

现代科学技术对传统中药饮片剂型改革的影响

王丽芳^{1,2*},高文远^{1#}(1.天津大学药物科学与技术学院,天津 300072;2.山西中医学院附属医院,太原 030024)

中图分类号 R283;R282.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)27-2497-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.27.01

摘要 目的:促进中药现代化进程。方法:总结中药饮片剂型改革现状,分析现代科学技术对中药饮片剂型改革的影响。结果与结论:现代科学技术新理论、新技术、新方法的广泛应用,推动了传统中药饮片的剂型改革,新型饮片克服了传统饮片之不足,使煎剂配方模式发生了根本性变革,饮片质量控制从经验鉴别步入了精确量化的科学研究阶段,从而为传统中药饮片的研发提供了新的思路与方法。

关键词 现代科学技术;中药饮片;新技术;新剂型;质量控制

Effects of Modern Science and Technology on the Reform of Dosage Form of Traditional TCM Decoction Piece

WANG Li-fang^{1,2}, GAO Wen-yuan¹(1.School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2.The Affiliated Hospital of Shanxi University of TCM, Taiyuan 030024, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To promote the modernization of TCM. METHODS: To summarize the reform situation of TCM decoction piece. The effect of modern science and technology on the reform of dosage form of traditional TCM decoction piece was analyzed. The situation of TCM decoction piece modernization was summarized. RESULTS&CONCLUSIONS: The application of novel theory and technology of modern science and technology accelerates the reform of dosage form and overcomes the shortcomings of traditional TCM decoction pieces. The formulation mode of decoction has got the fundamental change, and the quality control of decoction piece step into scientific research stage of precise quantification from experience stage.

KEY WORDS Modern science and technology; TCM decoction piece; Novel technology; Novel dosage form; Quality control

21世纪以来,现代科学技术迅猛发展,全球范围内的新技术浪潮广泛兴起,现代生物技术、电子信息、化学和材料科学等新兴学科正在渗透到自然科学的每一个领域,传统的中药学也迎来了多学科渗透和飞速发展的大好局面,中药现代化正在全面推进^[1]。传统中药饮片的剂型改革已取得一定成效,中药配方颗粒、超微饮片、小包装中药饮片等新剂型得到广泛推广,先进的提取、分离、纯化、浓缩、干燥、包装与超微粉碎等药学新技术、新理论、新设备得以应用,科学、量化的现代分析手段及在线检测技术保障了中药饮片的质量控制水平,实现了中药饮片从传统的手工调配到自动化生产、精确量化的现代饮片模式的变革,可有效提高工作效率、降低劳动强度、改善工作环境、减少药材损耗。新型中药饮片的规范化、标准化建设增强了国际市场竞争能力,推动了我国中药现代化的进程。

1 现代科学技术对中药饮片剂型改革的影响

近半个世纪以来,随着科学技术的突飞猛进和科技成果的广泛应用,科学技术在人类历史进程中由基础作用上升为主导作用,正在成为影响社会进步的核心力量。随着社会生产力以前所未有的速度发展,科学技术已渗透到社会生活的

各个领域,给社会经济和生活以深刻的、全方位的影响。

现代生物学、化学、物理学、信息科学等学科的发展和相互交叉融合,尤其是计算机技术、电子工程学等生命科学以外的学科向中药研究领域的不断渗透,使药学领域面貌焕然一新。耗散结构理论表明,一个体系若长期处于封闭状态,势必会使内部熵值增加,导致系统的老化与死亡。我国传统中药的发展也必须融入到现代科技革命中去,通过现代科学技术方法和手段的应用,为传统中药饮片的研发提供物质基础和技术保障。

