

中药炮制“炭药止血”理论的现代研究进展*

张贺^{1,2}, 徐园园³, 王明慧³, 辛义周^{1,2}, 马传江^{1,2**}, 魏永利^{1,2**}

(1. 山东中医药大学附属医院·国家中医药管理局中药制剂三级实验室 济南 250011;

2. 山东中医药大学附属医院·中药饮片分子鉴定与生物评价实验室 济南 250011;

3. 山东中医药大学药学院 济南 250355)

摘要:炭药在中医临床上常用于治疗各种出血性疾病,中药炮制“炭药止血”理论在炭药的选用中占有重要地位。目前有关“炭药止血”理论的物质基础研究尚不充分,对中药炒炭后的止血效果也存有争议。本文从止血物质基础、药效学、止血机制3个方面对该理论研究进展进行归纳和总结,并对止血物质基础研究中的新思路“纳米类成分”进行探讨,以期对“炭药止血”理论的深入研究提供参考,为中医临床合理选用炭药提供依据。

关键词:炭药止血 物质基础 止血机制 中药炮制 纳米类成分

doi: 10.11842/wst.20220308001 中图分类号: R283.1 文献标识码: A

中药制炭已有两千多年的历史,早在《五十二病方》中就有“止血出者,燔(烧)发安其(创伤)”的记载^[1]。中药炒炭止血理论,最早见于元代葛可久的《十药神书》,用“十灰散”治疗吐血,并记载:“大抵血热则行,血冷则凝,见黑则止……”^[2]。至今,“炭药止血”理论仍指导着炭药在中医临床上的应用,《中国药典》2020年版一部“药材和饮片”项下收录的炭药共计27味,见表1。在临床实际应用中的炭药种类更多,炭药已是中医临床用药必不可少的一部分。

“炭药止血”作用的物质基础研究成果虽多,但对于“为何多种功效各异的中药在高温炭化后均具有一定的止血作用”尚缺乏合理的解释^[1],最新研究思路“纳米类成分”或许是“炭药止血”物质基础研究的突破口。炭药止血效果需要更多的相关药理实验验证,影响炭药止血效果的因素需要系统地归纳,有关炭药止血机制涉及的成分-机理问题需要分析总结。因此,本文从止血物质基础、药效学、止血机制3个方面对“炭药止血”理论的现代研究进行归纳和总结,为

“炭药止血”理论的深入研究提供参考,为中医临床合理选用炭药提供依据。

1 物质基础研究

目前,“炭药止血”物质基础的研究多集中在炮制前后发生较大变化的化学成分上,如炭素、鞣质、无机元素(主要是钙离子)、有机化合物(黄酮、蒽醌、皂苷类化合物)等。研究结果如图1显示,不同炭药发挥止血作用的物质基础各不相同,炭药止血的物质基础目前还有统一结论^[2]。炭药炮制的过程就是一种“高温炭化”的过程,这与现代纳米材料“碳点”(一种尺寸小于10 nm,以碳为骨架结构的类球形纳米颗粒)的制备过程十分相似。当前最新研究课题就是在探究“炭药止血”的活性成分时,引入纳米学科的分选和表征技术,以“纳米类成分”这一崭新的视角和技术方法研究“炭药止血”的物质基础。

1.1 炭素

中药饮片经炒炭后会在其表面产生炭素,炭素是

收稿日期:2022-03-08

修回日期:2022-05-26

* 国家中医药管理局中药炮制技术传承基地建设项目(2016-2-11);中药炮制技术传承基地建设项目(山东中医药大学附属医院),负责人:马传江。

** 通讯作者:魏永利,副主任药师,主要研究方向:中药制剂研发与炮制机理研究;马传江,主任药师,主要研究方向:中药炮制工艺与机理研究、中药制剂开发。

表1 《中国药典》2020年版(一部)“药材和饮片”项下收载的炭药

No.	炭药名称	主要功效	指标变化 ^[3-10]
1	大蓟炭	凉血止血	FIB、PLT增加
2	血余炭	收敛止血	TT、APTT缩短,FIB、PLT增加
3	荆芥炭	收敛止血	PT缩短、FIB增加
4	荆芥穗炭	收涩止血	PLT增加
5	绵马贯众炭	收涩止血	PLT、FIB增加
6	乌梅炭	收敛止血	PT、APTT、TT缩短,PLT增加
7	茅根炭	凉血止血	PT、TT、APTT缩短,FIB增加
8	地榆炭	凉血止血	PT、TT、APTT缩短
9	关黄柏炭	收敛止血	PLT、FIB增加
10	灯心炭	止血	PT缩短,PLT、FIB增加
11	鸡冠花炭	收敛止血	TT、PT、APTT缩短,FIB增加
12	侧柏炭	凉血止血	TT、APTT缩短,PLT降低
13	卷柏炭	化瘀止血	PT缩短,FIB、PLT增加
14	茜草炭	凉血止血	TT、PT、APTT缩短,FIB增加
15	黄柏炭	收敛止血	PLT、FIB增加
16	蒲黄炭	化瘀止血	APTT、PT、TT缩短,FIB增加
17	藕节炭	收敛止血	APTT、PT缩短,FIB增加
18	姜炭	温经止血	缩短凝血时间
19	干漆炭	止血	缩短出血时间
20	大黄炭	凉血化瘀止血	缩短出血、凝血时间
21	小蓟炭	凉血止血	缩短凝血时间
22	醋艾炭	温经止血	缩短出血、凝血时间
23	石榴皮炭	止泻	减轻腹泻程度
24	莲房炭	化瘀止血	缩短出血时间
25	荷叶炭	凉血止血	缩短出血时间
26	棕榈炭	收敛止血	缩短出血时间
27	槐花炭	凉血止血	缩短出血时间

注:PT(prothrombin time),凝血酶原时间;TT(thrombin time),凝血酶时间;FIB(fibrinogen),纤维蛋白原;APTT(activated partial thromboplastin time),活化部分凝血酶时间;PLT(platelets),血小板数目。

