

中药超微粉碎研究进展与思考

□ 胡学军* 蔡光先 杨永华 郑爱华

(湖南省中医药研究院 长沙 410006)

摘要：本文介绍了中药超微粉碎技术的发展概要、超微粉碎相关名称与概念的阐述情况，单味中药、中药复方、外用药的超微粉碎研究进展，并就其研究中有关问题提出了建议。

关键词：中药 超微粉碎 研究进展

中药超微粉碎是随着现代粉体工程微粉化技术—超微粉体技术的发展而新兴起来的一门中药加工技术。超微粉体技术作为一门跨学科、跨行业的高新技术，在中药制药工业中的应用虽然尚处于起步阶段，但利用该技术研制的中药超微制剂如微米中药、纳米中药等已引起科技界和中医药行业的广泛关注。

一、发展概要

粉碎是中药材加工和中药制剂生产工艺中的重要环节，中药自古就有“水飞”、“剉”、“捣”等精加工方法^[1]。我国古代如宋代即有汤剂改“煮散”记载（如《和剂局方》），其方法是将中药材

加工成粗粉后再煎煮，通过药材细度的提高促进药效成分的溶出，减少用药量，节省中药材。20世纪20年代以来，国内一些学者和单位曾尝试从单味中药提取有效成分制成颗粒替代中药饮片，供临床配方用。70年代末期，日本首先将中药传统饮片改革成生药的“颗粒剂型”推向市场，即将原中药材洗净除去杂质后，经干燥、粉碎、灭菌，制成一定粒径的颗粒和粗末，按不同规格包装，作为调配汤剂的原料。随后，新加坡、台湾也相继制成并广泛使用，有逐渐取代饮片的趋势^[2]。然而，由于存在一些问题，如粉碎中产生的大量细粉未能利用、药材粉碎后的鉴别、挥发性成分的散失、含淀粉或粘液质多的药材煎煮易糊化、药液混浊、过滤

困难等问题，在大陆未能得到推广应用。80年代以来，日本、韩国及我国台湾、广东、江苏等地先后开始研究“单味中药浓缩颗粒”，即“中药配方颗粒”（曾使用中药颗粒饮片、免煎饮片、免煎中药饮片等名称）。即由原动、植物药材经炮制加工成饮片，再根据药物不同性能，采用不同的现代提取方法（如水提、醇提、水蒸汽蒸馏等）提取，再经浓缩、干燥、制粒而成，每味颗粒作为传统饮片的替代品。因具有携带方便、不需煎煮、直接冲服，起效快、易于调配等特点，尤其是解决了中药汤剂煎制不便的问题，深受患者欢迎，有人曾将其称为“科学中药”。目前我国国家药品监督管理局已将此类药统一命名为“中药配方颗粒”，并于2001年

收稿日期:2002-06-17

修回日期:2002-07-22

*本文联系人：胡学军，湖南省中医药研究所，E-mail: huxuejun000000@sina.com。

7月制订了“中药配方颗粒管理暂行规定”，对试点生产企业申报、品种使用范围、申报程序、资料要求、产品的质量标准等提出了具体要求。中药成分复杂，单味提取，共同冲服，与传统的多味中药共同煎服疗效是否相同，仍有争议。90年代，随着超微粉体技术的发展与成熟，国内一些科研单位及企业将超微粉碎技术引入中药加工业，将中药材超微细化，使其粒径达到微米级，在保持中药药效学物质基础的前提下，提高了细胞破壁率、比表面积，从而增加其有效成分的溶出率、生物利用度，减少用药量，增强药理作用等，已引起国内有关部门的密切关注和支持，有人已将其命名为“中药超微颗粒”、“单味中药超微（速溶）饮片”^[8]，也有人将其称为“中药超微粉”^[9]或“中药超细粉体”^[10]。中国中医研究院中药所申报的中药粉末化基础研究课题已列为国家中医药管理局课题。近几年，湖南省中医药研究院开展中药超微粉碎研究取得进展，以该院牵头承担的湖南省“十五”科技发展重中之重项目“单味中药超微速溶饮片的研制及开发”，现已对200余种单味中药及部分常用中药复方采用超微粉碎、微波灭菌、电镜扫描、图谱分析等先进技术与方法，从制备工艺、质量标准、稳定性、药理、毒理、临床等方面作了全面系统的研究，并与传统饮片比较分析，结果表明：经超微粉碎的中药制剂既保留了传统饮片的

