

中国药学会
全国中药炮炙中药制剂学术会议
论文汇编

第三辑

(制剂组报告)

一九八二年五月二十七日

江西·庐山

2-53

目 录

1. 中药剂型的继承与发扬..... (1)
北京中药厂 刘文成
2. 试论中药剂型与临床疗效的关系..... (7)
湖北中医学院中药系 施顺清
3. 中药复方化学的研究概况..... (16)
吉林省中医中药研究所方剂研究室 吕景山
4. 建国以来我省汤剂改进与今后发展的趋势..... (22)
黑龙江省祖国医药研究所 中药研究室剂型组
5. 汤剂改进研究——复方小青龙汤浓煎剂的研究..... (26)
上海第一医学院附属儿科医院 屈志仲
上海中医学院 钟立贤 王运荣 李世芳
6. 中药小方配伍探讨..... (32)
天津中医学院红旗制药厂 徐吉民
7. 促进骨折愈合——复方接骨丸..... (41)
贵阳中医学院二附院制剂室
8. 牛黄解毒片中冰片含量测定..... (44)
上海中药制药三厂 陈馨德、吕吉明、明建华
9. 中药制剂质量标准的研讨..... (49)
北京中药总厂 崔万钧
10. 中成药——紫雪散质量标准的研究..... (56)
北京中医学院 李云谷、董玉秀、郭占锋、丁怡、吕萍
11. 灵猫香及其制剂的质量标准研究..... (64)
上海医药工业研究所中药研究室 高珠凤、陈钧鸿
绍兴中药厂 张海清、陈钦佩
12. γ ——射线灭菌对中药材有效成份的影响..... (70)
上海药材公司中药研究室 芮和恺、吴美芬、余晓岚、金宝琴、金福生
上海中药三厂 周一平、沈坚

中药剂型的继承与发扬

北京中药厂 刘文成

继承与发扬是辩证的统一，继承是为了发扬，发扬是为了提高，两者不可分割。前人的经验往往成为后人创新的基础。

远在夏禹时期即已有酒剂，比内经成书稍早的《五十二病方》也曾有灰剂、丸剂、药汁、药浆、药酒及汤剂的记载。其中丸剂更有酒制丸、醋制丸之分。《内经》时期丸散、膏、丹、药剂等剂型更加丰富。汉代张仲景于《伤寒》《金匱》中更比较详细地记述了汤剂、栓剂、丸剂、散剂、酒剂及脏器制剂，并依病情及药性的强烈程度，设煮丸、煮散等剂型。唐《千金方》中尚载有铅硬膏、煮散、煎丸等等。宋《太平惠民和剂局方》中非但收载完整的方剂，而且配有适用的剂型，严格的数量，系统的制造工艺，并限定应用范围，服法用量，是一部国家制订的中药剂型的典籍。明清时代大多中药店都兼制中成药出售，品种最多时约达五百种以上。至今仍被保留下来，而在国内外市场享有盛誉的诸如，山西太谷的定坤丹、龟龄集，苏洲、上海雷允上的六神丸，广州陈李济的保婴丹，山东东阿县的陈阿胶，昆明的云南白药，重庆桐君阁的化症回生丹，以及北京同仁堂的安宫牛黄丸、再造丸、虎骨酒狗皮膏等等，流传至今仍无衰减之色。解放后，中医研究院、中药研究所主编的《中药制剂手册》所收载的传统中药制剂，产品仍达五百种以上。

传统的中成药长期为医家所重视，病家所欢迎，疗效卓著，是我国宝贵遗产之一，当然应该继承下来以流传后世，为后世造福。但也存在某些不足之处，这就需要后人加以改进或提高，使这一宝贵遗产发扬光大。可以说不继承不足以存优，不发扬则无以创新。

现就中药剂型的特点，怎样继承及其发展分别论述如下：

一、中药制剂主要剂型的特点

中药剂型的特点是“因病而设，因证而别”。李东垣谓：“汤者荡也，去大病用之，散者散也，去急病用之。丸者缓也，不能速去也，其用药舒缓而治之意也”。《圣济经》载“凡导引痹郁者于酒为宜，膏取其膏润以祛邪毒，凡皮肤蕴蓄之气，膏能消之，又能摩之也”。说明中药所制剂型是原于临床病证上的不同，而有所设立。显然，六味地黄丸缓补肾阴之不足，参附汤速挽虚阳而固脱。鹿茸丸填补精髓。阿胶滋肾荣肝。香连丸清热止痢。四神丸温补脾胃。六一散清暑利水。银翘散发散风热，解表邪。九分散消瘀活血而止痛。八正散清热利水。二妙散清热燥湿。虎骨酒祛风活血，强壮筋骨，活络舒筋皆疗痹痛。白降丹拔毒消肿治疗毒未溃而里已成脓，养阴清肺膏滋润肺阴，清肺热。活血膏外敷跌扑疮疽，化瘀消肿。紫草膏外涂以化腐生肌。虎骨膏外贴治风寒湿痹。

同是糊丸剂，周氏回生丹，治疗急性胃肠炎，用神曲作糊，可缓解大戟、甘草及千金子霜的毒性刺激，而崩解速度和快。更衣丸用面粉作糊，于润肠通便药中，可以保胃气，使之

缓降。五粒回春少用江米粉糊为丸，取其缓透表邪。犀黄、醒消用黄米粉糊，可避免乳香、没药对上消化道的刺激，缓化肠溶尚可疗肠痈，四神用枣泥为糊以健补脾胃。二陈丸用姜汁以祛痰、止呕。脑立清、万应锭用胆汁，可消炎解毒，清泄肝胆诸经之热，兔脑丸可以催生易生。

选择蜡丸剂型，是取纯蜂蜡不溶于水及胃液，到肠内遇碱性肠液，才能逐渐释放药效。如三黄宝蜡丸中有藤黄、黑铅、大戟。黍米寸金丹中有乳、没、蟾酥。可防止方中含有毒性或刺激性较强的药物对胃肠的刺激。

丸虽缓也，然诸多气滞患者，郁滞不舒急欲速去，故香砂六君子、香砂枳术、加味左金、九气拈痛、沉香化滞、保和丸采用水剂型，取其崩解时间短，便于服用。余如散风清热、利湿行水、止痢消胀、清泻肝火的芍菊上清、防风通圣、二妙丸、分清止淋、舟车丸、加味香连，中满分消、参苓白术、龙胆泻肝等都具这个道理。

膏滋，是水提浓膏加蜂蜜基质，服后可直接溶解吸收，进入血液，如两仪膏、鹿胎膏、二冬膏，秋梨膏，夏枯草膏，益母膏多用于补益，妇科、疮疡、久嗽，除增强补益滋润外，蜂蜜又能防腐尚可久存。

