

中药破壁饮片研究*

成金乐**, 赖智填, 彭丽华

(广东省破壁粉粒工程技术研究开发中心 中山 528437)

摘 要 本文总结了中药破壁饮片研究现状,并简述了中药破壁饮片工艺、质量标准、有效性、安全性示范研究的结果,对中药破壁饮片的属性、内涵、定位进行了剖析探讨,为中药破壁饮片进一步的研究及发展提供参考。

关键词 中药破壁饮片 技术特点 创新中药饮片 中药现代化

doi: 10.11842/wst.2014.02.008 中图分类号 R283.6 文献标识码 A

中药破壁饮片是广东省中药破壁粉粒工程技术研究开发中心(依托中山市中智药业集团有限公司)开发出的一类创新中药饮片。该类产品是通过现代粉碎技术将传统中药饮片加工至 $D_{90} < 45 \mu\text{m}$ (300 目以上)的粉体,不添加成型剂制成的 30~100 目的干燥颗粒状饮片,其优点是保留了原中药饮片的全成分。在过去的 10 余年间,中药破壁饮片已开展了多层面的技术及产业化研究,本文仅对其诞生背景、研究现状、产品特点、研究发展思路等做简要论述。

1 中药破壁饮片诞生背景

具有几千年应用史的传统中药饮片,由于存在服用不便、质量标准滞后、品质不均等缺陷,中国、日本、韩国及台湾地区等中药使用较多的国家和地区学者均对中药饮片的发展做了大量的探索和研究工作。至今,中药饮片已经历了具有四代特征的发展历程,分别是传统中药饮片(《中国药典》或地方标准收载的中药饮片)、颗粒型饮片(日本或国内外工业投料用饮片)、单味浸膏颗粒(中国的配方

颗粒)和中药破壁饮片(超微饮片或台湾的单味中药粉末)。

传统中药饮片(现行药典或地方标准)是中医临床应用的主要方式之一,有几千年的应用经验与理论认识的支撑,可随证加减,用时需煎煮;但易因入药形态的粗糙和差异,出现品质不均、质量难以控制的问题,且煎煮服用方式繁琐。颗粒型饮片是将中药饮片粉碎成粗颗粒,日本或国内外工业投料标准广泛应用,具有传统汤剂的一切特点,相对于传统中药饮片没有物质基础的改变,只是提高了投料或分剂量使用时的饮片物质的均匀性,方便不同批次药材饮片的投料勾兑,对药材成分的利用率提升有一定意义。配方颗粒是单味饮片水提浸膏加辅料后的颗粒制剂,带来了应用的便捷性和质量的均匀性,但物质基础是有实质改变的,中药单煎和复方煎煮给物质基础带来的差异性难以评估。中药破壁饮片是将中药动植物细胞破壁以后的粉末在不添加辅料的前提下全成分制成的颗粒,中药饮片的物质基础没有改变,并有效提高了中药的物质成分的利用率,使用剂量将大幅减少,具有质量均匀可控和使用方便等特点。

收稿日期:2014-02-07

修回日期:2014-02-19

* 科学技术部国家火炬计划(2010GH021511) 中药破(细胞)壁粉粒,负责人 成金乐 广东省经济贸易委员会 2008 年粤港关键领域重点突破招标项目(20080106-2) 中药现代化制备关键技术,负责人 成金乐 广东省科学技术厅科技计划项目(2012A030100011) 30 种中药破壁饮片生产工艺与质量标准关键技术研究,负责人 成金乐 中山市科学技术局科技计划项目(20092A113) 中药破壁技术在中药产品中的应用及产业化,负责人 成金乐。

** 通讯作者 成金乐,教授,硕士生导师,主任中药师,主要研究方向 创新中药研究与开发。

2003年,中山市中智药业集团组建了中药破壁饮片研究室。以打破传统中药饮片动植物细胞为目标,在坚持不添加、不改变物质基础的前提下,研发团队围绕破壁粉体成型技术的工艺方法、关键参数,中药破壁饮片的安全性、有效性、稳定性和可控性做了探索研究,建立了中药破壁饮片广东省地方质量标准 62 个。

2 中药破壁饮片研究现状

中药粉末(散剂)入药是中药饮片应用的两大形式之一。中药破壁粉体及中药破壁饮片是中药粉末应用的现代发展,其物质基础的利用率较传统饮片有较大幅度提高。研究工作围绕相关领域展开了超过 300 个子课题的攻关研究。中药破壁饮片的部分关键技术与应用基础研究内容包括:

2.1 工艺研究和关键参数界定

中药破壁饮片的加工技术主要包括破壁粉碎和颗粒成型两个工艺,粉碎程度、粉碎技术及粉碎后中间体的成型方法是关键环节。

2.1.1 中药破壁饮片中间体—破壁粉体粒径界定

中药材绝大部分来源于天然的植物,少量来源于动物、矿物质和人工制品。而植物类中药材均具有细胞壁结构,用传统煎煮提取方式,细胞壁在很大程度上会阻止细胞内有效物质的溶出,造成中药材有效成分利用率低,资源浪费严重。中药破壁饮片通过现代粉碎技术打破细胞壁,让细胞壁内的物质易于溶出及混合均匀,能有效改善中药材因其部位和组织等不同而造成的物质基础不均匀性的问题,提高药材中有效成分的浸出率和利用率,也实现了中药无需长时间高温煎煮提取的过程,且应用便捷。而在中药材破壁环节,合理的破细胞壁粉体粒径便是其关键。

一般细胞的直径都在 10~100 μm 左右。通过细胞级微粉碎处理后,将中药材粉碎至 300 目(筛孔内径为 47 μm),细胞破壁率可达到 86.5%^[1]。300 目以上中药粉体,98%微粉只能看到细胞碎片^[1]。一般 300 目中药粉末用显微镜检测到的中心粒径为 4~10 μm ^[2]。这种粒径的微粉中药可使其成分利用率提高至 60%~90%^[3]。从经济和技术综合考评,中药破壁饮片选择超微粉碎加工至 $D_{90}<45 \mu\text{m}$,即 90% 以上的粉体粒径 $<45 \mu\text{m}$ (300 目以上)的粉体作为中药破壁粉体的标准。这种破细胞壁处理属于

精细物理加工过程,不对细胞内的物质成分造成质的改变。

2.1.2 粉碎技术及设备研究

粉碎过程的关注重点是加工过程是否给中药带来改变和污染。中药的破壁粉碎技术业内现已成熟的有两类:一是有刚性固体介质参与的,借助撞击、剪切、摩擦等传统粉碎原理打破细胞壁的技术;二是没有刚性固体介质参与的,利用强烈气流让中药粉体自身高频、快速撞击而打破细胞壁的技术。刚性固体介质参与的粉碎技术的特点是:介质由于受到撞击和摩擦,易磨损脱落,污染药材;介质高速撞击、剪切药材时,使药材产生较高温度,不利于热敏成分的保护;但该技术对药材的适应范围宽,对物料的物理性质要求低。气流粉碎技术的特点是:没有刚性固体介质接触物料,气流高速释放的吸热和物料撞击的产热抵消,物料在粉碎过程不升温,从而使热敏成分得到有效保护;但气流粉碎技术对物料的物理性质要求较高,适应范围较窄。为最大限度的保证经细胞破壁处理的中药粉体无污染、不升温,中药破壁饮片选择气流粉碎技术实现破细胞壁。

2.1.3 产品成型技术研究

中药破壁饮片经破壁粉碎处理后,形成了比表面积大、易吸潮、易氧化和流动性差的粉体,极不稳定且难以满足工业化生产对其流动性的要求。因此,让中药破壁粉体在破壁后再次成型以降低比表面积,提高稳定性就是其产业化的技术关键。目前,药物的成型技术一般依赖于各种赋形剂的参与,如果添加赋形剂,即使赋形剂的理化性质明确,但实质是对中药物质基础的改变,本质上不能等同于中药饮片,有待考察研究。为此,中山市中智药业集团坚持在不添加赋形剂的前提下,研究将破壁处理至 $D_{90}<45 \mu\text{m}$ 的粉体制成 30~100 目的颗粒状饮片,发明了不添加成型的专利技术。其技术核心是通过诱发中药破壁粉体自身物质的粘性,可在不添加任何固体物质的前提下制成颗粒状的中药破壁饮片。这种饮片能保留原饮片的全成分,通过自身物质的粘结成形降低比表面积,降低吸潮性和氧化性,增加了流动性,外形美观。

