

## • 专 论 •

## 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值

张定堃<sup>1</sup>, 傅超美<sup>1</sup>, 林俊芝<sup>2</sup>, 柯秀梅<sup>3</sup>, 邹文铨<sup>4</sup>, 许润春<sup>1</sup>, 韩 丽<sup>1\*</sup>, 杨 明<sup>5\*</sup>

1. 成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学附属医院 中心实验室, 四川 成都 610075

3. 九江学院基础医学院, 江西 九江 332000

4. 四川大学化学学院, 四川 成都 610064

5. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

**摘 要:**“药辅合一”是中药制剂中独特的用药理念、制药经验与哲学智慧。然而, 一直存在传统经验整理不够, 现代基础研究不足的缺陷。为此, 阐述“药辅合一”的理论内涵与基本特点, 初步总结了中药制剂中常见的“药辅合一”现象及物理化学基础, 探讨“药之为辅”与“辅之为药”的设计应用规律, 并结合现代研究实例分析“药辅合一”思想对中药新辅料、新技术与新制剂研究的指导价值, 以期从传统经验中探寻思路, 促进传统知识与现代研究的融合, 推动中药制剂学的传承与创新。

**关键词:** 药辅合一; 中药制剂; 新辅料; 新技术; 新制剂

**中图分类号:** R284      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2017)10-1921-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.10.001

## Study on theory and application value of “unification of medicines and excipients” in Chinese materia medica preparations

ZHANG Ding-kun<sup>1</sup>, FU Chao-mei<sup>1</sup>, LIN Jun-zhi<sup>2</sup>, KE Xiu-mei<sup>3</sup>, ZOU Wen-quan<sup>4</sup>, XU Run-chun<sup>1</sup>, HAN Li<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>5</sup>

1. College of Pharmacy, The Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Central Laboratory, Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

3. Basic Medical Sciences College, Jiujiang University, Jiujiang 332000, China

4. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China

5. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

**Abstract:** “Unification of medicines and excipients” was the particular concept of medication use, pharmaceutical experience and philosophical wisdom in Chinese materia medica (CMM) preparations. However, the traditional experience has not been fully summed up, and the modern research and application have not attracted enough attentions. In this paper, the theoretical connotation and basic characteristics of “unification of medicines and excipients” were concluded, and the common phenomena and their physical chemical basis were summarized. Then, the design and application law of “medicines as excipients” and “excipients as medicines” were discussed. What’s more, we have enumerated several modern research examples and analyzed its application value in the development of new excipients, new pharmaceutical preparation technology, and new CMM preparations. We hope to explore wisdom from the traditional experience, promote the integration of traditional knowledge and modern study, and finally accelerate the inheritance and innovation of pharmaceuticals of CMM.

收稿日期: 2016-10-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403115, 30973952)

作者简介: 张定堃, 男, 博士, 讲师, 研究方向为中药制剂新技术。E-mail: 465790643@qq.com

\*通信作者 杨 明 E-mail: yangming16@126.com

韩 丽 E-mail: hanliy@126.com

**Key words:** unification of medicines and excipients; Chinese materia medica preparations; new excipients; new technology; new preparations

药物制剂依赖辅料而存在。没有辅料, 药物难以发挥应有的预防与治疗作用, 难以应用于临床。“药辅合一”是中药制剂使用辅料的重要原则, 也是中药制剂区别于化药制剂的显著特征, 在中药制剂中具有普遍性。研究“药辅合一”的理论内涵, 阐发其科学性, 对于丰富完善中药制剂学基础理论, 指导现代中药新辅料、新工艺、新制剂的研发具有积极意义。鉴于此, 本文阐述了“药辅合一”的理论内涵和基本特点, 初步总结了中药制剂中常见的“药辅合一”现象及其物理化学基础, 探讨了“药之为辅”与“辅之为药”的设计应用规律, 并结合现代研究实例对其应用价值进行了分析, 以期抛砖引玉, 推动中药制剂学的传承与创新。

## 1 “药辅合一”的理论内涵

(1) 从制剂学角度看, 处方中某些药物的理化性质特殊, 能充当辅料的角色, 充分利用其形、色、气、味等理化特征以及分散、助磨、吸附、助悬、增稠等功能特征, 辅助制剂的成型与稳定, 这是辅料对药物疗效的被动影响, 即“药之为辅”; (2) 从治疗学角度看, 某些具有作用的辅料能改变其他药物的溶解性、溶出性、释放部位、吸收速率或吸收程度, 协同增效减毒, 这是辅料对药物疗效的主动影响, 即“辅之为药”。

## 2 “药辅合一”中辅料的特点

“药辅合一”现象在中药制剂中极为普遍, 这是由中药来源多样性、物料性质复杂性以及制剂工艺特殊性决定的。“药辅合一”中辅料有以下特点。

### 2.1 辅料一般具有药理活性

一般情况下辅料应是相对惰性的, 且不影响主药药效的发挥与检测。但中药制剂中的辅料较为特殊, 多具有药理活性。蜂蜜在蜜丸中同时兼有黏合、矫味与药效作用, 在补中益气丸、二母宁嗽丸、麻仁丸、活血跌打丸中分别发挥补气、止咳、通便、止痛的作用; 薄荷油在外用制剂中同时兼有促透与药效作用, 在八仙油、保济油、清凉油等制剂中分别发挥疏风热、清头目、提神止痒的作用<sup>[1]</sup>。此外, 传统辅料中的酒、醋、饴糖、米浆等均具有一定的药理活性。

### 2.2 内源性

制剂成型作用的辅料通常为外加物质。但对于中药而言, 除含有治疗作用的次生代谢成分外, 还

含有淀粉、果胶、几丁质等初生代谢物质以及动植物细胞组织, 这些辅助成型的物质非外界添加, 具有内源性特点。白芷、葛根、天花粉等富含淀粉的药物直接打粉, 可作为半浸膏片的成型辅料, 无需提取后另加淀粉成型。

