

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.05.12

兽用中药配方颗粒研究进展

蔡一杰¹, 吴昊¹, 刘红云¹, 吴蕾¹, 张莉^{2*}

(1 安徽省兽药饲料监察所, 合肥 230091; 2. 安徽省畜牧推广总站, 合肥 230091)

[收稿日期] 2022-07-15 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 05-0081-06 [中图分类号] S859.79

[摘要] 近年来, 中兽药在现代畜禽养殖、对抗动物疫病、调节改善动物免疫力方面都发挥了重要的作用, 但是其在畜禽给药途径和生物利用度方面还存在一定不足。畜禽消化系统的不同导致给药方式必然存在不同, 兽用中药配方颗粒使用方便, 而且生物利用度高于中药散剂。目前尚无兽用中药配方颗粒的相关研究, 本文对兽用中药配方颗粒的研究进展进行归纳总结, 以期对兽用中药配方颗粒的开发利用提供依据。

[关键词] 兽用中药配方颗粒; 前景; 研究进展

Research on Veterinary Traditional Chinese Medicine Dispensing Granules

CAI Yi-jie¹, WU Hao¹, LIU Hong-yun¹, WU Lei¹, ZHANG Li^{2*}

(1. Anhui Provincial Institute of Veterinary Drug and Feed Control, Hefei 230091, China;

2. Anhui Provincial Animal Husbandry Technology Extension Station, Hefei 230091, China)

Corresponding author: ZHANG Li, E-mail: 9710755@qq.com

Abstract: In recent years, Chinese veterinary drugs have played an important role in modern livestock and poultry breeding, combating animal epidemics, and regulating and improving animal immunity. However, there are still some deficiencies in the way of drug administration and bioavailability of livestock and poultry. The different digestive systems of livestock and poultry inevitably lead to different drug delivery methods. The veterinary traditional Chinese medicine formula granules are convenient to use, and their bioavailability is higher than that of traditional Chinese medicine powder. At present, there is no relevant research on veterinary traditional Chinese medicine formula granules. This paper summarizes the research progress of veterinary traditional Chinese medicine formula granules, with a view to providing a basis for the development and utilization of veterinary traditional Chinese medicine formula granules.

Key words: veterinary traditional Chinese medicine dispensing granules; prospects; progress

作者简介: 蔡一杰, 兽医师, 硕士, 从事兽药、饲料检测工作。

通讯作者: 张莉。E-mail: 9710755@qq.com

中药配方颗粒是将传统的中药饮片汤剂积极改良的适配产物^[1],将单味中药饮片经过提取、制粒,经中医配方后,直接冲服的中药,是一种新剂型。该种中药相比传统的水煎饮片携带、使用方便,而且质量更易于控制。2021 年 2 月,国家药监局、国家中医药局、国家卫生健康委、国家医保局联合印发了《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》,标志着二十多年的中药配方颗粒试点工作告一段落,放开了中药配方颗粒的生产和使用限制,各省也陆续出台中药配方颗粒的管理细则,将中药配方颗粒作为药品,而不是作为中药饮片来管理。目前畜禽养殖在无抗养殖的大环境下^[2],人们对畜禽产品的质量要求越来越高,再加上动物保健、伴侣宠物的要求日益增多,中药在养殖环节、对抗动物疫病、调节改善动物免疫力方面都发挥了重要的作用,但是不同种类动物的消化系统的不同,传统的中药散剂生物利用度不高,中药注射液和口服液给药不方便、容易污染,这些因素制约了兽用中药的发展。我国兽用中药提取物目前的质量标准并没有收载“功能主治”部分,是因为兽用中药提取物还只能用于制剂生产,不能像药材一样用于临床配伍,单方提取物目前在中兽医临床使用上还是空白,所以启动兽用中药配方颗粒研究工作势在必行,不仅能够确定兽用中药提取物的给药途径、功能和主治,也可以为畜牧兽医、水产养殖、宠物诊疗提供临床应用,以及为饲料添加剂提供便利^[3]。目前尚无兽用中药配方颗粒的相关研究与论述,本文研究了中药配方颗粒以及中兽药现状及发展前景,以期为今后研究兽用中药配方颗粒提供基础。

