

• 理论研究 •

传统丸剂历史沿革、科学内涵及丸剂二次开发的发展构想^{*}

刘立伟¹ 董毅智¹ 李玉坤¹ 姜宇懋² 李强¹ 范逸品¹ 于大猛^{1#}

(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700; 2 中国中医科学院中药研究所)

摘要: 丸剂是我国古代重要的中药剂型,当前正处于传统剂型转型升级的关键期,梳理丸剂历史沿革,总结丸剂发展规律对了解古代制剂学史、实现丸剂现代化具有重要意义。丸剂理论经历了“药性有宜丸者”“疾有宜服丸者”“丸者,缓也”三次总结及提升,确立了“丸者,缓也”的核心理论。丸剂缓释的特点与其剂型、辅料密切相关,辅料呈现由博返约的特点;传统丸剂剂型也演变为以蜜丸、水丸、水蜜丸、浓缩丸为主,糊丸、蜡丸为辅,且后者面临淘汰的处境。丸剂现代化必须依据现代制剂手段,从释药体系、药物载体、药效成分等方面全面解析复方制剂,构建新型丸剂,使丸剂保留缓释特点的同时实现定时可控给药。在辅料方面,应当注重饴糖、糯米、蜂蜡等传统辅料的继承与开发,深挖特色、传承精华。

关键词: 丸剂; 历史沿革; 科学内涵; 传统辅料; 丸剂理论; 二次开发

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2022.06.011

中图分类号: R283.6

Historical evolution and scientific connotation of traditional pills and the development assumption of the secondary development of pills^{*}

LIU Liwei¹, DONG Yizhi¹, LI Yukun¹, JIANG Yumao², LI Qiang¹, FAN Yipin¹, YU Dameng^{1#}

(1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Pills were an important dosage form in ancient China in the critical period of transformation and upgrading of traditional dosage forms. It is important to understand the history of ancient pharmaceuticals and realize the modernization of bolus by combing history and summarizing the development law of bolus. The theory of pills has been summarized three times and gradually established the core theory of pills' slow release. The scientific connotation of pills' slow release is closely related to their dosage form and excipients. Excipients show the characteristics of being varied and reduced. Traditional pill formulation also evolved into the honey pill, water pill, water honey pill, concentrated pill, paste pill, and wax pill as the supplement. The two are facing the situation of elimination. The modernization of pills must be based on modern means of preparation; the comprehensive analysis of compound preparations from the aspects of the drug release system, drug carrier, and pharmacodynamic components; and the construction of new pills. The aim is to maintain the characteristics of the sustained release of pills and realize time-controlled drug delivery. In the aspect of traditional supplementary materials, we should focus on the scientific interpretation of traditional supplementary materials such as caramel, glutinous rice, and beeswax as well as dig deep into the characteristics and inherit the essence.

Keywords: traditional Chinese medicine pills; historical evolution; scientific connotation; traditional ma-

刘立伟 男 在读硕士生

通信作者: 于大猛 男 博士 研究员 主任医师 硕士生导师 主要研究方向: 本草文献与中药炮制 E-mail: 13191635801@163.com

* 中国博士后科学基金面上项目(No.2020M680834)、中国中医科学院科技创新资助项目(No.CI2021A00415)

terials; pill theory; secondary development

Corresponding author: Dr. YU Dameng, Researcher, Chief Physician, Master's Supervisor. No.16, Dongzhimennei, Nanxiao Street, Dongcheng District, Beijing 100700. E-mail: 13191635801@163.com

Funding: China Postdoctoral Science Foundation (No. 2020M680834)

Conflicts of interest: All the authors have read and approved this manuscript and declare no conflicts of interest.

中药以中医理论体系为指导、以制剂为媒介用于防病治病,随着中医学发展逐渐形成各种剂型,古代剂型包括汤剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、酒剂、栓剂等。丸剂以其慢病缓治、峻药缓释、服用方便、易携带等特点成为古代重要制剂,历代医家在临床应用中不断积累总结经验,完善丸剂理论、丸剂剂型、合和技术,使中药丸剂逐渐走向成熟。丸剂指原料药物与适宜的辅料制成的球形或类球形的固体制剂^[1]。2020年版《中华人民共和国药典》^[2](以下简称《药典》)收载蜜丸与水蜜丸共205首、水丸113首、浓缩丸60首、糊丸6首、蜡丸1首、滴丸13首,占中成药24.69%。近年来丸剂有效成分提取、干燥、灭菌方法都取得了显著成果,但是随着现代释药体系、释药方式及新剂型的不断发展进步,丸剂在《药典》中的比重呈下降趋势^[3]。本文梳理了丸剂发展的脉络与发展特点,探求丸剂历史沿革的发展规律,用现代知识诠释了丸剂的科学内涵并提出丸剂二次开发的构想。以古鉴今挖掘丸剂的科学内涵及作用机制才能准确把握中药丸剂的现实意义,才能为中药丸剂二次开发奠定基石。

