

## · 中药现代化论坛 ·

## 药物制法对中成药解表功效的影响分析

郑 琴<sup>1</sup>, 喻 进<sup>1</sup>, 薛 鑫<sup>1</sup>, 熊文海<sup>1</sup>, 岳鹏飞<sup>1</sup>, 胡鹏翼<sup>1</sup>, 伍振峰<sup>1</sup>, 杨 明<sup>1,2\*</sup>

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075

**摘 要:** 解表中成药具有发汗、解表、透疹等作用, 在临床上广泛用于治疗表证。解表中成药制剂品种繁多、工艺各异, 一些处方相同、功效相近的解表中成药, 在制法和质量标准上却存在较大差异, 这必然对其功效有一定的影响。从《新编国家中成药》第2版和《中国药典》2010年版中含挥发油的解表类中成药的情况、制备工艺及质量控制现状, 通过文献研究, 分析挥发油对解表药解表功效的重要性、制法对解表作用的重要影响, 并在中医药“方-证-剂”对应的中药制剂指导思想基础上, 进一步提出“方-证-制-剂-质”对应指导中成药组方、制备和质量控制的指导思想, 以期对现代中成药复方制剂的研究、开发和再评价具有一定的启示。

**关键词:** 中成药; 挥发油; 解表; “方-证-剂”对应; “方-证-制-剂-质”对应; 制备工艺; 质量控制

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)17-2427-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.17.001

## Influence of preparation process on efficacy of traditional Chinese patent medicines with relieving exterior syndrome function

ZHENG Qin<sup>1</sup>, YU Jin<sup>1</sup>, XUE Xin<sup>1</sup>, XIONG Wen-hai<sup>1</sup>, YUE Peng-fei<sup>1</sup>, HU Peng-yi<sup>1</sup>, WU Zhen-feng<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1,2</sup>

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

**Abstract:** Traditional Chinese patent medicines (TCPM) with relieving exterior syndrome function were widely used in clinic to relieve exterior syndrome by diaphoresis and promoting eruption. There are a huge number of relieving exterior syndrome functional drugs in market, which are different in prescription and preparation process. However, some of them are in the same prescription and have the same efficacy, but significantly different in process and quality control, which will result in some influence on drug efficacy. Following *New Edition of National Traditional Chinese Patent Medicines* (2nd edition) and *Chinese Pharmacopoeia* (2010 Edition), we focused on the current clinical application, preparation process, and quality control of the relieving exterior syndrome functional TCPM containing volatile oil. After summarizing and analyzing the literature, we figured out the importance of volatile oil as well as the preparation process and quality control for the efficacy of relieving exterior syndrome functional TCPM. On the basis of corresponding thinking of “Prescription-Syndrome-Agent”, we put forward a new opinion of “Prescription-Syndrome-Procession-Agent-Quality” and mentioned its importance for composing a new prescription, preparation processing, and quality control. We hope all these will stimulate some new ideas or methods in the development of a new TCPM and re-evaluation of modern TCPD compound preparation as well.

**Key words:** traditional Chinese patent medicines; volatile oil; relieving exterior syndrome; Prescription-Syndrome-Agent form; Prescription-Syndrome-Procession-Agent-Quality form; preparation process; quality control

收稿日期: 2014-03-21

基金项目: 江西中医药大学校级科研课题 (2012FC004)

作者简介: 郑 琴 (1973—), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药新型给药系统及其评价。