1 中药配方颗粒的研究现状

中药配方颗粒源于日本,称为汉方颗粒,后经韩国和台湾等地效仿,1977 年版《中国药典》已收载类似品种,在 20 世纪 90 年代,中药配方颗粒在国内又受到关注,2001 年,我国正式将中药颗粒纳入中药饮片管理,越来越多的中医院开始接受中药配方颗粒,临床应用不断扩大。中药配方颗粒免煎易服,有利于中医药市场的开拓,比中药饮片易于建立标准,临床应用中稳定安全,疗效确切,生产自

动化易于推广^[4]。

1.1 制备工艺及方法 《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》中规定了,中药配方颗粒制备提取的溶媒应与传统汤剂保持一致,即以水为溶媒;分离技术为固液分离,要求将两煎药液混合后备用;浓缩减压方法为低温干燥,这样可以保证产品质量的稳定性。中药的成分复杂,部分中药成分还具有热敏性、挥发性、难溶性等特点,随着现代科学技术的发展,新技术和新方法不断出现,大大提高了中药固液分离的效率和有效成分的析出,如超临界二氧化碳萃取技术与传统的固液分离技术相比,解决了配方颗粒生产中淀粉多、粘液多、糖分多、等问题,研究还发现,含挥发性、难溶性成分中药的配方颗粒制备中,超临界二氧化碳萃取技术能显著提高有效成分的含量^[5]。

1.2 标准研究 2021 年 1 月,国家药品监督管理局发布了《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》^[6],要求中药配方颗粒一要具备汤剂的基本属性;二要符合颗粒剂通则的有关要求;三要符合品种适用性原则。由于中药配方颗粒已经不具备中药饮片的性状、鉴别等特征,因此需要加强专属性鉴别、多成份质量控制,建立主要指标成份的含量测定项,并采用指纹图谱等方法进行整体质量评价。中药配方颗粒的标准内容主要应包括:名称、来源、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、特征图谱或指纹图谱、含量测定、规格、贮藏等。2021 年 11 月 1 日,国家药典委员会发布的《关于执行中药配方颗粒国家药品标准有关事项的通知》^[7]正式实施,公布了首批 160 个中药配方颗粒正式的国家药品标准,一是按照《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》第一条“中药配方颗粒的质量监管纳入中药饮片管理范畴”的要求,其标准中有关农药残留、重金属及有害元素、真菌毒素及二氧化硫残留等均参照现行版《中国药典》中药饮片的规定执行。二是标准正文中特征图谱项所附对照图谱,下方标注的标准研究及复核中用到的色谱柱供标准执行时参考使用。标准正文中亦采用对照药材或对照饮片做随行参照物,标准执行中应综合研判。同时要

求省级药品监督管理部门制定的标准应当符合《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的规定,各省标准的制定必须遵循同一技术要求。目前,广东、江苏、广西、湖北、河南、贵州、四川、安徽等省相继出台了中药配方颗粒管理细则,以加强各省中药配方颗粒管理,规范中药配方颗粒生产、销售及使用行为,引导产业健康发展。

1.3 一致性评价 目前中药的一致性评价主要包括“化学成分”的一致性评价和“生物效应”的一致性评价,中药配方颗粒做为汤剂的一种新形式,也应兼顾一致性评价。目前关于一致性评价,研究者常采用光谱法、色谱法、生物效价、生物基因表达谱、化学指纹、组分子学等方法对其进行比较^[8]。目前研究对于中药配方颗粒与传统汤剂一致性的看法不尽相同:在化学成分比较中,汤剂优于配方颗粒的占 42%,中药配方颗粒优于中药汤剂的占 58%;在药效比较研究中,汤剂效果相当的占比 43%,配方颗粒优于中药汤剂的占 26%,对比不明显的占 3%。由此可见,中药配方颗粒与汤剂的化学成分、药效的关系仍有待研究,在对其一致性评价进行研究时,可以采用“化学成分”和“生物效应”相结合的方法,以指导中药配方颗粒的提升质量,为完善配方颗粒的一致性研究提供思路。对于“化学成分”+“生物效应”的一致性评价模式重现性模糊的情况,可供参考的还有结构中药学、质量标志物(Q-Marker)、理化表征的方法等^[9]。

