

ICS ****.*
C**



团体标准

T/CACM ****—202*

双黄连口服液

Shuanghuanglian Koufuye

(文件类型：公示稿)

(完成时间：2024 年 8 月)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前 言.....	II
引 言.....	III
1 范围	4
2 规范性引用文件.....	4
3 术语和定义.....	4
4 基本信息	4
4.1 产品名称.....	4
4.2 处方.....	4
4.3 制法.....	4
4.4 性状.....	5
5 鉴别	5
6 检查	6
7 指纹图谱	6
8 含量测定	7
9 功能主治	8
10 用法与用量.....	9
11 规格	9
12 贮藏	9
附 录 A.....	10
参 考 文 献.....	14

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由暨南大学广东省疾病易感性及中医药研发工程技术研究中心提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：暨南大学广东省疾病易感性及中医药研发工程技术研究中心、沈阳药科大学、河南福森药业有限公司、嘉亨（珠海横琴）医药科技有限公司、浙江大学、天津中医药大学第一附属医院、国家中药现代化工程技术研究中心、广东省人民医院。

本文件主要起草人：何蓉蓉、孙万阳、李怡芳、孙国祥、曹晖、曹智铭。

本文件其它起草人：高进、栗原博、樊官伟、胡雪姣、张睿蕊、陈春贵、斯琦、张恺、马传瑞、倪晶宇、陈承瑜、戴卉卿、冯石奎、崔龙、关建丽、孟庆芬、李华欢、周全丽、杨先玉、闫峰、李萌、王毅、邵青、王钰乐、王迎超、戴毅。

引 言

双黄连方由金银花、黄芩和连翘三味中药组成，具有疏风解表、清热解毒之功效，常用于外感风热所致的感冒，症见发热、咳嗽、咽痛。双黄连方现已上市多种剂型，包括合剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、栓剂等。双黄连口服液目前共有 12 家企业生产 3 种规格，其质量标准收载于《中华人民共和国药典》（2020 年版）。

双黄连口服液临床运用广泛，但是其“清热”和防治病毒感染相关症状的药效物质基础仍待阐明。同时，《中华人民共和国药典》（2020 年版）现行质量标准也缺少对其化学特征的标示，并且金银花、黄芩和连翘的含量需要分别测定，方法繁琐。为此，团队围绕该品种开展了化学成分系统鉴定、抗病毒药效评价、指纹图谱建立、含量测定方法改进等研究工作。最终，在药典的基础上，增加了中药指纹图谱，补充了抗病毒药效物质连翘脂苷 E 含量测定，修订了连翘苷和绿原酸的含量测定方法，既可以从整体反映该品种的质量情况，又简化了含量测定方法，符合中药复杂体系的特点。该标准在不明显增加质量控制成本的基础上，显著提升了双黄连口服液的质量控制水平，对于中成药质量提升有着示范意义。

双黄连口服液

1 范围

本文件规定了双黄连口服液的基本信息，规定了双黄连口服液的薄层色谱定性鉴别、指纹图谱相似度评价及色谱峰的指认、含量测定方法及其限度。

本文件适用于双黄连口服液的质量控制。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中华人民共和国药典：四部（2020年版）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

