

中药研究

超微中药的研究与应用及前景展望

蔡光先

(湖南省中医药研究院,湖南省长沙市麓山路58号,410006)

关键词 超微中药

超微粉体技术是一门高新技术,该技术引入中药加工领域,产生了微米中药,包括微米中药粉体、微米中药提取物、微米中药制剂。湖南中医药研究院、湖南中医药大学以蔡光先教授为首的中药粉体科研创新团队,率先将超微粉体技术与传统的炮制技术及现代制剂技术相结合,研制成功微米级新型饮片——中药超微饮片与中药超微配方颗粒。中药超微饮片系指采用超微粉碎技术将中药材或中药饮片粉碎成 $1\sim 75\mu\text{m}$ 超微粉,再用现代制粒技术制成的颗粒状饮片。超微配方颗粒系指含有超微粉与浸膏粉的颗粒状新型饮片。两者均具有节省药材、质量可控、卫生方便、配伍灵活、免煎高效等特点,我们将其统称为超微中药。

1 药学研究

1.1 制备工艺研究

1.1.1 超微粉碎 1)建立了适宜粉碎方法选择原则:根据不同品种中药的物性特性,研究了超微粉碎工艺的难易程度及耗能情况、粉碎方法与粉碎机械的关联性、粉碎粒径与色谱指纹图谱变化规律及化学成分稳定性的关联性,确定适宜粒径,制定了超微粉碎方法的通则。2)制定了适宜粉碎设备选择原则:根据不同质地原料的适宜粉体粒径及粉碎方法,优选粉碎设备类型,研究表明,振动粉碎具有低能耗、高适应性,更适宜于大多数中药超微粉体的制备。3)确定了规范的工艺条件及参数:制定了不同入药部位、不同质地中药超微粉碎(振动粉碎)的物料含水量、加料量、入磨粒度、介质填充率、粉碎温度、粉碎时间等工艺参数。

1.1.2 制粒 中药超微粉体表面积增大,流动性差,吸湿性强,易变质,难以包装及运输,故采用物理改性技术,用干、湿法制粒工艺,增加了粉体的流动性,减少了吸湿性,解决了中药超微粉体不稳定的技术难题。

1.1.3 灭菌 根据中药所含化学成分的理化性质,在

制备工艺中分别采用微波灭菌、低温间歇灭菌及 ^{60}Co 辐射灭菌等方法,能保证超微中药的微生物限度符合有关规定。

1.1.4 包装 根据超微中药不同品种、不同规格及运输、储存的要求,采用铝塑复合膜包装或真空包装。

1.2 质量评价体系的研究 质量评价体系的研究包括原料质量评价(品种来源符合法定标准,重金属、砷盐、农残符合国际标准,制订了前处理规范)、中间体质量评价(粒径检测、比表面积与堆密度、休止角及水分、灰分、吸湿率、鉴别及指标成分含量测定)、成品质量评价(粒度、显微与薄层鉴别、浸出物、指标成分含量测定、溶出度考察、指纹图谱等)。

1.2.1 建立了粉体物理性能评价指标及方法 基于中药粉体的独特性质,采用显微图像法、激光衍射法、电镜扫描法表征中药粉体;建立以比表面积、休止角、压缩度、松密度、表面能、黏附性、凝聚性、吸湿率、物相分析为指标的中药粉体物理性能评价指标及方法。

1.2.2 建立了粒径检测方法 激光衍射法(干法)与显微图像相结合的方法,达到既检测中药微粉粒度分布又观察其形貌特征的目的,实现了中药超微粉体粒径可控。

1.2.3 建立了中药超微粉体细胞破壁率的测定方法 首次对中药超微粉体的细胞破壁率测定方法进行了系统研究,根据根、茎、叶、花、果实等不同入药部位选择不同指标,采用显微特征细胞计数法进行测定,制定了中药超微粉的细胞破壁率测定方法,探讨了超微粉体粒径与细胞破壁率的相关性。

1.2.4 建立了指纹图谱 采用 TLC、HPLC、NMR、MS、UV、IR、X-衍射、HPCE 等检测方法建立合格指纹图谱,通过指纹图谱主要特征峰的面积或比例的制定,控制样品的质量,确保样品质量的相对稳定。

1.2.5 建立了中药超微粉体 DNA 鉴别方法 采用 rDNA-ITS 序列检测作为中药超微粉体的品种鉴别方法。研究发明了改良离心吸附法提取 DNA,并采用分子克隆的办法,把目的片段连接在细菌中进行培养转