### 2.3 “药”与“辅”的相对性

由于中药的复杂性与疾病的特殊性, 中药制剂往往具备多种功能主治。与之相对应, “药”与“辅”的认定具有相对性, 随疾病类型、给药形式的不同而不同。在白虎汤中, 粳米煎煮后溶液的黏稠度大增, 有利于钙离子的溶出及悬浮, 增加钙离子的摄入而增效, 以增稠、助悬为主<sup>[2]</sup>; 在丁香烂饭丸中, 粳米粉碎后作为糊粉, 有利于泛制成糊丸; 在速止水泻冲剂中, 粳米占制剂处方总量的 63.8%, 粉碎后既能作为赋形剂制粒, 又能在开水冲服后部分糊化, 黏附肠壁, 辅助止泻<sup>[3]</sup>。

### 2.4 辅料使用与用药意图的相关性

不少中药制剂在使用时, 需要使用酒、醋、茶、药液等辅料, 一般地, 这些辅料的功效与制剂的治疗意图有很强的相关性, 协同增效。川芎茶调散在服用过程中“以茶清调下”, 改剂型成通天口服液后在处方中加入茶汤, 均是充分利用了茶叶既能清利头目, 又能制约川芎、白芷等风药过于温燥与升散的特点, 使药性平和, 增强治疗偏头痛的效果<sup>[4]</sup>。辽源七厘散使用时要求内服黄酒调服, 是因为乳香、没药等树脂类药材粉末导致散剂润湿性差, 利用黄酒降低胃肠液在这些药粉的表面张力, 有利于散剂快速均匀分散, 便于吸收。利用丸剂治疗上焦疾病时, 一般用水作黏合剂, 取其易化; 治疗中焦疾病时, 一般用稠面糊做黏合剂, 取略迟化; 而要使丸剂过膈而起效, 一般用蜡做丸, 取其迟化<sup>[5]</sup>。随着黏合剂黏合能力的增强, 丸剂的溶散时间延长, 起效部位逐渐下移。

## 3 制剂技术单元中的“药辅合一”及其物理化学基础

### 3.1 助磨

在粉体学上, 对于不易单独粉碎的油性、黏性或弹性物质, 或物料粉碎到一定程度难以继续粉碎时, 往往通过添加另一种物质(常为表面活性剂), 使其机械特性改变, 易磨性能改善的现象称为助磨,

所添加的物质称为助磨剂。中药中所含的树脂类、油脂类、高糖类药物粉碎困难，常温下，粉碎机做功产生的热量会使这些药物表面迅速软化甚至熔化，发生形变，黏附在粉碎设备上，严重影响药物的粉碎效率与设备的正常运转<sup>[6]</sup>。利用处方中其他药物作为助磨剂，可在黏性药物被研细的瞬间，迅速填充出现的新界面，防止了研磨受热后的变形及重新聚集，确保粉碎的顺利进行。例如，小金丸药材粉碎过程中，利用制草乌、地龙、木鳖子（去油）等粉性药材与乳香、没药、枫香脂等黏性药材共同粉碎，能在常温下实现全方药物的粉碎<sup>[7]</sup>。

### 3.2 填充

中药片剂中的半浸膏片与全粉末片充分体现了“药辅合一”的特色。部分中药富含淀粉、植物纤维等物质，粉碎后作为片剂、颗粒剂的填充剂，既充分保全了药效，又降低了生产成本，部分淀粉、纤维类药物还能辅助崩解。以《中国药典》2010 年版一部<sup>[8]</sup>收录的 200 个中药片剂为例，半浸膏片 135 个，全粉末片 9 个，占片剂总数的 2/3 以上。通过对所有半浸膏片与全粉末片中打粉药物的使用规律分析，名贵药材、含淀粉类药材、含挥发油类药材、矿物药及不入汤剂的药物较常使用，有三七等 28 味药物的使用频次超过 5 次。中药片剂类型比例及高频次用药见图 1。

