

中智中药破壁饮片量效关系初探

成金乐^{1,2,3} 彭丽华^{1,2,3} 邓雯^{1,2,3}

(1 国家中医药管理局中药破壁饮片技术与应用重点实验室, 中山, 528437; 2 广东省破壁粉粒工程技术研究开发中心, 中山, 528437; 3 中山市中智药业集团有限公司, 中山, 528437)

摘要 通过对西洋参、党参、黄芪等多味中药破壁饮片的药理药效示范研究, 初步探索中药破壁饮片的量效关系, 为中药破壁饮片的临床剂量使用提供参考数据, 改善其用药的有效性和安全性。

关键词 中药破壁饮片; 量效关系; 药效

Preliminary Study on the Dose-effect Relation of Ultrafine Granular Powder of Herbal Medicine

Cheng Jinle^{1,2,3}, Peng Lihua^{1,2,3}, Deng Wen^{1,2,3}

(1 Key Laboratory of Ultrafine Granular Powder of Herbal Medicine Technology and Application of State Administration, Zhongshan 528437, China; 2 The Engineering Technology Research and Development Center of Cell-broken Powder of Guangdong Province, Zhongshan 528437, China; 3 Zhongzhi Pharmaceutical Limited Company, Zhongshan 528437, China)

Abstract To observe the pharmacological action of American Ginseng, Lanceolata, Astragalus and others to summarize the dose-effect relation of ultrafine granular powder in Chinese herbs; thus to provide data support for clinical treatment. Furthermore, to improve the safety and efficacy of clinical medication.

Key Words Ultrafine granular powder of herbal medicine; Dose-effect relation; Pharmacological action

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.03.041

中药破壁饮片是通过破壁粉碎技术及无添加成型技术, 将传统中药饮片加工成可直接冲泡服用的新型中药饮片。与传统饮片及其他新型饮片相比, 中药破壁饮片具有一些自身的特征: 1) 全成分保留, 最大限度地保留了中药饮片的原有属性; 2) 由于经破壁处理, 能增加细胞壁内所包裹成分的溶出率, 提高有效成分利用率, 有效减少中药的浪费, 保护中药资源; 3) 质量均一, 能提高中药质量的可控性, 保证临床疗效; 4) 可直接冲泡口服和加增减调配, 应用方式简单、快捷和灵活。中药破壁饮片的创新是中药饮片发展的重大进步, 其临床应用剂量的确认是重要的科学问题。

由于深加工制备工艺带来的利用率提升和应用方式上的差异, 传统饮片与破壁饮片同等剂量应用, 可能会产生一定的临床效应差异。部分医药古籍及《中国药典》记载的中药在散剂处方中用量为汤剂的 1/3-1/5。蔡光先等对中药破壁饮片类似产品(中药超微饮片)开展了一系列的药效学研究, 发现超微饮片用量为传统饮片临床用量的 1/4 ~ 1/2 h, 具有同等的临床药效^[1]。为了进一步了解中药破壁饮片

的量效关系, 为中药破壁饮片的临床使用剂量提供参考数据, 保证用药的有效性和安全性, 中智药业集团对几个品种的中药破壁饮片与传统饮片开展了药效比较示范研究, 以期找出破壁饮片应用剂量的一般规律。

1 中药破壁饮片与传统饮片药效比较研究

1.1 西洋参破壁饮片、传统饮片药理药效比较 西洋参主要具有补气养阴, 清热生津的传统功效, 现代研究证明其具有增强机体体质的作用。为评价和比较不同剂量西洋参破壁饮片与其传统饮片的补气和增强体质的药效差异, 项目组考察两种饮片对虚证模型耐缺氧和抗疲劳两个抗应激作用的影响。

取 NIH 小鼠, 随机分为空白对照组(生理盐水组)、阳性药物组(人参茎叶皂苷)、传统饮片组、破壁饮片等剂量组(指与传统饮片等剂量)、破壁饮片 1/2 剂量组、破壁饮片 1/4 剂量组、破壁饮片 1/8 剂量组, 观察不同剂量破壁饮片对小鼠常压耐缺氧存活时间的影响。结果显示: 与传统饮片相比, 同等剂量或 1/2 剂量的破壁饮片耐缺氧能力强于其传统饮片($P < 0.05$); 西洋参破壁饮片的 1/4、1/8 剂量组

