

• Q-Marker 综述 •

热毒宁注射液化学成分、药理作用和临床应用研究进展及质量相关功效物质的预测分析

武文琪¹, 葛雯^{2#}, 王玉秀¹, 闫明¹, 席佳¹, 江宝成¹, 曹亮¹, 王团结¹, 王振中¹, 章晨峰³, 李海波^{1*}, 肖伟^{1*}

1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 浙江药科职业大学中药学院, 浙江 宁波 315100

3. 江苏省海洋药物和现代中药创制重点实验室, 江苏 连云港 222047

摘要: 热毒宁注射液由青蒿 *Artemisiae Annuae Herba*、金银花 *Lonicerae Japonicae Flos* 和栀子 *Gardeniae Fructus* 组成, 具有清热、疏风、解毒的功效。临床上常用于治疗外感风热所致感冒、咳嗽等疾病。对热毒宁注射液的化学成分、药理作用及临床应用的研究进展进行系统归纳总结, 并基于中药功效物质的“三要素”与中药质量标志物的“五原则”对热毒宁注射液与质量相关的功效物质进行预测分析。结果显示, 41 个成分可作为质量相关功效物质, 为提升质控的可操作性, 进一步将其分为 3 级: 核心功效物质 (10 个) 包括绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B 等; 辅助功效物质 (29 个) 包括山栀苷、马钱苷、断马钱子酸、咖啡酸、獐牙菜苷等; 药材溯源特征性物质 (2 个) 包括东莨菪内酯和滨蒿内酯。该分级策略为热毒宁注射液的质量控制及相关制剂开发提供科学参考。

关键词: 热毒宁注射液; 功效物质; 质量标志物; 栀子苷; 绿原酸; 异绿原酸 A; 异绿原酸 B; 异绿原酸 C

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-8028-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.009

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects, clinical application of Reduning Injection and prediction analysis of its quality-related effective components

WU Wenqi¹, GE Wen², WANG Yuxiu¹, YAN Ming¹, XI Jia¹, JIANG Baocheng¹, CAO Liang¹, WANG Tuanjie¹, WANG Zhenzhong¹, ZHANG Chenfeng³, LI Haibo¹, XIAO Wei¹

1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Pharmaceutical university, Ningbo 315100, China

3. Jiangsu Key Laboratory on Innovation for Marine Medicine and Modern Chinese Medicine, Lianyungang 222047, China

Abstract: Reduning Injection (热毒宁注射液, RDN), composed of three traditional Chinese medicines—Qinghao (*Artemisiae Annuae Herba*), Jinyinhua (*Lonicerae Japonicae Flos*), and Zhizi (*Gardeniae Fructus*)—exhibits heat-clearing, wind-dispersing, and detoxifying effects. It is clinically used for treating conditions such as common cold and cough caused by external wind-heat. This article reviews recent advances in the chemical composition, pharmacological actions, and clinical applications of RDN. Furthermore, based on the “three key elements” of effective components in Chinese medicine and the “five principles” of quality marker (Q-Marker),

收稿日期: 2026-04-07

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700); 国家自然科学基金青年基金 (82404828); 江苏省院士工作站 (BM2024101, BM2023118)

作者简介: 武文琪, 硕士, 研究方向为中药新药研究与开发。E-mail: wwq0306@yeah.net

#共同第一作者: 葛雯, 硕士, 研究方向为中药及天然药物的药效物质基础。E-mail: gewen19931598@163.com

*通信作者: 李海波, 研究员级高级工程师, 硕士生导师, 从事中药及天然药物活性成分研究。E-mail: lihaibo1985124@sina.com

肖伟, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型的研究与开发。E-mail: xw_kanion@163.com

a predictive analysis was conducted on quality-related effective components of RDN. The analytical findings revealed that a total of 41 compounds could be designated as the quality-correlated effective components. To facilitate the operability of quality control, these effective components were stratified into three tiers: the core effective components, comprising 10 constituents, namely chlorogenic acid, neochlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, isochlorogenic acid A, isochlorogenic acid B, etc.; the auxiliary effective components, consisting of 29 constituents, including shanzhiside, loganin, secologanic acid, caffeic acid, sweroside, etc.; and two characteristic substances for medicinal material traceability, namely scopoletin and 6,7-dimethoxycoumarin. This tiered classification strategy provides a scientific reference for the quality control of RDN and development of its relevant pharmaceutical formulations.

Key words: Reduning Injection; effective components; quality marker; geniposide; chlorogenic acid; isochlorogenic acid A; isochlorogenic acid B; isochlorogenic acid C

热毒宁注射液 (Reduning Injection, RDN) 是江苏康缘药业股份有限公司自主研发的原国家中药二类新药, 由青蒿、金银花和栀子 3 味中药组成。方中青蒿为君药, 清虚热、除骨蒸、解暑热; 金银花为臣药, 清热解毒、疏散风热; 栀子为佐药, 泻火除烦、清热利湿、凉血解毒, 诸药合用, 协同发挥清热、疏风、解毒的功效^[1-2]。临床上常用于治疗外感风热所致感冒、咳嗽, 上呼吸道感染、急性支气管炎等。

RDN 临床疗效显著, 应用范围广泛, 是中药注射剂的代表性品种之一, 在化学成分、药理活性及临床应用等方面的研究取得显著进展, 但其与质量相关的功效物质还未进行系统分析。肖伟院士等^[3-4]提出的以“功效物质”为核心, 聚焦“物质清晰、量效精准、机制明确”3 大目标的中药生产全过程质量控制体系, 为解决过程质量控制难题提供了契机。刘昌孝院士等^[5-6]提出中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 概念, 为中药复方的质量控制体系与标准化研究提供了新思路。基于此, 本研究拟系统整理 RDN 在化学成分、药理作用与临床应用方面的研究进展, 将以“功效物质”为核心的中药质量控制理论与 Q-Marker “五原则”进行融合分析, 从 RDN 的质量传递与溯源、成分特有性、有效性、复方配伍、可测性等方面对其与质量相关的功效物质进行预测分析, 并提出分级控制策略, 为完善 RDN 的质量标准提升和生产全过程质量控制提供科学参考, 为其进一步开发利用奠定基础。

1 化学成分

化学成分研究是阐明 RDN 药效物质基础的关键环节, 更是支撑其功效物质筛选和确证、药理机制挖掘及质量控制指标确定的核心研究基础。近年来随着超高效液相色谱-串联质谱 (ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)、气相色谱-质谱联用、核磁共振波谱等现代分析技术的突破, RDN 中的化学成分得到了

全面表征和鉴定。研究表明, RDN 富含环烯醚萜类、有机酸类、木脂素类、香豆素类、黄酮类、倍半萜类、单萜类等化学成分。这些成分为揭示其功效物质提供基础, 更为后续开展成分-药效相关性验证及基于功效物质的创新药物研发提供支撑与方向。

1.1 环烯醚萜类

目前, 从 RDN 中已分离鉴定到 38 个环烯醚萜类成分 (1~38), 涵盖环烯醚萜苷类、裂环环烯醚萜类和环烯醚萜二聚体 3 大类 (表 1)。

1.2 有机酸类

有机酸类成分是 RDN 发挥解热、抗炎及免疫调节作用的关键化学成分, RDN 中的有机酸以简单酚酸类、咖啡酰奎宁酸类及其酯化衍生物为主。目前已从 RDN 中分离鉴定出 36 个有机酸类化合物 (39~74), 其成分信息见表 2。

1.3 木脂素类

木脂素类属于苯丙素途径衍生的酚类次生代谢产物。目前已从 RDN 中分离鉴别出 13 个木脂素类成分 (75~87), 主要为双环氧木脂素、芳基四氢萘类及新木脂素等结构, 其成分信息见表 3。

1.4 香豆素类

香豆素类化合物是一类具有苯骈 α -吡喃酮母核的苯丙素类次生代谢产物。RDN 中香豆素类成分以简单香豆素为主, 普遍具有抗炎、抗氧化、抗病毒等药理活性。目前从 RDN 中分离鉴定了 5 个香豆素类化合物 (88~92), 其成分信息见表 4。