中药饮片是中医辨证论治的物质基础,其质量的优劣直接影响中医药的疗效。传统饮片经历了“咬咀”“煮散”“饮片”等系列变革,饮片配方能够充分体现中医的特色,适应中医临床辨证论治、对症下药的需要,显示了极强的生命力,自商周以来数千年不衰。但随着时代的发展、科技的进步和人民群众用药水平的提高,传统中药饮片亦凸显出诸多不足,如调配煎剂方式落后,体积大,煎煮费时,煎出率低;包装落后,携带不便,不利贮存;受品种、产地、采收、炮制等因素的影响而质量不稳定,难以定量检测,国际市场难以接受等^[2]。以上因素严重制约了中医临床学科的发展,中药饮片已不能适应当前中医药事业发展的需要,改革迫在眉睫。

1.1 中药饮片剂型改革现状

早在20世纪20~50年代就有不少学者对饮片改革进行探索,取得了一定的经验和教训。20世纪70年代末,我国传

*副主任药师,博士研究生。研究方向:中药新药研发、饮片质量控制。电话:0351-8618540。E-mail:Wangli-fang@163.com

#通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:中药新药研发、药事管理。电话:022-87401895。E-mail:biochemgao@hotmail.com

统中药饮片的优势与其“不确定性”和“不适应性”的矛盾明显表现出来。我国及使用中药较多的日本、韩国、中国台湾地区等都不同程度地对中药饮片进行了改革研究。20世纪80年代后,我国先后研发了单味中药配方颗粒、超微中药饮片及小包装中药饮片,新技术、新工艺的研究极大地推动了中药饮片的剂型改革。

1.1.1 中药配方颗粒 20世纪70年代末,中药配方颗粒在日本、韩国及中国台湾地区首先应用并远销欧美。我国于20世纪80年代对其进行开发研究,现已广泛应用于临床。配方颗粒是近十年来对传统中药饮片应用形式的突破。它是以优质中药饮片为原料,经现代工艺提取、真空低温浓缩、瞬间干燥、干法制粒等多道工序精制而成的单味系列产品。在中医药理论的指导下,其性味、归经、功效与原饮片保持基本一致,既满足了临床辨证论治、随证加减的需要,具有生产工艺先进、服用量小、可直接冲服、起效快、携带方便等优点,更有利于药房调剂和药材资源的深度开发,有利于中药的标准化与国际化。

1.1.2 中药超微饮片 20世纪90年代后期,湖南省中医药研究院将超微粉碎技术应用于中药研究领域,开发出新型微米级中药饮片,粉体粒径在1~75 nm间。通过微粉化技术使中药材细胞破壁率提高,促进了药物成分溶出,既保留了中药固有的药效学物质基础,又避免了煎煮的麻烦。该类饮片将传统炮制技术与超微粉碎技术及现代制剂技术相结合,具有节省药材、质量可控、方便冲服等特点。通过对生脉散、小青龙汤等8个复方的510例临床疗效对比研究表明,超微饮片用量相当于传统饮片的1/2,而临床疗效与之相当或有所提高。现已有400种中药超微饮片建立了可控质量标准^[9]。超微中药适应现代社会快节奏的步伐,顺应当今“低碳”发展的潮流,因而具有极强的技术及市场竞争力,应用前景广阔。

1.1.3 小包装中药饮片 小包装中药饮片是近年来国家中医药管理局推广使用的饮片剂型,是将加工炮制合格后的中药饮片按设定的剂量单味定量包装,由配方药师直接数包调配、无需称量的饮片,克服了传统饮片调配剂量不准的缺点。生产时采用全自动或半自动机械分装饮片,保证了剂量的准确性,降低了调剂人员劳动强度,改善了药房工作环境。同时,每个小包装上注明品名、规格、生产日期、生产厂家等,可方便患者自行核对方与药物,发挥患者对医院配方质量的监督作用,提高了患者用药的知情权^[9]。

1.2 现代科学技术为中药饮片改革提供了新的手段和途径

现代科学技术的发展特别是第三次技术浪潮的兴起,改进了人类的认识和思考方式,对固有的陈旧观念形成了巨大的冲击,同时促进了新技术在实践中的广泛应用,形成了新兴的知识密集、技术密集、以生产自动化为主要标志的现代中药产业。传统中药学科体系中的科学思想、理论、方法发生了根本性的变革,传统的劳动方式发生了质的飞跃。中药饮片从传统的手工调配到大规模机器生产这一“范式”的改变,使中药饮片配方模式发生了根本性的变革,先进的科学技术为饮片改革提供了有效的手段和方法。