2.2 有效性研究

2.2.1 化学成分评价研究

化学成分是药物的药效物质基础,故药物中化

学成分种类是否保留或者损失以及成分的溶出率是否增加是评价其有效性的关键指标之一。传统中药饮片因细胞壁阻挡而无法煎煮溶出的成分经破细胞壁处理后,可以在溶液不饱和的状态下较快溶出,或者与细胞碎片一起呈混悬状态全部存在于溶剂中,因此中药破壁饮片冲泡服用或煎煮服用均能大幅提高药材物质基础的利用率。中药破壁饮片

化学成分评价实验研究主要是将其与传统中药饮片进行指标性成分定量对比分析和指纹图谱对比分析。另外,也有相关研究对类似工艺处理的样品进行了对比分析。部分研究结果简介见表 1 和表 2。

由上述结果可见,中药破壁饮片与原传统饮片相比,化学成分种类无明显改变,即破壁粉碎工艺未造成大量物质的消失或生成。但是对部分

表 1 化学成分含量测定

中药名称	方法及结果简介	参考文献
枳实	对比分析枳实超微粉和原药材 60 目细粉中的橙皮苷、柚皮苷和芸香柚皮苷的溶出率,结果显示,枳实超微粉中的橙皮苷、柚皮苷和芸香柚皮苷的溶出率明显高于其 60 目细粉。	[4]
三七	三七超微粉和细粉中的三七皂苷 R ₁ 、人参皂苷 R _{g1} 、人参皂苷 R _{b1} 的含量对比研究,结果显示,三七超微粉中的这 3 种指标成分的含量均高于普通细粉。	[5]
丹参	丹参超微粉和普通粉中水溶性浸出物、隐丹参酮、丹参酮 II A 和原儿茶醛含量对比分析,结果显示,丹参超微粉化能同时提高其水溶性成分和脂溶性成分的提出率。	[6]
红参	对比考察了红参破壁粉粒和红参传统药材中人参皂苷的溶出率,结果显示,红参破壁粉粒中人参皂苷的溶出量明显高于其原药材。	[7]

表 2 破壁饮片 HPLC 指纹图谱研究

中药名称	方法及结果简介	参考文献
金钗石斛	金钗石斛破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱相似度均在 0.99 以上。说明破壁工艺处理前后,药材中的成分基本一致。	[8]
红参	红参破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱两两之间的相似度在 0.794~0.979。说明破壁工艺处理前后,药材中的成分基本一致。	[9]
黄芪	黄芪破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱两两之间的相似度均在 0.85 以上。说明破壁工艺处理前后,药材中的成分基本一致。	[9]
三七	三七破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱两两之间的相似度均在 0.9 以上。说明破壁工艺处理前后,药材中的成分基本一致。	[10]
丹参	丹参破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱无显著性差异,说明破壁工艺处理前后,药材中的成分基本一致。	[11]
玄参	玄参破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱相似度在 0.9 以上,各主要成分相关性良好,说明破壁工艺处理前后,药材中的成分基本一致。	[12]
党参	党参破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱整体图貌一致,全谱相似度达 0.98,但在某些成分上,传统饮片的响应值偏低,说明破壁工艺未造成大量物质的消失或生成,且能提高某些成分的提出率。	[13]
决明子	决明子破壁饮片、破壁粉体和原药材的 HPLC 指纹图谱研究发现,这 3 种样品的指纹图谱整体图貌一致,但破壁饮片的色谱峰峰高明显高于原药材,说明经破壁粉碎后,所含成分种类没有明显变化,但某些成分的含量增加。	[14]

成分的溶出量及溶出速率,破壁饮片明显高于传统饮片。

2.2.2 药理药效评价研究

药理药效是评价药物有效性的评价指标。与传统饮片相比,中药破壁饮片虽能增加物质成分的

提取率和溶出速率,但能否在生物体上体现出来,为此,开展了一系列的中药破壁饮片药理药效评价研究,部分研究结果见表3。由研究数据可见,中药破壁饮片与同等剂量的传统饮片比较,药效均有不同程度的增强,平均增加幅度为3~5倍。