1 丸剂的源流

1.1 丸剂的滥觞与发展

丸剂中水丸剂型最早出现在春秋、战国之际的《五十二病方》中,水丸的辅料包括水、黄酒、醋、稀药汁、糖汁等^[4-5]。《五十二病方》中水丸的记载为“冶麋(麋)芫本、方(防)风、乌豕(豕)、桂皆等,渍以淳酒而垠之”^[6]。《五十二病方》记载的5首丸剂分别为酒制丸、醋制丸、油脂制丸,使用方式为内服、外用两种,其中醋制丸用于犬伤人后“熨其伤”,但《五十二病方》中未见蜜丸。

成书于稍晚的战国著作《养生方》和《杂疗方》都记载了蜜或枣膏合丸,为现存最早的蜜丸。《养生方》记载了卵汁、松脂、麦麸、动物血、马酱为丸,麦麸是糊丸的雏形,《杂疗方》中出现谷汁为丸。这时丸剂的制剂与方剂组方都不成熟,辅料主要以酒醋和动物来源成分为主。

《神农本草经》首次总结提出“药性有宜丸者”^[7],将药物分为上中下三品,“下药一百二十五种为佐使,主治病以应地,多毒,不可久服”,从药理学角度阐述了丸剂与药性的关系。

汉代丸剂剂型以蜜丸为主,同时注重丸剂服法及辅料与丸剂的整体药效作用。《伤寒论》中的乌梅丸使用的辅料为蜂蜜与米饭,尚不是严格意义上的糊丸,“上十味,异捣筛,合治之。以苦酒渍乌梅一宿,去核,蒸之五斗米下,饭熟捣成泥,和药令相得。内臼中,与蜜杵二千下,丸如梧桐子大”^[8]。《金匱要略》中收载18首丸剂,蜜丸占15首,此外《武威汉代医简》^[9]中记载了7首丸方,其中5首丸剂辅料为蜜,可见蜜丸已经成为汉代丸剂的主要剂型。《金匱要略》将中医学整体观念引入到了丸剂中,将病症与辅料相结合,注重辅料在丸剂药效学的整体作用,干姜人参半夏丸以姜汁糊为辅料加强半夏的降逆止呕作用,竹皮大丸主“妇人乳中虚,烦乱呕逆,安中益气”,以枣肉合丸调和营卫,升腾脾胃生发之气。在丸剂服法上,张仲景首创“煎丸”服用,后世也一直保留此服法,大陷胸丸、抵挡丸、理中丸都是提前制作,临病煎煮服用,拓展了丸剂服食方法。

1.2 丸剂理论的发展与合和规范

《本草经集注》明确提出了5种剂型,“疾有宜服丸者,宜服散者,宜服汤者,宜服酒者,宜服煎膏者,亦兼参用,察病之源,以为其制耳”^[10],陶弘景注意到制剂学与疾病治疗的契合,从疾病角度提出了疾病与丸剂理论的关系,这是古代丸剂理论的第二次总结。

在丸剂合和方面,陶弘景做了全面总结并成为后世的基准,如提出了有毒药物合丸时服用的标准,“一物一毒,服一丸如细麻;二物一毒,服二丸如大麻……六物一毒,服六丸如梧子”;在制作丸剂的规格上提出,“凡丸药有云如细麻者,即今胡麻也……一方寸匕散,蜜和得如梧子,准十丸为度。如弹丸及鸡子黄者,以十梧子准之”;在药物粉碎时提出过筛丝绢,“凡筛丸药,用重密绢令细,于蜜丸易成熟”;

提出了炼蜜的目的与制法,“凡用蜜,皆先火上煎,料去其沫,令色微黄,则丸经久不坏”。此外还对药物干燥、炮制、切制、度量衡进行规范与考证,为规范丸剂的制作奠定了基础。同时期的《雷公炮炙论》首次定义了蜂蜜的炼制程度,“凡炼蜜一斤,只得十二两半或一分是数”^[11]。

1.3 蜡丸、糊丸、浓缩丸的兴起

《肘后备急方》中已经有多处使用蜡作为药物的记载,也是文献记载蜡作“药辅和一”的较早记载,《肘后备急方》卷二记载了蜜蜡丸和蜡丸,虎头杀鬼方“捣筛,以蜡、蜜和如弹丸”;治卒霍乱诸急方记载了以纯蜡同时作为药物与赋形剂的丸剂,“又方,温酒一二升,以蜡如弹丸一枚置酒中,消乃饮”^[12]。