2 兽用中药配方颗粒的前景与优势

2.1 发展前景 近年来,我国畜牧业迅猛发展,畜禽养殖量逐年增加,但随着饲养量的增加,动物疾病也不断增长,过多或过度使用化学药品或者抗生素的所产生的耐药性和其他一系列问题也凸显出来。在农业部实施兽用抗菌药减量化政策施行后,再加上无抗养殖的大环境下,更多专业人士提倡开发天然无公害的中兽药产品,不少兽药生产企业也减少了兽用治疗性药物和抗菌药物的生产,逐步加大了中兽药产品的占比。随着全世界畜牧业对绿色食品的追求,大力发展中兽药和中兽药的现代化生产,俨然成为畜牧业的远大目标,在兽用医药界

和兽医界相关研究中成为热点。政府部门、行业协会也大力提倡中药替抗,各省依托丰富的中药资源,大力发展兽用中药产业,大幅减少了抗生素的使用。

众多研究表明,中兽药在动物养殖中可以杀灭病原体、增强动物的免疫力、抗应激反应;改善动物产品的品质,改善肉类感官评价;提升生产及繁殖性能。多数中药(如杜仲)能降低体内代谢产物含量,提高组织酶的活性,改善细胞膜的流动性,提高动物体内抗自由基的能力,减少脂质的过氧化度,保护细胞膜的完整性,保障细胞膜功能的正常发挥,从而改善动物产品风味。方磊涵^[10]等用试验组(发酵中药制剂)与对照组(基础日粮)比较,试验组生长育肥猪的肉红度、剪切力显著低于对照组,试验组眼肌面积值比对照组显著增加,血清中的总蛋白和碱性磷酸酶的含量高于对照组,胆固醇显著低于对照组。徐丹等^[11]等用黄芩、黄芪、杜仲、甘草复合提取物和枯草芽孢杆菌按一定比例制成复合物饲喂育肥猪做为试验组,金霉素作为比对照组,基础饲料为空白组,结果试验组日增重最高,料重比下降,平均背膘厚度均下降,瘦肉率显著上升,孙向婉^[12]等在基础日粮中添加 0.2% 的复方中药添加剂做为中药组,在基础日粮中添加 0.02% 的恩拉霉素及 0.05% 盐霉素作为抗生素组,中药组的红度高、组织肌肉失水率低,尿酸和甘油酯低,说明复方中药添加剂可以改善肉品质及血液生化指标。

2.2 兽用中药配方颗粒的优势 中兽药发挥的作用主要以抗病毒、抗菌抑菌、抗应激、抗氧化、调节动物机体免疫力入手,中药配方颗粒质量稳定,可有充分发挥这一作用,促进中兽药在动物疾病防治面发挥作用。目前在一些幼崽、宠物、特种经济动物或者动物产品要求较高的养殖场中,中兽药发挥了重要的作用,可用于幼崽和生产母猪的保健预防,奶牛的保健^[13],特种经济动物疾病的防治结合,提高畜禽产品生产机能,提升肉蛋奶的品质。兽用中药配方颗粒比传统中兽药的疗效更加确切,发挥作用更加广泛,临床使用更加便捷,是中兽药的发展的一个新趋势。

目前,现行兽药质量标准^[14-15]并无中药配方颗粒的标准。近年来,中兽药关注度持续走高,但由于中兽药的研究出于起步阶段,兽药中的剂型较少,以散剂、片剂、注射液、口服液(合剂)为主,其中中药散剂中无效成分以及纤维、栓皮、细胞壁较多,生物利用度不高;片剂在规模化养殖场中饲喂不方便;注射液在大型饲养场的群防群治模式下,使用时费力,而且易引起动物发生应激反应;口服液(合剂)利用了中药汤剂的复方和速效的优势,但体积较大,不利于运输与携带^[16]。中药配方颗粒不仅克服了以上的缺点,而且可以根据中兽医理论下进行调配使用,是真正的绿色无公害药物剂型。

