

养血疏风颗粒的制剂学比较研究

杨丽姣¹, 严永兴^{2*}, 董晓巧³, 李 鹏², 武文静⁴, 陈文东¹

¹杭州市第三人民医院药剂科, 浙江 杭州

²杭州市第三人民医院神经内科, 浙江 杭州

³杭州市第一人民医院神经外科, 浙江 杭州

⁴杭州市第三人民医院肛肠科, 浙江 杭州

Email: yyxing@163.com

收稿日期: 2021年5月28日; 录用日期: 2021年7月1日; 发布日期: 2021年7月9日

摘 要

目的: 探索中药复方制剂学的比较, 利用单煎与合煎比较制剂差异。有望明确养血疏风颗粒中药配方颗粒与养血疏风颗粒合煎颗粒不同工艺化学、药效和临床疗效变化的关系。方法: 老年瘙痒症模型利用代谢组学方法确定疗效。采用代谢组学方法研究养血疏风颗粒治疗老年性慢性瘙痒症的毒性、疗效及作用机理。通过色谱-质谱联用方法去分析实验模型的血浆的代谢物谱, 并采用多元模式识别方法分析模型组和正常组大鼠的代谢物谱差异, 找出潜在的生物标记物。并通过比较养血疏风颗粒干预下这些生物标记物的变化情况, 探讨老年性慢性瘙痒症病变的作用机理。结论: 通过本项目的研究, 可在一定程度上确立中药治疗老年性慢性瘙痒症的分子生物学疗效评价精标准, 为养血疏风颗粒治疗老年性慢性瘙痒症的深入研究及推广使用奠定基础。为现代中医临床对老年性慢性瘙痒症的规范化诊治及教学、科研提供了新思路。

关键词

老年瘙痒症, 中药, 组合物

Comparative Studies of Nourishing Blood Breeze Particle Preparation

Lijiao Yang¹, Yongxing Yan^{2*}, Xiaqiao Dong³, Peng Li², Wenjing Wu⁴, Wendong Chen¹

¹Pharmacy Department, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

²Department of Neurology, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

³Department of Neurosurgery, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

⁴Anorectal Surgery Department, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

*通讯作者。

Email: yyxing@163.com

Received: May 28th, 2021; accepted: Jul. 1st, 2021; published: Jul. 9th, 2021

Abstract

Objective: To explore the comparison of traditional Chinese medicine and compare the differences between single and combined decoction. It is expected to clarify the relationship between the changes of different process chemistry, efficacy and clinical efficacy of traditional Chinese medicine formula granules and decocting granules of nourishing hydrophobic granules. **Methods:** The elderly pruritus model uses metabolomics methods to determine the efficacy. The toxicity, efficacy and action mechanism of senile chronic pruritus were studied by metabolic group. The plasma metabolites spectrum of the experimental model was analyzed by chromatography-mass spectrometry combination, and multimode identification differences in the model group and normal groups were used to identify potential biomarkers. By comparing the changes of these biomarkers, the action mechanism of senile chronic pruritus lesions was discussed. **Conclusion:** Through the study of this project, the molecular biological efficacy evaluation standard of senile chronic pruritus can establish the further research and application of the elderly. It provides new ideas for the standardized diagnosis, treatment, teaching and scientific research of senile chronic pruritus clinical.

Keywords

Senile Pruritus, Herbal, Combination

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中医药是中国作为文明古国的四大国粹之一，中医药不断发展创新，但一人一方一煎这种传统模式还是最普遍，最能让百姓接受的模式。现代化的生活节奏、交通方式为传统的煎药方式提出了挑战。中医讲究整体观念、辨证论治、但又讲个体差异。在生活质量不断提高的今天，中医药为更多人重视，一人一方，药味加减，需要我们科学工作者为患者提供更方便快捷、质优的中药。其中中药配方颗粒的发展为我们倡导了一种更优质的生活。