1.5 倍半萜类

倍半萜类属于萜类次生代谢产物, RDN 中已分离鉴定出 6 个倍半萜类化合物 (93~98), 其成分信息见表 4。

1.6 黄酮类

黄酮类是植物中广泛存在的苯丙素途径来源酚类次生代谢产物, 普遍具有抗氧化、抗炎、抗病毒、清除自由基等药理活性。RDN 中已分离得到的

表 1 RDN 中环烯醚萜类化学成分
Table 1 Iridoids in RDN

编号	化合物名称	分子式	来源	文献
1	断氧化马钱子苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	LJ	7
2	japonicaside A	C ₃₄ H ₄₆ O ₁₉	GJ	7
3	断马钱子酸	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	LJ	7-8
4	马钱子苷半缩醛内酯	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	LJ	7-8
5	7-表-马钱子苷半缩醛内酯	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	LJ	7-8
6	<i>L</i> -phenylalaninosecologanin B	C ₂₅ H ₃₁ NO ₁₀	LJ	7-8
7	<i>L</i> -phenylalaninosecologanin C	C ₂₆ H ₃₃ NO ₁₀	LJ	7-8
8	5 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>d</i>] thiazolo [3,2- <i>a</i>] pyridine-3-carboxylic acid	C ₁₉ H ₂₅ NO ₁₀ S	LJ	7-8
9	(<i>E</i>)-aldosecologanin	C ₃₄ H ₄₆ O ₁₉	LJ	7-8
10	(<i>Z</i>)-aldosecologanin	C ₃₄ H ₄₆ O ₁₉	LJ	7-8
11	6"- <i>O</i> -反-桂皮酰基京尼平龙胆二糖苷	C ₃₂ H ₄₀ O ₁₆	GJ	9
12	京尼平苷酸	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	GJ	7,9
13	6"- <i>O</i> -反-对香豆酰基京尼平龙胆二糖苷	C ₃₂ H ₄₀ O ₁₇	GJ	7,9
14	6"- <i>O</i> -反-阿魏酰基京尼平龙胆二糖苷	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₈	GJ	7,9
15	6"- <i>O</i> -反-芥子酰基京尼平龙胆二糖苷	C ₃₄ H ₄₄ O ₁₈	GJ	7,9
16	jasmigeniposide A	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₈	GJ	7,9
17	2'- <i>O</i> -反咖啡酰基梔子新苷	C ₂₅ H ₂₈ O ₁₃	GJ	7,9
18	jasmigeniposide B	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	GJ	7,9
19	梔子苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	GJ	7,9-10
20	京尼平	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	GJ	7,10
21	京尼平龙胆双糖苷	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₅	GJ	7,9,11
22	山梔子苷	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₁	GJ	12
23	莫诺苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	LJ	12
24	scandoside methyl ester	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	GJ	12
25	gardenoside	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	GJ	12
26	jasminoide A	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	GJ	13
27	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-decane-6-carboxylic acid	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	GJ	7,14
28	(1 <i>S'</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S'</i> ,7 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-decane-6-carboxylic acid	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	GJ	7-8,14
29	獐牙菜苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	LJ	15
30	马钱苷酸	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	LJ	16
31	8-表番木鳖酸	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	LJ	16
32	secologanoside-7-methyl ester	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	LJ	16
33	(4 <i>a</i> <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i> ,7 <i>b</i> <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,7 <i>a</i> ,7 <i>b</i> -tetrahydro-2 <i>H</i> -1,7-dioxacyclopent[<i>cd</i>]indene-5-carboxylic acid methyl ester	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	GJ	16
34	(4 <i>a</i> <i>S</i> ,7 <i>a</i> <i>S</i>)-1,4 <i>a</i> ,5,7 <i>a</i> -tetrahydro-7-(hydroxymethyl)-cyclopenta[<i>c</i>]pyran-4-carboxylic acid methyl ester	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	GJ	16
35	玉叶金花苷酸	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	LJ	16
36	獐牙菜苦苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	LJ	17
37	马钱苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	LJ	17
38	3 <i>α</i> ,5 <i>α</i> -tetrahydrodeoxycordifoline lactam	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₁₀	GJ	17

AA-青蒿; LJ-金银花; GJ-梔子, 下表同。
AA-*Artemisiae Annuae Herba*; LJ-*Lonicerae Japonicae Flos*; GJ- *Gardeniae Fructus*, same as below tables.

7 个黄酮类化合物 (99~105), 其成分信息见表 4。

1.7 单萜类

目前已从 RDN 中分离鉴定 3 个单萜类化合物 (106~108), 其成分信息见表 4。

1.8 其他类

除上述几类化合物外,RDN 中还含有简单酚酸

类 (109~113), 其成分信息见表 4。

2 药理作用

2.1 解热

现代药理学研究表明, 发热是人体在致热原作用下或体温调节中枢功能障碍时, 体温升高超出正常范围的病理现象^[20]。RDN 的解热效应源于其成分

表 2 RDN 中有机酸类成分
Table 2 Organic acids in RDN

编号	化合物名称	化学式	来源	文献
39	3,4-二羟基-5-甲氧基桂皮酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₅	AA、LJ	7
40	4- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸甲酯	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	LJ、GJ	7-8
41	新绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	AA、LJ、GJ	7-8
42	新绿原酸甲酯	C ₁₇ H ₂₀ O ₇	AA、LJ、GJ	7-8
43	异香草酸	C ₈ H ₈ O ₄	—	9
44	苯丙酸	C ₉ H ₁₀ O ₂	AA、LJ、GJ	9
45	喹啉酸	C ₇ H ₅ NO ₄	AA、LJ、GJ	12
46	对乙烯基苯甲酸	C ₉ H ₈ O ₂	—	12
47	邻羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₄	AA、LJ、GJ	12
48	对甲基肉桂酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	—	12
49	三羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₅	AA、LJ、GJ	12
50	<i>E</i> -3-(3,4-二羟基苯亚甲基)-5-(3,4-二羟基苯基)二氢呋喃-2-酮	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	—	16
51	3,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸乙酯	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₂	LJ	17
52	4,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸乙酯	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₂	LJ	17
53	苯乙酸	C ₈ H ₈ O ₂	AA、LJ、GJ	17
54	(1 α ,2 α ,3 β ,4 β)-2,4-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,3-环丁烷二甲酸	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	—	17
55	4-[(6- <i>O</i> -苯甲酰基- β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖基)氧基]-3-甲氧基苯甲酸	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	—	17
56	莽草酸	C ₇ H ₁₀ O ₅	LJ	17
57	原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄	AA、LJ	17
58	奎宁酸	C ₇ H ₁₂ O ₆	LJ、GJ	17
59	3,4- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸甲酯	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₂	LJ、GJ	7-8,17
60	3,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸甲酯	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₂	LJ、GJ	7-8,17
61	4,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸甲酯	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₂	LJ、GJ	7-8,17
62	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	AA、LJ、GJ	18
63	3,4,5- <i>O</i> -三咖啡酰奎宁酸	C ₃₄ H ₃₀ O ₁₅	LJ	18
64	异绿原酸 A	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	LJ、GJ	17-18
65	异绿原酸 C	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	LJ、GJ	17-18
66	异绿原酸 B	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	LJ、GJ	7-8,18
67	5- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸乙酯	C ₁₈ H ₂₂ O ₉	LJ	17-18
68	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	AA、LJ、GJ	19
69	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	LJ、GJ	17-19
70	隐绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	AA、LJ、GJ	18-19
71	丁香酸	C ₉ H ₁₀ O ₅	AA、GJ	7,19
72	邻羟基桂皮酸	C ₉ H ₈ O ₃	LJ、GJ	7,19
73	4-羟基-3-甲氧基苯丙酸	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	LJ、GJ	7,19
74	苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₂	AA、LJ、GJ	7,19

对体温调节中枢及炎症介质的协同调控作用，其作用机制具有多靶点协同、多层次整合特征。体内研究表明，RDN 可显著抑制脂多糖诱导的发热模型大鼠血清中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子释放，降低下丘脑中环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的水平，从而恢复体温调定点稳态^[21-23]。网络药理学分析进一步揭示，RDN 通

过青蒿-金银花-栀子协同调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /髓样分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) /PGE₂ 及瞬时感受器电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 离子通道等关键解热靶点^[24-26]。体外细胞实验证实，绿原酸类成分可透过血脑屏障直接作用于下丘脑视前区神经元，抑制 COX-2 表达^[27]。其解热机制见图 1。

表 3 RDN 中木脂素类化合物
Table 3 Lignans in RDN

编号	化合物名称	化学式	来源	文献
75	1,3,4,5-tetrahydro-7-hydroxy-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-8-methoxy-1,4-methano-2-benzoxepin-10-methanol	C ₂₁ H ₂₄ O ₇	—	7
76	1,3,4,5-tetrahydro-7-hydroxy-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8-methoxy-1,4-methano-2-benzoxepin-10-methanol	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	—	7
77	(-)-二氢脱氢二松柏醇	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	LJ	7,14
78	肥牛木素	C ₁₈ H ₁₈ O ₇	—	7,14
79	5-benzofurancarboxylic acid	C ₁₉ H ₂₀ O ₈	—	7,14
80	5'-甲氧基异落叶松树脂醇	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	LJ	7,14
81	落叶脂素	C ₂₂ H ₂₈ O ₈	LJ、GJ	7,14
82	异落叶松脂素	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	—	7,14
83	threo-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[2-hydroxy-4-(3-hydroxypropyl)phenoxy]-1,3-propanediol	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	AA	7,14
84	erythro-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[2-hydroxy-4-(3-hydroxypropyl)phenoxy]-1,3-propanediol	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	AA	7,14
85	3,3',5'-trimethoxy-4',7'-epoxy-8,5'-neolignan-4,9,9'-triol	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	LJ	7,14
86	3-羟基-1,2-双-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-丙酮	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	—	7,14
87	丁香脂素	C ₂₂ H ₂₆ O ₈	—	16

表 4 RDN 中香豆素、倍半萜、黄酮、单萜及其他类化合物
Table 4 Coumarins, sesquiterpenoids, flavonoids, monoterpenoids and other constituents in RDN

编号	化合物名称	化学式	来源	文献
88	东莨菪内酯	C ₁₀ H ₈ O ₄	AA、GJ	7
89	滨蒿内酯	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	AA	7
90	东莨菪苷	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	AA	16
91	香豆素	C ₉ H ₆ O ₂	GJ	7,19
92	7-羟基-6,8-二甲氧基香豆素	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	AA	7,19
93	(1 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-7,8,11-三羟基-1-氢过氧-4-胍-3-酮	C ₁₅ H ₂₂ O ₆	AA	7
94	(1 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-7,8,11-三羟基-1-氢过氧-4-胍-3-酮	C ₁₅ H ₂₂ O ₆	AA	7
95	(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-6-羧基-10-甲基- α -亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸	C ₁₅ H ₂₂ O ₅	AA	7
96	(1 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-7,8,11-三羟基-4-胍-3-酮	C ₁₅ H ₂₄ O ₄	GJ	13
97	2-顺式-4-反式-脱落酸	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	LJ	14
98	2-反式-4-反式-脱落酸	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	LJ	14
99	山柰酚-3- <i>O</i> -芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	LJ、GJ	16
100	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	AA、LJ、GJ	7,17
101	异鼠李素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	AA、LJ	7,19
102	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₆	LJ、GJ	7,19
103	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	LJ、GJ	7,19
104	木犀草素-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	LJ、GJ	7,19
105	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	LJ、GJ	7,19
106	4-hydroxy-2-nonenic acid	C ₉ H ₁₆ O ₃	—	7
107	[(2 <i>E</i> ,6 <i>S</i>)-8-[α - <i>L</i> -arabinopyranosyl-(1''-6')- β - <i>D</i> -glucopyranosyloxy]-2,6-dimethyl-2-eno-1,2''-lactone	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₁	LJ	7,14
108	<i>R</i> -(<i>Z</i>)-4-甲基-5-[(2',6',6'-三甲基-4'-氧代-2'-环己烯-1'-基)亚甲基]-2(5 <i>H</i>)-呋喃酮	C ₁₅ H ₁₈ O ₃	—	17
109	丁香醛	C ₉ H ₁₀ O ₄	AA、GJ	16
110	甘露醇	C ₆ H ₁₄ O ₆	AA、LJ、GJ	16
111	香草乙酮	C ₉ H ₁₀ O ₃	—	12,17
112	对羟基苯甲醛	C ₇ H ₆ O ₂	—	7,19
113	香草醛	C ₈ H ₈ O ₃	—	17,19

