

市售藿香正气制剂的优质性评价

郭月¹, 李思远², 许青霞², 陈莎², 李双燕¹, 邱继鹏², 刘安^{2*}, 刘艳^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 针对藿香正气制剂多剂型并存、质量评价单一、临床等效性不明确的问题, 建立多成分定量联合日摄入量的评价方法, 系统比较市售藿香正气8种剂型的质量差异与优质性。方法: 以25家企业的75批藿香正气制剂为研究对象, 采用超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法(UPLC-QqQ-MS/MS)与气相色谱-三重四极杆串联质谱法(GC-QqQ-MS/MS), 同步定量20种核心指标成分; 基于生药量质量浓度归一化处理, 排除剂型、辅料与规格干扰; 结合临床用量, 计算实际日摄入水平, 综合评价不同剂型的成分保留、含量均一性与潜在的体内暴露差异。结果: 藿香正气系列制剂的质量随剂型、生产厂家不同差异显著。经说明书日服用剂量换算, 20种待测成分摄入3.14~614.30 mg·d⁻¹, 质控标志物橙皮苷摄入0.03~40.65 mg·d⁻¹。苍术素仅在酊剂、软胶囊中检出, 质量分数(2.68±0.01)~(5.73±0.37) mg·L⁻¹, M22厂家的软胶囊含量最高为6.1 mg·L⁻¹, 其余剂型无苍术素检出。核苷类成分以口服液、酊剂(M4~M13)含量最优, M5厂家的酊剂峰值29.12 mg·L⁻¹, 颗粒剂核苷水平最低, M23低至3.48 mg·L⁻¹。紫苏叶成分批次间波动极大, 相对标准偏差(RSD)为87.55%; 3种颗粒剂橙皮苷日摄入量均低于藿香正气水在2025年版《中华人民共和国药典》折算参考值3.6 mg·d⁻¹。结论: 不同剂型藿香正气制剂的活性成分水平差异显著, 酊剂所含活性成分种类及总体含量较高, 软胶囊对挥发性成分的保留更具优势, 而颗粒剂和滴丸的整体活性成分水平偏低, 该研究建立的综合评价方法可为其质量控制、工艺优化和优质制剂筛选提供依据。

[关键词] 藿香正气制剂; 超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法(UPLC-QqQ-MS/MS); 气相色谱-三重四极杆串联质谱法(GC-QqQ-MS/MS); 多成分定量; 优质性评价

[中图分类号] R242; R943; O657 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0238-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260965

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260806.1424.005>

[网络出版日期] 2026-08-06 15:26:24



Quality Evaluation of Commercially Available Huoxiang Zhengqi Preparations

GUO Yue¹, LI Siyuan², XU Qingxia², CHEN Sha², LI Shuangyan¹, DI Jipeng², LIU An^{2*}, LIU Yan^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a comprehensive evaluation framework combining multi-component quantification with daily intake in response to the challenges posed by multiple coexisting dosage forms, single-faceted quality evaluation, and ambiguous clinical equivalence of Huoxiang Zhengqi preparations, and to compare the quality differences and superiority among eight commercially available dosage forms. **Methods:** A total of 75 batches of Huoxiang Zhengqi preparations from 25 manufacturers were investigated. Ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole-tandem mass spectrometry (UPLC-QqQ-MS/MS) coupled with gas chromatography-triple quadrupole-tandem mass spectrometry (GC-QqQ-MS/MS) was adopted to simultaneously quantify 20 core marker components. Normalization was performed based on equivalent raw herb concentrations to eliminate interferences from dosage forms, excipients, and specifications. Considering the specified clinical dosage, the actual daily intake level was calculated to comprehensively evaluate component retention, content uniformity, and potential differences in *in vivo* exposure among different dosage forms. **Results:** The quality of Huoxiang Zhengqi preparations differed greatly among

[收稿日期] 2026-06-02

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2026A04506, CI2024E003KC-05); 国家重点研发计划项目(2025YFC3509201)

[第一作者] 郭月, 在读硕士, 从事中药质量标准研究, E-mail: gy2019021933@163.com

[通信作者] * 刘艳, 博士, 研究员, 从事中药品质评价和新药开发研究, E-mail: yliu1980@icmm.ac.cn;

* 刘安, 博士, 研究员, 从事中药质量管理及经典名方开发研究, E-mail: aliu@icmm.ac.cn

dosage forms and manufacturers. On the basis of the recommended daily doses in the package inserts, the total daily intake of the 20 tested components ranged from 3.14 to 614.30 mg·d⁻¹, while that of hesperidin, a quality-control marker, ranged from 0.03 to 40.65 mg·d⁻¹. Atractylodin was detected only in tinctures and soft capsules, with concentrations ranging from (2.68±0.01) to (5.73±0.37) mg·L⁻¹. The soft capsules from manufacturer M22 had the highest atractylodin level, while atractylodin was not detected in the other dosage forms. Nucleosides were most abundant in the oral liquids and tinctures (M4 to M13). The tincture from manufacturer M5 showed the highest nucleoside level of 29.12 mg·L⁻¹, whereas the granules had the lowest nucleoside levels, with that of M23 being only 3.48 mg·L⁻¹. Perillae Folium-related components varied greatly among batches, with an relative standard deviation (RSD) of 87.55%. The daily intake of hesperidin from all three granule products was below 3.6 mg·d⁻¹, the reference value calculated for Huoxiang Zhengqi Shui according to the 2025 edition of the *Chinese Pharmacopoeia*. **Conclusion:** The levels of active components differed significantly among different dosage forms of Huoxiang Zhengqi preparations. Tinctures contained more types and higher overall levels of active components, while soft capsules were better at preserving volatile components. Granules and dripping pills had lower overall levels of active components. The comprehensive evaluation method established in this study can provide a basis for the quality control, process optimization, and the selection of high-quality products.