表3 中药破壁饮片药理药效研究

中药名称	方法及结果简介	参考文献
西洋参	通过小鼠游泳实验、常压缺氧实验、低温实验对比考察西洋参破壁饮片及其传统饮片对小鼠的抗应激作用,结果显示,西洋参破壁饮片抗疲劳、耐缺氧和耐低温效果稍优于其传统饮片。	[15]
党参	不同剂量组党参破壁饮片与其传统饮片增强免疫功能及抗疲劳作用比较研究,结果显示,党参破壁饮片在相当于其传统饮片1/4剂量时即可有显著的增强免疫和抗疲劳的作用,且效果稍优于其传统饮片。	[16]
党参	不同剂量组党参破壁饮片与其传统饮片抗溃疡作用比较研究,结果显示,党参破壁饮片在相当于其传统饮片1/8剂量时即可有显著的抗溃疡作用,且效果明显优于其传统饮片。	[17]
黄芪	不同剂量组黄芪破壁饮片与其传统饮片对气虚动物模型作用的比较研究,结果显示,黄芪破壁饮片分别在相当于其传统饮片1/2剂量、1/8剂量和等剂量时即可有显著的延长小鼠游泳时间、增加血红蛋白含量和血红细胞数的作用。综合各项检测指标,同等剂量黄芪破壁饮片的药效作用强于传统饮片。	[18]
黄芪	不同剂量组黄芪破壁饮片与其传统饮片增强免疫功能及抗疲劳作用比较研究,结果显示,黄芪破壁饮片分别在相当于其传统饮片1/2剂量、1/8剂量和1/4剂量时即可有显著的增加小鼠吞噬指数、系数,提高小鼠免疫器官指数和延长小鼠游泳时间的作用。综合各项检测指标,同等剂量黄芪破壁饮片的药效作用强于传统饮片。	[19]
玄参	不同剂量组玄参破壁饮片与其传统饮片对营热伤阴证模型家兔肛温、血常规和血液流变性的影响比较研究,结果显示,玄参破壁饮片分别在相当于其传统饮片2/5剂量、3/5剂量和等剂量时即可有显著的降低肛温,改善血流变指标和血常规指标的作用。综合各项检测指标,同等剂量玄参破壁饮片的凉血养阴作用强于传统饮片。	[20]
玄参	不同剂量组玄参破壁饮片与其传统饮片抗炎作用比较研究,结果显示,相当于其传统饮片3/5剂量的玄参破壁饮片即可有显著的抗炎作用,同等剂量下,破壁饮片抗炎作用略强于传统饮片。	[21]
当归	不同剂量组当归破壁饮片与其传统饮片补血作用比较研究,结果显示,相当于其传统饮片1/2剂量的当归破壁饮片即可有显著的改善失血性贫血小鼠的贫血状态的作用。同等剂量下,综合各项检测指标,同等剂量当归破壁饮片的补血作用略强于传统饮片。	[22]
枳实	不同剂量组枳实破壁饮片与其传统饮片对小鼠小肠推进作用比较研究,结果显示,枳实破壁饮片在相当于其传统饮片1/2剂量时即可有显著的小肠推进作用,同等剂量下,破壁饮片药效作用明显强于传统饮片。	[23]
熟三七	不同剂量组熟三七破壁饮片与其传统饮片对血虚模型小鼠影响的比较研究,结果显示,熟三七破壁饮片在相当于其传统饮片1/8剂量时即可有显著的增加血虚小鼠红细胞数、血红蛋白含量和增加胸腺、脾脏指数作用。同等剂量下,破壁饮片药效作用略强于传统饮片。	[24]
熟三七	不同剂量组熟三七破壁饮片与其传统饮片对小鼠免疫功能影响的比较研究,结果显示,熟三七破壁饮片在相当于其传统饮片1/8剂量时即可有显著的降低二硝基氟苯诱导小鼠耳廓肿胀,增加小鼠碳粒廓清指数及吞噬指数和增强氢化可的松诱导的免疫功能低下小鼠非特异性免疫功能的作用。同等剂量下,破壁饮片药效作用略强于传统饮片。	[25]
补虚方	补虚方破壁饮片与其传统饮片进行耐缺氧、耐疲劳及活血作用比较试验,发现,同等剂量下,补虚方破壁饮片具有显著的提高耐缺氧、耐疲劳的能力,降低血粘度,改善血液流变学的作用,且效果优于其传统饮片。	[26]
养生方	养生方破壁饮片与其传统饮片药效学比较研究,发现同等剂量下,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。	[27]

