

中药超微饮片质量控制 与安全性探讨

□汪文涛* (湖南省药品检验所 长沙 410001)

摘要:运用高新技术生产的中药超微饮片是新近发展起来的一种新型饮片,符合中医辨证施治和传统配方的特色。本文分析了超微饮片的特点及研究开发的状况,分析了其产业化进程中存在的问题,并提出了在生产、质量控制、用药安全方面需要进行深入研究的方面和建议。

关键词:中药饮片 超微粉 质量控制 安全性

一、中药超微饮片的出现

1. 中医药及传统中药饮片

中医药理论的核心是天人合一的整体观和辨证施治。它不仅将人体视为一个整体,而且将人与周围环境视为一个整体。对同一病症,不同个体,不同季节、气候、环境,实施个体化的精微给药,其基本的给药方式是饮片配方。

传统中药饮片是将中药材通过净制、切制或炮炙,制成一定规格,以适应医疗要求及配制、制剂

的需要,保证用药安全和有效。

2. 中药配方颗粒

随着现代生活、工作节奏的加快,饮片配方的煎药不便,携带、服用不便等缺点,使人们越来越远离饮片配方,使中医处方以饮片配方为主,渐渐演变成以成药处方为主。这在某种程度上阻碍了中医药事业的发展。为扭转这种不利的局面,为使中药能走向世界,中药现代化的呼声高涨,国家《中药行业“十五”规划》中提出了“积极探索适应新情况的饮片管理模式,在提高传统饮片质量的基础上发展新型饮片,满足

市场需要”。

前些年,经一批中医药专家和企业的不懈努力,国内出现了广州一方药业、江阴天江药业为代表的生产400种以上配方颗粒的中药配方颗粒生产企业,国家药监局2001年颁布了《中药配方颗粒管理暂行规定》,配方颗粒正式进入试点生产和试点临床使用。中药配方颗粒属一种新型饮片,不改变中医的处方习惯,便于运输、贮藏和服用。但颗粒中只含原饮片的部分而非全部成分,是否对不同病症的原有药效仍然都保留,难以提供科学证据;另外,现有研究对中药的

收稿日期:2004-01-13

修回日期:2004-04-07

* 联系人:汪文涛,湖南省药品检验所主任医师,国家药典委员会委员,湖南省药学会副理事长,主要从事药品质量控制与新药研究开发研究, Tel: 0731-2296979, E-mail: hnyjwtt@163.com。

{ World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica } 37

混煎与单煎,其成分可能不同,都对配方颗粒的推广应用提出了一些值得关注的问题,有待更广泛严格的临床验证。

3. 中药超微饮片

中药超微饮片是将中药饮片粉碎成超微粉,按中医处方配药,不需煎煮,直接冲服的一种新型饮片。其特点是饮片经粉碎成超微粉,细胞基本都已破壁,冲服不仅保留了原饮片的全部成分,且所含成分易于溶出和吸收,可在提高有效成分生物利用度的基础上,降低处方用药剂量,节约资源,便于服用,并实施大规模工业化生产,为近年中药现代化研究的一个热点。

二、中药超微饮片的现状

1. 中药超微饮片的研究

(1) 中药超微饮片的名称与概念。

中药饮片经超微粉碎技术粉碎后平均粒径 $\leq 15\mu\text{m}$ 的超微粉体称为中药超微饮片。由于动植物细胞的直径一般在 $10\sim 100\mu\text{m}$ 间,如粉碎成粒径 $10\mu\text{m}$ 左右的粉体,其细胞破壁率可达90%以上,故有人称其为细胞级微粉,称这种类型的中药为微米中药或中药微粉;有人把粒度范围为 $1\sim 75\mu\text{m}$ 的微粉称为超细粉。故关于中药超微饮片的概念及标准尚无统一规定。

(2) 超微粉碎作业。

目前,可进行中药饮片超微粉碎生产的机械主要是气流粉碎机 and 第三代振动磨贝利微粉机。

二者均可以达到GMP要求的工业化生产。前者具有无污染性、低温性,避免了热敏性成分的破坏,并采用特殊的分级系统,将粉体的粒径集中在一定的范围内,严格限制了大颗粒出现,又避免了过粉碎;缺点是挥发性成分易损失,微粉经分步收集,可能导致前后粉体成分的不均一,且能耗高,产量小。后者粉碎能力强,纤维状,高韧性、高硬度物料均可适用,同时适于干式和湿式粉碎,在粉碎的同时达到精密混合的效果,粉碎温度可调节,挥发性成分损失小,能耗较低。

