对体温调节中枢的刺激,给药 3 h 体温下降 (1.8±0.4) °C,且持续效果超 6 h,同时减少促炎因子分泌辅助抗炎<sup>[47]</sup>。外周层面,小鼠急性肺损伤模型中,SHLPI 200 mg/kg 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 通路促进 IL-10 分泌减轻肺部炎症,间接为体温稳定提供外周环境支撑<sup>[48]</sup>;体外脂多糖刺激小鼠单核巨噬细胞

白血病 RAW264.7 细胞实验中,SHLPI 含药血清呈剂量相关性抑制促炎因子分泌,其主要成分连翘苷通过阻断丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路减少炎症小体激活,从炎症启动环节遏制反应扩散<sup>[49]</sup>。在此基础上,汪作元<sup>[32]</sup>对脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型开展抗炎活性研究,证实 SHLPI 具有抗炎作用,并筛选出 16 个抗炎活性化学成分,其中白杨素葡萄糖醛酸苷和苯丙酸类成分抗炎活性较强。临床研究中,朱锡华<sup>[3]</sup>对 30 例慢性支气管炎继发肺部感染患者,在常规治疗基础上加用 SHLPI,发现其能更显著的调节炎症性指标,体现出优于单纯常规治疗的抗炎优势。综上,SHLPI 及其主要成分通过调控致热介质、阻断炎症通路、改善氧化应激,形成覆盖体温调节与炎症控制的综合作用体系,为其用于感染性发热、炎症相关疾病

的临床治疗提供了扎实的药理依据。

**2.2.3 抗病毒** SHLPI 具有广谱抗病毒活性,其抗病毒作用主要针对病毒全生命周期,通过阻断病毒从侵入细胞到完成复制、成熟的关键环节,破坏病毒正常生命周期进程,进而抑制病毒活性<sup>[7]</sup>。杨阔<sup>[50]</sup>以单纯疱疹病毒 1 型等 14 种病毒及人羊膜、人胚肾、人宫颈癌细胞为材料,发现 1:16~1:128 稀释的 SHLPI 对 14 种病毒致细胞病变均有抑制作用,直接证实其覆盖多种病毒类型的广谱抗病毒特性。曾祥凤等<sup>[51]</sup>针对特定病毒的研究进一步发现,SHLPI 及其药物血清在体外具有抗人类免疫缺陷病毒 1 型 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) 作用,可抑制 H9/HIV-1IIIB 与人 T 淋巴细胞白血病 MT-2 细胞融合,保护 HIV-1 感染细胞,并对 HIV-1 病毒融合及 p24 抗原表达具有抑制作用,证实抗病毒活性。孙启慧<sup>[52]</sup>通过体外药效学实验发现,SHLPI 可通过靶向关键成分、调控炎症反应及免疫相关通路、甘油磷脂代谢通路,发挥抗呼吸道合胞病毒作用,并明确君药金银花中的咖啡酸、3,5-*O*-二咖啡酰奎宁酸为介导这一活性的核心成分。一项临床观察显示,SHLPI 联合阿昔洛韦治疗病毒性脑炎 14 d 后,患者血清及脑脊液中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 降低幅度显著大于单纯阿昔洛韦组,表明 SHLPI 可通过调控炎症因子辅助发挥抗病毒作用以治疗病毒性脑炎<sup>[53]</sup>。其明确的活性成分与作用路径为流感、病毒性脑炎等病毒相关疾病的防治提供了扎实的药理支撑。

**2.2.4 免疫调节** SHLPI 通过多靶点调控免疫细胞功能,展现显著的免疫调节活性。在 T 淋巴细胞调节方面,杨志等<sup>[54]</sup>研究发现 SHLPI 对小鼠淋巴细胞体外毒性极低,给药浓度 60~120 mg/L 时,可通过降低活化抗原簇分化抗原 69 的表达,呈剂量相关性抑制刀豆蛋白 A 诱导的 T 淋巴细胞早期活化与增殖,5(6)-羧基二乙酸荧光素琥珀酰亚胺酯染色结合流式细胞术验证了这一效应,提示其可抑制过度免疫反应。对固有免疫核心细胞巨噬细胞,吴迪等<sup>[55]</sup>发现 SHLPI 能显著抑制脂多糖诱导的小鼠腹腔巨噬细胞过量分泌的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 及 IL-6,且该抑制作用呈剂量相关性,中等浓度的调控效果最为显著。此外,李立等<sup>[56]</sup>通过生物信息学统计发现金银花和连翘各有特异性免疫调节通路,作为药对使用时对巨噬细胞中 IL-12、IL-8 信号通路的调节优势更显著,可通过协同调控这些通路增强机体防御性

免疫应答。在免疫增强方面,贾雷等<sup>[57]</sup>研究显示 SHLPI 可有效改善免疫功能低下小鼠的免疫状态,显著提升淋巴细胞转化率、补体总量及补体介导的免疫复合物溶解能力,促进溶血素形成及 IL-2 分泌,且对 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例有上调作用,其中 25 mL/kg 在免疫指标恢复上更接近正常水平,5 mL/kg 溶血素生成最显著,展现其免疫激活功效的剂量相关性特征。同时,谢晓飞等<sup>[58]</sup>发现连翘中的金丝桃苷能显著降低过敏性哮喘小鼠脾脏辅助性 T 细胞 9 (T helper cell 9, Th9) 和 Th7 比例,升高调节性 T 细胞比例,调节免疫相关细胞因子及蛋白表达,为阐明 SHLPI 复方免疫调节的物质基础提供了重要依据。综上,SHLPI 通过调节免疫细胞活性、调控炎症因子网络、干预免疫信号通路等多途径,实现对机体免疫平衡的双向调控,其复方配伍与活性成分的协同作用机制明确,为免疫功能紊乱相关疾病的防治提供了扎实的药理支撑。