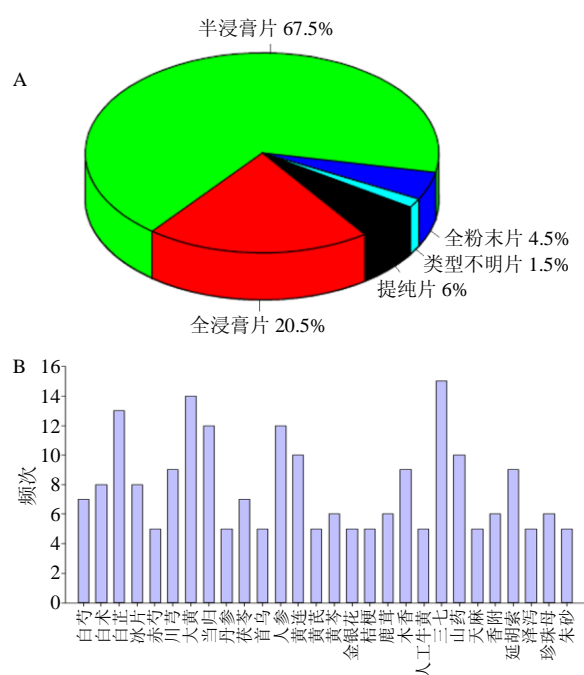


图 1 中药片剂类型分析及高频次使用药物

Fig. 1 Type analysis of CMM tablets and high frequency drugs

### 3.3 黏合

选择合适的黏合剂对丸剂的成型十分关键。根据药物粉体固有黏性的不同以及用药意图的不同，可以选择水、蜂蜜、药液（浸膏）、鲜药捣烂或榨汁。加水泛丸是利用水激发药物粉末固有的黏性而成型，这类药粉多含糖类、皂苷、淀粉、蛋白质等，并可通过水温调节更为精准地调控黏性。对于处方中含有神曲、山药、陈仓米的糊丸，可不另加米糊或面糊，通过黏合剂激发这些药物的黏性而成丸，如茯苓菟丝丸。对于纤维类、矿物类、油脂类以及炒炭、制灰的药物，黏性较差，不易成型，可将处方中某些药物提取后制备浸膏，利用浸膏的黏稠性制丸成型，如枳术丸中用提取的荷叶汁泛丸。对于处方中含有的鲜药材，可将药物捣烂后制丸，如小儿黄疸丸将天冬、五味子、黄瓜捣烂制丸；四生丸将生荷叶、生艾叶、生柏叶、生地黄捣烂研制丸。此外，依据用药功效选择黏合剂也是传统丸剂的一大特色。例如，酒、醋为丸者，取其收散之气；泛半夏、南星，欲去痰湿者用生姜汁做稀糊为丸，取其易化；萝卜汁泛丸者，取其涌吐风痰之用；神曲糊为丸者，取其消食；山药糊为丸者，取其止涩<sup>[9-10]</sup>。此外，熊胆汁、牛胆汁、竹沥汁、乳汁等也作为黏合剂使用。

### 3.4 助干

中药浸膏不易干燥，尤其是含多糖类、皂苷类量较高的浸膏，由于极性成分多，分子间相互靠近缠结，形成复杂的分子间作用力，阻碍了水分的散失逃逸，导致浸膏在烘箱中不易干燥。喷雾干燥通过雾化器将浸膏分散成小液滴，使得水分子大面积暴露在热空气中，瞬时挥发，形成多孔状颗粒，实现快速干燥<sup>[11]</sup>。但不少浸膏的软化点很低，低于喷雾干燥的进风口温度，极易发生热熔性粘壁。实践经验表明，为了减轻粘壁程度，可以将原生药粉末加入浸膏中一起喷干，一方面能提高物料的软化点温度，另一方面能形成毛细管，促进水分在毛细管内的流动迁移，发挥助干作用<sup>[12]</sup>。例如，在玄七通痹胶囊浸膏中加入黄芪粉，有效解决了粘壁问题<sup>[13]</sup>。

### 3.5 包衣

包衣是丸剂制备的重要工序，利用药物细粉作为包衣材料，能达到掩味掩臭、降低刺激性、防止成分挥发、增加颜色标识等作用，还能减少外源性包衣材料的使用。例如，朱砂安神丸、磁朱丸、搜

风化痰丸等包朱砂衣, 安宫牛黄丸、局方至宝丹包金箔衣, 防风通圣丸、分清五淋丸包滑石衣, 当归龙荟丸包青黛衣, 竹沥达痰丸包礞石衣, 四妙丸包黄柏衣。

### 3.6 增稠

传统膏剂最大的特色是不外加基质, 充分利用药物本身的“膏”性, 在浸提过程中产生的黏稠性而成膏。黏稠性的产生与高浓度长链分子的形成密切相关。以内服膏为例, 随着浓缩收膏的进行, 以多糖为代表的长链分子从舒展状态逐渐缠结聚集, 并产生一定程度的交联, 大量醇羟基与周围水分子形成分子间氢键, 阻碍水分子的自由运动, 产生明显的黏性; 但在高切变速度下, 又能从缝隙中被挤出, 具有一定的弹性<sup>[14]</sup>。多糖分子既是增稠的物质基础, 又具有明显的活性, 是膏剂中典型的药辅合一物质。传统外用膏剂常利用动、植物油脂增稠成型, 主要增稠物质是长链脂肪酸; 软膏多用猪脂、羊脂、豚脂等动物油脂, 而这些油脂本身又具有“悦皮肤”和“主诸恶疮, 利血脉”的疗效; 硬膏多用松脂、枫香脂等植物油脂, 而松脂还能“主疽恶疮”和“能贴诸疮脓血, 煎膏生肌止痛”。这种选用松脂与枫香脂作为硬膏基质的方法在当代仍然沿用, 如少林风湿止痛膏、风寒止痛膏等。

### 3.7 促渗透

增加药物的渗透性是外用制剂研制的关键。中药中的挥发油或芳香成分能促进药物的吸收与跨膜转运, 兼有促进渗透与治疗疾病的双重特点, 可作为透皮促进剂。例如, 以薄荷醇为代表的萜烯类促透剂, 既能直接破坏角质层细胞脂质屏障, 打开角质层极性孔道, 又能改变细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡而影响细胞膜流动性及膜电位, 通过增加皮肤活性表皮流动性降低皮肤角质层的屏障作用, 发挥促渗透效果<sup>[15]</sup>。与之类似, 冰片、柠檬烯、桉树脑、丁香酚等也具有类似的促渗透作用。外用制剂中的一些活血化瘀和芳香开窍类中药, 如当归、乳香、没药、丹参等, 也能提高皮肤细胞的通透性, 刺激皮肤腺体开口增大, 改善微循环及机体血流动力学<sup>[16]</sup>。

### 3.8 增溶

增溶是汤剂复方合煎过程中重要的物理化学变化。部分药物中含有的磷脂、皂苷、甾醇、蛋白质、胆汁盐等具有表面活性, 能降低溶液的表面张力, 与难溶性组分形成增溶胶束<sup>[17]</sup>。含磷脂的常见药物或辅料有黑豆汁、酸枣仁、补骨脂、桑螵蛸等; 含

皂苷的常见药物有人参、甘草、柴胡、黄芪、远志等; 含甾醇的常见药物主要存在于“子”或“仁”类药物中, 如沙苑子、车前子、女贞子、柏子仁等。在此过程中, 不同药物所含的同种或不同表面活性剂, 在汤剂中形成复配效应, 可明显降低临界胶束浓度, 增加难溶性成分的增溶量。

### 3.9 助溶

白酒具有显著的助溶特性。以多酚提取为例, 水虽是植物多酚的良溶剂, 但并非最适合多酚的提取。在植物中, 多酚通常与蛋白质、多糖甚至多酚之间, 以氢键或疏水键形式形成稳定的分子复合物。该现象对于相对分子质量大、羟基数量多的植物鞣质尤为突出, 所以在多酚提取时提取试剂不仅要求对多酚具有很好的溶解性, 还必须具有断裂氢键的作用, 而采用白酒则能很好解决该问题<sup>[18]</sup>。加上白酒辛甘大热、活血通络、祛风散寒、行药势, 因此几乎所有的酒剂均具备祛风除湿、活血通络、调和气血、滋补肝肾等作用, 这赋予了其药辅合一的特性。

