

中药超微粉应用中面临的问题及对策^{*}

夏 宁¹, 孙 莉², 范久波³ 综述, 刘海菊^{4△} 审校(湖北省襄阳市中心医院:1. 药学部;3. 医学检验部;4. 眼科 441021;2. 湖北省襄阳职业技术学院医学院 441021)

【关键词】 中药; 超微粉; 质量保证; 评价; 复方; 对策研究

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.058 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)23-3359-02

超微粉碎技术是指利用机械或流体动力的方法,将物料颗粒粉碎至微米级甚至纳米级微粉的过程^[1]。中药材其药用有效成分主要存在于细胞质和细胞核内,细胞在完整无损的情况下,有效成分只有通过细胞壁释放出来才能被利用。中药超微粉既保留了传统饮片的优点,又具有一般颗粒所不具有的一些特殊的理化性质,如良好的溶解性、分散性、吸附性和化学反应活性等,因此它将为中药的现代化生产、应用、开发注入新的活力,将为中药行业带来新一轮的发展机遇^[2]。目前开发出来的超微粉中药有 300 种应用于临床,本文拟对中药超微粉应用中的问题加以探讨。

1 制备工艺的选择

1.1 超微粒粉碎设备的选择 超微粒粉碎设备根据其原理可分为气流式和机械式两大类。气流式粉碎设备优点是产品直径小,粒度分布范围很窄,即粒度更均匀,且粉碎过程中药材升温很低,是低熔点和热敏性中药材制备超微粉的首选。但是因其在粉碎作业时存在相对高速气流,将药物的挥发成分带走,造成药效损失,所以只适合具有一定脆性的化学品微粉碎,而不适用于动植物中药。机械式又分为球磨机、冲击式微粉碎机、胶体磨和超声波粉碎机 4 类。前三者是借助与运动的研磨介质所产生的研磨和摩擦,即挤压和剪切来完成的,粉碎比大,结构简单,运转稳定,适合于中、软硬度物料的粉碎。高频超声波是通过介质中真空腔爆炸时颗粒产生高速度将物料震碎,优点是粉碎后颗粒在 4 μm 以下,而且粒度分布均匀。振动磨可以将药物磨到亚微米级,而且效率高,在中药的超微粉碎中被认为是理想的设备。因此生产厂商需要根据不同的药材、质量要求及厂家承受能力来选择合适的设备,不同的设备直接决定了药材的产量和品质。

1.2 超微粒粉碎条件的控制 根据超微粉碎特点,超微粉生产企业在进行中药超微粉碎过程中,受诸多因素影响,除了中药品种,还受水分、原粒度分布、设备及粉碎环境等因素的影响。因此用同一台设备、同一种粉碎工艺实现同一细度(指 0.1~5.0 μm 以下)的超微粉碎还是一种理论上的可能,针对具体药材、具体要求还需要进行大量试验和粉碎参数调节,才能确保达到质量要求。如地龙常规匀浆 30 min 所达到的粉碎粒径,湿微法只用不到 1 min 即可完成,但湿微法粉碎 15~30 min 粒径出现不减反增趋势,其原因可能是随着粒径减小,粒子表面能增大,出现了聚集、吸附现象,因此需要严格掌握粉碎时间^[3]。超音速气流粉碎玄参时发现,在 15、25 Hz 频率下生

成的玄参粉末在显微镜下仍有完整的石细胞和导管存在,而在 35、55 Hz 频率下生成的粉末形态均一、细致,粉碎较为彻底,因此推荐将后者作为玄参粉碎的主要工艺参数之一^[4]。超微粉碎条件需要进行探索及不断优化才能确保产品质量的稳定。

