

中药超细粉体研究概况

蔡光先, 杨永华, 李 雅

湖南中医药大学, 长沙 410007

[摘要] 中药超细粉体在药学领域的应用, 既丰富了传统炮制的内容, 又为中药的生产和应用带来了新的活力。综述了近年来中药超细粉体的研究进展, 并对其发展方向进行了展望。

[关键词] 超细粉体; 中药

[中图分类号] O414.22, X524

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)10-0050-04

Progress in Studies on Micropowders of Traditional Chinese Medicine

CAI Guangxian, YANG Yonghua, LI Ya

Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: The technique of ultra-pulverization used in the field of traditional Chinese medicine may serve as an alternative not only in processing drugs, but also in the production of traditional Chinese medicine. This paper reviews the recent progress in studies on micropowders of traditional Chinese medicine and discusses its future development.

Key Words: micropowder; traditional Chinese medicine

CLC Numbers: O414.22, X524

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2007)10-0050-04

超细粉体技术是一门跨学科、跨行业的新技术, 是在现代科学技术综合化的趋势下, 由相关学科如机械、物理、化学、力学、计算机控制等交叉形成。随着我国中药产业化和现代化研究方向的确立, 超细粉体技术已逐渐被应用到中药领域中来。

中药超细粉体又称微粉中药, 或细胞级微粉中药, 是经细胞级微粉碎作业所获得的中药微粉, 是能保持中药固有药效学物质基础的、粒度为微米级的新型中药。其粒径一般在 $0.1 \sim 75 \mu\text{m}$ 之间。中药超细粉体的细化程度尚不涉及原子或分子结构层面的变化。中药的主要有效成分通常分布于细胞内与细胞间质, 且以细胞内为主, 若细胞破壁, 则有利于中药提高药材细粉的比表面积, 促进有效成分的扩散和吸收, 尤其对被动转移的药物(多数药物为被动转移)以及难溶性药物具有重要意义。微米中药最大的优势是大大提高了药物的吸收和生物利用度、缩短药物起效时间。

超细粉碎技术引入中药领域, 既丰富了传统炮制的内容, 又为中药的生产和应用带来了新的活力。超细

粉体技术是指制备与使用超细粉体及其相关的技术。其研究内容包括超细粉体的制备、分级、分离、干燥、表面改性、粒子复合、粒度测量、制造及储运过程中的安全技术等。近年来, 国内的科研院所及一些企业对中药超细粉碎技术的研究日趋增多, 其中有湖南省中医药研究院、广东省中医研究所、南京中医药大学、河南大学药学院等对单味中药超细粉体及复方超细粉体的研究, 广东医学院、华东理工大学、南京理工大学对超细粉体表征的研究等。本文将对中药超细粉体的研究加以综述。

1 中药超细粉体粒径检测

湖南中医药研究院率先通过 Winner3001 干粉激光粒度仪与 Winner99 显微颗粒图像分析系统, 采用显微图像与激光衍射相结合的方法检测微粉粒度, 观察其微观形貌特征。其中, 杨瑛^[1]采用上述方法对 100 种中药粉末的粒度进行测定, 结果 77 种微粉的粒度分布为 $0.1 \sim 75 \mu\text{m}$, $D_{50} < 33 \mu\text{m}$, $< 75 \mu\text{m}$ 的颗粒累积不少于

收稿日期: 2007-03-15

基金项目: 国家“十五”攻关项目(2001BA701A43)

作者简介: 蔡光先, 男, 湖南省长沙市韶山中路 113 号湖南中医药大学, 研究员, 主要从事中医内科学、中药临床药理研究;

E-mail: yali112@126.com

95%, 23 种中药细粉的粒度分布为 1~150 μm , <150 μm 的颗粒累积不少于 95%。因此建议中药微粉的概念定义为: 中药微粉的粒度分布为 0.1~75 μm , $D_{50} \leq 33 \mu\text{m}$, <75 μm 的颗粒累积不少于 95%。张水寒等^[2]采用电镜扫描、X 射线定性、原子发射光谱定量分析, 选择粒度为 K4 的紫石英和寒水石微粉制备超微饮片, Ca^{2+} 成分溶出度较高, 认为这两种矿物药的微粉在临床应用时应减少服用量。史万玉等^[3]应用 JL9200 激光粒度分析仪和扫描电镜对黄芪和淫羊藿两种中药粉体的粒度及其破壁情况进行了初步研究, 均难以看到两者完整的细胞形态。宋丽丽^[4]将六味地黄方剂经超微粉碎后, 观察基本无完整细胞存在; 对蒲公英超微细粉体组织特征和有效成分溶出特性进行观察, 显微镜下微粉亦基本无完整细胞存在; 其有效成分溶出特性有明显改变。付廷明等^[5]对珍珠、牛黄超微粉及其普通粉进行物理表征比较, 发现微粉大小分布均匀, 球性度及均质度明显改善; 粉体孔隙率增加, 流动性增强, 比表面积显著提高, 从而使药物与机体亲和力变大, 化学反应速率增加, 药物的疗效大大提高。

