超微粉碎技术在中药制备领域的应用与研究进展

李蕊汐[1]，王 闯[2]，刘 燕[3]，陈宇洲[1,4*]，向蓓蓓[1*]

（1. 天津中医药大学中药学院，天津 301617；2. 沈阳药科大学中药学院，辽宁 沈阳 110016；3. 天津市中医药研究院附属医院药学部，天津 300120；4. 天津市中药功效物质重点实验室，天津 300074）

摘要：本综述介绍了常用超微粉碎设备的原理、结构及发展方向；概括了超微粉碎技术在中药制备领域的应用，如提高中药破壁率、优化中药理化性质、促进中药浸提、提高中药成分药效、便于中药后续加工。阐述了粒子设计技术与中药粉体技术的结合原理。此外，对中药超微粉末的粒径测定方法、细胞破壁率评价方法和药动学 - 药效学评价方法提出建议。最后，展望了超微粉碎技术的发展前景，总结了该技术亟待解决的问题，以期为超微粉碎技术在中药领域的应用提供支持。

关键词：超微粉碎技术；超微粉碎设备；中药；粉末；粒子设计技术；质量评价

中图分类号：TQ029^{+}.1；R282.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)02-0187-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.003

Application and Research Progress of Ultrafine Pulverization Technology in Preparation of Traditional Chinese Medicines

LI Ruixi[1], WANG Chuang[2], LIU Yan[3], CHEN Yuzhou[1,4*], XIANG Beibei[1*]

(*1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617; 2. School of Traditional Chinese Medicines, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016; 3. Dept. of Pharmacy, Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120; 4. Tianjin Key Lab. of Effective Substances of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300074*)

ABSTRACT: This review introduces the principles, structures and development directions of commonly used ultrafine pulverizing equipment. The application of ultrafine pulverization technology in preparation of traditional Chinese medicines is systematically outlined, including enhancing the wall breaking rate, refining the physicochemical properties, promoting the extraction, elevating the efficacy of medicinal components, and streamlining subsequent processing of traditional Chinese medicines. Then, the combining principles of particle design technology with traditional Chinese medicine powder technology are elucidated. Additionally, methods for determining particle size and evaluating cell wall breaking rates, as well as the conduction of pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of traditional Chinese medicine ultrafine powder are proposed. Ultimately, the development prospects of ultrafine pulverization technology are discussed, and the issues that urgently need resolution are summarized, with the aim of providing references for the application of ultrafine pulverization technology in preparation of traditional Chinese medicines.

Key Words: ultrafine pulverization technology; ultrafine pulverizing equipment; traditional Chinese medicine; powder; particle design technology; quality evaluation

超微粉碎技术是指利用机械或流体动力的方法提供外力，使物料粒子间部分化学键在强烈的冲击、剪切、摩擦等作用下被破坏而生成新表面，进而将 0.5 ～ 5 mm 的物料粉碎成微米级甚至纳米级颗粒的技术。在中药领域，应用超微粉碎技术可良好地保留中药原有的组织结构及活性成分，实现中药的细胞级碎裂，达到优化有效成分的理化性质、改善中药提取效果、增强药效的目的。通常认为粒径为 0.1 ～ 75 μm 的中药超微粉能保留住中药材中的有效成分。针对不同形态、不同质地的药材，选用

的粉碎机械设备有所差别，再通过选用合适的粉碎技术可得到不同粒径的物料，从而提高中药药效。

本综述总结了主流超微粉碎的设备（如气流磨、高速机械冲击磨和振动磨）以及超微粉碎技术在中药领域的应用，初步评价了超微粉的粉体学、细胞破壁率及药动学 - 药效学特性，以期为中药超微粉碎的发展提供有价值的参考。

1　超微粉碎设备

1.1　设备种类

超微粉碎技术的基础是机械设备。基于中药材的固有属性，中药超微粉多采用外加机械力的方式制备。常见的机械设备主要有以下几种。

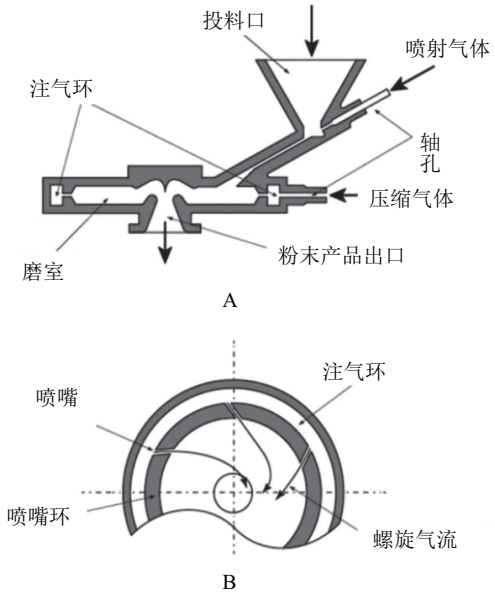
1.1.1　气流磨

气流磨（图 1）亦称流能磨，核心部件为喷嘴及粉碎腔；工作原理是以高速气流或过热蒸汽为冲击载体，将其从喷嘴喷出，为物料的断裂行为提供能量，导致物料裂纹失稳并在外力作用下张开而扩展，宏观表现为物料粒径的变化。以高速气流为冲击载体的气流磨常用于中药粉碎处理，可分为以下 5 种：水平圆盘式、循环管式、对喷式、撞击板靶式、流化床式 [1]。

气流磨适用于质地松脆、热敏性及低熔点的中药 [2]，不适用于含有挥发性成分的药材；粉碎后的产品粒度分布均匀、分级精度高、亲和力强，保留了颗粒固有属性。因此，此技术已成为研制各种高性能微粉材料的首选方法。在太子参破壁粉碎工艺的研究 [3] 中观察到，气流磨的破壁效果优于球磨粉碎；但气流磨粉碎过程中的能量利用率低，物料经预粉碎后再投入气流磨则可节省大量能耗。用于中药粉碎时，气流磨的能量转换形式是：电能→压缩空气势能→喷射气流的动能→物料的动能；而其他研磨技术是：电能→零件的动能→物料的动能，相对于气流磨来说，少了一个损失较大的能量转换过程。因此，降低气流磨的能耗问题是气流磨设备发展的主要方向 [4]。