2 毒性检验

2.1 超微粉的毒性检验 临床中将超微粉列入中药饮片范畴,可以配方用于临床,但是毒性检验未列入常规要求,药剂科也不具备检测条件。近些年来,由于中药材来源的多元性,中药材加工企业很难保证药材来自于传统基地,超微粉作为一种特殊商品,本身的不良反应具有不确定性,在转运、生产过程中任何一个环节发生问题都会影响产品质量。安全、健康和公益是医药企业和医疗机构最基本的社会责任,而安全性是第一要求,因此将产品进行毒性批检符合公众利益的要求。

2.2 体内毒性监测 实验表明超微粉碎后可以加快麻黄粉中有效成分在肾脏的分布,可使药物在较短时间内达到治疗浓度,且其消除要快于常规麻黄粉,在一定程度上能减少麻黄碱在体内的蓄积,从而降低麻黄碱对机体的不良反应。故应用超微粉碎技术可在一定程度上提高麻黄用药的安全性,在临床用药上具有十分重要的意义^[5]。比较马钱子超微粉及其粗粉对类风湿性关节炎模型大鼠影响的量效关系差异,证明马钱子超微粉的药效明显优于其粗粉,因此临床使用剂量可以降低至其粗粉的 2/3,且有效剂量范围增大了 1.13 倍,但急性毒性较粗粉也相应增大,因此需要调整剂量,确保安全有效^[6]。总之,中药超微粉在应用时要考虑因剂型的改变致其毒力变化的不确定性,必要时需进行毒性监测和评估。同样,由于中药材的细胞壁破坏,有效成分释放出来,组方中含有毒性的成分可能会互相中和与平衡,采用超微粉时,配方的细微偏差,是不是能保证复方能真正发挥作用且不产生毒性后果还需要进行临床验证。

3 单药和复方溶出试验

溶出度系指在规定的条件下药物从片剂、胶囊剂和颗粒剂等固体制剂溶出的速率和程度,中药疗效与其有效成分的溶出量密切相关,因此溶出试验常用于体外考察药材质量和疗效评估。红景天超微粉比普通粉提取的红景天苷浓度高 35%,超微粉的溶出量大于普通粉;从提取时间来看,超微粉达到提取上限的时间为 15 min,普通粉需要 30 min,表明超微粉红景天苷的溶出速率比普通粉快^[7]。考查红参复方超微粉的溶出度,结果红参、红参加麦冬、红参加五味子、生脉最大溶出时刻分别

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81202539)。

[△] 通讯作者, E-mail:junya77@163.com。

出现在 15、30、45、45 min, 溶出率分别为 100.0%、75.6%、94.3%、87.1%, 即复方超微粉人参皂苷 Rg1 的溶出量均低于单味红参, 这可能与复方成分间的吸附有关。从溶出速度来看, 红参最快, 红参加麦冬次之, 红参加五味子以及生脉最慢, 这可能由于五味子含油脂类成分较多, 润湿性稍差, 从而减缓了溶出速度^[8]。因此复方的评价比单味药更复杂也更有实际意义, 复方的溶出试验更能代表药材的真实疗效。

4 药量的换算问题

传统配方的用量都是药材称量的质量, 或者说是细粉的用量, 由于与细粉相比, 超微粉的外观、显微特征、流动性与吸湿性均发生改变, 尤其是理论药效要高于细粉, 因此使用超微粉时必须对剂量进行换算, 以使超微粉配方用量在合理用量范围内。由于没有现成的换算公式可遵循, 因而每种药都需要重新计算和评价。中药讲究配伍、随症加减, 一两个化学成分指标不能体现其药效发挥, 也不能从整体上反映中药的内在质量, 因此在对组分进行换算时还需要考虑到配伍问题。如同传统组方经过几百年的临床实践, 其调配剂量和安全范围已获得临床证实一样, 超微粉也需要分别评价单方和组方中的溶出量以及临床试验, 从而确定各成分的换算比例, 并经临床医生确认。由于需要长期的经验积累, 因此用药剂量的换算是当前困扰中医、中药从业人员的难题之一。