济南倍力粉技术工程有限公司何煜选用了13种不同质地的中药材,粉碎成均通过300目筛网的微粉,用激光粒度仪分别测定了各自的粒度分布,用统计分析对比的方法,得出细胞破壁率不少于86.5%的结论。这些粉体经电镜检测,很难发现完整细胞的存在。

中药的超微粉碎技术已由最新出版的中药现代制剂技术专著列为专门的章节^[1,2]。

(3) 药效学研究。

杜晓敏等^[3,4]对3种中成药(外用贴剂“诚年月泰”,内服制剂“糖泰胶囊”、“桂附地黄颗粒”),采用传统粉碎方法和超微粉碎技术将饮片粉碎,分别制剂。贴剂进行镇痛、活血化瘀的药效比较;胶囊进行降糖药效比较;颗粒进行肾虚、阳虚及幼鼠生长发育药效比较。结果超微粉的药效显著高于传统的极细粉的药效。刘莉等^[5]对川

芎超细粉与细粉进行了体外溶出及药效研究,结果阿魏酸溶出量前者为后者的1.8倍,镇痛作用(热板法)前者强于后者,同时强于饮片的醇提液和水提液。刘智等^[6]测定了天麻超细粉、普通粉对小鼠自主活动的抑制作用和镇痛作用(热板法),前者优于后者。吕文海等^[7]测定了水蛭超细粉对小鼠凝血时间、出血时间和体内抗栓的影响,结果三个药理指标均优于煎剂和普通散剂。宁丽丽等^[8]研究了六味地黄丸超细粉的药理药效,结果其量效关系明显,清除过程符合二室模型;在抗疲劳、耐缺氧、降糖、炭粒廓清及溶血素生成作用的等效量方面,超细粉为细粉的1/3。

2. 中药超微饮片的生产

湖南省中医药研究院进行了中药超微饮片系列的研究。蔡光先、杨永华、何亚辉等^[9-14]对人参、西洋参、红参、三七药材经气流粉碎机粉碎,分级收集不同粒度的粉末,与相应的药材饮片(40目)用相同的浸泡或煎煮方法提取。经测定,提取液中人参皂苷Rg1的含量,过300目的超微粉含量显著高于100目、200目细粉,亦明显高于400目的超微粉;超微粉化对沉香挥发油成分的影响,对穿心莲、知母中主要化学成分的影响和黄芪、黄柏中主要化学成分的影响得到以上结果相同的结论。经对复方中药银翘解毒汤超微饮片开水浸泡二次和传统饮片煎煮二次的成分测定,前者浸出物量为后者的171%,总挥发油量为333%,绿原酸量为192%,连

翘苷量为 143% ;人参、红参、三七超微粉开水浸泡与传统饮片煎煮的水提液,其人参皂苷 R_{g_1} 的含量前者分别为后者的 2.9 倍,2.3 倍和 1.9 倍。说明超微粉碎以达到细胞破壁,细度为 300 目最为适宜,与何煜的结论一致。

在上述研究的基础上,经湖南省药品监督管理局审批,同意湖南春光中药饮片有限公司按湖南省药品检验所复核的质量标准进行试生产,在本省县级以上人民医院及中医院试用,要求该公司严格观察临床疗效,做好试用情况的收集,考察量效关系,密切监控不良反应,每半年将临床试用研究总结报省药监局。批复试生产的超微饮片共 401 种,为临床常用中药,其中 394 种为药典及部颁药品标准品种,7 种为湖南习用中药品种。为便于配方,超微粉均以适当溶媒,不加任何辅料制成颗粒。

3. 中药超微饮片的质量控制

湖南批准试生产的中药超微饮片质量标准包含 9 项。

“性状”描述了超微饮片的外观、气、味,可供进行初步的识别。

“鉴别”采用 TLC(薄层色谱法,Thin Layer Chromatography)方法者 376 个品种,其中采用药材对照的 245 种,同时用药材和对照品对照的 30 个品种,单独采用对照品作对照的 101 个品种,同时采用化学鉴别加 TLC 鉴别的 99 个品种。单独采用化学鉴别的 16 个品种,主要为矿物药。尚有 9 个品种无鉴别项。

