

## 经典名方茵陈蒿汤基准样品制备工艺考察

李传娟<sup>1</sup>, 李余佳<sup>2,3</sup>, 姜南<sup>4</sup>, 耿佳乐<sup>4</sup>, 戴莹<sup>2,3\*</sup>, 窦志华<sup>1,2,3,4\*</sup>

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

2. 南京中医药大学南通中西医结合临床医学院, 江苏 南通 226006

3. 南通市第三人民医院, 江苏 南通 226006

4. 南通大学, 江苏 南通 226019

**摘要:** 目的 考察茵陈蒿汤基准样品的制备工艺。方法 建立 HPLC 同时测定茵陈蒿汤中绿原酸、1-咖啡酰奎宁酸 (1-caffeoylquinic acid, 1-CQA)、栀子苷、山栀苷、京尼平龙胆双糖苷 (genipin gentiobioside, GG)、西红花苷 I、西红花苷 II、jasminoside B、芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷 (aloe emodin-8-O-glucopyranoside, AE8G)、大黄酸-8-O-葡萄糖苷 (rhein-8-O-glucoside, R8G) 和没食子酸 11 个成分含量的方法, 以这 11 个成分提取量或转移率为指标, 分别进行茵陈蒿汤基准样品制备的煎煮方法、加水量、煎煮时间、煎煮次数、浓缩温度单因素考察, 以加水量、煎煮时间、浓缩温度为考察因素, 采用正交试验法对单因素考察设定的 2 个水平进行优化组合, 并对优化的工艺进行放大验证试验。结果 单因素考察显示, 6 个、9 个、10 个成分的提取量分别为同煎、加茵陈 18 倍和 15 倍水、煎煮 30 min 和 20 min 优于先煎茵陈、加茵陈 12 倍和 10 倍水、煎煮 60 min 和 40 min ( $P < 0.05, 0.01$ ); 与提取 3 次的提取总量相比, 前 2 煎各成分的提取量占比均接近或超过 70%, 2 个成分的转移率 50 °C 减压浓缩明显高于 80 °C 减压浓缩 ( $P < 0.01$ )。正交试验优选的茵陈蒿汤基准样品制备工艺为 3 味药同煎 2 次, 加水量分别为 18 倍和 15 倍, 煎煮时间分别为 30 min 和 20 min, 50 °C 减压浓缩。放大 10 倍的验证试验结果与小试结果一致。结论 优选的工艺稳定、简单、重复性好, 可用于经典名方茵陈蒿汤基准样品的制备。

**关键词:** 经典名方; 茵陈蒿汤; 茵陈; 栀子; 大黄; 基准样品; 制备工艺; 1-咖啡酰奎宁酸; 栀子苷; 山栀苷; 京尼平龙胆双糖苷; 西红花苷 I; 西红花苷 II; 芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷; 大黄酸-8-O-葡萄糖苷; 绿原酸; jasminoside B; 没食子酸

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2026)09-3375-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.09.011

## Investigation on preparation process of benchmark sample of classical prescription Yinchenhao Decoction

LI Chuanjuan<sup>1</sup>, LI Yujia<sup>2,3</sup>, JIANG Nan<sup>4</sup>, GENG Jiale<sup>4</sup>, DAI Ying<sup>2,3</sup>, DOU Zhihua<sup>1,2,3,4</sup>

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Nantong Clinical Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong 226006, China

3. Nantong Third People's Hospital, Nantong 226006, China

4. Nantong University, Nantong 226019, China

**Abstract: Objective** To investigate the preparation process of the benchmark sample of Yinchenhao Decoction (YD, 茵陈蒿汤).

**Methods** An HPLC method was established to simultaneous determine the content of 11 components in YD, including chlorogenic acid, 1-caffeoylquinic acid (1-CQA), geniposide, shanzhiside, genipin gentiobioside (GG), crocin I, crocin II, jasminoside B, aloe emodin-8-O-glucopyranoside (AE8G), rhein-8-O-glucoside (R8G) and gallic acid. Using the extraction amount or transfer rate of these 11 components as indicators, single factor investigations were conducted on the preparation of benchmark sample of YD, including the

收稿日期: 2025-10-29

基金项目: 江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2018674); 江苏省药学会—奥赛康医院药学基金科研课题(A202330)

作者简介: 李传娟, 硕士研究生, 主要从事天然药物化学研究。Tel: 19863826930 E-mail: 119863826930@163.com

\*通信作者: 戴莹, 女, 硕士, 中药师, 主要从事中药药效物质及质量评价研究。Tel: (0513)85116027 E-mail: 779010519@qq.com

窦志华, 博士, 副教授, 主任中药师, 硕士生导师, 主要从事中药药效物质及质量评价研究。

Tel: (0513)85116027 E-mail: zhihuadou@163.com

decocting methods, quantity of water addition, decoction time, decoction times, and concentration temperature. Taking the quantity of water addition, decoction time, and concentration temperature as the evaluation factors, the two levels set for the single factor investigations mentioned above were optimized and combined by the orthogonal experimental method, and the optimized process was verified through amplification experiments. **Results** The single-factor investigation indicated that the extraction amounts of six, nine, and 10 components were higher under the conditions of co-decoction, decocting with 18-fold and 15-fold water for 30 min and 20 min, respectively, compared to the conditions of pre-decocting Yinchen (*Artemisiae Scopariae Herba*) followed by decocting with 12-fold and 10-fold water for 60 min and 40 min ( $P < 0.05, 0.01$ ). Compared with the total amount extracted three times, the extraction amount of each component in the first two decoctions were all close to or exceeded 70%. The transfer rates of two components were significantly higher under reduced-pressure concentration at 50 °C than at 80 °C ( $P < 0.01$ ). The optimal preparation process using orthogonal experiment for the benchmark sample of YD was as follows: decocting the three herbs together twice, with 18-fold and 15-fold volume water, for 30 and 20 min, respectively, then concentrating at 50 °C under reduced pressure. The results of the validation experiment magnified by 10 was consistent with lab-scale results. **Conclusion** The optimized process is stable, simple, and repeatable, which can be used for the preparation of substance benchmark of classical prescription YD.