2.3 安全性研究

2.3.1 中药饮片打粉应用方式的安全性分析

中药饮片以粉末入药自古已有。除直接以粉末服用的散剂剂型外,丸、散、膏、丹等剂型都是在饮片研末的基础上加工而成的。中国医药古籍、《中国药典》各版以及《卫生部药品标准中药成方制剂》各册均有以中药饮片为原料直接打粉入药的制剂(标准)记载,如《伤寒杂病论》中记载的散剂有40多种,“五苳散”、“四逆散”等至今仍在使用;《太平惠民和剂局方》记载药方788首,而散剂达237首;《本草纲目》中百病主治药篇记载的157个常见病症中,几乎常用的中药都可以用药“末”;2010版《中国药典》(一部)收载以研粉或研末内服的饮片有22种,其成方制剂中,用生粉直接入药的饮片有671种。

近代,国内亦有某些地区和厂家对中药饮片的打粉应用进行了实践。云南白药集团的“熟三七散”的制法便是“取三七,洗净,用蒸气蒸3h,干燥,粉碎成细粉,过筛,即得”。台湾地区直接应用中药粉末有几十年的历史,早在1973年就颁布了相关法规,将单味中药磨粉视为制造药品行为,并制订了相应操作规范;1999年颁布了《简化作业方式申请单位中药磨粉查验登记》等法规,规定在2年内生产企业必须将已在生产常用单味中药粉末按简化注册方式进行注册;对于毒剧药,则必须按《药品查验登记审查准则》进行注册。目前台湾地区有88个企业注册了651个单味中药粉末制剂,成为华人社区中药粉末应用和管理最好的地区。

由上可见,中药粉末入药不仅应用历史久远,一定程度上验证了该应用方法的安全性,其打粉应用的方式也在近代重新获得了业界的重视和广泛使用。

2.3.2 原料及工艺过程的安全性控制

选择无毒性记载的中药材开发成破壁饮片。中智中药破壁饮片的原料大部分属药食同源或可用于保健食品的物品,还有部分来自文献记载没有毒性且无临床不良反应报告的《中国药典》或地方标准收载的中药,从而在一定程度上保证了该类产品的安全性。

从源头起控制中药破壁饮片的安全性。除了同传统中药饮片一样可以灵活加减、调配煎煮服用外,中药破壁饮片的主要应用方式是可直接冲泡口服。这种直接口服应用方式因为减少了煎煮环节,

所以中药破壁饮片需特别关注微生物污染和农残污染。此外,中药重金属和农药残留目前也已成为国内外中药安全关注的焦点,是制约中药走向现代化和国际化的瓶颈。虽然目前已有一些处理手段可以去除中药中的微生物、重金属和农残,但是都会一定程度地造成中药有效成分流失。因此,“绿色中药”是中药破壁饮片的必然方向,从源头和生产工艺过程都防止微生物、重金属和农残污染才具有更现实的意义。为此,中智中药破壁饮片在这方面采取的措施主要包括:①对中药材的产地进行土壤、水源等环境分析,了解其重金属污染情况并取样分析中药材的质量检测指标,综合评价各产地药材的质量和安全性,选择生长环境重金属污染不超标并质量合格的中药材产地,建立定点采购基地,避免药材种植的土壤和水源中带入重金属污染;②严格控制种植基地对农药的使用,确保中药栽培过程带入重金属和农药残留污染;③加工过程,选择气流粉碎技术,避免粉碎过程的药材与金属直接碰撞摩擦而带入的其它金属二次污染;④破壁饮片成型过程采用了一定浓度的酒精以及成型后的烘干过程均能一定程度地杀灭微生物;⑤对中药破壁饮片成品建立微生物、重金属、农药残留、黄曲霉毒素、二氧化硫等系列检测控制指标。通过上述手段综合处理,最终实现从源头和工艺环节控制破壁饮片的微生物、重金属、农残等污染。

2.3.3 安全性药理学评价研究

目前中药破壁饮片产品选用的原药材均为文献中记载没有毒性的中药,先按规范炮制成中药饮片再经破壁工艺处理后,物质成分的浸出量会有所改变,其是否会同时带来毒性的增加,中山大学、南方医科大学、暨南大学、广州中医药大学、中山市中医院、广东省中药研究所等多家高校及研究所完成了11个中药破壁饮片示范品种的急性毒性研究,结果简介见表4。研究数据可见,最大给药量法进行急性毒性实验,均未发现试验中药破壁饮片的毒性,且破壁饮片与其传统饮片组检测指标无显著性差异。