“检查”项均收载了“水分”、“微生物限度”,有的品种有“总灰分”、“酸不溶性灰分”或其他特定项目的检查。

有“浸出物”测定的 297 个品种。

有“含量测定”项的 109 个品种。

“性味与归经”、“功能与主治”、“用法与用量”均同国家法定标准以外还有“贮藏”2 页。

从以上情况看,批复的质量标准基本可控制试生产的超微饮片的质量,但正式生产使用时质量标准仍需深化提高。

三、中药超微饮片产业化尚需解决的问题与建议

1. 超微饮片的定义

对药物而言,化学药品超微是将固体粉碎成比药典规定的极细粉(200 目)更细微的粉体;中药的动植物药则是粉碎成达到细胞破壁的微粉,但矿物中药并不存在细胞破壁的问题。根据已有研究,植物类中药粉碎成全通过 300 目筛的超微粉,其细胞破壁率可达 90% 以上。建议“中药超微饮片”定义为:中药饮片经超微粉碎技术粉碎,经 300 目筛过筛所得的供中医处方用的超微粉或超微粉制成的颗粒,为中药超微饮片。具体品种可称为:黄芪超微饮片,炒山楂超微饮片,醋龟甲超微饮片,蜜麻黄超微饮片,盐黄柏超微饮片等。

2. 超微饮片的品种适用性

本节系讨论是否所有的中药

饮片都适宜于制成超微饮片。从批复试生产的品种看,其中有 3 个品种为胶类,它们是经煎煮提取得来,在水中烺化后即为胶体溶液,易于吸收,而超微粉碎后极易吸潮结成团块,对贮藏、服用并不带来便利,只会增加产品成本。这些胶类若破碎成颗粒状供配方,应比超微粉实用得多。

3. 超微饮片粒度的控制和检测

中药饮片经超微粉碎后是否达到超微粉的细度,应该制订科学的检测方法与判断标准,逐批进行检测。作为工艺过程控制,用真空气流筛分仪或激光颗粒度分析仪,可准确测定超微粉的粒度及其分布情况。作为制成颗粒的超微饮片,如不再次粉碎,是不能用以上两种方法测其粒度的。如再次粉碎,控制何种粉碎条件使颗粒恰好还原至制粒前的状况是很难做到的。检测颗粒状超微饮片粉体细度的比较可行的方法是显微镜镜检法。显微镜适应检查粒度范围为 $0.5 \sim 50 \mu\text{m}$ 的粒子,对球形粒子测量准确性高,对不规则形粒子由于取样量少而误差较大。该法的关键是选择适宜的分散介质及制备分散均匀的样片。分散介质应以不溶解样品或使样品溶胀,折射率与粉末比较接近为基本要求。全氟化碳折射率低,具有极好的浸润性,且几乎不溶解任何物质,为良好的分散介质。癸烷、甘油、一溴化萘亦为常用分散介质。

4. 超微饮片的鉴别

超微饮片与传统饮片相比,

可谓“面目皆非”，原来鉴别的有效手段如性状鉴别与显微鉴别已不适用。湖南批复试生产的 401 个品种，96% 以上的品种刊载了鉴别方法，94% 的品种采用了专属性较强的 TLC 鉴别法，69% 的品种采用了相应的药材为对照，各个品种的颜色、气、味也可起辅助鉴别的作用，可以说这些为超微饮片的鉴别奠定了较好的基础。同时也应看到，尚有几个品种还无鉴别项，特别是冬虫夏草这样的贵细中药，虽有含量测定却无鉴别项，是一个很大的缺陷。二是以药材为对照的鉴别，其中相当一部分还不是法定对照药材，需制订对照药材标准并报中检所审定。三是单用对照品进行 TLC 鉴别的品种，有些对照品专属性不强，如没食子酸、熊果酸、齐墩果酸，为多种中药的共有成分。青果、柿蒂、拳参、老鹤草、地锦草等仅以没食子酸鉴别，如何能鉴别某种超微饮片到底是哪种中药呢？