### 3.10 助悬

中药汤剂并非完全的真溶液, 可能同时存在胶体、乳浊液、固体微粒等多种相态<sup>[19-20]</sup>。对于胶体及固体微粒而言, 增加体系的黏度有利于胶体的分散及固体微粒的悬浮, 增加混相体系的稳定性。助悬剂多为高分子亲水物质, 通过增加分散介质的黏度, 在固体颗粒间形成保护屏障, 防止颗粒间的吸引, 维持分散状态。例如, 思密达是现代流行的物理止泻药, 其实质为蒙脱石, 对消化道黏膜有很强的覆盖能力, 从而发挥止泻效果; 赤石脂的止泻原理与之相同, 桃花汤就是利用了该特点, 将粳米煎煮糊化后与赤石脂细粉悬浮, 通过增加米糊与赤石脂在胃肠道的滞留时间及在肠道的黏附性而发挥止泻作用<sup>[21-22]</sup>。除粳米外, 葛根中的C型结晶淀粉<sup>[23]</sup>、车前子中的欧车前亲水胶<sup>[24]</sup>等都能在汤剂中发挥一定的助悬效果。

## 4 “药之为辅”与“辅之为药”的设计应用规律探讨

### 4.1 “药之为辅”的设计应用规律

药物充当辅料主要利用某些药物在理化特性与使用功能上与某些辅料类似, 通过替代或降低辅料的应用, 实现加工与应用的便利性与经济性。

对于固体制剂而言, 笔者曾提出中药粉体的物性系统分类的思路, 通过测定黏性、弹性、油性、粉性、硬性、脆性等物理特性, 来科学设计中药固体制剂的成型<sup>[6]</sup>。以半浸膏片的成型为例, 中药复

方浸膏或浸膏粉普遍存在很强的黏性，黏性强意味着易压缩、难崩解，对于速崩制剂的崩解尤为不利。弹性意味着粉体在压缩外力消失后能发生一定程度的弹性复原，易崩解、难压缩。将弹性粉体（部分纤维素类药物粉末）与黏性浸膏制粒，使得颗粒成为黏弹性均衡的结构，无论对于制备还是崩解都十分有益。与之类似，油性较强的粉末在制成颗粒或片剂时，脂肪油（或挥发油）会填充于颗粒之间，影响机械强度<sup>[25]</sup>；而添加粉性药物，则能一方面起到分散、吸收油性的作用，另一方面形成粉性粉体间连接，明显改善机械强度。

对于水溶性好、吸收快、消除半衰期短的药物，延缓其吸收过程是增加生物利用度的重要手段，而延缓释放则是重要途径。以红景天苷及其苷元酪醇为例，其单体在 1~2 min 突释，在制备固体制剂时应考虑延缓释放速率。红景天中含有的大分子多糖物质与红景天苷等单体形成提取物，会形成复杂的分子间作用力，多糖经过一定时间的有限溶胀与无限溶胀才会变成分子状，将红景天苷等成分完全释放出来，明显抑制突释，有利于提高生物利用度<sup>[26]</sup>。与之类似，以多酚提取物为原料制备口含片时，将药材中的果胶、多糖等大分子物质与多酚提取物共溶后重新制备提取物，能明显抑制多酚的涩味。由此可知，多糖等大分子物质同时扮演了缓释辅料的角色<sup>[27]</sup>。

## 4.2 “辅之为药”的设计应用规律

随着新型递药系统的不断研制开发，药用辅料正在被更多地视为一种生物功能性材料，而不是一种非活性添加剂。对于中药制剂而言，制剂的疗效并不仅仅取决于药效成分的活性与量，恰当地选择具有一定药性的辅料能明显提高治疗效果。

在制剂设计与应用过程中应高度关注辅料的辅助治疗作用。一些传统中成药在服用时要求用盐汤、茶、醋、米汤等送服，如右归丸等补肾剂多要求淡盐水送服，然而，现代开发成中成药后，尽管剂型未变，但在用法上已不要求。黄勤挽等<sup>[28]</sup>研究发现盐炙能使益智仁温肾缩尿的起效剂量降低 1/3，盐益智仁的“缩尿”作用是药物和食盐协同增效的结果，佐证了传统服法的科学性。因此，可在温肾缩尿的中成药中添加适量食盐。对于一些相对特殊或质量难以控制的药引，可由企业制备成伴侣剂附于包装盒内，供消费者选用，以提高疗效。

此外，辅料可明显改变药效成分的吸收程度与

速率、影响 P450 代谢酶活性等体内过程，进而影响生物利用度与疗效。羊脂油性热味甘，能温散寒邪、温补肾阳。淫羊藿也是典型的温补肾阳药，但其有效部位总黄酮的肠吸收却较差，加入羊脂油后，所含不饱和脂肪酸能与总黄酮形成自组装胶束，显著增加其在肠道的吸收<sup>[29]</sup>。

## 5 “药辅合一”思想对中药制剂创新发展的应用价值

### 5.1 揭示传统制剂的科学内涵

中药汤剂制备中，存在很多沉淀性配伍，如附子-甘草、黄芩-黄连、黄连-吴茱萸、附子-大黄等。从化学成分看，含有鞣质与生物碱、苷类与生物碱或者有机酸类与生物碱类的中药配伍易形成沉淀。这些沉淀在服用过程中如何取舍，有何意义，一直困扰着中医临床。近年来，一些学者从生物药剂学、增加活性中心等方面展开了研究，有助于揭示传统汤剂的科学内涵。