**Key words:** classical prescription; Yinchenhao Decoction; *Artemisiae Scopariae Herba*; *Gardeniae Fructus*; *Rhei Radix et Rhizoma*; benchmark sample; preparation process; 1-caffeoylquinic acid; geniposide; shanzhiside; genipin gentiobioside; crocin I; crocin II; aloe emodin-8-*O*-glucopyranoside; rhein-8-*O*-glucoside; chlorogenic acid; jasminoside B; gallic acid

国家药品监督管理局药品审评中心发布的《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》（以下简称《指导原则（试行）》），首次提出了经典名方“基准样品”的概念，要求首先按照国家发布的古代经典名方的关键信息及古籍记载，研究、制备“基准样品”，然后进行复方制剂研究，并证明制剂的质量与“基准样品”基本一致<sup>[1]</sup>。基准样品研究的目的是以其为切入点，桥接古代经典名方和现代复方制剂，其逻辑是基于古代经典名方长期临床应用安全有效，通过基准样品还原临床使用的、承载了古代经典名方的物质基础和安全有效性的“一碗汤”，再以“制剂与基准样品质量基本一致”作为制剂研究的要求，实现古代经典名方向现代复方制剂的转化<sup>[2]</sup>。因此，基准样品是经典名方制剂研究的关键<sup>[3]</sup>。基准样品的制备工艺是经典名方制剂开发最关键的难点之一<sup>[4]</sup>，主要原因是古籍记载的制备工艺不详，或古籍虽有记载但因古今度量衡不统一导致处方剂量折算存在争议等。

茵陈蒿汤（Yinchenhao Decoction, YD）为国家发布的《古代经典名方目录（第二批）》汉族医药的第一首方剂，由茵陈、栀子、大黄 3 味药组成，出自东汉张仲景所著《伤寒论》，为中医治疗治湿热黄疸的第一要方<sup>[5-6]</sup>。茵陈所含主要成分包括有机酸类、黄酮类等<sup>[7]</sup>，栀子所含主要成分包括环烯醚萜类、西红花苷类、单环单萜类、有机酸类等<sup>[8]</sup>，大黄所含主要成分包括蒽醌类、鞣质类等<sup>[9-10]</sup>。

本研究建立了 HPLC 测定茵陈蒿汤中有机酸类

成分绿原酸和 1-咖啡酰奎宁酸（1-caffeoyl quinic acid, 1-CQA），环烯醚萜类成分栀子苷、山栀苷和京尼平龙胆双糖苷（genipin gentiobioside, GG），西红花苷类成分西红花苷 I、II，单环单萜类成分 jasminoside B，蒽醌类成分芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷（aloe emodin-8-*O*-glucopyranoside, AE8G）和大黄酸-8-*O*-葡萄糖苷（rhein-8-*O*-glucoside, R8G），鞣质类成分没食子酸，共计 11 个茵陈蒿汤中代表性成分的测定方法，以这 11 个成分提取量或转移率为指标，分别进行了茵陈蒿汤基准样品制备的煎煮方法（先煎后下与同煎）、加水量、煎煮时间、煎煮次数、减压浓缩温度单因素考察，以加水量、煎煮时间、浓缩温度为考察因素，采用正交试验法对单因素考察设定的 2 个水平进行优化组合，优选了茵陈蒿汤基准样品制备工艺，并对优化的工艺进行了放大验证试验，为该经典名方的后续制剂开发研究奠定了基础。

## 1 仪器与材料

Waters Alliance 高效液相色谱系统，配有 e2695 分离单元、2998 PAD 检测器、Empower 色谱工作站，美国 Waters 公司；BT 25S 型电子天平，德国 Sartorius 公司；RE-52A 旋转蒸发器，上海亚荣生化仪器厂；SK5200H 超声波清洗器，功率 200 W，频率 53 kHz，上海科导超声仪器有限公司。

对照品没食子酸（批号 110831-201906，质量分数 HPLC ≥ 98%）、绿原酸（批号 110753-201817，质量分数 HPLC ≥ 96.8%）、栀子苷（批号 110749-201919，质量分数 HPLC ≥ 97.6%）、西红花苷 I（批

号 111588-201704, 质量分数 HPLC $\geq$ 91.1%)、西红花苷 II (批号 111589-201705, 质量分数 HPLC $\geq$ 91.9%) 购自中国食品药品检定研究院; 对照品山栀苷 (批号 CHB161228, 质量分数 HPLC $\geq$ 98%)、GG (批号 CHB160720, 质量分数 HPLC $\geq$ 98%)、AE8G (批号 141225, 质量分数 HPLC $\geq$ 98%)、jasminoside B (批号 CHB180326, 质量分数 HPLC $\geq$ 98%)、R8G (批号 150122, 质量分数 HPLC $\geq$ 98%) 购自成都克洛玛生物科技有限公司; 对照品 1-CQA (批号 JBZ-0652, 质量分数 HPLC $\geq$ 98%) 购自南京金益誉生物科技有限公司。

