

# 学习茯苓、防风两味中药

## 如何提高制剂水平，完成科研项目任务

金自荣（副主任药师）

以传统中医药理论、实践为基础，与现代理论、科研成果相结合，守正创新，发展中医药事业，一直是我西学中的基本理念，也是参加制剂工作的指导方针。在风湿病临床治疗的科研中，如同其他的中医疾病临床治疗的科研中一样，对课题研究中方剂的研制工作，其实是个重要的中间环节。对上要承接该病中/西医治疗的理论，作为临床中药师在此学习的基础上，对方剂中主要药味，对照中/西医理论要求，用 AI 技术大量搜索相关的活性（有效）成分；而制剂室的工程师，也要用 AI 技术，去检索这些有效成分在中药材里存在的部位、理化性质、提取工艺、适用剂型、制剂质量标准的制订。对下要衔接该制剂临床验证的要求，或是通过该制剂对疾病临床病理学、检验学研究的质量标准要求。足见在临床科研中。制剂的研制是个承上启下的中间链接环节。

本文选用了茯苓、防风两味中药为例，介绍参与临床治疗风湿病科研中，制剂工作的程序与经验。

### 【 茯苓 】

#### 一、传统的中药理论、实践，与现代理论、科研成果：

##### 1.传统的理论与实践（摘要）：

本品为多孔菌科真菌茯苓的干燥菌核。性味甘、淡、平。归心、肺、脾、肾经。功能为利水渗湿，健脾，宁心。[注 1]

由于本次学术会议是以风湿病为主题，风湿病的治法中又以“健脾化湿”为主，所以本文。茯苓这味中药，是以健脾化湿的功能逐步展开。

临床用于健脾化湿的药对，有茯苓/泽泻，茯苓/党参，茯苓/黄芪。[注 1]

上海市中医医院风湿科主任沈丕安教授，根据自己多年的临床用药经验，对茯苓的健脾功能有如下总结：①.健脾和胃：反映的是调节消化功能的作用。②.健脾益气：反映的是增强免疫功能的作用。③.健脾化湿：反映的是调节水盐代谢作用。④.健脾利水：反映的是利尿作用。⑤.安宁心脾：反映的是镇静作用。⑥.调和肝脾：反映的是保肝降酶作用。[注 2]

这种理论和实践的认识，已经反映出，把传统的中药理论与现代中药药理研究相结合的需要。

## 2. 现代理论与科研成果：

被称为中药现代化领航人的王本祥教授，在他指导下的最后一本《现代中药基础研究与临床》2012年。

的茯苓篇中，有较详细的概括，摘要如下：

①.抑瘤：茯苓多糖给药。

②.抗致突：茯苓水煎剂灌胃。

③.增强免疫：水煎剂灌胃；主要是茯苓多糖给药。

④.抗变态反应：粉末、水煎剂灌胃。

⑤.抗炎：茯苓中三萜化合物。

⑥.利尿：仅茯苓乙醇提取液，腹腔注射有效。而煎剂无效。

⑦.镇静、抗惊厥：茯苓水煎剂腹腔注射有效，而灌胃无效；而茯苓总三萜灌胃有效。

⑧.清除自由基：茯苓水提液灌胃，能明显增加动物肝脏中超氧化物歧化酶（SOD，有这个kit）的活性；抑制丙二醛（MDA，有实验室测定方法）的生成，因而具有清除氧自由基的作用。

灌胃茯苓水煎剂，能使正常小鼠心、肺、肝、脾、肾、胃、大肠等组织中MDA含量下降，有的或上升（反映出试验过程中的不一致性）。[注]，这些组织中SOD活性↑，或MDA↓，都会恢复、加强这些组织功能。

