

[ 科研报道 ]

# 咳宁颗粒质量标志物药效学评价及其含量测定

王 倩<sup>1,2</sup>, 胡庆银<sup>1,2</sup>, 陈轻轻<sup>3</sup>, 龙亚丽<sup>1,2</sup>, 黄 勇<sup>1,2,4</sup>, 郑 林<sup>1,2,4</sup>, 李勇军<sup>1,2,4</sup>, 李月婷<sup>1,2,4\*</sup>

(1. 贵州医科大学, 中药功效成分发掘与利用全国重点实验室/民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵州贵安新区 561113; 2. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵安新区 561113; 3. 成都瑞康星辰医药科技有限公司, 四川 成都 611330; 4. 贵州省现代中药创制全省重点实验室, 贵州 贵安新区 561113)

**摘要:** **目的** 评价咳宁颗粒中香草醛、壬二酸、咖啡酸、穿心莲内酯的止咳、祛痰作用, 并测定其含量。 **方法** 将各质量标志物制成高、低剂量组合物。采用止咳实验检测小鼠咳嗽潜伏期、咳嗽次数及血清 IL-6、SP 水平, 祛痰实验检测小鼠气管酚红排泌量。UPLC-MS/MS 法测定各质量标志物含量, 分析采用 Waters BEH C<sub>18</sub> 色谱柱 (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm); 流动相乙腈 (含 0.1% 甲酸)-水 (含 0.1% 甲酸), 梯度洗脱; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 45 ℃; 电喷雾离子源; 正负离子扫描; 选择离子监测模式。 **结果** 与模型组比较, 组合物各剂量组、咳宁颗粒组小鼠咳嗽潜伏期延长 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 咳嗽次数减少 ( $P<0.01$ ), 血清 IL-6、SP 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 与空白对照组比较, 组合物各剂量组、咳宁颗粒组小鼠气管酚红排泌量增加 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。各质量标志物在各自范围内线性关系良好 ( $R^2\geq 0.9987$ ), 平均加样回收率 88.86%~103.94%, RSD 4.80%~6.39%。 **结论** 该方法稳定, 专属性强, 可为止咳、祛痰作用较强的咳宁颗粒质量控制提供参考。

**关键词:** 咳宁颗粒; 质量标志物; 止咳作用; 祛痰作用; 含量测定; UPLC-MS/MS

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2344-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.029

咳宁颗粒是由松塔、枇杷叶、棉花根组成的中药制剂, 具有止咳祛痰、平喘扶正功效, 临床上用于治疗感冒、咳嗽、慢性支气管炎等病症<sup>[1-5]</sup>, 市场前景良好。但咳宁颗粒药效物质基础尚不明确, 现行质量标准仅有松塔、棉花根 TLC 定性鉴别, 缺乏有效的质量控制指标, 难以全面反映其整体疗效。

质量标志物具备有效性、特有性等五大特征<sup>[6]</sup>, 已成为中药质量控制的主流思路<sup>[7-9]</sup>。课题组前期基于有效性、传递性、可测性原则, 采用多学科整合方法筛选出咖啡酸、壬二酸、香草醛、穿心莲内酯作为咳宁颗粒质量标志物<sup>[10]</sup>。本实验根据咳宁颗粒上述质量标志物的含量比例制成组合物, 进行药效验证, 并采用 UPLC-MS/MS 法测定其含量, 以期为该制剂质量控制提供参考。

## 1 材料

1.1 仪器 YLS-8A 多功能诱咳引喘仪 (济南益延科技发展有限公司); Model 680 酶标仪 (伯乐生命医学产品有限公司); THZ-82 水浴恒温振荡仪; UHPLC-Q-Exactive Plus Orbitrap HRMS (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); EL-204 电子分析天平 [梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; Allegra X-30R 低温高速离心机 (美国 Beckman Coulter 公司); KQ-500DE 数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); 固相萃取小柱 (广州菲罗门科学仪器有限公司); 氮吹仪 (北京中兴汇利科技发展有限公司); ACQUITY UPLC 超高效液相色谱仪、TQ-D 三重四极杆质谱仪, 配置自动进样器、二元梯度泵、柱温箱、真空脱气机、Masslynx4.1 质谱工作站 (美国沃特世公司)。