油剂，如獾油，滴耳油，用于外耳道炎症及烧烫伤，既可消除炎症，又可保护创面免除微生物干扰。

酒剂，药物以酒作溶媒，可使药物中有效成分易于浸出，尤其可借助酒的扩张血管作用而疏通血脉，以驱除风寒湿痹，发挥作用快，但不持久，需常饮。

胶剂，阿胶补阴血，鹿角胶补阳精，鳖甲胶退虚热消症瘕，霞天胶补气血益脾胃，黄明胶润肺滋阴，多是取皮、骨中含有大量蛋白质，氨基酸的补益作用，其烊化口服，是借助黄酒扩张血管，又不经溶解而直接消化道吸收进入血液而发挥作用。

我们的祖先在长期从事医药事业的应用实践中，不单是对患者进行认真的诊断病证，严格的精选药味，周密的设计处方，而且多方考虑选择适宜的剂型及给药途径，使药物既发挥了优越的疗效，又保证了剂型的稳定安全。这也是中药一直保持高效而经久不衰的主要原因。这一光荣传统是很值得后人继承，其经验也是值得借鉴的。

二、怎样继承

中药剂型学的发展同其他学科一样，同样经历了从无到有，由少到多的过程，演变过程也不是一帆风顺的。古人在剂型的设计制订工作上从理论到实践的诸方面都做出了相应的贡献。汤虽荡也，速效，然而需要一个煎煮过程，不能应急使用。同时不能较长时间保存，为此，历史上一些医药学家在继承前人的事业中为了适应医疗的需要，将原来的不足之处有所增新。如补中益气汤，龙胆泻肝汤等的增设丸剂，因证情需要的不同又拟出左归丸，右归丸，枳术丸等等。从量的方面因病轻药重不宜，从而发展到煮丸、煮散。从不便于携带服用的汤剂派生出茶剂。从煎汤时水蒸气的芳香味道，收集而为露剂。从饮食与药物相结合发展到曲剂。从单纯口服到将药物直接送上病灶的油剂、膏剂、锭剂、膏药（薄贴），又因妇科滴虫口服药物难达病处而研究出坐药（早期的栓剂）。由于毒药治病，为防止中毒及刺激肠胃而研制蜡丸，糊丸，以及滋补速效的胶剂，杀菌力较强的升华药物——丹剂等等。那一个不呕尽医药工作者的心血，那一个不经过千锤百炼而流尽汗液，那一个于临床运用中不付出高昂的代价，直到今天仍然发挥良好的功效，其他如六神丸的嚙化，外科疮疡用的药捻，通关

散的鼻吸开窍，锡类散的吹喉其推敲琢磨的工夫更可想而知。说明前人虽取得一定成绩也未停留在原来的水平上，而是继续进取。

三、中药制剂的发扬

1. 50~60年代的剂型改进

中药剂型是在社会实践中不断改进而发展的，同样中药剂型的改进，也是适应社会发展的需要。中药制剂的简史说明中药的发展、改进、提高，体现出许多医药学家在应用实践中付出艰苦的劳动。五十年代初期，丘晨波、郑启祿二位老先生，是在中药剂型改进的研究工作中，付出高昂代价的先行者。正如乐松生先生在一篇文史资料中所讲的：“一般说来，补益类药片反应不显著。因此，我们现在只选择疗效显著的配方来提炼制成片剂”。“至于提炼的方法，在提炼的时候，尽可能把特殊成分保留下来，只把其中肯定没有疗效的淀粉纤维等去掉”。“有很多生药往往要用两种以上的方法来提取，即温水浸渍，沸水溶解，酒精渗漉，稀氨水浸渍，水蒸气蒸馏等。但这些提炼所用的溶剂如酒精、氨水等，最后都排除挥发掉。贵重药品如人参、麝香、牛黄等在配方中所占重量极小，对于缩小体积无大妨碍者即不提炼”。这些提取方法在今天看来无非泛泛，但在三十年前在各方面的条件、情况下与今天是不能同日而语的。尤其诸如渗漉、迴流、煮提、热浸等等提取方法至今仍在沿用，只是设备条件不同罢了。

2. 七十年代的发掘创新：

发掘是继承的手段之一，也是提高、创新的基础。

传统中成药安宫牛黄丸，是治疗温热病，热陷心包引起的神昏谵语，痉厥抽搐的效药，有清热解毒，豁痰开窍之功。属中药开窍剂中的凉开重剂，一种药品效果再高，当温热病——急性热性传染病如乙脑、流脑、中毒性痢疾、脑血管意外、中毒性肝炎、肝昏迷及尿毒症的高热神昏阶段，往往因邪盛气实而牙关紧急，口闭不开。当此除“鼻饲”外，就是将丸或散剂溶解，也是难于使药物进入口腔的。北京中医学院的清开灵的出现为使这一宝贵的特效药品，应用于急症提供了无上的方便。它可以随输液或注射而直接进入血液、组织，在短时间内达到一定血浓度发生药效，这一发掘为危重病人的抢救立下大功。

四逆汤原出仲景，为回阳救逆首方，用于少阴病的四肢厥逆，恶寒踡卧，下利清谷等证。当此微阳欲脱，四肢厥逆之时，若用传统汤剂，俟置备停妥，也恐时过境迁，病情转化。全国许多单位研制四逆汤口服安瓿剂，则会使这一类危重病人迅速解除危象。当前如用于抢救休克病人，仍不失为良好的药剂。

张仲景的小青龙汤，小建中汤改为合剂，也是一项很好的发掘。

3. 近数年的发展：

为了适应四化的需要，中药剂型学的发展速度惊人，各种新剂型迭次出现，有如锦上添花，万花争艳。仅1977年药典及地方规范、制剂手册等资料收载的剂型，除传统的丸、散、膏、丹外，就约有剂型四十有余。品种诸如，浸膏剂：三分三浸膏、甘草浸膏。合剂：小建中、小青龙、清喉饮等合剂。糖浆剂：川贝枇杷露、肥儿、生乳、百部止咳、养阴清肺等糖浆。冲服剂：感冒退热、感冒清热、板兰根、治咳枇杷露、炎宁、胃宁等冲剂。浓缩丸：安神补心、降压丸、止咳丸、调经化愈丸等等。片剂：牛黄解毒、上清喉片、风湿灵、千里光、参三七、桑菊感冒、银翘解毒等等片剂。余如苏冰、秦香滴丸、艾叶油胶囊、生脉散、

四逆汤等口服安瓿剂, 伤湿止痛膏、止泻1号泡腾片、三合素胶丸、牡荆油胶丸, 复方丹参膜剂以及袋泡剂, 酏剂、洗剂搽剂、滴剂、软膏、眼膏、糊剂、火棉胶、栓剂、海绵胶, 各种注射液、输液剂等等真是层出不穷。发扬工作大有可为。