2 超细粉体工艺研究

冯武等^[6]以三七为例, 认为气流粉碎工艺及设备粉碎效果良好, 细胞基本破壁, 粉碎粒度分布比较均匀。林周等^[7]研究搅拌转速对川贝微粉浸提的影响, 认为搅拌转速对川贝微粉的浸出率有较大影响, 提示川贝微粉扩散作用对浸出作用的影响。陈迎等^[8]通过提取不同粒径青黛, 认为粒径越小、青黛有效成分提取率越高。陈长洲等^[9]对天麻超细粉体的工艺条件进行了优选, 考察了粉碎时间、粉碎温度、給料细度对粒度分布的影响。

3 细粉碎对化学成分的影响

蔡光先等^[10-11]采用 HPLC 考察了超细粉碎对人参、黄芪、黄柏、知母、穿心莲等有效成分的影响, 结果表明上述药材微粉有效成分提取量测定均高于其传统饮片; 对银翘解毒汤超微饮片及其传统饮片煎煮液进行化学对比, 发现银翘解毒汤超微饮片的水浸出物得率、总挥发油量及绿原酸、连翘苷浸出量均不同程度高于其传统饮片。丁志平等^[12]认为黄连纳米粉体与超微粉体的吸湿速率及吸湿百分率均高于黄连常规粉体, 其中黄连纳米粉体表现得更加明显。徐华雄等^[13]研究表明人参皂苷类超微饮片浸泡液与其传统饮片煎煮液的水溶性浸出物薄层层析图谱基本一致, 超微饮片的水溶性浸出物、人参皂苷 Rg1 浸出量明显高于其饮片。

4 超细粉体溶出动力学研究

宋丽丽等^[14]对比考察六味地黄方中药材的细粉及微粉中目标成分熊果酸及丹皮酚的溶出量和溶出特性, 发现六味地黄方经超微粉碎后, 其化学成分的组成没有明显变化, 但溶出速度及溶出量均明显提高。陈长洲

等^[15]采用超细粉碎技术对天麻进行超细粉碎, 结果表明, 通过 400 目筛天麻超细粉的 T50 为 9.2 min, 100~120 目超细粉的 T50 为 44.4 min, 说明天麻超细粉碎后, 过 400 目筛微粉的天麻素溶出度明显高于 100~120 目的细粉, 且粉末制粒后其溶出度仍然优于 100~120 目。孙中亮等^[16]对中药巴戟天的主要有效成分溶出量与相关工艺参数的关系进行研究, 认为不同粒度的巴戟天, 其有效成分的溶出量不相同, 粒度为 180~260 目(即中位径 $d=0.0725 \text{ mm}$) 溶出效果最好, 且溶出量最大。丁志平等^[17]采用 HPLC 法考察不同粒径黄连粉体化学成分体外溶出情况, 发现黄连纳米粉体与超微粉体中小檗碱溶出量与溶出速度均高于黄连常规粉体。张启明等^[18]对六味地黄超微粉体化学成分溶出特性进行考察研究, 发现六味地黄方经超微粉碎后, 熊果酸溶出特性发生了显著变化, 释放速度及释放量均显著提高。邱蓉丽等^[19]用 HPLC 探讨超微粉碎对穿心莲中有效成分溶出率的影响, 发现微粉中穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯的溶出率明显增加, 说明超微粉碎可显著提高穿心莲中有效成分的溶出率。孙晓燕等^[20]发现当归超细粉及其制剂的溶出度和溶出速率均优于普通粉及其制剂。

5 微粉药效学研究

李勇敏^[21]将超微速溶理中汤与其传统汤剂进行了药理作用比较, 认为超微制剂的剂量以传统饮片量的 1/2 为宜。陈长洲等^[22]采用超细粉碎技术制备羚羊角微粉, 结果表明, 超细粉碎之后, 显著地提高了水溶性蛋白质的溶出度, 药效研究结果也表明超细粉碎能显著提高羚羊角镇痛及退热效果, 两者吻合。赵浩如等^[23]观察肉桂微粉细胞形态学特征, 并与普通粉体进行比较; 测定肉桂微粉的物理参数及其主要有效成分肉桂醛的透过量, 结果表明肉桂微粉的透皮速度最大。郑兵等^[24]通过对比研究, 认为便可通超微饮片含药血清对抗阿托品抑制离体豚鼠回肠收缩的 EC_{50} 为传统饮片血清 EC_{50} 的 55.4%, 便可通超微饮片与传统饮片均具有促进小鼠小肠推进、增强家兔在体肠蠕动强度的作用, 但同剂量超微饮片作用强于传统饮片。