### 2.3 协同作用机制

SHLPI 中的绿原酸、黄芩苷等关键成分在抗病毒、抗炎及抗肿瘤治疗中展现出显著的协同作用。这些协同作用不仅体现在药效的叠加与互补,还深入至代谢调控的各个层面。绿原酸通过特异性结合病毒血凝素蛋白阻断病毒吸附过程<sup>[59]</sup>;黄芩苷则通过抑制病毒 RNA 聚合酶、逆转录酶和核糖核酸酶 H 活性来抑制病毒复制<sup>[60-61]</sup>,形成“阻断-抑制”双重作用机制。有研究表明,SHLPI 中绿原酸与黄芩苷的协同作用可显著降低 H5N1 病毒感染的人肺微血管内皮细胞中的病毒载量,并明显减轻感染小鼠的肺部炎症病变<sup>[7]</sup>。在药动学方面,连翘苷通过上调细胞色素 P4503A1 表达增强黄芩素的代谢,使黄芩素的曲线下面积 (area under the curve, AUC)<sub>0- $\infty$</sub>  显著增加,复方给药时黄芩素的半衰期从 4.2 h 延长至 7.8 h,大幅提升了活性成分的体内滞留时间与生物利用度,为药效持续发挥提供保障<sup>[62]</sup>。在分子稳定性方面,分子对接证实黄芩苷 C<sub>7</sub>-OH 与绿原酸羧基形成稳定氢键 (1.9 Å, -6.8 kcal/mol, 1 Å=0.1 nm, 1 kcal=4.2 kJ),同时黄芩素与绿原酸通过  $\pi$ - $\pi$  堆积 (3.5 Å, -7.1 kcal/mol) 增强肠道渗透性,此外绿原酸还通过盐桥 (2.2 Å) 靶向 TNF- $\alpha$  受体协同抑制核因子- $\kappa$ B 通路 (-8.2 kcal/mol),实现“结构稳定-靶点调控”的直接关联<sup>[63]</sup>。pH 相关性保护实验显示,绿原酸-黄芩苷复合物通过 pH 响应性载体保护、酚羟基电子离域及通路协同,显著增强连翘酯苷的氧

化稳定性和整体抗氧化效能<sup>[64-65]</sup>。此外,多项研究都表明了黄芩、金银花和连翘中的活性成分通过特定的分子相互作用机制,与相关靶点紧密结合,从而发挥治疗作用<sup>[66-69]</sup>。这种多层面的协同机制不仅解释了 SHLPI 疗效优于单一成分的核心原因,更构建起其完整的药理作用体系。

### 3 质量控制研究

SHLPI 现行标准仅依赖 HPLC 检测绿原酸、黄芩苷与连翘苷 3 种成分,难以全面覆盖其复杂的物质基础。《中国药典》2025 年版虽规定其指纹图谱需含 7 个特征峰,且相似度不得低于 0.90,但连翘苷等关键成分仍未纳入监控范围,现有质控体系存在明显不足<sup>[11]</sup>。针对 SHLPI 成分复杂、批次差异敏感、临床安全要求高的特点,单一质控技术难以覆盖“成分鉴定-含量测定-稳定性评估-安全性预警”全需求。目前已形成以非破坏性分析为基础、精准定量为核心、生物活性评价为补充的多技术联用体系,同时结合生产工艺优化及安全性提升构建更完善的质量控制体系,切实保障 SHLPI 的质量稳定性与临床用药安全。

#### 3.1 多技术质控

**3.1.1 核磁共振波谱 (nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR) 技术:** 成分溯源与未知峰解析 NMR 技术因具备非破坏性、多成分同步分析的核心优势,已成为 SHLPI 化学成分析解与定量的关键工具,尤其在已知成分定量与未知成分鉴定双重场景中,是连接“药材-中间体-成品”化学关联的核心纽带。Wang 等<sup>[70]</sup>采用 <sup>1</sup>H-NMR 谱图结合二维核磁技术(如 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY、HSQC),从 SHLI 中明确鉴定出 17 种成分,涵盖 8 种初生代谢物与 9 种次生代谢物,成功实现 SHLI 中多类别成分的同步定量。此外,对于 SHLPI 指纹图谱中未鉴定的指纹峰时,朱美娟<sup>[71]</sup>利用 NMR 技术鉴定出连翘酯苷 H,并确定了 13 个色谱峰的归属,其中部分化合物源自金银花、连翘或黄芩,侧面展示了 NMR 技术在 SHLI 成分鉴定中的应用,对注射液、中间体、药材之间相关性研究起到关键作用,也为 SHLPI 质量控制提供了理论依据。

**3.1.2 光谱技术: 多维快速质控** 光谱技术以快速、无损、多信息同步获取为核心优势,可根据 SHLPI 不同质控需求灵活应用,从活性成分定量、工艺稳定性评估到无机元素检测,多维度提升制剂质控效率与精准度。琚荧<sup>[72]</sup>以中红外 (mid-infrared,