积极探索和建立近红外光谱（NIR）超微饮片鉴别法应该是一个研究的方向。

5. 标准中的浸出物与含量测定

未刊载含量测定的动植物超微饮片，均订有浸出物测定办法，且对选择适宜的溶剂进行了探索，但浸出物限度尚需积累充分的数据后进行修订。

作为高科技的超微饮片，每个品种应该都制订含量测定项，现在有含量测定者仅占 27.2%，还有非常大的差距，且合适的含量限度亦需进一步积累数据。

6. 超微饮片的使用剂量

为满足临床配方，超微饮片作为一种特殊饮片，其生产的品种应涵盖临床常用中药，故应达到 400 种左右，但其动物药效及临床疗效与传统饮片的汤剂对比工作还远远滞后，超微饮片标准中的用量仍是照搬药典。本来超微饮片的一大优势是可以提高药材的生物利用度，减少用量，节约资源，现在简单沿用药典用量，对指导医生处方用药缺乏针对性。另外，使用超微饮片其用量如果不能显著小于传统饮片，从药物经济学分析，其推广应用的价值将会是相当局限的。

有统计表明，40 味中药在汤剂中的用量与在散剂中的用量相差悬殊，前者为后者的 2~10 倍，平均为 5 倍，笔者认为可以散剂用量作为微粉中药代传统饮片的剂量参考。水泛丸一般都是饮片全粉末泛丸内服，其一次服用量比汤剂所用的饮片量也小得多，这些长期临床应用的经验，应该可作为超微饮片医生处方用量的重要参考，以保证配方的有效性、安全性、经济性。

超微饮片配方用量的另一个值得非常重视的问题是毒性中药和生理活性强的中药的用量确定如何保证用药的安全。对于这些超微饮片建议进行与传统饮片的汤剂的 LD₅₀ 比较，慎重确定标准中的用量。

7. 关于婴幼儿用药

有一种观点认为中药微粉在人体肠道中有可能被肠绒毛包裹，既不能被吸收，又不能排出体

外。在这种可能性未获得实验资料予以排除的情况下，对于肠胃功能尚不健全的婴幼儿，不宜直接服用中药超微饮片。

从以上几个方面看，中药超微饮片做为一种新型饮片，在遵循中医传统处方习惯，发挥中医辨证施治特色，便于患者携带、服用，促进中医药事业的发展走向世界方面将起到积极的推动作用，具有良好的应用前景。同时，中药超微饮片要达到产业化，在临床上广泛应用，还需要在加工设备选型，工艺过程控制与规范，产品粒度的检测，专属性鉴别的确立，定量方法与指标的确定，科学用量的确定，用药安全的保证等诸方面仍有大量而艰苦的研究工作要做。

参考文献

- 1 元英进,刘明言,董岸杰主编. 中药现代化生产关键技术 [M]. 北京:化学工业出版社,2002,178~200.
- 2 韩丽主编. 实用中药制剂新技术 [M]. 北京:化学工业出版社,2002,71~115.
- 3 杜晓敏,刘璐,何煜. 原生药材超细粉碎的药效学研究 [J]. 中草药,1999,30(9) 680.
- 4 杜晓敏,郭琪,何煜. 中药传统制剂与超细微粉制剂的药效学比较 [J]. 中成药,2000,22(4):307.
- 5 刘莉,徐新刚,高鹏等. 川芎不同入药形式的体外溶出与药效学比较 [J]. 中成药,2002,24(4):246.
- 6 刘智,李诚秀,李玲. 天麻粉不同粒径的镇静镇痛作用研究. 中国应用药理学杂志 [J], 2002,19(5):383.
- 7 吕文海,王作明. 炮制超微粉碎对水蛭药效影响的初步实验研究. 中国中药杂志 [J],2001,26(4):241.