特色与优势，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^[8]。目前，日本及东南亚有些国家和地区已将各种中药材超细化到30~50 μm 以下，分别制成冲剂、胶囊、片剂直接服用^[6]。由于超微粉碎速度快、时间短、可低温粉碎，因而最大限度地保留粉体的生物活性成分，符合中医的整体观念及中药现代化的发展方向。由于粒径微细、分布均匀及细胞破壁率、比表面积、吸附性、溶解性的增加，从而极大地提高了生物利用度，节省了药材（这一点对珍贵稀少药材尤为重要），减少了费用。超微粉碎是在封闭系统中进行的，避免了其对环境的污染，也可减少空气灰尘对产品的污染，同时可防止一些药材易挥发成分在加工过程中的损失。

二、超微粉碎相关名称、概念的阐述

超微粉碎技术引入中药行业后，研究者阐述的角度、描述的方法不同，从而出现了不同的名称与概念。除上文提及的中药超微颗粒、单味中药超微饮片、中药超微粉、中药超细粉体外，现刊或资料中尚有一些相关名称，如沈氏、何氏认为“中药超微粉碎”主要是指中药的细胞级微粉碎^[7]。由于植物药、动物药的药效成分主要分布于细胞内与细胞间质，以细胞内为主，因此有人将打破中药材细胞为目的粉碎作业称为中药的“细胞级微粉碎”；

采用细胞级微粉碎方法所获得的中药微粉称为“细胞级中药微粉”；以细胞级中药微粉为基础制出的中药称为“细胞级微粉中药”，简称“微粉中药”^[8]；但这里并未提及具体的尺寸，而植物、动物中药材的细胞尺度通常在10~100 μm 左右，可见超微粉碎的颗粒粒径应该属于微米级。有人认为，“超微粉碎技术”是一种固体物质粉碎成直径小于10 μm 粉体的高科技含量的工业技术，具有速度快、时间短、粒径细、分布均匀、节省原料等特点^[9]；有人将粒径大于1 μm 粉体称为“微粉”，而粒径小于1 μm 的细粉称“超微粉”；还有人认为，粒径小于0.1 μm 的微粉才称得上“超微颗粒”^[6]。另外从颗粒的粒径而言，微米、纳米中药制剂亦应属于中药超微制剂，如陆氏等认为“微米中药制剂”属细胞级微粉制剂，是采用现代高科技与传统炮制技术和制剂技术研制出来的一种中药新剂型，一般认为其粒径应在1~75 μm 范围内，能保持传统中药固有药效学物质基础的粒度^[10]。“微米中药”包括微米中药材、中药微米提取物、微米中药制剂，它使中药材细胞破壁率提高达90%以上^[11]。至于“纳米中药”，它是指运用纳米技术制造的、径粒小于100nm的中药有效成分、有效部位、原药、复方制剂，是中药通过纳米化后的一种笼统叫法^[12]。有人根据陆氏等人观点，将超微粉体（或超细粉体）分为微米级（>1 μm ）、亚微米级（<1 μm >0.1 μm ）、纳米

级 (1~100nm)^[1], 将超微粉体技术分为微米技术、亚微米技术、纳米技术。虽然目前有关超微粉碎的名称较多, 概念与内涵不一, 但多数资料较认可的中药超微粉碎是指中药的细胞级微粉碎, 其中心粒径应在75 μ m以下。至于是否应再分微米级、亚微米级、纳米级, 以及是否采用更为科学和确切的内涵等, 均有待相关领域的专家们进一步研究、探讨。