[Keywords] Huoxiang Zhengqi preparations; ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole-tandem mass spectrometry (UPLC-QqQ-MS/MS); gas chromatography-triple quadrupole-tandem mass spectrometry (GC-QqQ-MS/MS); multi-component quantification; quality evaluation

中药复方是以中医药理论为指导,通过配伍形成的复方制剂,具有多组分、多靶点、协同起效的核心特征,其疗效取决于体内药效物质的整体暴露水平与比例平衡^[1]。藿香正气方始载于宋代《太平惠民和剂局方》^[2],由广藿香、紫苏叶、白芷、苍术、陈皮、厚朴等10味药配伍而成,功擅解表化湿、理气和中,为临床治疗胃肠型感冒、急性胃肠炎、湿困脾胃证的经典名方。1954年,藿香正气水实现工业化生产,标志着该经典名方迈入现代制剂时代。目前,本方于2025年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)^[3]收载并衍生出酊剂、口服液、合剂、颗粒、硬胶囊、软胶囊、滴丸、浓缩丸、片剂等剂型^[4]。尽管处方同源,但不同剂型在提取溶剂、干燥温度、成型工艺上差异显著,将影响药效物质组成与含量^[5]。例如,藿香正气水采用渗漉法醇提苍术、陈皮、厚朴、白芷4味药材,并以40%~50%的乙醇作为成药的溶媒;藿香正气口服液仅将厚朴1味药材进行乙醇提,提取工艺采用回流法,且以水为成药的溶媒^[6];软胶囊密封能减少挥发油散失,而高温制粒、熔融滴制易导致热敏成分分解。此外,藿香正气制剂作为包括液体、固体等8种以上剂型的典型品种,方中既含有百秋李醇、紫苏酮等热稳定性差、易在热加工中损失的挥发性成分,又包含极性差异极大的非挥发性成分。然而,现有质量控制多以厚朴酚、和厚朴酚及橙皮苷3种成分作为定量检测指标,难以全面反映复方整体质量,导致剂型间等效性不清、优质性评价不足。

已有研究多围绕藿香正气单一剂型的指纹图谱、少数指标成分含量测定、挥发性成分分析或药效作用机制开展,为阐明藿香正气制剂的化学组成

和质量控制提供了基础^[7]。目前,针对多剂型中成药的质量评价已从单一指标测定转向基于多组分同步定量、指纹图谱及化学模式识别的综合表征体系^[8-10]。如在龙胆泻肝丸与通脉制剂的评价中,通过高效液相色谱法(HPLC)同步定量9种核心指标成分,结合主成分分析,实现了对制剂物质基础均一性的深度解析^[8];针对养阴清肺制剂,研究者进一步引入日摄入量评价模型及雷达图分析,揭示了百分含量相近而临床实际暴露水平迥异的剂型差异^[9]。

然而,现有研究仍存在一定不足:一是多数研究集中于单一剂型或少数剂型,缺乏对市售多剂型产品的系统比较;二是部分研究以单一或少数指标成分作为评价依据,难以反映复方多药味、多成分共同作用的特点;三是含量测定结果多停留在单位制剂或单位质量水平,较少结合说明书推荐用法用量进一步评价患者实际用药条件下的潜在成分日摄入量。因此,不同剂型市售藿香正气制剂的真实综合质量差异及其实际用药暴露水平仍有待进一步明确。

基于此,本研究采用超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱法(UPLC-QqQ-MS/MS)与气相色谱-三重四极杆串联质谱法(GC-QqQ-MS/MS),建立覆盖全方核心药材的20种指标成分同步定量方法;引入生药当量归一化与日摄入量双维度评价模型,通过该评价方式,可在统一评价维度下表征市售藿香正气制剂的综合质量特征,进一步明确不同市售产品质量差异的主要指标成分及药味来源,为藿香正气制剂质量标准完善、制备工艺优化及后续等效性研究提供基础数据。

1 材料

1.1 仪器 ME204T/02 型 1/1 万电子天平、XSR105A 型 1/10 万电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司),1290 Infinity 型超高效液相色谱仪、6460 型三重四极杆串联质谱仪(美国 Agilent 公司),Trace1600 型气相色谱仪、9610 型三重四极杆质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.2 药物与试剂 20 种对照品购自江西佰源生物技术有限公司,纯度均≥98%,分别为川陈皮素(批号 202309)、甘草酸(批号 202405)、甘草素(批号 202103)、尿苷(批号 202202)、欧前胡素(批号 202011)、异欧前胡素(批号 202101)、厚朴酚(批号 202103)、槟榔次碱(批号 202206)、去甲槟榔次碱(批号 202206)、百秋李醇(批号 200617)、β-桉叶醇(批号 202405)、苍术素(批号 202406)、紫苏醛(批号 202109)、紫苏酮(批号 202108)、橙皮苷(批号 202207)、芸香柚皮苷(批号 202105)、白术内酯Ⅲ(批号 202210)、腺苷(批号 202304)、鸟苷(批号 202303)、和厚朴酚(批号 202104)。甲醇、甲酸均为质谱纯,水为屈臣氏蒸馏水,其余试剂均为分析纯。所有制剂样本均购自全国多地零售药店,共收集市售 8 种剂型藿香正气制剂(酏剂、合剂、口服液、颗粒剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、滴丸、浓缩丸),涵盖 25 家生产企业、75 个批次,具体信息见表 1。

2 方法与结果

2.1 指标成分的筛选 为全面、精准评价藿香正气制剂质量,本研究结合各剂型共有核心处方组成、2025 年版《中国药典》规定及文献报道,系统筛选质量评价指标。考虑到部分藿香正气系列制剂在经典处方基础上存在药味差异,在藿香正气相关制剂共有核心药味基础上增加了大枣、生姜、桔梗,新增药味未作为主要评价指标。本研究统一选取各剂型共有核心药味的代表性成分作为评价指标。筛选遵循以下原则,①以 2025 年版《中国药典》规定质量控制成分为基础,选取橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚作为质量标志物;②结合提取工艺特点,例如 60% 乙醇渗漉用于陈皮、苍术等,水煎煮用于甘草、半夏等,结合提取溶剂的极性特征,补充与溶剂极性适配的特征成分,陈皮的芸香柚皮苷、川陈皮素,苍术的白术内酯Ⅲ、β-桉叶醇,白芷的异欧前胡素;③针对半夏、茯苓、大腹皮等无专属定量指标的药材,依据预实验结果及文献报道选择共有或可检出成分,同时剔除色谱峰受干扰或未检出的成分,并新增紫苏酮等文献证实的主要活性成分。最终确定 20 种