1.2.1 新设备、新技术、新成果的引入 在我国传统中药饮片剂型改革过程中,一些先进的生产设备、技术及生产成果包括提取、分离、浓缩、干燥、质量控制、包装、粉碎等以及先进的计算机检测分析技术等不断引入中药研究领域中,有效地解决了中药饮片剂型改革面临的中药成分多、服用剂量大、药效与质量不稳定、建立质量控制标准难度大等问题^[9]。中药饮片改变了过去粗、大、黑的状况,发展成为剂量准确、服用方便、质量可控、应用现代检测分析手段科学量化的新型饮片。科学技术的发展使饮片改革成为可能:①提取技术。中药配方颗粒在传统的煎煮法、浸渍法、水蒸气蒸馏法基础上,应用超临界二氧化碳萃取技术(SFE-CO₂)提取中药中有效成分,具有萃取时间短、效率高、能耗少、无有害溶剂残留、操作参数易控制等优点,能较好保证中药有效成分不被破坏、不发生次生化,是对传统技术的改造与更新。在常用的500余种中药中,含挥发油的中药约有60余种,SFE-CO₂对于萃取药物中挥发性、脂溶性、热敏性的有效成分,具有非常大的优越性,克服了传统煎药法的挥发油损失大、工业化水蒸气蒸馏法收集率低等缺点,SFE-CO₂提高了中药配方颗粒的品质及临床疗效,使新型饮片质量稳定、标准易于控制,从而为中药现代化提供了一种崭新的绿色提取分离新途径。②粉碎技术。超微粉碎技术是近20年来迅速发展起来的一项跨学科、跨行业的高新技术,能把原材料加工成微米、亚微米甚至纳米级的粉体。中药超微饮片及中药配方颗粒中部分中药采用该项技术,从而使传统饮片得以在微米级水平进行饮片质量研究。经超微粉碎后的中药颗粒粒度分布范围在1~75 nm间,在此范围内的颗粒中药所含药效学物质与传统中药饮片比较不会发生明显的分子结构变化,不会导致中药属性、药效和功能主治的改变,为中药药效的稳定性提供了重要保证。通过细胞级超微粉碎技术可使细胞壁破裂,各类成分呈释放状态,药物成分溶出加快,生物利用度提高,疗效增强;由于药物吸收状态的改善,在减少药物剂量的情况下仍可保持生物等效,对贵重药物和资源匮乏的药品品种具有特殊意义,有助于中药资源的可持续发展;并且超微粉碎在封闭系统进行,避免了粉尘对环境的污染及空气中的灰尘对产品的污染。目前,超微粉碎的典型设备包括搅拌式球磨机、冲击式粉碎机、气流式粉碎机及振动磨。根据中药材质地、理化性质选择不同的粉碎方法,包括单独粉碎、干法粉碎、低温粉碎等。目前,粉碎设备类型主要为振动粉碎,亦有采用超音速气流粉碎。贝利微粉机是振动磨发展史上的第三代振动磨,粉碎性能高,加工对象适应性强,对各类中药在配合一定的工艺措施后都可以粉碎至细胞级微粉。③分离技术。膜分离技术是一种以化学成分间的分子量差异为原理进行分子分离的滤过技术,中药配方颗粒生产过程中用于液体环节对药液的澄清、固体环节对药体的精制及有效部位、有效单体的分离。该技术的优点是不存在相的转换、不需加热、能量消耗少、操作条件温和、不必添加化学试剂、不损坏热敏药物等。近代科学技术的发展为分离膜的研究和制造创造了良好的条件。高分子学科的进展为分离膜提供了各种

