

复方止呕颗粒的研制与思考^{*}

冯泳^{1**} 祝军委² 冯果¹ 何前松¹

(1. 贵阳中医学院, 贵州 贵阳 550002; 2. 上海市浦东新区周浦医院, 上海 浦东 201318)

摘要:目的 介绍复方止呕颗粒研制背景、处方来源、研究内容, 与同道分享中药新药研制的思考和建议。
方法 用文献总结法阐述课题组研究复方止呕颗粒的过程, 论述中药新药研制存在的问题、解决办法和思考建议。
结果 选择中医经典名方小半夏加茯苓汤改进成中药六类新药复方止呕颗粒, 对中药新药研制提出合理建议。
结论 中药新药研制的困难和瓶颈需要引起学界重视, 中医药理论指导原则与现代制药技术有机结合是一条探索之路。

关键词: 复方止呕颗粒; 小半夏加茯苓汤; 方剂; 汤剂; 中药新药; 质量标准

中图分类号: R 283.5 R 286 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-0571(2015)05-0176-04

DOI: 10.13424/j.cnki.mtem.2015.05.065

复方止呕颗粒是由中医经典名方小半夏加茯苓汤改进而成的中药颗粒制剂, 为申报中药六类新药而开展的临床前研究工作。为确保其工艺合理可行、质量稳定可控, 课题组以中医药理论为指导, 运用现代制药技术方法和手段反复探索, 研制过程中存在的困难和问题引发课题组积极思考和不断探索, 并由此对新药研制提出建议, 现归纳总结于下以供大家参考。

1 研究背景和意义

方剂在临床上的运用仍以传统汤剂为主, 汤剂以其加减灵活、适应面广, 最能体现中医辨证论治独特优势而具生命力, 但其存在服用量大、口感不佳、计量不准、稳定性差、携带不便、不易贮藏等缺点。在生活方式巨变和科技飞速发展的背景下, 在国内外知识产权的激烈竞争中, 方剂新剂型研发成为中医药现代化研究的时代呼唤和重要题材。

呕吐是临床最常见的症状之一, 频繁、剧烈的呕吐不仅使患者痛苦难忍, 并可引发脱水、电解质及酸碱平衡紊乱等并发症。因此, 防治呕吐是临床广泛需要解决的问题。中医学防治呕吐具有悠

久历史和独特疗效, 呕吐发生病机是胃失和降, 降逆和胃止呕是核心大法。东汉名医张仲景以小半夏汤为发端的系列止呕方剂成为后世临床止呕基础方, 其中小半夏加茯苓汤是降逆化痰、和胃止呕的代表方和常用方, 但传统汤剂的单一形式制约了其临床的广泛运用, 将具有良好历史沿革的经典效方开发成服用、携带、生产、贮存、运输“五方便”的复方止呕颗粒, 是临床医患、市场经济和学科进步的迫切需要和必然要求。

2 处方来源及剂型选择

2.1 处方来源 复方止呕颗粒处方源于《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治第十二》小半夏加茯苓汤, 原文云:“卒呕吐, 心下痞, 膈间有水。眩悸者, 小半夏加茯苓汤主之”, “先渴后呕, 为水停心下, 此属饮家, 小半夏茯苓汤主之”。原方由半夏 18 g, 生姜 15 g, 茯苓 9 g 组成, 主治痰饮所致各种呕吐病证。在文献研究中, 课题组运用数据挖掘技术研究古典医籍、名家医案和期刊报道的古今止呕方剂 1348 首, 涉及药物使用组次 10433 次, 通过数据挖掘技术, 经药对药组累积运算 62 万余次, 研究结果显示半夏、生姜、茯苓是中医治疗各种证型呕吐

^{*} **基金项目:** 贵州省中药现代化专项研究课题(黔科合社字[2008]5025 号); 贵州省科学技术基金项目(黔科合 J 字[2011]2293 号); 国家自然科学基金项目(81160425/H2705)

^{**} **通讯作者:** 冯泳(1964-), 女, 教授, 研究方向: 中药复方配伍研究. Email: fy668@sina.com

的核心配伍组合,反证了仲景止呕名方的经典意义^[1-2]。

2.2 剂型选择 随着科技进步和时代变迁,传统剂型尤其是汤剂改革成为支持临床多样性治疗的迫切需要,在保持原方疗效基础上进行的中药制剂研究具有十分重要的意义。颗粒剂是中药提取物与适宜的辅料或中药细粉制成具有一定粒度的颗粒状制剂,是在中药汤剂和干糖浆等剂型的基础上发展起来的新剂型,保持汤剂吸收快、作用迅速的优点,克服了服用量大、口感不佳、携带不便等缺点,具有“五方便”特征且研制难度适中,故课题组结合临床适应病症选定可行性强的颗粒剂进行研制。