表 1 藿香正气制剂样品信息

Table 1 Sample information of Huoxiang Zhengqi preparations

制剂 类型 厂家 批号			制剂 类型 厂家 批号			制剂 类型 厂家 批号		
合剂	M1	240506	酏剂	M10	202506101	丸剂	M19	2408011
		240514			202506102			2406021
		240311			202506103			2312181
	M2	240310	M11	230508	滴丸 剂	M20	231204	
		240438		240107			230701	
		240109		231202			230706	
	M3	12312037	M12	240406	软胶 囊	M21	29020112	
		12403016		240306			29030223	
		12312034		240506			29010289	
	口服 液	M4	23105805	M13	240208		M22	23112811
23081294		240204	24051311					
24051213		240306	23042611					
酏剂	M5	060273	胶囊	M14	250412	颗粒	M23	241104
		060268			250309			240308
		060263			250201			240610
	M6	240416	M15	ZFB2401		M24	2405012	
		240107		ZMB2402			2309055	
		040616		ZFB2403			2310059	
	M7	24140535	M16	24060061		M25	532639	
		23140500		24150033			532914	
		24140600		24040021			532112	
	M8	250102	丸剂	M17	2303140			
		240510			2304081			
		240605			2306084			
	M9	WTMA2424	M18	220110				
		WTCA2415		221271				
		WTMA2303		212135				

成分作为藿香正气制剂的质量评价指标^[11],见图 1。

2.2 对照品溶液的制备 LC-MS 分析将对照品川陈皮素、甘草酸、甘草素、尿苷、欧前胡素、异欧前胡素、厚朴酚、槟榔次碱、去甲槟榔次碱、橙皮苷、芸香柚皮苷、白术内酯Ⅲ、腺苷、鸟苷、和厚朴酚均以甲醇配制成 1 000 mg·L⁻¹ 的储备液;GC-MS 分析用对照品以乙酸乙酯分别配置成紫苏醛 3 600 mg·L⁻¹,紫苏酮 1 660 mg·L⁻¹,百秋李醇 2 500 mg·L⁻¹,β-桉叶醇 1 000 mg·L⁻¹,苍术素 10 000 mg·L⁻¹ 的储备液。

2.3 供试品溶液的制备 以藿香正气水为参比,按各制剂的处方生药量进行换算,使各制剂原液的生药质量浓度相当于 0.673 g·mL⁻¹。分别精密量取藿

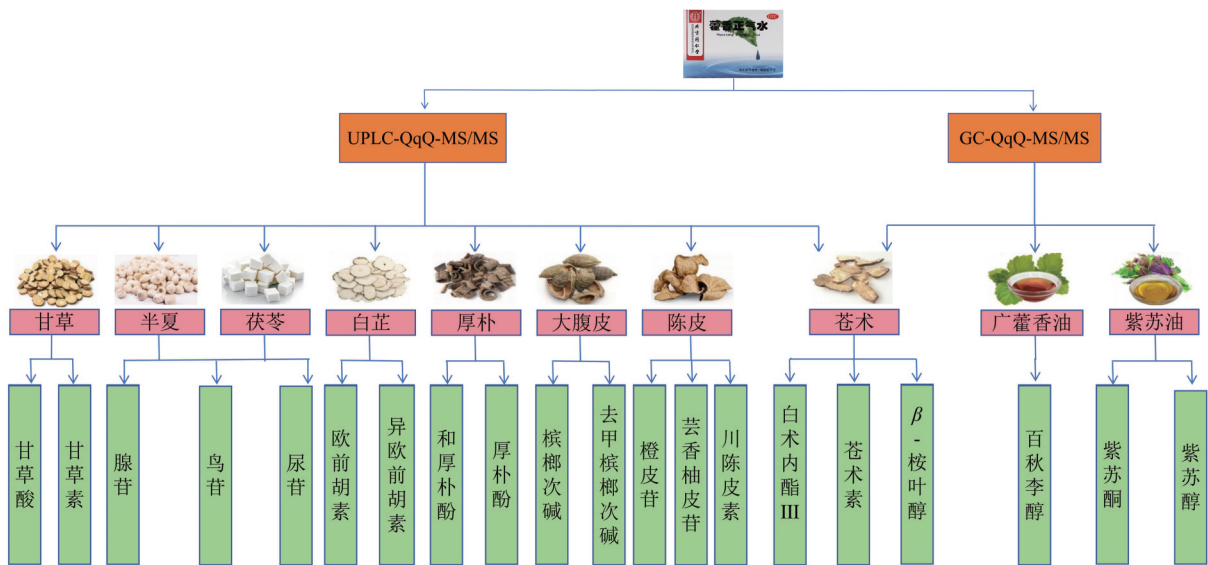


图1 藿香正气制剂中20个质量属性指标的归属药味来源
Fig. 1 Source herbs of 20 quality attribute indicators in Huoxiang Zhengqi preparations

香正气水和口服液各4.00 mL、合剂2.72 mL;精密称取软胶囊内容物1.28 g、滴丸2.08 g、胶囊内容物0.628 g、颗粒1.44 g及丸剂1.44 g。除液体制剂及软胶囊外,其余固体制剂均研磨并过60目筛,备用。液体制剂以50%乙醇稀释;固体制剂按上述取样量加入50%乙醇10 mL,超声提取(功率300 W,频率40 kHz,提取时间为30 min),冷却至室温后冷却至室温后,以6 000 r·min⁻¹(离心半径为9.5 cm)离心10 min,取上清液,取上清液。各原液均以50%乙醇稀释100倍,经0.22 μm滤膜滤过,即得LC-MS分析供试品溶液。按上述取样量分别加入乙酸乙酯10 mL,超声提取(功率300 W,频率40 kHz,提取时间为30 min),冷却至室温后冷却至室温后,以6 000 r·min⁻¹(离心半径为9.5 cm)离心10 min,取上清液,各原液以乙酸乙酯稀释100倍,经0.22 μm滤膜滤过,即得GC-MS分析供试品溶液。

2.4 UPLC-QqQ-MS/MS检测条件 色谱条件采用Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈色谱柱(2.1 mm×100 mm,1.7 μm),流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-甲醇(B),梯度洗脱(0~4 min,1%B;4~4.1 min,1%~25%B;4.1~10 min,25%~55%B;10~12 min,55%~80%B;12~12.1 min,80%~95%B;12.1~16 min,95%B),流速0.3 mL·min⁻¹,柱温35℃。采用电喷雾离子源(AJS-ESI),在正、负离子切换模式下,以多反应监测(MRM)模式采集数据。干燥气温度为300℃,干燥气流量为5 L·min⁻¹,雾化器压力为45 psi,鞘气温度为250℃,鞘气流量为11 L·min⁻¹;正、负离子模式下的毛细管电压分别为4 000、