2.4 质量标准研究

2.4.1 建立质量标准指标体系

因为中药破壁饮片已经改变了原传统中药饮片的外观性状,所以中药破壁饮片的质量评价指标一定要最大限度地表征中药破壁饮片的整体质量

表 4 中药破壁饮片急性毒性研究

中药名称	方法及结果简介	参考文献
西洋参	以最大浓度、最大剂量对小鼠灌胃给药西洋参破壁饮片(相当于临床用量 87.5 倍),未发现急性毒性作用,且与传统饮片组无显著性差异。	[15]
党参	最大给药量法对小鼠灌胃给药党参破壁饮片(相当于临床用量 80 倍),未产生急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。	[17]
黄芪	最大给药量法对小鼠灌胃给药黄芪破壁饮片(相当于临床用量 64 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。	[18]
玄参	最大给药量法对小鼠灌胃给药玄参破壁饮片(相当于临床用量 100 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。	[21]
当归	最大给药量法对小鼠灌胃给药当归破壁饮片(相当于临床用量 600 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。	[22]
枳实	最大给药量法对小鼠灌胃给药枳实破壁饮片(相当于临床用量 480 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。	[23]
补虚方	最大给药量法对小鼠灌胃给药补虚方破壁饮片(相当于临床用量 1 200 倍),未出现明显急性毒性反应。	[26]
熟三七	最大给药量法对小鼠灌胃给药三七破壁饮片(相当于临床用量 800 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。(与南方医科大学合作)	企业资料
丹参	最大给药量法对小鼠灌胃给药丹参破壁饮片(相当于临床用量 480 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。(与南方医科大学合作)	企业资料
红参	最大给药量法对小鼠灌胃给药红参破壁饮片(相当于临床用量 58 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。(与中山市中医院合作)	企业资料
决明子	最大给药量法对小鼠灌胃给药枳实破壁饮片(相当于临床用量 400 倍),未见明显的急性毒性反应,且与传统饮片组无显著性差异。(与中山大学合作)	企业资料

特点,为其真伪优劣的评价提供有效参考。目前,中药破壁饮片建立的质量评价指标主要包括四大类:①传统饮片法定标准的指标。《中国药典》(一部)所收录的,除中药性状外的其它全部指标均保留。②粉体专有指标。中药破壁饮片是中药粉体形态,必须从中药粉体质量评价特点出发建立相关指标,包括粉体粒度分布、显微特征等。③安全性指标。中药破壁饮片可直接冲泡服用,故必须建立口服制剂卫生学指标加以控制。另外,因其可直接全粉末服用,所以也必须建标控制农药残留、重金属、黄曲霉毒素、二氧化硫等。④中药指纹图谱指标。基于整体性化学表征基础上的中药指纹图谱能基本反映中药全貌,使中药质控指标由原有的对单一成分含量测定上升为对整个中药内在品质的检测,实现

对中药内在质量的综合评价和整体物质的全面控制。采用指纹图谱技术分别建立中药材、中间体、最终产品的全过程指纹图谱库,便于实现全过程质量监控,追踪原药材产地、品质和工艺操作条件等变化对产品质量的影响,为控制产品批间差异提供保障。

2.4.2 制定研究规范,建立质量标准

为规范中药破壁饮片产品质量,中山市中智药业集团联合广东省食品药品质量研究所、对中药破壁饮片展开省标建设研究。经广东省食品药品检验所复核,质量标准符合研究规范的要求,并于 2010 年 12 月,广东省食品药品监督管理局主持召开了《广东省中药破壁饮片质量标准研究规范》的验收会,在示范品种研究的基础上形成了《广东省

中药破壁饮片质量标准研究规范》。

2.5 稳定性研究

中药破壁饮片经过破壁处理后,其比表面积增大,易氧化吸潮,极不稳定,再经不添加辅料成型后,比表面积降低,但产品的稳定性仍需试验考察。通过对不同包装的丹参、红参、三七和黄芪等破壁饮片成品进行室温条件和加速条件稳定性研究,结果表明,与原药材相比,中药破壁饮片的稳定性稍有增加,可以在室温下存放 2 年保持稳定。

3 中药破壁饮片的技术特点

3.1 全成分保留,与原传统饮片的物质基础一致、保留中药饮片的属性

中药破壁饮片是直接在传统饮片的基础上,采用破壁粉碎技术和无添加成型技术加工而成的新型中药饮片,无高温溶剂提取的工艺,减少了中药有效成分损失的环节,最大限度地保留了原传统饮片的全成分。