收稿日期: 2026-03-10

**基金项目:** 贵州省科技支撑项目 (黔科合支撑 [2022] 一般 188 号); 贵州省科技计划项目 (黔科合平台 ZSYS [2025] 019 号); 贵州省科技计划项目 (黔科合平台人才-CXTD [2023] 019 号); 贵州省高层次创新型人才项目 (黔科合平台人才-GCC [2023] 036 号)

**作者简介:** 王 倩 (1999—), 女, 硕士, 研究方向为中药质量控制。E-mail: 2761233822@qq.com

\* **通信作者:** 李月婷 (1987—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质基础、作用机制及其质量控制。E-mail: nhwslyt@163.com

1.2 试剂与药物 香草醛、壬二酸、咖啡酸、穿心莲内酯原料药（上海易恩化学技术有限公司，批号 RH656357、RH672494、RH666332、RH672905）。壬二酸、咖啡酸、穿心莲内酯对照品（四川省维克奇生物科技有限公司，批号 wkq22091403、wkq22101809、wkq22111107，纯度 $\geq 98\%$ ）；香草醛对照品（北京坛墨质检科技有限公司，批号 22021152，纯度 99.9%）。IL-6、SP ELISA 检测试剂盒（上海茁彩生物科技有限公司，批号 Dec2024）。氨水（国药集团化学试剂有限公司，批号 20230329）；酚红（天津市科密欧化学试剂有限公司，批号 HG/T4100-2009）；氢氧化钠（成都金山化学试剂有限公司，批号 20230102）；碳酸氢钠（上海阿拉丁生化科技有限公司，批号 C2316287）。甲醇、乙腈、甲酸（色谱纯，德国 Merck 公司）。

麻杏止咳糖浆（四川天诚制药有限公司，批号 23030017）；咳宁颗粒（贵州大隆药业有限责任公司，批号 20240101、20240109、20240110、20240301、20240303）。

1.3 动物 SPF 级健康昆明种小鼠，雌雄各半，平均体质量（ $25\pm 2$ ）g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（京）2024-0001，置于 12 h 光照/黑暗循环、温度 20~24℃、相对湿度 50%~70% 的环境中饲养 1 周，其间自由进食饮水。实验方案经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准（2101199），操作过程符合《实验动物管理条例》要求。

## 2 方法

### 2.1 动物实验

#### 2.1.1 溶液制备

2.1.1.1 药物 称取本品适量，加入超纯水溶解，即得。

2.1.1.2 组合物 前期测得本品中香草醛、壬二酸、咖啡酸、穿心莲内酯含量分别为 0.374 7、3.015 7、0.988 0、10.922 9  $\mu\text{g/g}$ ，按临床等效剂量 15 倍（68.25 g/kg）换算，分别得低剂量（香草醛 0.025 57 mg/kg、壬二酸 0.205 82 mg/kg、咖啡酸 0.067 43 mg/kg、穿心莲内酯 0.745 49 mg/kg）、高剂量（香草醛 2.557 mg/kg、壬二酸 20.582 mg/kg、咖啡酸 6.743 mg/kg、穿心莲内酯 74.549 mg/kg）组合物，加入超纯水溶解，即得。

#### 2.1.2 止咳作用评价

2.1.2.1 分组 36 只小鼠随机分为 6 组，即空白对照组、模型组、咳宁颗粒组（临床等效剂量 15

倍，68.25 g/kg）、麻杏止咳糖浆组（10 mL/kg）和组合物低、高剂量组，每组 6 只。

2.1.2.2 造模 给药前小鼠禁食不禁水 12 h，空白对照组和模型组给予同体积生理盐水，其余各组按 10 mL/kg 剂量灌胃给药，除麻杏止咳糖浆组为每天 1 次外，其余各组均为每天 2 次，连续 7 d。末次给药 1 h 后，将小鼠放入诱咳引喘仪中，空白对照组雾化喷入 0.9% 生理盐水，其余各组雾化喷入 28% 氨水（每只小鼠放入前更换 5 mL 新鲜氨水）35 s，记录咳嗽潜伏期和 5 min 内咳嗽次数（以腹肌剧烈收缩、肩背耸动、张嘴并伴有咳嗽声为准），计算咳嗽抑制率。