分离特性的聚合物膜材料,电子显微镜等近代分析技术的进展促进了分离膜的形态结构、分离性能和制造工艺等的发展与研究。目前,日臻成熟的膜分离技术为中药生产的提取、分离、浓缩、纯化一体化工程技术的解决提供了保证。与传统技术比较,膜分离技术的综合成本会降低20%~30%。作为一种能消除环境污染的绿色工艺,其在中药配方颗粒的生产中得到了广泛的应用。另外,吸附分离技术是利用大孔树脂等新型吸附剂,将有效成分从药液中吸附出来或将杂质从药液中吸附除去的方法,对中药配方颗粒的精制亦具有重要作用。④制粒技术。含有挥发性成分的中药制粒时容易挥发,很不稳定。 β -环糊精包合技术可增加药物溶解度与溶出度,防止挥发性药物的挥发,掩盖药物的不良气味和降低刺激性,提高药物的稳定性,此技术的应用使中药配方颗粒中挥发性成分的保存稳定性大大提高。中药超微饮片存在超微粉体比表面积大,易发生聚集、黏附,在贮存、运输中吸湿性较强、稳定性差等缺点,而采用干法及湿法制粒可有效解决上述问题。⑤灭菌方法。根据中药所含化学成分的性质,分别采用微波灭菌、 ^{60}Co - α 射线辐照灭菌、臭氧灭菌等不同灭菌方法,以保证中药配方颗粒及超微饮片的微生物限度符合规定。⑥包装方法及材料。传统中药饮片的散装方式已经不能适应人们日益增强的自我保护意识的需要,中药饮片包装的创新改革显得至关重要^[6]。小包装中药饮片在不改变炮制规范、服用方法的前提下,将中药经小包装分装密封,有利于中药饮片的贮存、保管和运输,避免了从饮片厂家包装、医院药柜、配方人员、戥秤、分药盘、校对人员、包装袋等环节对饮片造成的污染,保证了中药饮片的质量和卫生^[7]。中药配方颗粒对动物类、含糖较多的药物采用真空包装,发挥其良好的阻隔性,达到防潮、防霉变的目的,其他药物采用铝塑复合膜热压包装。中药饮片包装改变了传统的麻袋、草(蒲、席)包、布袋、化纤袋等简陋包装现状,聚乙烯塑料薄膜、塑料薄膜内敷纸质材料、纯纸质材料、无纺布等包装材料处于研究与应用中。

1.2.2 饮片质量标准控制技术 饮片质量标准是其生产和管理技术水平先进程度的重要标志。自20世纪60年代初以来,中药质量标准从无到有,从性状鉴别、显微鉴别、理化鉴别发展到色谱法鉴别和含量测定^[8]。长期以来,传统中药饮片的质量判定主要依靠性状与经验鉴别,对有效成分测定较少,即使在建立成分测定的标准中,所测成分大部分仅为一两个指标成分,而不是直接与疗效相关的有效成分^[9]。饮片的质量标准不够完善,缺乏国内外公认的质量、疗效和安全性评价标准。

目前,新型中药饮片的质量标准研究已有极大改观,现代检测手段及方法得以应用。通过性状鉴别、粉末显微特征鉴别、薄层色谱鉴别、浸出物测定、总氮量测定、重金属检查、砷盐及微生物限度检查、指标成分含量测定、指纹图谱等现代分析手段,实行多指标综合评价,全面控制中药饮片质量,保证了临床用药安全、有效。

中药配方颗粒在提取、浓缩、喷雾干燥、制粒、包装生产流程线上,对工序中各项中间品均按企业标准进行相应的项目

检验及质量控制,通过实时监控,及时发现问题,为成品的质量提供可靠保证。

中药超微饮片通过采用高效液相色谱法、薄层扫描法、气相色谱法、X射线衍射法等得到的指纹图谱能够作为超微饮片的质量标准控制手段,从整体上控制中药的质量。从而使新型中药饮片的质量评价具有科学、合理、客观的量化指标,为饮片的生产、经营、使用、监督提供切实可行的依据。