3.2 有效成分利用率高,减少了中药的浪费,是保护中药资源的技术进步

中药破壁饮片由于经破壁处理,增加了细胞壁内所包裹成分的溶出率,可使其成分利用率大幅度增加^[3]。如超微粉碎处理后,决明子中的大黄酚,小柴胡汤中的总黄酮、黄芩苷,四逆汤中的甘草次酸等,其溶出率可分别增加为其传统饮片的 9 倍、2 倍和 9.3 倍^[28~30]。综合众多研究数据分析,约相当于原传统饮片 1/3 量的破壁饮片便可实现等同的药效,节约 2/3 的现有资源,能大大缓解当前中药资源极度匮乏的现状^[31,32]。

3.3 质量均一,提高了中药质量的可控性

植物类中药不同的组织部位(如茎、叶和花)的有效物质组分种类及组分的组成比例是不完全相同的,造成同品种同批次中药饮片之间也存在药效差异。经破壁处理后,同一药材的不同组织、部位因细胞破碎,能高度混合均匀,实现了中药批内产品的物质基础的均一,解决了中药长久以来质量不均匀的问题,达到同批次批内质量品质均匀可控。

中药破壁饮片已失去原传统饮片的外形,物质均匀性有效改善,相较于其他创新饮片而言,易于建立基于生物本质或化学成分基础上的质量控制

体系,也易于建立基于口服制剂要求或绿色产品的安全指标,包括微生物指标、农药残留、重金属、黄曲霉毒素、二氧化硫等,能全面评价中药破壁饮片产品的质量。

3.4 应用方式简单、快捷和灵活

应用方式多样,可同传统习惯一样煎煮服用,也可直接冲泡服用;可根据不同病证,灵活加减和调配,尊重中医理论的指导。这种灵活、简单、快捷和有效的应用方式才能满足现代快节奏、高标准的生活要求。

4 中药破壁饮片研究与发展的思考

4.1 不走替代传统饮片的产业发展思路

中药破壁饮片本质上还是中药粉末的发展和延伸,其具备的特点可以提高传统饮片疗效,有效提高中药饮片的安全性、可控性、稳定性,可以改善中药饮片的应用方式,让其灵活化和便携化,但在产品定位上只是传统饮片的补充,而不是取代传统饮片。

4.2 中药破壁饮片安全评价的方法

中药破壁饮片的安全性评价是业内专家争议较大的问题。大家认可中药破壁饮片的创新,其化学成分利用率的增加在安全性角度应该如何评价,现有两个方面的意见:一方面是类似于台湾地区把中药粉末分为有毒和无毒两类,无毒中药饮片实行简单的评价方式,有毒中药则按新药临床前安全性研究的要求进行;另一方面意见是需要按临床前新药的安全性研究要求不作分类全部进行,此类方法需要国内研究者达成共识。

4.3 临床使用剂量的确定

中药破壁饮片可参考药效研究数据确定其临床用量。上述有效性研究数据可见,大部分品种可降低至其传统饮片剂量的 1/4~1/2 来使用,部分破壁饮片甚至可降低至其传统饮片剂量的 1/8 来使用。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 1/5~1/3。以《中国药典》及有效性研究数据为依据,制定中药破壁饮片临床适宜剂量为其传统饮片临床剂量的 1/4~1/2。但每一个中药破壁饮片品种需要通过临床研究积累相关的剂量数据。

4.4 中药破壁饮片的研究缺乏顶层设计和国家平台的介入

“中药破壁饮片”与中药粉末类产品的入药,必

将对我国中药资源的可持续发展产生巨大的推动作用,对中药饮片品质的提升和标准化、国际化进程产生积极影响。目前,尚缺乏全国性的、前瞻性的研究计划,建议国家相关部门予以重视,并重点展开中药破壁饮片上市评价模式研究,包括工艺研究的指导原则、质量研究的指导原则、临床前安全性研究的指导原则、稳定性研究的指导原则、生物等效性研究的指导原则、中药破壁饮片临床研究的指导原则,并选择试点单位,尽快推进该项研究工作的发展。