1.1.2　高速机械冲击磨

高速机械冲击磨（图 2）利用绕轴高速旋转的



A—气流磨原理图；B—磨室俯视图。

图 1　气流磨

Fig.1　Jet Mill

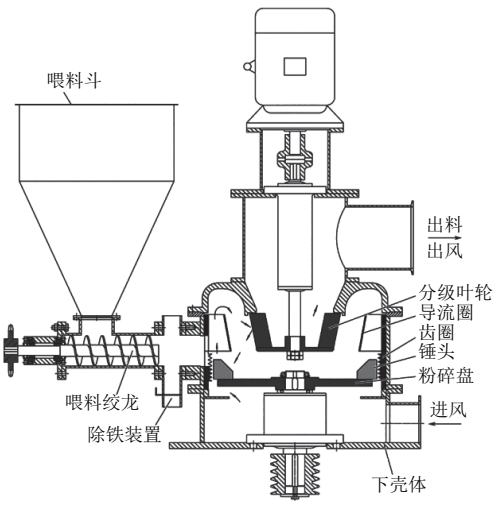


图 2　高速机械冲击磨

Fig.2　High-speed Mechanical Impact Mill

收稿日期：2023-02-13

作者简介：李蕊汐（1999—），男，硕士研究生，专业方向：中药学研究。

通信作者：陈宇洲（1978—），男，副教授，从事化学药晶型、稳定性、溶解度，中药汤剂药剂学，丝素蛋白微针巴布剂，以及中药口服液沉淀机制等方向的研究。

E-mail：zhiyuan1128@163.com

向蓓蓓（1983—），女，副教授，从事中药资源及质量控制，中药资源开发与生物工程等方向的研究。

E-mail：xiangbeibei03230@163.com

转子向物料传输动量，使物料与衬体激烈碰撞而得到超微粉，此过程中产生的研磨、剪切、涡流效应可促进粉体新表面的生成[5]。

此设备进料便捷、占地面积小、粉碎效率高、粉碎粒度可调，被广泛应用于中、低硬度中药的粉碎；但粉碎过程中具有热效应，不适用于热敏性及低熔点的中药材[6]。此设备主要依靠零件高速运转进行粉碎，会造成零件严重磨损，对中药的污染是不可避免的，因此开发高耐磨材料是促进此类设备发展的重要途径。

高速机械冲击磨通常以配套机组（图 3）运行，将中药粗粉碎、细粉碎、筛分三道工序整合到一套设备中，可提高生产效率、降低劳动强度；整个系统还配有收尘装置，既能改善工作环境，又避免了物料浪费。

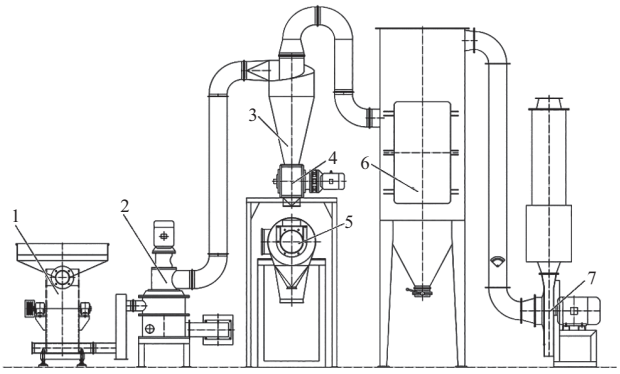
1.1.3 振动磨

振动磨包括研磨介质、研磨钵体及偏心激振装置[7]。其工作原理（图 4）复杂且多尺度，偏心机构驱动钵体作周期性高频振动，研磨介质随之运动并对物料产生多种作用力，加剧物料中裂纹的延伸，从而使外部结构破碎[8]。

振动磨适用于不同硬度的中药材粉碎，所得颗粒的粒度分布窄。若振动磨配有冷却装置，还可实现对热敏性、低熔点和具挥发性成分中药材的低温粉碎。例如，枸杞[9]经振动磨低温粉碎后，多糖和胡萝卜素的溶出量较枸杞粗粉提高 1 倍以上。但振动磨的缺点是运行噪声大，对研磨棒质量要求较高。

1.2 超微粉碎设备的发展方向

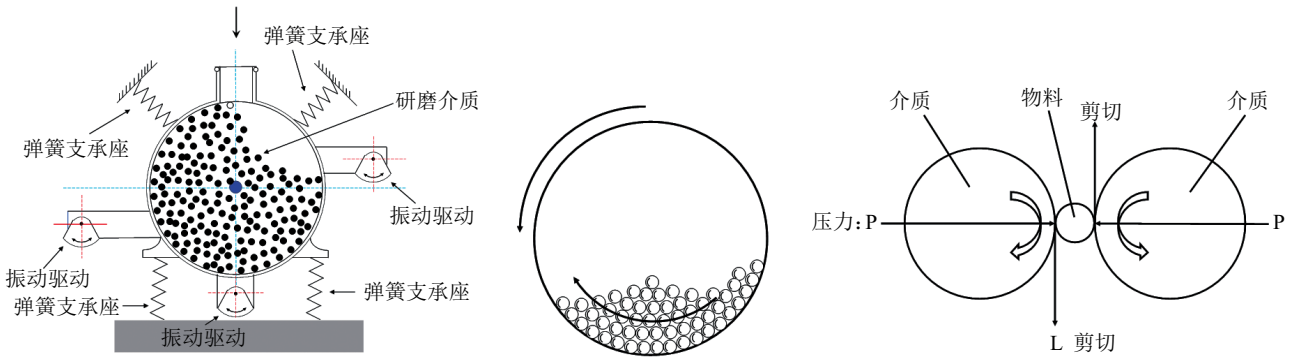
粉碎粒度越细，所需的能量越多；中药超微粉的制备势必消耗更多能量，如何做到节能化是超微粉碎设备发展的方向。及时分离粒度达到要求的颗粒可避免过度粉碎，也能降低能耗，因此可聚焦于开发超微粉碎与分级处理相结合的设备。例如，国