6 毒理学研究

华玉春^[25]观察马钱子常规粉体与其微粉对小鼠的急性毒性实验, 测定两者的 LD_{50} (半数致死量), 发现微粉的粒径减小, 可增加其在体内的吸收, 但是微粉的毒性大于常规粉体。

7 药代动力学研究

黄芳等^[26]采用高效液相色谱法探讨微粉碎技术对二妙丸中指标成分小檗碱在动物体内吸收、分布的影响, 发现经超细粉碎技术处理的二妙丸在体内吸收、分布明显优于普通二妙丸, 消除也较普通二妙丸快。他们用药物累积法测定普通马钱子粉与其超细马钱子粉口服时的表观药动力学参数, 结果表明两种粉末均符合

一室开放型模型,微粉碎技术既可加快、加大马钱子在体内的吸收,又可加快其在体内的消除。

8 临床研究

郑纯等^[27]将痛经停的超微饮片与其传统饮片进行临床对比观察,结果表明两种制剂的疗效无明显差异,但治疗前后比较有显著性差异。刘芳等^[28]用超微配方颗粒治疗骨性膝关节炎,以传统散剂为对照,发现两者总疗效相当,但止痛起效的时间明显优于对照组。

9 结论

大量研究结果表明,中药微粉中有效成分的溶出量及溶出速率均高于其传统饮片及常规粉体;溶出动力学的研究结果提示,若将微粉用于中药制剂中直接用溶媒进行提取,可缩短提取时间、提高提取率,但鲜见相关研究报道。因此,将微粉用于中药提取为中药制剂的高效节能提供了研究思路。

关于中药超细粉碎工艺参数的研究目前尚少,制约了中药超细粉碎技术的应用,应对中药中植物药的不同入药部位、动物药、矿物药的粉碎工艺进行系统研究。由于设备结构不同、粉碎的中药质地不同,故应根据中药材质地、理化性质选择合适的设备,优化微粉碎工艺条件,提高粉碎效率,才能在稳定、节能的状态下获取最佳的产品粒度和产量,促进中药超细粉碎技术的产业化发展。

目前对中药微粉的毒理研究较少。超细粉碎系细胞级粉碎,细胞破壁后大量物质溶出,有有效物质,也有无效或毒性物质。关于中药超细粉碎后,粒径与剂量、疗效之间的关系及其安全性的考察亟待研究;因此,在动物实验的基础上应该加强临床疗效观察,对不良反应做出检测。

采用何种方法控制中药超细粉体粒径,准确地、全面地界定每种药材超微粉体的细化程度、相关表征,是建立中药超细粉体质量标准的技术关键。

综上所述,建立中药微粉碎技术的工艺标准,确定合理的粒径分布,保证用药安全、有效,具有深远的理论和现实意义。

参考文献 (References)