2.2 抗炎 RDN 的抗炎作用呈现“多维度干预、多层次调 控”的特征，其机制涵盖炎症介质调控、信号转导抑制、代氧化应激调控、免疫稳态重建等生物学层

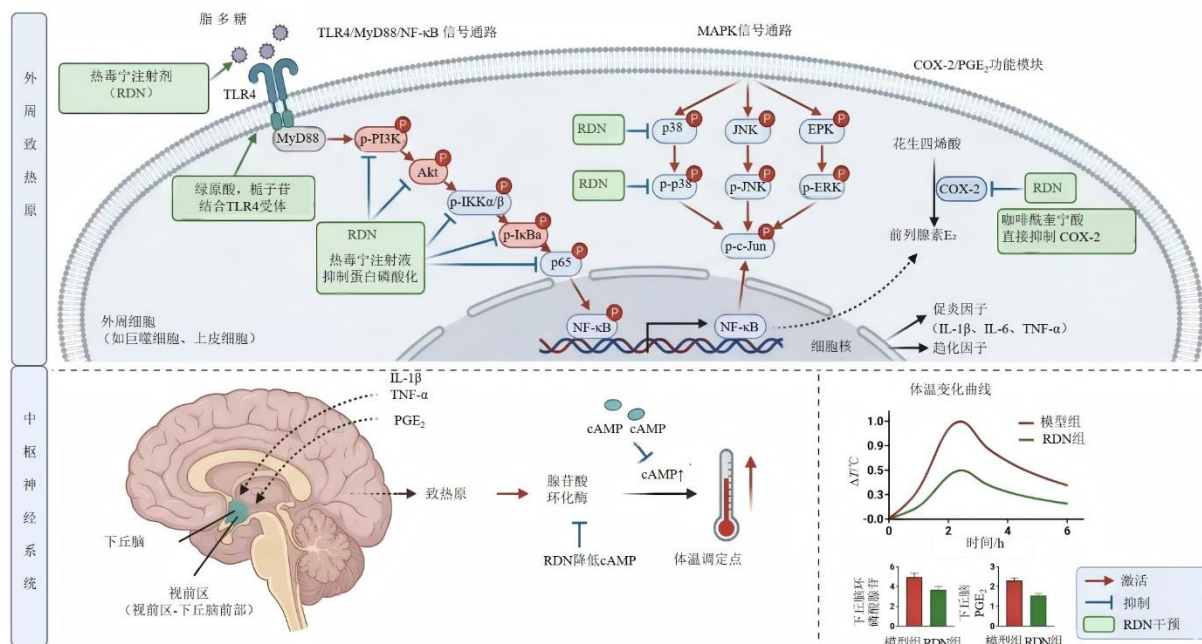


图1 RDN解热作用机制

Fig. 1 Mechanism of antipyretic action of RDN

面。其通过多靶点干预炎症级联反应，在分子、细胞及信号网络层面展现出多维调控特性。

在炎症介质层面，体外（脂多糖诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞）和体内（急性肺损伤小鼠模型）研究均显示，RDN 可显著降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等促炎因子水平，同时上调抗炎因子 IL-10 的表达^[28-34]。在信号通路层面，体内外实验表明 RDN 能够抑制 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）、Janus 激酶 2（Janus kinase 2, JAK2）/信号传导及转录激活蛋白 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）及磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）等通路的磷酸化活化^[30,34-41]。在氧化应激调控方面，RDN 可降低丙二醛含量，提升超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性，激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 抗氧化通路^[34]。在免疫调节方面，RDN 可调节辅助性 T 细胞 1（T helper 1 cells, Th1）/Th2 平衡，促进调节性 T 细胞分化，抑制过度免疫应答^[29,34,42]。上述作用的详细分子机制见图 2。

2.3 抗病毒

RDN 的抗病毒作用具有“多病毒覆盖、多环节干预、多机制协同”的特点，其机制涵盖直接病毒抑制、宿主免疫调控及耐药性逆转等维度。RDN 具有

显著的广谱抗病毒特性，其作用范围覆盖呼吸道病毒（如呼吸道合胞病毒 RSV Long 株^[42]、甲型流感病毒 A/PR/8/H1N1^[43]、人鼻病毒 N36^[44]）、肠道病毒（EV71、Coxsackievirus B3、ECHO11）^[45-47]、虫媒病毒（登革热病毒）^[48]及疱疹病毒科等病原体^[49-50]。其抗病毒效应呈现病毒株依赖性：对包膜病毒（如流感病毒）的抑制可能通过干扰病毒包膜融合过程实现，而对非包膜病毒（如 EV71）的作用则与抑制病毒衣壳蛋白组装或基因组释放相关^[45,51]。对 RSV、流感病毒等可直接灭活并阻断侵入，对 EV71/Coxsackievirus B3 则抑制胞内增殖^[45,52]。甲型流感模型中上调 γ 干扰素，下调 IL-6/TNF- α ；EV71 模型中减少单核细胞趋化蛋白-1 等趋化因子^[43,45-53]。RDN 通过“病毒靶向灭活-宿主免疫激活-炎症网络调节”的协同机制，实现对包膜/非包膜病毒的广谱抑制，其成分的多靶点作用为抗病毒治疗提供新依据。

3 临床应用

RDN 的临床应用广泛，以“热毒宁”为关键词在中国知网、万方、维普、PubMed 等数据库检索（2006—2026 年 3 月），共得到 2 979 篇文献。纳入国内外关于 RDN 近 20 年的临床研究文献。排除标准：（1）理论探讨、药理研究、数据挖掘、综述等不属于临床研究的文献；（2）文中所应用 RDN 整体组成，非单味或拆方缺味；（3）排除重复检出或发表的文献。按照纳入和排除标准，得到国内外有

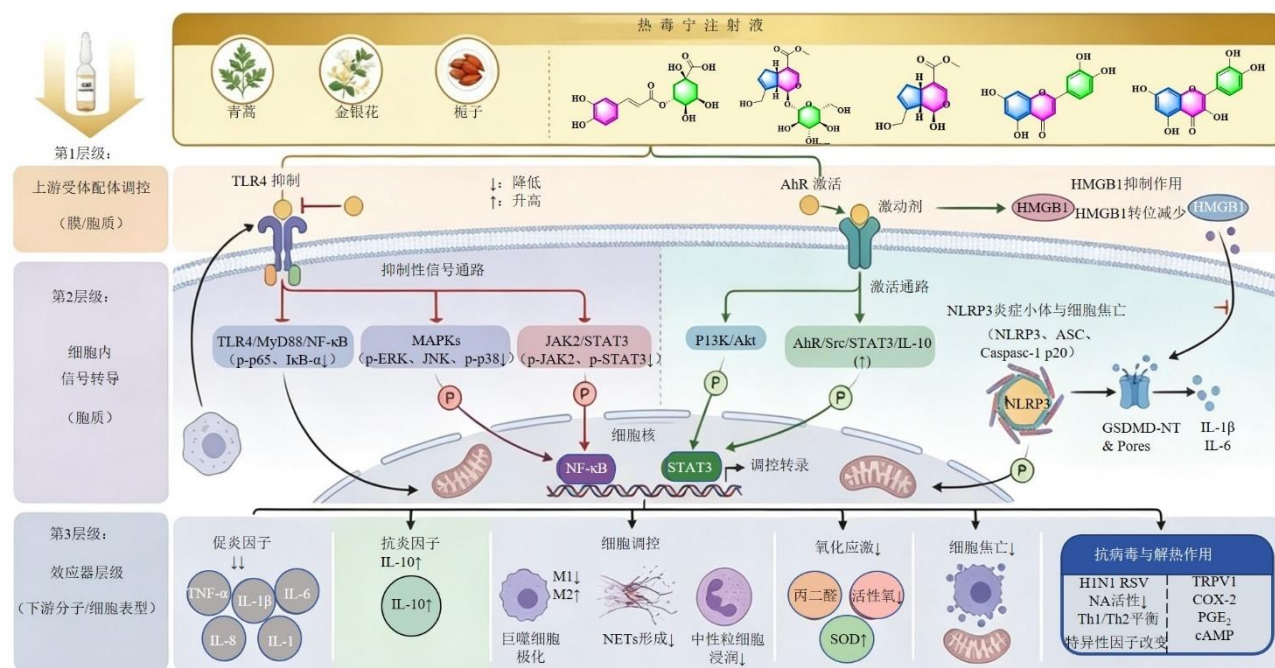


图 2 RDN 抗炎作用机制

Fig. 2 Mechanism of anti-inflammatory action of RDN

效文献共 1 373 篇，涉及呼吸系统、消化系统、儿科疾病等（表 5）。

3.1 有效性

3.1.1 呼吸系统感染性疾病 RDN 在呼吸系统感染性疾病中的应用最为广泛，尤其在流感、病毒性肺炎及支原体肺炎等疾病的治疗中显示出良好的临床疗效。

在流行性感冒治疗方面，侯军等^[54]考察了 RDN 联合磷酸奥司他韦颗粒对小儿急性病毒性上呼吸道感染的临床疗效，结果表明联合用药可快速控制患者临床症状，抑制局部炎症，均衡免疫应答功能，