1—粗粉碎机；2—高速机械冲击磨；3—旋风分离器；4—关风机；5—气流筛；6—脉冲除尘器；7—高压风机。

图 3 高速机械冲击磨组的工艺流程

Fig.3 Process Flow of High-speed Mechanical Impact Mill Group



A—多谐振动磨机；B—振动磨介质运动状态；C—介质对物料的作用。

图 4 振动磨原理示意图

Fig.4 Schematic Diagrams of Vibration Mill Principle

产 CWJ 系列超微粉碎机可以通过涡轮实现粉体分级，避免传统高速冲击粉碎磨产生的过热问题，可用于纤维性药材及矿物类药材的常温粉碎。

降低超微粉性质改变所带来的不良影响亦需着重研究。表面改性是改善超微粉表面性能的有效手段，可提高粉体稳定性。例如，HWV 系列旋风磨可实现常温粉碎，适用于热敏性、纤维性药材的超微粉碎，可同时进行干燥、表面改性操作。

目前超微粉碎设备多为人工控制，劳动强度大、效率低、工艺参数不稳定、调试时间长、不能实时监控，因此实现自动化控制是超微粉碎设备的发展趋势。例如，增加在线控制和远程监测系统，可实时反映粉碎过程中相关参数的变化并实现自动调整，减少过度粉碎 [10]。

2　超微粉碎技术在中药制备领域的应用

2.1　提高中药破壁率

超微粉碎能使中药的显微结构发生变化 [11]，破坏中药原有的组织结构，使药材的细胞破壁率达到 95%以上，有利于细胞中的有效成分溶出，如鹰嘴豆 [12] 的粗粉中有大量细胞组织结构，而其超微粉中多为细胞碎片，说明破壁完全。黄芪 [13] 在经过超微粉碎后多糖的提取率提高 1 倍有余。对天麻超微粉与常规粉的比较结果表明，前者的细胞破壁率能达到 95%～ 100% [14]。

2.2　优化中药理化性质

粉体的理化性质主要包括孔隙率、粒径、流动性、休止角和比表面积等 [15]，超微粉末具有更好的吸附性、溶出度、吸水性、分散性等。例如：大枣经超微粉碎后比表面积、分散性和溶解性都有增加 [16]；铁棒锤超微粉具有良好的流动性、水溶性和持水性 [17]。中药经过超微粉碎后，其原有性质和成分基本可被保留下来，如鹿茸 [18]、三七 [19] 等经超微粉碎处理后仍可保留各种营养成分。山楂 [20] 经超微粉碎后孔隙数、比表面积增大，抗氧化活性也随之增加。玄参超微粉 [21] 的休止角随着粒径的减小而减小。但超微粉的粒径低于一定限度时流动性就会变差，颗粒间易发生团聚现象，如黄芪超微粉 [22]，可能是因为超微粉的凝聚特性让表面吸附性增高，使粉体难以分离。

2.3　促进中药成分的浸提

超微粉碎处理有利于中药材中多糖的提取 [23]。将超微粉末的粒径控制在一定范围内，不会破坏中药有效成分的结构，且细胞破壁后提取率更高。黄芪 [24] 中的主要成分是黄酮类和多糖类，黄酮类是小分子物质，易穿过细胞壁，提取率与粉末粒径的关系不大，超微粉碎处理只使其提取率稍有增加；但多糖在超微粉碎后的提取率显著提高。猴头菇 [25] 和灵芝 [26] 中的蛋白质经过超微粉碎后溶出率大幅度提高；但不是所有大分子物质的提取率都会在超微粉碎后明显增加，如绿豆中的蛋白质随粉体粒径的减小，提取率仅小幅增加 [27]。

2.4　提高中药药效

粒径与比表面积成反比，而比表面积与中药有效成分的溶出速度成正比。并且，超微粉末的附着力更大，可附着在胃肠壁黏膜上，增大接触面积、延长停留时间 [28]。因此，与普通粉末相比，超微粉末能明显增加药物溶出度，提高药物的吸收量和生物利用度，增强药效。

2.4.1　提高单味中药药效

有些中药体积较大，采用传统煎煮方法很难将有效成分提取出来，会降低药材利用率 [29]。

红景天 [30] 中的红景天苷有保护心脏、抗心肌缺血的作用，其超微粉末对小鼠心肌细胞的保护作用优于普通粉。丹参 [31] 在超微粉化后丹参酮的提取率明显提高，且在小鼠体内的生物利用度提高。在达到相同疗效的情况下，铁皮石斛超微粉与传统颗粒相比用药剂量少，药效发挥更充分 [32]。栀子超微粉末中栀子苷的提取率比粗粉高 17.2% [33]。还有研究 [34] 表明，超微粉化能显著提高柳栎叶的抗氧化活性。

2.4.2　提高复方中药的药效

目前超微粉碎技术在中药各剂型中的应用研究均有报道，但总体上不如在单味药中的应用广泛。

将小柴胡汤超微粉末与传统饮片进行比较可见 [35—36]，超微粉末中的总黄酮含量大约是传统饮片的 2 倍，其临床用量可减少至传统饮片用量的

1/4 ～ 1/2。对麻黄汤超微粉末 [37] 与传统饮片的药效学比较结果表明，超微粉末的临床用量同样可以减少至传统饮片用量的 1/4 ～ 1/2。银翘散 [38] 因临床上患者依从性差被更改剂型，但有效成分因此损失，达不到与原方相似的治疗效果；然而，其超微粉末的解热和抗炎效果比细粉好。