剂型学是研究药物如何在临床上有效应用的一门科学, 剂型的发展, 创新与疗效的提高, 对中药制剂的现代化将起举足轻重的作用。药物必须通过制剂后作用于人体, 而任何一个剂型都代表着一种给药途径。因此, 对于如何选择适宜的剂型是应该持严谨的科学态度的。科学研究的各学科之间总是相互渗透的, 在渗透的同时也支持了剂型学的发展。

① 药理学的介入:

药理就是药物的作用原理, 对中成药来说就是功能的原理。

山西的定坤丹是我国较早成型的中成药, 由于效高而驰名中外, 为妇科珍品, 药理研究: 将定坤丹作巨噬细胞吞噬作用试验, 主要观察给药组与对照组动物腹腔中巨噬细胞吞噬鸡红细胞的情况。仅以其中一批而论, 给药组4小时(取空腹液时间)吞噬百分率为 $52.05\% \pm 0.71$, 而对照组则为 35.73 ± 1.15 , 提高吞噬率吞噬指数百分比为 $+10.25\%$, 显著性 $P < 0.001$ 。给药组4小时(取空腹液时间)吞噬指数为 2.44 ± 0.15 , 而对照组则为 1.31 ± 0.09 , 提高吞噬率、吞噬指数百分比为 $+1.27$, 显著性 $P < 0.001$ 。实验结果说明定坤丹具有明显增强巨噬细胞的吞噬作用。提示本品有增强细胞免疫的功能。支持了定坤丹的临床疗效。

日人在研究八味丸(金匱肾气或桂附地黄)中抗糖尿病有效生药及其活性成分的实验中, 以传统八味丸粉末与八味丸水提干浸膏作对照。试验观察中发现水提干浸膏无效, 而原粉末口投2.000毫克/公斤, 就能有效地抑制饮水量、血糖及尿糖量。在将组成的单味药分别进行试验时发现山茱萸中所含熊果酸是有效地抗STZ的糖尿病的有效成分, 另一成分齐墩果酸则能抑制饮水量及尿量的增加。原著者用薄层色谱检查八味丸的水提浸膏时未能检出熊果酸及齐墩果酸。因此认为在应用八味丸治疗糖尿病时仍应提倡自古以来所用丸剂, 比浸膏剂为宜。

参杞冲剂的药理实验是用参杞膏的形式给药观察, 发现给药组能明显增加小鼠体重, 14天内增加8克, 超过对照组的一倍, 且动物毛色光泽, 肌肉丰满, 血色鲜红。其对肠道平滑肌有收缩作用, 但不属于乙酰胆碱类的急性作用, 也不被阿托品所对抗, 是一种持久性的收缩作用。本品尚能增强免疫功能, 腹腔巨噬细胞吞噬作用增强, 实验说明本品有补养脾胃, 增加营养抵抗疾病作用。

从上述三例来看, 定坤丹除说明方剂药味配伍的协同作用外, 说明工艺处理及剂型的选择是适宜的。八味丸水提取方法是应该慎重考虑的参杞冲剂的剂型是尚可选择的。

② 生物药剂学的促进:

生物药剂学是研究药物及其剂型的物理、化学性质与用药后呈现的生物效应之间关系的学科, 即药剂在体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程的研究, 其初步阶段的“体外释放度”及其中的生物利用度的测定, 尚可作为制签剂型时的参考。

比较牛黄解毒片与牛黄解毒丸的释放参数, 蜜丸的释放速度比糖衣片慢2—3倍, 蜜丸小时累计释放量仅50%±, 两者相差很大。这是由于糖衣片多数成分是浸膏, 易崩解, 而蜜丸在模拟生理状态的转篮法中分散很慢, 60分钟后仍有部分蜜丸未散开。因此象牛黄解毒丸这一类清热解毒药, 毒性、刺激性低的药物, 将蜜丸改为片剂吸收是有利的。

近年来国内外文献对药物固体剂释放性能的报道较多, 认为它和药物的吸收密切相关。

对于主药速溶较慢的药剂、体外释放度的测定可用来反映生物利用度，作为改进剂型或工艺的一项依据。

剂型代表药物存在的状态，直接影响药效的高低。通常固体型药物，都必须先崩解，俟溶解后才能进入消化道体液中，然后才能被消化道粘膜吸收。一般说来固体状态的中成药，凡是具有优良的松密度、粒度、流动性的批号经过体外试验崩解度好，溶解速度快、口服后生物利用度就高。

看来主药释放速度快、起效时间相对也应当早一些，效果也高，说明血浓度高、生物利用度也高。如香连丸小檗碱在60分钟时即释放出82.67%，防风通圣散中大黄总蒽醌至100分钟时释放度才达54.63%，黄连上清丸小檗碱在120分钟时释放51.28%，而大黄总蒽醌则释放46.03%。上述试验可否说明香连丸生效快，清热止痢效果好，防风通圣重在缓泄，而黄连上清丸则功在清热。

同样樟叶油胶丸因为是滴丸形式，到体内溶解快，直接进入体液，能很快形成一定的血浓度，所以有近半数病例在1—5分钟内起效，90%在20分钟内起效。

栓剂是“坐药”剂型的演变或更新。从妇科病用于阴道，肛门病用于直肠发展到治疗哮喘，心绞痛、儿科用于退热，经过粘膜吸收而直接进入血液，既避免了药物对肝脏、胃肠道产生的损害及刺激等付作用，也减少了药物经过肝脏。胃肠道所受到的破坏。从药代动力学角度看，栓剂尚属“被动扩散”依靠浓度差造成的分子扩散移向肠壁。然而栓剂的上述优点是口服药所不能比拟的，即使栓剂的生物利用度较低，若能通过调整剂量的方法加以解决，仍不失为中成药的一个良好剂型。野菊花栓剂用于盆腔炎的显效率曾达到80%以上。

③ 临床效果的验证：

安全有效往往是检验一种新产品的重要指标，它既验证了方剂配伍的合理性，同时也验证了剂型的选择及工艺设计的合理与否，给药途径和方法适宜与否。

通过剂型的改进只能提高疗效，不能降低疗效，更不能失去疗效，最低也应当保证原有疗效，是对剂型改进或创新的基本要求。换代与更替同样也是剂型学的主要内容，失此则毫无意义。上海中药中药三厂将治疗风火眼痛等急性结膜炎的效药“火眼丸”；改进剂型为“红眼膏”，从原来的把水丸用开水溶化点眼到配制成眼膏，共在临床观察353例，其中50%以上患者在5天内痊愈，一周内总有效率达85%左右。从而联想到40年代马应龙、白敬宇将当时时负盛名的“定州眼药”改变成眼膏剂型时的大胆尝试精神是值得赞扬的。

膜剂是中成药家族中新的一员。用某些材料与药物混合制成薄膜，具有疗效好，作用快性质稳定、携带方便、生产简便等优点。曾对万年青试膜进行439例心律失常患者的观察，其中显效142例，占32.3%，明显好转和好转173例，占33.39%，总有效率为71.7%，它的产生为治疗冠心病提供了一个新的剂型。