MIR) 和近红外 (near-infrared, NIR) 光谱为检测基础,结合偏最小二乘 (partial least squares, PLS) 法构建 SHLI 中黄芩苷、连翘苷、绿原酸的定量模型,其中 MIR-PLS 模型预测精度良好,可在 5 min 内完成单一样品的多成分快速定量,解决传统 HPLC 检测耗时的问题。Ju 等<sup>[73]</sup>进一步采用衰减全反射红外光谱 (attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy, ATR-IR) 技术对 SHLPI 中上述 3 种活性成分进行预测,该技术无需制备液态样品、可直接检测固态或半固态制剂,简化操作流程的同时减少样品损耗。同样以 PLS 法构建定量模型,结合 TOPSIS 法对多厂商、多批次样品开展质量综合排序,并通过一致性评价区分批内与批间质量差异,有效评估不同厂商生产工艺的稳定性,为 SHLPI 分级与厂商质控水平区分提供技术依据。火焰原子吸收光谱法具备灵敏度高、抗干扰能力强、精密度高、选择性好、仪器简单、操作方便等优势。李文春等<sup>[74]</sup>使用该方法对 SHLPI 中的钠、钾含量展开测定,在钠、钾元素 0.1~0.6 mg/L 的浓度内,其与读数呈现良好线性关系,为制剂工艺中酸碱调节剂用量控制及药材来源追溯提供数据支撑。综上,不同类型的光谱技术可根据 SHLPI 的质控需求灵活应用,既实现活性成分快速定量与质量分级,又能把控无机元素含量,多维度提升制剂质控效率与精准度,为 SHLPI 的质量稳定性与临床用药安全提供有力保障。

**3.1.3 色谱-质谱联用技术:** 成分分析与安全保障 色谱-质谱联用技术凭借分离能力强与检测灵敏度高的复合优势,在 SHLPI 多组分定量、微量成分检测、致敏原识别及无机元素分析中展现出不可替代性,为质量控制与用药安全提供全方位支撑。针对特定成分检测,Ye 等<sup>[75]</sup>建立 LC-MS 分析方法,可同步测定大鼠血浆中 SHLI 的绿原酸、黄芩苷、连翘苷等核心成分;王有志等<sup>[76]</sup>通过 HPLC-ESI-MS/MS 法,以 50% 甲醇提取、母/子离子 ( $m/z$  191/85) 对 MRM 扫描,解决奎尼酸紫外吸收弱的检测难题,为 SHLPI 中奎尼酸含量测定与质量把控提供有效手段。Yin 等<sup>[77]</sup>依托 UPLC-Q-TOF/MS 和 UPLC-Q-Orbitrap/MS 平台,开发了基于平行反应监测模式的分析方法,针对新绿原酸等 10 种标志性成分,较传统选择反应监测技术提升了选择性与抗干扰能力,有效改善微量成分检测性能。在成分鉴定与安全性研究方面,Han 等<sup>[78]</sup>构建 RBL-2H3/CMC 在线

HPLC/MS 系统, 成功鉴定出黄芩苷为 SHLPI 的潜在致敏成分; Sun 等<sup>[37]</sup>采用 HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS 方法, 结合 UV 特征与高分辨多级质谱数据, 明确鉴定或推测出 SHLPI 中 125 种成分(含酚酸类、黄酮类、苯乙醇苷类等), 并解析其质谱裂解途径, 为质量控制与潜在致敏原研究提供参考。此外, 栾兰等<sup>[79]</sup>建立电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)法, 对 SHLPI 经微波消解后, 测定其中硼、铝、钒等 15 种微量元素含量, 该方法回收率达 81.6%~96.3%、检出限低至 0.001~1.530 ng/g, 兼具快捷性与灵敏性, 完善了制剂的无机元素分析, 为用药安全与后续成分研究提供科学支撑; 罗奇志等<sup>[80]</sup>则通过 HPLC-ESI/MS/MS 技术, 从 SHLPI 图谱中推断出 43 个峰的相对分子质量、推导出 20 个化合物, 并明确其药材来源, 为制剂药效物质基础阐明与二次开发奠定基础。

**3.1.4 指纹图谱技术:** 质量一致性与特殊性评价指纹图谱技术通过多特征峰反映中药复方整体成分特征, 是关联 SHLPI 化学成分与生物活性的重要桥梁, 在批次一致性评估、特殊样品区分及“原料-成品”关联中应用广泛, 尤其在“量效关联”与“风险批次鉴别”上独具价值。在基础指纹图谱建立与批次质量评价方面, 顾媛媛等<sup>[81]</sup>建立 13 批 SHLPI 的 UPLC-MS 指纹图谱, 确定 16 个共有峰并指认 3 个主要峰, 经相似度评价与聚类分析, 证实各批次一致性好、工艺稳定, 方法快速高效; 石朗等<sup>[82]</sup>同步建立其中间体 UPLC-MS 指纹图谱, 从 13 批中间体中确定 26 个共有峰、指认 3 个主要峰, 相似度均超 0.9, 且中间体与成品特征峰可追踪, 为中间体质量控制及生产环节关联提供依据。针对特殊样品区分与功效关联, 张慧等<sup>[83]</sup>构建基于效应成分指数的质量控制方法, 通过 HPLC 测 10 个指纹成分含量并结合抗菌效价, 经“量-效”分析筛选抗菌功效成分, 实现成分含量与抗菌功效的关联评价; 冯五文等<sup>[84]</sup>采用 UPLC 技术, 对正常、过期、不良反应及模拟储运条件的特殊 SHLPI 样品分析, 标定正常样品 26 个共有峰并指认 11 个成分, 聚类分析可有效区分正常与特殊样品。在原料关联及不良反应批次鉴别上, Liu 等<sup>[85]</sup>以 HPLC-DAD 建立 SHLPI 指纹图谱, 明确 12 批样品 10 个共有峰的峰归属, 结合层次聚类分析解析原料与制剂的化学关联; 赵丹等<sup>[86]</sup>采用 HPLC 法分析 12 批 SHLPI 冻干粉, 标示