基金项目: 国家火炬计划“中药破(细胞)壁粉粒”(编号: 2010GH021511); 2008 年粤港关键领域重点突破招标项目“中药现代化制备关键技术”(编号: 20080106-2); 中山市科技计划项目“中药破壁粉粒技术在中药产品中的应用及产业化”(编号: 2009A113)

通信作者: 成金乐(1962.03—), 男, 学士, 教授, 博士生导师, 主任中药师, 副总经理, 研究方向: 创新中药研究与开发, Tel: (0760) 85312928, E-mail: gdcj19@126.com

对小鼠耐缺氧的影响作用与其传统饮片组接近($P > 0.05$)。且4个破壁饮片组随着剂量的减少,小鼠存活时间依次缩短,体现了一定的剂量依赖性^[2]。

取NIH小鼠,随机分为空白对照组(生理盐水组)、阳性药物组(人参茎叶皂苷)、传统饮片组、破壁饮片等剂量组(指与传统饮片等剂量)、破壁饮片1/2剂量组、破壁饮片1/4剂量组、破壁饮片1/8剂量组,观察不同剂量破壁饮片对小鼠负重游泳存活时间的影响。结果显示:与传统饮片相比,同等剂量或1/2剂量的破壁饮片抗疲劳能力强于其传统饮片($P < 0.05$);西洋参破壁饮片的1/4、1/8剂量组对小鼠抗疲劳作用与其传统饮片组接近($P > 0.05$)。且4个破壁饮片组随着剂量的减少,小鼠存活时间依次缩短,体现了一定的剂量依赖性^[2]。

1.2 党参破壁饮片、传统饮片药理药效比较 补益药党参主要具有健脾益肺的功效。所以项目组考察两种党参饮片对虚证模型免疫功能和抗疲劳作用的影响,从而评价和比较不同剂量党参破壁饮片与其传统饮片的补益功效差异。

取KM种小鼠,随机分为对照组、阳性药物组(生脉胶囊)、传统饮片组、破壁饮片等剂量组(指与传统饮片等剂量)、破壁饮片1/2剂量组、破壁饮片1/4剂量组、破壁饮片1/8剂量组。采用迟发超敏反应(DTH)、免疫器官质量法观察不同剂量破壁饮片对免疫功能的影响,采用小鼠负重游泳试验观察不同剂量破壁饮片对抗疲劳作用的影响。结果显示:传统饮片1/4剂量以上的破壁饮片均可显著地增强免疫药理活性和抗疲劳药理活性,且效果稍优于其传统饮片。但1/8剂量组无明显的作用。3个有效破壁饮片组之间未体现明显的量效关系趋势^[3]。

取SD大鼠,随机分为对照组、阳性药物组(生脉胶囊)、传统饮片组、破壁饮片等剂量组(指与传统饮片等剂量)、破壁饮片1/2剂量组、破壁饮片1/4剂量组、破壁饮片1/8剂量组。给药后,观察大鼠胃溃疡发生率、溃疡个数,测量并计算溃疡面积。结果显示:不同剂量组破壁饮片的抗胃溃疡作用均优于其传统饮片和阳性药($P < 0.05$),且破壁饮片1/8剂量组效果最优。破壁饮片组之间未体现出明显的量效关系趋势^[4]。

1.3 黄芪破壁饮片、传统饮片药理药效比较 黄芪具有补气升阳的功效,主要用于气虚乏力等。基于其功效特点,项目组选择对虚证动物模型红细胞数、血红蛋白含量和负重游泳影响实验,考察增强免疫

功能和耐疲劳的作用,评价和比较不同剂量黄芪破壁饮片与其传统饮片的补气功效差异。

KM种小鼠,随机分为对照组、阳性药物组(生脉胶囊)、传统饮片组、破壁饮片等剂量组(指与传统饮片等剂量)、破壁饮片1/2剂量组、破壁饮片1/4剂量组、破壁饮片1/8剂量组。通过观察黄芪破壁饮片各组对气虚证动物红细胞计数、血红蛋白含量以及负重游泳时间的影响,考察不同剂量组破壁饮片的补气功效、增强免疫功能和耐疲劳作用。结果显示:黄芪破壁饮片对气虚型动物模型有改善作用,但黄芪破壁饮片组之间未体现明显的量效关系趋势^[5]。