Tel: (0791)87119010 Fax: (0791)87118658 E-mail: zhengqin912006@163.com

\*通信作者 杨 明 Tel: (0791)87118658 E-mail: yangming16@126.com

凡以解表药为主药,具有发汗、解表、透疹等作用,用于治疗表证的中成药统称为解表类中成药。中成药多从古方中发展起来,但一些中成药的制法不同程度地与古方发生偏离,古人选药组方时,以“证、方(药)、剂”三者相互对应,这既是古人组方、制剂的基本原则,同时也是我国传统剂型的制剂思想<sup>[1-2]</sup>。如银翘散系列方是从古方银翘散发展演变而来,在发展过程中随着新技术、新方法不断引入,其组方、制备工艺、剂型等均发生了较大变化<sup>[3-5]</sup>。银翘散方所对之“证”为“其在皮者,汗而发之”及“治上焦如羽,非轻不举”。该方所对“证”为温病初起,在体表<sup>[6]</sup>。因此,方中所选的药物多为花、叶、茎等质轻、味薄之品,多含挥发性成分,所采取的剂型为散剂,符合中医“散者,散也”的思想。除了“方、证、剂”对应外,“制”是决定方是否能够发挥疗效的关键。因此,银翘散的制法强调“香气大出,即取服,勿过煮”,这充分体现了古人“方、证、制、剂”对应的选方制药思想。本文以挥发油制法工艺对解表作用的重要影响为主线,在中医药“方-证-剂”对应的中药制剂指导思想下,进一步提出“方-证-制-剂-质”对应指导中成药制备和质量控制的指导思想,对药物制法对制剂质量、疗效的影响进行阐述,提出“制”(即制法)、“质”(即质量标准)对保证中成药疗效的重要性,旨在为保证古方之疗效的前提下,从古方中挖掘、研发中成药提供思路和借鉴。

### 1 解表类中成药含挥发油的情况

通过查阅《新编国家中成药》有关解表中成药品种有245种,有关解表散寒、解表清热、解表散风、解表化湿、解表退热、解表宣肺的中成药有52种,剂型涉及丸、散、片、颗粒、胶囊等。载入2009版《国家基本药典目录》的药物中解表剂就有6种。这些解表类中成药处方中大部分含有一种或多种含有大量挥发油成分的中药。这些中药根据药性的不同分为辛温、辛寒两大类,辛温类药材主要包括紫苏叶、生姜、桂枝、荆芥、辛夷花、麻黄、防风、细辛、白芷等;辛寒类药材主要包括薄荷、桑叶、升麻、牛蒡子、葛根、菊花、柴胡、蔓荆子、木贼等。这些植物都富含挥发油成分,90%以上发散风寒药含挥发油,50%以上发散风热药含挥发油,可见挥发油在解表功效中占有重要地位。另外,有的还含有生物碱(如麻黄)、黄酮(如葛根<sup>[7]</sup>)、氨基酸(如羌活)等成分,这些成分也有一定的解表

作用,也是解表剂的药效组分。

### 2 挥发油成分的解表功效

临床上表证一般以恶寒(或恶风)、发热(或自觉无发热)、头身疼痛、脉浮、苔薄白为主要表现,或见鼻塞、流清涕、喷嚏、咽喉痒痛、微咳等症。这些症状是由于外邪客于皮毛肌腠,阻遏卫气的正常宣发所致。因此,治疗表证时,多采用宣发、透达、解肌、发汗的方法,以达到透邪的目的。《神农本草经白种录》记载“凡药香者,皆能疏散风邪”。如荆芥辛香入肺,故能升散肺之风寒,疏散表邪,解除表证。芳香性药物之所以具有芳香气味,大部分原因是其含有挥发性成分。现代药理研究表明挥发油具有抗炎、抗菌、抗病毒和提高免疫的作用,对中枢系统、呼吸系统、消化系统、心血管系统方面的疾病均发挥着重要的药理作用<sup>[8-9]</sup>。解表中药多含有大量的挥发油成分,从而发挥解热、抗菌、抗病毒、抗炎等方面的解表功效。

周王谊等<sup>[10]</sup>对比研究2种含不同量挥发油的柴胡制剂的抗炎、镇痛、解热作用,结果证实富集挥发油的柴胡制剂抗炎活性明显优于挥发油量较少的普通柴胡浸膏。王绪颖等<sup>[11]</sup>用化学与药效学指标相结合改进痛经宝颗粒中挥发油的提取工艺,针对原制剂未对当归挥发油提取,改进工艺后对其挥发油进行了提取,增加了当归挥发油的提取,与原先工艺药效比较,在镇痛和解痉作用上有显著的提高。林淤等<sup>[12]</sup>比较了独活寄生汤不同制剂工艺的抗炎、镇痛的效果,比较煎剂与提取保留挥发油的地方标准和部颁标准工艺,得出挥发油在解表功效上发挥着重要的作用。