3 研究内容和技术关键

3.1 研究内容 根据国家食品药品监督管理局《药品注册管理办法》,具体研究包含如下内容:①基于君药为基础的复方止呕颗粒理论研究;②复方止呕颗粒制备工艺研究;③复方止呕颗粒质量标准研究;④复方止呕颗粒稳定性研究。⑤复方止呕颗粒药效学验证。按照申报国家中药六类新药的技术要求,完成临床前研究,形成临床试验的申报资料。

3.2 技术关键 复方止呕颗粒研究的技术关键之一是如何选择质量标准和提取工艺的主要药物特征性成分问题。技术关键之二是提取、成型、干燥工艺优选,需要充分考虑各种影响因素,避免制备过程中有效成分的损失。技术关键之三是建立定性定量的质量标准,以确保止呕药效的稳定可控。

经课题组研制的复方止呕颗粒制备工艺为:半夏、生姜、茯苓加入 9 倍量水、煎煮提取 3 次、每次 1.5 h,合并提取液减压浓缩到相对密度为(1.28~1.30)的清膏备用,加入 4 倍量的辅料乳糖混合均匀,采用湿法制粒等技术制成颗粒^[3]。

4 实验困难和问题不足

由于中医复方整体实验研究基础薄弱现状、复方成分异常复杂的客观因素、中医病证验证性动物模型的实验瓶颈以及医药专业背景不同所致研究者思路冲突等等问题,课题组在研制中发现很多技术难题,走过不少弯路。如前期研究中因前述因素选择研究较为成熟的生姜止吐代表成分

6-姜酚为指标进行质量标准研究^[4-5],但考虑生姜在方中为臣药,最后认为还是需要选择方中君药中重要药效指标性成分进行研究。复方止呕颗粒中重用半夏为君,内含生物碱、β-谷甾醇、胆碱、挥发油、天门冬氨酸、淀粉等成分,其中生物碱是重要的止吐成分。在实验中课题组拟选择半夏中生物碱类成分盐酸麻黄碱进行尝试,但盐酸麻黄碱含量较低,且在进行 HPLC 含量测定时末端吸收严重,难以形成专属性强的检验方法。有资料报道鸟苷是盐酸麻黄碱的水溶性代表成分^[6],性质稳定,一般条件下不易被破坏,且半夏样品的等级与鸟苷含量呈正相关^[7],故选择鸟苷作为复方止呕颗粒质量标准进行研究,并建立了复方止呕颗粒鸟苷含量测定方法^[8-9]。课题组在中医理论指导下对复方止呕颗粒进行制备工艺和质量标准研究,对方剂剂型改进研究具有一定的借鉴意义。但由于知识结构、能力水平、实验条件和时间关系的局限,在实验中仍存在许多不足和遗憾之处。

5 思考与建议

5.1 关于处方筛选 中医学博大精深,古今止呕方剂数以千计,如何确定一首止呕方剂进行现代剂型研发是关键的问题。为此,我们进行长期思考与追踪研究,认为处方筛选应该遵循“来源经典-临床支撑-实验验证-数据挖掘”等思路研究。我们既往先后对该处方在临床急诊止呕及其药理药效、急性毒性等实验方面做系列研究,证实该方对外周性呕吐和肿瘤放化疗所致呕吐均有优良止呕效果,而数据库技术挖掘反证张仲景创制的小半夏加茯苓汤是各种呕吐证型用方的核心配伍基础,并在中医典籍中找到“痰饮为呕吐之大源”理论支撑,确定了新制剂研制的基本处方,即源于东汉医学大师张仲景的小半夏加茯苓汤,将该名方研制开发为中药新药“复方止呕颗粒”。

5.2 关于辨证论治 辨证论治是中医学最独特而鲜明的特色,而中医汤剂是最能体现辨证论治思路的优秀剂型。随着社会变迁和科学技术不断进步,汤剂计量不准、口感欠佳、携带不便、资源浪费等不足显而易见,研发适应社会广泛需求的新制剂是社会发展的必然要求。但是,任何方剂一旦研制成新制剂,其辨证论治的灵活性必然降低,因此,为了最大化实现中医治病辨证论治的

精神,一方面要求各类临床医生在运用中成药时必须辨证论治,另一方面就是在新药研制时运用新技术去筛选挖掘中医临床对症性强的处方以增强临床适应面。各种不同病因作用下一旦发生呕吐,均存在胃失和降这一关键病机,所以降逆和胃止呕是呕吐病证的基本治法,课题组运用数据挖掘技术揭示临床各种证型呕吐治疗中半夏、生姜、茯苓合用是使用频率最高的药物组合,不同证型呕吐则均可在此核心药组基础上辨证配伍药物治疗。理论记载、临床实践、数据挖掘、实验研究均表明小半夏加茯苓汤针对各种呕吐病证均有安全可靠的普适性止吐效果,是中医止呕专方,具有独特的新药研发价值^[10]。