甲醇, 色谱纯, 购自美国 Tedia 公司; 乙腈, 色谱纯, 购自德国 Merck 公司; 磷酸, 分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司; 纯净水购自杭州娃哈哈集团有限公司。

茵陈饮片 (批号 240802, 产地甘肃)、栀子饮片 (批号 240321, 产地福建) 购自南通三越中药饮片有限公司, 大黄饮片 (批号 202311001, 产地甘肃) 购自甘肃甘南百草生物科技开发有限公司。经南通市食品药品监督管理局龚旭东主任中药师鉴定, 以上饮片的基原分别为菊科蒿属植物茵陈蒿 *Artemisia capillaries* Thunb.、茜草科栀子属植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis、蓼科大黄属植物唐古特大黄 *Rheum tanguticum* Maxim. et Balf.。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

**2.1.1 混合对照品溶液的制备** 精密称取绿原酸 19.23 mg 置于 5 mL 量瓶中, 没食子酸 5.00 mg、栀子苷 38.06 mg、山栀苷 5.15 mg、西红花苷 I 8.10 mg, 分别置于 10 mL 量瓶中, 1-CQA 4.45 mg、西红花苷 II 5.00 mg、jasminoside B 5.50 mg、GG 5.50 mg, 分别置于 25 mL 量瓶中, AE8G 5.00 mg、R8G 5.04 mg, 分别置于 100 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇至刻度, 摇匀, 分别配制成 11 个对照品储备液; 分别精密吸取绿原酸储备液 0.5 mL, 没食子酸、山栀苷、西红花苷 II 储备液各 1.0 mL, jasminoside B、GG 储备液各 1.1 mL, 栀子苷、1-CQA、AE8G、R8G 储备液各 2.0 mL, 西红花苷 I 储备液 2.5 mL, 置于 20 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇至刻度, 摇匀, 配成混合对照品溶液 A; 将混合对照品溶液 A 分别稀释 2、5、10 倍, 配成混合对照品溶液 B、C、D, 于 4 °C 保存, 备用。

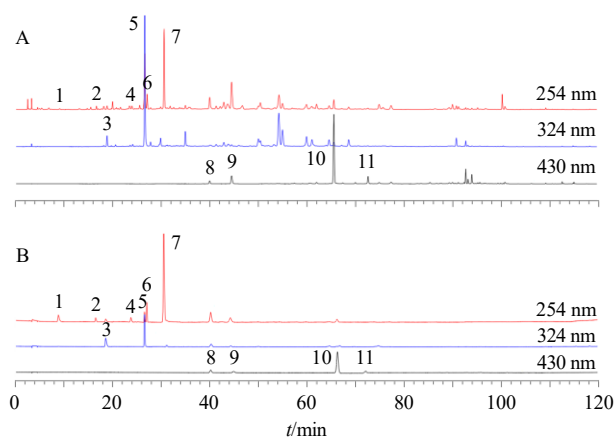
**2.1.2 茵陈蒿汤饮片供试品溶液的制备** 将茵陈、

栀子、大黄饮片粉碎成粉末, 过四号筛, 按茵陈蒿汤组方剂量比例 3 : 2 : 1 混合均匀, 取混合粉末约 0.9 g, 精密称定, 置于 25 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇 24 mL 左右, 超声处理 (功率 200 W、频率 53 kHz) 30 min, 放冷, 50% 甲醇定容至刻度, 摇匀, 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

**2.1.3 基准样品供试品溶液的制备** 精密量取每次制备工艺考察所得基准样品 2 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加纯净水定容, 8 000 r/min 离心 (离心半径 5.0 cm) 10 min, 0.45  $\mu$ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

### 2.2 含量测定方法的建立

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为柱 Symmetry C<sub>18</sub> 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~5 min, 2% 乙腈; 5~10 min, 2%~5% 乙腈; 10~30 min, 5%~15% 乙腈; 30~45 min, 15%~17% 乙腈; 45~55 min, 17%~20% 乙腈; 55~70 min, 20%~25% 乙腈; 70~80 min, 25% 乙腈; 80~90 min, 25%~35% 乙腈; 90~100 min, 35%~50% 乙腈; 100~110 min, 50%~85% 乙腈; 110~115 min, 85%~90% 乙腈; 115~118 min, 90%~98% 乙腈; 118~130 min, 98% 乙腈; 柱温 30 °C; 体积流量 1 mL/min; 没食子酸、山栀苷、jasminoside B、GG、栀子苷检测波长 254 nm, 1-CQA、绿原酸检测波长 324 nm, 西红花苷 I、西红花苷 II、AE8G、R8G 检测波长 430 nm。色谱图见图 1。



1-没食子酸; 2-山栀苷; 3-1-CQA; 4-jasminoside B; 5-绿原酸; 6-GG; 7-栀子苷; 8-AE8G; 9-R8G; 10-西红花苷 I; 11-西红花苷 II。  
1-gallic acid; 2-shanzhiside; 3-1-CQA; 4-jasminoside B; 5-chlorogenic acid; 6-GG; 7-geniposide; 8-AE8G; 9-R8G; 10-crocin I; 11-crocin II.