剂型 dosage form

将原料药加工制成适合于医疗或预防应用的形式。

注1：又称药物剂型，简称剂型。

注2：是药物施用于机体前的最后形式。目前常用的中药剂型有汤剂、煎膏剂、散剂、丸剂、片剂、胶囊剂、注射剂、气雾剂等40多种。

注3：本文件涉及的剂型为口服液。

4 基本信息

4.1 产品名称

双黄连口服液（Shuanghuanglian Koufuye）。关于双黄连口服液的一些相关概念见附录A。

4.2 处方

金银花 375 g，黄芩 375 g，连翘 750 g。

4.3 制法

4.2 中的三味，黄芩加水煎煮三次，第一次 2 小时，第二、三次各 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩并在 80℃时加入 2 mol/L 盐酸溶液适量调节 pH 值至 1.0~2.0，保温 1 小时，静置 12 小时，滤过，沉淀加 6~8 倍量水，用 40%氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.0，再加等量乙醇，搅拌使溶解，滤过，滤液用 2 mol/L 盐酸溶液调节 pH 值至 2.0，60℃保温 30 分钟，静置 12 小时，滤过，沉淀用乙醇洗至 pH 值为 7.0，回收乙醇备用；金银花、连翘加水温浸 30 分钟后，煎煮二次，每次 1.5 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.20~1.25（70~80℃）的清膏，冷至 40℃时缓缓加入乙醇，使含醇量达 75%，充分搅拌，静置 12 小时，滤取上清液，残渣加 75%乙醇适量，搅匀，静置 12 小时，滤过，合并乙醇液，回收乙醇至无醇味，加入上述黄芩提取物，并加水适量，以 40%氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.0，搅匀，冷藏（4~8℃）72 小时，滤过，滤液加入蔗糖 300 g，搅拌使溶解，或再加入香精适量，调节 pH 值至 7.0，加水制成 1000 mL〔规格（1）、规格（2）〕或 500 mL〔规格（3）〕，搅匀静置 12 小时，滤过，灌装，灭菌，即得。

4.4 性状

本品为棕红色的澄清液体；味甜，微苦〔规格（1）、规格（2）〕；或为深棕色的澄清液体；味苦、微甜〔规格（3）〕。

5 鉴别

（1）取本品 1 mL，加 75%乙醇 5 mL，摇匀，作为供试品溶液。另取黄芩苷对照品、绿原酸对照品，分别加 75%乙醇制成每 1 mL 含 0.1 mg 的溶液，作为对照品溶液。按照《中华人民共和国药典：四部》（2020 年版）中通则 0502 的薄层色谱法进行试验，吸取上述三种溶液各 1~2 μL，分别点于同一聚酰胺薄膜上，以醋酸为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外光灯（365 nm）下检视。供试品色谱中，在与黄芩苷对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点；在与绿原酸对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的荧光斑点。

（2）取本品 1 mL〔规格（1）、规格（2）〕或 0.5 mL〔规格（3）〕，加甲醇 5 mL，振摇使溶解，静置，取上清液，作为供试品溶液。另取连翘对照药材 0.5 g，加甲醇 10 mL，加热回流 20 分钟，滤过，滤液作为对照药材溶液。按照《中华人民共和国药典：四部》（2020 年版）中通则 0502 的薄层色谱法进行试验，吸取上述两种溶液各 5 μL，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以三氯甲烷-甲醇（5:1）为展开剂，展开，取出，晾干，喷以 10%硫酸乙醇溶液，

在105℃加热至斑点显色清晰。供试品色谱中，在与对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点。

6 检查

6.1 相对密度：不应低于1.12[《中华人民共和国药典：四部》（2020年版）中通则0601]（规格（1）、规格（2））或不应低于1.15〔规格（3）〕。

6.2 pH值：应为5.0~7.0[《中华人民共和国药典：四部》（2020年版）中通则0631]。

6.3 其他：应符合制剂项下有关的各项规定[《中华人民共和国药典：四部》（2020年版）中通则0181]。

7 指纹图谱

7.1 按照《中华人民共和国药典：四部》（2020年版）中通则0512高效液相色谱法进行测定：

a) 色谱条件与系统适用性试验：以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以0.2%磷酸-水溶液（含0.005 mol/L庚烷磺酸钠）为流动相A，以乙腈-甲醇（9:1）溶液为流动相B，按表1中的规定进行梯度洗脱；流速1 mL/min；柱温35℃；检测波长为220 nm。理论板数按黄芩苷峰计算不应低于8000。

