

中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见（2019年10月20日）中指出：

...彰显中医药在疾病治疗中的优势。加强中医优势专科建设，做优做强骨伤、肛肠、儿科、皮科、妇科，...筛选...100项适宜技术.....学习后感，撰写下文，供中医药临床工作者，及从事教学、新药研发工作者参考。

## 应重视口服混悬剂在中（西）儿科用药上的研究应用

金自荣（深圳）

口服混悬剂作为一种药物剂型，收载在中国药典2015年版四部23页，定义为：口服混悬剂系指难溶性固体原料药物分散在液体介质中制成的供口服的混悬液体制剂。也包括干混悬剂或浓混悬液。相应的规定有：分散介质常用纯化水；根据需要可加入适宜的附加剂，如抑菌剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、助溶剂、润湿剂、缓冲剂、乳化剂、稳定剂、矫味剂以及色素等；制剂应稳定、无刺激性，不得有发霉、酸败、变色、异物、产生气体或其他变质现象；口服混悬剂应分散均匀，放置后若有沉淀物，经振摇应易再分散；口服混悬剂在标签上应注明“使用前摇匀”；应避光、密封贮存。其他规定还有[装量]、[装量差异]、[干燥失重]、[沉降体积比]（不低于0.90）以及[微生物限度]等。

这种剂型不仅在成方制剂、医院制剂的开发研究中应给予关注，既使在医院临床处方的调剂工作中，也会经常发现有随时应用的必要。例如，西医儿科常在无婴幼儿适用的口服制剂时，常以成人的片剂或胶囊剂折算剂量（即片剂或胶囊剂的几分之几）供婴幼儿用水送服，此时的处方调剂工作很难保证质量，通常无法制成分散均匀的液体制剂方便婴幼儿服用，而是简单的将固体药物发给病家，让其自行解决婴幼儿服用的困难。当学习研究中医儿科学时，发现这个现象更为突出。

一、据《中医儿科学》（全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材、全国高等中医药院校规划教材）中的教学内容统计，对197种不同病、证所用内治法的主方所用剂型统计：汤剂106例（占54%），散剂56例（占28%），丸剂35例（占18%）。近半数的选用药性较为温和的丸散剂型，这与小儿的生理特点，即脏腑娇嫩，形气未充，又生机蓬勃，发育迅速；病理特点，发病容易，传变迅速，又脏气清灵，易趋康复，因此药性不宜峻烈，口服时不宜有难以接受的味苦辛辣等刺激性不适口感等息息相关。此外，小儿病因以外感、食伤和先天因素居多；方药力求精简，一般中病即止。儿童剂量如无特殊规定外，通常以成人剂量折算：新生儿为成人量的1/6，乳婴儿为成人量的1/3~1/2，幼儿及幼童为成人量的2/3，学龄期儿童用成人量等。以上这些都是中医儿科用药的基本概念。

例如中药银翘散，在肺系、脾胃系、心肝系、肾系、传染病及其他病证中因风热所致的15种病证中就列为主方使用。银翘散与同名的丸剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂相比较，方中各药味剂量相近，工艺上的差别在于，前者系方中药味全数粉碎成细粉，过筛，混匀，即得；而后者大多是采用提取挥发油，工艺中或采用金银花、桔梗细粉，余味经水煎煮收膏合并制剂而成，

两者工艺不同，药效成分略有差异，口感不同，服用后体内吸收过程也有差异，这也许是儿科更青睐银翘散的原因吧。脾胃系的风寒泻、寒邪犯胃的主方均为藿香正气散，儿科中很少用药典中的藿香正气水（或口服液）这也许与后者制剂中采用醇提与水煮提工艺，并收集三味中药中的挥发性成分，混合制成，挥发性成分及多种提取物至使药性稍显峻烈，加之残留乙醇，都使制剂的刺激性口感不适应儿科用药有关。同样的例子生脉散，在 5 种病证中列为主方，而不是用药典中的生脉饮。

如将丸散剂直接交给婴幼儿服用，吞噎的困难难以接受，因此在保持丸散剂（粉末制剂）工艺一致的前提下，将同方的中药调剂制成适用于儿科的液体剂型以传承中医儿科用药特点，在加强中医优势专科建设，做优做强中医儿科中将会发挥重要作用。