活性炭的主要成分,因具有吸附、收敛等性能,表现出止血效果。大多数炭药中均有炭素的吸附性止血作用,有研究表明止血作用与吸附力之间呈正相关^[13]。李娴等^[14]对牡丹皮炒炭前后吸附力变化进行对比,结果显示牡丹皮经炒炭后的吸附力较生品明显增强,炭素含量显著增加,这可能是牡丹皮炭发挥止血作用的原因之一。王娜等^[15]对生地黄的吸附力大小进行测定,结果显示生地黄的吸附力大于生地黄,因炭素是参与止血的重要成分,从而推断生地黄制炭后止血作用增强与炭素有一定关系。陈超等^[16]对侧柏叶及侧柏炭饮片吸附力大小进行比较研究,结果显示侧柏炭吸附力大于侧柏叶,表明侧柏叶经炒炭后吸附力

增大,即炭素含量增加,推断侧柏叶经炒炭后止血作用的增强与炭素有一定关系。万军等^[17]通过查阅文献资料发现,大多数炭药有炭素的吸附性止血作用,认为炭素应是“炭药止血”的主要共有物质基础。黄琪等^[18]对生黄芩和黄芩炭的鞣质含量及炭素吸附力进行比较,探讨黄芩炒炭止血作用机理,结果显示鞣质含量高低和炭素吸附力大小对黄芩炒炭止血作用的影响不尽一致。目前研究结果表明,炭素是参与炭药发挥止血作用的物质之一。

1.2 鞣质

鞣质是一种复杂的多元酚类化合物,广泛存在于苦、涩、酸味药用植物中,易与蛋白质结合为大分子物质,使创伤组织表面形成痂膜,减少分泌与血浆渗出,其药理作用表现为能在血管破损处形成硬块而止血^[19]。鞣质通常被认为是中药炒炭后产生止血作用的重要物质基础,但也有研究表明并非所有“炭药止血”功效的发挥都与鞣质有关。姚蓝等^[20]对栀子炒炭前后化学成分变化进行研究,结果表明栀子经炒炭后,鞣质含量明显升高,与生品比较能显著缩短小鼠出血时间和凝血时间,显示出良好的止血效果。俞浩等^[21]观察地榆炒炭前后鞣质含量、吸附力及止血作用的变化,结果显示地榆炒炭后鞣质含量增加,地榆炭的止血作用显著强于生地榆。

王丹^[22]认为炭药所产生的止血作用并非全部与鞣质相关,有的炭药鞣质含量降低,止血作用却增强;有的中药饮片炒炭前后虽然鞣质含量发生改变,但止血作用却无明显变化。许腊英等^[23]的研究发现乌梅中鞣质含量与乌梅炭、标准乌梅炭、乌梅重炭相比含量最高,鞣质含量最高的乌梅生品无凝血作用,含量最低的乌梅重炭凝血效果不佳,乌梅标准炭凝血效果最好,因此认为乌梅中鞣质含量高低与其凝血作用的强弱不成平行关系。郭东艳等^[24]测定大黄不同炮制品中鞣质含量,结果显示大黄炮制后,鞣质含量明显降低,认为大黄炭药的止血作用可能与鞣质成分的比例改变有关,但鞣质不是大黄发挥止血作用的唯一成分。

1.3 无机元素

无机元素是中药药性及药效物质基础研究的重要组成部分,现代研究表明止血类中药中普遍含有较丰富的Zn、Ca、Fe等元素,提示止血中药中金属元素含量与其功效间存在一定相关性^[25-26]。张婉等^[27]考察蒙药阿给(冷蒿)炒炭前后无机元素含量变化,结果显示

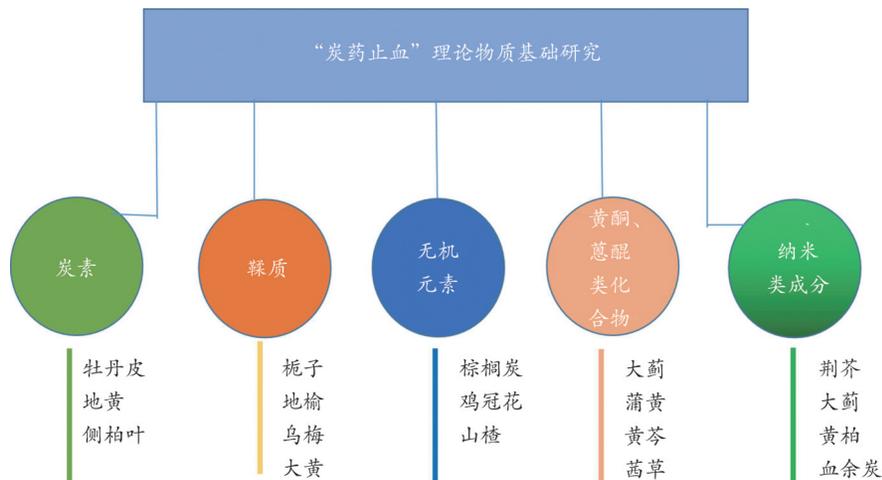


图1 “炭药止血”理论物质基础研究内容及代表药物

阿给炒炭后各无机元素的含量均升高,其中Ca、Mg、Zn含量分别上升至生药的1.23倍、1.25倍及4.32倍,被认为是丰富的无机元素,尤其是Ca,可能是蒙药阿给止血作用的物质基础。崔箭^[28]对十灰散止血作用物质基础进行研究,结果显示十灰散炒炭后,微量元素含量变化明显,多数中药经炒炭后微量元素含量增多,钙离子含量增高明显,平均升高67.3%,其中棕榈炭钙含量升高4倍左右,认为钙离子及微量元素是十灰散发挥止血、凝血作用的物质基础。赵显等^[29]对鸡冠花炒炭前后无机元素的含量变化进行研究,结果显示鸡冠花炒炭前后无机元素的种类不变,炒炭后除Ca含量明显升高,Na含量明显降低之外,其余各无机元素含量变化不明显,Ca含量经炒炭后升高明显,认为鸡冠花炭的止血作用可能与Ca有关。李诗佳等^[30]从山楂炒炭后微观结构和凝血成分的变化,探讨山楂炒炭止血的可能机制,认为钙离子可能是其主要止血成分之一。