3 存在的问题

3.1 缺乏统一的标准 中药配方颗粒的研制,是传统中药饮片改革的一个方向,自实际应用以来褒贬不一,如与汤剂的一致性、品种不统一、质量标准尚不完善。目前我国中药行业对于中药配方颗粒也存在一定的争议,主要争议点在于中药的煎煮和组方顺序颠倒后,是否会对最终的疗效形成差异,经过精细加工的药物颗粒,同原药材相比,是否在药性以及功效上打折扣,这也是患者的疑惑。传统中药群药同煎,该方法可以提升药效、降低毒性,而中药配方颗粒的制作过程是单方药提取,没有同煎的过程。因此,该类药的毒副作用是否受到抑制、药效是否得到提升还有待研究。目前,我国关于中药配方颗粒的管理明确要求,中药配方颗粒的提纯溶剂必须为水,并以提取物的方式使用于临床,但是没有考虑有效部位,也没考虑服用方式等差异带来的结果。目前中药配方颗粒是各省出台的细则管理,未形成行业统一管理,容易造成各省因标准不一样而不统一^[17]。

3.2 市场因素 兽用中药颗粒推行存在的问题更多,首先是价格方面,兽用中药颗粒比传统的中兽药散剂价格更高,但随着经济的发展,家庭饲养的宠物数量在逐年增加,宠物与其他动物一样,也会产生各种疾病,家庭饲养的宠物一旦出现疾病,一家人也会紧张不安,宠物药品的出现也是顺应了这种趋势。据统计,目前国内宠物用针剂售价约几十

元/支,好的甚至要上百元,宠物用药的利润空间非常大。以上海为例,据不完全统计,养宠物的上海人每月在宠物上的花销约为 300 元,仅每年的养犬费用就高达 6 亿元^[18]。近年来,将中药应用于宠物疾病的防治中取得了非常好的疗效,中兽药除了可以提高宠物机体免疫力,提高抵御外邪的能力外,还能抗病毒以及抗应激,对犬瘟热、犬细小等病毒病具有防控作用^[19],兽用中药配方颗粒疗效更加确切,使用更加便捷,宠物临床使用更加便捷。

4 发展思路

4.1 建立统一的国家兽用中药配方颗粒质量标准

2021 年 4 月,国家药监局批准颁布了第一批中药配方颗粒国家药品标准(160 个);同年 10 月,国家药监局又批准颁布了第二批中药配方颗粒国家药品标准(36 个)。2022 年 5 月,国家药典委批准颁布了 2022 年第一期中药配方颗粒药品标准(50 个),截止目前,已批准颁布的中药配方颗粒国家药品标准已有 246 个。目前虽然尚未有兽用中药配方颗粒的标准,但 2017 年版《兽药质量标准》和 2020 年版《中国兽药典》已经收录了兽用中药饮片、中药提取物标准和一些常用的中兽药剂型,可根据兽药典的品种逐步制定兽药中药配方颗粒的标准,也可发挥兽药企业、相关社会团体、行业协会的力量,制定相关的团体标准。在标准中要明确中药的基源,对有效成分或指标性成分进行定量分析,并对限量物质作出要求,制定必要的动物源性食品残留限量标准,采取有效的质量控制保证兽用中药配方颗粒的质量安全。

建立统一的兽用中药配方颗粒的国家标准,要从多方面入手,药材质量差异、饮片质量差异、制备工艺不同均会对中药配方颗粒的质量产生影响。要建立统一的国家标准,首先要规范药材种植、饮片炮制工艺、中药配方颗粒制备工艺,建立全程质量保证体系,实现中药配方颗粒生产全过程质量控制和可追溯性。

