

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.11.003

# 中药配方颗粒的发展现状及思考

王一战<sup>1</sup>, 苏 芮<sup>2</sup>, 韩经丹<sup>3</sup>, 王玉贤<sup>3</sup>, 范吉平<sup>4</sup>

1. 中国中医科学院眼科医院(北京 100040); 2. 中国中医科学院中医药发展研究中心(北京 100700); 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京 100700); 4. 中国中医科学院(北京 100700)

**【摘要】** 中药配方颗粒是中医剂型改革及中药现代化的重要课题,符合现代社会及特殊病种对中药处方制备便捷性的需求。通过梳理中药配方颗粒的国内外发展现状,分析我国中药配方颗粒现阶段存在的问题,认为中药配方颗粒的发展,应在借鉴国外经验的基础上,遵循我国中医临床的诊疗模式及市场化的要求,采用以“药对”颗粒剂为主、单药配方颗粒为辅的发展模式;进一步开展科学的、高质量的基础与临床研究,形成系统化的、可推广的科研成果。

**【关键词】** 中药配方颗粒;传统汤剂;基础研究;临床试验;药对

## An overview and discussion on progress of Chinese medicinal dispensing granule

WANG Yi-zhan<sup>1</sup>, SU Rui<sup>2</sup>, HAN Jing-dan<sup>3</sup>, WANG Yu-xian<sup>3</sup>, FAN Ji-ping<sup>4</sup>1. *Ophthalmic Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100040*; 2. *Development Research Center of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100070*; 3. *Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100070*; 4. *China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700*

**Abstract:** Chinese medicinal dispensing granule is an important topic in the reform of dosage form of Chinese medicine and the modernization of traditional Chinese medicine, which meets the convenience requirements of modern society and special diseases for the preparation of traditional Chinese medicine prescription. Through the overview of domestic and foreign development status of Chinese medicinal dispensing granule and the analysis of problems existing at present in our country, Chinese medicinal dispensing granule should be developed based on the experience of foreign countries and follow the pattern of clinical diagnosis and treatment of Chinese medicine and market requirements. The development could be in mode of couplet medicines granule as primary and single medicinal dispensing granule as subsidiary. Scientific and high quality basic studies and clinical research should be further carried out to obtain the systematic and propagable achievements.

**Keywords:** Chinese medicinal dispensing granule; traditional decoction; basic research; clinical trial; couplet medicines

基于中药饮片的传统汤剂是中药临床应用的主要形式,其对设备要求低,配伍便捷,符合辨证论治的需求,一直深受医家的重视,并随着中医药学的发展不断完善与优化,疗效得到临床实践的证实。但是,随着社会经济的高速发展和人们生活节奏的加快,传统汤剂表现出一定的不适应性。汤剂制备相对繁琐,耗时费力,注意事项较多,而且煎煮过程中的气味会导致一部分人不适。在这种情况下,中药配方颗粒应运而生。另外,对于一些特殊病种的中医治疗,如本课题组所关注的中医药防治突发急性传染病领域,因疾病发病急

骤、病情演变迅速,故对处方制备的时效性提出了更高的要求,而中药配方颗粒恰有制备便捷的优势。本文拟通过梳理中药颗粒剂的国内外发展现状,探讨我国中药配方颗粒的发展方向。

### 1 我国中药颗粒剂的发展概况

1.1 中药配方颗粒的内涵及发展脉络 中药配方颗粒,是指以符合炮制规范的单味中药饮片为原料,经现代工艺提取、精制而成的一种粉末或颗粒状制剂<sup>[1]</sup>。

我国中药颗粒剂的雏形始于 20 世纪 90 年代。1992 年,国家先后批准 6 家试点生产企业,进行中药颗粒剂的研发。2001 年,国家食品药品监督管理局发布《中药配方颗粒管理暂行规定》<sup>[2]</sup>,正式将新剂型的命名规范为“中药配方颗粒”,并纳入中药饮片管理范畴。自此,中药颗粒剂得以快速发展。2006 年,中药配方颗粒行业规模是 2.3 亿元,2012 年达 32 亿元,年均复合增速远超行业平均水平<sup>[3]</sup>,表明中药配方颗粒的

〔基金项目〕科技部“十二五”国家科技重大专项资助项目(2012ZX10004301-001)