(下转第 54 页)

信将会研制出现比现有西药更好的抗癌中药。

作者还分析了一系列抗心血管和抗糖尿病中药生命动力元素的电荷强度标度值分布,发现这些药的 R_1 值和 $\zeta(x=0.5)$ 值都偏高,绝大部分属于偏向阴性或强阴性的中药,既是较重或较高亲电功能的生命动力元素占主导,因为这些元素群能够抑制高阳性器官的燥热作用,符合中医治糖尿病在于克制阴虚燥热、生津止渴的原则。

参考文献

- 1 金日光. 模糊群子论. 哈尔滨: 黑龙江科技出版社, 1985.
- 2 金日光. 第四统计力学. 汉城: 韩国宣文地出版社, 1998.
- 3 Riguan Jin, Hangquan li. Comparison of PVC/ABS and PVE/SBS blends. Journal of material science, 1994, 10 :181 ~ 186.
- 4 Riguan Jin, Yaduang Chang, Guiping Chang. The correlation of the model parameters of sub-cluster groups of PVC particles sizes distribution with condition parameter of polymerization process and rheological properties. Proceeding IX international congress on rheology, 1984, 1: 449 ~ 457.
- 5 Riguan Jin, Hangquan li. Study of polymer blends with sub-cluster theory. Proceedings of the China - Japan international conferences on rheology. Beijing: Peking university press. 1991: 33 ~ 40.
- 6 Hangquan li, Shijie Ding. The fourth statistics - JRG sub-cluster statistics and its applications. Proceedings of 34th IUPAC congress. 1993: 818.
- 7 Shijie Ding, Hangquan li. Relationship between T_g and composition of copolymer from JRG sub-cluster reformation theory. Proceedings of 34th IUPAC congress. 1993: 578.
- 8 Riguan Jin. The status and prospect of the fourth statistics theory - JRG sub-cluster statistics. CA, 1994, 120: 04. 6. 9.
- 9 Riguan Jin, Hangquan li. Essential concepts and equation of sub-cluster theory. Journal of material science, 1994, 10: 111 ~ 116.
- 10 金日光. 核素的自旋角动量和群子参数间的关系. 北京化工大学学报, 2000, 27(4): 26 ~ 28.
- 11 金日光. 形成原子核群子结构的四项原理及其等腰三角形核素周期律. 北京化工大学学报, 2000, 27(1): 33 ~ 37.
- 12 金日光. 原子核幻数与群子结构之间的界定. 北京化工大学学报, 2000, 28(1): 28 ~ 32.
- 13 励杭泉. 高分子合金非线性行为的群子理论研究. 北京化工大学博士学位论文, 1990.
- 14 金东吉. DGEBA 对尼龙 6/核-壳型冲击改性剂共混物相容性的影响及其增韧机理. 北京化工大学博士学位论文, 1995.
- 15 汪晓东. 多相高分子材料高强超韧化机理与群子标度间相关性参数研究. 北京化工大学博士学位论文, 1996.
- 16 冯威. 聚苯醚合金的超韧化机理及其亚微相态与群子参数关系的研究. 北京化工大学博士学位论文, 1997.
- 17 李钟华. 平衡态和非平衡态群子统计理论及其应用. 北京化工大学博士学位论文, 1998.
- 18 傅永怀. 微量元素与临床 [M], 北京: 中国医药科技出版社, 1997, 226 ~ 255.
- 19 陈亮光, 张伯安. 实用防癌大全 [M], 北京: 军事医学科学出版社, 1999, 224 ~ 339.
- 20 苗健等. 微量元素与相关疾病 [M], 郑州: 河南医科大学出版社, 1997, 224 ~ 231, 239 ~ 243.
- 21 杨宝印. 癌症的重要治疗 [M], 石家庄: 河北科技出版社, 1992.
- 22 常敏毅. 抗癌本草 [M], 长沙: 湖南科学技术出版社, 1986.
- 23 王夔. 生命科学中的微量元素 [M], 北京: 中国计量出版社, 1996, 960 ~ 1001.
- 24 S. J. Lippard 等. 生物无机化学原理 [M]. (中译本), 北京: 北京大学出版社, 2000, 138 ~ 142.
- 25 杨频. 生物无机化学原理 [M], 北京: 科学出版社, 2002, 541 ~ 563.
- 26 孙学蕙, 谢宝忠. 心血管系统中草药 [M]. 贵阳: 贵阳中医学院出版社, 各论 1979.
- 27 朱玉祥. 中医处方指南 [M]. 金盾出版社, 1988.
- 28 刘树学. 冠心病与微量元素 [J]. 医师进修杂志, 1988, 11(3): 6.
- 29 金日光, 吕坤. 北京化工大学学报 [J]. 2002, 29(6): 44 ~ 19.
- 30 杨宝印. 癌症的中医治疗 [M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 1990.

