

用“半仿生提取法” 研制中药配方颗粒的设想

□孙秀梅* 张兆旺 (山东中医药大学 济南 250014)

摘 要：概述“半仿生提取法”的内涵、特点及用该法对单味中药提取研究的简况。论证用该法研制中药配方颗粒的可行性，介绍用该法研制中药配方颗粒的基本做法。

关键词：中药配方颗粒 半仿生提取法 可行性

中药配方颗粒已于2001年纳入国家中药饮片批准文号管理。我们曾就中药饮片改革成中药配方颗粒问题发表看法^[1]。本文介绍中药配方颗粒研制的一种新思路——用“半仿生提取法 (semi-bionic extraction method, SBE法)”^[2~6]研制中药配方颗粒。

一、中药配方颗粒

中药配方颗粒是指单味中药饮片经水提取浓缩而制成的颗粒。目前中药配方颗粒主要由广东一方制药厂和江苏天江制药厂等批量生产。中药配方颗粒的主

要特点：不需临用时煎煮，为急诊提供了方便快捷的中药；随服随冲，使用简单；促进了饮片行业及中药材生产的规范化、标准化；利于配方电脑调控自动化；还能适应国际市场对药用植物药提取物的需要，其附加值比出口药材高得多。

中药配方颗粒实质上就是单味中成药颗粒剂。称“中药配方颗粒”从学术上讲是欠科学、严谨的；从实际应用上讲，仅限于供配方用也是一种无奈。因为已有的研究不够深入，达不到“单味中成药颗粒剂”的技术要求。即使称“中药配方颗粒”，那起码也应做颗粒与其原饮片相应剂量主要药

效学和（或）毒性的对比实验，否则不能说明其药效（或毒性）无差异。

二、用 SBE 法研制 中药配方颗粒剂

1. SBE 法的内涵

半仿生提取法是模仿口服药物在胃肠道的转运过程，采用选定 pH 的酸性水和碱性水依次连续提取，其目的是提取含指标成分高的“活性混合物”。此法是符合药物经胃肠道转运过程、适合工业化生产、体现中医治病综合成分作用的特点，又有利于用单体成分控制制剂质量的一种中药和方剂药效物质提取新技术。由

收稿日期：2003-10-14

* 联系人：孙秀梅，教授，博士生导师，从事中药新药研究与中药炮制原理研究，Tel: 0531-2613413 E-mail: sun xiu mei 8@163.com。

〔World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica〕 59

于此法的工艺条件要适合工业化生产,而不可能与人体条件完全相同,仅“半仿生”而已,故称 SBE 法。此法与纯化学观点的酸碱法不能等同。酸碱法是针对单体成分的溶解度与酸碱度有关的性质,将溶液调至一定范围 pH 值,使单体成分溶解或析出。

2. SBE 法的特点

(1) SBE 法是分析思维与系统思维的统一。

中药及其复方的作用特点是多成分、多途径、多环节、多靶点。中药及其复方中某些成分被认知,大部分成分未知。利用“灰思维方式”,从生物药剂学的角度模拟口服给药,以及药物经胃肠道转运的过程,为经消化道给药的中药制剂设计的 SBE 法,既坚持了近代科学分析的原则,又包容整体与发展的思想。

综合运用分析思维与系统思维,看到了分析思维的长处是较为精确地把握事物,使构成物的成分精确化、量化,其短处是只看

到若干孤立的要素,而忘记多要素与整体的联系。系统思维强调的是构成事物要素的系统质,对局部认识不够精确。将两种思维形式统一起来,在中药提取中坚持了“有成分论,不唯成分论,重在机体的药效学反应”。

SBE 法以一种或几种有效成分、总浸出物及不同极性部分等做指标和(或)主要药理作用做指标,选择提取工艺,不拘泥于某化学成分或适合纯化学成分的药理模型,而是考虑到综合成分的作用。

(2) SBE 法是单体成分与活性混合成分的统一。

中药复方是一个多元、复杂体系,内在化学成分复杂,很难用其中某一成分的药效或药代参数来代表整个中药或复方的参数。SBE 法工艺条件的优选,既考虑到单体成分,又考虑到“活性混合成分”。以单体成分、总浸出物及不同极性部分等做指标和(或)主要药理作用做指标,同时考虑指

标在工艺选择中的主次,给予不同的加权系数,以标准化处理并加权求和后的数值为特征值,求得回归方程,优选出 SBE 法工艺参数。按所选的工艺参数进行 SBE 法提取得到的是“活性混合物(包括配位络合物和分子络合物单体)”。这样既能充分发挥混合物成分的综合作用特点,又有利于用单体成分控制制剂质量。