3 500 V,喷嘴电压分别为500、1 000 V。MRM模式无固定质量扫描范围,各成分的离子对、碎裂电压及碰撞能见表2。

2.5 GC-QqQ-MS/MS检测条件 TG-SQC Thermo GC色谱柱(0.25 mm×15 m,0.25 μm),载气为氦气,流速1.2 mL·min⁻¹,程序升温(60℃保持1 min,5℃·min⁻¹升至115℃,0.8℃·min⁻¹升至120℃,5℃·min⁻¹升至200℃,终温240℃保持3 min)。MS参数如下:电子轰击离子源(EI);MS传输管路温度250℃;离子源温度250℃;获取阈值1 000;扫描类型定时SRM扫描。各成分离子对与碰撞能量见表3。

2.6 方法学考察 取2.2项下配制所得15种非挥发性成分的混合对照品储备液,并按倍比稀释制备系列工作溶液,按2.4项下条件进样检测,以质量分数为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),进行线性回归,15种非挥发性成分在各自线性范围内的具有良好的线性关系。见表4。以藿香正气丸为代表性样品,取同一份供试品溶液,分别于制备后0、2、4、8、12、24 h进样检测,计算各成分峰面积RSD均<5%,表明供试品溶液在室温放置24 h内稳定。以藿香正气丸为代表性样品,按2.3项下方法平行制备6份供试品溶液并按2.4项下条件进样检测,计算各成分峰面积RSD均<5%,表明该方法重复性良好。另取藿香正气丸适量,按对应成分含量的1:1加入对照品,平行制备6份加标供试品溶液,按2.4项下条件进样检测,测定15种非挥发性成分含量并计算加样回收率和RSD,结果显示各成分的平均回收率为97.82%~102.82%,

表 2 15 个质量属性指标的 MRM 参数
Table 2 MRM parameters of 15 quality attribute indicators

No.	化合物	t_R/min	母离子类型	母离子	子离子	碎裂电压/eV	碰撞能量/eV
1	去甲槟榔次碱	0.75	$[\text{M}+\text{H}]^+$	128.1	53.2	58	26
2	槟榔次碱	0.76	$[\text{M}+\text{H}]^+$	142.1	53.1	128	26
3	腺苷	1.33	$[\text{M}+\text{H}]^+$	268.1	136.0	1	16
4	尿苷	1.66	$[\text{M}+\text{H}]^+$	245.1	112.9	58	4
5	鸟苷	3.03	$[\text{M}+\text{H}]^+$	284.1	151.9	50	10
6	芸香柚皮苷	9.38	$[\text{M}+\text{H}]^+$	581.2	272.8	116	18
7	橙皮苷	9.65	$[\text{M}+\text{H}]^+$	611.2	302.8	116	18
8	甘草素	10.79	$[\text{M}+\text{H}]^+$	257.1	137.2	156	20
9	欧前胡素	13.21	$[\text{M}+\text{H}]^+$	271.1	202.8	116	8
10	川陈皮素	13.23	$[\text{M}+\text{H}]^+$	403.1	387.8	160	22
11	白术内酯Ⅲ	13.33	$[\text{M}+\text{H}]^+$	249.1	162.9	116	14
12	异欧前胡素	13.64	$[\text{M}+\text{H}]^+$	271.1	146.9	66	34
13	和厚朴酚	13.65	$[\text{M}-\text{H}]^-$	265.1	247.0	160	18
14	甘草酸	13.69	$[\text{M}+\text{H}]^+$	823.4	453.3	220	24
15	厚朴酚	13.81	$[\text{M}-\text{H}]^-$	265.1	224.0	192	18

表 3 5 个质量属性指标的 SRM 参数
Table 3 SRM parameters of 5 quality attribute indicators

No.	化合物	t_R/min	母离子类型	母离子	子离子	碰撞能量/eV
1	紫苏酮	13.48	$[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}]^+$	95.0	39.1	8
2	紫苏醛	14.41	$[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$	107.1	77.0	8
3	β -桉叶醇	28.02	$[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{OCH}_2]^+$	149.1	93.1	10
4	百秋李醇	28.42	$[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}]^+$	138.1	110.1	10
5	苍术素	30.91	$[\text{M}]^+$	182.0	152.0	8

RSD 均<5%,表明该方法准确度良好。

取 2.2 项下配制所得 5 种非挥发性成分的混合对照品储备液,并按倍比稀释制备系列工作溶液,按 2.5 项下条件进样检测,以质量分数为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),进行线性回归,5 种非挥发性成分在各自线性范围内的具有良好的线性关系。见表 4。以藿香正气水为代表性样品,取同一份供试品溶液,分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样检测,计算各成分峰面积 RSD 均<5%,表明供试品溶液在室温放置 24 h 内稳定;以藿香正气水为代表性样品,按 2.3 项下方法平行制备 6 份供试品溶液并按 2.5 项下条件进样检测,计算各成分峰面积 RSD 均<5%,表明该方法重复性良好。另取藿香正气水适量,按对应成分含量的 1:1 加入对照品,平行制备 6 份加标供试品溶液,按 2.5 项下条件进样检测,测定 5 种挥发性成分含量并计算加样回收率和 RSD,结果显示各成分的平均回收率为 96.77%~101.38%,RSD 均<5%,表明该方法准确度良好。

2.7 样品含量测定 取 2.3 项下供试品溶液,按 2.4 和 2.5 项下方法进样检测,对 25 个厂家(M1~M25)的藿香正气制剂进行测定。结果显示,不同厂家、剂型间成分含量差异显著,总含量为 301.26~13 854.09 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,相差达 45 倍,其中最低为 M15 厂家的颗粒剂,最高为 M3 厂家的合剂,液体制剂类(M1~M13)及胶囊剂类(M14~M16)、丸剂类(M17~M19)整体含量水平较高,均值在 2 000 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上;而颗粒剂(M23~M25)含量最低,呈现明显的组分缺失。此外,来自陈皮、甘草、厚朴、白芷 4 味药材的贡献度最高,即橙皮苷、甘草酸、厚朴酚、和厚朴酚为主要物质基础,占总含量的 70%~90%。见图 2。