(责任编辑 刘维杰)

(上接第 40 页)

- 8 宁丽丽, 桂钢军, 范丙义等. 六味地黄丸超细粉药理学研究. Ibid [J], 2002, 27(6): 436.
- 9 蔡光先, 杨永华, 张水寒. 微粉化对人参类药材有效成分的影响. 中国医药学报 [J], 2001, 16(6): 26.
- 10 何亚辉, 蔡萍, 杨永华. 微粉化对沉香发油等成分的影响. 湖南中药医杂志 [J], 2001, 17(6): 51.
- 11 何亚辉, 罗新建, 陈双君等. 微粉化对知母、穿心莲中主要化学成分的影响研究. Ibid [J], 2002, 18(6): 54.
- 12 张水寒, 肖娟, 杨永华. 微粉化对黄芪、黄柏中主要化学成分的影响. Ibid [J], 2002, 18(6): 55.
- 13 蔡光行列, 杨永华, 陈燕军等. 银翘解毒汤超微饮片与传统饮片的化学对比研究. 中国实验方剂学杂志 [J], 2002, 8(6): 5.
- 14 徐华雄, 杨永华, 蔡光先. 含人参皂苷类超微饮片与其传统饮片的化学对比研究. Ibid [J], 2002, 8(5): 13.

(责任编辑 李书祯 柳莎)

Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102)

This article summarizes the application of cell model system to the high – throughput screening assays and toxicity of drugs and presents the study on the *in vitro* metabolism of drugs by Caco – 2 cell model system. It also analyzes the prospects of studies on Chinese medicine by cell model system and generally discusses the possibilities in the application of cell model system to the screening, the identification of active components, the study of pharmacology and the analysis of metabolism of Chinese medicinal materials.

Key Words: cell model, high – throughput screening, Chinese medicine

**Study and Establishment of Fingerprint of *Saposhnikovia Divaricata* (Turcz) Schischk
Cultivated in Accordance with Standard Operation Procedures (SOP)**

Wang xijun, Cao Ling and Sun Hui

(Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040)

The establishment of a complete fingerprint for Chinese medicinal materials constitutes a step of utmost importance in the deep study and control of the effective constituents of Chinese medicinal materials. The authors of this article have studied and established a possibly complete fingerprint of *saposhnikovia divaricata* (Turcz) schischk by the method of HPLC and by means of Kromasil C18 column (4.6mm * 200mm, 5um) and methanol – water solvent programming, by which 254nm of wavelength and 1.0ml · min of current velocity are detected. Under such conditions as described above all the constituents of *saposhnikovia divaricata* (Turcz) schischk have been effectively separated and the established fingerprint can afford to reflect all the characteristics of the plant's medicinal constituents and successfully identify its cultivated and wild varieties. Therefore it can be used as the basis for the quality control and classification assessment of this medicinal plant.

Key Words: *Saposhnikovia divaricata* (Turcz) Schischk, fingerprint, HPLC, quality evaluation, primo – glucosyl – cimifugin

**Exploration of Quality Control and Safety of Prepared Ultra – fine Slices of
Traditional Chinese Medicinal Plants**

Wang Wentao (Drug Control Office of Hunan Province, Changsha 410001)

The prepared ultra – fine slices of traditional Chinese medicinal plants turned out by high and new technologies is a kind of new slices which accord with the principles of diagnosis and treatment based on an overall analysis of diseases and patients' condition and also with the features of traditional prescription in TCM. In this article the characteristics of the prepared ultra – fine slices and the present situation of their research and development are described, the problems existing in the progress of their industrialization and the problems in their production, quality control and safety, which are necessary to be studied, as well as suggestions herefrom are put forward.

Key Words: prepared slices of traditional Chinese medicinal plants, ultra – fine powder, quality control, safety

Application of Modernized High and New Technologies to Analysis of Internal Chinese Medicine

Zhao Yuqing (Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032)

Yu Jingmou and Cui Jiongmo (School of Pharmacy of Yanbian University, Yanji 133000)