图 1 茵陈蒿汤 (A) 及混合对照品 (B) 的 HPLC 图  
Fig. 1 HPLC of YD (A) and mixed reference substances (B)

**2.2.2 线性关系考察** 分别自动吸取混合对照品溶液 B、C、D 各 10  $\mu\text{L}$ ，混合对照品溶液 A 10、20、30、40  $\mu\text{L}$  进样测定，以峰面积 ( $Y$ ) 对进样量 ( $X$ ) 进行线性回归处理，得 11 个成分的回归方程、相关系数及线性范围分别为没食子酸  $Y=1\ 652\ 666 X-518$ ， $r=0.999\ 2$ ，线性范围 25.00~1 000.00 ng；1-CQA  $Y=2\ 324\ 928 X-15\ 111$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 17.80~712.00 ng；GG  $Y=7\ 151\ 618 X-29\ 690$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 12.10~484.00 ng；jasminoside B  $Y=990\ 194 X-7\ 393$ ， $r=0.999\ 8$ ，线性范围 12.10~484.00 ng；绿原酸  $Y=3\ 016\ 493 X-83\ 113$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 96.15~3 846.00 ng；西红花苷 I  $Y=4\ 761\ 403 X-118\ 542$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 101.25~4 050.00 ng；R8G  $Y=568\ 371 X-7\ 907$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 96.40~3 856.00 ng；西红花苷 II  $Y=4\ 839\ 556 X-18\ 938$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 10.00~400.00 ng；栀子苷  $Y=756\ 524 X-60\ 122$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 380.60~15 224.00 ng；山栀苷  $Y=410\ 648 X-1\ 693$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 25.75~1 030.00 ng；AE8G  $Y=911\ 758 X-13\ 065$ ， $r=0.999\ 9$ ，线性范围 56.40~2 256.00 ng。

**2.2.3 加样回收率试验** 取茵陈、栀子、大黄饮片混合粉末约 0.45 g，精密称定，置于 25 mL 量瓶中，分别加入事先用 50% 甲醇溶解并稀释的 11 个对照品溶液适量（各成分的添加量约等于样品中根据回归方程的计算量），加 50% 甲醇至 24 mL 左右，其余按照“2.1.2”项下方法操作，制备 6 份供试品溶液，进样测定，计算没食子酸、山栀苷、1-CQA、jasminoside B、绿原酸、GG、栀子苷、AE8G、R8G、西红花苷 I 和西红花苷 II 的加样回收率及其 RSD。结果平均加样回收率分别为 99.57%、101.89%、99.25%、98.22%、99.06%、98.41%、102.30%、97.98%、97.84%、98.54%、97.30%，RSD 分别为 0.50%、0.76%、3.72%、0.64%、4.07%、1.88%、1.73%、1.68%、2.55%、2.50%、1.38%。

**2.2.4 精密度试验** 吸取混合对照品溶液 A 10  $\mu\text{L}$ ，连续 6 次进样测定，记录“2.2.3”项下 11 个成分的峰面积积分值，计算 RSD，结果分别为 1.52%、1.57%、1.30%、0.99%、1.38%、1.57%、1.20%、2.19%、1.17%、2.18% 和 4.31%。

**2.2.5 稳定性试验** 吸取同一份饮片供试品溶液 10  $\mu\text{L}$ ，分别于制备后 0、9、12、18、24、36 h 进样测定，记录“2.2.3”项下 11 个成分的峰面积积分

值，计算其 RSD，结果分别为 4.15%、3.11%、1.51%、1.23%、1.42%、2.66%、0.91%、1.65%、1.28%、0.77%、2.74%。

**2.2.6 重复性试验** 按照“2.1.2”项下方法制备 6 份供试品溶液，分别吸取 10  $\mu\text{L}$  进样测定，计算 6 次测定的“2.2.3”项下 11 个成分的平均质量分数及其 RSD，结果平均质量分数分别为 0.183、0.226、0.425、0.424、2.791、0.235、18.491、0.542、1.730、2.497、0.244 mg/g，RSD 分别为 3.16%、2.69%、1.07%、2.09%、1.84%、3.64%、0.94%、2.75%、0.86%、1.32%、2.97%。

### 2.3 统计学方法

工艺考察结果使用 IBM SPSS 25.0 统计软件进行处理，数据以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 2 组独立样本  $t$  检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2.4 基准样品制备工艺的单因素考察

**2.4.1 煎煮方法考察** 方法 1（先煎后下）：称取茵陈饮片 18 g，加 18 倍量水（324 mL），浸泡 30 min，武火煮沸后转文火保持微沸 30 min（搅拌 2~3 次），投入预先加 18 倍量水（324 mL）浸泡 30 min 的栀子饮片 12 g 和大黄饮片 6 g，武火煮沸后转文火保持微沸 20 min（搅拌 2~3 次），4 层纱布滤过，得第 1 煎药液。药渣加 15 倍量水（540 mL），武火煮沸后转文火保持微沸 20 min，得第 2 煎药液。

方法 2（同煎）：取茵陈饮片 18 g、栀子饮片 12 g、大黄饮片 6 g，加 18 倍量水（648 mL），浸泡 30 min，武火煮沸后转文火保持微沸 30 min（搅拌 2~3 次），4 层纱布滤过，得第 1 煎药液。药渣加 15 倍量水（540 mL），武火煮沸后转文火保持微沸 20 min，得第 2 煎药液。精密量取方法 2 的第 1 煎和第 2 煎药液各 1 mL 留存。

分别合并 2 种方法第 1 煎和第 2 煎药液，放冷后按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，吸取 10  $\mu\text{L}$ ，进样测定，按所得药液体积计算样品中 11 个成分的提取量（下同）。以上试验重复 3 次，考察结果见表 1。结果显示，方法 1 和方法 2 的没食子酸、1-CQA、栀子苷、R8G、西红花苷 II 的提取量没有显著性差异（ $P > 0.05$ ），其余 6 个成分的提取量，均为方法 2 明显优于方法 1（ $P < 0.01$ ），故确定茵陈蒿汤基准样品制备煎煮方法采用同煎。