〔作者简介〕王一战,男,博士生,主要从事中医药防治脑病、传染病临床研究及新药研发工作

〔通讯作者〕范吉平,博士,教授。

E-mail: fanjiping5218@vip.sina.com

市场潜力巨大。

近年来,国家对中医药产业加大了推动力度。2015 年 12 月,国家食品药品监督管理总局发布《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》<sup>[4]</sup>,计划放开中药配方颗粒的市场;2016 年 2 月,国务院印发《中医药发展战略规划纲要(2016-2030 年)》<sup>[5]</sup>,明确将中药配方颗粒纳入其中。两项行业利好政策,使得业界对于中药颗粒剂的关注度不断提高。

与此同时,围绕中药配方颗粒与饮片合煎汤剂是否等效,临床争议不断<sup>[6]</sup>。一项关于中药配方颗粒应用认知情况的调查结果显示,只有 24.8% 的医生明确表示完全接受配方颗粒的临床应用,59.7% 的医生对配方颗粒的疗效及安全性则持怀疑态度<sup>[7]</sup>。

**1.2 中药配方颗粒现阶段存在的问题** 传统中药汤剂取的是其药物合煎后的作用。合煎可以增加中药的原有疗效,或可消除其中某味药物的毒副作用。中药饮片合煎可以产生协同作用,且遵循严谨的配伍法度,充分发挥了中医方剂中药物配伍的优点。而中药配方颗粒是否保持与饮片相同或相近的优点,目前证据难以证实。

**1.2.1 中药配方颗粒与饮片合煎汤剂的化学组分、药效学存在差异** 化学成分、药效学的研究是中药配方颗粒基础研究的主要内容。相关文献十分丰富,其中大部分的研究报告为阳性结果<sup>[8]</sup>,即中药配方颗粒活性成分的含量及药效学等同于或者优于饮片合煎汤剂。

以黄连解毒汤为例。雷鹏等<sup>[9]</sup>采用高效液相色谱法(HPLC),对黄连解毒汤配方颗粒与饮片合煎汤剂的化学组分进行对比分析,纳入盐酸小檗碱、巴马亭、药根碱、黄芩苷和栀子苷等 5 个主要活性成分。结果显示,二者的色谱图基本一致,配方颗粒中的 5 个主要成分含量均高于饮片合煎汤剂。对黄连解毒汤配方颗粒与饮片合煎汤剂的药效学研究发现,等剂量情况下,两种剂型的抗炎作用并无差异,但配方颗粒剂的解热作用优于饮片合煎汤剂( $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>。

然而,也有一部分基础研究得出了相反的结果。曹俊岭等<sup>[11]</sup>经过研究发现,大承气汤饮片合煎汤剂的主要指标性成分厚朴酚、和厚朴酚、芦荟大黄素的平均含量,分别为配方颗粒平均含量的 3.98、2.45、1.62 倍,饮片合煎汤剂具有明显优势。但进一步的药效学研究结果表明,大承气汤配方颗粒与传统汤剂在促进排便和增加肠蠕动方面没有差异性<sup>[12]</sup>。可以看出,主要指标性成分的优劣差异并没有在实际的疗效评价研究中得到体现。

另外一组研究也表现出相似的情况。王爱武等<sup>[13]</sup>采用薄层色谱法(TLC),对独活寄生汤中芍药苷的含量进行分析,结果显示,饮片合煎汤剂中的芍药苷含量明显高于同等比例配方颗粒中的含量。而在药效学研究报告中,该课题组对独活寄生汤配方颗粒与饮片合煎汤剂对胶原诱导型关节炎(CIA)大鼠组织病理学的影响进行了比较,并以甲氨蝶呤作为阳性对照;结果显示,独活寄生汤配方颗粒与饮片汤剂均能有效抑制大鼠滑膜组织的病理改变,但二者的效果没有显著差异<sup>[14]</sup>。

综合上述研究报告可以发现,中药配方颗粒与饮片合煎汤剂的基础研究成果目前存在三个问题。一是二者的化学组分、药效学确实存在差异,而且差异难以避免。因为复方合煎并非单味药材中有效成分的累加,而是一个极其复杂的动态过程。多味药物在合煎的过程中,会产生一系列的物理、化学变化。药物各成分之间的助溶、吸附、沉淀等作用,可引起成分含量的改变。而药物成分之间发生的络合、水解、氧化、还原反应等,可导致生成新的物质<sup>[15]</sup>。二是这种差异性并不稳定,配方颗粒与饮片合煎汤剂孰优孰劣,不同的研究其结果的判定相反。三是化学组分(尤其是主要指标性成分)的优劣差异与实际疗效评价实验结果并不相符,这种矛盾令人对研究质量产生质疑,降低了相应的学术价值。