1.4 黄酮类化合物

黄酮类化合物在中药植物中广泛存在,很多中药止血作用的发挥都有黄酮类化合物的参与。钟凌云等^[31]对大蓟炭止血药效物质进行初步研究,比较大蓟炭各部位止血作用发现,黄酮类部位具有明显止血作用,并初步确定了大蓟炭中发挥止血作用的黄酮类成分。薛露等^[32]对侧柏炭黄酮类成分群对干酵母致血热复合出血模型大鼠的止血作用进行研究,结果显示侧柏炭黄酮类成分群主要通过改善内源性凝血功能及促进血小板聚集功能、降低全血低切黏度等发挥其止血作用,是侧柏炭止血的有效部位。陈佩东等^[33]对蒲

黄炒炭前后化学组分的变化进行研究,结果显示蒲黄炒炭前后黄酮类化合物变化最为显著,黄酮苷含量降低,而苷元减少不明显,黄酮类成分的变化可能是蒲黄活血化瘀和蒲黄炭止血活性的主要物质基础之一。

黄酮类化合物包括黄酮苷和黄酮苷元,有研究表明黄酮苷类化合物在炒炭过程中会高温分解成黄酮苷元,如槲皮素、山奈素、异鼠李素等,这些黄酮苷元可能是炭药发挥止血作用的物质基础。刘洋等^[34]研究表明荷叶经制炭后其抗凝血成分荷叶碱、甲基莲心碱、莲心碱等生物碱的含量显著降低,有止血作用的金丝桃苷、异槲皮苷转化为止血作用更强的槲皮素,这两方面是荷叶炭止血作用增强的主要因素。吴怀恩等^[35]测定侧柏叶不同炮制品中槲皮苷与槲皮素的含量,结果表明随着炮制温度的升高,槲皮苷的含量逐渐减少,侧柏炭止血作用的增强可能与槲皮苷分解生成槲皮素有关。卢丹等^[36]对鸡冠花炒炭前后黄酮类成分的变化进行研究,结果显示10批鸡冠花炭品中有8批检出山柰酚和异鼠李素,推测可能是山柰酚、异鼠李素在生品中以苷的形式存在,经炒炭后分解转变为苷元,进而对止血过程产生影响。

另有研究表明,生药炒炭后黄酮苷类化合物含量虽然降低,但黄酮苷元类化合物含量则有的增高有的降低,说明“炭药止血”作用的发挥和黄酮类化合物含量并不是正相关。陈佩东等^[37]采用UPLC-MS法分析黄芩炮制前后化学成分含量变化,主要变化是黄酮苷类化合物含量降低,而黄酮苷元含量增高,黄芩苷的峰面积降低了69.55%,而黄芩素则升高了62.26%。王超儿^[38]对10批牡丹皮炒炭前后黄酮类成分的含量

变化进行研究,结果显示,10批炭药中有7批游离黄酮类成分全部消失,仅3批存在部分游离黄酮类成分,这表明牡丹皮炒炭时高温导致黄酮类成分分解,槲皮素、山奈素、异鼠李素等黄酮类化合物含量明显减少。

1.5 其他有机化合物

赵雍等^[39]等探索槐花制炭后发挥止血作用的新成分,实验结果初步表明槐树皂苷 I 和异鼠李素-3-O-芸香糖苷有较好的止血作用,提示二者可能是槐花炭发挥止血作用的新成分。孙付军等^[40]通过观察藕节炒炭前后小鼠凝血时间变化,证明藕节经炒炭后凝血作用增强,从藕节炭醋酸乙酯部位提取分离出的3-表白桦脂酸是发挥止血作用的有效成分。张振凌等^[41]对茜草炭止血成分进行研究,结果发现茜草经炒炭后蒽醌类、大叶茜草素等成分含量降低,1,3-二羟基蒽醌含量则增高明显,证实了1,3-二羟基蒽醌确有明显的止血作用,是茜草炭主要止血成分之一。郭东艳等^[42]对大黄炒炭前后化学成分变化及止血作用进行研究,实验结果显示,大黄经炒炭后其所含4种蒽醌类成分(大黄酚、大黄素、大黄酸、大黄素甲醚)含量下降,特别是大黄酚下降明显,但炒炭后止血作用增强,提示大黄炭止血作用的药效物质基础除大黄蒽醌类这类成分外,还有其他成分共同参与。

1.6 纳米类成分

纳米类成分为“炭药止血”的物质基础研究提供了新的思路。张美龄等^[43-44]首次发现并证实了荆芥炭的止血物质基础为纳米类成分,通过对荆芥炭进行煎煮、透析分离得到荆芥炭原液、透析袋外溶液和透析袋内溶液3部分,以白眉蛇毒血凝酶为阳性药物,利用小鼠断尾模型将这3部分溶液与荆芥生药的止血活性进行对比研究。结果显示,荆芥生药、荆芥炭透析袋外溶液没有止血作用,荆芥炭和荆芥炭透析袋内溶液的止血活性作用相似,这一发现首次证实了荆芥炭的止血活性部位为透析袋内溶液(分子量>1000 Da)。透析袋内溶液成分形状为近球形,分散度良好,粒径大小主要分布在30-60 nm之间,表面具有羟基、羧基等官能团。王咏枝等^[45-46]将大蓟炭提取液浓缩后,用透析膜进行封袋透析,得到袋内纯度较高的大蓟炭透析溶液。采用经典的小鼠断尾出血模型及肝脏出血模型评价大蓟炭透析液中纳米类成分(CJHC-CDs)的止血作用,结果显示该纳米类成分具有良好的止血效果。该研究创新性地提出假说“大蓟炭纳米类成分是