2.8 剂型间成分保留差异分析

2.8.1 源头炮制工艺对水溶性成分(核苷类)的影响 半夏作为处方中的佐药,其炮制形式(生半夏

表4 20种成分的线性方程、回归系数、线性范围、检测限和定量

Table 4 Linear equations, regression coefficients, linear ranges, limits of detection and limits of quantification for 20 components

成分	线性方程	回归系数	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	检测限/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	定量限/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
去甲槟榔次碱	$Y=0.869\ 7X+188.33$	0.995	9.7~10\ 000	39.06	118.04
槟榔次碱	$Y=0.357X+110.45$	0.997	156.2~10\ 000	15.01	99.74
尿苷	$Y=174.09X-5\ 871.1$	0.999	9.7~10\ 000	1.05	9.70
鸟苷	$Y=299.89X+2\ 913.6$	0.999	4.8~5\ 000	0.61	4.80
芸香柚皮苷	$Y=13.244X-928.47$	0.998	9.7~10\ 000	0.22	0.74
橙皮苷	$Y=3.551\ 4X+79.049$	0.999	4.8~5\ 000	0.69	4.80
甘草素	$Y=510.49X+24\ 333$	0.995	4.8~2\ 500	1.22	4.80
川陈皮素	$Y=703.29X+73\ 054$	0.995	4.8~5\ 000	0.20	2.30
异欧前胡素	$Y=851.36X+173\ 196$	0.992	9.7~5\ 000	0.61	9.70
腺苷	$Y=36.206X-1\ 081.9$	0.996	39.06~10\ 000	13.60	39.06
白术内酯Ⅲ	$Y=371.08X+10\ 830$	0.999	4.8~5\ 000	0.63	2.11
甘草酸	$Y=1.637\ 4X+219.2$	0.991	78.1~2\ 500	17.83	6.44
和厚朴酚	$Y=2.294X+64.438$	0.999	9.7~5\ 000	0.98	2.44
欧前胡素	$Y=1\ 414.1X+31\ 725$	0.997	1.2~1\ 250	0.12	1.20
厚朴酚	$Y=2.427\ 3X+95.581$	0.990	4.8~1\ 250	0.60	4.80
百秋李醇	$Y=307.42X+9\ 018.2$	0.992	2.8~2\ 3200	0.90	2.80
紫苏酮	$Y=136.3X+5\ 962.4$	0.994	2.6~5\ 400	0.90	2.60
紫苏醛	$Y=549.04X-4\ 049.7$	0.995	19.2~10\ 000	0.80	2.40
苍术素	$Y=527.98X-14\ 104$	0.996	1.9~950	0.60	1.90
β -桉叶醇	$Y=177.34X-1\ 365.7$	0.993	39.1~10\ 000	0.80	2.40

加姜水煎煮、姜半夏、法半夏)可能影响了制剂中核苷类成分(腺苷、鸟苷、尿苷)的初始水平。结果显示,采用生半夏加水煎煮入药的液体制剂(M4~M13)核苷类平均含量较高,而采用姜半夏入药的颗粒剂(M23~M25)与采用法半夏入药的胶囊剂(M14~M15)该类成分含量比液体制剂低。可归因于姜半夏与法半夏在炮制过程中需经历长时间水洗及加碱处理,导致非挥发性核苷类组分发生剧烈流失或化学转化,且颗粒剂在后期制粒烘干(>60℃)过程中,热敏性的核苷类成分易发生二次降解,导致最终产品中该类组分缺失。见图3。

2.8.2 提取溶剂对脂溶性成分(苍术素)的影响

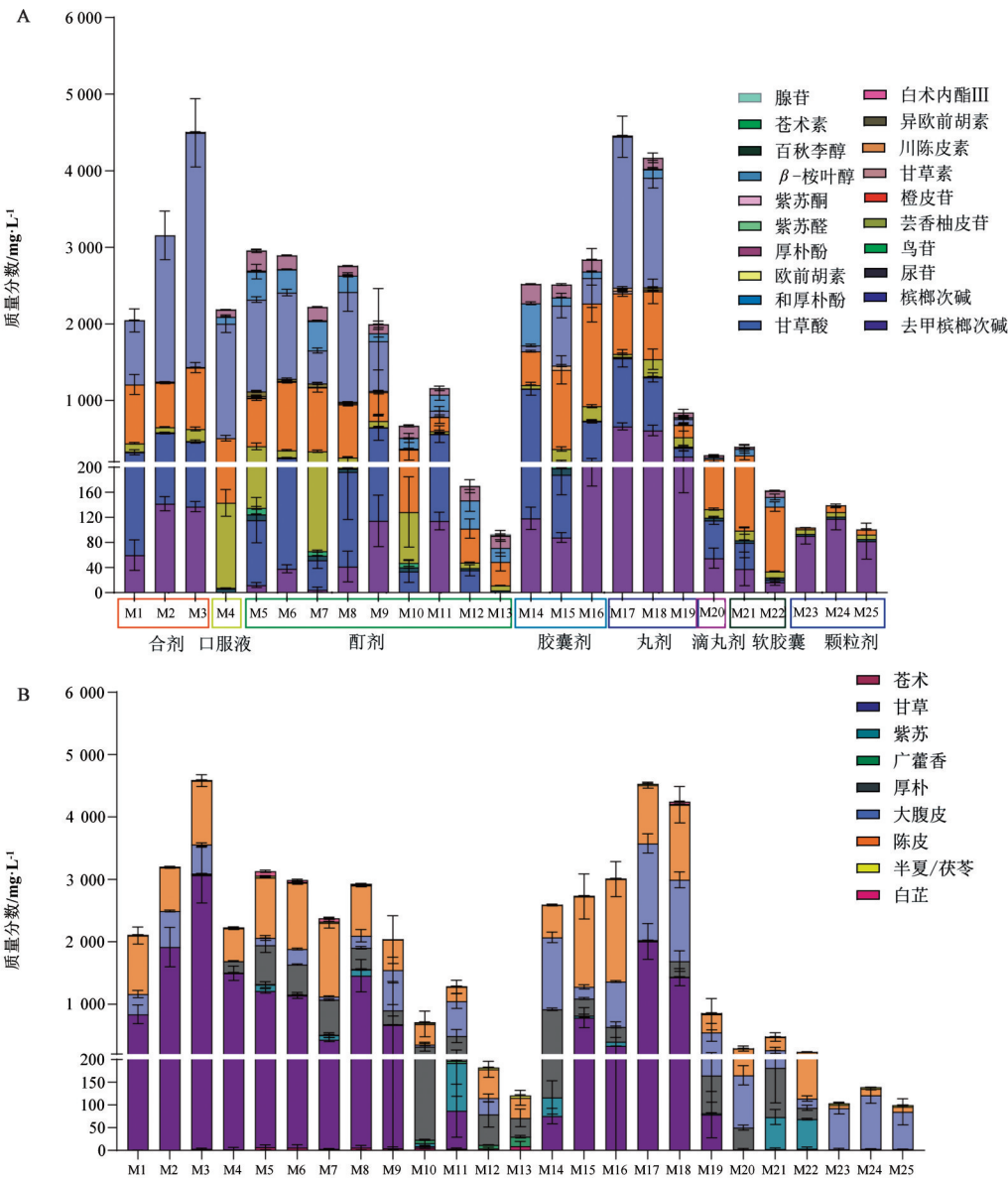
研究显示,苍术素在酞剂与软胶囊中含量较高,含量为(2.68±0.01)~(5.73±0.37) mg·L⁻¹,其中软胶囊剂M22最高(6.1 mg·L⁻¹),但在口服液、合剂及滴丸中检出率极低。苍术素具有极强的脂溶性且沸点较高。酞剂工艺明确使用60%乙醇渗漉,软胶囊采用乙醇二提法,均能高效富集该类成分。口服液与合剂采用“加水蒸馏”工艺,由于苍术素难溶于水且馏出效率低且在蒸馏过程中容易损失,大多残留