### 3 含有挥发油的中成药制剂的制备工艺

通过查阅《中国药典》2010年版有关解表中成药品种的制法,发现在制剂制备过程中,药材中挥发油的提取以及提取后挥发油的处理方式也各不相同。

#### 3.1 未经特殊方法处理

一些中成药处方中含有挥发油成分的中药材,在制备过程中未经特殊方法处理,而是与其他药材一起煎煮。如具有清热解毒、宣肺通窍功效的鼻炎康片处方中含有大量挥发性成分的药材有广藿香、苍耳、野菊花,但在提取过程中它们是直接与其他药材一起煎煮,然后制备成颗粒<sup>[13]</sup>。用于疏风清热、祛湿通窍的鼻渊舒口服液,其中多种含有大量挥发油成分的中药材也是与其他药材一起蒸馏制备浸膏

后制成颗粒的<sup>[13]</sup>。但还有一些含有挥发油的中药材,制成中成药则是直接和其他药材粉碎成细粉,过筛,混匀制成制剂。如芎菊上清丸的处方中含有川芎、菊花、薄荷、荆芥穗等解表药,和其他药味一起粉碎成细粉入药;儿童清肺丸、通宣理肺丸等制备过程亦是如此。

### 3.2 单独提取喷入颗粒

一些处方中含挥发油成分的中成药制备时,是将含挥发油成分的药材单独提取,然后再用溶剂溶解后喷入颗粒中。如《中国药典》2010年版收载的银翘散系列方中银翘解毒丸、银翘解毒片及银翘解毒胶囊制备工艺是将薄荷、荆芥提取挥发油,而银翘伤风胶囊、银翘解毒软胶囊、银翘解毒颗粒中则要求薄荷、连翘、荆芥三者一起提取挥发油。维C银翘片处方中则用山银花、薄荷油分别代替了金银花、薄荷入药,且连翘、荆芥、山银花提取挥发油。但在银翘解毒软胶囊制备过程中对金银花进行了单独的乙醇回流提取,提取后的挥发油均是直接喷至干燥放冷的颗粒上。小儿退热颗粒、小儿解表颗粒、小儿感冒茶、芎菊上清片、午时茶颗粒等中成药处方中含挥发油的药材均是单独提取挥发油,喷入颗粒,目前大部分含解表药中成药制备过程均运用此法。

### 3.3 单独提取再进行环糊精包合

感冒清热颗粒、感冒舒颗粒等感冒系列方《中国药典》制法是对含挥发油较多的药材进行单独提取挥发油,挥发油在浸膏制成颗粒后喷入,易造成挥发油分布不均,常温下挥发油易挥发,且易氧化变质,难以保证其稳定性。潘强等<sup>[14]</sup>对感冒清热颗粒中提取的挥发油进行了环糊精包合处理,大大提高了其挥发油的稳定性。在《中国药典》2010年版中,通宣理肺胶囊挥发油用 $\beta$ -环糊精包合,与其他药材干燥提取物混匀,装入胶囊。用于活血通络、散风止痛的颈复康颗粒中的挥发油也是用 $\beta$ -环糊精进行包合的。但此法在含挥发油的中成药制备中运用较少。

由此可见,挥发油的提取及入药方式是多种多样的,即不同的处方或处方药基本相同,“制”法也存在一定的差异性,在一定程度上影响了疗效<sup>[11-12]</sup>,有必要探究各种制法的合理性。