三、单味中药超微粉碎的研究

目前中药超微粉碎研究中以单味中药研究较多, 主要围绕是否增加溶出率、生物利用度、减少用药量、提高比表面积、颗粒均匀度、增强药理作用等方面展开。如蔡氏等^[3]经试验研究后证明, 人参、红参、西洋参、三七等含人参皂甙类药材经超微粉碎后人参皂甙的浸出明显优于其饮片。同时指出, 该类药材宜超微粉碎成X3粉粒径, 加沸水浸泡服用为佳。吕氏等^[1]通过动物实验, 比较水蛭不同制剂对药效学的影响。结果提示, 供试品药效由强到弱依次为制水蛭超微散、生水蛭超微散、生水蛭散、生水蛭煎剂、对照组。证明水蛭经超微粉碎, 尤其是新法炮制后的超微粉碎, 可明显改善气味、口感, 提高疗效。李氏等^[4]通过实验证明, 在相同提取时间的条件下, 水煎煮决明子药材, 其大黄酚的提取率只有7.6%, 而经不同条件超微粉碎后的各组决明子制剂中大黄酚的提取率分别提高到69.7%、

57.1%、32.4%; 决明子微粉经沸水浸泡5分钟, 浸泡液中总大黄酚含量与药材水煎煮90分钟所得煎煮液中的总大黄酚含量相当。金氏等^[5]的试验证明, 苍术、黄柏等经超细微化后, 粉末颗粒大小均匀, 球性度及均质度明显改善; 松密度及比表面积显著提高, 植物细胞破壁率高。宋氏等^[6]对蒲公英超微粉碎制剂研究后发现, 其超微细粉体薄层色谱有明显改变, 其中代表成分咖啡酸可在甲醇及水中快速溶出, 说明该类成分已呈释放状态, 极易溶出, 由此可简化提取过程; 同时也说明, 经超微粉碎后的中药材, 其细胞内各类成分的存在方式发生改变, 用常规方法不能提取的成分, 经细胞破壁后可释放出来。

四、中药复方及外用药的超微粉碎研究

复方主要就其有效成分的溶出量、微粉最佳细度、制剂稳定性及是否提高药理作用等方面进行研究。如王氏等^[7]用高效液相色谱等方法比较研究, 证明超微粉碎可明显增加当归散中黄芩苷的溶出量。方氏^[8]对逐瘀扶正胶囊药材粉末的不同细度 (6、7、8、9号筛) 用转蓝法测定各自的溶出度, 经方差分析表明, 样品间 T_{50} 、 T_d 、 m 溶出参数有显著性差异 ($P < 0.01$), 对 T_{50} 进行 q 检验表明通过9号筛 (注: 其筛孔内径平均值为75 \pm 4.1 μ m) 的胶囊药粉是最佳粉碎细度。郭氏等^[9]对糖泰胶囊复方中粗、细粉菝契皂苷元

含量对比研究, 结果表明, 细胞级粉碎后的复方制剂中所含菝契皂苷元含量高于粗粉复方制剂中所含菝契皂苷元含量。杜氏等^[10]的研究表明, 相同剂量下, 糖泰胶囊A (用超微粉碎技术制成) 的作用强于B (用传统粉碎工艺制成), 糖泰胶囊A小剂量组与糖泰胶囊B大剂量组对正常小鼠的血糖降低作用几乎相同。同时, 杜氏等^[11]以附桂地黄丸的细胞级微粉—颗粒与传统粉碎—丸进行药效学比较, 结果提示, 在相同剂量时, 前者的药效作用更明显。苏氏等^[12]通过实验证明, 超微粉碎技术能提高愈风宁心片的溶出度, 普通粉碎技术获得的样品各批次间溶出度的差异很大, 超微粉碎技术获得的样品各批次间溶出度的差异很小, 稳定易控, 更符合中医处方用药的要求, 有利于中药制剂走向国际市场。关于外用药, 如诚年月泰为一外用贴剂, 杜氏等^[10]采用微粉技术与传统粉碎技术加工原生药材, 再以相同制剂工艺制成的诚年月泰A与诚年月泰B, 二者在药效学方面存在着明显的差异。相同剂量时, 诚年月泰A镇痛及改善微循环作用均强于诚年月泰B, 而小剂量的诚年月泰A与大剂量的诚年月泰B的药效作用相当接近。提示, 采用超微粉碎技术制成的诚年月泰A制剂与传统粉碎工艺制成的诚年月泰B比较, 有提高疗效的作用。