综上所述，超微粉碎技术能提高中药制剂的质量、均匀性和溶出度。目前，大多数研究仍集中在理化性质、体外溶出度、质量标准和药效学方面，而对其稳定性、临床剂量、药代动力学及毒理研究较少，所以应对中药超微粉末进行全面研究。

2.5 便于后期加工与制剂制备

传统的中药加工技术效率低、污染重，超微粉碎作为一种比较先进的加工工艺 [39]，既适合一般药材的粉碎，又适合含糖量高、易吸潮及纤维性药材的粉碎。研究表明，超微粉碎技术可以提高中药产品的质量，如西洋参 [40] 含有较多纤维，使用超微粉碎技术可以减少浪费；传统工艺制备的六味地黄丸 [41] 具有不同的粒径，造成不同批次产品的溶出度有显著差异，而利用超微粉碎技术预处理后再制备制剂，可得到更符合用药要求的产品。

超微粉碎技术会显著改变粉体的持油力、膨胀度和流动性等理化性质 [42]，使产品更加适合后期加工。采用超微粉碎工艺可获得不同粒径的银杏果粉末，满足更多加工需求 [43]。常规粉碎得到的颗粒需要经过细化、均质、乳化等环节才可用于制剂生产 [44]，而经过超微粉碎处理的中药一般可直接用于生产中药制剂，尤其是珍贵中药，如铁皮石斛、人参、西红花和冬虫夏草等。通常，经超微粉碎加工而得的中药制剂既可以保持原药材特性，又能提高有效成分溶出。

在超微粉碎过程中，药材会被充分粉碎和混匀，易成型，有利于后期制剂制备，减少口服时的砂砾感，还可以改善片剂的表面均匀性；超微粉末用量少、粒度细、渗透率高等特点还可增强凝胶膏剂等经皮给药制剂的透皮性能 [45]。例如，将蒲黄超微粉末 [46] 制备成肿痛消凝胶膏剂后，透皮速率优于传统粉末制备的凝胶膏剂。有研究 [47] 表明，中药超微粉贴敷疗法比传统中药贴敷疗法有更好的疗效。在今后的研究中，应当重视传统理论与现代技术相结合，以达到增强临床疗效、减轻不良反应的效果，进一步发挥超微粉碎技术在中药制剂方面的优势，提高中药各类剂型的临床效果。

3 粒子设计技术

中药粒子设计技术与超微粉碎技术息息相关，可以说超微粉碎技术是中药粉末进行粒子设计的基础。粒子设计技术是以粉体工程学为基础的一项前沿技术，原理如图 5 所示，通过在毫米级别甚至纳米级别对粉体材料进行设计，从而达到改善粉体性质的目的。例如，可将超微粉碎技术用于改善制备过程中粉体的均匀度 [48]。中药饮片粉末所形成的粒子为壳核式、框架式和复合式，粒径大多为 100 μm（图 6A）。中药提取物粉末所形成的粒子粒径小于 10 μm，为混合式和包覆式；包覆式分为层包覆式和粒子包覆式，粒子包覆式又分为层积型和嵌入型（图 6B）。若 2 种不同的中药经粉碎后混合，再进一步粉碎，也可得到壳核型复合粒子（图 7）。对粉体进行物理和化学处理进而实现表面改性，以及通过粉体粒子之间的分散或重组而构建壳 - 核结构，是广义概念中粒子设计技术的两大目的。

国内学者对珠黄吹喉散 [49]、羚珠散 [50]、和胃降逆胶囊内容物 [51] 进行粒子设计，并根据不同的研究目的，通过扫描电镜（SEM）、红外光谱（IR）、含量均匀度及体外溶出测定等方法进行表征。结果

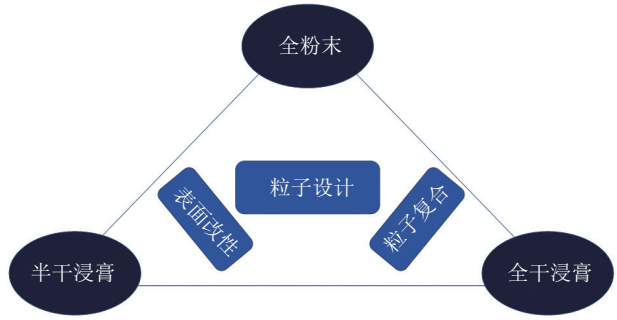


图 5 粒子设计技术的原理

Fig.5 Principles of Particle Design Technology

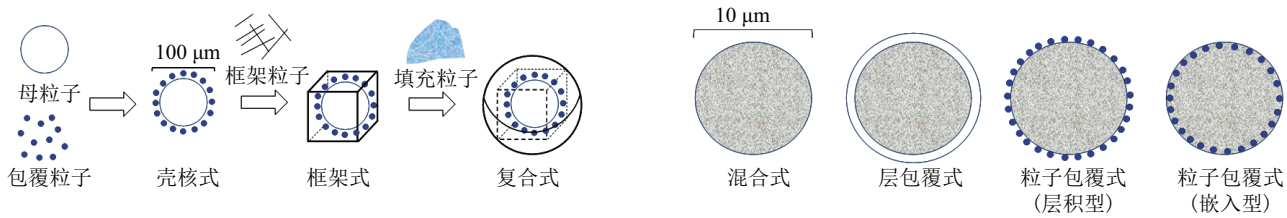


图 6　粒子设计导入中药饮片粉末（A）和中药提取物粉末（B）所形成的复合粒子结构示意图

Fig.6　Schematic Diagrams of the Structures of Composite Particles Formed by Introducing Chinese Herbal Decoction Pieces Powder (A) and Chinese Herbal Extract Powder (B) in Particle Design