**1.2.2 中药配方颗粒与饮片合煎汤剂的临床等效性未充分证实** 临床试验是中药配方颗粒与饮片合煎汤剂对比研究的关键内容,二者化学组分、药效学的差异性不能直接反应临床疗效的优劣。

根据循证医学的原则,随机对照试验(RCT)是评价某一干预措施的金标准,近年来有关中药配方颗粒与传统汤剂疗效比较的 RCT 报告较多。本课题组以“颗粒剂”、“配方颗粒”、“汤剂”、“中药饮片”、“临床研究”、“临床观察”以及“临床试验”为检索词,以主题词与自由词相结合为检索策略,以中国中医药期刊文献数据库、中国生物医学数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、中文科技期刊全文数据库(VIP)、Pubmed 数据库为检索平台,通过计算机检索自 2001 年以来收录的中药配方颗粒剂与饮片合煎汤剂临床疗效比较的 RCT 报告,共得到 75 篇符合要求的文献,涉及 79 个 RCT 研究。

对纳入的 79 个 RCT 报告进行分析后,发现有 13.92% (11/79)的研究结果为中药配方颗粒疗效优于饮片合煎汤剂,82.28% (65/79)的研究结果为二者疗效无统计学差异,阳性结果合计 96.2%。其中,在结局报告为等效的 65 个 RCT 报告中,有 63.8% 的结果显

示配方颗粒总有效率大于饮片合煎汤剂,表现出配方颗粒优于饮片合煎汤剂的趋向性。这无疑体现了目前学术期刊对阳性结果报告发表的偏好。

我们同时对纳入的 79 个 RCT 报告,采用改良的 Jadad 量表进行了方法学质量评价。结果显示,相关研究的方法学质量整体低下(Jadad 评分仅为 1.90 ± 1.55)(见表 1)。其中,Jadad 评分为 1、2、3 的 RCT 数量分别为 54(68.4%)、2(2.5%)、12(15.2%),合计比例为 86.1%(见表 2)。因此,这种普遍的阳性结果报告,因为整体低下的方法学质量,使得其循证医学价值有限。

表 1 79 个 RCT 报告方法学质量评价

| 项目        | 评价      | 分值 | 数量 | 百分比(%) |
|-----------|---------|----|----|--------|
| 随机序列的产生   | 恰当      | 2  | 21 | 26.58  |
|           | 不清楚     | 1  | 58 | 73.42  |
|           | 不恰当     | 0  | 0  | 0.00   |
| 随机隐藏      | 恰当      | 2  | 4  | 5.06   |
|           | 不清楚     | 1  | 18 | 22.78  |
|           | 不恰当或未使用 | 0  | 57 | 72.15  |
| 盲法        | 恰当      | 2  | 6  | 7.59   |
|           | 不清楚     | 1  | 0  | 0.00   |
|           | 不恰当     | 0  | 73 | 92.41  |
| 随访(撤出与退出) | 描述      | 1  | 12 | 15.19  |
|           | 未描述     | 0  | 67 | 84.81  |

表 2 79 个 RCT 报告的 Jadad 评分分布情况

| 改良 Jadad 评分 | RCT | 百分比(%) | 累积百分比(%) |
|-------------|-----|--------|----------|
| 1           | 54  | 68.4   | 68.4     |
| 2           | 2   | 2.5    | 70.9     |
| 3           | 12  | 15.2   | 86.1     |
| 4           | 6   | 7.6    | 93.7     |
| 6           | 3   | 3.8    | 97.5     |
| 7           | 2   | 2.5    | 100.0    |
| 合计          | 79  | 100.0  | —        |

2 中药颗粒剂的海外应用概况

从整体上看,我国中药颗粒剂的发展起步较晚,可以说尚处于发展的初级阶段。日本、韩国和我国台湾地区的中药颗粒剂处于领先水平,从他们的具体情况来看,均认可中药复方制成的颗粒,而单味中药颗粒只作为辨证时加减使用,且使用的频率不高。

以日本汉方药颗粒剂为例,其主要形式是经方颗粒剂,处方多选用古典传统方剂,特别是《伤寒论》中记载的处方。其制备方法均基于标准煎剂,对生药选择、粉碎细度、升温速度、提取次数、浓缩方式、干燥方法等都有严格的规定;重视方剂及单味中药的复方作用,根据原材料的性状及主药指标性成分的理化特点采用适宜的制备技术和先进设备,多方位严格控制颗粒剂的