二、丸散剂的工艺过程，是将方中各药味饮片粉碎成细粉或最细粉（细粉过 100 目，粒径 150um；儿科用散（丸）应为最细粉，过 120 目，粒径 125um），按处方称取后，混合均匀，或再添加赋型剂制成。以口服中药细粉（其中细胞类中药仍大多以细胞形态服下），经胃肠道消化过程，吸收了相关成分后发挥方剂的疗效，这是经典的丸散剂型的治疗作用基础。

口服混悬剂，在本文开篇就有介绍。口服混悬剂属液体药剂范畴中的混悬剂，有关基础知识可参考中国药科大学：《药剂学》第三版/第四版均有详述。在此仅以采用“PhD 高速分散剪切机”，按病人处方，调剂制作儿科口服中药混悬剂的过程简介如下：

#### 1.操作前的准备：

配方用的中药经粉碎成粗粉全部过 50 目（355um），用适宜的微波器消毒后备用。

单糖浆适量，阿拉伯胶粉或 CMC 粉适量，10%苯甲酸钠水溶液适量，纯化水适量煮沸放冷备用。

调剂用的量杯、高速分散剪切机的分散头等放入水中煮沸后，重新装置备用。

#### 2.调剂操作：

先按处方中药量的 5 倍，用单糖浆配制成含蔗糖 20~30%的调配液。取适量调配液与上述中药粗粉置于不锈钢调配杯内充分搅拌湿润，放置 20 分钟后，将此杯置于高速分散剪切机下（分散头置于其中），酌情在不断添加调配液，并同时启动高速分散剪切机，直至可转动进行有效的分散操作。可见到中药粉粒逐渐变小，直至到肉眼可分辨/或几近不可分辨为止（粉粒直径约为 100um（或以上）~50um 左右）。此时重新估计调配后的成品体积，选择适宜的一次服用量后，视半成品性状直接添加必要的附加剂（如阿拉伯胶粉或 CMC 粉，每次均不宜超过 1%；或苯甲酸钠，不超过 0.3%），并用调配液加至所确定的体积后，用高速分散剪切机充分分散均匀即得。

这样制备的中药混悬剂，与同方的丸散剂一样，实际上均为粉末制剂，粒径也相似，口服后不会改变其原有的功能与主治。

讨论：上述用高速分散剪切机调剂制作中药口服混悬剂的基本过程，是因为中药粉粒是不溶于水而采用分散法的一种工艺设计，采用的高速分散剪切机是有良好的针对中药高纤维素特点的一种分散技术设备（增加了对纤维素束的撕裂作用），分散（粉碎）能力可达到 10um，这与中药粉末制剂工艺要求也相一致；在水中操作时能分离中药粉粒吸附的空气，提高中药的亲水性、改善中药粉粒的湿润程度，使用至今未发现有重金属污染，是制备混悬剂的一种新型理想的技术设备（对此可参考高速分散剪切机相关参数予以理解）。并借助阿拉伯胶或 CMC 常用的胶浆剂辅料，达到增稠、助悬、乳化并掩盖中药制剂中可能的不适口感，这样制作的混悬液属于粗混悬剂。但如过度的分散至使可溶性成分释出增加，或方中可溶性成分本身就较多，都可能产生絮凝现象，作者认为，中药与西药的不同点，决定了不必作反絮凝处理，不妨增加胶浆剂的赋型剂，充分分散，直接调剂成浓混悬液供病人服用。

三、在儿科用药中，关注口服混悬剂的研究应用的另一个原因是，有一些儿科常用的中药通常以粉末直接口服应用，适宜调剂制成口服混悬剂服用。例如：小儿脾常不足、肝常有余，外感时每易夹滞、夹惊，有时需加用消食导滞的中药或息风镇惊的中药。

消食药中的六神曲、麦芽、稻芽、鸡内金等均含不同的生物活性成分（如有益菌群、生物酶、多种维生素等），宜直接口服使用，在传统用药方式中也是以丸散剂居多。这在临床处方调剂时，如有必要可参考本文处置。

儿科使用息风镇惊类中药，这其中值得学习探索的空间十分巨大。在传统中医儿科学中，此类中药常见用于多种病证外感风热夹惊、或变证、逆证，需随证清热镇惊、平肝息风、清心开窍、涤痰镇惊时，常用的方剂有清瘟败毒饮、羚角钩藤汤，小儿金丹片等，方中的水牛角、羚羊角、钩藤、僵蚕等均为方中要药。传染病的重症时也会用到犀角地黄汤、凉营清气汤等。在症状加重时，高热者，加用紫雪丹；昏迷狂躁者，加用安宫牛黄丸或至宝丹，这都是常用的重要方剂。这类的平肝息风及开窍药在传统的用药方式中，也是以丸散剂多见。