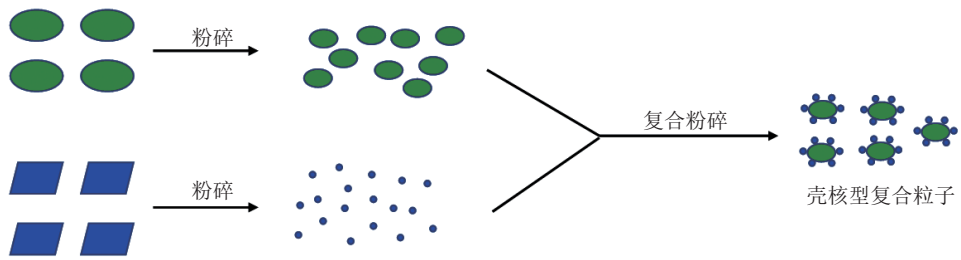


图 7　复合粒子制备过程示意图

Fig.7　Schematic Diagram of the Preparation Process of Composite Particles

表明，粒子设计技术能改善粉体的均匀性和吸湿性，达到使制剂均匀分散、稳定可控的目的，在一定程度上能解决中药粉体的制剂难题。

4　中药超微粉末的评价

对超微粉末的质量进行评价是保证其安全性和有效性的必要手段，同时也是临床应用的前提。中药超微粉末有普通粉末不具备的特殊理化性质，所以普通粉末评价结果可能不适用于超微粉末[52]。由于中药超微粉末具有与原中药材相同的药效物质基础，可以在普通粉末的评价基础上简化中药超微粉末的建立程序、缩短建立进程。具体思路如下：根据不同特点选择特殊方法与指标；将现有理论、评价方法及临床经验应用于超微粉末的评价。

中药超微粉末评价指标主要包括：有效成分的含量及溶出度，回收率，粉体学性质如粒度、堆密度、流动性、微观结构等；影响因素有粉体初始粒度、进料量、粉碎程度、粉碎时间、粉碎温度等[53]。

溶出度能高效、准确、全面地反映中药相关产品的质量。溶出度基准物应基于中药质量标志物进行选择，充分利用中药体内外的整体成分与图谱数据库[54]。目前已有动态监测炮制过程中物质变化的方法，可将这种思路应用于超微粉末的溶出度测定[55]。此外，由于不同成分在不同介质中具有不同的溶出特性，中药的药效物质基础又并未被完全阐明，因此单一成分的检测具有片面性，此时要借助“整体观”的思想[56]，基于全成分检测方法如 HPLC 指纹图谱[57]、生物活性检测[58]、紫外全指纹溶出度法对超微粉末溶出度进行全面考察与评价。

4.1　粒径测定

粒径与粉体的表面性能密切相关，但 ChP 对中药超微粉末并无明确定义，粒度范围亦不明确，缺乏相应的质量标准，而其应用的前提是合理质量标准的建立[59]。粉体的粒径测定是其性质考察、质

量标准建立的依据。粒径不仅会影响粉体中有效成分的溶出行为，还会影响对外源性有害物质的吸附性。常见的粒径测试方法有激光散射法、动态光散射法、动态和静态显微图像法、沉降法、电阻法、电镜法、超声波法、透气法等，各法的优势及不足如表 1 所示。目前，较常用的粒径测试方法是动态光散射法、显微图像法和激光散射法。

4.2 细胞破壁率的评价

细胞破壁率是评价中药超微粉质量的关键指标。超微粉碎后中药原有组织结构已发生改变，现有的宏观鉴定手段已不再适用，可以选择显微结构特征来判定与检测。药材经超微粉碎后显微结构仍有所保留，且不同的中药具有不同的显微特征，在此基础上，可以选择一些评价指标如木栓细胞或者薄壁细胞来测定细胞破壁率。细胞破壁率的测定方法通常是细胞计数法，即利用显微镜观察具有评价指标的特征细胞来衡量破壁的效果。

中药超微粉末的显微特征评价指标应基于药用植物学相关理论，选择中药的主要组织细胞，如天麻的薄壁细胞、铁皮石斛的茎表皮细胞[60]、白头翁的木栓细胞[61]等。文献[62]中分析杜仲叶超微粉末的显微特征时，选择薄壁细胞为评价指标测定细胞破壁率，即在显微镜下观察杜仲叶超微粉末，通过计算特征细胞个数来考察破壁率。结果表明，在杜仲胶的阻力下，杜仲叶超微粉破壁率可达到 80% 以上。苦参、秦艽、丹参、黄芩 4 种中药超微粉末均具有良好的破壁率，达到 95% 以上，丹参和黄芩甚至达到 100%[63]。虽然在测定破壁率时，显微镜观察视野下的细胞有部分会重叠，对观察造成一定难度，但细胞计数法仍然是一种科学、有效的方法。

4.3 药动学 - 药效学评价

中药超微粉末的药动学 - 药效学评价不可忽视。目前，此方面评价方法主要有：比较常规粉末与超微粉末中有效成分含量、体内分布、疗效的异同。例如，在对大黄超微粉末与传统饮片的比较后可知，大黄超微粉的活性成分含量远高于传统饮片[64]。还可根据现有中药的药效物质基础选择药动学量化指标，利用现有动物模型及作用机制研究基础对其进行药效学评价。例如：采用溃疡性结肠炎小鼠为模型动物进行评价，观察到紫苏叶超微粉[65]能明显改善小鼠的临床症状和各项指标。基于中药药理作用的生物活性测定与评价结果[66]表明，具有改进肾功能的超微当归粉末中提取出的当归素比粗粉高 5 倍。