其他的药理作用未摘录。

很明显，茯苓现代药理作用研究的结果，与沈教授有关茯苓“健脾”作用的表述，完全一致。

要进一步了解茯苓中多糖、三萜类化合物、麦角甾醇的现代药理作用，请见附件：茯苓AI资料汇编

## 二. 茯苓中的有效成分与制剂（提取）技术的关系：

## 1. 茯苓中特殊具有药理作用的成分：

一直以来都认为茯苓中特征药理作用成分是茯苓多糖、三萜类成分；其实还应该包含麦角甾醇。之从在灵芝孢子油中测得麦角甾醇含量为  $0.65\sim2.79\text{mg/g}$  后，引起众多专业人员重视，从而有关麦角甾醇的药理作用；众多药用菌类中的麦角甾醇是主要有效成分的研究；甚至是原将多糖成份含量订为食用菌质量标准的，也将麦角甾醇含量补订其中。

## 2. 茯苓中有效成分的提取工艺：

①. 首先是茯苓饮片在煎汤后，饮片的中心部位往往是白色的，似乎未煎透。如将茯苓打粉口服，咀嚼、吞咽都有明显的不适感；如要改变这种不适感，试验证明茯苓粉末要过 120 目/粒径 125 微米，才有明显的改善。[注 3]

我在上世纪末，开展配方颗粒研制时，就十分诧异，茯苓的水提物，得率十分低，不会超过 1%，最低只有 0.3%；而一般中药在 10% 左右。茯苓是临幊上使用率第一的中药，水提取率竟是倒数第一。从此，就从这里开始，研究中药的不同制剂技术与药效的关系。

## ②. 上个世纪末、本世纪初，中药多糖的提取技术：

丁侃主编的《中药多糖结构与功能及其机制》一书，是对当时的最好总结。书中有较详细的当时对多糖成份的提取技术（如有兴趣参考，可在市中医药学会的书库中寻找该书）。

## ③. 现在对多糖、麦角甾醇提取技术进行的综合研究：

现在对每一味中药里的多糖、麦角甾醇，都有专项、综合性的研究，表现在三个方面。

A. 存在在中药材的什么部位。虽然我们知道了多糖分子是细胞壁中的组织成分，但也不尽然，例如粘多糖也是多糖，也是阿胶、龟胶等中药里的有效成分，说明了还有游离状态的多糖分子的存在；菌类药材中的麦角甾醇是细胞膜的组成成分，但好像不是在菌类细胞膜中都能找到麦角甾醇，灵芝中的麦角甾醇在子实体中的含量，远高于伞盖与伞柄，这似乎说麦角甾醇是真菌中先分泌出来的游离物。虽然认为上述成分是细胞壁、细胞膜中的结构成分，对物质转运有通道的作用，但又为什么找不到呢？这种寻找好像似乎无意义，但我认为是在找寻这种成分 DNA 的出生地，为大面积实现生物合成创造条件。

菌类中药在贮存期，里面的有些成分含量还会增加，这更说明了这些成分是生物的活性成分，既使菌体已被采集，但生命并未终止，细胞内物质转运还在进行，这更说明了这二类分子，是细胞壁、细胞膜上的组成部分。

**B.实验室对这二类成分的提取技术的研究:**

上述丁侃著作中,反映的是用溶剂的提取技术,现在的实验室,可能在此基础上加了超声波、微波协助提取技术,我觉得是有道理的,已嵌入组织结构中的分子,不是轻易可以被溶剂洗脱的,必要的改变 PH 环境、添加水能酶、高频振荡(超声波),都有利于提高提取率。

**C.工业化的提取技术,已经转向基因生物工程方向发展:**

[注] 上述有关茯苓各方面的现代研究,可见附件: 茯苓 AI 资料汇编。

**D.本次项目研究中,对配方中的茯苓,拟采用的制剂(提取)工艺技术,见下述。**

**3.制剂工艺路线与采用技术的最后确定,必须要与临床认证或病理研究要求相结合;此外,必须注意在中国药典中的相关标准。**

**①.** 如临床中医师提出来的,治疗效果的各种临床可量化的指标要求,或化验室检验的指标要求;以及国家药监局发布的,有关疾病新药临床认证(准则或指南),中药新药临床研究主导原则(留在深圳市中医药学会书库里)。

临床中药师,应根据这些指标要求,在方剂处方中,找寻相对应的中药药理作用的有效成分,及其药理作用试验样品的制作方法,给药途径,并用文字与制剂工程师相互交流,以制订或修改制剂的工艺路线及其采用的技术方法。