5 动物试验和人体试验

药效的评价最终需要经动物试验和人体试验证实。目前已经有文献报道超微粉中药的动物试验结果, 如善人丹超微粉被证实可以减少糖尿病大鼠视网膜微血管渗漏及病理性新生血管生成, 发挥对糖尿病视网膜微血管损伤的保护作用^[9]。圣愈超微粉颗粒具有明显的改善气虚血瘀型高脂血症大鼠血管内皮功能及抗氧化作用^[10]。虽然动物实验证实有效, 但最直接的证据应该来自人体试验。目前已经有少量超微粉药物开展人体试验, 如慢性功能性便秘的患者用超微粉碎中药复方神阙穴位敷贴治疗者, 其疗效优于用口服枸橼酸莫沙必利分散片的患者^[11]。人体试验最大的困难是药量难以统一, 尤其是复方, 个别成分的增减或药量变动都需要进行重新评价。复方化学成分复杂多样, 评价过程复杂且费时费力, 因此复方的人体药理学研究进展缓慢。疗效评价的最佳方法是随机、双盲、多中心地选择患者进行评价, 但中医师用药是辨证医治, 以变应变, 个性化治疗为主。名医蒲辅周先生在 1957 年北京流行乙型脑炎时, 用了 98 个不同的处方治好了 167 例脑炎, 同一个处方仅用在不到 2 个患者身上, 因此按西医的观点选取对照组存在困难, 从宏观角度评价疗效是否可行值得商榷^[12]。日本学者田代真一提出了血清药理学的概念和试验方法, 即用药后从动物血中提取标本进行试验, 他认为超微粉中药不但反映了中药及其代谢产物的药理作用, 且能反映可能由药物诱生的机体内源性成分所产生的间接作用, 更接近药物在体内环境产生的真实过程, 有助于解决对中药产生药效及其复方直接应用于离体实验的难点。

6 超微粉的质量保证

6.1 全程质量控制 中药主要来源于大自然, 而天然药材的分布和生产离不开一定的自然条件, 产地及采集时间都直接影响药材的性味及功用。近些年来, 由于中药材商品化种植业的快速发展, 药材产地、基原都出现了一定程度的混乱, 导致药材品质参差不齐, 批次之间质量波动较大, 因此人工种植的草药

导致药性是否改变也是困惑中医从业人员的一大难题。因此, 必须改变中药质量控制理念, 把中药质量控制从简单最终产品的“指标控制”逐步转变为从源头开始的“全过程”^[13]。在制成单方超微粉后, 应该确保每批产品其有效成分浓度恒定, 并加以标注产地和浓度, 中药房可据此验收和配方。

6.2 超微粉质量标准的建立 通过对荷叶普通粉及超微粉中挥发油的化学成分进行分析和比较, 超微粉比普通粉多鉴定出 18 种化学成分, 其原因可能是因为超微粉碎技术具有温度低、速度快的特点, 能最大限度地暴露各种挥发性物质, 有助于挥发性物质更为全面地提取。但在普通粉所鉴定出的物质中有 17 种未在超微粉中检出, 分析原因可能是超微粉碎在充分暴露荷叶挥发性物质的同时, 也让一些极易挥发的成分快速逃逸出去, 致使在后续试验中未能检出^[14]。人参中的主要活性成分为人参皂苷, 《中国药典》2010 年版规定人参中人参皂苷 Rg、Re 含量不得低于 0.3%, Rb 不得低于 0.2%, 而超微粉人参花这 3 种皂苷的浓度是上述标准的数倍乃至数十倍, 且各种皂苷的组成和比例与人参中的差异较大^[15]。可见, 超微粉碎技术在挥发油提取中扮演着一把“双刃剑”的角色, 既能让化学成分提取充分, 也会使部分物质丢失, 因此超微粉质量标准的建立势在必行。