大蓟炭发挥止血作用的关键物质基础”。

刘晓曼等^[47-48]经过提取、分离、纯化制备了黄柏炭碳点(PCC-CDs)水溶液,并对其止血作用进行研究。结果显示,在小鼠断尾出血模型中生黄柏水煎液无止血效果,而黄柏炭水煎液和黄柏炭碳点水溶液均有与阳性药白眉蛇毒血凝酶相当的止血效果。认为黄柏炭碳点是黄柏炭发挥止血作用的关键物质基础之一,并对黄柏炭碳点水溶液进行了理化性质表征,PCC-CDs直径为1.2-4.8 nm,表面活性基团丰富,存在羰基、羧基、羟基、醚基和氨基等活性官能团,且光化学稳定性高,未检出生物碱类、鞣质类、柠檬苦素类有机小分子化合物成分,未检出Ca、Mg等金属离子,Yan等^[49]从蒲黄炭水提取物中提取并分离出了蒲黄炭碳点(PTC-CQDs),采用高分辨透射电镜等仪器对其理化性质进行了表征,PTC-CQDs粒径大小为2-8 nm,采用小鼠断尾出血模型及肝脏出血模型评价了PTC-CQDs的止血活性,结果显示PTC-CQDs具有明显的止血作用。成金俊^[50]以高温炭化工艺为切入点,应用纳米技术,分析并证明了血余炭的止血物质基础为纳米类成分(CC-NCs),CC-NCs粒径分布在1.5-5.0 nm之间,外形为近球形,在水中具有良好的分散度,小鼠断尾出血和肝脏出血实验结果表明,高、中、低剂量的CC-NCs均具有显著的止血活血。近年来,以“碳点”为炭药止血的共性成分的研究较多^[51-52],这种新型的纳米类成分为炭药止血中有效成分的探索提供了一个全新的研究方向。

2 药效学研究

炭药止血作用可分为两类:①本身不具止血作用,制炭后用于止血;②本身具止血作用,多为止血药,制炭后药物性能改变或止血作用增强^[53]。“炭药止血”理论自清代起就出现了百家争鸣的局面,如清代《本草从新》认为“熟地黄、枸杞制炭入药是将甘润滋阴之品,变为苦燥伤阴之物,非徒无益,而又害矣”^[54]。现代研究对于中药炒炭后的止血作用,看法也不一。最早曾智永^[55]通过查阅文献资料认为藕节的止血作用大于炭药,藕节炒炭是多此一举,原因是藕节炒炭后其所含的止血主要成分鞣质和维生素C等成分遭到破坏,但孙付军等^[40]则通过对藕节炒炭前后提取物、藕节不同提取部位及有效成分对小鼠凝血时间的影响观察,验证了藕节炒炭止血的科学性,确定了藕节炭止



图2 炭药止血效果影响因素及代表药物

血作用的有效部位;甄汉深等^[56]为了证实地黄炒炭后止血作用有无增强,对生地黄、生地炭、熟地黄、熟地炭进行了止血药理实验,结果显示,地黄炒炭前后均有止血作用,炒炭后止血作用并无增强,但李娴等^[57]的研究结果却明显相反,与生地黄组比较,煨生地黄炭能够显著缩短小鼠出血时间($P<0.05$)和凝血时间($P<0.05$),认为生地黄煨炭后止血作用增强。炭药以其“简、便、廉、验”的应用特征已在中医的历史长河中被使用了两千余年。经过历代医家的不断挖掘,其巨大的药用价值得到了充分地展现^[58]。

“炭药止血”效果的发挥还与生药产地、炮制方法、炮制程度及提取方式等有关,炭药止血效果影响因素见图2。陈泣等^[59]对不同地区大蓟炭止血药效与成分差异进行初步研究,结果显示不同产地大蓟炭的止血效果存在一定差异:樟树、湖南两地的大蓟炭止血作用最强,河北大蓟也表现出一定的止血药效,安徽的大蓟没有止血作用,并呈现一定的促出血效果。曾婷等^[60]对艾叶生品、炒炭、砂烫、烘法、醋制所得炮制品的止血作用差异进行比较研究,结果显示艾叶不同炮制方法对缩短小鼠凝血时间的作用强弱排序是:砂烫艾叶炭>生艾叶>烘艾叶>炒艾叶炭>醋艾叶炭,认为艾叶最佳炮制方法是砂烫艾叶炭,其凝血时间最短。张向阳等^[61]研究结果表明,不同炮制方法对地榆炭止血作用有影响,烘地榆炭的止血作用明显强于炒地榆炭。罗婷等^[62]比较4种不同炮制程度黄柏炭对小鼠的止血作用,结果显示4种不同炒炭程度黄柏炭的小鼠出血时间、凝血时间均减少,差别具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明不同炮制程度的黄柏炭药效学存在一定差异。谢华等^[63]考察了煎煮对茜草炭饮片止血作用的影响,结果显示茜草炭水煎液止血作用强于同剂量的粉末混悬液,提示茜草炭用于止血时采用水煎煮提取效果较好。

3 止血机制研究

止血是一个非常复杂的生理过程,包括血管收缩、血小板聚集和血液凝固3个相关因素,涉及到凝血系统、纤溶系统、血小板系统,血管因素和抗凝因素等诸多方面,是一个多成分、多环节、多靶点的综合作用。在对“炭药止血”机制考察中,一般都对凝血系统、纤溶系统和血小板系统3个方面进行考察,有的炭药是通过某一方面发挥止血作用,但更多是多个系统的共同参与。高明亮等^[64]认为炭药止血作用的发挥应从以下3个方面综合考虑:①血小板和凝血因子共同参与的血栓形成;②促进血管平滑肌收缩,减少血流量;③促进受损血管新生。