五、问题与思考

综上所述, 中药超微粉碎给

中药剂型改革和中药现代化带来了一场革命，由于提高了细胞破壁率、比表面积、有效成分溶出度、生物利用度，能增强药理作用、减少用量、节省药材和保护药材资源，同时还可改善气味、口感，提高药品质量。然而也存在一些问题：目前中药超微粉碎及超微制剂相关名称较多而混杂，有的内涵较模糊；其研究主要限于动物实验或体外溶出度试验等，临床研究的报道较少；单味中药、内服药研究较多，复方、外用药研究较少；在动物实验方面，单味药、复方均已涉及，主要从药粉的粒径、均匀度、细胞破壁率、比表面积、部分中药成分的溶出度、药理作用、质量标准等方面进行研究，从药代动力学角度研究的少，药理作用的研究尚需深入。一些中药的超微研究已从药理作用的角度确定了最佳粒径，但很少从药化、药物毒副作用的角度进行系统深入的研究，如药物粉碎到什么粒径时，既能达到最佳的疗效，同时又不会产生新的不良反应或毒副作用。从现有的文献资料看，目前尚未见超微中药复方毒副反应实验的报道。由于中药超微制剂溶出度大，使有效成份和其他成份的溶出同时增加，另外由于微米中药颗粒很小，是否会粘附在胃肠粘膜上，影响胃肠的蠕动、粘膜吸收、胃肠激素分泌、细胞及细胞膜功能和离子通道、酶等？或中药细胞壁破坏后细胞内的活性成分是否会发生化学变化而在肾、肝、血

液、心血管、神经系统等器官或系统引起新的不良反应或毒副作用？因此我们认为对中药超微制剂的安全性进行研究是非常必要的。归纳起来，笔者认为，目前中药超微粉碎研究中有待加强的方面有：(1)统一名称与内涵；(2)加强基础研究(如制备工艺、质量标准等)，确定具体产品的最适粒径；(3)加强临床研究、外用药及复方研究；(4)重视超微制剂的安全性研究；(5)加强其它相关技术(如包装技术、稳定性等)的研究，注意新技术(如固体分散体、包合技术、磁性微球、脂质体等)的引入，增加高科技内涵，提高产品质量；(6)加强科研单位与企业的联合研究与开发。实际上，国内一些科研单位、企业及相关主管部门已经开始或正在加紧做有关的具体工作。我们有理由相信，中药超微粉碎技术的应用和发展，必将为中药现代化及中医药走向世界发挥重要的作用，同时也将带来丰厚的经济效益和良好的社会效益。

参考文献

- 1 杨明等. 气流粉碎技术在中药精细加工中的应用. 中国中药杂志, 2000, 25 (8): 509.
- 2 向鸣等. 中药颗粒饮片的评价及前景. 中医药研究, 1992, (5): 53.
- 3 湖南省中医药研究院. 单味中药超微速溶饮片的研究与开发(鉴定资料) 2001, 12
- 4 蔡光先, 杨永华. 中药饮片改革的新探索—单味中药超微速溶饮片. 湖南中医杂志, 2001, 17 (6): 50
- 5 吴纯洁. 中药超微粉碎技术之浅析. 中成药, 2002, 24 (1): 59.
- 6 张孝娟等. 中药超微粉体及其在中药配方