④ 药性和药物的作用是应当考虑的：

选择剂型时务必注意药物本身的性质和作用。决不可单纯追求剂型的新颖和外型的美观而使药物本身不能发挥应有的疗效。大黄黄连泻心汤原出张仲景《伤寒论》以大黄、黄连配伍，有和胃降热之功。然大黄、黄连共煎时，方中黄连素与大黄中的单宁样物质发生反应，生成的沉淀物含有生理活性物质。若以汤剂服用，煎时大黄与黄连产生鞣酸黄连素，在胃肠道中缓缓分解，又形成鞣酸与黄连素，能分别发挥疗效。故此方沿用两千年仍不失为名方。若配成注射液，则发生大量沉淀，若为澄明而将沉淀滤掉，随之也就失去效果。看来注射剂

虽有直接注入组织或血管进入血液的优势，然而忽视药物本身的性质，因而妨碍疗效也属不佳。反不如制成口服制剂而保持疗效。

总之，继承和发扬非但中药剂型学中有之，其它学科亦然。但更重要的是中药剂型学的继承与发扬工作必须在中医药基本理论指导下进行，舍此则失过它应有的价值。药效是中药剂型改进与创新的核心，剂型是为药效服务的，因此在考虑选择剂型时必须“择善而从，因需而异”，当前正是产品更新换代时期，也是继承与发扬的大好时光，我们的中药制剂在多学科的配合下，将会获得更多的新成果。

试论中药剂型与临床疗效的关系

湖北中医学院 中药系 施顺清

药物剂型对药物的疗效具有重大的影响。我国古代的医药学家早就认为,把天然药物加工成一定规格的药剂是提高药物疗效和方便服用的有效途径。早在战国时期,《素问·汤液醪醴论》就有“当今之世,必齐毒药”的论述,“毒”是泛指药物,“齐”是指剂型而言,已开始提倡用药剂来治病。汉代《神农本草经》中记载:“药性有宜丸者,宜散者,宜水煎者,宜酒渍者,亦有一物兼宜者,亦有不可入汤酒者,并随药性,不得违越”。〔1〕在《本草经集注》中还载有“又疾有宜服丸者,宜服散者,宜服汤者,宜服膏者,亦兼参用所病之源以为其制耳”〔2〕。元代·李杲曾说:“汤者荡也,去大病用之;散者散也,去急病用之;丸者缓也,不能速去病舒缓而治也……”。这是祖国传统药学对药物剂型与临床疗效辨证关系的科学见解和正确运用。祖国的医药学家历来重视药物剂型的创新和发展,从我国药学巨著《本草纲目》中所论述的一万多个方剂来看,其中就有三十多个剂型。解放后,中药剂型改进工作成就卓著,〔3~7〕为防病治病提供了一批有效的中药新制剂。但也发现某些传统中药方剂和中成药经过剂型改进后,疗效不够稳定,重现性差,甚至疗效有所降低,没有达到提高疗效这一主要目的。影响疗效的因素是多方面的,但剂型因素是其中的重要因素之一。

本文试图根据中药方剂和成药的固有特点,结合现代药学的基础理论,探讨中药剂型改进的原则和途径,以期达到提高中药制剂疗效等目的。

一、中药剂型改进的基本原则

1. 必须遵循中医药学基本理论。 中医药学是数千年来在医疗实践中逐步发展起来的,它不仅具有确切的临床疗效,而且有一套完整的理论。历来,中药的应用都是遵循中医的基本理论和“辨证论治”的原则,体现“理法方药”的一致性和内在联系。中药的复方配伍就体现了中医用药的理论和药物的结合作用。如中医认为,活血化瘀药可使“气滞血瘀”转化为“气血流通”,按此治则研制的“冠心Ⅱ号方”、〔8—10〕“宽胸丸”及“丹参注射液”〔11—12〕确有治疗冠心病心绞痛的作用。中医是根据病人的机能状态经过“辨证论治”而给药的,如认为大黄的泻下作用只适用于“实证”,对“虚证”不仅无效,反而会引引起便秘加重。实验证明,当大黄煎剂给予正常的动物时,可使胃排空速度增加;若给予实验性“虚证”动物时,不仅不能促进胃的排空,反而使胃内容物长期停滞。〔13〕这就说明结合病人体质状况辨证地应用大黄的观点是有科学根据的。中医注重用中药炮制品,以期达到特定的目的。如大黄就有不同的炮制品:酒炒大黄、酒蒸大黄、醋大黄、大黄炭、清宁片等;其作用也各异:泻下、抗菌消炎、活血化瘀、止血、利胆、利尿、抗过敏等。大黄酒制剂后缓和泻下功能,增强机体内的全身作用,从而发挥清热消炎、活血化瘀之效用,是以中

医“酒制升提”理论为依据的。因此，如果拼弃中医用药理论，完全以西药观点取而代之，那么中药剂型改进工作会事与愿违，逐渐失去中药制剂的特点。

2. 务必保持中药复方的特点。 中药复方是根据中医理论，按君、臣、佐、使的配伍原则组成的，决非单纯是数种药物的堆积，而是有机的组合，以便发挥药物的整体综合作用。例如，由附子、干姜、甘草三味药组成的“四逆汤”，具温中逐寒，回阳救逆之功；有显著而持久的强心作用，且其毒性比单味附子小4.1倍。实验证明，附子的强心成分之一“消旋去甲基乌头碱”，单用时强心作用既不明显又不持久，且毒性大；甘草和干姜都无强心作用。这就说明“四逆汤的功能是这三味药的综合作用。又如张仲景的《伤寒论》113方和《金匱要略》262方中，用甘草者250方，约占66%。如“芍药甘草汤”治脚挛急、腕腹痛；“甘草大枣汤”治脏躁证悲伤；“甘草汤”治咽痛；“炙甘草汤”和“桂枝甘草汤”治心悸；“甘草干姜汤”治烦躁、厥， “甘草泻心汤”治心下痞硬、心烦，“桂枝甘草龙骨牡蛎汤”治烦躁，“苓桂术甘汤”治短气、心悸等。〔14〕甘草在上述方剂中的作用，决非用甘草的某一成分的药理作用所能解释的。《伤寒论》中有113方，而药仅80余种，只是相互组合和配比不同，有的方中药味不多，但用药精当，结构严谨，用途则甚广泛。〔15〕这足以证明，中药复方配伍关系的复杂性、整体性和综合性。因此，研究中药复方的剂型改进，是继承和发展中药事业的当务之急。