2.1.2.3 血清 IL-6、SP 水平检测 小鼠摘取眼球取血，4℃、12 000 r/min 离心 10 min，取上清液，移到无菌离心管中，置于-80℃冰箱中保存，按照相应试剂盒说明书，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）血清 IL-6、SP 水平。

#### 2.1.3 祛痰作用评价

2.1.3.1 分组 40 只小鼠随机分为 5 组，即空白对照组、咳宁颗粒组（临床等效剂量 15 倍，68.25 g/kg）、麻杏止咳糖浆组（10 mL/kg）和组合物低、高剂量组，每组 8 只。

2.1.3.2 造模 空白对照组给予等体积生理盐水，其余各组灌胃给药，每天 2 次，连续 7 d。末次给药后 30 min，小鼠按 10 mL/kg 剂量腹腔注射 5% 酚红溶液，30 min 后脱颈处死，仰卧位固定于手术板上，剪开颈部皮肤，分离气管，取甲状软骨处至气管分叉处的气管段，置于 2 mL 生理盐水（含 0.1 mL 1 mol/L NaOH 溶液）中，摇匀，超声处理 5 min，振荡 15 min，4℃、4 000 r/min 离心 5 min，转移上清液至离心管中，取 200  $\mu\text{L}$  至 96 孔板中，在 546 nm 波长处测定光密度（OD）值。

2.1.3.3 标准曲线绘制 准确称取酚红 0.01 g，加入 5%  $\text{NaHCO}_3$ ，制成 100  $\mu\text{g/mL}$  溶液，依次稀释至 0.1、0.3、0.5、0.7、1、3、5、10  $\mu\text{g/mL}$ ，在 546 nm 波长处测定 OD 值。以酚红质量浓度为横坐标（X），OD 值为纵坐标（Y）进行回归，计算酚红排泄量。

2.2 香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯含量测定 采用 UPLC-MS/MS 法。

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取各对照品适量，加入甲醇溶解，制成质量浓度约为 1.000 mg/mL 的储备液，精密吸取适量，50% 甲醇稀释并定容，即得（各成分质量浓度分别为香草醛 2.550  $\mu\text{g/mL}$ 、

咖啡酸 5.280 μg/mL、壬二酸 10.20 μg/mL、穿心莲内酯 40.00 μg/mL)，在-20℃下保存。

2.2.2 供试品溶液制备 精密称取研细后的本品粉末 1.000 g，置于具塞锥形瓶中，加入 2 mL 超纯水，称定质量，超声（500 W、40 kHz）处理 30 min，放冷，超纯水补足减失的质量，4℃、14 000 r/min 离心 10 min，取上清液，摇匀，即得。

2.2.3 色谱条件 Waters BEH C<sub>18</sub> 色谱柱（2.1 mm×50 mm，1.7 μm）；Waters Van Guard BEH C<sub>18</sub> 保护柱（2.1 mm×5 mm，1.7 μm）；流动相乙腈（含 0.1% 甲酸，A）-水（含 0.1% 甲酸，B），梯度洗脱（0~0.5 min，2%~5% A；0.5~1.5 min，5%~30% A；1.5~2.5 min，30%~60% A；2.5~3 min，60%~90% A；3~4 min，90%~95% A；4~4.5 min，95%~2% A；4.5~5.5 min，2% A）；体积流量 0.3 mL/min；柱温 45℃；进样量 1 μL。

2.2.4 质谱条件 电喷雾离子源（ESI）；毛细管电压 2.5 kV；离子源温度 150℃；去溶剂气 N<sub>2</sub>，温度 400℃，体积流量 800 L/h；反吹气 N<sub>2</sub>，体积流量 50 L/h；选择离子监测（SIR）模式；质谱数据采集、处理软件为 MassLynxV 4.1 工作站。其他参数见表 1。

| 表 1 各成分质谱参数 |                |        |                    |
|-------------|----------------|--------|--------------------|
| 成分          | 母离子 <i>m/z</i> | 锥孔电压/V | 离子模式               |
| 香草醛         | 153.2          | 20     | [M+H] <sup>+</sup> |
| 咖啡酸         | 181.2          | 15     | [M+H] <sup>+</sup> |
| 壬二酸         | 189.0          | 25     | [M-H] <sup>-</sup> |
| 穿心莲内酯       | 351.2          | 35     | [M+H] <sup>+</sup> |