- 颗粒中的应用. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4 (1): 47.
- 7 沈平女, 何筑生. 制药粉体工程技术与中药现代化. 世界科学技术—中药现代化, 1999, (3): 26.
- 8 济南倍力粉技术工程有限公司. 中药细胞级微粉技术研究资料汇编, 2001, 6.
- 9 魏凤环等. 超微粉碎技术. 山东中医杂志, 1999, 18 (12): 559.
- 10 陆付耳等. 试论微米中药. 世界科学技术—中药现代化, 2001, 3 (1): 12.
- 11 吕文海等. 炮制与超微粉碎对水蛭药效影响的初步实验研究. 中国中药杂志, 2001, 26 (4): 241.
- 12 董洪涛. 纳米与中医药学. 辽宁中医杂志, 2001, 28 (12): 715.
- 13 蔡光先, 杨永华等. 微粉化对人参类药材有效成分的影响. 中国医药学报, 2001, 16 (6): 26.
- 14 李晓明等. 超微粉碎决明子对其大黄酚溶出量的影响. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7 (6): 6.
- 15 金万勤等. 苍术、黄柏及二妙丸超微粉体的生物药剂学研究. 中草药, 2001, 32 (4): 306.
- 16 宋丽丽等. 超微粉碎对蒲公英成分溶出特性的影响. 时珍国医国药, 2001, 12 (6): 492.
- 17 王爱武等. 酒制及超微粉碎对当归散中黄芩苷溶出效果的影响. 山东中医杂志, 2001, 20 (4): 237.
- 18 方芸. 药材粉末细度对逐瘀扶正胶囊溶出度的影响. 中国医院药学杂志, 1995, 15 (4): 172.
- 19 郭琪等. 单方、复方细胞级粉碎和普通粉碎质量对比. 中成药, 2001, 23 (1): 70.
- 20 杜晓敏等. 原生药材超微粉制剂的药效学研究. 中草药, 1999, 30 (9): 680.
- 21 杜晓敏等. 中成药传统制剂与超微粉制剂的药效学比较. 中成药, 2000, 22 (4): 307.
- 22 苏瑞强等. 超微粉碎技术提高愈风宁心片溶出度的研究. 中成药, 2002, 24 (3): 167.

(责任编辑:柳莎)

spectra are compared and the results show that ultrasonic method is a new one which has the merits of time-saving, energy-saving and high extraction rate.

Key Words: ultrasonic extraction, extraction rate, sodas

Progress and Thinking in Study on Supermicro-pulverization of Traditional Chinese Drugs

Hu Xuejun, Cai Guangxian, Yang Yonghua and Zheng Aihua

(Academy of Traditional Chinese Medicine of Hunan Province, Changsha 410006)

Abstract : This paper makes an introduction of the development of supermicro-pulverization technology and the description of the name and concept of supermicro-pulverization of traditional Chinese drugs as well as the progress in the study on the supermicro-pulverization of single traditional Chinese drugs, drugs of compound prescriptions and drugs for external use. Six suggestions on what should be strengthened in the study are put forward in the paper.

Key Words: traditional Chinese drugs, supermicro-pulverization, study progress

Application of New Techniques to Granules of Traditional Chinese Medicine in Prescription

Chen Peisheng, Liu Fajin and Guo Yongzhuang

(Guangdong Yifang Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 528244)

Abstract : The granules of traditional Chinese medicine in prescription marks a significant reform of its decoction. In their research and production a series of new techniques are applied, such as supercritical fluid extraction, superfine powder, spraying drying and dry pilling. The quality of their products is stable and controllable and able to meet clinical needs. Therefore, this reform has made a pioneering step forward on the road of standardization and industrialization of traditional Chinese medicine.

Key Words: granules of traditional Chinese medicine in prescription, New skills, New technology.

A Personal View on Prospects of Development of *Gastrodia elata* Blume in Mianxian County

Sun Zhenmin (Centre for Promotion of Productive Forces, Mianxian County, Shaanxi 724200)

Abstract : This article looks back the history; illustrates the present situation, advantages and potentiality; points out the prospects of development; puts forward problems and obstacles and looks forward the countermeasures and policies of growing *Gastrodia elata* Blume in Mianxian County.

Key Words: *Gastrodia elata* Blume, development, prospects