增强免疫力，促进病情康复。在病毒性肺炎及社区获得性肺炎治疗中，临床研究证实 RDN 能有效降低患者炎症因子水平，改善临床症状。张跃等^[55]对 ≤14 岁患儿应用 RDN 治疗急性上呼吸道感染的临床研究进行 Meta 分析，共纳入 17 篇随机对照试验，结果表明 RDN 总体有效性较高，可显著改善患儿临床症状。对于支原体肺炎，李华^[56]采用随机数字表法纳入 30 例患儿，结果表明 RDN 辅助治疗儿童肺炎支原体肺炎效果较好，可改善临床症状及免疫功能。Ma 等^[57]选取 123 例患儿的研究发现，RDN 联合丙种球蛋白治疗重症支原体肺炎，可以显著增

表 5 RDN 的现代临床应用

Table 5 Modern clinical applications of RDN

系统名称	应用总计/次	病证应用（频数）
呼吸系统疾病	646	上呼吸道感染（243）、支原体肺炎（104）、流感（34）、病毒性肺炎（74）、新型冠状病毒（6）、疱疹性咽峡炎（101）、社区获得性肺炎（53）、扁桃体炎（27）、支气管哮喘（3）、下呼吸道感染（1）
消化系统疾病	92	病毒性肠炎（92）
儿科疾病	585	手足口病（377）、儿童大叶性肺炎（2）、儿童毛细支气管炎（23）、小儿病毒性肠炎（76）、小儿流行性腮腺炎（7）、小儿腹泻（23）、小儿疱疹性口腔炎（11）、小儿水痘（7）、小儿咽结合膜热（6）、小儿病毒性肠炎（41）、小儿肠系膜淋巴结炎（3）、儿童过敏性紫癜（2）、小儿全身炎症综合征（2）、儿童病毒性心肌炎（1）、小儿病毒性脑炎（1）、小儿肾病综合征（1）、小儿风疹（1）、儿童急性喉气管炎（1）
其他	50	慢性阻塞性肺病（5）、单疱病毒性角膜炎（5）、银屑病（4）、恙虫病（5）、带状疱疹（6）、脓毒症（3）、猩红热（3）、急性痛风性关节炎（3）、暑厥证型热射病（2）、蛇咬伤（2）、传染性单核细胞增多症（2）、四肢僵硬（1）、戈登热（1）、肾综合征出血热（1）、蜂蛰伤（1）、口疮（1）、老年热射病（1）、恶性胸腔积液（1）、先天性耳前瘻管感染（1）、盆腔炎（1）、急性哺乳期乳腺炎（1）

强患儿的免疫功能,抑制炎症反应,促进症状改善。

此外,在新型冠状病毒感染的治疗中,RDN 也表现出一定的应用价值。RCT 临床研究验证发现,与常规治疗比较,RDN 核酸转阴时间缩短 3.2 d,临床症状痊愈时间缩短 7.1 d,7 d 症状痊愈率提高 58%,显著提高淋巴细胞计数、降低 D-二聚体等临床指标,降低重症转化,治疗普通型及重型患者疗效显著^[58-60]。但其确切的疗效与作用机制尚需更多高质量临床研究进一步验证。

3.1.2 消化系统疾病 在消化系统方面,RDN 主要用于病毒性肠炎的治疗。宋楠楠等^[61]通过 Meta 分析研究发现,RDN 辅助治疗病毒性肠炎可以有效提高治疗总有效率,缩短患儿退热时间和腹泻时间,降低患儿炎性因子水平。李燕京等^[62]研究发现,RDN 联合消旋卡多曲治疗小儿病毒性肠炎的效果显著,可显著降低患儿的炎性因子水平,具有临床推广价值。

3.1.3 儿科其他疾病 在儿科领域,除上述呼吸、消化系统疾病外,RDN 在手足口病的治疗中应用频次较高。黄胜贤等^[63]研究发现临床 II 期手足口病患儿经 RDN 治疗后,其 T 淋巴细胞、Th、自然杀伤细胞比例大幅度增加,B 淋巴细胞的占比降低。慕永平等^[64]采用中心随机分配法纳入 76 例手足口病患儿,临床观察发现 RDN 不仅在退热方面具有起效时间短、体温恢复快等优点,还可以在一定程度上加速皮疹的消退。Wang 等^[65]研究发现 RDN 通过调节细胞免疫发挥作用,减少先天免疫细胞和适应性免疫细胞的数量和功能异常,从而改善病情。

3.2 安全性

在安全性方面,现有临床研究与 Meta 分析均提示 RDN 的安全性好。李爱平等^[66]研究表明,急性上呼吸道感染患儿采用 RDN 联合头孢噻肟钠治疗,不良反应发生率较低。张跃等^[55]进行的 Meta 分析也证实,RDN 在儿科患者中的总体安全性好。在手足口病的治疗中,临床观察显示 RDN 的不良反应发生率显著低于利巴韦林等常规抗病毒药物。党娇娇等^[67]分析 RDN 治疗支原体肺炎的有效性和安全性,结果表明不良反应较轻,发生率较低,具有良好的临床应用安全性。

综上,RDN 在呼吸系统、消化系统及儿科疾病中应用广泛,尤其在流感、肺炎等感染性疾病的治疗中显示出良好的有效性和可控的安全性。

4 RDN 质量相关功效物质群预测分析

肖伟院士团队提出以“功效物质”为核心的中

药质量控制理论,强调质量控制需立足与临床功效相关的多成分协同体系,并贯穿原料至产品生成全过程。本研究基于功效物质的“三要素”(物质清晰、量效精准、机制明确)和质量标志物(quality marker, Q-Marker)“五原则”,从 RDN 的质量传递与溯源、成分特有性、有效性、复方配伍可测性等方面系统辨识其功效物质群,为其质量控制与药效评价提供科学依据,研究路径见图 3、4。

鉴于各维度分析中,绿原酸类、环烯醚萜类等成分在传递性、药效关联和可测性方面反复出现,为避免重复论述,本文以表 6 对各维度筛选依据进行统一汇总,并在其后对各维度的关键结论进行精要说明。

4.1 质量传递与溯源

在 RDN 生产过程中,质量传递规律与成分溯源体系的构建是确定关键质量控制指标的重要科学依据,其研究路径见图 5。

在生产过程传递方面,葛雯等^[9]对解热抗炎活性部位进行成分归属,证实京尼平苷、京尼平苷酸、京尼平龙胆二糖苷及多种 6"-O-酰化环烯醚萜苷衍生物均来源于栀子^[68-70]。段惠芳^[71]建立金银花药材 UPLC 多成分含量测定方法,涵盖新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、芦丁、异绿原酸 A~C、木犀草苷、断马钱子酸、断氧化马钱子苷;朱亚莹^[72]建立青蒿药材 UPLC 方法,涵盖东莪若内酯、滨蒿内酯、异绿原酸 A~C、木犀草素等。朱强等^[11]采用高效液相色谱-光电二极管阵列检测器-串联质谱(high performance liquid chromatography-photo diode array-tandem mass spectrometry, HPLC-PDA-MS/MS)证实京尼平苷酸、京尼平龙胆二糖苷、栀子苷、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A~C 等 10 种成分从栀子药材经中间体转移至 RDN 成品。候化蕊等^[73]和徐芳芳等^[74]应用近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)与中红外光谱(mid-infrared spectroscopy, MIRS)对金银花浓缩及醇沉过程进行在线监控,证实新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A~C、断氧化马钱子苷、断马钱子酸在高温提取及相变中保持稳定传递率。徐小倩等^[75]建立 HPLC 法测定 RDN 栀子中间体(提取浓缩液、萃取前浸膏、萃取浓缩液、干膏)成分含量,测得山栀苷、京尼平苷酸、京尼平龙胆二糖苷、栀子苷批次间一致性较好,并随着工艺流程的逐级精制成分传递趋于稳定。在体内代谢处置方面,王璨等^[15]采用 UPLC-MS/MS 定量大鼠血浆中 13 个成