四逆汤中附子-甘草合煎会产生明显的沉淀。甘草所含甘草酸为大分子有机羧酸，在其分子中活性基团只有 1 个羧基，能与生附片中的双酯型生物碱（乌头碱、新乌头碱、次乌头碱）及其水解产物苯甲酰类乌头原碱等发生酸碱成盐反应，生成难溶性盐而沉淀<sup>[30-32]</sup>。因此，在煎煮过程中，一方面是双酯型生物碱的快速水解减毒，另一方面是生成难溶性盐而减毒。但该类难溶性盐并非绝对不溶，在胃肠道中能发生少量的溶解-沉淀平衡，释放出部分的生物碱与甘草酸，发挥缓释效应，即张景岳所谓“附子之性急，得甘草而后缓；附子之性毒，得甘草而后解”。

黄芩-黄连配伍合煎在传统汤剂中十分普遍，如泻心汤、葛根芩连汤、黄连解毒汤等。而现代制药工业认为合煎时黄酮和生物碱类成分发生络合反应产生大量无效的沉淀，消耗了药效成分，应采用分煎的方法。尽管沉淀物中的小檗碱量约为上清液中的 3 倍，但有学者认为，汤剂中黄芩苷、小檗碱量的降低，并不意味着体系药效的降低，沉淀物是汤液中有效物质的不同存在形式<sup>[33]</sup>。课题组也认为沉淀物是酸碱 2 部分空间距离接近形成的离子化合物<sup>[34]</sup>，尽管水溶性不佳，但在胃肠道中与胆酸盐及汤剂中的表面活性物质形成复合胶束而增溶。药理活性研究发现，沉淀物质量浓度为 28.1~225.0 μg/mL，加药后 0~25 h，对金黄色葡萄球菌的抑菌率远高于小檗碱和黄芩苷。构效关系分析表明，小檗碱芳环上的季铵结构及 2、3 位上的亚甲二氧基



是抑菌的主要活性基团<sup>[35]</sup>；与黄芩苷成盐后，引入了4位羰基，5、7位羟基等新的抑菌活性基团而增效<sup>[36]</sup>。因此，沉淀物的形成可能增加了小檗碱的活性中心而起到增效作用。主要研究结果见图2。

## 5.2 推动新辅料的开发

随着新剂型的不断出现，辅料的安全性与生物相容性问题越发受到关注。尤其是一些传统不认为

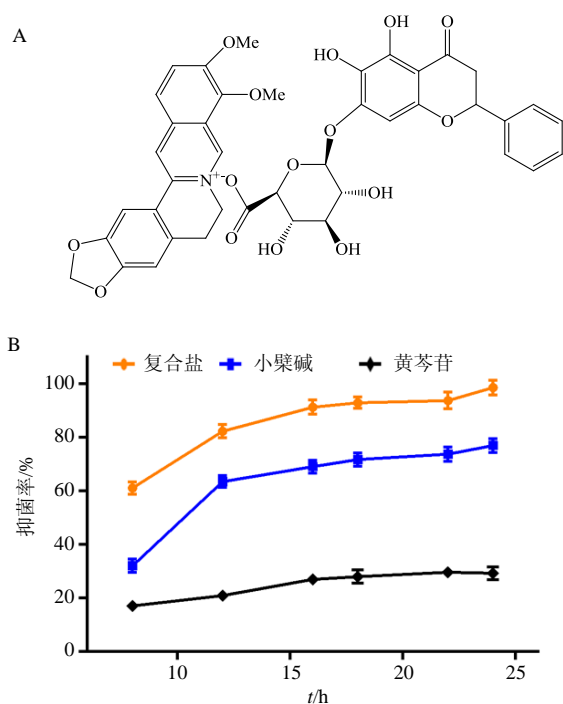


图2 黄芩苷-小檗碱的复合盐结构(A)和黄芩苷、小檗碱及复合盐对金黄色葡萄球菌的抑制率(B)

Fig. 2 Chemical structure of compound salt of baicalin and berberine (A), inhibitory rate of baicalin, berberine and compound salt on *Staphylococcus aureus* (B)

有毒的合成辅料也暴露出潜在的安全风险。如羟丙基-β-环糊精长期注射产生的肝肾毒性与骨质疏松，尤其对于女性患者肾脏损伤更大<sup>[37-39]</sup>。因此，重视“药辅合一”思想的指导，从天然药物中开发相关辅料，是提高制剂安全性的可行途径。

白及胶是从白及鳞茎中分离出的一种可溶性多糖，主要成分为葡甘聚糖，具有收敛止血的作用，也具有持水增稠、悬浮、胶凝、成膜等功能特性。依据上述特性，瞿燕等<sup>[40]</sup>通过对粗白及胶脱蛋白、醇沉、有机溶剂洗涤、复溶、不同浓度乙醇梯度沉淀、冻干，得到多孔性白及胶。该物质具有多孔疏松的内部结构，孔隙率高达75%~98%，吸水性强，膨胀性好，具有快速起漂、长时间漂浮和缓释3种性能，是一种优良的胃滞留漂浮型缓控释制剂辅料。

三黄汤制炉甘石是中医眼科常用制剂。炉甘石主要成分为 $\text{ZnCO}_3$ ，锻制过程失水分解为多孔状氧化锌，在水飞过程中，除去水溶性杂质，并控制减小细粉粒径及粒径分布，类似多孔二氧化硅<sup>[41]</sup>。在三黄汤制炉甘石过程中，将煅炉甘石细粉加入三黄汤滤液中拌匀、吸尽后干燥，就是溶剂法制备固体分散体的过程。通过氧化锌孔道物理性吸附三黄汤中的黄芩苷、小檗碱、大黄素等主要成分，形成类似于速释型固体分散体的释药系统<sup>[42-43]</sup>（图3）。在眼部用药时，能确保药效成分的快速释放，同时释药后的孔道又能吸收局部渗出的液体，发挥收湿敛疮的作用。因此，炉甘石有望开发为中药固体分散体的载体。