指纹图谱应用于中药配方颗粒与超微饮片的质量控制,作为一种综合的、量化的鉴定手段,具有“整体性”和“模糊性”的显著特点,其作为中药提取物及其制剂的质量控制方法已成为目前国际共识。中药为多组分复杂体系,评价其质量应采用与之相适应的、能提供丰富鉴别信息的检测方法。而中药指纹图谱能够体现某一类群或多类群分子的特征,从而较全面地反映中药所含化学成分的种类及数量,进而对药品质量进行整体描述和评价,符合中医药整体理论^[9]。中药指纹图谱应贯穿并指导整个中药饮片生产过程,包括从原料药材到中间体到成品及其生产过程中的各个环节,切实保障饮片质量。

由于中药指纹图谱特别复杂,特别是多种图谱综合分析,因而运用计算机来解析和识别图谱非常必要。近年来,计算机数码解析技术得到迅速发展,如模糊信息分析法、人工神经网络法、灰色关联聚类法、模式识别法、主成分分析法等。通过计算机及各种应用程序,可以对中药指纹图谱进行深入的解析,极大地促进了中药指纹图谱的发展^[9],为中药新型饮片的质量控制提供了有力保障。

2 中药饮片现代化研究

中药饮片是我国传统中医药的精华所在,应充分利用现代科学技术,改造我国传统中药产业,建立起我国自己的现代中药研究、开发和生产体系,在中医药理论的指导下,以现代科学技术为手段,研究中药疗效的物质基础,发现中药的有效成分,阐明中药的作用机制,并在中药有效成分研究的基础上,制定出国际上认可的中药质量标准,开发出适应国际市场需求现代中药饮片,才能提高我国中药产品的技术水平和市场竞争力,使我国传统中药向产业化、现代化、国际化方向发展,是我国中药饮片现代化的必由之路。

目前,新型饮片的研究对原料选择、炮制制作、质量标准与新技术的应用都有严格要求,这种高质量、大规模、集约化的运作,可有效防止假冒伪劣药品的泛滥。其方便快捷、质量保证、标准易于掌握的特点,顺应了中医药现代化的需要。

通过饮片改革,使中药饮片质量控制水平不断提高,并能以科学、客观、量化的内在质量标准,确保中药饮片的质量。通过对中药饮片原料的稳定性研究、新型中药饮片提取工艺研究、生产技术装备和计算机等新技术研究、饮片加工机械和饮片包装技术等系统研究,促进传统产业的优化升级。不断运用现代科学技术手段提高其质量控制方法,建立数字化的质量标准,从而达到质量控制标准化、检测手段科学化、包装计量规格化、生产经验规模化、药材来源基地化,促进中药

现代化和国际化的发展。

从手工作坊式生产转为大规模的工业化生产方式,中药饮片加工走上了规模化、集约化的道路,交易形式也从农副产品农贸市场式转化为工业产品的交易形式。依靠高新技术对饮片业实行创新性改造,必然会带动农业、工业和医药贸易的整体发展。中药新型饮片现代质量检测要求和工艺质控标准较符合或接近准入国的国家标准,服用方法与西药基本相同,既易于为人们所理解和接受,也能有效避开中药出口受到的诸多限制,可以作为中药国际化过渡阶段的一种形式循序渐进^[10]。

3 中药饮片剂型改革发展与展望

中药配方颗粒、中药超微饮片与小包装中药饮片是十多年来对我国传统中药饮片应用形式的突破,特别是配方颗粒与超微饮片的出现,无疑是中医药发展的一个重大进步。它们克服了传统中药饮片使用不准确、不方便等缺点,拥有现代化制药工艺及严格的质量控制的双重保证,能为患者提供更科学、更安全、更方便的医疗保健服务。它们既保留了传统中医药辨证施治、随证组方的医疗特色,又在治疗过程中更具有客观性,具有良好的发展前景。