于药渣中。此外,部分制剂以“炒白术”替代“苍术”亦是导致该指标差异的源头因素。

2.8.3 原料投料形式对紫苏叶成分的影响 紫苏叶成分在不同厂家间表现出显著的异质性(RSD=87.55%):酞剂、口服液及软胶囊直接加入“广藿香油、紫苏叶油”,其化学谱图特征表现为紫苏酮占主导,紫苏醛含量极低。硬胶囊与丸剂工艺中明确采用“广藿香、紫苏叶”原药材进行蒸馏,由于药典标准药材多富含紫苏醛,该类剂型保留了植物天然比例,以紫苏醛为主要特征,反映了药材原始的化学特征。

2.9 每日摄入量分析 按2025年版《中国药典》及药品说明书最大日剂量,将测定含量折算为每日摄入量,评估临床实际暴露水平。为进一步比较临床应用中的实际药效物质暴露量,本研究将含量折算为患者每日最大实际摄入量。20种组分的每日总摄入量在不同厂家间差异巨大。摄入量最高者为厂家M3(614.3 mg·d⁻¹),最低者为厂家M22(3.14 mg·d⁻¹)。

橙皮苷摄入量为0.03~40.65 mg·d⁻¹。厚朴酚、和厚朴酚范围为0.00~15.15 mg·d⁻¹。依据2025年版《中



注:A.20项质量属性指标的质量分数;B.归属到10种药材后的总含量

图2 25个厂家藿香正气制剂中质量属性指标的比较

Fig. 2 Comparison of quality attribute indicators of Huoxiang Zhengqi preparations from 25 manufacturers

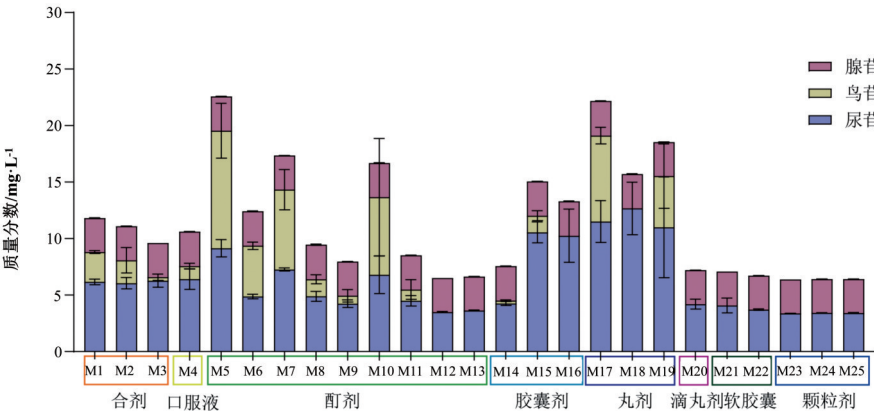


图3 不同剂型藿香正气制剂中腺苷、鸟苷、尿苷的含量

Fig. 3 Contents of adenosine, guanosine, and uridine in Huoxiang Zhengqi preparations across different dosage forms

国药典》标准转化计算,橙皮苷的每日最低摄入限值应为 $3.6\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。合剂、口服液、胶囊剂及部分酏剂和丸剂批次表现稳健。颗粒剂的橙皮苷日摄入量均低于 3.6 mg 阈值。这意味着患者在遵循标准用法用量

下,摄入的有效成分剂量不足,可能导致临床疗效未达预期。结果提示临床在选用藿香正气制剂时,应充分考虑不同剂型及不同工艺背景下的等效性差异。见图4。

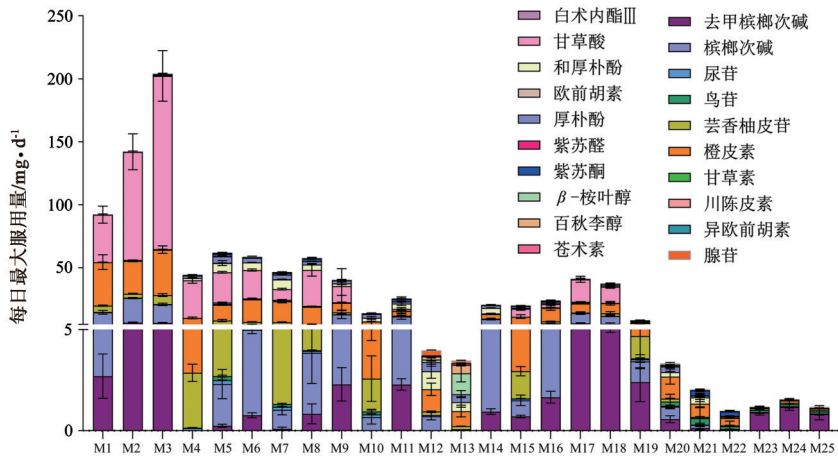


图4 不同剂型藿香正气制剂中20种成分的每日服用量
Fig. 4 Daily intake of each component of Huoxiang Zhengqi preparations across different dosage forms