22 个共有峰并确证 3 个特征峰, 聚类分析成功区分高低发不良反应批次, 为成分溯源提供支撑。

**3.1.5 细胞响应谱技术:** 传统质控的生物活性补充细胞响应谱是基于活细胞电阻抗生物传感原理的生物评价技术, 以实时在线、无标记方式捕捉药物与细胞相互作用动态过程, 弥补了传统化学检测仪测成分、不测活性的短板, 在 SHLPI 不合格样品检出与致敏风险预警中效能突出。马丽娜等<sup>[87]</sup>以 SHLPI 为对象, 建立专属细胞响应谱对 25 批含高温、光照、过期等特殊样品进行分析, 不仅检出 21 批不合格样品(检出率 84%), 且能区分不同质量波动类型, 效能显著优于常规制剂通则与化学指纹图谱。戴卉卿等<sup>[88]</sup>以大鼠嗜碱性细胞白血病 RBL-2H3 细胞为模式生物, 借助 xCELLigence 系统构建的细胞响应谱, 可准确分辨 SHLI 正常与不良反应样品, 而传统鞣质检测法则无法实现。此外, 马丽娜<sup>[89]</sup>通过联合检测对 30 批 SHLPI 样品(5 批合格、25 批不合格)分析发现, 细胞响应谱与其他方法联用时检出率均达 88%, 显著高于常规化学检测 44%的检出率。同时, 该技术还助力阐明绿原酸类成分作用特征, 发现隐绿原酸、新绿原酸等脱颗粒效应强于绿原酸, 且与 SHLPI 中其他成分存在协同增效作用。综上, 细胞响应谱可弥补传统质控不足, 作为 SHLPI 质量控制的重要补充技术, 为提升中药注射剂质控水平提供支持。

### 3.2 生产工艺优化与过程质控

SHLPI 的生产工艺优化与过程质量控制需贯穿成分溯源、关键工艺优化及全流程监控, 多项研究从不同核心环节提供了科学支撑。穆琦瑄等<sup>[90]</sup>系统解析了 SHLI、中间体及药材间的化学成分相关性, 明确 13 个色谱峰归属并揭示成分传递规律, 为生产过程的质量溯源奠定基础。针对热原去除这一关键环节, 李文春等<sup>[28]</sup>采用动态浊度法测定显示, 浓配药液中活性炭对热原的吸附率 $\geq 70\%$ , 证实了该工艺的合理性。HPLC 分析进一步显示, 活性炭处理后绿原酸、连翘苷、黄芩苷含量相对偏差 $< 0.5\%$ , 指纹图谱相似度 $> 0.999$ , 仅药液固形物含量轻微降低(降幅 $< 5\%$ ), 成功实现热原高效去除与有效成分精准保留的双重目标<sup>[91]</sup>。在醇沉工艺精细化控制方面, 蒋美林等<sup>[91]</sup>发现醇沉过程中沉淀物分形维数与指标成分综合保留率呈正相关、与滤饼含液率呈负相关, 由此建立起可视化的醇沉效果评价指标。生产后期的微粒控制研究中, 马志强等<sup>[92]</sup>采

用光阻法观察到,灭菌会导致药液不溶性微粒增加,超滤可短期减少微粒但长期效果有限,为后续工艺改进指明了靶向方向。在全流程质量管控层面,颜莉<sup>[9]</sup>构建的全过程质量控制体系实现多维度保障:既优化了同时测定3种有效成分满足方法学考察的HPLC方法,又建立了包含11个共有峰的指纹图谱,明确了21个成分的峰归属,且药材-中间体-成品指纹图谱相似度 $>0.95$ ,形成覆盖生产全链条的质量溯源能力。这些研究从成分传递规律解析、关键工艺优化到全流程质量监控,构建起系统化管控体系,不仅提升了SHLPI生产工艺的精细化水平,更有效保障了制剂的批间一致性与成分稳定性,契合中药制造品质提升的发展需求。

### 3.3 安全性提升策略

**3.3.1 过敏原鉴定** 近年来SHLPI过敏反应的相关报道屡见不鲜,引发了广泛关注。这种过敏反应可能与其有效成分有关。研究发现,SHLPI核心成分黄芩苷在 $0\sim 50\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 内可呈剂量相关性诱导肥大细胞脱颗粒并释放 $\beta$ -己糖胺酶,成为关键小分子致敏原<sup>[78]</sup>。类似的,绿原酸也在多项研究中被确证具有致敏性,有较高引发变态反应的可能<sup>[93]</sup>。此外,分子对接研究(以MrgprX2为靶点)则显示连翘酯苷A、黄芩苷和野黄芩苷结合能最低,提示这3种成分可能属于强效类过敏原,为高风险成分筛查提供了分子层面依据<sup>[94]</sup>。除小分子化合物外,鞣质、树脂等内源性大分子也可通过刺激肥大细胞或激活补体系统引发类过敏反应,形成大小分子协同的双重致敏风险来源。在致敏原检测技术优化上,Wang等<sup>[95]</sup>建立了一种HPLC-DAD-MS-BSA-FLD系统,用于快速、敏感地识别SHLPI中的半抗原。通过该系统,成功鉴定了14种具有BSA结合活性的化合物,这些化合物可能是引发过敏反应的关键致敏原。Han等<sup>[78]</sup>基于RBL-2H3细胞的xCELLigence系统可实时监测脱颗粒效应,通过 $\Delta T$ 、AUC等参数量化致敏性,灵敏度高于传统鞣质检测法,实现了致敏效应的动态、精准评估。张伟龙等<sup>[96]</sup>则通过成分群划分(如C6群)结合主成分分析,可特异性识别SHLPI的高过敏风险批次,为生产过程中的风险预警提供了新路径。此外,戴卉卿等<sup>[88]</sup>使用分子筛技术可以去除相对分子质量大于 $1\times 10^4$ 的大分子杂质,保留SHLPI中的有效成分并降低致敏性,在保障药效的前提下显著降低致敏性,为临床风险控制提供了直接的技术支撑。