5.3 关于质量标准 课题组认为在新药研制中,最为关键的技术难点就是如何在中医理论指导下利用现代制药技术的方法手段科学确定效用成分、主要药物效用性成分和指标成分及其建立专属性检验方法的问题,选择何种成分或几种成分来设计其工艺流程是十分复杂的问题。由于方剂效用成分研究还存在相当的技术瓶颈,因此不少中成药质量标准不得已选择指标成分来做。如课题组对 10 版《中华人民共和国药典》中关于中成药质量标准进行分析和研究^[11],发现仅含量测定就存两方面问题:一是君药有效成分明确或有专属性方法测定,但含量测定仍选择佐使药,存在没有按照技术规范实施的现象,另一种是存在同名处方不同剂型的质量监控指标不一样。这种现象的存在的确值得深思^[12],因为只有中药新药的质量标准研究符合方剂理论和临床实际,其制定的质量监控标准才具有真正价值。中药复方化学成分复杂,在中药新药研究中,中医药理论与现代科学技术的有机结合还有很长的探索之路。鉴于目前的研究水平和具体情况,我们建议要加大宣传力度和监管措施,逐步形成符合中医组方理论要求的研发思路,加大方剂效用物质基础研究工作的力度,为中药复方新剂型研发提供坚实基础,使中药新药研制中的“不得已”现状逐步改善,切实遵循中医药理论本源特征。

5.4 关于主治扩展 临床报道用小半夏加茯苓汤治疗肿瘤放化疗呕吐中效果良好^[13],现代文献研究中发现半夏、生姜、茯苓均有不同程度的抗肿瘤

瘤作用,启发课题组重视该方抗肿瘤化疗呕吐的同时是否具有一定程度抗肿瘤作用的研究。研究表明痰饮是贯穿肿瘤发生发展过程的重要因素,为该方抗肿瘤治疗奠定理论基础,实验研究证实该方对肝癌 SMMC-7721、胃癌 SGC-7901 等肿瘤细胞均有抑制作用^[14-16],为复方止呕颗粒在临床肿瘤放化疗呕吐患者的广泛运用奠定实验基础,并开发出该方降逆止呕药理作用之外的散饮化痰之抗肿瘤作用,突显了中医方剂主治功用扩展的开发价值。

5.5 关于人才培养 在中医药现代化的历史进程中,人才是决定性的因素。该方的研究促进我们先后申报贵州省省长基金项目“小半夏加茯苓颗粒抗癌、抗化疗呕吐的实验研究”、贵州省科技厅项目“基于数据挖掘的古今止呕方剂配伍规律研究”和贵州省中药现代化项目“复方止呕颗粒的研制”三项,申请国家自然科学基金项目“小半夏加茯苓汤止呕药效物质基础及其配伍研究”“小半夏加茯苓汤诱导肿瘤细胞凋亡途径及其机制研究”两项,研究过程中培养教授、副教授、讲师、研究生约 20 人,参加者在中医药学理论和现代技术知识等方面的积淀不断增长,尤其在课题申报、项目组织、研究实施、论文撰写、科教相长、综合素质等方面能力大幅提升,实现以项目带动发展、以学科发展促进人才培养的目标。

6 结语

中医方剂是历代医家毕生学术风格和临床实践的结晶,是研制中药新药尤其是六类新药的源泉。时代发展到今天,中医药的发展与创新已经离不开现代实验研究,方剂配伍理论在中药新药的现代研究中起到十分重要的作用,如指导药效物质基础的筛选、指导药效学验证实验设计、指导质量标准文件中主治功效的规范表达等。因此我们应在遵循方剂理论的基础上进行中药新药研制,把方剂理论贯穿于中药新药研究的全过程,使研制的中药新药更加贴近中医本源,不断促进和提高中药新药研究的水平。

参考文献

- [1] 黄颖琦,贾恒,何前松,等. 关联度最强药物配伍的中医止呕类方数据挖掘[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,14(2):1-4.

[2] 贾恒,冯泳. 中医止呕方剂数据库的建立与用药配伍规律初探[J]. 河南中医,2012,32(1):118-119.

[3] 祝军委. 基于君药成分为评价指标的复方止呕颗粒研制[D]. 贵阳:贵阳中医学院,2013:1-51.