内在质量。基于中药复方合煎提取的汉方药颗粒剂得到社会的普遍认可,创造出巨大的经济效益<sup>[16]</sup>。

3 我国中药配方颗粒剂的发展对策

3.1 中药配方颗粒发展应与市场化要求相适应 鉴于日本等地中药颗粒剂发展的成功经验,国内有学者提出效仿日本发展我国经方颗粒剂的观点<sup>[17]</sup>。但从市场化的角度而言,经方颗粒剂在我国普遍推广的可行性可能不高。因为研发中药颗粒剂从根本上也是一种市场行为,是和本地区中医诊疗模式及市场要求相适应的。日本汉方医学起源于我国传统中医理论,并在发展衍化过程中逐渐形成了自己的特点。日本汉方医学追求简洁实用,强调“医疗乃实践行为”的观点,“轻学重术”的风气十分盛行,其中尤以“古方派”影响深远<sup>[18]</sup>。古方派在理论上极为推崇张仲景的学术思想,认为“最优秀的古典医籍是《伤寒论》”;在临证治疗上,讲究“方证相对”,坚持运用仲景原方,不加减,不增损,有是证,用是方,直接依据证候选择方药,忽略证候与方药中间的复杂析理思辨过程<sup>[19]</sup>。正是基于这种极为务实且相对简单的医学模式,日本经方颗粒剂才能得到市场的广泛认可,从而获得成功。

而我国的实际情况有很大不同。中国是中医药的发源地,底蕴深厚,医学流派众多,医经、经方并重,学术思想各有不同,遣方用药更是各有特色<sup>[20]</sup>。现今的中医临床实践崇尚辨证论治<sup>[21]</sup>,强调通过证候分析病机,然后立法组方,注重证的易变性与个体差异性;临床施治即便采用经方亦多有辨证加减,剂量更是难以统一。因此,药味、剂量固定的经方颗粒制剂可能难以得到临床医师的广泛认可,市场前景有限。

3.2 中药“药对”颗粒剂的可行性分析 面对我国中医药发展的国情和复杂的中医诊疗模式,遵循我国市场化的要求,并保持中药复方合煎的基本原则,我们认为“药对”配方颗粒剂可能是一个发展方向。

“药对”是中医临床组方常用的配伍形式,是长期医疗实践的经验总结。其组成虽然简单,但具备中药配伍的基本特征,且剂量相对固定,是方剂的重要组成部分;不仅经过临床检验,而且有一定的理论依据和组合法度。“药对”体现了中医复方的特色优势和基础要素,具有内在的组合变化规律,可以说是方剂配伍的精华与核心所在<sup>[22]</sup>。“药对”颗粒剂既减少了单药配方颗粒合并后临床疗效的不确定性,又较经方颗粒剂配伍灵活。因此,采用“药对”颗粒剂为主、单药配方颗粒为辅的发展模式,可行性较好。

3.3 基于中药“药对”颗粒剂的基础、临床研究思路探讨 基于中医理论分析,中药配方颗粒存在难以解决

的先天不足,近年来的相关研究成果往往带来争议,这种争议对科研工作也有极大的伤害。因此,基于“药对”颗粒剂为主的发展模式,今后基础研究的重点,应不在于对单药配方颗粒与饮片合煎的优劣比较,而是中药“药对”标准煎剂的颗粒制备的质量标准研究。目前我国配方颗粒制备技术实力相对薄弱,并且各试点企业工艺标准不统一,产品质量参差不齐<sup>[23]</sup>,在一定程度上阻碍了颗粒剂的良性发展。国家应在鼓励企业引进国外先进技术及设备的同时,重视及加大对基础研究的投入;逐步放开中药颗粒剂市场,整合优势资源,鼓励及保护技术创新,建立严格的、统一的质量控制国家标准。从原药材的选用、提取、浓缩、干燥至成型等过程,尽量避免主药指标性成分的损失和破坏,并对粒度、稳定性、包装材料等方面严格要求,以生产出高品质的中药“药对”颗粒剂;同时开展“药对”标准煎剂的化学、药理学、生物学等质量对比的基础研究。

对于颗粒剂与饮片煎剂的临床等效性研究,RCT 仍是目前公认的偏倚可能性最小的设计方案<sup>[24]</sup>,但其试验设计、实施及报告不是随意和模糊的,而是有着严格的规范。改良的 Jadad 量表是 RCT 常用的评价工具,另外,卫生部中国循证医学中心基于中医药学的特点,制定了《中医药临床随机对照试验报告规范(征求意见稿)》(CONSORT for TCM)<sup>[24]</sup>。在今后的工作中,我们应遵循改良的 Jadad 量表及 CONSORT for TCM 的有关原则和要求,完善“药对”颗粒剂对比标准煎剂疗效的 RCT 方案,规范研究报告,进而为“药对”颗粒剂的临床应用与推广提供强度更高的循证医学证据。