自水牛角浓缩粉代替犀角，经证实并由中国药典颁用；人工牛黄代替天然牛黄收载于中国药典正式临床应用以来，水牛角浓缩粉、人工牛黄、羚羊角、人工麝香、冰片这些平肝息风类中药，除人工麝香外，药材资源得到解放，临床应用日益受到重视，在中国药典里出现了许多使用上述中药的成方制剂，仔细分析阅读这些现代的成方制剂，将其成熟的经验，引入到临床医师的实践中来无疑是十分重要和有益的。

据中国药典委员会编写的《临床用药须知》 中药成方制剂卷 2015 年版，儿科类，解表剂 25 例中有 7 例方剂使用到上述中药，清热剂 12 例中有 7 例，消导剂 30 例中有 2 例，止咳平喘剂 21 例中有 4 例，镇静息风剂 7 例中有 6 例。其中有单味或多味参与组方，值得高度关注。《临床用药须知》在每个成方制剂项下中列明了[药物组成]、[功能与主治]、[方解]、[临床应用]、[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]、[用法与用量]、[规格]等要项，如与药典中的[处方]、[制法]相结合，仔细分析解读将会认识其中重要的临床用药信息。以下以儿科止咳平喘剂中的“小儿肺

热平胶囊”介绍如下（资料来源：15 版药典一部 p537，15 版《临床用药须知》中药成方制剂卷 p883）：

方中黄芩苦寒入肺经，长于清肺热，除痰火；黄连苦寒，清心火，泻肝火，共为君药。拳参苦寒，泻火解毒，镇肝息风；寒水石、紫草咸寒，清热泻火，凉血解毒；柴胡苦辛微寒，有透表解热之功；平贝母、射干苦寒，清肺化痰，止咳平喘；地龙、人工牛黄、牛胆粉苦寒，清肺化痰，息风止惊，共为臣药。羚羊角、珍珠、朱砂、人工麝香、冰片平肝息风，镇心定惊，醒神开窍，是治疗热病神昏痉厥之要药，与诸药相伍，可防治痉厥、抽搐，共为佐药。甘草既能润肺止咳，又可调和诸药，为使药。诸药相合，共奏清热化痰、止咳平喘、镇惊开窍之功。临床应用于小儿痰热壅肺（作者注：或称痰热闲肺）所致的咳嗽，急惊风。目前尚未检索到不良反应报道。（以上均为《临床用药须知》语）。上述方解清楚表明方中治疗主证的君、臣药，与防治热病神昏痉厥要药作为佐药的关系，是本方防治急惊风的基础。

根据药典中的[处方]、[制法]、[用法与用量]，如将上述方剂中的：人工牛黄、人工麝香、羚羊角、冰片，列为横项；1 六个月以内小儿一次服用量、2 七个月至十二个月一次服用量、3 一至两岁一次服用量、4 二至三岁一次服用量、5 三岁以上一次服用量列为纵项，每一次服用量以毫克（mg）计，剂量表如下：

	人工牛黄 (mg)	人工麝香 (mg)	羚羊角 (mg)	冰片 (mg)
6 个月内小儿/次	1.65	0.11	0.22	0.22
7-12 个月/次	3.3	0.22	0.44	0.44
1-2 岁/次	4.95	0.33	0.66	0.66
2-3 岁/次	6.6	0.44	0.88	0.88
5 岁以上/次	9.9-13.2	0.66-0.88	1.32-1.76	1.32-1.76

一日 3~4 次。因此该剂量的 3~4 倍量就是日剂量。

以上剂量是毫克级！（甚至进入微克 ug 级）小儿肺热平是个使用平肝息风、开窍剂剂量较小的极端例子。另一个典型例子是安宫牛黄丸（散）。（资料来源：15 版药典一部 p880，15 版《临床用药须知》中药成方制剂卷 p665）