2.2.5 方法学考察

2.2.5.1 专属性考察 取空白、对照品、供试品溶液适量，在“2.2.3”“2.2.4”项条件下进样测定。

2.2.5.2 线性关系考察 制备系列质量浓度对照品溶液，在“2.2.3”“2.2.4”项条件下进样测定。以各成分峰面积为纵坐标（Y），质量浓度为横坐标（X）进行回归，并以 S/N = 10 为定量限（LOQ）。

2.2.5.3 精密度试验 取对照品溶液适量，在“2.2.3”“2.2.4”项条件下进样测定 6 次，计算香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯峰面积 RSD。

2.2.5.4 重复性试验 取同一批本品，按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.2.3”“2.2.4”项条件下进样测定，计算香草醛、咖啡

酸、壬二酸、穿心莲内酯含量 RSD。

2.2.5.5 稳定性试验 取同一批本品，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，于 0、2、4、8、12、24 h 在“2.2.3”“2.2.4”项条件下进样测定，计算香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯峰面积 RSD。

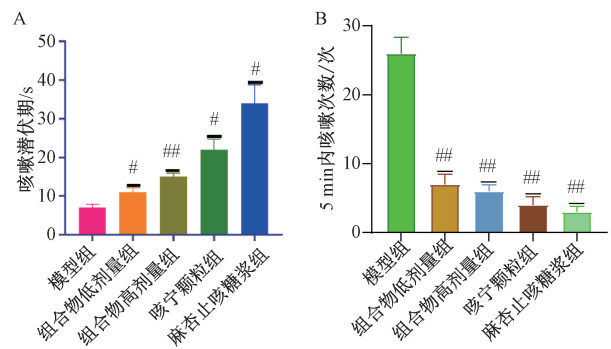
2.2.5.6 加样回收率试验 精密称取各成分含量已知的本品（S1）0.500 0 g，共 6 份，按 50% 水平加入对照品，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.3”“2.2.4”项条件下进样测定，计算香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯平均加样回收率及其 RSD。

3 结果

3.1 动物实验

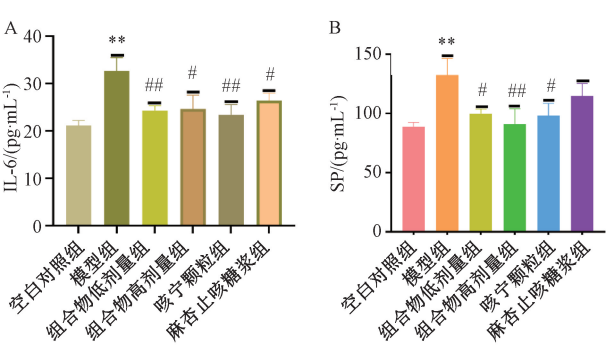
3.1.1 止咳作用 由表 2、图 1 可知，与模型组比较，各给药组小鼠咳嗽潜伏期延长（*P*<0.05，*P*<0.01），5 min 内咳嗽次数减少（*P*<0.01），表明组合物对氨水所致小鼠咳嗽具有较强的抑制作用。

| 表 2 各组小鼠咳嗽抑制率比较（ <i>n</i> =6） |                  |         |
|-------------------------------|------------------|---------|
| 组别                            | 剂量               | 咳嗽抑制率/% |
| 空白对照组                         | 等体积 0.9% NaCl 溶液 | —       |
| 模型组                           | 等体积 0.9% NaCl 溶液 | —       |
| 组合物低剂量组                       | 见“2.1.1.2”项      | 73.08   |
| 组合物高剂量组                       | 见“2.1.1.2”项      | 76.92   |
| 咳宁颗粒组                         | 68.25 g/kg       | 84.62   |
| 麻杏止咳糖浆组                       | 10 mL/kg         | 88.46   |