**3.3.2 临床用药规范** 国家药品监督管理局2018年第31号公告明确要求修订SHLPI等双黄连注射剂说明书,不仅新增“本品不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用,使用者需接受过敏性休克抢救培训”的警示语,还在【禁忌】项中明确“4周岁及以下儿童、孕妇禁用”,【注意事项】则细化要求“本品应单独使用、严禁混合配伍”“用药前需核查药液是否出现浑浊、沉淀、变色等性状改变”“用药后30 min内加强监护”,同时在【不良反应】项中系统列出过敏反应(如潮红、呼吸困难、过敏性休克)、全身性损害(如畏寒、乏力)、呼吸系统损害(如咳嗽、憋气)等8类风险,为临床用药划定明确红线<sup>[97]</sup>。为进一步落地上述监管要求、降低SHLPI实际应用中的不良反应发生率,研究者围绕输注、配伍等关键环节展开针对性研究,为用药规范提供科学支撑。其中,怀斌等<sup>[29]</sup>聚焦公告中“用药前核查药液性状”的要求,通过实验明确SHLPI的最佳调配方法:建议优先选用0.9%氯化钠注射液作为溶媒,5%葡萄糖注射液需现用现配,10%葡萄糖及葡萄糖氯化钠注射液需在规定的时间内使用,此举可有效减少不溶性微粒引发的风险,直接响应公告对药液质量控制的要求;杨红丽<sup>[98]</sup>对562例静脉滴注SHLPI的呼吸道感染患者分组观察,发现按 $30\sim 40\ \text{滴}/\text{min}$ 慢速静脉滴注时,不良反应发生率更低;董立财<sup>[99]</sup>进一步补充公告“严禁混合配伍”的具体场景,发现SHLPI与头孢呋辛钠粉针、替硝唑葡萄糖注射液、碳酸氢钠注射液配伍时,易出现颜色加深、气泡产生、微粒超标等问题,存在不良反应风险,而与葡萄糖酸钙注射液、盐酸肾上腺素注射液等配伍无明显异常,这一结论为临床规避配伍禁忌提供了精准参考。这些研究从多方面明确临床用药规范,为规避SHLPI不良反应、保障用药安全奠定重要基础。

## 4 讨论

### 4.1 物质基础研究的局限

SHLPI物质基础研究虽通过多种技术鉴定出100余种化学成分,但仅10%成分明确药效机制,大量环烯醚萜类、苯乙醇苷类成分及制备过程中产生的新型分子复合物、热降解产物,其生物活性与潜在毒性尚未经系统验证。此外,成分间协同与拮抗关系的研究局限于少数核心成分之间,其他成分组的相互作用缺乏深入探索。此外,人体临床层面成分代谢与疗效的相关性分析缺失,导致体内外研

究脱节,难以完整阐释 SHLPI 多成分、多靶点的作用本质。

#### 4.2 质控体系的现存短板

SHLPI 质控体系虽已形成多技术联用与全流程监控框架,如细胞响应谱可高效检出不合格样品、ATR-IR 光谱结合 PLS 法可快速定量、ICP-MS 法精准管控微量元素,活性炭热原去除、NKA-9 树脂精制等工艺优化保障了成分稳定,但 SHLPI 质量标准化建设仍存短板。《中国药典》2025 年版仅监控 3 种成分、指纹图谱含 7 个特征峰,未将连翘酯苷 H 等潜在致敏成分、奎尼酸等活性辅助成分及细化的杂质限量纳入标准;不同厂商醇沉条件、超滤微粒去除阈值等工艺参数差异大,缺乏统一的工艺与质控联级标准;同时现行质控以化学成分为核心,未建立基于抗菌效价、抗炎活性的生物评价指标,难以实现质量和临床疗效的精准对接。

#### 4.3 安全性的防控挑战

SHLPI 安全性研究虽已明确多种潜在致敏原,且通过去除大分子杂质降低了类过敏风险,临床也已确定其溶媒选择、输注速度及配伍禁忌,但安全防控仍存明显瓶颈。一方面,关键致敏原的安全剂量阈值尚未界定,针对连翘酯苷等小分子半抗原缺乏精准检测方法,分子筛去杂等技术亦未形成标准化流程;另一方面,小儿、老年患者及免疫功能低下人群的耐受性数据较为匮乏,而 2001 年首次通报的致死案例中不乏特殊人群用药案例,缺乏基于人群差异的个体化用药方案;此外,虽能通过聚类分析区分不良反应高发批次,却无法精准定位引发不良反应成分组合,尚未构建“问题批次-风险成分-防控措施”的闭环追溯机制,制约了风险预警能力的提升。

#### 5 结语与展望

SHLPI 通过冻干工艺与纯化工艺的协同优化,成功解决了 SHLI 稳定性差、批间质量均一性不足的核心痛点,为中药注射剂的剂型创新与质量升级提供了可行路径。本文在此基础上系统梳理了 SHLPI 的物质基础、药理作用及质量控制研究进展,明确其核心活性成分为黄芩苷、绿原酸、连翘苷等,这类成分通过抑菌、抗炎、抗病毒及免疫调节的多靶点协同机制,共同构成其临床治疗价值的物质支撑;同时梳理了涵盖色谱-质谱联用、细胞响应谱、指纹图谱等技术的多维度质控体系,为其质量稳定性提供了可靠技术保障。