(3) SBE 法是中医治病特点与口服给药特点的统一。

方剂是调整体内系统平衡最优化的治疗系统,也是中医药辨证论治的一大特点,中医用药绝不是单体成分,而是多种成分综合作用的结果。从化学成分上考虑,这种综合作用可能是一种中药共存成分之间或(和)多种中药成分之间的复合作用;从药剂学角度考虑,药材(饮片)提取过程中,有些成分可能相互作用生成新的化合物;从药物代谢过程考虑,可能是体内发挥药效过程中的复合作用。口服给药的吸收受消化系统生理状态,药物理化性质和食物等多种因素的影响。经口服给药的丸剂,散剂和汤剂等之所以有疗效,就说明其药效成分能够被胃肠吸收,代谢和利用。

3. 单味中药的 SBE 法研究简况

用 SBE 法我们对川乌、甘草、黄柏、麻黄等中药进行了初步研究,结果皆表明,SBE 法有可能替代水提取法(WE 法);半仿生提取醇沉淀法(SBAE 法)有可能替代

表 1 麻黄 SBE 液与 WE 液的成分比较

提取液	麻黄碱 (mg · ml ⁻¹)	麻黄总生物碱 (mg · ml ⁻¹)	浸膏得率 (mg · ml ⁻¹)
SBE 液	1.4607 ± 0.03	1.7674 ± 0.11	0.6087 ± 0.006
WE 液	0.5570 ± 0.03	0.8001 ± 0.09	0.4056 ± 0.080

表 2 川乌 SBE 液与 WE 液的成分比较

	乌头总生物碱(%)	酯型乌头生物碱(%)	浸膏得率(%)	Y*
SBE 液	0.4840	0.0937	30.45	3.2598
WE 液	0.3174	0.0753	27.13	2.2378

$$* Y = [(乌头总生物碱 - 0.2) + (0.15 - 酯型乌头生物碱)] \times 6 + (干浸膏得率 / 100) \times 4$$

水提取醇沉淀法 (WAE 法)。用 SBE 法研制中药配方颗粒, 具有可行性。

(1) 麻黄。

麻黄 SBE 液与 WE 液的成分比较^[7]以麻黄总生物碱、麻黄碱、浸膏得率为指标, 对麻黄 SBE 液与 WE 液进行比较, 结果相关指标均是 SBE 液明显优于 WE 液, 见表 1。

(2) 川乌。

川乌 SBE 液与 WE 液的成分比较^[8, 9]以乌头总生物碱、酯型乌头生物碱、浸膏得率为指标, 综合

评价, 结果表明, SBE 法明显优于 WE 法, 见表 2。

(3) 甘草。

甘草 SBE 液与 WE 液的成分比较^[10]以甘草次酸、甘草总黄酮、浸膏得率为指标, 各指标按公式: $X'_{i,j} = (X_{i,j} - X_j) / S_j$ 进行标准化处理 (式中, $X_{i,j}$ 为样品液 i 中成分 j 的含量, X_j 为 2 种样品液 i 中成分 j 的平均值, S_j 为成分 j 的标准偏差。), 综合评价, 结果表明, SBE 法明显优于 WE 法, 见表 3。

(4) 黄柏

黄柏 SBE 液与 WE 液的成分

比较^[11]以小檗碱、总生物碱、浸膏得率为指标, 各指标经标准化变换处理后, 综合评价, 结果表明, SBE 法明显优于 WE 法, 且第一煎用水以 HCl 调至 pH1.0, 第二煎和第三煎用水以饱和 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 分别调至 pH7.0、pH10.0 制备 SBE 液, 较用 H_2SO_4 和 NaOH 为佳。其中, SBE-1 ~ SBE-4 的制法分别为下:

SBE-1 液: 第一煎用水以 HCl 调至 pH1.0, 第二煎和第三煎用水以饱和 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 分别调至 pH7.0、pH10.0 制得。

SBE-2 液: 按 SBE-1 液方法制备, 只将 HCL 改为 H_2SO_4 。

SBE-3 液: 按 SBE-1 液方法制备, 只改用 NaOH 溶液调至 pH7.0、pH10.0, 分别作第二、三煎溶剂。

SBE-4 液: 按 SBE-2 液方法制备, 只改用 NaOH 溶液调至 pH7.0、pH10.0, 分别作第二、三煎溶剂。见表 4。

4. 用 SBE 法研制中药配方颗粒的基本程序

(1) SBE 法提取条件的优选 (均匀或正交设计, 多指标综合评判);