化,解决了干药材或中药超微粉体 DNA 提取困难的技术瓶颈。

1.3 有效期的研究 根据《中药、天然药物稳定性研究技术指导原则》的要求,采用留样观察法和加速试验法,按质量标准的规定对3批超微饮片与超微配方颗粒进行检测,共考查36个月。结果表明,各项指标均符合质量标准的规定,说明产品质量稳定,保存期为2年。

2 药理学研究

2.1 药效研究 对麻黄、生晒参等19种单味超微中药,小青龙汤、大承气汤等23种复方超微中药与其传统中药饮片进行了主要药效学对比试验。结果表明,与传统饮片比较,单味与复方超微中药均有利于药效成分的释放与吸收,在保持传统饮片的药效物质基础上提高了药效。结果提示,单味及复方超微中药均具有与其传统中药相同的药效学作用,且用量为传统中药人临床用药等效剂量的1/4至1/2量时,仍具有传统中药临床用等效剂量相同的作用。

2.2 量效学研究 以文献研究、化学成分比较、量效学试验及功效对比研究为依据,从整体、离体器官、细胞、分子基因水平,研究超微中药量效关系的内在联系;以单味超微饮片及其调配的复方为研究载体,分别与传统中药进行比较,探讨超微中药复杂的量效关系及变化规律,制订了超微中药剂量调整原则。

2.3 药代动力学研究 主要对超微中药的指标成分或生物效应指标进行研究,拟合线性房室模型、Michaelis - Menten 非线性模型及统计矩非房室模型并进行参数计算,阐明中药各指标成分或生物效应指标在动物体内的量变规律。

2.3.1 无毒超微中药及其制剂 对当归、大黄及生脉散、二妙丸、归脾丸、大承气汤等超微中药的药物动力学及其在体内组织的吸收与分布进行了研究。结果表明,超微中药的药效作用明显优于其传统中药,可能是超微中药药效成分在体内吸收好,作用迅速之故。与普通粉体相比,超微粉体脂溶性成分可在进入胃中不久即均匀分散,在小肠中与其他水溶性成分同步吸收。提示单味及复方超微中药主要药效成分在体内的吸收好,在组织中的分布速率与生物利用度提高。

2.3.2 有毒超微中药 对马钱子、雄黄、参附汤等毒性中药进行了试验,结果表明,不同粒径的毒性中药在体内的动力学过程是有差异的,超微毒性中药的达峰时间远小于药物累积法或近似于血药浓度法的普通粉情况下,其达峰浓度高于普通粉,体内清除率却大于普通粉。提示毒性超微中药既可加快、加大其在体内的

吸收,使其在较小的剂量、较短的时间内产生疗效,又使其在体内的清除率加快,提高了用药的安全性。

3 毒理学研究

采用系统的毒理学研究方法评价超微中药的安全性,考察了无毒与有毒的单味及复方超微中药的急性毒性、亚急性毒性、对胃肠道黏膜细胞超微结构影响、靶向毒性等,探讨其毒性机理及毒性的发生与发展的动态变化规律。

3.1 急性毒性试验 对马钱子、雄黄、全蝎等13种毒性超微中药与其传统饮片进行了急性毒性试验研究,通过急性毒性反应的大小及毒性发生的速度和持续时间的比较,探索超微中药临床应用的安全有效剂量。试验结果表明,川楝子、水蛭等“小毒”超微中药最大耐受量无显著性差异,未观察到明显的急性毒性反应;全蝎、草乌等“有毒”超微中药部分品种与“马钱子、雄黄等大毒”超微中药急性毒性明显增加,在应用时注意减少用量。

3.2 重复给药毒性试验 以金银花、全蝎、蜈蚣、川楝子等8种单味超微中药和参附汤、生脉颗粒等5种复方超微中药为研究载体,以其传统中药饮片为对照,采用重复给药毒性实验方法,探讨超微中药的给药剂量、粉碎粒径与毒性之间的相关性,观察重复给药可能引起的不良反应。结果表明,无毒单味超微中药对大鼠一般行为、体重、摄食量、凝血指标、血液学、血液生化学、脏器指数、病理形态学等指标均无明显影响,试验中未观察到毒性反应;毒性单味及复方超微中药与传统饮片比较,未见新的毒性反应发生。

3.3 对胃肠黏膜细胞超微结构的影响 金银花、连翘、五味子等单味超微中药及生脉散等复方超微中药重复给药4周,结果超微中药粉体组对胃肠黏膜细胞超微结构均有一定影响,但影响程度好于传统饮片普通粉体组,重于传统饮片汤剂组;停药7~14天,超微中药粉体组与空白组比较,影响差异无统计学意义。

3.4 靶向毒性试验 将川乌、草乌、附子、马钱子等超微中药重复给药3周,停药1周后,以乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、 β_2 微球蛋白及心、肾组织形态为考察指标,进行其不同粒径粉体的心、肾脏靶器官毒性比较试验。初步研究结果表明,超微中药粉体对心、肾靶器官的毒性与传统饮片普通粉体比较,差异无统计学意义。