## 4 “制”与“质”对解表类中成药功效的重要性

### 4.1 “制”对挥发油类成分及解表功效的影响

挥发油类成分具有易挥发、易氧化等特点,故在中成药中采用不同的“制”对挥发油的得率、药

效化学成分及稳定性有一定的影响。不同的“制”对挥发油的提取得率影响较大。吴鸣建等<sup>[15]</sup>采用水蒸气蒸馏法、微波辅助水蒸气蒸馏法、超声提取法、回流提取法、索氏提取法5种方法对新疆藁本的挥发油进行提取,并用GC-MS分析其成分,发现各法提取的挥发油得率不同,化学成分也稍有差异,以索氏提取法得油率最高。孟利娜等<sup>[16]</sup>通过生物酶解技术提取北苍术挥发油,发现与直接蒸馏法相比,其产油率、有些成分量均有所提高。闪式辅助水蒸气蒸馏法提取生姜挥发油比传统水蒸气蒸馏法产油率高<sup>[17]</sup>。

挥发油的不同“制”对其药效也有重大的影响,邹俊等<sup>[18]</sup>比较了水蒸气蒸馏法、超临界CO<sub>2</sub>流体提取法、鲜品榨汁提取法制备温莪术挥发油,发现鲜品榨汁提取的效果最好,并发现挥发油对HeLa细胞具有增殖抑制作用。聂小华等<sup>[19]</sup>比较了超临界CO<sub>2</sub>流体萃取和水蒸气蒸馏法对温莪术挥发油化学成分及体外抗肿瘤活性的影响,发现超临界CO<sub>2</sub>流体萃取法制备的莪术二酮、异莪术醇明显高于水蒸气蒸馏法,且抗肿瘤活性强于水蒸气蒸馏法制备的挥发油。

采用一定“制”(技术)保持挥发性成分的稳定性也是很有必要的。刘玉红等<sup>[20]</sup>优化石芎挥发油亚微乳的制备工艺,所得到的样品稳定。 $\beta$ -环糊精包合利咽解毒颗粒中的挥发油可提高颗粒剂中挥发油的稳定性,有效防止生产储存过程中挥发性成分的损失<sup>[21]</sup>。刘红森等<sup>[22]</sup>为防止挥发油的氧化、挥发,掩盖气味,增加稳定性和水溶性,采用 $\beta$ -环糊精包合挥发油,使之粉末化,提高制剂的稳定性和生物利用度。故“制”影响着中成药中挥发油的出油率、挥发油药效的发挥及挥发油的稳定性,从而影响着解表中成药的最终疗效。

现代中成药“制”的过程,包括提取、分离、浓缩、干燥和成型等阶段,每个环节都可能发生一些重要的物理、化学变化,导致制剂中有效成分的损失与降解。当处方一定时,制备工艺不同,提取物的成分量不同,疗效也必然有所差异,“制”也就成为影响中成药质量和疗效的重要环节。因此,深入研究中成药的有效成分在制备过程链中传变规律,制定与功效关联的适宜提取工艺路线和方法,是保证中成药疗效的关键。

### 4.2 “质”对保证解表类中成药疗效的重要性

《中国药典》2010年版收载的解表类中成药的质量标准大多数只是以个别具有确定药理作用的成

分作为质控指标,少数采用多个成分作为质控指标。尽管,定量测定多个代表性成分和指纹图谱研究,在一定程度上保证了中成药的质量,但对于解表类中成药,挥发性成分对其解表功效具有举足轻重的作用,因此除了代表性成分和指纹图谱的质控外,挥发油成分的控制也应是必不可少的。

《中国药典》2010年版收载的藿香正气软胶囊、口服液,在处方中直接用广藿香油、紫苏叶油代替了原药材。虽能在制备工艺中对挥发油成分进行了特殊处理,但在质量控制中却没有体现,未对挥发油成分进行定量测定,不能最终保证药物中挥发性成分的量。一些中成药处方、功能主治基本相同,但不同的剂型制法及质量控制却有较大差异。如银翘解毒颗粒、银翘解毒片与银翘解毒胶囊、通宣理肺丸与通宣理肺胶囊、芎菊上清丸与芎菊上清片等中成药,不同剂型对挥发油的处理方式不同,《中国药典》中定量测定中的指标成分也不同。不同“制”必能导致不同的“质”,可能对疗效产生影响。因此,有必要对此类中成药进行“制”和“质”的合理性评价。