4.2 有序开发经典名方目录 中药经典名方是积累中国人民上千年使用经验的经典方剂,中兽药的经典名方也是在中国传统兽医的理、法、方、药的基

础上总结而来的,有着悠久的历史及丰富的病症防治基础。制定相关的兽用中药配方颗粒可以根据一些经典的中兽药名方,如 2020 年版《中国兽医药典》中的“清瘟解毒散、黄连解毒散、驱虫散、鸡痢散、七星败毒颗粒、甘草颗粒、四黄止痢颗粒、板青颗粒、牛蟾颗粒、公英青蓝颗粒、双黄连口服液、银黄提取液口服液、黄芪多糖注射液、银黄提取物注射液”等常用中兽药,再加上目前已经有制定过标准的中药提取物为原料,制定一些常用的兽用中药配方颗粒,如黄芩、黄连、大黄、黄芪、甘草、板蓝根、益母草配方颗粒。

4.3 编制中兽医临床用药指南 目前国家中医药管理局公布了《中药经典名方目录(第一批)》,通过近年来的努力,逐步形成以中药经方(复方)颗粒为主,配方(单味)颗粒为辅的合理局面,既保证中医药辨证施治整体传统特色和经方疗效,又方便临方调剂、加减,让中药经方、配方颗粒以更优质的疗效服务临床。中药配方颗粒是以中医临床指导用药,那么中兽药的应用必然也要在中兽药临床指导下用药才能更好地发挥其效力,兽用中药颗粒可以参考经典的中兽药名方,在中兽医理论的指导下,使兽用中药配方颗粒调配使用更加合理。

5 结 语

中药配方颗粒是中药饮片的补充形式,是中药现代化过程的重要阶段。而随着人民生活水平的提高,对绿色食品的要求也越来越高,兽用中药在畜禽健康养殖中也将发挥更多更大作用,中兽药的研发技术和手段日益增强,兽用中药配方颗粒的研制及应用前景十分广阔。因此,应该加强对兽用中药颗粒的研究,在中兽医理论指导下规范使用,扩大使用范围,发挥我国中药大国的特色,使动物产品更加安全可靠。

参考文献:

[1] 路露,施钧瀚,侯富国,等. 中药配方颗粒:历史、现状及“后试点时代”的发展展望[J]. 中国中药杂志,2022,47(8):2008-2014.
Lu L, Shi J H, Hou F G, *et al.* Chinese medicine dispensing

granules: history, status quo, and development prospect in "post-pilot era"[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2022,47(8):2008-2014.

- [2] 游锡火. 我国中兽药产业发展战略研究[J]. 中国畜牧杂志, 2014,50(8):8-15.
You X H. Research on Development Strategy of the Traditional Chinese Veterinary Medicine Industry [J]. *Chinese Journal of Animal Science*,2014,50(8):8-15.
- [3] 顾进华,毕昊容,张莉,等. 兽用中药提取物发展与管理研究[J]. 中国兽药杂志,2021,55(4):69-73.
Gu J H, Bi H R, Zhang L, *et al.* Research on the Development and Management of Veterinary Chinese Medicine Extract [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*,55(4):69-73.
- [4] 鲁萍,邓勇. 中药配方颗粒行业试点 20 年政策梳理与优化建议[J]. 中草药,2022,53(4):1277-1284.
Lu P, Deng Y. Policy review and optimization suggestions for 20 years of pilot industry of traditional Chinese medicine formula granules industry [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2022,53(4):1277-1284.
- [5] 谢素治,王政. 中药配方颗粒提取工艺研究进展[J]. 海峡药理学, 2018,30(7):36-38.
Xie S Z, Wang Z. Research Progress of Granule Extraction Technology of Traditional Chinese Medicine [J]. *Strait Pharmaceutical Journal*,2018,30(7):36-38.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021 年第 16 号)[Z]. 2021 年 01 月 26 日
- [7] 国家药典委员会. 关于执行中药配方颗粒国家药品标准有关事项的通知[Z]. 2021 年 04 月 29 日
- [8] 孙昱,徐敢,文海若. FDA 口服植物药具体产品指南对中药质量相似性/一致性评价的启发思考[J]. 中草药,2021,52(6):1851-1857.
Sun Y, Xu G, Wen H R. Enlightenment of product-specific guidance of oral botanical drug on quality similarity/consistency evaluation of traditional Chinese medicine in FDA [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2021,52(6):1851-1857.
- [9] 杨鹤年,张津铨,吴宿慧,等. 中药配方颗粒制备工艺、质量评价、与传统汤剂一致性的研究现状分析[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. 网络首发时间:2022-06-21 13:19:29.
Yang H N, Zhang J C, Wu S H, *et al.* Research on Preparation Process and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine Dispensing Granules and Its Consistency with Traditional Decoction: A Review [J/OL]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*