5 总结与展望

超微粉碎技术可提高中药提取率和生物利用度、提升中药制剂质量、节约资源。中药在超微粉碎后可进一步制成各种剂型，发展前景广阔。

然而，超微粉碎技术的基础研究尚需加强。超微粉碎可能会导致化学成分溶出增加，如治疗窗窄

表 1 各种粒径测试方法的优势与不足

Tab.1 Advantages and Disadvantages of Various Particle Size Testing Methods

方法	优点	缺点
激光散射法	操作简便，测试速度快，测试范围大，重复性和准确性好，可实现在线测量和干法测量	分辨率较低
显微图像法	操作简便，拍摄与分析速度快，重复性和准确性好，可测量大颗粒，可进行圆形度、长径比等形貌分析	不能分析细颗粒(<2 μm)，仪器成本较高
电镜法	能精确分析纳米颗粒和超细颗粒的粒径和形貌，图像清晰，表面纹理可见，分辨率高，是表征纳米颗粒粒度的标准方法	代表性差，仪器价格昂贵
光阻法	测试速度快，可测定液体或气体中低浓度颗粒的数量，分辨率高，样品用量少	进样系统比较复杂，不适于分析纳米级样品
电阻法	操作简便，可测定颗粒数量，等效概念明确，速度快，准确性好	不适合测量超细样品和宽分布样品
沉降法	操作简便，仪器可以连续运行，价格较低	测试时间较长，操作复杂
筛分法	简单，直观，设备造价低，常用于大于38 μm(400目)样品的测定	不适用于超细样品，结果受人为因素和筛孔变形的影响较大
动态光散射法	测试速度快，重复性好，操作简便	测试宽分布的纳米材料时误差较大
超声波法	可直接测量高浓度浆料，无需稀释样品	分辨率较低，结果受环境因素影响较大

的成分（如马钱子、大戟、天仙子等中的有效 / 毒性成分），以及残留农药及重金属离子（如 Hg^{2+}、Cd^{2+}、Pb^{2+}）等均会增加。有害物质的溶出量、溶出种类与粉碎时间、粒径、药材种类相关。超微粉碎过程中，粉碎设备表层微量金属剥脱造成的污染问题也需要考虑。此外，尽管超微粉碎技术能提高浸出效率，但因超微粉的表面凝聚性和吸附性，可能造成提取困难及部分制剂学缺陷。富含黏液质、树脂 / 树胶类的药材，如玉竹、乳香等，以及新鲜药材，粉碎之前要经过冷冻或干燥，这些工序可能会影响药材中有效成分的稳定性及含量。超微粉碎技术给中药相关领域带来了新的机遇，但同时也存在一些挑战，需要更多、更深入的基础和应用研究提供支撑，使超微粉碎技术的应用更加广泛。

参考文献：

[1] 郎双静, 于仕博, 侯　越, 等. 流化床气流超微粉碎对马铃薯淀粉结构及性质的影响[J]. 食品工业科技, 2023, **44**(7): 89-96.

[2] 杨艳君, 邹俊波, 张小飞, 等. 超微粉碎技术在中药领域的研究进展[J]. 中草药, 2019, **50**(23): 5887-5891.

[3] 黄　勇, 苗旭辉, 徐浩坤, 等. 贵州特色药材太子参破壁粉碎工艺研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, **4**(93): 18410-18412.

[4] 张　军, 刘建国, 王　宾. 粉体加工中气流粉碎技术的研究进展[J]. 现代矿业, 2020, **36**(11): 96-102.

[5] 马大钧. 国内非金属矿超细粉碎工艺的现状及进展[J]. 中国非金属矿工业导刊, 2012, **39**(5): 46-47.

[6] 林　胜. 我国超细粉碎设备的现状与展望[J]. 中国粉体技术, 2016, **22**(2): 78-81.

[7] 李小莹. 立式振动磨机的运动分析与设计[D]. 西安: 陕西科技大学硕士学位论文, 2016.

[8] 孙佳宝. 一种振动磨机的设计[J]. 一重技术, 2022, (3): 15-17.

[9] 宋慧慧, 陈芹芹, 毕金峰, 等. 基于压差闪蒸干燥结合振动磨粉碎制备枸杞粉的性质研究[J]. 中国食品学报, 2019, **19**(6): 116-123.

[10] 朱春博. 基于在线粒度检测的粉碎机控制系统设计[D]. 青岛: 青岛大学硕士学位论文, 2018.

[11] WU Z, AMEER K, JIANG G. Effects of superfine grinding on the physicochemical properties and antioxidant activities of *Sanchi* (*Panax notoginseng*) flower powders [J]. *J Food Sci Technol*, 2021, **58**(1): 62-73.

[12] RAZA H, AMEER K, ZAABOUL F, *et al*. Effects of ball-milling on physicochemical, thermal and functional properties of extruded chickpea (*Cicer arietinum* L.) powder [J]. *CyTA J Food*, 2019, **17**(1): 563-573.

[13] 梁绪中, 余志银, 孙利国. 黄芪破壁饮片研究进展[J]. 世界中医药, 2019, **14**(8): 2220-2224.

[14] 龙海林, 蔡鸿飞, 袁　诚, 等. 天麻超微粉细胞破壁率的测定[J]. 中国当代医药, 2019, **26**(21): 20-23.

[15] 杨永红. 红小豆超微粉对面粉理化性质及鲜湿面条品质的影响[J]. 食品与机械, 2022, **38**(8): 188-194.

[16] 夏晓霞. 超微粉碎枣粉理化性质、结构特性及吸湿特性研究[D]. 重庆: 西南大学硕士学位论文, 2022.

[17] 陆国弟, 杨扶德, 杜　弢, 等. 超微粉体化对铁棒锤不同药用部位理化性质影响研究[J]. 时珍国医国药, 2020, **31**(5): 1126-1130.

[18] 杨　静, 张争明, 李伯廷. 微粉化对鹿茸粉体的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, **33**(5): 1143-1145.

[19] 王艳萍, 刘宇灵, 杨立新, 等. 超微粉碎技术对三七药材粉碎效果及有效成分含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, **39**(8): 1430-1434.

[20] 付美玲, 李丹丹, 修建华. 超微粉碎对山楂黄酮类化合物抗氧化活性的影响[J]. 食品研究与开发, 2022, **43**(14): 118-124.

[21] 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.