观察黄芪破壁饮片与其传统饮片对小鼠免疫调节和抗疲劳的作用,结果显示:较低剂量的破壁饮片(传统饮片剂量的1/2、1/4和1/8)即体现出增加小鼠吞噬指数($P < 0.05$)、吞噬系数($P < 0.05$),显著提高小鼠脾脏指数($P < 0.01$)和胸腺指数($P < 0.01$),延长小鼠负荷游泳时间($P < 0.05$)的药理活性^[6]。

1.4 玄参破壁饮片、传统饮片药理药效比较 玄参主要具有清热凉血,滋阴降火,解毒散结的功效。为评价和比较不同剂量玄参破壁饮片与其传统饮片的功效差异,项目组考察两种饮片对营热伤阴证模型的体温、血常规、血液流变性和抗炎作用的影响。

结果显示:玄参破壁饮片在传统饮片剂量2/5以上量时即可显著地降低肛温;血常规指标中,等剂量的破壁饮片改善动物WBC数值的效果优于其传统饮片;血流变指标中,破壁饮片等剂量组、破壁饮片4/5剂量组、破壁饮片3/5剂量组降低动物血沉的作用与其传统饮片组等效;破壁饮片等剂量组、破壁饮片4/5剂量组、破壁饮片3/5剂量组动物全血高切还原黏度与其传统饮片组无统计学意义,破壁饮片等剂量组在降低动物全血低切还原黏度的作用上优于传统饮片组。综合以上各项指标,玄参破壁饮片3/5以上剂量组与传统饮片组凉血养阴的作用具有等效性。但不同剂量破壁饮片试验组之间未体现显著的量效关系趋势^[7]。

不同剂量组玄参破壁饮片、传统饮片抗炎作用分析,结果显示:传统饮片3/5剂量以上的玄参破壁饮片均体现显著的抗炎作用。且破壁饮片试验组之间,随着剂量的下降,抗炎作用减弱,体现了一定的剂量依赖性^[8]。

1.5 当归破壁饮片、传统饮片药理药效比较 当归具有补血活血,调经止痛的功效。为评价和比较不

同剂量当归破壁饮片与其传统饮片的补血功效差异,项目组考察两种饮片对失血性贫血模型的影响。

建立失血性贫血小鼠模型,以白细胞(White Blood Cell, WBC)红细胞(Red Blood Cell, RBC)血红蛋白(Hemoglobin, Hb)血小板(Blood Platelet, PLT)等血常规指标衡量当归破壁饮片对贫血的治疗作用,比较当归破壁饮片及其传统饮片补血作用的差异,结果显示:当归破壁饮片在达到传统饮片剂量的1/2时即可改善失血性贫血小鼠的血常规指标RBC、Hb和PLT($P < 0.05$)。且破壁饮片试验组之间,随着剂量的下降,补血作用减弱,体现了一定的量效趋势^[9]。

1.6 枳实破壁饮片、传统饮片药理药效比较 枳实具有破气消积的功效,主要用于积滞内停等,现代药理活性表现为对肠道运动的调节作用。项目组通过考察不同剂量的破壁饮片、传统饮片对小鼠小肠的炭末推进作用,评价和比较枳实破壁饮片、传统饮片的药效差异,结果显示:与传统饮片等剂量的破壁饮片组具有极显著的炭末推进作用($P < 0.01$),传统饮片组及其1/2剂量的破壁饮片组均具有显著的炭末推进作用($P < 0.05$),且效果相近。不同剂量的破壁饮片组体现了一定的量效趋势^[10]。

1.7 熟三七破壁饮片、传统饮片药理药效比较 熟三七主要具有补血等补益作用,用于失血、贫血、身体虚弱和免疫力提高等。为评价和比较不同剂量熟三七破壁饮片与其传统饮片的补血和提高免疫力功效差异,项目组考察两种饮片对血虚模型作用和免疫功能的影响。

采用失血法制备小鼠血虚模型,通过检测小鼠外周血红细胞数血红蛋白以及胸腺和脾脏指数,分析熟三七破壁饮片(传统饮片的等剂量,1/2,1/4和1/8剂量)、传统饮片对血虚小鼠的药理作用。结果显示:传统饮片及其1/8剂量以上的破壁饮片各组均能极显著增加血虚小鼠的胸腺指数、脾脏指数、红细胞数和血红蛋白含量($P < 0.01$)^[11]。

