

· 综述 ·

中药炭药的临床应用及止血作用机制研究进展

贺玉婷, 樊启猛, 石继连, 李海英, 潘雪, 肖美凤, 周逸群*, 贺福元*

(湖南中医药大学药学院, 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,

中医药超分子机理与数理特征化实验室, 长沙 410208)

[摘要] 在中医理论指导下, 中药炭药在临床上被广泛用于治疗各种出血证, 此外, 还可止泻、抗溃疡, 但炭药尤以止血之效见长。根据制炭后的性味改变, 炭药止血作用大致可分为两类: 一则本身不作止血用, 制炭后用于止血; 二则本身作止血用, 制炭后药物性能改变或止血之力增强。笔者对常用止血炭药的历史沿革及其炮制机制、药理作用的现代研究进行归纳与总结, 发现炮制后活性物质保存或含量升高与炭药发挥止血作用密切相关, 中药炭药止血的主要药理作用机制包括影响凝血系统与血小板功能等。同时, 笔者结合中医药超分子“气析”理论, 提出炭药止血作用机制的超分子研究策略, 以期揭示炭药止血的科学内涵提供借鉴。

[关键词] 中药; 炭药; 出血; 止血; 炮制; 超分子“气析”理论; 综述

[中图分类号] R2; R28; R943.1; G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0201-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202146

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200813.0920.001.html>

[网络出版日期] 2020-8-13 10:53

Advances in Clinical Application and Hemostatic Mechanism of Charcoal Drugs of Chinese Materia Medica

HE Yu-ting, FAN Qi-meng, SHI Ji-lian, LI Hai-ying, PAN Xue,

XIAO Mei-feng, ZHOU Yi-qun*, HE Fu-yuan*

(Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-physics Characterization for Traditional Chinese Medicine, Hunan Provincial Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification for Chinese Materia Medica, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] Under the guidance of the theory of traditional Chinese medicine (TCM), charcoal drugs are widely used in clinical treatment of various bleeding syndromes, in addition, they also have the effect in anti-diarrhea and anti-ulcer, but charcoal drugs are especially effective in stopping bleeding. According to the changes in the properties after processing, the hemostatic effect of charcoal drugs can be roughly divided into two categories. One is not used for hemostasis itself, but used for hemostasis after processing. The other is used for hemostasis itself, and the drug properties are changed or the hemostatic ability is enhanced after processing. By summarizing researches on historical evolution, processing mechanism and pharmacological effects of the commonly used hemostatic charcoal drugs, the author found that preservation or increase of active substances after processing was closely related to the hemostatic effect of charcoal drugs. The hemostatic mechanism mainly involves the influence of coagulation system and platelet function, etc. At the same time, combined with the

[收稿日期] 20200625(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803729, 81573691, 81703824); 湖南省自然科学基金项目(2019JJ50430)

[第一作者] 贺玉婷, 在读硕士, 从事中药复方的生物有效性及新制剂、新技术与新工艺研究, E-mail: 1358660755@qq.com

[通信作者] * 周逸群, 在读博士, 讲师, 从事中药炮制与制剂新技术、超分子研究, E-mail: zhouyiqun123@sina.com;

* 贺福元, 教授, 博士生导师, 从事中药药理学、药剂学、中医药超分子与数理特征化研究, E-mail: pharshmsharking@tom.com

theory of Qi chromatograph of TCM supramolecular, this paper puts forward the supramolecular research strategy on hemostatic mechanism of charcoal drugs, in order to provide reference for revealing the scientific connotation of charcoal drugs for hemostasis.

[Key words] Chinese materia medica; charcoal drugs; hemorrhage; hemostasis; processing; supramolecular Qi chromatography theory; review