## 5.3 促进新技术的形成

质量源于设计。在制剂工艺研究中，充分利用

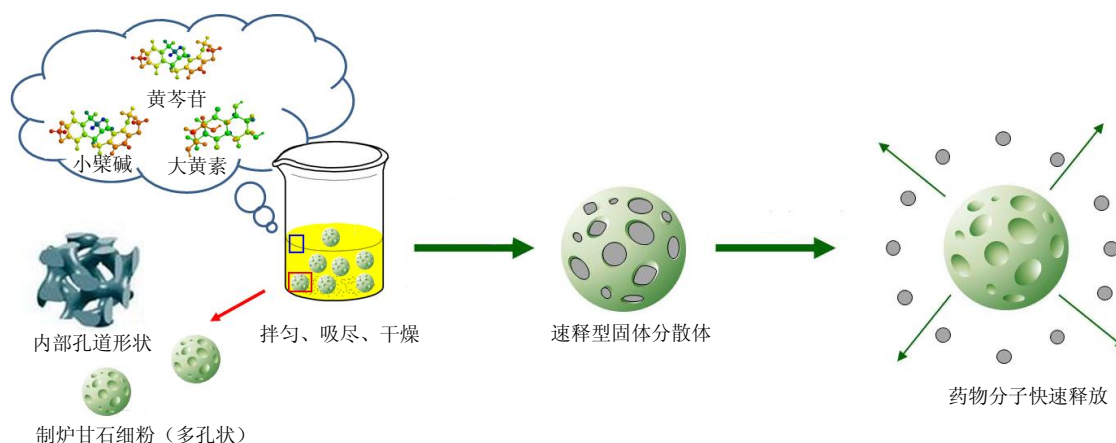


图3 制炉甘石装载三黄汤药效成分的示意图

Fig. 3 Flow chart of active ingredients in Sanhuang Decoction vectored by prepared calamine fine powder

原料的理化性质与功能特性有助于减少辅料的使用, 促进适宜中药制剂特点的新工艺的形成, 提高用药的安全性, 降低患者服用量与生产成本。

对于中药固体制剂苦涩味、腥臭味的掩蔽, 减少药物与口腔黏膜、味蕾的接触面积是关键。传统方法多采用环糊精、微囊等包合处理, 需要添加大量辅料, 不仅给后续成型增加了困难, 还增加了生产与使用成本。为此, 课题组提出了基于粒子设计

原理的粉末包覆处理工艺, 利用中药复方配伍特性, 将不苦的药物包覆在苦味药物的表面, 在不外加辅料的条件下实现对苦味的掩蔽<sup>[44]</sup>。在感咳双清掩味分散片的制备过程中, 利用该技术用微苦的黄芩苷包覆极苦的穿心莲内酯, 取得了满意的效果<sup>[45]</sup>。其研究设计思路及主要结果见图 4。采用相同的方法, 在口腔溃疡散中利用青黛包覆处理涩味突出的白矾, 也取得了良好的掩味效果<sup>[46]</sup>。

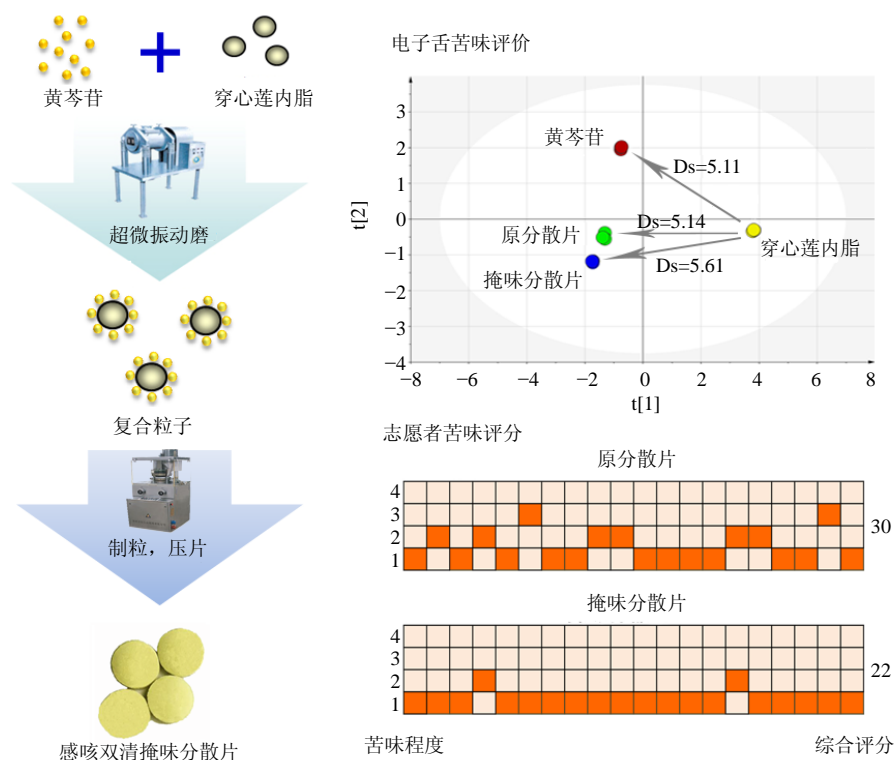


图 4 基于“药辅合一”的感咳双清掩味分散片的制备及评价

Fig. 4 Preparation and evaluation of Ganke Shuangqing Masking-taste Dispersion Tablets based on “unification of medicines and excipients”

固体粒子稳定乳液 (Pickering 乳液) 是以固体粒子作为乳化剂替代传统表面活性剂的一种乳液。其最大优点是不需使用表面活性剂, 热力学稳定性好<sup>[47]</sup>。目前, Pickering 乳液最常用的固体粒子是纳米二氧化硅, 然而, 纳米二氧化硅长期给药存在潜在的安全风险<sup>[48]</sup>。为此, 药剂学家提出采用难溶性药物自身的纳米晶作为固体微粒稳定剂来制备 Pickering 乳液, 如水飞蓟宾混悬纳米晶<sup>[49-50]</sup>等, 充分发挥这些药物的结构属性与治疗属性, 以最大限度提高用药的安全性。