安宫牛黄散（处方同丸），方中人工牛黄清心凉干，豁痰开窍，息风止痉；水牛角浓缩粉清营凉血，解毒定惊；人工麝香芳香开窍，通络醒神，共为君药。黄连、黄芩、栀子清热泻火解毒，雄黄解毒豁痰，共为臣药。冰片、郁金通窍醒神，化浊开郁；朱砂、珍珠镇心安神，定惊止搐，共为佐药。诸药合用，共奏清热解毒，镇静开窍之效。临床应用于热病，邪入心包，高热惊厥，神昏谵语；中风昏迷及脑炎，脑膜炎，中毒性脑病、脑出血、败血症见上述证候者。

不良反应：本品不当使用可致体温过低；亦有用药后引起汞毒性肾病或过敏报道。孕妇禁用。因含朱砂、雄黄重金属中药，并列明多项注意事项。此方是开窍剂中的代表方，息风、开窍药已是方中主药。如将方中的 人工牛黄、 人工麝香、 水牛角浓缩粉、 冰片，列为横项；1 三岁以下小儿一次服用量、2 四至六岁一次服用量、3 七岁以上及成人一次服用量列为纵项，剂量以毫克（mg）计，剂量表如下：

	人工牛黄 (mg)	人工麝香 (mg)	水牛角浓缩粉 (mg)	冰片 (mg)
3 岁以内/次	40	10	80	10
4-6 岁/次	80	20	160	20
7 岁以上及成人/ 次	160	40	320	40

一日 1 次。即上述剂量就是日剂量。

两方中同一药味剂量相比较，相差二十几到近百倍。

（上述表中剂量系根据药典中该中成药的[处方]、[制法]、[用法与用量]中的相关数据演算而来）

四、 人工牛黄、水牛角浓缩粉、人工麝香、羚羊角、冰片这一类的中药，在中医药中的地位，建议阅读 15 版的《临床用药须知》中的：中药成方制剂卷 p662 开窍剂的概说，及中药饮片卷中 p1020 平肝息风药和 p1062 开窍药的概说，当引起极大的重视，特别是这些概说，都是中国药典委员会的专家在这样三篇文章中的一致表达。我的体会是：

1.这些中药，临床应用时，都表现出剂量小（毫克级甚至微克级），药效强的特点，其量/效关系，丝毫不逊色于西药，都属于药效活性极强的药物。而且具有小剂量预防、稍大剂量发挥治疗作用，剂量范围大的特征。

2.这类药物更具有中药的特征，即随病、随证及服用者个体情况不同，用药剂量不同，用药组合不同。在本文上述提及的药典中的儿科解表剂、清热剂、消导剂、止咳平喘剂，镇静息风剂，以及开窍剂中约有 30 多个相关方剂，都提供了在不同病、证治疗中使用这些中药的丰富实践经验。临床中医药工作者，有必要对药典中这些方剂进行全面系统的学习，将其经验转化到自己的临床实践中，以做优做强儿科的建设工作。

做好这项工作的组织工作是，在医院领导的统一组织下，发动相关科室协作攻关，完成处方、调剂两方面的工作。临床针对不同的病人，处方必然是个体化的；而在处方的调剂中，由于这类中药临床剂量很小，且又不溶于水，临床个人处方调剂总量又有限，要实现固体/固体，

高度分散均匀（经常会 1：1000 的量比）的调剂要求，制成口服混悬剂是合理的选择，并装于刻度药瓶内，交付病人服用。

3. 期待在治疗儿童高热惊厥这一重症中作出贡献。羚羊角粉、水牛角浓缩粉、牛黄、冰片，在单味药的研究中就表明有镇静、抗惊厥、解热、镇痛及抗心脑血管缺血损伤的作用，这与临床应用是完全一致的，经验是成熟的。与西药相比较，都是在毫克级的剂量下表现出的直接作用，且这些中药似乎没有出汗散热，从而容易失水的副作用，因此有必要对此作更多的临床观察研究及组方、剂量研究。因此，最简单的方法是，以该四味在复方中的组方与剂量为基础，将方中药味从制成微米级口服混悬液，到制成纳米级口服混悬液（采用纳米高压均质机）进行相关试验。给药途径可以是口服或鼻饲，或口腔粘膜吸收或直肠给药。复杂的方式是按西药研究的模式，依程序进行。无论何种模式都会取得相应的成果，因为这都是传承基础上的发展与提高。

**（本文完稿于 2019 年 12 月 11 日）**