3. 应以提高药效为中心 改进剂型的基本目的是：增强疗效，降低毒性和副作用，提高稳定性，方便服用，以及有利于生产、贮藏和携带等。药物的疗效是衡量药物质量的主要指标，如药物无效就不成其为“药”，因此，任何方剂或中成药经过剂型改进后，药效应有所提高，至少不应低于原来的疗效，与此同时再兼顾其它方面。例如，在认真分析安宫牛黄丸处方的基础上，用牛胆酸、猪胆酸、水牛角、海珠母、黄芩素、金银花提取物、桅子和板蓝根等制成清开灵注射液。临床试用证明，对流行性乙型脑炎、流行性脑脊髓膜炎、重症肺炎等传染病所引起的高热、抽风、昏迷以及上呼吸道感染所致的高热持续不退有效，且奏效迅速，可用于抢救急症病人。〔16—17〕用川芎、丹参、赤芍、红花、降香制成的冠心病Ⅱ号注射液，可供静脉注射。药理实验证明，本品有抑制ADP和胶原诱导血小板聚集作用，可增强纤维蛋白溶解活性，能抑制体外血栓形成，对家兔人工肺循环红血栓有溶栓作用。曾治疗闭塞性脑血管病120例，总有效率为93.2%。与已知有效药低分子右旋糖酐对照观察，冠心病Ⅱ号注射液的治疗率较高（ $P < 0.05$ ）。〔8—10〕。

剂型改进取得成效的实例很多，但也有些剂型的改进工作带有盲目性，改进剂型后制剂的疗效反而下降或不稳定，应予以重视和防止。

4. 坚持科学的研制程序，为了使中药制剂经过剂型改进后，真正达到提高疗效，或者便于服用、生产和保存等目的，应该在认真总结和分析传统中药方剂或成药的特点和经验的基础上，结合现代药学的理论和技术，坚持科学的研制程序。首先要选择在医疗实践中反复证明确有疗效的中药方剂或成药为重点研究对象，根据该方的治疗适应症和给药途径，分析原有剂型的特点和不足之处，明确研究的目标和方向。其次，运用中医药理论，以及化学、药理学等科研方法，对原方中各味药材进行分析和鉴定，为筛选和精简处方提供科学依据。然后进行新剂型的比较性试制，并再次通过实验以探讨其主要药理作用及可能的机制。最后经临床试用证明其有效性及安全性，并经药政部门审批后才可定型生产。如将苏合香丸改成苏水滴丸就是比较有说服力的一例。苏合香丸是一种传统中药大蜜丸，具有芳香开窍、行气

止痛之功；用于中风、中暑、痰厥昏迷、心绞痛确有良好疗效。但它由十五味药组成，其中有些是贵重的缺俏药，如：麝香、檀香、沉香等，药源困难，成本较高；药味数多，服用量较大（每日服用量约6克）；剂型不够理想，不利于治疗心绞痛的急性发作。为此，根据祖国医学中的气滞血瘀同现代医学中局部缺血的联系，把回升冠脉窦血流量和降低心肌耗氧量为指标，进行一系列药理实验，确定了起主要作用的药物。再以快速见效为主要指标，对崩解度、溶出速度、颗粒大小、稳定性等进行研究。并制成气雾剂、胶囊剂、糖丸、药糖剂滴丸等各种剂型，经比较分析选定冰片和苏合香脂两味药以PEG6000为载体，采用固体分散技术制备的滴丸剂。经治疗心绞痛301例表明，其症状有效率83.4%，其中显效率35.2%，心电图改善有效率31.5%。苏冰滴丸同苏合香丸、冠心苏合丸相比较有起效迅速、服用量小剂型新颖、制备方便、成本较低等优点。〔18〕

5. 合理选择剂型。剂型学是研究药物如何在临床上有效应用的一门科学〔4〕药物剂型与药效之间的关系可用下式表示：〔19〕 $E=f(A \cdot S \cdot C)$

式中：E代表药效；A代表药物本身的药理活性；S代表用药者对药物的感受性；C代表作用部位的药物浓度。

其中A值和S值对于所用药物用药者来说，基本上是常数。为了尽可能增加作用部位的药物浓度。即C值，必需将药物制成适宜的剂型。C值增大则E值也提高，亦就是药效得到充分发挥。从此可看出，药物的化学结构和药理作用虽对药效起主要作用，但并非唯一的决定因素，其中，剂型因素对药效也起积极作用，有时甚至起主导作用。

选择和设计剂型时，除根据医疗的需要、药物的性质和便于服用、生产、贮存、运输等基本要求外，并应综合考虑质量控制、原辅料来源和经济效益等问题。如“大承气汤”可治疗肠梗阻等急腹症，对家兔实验性肠套叠还纳过程的观察，证明大承气汤可使肠蠕动明显增强，肠容积也随之增大，从而具有促进人工肠套叠还纳的作用。由于大承气汤是通过直接影响肠道运动而呈现肠套叠还纳的，故口服汤剂有效。若制成注射液则无此作用，不宜选用。

〔20〕为了服用方便，制成口服安瓿剂、冲剂可能是适宜的。芸香油挥发油有特殊异味，对胃刺激性大，口服后出现明显付作用，当运用中药蜡丸和固体分散法原理，以虫蜡和硬脂酸钠为载体，制成胃内不溶而肠内溶解的滴丸，既克服了芸香油对上消化道的付作用，且呈延效作用。〔21〕枳实中能升高血压的有效成分是为对羟福林($\text{HO}-\langle \text{---} \rangle \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{HCl}$)和N-甲基酯胺($\text{HO}-\langle \text{---} \rangle \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$)，只有静脉给药才能呈现疗效，因此又必需做成静脉注射液。〔22〕

传统中成药以口服固体和半固体剂型为主。口服固体剂型的吸收过程受药物性质、剂型机体状态和胃内容物等多种因素的影响，一般来说，吸收较缓慢，且难以控制定量吸收。然而也有一些长处，如制备简便，服用方便，稳定性较好，安全性大等。临床上已沿用多年，是经过医疗实践长期考验的，因此不应该全盘否定。可是，某些治疗急症的中药方剂和成药，最好改成速效剂型为妥。注射剂是一种公认的速效剂型，但就中草药注射剂而言，由于原料复杂，有效成分不明，工艺单一等原因，目前尚存在不少问题〔23—24〕，应继续深入研究，尤其是中药复方注射剂更应慎用。例如：由茵陈、大黄、黄连、黄柏、栀子和黄芩制成的“复方茵陈注射液”各组分交叉混合沉淀试验结果如表1。其中以含生物碱成分的黄连、黄柏为一方，和含非生物碱成分的黄芩、大黄、栀子为另一方，存在着明显的配伍禁忌。在共煎过程中会形成沉淀在精制过程中被过滤而除去。

表1. 复方茵陈注射液各组分交叉混合沉淀试验表

试验项目	黄 连	黄 柏	黄 芩	茵 陈	梔 子	大黄(含鞣质)
大黄(含鞣质)	黄色↓	黄色↓	—	—	—	……
梔 子	棕色↓	棕色↓	—	—	……	棕色↓
茵 陈	黄色↓	黄色↓	—	……	—	黄色↓
黄 芩	黄色↓	黄色↓	……	—	—	—
黄 柏	—	……	黄色↓	黄色↓	棕色↓	黄色↓
黄 连	……	—	黄色↓	黄色↓	棕色↓	棕色↓