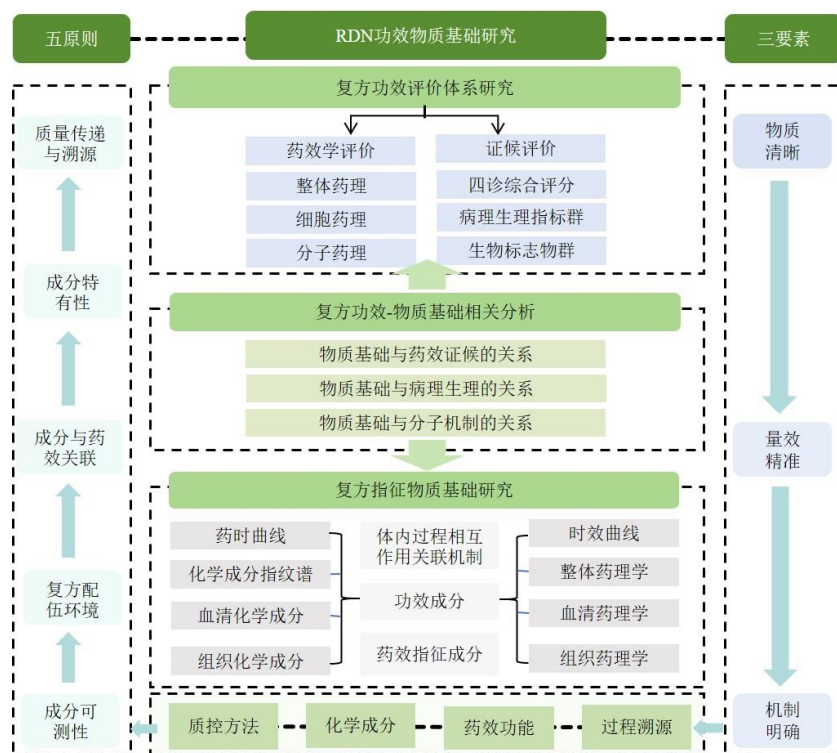


图 3 RDN 功效物质基础研究路径

Fig. 3 Research pathway on effective components of RDN

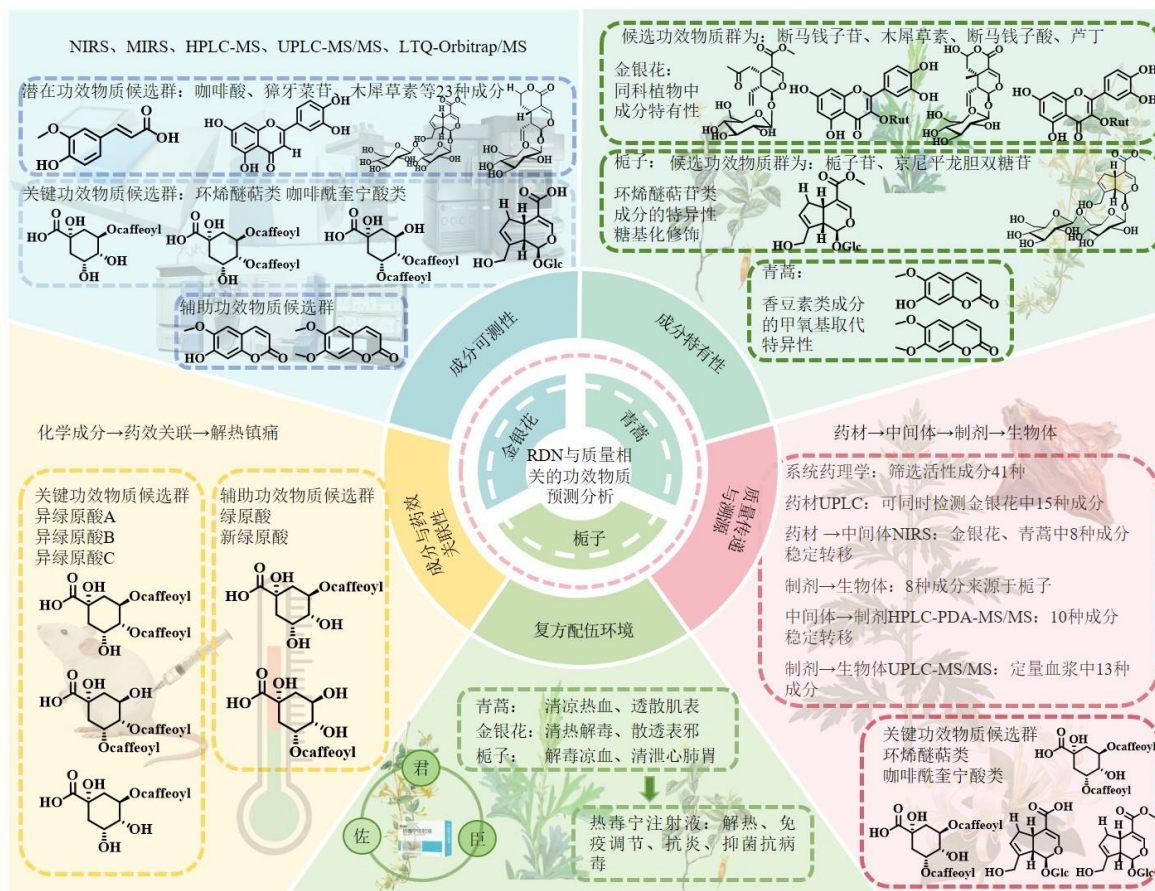


图 4 RDN 的质量相关功效物质预测分析

Fig. 4 Predictive analysis of quality-related effective components of RDN

表 6 RDN 功效物质群多维度筛选依据汇总

Table 6 Summary of multi-dimensional screening criteria for effective components group of RDN

序号	分级	成分名称	特有性	药效关联	配伍环境	可测性	传递与溯源
1	核心	绿原酸	△	++	++	++	++
2		新绿原酸	△	++	+	++	++
3		隐绿原酸	△	++	+	++	++
4		异绿原酸 A	△	++	++	++	++
5		异绿原酸 B	△	++	++	++	++
6		异绿原酸 C	△	++	++	++	++
7		京尼平苷酸	+	++	++	++	++
8		京尼平龙胆双糖苷	+	++	++	++	++
9		栀子苷	+	++	++	++	++
10		断氧化马钱子苷	+	++	+	+	++
11	辅助	山梔苷	+	+	++	++	++
12		马钱苷	+	+	+	+	++
13		断马钱子酸	+	+	+	+	++
14		咖啡酸	△	++	+	++	+
15		獐牙菜苷	+	+	+	+	+
16		木犀草素	△	++	+	++	+
17		6"-O-反-对香豆酰基京尼平龙胆二糖苷	+	+	+	+	+
18		6"-O-反-阿魏酰基京尼平龙胆二糖苷	+	+	+	+	+
19		6"-O-反-芥子酰基京尼平龙胆二糖苷	+	+	+	+	+
20		6"-O-反-桂皮酰基京尼平龙胆二糖苷	+	+	+	+	+
21	溯源	L-phenylalaninosecologanin B	+	+	—	—	—
22		japonicaside A	+	+	—	—	—
23		3α,5α-tetrahydrodeoxycordifoline lactam	+	+	—	—	—
24		(1S,6R,7R,10R)-6-羧基-10-甲基-α-亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸	+	+	—	—	—
25		芦丁	△	+	+	++	+
26		东莨菪苷	△	+	+	+	+
27		甘露醇	—	+	—	+	—
28		莽草酸	—	+	—	+	—
29		原儿茶酸	△	+	+	++	+
30		奎宁酸	—	+	—	+	—
31	溯源	马钱苷酸	+	+	+	+	++
32		secologanoside 7-methyl ester	+	+	—	—	—
33		表断马钱子苷半缩醛内酯	+	+	—	—	—
34		玉叶金花苷酸	+	+	+	+	+
35		山柰酚-3-O-芸香糖苷	△	+	+	++	+
36		莫诺苷	+	+	+	+	+
37		8-表番木鳖酸	+	+	+	+	+
38		獐牙菜苦苷	+	+	+	+	+
39		新绿原酸甲酯	+	+	—	—	—
40		东莨菪内酯	△	++	+	++	+
41	溯源	滨蒿内酯	△	+	—	+	—

“++”表示证据充分;“+”表示有一定证据;“—”表示证据不足或尚未报道;“△”表示该成分具有一定分布特征但非独有;分级标准:核心(五维证据较完整,建议必检)、辅助(部分维度证据尚待补充,建议可选检)、溯源(对原料药材追溯有参考价值,建议用于药材层面评价)。“++” denotes substantial evidence; “+” indicates moderate evidence; “—” signifies insufficient evidence or not yet reported; “△” indicates that the component possesses certain distribution characteristics, though not exclusively. Grading criteria: Core (relatively complete evidence across all five dimensions; recommended for mandatory testing), auxiliary (evidence in some dimensions requires further supplementation; recommended for optional testing), traceability (provides reference value for traceability of raw medicinal materials; recommended for evaluation at the crude drug level).

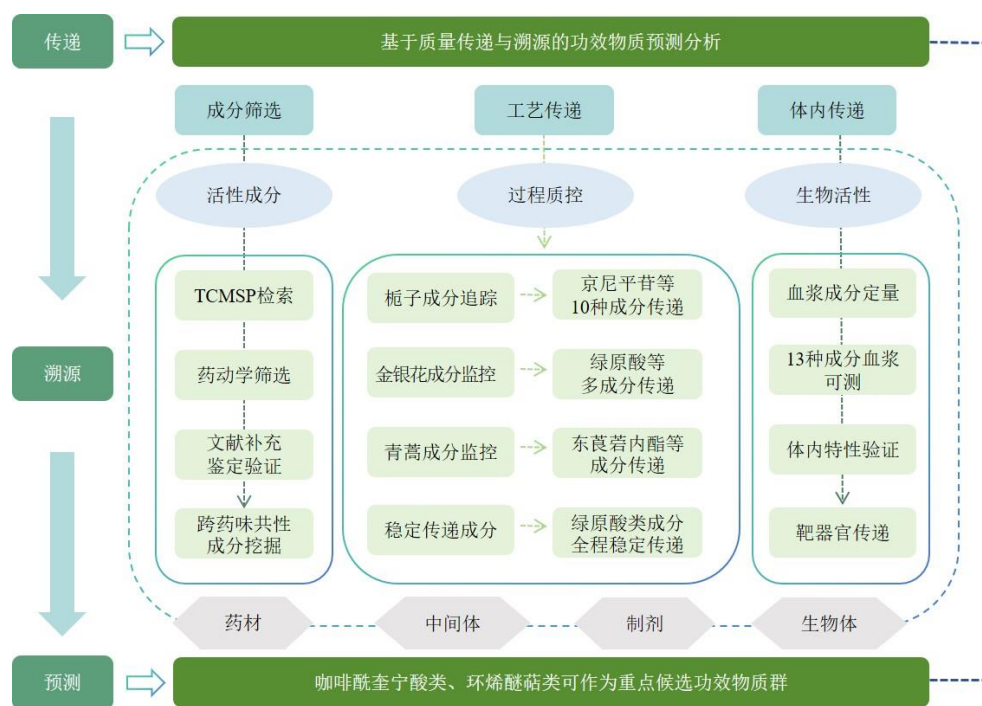


图 5 基于质量传递与溯源的质量相关的功效物质预测研究路径

Fig. 5 Research path of quality-related effective components prediction based on mass transfer and traceability

分（栀子苷、京尼平苷酸、京尼平龙胆双糖苷、山栀苷、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸等），方法学符合生物样品测定要求。

RDN 的质量传递体系具有显著的层级特征，在纵向维度上形成“药材→中间体→制剂→生物体”的完整质量溯源链，在横向维度上实现“化学成分群-生物活性-过程质控”的立体关联。特别是绿原酸类、环烯醚萜类成分在传递过程中表现出良好的工艺稳定性、检测可控性及体内暴露特性，符合过程可溯性与成分传递的功效物质辨识的核心特征，可作为潜在功效物质群的重点候选对象。因此新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、芦丁、异绿原酸 A~C、木犀草苷、断马钱子酸、断氧化马钱子苷、东莨菪内酯、滨蒿内酯、京尼平苷酸、京尼平龙胆双糖苷、栀子苷、山栀苷、獐牙菜苷等可为 RDN 中候选功效物质。