7 配方时的混搭问题

虽然超微粉中药有 300 多种, 但是并不能涵盖全部药材, 因此在配制组方时, 是全部采用超微粉还是部分采用, 关系到疗效问题和用药安全。因中药讲究配伍、随症加减, 用超微粉替换普通粉或饮片, 虽然用量可以通过换算得到, 但两种粉混合应用是否能充分发挥疗效还需要更多的试验数据支持。

8 革新中药炮制技术

物质酥易碎、便于药物吸收、提高药效是中药炮制的目的之一。超微粉碎技术的应用, 使适宜研末冲服的药物达到最适粒度, 更好地发挥药效并节省药材。对工业化提取工艺不适合的某些中药, 如矿物药、贵重药、有效成分易受湿热破坏的药物、有效成分不明的药物等, 可粉碎后入药, 并开发出中药新剂型, 对中药炮制技术进行升级和完善。如鹿茸、珍珠、海马、冬虫夏草等珍贵中药材, 均可通过超细化, 直接制成中药口服散剂、胶囊剂、微囊等。还可研究将某些中药材微粉化后直接与基质相混而制备透皮吸收制剂, 从而提高药材的生物利用度, 方便患者使用。

9 对 策

9.1 建立质量评价体系和标准化问题 超微粉中药来自于天然药材的超微粉碎, 其溶出度高于普通粉, 且毒性和药理作用也与普通粉不完全相同。因此, 药品生产企业可以同临床医生一起制定超微粉的质量评价体系, 并建立标准化的制备、贮藏和运输流程, 结合药材的原产地证明, 将有助于提高超微粉中药的推广和应用。

9.2 重视人体试验 药品的最终质量需要临床医生以临床疗效作为客观评价标准。尽管中药材的临床评价难以选择对照组进行指定药物剂量试验和检测客观评价指标, 但中医理论十分强调中药的整体效应, 认为人体是一个完整的有机整体, 各脏器组织在生理上是相互联系、相互支持又相互制约的, 在病理上也是相互影响的。因此, 最终疗效的评价应该可以成为考查超微粉中药最有效且可行的方法, 另外血清药理学评价方法不失为中医临床试验的发展方向之一, 值得(下转第 3363 页)

chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2009, 374(9691):744-755.

[8] 罗倩,关键,许西琳,等. COPD 患者血清中 IL-27 水平变化及相关性研究[J]. 石河子大学学报:自然科学版, 2013,31(1):73-76.

[9] Cao J, Zhang L, Li D, et al. IL-27 is elevated in patients with COPD and patients with pulmonary TB and induces human bronchial epithelial cells to produce CXCL10[J]. Chest, 2012,141(1):121-130.

[10] Zhang Z, Zhou B, Wu Y, et al. Prognostic value of IL-27 polymorphisms and the susceptibility to epithelial ovarian cancer in a Chinese population[J]. Immunogenetics, 2014, 66(2):85-92.

[11] Cocco C, Morandi F, Airoidi I. Interleukin-27 and interleukin-23 modulate human plasmacell functions [J]. J Leukoc Biol, 2011,89(5):729-734.

[12] Larousserie F, Charlot P, Bardel E, et al. Differential effects of IL-27 on human B cell subsets[J]. J Immunol, 2006,176(10):5890-5897.

[13] 夏天,李建平,李文倩,等. IL-27 在多发性骨髓瘤患者及骨髓瘤细胞系中的表达[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(7):626-628.

[14] 柴克霞,王生兰. 白细胞介素-18 及干扰素- γ 在原发性干燥综合征患者唇腺组织和外周血中的表达[J]. 中华风湿病学杂志, 2012,16(9):625-628.

[15] 张璐,任义乐,赵成,等. 白细胞介素 27 在干燥综合征患者血清的表达及其对白细胞介素-10 的调节[J]. 中华风湿病学杂志, 2013,17(11):743-746.

[16] Pot C, Apetoh L, Kuchroo VK. Type 1 regulatory T cells (Tr1) in autoimmunity[J]. Semin Immunol, 2011,23(3):202-208.