- [1] 杨 瑛, 杨永华, 蔡光先, 等. 100 种中药粉末的粒度测定[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(12): 2401-2402.
YANG ying, YANG Yonghua, CAI guangxian, *et al.* Test for particle size of a hundred Chinese traditional medicinal powder[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2006, 17(12): 2401-2402.
- [2] 张水寒, 李跃辉, 杨永华, 等. 紫石英和寒水石超微饮片粉末粒径的研究[J]. 中成药, 2003, 25(3): 206-208.
ZHANG Shuihan, LI yuehui, YANG Yonghua, *et al.* Powder diameter of ultra-fine prepared fluoritum and gypsum fibrosum[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2003, 25(3): 206-208.
- [3] 史万玉, 林德贵, 钟秀会, 等. 黄芪和淫羊藿超微粉粉体粒度及破壁情况研究[J]. 动物医学进展, 2005, 26(6): 78-80.
SHI Wanyu, LIN Degui, ZHONG Xiuhui, *et al.* Study on granularity and broken cellular wall of ultra-fine particles of astragalus membranaceus and epimedium brevicornum[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2005, 26(6): 78-80.
- [4] 宋丽丽, 李 勉, 范丙义, 等. 六味地黄超微细粉体显微特征观察[J]. 中草药, 2002, 33(6): 520-523.
SONG Lili, LI Mian, FAN Bingyi, *et al.* Microscopic characteristics of Liuwei Dihuang ultramicro pulverization[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2005, 26(6): 520-523.
- [5] 付廷明, 袁红宇, 郭立玮, 等. 珍珠、牛黄超细粉体的表征[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(4): 215-216.
FU Tingming, YUAN Hongyu, GUO liwei, *et al.* The exosynndrome of Margarita and Calculus Bovis micropowder [J]. Journal of Nanjing University, 2003, 19(4): 215-216.
- [6] 冯 武, 武 力, 马永涛. 三七的气流超微细粉碎及其粉体结构的研究[J]. 西部林业科学, 2004, 33(2): 84-88.
FENG Wu, WU Li, MA Yongtao. Study of air smash of Sanqi and subtle structure [J]. Journal of West China Forestry Science, 2004, 33(2): 84-88.
- [7] 林 周, 陈长洲, 孙冬梅, 等. 搅拌转速对川贝微粉体浸提的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(4): 282-285.
LIN Zhou, CHEN Changzhou, SUN Dongmei, *et al.* Influence of mill speed on extract of ultra-fine powder of bulb fritillariae cirrhosae [J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2005, 16(4): 282-285.
- [8] 陈 迎, 丁 蕙, 田恒水. 青黛粉体提取研究[J]. 化学世界, 2005 (5): 302-308.
CHEN Ying, DING Hui, TIAN Hengshui. Extraction of ultra fine indigo naturalis powder[J]. Chemical World, 2005(5): 302-308.
- [9] 陈长洲, 陈路林, 彭俊锋, 等. 天麻超细粉体工业生产技术的实验研究[J]. 中药材, 2002, 25(7): 495-496.
CHEN Changzhou, CHEN Lulin, PENG Junfeng, *et al.* Empirical study of industry technical on Rhizoma Gastrodiae micropowder[J]. Ecolo Model, 2002, 25(7): 495-496.
- [10] 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[J]. 中国医药学报, 2001, 16(6): 26-27.
CHAI Guangxian, YANG Yonghua, ZHANG Shuihan. Influence of ultra-pulverization on active component of ginseng[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2001, 16(6): 26-27.
- [11] 蔡光先, 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(6): 6-8.
CHAI Guangxian, YANG Yonghua, CHEN Yanjun, *et al.* Chemical comparison between micro-powder and Yin-pian of Yinqiaojiadu decoction[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2002, 8(6): 6-8.
- [12] 丁志平, 乔延江. 不同粒径黄连粉体的吸湿性实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(3): 5-7.
DING Zhiping, QIAO Yanjiang. Study on hygroscopicity