#### 5.4 指导新制剂的设计

微乳以其良好的缓释与靶向效果而成为抗肿瘤

递药系统的常用剂型。针对阿霉素等化学药的毒副作用或多药耐药性, 有学者提出在微乳中通过中药联合用药而达到减毒增效、攻补兼施的目的<sup>[51-52]</sup>。将一些具有抗肿瘤活性的脂肪油、挥发油溶于油相中, 以减少化学药物的用量, 如意苡仁油<sup>[53]</sup>、姜黄挥发油、莪术油、牡荆油等。针对常用乳化剂 (非离子表面活性剂) 使用量过大、刺激胃肠道、存在潜在的不良反应等问题, 充分利用药物的物质属性与功能属性, 将中药中的一些具有补虚作用的表面活性物质 (如人参皂苷 Rh<sub>2</sub><sup>[54]</sup>、甘草皂苷) 与聚山梨酯 80、聚乙二醇 200 等形成复合乳化剂, 即可减少乳化剂的用量, 也可更合理地调节亲水亲油平衡

(hydrophilic lipophilic balance, HLB) 值, 减小自乳化后的粒径, 提高界面膜的强度。

壳聚糖主要来源于水产加工过程中废弃的虾壳和蟹壳。谭承佳等<sup>[55-56]</sup>在研究蛭螂治疗老年性前列腺增生过程中发现, 蛭螂药材提取出肽类物质后, 药渣经过脱矿物质、脱蛋白、脱脂、脱色、强碱脱乙酰基得到壳聚糖, 其脱乙酰度、黏度、溶解性等方面优于市售虾壳聚糖。以此为基础, 设计了以肽类物质为药物, 壳聚糖为辅料的结肠定位释药系统。该研究不但实现了对药渣的综合利用, 而且通过对来源同一虫体的肽类与壳聚糖进行优化重组, 设计了新的给药系统, 是对“药辅合一”思想的很好诠释。

## 6 结语与展望

“药辅合一”是传统中药制剂中蕴含的用药理念、制药经验与哲学智慧, 继承其思想内涵、揭示其科学性对于中药新辅料开发、新技术的形成以及新制剂的设计都大有裨益。然而, “药辅合一”研究还存在很大不足与困难: 一是传统经验整理不够, 现代基础研究不足; 二是对于药辅兼用的辅料品种, 如何科学制定其质量检验标准。对于前者, 应从以下2方面开展工作: (1) 深刻认识中药制剂组成的复杂性, 从疾病的生理病理特点与制剂组成结构、理化特征及体内过程的关联入手, 揭示药效成分、辅助成分在治病过程中的和谐统一, 阐明辅助成分的科学内涵与重要作用。(2) 深入认识现代递药系统与新型辅料的结构特征与功能特征, 通过对比、归纳、实证等方式, 发掘传统药物(辅料)与现代辅料的异同; 并以此为突破, 阐明传统辅料的科学性。对于后者, 在辅料常规检查项目基础上, 应重视药辅兼用的品种在制剂中发挥的特殊作用, 依据制剂特色或成型需求制定相关补充标准。同时考量天然辅料的变异性对制剂质量的影响。“药辅合一”的理论与实践研究, 有助于指导中医临床合理选择剂型、中成药生产选择工艺路线, 对于推动中药制剂与辅料研究的传承创新具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 杨明. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [2] 周鸿飞. 白虎汤“煮米熟汤成”煎法解析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(3): 56.
- [3] 宋民宪, 杨明. 新编国家中成药 [M]. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [4] 何翠欢, 卫明. 清代医家运用茶叶诊治疾病探析 [J]. 中医药通报, 2016, 15(2): 32-34.
- [5] 陈天朝, 康冰亚. 中药丸剂的缓释制剂特点探讨 [J]. 中国药业, 2009, 18(6): 17-19.
- [6] 张定堃, 杨明, 林俊芝, 等. 中药散剂的制法研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 21-24.
- [7] 王小平. 粒子设计改善中药粉体均一性与溶解性的工艺原理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [9] 霍务贞, 李大炜, 朱盛山. 浅议《本草纲目特殊制药施药技术》中丸剂辅料的作用 [J]. 中国药房, 2010, 21(39): 3742-3744.
- [10] 朱盛山, 李苑新, 袁旭江, 等. 传统中药散, 丸制剂之探讨 [J]. 中成药, 2006, 28(11): 1715-1716.
- [11] 张定堃, 张芳, 林俊芝, 等. 乳糖研磨改性降低红景天提取物吸湿性的工艺与原理研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1413-1420.
- [12] 王优杰, 冯怡, 杨胤. 辅料对改善强力宁提取液喷雾干燥粘壁现象的作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(1): 34-38.
- [13] 濮存海, 赵开军, 关志宇, 等. 中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究 [J]. 中成药, 2006, 28(1): 18-20.
- [14] 罗杰英, 王玉蓉, 张自然. 现代物理药剂学理论与实践 [M]. 上海: 上海科技文献出版社, 2005.
- [15] 兰颐, 王景雁, 刘艳, 等. 萜烯类经皮促透剂对皮肤活性表皮层的影响及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 643-648.
- [16] 平其能. 中药成分的胃肠转运与剂型设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [17] 欧水平, 王森, 张海燕, 等. 难溶性中药成分的复方配伍增溶 [J]. 中成药, 2009, 31(10): 1595-1597.
- [18] 石碧, 狄莹. 植物多酚 [M]. 北京: 科学出版社, 2000.
- [19] 马家骅, 李霞, 谭承佳, 等. 基于药效理化表征的当归补血汤质量控制模式初探 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 901-905.
- [20] 陈秋薇, 章津铭, 季宁平, 等. 附子-甘草药对配伍前后汤液相态对比 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 92-95.
- [21] 刘逢芹, 李贵海. 山东蒙脱石与思密达止泻作用的比较研究 [J]. 中药材, 2002, 25(8): 577-580.
- [22] 刘卫红. 桃花汤微粉制剂与煎剂的药效学对比研究 [J]. 河南中医, 2005, 25(6): 21-23.
- [23] 熊丽苹, 黄立新, 李彦萍. 葛根淀粉理化性质的研究 [J]. 食品科技, 2004(5): 10-14.
- [24] 周超, 杨美艳, 谢明勇, 等. 车前子胶的流变特性研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(10): 130-133.
- [25] 韩雪, 李剑, 韩丽, 等. 以姜黄清脂分散片为模型药物研究吸水性在中药分散片崩解过程中的关键作