《集验方》是南北朝时期重要的方书,宋臣孙兆在校正《外台秘要》^[13]序中云“古之张仲景、《集验》《小品方》,最为名家,今多亡佚。”《集验方》中的众多内容被《千金要方》《外台秘要》收载,《集验方》中的丸剂以蜜丸为主,记载了少量糊丸、水丸、浓缩丸。卷三记载有以粟米为药物、水为赋形剂的药丸,“捣粟米作粉,水和作丸,如楮子大七枚”;治水痢方记载了糊丸,“取诃黎勒皮捣末,饭和为丸”;未生症者可治方记载了药汁煎煮的浓缩丸,“生地黄三十斤取汁,干漆一斤熬,右二味,捣漆为散,内生地黄汁中微火煎,令可丸”^[14]。唐代《外台秘要》卷十三转载深师五邪丸,“合诸药,拌令和调后,纳蜡和之,大如弹丸”(深师为南北朝时期人,生活在约424—453年^[15])。据上可知,蜡丸、糊丸、浓缩丸在南北朝时期就已经出现。

《千金翼方》集古贤之大成、汇方药之浩瀚,为唐代中医学的集大成之作,代表了唐代及以前的中医成就。《千金翼方》中记载了大量蜜丸和极少数的蜡丸、水蜜丸、药汁浓缩丸。丸剂辅料以蜜为主,辅蜡、松脂、酒、水、枣肉、糖、鸡子白、胆汁、饴糖、砂糖、猪脂等,以石臼中捣杵后成丸,此法为塑制法的前身。唐代已经注重丸剂防腐,以密封、蜡纸包裹防腐为主,“暴干研碎,铜器贮之勿泄”“其药以布裹密器贮,勿令泄气”(《千金翼方·卷十一》)。蜡纸包丸法不会晚于唐代,蜡纸包裹后有助于丸剂防潮,“仍取一丸如弹丸,蜡纸裹,绯袋盛”(《外台秘要·卷十三》吃力伽丸方)。

唐末糊丸大量出现,成书于841—845年的《仙授理伤续断秘方》中记载了16首丸方,其中15首为糊丸,仅有1方为蜜丸,可能与当时社会动荡糊丸辅料获取简便有关。此外书中出现了丸剂包朱砂衣的

记载,如小红丸载“信朱为衣”,大活血丹中描述了丸衣的制作过程,“干则以漆抹在手上,取两三丸,挪漆为衣”^[16]。

1.4 丸剂发展的鼎盛阶段

宋代医政制度得到了大力发展,由政府主导构建的成药规范以及制售体系导致了汤剂的衰落,散剂、丸剂达到了发展的成熟阶段,丸剂的理论、辅料、制作、服法等方面在宋代基本定型。金元时期的医家也深受宋代影响,丸剂的核心理论“丸者,缓也”逐渐确立。《苏沈良方》将药代动力学与毒理学结合,提出“久而后散者莫如丸……大毒者须用丸。又欲速者用汤,稍缓者用散,甚缓者用丸”^[17],根据疾病治疗的需求选用释药较缓的丸剂。王好古在《汤液本草·东垣先生用药心法》高度概括了李东垣对丸剂核心理论的认识,“丸者缓也,不能速去之,其用药之舒缓而治之意也”^[18]。

在宋金元时期,丸剂中蜜丸、糊丸、水丸所占比重较大,蜡丸、浓缩丸、包衣丸数量也较唐代增加;辅料以炼蜜、糊、液体辅料为主,动物来源的辅料占比较低;服法方面开始注重药汤的应用。以《太平惠民和剂局方》为例,共载768方,丸剂达342方,包括糊丸137首、蜜丸136首、水丸31首、浓缩丸29首、蜡丸9首^[19]。糊丸之制糊方式以煮面糊、水浸蒸饼、米饭、酒(醋)打湿面糊为主;水丸的制作方式为滴水成丸;浓缩丸以药膏“搜和”为主。其中感应丸详细介绍了蜂蜡及蜡丸的制作方式。包衣材料以朱砂、青黛、蛤粉、滑石、麝香、金银箔为主。《太平惠民和剂局方》中记载的辅料有水、蜜、酒、醋、酒(醋)面糊、蒸饼、曲、蜡、枣肉、药汁、树脂类、浸膏、糯米粉、兔脑、猪胆汁等,丸剂送服以姜汤、米汤、温酒、茶、醋、枣汤、盐汤为主。宋代《博济方·卷四》保生丸中提出了炼蜜的具体标准,“炼蜜六两,热,须入水一分,同炼令水尽,和药为丸”^[20],大琥珀丸介绍了3次包衣法,“将朱砂麝香末,分为三度,上之,贵色匀也”。元代《世医得效方·卷十》神效解毒丸记载了用铅光石打光,“一料可作一千丸,却用铅光石打光”^[21],然而古代丸剂抛光的记载并不多见。《炮炙大法》对炼蜜进行了定量描述,“凡炼蜜只得十二两半是数,若火少、火过,并用不得,凡炼蜜每斤入水四两,银石器内,以桑柴火慢炼,掠去浮沫,至滴水成珠不散”^[22]。《本草蒙筌》在总论中记载了蜜丸制作时用蜜的量,“凡丸药用蜜,每药末一斤,则用蜜十二两”^[23],与现在《药典》规定的药粉与蜜比例为1:1.0~1.5相符。