表1 流动相梯度洗脱表

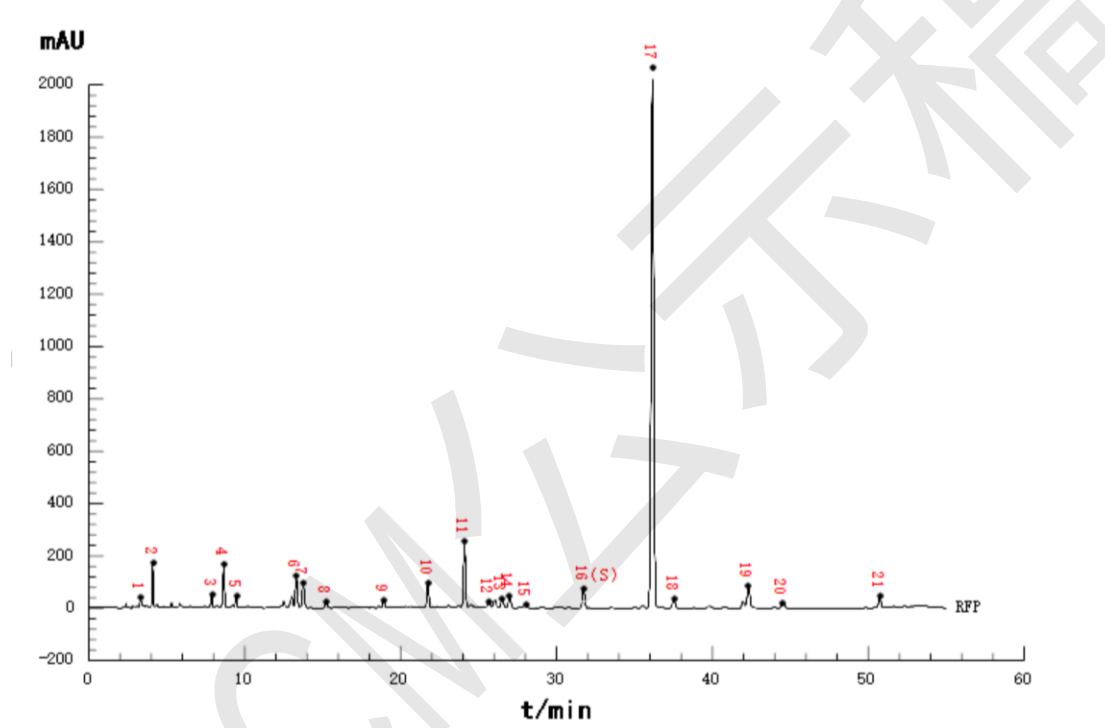
时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0~5	94→90	6→10
5~10	90→88	10→12
10~12	88→85	12→15
12~20	85→80	15→20
20~25	80→79	20→21
25~30	79→75	21→25
30~45	75→68	25→32
45~50	68→55	32→45
50~55	55→94	45→6

b) 参照物溶液的制备：分别取绿原酸对照品、连翘苷对照品、黄芩苷对照品、连翘酯苷E适量，精密称定，加甲醇制成含绿原酸120 μg/mL、异绿原酸C 50 μg/mL、连翘苷40 μg/mL、黄芩苷1000 μg/mL、连翘酯苷E 70 μg/mL的混合溶液，即得。

c) 供试品溶液的制备：精密量取本品2.5 mL，置20 mL量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

d) 测定法：分别精密吸取参照物溶液与供试品溶液各5 μ L，注入液相色谱仪，测定，即得。

7.2 供试品指纹图谱中应呈现21个与对照指纹图谱（见图1）相对应的色谱峰，其中5号峰、6号峰、16号峰、17号峰、18号峰分别与参照物峰保留时间相对应；按中药色谱指纹图谱相似度评价系统计算，全峰匹配，供试品指纹图谱与对照指纹图谱的相似度不得低于0.90。



标引序号说明：

峰5——连翘酯苷E；

峰6——绿原酸；

峰16——(S)异绿原酸C；

峰17——黄芩苷；

峰18——连翘苷。

图1 对照指纹图谱

8 含量测定

按照《中华人民共和国药典：四部》（2020年版）中通则 0512 高效液相色谱法进行测

定。

8.1 黄芩

- a) 色谱条件与系统适用性试验：以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-水-冰醋酸（50:50:1）为流动相；检测波长为 274 nm。理论板数按黄芩苷峰计算不应低于 1500。
- b) 对照品溶液的制备：取黄芩苷对照品适量，精密称定，加 50%甲醇制成每 1 mL 含 0.1mg 的溶液，即得。
- c) 供试品溶液的制备：精密量取本品 1 mL，置 50 mL 量瓶中，加 50%甲醇适量，超声处理 20 min，放置至室温，加 50%甲醇稀释至刻度，摇匀，即得。
- d) 测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 5 μ L，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每 1 mL 含黄芩以黄芩苷（ $C_{21}H_{18}O_{11}$ ）计，不得少于 10.0 mg（规格（1）、规格（2））或 20.0 mg（规格（3））。