**2.4.2 加水量考察** 方法 1：称取茵陈饮片 18 g、栀子饮片 12 g、大黄饮片 6 g，加茵陈 12 倍量水及栀子、大黄 7 倍量水（342 mL），浸泡 30 min，武火

表1 煎煮方法考察结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Investigation results of decocting methods ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

方法	提取量/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )											
	没食子酸	山柃苷	1-CQA	jasminoside B	绿原酸	GG	栀子苷	AE8G	R8G	西红花苷 I	西红花苷 II	
1	100±7	189±3	512±8	267±6	1 954±6	66±3	12 859±68	256±1	698±8	418±4	43±2	
2	99±5	281±4**	534±30	338±5**	2 135±28**	220±6**	12 920±43	347±7**	711±15	536±9**	46±0	

与方法1比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 表2、3、6同。

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs method 1; same as table 2, 3, and 6.

煮沸后转文火保持微沸 30 min (搅拌 2~3 次), 4 层纱布滤过, 得第 1 煎药液。药渣加茵陈 10 倍水量及栀子、大黄 6 倍水量 (288 mL), 武火煮沸后转文火保持微沸 20 min, 得第 2 煎药液。

方法 2: 同“2.4.1”项下方法 2。

合并方法 1 的第 1 煎和第 2 煎药液, 放冷后按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 吸取 10  $\mu\text{L}$  进样测定。以上试验重复 3 次, 考察结果见表 2。结果显示, 2 种方法的山柃苷和西红花苷 II 提取量无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 其余 9 个成分均有极显著差异 ( $P < 0.01$ ), 且均为方法 2 优于方法 1, 故确定茵陈蒿汤基准样品制备加水量为第 1 煎 18 倍, 第 2 煎 15 倍。

2.4.3 煎煮时间考察 方法 1: 同“2.4.1”项下方法 2。方法 2: 第 1 煎 60 min, 第 2 煎 40 min, 其余均同方法 1。

合并方法 2 的第 1 煎和第 2 煎药液, 放冷后按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 分别吸取 10  $\mu\text{L}$  测定, 计算 11 个成分的提取量。以上试验重复 3 次, 考察结果见表 3。结果显示, 2 种煎煮时间 R8G 的提取量没有显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 其余 10 个成分的提取量均为方法 1 明显优于方法 2 ( $P < 0.05$ 、0.01), 其原因可能是较长时间受热导致了这些成分降解或转化成了其他成分<sup>[7-8,10]</sup>, 因此, 茵陈蒿汤基准样品制备煎煮时间确定为第 1 煎 30 min, 第 2 煎 20 min。

表2 加水量考察结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Investigation results of quantity of water addition ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

方法	提取量/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )											
	没食子酸	山柃苷	1-CQA	jasminoside B	绿原酸	GG	栀子苷	AE8G	R8G	西红花苷 I	西红花苷 II	
1	53±3	288±4	245±7	170±3	1 652±44	178±2	10 188±386	154±2	450±11	416±1	47±1	
2	99±5**	281±4	534±30**	338±5**	2 135±28**	220±6**	12 920±43**	347±7**	711±15**	536±9**	46±0	

表3 煎煮时间考察结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Investigation results of decocting time ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

方法	提取量/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )											
	没食子酸	山柃苷	1-CQA	jasminoside B	绿原酸	GG	栀子苷	AE8G	R8G	西红花苷 I	西红花苷 II	
1	99±5	281±4	534±30	338±5	2 135±28	220±6	12 920±43	347±7	711±15	536±9	46±0	
2	87±1*	258±7**	432±9**	186±3**	1 000±10**	140±1**	11 899±111**	224±7**	687±4	492±8**	45±0**	

2.4.4 煎煮次数考察 将“2.4.1”项下方法 2 第 2 煎药渣再加水 540 mL, 同第 2 煎操作, 得第 3 煎药液。精密量取第 3 煎药液 1 mL, 连同“2.4.1”项下留存的方法 2 第 1 煎、第 2 煎药液, 按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 分别吸取 10  $\mu\text{L}$  进样测定, 计算 11 个成分的提取量。

以上试验重复 3 次, 考察结果见表 4。结果显示, 与提取 3 次的提取总量相比, 前 2 煎各成分的提取量占比均接近或超过 70%, 且接近一半超过 80%, 部分成分接近 90%。根据表 4 数据和“2.2.6”

项下测定结果计算, 大部分成分在第 1 煎的提取率低于 45%。基于以上分析, 确定茵陈蒿汤基准样品制备采取煎煮 2 次。

2.4.5 浓缩温度考察 分别取茵陈饮片 18 g、栀子饮片 12 g、大黄饮片 6 g 各 6 份, 按“2.4.1”项下方法 2 煎煮并分别合并药液。将各 3 份药液分别采用 50  $^{\circ}\text{C}$  减压浓缩和 80  $^{\circ}\text{C}$  减压浓缩至 100 mL。分别取浓缩前和浓缩后的药液, 按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 分别吸取 10  $\mu\text{L}$  测定, 计算药液中 11 个成分浓缩前后的量, 结果见表 5。

表4 煎煮次数考察结果 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 4 Investigation results of decocting times ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