元代《汤液本草》较为全面地反映了易水学派的药理学说,易水学派将法象药理思维应用到丸剂规格,认为“去下部之疾,其丸极大而光且圆;治中焦者,次之;治上焦者,极小”。在丸剂剂型理论上,王好古也细致介绍了丸剂剂型的特色,认为水丸易化,糊丸在下焦迟化,蜜丸循经迟化,蜡丸最难化,并对辅料生姜汁糊丸作了分析,“稠面糊,取其迟化,直至下焦。或酒、或醋,取其收其散之意也。犯半夏、南星,欲去湿者,以生姜汁。稀糊为丸,取其易化也;水浸宿,炊饼,又易化;滴水丸,又易化。炼蜜丸者,取其迟化而气循经络也。蜡丸者,取其难化,而旋旋取效也”。辅料方面,寇宗奭在《本草衍义》中介绍了蜂蜡顾护药性、过膈不化的特点^[24]。

1.5 蜡壳丸的成熟

蜡壳丸是由唐代流行的蜡纸裹丸逐渐演变而来,至明代蜡壳丸的制作技术已经成熟。明万历四年(1576年),龚信纂辑《古今医鉴·卷十六·通治》中记载了蜡包法,“用圆木弹子如龙眼大,上穿一铁条,入水煮透听用。将黄蜡入水内溶化,其蜡浮水上,将水弹蘸蜡,一层一层上,俟蜡弹大有二分厚,入冷水内取出,用刀从铁条中劈开一半,取出木弹,后入药丸于内,放灯上略烘,蜡口即合住,再用铁条,插入蜡弹内,仍前再蘸蜡为衣,取出铁条,将指甲按塞其孔,不令透气,虽千百年,药不坏也”^[25]。可见当时蜡壳丸的技术已经成熟,蜡包法即为蜡壳丸制法,用制好的模具蘸取熔化的黄蜡,冷却后用刀切成两半,放灯上加热封住切口,再蘸取蜡液完成制作。明代《寿世保元》在苏合香丸中记载了“每丸秤过一钱,用蜡包裹,每用大人一丸,小儿半丸,去蜡皮,以生姜自然汁化开”^[26],此外明代末期的《明医杂着》《景岳全书》《万氏家抄济世良方》都有蜡包的记载。清代蜡壳丸逐渐流行并沿用至今。

1.6 辅料的简约化

清代丸剂的制作方式、辅料应用基本定形,辅料种类也不似宋代丰富,辅料的简约化特征主要表现在水丸上。清代对水丸的制作方式进行了改进,提出“水泛为丸”,此时水丸的辅料已经很少使用药汁、醋、酒,更多的是水作为液体赋形剂,免脑、猪胆汁、猪脂等动物来源的辅料也很少使用,辅料呈现出了由博返约的特点。

2 丸剂理论的科学内涵

2.1 药性有宜丸者

“药性有宜丸者”从药物学角度阐述了丸剂与药性的关系。《神农本草经》记载了牛胆汁宜入丸

剂,《名医别录》又进一步扩增,增加了槐实、菟丝子、芥子、芍药、艾、蜣螂宜入丸剂,但宜入丸剂的缘由尚不知晓。现代中药学认为宜入丸剂者主要有以下4种情况。其一,属名贵中药。入丸剂能提高药物的利用率,减少煎煮时的损失,如牛黄、麝香等入汤剂,经过多次煎煮、过滤药渣时难以保证过滤完全,且汤药有洒落情况。其二,药效成分不溶于水。一些矿物药如石膏(分子式 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)因其难溶于水的特点,临床入汤剂的剂量为15~60g,入丸剂后完全被患者服用只需少量即可取效,民国医家张锡纯在《医学衷中参西录》记载了口服石膏治疗高热的医案,其效果不逊于汤剂中大量使用。其三,属大毒药物。如芫花属于大毒药物,入丸剂以缓释减毒,而且有增强药效的作用,其含有的二萜原酸酯类化合物难溶于水,入煎剂后泻下逐水作用减弱。其四,高温煎煮破坏药效成分甚至产生有毒物质。如雷丸为白蘑科真菌雷丸的干燥菌核,主要成分雷丸素是一种蛋白酶,加热会失去药效;朱砂(分子式 HgS)入汤剂或膏剂时在高温下容易发生化学反应产生重金属汞,汞与蛋白质有较高的亲和力导致蛋白质失活。因此,上述这四类药物根据药性入丸剂能够发挥最大的功用,药性有宜丸者是丸剂药性理论的高度概况。