[17] 张璐,任义乐,赵成,等. 白细胞介素 IL-27 在干燥综合征患者血清的表达及其对白细胞介素 IL-10 的调节[J]. 中华风湿病学杂志, 2013,17(11):743-746.

[18] 陈爽,张庆镐,方芳. IL-27 p28 基因多态性与中国汉族人群类风湿性关节炎的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2014,30(1):117-120.

[19] Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, et al. Local expression of interleukin-27 ameliorates collagen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2011,63(8):2289-2298.

[20] Wong CK, Chen da P, Tam LS, et al. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2010,12(4):R129.

(收稿日期:2014-03-21 修回日期:2014-06-20)

(上接第 3360 页)
进一步探讨。

综上所述,中药超微粉碎是以打破中药材细胞壁为目的的粉碎作业,超微粉碎后有利于药物有效成分的溶出,增加药材有效成分的提取率^[16]。它是对传统中药炮制技术的一次里程碑式革新,也是中医药的一次新的发展机遇。因此,对于其发展中遇到的问题不能忽视。

参考文献

[1] 乐大勇,王琼,安静,等. 复方贝母散超微粉的制备及粉体表征和物理特性对比[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(17):9-13.

[2] 申玲玲,杜光,郭俊浩. 超微粉碎对中药活性成分溶出度的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2011,31(14):1213-1214.

[3] 杨丰云,付廷明,郭立玮,等. 地龙湿法超微粉碎与常规匀浆的“粉碎-溶出”动力学比较研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012,14(6):2244-2247.

[4] 黄珊珊,成金乐,徐吉银,等. 玄参超微粉粒细胞学研究[J]. 时珍国医国药, 2012,23(2):419-421.

[5] 肖鹏稳,罗正红. 超微粉碎技术对麻黄中麻黄碱在小鼠肾脏分布的影响[J]. 中国医疗前沿, 2013,8(5):35-36.

[6] 杨蕙,王宇红,张秀丽,等. 马钱子超微粉对类风湿性关节炎模型大鼠的量效关系参数研究[J]. 中国中医急症, 2012,21(12):1942-1944.

[7] 姚明达,张海英,王建华. 红景天超微粉碎前后红景天苷的溶出度分析[J]. 新疆中医药, 2012,30(5):60-62.

[8] 邱新建,李守信,张则平,等. 红参超微粉及其复方超微粉的溶出度研究[J]. 中华中医药杂志, 2013,28(4):1125-1126.

[9] 董志军,张铁民,付笑笑,等. 菩人丹超微粉对糖尿病大鼠视网膜 TNF- α 表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(11):997-1000.

[10] 李春晓,张业,曹珊,等. 圣愈超微粉颗粒改善气虚血瘀型高脂血症大鼠血管内皮功能和抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(14):226-229.

[11] 陈硕,陈英,林秋芳. 经超微粉碎中药神阙穴位敷贴治疗慢性功能性便秘的临床研究[J]. 光明中医, 2012,27(9):1841-1843.

[12] 肖引,齐芳,刘凯,等. 对中医中药治疗艾滋病取得显著疗效的伦理学思考[J]. 中国医学伦理学, 2008,21(2):42-43.

[13] 孙玉刚,付小平. 加强中药注射剂质量管理的伦理学思考[J]. 医学与社会, 2010,23(5):56-58.

[14] 朱欣婷,丁丽娜,刘云,等. 荷叶普通粉与超微粉挥发油化学成分的对比较研究[J]. 广东农业科学, 2012,39(15):120-123.

[15] 陈斌,赵伯涛,钱骅,等. 人参花超微粉碎扫描电镜观察及人参皂苷测定[J]. 中成药, 2012,34(10):1974-1978.

[16] 郑行林,罗森,袁崇均,等. 超微粉碎对丹参提取物质量影响研究[J]. 四川中医, 2012,30(6):59-60.

(收稿日期:2014-04-26 修回日期:2014-06-20)