2. 前言

我国台湾地区从 20 世纪 70 年代开始研制生产中药颗粒剂，现在台湾生产的成方浓缩颗粒 300 余种，单味中药浓缩颗粒 400 余种，每种浓缩颗粒均以炮制后的中药饮片作原料，有生有熟，供临床医师选用 [1]。中药配方颗粒与传统饮片汤剂疗效是否相同，中药配方颗粒自其诞生的那天起就争论不断。对于传统经方，日本、韩国和中国台湾地区通常都是制成合煎颗粒，而在内地却多是单煎颗粒混合。何以作为国粹的中药，在国外尤其是日本发展的如此之好，非常值得我们学习与深思。如何确保中药颗粒剂在改变饮片性状、外形、气味的基础上，保证其质量，需要国家以及厂家内部建立一套完备的配方颗粒质量标准。单煎与合煎到底有无区别？对于传统经方，日本、韩国和中国台湾地区通常都是制成合煎颗粒，而在内地却多是单煎颗粒混合。不过从制剂学的角度来看，中药注射剂工艺一般都采用单位药单独提取，

精制,然后混合的工艺模式。这样更有针对性,更有利于单位药有效成分的提取,除去干扰成分,减少刺激,更有利于注射剂的精制,在已批准上市的140个中药注射剂品种中,2010版中国药典一部共收载4个品种,其中清开灵注射液工艺为八味药,每味药单独提取,分别精制,混合,再精制,灌封,灭菌[2][3]。中药配方颗粒,只要有严格执行科学的质量标准,就能保证质量,确保疗效。单煎与合煎对于这个争论的焦点,近年来本工作小组也进行了很多的研究工作,包括3个方面,即单煎与合煎的化学成分比较、单煎与合煎的药效比较和单煎与合煎的临床疗效比较。

3. 前期工作

本课题组长期从事中药制药与中药临床工作,以多年来的实践经验全力倾注于科研,更了解病人的需要,以求得科研来为医生、病人解决现实问题,引领新科技的前沿,为更多的学术研究,更高水平的研究成果实现软着陆,从而为病人、为医生提供更优质的药学服务。所谓沟通患者,联系临床,落到实处。进行中药配方颗粒单煎与合煎比较,养血疏风颗粒中药配方颗粒与养血疏风颗粒合煎颗粒应做到原料、煎煮方式、用水比例、煎煮时间、煎煮次数等参数的一致,选择同一厂家,优选工艺确保试验结果的可比性和结论的可靠性。

应用色谱-质谱联用技术系统表征两种煎液的化学成分,结合多变量统计学方法进行整体比较。对变化大的样品进行详细的化学研究,探讨两种煎煮方法对化学成分影响的机制。配合进一步的药理学和临床验证,探讨单煎和合煎化学、药效和临床疗效变化的相关性。

养血疏风颗粒的毒理学研究,根据2020版中国药典附录急性毒性实验要求,选取合适数量的实验大鼠,建立实验模型组:对照组、中药治疗A组、中药治疗B组;通过养血疏风颗粒配方颗粒制造大鼠中药治疗组A,通过养血疏风颗粒合煎颗粒制造大鼠中药治疗组B,实现不同给药剂量对养血疏风颗粒单煎与合煎毒理学实验。

选取合适数量人,建立实验模型组:对照组、老年性慢性瘙痒症色素病变模型组、中药治疗A组、中药治疗B组;通过口服给药制造大鼠色素病变模型;通过养血疏风颗粒配方颗粒制造大鼠中药治疗组A,通过养血疏风颗粒合煎颗粒制造大鼠中药治疗组B,实现不同给药时间、给药程度对养血疏风颗粒单煎与合煎治疗老年性慢性瘙痒症的疗效对比。

通过色谱-质谱技术分析模型组及养血疏风颗粒作用下的大鼠血浆(或人)代谢物谱,使用正交偏最小二乘判别分析法,研究正常组与模型组之间的代谢物谱差异,并通过变量重要性投影(VIP)选取血浆中n种标志性代谢物。