**②.** 临床中药师,在搜索方中药味药理作用的过程中,也应同步关注,这种药理作用研究过程中,采用判别有效性的生物诊断技术及其试剂(如 SOD、风湿因子、免疫学的各种试剂等),向临床中医师介绍,并与临床化验室共同讨论,采用这种技术的可能性。

**③.茯苓在 25 年版中国药典里,有关的规定如下:**

[鉴别] 项下,除粉末特征外,做与标准品的薄层色谱对照试验。

[浸出物] 稀乙醇热浸法的浸出物 $\geq 2.5\%$ 。

[含量测定] 高效液相色谱 法测定,含茯苓 B-(1-3)-葡聚糖,以无水葡萄糖计算 $\geq 50.0\%$ 。

## 【防 风】

本文介绍防风在治疗风湿病中应用的目的是，防风是个具有双向调节免疫功能的中药。

介绍的目的是希望引起临床工作者关注，具有双向免疫调节功能的中药，也许能调节过度使用免疫抑制剂造成的副作用；并在病症的康复期发挥更多的药理作用。

此外，人工冰片也是一味 CNS 兴奋与抑制作用的双向调节剂，在治疗风湿病中的应用，也值得关注。[注 1]

### 一.传统的中药理论、与实践，与现代的理论、与科研成果：

**1.传统的理论，与实践（摘要）：** 本品为伞形科植物防风的干燥根。味辛、甘，性微温。归膀胱、肝、脾经。功能祛风解表，胜湿止痛，止痉。在临床用药须知上，就防风祛风散寒，胜湿止痛上也未见详解；但提出防风生用，辛散力强，长于上述功能...。防风用于风湿病治疗中，常见的药对有，防风/防己，防风/秦艽，防风/苍术。[注 1]。

上海风湿病专家，在长年运用防风治疗关节炎的实践中有如下体会：

对关节炎的治疗，虽然古方有防风散。防风汤能治疗骨节疼痛和白虎历节，甚至做为君药，但实际使用药力不强。防风药理具有抗炎镇痛作用，但较弱，所以，古方九味羌活汤、大羌活汤和羌活胜湿汤中，防风都作为配伍药，以增加羌活祛风胜湿之药力。

对癫痫抽搐，防风剂量宜大些，可用 30g 煎服。可与有镇痉作用的钩藤、南星等同用。[注 2]

### 2.现代的理论，与科研成果：

见防风 AI 资料汇总的附件。

### 3. 防风中有效成分，与制剂（提取）工艺技术的现代研究。

见附件：防风 AI 资料汇编。

本次项目研究中，对配方中防风拟采用的制剂（提取）工艺技术，见下述。

3 与上述茯苓中 4，相同。

①、②，与上述茯苓中相同。

③，中国药典 25 年版中相关规定：

[鉴别] 项下，除粉末特征检查外，与防风对照药材、升麻素昔对照品、15-O-甲基维斯阿米醇昔对照品，做薄层色谱对照试验。

[浸出物] 用乙醇热浸法试验，浸出物 $\geq 13.0\%$ 。

[含量测定] 高效液相色谱法测定，含升麻素昔 $\geq 0.21\%$ ，含升麻素和 3'-O-当归酰亥矛酚 $\geq 0.050\%$ 。

4. 茯苓、防风只是治疗风湿病中常用的中药之一。现收集了羌活、独活、威灵仙 AI 资料汇编成附件，供参考。

常见的各种风湿病中药，药理作用各有特色。例如，不少中药里含香豆素，其药理作用不仅如 AI 资料所述，香豆素类的代表性药品华法令（双香豆素），是早年著名的抗凝血药，是经典的治疗血栓病（血栓阻塞性疾病）的代表药。有的中药里还同时含阿魏酸，有扩张小动脉、改善微循环的作用。在这两种药理作用的加持下，对风湿病病灶周围结缔组织的损伤，创造了修复的有利条件。也是这些中药外用的治疗基础。