表5 不同剂型藿香正气制剂的用法用量统计

制剂	规格	用法用量	日服用量(最大剂量)
藿香正气水(酏剂)	10 mL/支	口服。一次5~10 mL,一日2次,用时摇匀	20 mL
藿香正气合剂	10 mL/支	一次10~15 mL,一日3次	45 mL
藿香正气口服液	10 mL/支	口服。一次5~10 mL,一日2次,用时摇匀	20 mL
藿香正气颗粒	5 g/袋	温开水冲服,一次一袋(5 g),一日2次	10 g
藿香正气胶囊	0.3 g/粒	口服。一日4粒,一日2次,小儿酌减	2.4 g
藿香正气软胶囊	0.45 g/粒	口服。一次2~4粒,一日2次	3.6 g
藿香正气丸	每8丸相当于原生药3 g	一次8丸一日3次	9 g
藿香正气滴丸	2.6 g/袋	口服。一次1~2袋,一日2次	10.4 g

综上,不同剂型、不同生产厂家的藿香正气类制剂产品质量存在明显差异。依据各药品说明书载明的每日推荐服用剂量折算,全部20种检测成分每日总摄入量为 $3.14\sim 614.30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$;其中《中国药典》质控指标橙皮苷的日摄入量波动于 $0.03\sim 40.65\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。脂溶性成分苍术素更多富集于酏剂与软胶囊剂型,含量 $(2.68\pm 0.01)\sim (5.73\pm 0.37)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,M22厂家的软胶囊苍术素含量在所有样品中最高,达 $6.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$;合剂(M1、M2、M3)、口服液(M4)、硬胶囊(M14、M16)、丸剂(M17~M19)、滴丸(M20)及颗粒剂(M23~M25)均未检出苍术素。核苷类成分(腺苷、鸟苷、尿苷)整体在口服液与酏剂组(M4~M13)含量偏高,M5厂家的酏剂核苷总量最高,为 $29.12\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$;颗粒剂(M23~M25)核苷类成分整体最低,M23厂家的颗粒剂核苷类成分含量仅

$3.48\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。紫苏叶相关特征成分在各厂家样品中异质性极强,相对标准偏差RSD高达87.55%。颗粒剂M23、M24、M25的橙皮苷日摄入量,均低于依据2025年版《中国药典》藿香正气水限量折算得到的参考日摄入量 $3.6\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

3 讨论

本研究比较了不同市售藿香正气制剂中多种指标成分的含量及其日摄入水平。结果发现,不同产品之间的差异并不只表现为总含量高低,还表现为不同药味来源成分的保留情况不同。对于藿香正气这类多药味复方制剂,若仅关注橙皮苷、厚朴酚等少数2025年版《中国药典》指控成分,可能难以反映制剂中挥发性成分和其他特征成分的变化。质量标志物相关研究认为,中成药质量评价应关注成分与原料、炮制及制备过程之间的传递关系^[12]。

因此,本研究采用多成分测定,并结合生药量归一化和日摄入量进行比较,可从多个方面反映不同制剂的质量差异^[13]。

不同制剂中挥发性和脂溶性成分的差异较大,可能与提取和制备工艺有关。藿香正气制剂中部分药材采用水蒸气蒸馏提取挥发油,部分药材则采用水提或醇提,不同提取方式对成分的提取效率不同。一般来说,醇提对脂溶性成分的提取较有利,而挥发性成分在浓缩、干燥和储存过程中可能发生损失。已有研究发现,藿香正气片、口服液和软胶囊中苍术素的含量存在差异^[14]。另外,挥发油制剂在制备和贮存过程中容易受到温度、光照和包装条件的影响,因此挥发油的回收、增溶和稳定性也会影响最终制剂的成分组成^[11]。本研究中紫苏醛、紫苏酮和苍术素等成分在不同产品间存在差异,可能与原料投料形式、提取溶剂、浓缩干燥条件及挥发油加入方式有关^[15]。但由于样品来自不同企业,药材来源和工艺条件并不完全相同,尚不能将这种差异完全归因于剂型。

虽然百秋李醇、紫苏醛和苍术素等成分在制剂中的含量相对较低,但其可能与藿香正气制剂的药效物质基础有关。百秋李醇可改善实验性炎症反应^[16];紫苏醛在肠道炎症模型中表现出一定的抗炎作用^[17];苍术素可通过调节炎症相关信号通路减轻炎症反应^[18]。这些研究提示,挥发性和脂溶性成分的保留情况可能影响制剂中部分药效相关成分的完整性。因此,在评价藿香正气制剂质量时,除关注高含量成分外,也应适当关注这些具有药效研究基础的低含量成分。需要说明的是,目前有关上述成分的研究多为细胞或动物实验,尚不能说明某一成分含量较高的制剂一定具有更好的临床疗效,仍需进一步开展药效和临床相关研究。

本研究进一步按照说明书推荐用法用量计算了各产品的日摄入量。结果显示,部分产品虽然单位制剂中某些成分的含量较高,但按每日服用量计算后,其实际摄入量未必相应较高。这说明,只比较单位质量或单位制剂中的成分含量,不能完全反映患者实际用药时的潜在摄入水平。已有研究在不同剂型中成药质量评价中引入日摄入量进行比较,能够减少规格和服用频次不同带来的影响^[7]。已有研究也表明,苍术素在炮制前后的药动学行为存在差异^[19]。因此,日摄入量可作为不同产品质量比较的参考指标。

综合本研究结果,多成分定量结合生药量归一

化和日摄入量评价,可用于比较不同市售藿香正气制剂的成分保留特点和潜在摄入差异。该方法有助于发现不同产品中变化较大的成分,并为挥发油提取、浓缩干燥和包装储存等工艺环节的优化提供参考。近年来,中成药质量评价逐渐由单纯的化学成分测定向化学成分、质量一致性及生物学效应相结合的方向发展^[20]。因此,后续可选择差异较大且具有一定药效基础的成分,进一步开展体内暴露和药效研究,分析其与制剂质量差异之间的关系。