通过小鼠迟发型变态反应(二硝基氟苯诱导)和炭粒廓清法观察熟三七破壁饮片(传统饮片的等剂量,1/2,1/4和1/8剂量)、传统饮片对小鼠免疫功能的作用。结果显示:传统饮片及其1/8剂量以上的破壁饮片各组均能显著降低小鼠耳廓肿胀($P < 0.01$),且随着剂量增加,药理活性增强;传统饮片及其1/8剂量以上的破壁饮片各组均能显著增强免疫功能低下小鼠的脾脏指数和胸腺指数($P < 0.01$),显著提高小鼠吞噬指数和碳粒廓清指数(P

< 0.01)^[12]。

1.8 补虚方破壁饮片、传统饮片药理药效比较 补虚方由红参、西洋参和熟三七组成,主要具有益气养阴的功效,用于气短乏力等气阴两虚和瘀血阻络等症。为评价补虚方破壁饮片与其传统饮片的补益和活血功效,项目组考察不同剂量破壁饮片(传统饮片的2倍剂量,等剂量和1/2剂量)、传统饮片对小鼠耐缺氧、耐疲劳和对血液流变学指标的影响。结果显示:临床同等剂量的补虚方破壁饮片及传统饮片均具有显著的提高耐缺氧、耐疲劳的能力,降低血黏度,改善血液流变学指标的作用($P < 0.05$),且破壁饮片组效果优于传统饮片组^[13]。

1.9 养生方破壁饮片、传统饮片药理药效比较 养生方由石斛、西洋参、丹参和三七组成,主要具有益气、活血、护肝的功效。为评价和比较不同剂量养生方破壁饮片与其传统饮片的功效差异,项目组考察两种饮片的保肝、改善免疫和血液流变学状态的作用。

采用四氯化碳致小鼠急性肝损伤、血清溶血素测定以及对大鼠血液流变学的影响等指标考察养生方破壁饮片与其传统饮片的药效学作用。结果显示:同等剂量下,养生方破壁饮片具有显著的抑制血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶的升高,改善肝脏的病理学损伤,升高血清溶血素值,改善血液流变学状态的作用,且效果均优于其传统饮片。且破壁饮片试验组之间,随着剂量的下降,保肝、改善免疫和血液流变学状态作用减弱,体现了一定的剂量依赖性^[14]。

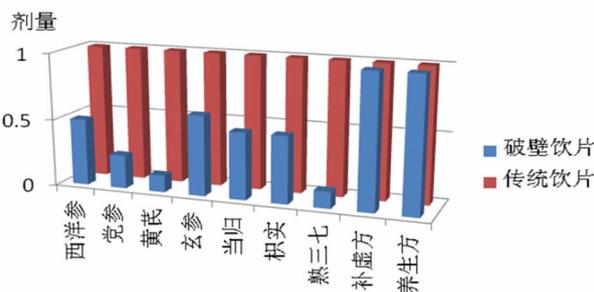


图1 中药破壁饮片与传统饮片应用剂量对比图

2 讨论

随着疾病谱的改变及人类对药物耐受性的改变,特别是制备过程中创新技术的引入及服用方式的改变,找出药物用量的内在规律,规范合理用药是保障药物安全有效的关键。药物量效关系的揭示是解决该关键问题的核心。药物的量效关系可以从多方面来阐明:1)基于药效物质的量效关系评价:化学

成分是药效的物质基础,所以以药物在体外溶出及体内代谢等过程中多组分药效指标成分的评价是最简单、快捷的量效关系阐明方式,但评价数据不够充分,且要求药效物质明确;2)整体动物药理药效基础上的量效关系评价最为直观,但动物与人体存在差异,评价数据仍存在局限性;3)临床试验基础上的量效关系评价最直接、客观和充分,但研究时间长,成本大,不易操作。中药破壁饮片量效关系初探阶段,课题组选择数据直观且操作较快速的药理药效模式初步开展示范研究,以期初步了解其量效关系的基本规律。由上述药效比较研究数据可见,大部分中药破壁饮片应用剂量为其传统饮片量的1/4~1/2 h(见图1),便可产生相同的药效甚至药效增强,这为中药破壁饮片的临床应用推荐剂量(传统饮片用量的1/4~1/2)提供了科学依据。