[22] 华　知, 崔　瑞. 卧式搅拌磨机制备黄芪超微粉[J]. 中国粉体技术, 2022, **28**(6): 64-69.

[23] WANG J, WANG C, LI W W, *et al*. Ball milling improves extractability and antioxidant properties of the active constituents of mushroom Inonotus obliquus powders [J]. *Int J Food Sci Tech*, 2016, **51**(10): 2193-2200.

[24] ZHAO X, DU F, ZHU Q, *et al*. Effect of superfine pulverization on properties of Astragalus membranaceus powder [J]. *Powder Technol*, 2010, **203**(3): 620-625.

[25] PHAT C, LI H, LEE D U, *et al*. Characterization of Hericium erinaceum powders prepared by conventional roll milling and jet milling [J]. *J Food Eng*, 2015, **145**: 19-24.

[26] 张　明, 熊永星, 孟晓峰, 等. 蒸汽爆破耦合超微粉碎技术对灵芝子实体粉体品质及理化特性的影响[J]. 食品科技, 2021, **46**(12): 69-76.

[27] 柳双双. 超微粉碎对绿豆粉物性及其蛋白质功能特性

的影响[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学硕士学位论文, 2020.

[28] RAO T, GONG Y F, PENG J B, *et al*. Comparative pharmacokinetic study on three formulations of *Astragali Radix* by an LC-MS/MS method for determination of formononetin in human plasma [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, **33**(9): e4563.

[29] 郑文科, 张 莉, 昝树杰. 中药饮片亟需开展临床评价[J]. 中国中药杂志, 2019, **44**(3): 624-628.

[30] 杨泽锐, 曾桂梅, 彭丽华, 等. 红景天破壁饮片对小鼠肠道菌群影响的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2015, **40**(15): 3053-3058.

[31] ZHI H, LI Z, DENG Y, *et al*. Comparative *in vivo* constituents and pharmacokinetic study in rats after oral administration of ultrafine granular powder and traditional decoction slices of Chinese Salvia [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, **33**(2): e4385.

[32] MENG Q, FAN H, CHEN F, *et al*. Preparation and characterization of Dendrobium officinale powders through superfine grinding [J]. *J Sci Food Agric*, 2018, **98**(5): 1906-1913.

[33] 凌 霞, 范可青. 超微粉碎技术对栀子的影响[J]. 中国标准化, 2022, (15): 228-231.

[34] HONG S J, DAS P R, EUN J B. Effects of superfine grinding using ball-milling on the physical properties, chemical composition, and antioxidant properties of *Quercus salicina* (Blume) leaf powders [J]. *J Sci Food Agric*, 2021, **101**(8): 3123-3131.

[35] 张祥伟, 陈佩虹, 金晓艳, 等. 小柴胡汤超微饮片与传统饮片药效学剂量对比研究[J]. 中成药, 2011, **33**(2): 225-228.

[36] 张祥伟, 罗奇志, 伍 彪, 等. 小柴胡汤超微饮片与常规饮片化学成分溶出特性的对比研究[J]. 时珍国医国药, 2009, **20**(11): 2750-2752.

[37] 林祝山, 刘宇聪, 林晓春, 等. 麻黄汤超微饮片与传统饮片药效学剂量对比研究[J]. 时珍国医国药, 2013, **24**(11): 2667-2668.

[38] 王洪凤, 印 酬, 向红霞, 等. 超微粉碎对银翘散急性毒性和主要药效学的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, **38**(7): 714-718.

[39] BEUTINGER B A B, SEFRIN S C, BOLSON M K I, *et al*. Effects of micronization on dietary fiber composition, physicochemical properties, phenolic compounds, and antioxidant capacity of grape pomace and its dietary fiber concentrate [J]. *LWT*, 2020, **117**: 108652.

[40] 赵文英, 郝豪奇, 肖 薇, 等. 西洋参超微粉制备工艺及药效评价[J]. 食品工业, 2020, **41**(11): 131-136.

[41] XIE B, GONG T, TANG M, *et al*. An approach based on HPLC-fingerprint and chemometrics to quality consistency evaluation of *Liuwei Dihuang* Pills produced by different manufacturers [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, **48**(4): 1261-1266.

[42] LI G, GUO W, GAO X, *et al*. Effect of superfine grinding on physicochemical and antioxidant properties of soybean residue powder [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, **8**(2): 1208-1214.

[43] 张一鸣, 陈义伦, 葛邦国, 等. 超微粉碎对银杏果粉特性及成分的影响[J]. 中国果菜, 2020, **40**(11): 28-33.

[44] ATSUMI T, YOKOYAMA Y, YOKOGAWA T, *et al*. Effects of crushed *Schisandra* fruit on the content of lignans in *Kampo* decoction [J]. *J Nat Med*, 2019, **73**(2): 381-387.

[45] 钱珊珊, 桂双英, 杨满琴, 等. 中药超微粉碎技术的研究进展[J]. 陕西中医学院学报, 2019, **42**(3): 136-140.

[46] 李跃辉, 杨 瑛, 杨永华, 等. 超微粉碎工艺对肿痛消巴布剂中蒲黄透皮吸收的影响研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, **25**(9): 1483-1485.

[47] 徐英杰, 尹羽薇, 赵海燕, 等. 中药贴膜对兔膝骨性关节炎关节软骨下骨BMP-2蛋白表达的影响[J]. 中医药学报, 2021, **49**(10): 32-35.

[48] 邹俊波, 封 亮, 张小飞, 等. 粒子设计技术在中药粉体领域的实践应用研究[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(23): 6011-6019.

[49] 杨艳君, 邹俊波, 张小飞, 等. 基于粒子设计技术改善中药散剂口感与均一性问题——以珠黄吹喉散为例[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(23): 6035-6044.

[50] 周 晓, 封 亮, 张小飞, 等. 基于溶剂挥发法的羚珠散粒子设计技术应用研究[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(23): 6028-6034.