刘淑蕊等^[65]考察了姜炭对虚寒性出血大鼠凝血时间、血液粘度、优球蛋白溶解时间的影响。结果显示,姜炭(中、高剂量)能显著缩短虚寒性出血证大鼠凝血时间($P<0.05$ 或 $P<0.01$)、增加血浆粘度($P<0.05$),延长优球蛋白溶解时间($P<0.05$ 或 $P<0.01$),姜炭可能通过抑制纤溶酶原激活物,增加纤维蛋白原含量发挥其止血、凝血作用。李娴等^[66]考察了牡丹皮炭对大鼠血小板功能和纤溶活性的影响,结果显示牡丹皮炭及其止血活性部位均能提高4,5-腺苷二磷酸二钠盐(ADP)和胶原诱导的血小板聚集率,提高大鼠血浆中血栓素 B_2 (TXB_2)的量而降低6-酮-前列腺素 $F1\alpha$ (6-keto-PGF 1α)的量,对大鼠血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及其抑制剂(PA I-1)活性无明显影响。提示丹皮炭通过调节 TXB_2 、6-keto-PGF 1α 的量来增强血小板的聚集功能,进而发挥止血、凝血作用,其对纤溶活性无显著影响。

徐丹洋等^[67]对茅根炭止血机理进行研究,考察了茅根炭对凝血系统、纤溶系统、血小板聚集的影响,结果显示茅根炭及其活性部位对大鼠凝血系统、血小板聚集功能有显著影响,对纤溶系统则影响不大。彭凯等^[67]对荷叶不同炮制品提取物对正常大鼠凝血功能影响进行比较研究,结果显示与生荷叶组比较,炒荷叶炭和煨荷叶炭醇水双提物均能明显缩短活化部分凝血活酶时间(APTT)($P<0.01$),增加纤维蛋白原(FIB)水平($P<0.05$),荷叶炭止血是通过影响大鼠内源性、外源性凝血系统及纤溶系统共同作用所致。陈泣等^[68]采用常用抗凝血药肝素钠与华法林制作小鼠出血模型,考察大蓟炭的止血机制。结果显示,对用肝素钠或华法林制作的出血模型小鼠,大蓟炭均能显著减少

其出血与凝血时间,提示大蓯炭的止血机制可能与其拮抗肝素钠对凝血酶抑制作用以及大蓯炭可能具有类维生素K作用有关。

马长振等^[69]通过观察蒲黄炭对大鼠凝血系统的影响,探讨其发挥止血作用机理,选择PT、TT、APTT、FIB共4个指标来研究蒲黄炭对凝血系统的作用,结果表明,蒲黄炒炭后对4项指标都有显著作用,说明蒲黄炭既影响外源性凝血途径也能影响内源性凝血途径。

李娴等^[70]对熟地黄炭补血止血作用机制进行研究,建立大鼠血虚出血模型后,检测凝血4项指标。结果显示,PT、TT和APTT均缩短,FIB减少,熟地黄炭通过影响内源性凝血系统,加速纤维蛋白原的利用度,影响外源性凝血系统发挥止血作用。薛露等^[32]观察侧柏炭黄酮类成分群对干酵母致血热复合出血模型大鼠的止血作用,黄酮类成分群可明显缩短APTT、TT,明显降低FIB的量,显著提高ADP诱导的血小板聚集率,显

表2 炭药止血机制研究

NO.	药名	活性部位或成分	参数变化	作用途径
1	姜炭	乙醇部位	凝血时间缩短,优球蛋白溶解时间延长,血浆粘度增加	①影响内源性凝血途径 ②降低纤溶系统活性
2	牡丹皮炭	乙酸乙酯部位、鞣质	TXB ₂ 升高,6-keto-PGF1 α 降低	影响血小板聚集功能
3	茅根炭	乙酸乙酯部位、鞣质	PT、TT、APTT缩短,FIB增加,TXB ₂ 升高,6-keto-PGF1 α 降低	①影响凝血系统的内、外源途径 ②促进血小板聚集
4	荷叶炭	醇水双提部位	APTT、PT缩短,FIB增加	①影响凝血系统内、外源性途径 ②影响纤溶系统
5	大蓯炭	乙醇部位	出血、凝血时间缩短	拮抗肝素钠对凝血酶抑制作用
6	蒲黄炭	正丁醇部位、总黄酮	APTT、PT、TT缩短,FIB增加	影响凝血系统的内、外源途径
7	熟地黄炭	水提部位	APTT、PT、TT缩短,FIB减少	①影响凝血系统内、外源性途径 ②加速纤维蛋白原利用度
8	侧柏炭	乙酸乙酯部位、黄酮类成分	APTT、TT缩短,FIB减少,TXB ₂ 降低,6-keto-PGF1 α 升高	①影响内源性凝血系统 ②加速血小板聚集
9	鸡冠花炭	乙酸乙酯部位、正丁醇部位	TT、PT、APTT缩短	影响凝血系统内、外源性途径
10	藕节炭	水提部位、乙酸乙酯部位	APTT、PT缩短,FIB增加,TXB ₂ 升高,6-keto-PGF1 α 含降低	①抑制纤溶系统的溶解作用 ②增强血小板聚集功能