8.2 金银花和连翘

- a) 色谱条件与系统适用性试验：色谱条件按 7.1 a) 执行，金银花检测波长为 326 nm，连翘检测波长为 220 nm。理论板数按绿原酸峰计算不应低于 7000，理论板数按连翘苷峰计算不应低于 8000。
- b) 对照品溶液的制备：取绿原酸对照品适量，精密称定，置棕色量瓶中，加甲醇制成含绿原酸 120 μ g/mL 的溶液，即得。取连翘苷对照品适量，精密称定，加甲醇制成含连翘苷 40 μ g/mL 的溶液，即得。
- c) 供试品溶液的制备：精密量取本品 2.5 mL，置 20 mL 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。
- d) 测定法：分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 5 μ L，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每 1 mL 含金银花以绿原酸（ $C_{16}H_{18}O_9$ ）计，不得少于 0.60 mg（规格（1）、规格（2））或 1.20 mg（规格（3））。

本品每 1 mL 含连翘以连翘苷（ $C_{27}H_{34}O_{11}$ ）计，不得少于 0.30 mg（规格（1）、规格（2））或 0.60 mg（规格（3））。

本品每 1 mL 含连翘以连翘酯苷 E（ $C_{20}H_{30}O_{12}$ ）计，不得少于 0.50 mg（规格（1）、规格（2））或 1.00 mg（规格（3））。

9 功能主治

疏风解表，清热解毒。用于外感风热所致的感冒，症见发热、咳嗽、咽痛。

10 用法与用量

口服。一次 20 mL〔规格（1）、规格（2）〕或 10 mL〔规格（3）〕，一日 3 次；小儿酌减或遵医嘱。

11 规格

每支装（1）10 mL（每 1 mL 相当于饮片 1.5 g）

（2）20 mL（每 1 mL 相当于饮片 1.5 g）

（3）10 mL（每 1 mL 相当于饮片 3.0 g）

12 贮藏

密封，避光，置阴凉处。

附录 A

(资料性)

双黄连口服液相关概念

A.1 中药指纹图谱 (Fingerprint of traditional Chinese medicine)

中药指纹图谱指中药 (中药材、中药提取物、中药制剂) 经适当处理后, 采用一定分析手段得到能够标示该中药特性的共有峰图谱。

A.2 双黄连口服液 (Shuanghuanglian Koufuye)

双黄连口服液收载于《中华人民共和国药典》, 由金银花、黄芩和连翘三味中药组成, 具有疏风解表, 清热解毒之功效。用于外感风热所致的感冒, 症见发热、咳嗽、咽痛。本品为棕红色的澄清液体; 味甜, 微苦; 或为深棕色的澄清液体; 味苦、微甜。

A.3 金银花

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。夏初花开放前采收, 干燥。

A.4 黄芩

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。春、秋二季采挖, 除去须根和泥沙, 晒后撞去粗皮, 晒干。

A.5 连翘

连翘为木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实。秋季果实初熟尚带绿色时采收, 除去杂质, 蒸熟, 晒干, 习称“青翘”; 果实熟透时采收, 晒干, 除去杂质, 习称“老翘”。

A.6 绿原酸

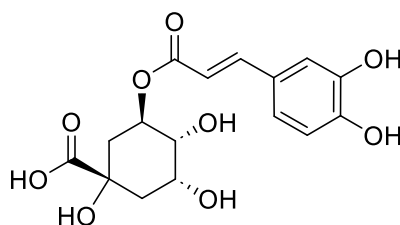
中文名称: 绿原酸。

英文名称: Chlorogenic Acid。

别名: 3-咖啡酰奎尼酸。

化学名称: (1*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[(*E*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid。