[51] 每 伟, 封 亮, 史亚军, 等. 粒子设计技术改善和胃降逆胶囊内容物均一性的应用研究[J]. 中国中药杂志, 2021, **46**(23): 6045-6052.

[52] 李慧娟, 赵玉丛, 李利红. 中药超微粉质量标准制定方法的研究进展[J]. 现代牧业, 2017, **1**(2): 30-32.

[53] 王崇队, 张 明, 杨立风, 等. 牡丹花蕊超微粉体制备工艺及理化特性[J]. 食品工业, 2021, **42**(10): 140-144.

[54] 陈炜璇, 刘 敏, 严 萍, 等. 三七破壁饮片指纹图谱研究[J]. 中药材, 2012, **35**(7): 1056-1061.

（下转第 216 页）

［14］ ZHU J W. Update on production of recombinant therapeutic protein: transient gene expression［M］. Shropshire: Smithers Rapra Technology, 2013: 135-158.

［15］ WU T, SONG Z Y, HUANG H Q, *et al*. Construction and evaluation of GPC3-targeted immunotoxins as a novel therapeutic modality for hepatocellular carcinoma［J］. *Int Immunopharmacol*, 2022, **113**(Pt B): 109393.

［16］ 许　丹, 周　艳, 段　爽, 等. 探讨单抗注册生产现场检查中的质量控制要点[J]. 中国药事, 2020, **34**(10): 1115-1123.

［17］ 王　云, 朱建伟. 化学合成原料药起始物料的选择原则[J]. 中国医药工业杂, 2022, **53**(5): 728-734.

［18］ 仇宇星, 雷　清. 病毒样颗粒及其在疫苗中的应用[J]. 微生物学免疫学进展, 2022, **50**(6): 73-79.

［19］ 代　虎, 丁满生, 朱建伟. 制药行业基于风险管理的变更控制[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(3): 416-420.

［20］ 金　苏, 李　敏. 浅析国内外药品临床试验期间药学变更的监管及技术评价考虑[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, **32**(2): 243-248.

［21］ EMA. Lucentis: EPAR Scientific discussion［R/OL］. (2007-03-14)［2023-04-16］. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/lucentis-epar-scientific-discussion_en. pdf.

［22］ 袁利佳, 汪小燕, 王　佳, 等. 关联审评政策下药用辅料与药包材变更管理的思考[J]. 中国药事, 2022, **36**(2): 121-127.

［23］ 平　玲, 牛　杰, 张铭润, 等. Sabin株脊髓灰质炎灭活疫苗与不同包材的相容性[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, **34**(7): 775-781.

［24］ 徐隆昌, 崔　靖, 韦　薇. 新兴治疗产品外源因子安全性研究与评价的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(11): 1052-1056.

［25］ 赛文博, 于鹏丽, 李小静, 等. 重组表达生物制品生产中病毒清除验证策略研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(10): 876-879.

［26］ WANG Y C, ZHENG C, ZHUANG C, *et al*. Characterization and pre-clinical assessment of a proposed biosimilar to its originator Omalizumab［J］. *Eur J Pharm Sci*, 2022, **11**(1): 106292.

［27］ 刘伯宁, 罗建辉. 关于创新型抗体药物药学评价的思考[J]. 药学学报, 2017, **52**(12): 1811-1819.

［28］ 陈　颖, 王广平, 易八贤. 我国药品审评审批制度改革对创新药技术转移的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(7): 1083-1091

［29］ 杜　婧, 高胜男. 药品注册核查中对技术转移方面的探讨[J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(17): 1684-1688.

（上接第 195 页）

［55］ AVDEEF A, TSINMAN K, TSINMAN O, *et al*. Miniaturization of powder dissolution measurement and estimation of particle size［J］. *Chem Biodivers*, 2009, **6**(11): 1796-1811.

［56］ 张沁怡, 孙国祥. 中药一致性评价关键问题-中药固体制剂溶出度测定方法与评价[J]. 药学研究, 2021, **40**(5): 281-288.

［57］ 曹　稳, 洪　亮, 杨　明, 等. 发酵虫草菌粉及产品指纹图谱建立及多指标成分分析[J]. 色谱, 2021, **39**(9): 1006-1011.

［58］ CARRADORI S, CAIRONE F, GARZOLI S, *et al*. Phytocomplex characterization and biological evaluation of powdered fruits and leaves from *Elaeagnus angustifolia*［J］. *Molecules*, 2020, **25**(9): 2021.

［59］ 白雪松, 宋　岩, 李银清. 中药超微粉饮片的研究概况[J]. 吉林中医药, 2020, **40**(10): 1394-1396.

［60］ 李　娟, 麻晓雪, 李顺祥, 等. 铁皮石斛超微粉碎破壁工艺的优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, **20**(7): 30-33.

［61］ 李艳玲, 卢婷婷, 刘永录, 等. 不同粒径白头翁散破壁率测定及小檗碱溶出度比较试验[J]. 中国兽医杂志, 2018, **54**(10): 112-115.

［62］ 张　宁, 陈书明, 周亦桥. 杜仲叶微粉细胞破壁率及两种活性成分含量测定[J]. 轻工科技, 2021, (8): 34-36.

［63］ 宋忠兴, 赵　鹏, 唐志书, 等. 4种中药微细粉体显微特征及细胞破壁率的测定[J]. 中国现代中药, 2017, **19**(2): 246-249.

［64］ 孙玉雯, 刘起华, 张　轩, 等. 大黄煮散与饮片的对比研究[J]. 中药材, 2016, **39**(1): 117-120.

［65］ 常笑寒. 紫苏叶超微粉的制备表征及对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学硕士学位论文, 2023.

［66］ CHOI K O, LEE I, PAIK S Y, *et al*. Ultrafine Angelica gigas powder normalizes ovarian hormone levels and has antiosteoporosis properties in ovariectomized rats: particle size effect［J］. *J Med Food*, 2012, **15**(10): 863-872.