4.2 成分特异性

栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis. 的干燥成熟果实，其化学特征性体现在环烯醚萜苷类成分的特异性糖基化修饰。文献调研表明环烯醚萜类成分是栀子属植物的主要有效成分^[76-77]，栀子苷、山栀苷、京尼平苷酸、京尼平龙胆双糖苷等含量较高^[78-79]，栀子中栀子苷、京尼平龙胆双糖苷等成分的 C-1 位葡萄糖基与 C-10 位龙胆二糖基

的独特连接模式，在近缘物种（如水栀子 *Gardenia jasminoides* var. *radicans*）中显著缺失，提示此类成分可作为栀子属植物的化学分类学标记物^[78]。此外，京尼平苷酸在栀子果实中的生物合成途径中通过特异性羟基化酶催化生成，其含量显著高于同科其他药用资源，具有物种代谢特异性^[79]。因而，栀子苷（特有性依据：茜草科栀子属特异性糖基化产物）、京尼平龙胆双糖苷（特有性依据：C-10 位龙胆二糖基为栀子特征性修饰）可为 RDN 中候选功效物质。

金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花。文献调研表明其化学成分主要为裂环烯醚萜类、有机酸类、黄酮类等^[80-81]。其中绿原酸、裂环烯醚萜苷类成分是金银花中的重要活性物质^[82-83]。质谱裂解规律分析^[80]显示，断马钱子苷在同科植物（如山银花 *L. hypoglauca* Miq.）中未被检出。段慧芳^[71]通过 HPLC 方法建立金银花指纹图谱，结果表明断马钱子酸、芦丁、木犀草素在山银花药材中未检出，可作为区分金银花和山银花的依据。因此，断马钱子苷、木犀草素、断马钱子酸、芦丁也可成为 RDN 中候选功效物质。

青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干燥地上部分。文献调研表明其化学成分主要为倍半萜、二萜、黄酮、香豆素等^[84-85]。其中倍半萜类既

是青蒿的主要成分,也是重要的有效成分^[86-87]。其他成分如东莨菪内酯、滨蒿内酯、木犀草素等较具专属性,研究亦发现,东莨菪内酯在黄花蒿中的 6-甲氧基-7-羟基香豆素结构,与同属植物(如艾蒿 *A. argyi* Lévl. et Vant.) 中普遍存在的 7-甲氧基衍生物形成鲜明对比,二者含量差异达 20 倍以上^[86]。此外,滨蒿内酯的双甲氧基取代模式(6,7-二甲氧基)在菊科植物中较具属级特异性,其生物合成途径中特异性 *O*-甲基转移酶的基因表达与成分积累量呈正相关。基于此,东莨菪内酯(特有性依据:6-甲氧基香豆素为黄花蒿代谢特征)、滨蒿内酯(特有性依据:双甲氧基取代与青蒿素生物合成途径协同进化)亦可为 RDN 中候选功效物质。需要特别指出的是,东莨菪内酯(6-甲氧基-7-羟基香豆素)和滨蒿内酯虽在黄花蒿中含量较高^[86],但并非其独有成分——前者亦存在于颠茄、东莨菪等茄科植物中,后者在菊科其他植物中也有分布。因而,二者更宜作为“药材溯源辅助标识”而非“绝对特有性标志物”,在实际质控中应结合指纹图谱整体相似度进行综合判断。

通过对单味药材的特征性成分进行分析,可将槲子苷、京尼平龙胆双糖苷、断马钱子苷、木犀草素、断马钱子酸、芦丁、东莨菪内酯、滨蒿内酯作为 RDN 功效物质群的候选成分。

4.3 成分与药效关联

RDN 的多维药效物质基础研究中,咖啡酰奎宁酸类成分与解热抗炎活性的量效关系已通过系统药理学方法得到验证。范震宇等^[27]建立脂多糖致大鼠发热动物模型,探讨 RDN 解热作用与化学质控成分的相关性,结果发现异绿原酸 A、异绿原酸 B、咖啡酸、新绿原酸剂量相关性抑制 PGE₂ 释放,绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、异绿原酸 A~C 均能明显抑制 COX-2 酶活性。绿原酸类成分群(包括新绿原酸、隐绿原酸等)表现出显著的协同效应。机制解析表明,异绿原酸 C 通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号轴,使 IL-6、IL-1 β 等促炎因子表达显著降低,且该作用在敲除 *MyD88* 基因小鼠模型中完全消失,从分子层面确证了其药效物质基础属性^[36]。咖啡酰奎宁酸类成分在配伍环境中仍保持或增强生物活性,因此,异绿原酸 A、异绿原酸 B(效价强度与机制特异)及异绿原酸 C(独特信号通路调控能力)可作为核心功效物质群候选;而绿原酸与新绿原酸因显著的协同增效特性,建议纳入功效物

质群进行整体控制。

4.4 复方配伍环境

中药复方化学成分复杂,其配伍环境决定了各药味的功效指向,进而调控整体药效的发挥。因此,在功效物质群辨识中,需系统考察复方配伍环境下各成分动态变化规律,以提升 Q-Marker 预测的准确性。朱强等^[11]采用 HPLC-PDA-MS/MS 技术跟踪 RDN 生产过程中槲子化学成分的迁移变化,发现京尼平酸、京尼平龙胆双糖苷、槲子苷、绿原酸、等 10 种化学成分在 RDN 生产过程中从槲子药材经槲子中间体转移至 RDN 中。其中断氧化马钱子苷(来源于金银花)等成分随着金银花-青蒿中间体的加入而在 RDN 中检出。提示引起这些变化的原因可能与 RDN 生产过程中的工艺处理(煮沸、活性炭处理及蒸汽灭菌等)有关。徐芳芳等^[74]应用 MIRS 对金银花与青蒿浓缩及醇沉过程进行在线监控,证实新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A~C、断氧化马钱子苷等成分能够在 RDN 中稳定传递,进一步印证了配伍环境对成分稳定性的正向调控作用。

常秀娟等^[33]对 RDN 进行拆方研究,发现青蒿、金银花、槲子单用对脂多糖刺激下 RAW264.7 细胞炎性因子 TNF- α 、PGE₂、一氧化氮分泌量的升高有明显抑制作用,但显著低于 RDN 组;且二药联用后抑制作用进一步增强,提示青蒿-金银花、青蒿-槲子、金银花-槲子组合之间具有协同作用,能明显增强药物功效。孙科^[88]在系统药理学平台下,基于已被确认的信号通路,通过反向打靶,网络构建与分析 RDN 中含量相对较高的成分分别是来自金银花的绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 C 和断氧化马钱子苷,来自槲子的京尼平、京尼平苷、京尼平苷酸和槲子苷,来自青蒿的东莨菪内酯。药理学研究亦发现绿原酸与京尼平苷联合作用时,对 NF- κ B 通路的抑制率显著高于单成分叠加效应,存在正协同作用^[89-90];东莨菪内酯在复方环境中对 c-Jun 氨基末端激酶通路的抑制阈值较单体使用降低,其机制与金银花来源的环烯醚萜成分增强细胞膜通透性相关。

综上,在对 RDN 质量相关功效物质群进行预测时,应充分考虑复方配伍环境带来的成分动态变化特征,将那些在复方环境中溶出率高、稳定性好、且能与其他成分协同发挥药效的物质作为重点候选,而非简单依据单味药材的化学成分谱进行筛

选。基于上述配伍环境分析,建议将绿原酸、隐绿原酸、新绿原酸、异绿原酸 A~C、断氧化马钱子苷、京尼平苷酸、梔子苷、京尼平苷、东莨菪内酯纳入功效物质群,并在质量控制中注重多指标成分的协同评价。

4.5 成分可测性

化学成分可定性或定量是质量控制技术条件的重要支撑,但需明确可测性与功效物质群之间并非等同关系。可测性分析旨在建立技术可行的检测方法,需满足以下多维要求:(1)分析灵敏度(检测限满足生物样本需求);(2)方法专属性(避免基质干扰);(3)动态范围适配性(覆盖体内外浓度波动);(4)技术经济性(适用于工业化质控)。基于此,RDN 的功效物质群辨识需遵循分级筛选策略:首先构建可测成分池(技术筛选),再通过药效关联验证进行功效筛选(药效筛选),最后综合决策确定质控指标。

近期研究为 RDN 可测成分池的构建提供了充分的技术支持。童枫等^[91]应用 NIRS 与 MIRS 技术,对 RDN 制剂过程的投料和二次热处理工序中 6 种质控指标进行快速检测,分别建立绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、梔子苷、断氧化马钱子苷含量的快速预测模型,实现了生产关键节点过程分析技术应用突破。崔小弟等^[92]建立一测多评法同时测定 RDN 中咖啡酰奎宁酸类(新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A~C)和环烯醚萜苷类(京尼平龙胆双糖苷、梔子苷、断氧化马钱子苷)2 类活性成分含量的分析方法,可快速、准确、可靠的用于 RDN 的质量控制。葛雯等^[17]采用超高效液相色谱串联三重四级杆质谱法技术,建立了同时测定 RDN 中 6 个活性成分(木犀草苷、东莨菪内酯等)的定性定量的检测方法,被测成分专属性强,无杂质干扰。

在可测成分中,部分成分已有明确的药效学或体内暴露研究支持其功效关联性。药动学方面,Cheng 等^[93]采用超高效液相色谱-质谱联用法鉴定出 RDN 中含有 19 个环烯醚萜类、16 个咖啡酰奎宁酸类和 11 个黄酮类化合物,并测定了其中 11 个成分在大鼠体内的血药浓度;Wang 等^[94-95]采用 UPLC-MS/MS 技术对大鼠血浆中绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、京尼平苷及 3 个二咖啡酰奎宁酸分别进行含量测定,为药效物质群的体内功效关联研究提供了关键技术支撑。

此外,Qian 等^[16]基于质谱数据库的快速分析策

略,采用静电场轨道阱质谱建立了 34 个成分的同时测定的方法,并结合功效物质靶网络辨识、高通量高内涵聚焦、体内分析及整体确证,明确了 34 个功效成分(东莨菪内酯、芦丁、木犀草素、东莨菪苷、新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A~C 等)及其量效范围。