尽管 SHLPI 在剂型创新与质量控制上取得了

显著突破,但当前研究仍存在致敏成分精准管控不足、特殊人群用药方案欠缺等短板,未来需通过多学科技术融合系统推进研究,进一步完善质量标准、优化生产工艺,推动其质量升级与临床应用场景拓展。具体而言,物质基础层面应借助代谢组学、转录组学技术解析未明确成分的生物功能,同时开展大样本临床试验,建立从成分含量到临床疗效的相关性模型,强化体内外研究的关联性;质量控制领域需推动将致敏成分、活性辅助成分及细化杂质限量纳入国家标准,扩展指纹图谱特征峰,制定统一的工艺参数规范并建立“原料-成品-临床”全流程追溯平台;安全性防控上应基于人工抗原制备技术开发小分子致敏原特异性检测方法以明确安全剂量,开展特殊人群耐受性研究并制定个体化用药指南,同时构建不良反应追溯与预警数据库;此外,还需整合多学科技术优势,构建筛查快速、验证精准的检测体系,联合指纹图谱与生物活性评价制定双重标准,实现质量与疗效的同步管控,推动 SHLPI 高质量发展并为其二次开发提供科学参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 高岚,冯宇飞,董立财,等.双黄连粉针质控研究的概述与展望[J].中医药信息,2012,29(2):121-122.
- [2] 黄楠楠,笔雪艳,谭秀尧,等.双黄连注射剂的质量控制研究进展[J].中南药学,2025,23(5):1377-1384.
- [3] 朱锡华.双黄连粉针剂治疗慢性支气管炎继发肺部感染疗效观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(34):59-60.
- [4] 徐媛媛,熊俊,张俊华,等.双黄连注射剂与抗生素比较治疗小儿肺炎疗效的系统评价[J].时珍国医国药,2011,22(7):1790-1793.
- [5] 茹冠华,刘磊.双黄连粉针剂的药理作用与临床应用[J].黑龙江科技信息,2013(20):40.
- [6] 姜洪全,王桂清.双黄连粉针治疗荨麻疹并急性扁桃体炎(咽炎)46例疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(10):96.
- [7] Tang Y L, Wang Z H, Huo C Y, et al. Antiviral effects of Shuanghuanglian injection powder against influenza A virus H5N1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Microb Pathog*, 2018, 121: 318-324.
- [8] 程慧,宋新波,张丽娟,等.双黄连粉针及其有效成分的抗菌作用比较[J].现代中药研究与实践,2011,25(6):44-46.
- [9] 顾媛媛,李殿明,石朗,等.注射用双黄连安全性问题研究近况[J].中国药房,2015,26(15):2156-2157.

- [10] 药品不良反应信息通报 [S]. 2009: 5.
- [11] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 270-272.
- [12] 马百平, 张洁, 康利平, 等. 双黄连粉针剂高效液相色谱图谱的建立及应用 [J]. 中成药, 2006, 28(2): 157-161.
- [13] Zhang Q, Cai C K, Wang P L, *et al.* Baicalin and rutin are major constituents in Shuanghuanglian injection involving anaphylactoid reaction [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(3): 412-420.
- [14] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 1280-1282.
- [15] 马晓毅. 双黄连制剂的物质基础与药代动力学研究 [D]. 西安: 西北大学, 2016.
- [16] 方海红, 赵柳入, 吴杰连, 等. HPLC 法同时测定双黄连制剂中绿原酸、连翘苷、黄芩苷 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 113-116.
- [17] 贾静. 双黄连口服液的临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(2): 110-112.
- [18] 劳永真, 徐凌川, 赵桢熠, 等. 双黄连口服液质量一致性评价研究 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(1): 152-158.
- [19] 颜莉. 双黄连粉针质量控制与工艺研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [20] 中国医药信息查询平台. 双黄连粉针剂的用法用量双黄连粉针剂的不良反应 [EB/OL]. (2024-10-01) [2025-11-26]. <https://www.dayi.org.cn/drug/1149756.html>.
- [21] 刘双萍, 李钦, 孙艳艳, 等. 中医药治疗多囊卵巢综合征的临床应用进展 [J]. 甘肃医药, 2025, 44(5): 396-400.
- [22] 方世平, 王燕平, 颜琳, 等. 双黄连注射剂不良反应 10 年系统性定量分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(3): 148-151.
- [23] 唐伟, 石庆平, 马涛, 等. 双黄连注射剂不良反应发生率的 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2732-2742.
- [24] 谭秀尧, 笔雪艳, 黄楠楠. 双黄连制剂药理作用及其注射剂不良反应的研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2026, 41(1): 303-311.
- [25] 张丁丁, 唐琳鲲. 对 306 批双黄连注射液检验数据的分析及思考 [J]. 中国药事, 2009, 23(11): 1123-1125.
- [26] 张俊华, 商洪才, 胡晶, 等. 双黄连注射剂与输液配制后微粒变化的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 156-161.
- [27] Kumar P. Lyophilization: An important formulation technique [J]. *Int J Res Granthaalayah*, 2019, 7(9): 11-15.
- [28] 李文春, 孙永慧, 崔仁海, 等. 中药注射剂工艺中活性炭除热原效果评价 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(2): 80-82.
- [29] 怀斌, 郑学燕, 陈智, 等. 注射用双黄连 (冻干) 调配方法优化及其成品输液稳定性研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(7): 674-679.
- [30] 李阳革. 两种不同剂型双黄连不良反应类型临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(1): 136-137.
- [31] 孙慧珠, 王晓蕾, 李冬梅, 等. UPLC-波长切换法同时测定双黄连注射剂中 5 种成分含量及差异性分析 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 821-828.
- [32] 汪作元. 双黄连注射液中主要初生和次生代谢产物的分析及抗炎活性成分筛选研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [33] 张旗, 苏湮, 汤明杰, 等. 双黄连粉针剂的化学成分研究 [J]. 中医药学报, 2014, 42(1): 12-15.
- [34] 卞婷婷, 安益强, 汤道权, 等. HPLC 法同时测定双黄连冻干粉中 11 个成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(1): 52-56.
- [35] 陈秋竹, 王钢力, 林瑞超. HPLC-DAD-ESI-MS<sup>n</sup> 分析双黄连注射液中 22 个化学成分 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2): 321-328.
- [36] Xue G, Zhu M J, Meng N, *et al.* Integrating study on qualitative and quantitative characterization of the major constituents in Shuanghuanglian Injection with UHPLC/Q-orbitrap-MS and UPLC-PDA [J]. *J Anal Methods Chem*, 2021, 2021: 9991363.
- [37] Sun H Y, Liu M X, Lin Z T, *et al.* Comprehensive identification of 125 multifarious constituents in Shuang-Huang-Lian Powder Injection by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 115: 86-106.
- [38] Yin J X, Guo W, Li X J, *et al.* Extensive evaluation of plasma metabolic sample preparation process based on liquid chromatography-mass spectrometry and its application in the *in vivo* metabolism of Shuang-Huang-Lian Powder Injection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2023, 1228: 123808.
- [39] 张英锋, 王燕革, 刘庆杰, 等. 双黄连粉针剂的化学成分研究 [J]. 化学教学, 2010(1): 56-59.
- [40] 陈秋竹. 双黄连注射剂化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(16): 110-111.
- [41] 郭洁, 宋殿荣. 双黄连的药理作用和临床应用及不良反应研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(21): 161-163.
- [42] 李国庆, 胡辛欣, 李聪然, 等. 注射用双黄连的体外抗菌活性研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(9): 84-85.
- [43] Krakauer T, Li B Q, Young H A. The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines [J]. *FEBS Lett*, 2001, 500(1/2): 52-55.
- [44] 李亚楠, 岑艳灵, 孔晋亮, 等. 黄芩素联合头孢他啶对小鼠腹腔铜绿假单胞菌早期生物被膜感染的体内影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2): 247-250.
- [45] 曾铭, 鲁兰, 樊荣, 等. 绿原酸体内代谢产物抗金黄色