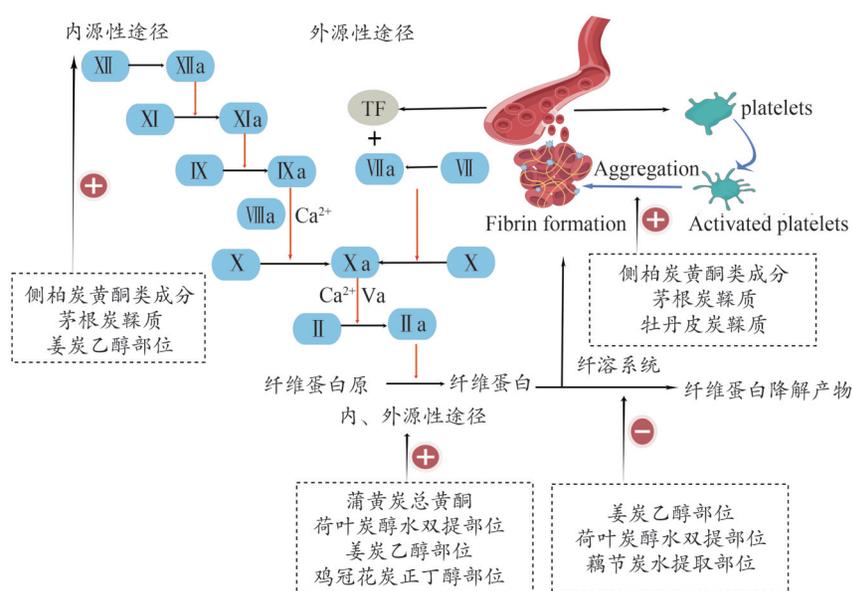


图3 “炭药止血”理论成分——机理图

著升高 6-keto-PGF 1α , 显著降低 TXB $_2$, 通过改善内源性凝血功能及促进血小板聚集功能共同发挥其止血作用。包贝华等^[7]对鸡冠花炭的止血作用机制进行研究, 鸡冠花炭品组能明显缩短 TT 和 PT, 止血作用是通过内、外源性凝血系统共同发挥。虞慧娟等^[10]对藕节炭活性部位止血机制进行研究, 结果显示藕节炭水提取组、乙酸乙酯组、有效成分表白桦脂酸组均能不同程度地缩短凝血酶原时间和部分活化凝血酶原时间, 增加血浆纤维蛋白原的含量, 降低血浆中纤维蛋白降解产物的浓度, 提高 TXB $_2$ 含量, 降低 6-keto-PGF 1α 含量。藕节炭活性部位通过提高活化凝血酶原血浆含量, 增强血小板聚集功能, 加快血栓的形成过程, 改变血液流变学特征共同发挥凝血作用, 炭药止血机制研究见表 2。

4 讨论

目前, “炭药止血”物质基础研究的方法主要是通过比较炒炭前后化学成分的变化, 研究对象还主要集中在小分子有机化合物(黄酮、蒽醌、有机酸、皂苷、生物碱等)上, 对于“为何许多功效不同的药味经过制炭后均具有一定的止血作用”这一共性机制尚未有合理解释。虽然炭素、鞣质和无机元素(主要是钙离子)在炭药中广泛存在, 也有研究证明这些物质的确参与了止血过程, 但还不能确证以上 3 种物质即是“炭药止血”的共有物质基础。最新研究课题——“纳米类成分”摆脱原有思维模式束缚, 以纳米类成分为突破口, 为炭药止血物质基础研究提供了新思路和新视野。纳米类成分中不含有小分子有机化合物、鞣质或金属

离子等常规的中药药效物质成分, 但却证实具有止血效果, 但该纳米类成分是不是所有炭药发挥止血作用共同的物质基础尚需进一步证明。

“炒炭止血”理论面临挑战, 主要体现在对于中药炒炭后产生或增强了止血效果这一说法有争论: 有研究认为在炒炭过程中大部分有机化合物被碳化, 不会产生止血效果, 炭药就是资源浪费; 也有研究表明中药经炒炭后会显示止血效果, 但并没有增强。炭药有没有产生或者增强止血效果需要相关药理实验来验证, 但目前的药理实验多采用小鼠断尾出血模型和肝脏出血模型, 相关研究大多在正常动物上进行, 割裂了中医“病证”与炭药之间的关联性, 孤立地去评价药物, “炭药止血”理论中的药理研究应以现代药理实验动物模型为基础, 构建符合中医“病症”的动物模型, 结合代谢组学整体药效学实验, 进而综合评价炭药的止血效果。

炭药止血机制的研究内容主要集中在凝血与纤溶系统、血小板凝血功能方面, 通过凝血因子及相关酶的活性, 探讨止血机制, 对止血过程中血管壁的变化研究相对较少, 止血过程的发生是凝血因子、血小板和血管壁等多方面共同作用的结果, 不应只通过 PT、TT、APTT、FIB 这 4 个指标来研究止血机制, 应从多方面、多角度来探讨。止血作用成分大多是在前期研究筛选确定出活性部位, 如鞣质、总黄酮、乙酸乙酯部位, 正丁醇部位, 水提部位等, 在此基础上进行止血机制研究, 具体哪种活性成分发挥止血作用, 影响了哪个止血环节, 研究还不充分, 有待下一步深入研究。炭药止血成分-机理图, 见图 3。

参考文献

- 杨星辰, 俞培忠. 中药炒炭止血作用的研究进展. 上海医药, 2009, 30(7):326-328.
- 马传江, 王信, 辛义周, 等. 中药传统炮制理论的现代研究概述. 中草药, 2018, 49(3):512-520.
- 赵玉升, 屈会化, 赵琰. 炭药纳米类成分的药理作用研究进展. 中草药, 2022, 53(3):921-929.
- 李景丽, 杨宏乔, 刘静, 等. 乌梅生品及其不同制炭品止血作用的对比研究. 陕西中医, 2014, 35(12):1680-1681.
- 徐丹洋, 马长振, 陈佩东, 等. 茅根炭止血机理的实验研究. 中成药, 2010, 32(12):2114-2117.
- 张向阳, 贾丽霞, 李海涛, 等. 地榆烘法制炭前后止血作用比较. 药物评价研究, 2017, 40(6):788-791.
- 包贝华, 赵显, 曹雨诞, 等. 鸡冠花对致热复合出血模型大鼠的凉血止血效应机制研究. 中国药理学通报, 2013, 29(10):1457-1461.
- 刘晨, 柳佳, 张丽, 等. 侧柏叶炮制前后对血热复合出血模型大鼠的止血作用比较. 中草药, 2014, 45(5):668-672.
- 高兰, 王佩, 贾媛, 等. 茜草不同炮制品对子宫内出血模型大鼠的影响. 中医学报, 2020, 35(1):144-148.
- 虞慧娟, 孙付军, 靳光乾, 等. 藕节炭活性部位止血机制的研究. 中药药理与临床, 2011, 27(3):65-67.
- 单鸣秋, 张丽, 丁安伟. 中药炭药的研究进展. 中草药, 2008, 39(4):631-634.
- 赵玉升, 李伟洋, 曹天佑, 等. 中药炭药止血物质基础概述. 中医药导报, 2021, 27(8):56-60.