所以，风湿病由多种因素造成的损伤，也要用多种药理作用的中药给予治疗，其复杂程度，难以想象。

## 【本次项目研究中，对制剂处方中的茯苓、防风，拟采用的制剂（提取）

### 工艺技术方法的建议】

本项目制剂中对茯苓、防风两味中药，拟采用的制剂（提取）工艺技术方法的思考，引发了中医院制剂室的改革创新问题。

#### 一、现在中医院中药制剂，工艺技术指导原则之我见：

1. 常见的中医院里中药传统制剂，工艺技术着重于成剂型的研究与应用，目的往往是为了达到该年版中国药典里的制剂通则备要求。因此，许多中医院制剂室里，制剂成型的设备比较多，用于提取的技术设备比较少。

2. 现代的中医院制剂，应以制剂通则为基础，尽可能的运用现代工艺技术，以达到临床制剂中，含有治疗疾病的有效成分，并能通过制剂质量标准中的【鉴别】【含量测定】表达，确保中医院临床科研进行，和医院患者用药的安全有效。这是提取技术发展的方向。

#### 二、现代中医院制剂，需要解决那些有效成分的提取、和用药问题：

1. 从上述介绍的茯苓有效成分和现代提取工艺技术，防风的有效成分和现代提取工艺技术，及中医院大量的医院制剂所需要的有效成分提取技术，综中医院制剂要解决以下有效成分的提取问题：

- ①. 水溶性有效成分的提取。
- ②. 脂溶性有效成分的提取。
- ③. 挥发性成分、挥发油的提取。
- ④. 多糖有效成分的提取。
- ⑤. 麦角甾醇类有效成分的提取。

## 2. 中医院制剂室如何应对这种需要，我的建议是：

①. 完善提取液后续的，分离、喷雾干燥、制粒；或是中药粉碎后的微波灭菌等技术设备的选型、安装、调试工作，形成完整的生产线。

②. 脂溶性有效成分的提取。具体的各成分提取技术方法，中国药典里都有，制剂室只是如何执行的问题。乙醇回流提取的方法，我不赞成在医院制剂室中运用，因为制剂室工作人员，通常没有化工操作中对乙醇（危险品）贮存、运输、操作的实际经验；制剂室的设计、装修、使用，可能也不规范，可能也没经公安消防部门核准，一旦出事责任重大。那怎么办呢。

我建议可以按化学实验室标准装修，按化学实验室操作规范运作。在公安消防部门指导下，在制剂室内装修一个易燃物体操作柜/或是易燃物体操作间（这个易燃物体专指乙醇）。在这个柜/操作间里，按装乙醇渗漉仪器/或乙醇渗漉筒（需自行设计、制作。如有不懂我教你），进行常温条件下的乙醇（浓度一样）渗漉提取。这个方法的提取率，低于乙醇回流提取，但可改进提高，如将饮片改为粗粉，减慢漉速，必要时适当的升高乙醇温度等，一个好的 1:1 的初漉液，提取率也能达到 85%；优点是有利于挥发性成分提取，提取率稳定，最大的优点是适用于无法进行回流提取的地方；药渣可参与水煮提，或是烘干后参与粉末制剂制作。

像上述防风的有效成分，及鉴别、含量测定的目的物的提取，就要考虑选择这种工艺技术方法了。

③. 挥发性成分、或挥发油的提取，我看除超临界提取外，没有一个设备就能解决所有问题的（原因在此不展开了）。

还是一个办法，值得去挖掘。按水蒸气蒸馏提取薄荷油的方法，在现在常用的自动煮药机上，将盖子改成集气罩，由中央集气管导出，接通近侧的冷凝装置上，由收集器接受（注意，收集器上部，必须要有一根尽可能短的排空管导向室外，出口处要远高于全套装置）。该附加设备采用 304 食品级不锈钢材质制造，用多根冷凝管加大冷凝器上冷凝管接触面积、提高冷凝介质的热交换率，就是一个很不错、多功能的煮药机。也适用于收集许多中药里的挥发油，这个技术叫水蒸气蒸馏法。以上讲的设备原理，你告诉原煮药机设计生产厂家，或是冷气工程师，也许就会做。（这种对设备改造的事，是制药厂常有的事）