(2) SBE 提取液与 WE 提取液

表 3 甘草 SBE 液与 WE 液的成分比较

提取液	甘草次酸 (mg · ml ⁻¹)	甘草总黄酮 (mg · ml ⁻¹)	浸膏得率 (g · g ⁻¹)	Y*
SBE 液	1.037 ± 0.025	0.1047 ± 0.0022	0.3195 ± 0.0108	7.072
WE 液	0.305 ± 0.004	0.0739 ± 0.0013	0.2818 ± 0.0020	-7.072

* Y = 甘草次酸 × 5 + 甘草总黄酮 × 3 + 浸膏得率 × 2

表 4 黄柏 SBE 液与 WE 液的成分比较

提取液	小檗碱	总生物碱	浸膏得率	Y*
WE 液	-1.639	-1.608	-1.725	-1.665
SBE-1 液	1.224	1.122	-0.128	0.913
SBE-2 液	0.712	0.667	-0.071	0.537
SBE-3 液	0.099	0.500	0.684	0.376
SBE-4 液	-0.343	-0.679	1.239	-0.161

* Y = (小檗碱 + 总生物碱) × 0.4 + 浸膏得率 × 2

表 5 因素与水平

因素*	水平								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
第一煎水 pH 值 (A)	2.00	2.50	3.00	3.50	4.00	4.50	5.00	5.50	6.00
第二煎水 pH 值 (B)	6.50	6.50	6.50	7.00	7.00	7.00	7.50	7.50	7.50
第三煎水 pH 值 (C)	8.00	8.00	8.00	8.50	8.50	8.50	9.00	9.00	9.00
煎煮时间(h) (D)	3.50	3.50	3.50	5.25	5.25	5.25	7.00	7.00	7.00

* 三煎时间比为 2: 1: 0.5

的比较(成分、药效、毒性);
(3) 配方颗粒的制备;
(4) 配方颗粒的质量标准研究;
(5) 配方颗粒的稳定性研究;
(6) 配方颗粒的主要药效学(和毒性)研究。

5. 用均匀设计优选 SBE 法工艺条件

以川乌为例,介绍用均匀设计优选 SBE 法工艺条件^[8]其他步骤从略。

(1) 根据 SBE 法理论及川乌炮制的原理,在药材粒度、煎提温度、煎煮加水量、离心、浓缩等条

件相同的前提下,确定考察的主要因素及水平,见表 5。

(2) 选用 $U_L(9^1 \times 3^3)$ 表安排各因素水平进行实验,实验方案见表 6。

(3) 按实验方案,分别测定各指标成分的含量。

将各指标的数据,进行标准化处理。根据各指标在提取工艺选择中的主次地位,给予不同的加权系数,以标准化后的值加权后求和,即得综合评价指标值 Y ,见表 7。

(4) 用计算机进行多元线性逐步回归分析及优化计算。

经计算得回归方程为:

$$Y = 3.152679 - 0.1828864A - 0.1304705B + 0.1601163C + 9.916342E - 0.3D, \quad r = 0.9687, \quad S = 0.0379, \quad F = 15.2481. \quad \text{查 } F \text{ 值表,} \\ F_{(4, 4)}^{0.05} = 6.39 < F, \text{ 所以回归方程有意义。}$$

(5) 将方程进行优化处理,结合生产实际,确定优化结果为: $A = \text{pH}2.0$, $B =$

$\text{pH}6.5$, $C = \text{pH}9.0$, $D = 5.5\text{h}$ 。

(6) 最后对优化得到的工艺条件作验证性试验。

参考文献

- 1 张兆旺,孙秀梅,张琦新等. 中药饮片改革的研究. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(2): 34~38.
- 2 张兆旺,孙秀梅. 试论“半仿生提取法”制备中药口服制剂. 中国中药杂志, 1995, 20(11): 670~673.
- 3 张瑞亭,张兆旺,孙秀梅. 思维方式的转换与中药“半仿生提取法”. 中国中药杂志, 1997, 22(9): 542~544.
- 4 张兆旺,孙秀梅. 半仿生提取法是中药药剂现代化的科学途径. 中国中医药报, 2000 年 5 月 8 日. 第四版.
- 5 张兆旺,孙秀梅. “半仿生提取法”的特点与应用. 世界科学技术—中药现代化, 2000, 2(1): 35~38.
- 6 张兆旺,孙秀梅. 中药方剂药效物质提取新技术“半仿生提取模式”的初探. 世界科学技术—中药现代化, 2000, 2(4): 53~56.
- 7 战旗,张兆旺,孙秀梅等. 麻黄 2 种方法提取液的成分含量比较. 山东中医杂志, 1999, (7): 322.
- 8 孙秀梅,尉小慧,张兆旺等. 用均匀设计优选川乌的“半仿生提取法”工艺条件. 中药材, 1999, 22(12): 649.
- 9 张兆旺,孙秀梅,尉小慧等. 川乌 2 种方法提取液的成分比较. 中成药, 1999, 21(1): 5.
- 10 孙秀梅,黄树明,王英姿. 甘草 SBE 法与 WE 法的成分比较. 中国中药杂志, 1999, 24(9): 542.
- 11 张学兰,张兆旺,徐霞等. 黄柏 SBE 法与 WE 法的成分比较. 中国中药杂志, 1999, 24(10): 600.