注：与模型组比较，<sup>#</sup>*P*<0.05，<sup>##</sup>*P*<0.01。  
图 1 各组小鼠咳嗽潜伏期（A）、5 min 内咳嗽次数（B）比较（ $\bar{x}\pm s$ ，*n*=6）

3.1.2 血清 IL-6、SP 水平 由图 2A 可知，与空白对照组比较，模型组小鼠血清 IL-6 水平升高（*P*<0.01）；与模型组比较，各给药组小鼠血清 IL-6 水平降低（*P*<0.05，*P*<0.01）。由图 2B 可知，与空白对照组比较，模型组小鼠血清 SP 水平升高（*P*<0.01）；与模型组比较，组合物各剂量组和咳宁颗粒组小鼠血清 SP 水平降低（*P*<0.05，*P*<0.01）。



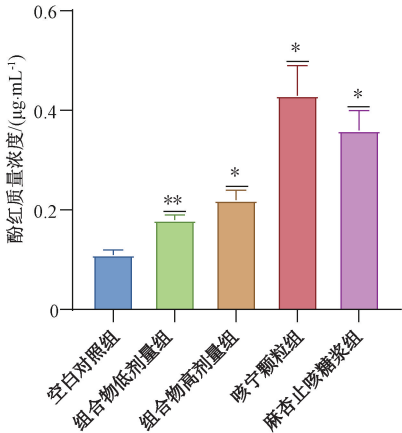
注：与空白对照组比较，\*\*  $P<0.01$ ；与模型组比较，#  $P<0.05$ ，##  $P<0.01$ 。

图2 各组小鼠血清IL-6、SP水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

3.1.3 祛痰作用 标准曲线为  $Y=0.775\ 8X+0.051\ 9$  ( $R^2=0.999\ 8$ )。由图3可知，与空白对照组比较，各给药组小鼠气管酚红排放量增加 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