- [10] 方磊涵,刘诗柱,王留.发酵中药制剂对育肥猪肉品质、血清生化指标及免疫功能的影响[J].中国兽医杂志,2019,55(6):55-59.
Fang L H, Liu S Z, Wang L. Effects of Fermented Traditional Chinese Medicine Preparations on the Quality, Serum Biochemical Indexes and Immune Function of Fattening Pork[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2019, 55(6):55-59.
- [11] 徐丹,冉崇霖,徐璐,等.益生菌与中药提取物合用对育肥猪生长性能及胴体性状的影响[J].饲料工业,2018,39(10):6-9.
Xu D, Ran C L, Xu L, et al. Effects of combined use of probiotics and Chinese herbal extracts on growth performance and carcass traits of fattening pigs[J]. Feed Industry, 2018, 39(10):6-9.
- [12] 孙向婉,王春华,王芸,等.复方中药添加剂对肉鸡生长性能、肉品质和血液生化指标的影响[J].中国畜牧杂志,2016,52(17):77-81.
Sun X W, Wang C H, Wang Y, et al. Effects of Compound Chinese Medicine Additives on Growth Performance, Meat Quality and Serum Biochemical Indices in Broilers[J]. Chinese Journal of Animal Science, 2016, 52(17):77-81.
- [13] 赵小红.兽用中药治疗奶牛疾病对奶源安全的影响[J].畜牧兽医科技信息,2016,8:80-81.
Zhao X H, Effect of veterinary traditional Chinese medicine on milk source safety in treating cow diseases[J]. Chinese Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2016, 8:80-81.
- [14] 中国兽药典委员会.《中华人民共和国兽药典》2020年版[S].北京:中国农业出版社.2020.12.
Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2020 [M] Beijing: China Agriculture Press, 2020. 12.
- [15] 中国兽药典委员会.《兽药质量标准》2017年版[S].北京:中国农业出版社.2017.10.
Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Drug Quality Standard 2017 [M] Beijing: China Agriculture Press, 2017. 10.
- [16] 杨军,杨丽.中兽药产品的剂型研究进展[J].吉林畜牧兽医,2021,8:7-8.
Yang J, Yang L. Research progress in dosage forms of Chinese veterinary drugs [J]. Jilin Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2021, 8:7-8.
- [17] 赵晓萍.中药配方颗粒发展趋势的SWOT分析[J].中医药管理杂志,2022,30(1):249-250.
Zhao X P. SWOT Analysis of the Development Trend of Traditional Chinese Medicine Formula Granules [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine Management, 2022, 30(1):249-250.
- [18] 张硕.我国宠物药产业现状与发展趋势[J].山东畜牧兽医,2012,10:85-88.
Zhang S. Current Situation and Development Trend of Pet Medicine Industry in China [J]. Shandong Journal of Animal Science and Veterinary Medicine, 2012, 10:85-88.
- [19] 林诺,苏胖,傅嘉莉,等.中兽药增强宠物免疫功能的研究进展[J].广东畜牧兽医科技,2022,47(3):35-38.
Ling N, Su P, Fu J L. Research progress in boosting immune function of pet with Traditional Chinese medicine [J]. Guangdong Journal of Animal And Veterinary Science, 2022, 47(3):35-38.

(编辑:陈希)