各种量效关系评价方式均有各自的优缺点,单一方式阐明存在一定的局限性。随着研究的逐步深入,中药破壁饮片将同时从药效物质基础层面(以药代动力学为主)、整体动物药理药效层面以及临床层面等多层次综合评价其量效关系,以便更科学地指导临床合理用量,保证其药效和安全。

参考文献

[1] 蔡光先. 超微中药的临床应用与实验研究[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:3.
 [2] 《中医药创新与发展》编委会. 中药创新与产业发展[M]. 成都:

四川科学技术出版社,2010:273.
 [3] 吴君,黄萍,成金乐,等. 党参破壁粉粒增强免疫功能及抗疲劳作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):179-181.
 [4] 成金乐,邓雯,黄萍,等. 党参破壁粉粒的抗溃疡作用与急性毒性实验研究[J]. 西北药学杂志,2011,26(2):120-122.
 [5] 黄萍,成金乐,邓雯,等. 黄芪破壁粉粒对气虚动物模型的作用与急性毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):185-187.
 [6] 陈洁君,黄萍,成金乐,等. 黄芪破壁粉粒增强免疫功能及抗疲劳作用的研究[J]. 西北药学杂志,2013,28(3):287-289.
 [7] 刘瑶,张洪利,成金乐,等. 玄参破壁粉粒对营热伤阴证模型家兔肛温血常规和血液流变性的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(10):2482-2483.
 [8] 刘瑶,张洪利,成金乐,等. 玄参破壁粉粒的抗炎作用与急毒实验研究[J]. 江西中医学院学报,2012,24(1):52-54.
 [9] 闵欢,成金乐,陈健文,等. 当归破壁粉粒补血作用及急性毒性实验研究[J]. 广东药学院学报,2012,28(1):73-75.
 [10] 林大都,成金乐,陈健文,等. 枳实破壁粉粒对小肠推进及急性毒性作用的研究[J]. 广东药学院学报,2012,28(4):1-3.
 [11] 龙桂宁,于礼建,崔建东,等. 熟三七破壁粉粒与常规饮片对血虚模型小鼠的影响[J]. 中药材,2012,35(2):291-293.
 [12] 王顺官. 熟三七破壁粉粒和常规饮片对小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材,2012,35(1):122-124.
 [13] 成金乐,周福生,徐吉银,等. 补虚方破壁粉粒的急性毒性和耐缺氧、耐疲劳及活血作用的实验研究[A]. 深圳:全国第二届中药药效提高与有效成分分析研讨会,2010:4-7.
 [14] 成金乐,陈健文,邓雯,等. 养生方破壁粉粒的药效学观察[J]. 广州中医药大学学报,2011,28(4):402-405.

(2015-02-28 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 528 页)

[9] 芮雯,冯毅凡,石忠峰,等. 不同产地黄芪药材的 UPLC/Q-TOF-MS[J]. 指纹图谱研究药物分析杂志,2012,32(4):607-611.
 [10] 刘颖坤,喻卫武,白岩. UPLC-ESI-Q-TOF-MS 在分析山茱萸化学成分中的应用[J]. 中国现代应用药学,2011,28(3):226-230.
 [11] 孟宪生,康廷国,叶挺祥,等. 中药细辛与藜芦配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOF-MS 研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(4):754-759.
 [12] 杨亮,宇光,梁乾德,等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS/MS 不同比例人参配伍藜芦增毒的物质基础及动物毒性关联性研究[J]. 质谱

学报,2012,33(5):257-264.
 [13] 周思思,马增春,梁乾德,等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS/MS 分析附子半夏配伍相反的物质基础[J]. 化学学报,2012,20(3):284-290.
 [14] 董林毅,张韻慧,郭婷婷,等. UPLC/Q-TOF-MS/MS 测定治咳川贝枇杷滴丸中 6 种有效成分的含量[J]. 中国药学杂志,2012,47(10):230-233.
 [15] 韩亮,石忠峰,林华庆. UPLC/Q-TOF-MS/MS 法分析厚朴化学成分[J]. 中成药,2013,35(4):366-369.

(2015-05-26 收稿 责任编辑:张文婷)