4 临床应用

4.1 中医临床试验的方法 根据超微中药的特点,采用随机双盲或单盲、阳性药平行对照的试验方法,以症为主、病症结合,选择经典名方或经验方及单味中药如附子理中汤、银翘散等为代表的30多个经典名方与经

表1 超微饮片与其传统饮片临床试验疗效比较

科别	方剂名称	组别	观察病症	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
内科	银翘散	超微组	风热感冒	30	15	8	7	0	100*
		传统组	31	11	7	9	4	87.10	
外科	肿痛贴	超微组	膝骨性关节炎	30	4(控制)	10	14	2	93.33 [△] **
		传统组	狗皮王膏	30	1(控制)	7	15	7	76.70
				30	0	5	10	15	50.00
骨伤科	大成汤	超微组	胸腰椎骨折	30	28	1	1	0	100.00**
			甲硫酸新斯的明	30	7	3	10	10	66.67
妇科	痛经停	超微组	寒凝血瘀型痛经	30	10	12	5	3	90.00*
		传统组		30	8	8	9	5	83.30
儿科	开胃健食汤	超微组	小儿厌食症	36	21	13	2		94.44
		传统组		36	20	14	2		94.44
			健胃消食片	36	14	17	5		86.11
五官科	普济消毒饮	超微组	风热型急性扁桃体炎	37	2	11	18	6	83.78*
		传统组		38	3	12	16	7	81.58
皮肤科	消风散	超微组	急性荨麻疹	36	15	10	8	3	91.67*
		传统组		36	19	8	5	4	88.00

注:与传统组对照比较,* $P>0.05$,[△] $P<0.05$;与阳性对照比较,** $P<0.01$ 。

验方,针对内科、外科、骨伤科、妇科、儿科、五官科、皮肤科等临床常见病、多发病进行中药超微饮片与其传统饮片(汤剂)、散剂(内服、外用)临床疗效的对比研究,在省、市、区、县中西医院系统地观察了3000多例患者,考察其不良反应。

4.2 中医临床试验的结果 对附子理中汤等23个经典名方与便可通等9个经验方及超微大黄与其传统中药(汤剂、散剂)进行了临床试验对比研究,结果表明:1)超微中药临床疗效肯定;2)超微中药在用药量为传统饮片1/2~1/3的剂量下,其临床疗效与传统饮片的疗效基本相当,部分有优于其传统饮片的趋势;3)未发现明显的不良反应,使用安全;4)超微中药外用制剂透皮效果好、对皮肤刺激性小,疗效明显。详见表1。

4.3 不良反应监测 根据国家食品药品监督管理局关于《药品不良反应报告和监测管理办法》的要求,建立了超微中药的不良反应监测体系,监测中药超微饮片与超微配方颗粒在临床使用中的不良反应,评估其安全性。

4.3.1 集中式临床试验与不良反应观察 选用银翘散、小青龙汤、附子理中汤等20多个传统经典名方及经验方,采取随机分组、双盲对照、病证结合方法,对临床用药剂量和临床疗效进行对比研究,集中观察了3000多例患者,中药超微饮片在传统汤剂1/3~1/2用量时疗效与之相当,临床试验全过程中未发现明显的不良反应。

4.3.2 追踪式临床应用不良反应监测 在湖南省各级(省、市、县)共7家医院中,发放超微中药不良反应

观察表,按超微中药的不良反应监测体系,下发临床一线医生,按要求填写,并追踪收回,对951例使用超微饮片的患者进行了追踪,观察到7例不良反应病例,为最常见的为消化道反应,临床表现轻微,在未经处理或常规处理后自动消失。结果提示,中药超微饮片在临床使用过程中只要遵循传统饮片所规定的注意事项,使用是安全的。详见表2、表3。

表2 951例在湖南省内分配及不良反应分布情况

观察医院	追踪病例数 总数(例)	不良反应分布情况(例)		
		消化道反应	呼吸系统	其他
中医附一	205	1	—	—
中医附二	258	1	1	—
中医药研究院 附属医院	263	1	—	—
湘阴人民医院	42	3	—	—
耒阳人民医院	33	—	—	—
浏阳中医院	67	—	—	—
耒阳中医院	83	—	—	—