药液	提取量/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )										
	没食子酸	山梔苷	1-CQA	jasminoside B	绿原酸	GG	梔子苷	AE8G	R8G	西红花苷 I	西红花苷 II
第1煎	65±1	210±9	314±4	236±6	1 474±20	81±4	8 464±67	164±1	391±1	396±2	27±0
第2煎	20±1	82±2	210±8	103±4	708±5	123±3	4 570±32	173±5	353±7	213±2	25±0
第3煎	7±2	58±2	105±2	84±2	384±6	84±0	1 540±36	145±3	265±1	166±1	21±0
前2煎占比/%	92.67±1.67	83.49±0.05	83.27±0.29	80.18±0.06	85.02±0.06	70.84±0.30	89.43±0.17	69.87±0.47	73.76±0.27	78.56±0.06	70.86±0.12

表5 50℃和80℃减压浓缩前后药液中11个成分的量 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 5 Amount of 11 components in drug solution before and after 50℃ and 80℃ vacuum concentration ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

药液	药液中量/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )										
	没食子酸	山梔苷	1-CQA	jasminoside B	绿原酸	GG	梔子苷	AE8G	R8G	西红花苷 I	西红花苷 II
50℃浓缩前	94±1	296±10	504±3	371±17	2 182±7	207±5	12 918±66	361±9	738±10	559±9	53±1
50℃浓缩后	78±1	243±10	385±6	250±7	2 039±12	102±1	9 579±25	136±1	620±9	446±14	31±1
80℃浓缩前	99±5	281±4	534±30	338±5	2 135±28	220±6	12 920±43	347±7	711±15	536±9	46±0
80℃浓缩后	80±2	226±8	390±10	231±1	2 000±12	88±0	9 494±66	108±5	593±11	402±5	26±1

根据表5中的数据计算50℃和80℃减压浓缩前后各成分的转移率(转移率=浓缩后量/浓缩前量)并进行分析,结果显示,2种浓缩温度,GG及AE8G的转移率50℃明显高于80℃( $P<0.01$ ),其余9个成分均无显著性差异( $P>0.05$ ),结果见表6。

2.5 基准样品制备工艺的正交试验考察及验证

2.5.1 正交试验设计 根据“2.4”项下单因素考察

结果,以加水量(A)、提取时间(B)和浓缩温度(C)为考察因素,按单因素考察方法中2个水平和制备工艺,选用 $L_4(2^3)$ 正交表进行试验,每个试验重复3次,试验设计及结果见表7。以各次试验11个成分提取总量为指标,对结果进行统计和方差分析。从表7中极差R可以看出,各考察因素对11个成分提取总量影响的大小顺序为加水量(A)>提取时间(B)>浓缩温度(C);由表8方差分析结

表6 50℃和80℃减压浓缩前后11个成分的转移率比较 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 6 Comparison of transfer rates of 11 components before and after 50℃ and 80℃ vacuum concentration ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

浓缩温	转移率/%										
度/℃	没食子酸	山梔苷	1-CQA	jasminoside B	绿原酸	GG	梔子苷	AE8G	R8G	西红花苷 I	西红花苷 II
50	82.89±1.73	82.04±4.29	76.47±1.49	67.43±2.16	93.45±0.76	49.11±0.96	74.16±0.32	37.74±0.78	84.00±0.41	79.80±3.18	59.15±1.28
80	80.54±2.15	80.40±1.66	73.25±4.41	68.22±1.19	93.69±1.61	39.81±1.17*	73.49±0.74	31.14±1.67**	83.47±1.06	75.09±0.31	57.85±2.86

表7 正交试验设计及结果

Table 7 Orthogonal test design and results

试验号	A/倍	B/min	C/℃	11个成分提取总量/( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )			
				第1次试验	第2次试验	第3次试验	3次试验总和
				1	1(12, 10)	1(30, 20)	1(50)
2	1(12, 10)	2(60, 40)	2(80)	7.223	7.089	7.100	21.411
3	2(18, 15)	1(30, 20)	2(80)	13.513	13.659	13.741	40.913
4	2(18, 15)	2(60, 40)	1(50)	12.860	12.926	12.848	38.635
$K_1$	57.244	76.746	74.468				
$K_2$	79.548	60.046	62.324				
R	22.304	16.700	12.144				

表8 方差分析结果

Table 8 Results of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F值	显著性
A	41.452 7	1	41.452 7	2 800.542 7	$P<0.01$
B	23.242 3	1	23.242 3	1 570.250 3	$P<0.01$
C	12.288 6	1	12.288 6	830.216 5	$P<0.01$
误差	0.118 4	8	0.014 8	1.000 0	
$F_{0.05}(1, 8) = 5.32$ $F_{0.01}(1, 8) = 11.26$					

果可知,加水量、提取时间、浓缩温度对11个成分提取总量均有显著影响( $P<0.01$ ),与单因素考察结果一致。所以将茵陈蒿汤基准样品制备工艺确定

为 A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>1</sub>, 即同煎 2 次, 第 1 煎加 18 倍量水煎煮 30 min, 第 2 煎加 15 倍水煎煮 20 min, 合并 2 煎药液, 50 °C 减压浓缩。

**2.5.2 验证试验** 分别取茵陈饮片 180 g、栀子饮片 120 g、大黄饮片 60 g 各 3 份, 按“2.5.1”项下确定

的工艺制备茵陈蒿汤基准样品, 测定 11 个成分的提取量, 并与表 5 中 50 °C 浓缩后的小试结果进行比较, 结果显示, 放大 10 倍的验证试验 11 个成分提取量及总量之和与小试均没有显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 结果见表 9。

表 9 验证试验结果及与正交试验 3 的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 9 Results of validation experiment and comparison with orthogonal experiment 3 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