中药炮制是中医用药的特点之一,临床以炮制后的饮片配方。经过历代医药学家长期临床实践,中药炮制的基础理论不断丰富,炮制适度、生熟异用、炭药止血等理论应时而生。中药炭药作为一类非常具有炮制特色的药物,其在临床出血证治疗方面的应用很大程度上源于炭药止血理论的指导,距今已应用两千余年。传统制炭方法主要有炒炭和煅炭 2 种,即取待炮炙品置锅内炒至表面焦黑色、内部焦褐色或加热至规定程度,制炭时应“存性”,并防止灰化,更要避免复燃^[1]。现代制炭方法有砂烫法、微波制炭法^[2]等。中药炭药临床具有止血、止泻、抗溃疡等功效,并以止血之效见长,至今临床仍沿用的炭药种类达 70 余种^[3]。尽管中药炭药的疗效早已得到认可,但近年来炭药止血的物质基础与机制研究并未取得实质性进展,原因在于缺乏极富创新意识的研究。基于此,本文综述了中药炭药的历史沿革,对止血炭药活性物质及作用机制的研究进展进行分析与归纳,并提出基于中医药超分子“气析”理论的止血炭药研究策略,以期炭药质量

标准的制定与炭药止血效用的阐释提供参考依据。

1 中药炭药的历史沿革

早在《五十二病方》和《黄帝内经》中就载有“燔发”(血余炭);汉代制炭技术开始应用,唐朝时迎来了一次炭药发展的高峰;元代葛可久《十药神书》中载有止血名方“十灰散”,记述有“治呕血、吐血、咯血、漱血,先用此药止之”,其止血功效可见一斑;明代李时珍《本草纲目》收录近 200 种炭类药物^[4],至此中药炭药已成为中医药发展中不可或缺的一部分。目前,2020 年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)(一部)“药材和饮片”项中收录的炭药共计 27 味^[5],其中仅大蓟炭、血余炭、荆芥炭、荆芥穗炭、绵马贯众炭 5 味单独列出,而姜炭、大黄炭、小蓟炭等 22 味只简要列在原药材饮片的炮制项下。此外,“成方制剂和单味制剂”项下有 40 个制剂可见炭药的应用,多数处方中明确炒炭用,详见表 1,少数处方在制法中提及了炭药包衣制丸之用,如参精止渴丸用地黄炭粉包衣,狼疮丸包地榆炭衣,壮骨关节丸与抗骨增生丸可用甘草炭包衣制得。

表 1 2020 年版《中国药典》(一部)“成方制剂和单味制剂”记载的炭药
Table 1 Charcoal drugs recorded in formulations and single preparations in the 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia(I)

No.	炭药	制剂	No.	炭药	制剂
1	杜仲炭	二十七味定坤丸、伸筋活络丸、参茸固本片、健脑补肾丸、培坤丸、琥珀还睛丸、锁阳固精丸	10	地榆炭	止红肠辟丸、地榆槐角丸、妇良片、肛泰软膏、固本益肠片、脏连丸、痔宁片、痔康片、槐角丸、狼疮丸(包衣)
2	艾叶炭	二十七味定坤丸、七制香附丸、无烟灸条、艾附暖宫丸、妇科通经丸	11	醋艾炭	化癥回生片、妇康宁片、保胎丸、调经丸、培坤丸
3	血余炭	万灵五香膏、妇良片、京万红软膏、定喘膏	12	姜炭	肠胃宁片、坤宁口服液
4	地黄炭	止红肠辟丸、参精止渴丸(包衣)和荷叶丸	13	荆芥炭	坤宁口服液、除湿白带丸、痔宁片
5	侧柏炭	止红肠辟丸、痔宁片	14	黄芩炭	和血明目片、荷叶丸
6	花椒炭、蒲黄炭	化癥回生片	15	大蓟炭、小蓟炭、荷叶炭、棕榈炭、白茅根炭	
7	甘草炭	壮骨关节丸(包衣)和抗骨增生丸(包衣)	16	无患子果炭	桂林西瓜霜
8	莲房炭	妇宝颗粒	17	黄柏炭	除湿白带丸
9	干漆炭	妇科通经丸	18	山楂炭	胃脘舒颗粒、痛经丸

2 中医理论指导下中药炭药的应用

在中医理论指导下,炭药在临床上广泛应用于各种出血证,如崩漏、上消化道出血、鼻衄等,然而

炭药的临床功效显然不只局限于止血,还可止泻、抗溃疡。敛肺涩肠者炒炭后收涩力增强,长于止泻,如石榴皮炭、乌梅炭常用于久泻久痢。有研究

表明,炭药在慢性腹泻的临床治疗中止泻功效显著^[6];葛根芩连五炭汤(五炭为地榆炭、当归炭、山楂炭、乌梅炭、荆芥炭)联合柳氮磺吡啶结肠溶胶囊可显著治疗活动期溃疡性结肠炎^[7]。此外,藏族药(简称藏药)炭类药材有解毒、治消化不良、治风瘟等功效^[8]。本文着重以止血这一功效为切入点,探讨炭药在中医临床中的应用。