基于上述分层筛选思路,在可测成分池中咖啡酰奎宁酸类(绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A~C);环烯醚萜类成分(梔子苷、京尼平苷酸、京尼平龙胆双糖苷、断氧化马钱子苷)因同时具备药效关联证据,可作为核心功效物质群的选择。*L-phenylalaninosecologanin B*、*japonicaside A*、木犀草素、*3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam*、*(1S,6R,7R,10R)-6-羧基-10-甲基- α -亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸*、芦丁、东莨菪苷、甘露醇、莽草酸、原儿茶酸、奎宁酸、马钱苷酸、京尼平苷、马钱苷、*secologanoside 7-methyl ester*、表断马钱子苷半缩醛内酯、玉叶金花苷酸、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷、莫诺苷、8-表番木鳖酸、獐牙菜苦苷、新绿原酸甲酯、断马钱子苷可作为潜在功效物质的选择。

5 结语与展望

RDN 临床疗效显著,应用范围广泛,是中药注射剂的代表性品种之一,其在化学成分、药理活性及临床应用等方面的研究取得显著进展。本文在已有研究基础上进一步完善其与质量相关的功效物质群。在中国知网、PubMed 等数据库对 RDN 近 20 年的相关研究进行系统调研,共得到 2 979 篇文献,对其化学成分、药理作用、临床应用研究现状进行归纳总结。通过“成分特有性”明确 RDN 的专属性成分,通过“成分与药效关联性”确认 RDN 的功效成分,进而通过“功效-物质关联分析”锁定其核心功效成分,并基于“复方配伍环境”阐释复方配伍原理,最终依托“质量传递与溯源”研究证实其可溯性与可控性,系统完成了 RDN 功效物质的辨识。初步推测 RDN 核心功效物质(10 个),包括绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A~C、京尼平苷酸、京尼平龙胆双糖苷、京尼平苷、断氧化马钱子苷;辅助功效物质(29 个),包括山梔苷、马钱苷、断马钱子酸、咖啡酸、獐牙菜苷、木犀草素、6''-*O*-反-对香豆酰基京尼平龙胆二糖苷、6''-*O*-反-阿魏酰基京尼平龙胆二糖苷、6''-*O*-反-芥子酰基京尼平龙胆二糖苷、6''-*O*-反-桂皮酰基京尼平龙胆二糖苷、*L-phenylalaninosecologanin B*、*japonicaside A*、

3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam、芦丁、(1S,6R,7R,10R)-6-羧基-10-甲基- α -亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸、东莨菪苷、甘露醇、莽草酸、原儿茶酸、奎宁酸、马钱苷酸、secologanoside 7-methyl ester、表断马钱子苷半缩醛内酯、玉叶金花苷酸、山柰酚-3-O-芸香糖苷、莫诺苷、8-表番木鳖酸、獐牙菜苦苷、新绿原酸甲酯；药材溯源特征性物质（2个），包括东莨菪内酯和滨蒿内酯可作为功效物质群的选择，有助于区分不同原料药品种、不同产地间及不同批次间的质量差异，准确度更高，可为建立和完善其质量标准提供参考。

当然，本研究仍存在一定局限性。首先，候选功效物质群的筛选主要基于现有文献报道与前期实验数据，且“五原则”各层级之间的权重分配及阈值设定尚需结合大规模多批次生产数据与临床疗效反馈进行动态优化。未来研究应进一步借助血清药物化学与血清药理学手段，明确入血成分及其活性代谢产物的药效贡献；结合网络药理学、分子对接及体内药动学-药效学建模，深入解析多成分协同调控关键信号通路的分子机制；同时，应将功效物质群检测数据与临床安全性、有效性评价结果进行关联分析，推动理论实验研究向精准的生产全过程质量控制和临床应用转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 顾春宇, 康建英, 李嘉佳, 等. 热毒宁注射液通过抑制 RAP1 信号通路改善急性肺损伤模型小鼠肺部炎症的作用研究 [J]. 中国现代中药, 2025, 27 (11): 2106-2115.
- [2] 姬春阳. 热毒宁注射液治疗慢阻肺合并肺部感染的疗效观察 [D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [3] 肖伟, 张欣, 徐芳芳, 等. 以功效物质为质量目标的中药生产过程质量控制研究与实践 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1030-1038.
- [4] 肖伟. 解码中成药 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- [5] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [6] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [7] 李海波. 热毒宁注射液药效物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [8] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1597-1602.
- [9] 葛雯, 李海波, 于洋, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (IV) [J]. 中草药, 2017, 48(15): 3042-3050.
- [10] 葛雯, 李海波, 于洋, 等. 热毒宁注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 1027-1036.
- [11] 朱强, 王艳娟, 王振中, 等. HPLC-PDA-MS/MS 法研究热毒宁注射液生产过程中槲子化学成分的变化 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(6): 429-438.
- [12] 徐玉琴, 刘娟, 欧阳婷, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定热毒宁注射液中活性成分 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(12): 1869-1875.
- [13] Li H B, Yang B, Ge W, *et al.* Two new terpenoids from Reduning Injection [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12(2): 183-187.
- [14] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1643-1649.
- [15] 王璨, 王保和, 黄宇虹, 等. UPLC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中热毒宁注射液 13 个潜在质量标志物及其药动学研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2653-2664.
- [16] Qian M Y, Cao L, Wang J, *et al.* A comprehensive quality evaluation strategy for Reduning Injection by integrating UPLC-Orbitrap MS/MS profile and biological potency combined with multivariate statistical analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 250: 116407.
- [17] 葛雯, 李海波, 王振中, 等. 热毒宁注射液解热抗炎活性成分研究 (V) [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4189-4199.
- [18] 李林颖. 热毒宁注射液指纹谱质量控制方法研究 [D]. 大连: 大连工业大学, 2013.
- [19] 李海波, 于洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液抗病毒活性成分研究 (I) [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1682-1688.
- [20] 张静, 张建平, 赵东颖, 等. 经典名方达原饮化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(5): 193-203.
- [21] 王开富, 萧伟, 王振中, 等. 热毒宁注射液的解热抗炎作用及其机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(23): 1918-1922.
- [22] 常秀娟, 孙晓萍, 李威, 等. 热毒宁注射液对内生致热源性发热家兔的解热作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1307-1310.
- [23] Li M Y, Guo Q Y, Wang J, *et al.* Antipyretic and anti-inflammatory effects of rectal administration of Reduning Injection in feverish rats induced by lipopolysaccharide [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2024, 14(3): 191-196.
- [24] 王高举, 焦红军. 基于网络药理学和分子对接技术的热毒宁注射液抗 SARS、MERS 和 COVID-19 的潜在共性作用机制与活性成分研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(5): 842-852.

- [25] 王勇, 李春, 仇琪, 等. 中药复方多成分多靶点协同增效药理药效评价体系 [J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 1029-1032.
- [26] 康建英, 颜丽珊, 顾春宇, 等. 基于 TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路探讨热毒宁注射液抑制脂多糖刺激的 BEAS-2B 细胞炎症因子表达的作用机制 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(11): 1938-1946.
- [27] 范震宇, 蔡亮亮, 王亚格, 等. 热毒宁注射液解热作用与化学质控成分相关性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 126-130.
- [28] 刘玉, 谢伟, 贾丹, 等. 热毒宁注射液对甲型流感病毒感染小鼠肺组织炎症和相关炎症因子水平的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 225-228.
- [29] 李向禹. 热毒宁注射液对新生大鼠高氧肺损伤的保护作用 [D]. 延吉: 延边大学, 2011.
- [30] Yang C X, Song C L, Wang Y, *et al.* Re-Du-Ning Injection ameliorates radiation-induced pneumonitis and fibrosis by inhibiting AIM2 inflammasome and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154184.
- [31] Gao X, Wang J J, Chen X L, *et al.* Reduning Injection prevents carrageenan-induced inflammation in rats by serum and urine metabolomics analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(4): 583-591.
- [32] Zhang Y, Chi-Yan Cheng B, Xie R, *et al.* Re-Du-Ning inhalation solution exerts suppressive effect on the secretion of inflammatory mediators via inhibiting IKK α /I κ B α /NF- κ B, MAPKs/AP-1, and TBK1/IRF3 signaling pathways in lipopolysaccharide stimulated RAW264.7 macrophages [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(16): 8912-8925.
- [33] 常秀娟, 范麒如, 王红梅, 等. 热毒宁拆方对 RAW264.7 细胞炎症相关因子表达的影响 [J]. 世界科学技术—中医现代化, 2016, 18(2): 286-290.
- [34] 卢协勤, 杜强, 高天明, 等. 热毒宁对呼吸道合胞病毒感染哮喘模型小鼠的影响 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(6): 499-501.
- [35] 潘蕊, 乔秋杰, 曾江楠, 等. 基于 JAK2-STAT3 信号通路探讨热毒宁注射液治疗大鼠急性肺损伤的作用机制 [J]. 陕西中医, 2024, 45(8): 1021-1025.
- [36] 游丽娇, 袁林, 杨小芳, 等. 热毒宁注射液对 LPS 诱导 ALI/ARDS 小鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(5): 1625-1629.
- [37] Jiang C H, Zhong R L, Zhang J, *et al.* Reduning Injection ameliorates paraquat-induced acute lung injury by regulating AMPK/MAPK/NF- κ B signaling [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12713-12723.
- [38] Yang C X, Song C L, Liu Y T, *et al.* Re-Du-Ning Injection ameliorates LPS-induced lung injury through inhibiting neutrophil extracellular traps formation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153635.
- [39] Wang Z, Chen W, Li Y Y, *et al.* Reduning Injection and its effective constituent luteoloside protect against sepsis partly via inhibition of HMGB1/TLR4/NF- κ B/MAPKs signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113783.
- [40] Luo S J, Gan L F, Liu S X, *et al.* The synergistic Reduning and cefmetazole sodium treatment of severe pneumonia is mediated by the AhR-*Src*-STAT3 pathway [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(2): 474-493.
- [41] 范广民, 叶斌, 李绍波, 等. 热毒宁注射液对哮喘大鼠肺组织病理改变及 TRAF2 表达的调控作用 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(1): 3-6.
- [42] 冯盱珠, 周锋, 黄茂, 等. 热毒宁抗呼吸道合胞病毒 (RSV, Long 株) 作用体外实验研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2007, 27(9): 1009-1012.
- [43] 孙静, 赵荣华, 时宇静, 等. 热毒宁吸入溶液对甲型流感病毒 A/PR/8/H1N1 感染所致小鼠病毒性肺炎的药理作用研究 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(12): 1101-1105.
- [44] 冯盱珠, 周锋, 黄茂, 等. 热毒宁注射液对人鼻病毒 (N36) 的体外抑制作用 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(3): 262-266.
- [45] 常秀娟, 孙晓萍, 胡晗绯, 等. 热毒宁注射液对 EV71 病毒感染 Vero 细胞和乳鼠的作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2097-2102.
- [46] 蒋丽梅. 热毒宁注射液治疗 CoxA16、EV71 肠道病毒感染手足口病的效果与安全性分析 [J]. 蛇志, 2016, 28(3): 292-293.
- [47] 董桂艳, 陈宗波, 萧伟, 等. 热毒宁注射液抗 CBV3 及 ECHO11 的体外实验研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(19): 2227-2230.
- [48] 吴鹏, 江勇, 郑文江, 等. 基于网络药理学探讨热毒宁注射液治疗登革热的分子机制 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1): 143-151.
- [49] 左丽娜, 陈玉玲, 张文辉. 热毒宁注射液抑制肺内鼠巨细胞病毒的复制增殖并下调 IFN- γ 及 IL-6 的表达 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(12): 1242-1244.
- [50] 张文辉, 左丽娜, 孙思, 等. 热毒宁调节 MCMV 感染的肺炎模型小鼠肺组织内 IFN- γ 和 IL-4 水平的研究 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(9): 1730-1733.
- [51] Cao Z Y, Chang X J, Zhao Z P, *et al.* Antiviral effects of Reduning Injection against Enterovirus 71 and possible mechanisms of action [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(12): 881-888.
- [52] 曹泽戎, 常秀娟, 赵忠鹏, 等. 热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1450-