参考文献

- 何煜,庄香久.细胞级微粉碎与细胞级微粉中药技术.北京:2001年中国药学会学术年会,2001.
- 何煜,郭琪,杜晓敏.中药细胞级微粉碎对体内吸收的影响.中成药,1999,21(11):601~602.
- 庄香久,何煜,韩宝刚,等.中药细胞级微粉技术与养生康复.昆明:中西医结合养生学与康复医学学术研讨会论文集,2002:222~225.
- 徐小娜,蒋军辉,徐吉银,等.超微粉体技术对枳实药材中黄酮类成分溶出率的影响.广州化工,2012,40(17):48~50.
- 邓雯,夏荃,詹若挺,等.三七超微粉与细粉中的三七皂苷 R₁ 及人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1} 的含量比较研究.现代中药研究与实践,2007,21(6):50~53.
- 蔡萍,徐月红,王宁生.微粉化对丹参质量影响的研究.中药材,2006,29(8):841~843.
- 詹若挺,刘敏,严萍,等.红参破壁粉粒中人参皂苷成分的含量测定.广州中医药大学学报,2011,28(2):183~187.
- 欧焕娇.金石斛破壁粉粒质量控制方法与药效学研究.广州:广州中医药大学硕士学位论文,2010.
- 刘敏.红参、黄芪、三七三味中药的饮片、破壁粉体、破壁粉粒的质量评价研究.广州:广州中医药大学硕士学位论文,2011.
- 陈伟璇,刘敏,严萍,等.三七破壁饮片指纹图谱研究.中药材,2012,35(7):1056~1061.
- 何昱.药对干姜-高良姜挥发油化学成分及中药丹参指纹图谱研究.长沙:中南大学硕士学位论文,2011.
- 焦豪妍,杨燕军,徐吉银,等.玄参饮片-破壁粉体-破壁饮片的质量评价研究.中国药房,2012,23(3):243~245.
- 朱蓉,张泰铭,梁逸曾,等.党参炮制品的高效液相色谱指纹图谱研究.时珍国医国药,2011,22(4):794~796.
- 唐玉莲,梁逸曾,张华秀,等.决明子药材、超微粉体和破壁粉粒指纹图谱研究.中药材,2011,34(12):1861~1866.
- 《中医药创新与发展》编委会.中药创新与产业发展.成都:四川科学技术出版社,2010:273.
- 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.中国实验方剂学,2011,17(4):179~181.
- 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.西北药学杂志,2011,26(2):120~122.
- 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.中国实验方剂学杂志,2011,17(15):185~187.
- 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.西北药学杂志,2013,28(3):287~289.
- 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.时珍国医国药,2011,22(10):2482~2483.
- 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.江西中医学院学报,2012,24(1):52~54.
- 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.广东药学院学报,2012,28(1):73~75.
- 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.广东药学院学报,2012,28(4):1~3.
- 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.中药材,2012,35(2):291~293.
- 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.中药材,2012,35(1):122~124.
- 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.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.
- 成金乐,陈健文,邓雯,等.养生方破壁粉粒的药效学观察.广州中医药大学学报,2011,28(4):402~405.
- 李晓明,王跃生,闫寒,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):6~8.
- 张祥伟.中药超微饮片与传统饮片化学成分及药效学剂量对比研究.广州:南方医科大学硕士学位论文,2010.
- 刘玉兰.四逆汤传统饮片与超微饮片化学成分和药效的对比研究.长沙:中南大学硕士学位论文,2006.
- 陈士林,肖培根.中药资源可持续利用导论.北京:中国医药科技出版社,2006.
- 陈士林,郭宝林.中药资源的可持续利用.世界科学技术-中医药现代化,2004,6(1):1~8.

The Research of Cell-broken Pieces of Traditional Chinese Medicine

Cheng Jinle, Lai Zhitian, Peng Lihua

(The Engineering Technology Research and Development Center of Cell-broken Powder of Guangdong Province, Zhongshan 528437, China)

Abstract: In this paper, the research work of Cell-broken Pieces of traditional Chinese Medicine was summarized;

the preparation technology, quality standard, effectiveness and safety of typical Cell-broken Pieces were introduced; the attribute, connotation and orientation of Cell-broken Pieces were discussed. It can provide reference for the further research and development of Cell-broken Pieces of traditional Chinese Medicine.

Keywords: Cell -broken Pieces of traditional Chinese Medicine, new type traditional Chinese Medicine, modernization of traditional Chinese Medicine

(责任编辑 李沙沙 张志华, 责任译审: 王 瑀)