表3 出现不良反应的药物、具体表现及转归

出现不良反应 的药物	临床 表现	治疗 情况	对不良反 应的治疗	转归	有无严重 不良反应
三七	恶心	降低给药量	无	2天后消失	无
金银花、柴胡	呕吐	停药	无	消失	无
金银花	呕吐	停药	无	消失	无
三七	咳嗽	停药	复方甘草片、 川贝枇杷膏	2天后消失	无
羚羊角	腹泻	继续服用	无	1天后消失	无
浙贝母	恶心	继续服用	无	消失	无
茵陈	呕吐	继续服用	放入少量糖	消失	无

5 前景展望

5.1 超微中药的应用领域 1)用于中医临床配方。

2)用于经典名方丸散剂的改进。3)用于新制剂(或创新药物)的研究。4)用于保健品的研制与开发。5)用于中药提取物及中成药的生产。

5.2 超微中药的应用前景 超微粉碎技术是近几年新发展起来的新兴技术,在金属、矿产、食品、医药等行业得到广泛运用和迅速发展。超微中药既保留了传统中药的特色和优势,又避免了煎煮的麻烦,且节省药材、保证疗效、方便携带与服用,适应现代社会快节奏的步伐,顺应当今“低碳”发展的潮流,因而具有极强的技术及市场竞争力,应用前景广阔,有望成为21世纪中药现代化发展的亮点。1)有利于中药资源的可持续发展。2)有利于推动中药剂型现代化。3)有利于推动中药行业的科技进步。4)有利于中医药走向国际市场。

5.3 存在问题与思考 1)规范定义:超微中药是一个全新的概念,目前超微中药相关概念和术语比较多,如中药微粉、超细粉、超微粉、中药细胞级微粉等,微米中药、细胞级微粉中药等,超微粉碎技术、细胞级微粉技术等,另有分级如微米级、亚微米级、纳米级等,如何予以科学的定义和确切的内涵,有待相关领域的专家们进一步研究、探讨。2)标准提升与应用:超微中药从

粉碎细度上已经达到微米级,由于中药的特殊性和复杂性,并不一定是粉体越细越好,因此根据每味中药的特点,确定最佳粉碎粒度及控制其粒径范围的工艺条件与参数,是超微中药的生产工艺技术关键;而质量标准化体系的建立是超微中药的质量控制技术关键。我们已经制定了401种中药超微饮片与237种超微配方颗粒的规范化质量标准,并成为湖南省地方标准,如何参照国家药品监督管理局颁布的中药配方颗粒质量标准研究及现行版《中国药典》的技术要求,对现有标准进一步完善,提升为国家标准,并得到行业认可,是亟待研究的重大课题。3)进一步加强临床研究:超微中药的临床研究已做了大量工作,但受国家药品临床有关法规的限制,临床试验工作的开展有一定的难度,如何制定科学严谨的超微中药临床科研设计方案,严格遵循循证医学的思想和DME原则,强调随机分组、合理对照、盲法、多中心和足够的样本数量,加大力度进行临床研究,以更客观、准确地评价超微中药的适宜剂量、临床等效性及其临床应用的安全性,希望得到上级主管部门的支持,也有待临床专家的建议与帮助。

(2010-10-14 收稿)◎

投稿须知:关于摘要与关键词

摘要:论著类的文章,均须附中文和英文摘要。中、英文摘要的内容要一致。采用第三人称撰写,不用“本文”等主语。论著类文稿的摘要形式使用结构式。结构式摘要主要分目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)4部分。

关键词:选词要规范,应尽量从美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus的Medical Subject Heading(MeSH)词表中选用规范用词,中文译名可参照中国医学科学院医学信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。中医药词汇以中国中医研究院图书情报研究所编著的《中医药学主题词表》为准。未被词表收录的词,如确有必要可作为关键词标注。关键词数目一般3~5个,关键词之间用“;”分隔。无摘要的文稿,只需标注中文关键词,关键词置于正文之前;附中英文摘要的文稿须中英文关键词,中文关键词置于中文摘要下方;英文关键词应与中文词相对应,置于英文摘要下方。

投稿须知:关于表格

凡能用文字说明者,尽量不用表格。一篇文章中,表格应控制在3~5个之内。表格均应有简要的表题。表序号一律用阿拉伯数字,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,并在正文中标示。即使只有1张表,也须标示“表1”。

表:表附在正文内,一律采用“三线表”,其内容不可与文字有差异。表内不设备注栏,如有需说明的事项(如P值等),以简练文字写在表的下方,表内依次用*、△、▲、□、■号标注在相应内容的右上角。表内参数的单位应尽量相同,放在表的右上方;如各栏参数的单位不同,则放在各栏的表头内。均值±标准差,用($\bar{x} \pm s$)表示,置于表题后的括号内。表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般比可准确测量的精度多1位。统计学处理结果统一用*、△、▲、□、■表示 $P < 0.05$; **、△△、▲▲、□□、■■表示 $P < 0.01$,P为大写,斜体。