- 1455.
- [53] 王振中, 鲍琳琳, 孙兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型 H1N1 流感病毒作用机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 90-93.
- [54] 侯军, 王思平, 朱伯会, 等. 热毒宁注射液联合磷酸奥司他韦颗粒对小儿急性病毒性上呼吸道感染患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2023, 45(10): 3261-3265.
- [55] 张跃, 杨婷婷, 凌建春. 热毒宁注射液治疗 ≤ 14 岁儿童急性呼吸道感染不良反应的 Meta 分析 [J]. 实用医技杂志, 2024, 31(1): 58-64.
- [56] 李华. 热毒宁注射液辅助治疗儿童肺炎支原体肺炎的疗效及对患儿 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 大医生, 2024, 9(5): 32-34.
- [57] Ma X N, Gao W, An J Y. Clinical effect of Reduning combined with gamma globulin treatment on symptom improvement serum levels of IL-6, 25-(OH)D and LDH in children with severe *Mycoplasma pneumonia* [J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(4Part-II): 826-832.
- [58] Xu X L, Zhang J H, Zheng W K, *et al.* Efficacy and safety of Reduning Injection in the treatment of COVID-19: A randomized, multicenter clinical study [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(5): 5146-5155.
- [59] Ma Q H, Xie Y Q, Wang Z L, *et al.* Efficacy and safety of ReDuNing injection as a treatment for COVID-19 and its inhibitory effect against SARS-CoV-2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114367.
- [60] 李梢, 汪博洋, 曹亮, 等. 基于网络靶标理论和技术的中药研发实践 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(22): 5965-5976.
- [61] 宋楠楠, 张选国, 阮晓林, 等. 热毒宁注射液治疗小儿病毒性肠炎有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(6): 751-755.
- [62] 李燕京, 刘齐元, 马新红, 等. 热毒宁注射液联合消旋卡多曲治疗小儿病毒性肠炎的效果观察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1343-1346.
- [63] 黄胜贤, 罗杰平, 陈丽珍, 等. 热毒宁联合甘草酸苷对第 2 期手足口病患儿免疫相关指标的影响 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2020, 16(5): 567-573.
- [64] 慕永平, 陈晓蓉, 张爱军, 等. 热毒宁注射液治疗儿童手足口病的随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1209-1212.
- [65] Wang Y M, Tian Y, Li Q W, *et al.* Regulation of RDN on Th1/ILC1 cell imbalance in HFMD patients caused by EV71 infection [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(3): 205-211.
- [66] 李爱平, 刘敏. 观察热毒宁注射液联合头孢噻肟钠治疗急性上呼吸道感染患儿临床疗效 [J]. 临床研究, 2024, 32(10): 124-127.
- [67] 党娇娇, 吕健, 孙梦华, 等. 热毒宁注射液治疗急性气管-支气管炎的系统评价与 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (24): 5294-5302.
- [68] Yu Y, Xie Z L, Gao H, *et al.* Bioactive iridoid glucosides from the fruit of *Gardenia jasminoides* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(8): 1459-1464.
- [69] 赵春超, 邵建华, 曹丹丹, 等. 蓬子菜化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (21): 2761-2764.
- [70] Li H B, Yu Y, Wang Z Z, *et al.* Iridoid and bis-iridoid glucosides from the fruit of *Gardenia jasminoides* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 88: 7-11.
- [71] 段慧芳. 热毒宁注射液原料药金银花的生产质量标准研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [72] 朱亚莹. 热毒宁注射液原料药青蒿的品质评价研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [73] 候化蕊, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于近、中红外光谱技术的热毒宁注射液制备过程中金银花浓缩过程含量预测研究 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 520-533.
- [74] 徐芳芳, 杜慧, 张欣, 等. 在线中红外光谱监测热毒宁注射液金银花与青蒿醇沉过程 7 种指标成分研究 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 2909-2917.
- [75] 徐小倩, 马阳, 黄文哲, 等. 热毒宁注射液栀子中间体生产过程中 4 种成分的测定 [J]. 中成药, 2017, 39 (5): 993-997.
- [76] Zhou X, Chen C, Ye X L, *et al.* Study of separation and identification of the active ingredients in *Gardenia jasminoides* Ellis based on a two-dimensional liquid chromatography by coupling reversed phase liquid chromatography and hydrophilic interaction liquid chromatography [J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(1): 75-81.
- [77] 蔡财军, 张忠立, 左月明, 等. 栀子环烯醚萜类化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 342-343.
- [78] Chen Q C, Zhang W Y, Youn U, *et al.* Iridoid glycosides from *Gardeniae Fructus* for treatment of ankle sprain [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(6): 779-784.
- [79] Carmona M, Zalacain A, Sánchez A M, *et al.* Crocetin esters, picrocrocin and its related compounds present in *Crocus sativus* stigmas and *Gardenia jasminoides* fruits. Tentative identification of seven new compounds by LC-ESI-MS [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(3): 973-979.
- [80] Yang Q Q, Yang Y F, Chen X Q, *et al.* Flavonoids from the aerial parts of *Sophora tonkinensis* and their potential anti-inflammatory activities [J]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(6): e202400399.
- [81] Kashiwada Y, Omichi Y, Kurimoto S I, *et al.* Conjugates of a secoiridoid glucoside with a phenolic glucoside from the flower buds of *Lonicera japonica* Thunb [J]. *Phytochemistry*, 2013, 96: 423-429.

- [82] Lee E J, Kim J S, Kim H P, *et al.* Phenolic constituents from the flower buds of *Lonicera japonica* and their 5-lipoxygenase inhibitory activities [J]. *Food Chem*, 2010, 120(1): 134-139.
- [83] 王淑, 张翠翠, 郭凤丹, 等. 基于 UPLC 多指标含量测定和指纹图谱的不同种质金银花药材质量评价研究 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 947-955.
- [84] 李海波, 秦大鹏, 葛雯, 等. 青蒿化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3461-3470.
- [85] 屠呦呦, 倪慕云, 钟裕容, 等. 中药青蒿化学成分的研究 I [J]. 科技导报, 2015, 33(20): 124-126.
- [86] Brown G D. Secondary metabolism in tissue culture of *Artemisia annua* [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(7): 975-977.
- [87] Zheng G Q. Cytotoxic terpenoids and flavonoids from *Artemisia annua* [J]. *Planta Med*, 1994, 60(1): 54-57.
- [88] 孙科. 基于信号通路的热毒宁注射液抗炎机制研究及疾病治疗策略探讨 [D]. 西安: 西北大学, 2015.
- [89] Kim T H, Yoon S J, Lee S M. Genipin attenuates sepsis by inhibiting Toll-like receptor signaling [J]. *Mol Med*, 2012, 18(1): 455-465.
- [90] Yao X J, Ding Z Q, Xia Y F, *et al.* Inhibition of monosodium urate crystal-induced inflammation by scopoletin and underlying mechanisms [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 454-462.
- [91] 童枫, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于近、中红外光谱的热毒宁注射液制剂过程投料和二次热处理工序快速检测方法研究 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6706-6715.
- [92] 崔小弟, 李执栋, 徐芳芳, 等. 热毒宁注射液多指标成分的一测多评法同时测定 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1116-1119.
- [93] Cheng C, Du F F, Yu K, *et al.* Pharmacokinetics and disposition of circulating iridoids and organic acids in rats intravenously receiving Reduning Injection [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(11): 1853-1858.
- [94] Wang Y J, Wen J, Zheng W H, *et al.* Simultaneous determination of neochlorogenic acid, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid and geniposide in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study after administration of Reduning Injection [J]. *Biomed Chromatogr*, 2015, 29(1): 68-74.
- [95] Wang Y J, Wang Y M, Wu X, *et al.* Simultaneous determination of three di-caffeoylquinic acids by UHPLC-MS/MS in rat plasma and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and acute lung injury rat [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1061/1062: 275-281.

[责任编辑 赵慧亮]