但是,新型饮片在实际应用过程中尚存在诸多不足,有待进一步深入研究:(1)新型饮片有待建立相应的全国统一的质量标准,促进其推广与应用。现不同生产厂家的中药配方颗粒质量控制标准并不相同,同一味中药的配方颗粒其有效成分含量存在差异,影响了现代中药饮片质量的稳定性与一致性;小包装中药饮片现尚未建立相应的质量标准,沿用传统饮片的质量标准在饮片质量控制中明显不适宜,如传统饮片中片、丝、段、块的规定并不能完全适应小包装的质量控制要求,应重新另作规定确立小包装中药饮片质量标准。(2)新型饮片剂量规格设定较少,不能有效满足临床用药需求。如配方颗粒只有一个规格,小包装饮片剂量规格一般设定2~3个,临床使用剂量受到限制,而且不能随证灵活加减,这已成为临床应用中的突出问题,影响了其推广应用。(3)新型饮片体积缩小,外包装增多,而且包装材料多为聚乙烯等非降解材质,存在的可持续发展及环境污染等问题有待进一步研究解决。(4)中药配方颗粒与传统饮片相比无单煎与混煎之别,提取物对原药材的代表性及质量标准的可控性均需进行深入研究,有待进一步的临床实验数据支持。(5)小包装中药饮片由大包装改为小包装,占用空间大,饮片存储及调剂场所均较传统饮片扩大多倍,对医院药房的硬件设施有较高要求。(6)配方颗粒与小包装饮片对药物水分含量要求严格,如袋内中药干燥度不合格,会造成中药饮片发霉、生虫等质量变异现象。另外,对饮片的存储要求也较传统饮片相应提高。(7)减弱药房人员对饮片的鉴别能力^[4],使传统中药饮片性状鉴定技能的传承面临挑

战。由于配方颗粒是中药提取物,小包装中药饮片又装在袋内,造成日常饮片质量检验不便,对提高中药饮片质量控制人员的验收水平有较大影响。(8)超微中药饮片是一个全新的概念,需进一步明确其科学概念和确切的内涵,规范其生产工艺技术,加大临床研究力度,以更客观、准确地评价超微中药的适宜剂量、临床等效性及其临床应用的安全性。(9)现代新技术、新设备的应用导致新型饮片生产成本普遍提高,较传统饮片而言价格差距较大,如何降低成本,体现中医药“简、便、廉、验”的特点,成为今后新型饮片推广应用需要完善和深入研究的问题。

进入21世纪以来,随着人们医疗保健观转向提高自身免疫力和整体医疗保健的需求,各种替代医学和传统医学正发挥越来越大的作用,中医药以其丰富的内涵受到全世界的广泛重视,这为中药作为治疗药物进入国际市场提供了良好的环境。我国中药饮片改革应抓住机遇,在保持自身特色和优势的基础上,充分吸收和应用现代新理论、新技术、新方法,不断探索既保持传统中医药特色又符合国际市场需求并且满足临床应用需求的新型饮片,对促进中药现代化、推动中医药在世界范围内的传播具有极其重要的意义。

参考文献

- [1] 严永清.中药现代研究的思路与方法[M].北京:化学工业出版社,2006:1、412.
- [2] 吴文博,董占军.中药饮片改革相关问题分析与展望[J].中国药房,2009,20(9):706.
- [3] 蔡光先,杨永华.单味中药超微饮片的质量标准研究[M].长沙:湖南科学技术出版社,2007:42.
- [4] 沈中琴.中药饮片小包装的利弊[J].山西医药杂志,2008,37(1):80.
- [5] 高文远,肖培根.中药饮片的现代研究与应用[M].天津:天津大学出版社,2008:212.
- [6] 魏荣,郑力佳,李秦环,等.散装中药饮片与规范化、标准化小包装饮片的比较分析[J].中国医药学报,2004,19(3):184.
- [7] 何玉华.中药饮片小包装与中药调配[J].中国医院药学杂志,2007,27(4):549.
- [8] 任天颖,郑大恒.浅谈中药现代化的发展现状及对策[J].绍兴文理学院学报,2007,27(10):65.
- [9] 侯世祥.现代中药制剂设计理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2010:769.
- [10] 金海燕.试论中药现代化与饮片剂型的改革[J].上海中医药杂志,2000(6):7.

(收稿日期:2012-08-15 修回日期:2012-12-09)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