注：↓表示沉淀，—表示澄清，……表示空白

对“茵陈注射液”薄层层析表明，未检出黄连素，说明在制备时已损失。〔25〕用这样的处方和工艺制成注射液疗效必然降低。

因此，我们应该总结和继承传统中药剂型的特点，结合现代药学的理论分析其不足之处在工艺上采取相适措施，使中药制剂的药效得以充分发挥，为发扬中药复方制剂探索一条途径。

二、中药剂型改进途径的探讨

口服固体剂型中的药物，要经过溶解、吸收等过程，才能呈现药效。吸收后的药物在体内分布，使血液中药物浓度达到一定的水平，其中一部分被代谢，另一部分具有药理活性的药物或代谢产物抵达靶器官。只有在这个作用部位上达到一定的浓度，并在一定时间内维持该浓度，才能有效地发挥药理作用和呈现疗效。药物在体内的转运过程如图1。

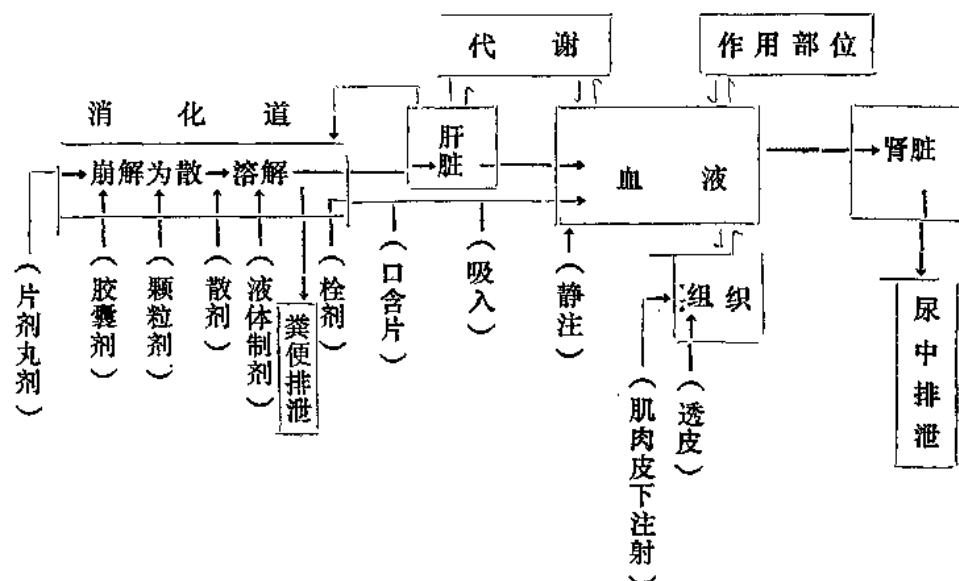


图1. 药物在体内转运过程示意图。

从图 1 看出, 口服固体剂型(如丸剂)中药物在吸收之前, 必须经过崩解→分散→溶解的过程。该过程对药物的吸收速度和程度起重要作用, 对难溶性药物来说, 甚至起决定性作用。就口服固体中药制剂而言, 有那些剂型因素可能影响药效的发挥呢?

1. 药物粒子的大小。中药的丸剂、散剂大都用 100 目左右的粉末制成, 其粒子的直径约为 150μ 。已知, 难溶性药物或溶解缓慢药物的粒子大小与吸收的关系极大。一般认为, 药物的溶解度低于 0.3% 时, 其吸收受溶解速率所限制。溶解度将随着粒子大小的减小而增大, 可用下而近似方程式表示: [26]

$$\text{Log} \frac{S}{S_0} = \frac{2\delta V}{2.303RT\tau}$$

式中: S 为微粒的溶解度; S_0 是由较大粒子组成的固体物溶解度; δ 是粒子的固体表面张力; V 是克分子体积(每一克分子粒子的体积以厘米³为单位); τ 为微粒的最后半径(单位为厘米); R 为气体常数 (8.314×10^7 尔格/度·克分子); T 为绝对温度。

例如: 假若已知固体的表面张力是 100 达因/厘米, 每克分子固体的体积是 50 厘米³, 如将固体药物粉碎成半径为 4.2×10^{-6} 厘米, 问 27°C 时能增加溶解度多少?

$$\text{解: } \text{Log} \frac{S}{S_0} = \frac{2 \times 100 \times 50}{2.303 \times 8.314 \times 10^7 \times 300 \times 4.2 \times 10^{-6}} = 0.0414$$

$$\therefore \frac{S}{S_0} = 1.10, \text{ 说明 } S \text{ 比 } S_0 \text{ 大 } 10\%, \text{ 也就是说, 溶解度可增加 } 10\%.$$

粒子分散程度通常用相对表面积来衡量, 即用粒子总表面积 $A_{\text{总}}$ 与其总体积 $V_{\text{总}}$ (或其总重量 $M_{\text{总}}$) 的比值来表示: [27]

$$a_{\text{体}} = \frac{A_{\text{总}}}{V_{\text{总}}} \text{ 或 } a_{\text{重}} = \frac{A_{\text{总}}}{M_{\text{总}}}$$

式中, $a_{\text{体}}$ 或 $a_{\text{重}}$ 分别表示单位体积或单位重量粒子具有的表面积, 称为比表面积或分散度。

例如: 将 1 毫米³ 的固体分割成每边长为 1×10^{-2} 毫米, 的立方体, 问比表面积 $a_{\text{体}}$ 为多大?

解: 分割后每颗粒子体积为 $(1 \times 10^{-2})^3$ 毫米³, 而积为 6×10^{-4} 毫米²。

$$\text{分割后总微粒个数} = \frac{1}{(1 \times 10^{-2})^3} = 10^6$$

$$\text{总表面积: } A_{\text{总}} = 6 \times 10^{-4} \times 10^6 = 6 \times 10^2 \text{ 毫米}^2$$

$$\therefore \text{比表面积 } a_{\text{体}} = \frac{A_{\text{总}}}{V_{\text{总}}} = \frac{6 \times 10^2}{1 \times 10^{-8} \times 1 \times 10^6} = 6 \times 10^2 \text{ 毫米}^{-1}$$

从计算看出, 分割成微粒后总表面积增加 100 倍。这就是说, 药物的粒子愈小, 表面积愈大, 口服后药物与胃肠液的接触面愈大, 则愈有利于药物的溶解。因此, 将药物粉碎得更细一些, 可促使药物的溶解和吸收。