- 用再验证 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1112-1117.
- [26] 林俊芝, 邹亮, 张定堃, 等. 红景天苷, 酪醇在红景天提取物中和其单体溶出规律的比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(6): 425-429.
- [27] 林俊芝, 张定堃, 段渠, 等. 中药涩味的形成原理及掩蔽技术的研究概况 [J]. 中草药, 2014, 45(18): 2716-2721.
- [28] 黄勤挽. 益智仁盐炙“缩尿”作用的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [29] 李杰, 孙娥, 谭晓斌, 等. 羊脂油促进淫羊藿总黄酮吸收转运的研究 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2439-2444.
- [30] 马鸿雁, 刘小彬, 李楠, 等. 乌头碱和甘草酸作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(2): 208-209.
- [31] 章津铭, 傅超美, 何宇新, 等. 附子-甘草配伍前后汤液中沉积物的化学组分对比研究 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 165-169.
- [32] Peter K, Schinnerl J, Felsinger S, *et al.* A novel concept for detoxification: Complexation between aconitine and liquiritin in a Chinese herbal formula (‘Sini Tang’) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2): 562-569.
- [33] 陈丽红, 王强. 葛根苓连汤不同配伍对黄芩苷、小檗碱含量的影响 [J]. 西北药学杂志, 2005, 20(4): 147-149.
- [34] 李文亮, 曾建国, 张雪, 等. 白屈菜红碱和血根碱与黄芩苷成盐后的  $^1\text{H-NMR}$  分析 [J]. 化学世界, 2012, 53(4): 211-213.
- [35] 李波, 朱维良, 陈凯先. 小檗碱及其衍生物的研究进展 [J]. 药学报, 2008, 43(8): 773-787.
- [36] 李叶, 唐浩国, 刘建学. 黄酮类化合物抑菌作用的研究进展 [J]. 农产品加工学刊, 2008(12): 53-55.
- [37] Donaubaue H H, Fuchs H, Langer K H, *et al.* Subchronic intravenous toxicity studies with gamma-cyclodextrin in rats [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1998, 27(2): 189-198.
- [38] Gould S, Scott R C. 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): A toxicology review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(10): 1451-1459.
- [39] Healing G, Sulemann T, Cotton P, *et al.* Safety data on 19 vehicles for use in 1 month oral rodent pre-clinical studies: administration of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin causes renal toxicity [J]. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(1): 140-150.
- [40] 瞿燕, 傅超美, 李春雪, 等. 一种多孔性白及胶及其制备方法和用途: 中国, 201510926414.1 [P]. 2015-12-14.
- [41] 孟祥龙, 马俊楠, 崔楠楠, 等. 基于热分析的炉甘石煅制研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4303-4308.
- [42] 高蓓, 孙长山, 支壮志, 等. 两种难溶性药物-纳米多孔 ZnO 固体分散体的制备与提高药物溶出度机制的研究 [J]. 药学报, 2011, 46(11): 1399-1407.
- [43] Zhang D, Lin J, Zhang F, *et al.* Preparation and evaluation of andrographolide solid dispersion vectored by silicon dioxide [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(2): 245-252.
- [44] 韩丽, 张定堃, 林俊芝, 等. 适宜中药特性的粉体改性技术方法研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3253-3259.
- [45] 张芳. 粉体改性技术在中药分散片中的创新研究——以感咳双清分散片为例 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [46] 张定堃, 秦春风, 韩丽, 等. 粒子设计对口腔溃疡散粉体学性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 334-340.
- [47] Lam S, Velikov K P, Veleo O D. Pickering stabilization of foams and emulsions with particles of biological origin [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2014, 19(5): 490-500.
- [48] Li L L, Li T L, Fu C H, *et al.* Biodistribution, excretion, and toxicity of mesoporous silica nanoparticles after oral administration depend on their shape [J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(8): 1915-1924.
- [49] 张继芬, 刘川, 张焦, 等. 水飞蓟宾纳米晶自稳定 Pickering 乳液的制备及评价 [J]. 药学报, 2016, 51(5): 813-820.
- [50] 张焦, 刘川, 王帆, 等. Pickering 乳液在药剂学的应用研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(20): 1730-1734.
- [51] 袁成甜, 贺俊杰, 陈彦, 等. 灵蕙方多组分微乳的制备及其抗肺癌活性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(22): 3284-3288.
- [52] Li P, Ghosh A, Wagner R F, *et al.* Effect of combined use of nonionic surfactant on formation of oil-in-water microemulsion [J]. *Int J Pharm*, 2005, 288(1): 27-34.
- [53] Qu D, Ma Y, Sun W. Microemulsion-based synergistic dual-drug codelivery system for enhanced apoptosis of tumor cells [J]. *Int J Nanomed*, 2015(10): 1173-1187.
- [54] Qu D, Zhou J, Liu C Y, *et al.* Multi-functional microemulsion delivery system to overcome tumor multidrug resistance [J]. *J Control Release*, 2015, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.05.041.
- [55] 谭承佳. 蛭螂抗良性前列腺增生作用机制与基于自身的壳聚糖给药载体研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [56] Xin C, Ma J H, Tan C J, *et al.* Preparation of melanin from *Catharsius molossus* L. and preliminary study on its chemical structure [J]. *J Biosci Bioeng*, 2015, 119(4): 446-454.