使用主成分分析法研究养血疏风颗粒对老年性慢性瘙痒症的干预效果,比较对照组、模型组、中药治疗组大鼠血浆中的n种标志性代谢物的含量的差异。

多模式比较各模型组大鼠血浆中的n种标志性代谢物的含量的差异,探讨养血疏风颗粒治疗老年性慢性瘙痒症的作用机理。

养血疏风颗粒治疗老年性慢性瘙痒症临床疗效确凿,有进一步深入研究的必要性。

根据莫诺苯宗乳膏诱导的C57BL/6老年性慢性瘙痒症小鼠模型;已有研究证实多种中药对老年性慢性瘙痒症具有独特的疗效。

4. 研究方法

药物制备及剂量

养血疏风颗粒选用闪式提取工艺运用正交设计法优选。对选择的溶剂乙醇的提取时间、提取电压、乙醇用量及乙醇体积分数为参数进行考察,确定最佳的提取工艺。回收乙醇,再继续浓缩至清膏[相对密度

为 1.30~1.35 (测定温度 50℃~60℃)], 加入蔗糖粉适量, 混匀, 制成颗粒, 干燥, 即得复方白桂组合物的颗粒剂。

5. 技术路线

养血疏风颗粒制剂工艺比较以及养血疏风颗粒代谢组学研究的技术路线, 见图 1、图 2。

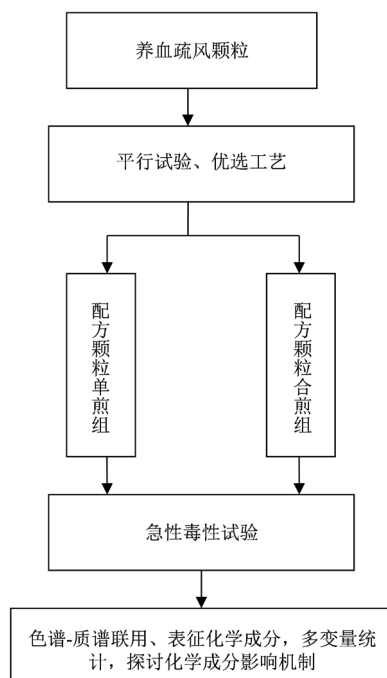


Figure 1. Keep blood breeze particles compared the technical route of preparation process

图 1. 养血疏风颗粒制剂工艺比较的技术路线

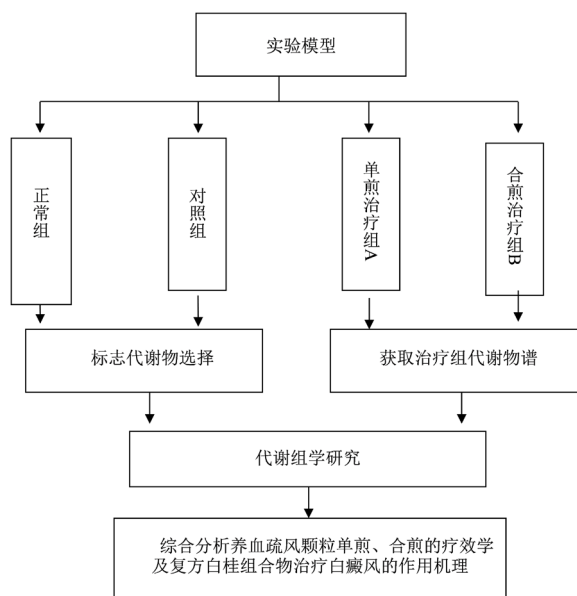


Figure 2. Keep blood breeze particle technology route of the study on metabonomics