将药物在一般常用方法粉碎的基础上, 再经过一次气流粉碎机或其它特制器械粉碎, 使药物粒子直径在 5μ 以下, 通常称为微粉化处理。难溶性药物经过微粉化处理后, 药物总表面积增大, 溶解速度加快, 利于吸收, 药效得以充分发挥。[28] 如灰黄霉素的溶解度为 $1\text{mg}/100\text{ml}$, 吸收受溶出速率所限制, 粒子的大小影响药物的吸收。如附图 2 所示, 表面积增大 6 倍, 吸收量增加 1.5~2 倍。剂量 0.5g 平均粉粒直径为 2.6μ 的灰黄霉素与剂量 1.0g 粒径 10μ 的血药浓度相等。[29] 目前, 微晶微黄霉素制剂比原来非微晶制剂的剂量可减少一半。

因此,在制备过程中设法使药物的粒子越小,则越有利于药物的溶解和吸收。

2. 药物本身的溶解度。有些中药如:石膏、冰片、雄黄、珍珠、朱砂、磁石、滑石、寒水石等都是难溶性或不溶于水的。通常也是以100~120目粉粒直接制成丸剂和散剂。这类药物本身溶解度极小,若粒子过大,就更难以溶解。将这类药物经水飞法或微粉化处理,使其粒子小于 10μ 以下,都是促进溶解和吸收的有效措施。另外,可运用固体分散技术,〔30〕就是先将难溶性药物粉碎到一定程度,以无生理活性的水溶性物质(如PEG6000、尿素、聚乙烯吡咯酮等)为载体,经熔融法,溶媒法或熔融—溶媒法制成固体分散体。由于药物在固体分散体中呈分子、胶粒或微晶状态存在,粒子直径相当于 $1\sim 2\mu$,甚至更小,表面积极大,口服后,与水性介质的接触面很大,有利于迅速溶解。又因为载体是水溶性的,当固体分散体置于水性介质中时,难溶性药物的微粒在扩散层中被载体溶液所包围,此时载体可起增溶剂作用。同时,载体既能阻止药物微粒的聚集作用和附聚作用,还能改善难溶性药物微粒的润湿性等。因此,将难溶性药物用水溶性载体制成固体分散体后,其溶解速率和吸收性均显著改善。如30%氯磺丙尿—70%尿素的固体分散体中的药物的溶解速率比纯原药快930倍。〔31〕10%硝硫氰胺—90%PEG6000固体分散体的溶解速率,分别比微粉化的或纯的硝硫氰胺快10.6倍和15倍。小白鼠体内研究表明,微粉化硝硫氰胺24小时血液曲线下的总面积,只有硝硫氰胺—PEG6000固体分散体的59%。〔32〕国内已运用固体分散的原理,将难溶性药物与载体滴制成滴丸。如枸橼酸维静宁滴丸、度米芬滴丸及气霉素耳用滴丸已收载于中国药典(1977年版)秦香滴丸是由秦皮乙素和广木香提取物以PEG6000为载体制成,用于菌痢和慢性肠炎具速效。〔33〕将苏合香油、冰片和PEG6000,按1:2:7之比制成苏冰滴丸。研究证明,它崩解快,溶出时间短(T_{50} 为2分48秒),剂量小(与冠心苏合丸相比,主药苏合香用量可减少一半),作用快,疗效高。〔34, 35〕将含野菊花挥发油和野菊花甙的稠浸膏以PEG5035为基质制成了栓剂,用于盆腔炎疗效显著。〔36〕

设想,将某些难溶性的单味药,分别选用适宜的水溶性载体制成固体分散体,并粉碎成粉末,再与处方中的其它药物配伍,做成散剂、丸剂、片剂和胶囊剂等。这样既保持中药复方的特点,又可提高该制剂的疗效。此外,某些由贵重药制成的中成药,如紫雪、六神丸等,将其中的贵重药先行固体分散法处理,再配制成一定剂型,从而进一步提高疗效,或减少服用量而达到同等疗效,节约贵重药,降低成本。

3. 剂型的体积,一般来说,剂型的体积过大,如大蜜丸类,既不利于吸收,且服用不便。鉴于大多数药物的主要吸收部位是小肠,因此要求制剂中的药物尽快运至小肠内,避免药物在强酸性胃液中长期停留,减少强酸对药物的分解和破坏,但希望能在吸收部位较久地停滞,以便药物充分地吸收。剂型体积过大会减慢胃内容物的排空速度,如口服同种药物制成的片剂和颗粒剂后,两种剂型中药物在胃内的残存率有显著差异,如附图3所示。〔19〕从图中看出,剂型体积较大的片剂,在胃内停滞的时间较久,被强酸破坏的机会增多,不易进入小肠,对吸收不利。散剂比丸剂显效快,可能与此有关。

但对胃内的助消化药、治疗胃粘膜的溃疡药、在酸性条件下才能发挥药效的药等,则希望药物在胃中滞留时间延长,以利于药效的发挥。在选择剂型时应全面考虑。

4. 崩解速度。就丸剂、片剂等剂型而言,崩解速度的快慢直接影响药物的释放、溶解和吸收速度。崩解度过慢,则使药物的释放,溶解的速度减慢,在单位时间内药物的吸收量变小,达不到治疗所需的血药浓度,势必影响疗效。如牛黄解毒片(糖衣片)和牛黄解毒丸

(蜜丸)释放度比较试验证明,蜜丸的释放速度比糖衣片慢2~3倍,蜜丸1小时的累计释放量仅50%左右,两者差别很大。糖衣片易崩解,而蜜丸在模拟生理状态的转篮法中分散很慢,60分钟后仍有部份蜜丸未散开。对水泛丸的研究表明,香莲丸的崩解时间为20分钟,防风通圣丸为27分钟,黄连上清丸为22分钟,均比蜜丸快。〔37〕看来,将牛黄解毒丸这样一类毒性小、刺激性低的清热解毒药,或其它治疗急症的药,从蜜丸剂型改成其它崩解快的剂型,对提高吸收度和增强疗效是有益的。

5、药物粉粒的结构。中药材以植物药材为主。植物药材具有细胞结构,即使将它粉碎成100目的药粉,也不能破坏全部植物细胞。药材的有效成分绝大部分存在于细胞之中,因此当药粉与胃肠道液接触后,必需经过润湿→渗透→解吸或溶解→扩散等一系列过程,细胞中的有效成分才能转入到细胞外的胃肠液之中。药材粉末与纯的结晶性(或非晶型)药物相比,即使在粒子大小相同和溶解度相似条件下,其有效成分的溶解或分散的速度也要慢一些,而且往往不能将细胞内的有效成分完全溶出,势必影响药效的发挥。如果经微粉化处理,药粉粒子直径在 10μ 以下或更小,绝大多数细胞被破坏,细胞膜破裂,口服后有效成分可直接分散或溶解于肠液中,就会加快溶解和吸收的速度。如果将药材用适当溶剂把有效成分提取出来,制成浸膏或干浸膏,然后做成其它口服剂型,就等于在体外先完成润湿→渗透→分散或溶解→扩散等过程,口服后药物较易溶解和吸收。例如,用大黄的生药粉与银花、黄柏、黄芩的浸膏等共同制成牛黄解毒片,经释放度试验表明,在60分钟内,绿原酸(银花)释放出98.73%,黄芩甙(黄芩)—98.64%,小檗碱(黄柏)—100%,唯独大黄中的总蒽醌仅释放75.15%,说明药粉比浸膏的释放要慢。同时,全部用药粉制成的牛黄解毒丸,在60分钟内,绿原酸释放46.69%,黄芩甙—47.05%,小檗碱—49.93%,总蒽醌—53.88%,〔37〕都比浸膏的释放度小。已有人试用浸膏代替纤维性药材制备八珍益母丸、活血丸和跌打活血丸等蜜丸。〔38〕