2.2 疾有宜服丸者

“疾有宜服丸者”从疾病角度提出了疾病与丸剂理论的关系,将药性理论与剂型理论相结合,提出了适用于丸剂的优势病种。《金匱玉函经》首次提出,“次当用丸,丸能破沉冷,破积聚,消诸坚癥,进饮食,调荣卫”^[27]。首先,由于丸剂为提前制备,易于携带,急性病发作时可及时服用,因此古代常用于急性病救急使用,中风急症、实证高热、风痰、心腹痛等病症常用丸剂,如安宫牛黄丸、紫雪丹、至宝丹、礞石滚痰丸、定痫丸,现代复方丹参滴丸制剂辅料为亲水性基质,具有速释的特点,可用于胸痹胸闷、冠心病及心绞痛的急性期,能有效缓解病痛。其次,宿食食积、癥坚、便秘、气滞、妇人病、小儿病症、虚损性疾病、老年病等疾病多用丸剂,小活络丹、西黄丸、桂枝茯苓丸、理中丸、舟车丸、麻子仁丸、左归丸、肥儿丸、保和丸等兼顾了疾病证候与治则、患者体质,采用丸剂缓释的特点,攻邪不伤正,缓消积聚、疗疾护本、顾护正气,符合中医的治疗理念。

2.3 丸者,缓也

2.3.1 “丸者,缓也”的现代研究

“丸者,缓也”从药代动力学角度提出了剂型与

丸剂理论的关系,丸剂剂型的缓释作用保持了药物作用效果,维持了体内血药浓度而达到临床治疗目的。

首先,从剂型角度看,汤剂释药速度快于丸剂,汤剂经过水浸润煎煮后,植物细胞壁内容物溶出,形成等浓度梯度的煎煮液,这种提取液无需经过崩解、溶出、释放,可直接通过磷脂双分子层生物膜进入循环系统。而丸剂经过口服进入人体后要经过崩解、溶出、转运3个过程。根据计算固体药物溶出速度的Noyes-Whitney方程, $dC/dt = KS\Delta C$ (dC/dt 为溶出速率; K 为常数,代表药物扩散系数与扩散层厚度之比; S 为药物的比表面积; ΔC 为膜两侧药物浓度差),浓度差为溶出的限速过程,这是丸剂缓释的根本原因。

其次,从丸剂药物性质角度看,虽然丸剂粉碎后增加了比表面积,但丸剂细粉粒径远大于植物细胞的体积,药粉进入体内后还需通过胃液润湿,破坏植物细胞壁使药效成分溶出,由于细胞壁的束缚丸剂形成的浓度差小于汤剂,因此其吸收速度慢于汤剂^[28]。此外,实验表明辅料性质对丸剂溶出速度影响较大,淀粉、纤维类物料会促进溶出;蛋白、油脂类会抑制溶出;而多糖类物料对丸剂溶出无显著作用^[29]。当丸剂干燥时药物可因晶格排布不同发生同质多晶现象,使不稳定或亚稳定晶型转变为稳定的晶格,当药物溶出时需要克服晶格能后才可溶出^[30]。

再次,从药效成分角度看,植物性原药中包括细胞骨架、生活器官、初级代谢产物及药效成分,药效成分含量占原药的比例较少,加之每日服用的丸剂所含的原药剂量远远小于汤剂、散剂,这是丸剂药效作用较缓的另一个重要原因。而且从辅料用量角度看,《药典》中记录蜜丸制作为每100g药粉加入炼蜜100~150g,水蜜丸制作为每100g药粉加入炼蜜45~55g,辅料占比较大,导致药效成分较低。

2.3.2 不同丸剂剂型的释放与吸收

各种丸剂剂型的区别在于使用的辅料不同,辅料的性质既可以影响药物的释放崩解与吸收速度,又可影响药物的理化性质。王好古总结了李东垣的用药思想,提出了“水丸易化、蜜丸缓化、糊丸迟化、蜡丸难化”的剂型理论。水丸的辅料为含水量高的流动性液体,成型后基本不会影响药物的崩解,当膨胀性较好的纤维素吸收体液后通过渗透虹吸作用进入细胞空隙,破坏丸剂内部张力,使丸粒内部疏松破裂而溶散,所需时间较短^[31]。蜜丸、浓缩丸和糊丸