图 2. 养血疏风颗粒代谢组学研究的技术路线

6. 研究前景

1) 老年瘙痒症是一类原发或继发于老年人群中的慢性瘙痒性疾病，一般定义为大于 65 岁的老年人发生持续 6 周以上的瘙痒。老年人慢性瘙痒属于特殊人群的瘙痒，属于临床中常见的老年皮肤疾病，一年四季均会发生，尤以秋冬干燥季节多见。

代谢组学是后基因时代的一门新兴的独立学科。该学科的应用跨越生物技术和医药技术，具有广泛发展前景。代谢组学测定的对象是生物标本，生物体液(如血液、尿等)、细胞提取物、细胞培养液和组织等测定代谢物变化，研究系统生化谱和功能调节的整体效果，应用代谢物组信息一进行生物信息、化学计量学、统计学分析能够获得反映代谢物组对生物体的功能的科学信息。这点与中药作用的整体观念一致，适于解决中药难以认识的整体效应和认识药物作用的物质基础问题。因此值得在中药现代化研究开展此项课题。在研究方法上，代谢物组学研究的样本采集和处理的方法简单，测定快速，并能进行动态连续研究。它虽然是一年轻学科，但分析方法成熟，适于定性定量(HPLC, MS, NMR)，实现与功能的联系。因此为成功获得科学结果打下了基础。

中药复方是中医临床用药的主要形式，它是以中医辨证论治、藏象学说、阴阳五行学说为指导，按照君臣佐使的组方原则，选用恰当的药物定量配伍而成。中药复方因药味多，成分复杂、成分间协同作用及炮制、煎煮过程中发生的化学反应等因素的影响，使得复方药效和作用机制具有复杂的非线性特征，表现出多成分、多层次、多靶点、多代谢途径的特点。它不仅体现了传统医药对人体复杂系统的认识，其本身也是一个复杂化学成分系统。代谢组学作为研究人体复杂系统的方法，它所具有的非破坏性、整体性、动态性、非靶向等特点，使其适合研究中药复方引起的内源性代谢物的变化，通过检测获得体液的“代谢指纹图谱”和分析引起代谢谱变化的原因，可以整体评价中药复方对机体的生物效应药效和毒理作用，从而阐释中药复方的作用靶点、配伍机制，发现效应物质基础，指临床个体化治疗应用。因此，中药复方在代谢组学的研究方法下将可能得到充分的展示和“挖掘”。代谢组学研究方法以非目标、总体的方法为主，采用代谢指纹图谱技术，结合多种现代分析和数据处理技术，通过有目标的代谢组分析，从而明确中药的作用机理[1] [2] [3]，从而是我们的研究更为有的放矢。

结合前人的研究报道以及我们的临床工作总结，西医西药治疗机理及药物比较局限，中医中药治疗的疗效明显，但中药治疗疗效鉴定标准比较模糊。为了充分挖掘中药在治疗老年瘙痒症治疗中的优势及作用机理，使中药治疗及疗效量化明确，我们考虑采用代谢组学法研究养血疏风颗粒治疗老年性慢性瘙痒症的毒性、疗效及作用机理。通过色谱-质谱联用方法去分析实验模型的血浆的代谢物谱，并采用多元模式识别方法分析模型组和正常组大鼠的代谢物谱差异，找出潜在的生物标记物。并通过比较养血疏风颗粒干预下这些生物标记物的变化情况，探讨老年性慢性瘙痒症病变的作用机理。通过本项目的研究，可在一定程度上确立中药治疗老年性慢性瘙痒症的分子生物学疗效评价精标准，为养血疏风颗粒治疗老年性慢性瘙痒症的深入研究及推广使用奠定基础。为现代中医临床对老年性慢性瘙痒症的规范化诊治及教学、科研提供了新思路。通过本项目的系统研究，有望明确养血疏风颗粒中药配方颗粒与养血疏风颗粒合煎颗粒不同工艺化学、药效和临床疗效变化的关系。