3.2 含量测定

3.2.1 专属性试验 由图4可知，对照品、供试

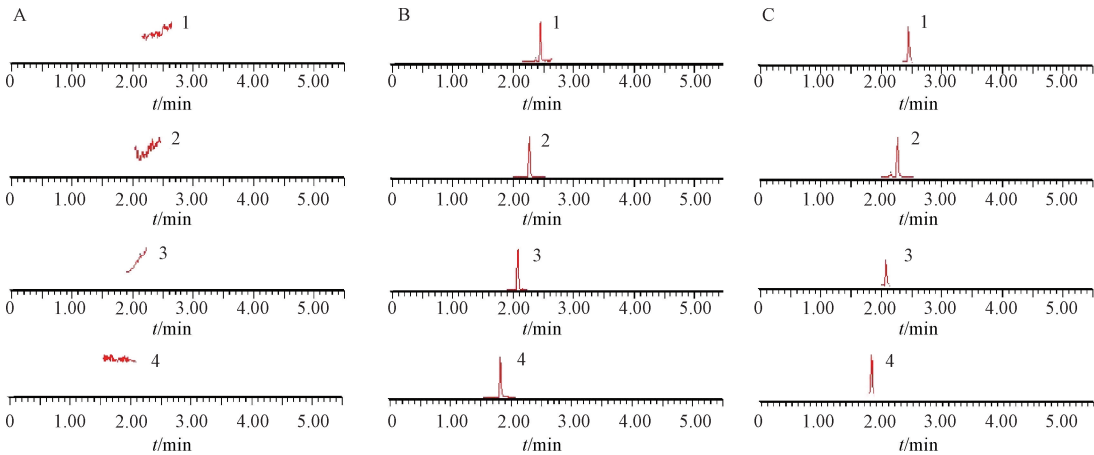


注：与空白对照组比较，\*  $P<0.05$ ，\*\*  $P<0.01$ 。

图3 各组小鼠气管酚红排放量比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

品溶液在相同保留时间处出现同一色谱峰，基线平稳，峰形对称，分离度理想，空白试剂信号响应小，表明该方法专属性良好。

3.2.2 线性关系考察 由表3可知，各成分在各自范围内线性关系良好。



注：A~C 分别为空白溶剂、对照品、供试品。

1. 穿心莲内酯 2. 壬二酸 3. 香草醛 4. 咖啡酸

图4 各成分UPLC-MS/MS色谱图

表3 各成分线性关系

| 成分    | 回归方程                    | $R^2$   | 线性范围/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) |
|-------|-------------------------|---------|-------------------------------------------|
| 香草醛   | $Y=7\ 883.9X+259.58$    | 0.998 7 | 0.080 00~2.550                            |
| 咖啡酸   | $Y=5\ 640.1X+353.30$    | 0.999 0 | 0.160 0~5.280                             |
| 壬二酸   | $Y=8\ 492.6X+2\ 236.20$ | 0.999 0 | 0.320 0~10.20                             |
| 穿心莲内酯 | $Y=1\ 013.2X-1\ 025.00$ | 0.999 2 | 1.250~40.00                               |

3.2.3 精密度试验 香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯峰面积RSD分别为2.81%、3.02%、4.48%、1.82%，表明仪器精密度良好。

3.2.4 重复性试验 香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯含量RSD分别为1.90%、1.15%、1.34%、

1.33%，表明该方法重复性良好。

3.2.5 稳定性试验 香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯峰面积RSD分别为1.18%、3.41%、2.70%、1.13%，表明溶液在24 h内稳定性良好。

3.2.6 加样回收率试验 香草醛、咖啡酸、壬二酸、穿心莲内酯平均加样回收率分别为88.86%、103.94%、97.58%、101.90%，RSD分别为6.39%、4.80%、5.05%、6.15%。

3.2.7 结果 取5批样品，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.3”“2.2.4”项条件下进样测定，计算含量，结果见表4。



表 4 各成分含量测定结果 (n=3)

| 编号  | 批号       | 含量/(μg·g <sup>-1</sup> ) |         |       |       |
|-----|----------|--------------------------|---------|-------|-------|
|     |          | 香草醛                      | 咖啡酸     | 壬二酸   | 穿心莲内酯 |
| S1  | 20240101 | 0.363 8                  | 0.957 0 | 3.144 | 9.285 |
| S2  | 20240109 | 0.387 6                  | 1.013   | 3.074 | 13.92 |
| S3  | 20240110 | 0.383 4                  | 1.046   | 2.972 | 9.737 |
| S4  | 20240301 | 0.384 6                  | 0.935 9 | 2.857 | 12.48 |
| S5  | 20240303 | 0.354 2                  | 0.987 9 | 3.031 | 9.195 |
| 平均值 | —        | 0.374 7                  | 0.988 0 | 3.016 | 10.92 |

4 讨论

氨水引咳是经典的咳嗽模型，通过刺激呼吸道黏膜充血水肿及分泌物增加，从而经神经反射引起咳嗽<sup>[11]</sup>。前期预实验确定，28%氨水作用 35 s 为最佳造模条件，可有效平衡模型成功率与小鼠死亡率；咳宁颗粒临床等效剂量的 15 倍为最佳药效剂量，而且无毒副作用，故以其为对照组剂量，而组合物剂量按其在制剂中的含量比例换算；具有止咳、祛痰作用的经典方剂麻杏止咳糖浆为阳性对照，该制剂主要由麻黄、苦杏仁组成，通过抑制咳嗽中枢来缓解症状<sup>[12-15]</sup>。

结果显示，组合物低、高剂量组均能延长小鼠咳嗽潜伏期，减少咳嗽次数，药效接近咳宁颗粒及麻杏止咳糖浆。研究表明，组合物能显著降低 SP<sup>[16-18]</sup>、IL-6<sup>[19-20]</sup> 水平，可能是通过抑制促炎细胞因子来缓解气道炎症，抑制神经肽 SP 释放来降低气道敏感性，从而发挥外周性镇咳作用；麻杏止咳糖浆对 SP 无抑制作用，符合其主要抑制咳嗽中枢的特点。另外，组合物各剂量组均能增加小鼠气管酚红排泌量，具有祛痰作用。