- 13 赵玉升, 赵金莉, 刘楚好, 等. 黄芩炭止血作用与吸附力的相关性研究. 云南中医中药杂志, 2020, 41(7):72-76.
- 14 李娟, 张虹, 丁安伟. 牡丹皮炒炭前后吸附力变化的比较研究. 中医学报, 2011, 26(8):959-960.
- 15 王娜, 卫向龙, 李娟. 生地黄、生地黄炭吸附力的测定比较. 中华中医药学刊, 2013, 31(1):41-42.
- 16 陈超, 单鸣秋, 丁安伟. 侧柏叶及侧柏炭饮片吸附力的比较. 江苏中医药, 2009, 41(3):57-58.
- 17 万军, 周霞, 吴纯洁, 等. 中药炒炭增强止血作用成分再探讨. 时珍国医国药, 2006, 17(6):930-931.
- 18 黄琪, 孟江, 吴德玲, 等. 黄芩炭炭前后鞣质含量及炭素吸附力的比较. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22):82-84.
- 19 周海明. 中药炒炭止血机理的概述. 海峡药学, 2012, 24(11):56-57.
- 20 姚蓝, 孟江, 张村, 等. 炒制对栀子饮片中鞣质含量及吸附性的影响. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4):45-48.
- 21 俞浩, 毛斌斌, 刘汉珍. 炒炭对地榆中鞣质质量及止血效果的影响. 中成药, 2014, 36(6):1317-1320.
- 22 王丹. 浅谈中药炒炭后止血功效产生或增强的因素. 湖北中医杂志, 2014, 36(1):70-71.
- 23 许腊英, 潘新, 许康, 等. 乌梅炭中鞣质、有机酸与凝血作用的关系. 中国医院药学杂志, 2011, 31(7):535-537.
- 24 郭东艳, 师延琼, 王幸, 等. 大黄不同炮制品中鞣质含量的测定. 现代中医药, 2012, 32(4):76-78.
- 25 李吉锋. 7种止血类中药中金属元素含量测定. 安徽中医学院学报, 2009, 28(6):54-56.
- 26 吴立洁, 杨瑶琇, 张子龙, 等. 8种止血类中药无机元素的含量特征与性味功效的关系. 中华中医药学刊, 2014, 32(10):2314-2316.
- 27 张婉, 谢坤, 楼彩霞, 等. 蒙药阿给(冷蒿)炒炭前后无机元素含量及溶出率的变化. 中国药物与临床, 2008, 8(11):852-854.
- 28 崔箭. 十灰散止血作用物质基础研究. 江苏中医药, 2004, 36(2):46-48.
- 29 赵显, 包贝华, 陈逸君, 等. 鸡冠花炒炭前后无机元素的含量变化. 光谱实验室, 2012, 29(2):1150-1154.
- 30 李诗佳, 贾舒杰, 杨柳, 等. 山楂炒炭前后微结构及凝血成分的变化研究. 时珍国医国药, 2019, 30(6):1352-1354.
- 31 钟凌云, 郑晗, 龚千锋, 等. 大蓟炭止血药效物质初步研究. 中华中医药杂志, 2011, 26(1):147-149.
- 32 薛露, 刘晨, 丁安伟, 等. 侧柏炭黄酮类成分群对干酪母致血热复合出血模型大鼠的止血作用研究. 中国医院药学杂志, 2016, 36(17):1486-1491.
- 33 陈佩东, 孔祥鹏, 李芳, 等. 蒲黄炒炭前后化学组分的变化及谱效相关性研究. 中药材, 2012, 35(8):1221-1224.
- 34 刘洋, 张学兰, 李慧芬, 等. 荷叶不同饮片黄酮和生物碱类成分对兔体外凝血功能影响的比较. 中成药, 2014, 36(4):842-845.
- 35 吴怀恩, 甄汉深, 韦志英, 等. 侧柏叶不同炮制品中鞣质与鞣皮素的含量测定. 时珍国医国药, 2009, 20(2):354-356.
- 36 卢丹, 包贝华, 张丽, 等. 鸡冠花炒炭前后黄酮类成分的变化研究. 南京中医药大学学报, 2010, 26(5):385-387.
- 37 陈佩东, 徐丹洋, 李芳, 等. UPLC-MS法分析黄芩炮制前后化学成分变化. 中成药, 2013, 35(4):784-788.
- 38 王超儿. 牡丹皮炒炭前后黄酮类成分含量的变化. 中国中医药科技, 2017, 24(3):306-307.
- 39 赵雍, 郭静, 刘婷, 等. 槐花制炭后新止血成分的药理研究. 中国中药杂志, 2010, 35(17):2346-2349.
- 40 孙付军, 靳光乾, 张敏, 等. 藕节炒炭止血有效活性部位及其成分筛选研究. 辽宁中医杂志, 2011, 38(1):177-178.
- 41 张振凌, 周艳, 黄显峰. 茜草炭止血成分的研究. 中成药, 2007, 29(12):1803-1805.
- 42 郭东艳, 王梅, 唐志书, 等. 大黄炒炭前后化学成分变化及止血作用的实验研究. 时珍国医国药, 2010, 21(12):3152-3153.
- 43 张美龄. 荆芥炭止血物质基础及其作用机制的研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 44 Zhang M L, Zhao Y, Cheng J J, et al. Novel carbon dots derived from Schizonepetae Herba Carbonisata and investigation of their haemostatic efficacy. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(8):1562-1571.
- 45 王咏枝. 大蓟炭止血物质基础及其作用机制的研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 46 Wang Y Z, Kong H, Liu X M, et al. Novel carbon dots derived from cirsii japonici herba carbonisata and their haemostatic effect. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(9):1635-1644.
- 47 刘晓曼. 从黄柏炭止血作用及其机制研究探讨“炒炭止血”与“烧灰存性”. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2018.
- 48 Liu X M, Wang Y Z, Yan X, et al. Novel Phellodendri Cortex (Huang Bo)-derived carbon dots and their hemostatic effect. *Nanomedicine*, 2018, 13(4):391-405.
- 49 Yan X, Zhao Y, Luo J, et al. Hemostatic bioactivity of novel Pollen Typhae Carbonisata-derived carbon quantum dots. *J Nanobiotechnol*, 2017, 15(1):60.
- 50 成金俊. 血余炭“止血, 疗痢”的物质基础及其作用机制研究. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2019.
- 51 熊威, 赵琰, 成金俊, 等. 绵马贯众炭中新型碳点的发现及其止血作用研究. 中草药, 2019, 50(6):1388-1394.
- 52 Cheng J J, Zhang M L, Sun Z W, et al. Hemostatic and hepatoprotective bioactivity of junci medulla carbonisata-derived carbon dots. *Nanomedicine*, 2019, 14(4):431-446.
- 53 贺玉婷, 樊启猛, 石继连, 等. 中药炭药的临床应用及止血作用机制研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7):201-208.
- 54 马规划. 中药制炭止血理论的现代认识. 中医研究, 2004, 17(5):15-16.
- 55 曾智永. 藕节炭止血不必炒炭. 湖南中医学院学报, 1984, 4(S1):78.
- 56 甄汉深, 李公亮, 张同心, 等. 地黄炒炭前后止血作用的比较. 中成药研究, 1985, 7(12):20.
- 57 李娟, 卫向龙, 李凯, 等. 生地黄炭及熟地黄炭对小鼠出、凝血时间的影响. 中华中医药杂志, 2013, 28(4):927-929.
- 58 杨映映, 唐凌峰, 李青伟, 等. 炭类中药药理研究及临床应用. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10):186-190.
- 59 陈泣, 龚千锋, 钟凌云, 等. 不同地区大蓟炭止血药效与成分差异的