试验	提取量/( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )											合计
	没食子酸	山栀苷	1-CQA	jasmimoside B	绿原酸	GG	栀子苷	AE8G	R8G	西红花苷 II	西红花苷 II	
验证	76±1	230±2	393±2	244±2	2 055±6	104±4	9 390±137	137±1	631±4	441±1	32±0	13 735±148
小试	78±1	243±10	385±6	250±7	2 039±12	102±1	9 579±25	136±1	620±9	446±14	31±1	13 910±39

### 3 讨论

#### 3.1 关于茵陈蒿汤的组方原料选择

《指导原则(试行)》要求经典名方制剂研发和生产应从药材基原、产地等多个方面加强药材和饮片的质量控制, 从源头保障制剂的质量。根据《中国药典》2025 年版规定, 茵陈蒿汤组方药味中茵陈的基原为滨蒿 *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. 或茵陈蒿 *A. capillaris* Thunb., 但目前临床使用的主要是茵陈蒿<sup>[11]</sup>, 有研究表明, 甘肃产茵陈质量较优且稳定<sup>[12]</sup>; 栀子只有 1 种基原, 有研究发现, 福建产栀子中栀子苷含量较其他地区高<sup>[13]</sup>; 大黄的基原为掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill., 本项目组前期研究发现, 唐古特大黄的质量优于掌叶大黄和药用大黄<sup>[14]</sup>, 甘南地区唐古特大黄一般生长年限长达 4~5 年, 在栽培过程中几乎不使用农药, 深受国内外市场推崇<sup>[15]</sup>。因此, 茵陈蒿汤基准样品研究选用了甘肃产茵陈蒿、福建产栀子和甘肃甘南地区产唐古特大黄。

#### 3.2 关于茵陈蒿汤的处方剂量

《伤寒论》和《金匱要略》中记载的方剂又称为“经方”, 经方药简效宏, 而取效的关键就在于量, 但由于古今度量衡不统一, 历代在量的传承上存在重大分歧<sup>[16]</sup>。《伤寒论》记载的茵陈蒿汤处方为茵陈六两, 栀子十四枚(擘), 大黄二两(去皮)<sup>[5]</sup>。

关于栀子“十四枚”的剂量, 绝大部分《方剂学》教材折算为 12 g, 本项目组对不同规格的栀子进行了实物称量, 发现这种折算方法是符合实际的, 因此, 将栀子“十四枚”折算为 12 g。

经方 1 两究竟折合为多少“g”, 目前的考证结果有 30 余种<sup>[16]</sup>, 但现在最具权威性只有 2 种: 国

家中医药管理局在发布的古代经典名方关键信息表中将汉代的 1 两折算为 13.8 g<sup>[17]</sup>; 近代《方剂学》教材和历版《中国药典》中的 1 两折算为 3 g<sup>[18]</sup>。

如果 1 两折算为 13.8 g, 则茵陈蒿汤处方剂量为茵陈 82.8 g、栀子 12 g、大黄 27.6 g, 茵陈和大黄的剂量明显偏大, 已超出了中国药典规定的 6~15 g 和 3~15 g 范围。古代文献有“君药分量最多, 臣药次之”的记载, 李园白等<sup>[19]</sup>的研究证明了这种说法的合理性, 茵陈蒿汤中茵陈为君、栀子为君、大黄为佐<sup>[20]</sup>, 以上剂量也有违君臣佐使关系。国家中医药管理局发布的古代经典名方关键信息表备注中也明确: 剂量系数度量衡原方量折算, 若与当今主流用量严重不符, 在保证原方比例不变的情况下, 结合安全性评价结果确定日服用量<sup>[17]</sup>。王智民等<sup>[18]</sup>研究发现, 若将汉代的 1 两折算为 13.8 g 难以对接现代化工业生产, 在新药研发时按 1 两为 3 g 进行处置是科学的。

基于以上分析, 将茵陈蒿汤处方中的 1 两折算为 3 g, 处方组成为茵陈 18 g, 栀子 12 g, 大黄 6 g。

#### 3.3 关于煎煮方法

《伤寒论》中茵陈蒿汤煎煮方法为先煎后下<sup>[5]</sup>, 而适合后续规模化制剂生产的工艺为同煎, 所以本研究考察了先煎后下和同煎 2 种工艺。

#### 3.4 关于加水量

肖复耀等<sup>[21]</sup>在进行茵陈蒿汤基准样品量值传递研究时没有考察制备工艺, 其加水量采用了黄玉宇等<sup>[22]</sup>的考察结果, 其加水量为第 1 煎 20 倍, 第 2 煎约 18 倍, 但黄玉宇等<sup>[22]</sup>的第 1 煎加水量实际是 18 倍; 汤剂第 2 煎适宜的加水量为第 1 煎加水量减去饮片吸水量<sup>[23]</sup>, 前期预试验发现茵陈蒿汤饮片加水浸泡后的吸水量约为饮片体积的 3 倍, 因此

“2.4.1”煎煮方法考察时第1煎加18倍量水，第2煎加15倍量水。经典名方“基准样品”过去称“物质基准”，对汤剂而言，又可称“标准汤剂”<sup>[10]</sup>。陈士林等<sup>[24]</sup>设计的中药饮片标准汤剂加水量为第1煎全草类12倍、果实及根茎类7倍，第2煎全草类10倍、果实及根茎类6倍，所以加水量考察方法1设定为第1煎加茵陈（全草）的12倍量、栀子（果实）及大黄（根和根茎）的7倍量，第2煎加茵陈的10倍量、栀子及大黄的6倍量。