[4] 马雯雯,冯果,刘文,等. 结合药效学指标正交优选复方止呕颗粒提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):32-34.

[5] 冯果,刘文,张永萍,等. HPLC 测定复方止呕颗粒剂中 6-姜酚的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):68-70.

[6] 鹿野美弘,元良帆子,赵昌代,等. 小半夏加茯苓汤における[半夏]の指标物质[J]. 生药学杂志,1987,41(4):2821.

[7] 张科卫,吴皓,崔小兵,等. 不同产区半夏药材中鸟苷含量测定[J]. 中成药,2000,22(11):32~34.

[8] 祝军委,冯果,冯泳,等. 小半夏加茯苓汤中鸟苷含量的高效液相色谱测定[J]. 时珍国医国药,2013,24(8):1818-1820.

[9] 祝军委,冯果,冯泳,等. 何前松正交设计优选半夏中鸟苷的超声提取工艺[J]. 河南中医,2013,33(4):607-608.

[10] 冯泳,黄颖琦,杨卫平,等. 基于数据挖掘的止呕方剂用药规律探析[J]. 现代中医药,2013,33(5):68-71.

[11] 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,2010.

[12] 祝军委,冯泳. 对中成药质量标准研究现状的思考与建议[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(11):147-151.

[13] 张明利,尹慧,徐立然. 小半夏加茯苓汤治疗中晚期肺癌化疗所致呕吐临床观察[J]. 中国中医急诊,2005,(9):837-837.

[14] 冯泳,孟庆华,何前松,等. 小半夏加茯苓颗粒含药血清对肝癌细胞凋亡及其 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(16):99-101.

[15] 冯泳,孟庆华,何前松,等. 小半夏加茯苓颗粒含药血清体外对肝癌细胞 SMMC-7721 生长增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):168-170.

[16] 何前松,冯泳,蒲翔,等. 复方止呕颗粒与昂丹司琼防治化疗呕吐作用的比较[J]. 陕西中医,2009,30(9):1254-1256.

(收稿日期:2015-07-14 编辑:文颖娟)

(上接第 175 页)溃疡随着愈合时间延长溃疡指数降低。与假手术 7 d 组比较,乙酸模型 7 d 组大鼠胃溃疡模型仍处于急性炎症阶段,以炎性细胞浸润为主的病理变化,很少部分肉芽组织增生及纤维化;与假手术 14 d 组比较,乙酸模型 14 d 组大鼠胃溃疡模型既有炎性细胞浸润,又有肉芽组织增生及纤维化,还有黏膜再生。与假手术 21 d 组比较,乙酸模型 21 d 组大鼠胃溃疡模型主要进入愈合阶段,广泛的肉芽组织增生,纤维化和黏膜再生明显。

现代药理研究发现康复新液提高胃溃疡愈合质量的机制可能通过促进胃组织 bFGF 和 TNF- β 的合成、表达有关^[9]。初愈的溃疡虽然上皮完整,但还存在明显的组织学和超微结构的异常^[10]。本研究表明康复新液能促进乙酸诱导的大鼠实验性胃溃疡模型愈合,在病理动态变化过程中表现为,早期减少炎性细胞浸润,中期促进肉芽组织增生、粘膜再生及纤维化,愈合阶段促进广泛的肉芽组织增生、纤维化和粘膜再生。

参考文献

[1] 王守堂,赵杨,韩仁见. 康复新液治疗消化性溃疡 50 例临床观察[J]. 中国社区医师,2015,31(1):104-105.

[2] 谷慧敏. 康复新液治疗消化性溃疡疗效分析[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(24):5864.

[3] 陈志东. 消化性胃溃疡模型在研究新药中的应用[J]. 现代中西医结合杂志,2006,15(15):2137-2138.

[4] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2 版. 上海:上海科技出版社,2006,493-499.

[5] 李兆中,许国铭,湛先保. 胃粘膜损伤与保护的研究历史、现状及意义[M]. 上海:上海科学技术出版社,2004,1-9.

[6] 健敏. 消化性溃疡的愈合质量[J]. 中华消化杂志,2005,25(2):127-128.

[7] 瞿兴红,胡锦丽,邓晋妹,等. 康复新液联合三联疗法对消化性溃疡愈合治疗的影响[J]. 四川中医,2011,32(2):188-190.

[8] 柳越冬,王娜,陶弘武. 溃疡愈合质量的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2011,29(7):1484-1486.

[9] 刘童婷,黄秀深,陈瑾,等. 康复新液对大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型胃粘膜修复机制的研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(12):3028-3030.

[10] 徐早先. 美洲大蠊抗消化性溃疡研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(8):237-240.

(收稿日期:2015-07-15 编辑:文颖娟)