- 初步研究. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(6):2196-2200.
- 60 曾婷, 贺卫和, 蒋孟良, 等. 不同炮制方法对艾叶止血作用的影响. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(5):41-43.
- 61 张向阳, 刘春燕, 贾丽霞, 等. 炒地榆炭及烘地榆炭对小鼠出血、凝血时间的影响. 河南中医, 2017, 37(12):2109-2110.
- 62 罗婷, 王佳琪, 范顺明, 等. 不同炮制程度黄柏炭对小鼠的止血作用研究. 亚太传统医药, 2020, 16(3):19-21.
- 63 谢华, 周艳, 赵丽娜, 等. 煎煮对茜草、茜草炭饮片化学成分和止血作用的影响. 中国医院药学杂志, 2010, 30(24):2094-2096.
- 64 高明亮, 蓝锦珊, 单鸣秋, 等. 中药炭药研究进展与研究策略思考. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5):696-703.
- 65 刘淑蕊, 梁慧超, 王颖芳, 等. 姜炭对虚寒性出血大鼠凝血时间、血液粘度、优球蛋白溶解时间的影响. 时珍国医国药, 2015, 26(5):1041-1042.
- 66 李娟, 张丽, 丁安伟. 丹皮炭对大鼠血小板功能和纤溶活性的影响. 中草药, 2010, 41(2):264-266.
- 67 彭凯, 张学兰, 王莉, 等. 荷叶不同炮制品提取物对正常大鼠凝血功能影响的比较研究. 中成药, 2013, 35(1):140-143.
- 68 陈泣, 龚千锋. 大蓟炭的止血机制的初步研究. 西北药学杂志, 2013, 28(6):602-604.
- 69 马长振, 陈佩东, 张丽, 等. 蒲黄炭对大鼠凝血系统影响的实验研究. 南京中医药大学学报, 2010, 26(1):42-43.
- 70 李娟, 王娜, 卫向龙. 熟地黄炭补血止血作用的炮制机制探索. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4):29-33.

Modern Research Progress on the Theory of "Carbonic Herbs for Hemostasis" in Chinese Materia Medica

Zhang He^{1,2}, Xu Yuanyuan³, Wang Minghui³, Xin Yizhou^{1,2}, Ma Chuanjiang^{1,2}, Wei Yongli^{1,2}

(1. Grade Three Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparation of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China; 2. Laboratory for Molecular Identification and Biological Evaluation of Chinese Herbal Pieces, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China; 3. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Carbonic herbs are commonly used in the treatment of various hemorrhagic diseases in clinics, and the theory of "carbonic herbs for hemostasis" plays an important role in the selection of carbonic herbs. At present, the material basis of the theory of "carbonic herbs for hemostasis" has not been fully researched, and there are controversies about the hemostatic effect of Chinese materia medica after carbonization. In this paper, the research progress of this theory was summarized and concluded from three aspects of material basis, pharmacodynamics, and hemostatic mechanism, and the new idea of "nano-components" in the study of material basis was also reported. The review provided the reference for further research on the theory of 'carbonic herbs for hemostasis' and also provided a basis for the clinical rational use of carbonic herbs.

Keywords: Carbonic herbs for hemostasis, Material basis, Hemostasia mechanism, Processing of Chinese materia medica, Nano-component

(责任编辑: 刘玥辰)