本研究仍存在一些不足。首先,样品来自不同生产企业,药材基原、产地、批次、炮制规格、处方细节及企业质量控制水平可能不同。生药量归一化能够在一定程度上降低规格和给药剂量差异的影响,但尚不能完全排除原料质量和工艺差异带来的影响。其次,受样品可获得性限制,本研究未收集到足量片剂批次,后续可进一步补充片剂样品进行比较。最后,本研究主要采用体外成分测定和日摄入量估算进行评价,尚未结合体内药动学、药效学和临床数据。后续可在统一原料来源、处方组成和批次条件下制备不同剂型,采用控制变量方法考察工艺对成分保留的影响,并结合多成分药动学和药效学研究,为藿香正气制剂的质量评价和一致性研究提供更充分的依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] LIU Q, ZHANG D, WANG B, et al. Network pharmacology: Advancing the application of large language models in traditional Chinese medicine research [J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2025, 3(2): 113-123.
- [2] 吴炎培, 陈露, 裴黎行, 等. 藿香正气水药效物质基础和质量控制研究进展[J]. *中国现代中药*, 2024, 26(9): 1618-1626. WU Y P, CHEN L, NIE L X, et al. Research progress on pharmacodynamic material basis and quality control of Huoxiang Zhengqi liquid [J]. *Mod Chin Med*, 2024, 26(9): 1618-1626.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 1879-1884. Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Volume 1* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2025: 1879-1884.
- [4] 龚梦鹃, 陆海龙, 邹忠杰. 基于转录组学的不同剂型藿香正气散对湿困脾胃大鼠的疗效及机制探讨[J]. *亚太传统医药*, 2024, 20(12): 16-21. GONG M J, LU H L, ZOU Z J. Effect and mechanism of different formulations of Huoxiang Zhengqi powder on dampness obstructing spleen-stomach syndrome in rats based

- on transcriptomics[J]. Asia-Pac Tradit Med, 2024, 20(12): 16-21.
- [5] 李玉婷,杨放,刘涛,等. 基于治疗胃肠感染性腹泻的藿香正气系列制剂再评价研究[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(6): 657-665.
- LI Y T, YANG F, LIU T, et al. Reevaluation of Huoxiang Zhengqi series preparations for gastrointestinal infectious diarrhea[J]. Chin J Antibiot, 2023, 48(6): 657-665.
- [6] 吴梦凡. 藿香正气口服液物质基础与质量控制研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2022.
- WU M F. Study on material basis and quality control of Huoxiang Zhengqi oral liquid[D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [7] 苏江敏,劳永真,陈莎,等. 市售7种养阴清肺制剂质量均一性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 164-170.
- SU J M, LAO Y Z, CHEN S, et al. Quality uniformity analysis of 7 commercially available Yangyin Qingfei preparations[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(18): 164-170.
- [8] 许佳慧,刘玉红,黄志芳,等. 通脉制剂质量一致性评价[J]. 中成药, 2025, 47(3): 709-716.
- XU J H, LIU Y H, HUANG Z F, et al. Quality consistency evaluation of Tongmai preparations[J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(3): 709-716.
- [9] 朱慧茹,乔莉,简淑仪,等. 不同剂型龙胆泻肝丸中有效成分的含量测定及评价[J]. 今日药学, 2022, 32(7): 499-506.
- ZHU H R, QIAO L, JIAN S Y, et al. Determination and evaluation of the content of active ingredients in different dosage forms of Longdan Xiegan pills[J]. Pharm Today, 2022, 32(7): 499-506.
- [10] XU Q, MA Q, ZHAO A, et al. An evaluation strategy of high-quality traditional Chinese patent medicines with consistency as the core: A case study of Huoxiang Zhengqi Shui[J]. Arab J Chem, 2025, 18(3): 1302024.
- [11] YANG W, ZHANG Y, WU W, et al. Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines[J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(4): 439-446.
- [12] 赵桢熠,倪凤燕,陈彭月,等. 以一致性为核心的中成药质量研究现状及优质评价新模式探讨[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3740-3748.
- ZHAO A Y, NI F Y, CHEN P Y, et al. Current studies on quality of Chinese patent drugs with consistency as core and discussions on new high-quality evaluation model[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(15): 3740-3748.
- [13] 周军,赵晨,王杰. 藿香正气不同制剂中苍术素的含量测定[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1476-1478.
- ZHOU J, ZHAO C, WANG J. Determination of atractylodin for different preparations of Huoxiang Zhengqi[J]. Chin J Pharm Anal, 2012, 32(8): 1476-1478.
- [14] 李亚卓,谢莹,赫宇霏,等. 中药的质量标准——概念、进展与展望[J]. 工程(英文), 2019, 5(5): 888-894.
- LI Y Z, XIE Y, HE Y F, et al. Quality markers of traditional Chinese medicine: Concept, progress, and perspective[J]. Engineering, 2019, 5(5): 888-894.
- [15] 李林泽,李毅,乔灏祎,等. 基于PI3K/Akt/NF- κ B通路研究百秋李醇对肺热证小鼠的改善作用[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(4): 459-470.
- LI L Z, LI Y, QIAO H Y, et al. Ameliorative effect of patchouli alcohol on mice with lung-heat syndrome based on PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2025, 48(4): 459-470.
- [16] 孙智颖,王英哲,刘源,等. 苍术素调节JNK/p38 MAPK信号通路对AECOPD大鼠肺损伤和气道炎症的影响[J]. 中国药房, 2025, 36(23): 2935-2940.
- SUN Z Y, WANG Y Z, LIU Y, et al. Effects of atractylodin on lung injury and airway inflammation in rats with AECOPD by regulating JNK/p38 MAPK signaling pathway[J]. China Pharm, 2025, 36(23): 2935-2940.
- [17] UEMURA T, YASHIRO T, ODA R, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of perillaldehyde[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(13): 3443-3448.
- [18] YANG L, JI C, LI Y, et al. Natural potent NAAA inhibitor atractylodin counteracts LPS-induced microglial activation[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 577319.
- [19] CHANG X W, XU C X, LIU Y X, et al. Determination and pharmacokinetic comparisons of atractylodin after oral administration of crude and processed Atractylodis Rhizoma[J]. Pharmacogn Mag, 2016, 12(45): 80-83.
- [20] LIU C L, JIANG Y, LI H J. Quality consistency evaluation of traditional Chinese medicines: Current status and future perspectives[J]. Crit Rev Anal Chem, 2025, 55(4): 684-701.
- [责任编辑 张丰丰]