### 3.5 关于煎煮时间

医疗机构中药煎药室管理规范》（以下简称《煎药室管理规范》）<sup>[25]</sup>规定一般为第1煎30 min，第2煎20 min，但明显短于规模化制剂生产的煎煮时间，规模化制剂生产一般不会少于60 min，所以本研究煎煮时间1设计为第1煎30 min、第2煎20 min；煎煮时间2参考相关文献<sup>[26]</sup>并结合规模化制剂生产实际设计为第1煎60 min、第2煎40 min。

### 3.6 关于煎煮次数

《伤寒论》原文记载茵陈蒿汤只煎煮1次，《煎药室管理规范》规定煎煮2次，为了将饮片中有效成分充分提取，有的甚至煎煮3次<sup>[27]</sup>，大生产也至少煎煮2次，也有煎煮3次的。因此，本次研究考察了煎煮1次、2次和3次的提取效果。

### 3.7 关于浓缩温度

目前中药药液一般采用减压浓缩，温度一般控制在50℃左右<sup>[7-8,10]</sup>，但规模化制剂生产中，温度太低过程耗时太长，生产效率低，而本项目组前期研究也发现，受热温度对茵陈<sup>[7]</sup>、栀子<sup>[8]</sup>、大黄<sup>[10]</sup>中的成分均有影响，故本研究对50℃和80℃2种浓缩温度进行考察。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》的通告 [EB/OL]. (2021-08-31) [2025-12-22]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.
- [2] 赵晓霞, 阳长明, 韩炜, 等. 试论按古代经典名方目录管理的中药复方制剂的基准样品研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3404-3408.
- [3] 熊良益, 高永坚, 林碧珊, 等. 经典名方养胃汤基准样品 UPLC 指纹图谱及含量测定研究 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 798-810.
- [4] 张星, 赖文静, 林夏, 等. Box-Behnken 设计-响应面法优化经典名方四妙勇安汤煎煮工艺研究 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3109-3119.
- [5] 国家中医药管理局 国家药品监督管理局. 关于印发《古代经典名方目录(第二批)》的通知 [EB/OL]. (2023-09-01) [2025-12-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2023-09-01/31743.html>.
- [6] 窦志华, 许波, 刘青青, 等. 茵陈蒿汤含药血清指纹图谱研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(5): 358-364.
- [7] 倪丽丽, 戴莹, 窦志华, 等. 茵陈标准汤剂量值传递规律研究 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2954-2966.
- [8] 窦志华, 许波, 居宇峰, 等. 栀子标准汤剂量值传递规律研究 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7162-7175.
- [9] 曹瑞, 窦志华, 倪丽丽, 等. HPLC 指纹图谱、Q-TOF/MS 定性及多成分定量相结合的大黄饮片质量评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1100-1110.
- [10] 戴莹, 施凯, 窦志华, 等. 大黄标准汤剂量值传递规律研究 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 2938-2950.
- [11] Li C J, Wang L Y, Dai Y, et al. Quality evaluation of *Artemisia capillaris* at different growth periods through compositional analysis and quantitative analysis of 14 compounds [J]. *Sep Sci Plus*, 2025, 8(5): e70060.
- [12] 位翠杰, 刘晓霞, 冯涌微, 等. 基于 UPLC 特征图谱和多成分定量的不同产地绵茵陈药材质量评价 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(5): 1026-1033.
- [13] 李苏运, 李佟拉嘎, 于欢, 等. 15 种成分结合化学计量学方法综合评价不同产地栀子质量 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 192-197.
- [14] Dou Z H, Dai Y, Zhou Y Z, et al. Quality evaluation of rhubarb based on qualitative analysis of the HPLC fingerprint and UFLC-Q-TOF-MS/MS combined with quantitative analysis of eight anthraquinone glycosides by QAMS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(6): e5074.
- [15] 严辉, 谢舒平, 濮宗进, 等. 基于 UPLC-PDA 指纹图谱及多成分含量的化学模式识别法评价大黄质量 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4755-4762.
- [16] 仝小林, 何莉莎, 赵林华. 中医迈向精准时代的思考 [J]. 中医杂志, 2016, 57(20): 1715-1718.
- [17] 国家中医药管理局办公室 国家药品监督管理局综合和规划财务司. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7 首方剂)》的通知 [EB/OL]. (2020-11-10) [2025-12-22]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.
- [18] 王智民, 刘菊妍, 王德勤, 等. 关于经典名方研发的一些重要关键信息和科学问题的几点看法 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 212-217.
- [19] 李园白, 崔蒙, 杨阳, 等. 方剂剂量与君臣佐使关系初探 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 2011-2014.
- [20] 李冀, 赵凯存. 方剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版

- 社, 2019: 244.
- [21] 肖复耀, 桂郎, 曾红玉, 等. 经典名方茵陈蒿汤基准样品 HPLC 指纹图谱及多指标量值传递研究 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 446-459.
- [22] 黄玉宇, 陈汀, 沈晗, 等. 茵陈蒿汤煎煮工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1135-1139.
- [23] 王小鹏, 桂新景, 王艳丽, 等. 中药汤剂煎煮加水量与得液量控制方法研究 [J]. 医药导报, 2021, 40(11): 1528-1533.
- [24] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [25] 卫生部 国家中医药管理局. 关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知 [EB/OL]. (2009-03-27) [2025-12-22]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-25/6577.html>.
- [26] 杨艳玲, 李花花, 黄嘉怡, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的经典名方桃红四物汤的提取工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 403-412.
- [27] 陈少芳. 关于张仲景经方用量问题的再探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5715-5717.

[责任编辑 郑礼胜]