使用的赋形剂为亲水凝胶骨架缓释制剂^[32],蜂蜜、淀粉黏合性较强,这3种剂型的崩解存在拮抗作用,浸润后形成的浸膏层作为亲水性屏障限制水分向内部的渗透及药物向外的扩散,随着时间的推移,外层逐渐溶解,内部又重新形成浸膏层,不断重复直至完全溶解。与此同时,植物内部的毛细管会通过虹吸作用吸水促进扩散。释药速度同时受制于植物纤维的虹吸促进作用和骨架的溶蚀速度,这种双重作用使得蜜丸、浓缩丸和糊丸较水丸迟化。蜡丸使用的辅料蜂蜡为天然的缓释疏水性物质,属于生物溶蚀型骨架制剂,靠消化液的逐渐溶蚀而释放药物,其释放速率取决于水分进入骨架的速率与骨架溶蚀的速率。

此外,实验研究表明水泛丸与浓缩丸的释放速度最快,释放量最高、最完全。前0.5h释放约可达50%~70%;小蜜丸、糊丸、水蜜丸释放速度次之;大蜜丸在6~8h前释放速度较蜡丸慢,后期释放较快;蜡丸释放速度、释放量均最低,12h释放量不足50%^[33]。

药代动力学研究表明不同类型丸剂的释放动力学特征存在一定差异,浓缩丸、水泛丸与Weibull溶出释放模型拟合度较好;水蜜丸、小蜜丸和糊丸释药机制可能是Peppas模型中的Fick扩散,即一级速度过程;大蜜丸符合零级动力学模型,即恒速释放;蜡丸为Higuchi缓释模型,释药机制可能属于表面溶蚀^[34]。

3 丸剂二次开发的发展设想

当前丸剂正处于现代化制剂转型关键阶段,应结合新型药物制剂领域的新思路助推丸剂二次开发,实现丸剂“衷中参西”的现代化。丸剂辅料与制作方法是其最鲜明的特色,古人经过探索创造出了塑制法与泛制法两种制丸方式,并根据临床需求开发出了不同类型的辅料,将丸剂进行包衣化处理以实现最大临床效果,但应认识到,传统丸剂难以满足现代精准医学的需求。

3.1 释药体系

基于质量、源于设计与整体化思想^[35],将现代时辰药理学理论、病理微环境与中药复方药理、现代中药制剂学紧密结合,使用新型应答辅料构建应答式释药系统,随方可控释放。将现代应答式释药缓释控释系统融入丸剂的二次开发中,以完善丸剂的新型载药体系、新型释药系统,以延长血药浓度半衰期、提高丸剂靶向作用。应答式释药系统采用不同响应性辅料,通过影响药物内部自身压力、辅料崩解

条件、时滞、病理微环境(pH变化、葡萄糖响应、靶分子响应、氧化应激响应)或外部温度刺激等触发药物释放^[36-37]。由于新型载体的粒径为纳米量级,在制作时将新型丸剂生产与丸剂泛制法结合,构建复合型丸心与多层级不同辅料包裹的丸层,实现靶向给药、时辰给药的可控释体系。

3.2 药物载体

新型载体胶体、脂质体、纳米粒与滴丸、微丸制剂结合,将中药复方药效优势与靶向中药丸剂相结合,提高经典名方的制剂学研究。如将瓜蒌薤白桂枝汤剂制成靶向丸剂,充分发挥新型制剂优势;赋予传统丸剂新的应答性辅料,开发新型安宫牛黄丸、西黄丸、朱砂安神丸等用于心系、脑系疾病及肿瘤的中药丸剂,最大化发挥中药丸剂组方的临床功效。目前已经在实验室中制备了辽源七厘复方中药控释微丸^[38]、附子理中渗透泵片^[39]等中药复方缓释制剂。据统计,中药药剂文献只占药剂学的1%,而传统中药制剂文献仅占中药药剂文献的9.4%^[40],中药传统制剂仍然面临重大挑战。

3.3 药效成分

中药复方丸剂组成药味数较多,作用靶点复杂,明确复方丸剂的优效成分群、探寻其组方的药效物质基础至关重要。炮制、提取、分离都会影响其药效成分,应构建丸剂药效成分的质量控制标准化复方指纹图谱,通过精准定位的方式表征“药效成分群”并建立相应药理模型,逐步筛选出“等效成分群”^[41]。同时利用结构中药学的研究模式,全面解析药物活性物质的微观参数、生物转运及效应机制^[42]。这种模式的构建需要借助基因组学、蛋白质组学、谱效关系、代谢组学及网络药理学等手段。只有明确了丸剂的药效成分才能实现新型丸剂的精准载药,才能利用现代化手段提取浓缩目标药效成分,将传统丸剂的优势药效成分与滴丸、微丸等新型丸剂相结合,实现“量效双增”。