## 5 结语

本文阐述了挥发油成分是对解表类中成药功效的重要作用,提出应通过合理的“制”保证解表类中成药的疗效,同时应建立合理的“质”来控制 and 保证此类中成药的疗效。在根据“证-方-剂”对应遣方用药和剂型设计后,还将采用合理的“制”和“质”来制备和保证最终产品的质量。因此,中成药应当将“证-方-制-剂-质”对应思想贯彻到中成药组方、剂型设计、制备过程和质量控制当中去,从而有效地保证最终产品的质量。

## 参考文献

- [1] 孙有智,朱卫丰,杨明,等.论中医古方中的方证剂对应思想[J].江西中医学院学报,2007,19(3):19-21.
- [2] 陆茵,王爱云,郑仕中,等.方剂关键科学问题的思考[J].中草药,2011,42(12):2549-2551.
- [3] 束雅春,秦昆明,殷放迪,等.银翘散传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂的比较研究[J].中国民族民间医药,2011(23):78-79.
- [4] 贺倩,黄宝明,陈威,等.银翘散煎剂与5种银翘解毒成药HPLC特征图谱的比较研究[J].中药新药与临床药理,2012,23(3):303-307.
- [5] 吴和珍,何再安,刘焱文,等.银翘散饮片煎剂与组分浸膏颗粒混合冲剂中绿原酸含量比较[J].中国医院药学杂志,2004,24(6):15-16.
- [6] 席中原.从方药组成探讨银翘散的制方原则[J].中国中医急症,2012,21(1):24-25.
- [7] 刘娜,张贵君,金哲雄,等.葛根解表药效组分分析[J].现代药物与临床,2009,24(5):294-296.
- [8] 刘文娜.《温病条辨》芳香类药物治疗发热的研究[D].济南:山东中医药大学,2009.
- [9] 冯劫,王薇余,陈欢.紫苏叶挥发油化学成分分析及其抗炎机制研究[J].海峡药学,2011,23(5):45-48.
- [10] 周王谊,李欣欣,莫红梅,等.两种不同挥发油含量柴胡制剂药效作用研究[J].中药药理与临床,2012,28(1):104-106.
- [11] 王绪颖,陈彦,张振海,等.化学与药效学指标相结合改进痛经宝颗粒中挥发油提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):15-21.
- [12] 林淤,刘新,喻录容,等.制剂工艺对独活寄生汤抗炎镇痛作用的影响[J].中药药理与临床,2004,20(5):30-32.
- [13] 中国药典[S].一部.2010.
- [14] 潘强,仲华,高晖,等.感冒清热颗粒中挥发油成分包合工艺优选[J].中国药业,2005,14(5):47-48.
- [15] 吴鸣建,高于,张东豫,等.新疆藁本挥发油不同提取方法的比较研究[J].时珍国医国药,2009,20(4):821-823.
- [16] 孟利娜,于敬,许静,等.酶法辅助提取北苍术挥发油的工艺及成分分析[J].中成药,2013,35(4):844-847.
- [17] 谢捷,施力瑕,朱兴一,等.闪式辅助水蒸气蒸馏法提取生姜挥发油的研究[J].中成药,2010,32(11):1882-1885.
- [18] 邹俊,涂铭笙,张学愈,等.不同提取工艺制备的温莪术挥发油对Hela细胞的增殖抑制作用[J].四川大学学报,2008,39(4):671-672.
- [19] 聂小华,熬宗华,尹光耀,等.提取技术对温莪术挥发油化学成分及体外抗肿瘤活性的影响[J].药物生物技术,2003,10(3):152-154.
- [20] 刘玉红,刘倩伶,黄志芳,等.石芎挥发油亚微乳的制备工艺和稳定性研究[J].中成药,2012,34(7):1254-1258.
- [21] 罗晓琴,朱亮,刘文琴.正交优选利咽解毒颗粒中挥发油的包合工艺及稳定性考察[J].中药材,2010,33(8):1335-1337.
- [22] 刘红森,姜少灏,张振杰,等.正交试验优选香桂化油胶囊中挥发油的包合工艺[J].中国药房,2010,21(47):4449-4450.