(责任编辑:刘维杰 郭 静)

表 6 $U_L(9^1 \times 3^3)$ 表试验方案

试验号	A	B	C	D
1	2.00	7.00	9.00	3.50
2	4.00	6.50	9.00	7.00
3	2.50	6.50	8.00	5.25
4	3.00	7.50	8.50	7.00
5	5.50	7.00	8.00	7.00
6	3.50	7.00	8.00	3.50
7	4.50	7.50	9.00	5.25
8	5.00	7.50	8.50	5.25
9	6.00	6.50	8.50	3.50

表 7 各指标成分的综合评判

实验号	乌头总生物碱(%)	酯型乌头生物碱(%)	浸膏得率(%)	Y^*
1	0.4423	0.1003	39.25	3.322
2	0.4031	0.0755	35.92	3.102
3	0.4171	0.0948	38.43	3.171
4	0.3891	0.0915	37.77	2.996
5	0.3359	0.0686	32.96	2.622
6	0.3835	0.0835	37.30	2.992
7	0.3667	0.0708	37.08	2.959
8	0.3191	0.0672	34.07	2.574
9	0.3051	0.0719	36.27	2.550

$$Y = [(\text{乌头总生物碱} - 0.2) + (0.15 - \text{酯型乌头生物碱})] \times 6 + (\text{干浸膏得率} / 100) \times 4$$

thinking of the prescriptions for anti – diabetes is discussed and the chemico – physical analysis of Chinese medicines with the effectiveness of anti – cardiovascular illnesses and anti – diabetes is stated, thus providing a theoretical basis of modern sciences for the quantitative study on the effectiveness of the Chinese medicines with the functions of anti – cardiovascular illnesses and anti – diabetes, which may render ideas for the study and formulation of various prescriptions of Chinese medicines with the functions of anti – cardiovascular diseases and anti – diabetes.

Key Words: Chinese medicine, cancer, cardiovascular diseases, diabetes, parameters of quantum (cluster) statistical dynamics, yin and yang attributes

A Preliminary Exploration of Relationship Between Pre – prescription Design and Quality of New Drugs

Wang Yurong (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102)

This article emphasizes the close relationship between the design and quality of new drugs of traditional Chinese medicine (TCM). The author holds that firstly, the selection of Chinese medicinal materials in a prescription should be under the guidance of the theories of their properties, such as the four qi (cold, heat, warmth and coolness) and five tastes (pungency, sweetness, sourness, bitterness and saltiness); the ascending, descending, floating and sinking of pulse; and the meridian distribution and toxicity of medicinal materials, in accordance with clinical diagnosis and the medicinal materials in a prescription should be simplified in combination with the judgement of their physicochemical properties and effectiveness, and secondly, new technologies for the smashing, extracting and isolating of medicinal materials should be introduced and appropriate forms of drugs be taken so as to optimize their technical processes.

Key Words: pre – prescription design, guarantee of quality, theory of properties of medicinal materials, four qi and five states

A Tentative Idea for Studying and Producing by Means of Semi – biotic Extraction Method Granulated Chinese Medicinal Materials Used in Making up of Prescriptions of Traditional Chinese Medicine

Sun Xiumei and Zhang Zhaowang

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Jinan 250014)

This article generally presents the content and characteristics of semi – biotic extraction method and the study of the extraction from one of Chinese medicinal materials by this method, discusses the feasibility of studying and producing granulated Chinese medicinal materials used in making up prescriptions of traditional Chinese medicine, and then introduces the basic processes of how to study and produce them.

Key Words: granulated Chinese medicinal materials used in making – up of prescriptions of traditional Chinese medicine, semi – biotic extraction method, feasibility

Study on Techniques for Standardized Cultivation and Processing of Radix Paeoniae Alba and Establishment of its SOP

Zhang Liping, Yang Chunqing, Zhao Yonghua and Ding Wanlong

(Institute of Medicinal Plants, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100094)

In this article the characteristics in the cultivation and the major problems existing in the production of Radix Paeoniae Alba are investigated and studied and the SOP for the cultivation of this medicinal plant is established on the basis of consulting large quantities of relevant technical materials, summing up experience in the cultivated regions of the plant

88 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]