#### 4 结论

中药复方汤剂是中医临床的精髓和疗效保证。目前中药配方颗粒的基础及临床研究均存在明显的局限性,现有证据尚不能证实配方颗粒与饮片合煎汤剂的等效性。

中药剂型的创新是中医药健康发展的内在要求。“药对”是许多方剂立法组方的内涵体现,保持了复方汤剂的基本原则。因此,将“药对”颗粒剂作为中药配方颗粒的基本单元,结合单味中药配方颗粒配伍加减使用,符合我国中医临床诊疗模式的特点和市场化要求,可行性较好,值得进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 孙源源,施萍.借助中药配方颗粒推进中药国际化的对策研究[J].中草药,2013,44(8):929-934.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.中药配方颗粒管理暂行规定[N].中国中医药报,2001-07-26(1).
- [3] 向文.中药配方颗粒生产放开充满挑战[N].科技日报,2016-02-

18(6).

- [4] 国家食品药品监督管理总局.关于征求《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》意见的公告[(2015)283号][EB/OL].[2015-12-24].http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/140101.html.
- [5] 国务院.国务院关于印发中医药发展战略规划纲要(2016-2030年)的通知[国发(2016)15号].[2016-02-22].http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-02/26/content\_5046678.htm.
- [6] 李璐璐.中药配方颗粒:中药现代化后的又一怪胎[J].首都医药,2009(9):18-21.
- [7] 江丽杰,胡镜清,杨响光,等.临床医生对中药配方颗粒应用认知初步调查[J].中成药,2011,33(2):326-328.
- [8] 张红梅,宋景政,谭红胜,等.从汤剂到颗粒剂:中药配方颗粒20年回顾与展望[J].世界科学技术:中医药现代化,2012,14(4):1740-1753.
- [9] 雷鹏,刘韶,李新中,等.黄连解毒汤传统汤剂与配方颗粒汤剂主要活性成分含量比较[J].中药新药与临床药理,2005,16(5):353-356.
- [10] 唐翎,李新中,雷鹏,等.黄连解毒汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂药效学对比研究[J].中药新药与临床药理,2010,21(1):31-35.
- [11] 曹俊岭,杨蓉,郑虎占,等.大承气汤传统汤剂与配方颗粒指标性成分的含量比较[J].世界中西医结合杂志,2014,9(2):162-164.
- [12] 杨蓉,曹俊岭,郑虎占,等.大承气汤传统汤剂与配方颗粒的药效比较研究[J].世界中西医结合杂志,2013,8(11):1111-1113.
- [13] 王爱武,何慧,王楠楠,等.独活寄生汤传统汤剂与其配方颗粒汤剂相关成分的对比分析[J].中国药杂志,2012,47(18):1469-1473.
- [14] 王爱武,刘娅,林晓燕,等.独活寄生汤及其配方颗粒对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜组织病理学变化的影响[J].中国中医药科技,2010,17(3):202-203.
- [15] 刘晖晖,李盛青,詹若挺,等.中药配方颗粒发展现状与临床推广应用面临的主要问题[J].世界科学技术:中医药现代化,2011,13(1):9-17.
- [16] 冯国忠,罗赛男.从日本汉方药的成功看我国中药产业的发展[J].中国药房,2006,17(20):1526-1528.
- [17] 王智民,叶祖光,肖诗鹰,等.对中药配方颗粒发展的几点建议和应用前景分析[J].中国中药杂志,2004,29(1):5-7.
- [18] 杨晶鑫.论日本汉方医学古方派的崛起[J].医学与哲学:人文社会医学版,2010,31(3):67-68.
- [19] 李君.略谈日本经方研究的启示[J].中国医药导报,2011,8(33):113-114.
- [20] 王鹏,王振国,刘更生,等.当代中医学学术流派研究与传承发展[J].中医杂志,2013,54(10):814-816.
- [21] 翟双庆,石琳,李蔓荻.中医人才培养的历史、现状与展望[J].中医教育,2007(5):14-18.
- [22] 唐于平,束晓云,李伟霞,等.药对研究(I)——药对的形成与发展[J].中国中药杂志,2013,38(24):4185-4190.
- [23] 孙源源,施萍.借助中药配方颗粒推进中药国际化的对策研究[J].中草药,2013,44(8):929-934.
- [24] 吴泰相,李幼平,卞兆祥,等.中医药临床随机对照试验报告规范(征求意见稿)[J].中国循证医学杂志,2007,7(8):601-605.

编辑:李艳红

收稿日期:2016-05-31