- of different particle size of rhizoma coptidis [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formula, 2004, 10(3): 5-7.
- [13] 徐华雄, 杨永华, 蔡光先. 含人参皂苷超微饮片与其传统饮片的化学对比研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(5): 13-14.
XU Huaxiong, YANG Yonghua, CHAI Guangxian. Chemical comparison between micro-powder and Yinpian of *Radix Ginseng*[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formula, 2002, 8(5): 13-14.
- [14] 宋丽丽, 张启明, 范丙义, 等. 六味地黄方超微细粉的有效成分熊果酸与丹皮酚溶出特性的研究 [J]. 中成药, 2002, 24(7): 498-500.
SONG Lili, ZHANG Qiming, FAN Bingyi, *et al.* Study of Liuwei Dihuang ultra micro-powder on dispersing and dissolving characteristics [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2002, 24(7): 498-500.
- [15] 陈长洲, 孙冬梅, 张孝娟, 等. 天麻超细粉体的显微和溶出特征[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 251-252.
CHEN Changzhou, SUN Dongmei, ZHANG Xiaojuan, *et al.* Microscopic and dissolution characteristics of gasterodia rhizoma ultramicro pulverization [J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2002, 13(4): 251-252.
- [16] 孙中亮, 林强, 裴重华, 等. 中药巴戟天超细粉体主要有效成分溶出特性的研究 [J]. 海南大学学报自然科学版, 2004, 22(2): 164-166.
SUN Zhongliang, LIN Qiang, PEI Chonghua, *et al.* Study on the property of dissolving-out for effective compositions in the powder of *Morinda officinalis* how[J]. Natural Science Journal of Hainan University, 2004, 22(2): 164-166.
- [17] 丁志平, 孙毅坤, 乔延江. 不同粒径黄连粉体中小檗碱体外溶出研究[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(3): 60-62.
DING Zhiping, SUN Yikun, QIAO Yanjiang. Examination of the in vitro dissolution of berberine in the Coptis root powder of different granule diameters[J]. Journal of Beijing University of TCM, 2004, 27(3): 60-62.
- [18] 张启明, 何颖, 宋丽丽. 超微粉碎对六味地黄丸粉中熊果酸溶出特性的影响[J]. 河南大学学报, 2002, 21(3): 26-28.
ZHANG Qiming, HE Ying, SONG Lili. Influence of ultra-micro-porphyzizing on dissolving-out characteristics of ursolic acid in Liuwei Dihuang powder [J]. Journal of Henan University, 2002, 21(3): 26-28.
- [19] 邱蓉丽, 李璘, 李祥, 等. 超微粉体技术对穿心莲药材中穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯溶出率的影响 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(6): 456-458.
QIU Rongli, LI Lin, LI Xiang, *et al.* Effect of ultra-fine powder technique on dissolution rates of andrographolide and dehydroandrographolide in *Andrographis paniculata* [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2004, 2(6): 456-458.
- [20] 孙晓燕, 袁红宇, 郭立玮, 等. 超细粉体技术对当归及其制剂溶出速率的影响 [J]. 南京: 中医药大学学报, 2002, 18(4): 219-211.
SUN Xiaoyan, YUAN Hongyu, GUO Liwei, *et al.* Effect of ultra-fine powder technique on dissolution rates of angelica root and preparation [J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2002, 18(4): 219-211.
- [21] 李勇敢, 彭淑珍, 蔡光先, 等. 超微速溶制剂与传统汤剂的药理比较-超微速溶理中汤 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(6): 1110-1112.
LI Yongmin, PENG Shuzhen, CAI Guangxian, *et al.* The pharmacological effect of ultra-micro quickly dissolved preparation by contrast with traditional boiling solution-ultra-micro quickly dissolved preparation of Lizhongtang [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2005, 23(6): 1110-1112.
- [22] 陈长洲, 郭用庄, 彭俊峰, 等. 羚羊角微粉体的水溶性蛋白质溶出特征的研究[J]. 湖南中医药杂志, 2002, 18(5): 51.
CHEN Changzhou, GUO Yongzhuang, PENG Junfeng, *et al.* Comparative study on analgesic action and relieve fever action of super-slender powder and coarse powder of Lingyangjiao [J]. Hunan Chinese Traditional Medical Formula, 2002, 18(5): 51.
- [23] 赵浩如, 杨永刚, 何煜, 等. 肉桂超细微粉的粉体特征及体外透皮作用的研究[J]. 中成药, 2002, 24(9): 653-656.
ZHAO Haoru, YANG Yonggang, HE Yu, *et al.* Characteristics of particles of cortex cinnamomi ultra-fine powder and its trans-dermal effect *in vitro* [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2002, 24(9): 653-656.
- [24] 郑兵, 首弟武, 陈立峰, 等. 便可通超微饮片与传统饮片药理作用对比研究[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(2): 41-42.
ZHENG Bing, SHOU Diwu, CHEN Lifeng, *et al.* Comparative study on pharmacological effects of Bianketong ultra-micro powder and drug [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2004, 20(2): 41-42.
- [25] 华春玉. 不同粒径马钱子粉的急性毒性实验 [J]. 医药导报, 2001, 20(12): 776.
HUA Chunyu. Study of acute toxicity test of different particle strychni pulveratum[J]. Herald of Medicine, 2001, 20(12): 776.
- [26] 黄芳, 郭立玮, 袁红宇, 等. 微粉碎技术对二妙丸体内吸收、分布的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2002, 18(4): 216-218.
HUANG Fang, GUO Liwei, YUAN Hongyu, *et al.* Effect of ultra fine powder technique on absorption and distribution of Ermiao pill [J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2002, 18(4): 216-218.
- [27] 郑纯, 徐杰, 张众慧. 痛经停治疗寒凝血瘀证痛经临床对比研究[J]. 湖南中医药导报, 2002, 8(5): 268-269.
ZHENG Chun, XU Jie, ZHANG Zhonghui. Applying Tongjingting to treating menorrhagia diagnosed with cold-staying and blood stasis [J]. Hunan Guiding Journal of TCMP, 2002, 8(5): 268-269.
- [28] 刘芳, 刘柏炎, 蔡光先. 超微配方颗粒肿痛消散治疗骨性关节炎 21 例[J]. 湖南中医药导报, 2005, 21(2): 61-62.
LIU Fang, LIU Baiyan, CAI Guangxian. Report of 21 patients with knee orthrodesis treated by ultramicro compounding granula [J]. Hunan Guiding Journal of TCMP, 2005, 21(2): 61-62.

(责任编辑 王士泉)