3.4 辅料

传统辅料中的蜂蜡属于天然惰性缓释骨架材料,具有不受酸碱度和水分的影响、制备简单、能有效地阻滞水溶性药物的突释等优点^[43],而从糊丸辅料淀粉中制备的脱支淀粉、羧甲基淀粉钠等^[44-45]可以用于缓释片剂的制备。遗憾的是,《药典》中仅收载6首糊丸、1首蜡丸,糊丸与蜡丸面临淘汰的处境。应着重挖掘糊丸与蜡丸的科学内涵、辅料机制,实现古为今用,拓展组方与剂型的量效关系。蜜丸存在辅料昂贵的弊端,使用替代性的饴糖、蔗糖是一

种新思路。饴糖、蔗糖早在唐代就已使用,具有同样的药效作用,而且价格低于蜂蜜,应着重阐释饴糖、蔗糖的药效学与科学组方的意义,保证制剂稳定安全的前提下降低蜜丸生产成本,实现丸剂辅料的革新。

4 总结

丸剂最早出现在《五十二病方》中,先秦时期虽无成药的概念,但丸剂作为一种剂型已经出现,水丸是丸剂最早的剂型。《神农本草经》首次总结提出了“药性有宜丸者”,从中药药性角度阐述了丸剂与中药的关系;从东汉张仲景的丸剂组方中可知蜜丸已作为重要剂型使用,同时注重丸剂服法及辅料与丸剂的整体药效作用;南北朝时期是丸剂发展的重要阶段,此时已经出现了蜡丸、糊丸、浓缩丸,但这3种剂型的占比较低,本草学家陶弘景将丸剂与中医病症相结合提出了“疾有宜服丸者”,这是古代丸剂理论的第二次总结,其核心在于将丸剂与中医病症结合,总结了张仲景关于丸剂优势病症的论述,为后世应用丸剂提供了理论基础;唐代出现了蜡丸与丸剂包衣技术,并将蜡用于丸剂的防腐包装。宋代,丸剂发展成熟,丸剂合和工艺上出现了滴水为丸,丸剂理论也逐渐丰富完善,确立了“丸者,缓也”的核心理论,“丸者,缓也”是对前两次丸剂理论的高度概括,因其缓而药物毒性缓释;因其缓而疗疾护本,与《黄帝内经》中提出的“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九”的治则不谋而合,后期治疗须兼顾正气以丸剂缓图之。金元时期医家重点阐述了不同类型丸剂的释药差异及辅料对于丸剂临床效果的影响,王好古总结了李东垣的用药思想,提出了“水丸易化、蜜丸缓化、糊丸迟化、蜡丸难化”的剂型理论,这是对丸剂剂型理论的高度概括,体现了辅料对于丸剂的重要影响,不同类型丸剂的缓释差异。明代蜡壳丸的出现实现了丸剂史上的一项重大突破,清代丸剂辅料也呈现出由博返约的特点,制作中很少使用酒、醋和动物来源类辅料。综上所述,丸剂既是古代制剂技术的结晶又是现代化丸剂开发的桥梁,丸剂理论具有科学的现代内涵,发掘好、利用好、创新好丸剂剂型是当代中医药人面临的重大课题,只有将传统丸剂与新的制剂技术相结合才能使中药丸剂具有广阔的发展前景。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 10.

- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 6-19.
- [3] 林燕. 从历年《中华人民共和国药典》看中药剂型发展[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(7): 6-7.
- [4] 马继兴. 马王堆古医书中有关药物制剂的文献考察[J]. 中国药学杂志, 1979, 14(9): 423-425.
- [5] 杨明. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 263, 448, 451.
- [6] 马王堆汉墓帛书整理小组. 马王堆汉墓帛书 4[M]. 北京: 文物出版社, 1985: 142-143, 150, 172, 187, 218-219, 225, 228-229, 239-240.
- [7] 神农本草经[M]. 孙星衍, 孙冯翼, 撰. 南宁: 广西科学技术出版社, 2016: 115, 158.
- [8] 张仲景. 伤寒论[M]. 钱超尘, 郝万山, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 94.
- [9] 甘肃省博物馆, 武威县文化馆. 武威汉代医简[M]. 北京: 文物出版社, 1975: 5-6, 11-14.
- [10] 陶弘景. 本草经集注[M]. 尚志钧, 尚元胜, 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 14, 19, 38, 41, 50.
- [11] 雷敦. 雷公炮炙论通解[M]. 顿宝生, 王盛民, 主编. 西安: 三秦出版社, 2001: 69.
- [12] 葛洪. 肘后备急方[M]. 汪剑, 邹运国, 罗思航, 整理. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 23, 41.
- [13] 王焘. 外台秘要[M]. 刘若望, 刘兰海, 张伟, 等, 校注. 太原: 山西科学技术出版社, 2013: 1, 366-367.
- [14] 姚僧垣. 集验方[M]. 高文铸, 辑校. 天津: 天津科学技术出版社, 1986: 52, 58, 232.
- [15] 朱晟. 何端生. 中药简史[M]. 桂林: 广西师范大学出版社, 2007: 117.
- [16] 许霞. 宋以前方剂剂型的历史研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [17] 沈括. 苏轼. 苏沈良方[M]. 杨俊杰, 王振国, 点校. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 123.
- [18] 王好古. 汤液本草[M]. 张永鹏, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 19-20.
- [19] 李春巧, 韩涛. 《太平惠民和剂局方》中丸剂的赋形剂的应用规律[J]. 中国医药指南, 2012, 10(27): 268-269.
- [20] 王袞. 博济方[M]. 王振国, 宋咏梅, 点校. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 126, 141.
- [21] 危亦林. 世医得效方[M]. 戴铭, 周祖亮, 傅锡钦, 等, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 432.
- [22] 缪希雍. 炮炙大法释义[M]. 张志国, 黄开颜, 编著. 太原: 山西科学技术出版社, 2009: 214.
- [23] 陈嘉谟. 本草蒙筌[M]. 张印生, 韩学杰, 赵慧玲, 校. 北京: 中医古籍出版社, 2009: 23.
- [24] 寇宗奭. 本草衍义[M]. 颜正华, 常章富, 黄幼群, 点校. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 9.
- [25] 龚信. 古今医鉴[M]. 龚廷贤, 续编. 王肯堂, 订补. 熊俊, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 252.
- [26] 龚廷贤. 寿世保元[M]. 孙洽熙, 徐淑凤, 李艳梅, 等, 点校. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 183.
- [27] 张机. 金匱玉函经[M]. 王叔和, 集. 林忆, 编. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 15.
- [28] 韩俊生. “汤、丸、散”剂型用药理论辨析[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(15): 94-95.
- [29] 李丽. 基于“药辅统一”理论上的中药材材料学分类研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [30] 任国宾, 王静康, 徐昭. 同质多晶现象[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(1): 32-37.
- [31] 王娟, 狄留庆, 单进军. 中药传统丸剂的释药特点与机制分析[J]. 中成药, 2012, 34(4): 723-725.
- [32] 刘强, 刘莉. 中药新产品开发[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 1-2.
- [33] 叶英响, 陈烨, 翁夏蒙, 等. 不同类型六味地黄丸的物质组释放动力学特征及其可视化表征[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4425-4431.
- [34] 翁夏蒙. 六味地黄丸溶出/释放动力学特征的整体表征与释药机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.
- [35] 王逸飞, 朱振宇, 吴志生, 等. QbD 理念的中药缓控释制剂的设计与研发研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4317-4321.
- [36] 阳长明. 基于临床价值和传承创新的中药复方制剂设计[J]. 中草药, 2019, 50(17): 3997-4002.
- [37] 王芳, 郑琴, 伍振峰, 等. 应答式释药系统构建方法的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3801-3807.
- [38] 杨俊龙, 杨宗发, 江尚飞, 等. 辽源七厘复方中药控释微丸制备工艺研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(11): 1469-1471.
- [39] 陈方伟, 郭桢, 李海燕, 等. 附子理中渗透泵片释放度与粉体固有溶出特征的相关性研究[J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(4): 329-333.
- [40] 朱婷, 李英鹏, 平洋, 等. 基于经典剂型科学表征的中药制剂创新策略[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(11): 1924-1928.
- [41] 杨华, 齐炼文, 李会军, 等. 以“等效成分群”为标示量的中药质量控制体系的构建[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 510-513.
- [42] 乔宏志, 狄留庆, 平其能, 等. 结构中药学: 中药药效物质基础研究的新领域[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2443-2448.
- [43] 胡晓玲, 任晓晓, 刘强, 等. 蜂蜡的理化性质与应用[J]. 中国蜂业, 2018, 69(12): 66-69.
- [44] 于风平, 贺敦伟, 闫敏, 等. 口服固体制剂中淀粉类辅料含量的“逆向工程”分析[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 348-353.
- [45] 刘国栋. 凝胶型缓释辅料脱支淀粉的制备及其释药行为研究[D]. 无锡: 江南大学, 2017.

(收稿日期: 2021-11-13)