#### ④.加强对中药粉碎设备的考查与应用。

中药的粉末制剂，将会在中医临床应用、临床科研中，越来越被重视。我曾借此学术活动，专门撰文介绍发展微米制剂的理由，与应用范围；这篇文章又借茯苓现代研究的成果，说明多糖成分主要是细胞壁的构成成分；现在药理研究热点的麦角甾醇，是细胞膜的构成成分。处在这种状态下的物质，首先是破碎细胞壁、细胞膜之后，才有可能研究提取技术。植物细胞壁、真菌细胞壁，大约只有几个微米；细胞膜更小。只有用到纳米技术加工，才有破碎的可能。

如有可能，中医院采购一套微纳米技术设备，做多糖成分提取研究是必要的。研究的对象是茯苓，因茯苓具备这方面的各种条件，而茯苓是临床应用面最广，用量最大的中药，做好一味药，得益于全医院，意义重大。

面对现实，如果把目标定在 120 目~150 目（粒径 125~100 微米）中药微粉制作上，工作的重点，就是对现有的“微粉粉碎机”进行考察，考察目标只有二个：实际达到的目数，和重金属污染程度。前个目标容易懂，也容易做。第二个目标为什么呢。

A.在我有关微粉的文章中，已说明了，固体粉碎机不可能没有金属脱落物，呈现出来的是，旋转速度越快，粉末越细，金属脱落物越多。（还要补充说，纤维素化程度高、胶质含量高、韧性强的中药，这类粉碎机也不一定粉碎得了）。

B.为食品安全，监控的是镉、镍、铬、汞、铅、砷、锡、锑，这几个重金属元素在食品中的含量不得超过限量标准。（常在 1ppm 或以下，唯有锡，固食 230~液食 150ppm）

C.中药均含多种微量元素，含量的高低决定了该味中药的药性。在常用中药里，查到含上述 8 种元素含量的，都严重超标约 10 倍以上。

D.因此，考察的方法是：凡能达到 120~150 目的粉碎机，选择中药样品，做粉碎前与粉

碎后的重金属含量测定。比较测定结果，增量越大的越不好；并计算增量比，综合考虑，形成结果。

E.这种考查，如有喜人的结果，这种级别的微粉，也能近似实现我微粉一文中的临床应用价值。

对含多糖（水溶性）、麦角甾醇（脂溶性）的中药，虽不能说提取了多少，但增加了接触的总比表面积，总是好的。如果是再结合超声波提取技术的运用，细胞壁、细胞膜的破裂，这种成分的脱落也会增加。

本节在名称上，就提出来“用药问题”。意思就是怎么把药用到人的身上。

例如，一说汤剂，就一定是把药煎成汤剂内服。其实也可以把方中部分药味，制成 120 目微粉，与方中其他药味的煎液，同服。甚至是改成微粉制成的口服混悬液服用等等。

乙醇提取液做不成，改成微粉内服，总比无动于衷好些。

凡此种种，在无奈的情况下，用微粉形式用药，总是第一种考虑的用药方式。

在中医院制剂室工作的药剂师，应该向制药工程师学习，才能更好的胜任工作的需要。

[注 1] 国家药典委员会：《临床用药须知 中药饮片卷》。每五年一版。

[注 2] 沈丕安：《中药药理与临床运用》。2020 年版。

[注 3] 郑虎占、董泽宏、余靖等：《中药现代研究与应用 1~6 卷中》，茯苓篇。

文章中其他内容来源，不是已在文中列明，就是在附件 A1 资料汇编中。