前期报道，咖啡酸具有抗病毒、平喘、抗炎作用<sup>[21]</sup>；壬二酸有着抗炎、抗氧化活性<sup>[22]</sup>，是化痰降气的潜在物质<sup>[23]</sup>；香草醛可调节信号通路，降低炎症因子表达<sup>[10]</sup>；穿心莲内酯能阻断信号通路，从而抑制哮喘炎症<sup>[24-25]</sup>。本实验结果与上述文献报道一致，证实壬二酸、咖啡酸、香草醛、穿心莲内酯作为咳宁颗粒质量标志物的止咳、祛痰作用。

5 结论

本实验采用动物氨水引咳模型、血清炎症因子水平检测、酚红排泌实验，发现香草醛、壬二酸、咖啡酸、穿心莲内酯组合物与咳宁颗粒的止咳、祛痰作用相当，并建立 UPLC-MS/MS 方法测定其含量，可为该制剂质量控制提供参考。但咳宁颗粒基础研究较薄弱，从而限制了该制剂临床应用及生产规模，故后续将纳入更多批次样品，以期保证本实

验结果的准确性和科学性。

参考文献：

[ 1 ] 吴国勇. 铜药灵芝松塔棉根汤治疗慢性支气管炎临床疗效观察[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(9): 7-8.

[ 2 ] Lai P K, Donovan J, Takayama H, *et al.* Modification of human immunodeficiency viral replication by pine cone extracts[J]. *AIDS Res Hum Retrov*, 1990, 6(2): 205-217.

[ 3 ] 谭麒冉, 皮渤森. 枇杷叶药理作用研究进展[J]. 现代园艺, 2024, 47(1): 9-11.

[ 4 ] 俞一冰, 祝一凡, 杨晓雨, 等. 药食同源枇杷叶的功效活性及应用研究[J]. 食品工业, 2023, 44(8): 335-339.

[ 5 ] 包淑云, 喻丽珍, 于禧龙, 等. 棉花根醇提物与水提物的止咳祛痰抗炎作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(4): 730-733.

[ 6 ] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.

[ 7 ] 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.

[ 8 ] 贡磊磊, 郭中原, 周严严, 等. 基于液质联用技术与网络药理学的坤泰胶囊质量标志物预测[J]. 世界中医药, 2025, 20(22): 4003-4012.

[ 9 ] 尤素文, 谢海生, 白 明, 等. 侧柏叶化学成分、药理作用及其质量标志物预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-20 (2025-12-19). <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20251218.1930.008>.

[ 10 ] 陈轻轻, 张元现, 王 倩, 等. 基于血浆药物化学结合网络药理学及药代动力学探究咳宁颗粒止咳祛痰的质量标志物[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 959-973.

[ 11 ] 毛姝英, 金 蔚, 付思思, 等. 口服脾多肽改善氨水诱导的小鼠咳嗽和体内炎症[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(6): 601-607.

[ 12 ] 孙 晨. 麻杏止咳糖浆质量研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2022.

[ 13 ] 马静维, 宫振华. 麻杏石甘汤加减结合常规疗法治疗邪热壅肺证支气管哮喘急性发作期的临床研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(2): 148-152.

[ 14 ] Wei Y M, Li Y N, Wang S G, *et al.* Phytochemistry and pharmacology of *Armeniaca Semen Amarum*: A review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116265.

[ 15 ] 蒙文康. 小儿麻杏止咳糖浆质量标准及提升分析[J]. 临床合理用药, 2023, 16(19): 155-158.

[ 16 ] Shigematsu S, Ishida S, Gute D C, *et al.* Bradykinin-induced proinflammatory signaling mechanisms[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(6): 676-686.

[ 17 ] Dicpinigaitis P V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2006, 129(1): 169-173.

[ 18 ] 陈晓芳, 张 倩, 吴文倩, 等. 枇杷花醇提物止咳化痰作用实验研究[J]. 中成药, 2013, 35(1): 167-169.

[19] 秦 岭, 胡成平. 支气管上皮细胞在呼吸道免疫紊乱中的作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(4): 304-308.

[20] Grossmann J. Molecular mechanisms of “detachment-induced apoptosis-Anoikis” [J]. *Apoptosis*, 2002, 7(3): 247-260.

[21] 毛昕淑, 苏月莹, 姚子琦, 等. 还阳参化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中国医药科学, 2024, 14(15): 32-35; 117.