2) 根据从事中药临床工作多年的经验，对于临床医疗工作中的老年性慢性瘙痒症了解深入；同时曾从事多年实验室工作，对中药药剂学，特别是中药制药工艺极为了解。申请者所在的医院近二十多年来采用养血疏风颗粒治疗老年性慢性瘙痒症病人，已取得较为明显的临床疗效。同时申请者已采用医学统计法 Meta 对老年性慢性瘙痒症患者的疗效进行了初步的评价。研究所需的气质联用色谱仪、岛津电子万能试验机 AG21S 系列 MS 型等测试设备都可在我院国家级重点实验室、浙江中医药药理实验中心得到强有力的支持，并具有适配人才的实验室共享。这些工作的开展，为本课题的顺利实施奠定了良好的工作

基础。

3) 处方来源是我院协定方养血疏风颗粒, 养血疏风颗粒作为医院协定方使用二十余年。本方药效作用好, 临床疗效确切, 用于干燥类型老年性慢性瘙痒症治疗。根据中国药典委员会颁发的中国药品通用名称命名原则中的中药通用名称命名细则的中成药命名部分将此方命名为养血疏风颗粒。老年性慢性瘙痒症的发病或因风邪搏于肌肤, 气血不和, 气滞血瘀; 或因内有湿热, 外受风邪; 或因肝肾不足, 脾胃虚弱所致气血生化无源或因肝气郁结, 气机不畅所致。各因素常互相夹杂。针对上述病机, 本方永安止痒汤来源于《古今名方》引山西中药学院方。原方麻黄、僵蚕、防风、荆芥、薄荷、甘草各 6 克, 苍术、桃仁、红花、归尾、赤芍各 9 克, 具有祛风活血, 利湿止痒。治瘙痒性皮炎, 怕冷, 久治不愈, 属血瘀兼风。全身瘙痒, 舌质淡, 苔薄白, 脉浮滑有力。亦用于各种顽固性瘙痒性皮肤病、瘙痒症, 神经性皮炎、湿疹、荨麻疹等。本方由永安止痒汤加减而来, 作为医院协定方使用十余年, 药效作用好, 临床疗效确切具有养血和血, 滋阴疏风, 止痒的功效。用于慢性荨麻疹、湿疹、神经性皮炎的治疗。临床观察中未发现不良反应。方中当归、赤芍养血滋阴、活血化瘀为君药, 防风、荆芥疏风散邪, 薄荷、麻黄助防风、荆芥疏风散邪, 僵蚕、蛇蜕疏风止痒, 苍术祛风除湿, 以上共为臣药。桃仁、红花、川芎、生地与当归、赤芍系桃红四物汤, 活血化瘀、养血滋阴, 含有治风先治血, 血行风自灭之意, 又可制约风药的燥性, 桃仁、柏子仁滋阴润燥通便, 以上五味共为佐药; 甘草健脾和中, 调和诸药为使药; 全方共奏养血和血, 滋阴疏风之效。

4) 希望通过本研究可以发现代煎颗粒与合煎颗粒不同制剂方法药效学的差异。并测试口服药物的半数致死量, 探讨化学成分变化的影响机制。通过动物模型平行试验综合分析复方白桂组合物单煎、合煎的疗效学及复方白桂组合物治疗老年性慢性瘙痒症的可能作用机理。一种有效的治疗老年性慢性瘙痒症的中药组合物更利于推广和使用。方便临床医生对症治疗, 为中药治疗老年性慢性瘙痒症的效应成分研究提供了新的方向, 为今后中药治疗老年性慢性瘙痒症研究提供新思路。

基金项目

杭州市科技局资助项目(No. 20170533B46)。

参考文献

- [1] Moretti, S., Spallanzani, A., Amato, L., et al. (2002) New Insights into the Pathogenesis of Vitiligo: Imbalance of Epidermal Alcytokines Atsites of Lesions. *Pigment Cell Research*, **15**, 87-92.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0749.2002.1o049.x>
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 IU.
- [3] 罗佳波. 中药注射剂良性发展的思考[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(4): 497.