- 葡萄球菌生物被膜作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 34-41.
- [46] 何明, 张永生, 陶庆春, 等. 双黄连、清开灵联合头孢哌酮/舒巴坦对耐药大肠埃希菌协同作用的动物实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 477-480.
- [47] 林仙军. 中兽药双黄连制剂的药理作用及其在兽医临床上的应用研究进展 [J]. 浙江畜牧兽医, 2014, 39(6): 9-12.
- [48] Fang L, Gao Y, Liu F, *et al.* Shuang-Huang-Lian attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice involving anti-inflammatory and antioxidative activities [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 283939.
- [49] Gao Y, Fang L, Cai R L, *et al.* Shuang-Huang-Lian exerts anti-inflammatory and anti-oxidative activities in lipopolysaccharide-stimulated murine alveolar macrophages [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4): 461-469.
- [50] 杨阔. 浅析双黄连粉针剂的抗病毒作用 [J]. 生物技术世界, 2013(3): 86.
- [51] 曾祥凤, 曾耀英, 林长乐, 等. 双黄连粉针剂及其药物血清体外抗 HIV-1 作用 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2006, 27(2): 144-147.
- [52] 孙启慧. 双黄连制剂抑菌抗病毒药效物质基础和组方结构配伍及作用机理研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [53] 李安泰, 顾乃兵, 田晔, 等. 双黄连注射液对病毒性脑炎炎症因子表达的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36(9): 1109-1110.
- [54] 杨志, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 双黄连粉针剂对小鼠 T 淋巴细胞体外活化与增殖的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(8): 774-777.
- [55] 吴迪, 张霞, 陈宁, 等. 双黄连对体外腹腔巨噬细胞分泌细胞因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(3): 178.
- [56] 李立, 杜雅薇, 寇爽, 等. 金银花、连翘对甲型 H1N1 流感免疫调节通路影响的生物信息学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 201-204.
- [57] 贾雷, 高梅, 程志杰, 等. 双黄连对小鼠细胞免疫功能及 IL-2 产生的影响 [J]. 吉林中医药, 2000(1): 62.
- [58] 谢晓飞, 宋用福, 王永吉. 金丝桃苷对过敏性哮喘小鼠 Th9、Th17、Treg 细胞分化及气道炎症的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(12): 3283-3292.
- [59] Hsieh W Y, Yu C N, Chen C C, *et al.* Evaluating the antiviral efficacy and specificity of chlorogenic acid and related herbal extracts against SARS-CoV-2 variants via spike protein binding intervention [J]. *J Tradit Complement Med*, 2024, 15(7): 782-793.
- [60] Evers D L, Chao C F, Wang X, *et al.* Human cytomegalovirus-inhibitory flavonoids: Studies on antiviral activity and mechanism of action [J]. *Antiviral Res*, 2005, 68(3): 124-134.
- [61] Huang Q J, Wang M Y, Wang M, *et al.* *Scutellaria baicalensis*: A promising natural source of antiviral compounds for the treatment of viral diseases [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(8): 563-575.
- [62] 贾敬亮. 双黄连药物代谢的分子机制 [D]. 保定: 河北农业大学, 2008.
- [63] 宛庆华, 陈昕琳. 基于网络药理学及分子对接探讨“金银花-黄芩”治疗病毒性心肌炎的作用机制 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(10): 14-18.
- [64] 张瀚锺, 张礼成, 陈媛媛, 等. pH 依赖-酶触发型黄芩苷结肠靶向微丸制备研究 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2025, 39(1): 14-18.
- [65] 陈怡健, 程晓敬, 邓琬亭, 等. 基于分子模拟的黄芩苷/多糖复合物载体筛选及其制备和评价 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6529-6545.
- [66] 马涛, 纪鹏, 魏彦明, 等. 基于 16S rDNA 高通量测序技术研究金银花和黄芩及其配伍对急性肺炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. 动物医学进展, 2024, 45(8): 45-52.
- [67] 刘嘉, 严宝飞, 曾明月, 等. 黄芩-金银花药对治疗新型冠状病毒肺炎潜在作用机制的网络药理学研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(4): 502-511.
- [68] 陈梦影, 高珣, 李姣姣, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨双黄连口服液治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(5): 563-574.
- [69] Zhang L Y, Lang F L, Feng J, *et al.* Review of the therapeutic potential of *Forsythiae Fructus* on the central nervous system: Active ingredients and mechanisms of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt2): 117275.
- [70] Wang Z Y, Wang Z Y, Jiang M M, *et al.* Qualitative and quantitative evaluation of chemical constituents from Shuanghuanglian Injection using nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Anal Methods Chem*, 2022, 2022: 7763207.
- [71] 朱美娟. 基于“活性成分预测-验证”的双黄连注射液多成分含量测定及指纹图谱成分归属研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [72] 据荧. 基于光谱技术与化学计量学相结合的中药质量分析与评价研究 [D]. 郑州: 河南工业大学, 2023.
- [73] Ju Y, Yin C L, Zhang Y, *et al.* Rapid detection and quality evaluation of Shuang-Huang-Lian Injection by ATR-IR and NIR spectroscopy combined with chemometrics [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 286: 122008.
- [74] 李文春, 孙永慧, 解黎雯, 等. 原子吸收光谱法测定双黄连粉针剂中钠与钾的含量 [J]. 中医药学报, 2014,