全部药材经提取和浓缩制成浸膏后,仍可用适当方法进行干燥和粉碎,再配制成因剂型。喷雾干燥法用于干燥流浸膏是比较理想的。喷雾干燥法是一种动态的流化干燥技术;将一定浓度的流浸膏喷成极细粒滴,使其表面积急剧增大,在高速气流中水份迅速蒸发而干燥成细粉。因物料受热时间短暂,药材中不耐热成分几乎不被破坏,干粉的粒度均匀而细小,溶解速度快,并可省去粉碎操作,直接得到细粉。将山豆根、土大黄和甘草的流浸膏在一定条件下喷雾干燥,可得到平均粒度在 $23\sim 60\mu$ 之间的细粉。通过控制干燥条件,所得细粉甚至在 $2\sim 3\mu$ 之间。〔39〕

6. 附加剂。蜂蜜是蜜丸的必用附加剂,蜜与粉的比例一般为1:1,有时用蜜量更多。蜂蜜中含糖量高达70%。现已知糖对药物的吸收有一定的影响,如附图4所示,家兔对氨基比林的吸收,用糖浆剂比用水溶液吸收显著延迟。其原因是蔗糖能增加渗透压,减慢胃内容物的排出速度,而氨基比林又主要在小肠内吸收,因而影响吸收。大白鼠对苯巴比妥的吸收,亦因添加蔗糖而减慢。〔19〕

表面活性剂是广泛地作为增溶剂、润湿剂、乳化剂等的一种附加剂。一般认为,表面活性剂低浓度时能润湿药物粒子表面,从而提高溶解速度;又有溶解脂质的作用,能溶解消化管粘膜的脂质而改变上皮细胞的通透性。所以,许多本来按被动扩散难以吸收的药物,因加入表面活性剂而吸收增加。如头孢菌素类抗菌素(先锋霉素I),在消化管中难以吸收,单独服用时血中难以检出,当与表面活性剂月桂醇硫酸钠同时服用时,在狗实验中发现有一定量吸

收, 如附图5所示。〔19〕

诚然, 上述材料并非直接研究中药制剂的结果, 与实际情况可能有所出入, 但其基本原理还是值得中药剂型改进中借鉴的。

综上所述, 对某些传统中药方剂和成药进行合理的剂型改进是必要的和可能的, 但必须在继承、提高和发展中医中药的总前提下进行。不应该采取名为研究和改进中药制剂, 实则完全抹煞和否定传统中药剂型的固有特点和长处的态度。传统中药剂型的改进与以中药材为原料寻找新药和研制新制剂的工作, 两者之间不能完全等同起来。中药剂型改进的途径是多方面的, 但重点应该是: 在保持传统中药制剂特点的基础上, 针对影响药效发挥的不利因素, 采取科学的工艺技术, 达到扬长避短, 精益求精, 为提高和丰富中药宝库而努力!

主要参考文献

- (1) 清·雇观光重辑:《神农本草经》人民卫生出版社影印, 18页, 1955年。
- (2) 梁·陶弘景撰:《本草经集注》群联出版社影印, 42页1955年。
- (3) 冉小峰《中成药研究》(2): 5, 1980
- (4) 冉小峰《中草药》(3): 133, 1980
- (5) 上海中医学院中药系《中成药研究》(4): 1, 1980
- (6) 胡长鸿:《同上》(6): 1, 1981,
- (7) 施顺清《同上》(8): 1, 1981,
- (8) 中医研究院西苑医院内科心血管组:《新医药学杂志》(12), 7, 1977
- (9) 中医研究院西苑医院《全国中医内科急症治疗学术交流会论文集》1979年, 第85~90页。
- (10) 徐理纳等:《药学报》(8): 461, 1979
- (11) 上海丹参201临床协作组:《丹参制剂资料汇编》1977年12月第54~55页
- (12) 上海丹参201临床协作组:《中草药通讯》(1): 37, 1978
- (13)《日本东洋医学会志》(21): 1, 1971
- (14) 费开扬:《中草药》(4): 186, 1980
- (15) 张仲景《伤寒论》(明)赵开美校刻
- (16) 北京中医学院中药系:《新医药学杂志》(8): 12, 1975、(9): 34
- (17) 韦文哲、杨文彬等:《中成药研究》(6): 32, 1981,
- (18) 上海速效保心丸协作组:《速效保心丸资料汇编》1976年
- (19) 村田敏郎等著(朱家璧等译)《生物学剂学》人民卫生出版社, 1979,
- (20) 天津南开医院:《中华医学杂志》(1): 33, 1973,
- (21) 重庆第八制药厂《中草药通讯》(1): 27, 1975
- (22) 湖南枳实研究协作组:《枳实研究资料汇编》1979,
- (23) 胡长鸿:《中草药》(3): 103, 1980
- (24) 钟立贤《中成药研究》(6): 14, 1981
- (25) 孙启明:《药学通报》(7): 316, 1979
- (26) 上海中医学院主编:《物理化学》上海科学技术出版社, 1979年第54页。

- (27) 北京医学院主编《物理化学》人民卫生出版社, 1979年第152页。
- (28) T. H. Fincher, *J. Pharm. Sci.*, (57): 1825, 1968
- (29) R. M. Atkinson, et al, *Nature*, (193): 588, 1963
- (30) W. L. Chiou, et al, *J. Pharm. Sci.*, (9) 1281, 1971
- (31) J. L. Ford, et al, *J. Pharm. Pharmac.* (29). 688, 1977
- (32) 谢先运: 《药学学报》(1): 45, 1979
- (33) 上海中药制药一厂: 《中成药研究》(2): 23, 1978
- (34) 上海中药制药一厂: 《医药工业》(12): 3, 1976
- (35) 刘柏年: 《中成药研究》(1): 1, 1980
- (36) 王群: 《中成药研究》(1): 3, 1980
- (37) 袁今才等: 《中成药研究》(5), 17, 1980
- (38) 汤亚池等: 《中成药研究》(3), 13, 1981
- (39) 屈万春: 《药学通报》(5): 209, 1979