结构式: 见图A.1。



A.1 绿原酸结构式

分子式: $C_{16}H_{18}O_9$ 。

分子量: 354.31 Da。

物理性质: 本品的半水合物为针状结晶, 110 °C变为无水化合物, 25 °C水中溶解度为4%, 热水中溶解度更大。易溶于乙醇及丙酮, 几微溶于醋酸乙酯。

生物活性: 绿原酸是金银花的主要酚类化合物, 具有抗氧化、保护肝脏和肾脏、抗菌、抗肿瘤以及调节血糖等生物活性。

A.7 黄芩苷

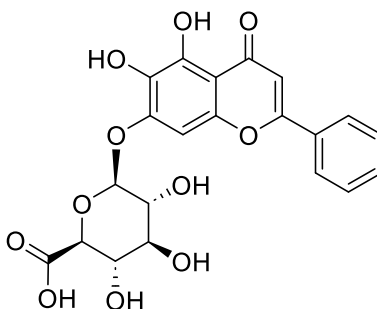
中文名称: 黄芩苷。

英文名称: Baicalin。

别名: 黄芩素7-O- β -D-葡萄糖苷酸。

化学名称: (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(5,6-dihydroxy-4-oxo-2-phenylchromen-7-yl)oxy-3,4,5-trihydroxyoxane-2-carboxylic acid。

结构式: 见图A.2。



A.2 黄芩苷结构式

分子式: $C_{21}H_{18}O_{11}$ 。

分子量：446.36 Da。

物理性质：本品为棕色至浅黄色结晶性粉末；气微，味苦。易溶于二甲基亚砷，微溶于水。

生物活性：黄芩苷是一种提取于黄芩根部的类黄酮，具有抗炎、抗氧化、抗血管生成、免疫调节、抗肥胖、抗病毒和调节血脂等作用。

A.8 连翘苷

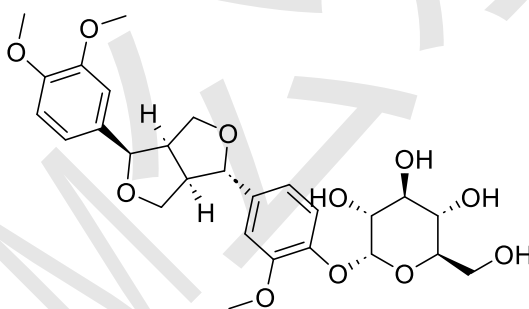
中文名称：连翘苷。

英文名称：Phillyrin。

别名：连翘甙。

化学名称：(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-[(3*R*,3*aR*,6*S*,6*aR*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahydrofuro[3,4-*c*]furan-6-yl]-2-methoxyphenoxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol。

结构式：见图A.3。



A.3 连翘苷结构式

分子式：C₂₇H₃₄O₁₁。

分子量：534.56 Da。

物理性质：本品为白色结晶性粉末，易溶于苯、乙醚、氯仿。

生物活性：连翘苷是一种提取于连翘的木脂素糖苷，具有抗炎、抗肥胖、抗肿瘤、抗衰老、抗病毒、抗菌、肝脏保护和肾脏保护等生物活性。

A.9 连翘酯苷 E

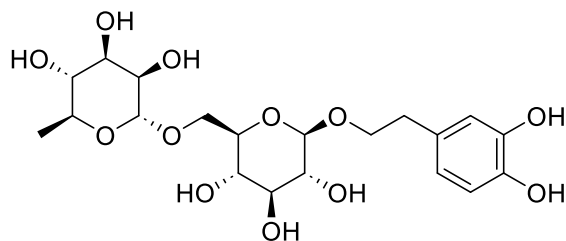
中文名称：连翘酯苷 E。

英文名称：Forsythoside E。

别名：去咖啡酰基连翘酯苷 A。

化学名称: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethoxy]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methoxy]-6-methyloxane-3,4,5-triol