- 42(1): 19-21.
- [75] Ye J, Song X W, Liu Z H, *et al.* Development of an LC-MS method for determination of three active constituents of Shuang-Huang-Lian Injection in rat plasma and its application to the drug interaction study of Shuang-Huang-Lian Freeze-dried Powder combined with Levofloxacin Injection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 898: 130-135.
- [76] 王有志, 罗奇志, 罗佳波. 高效液相色谱-电喷雾串联四极杆质谱法测定双黄连粉剂中奎尼酸的含量 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(2): 401-402.
- [77] Yin J X, Li C, Zhang J, *et al.* Comprehensive multicomponent characterization and quality assessment of Shuang-Huang-Lian Powder Injection using ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry and ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole-orbitrap-mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2023, 37(7): e9479.
- [78] Han S L, Zhang T, Huang J, *et al.* New method of screening allergenic components from Shuanghuanglian Injection: With RBL-2H3/CMC model online HPLC/MS system [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88: 602-608.
- [79] 栾兰, 王刚力, 林瑞超. ICP-MS 法测定注射用双黄连(冻干)无机阳离子的含量 [J]. 应用化工, 2012, 41(3): 522-524.
- [80] 罗奇志, 罗佳波, 王有志. 高效液相色谱-电喷雾串联四极杆质谱定性分析双黄连粉剂中化学成分及其药味归属 [J]. 药学学报, 2009, 44(12): 1391-1396.
- [81] 顾媛媛, 李殿明, 徐红英, 等. 双黄连粉剂剂 UPLC-MS 指纹图谱的建立及聚类分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(6): 91-94.
- [82] 石朗, 顾媛媛, 焦丁宁, 等. 双黄连粉剂中间体与制剂 UPLC-MS 指纹图谱相关性 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2015, 31(6): 671-674.
- [83] 张慧, 李思雨, 冯宏玲, 等. 基于效应成分指数的双黄连制剂质量控制研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(12): 2149-2154.
- [84] 冯五文, 王晶, 张世洋, 等. 注射用双黄连(冻干)的 UPLC 指纹图谱研究及质量评价 [J]. 中药与临床, 2018, 9(6): 31-33.
- [85] Liu L J, Jiang W H, Zhang L J, *et al.* Chemical correlation between Shuanghuanglian injection and its three raw herbs by LC fingerprint [J]. *J Sep Sci*, 2011, 34(15): 1834-1844.
- [86] 赵丹, 朱乃亮, 孙桂波, 等. 基于聚类分析的不同批次注射用双黄连冻干粉 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国药师, 2019, 22(7): 1193-1196.
- [87] 马丽娜, 顾媛媛, 何婷, 等. 基于细胞响应谱的注射用双黄连(冻干)质量评控研究 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8127-8134.
- [88] 戴卉卿, 高进, 曹智铭, 等. 双黄连注射液不良反应样品筛查方法研究 [J]. 广东化工, 2023, 50(22): 145-147.
- [89] 马丽娜. 基于细胞响应谱的中药注射剂质量评控方法研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [90] 穆琦瑄, 高胜美, 朱美娟, 等. 双黄连注射液指纹峰归属及制剂-中间体-药材相关性研究 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3644-3647.
- [91] 蒋美林, 张学瑜, 邵峰, 等. 醇料比对双黄连制剂醇沉效果及沉淀物形态影响 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4954-4959.
- [92] 马志强, 刘彬丽, 刘璐, 等. 不同工艺条件对中药注射剂不溶性微粒的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(7): 616-618.
- [93] 张瑞霞, 汤纳平, 林海霞, 等. 绿原酸和双黄连粉剂致敏性比较评价 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6): 1005-1008.
- [94] Wang J, Zhang Y J, Che D L, *et al.* Baicalin induces Mrgprb2-dependent pseudo-allergy in mice [J]. *Immunol Lett*, 2020, 226: 55-61.
- [95] Wang H, Zhang X T, Wang D D, *et al.* An on-line analytical approach for detecting haptens in Shuang-Huang-Lian powder injection [J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1513: 126-139.
- [96] 张伟龙, 贺红, 谯茹, 等. 双黄连注射剂成分与类过敏靶点的网络关联性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(19): 190-197.
- [97] 国家药品监督管理局. 关于修订双黄连注射剂说明书的公告(2018年第31号)[EB/OL]. (2018-06-04)[2025-11-20]. [https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypsh\\_mshxdgg/20180611164901887.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypsh_mshxdgg/20180611164901887.html).
- [98] 杨红丽. 双黄连粉剂临床安全应用的探讨 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(15): 91-92.
- [99] 董立财. 双黄连粉剂与常见注射剂体内外配伍稳定性考察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.

[责任编辑 赵慧亮]