[22] 陈冠容. 壬二酸的药理作用和临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(4): 50-51.

[23] 方 伟. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 法的化痰降气方化学成分分析及慢性阻塞性肺疾病代谢组学初步研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.

[24] Yu Q, Shi Y J, Shu C, *et al.* Andrographolide inhibition of th17-regulated cytokines and JAK1/STAT3 signaling in OVA-stimulated asthma in mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6862073.

[25] Chakraborty S, Ehsan I, Mukherjee B, *et al.* Therapeutic potential of andrographolide-loaded nanoparticles on a murine asthma model[J]. *Nanomedicine*, 2019, 20: 102006.

## 热毒宁注射液金银花浓缩过程固含量软测量方法建立

严来福<sup>1</sup>, 刘金龙<sup>1\*</sup>, 张 欣<sup>2,3</sup>, 刘 洋<sup>2,3</sup>

(1. 江苏海洋大学工程学院, 江苏 连云港 222001; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001; 3. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001)

**摘要:** **目的** 建立热毒宁注射液金银花浓缩过程固含量的软测量方法。**方法** 采用近红外光谱数据和生产数据构建预测模型, 数据集进行预处理后通过 Spearman 相关性分析来确定模型输入, 卷积神经网络 (CNN) 提取输入序列的局部特征, 长短期记忆网络 (LSTM) 处理由 CNN 提取出的特征序列并捕捉时间维度上的长期依赖关系, 引入注意力机制 (Attention) 来为不同时间步输出的隐藏状态动态分配权重, 让模型聚集关键的时间步信息, 贝叶斯优化算法优化模型超参数。**结果** CNN-LSTM-Attention 模型可精准预测浓缩过程固含量, 其平均绝对误差 (MAE) 为 0.174, 均方误差 (MSE) 为 0.305, 决定系数 ( $R^2$ ) 达 0.987。**结论** CNN-LSTM-Attention 模型预测效果良好, 具有较强的泛化能力, 可作为热毒宁注射液金银花浓缩过程固含量检测的有效手段。

**关键词:** 热毒宁注射液; 金银花; 浓缩; 固含量; 软测量; 卷积神经网络 (CNN); 长短期记忆网络 (LSTM); 注意力机制 (Attention)

**中图分类号:** R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2349-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.030

热毒宁注射液由金银花、青蒿、栀子 3 味中药经提取、浓缩、萃取等工序精制而成, 具有清热、抗病毒、调节免疫的功效<sup>[1]</sup>, 方中金银花在浓缩过程中的关键质量属性有绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸等有效成分, 企业内部标准表明其质量控制指标包括绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C、断氧化马钱子苷和固含量, 但均只有下限。文献 [2-4] 报道, 光谱信号与固含量之间的映射关系明显比单一成分之间的更稳定直接。课题组前期根据文献 [2] 报道计算绿原酸、新绿原酸等 7 种成分和固含量的 Spearman 相关

系数, 发现它们之间存在一定的正相关性, 故可通过建立固含量预测模型来准确反映中药质量。

目前, 中药质量评价方法存在着在线密度及精度受工况影响大、离线人工检测时效性差等问题, 容易造成不同批次之间的质量提升受限。随着国内自动化技术的发展, 分布式计算机控制系统、智能化控制设备和仪表结合信息化技术逐渐应用于中药生产过程中<sup>[5]</sup>, 通过自动化系统来对生产过程数据进行实时采集与储存, 为应用数据建模实现关键质量参数的在线预测提供了条件<sup>[6]</sup>。在浓缩工段进行药液质量检测时, 传统方法主要是人工离线,

**收稿日期:** 2025-12-04  
**基金项目:** 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700); 连云港市市重点研发计划 (产业前瞻与关键核心技术) (CG2320)  
**作者简介:** 严来福 (1998—), 男, 硕士在读, 从事人工智能研究。E-mail: ylfwyx2025@163.com  
**\* 通信作者:** 刘金龙 (1976—), 男, 博士, 副教授, 从事通信与信息系统、控制科学与工程研究。E-mail: liujinlong@jou.edu.cn