结构式: 见图 A.4。



A.4 连翘酯苷 E 结构式

分子式: $C_{20}H_{30}O_{12}$ 。

分子量: 462.45 Da。

物理性质: 本品为白色晶体粉末, 可溶于甲醇、乙醇、DMSO 等有机溶剂。

生物活性: 连翘酯苷 E 是一种从连翘果实中分离得到的苯乙醇苷, 具有抗病毒活性。

参考文献

- [1] 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. 2020.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社. 2020.
- [3] 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用[J]. 中草药, 2016, 47:4085-4094.
- [4] 曹雨晴, 楚尧娟, 刘克锋, 等. 我国中药指纹图谱研究的可视化分析[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2020, 22:3073-3081.
- [5] Q. Wang, N. Wei, L. Xu, et al. TCM Fingerprint database: a digital approach to scientifically reflect the internal quality of traditional Chinese medicine. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 2023, 7:100261.
- [6] X. Liu, W. Jiang, M. Su, et al. Quality evaluation of traditional Chinese medicines based on fingerprinting. *Journal of Separation Science*, 2020, 43:6-17.
- [7] 鄢海燕, 邹纯才. 《中国药典》(2010 年版~2020 年版) 中药指纹(特征) 图谱应用进展与展望. *南方医科大学学报*, 2022, 42:150-155.
- [8] 张红燕, 王翠云. 双黄连口服液的质量标准研究[J]. 黑龙江科技信息, 2014, 33:7.
- [9] 刘廷, 王海丹, 狄留庆, 等. 基于甲型 H1N1 流感病毒致 MDCK 细胞损伤保护作用的双黄连组方 HPLC 特征图谱谱效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 22:4194-4199.
- [10] Z. Zhuang, J. Wen, L. Zhang, et al. Can network pharmacology identify the anti-virus and anti-inflammatory activities of Shuanghuanglian oral liquid used in Chinese Medicine for respiratory tract infection? *European Journal of Integrative Medicine*, 2020, 37:101139.
- [11] 周伟, 狄留庆, 毕肖林, 等. 双黄连口服液中有有效成分的大鼠在体肠吸收研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36:1733-1738.
- [12] 李娜, 杜海涛, 王晓雪, 等. 黄芩苷抗呼吸道合胞病毒的细胞代谢组学研究[J]. 中国药理学通报, 2023, 39:750-757.
- [13] 赵磊, 张会敏, 徐美利, 等. 甜叶菊废渣提取物及其主要成分异绿原酸的抗炎作用[J]. 中国食品学报, 2021, 21:117-124.
- [14] 高燕, 吕凌, 翟阳, 等. 网络药理学联合灰色关联分析黄芩抗呼吸道合胞病毒小鼠肺炎的药效物质基础研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40:2056-2063.
- [15] 郭健敏, 富力, 秦丽莉, 等. 连翘苷体内外抗病毒及解热作用机制. 中国药理学通报, 2022, 38:1170-1175.
- [16] 褚佳琪, 陈刚, 王祎琳, 等. 连翘苷对 H1N1 病毒株感染小鼠的作用. 医学研究杂志, 2023, 52:175-178.
- [17] M. Abaidullah, S. Peng, X. Song, et al. Chlorogenic acid is a positive regulator of *MDA5*, *TLR7* and *NF- κ B* signaling pathways mediated antiviral responses against *Gammacoronavirus* infection. *International Immunopharmacology*, 2021, 96:107671.

[18] M.G.E. Karar, S. Illenberger, R. Jaiswal, et al. Neuraminidase inhibition of Dietary chlorogenic acids and derivatives-potential antivirals from dietary sources. Food & Function, 2016, 7:2052-2059.

[19] Q. Huang, M. Wang, M. Wang, et al. *Scutellaria baicalensis*: a promising natural source of antiviral compounds for the treatment of viral diseases. Chinese Journal of Natural Medicines, 2023, 21:563-575.

[20] 景奉堂, 李峰, 张天屹, 等. 连翘的化学成分与生物活性的最新研究进展[J]. 中药材, 2023, 46:242-251.

[21] 郭彬, 史晗, 封海波, 等. 复方双黄连制剂体外抗菌抗病毒活性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49:4832-4842.

[22] 丁洁, 闫光玲, 杨培, 等. 金银花多糖的指纹图谱及体外抗病毒活性研究[J]. 中国药房, 2020, 31:1061-1067.