2.1 中药炭药在血证中的应用 中医理论将以出血为主要临床表现的病证均归于血证,但出血病位

与病机不同,病证则不同。《血证论》^[9]对不同血证进行了分卷论治,分为血上干证、血外渗证、血下泄证、血中瘀证与失血兼见诸证五大类,并惟以“止血”为治疗吐血的第一要法,故有“血之为物,热则行,冷则凝,见黑则止……”之说,至此基于血之特性确立的“黑物以止血”法^[10],即炭药的应用可窥见一斑。本文从药物烧灰存性后入方治疗中医临床常见血证(吐血、咯血、衄血等)入手,追溯古籍中收录的医案与方论,归纳炭药的应用情况,见表 2。

表 2 中医常见血证治疗方剂中炭药应用的古籍考证

Table 2 Textual research on ancient works of application of charcoal drugs in formulas for treating common blood syndromes

分类	常见血证	方剂名称		收载炭药	出处	
血上干证	吐血(呕血)	猬皮散	猬皮(烧灰)		《太平圣惠方》	
		二灰散	红枣(和核烧存性),百药煎(煨)		《三因极一病证方论》	
		十灰散	大蓟、小蓟、荷叶、扁柏叶、茅根、茜根、山梔、大黄、牡丹皮、棕榈皮(烧灰存性)		《十药神书》	
	咯血(咳血、唾血)	锦节丸	真锦灰、藕节灰		《严氏济生方》	
		保真神应丸	荷叶(锻灰存性)		《丹台玉案》	
		化血丹	花蕊石(煨存性),血余(煨存性)		《医学衷中参西录》	
	衄血(鼻衄)	黑散子	隔年莲蓬、败棕榈、头发(并烧存性)		《仁斋直指》	
		豨龙汤	薄荷炭		《医醇贍义》	
	血下泄证	大便下血	白花蛇丸	鲤鱼皮(烧灰),男儿发(烧灰)		《太平圣惠方》
			香梅丸	乌梅(同核烧灰存性),百药煎(烧灰存性)		《严氏济生方》
柏灰散			侧柏叶(烧灰)		《医方考》	
小便出血		冬荣散	夏枯草(烧灰存性)		《医学纲目》	
		灵效散	血余(煨存性)		《丹台玉案》	

2.2 中药炭药在现代出血性疾病中的应用 在现代医学中,常见出血性疾病有过敏性紫癜(血管壁异常),原发性血小板减少性紫癜(血小板异常),上消化道出血,崩漏等。过敏性紫癜临床主要表现为皮肤紫癜,伴关节痛、腹痛等症状,中医病机与“火热”迫血妄行有关^[11-12],治疗应注意清热凉血;原发性血小板减少性紫癜临床主要表现为皮肤、黏膜出血,血小板数量减少等症状,中医病机以气阴两虚

为本,热盛、血瘀为标^[13-14],治疗宜清热凉血、益气健脾养血;上消化道出血属中医“呕血”“便血”等范畴^[15-16],虽病位在胃,但治疗应密切联系肝与脾;崩漏为冲任损伤,不能制约经血^[17-18],临床注重舌诊、脉诊,以“急则治其标,缓则治其本”为治则。在诊治各种出血性疾病时,应根据病机与出血部位来合理选择药物,不少专家临床合用诸药治疗出血性疾病的经验总结中均遣用了炭药,见表 3。

表 3 常见出血性疾病治疗中炭药应用的临床考证

Table 3 Clinical research on application of charcoal drugs in treatment of common hemorrhagic diseases

出血性疾病	中医病机	临床特点	炭药治疗
过敏性紫癜	火热、血瘀、正虚 ^[12]	皮肤紫癜,伴关节痛、腹痛等	凉血多炭汤(生地炭、大蓟炭、小蓟炭、黄芩炭、茜草炭) ^[11] ,藕节炭 ^[12]
原发性血小板减少性紫癜	气虚、阴虚、热盛、血瘀 ^[13-14]	皮肤、黏膜出血,血小板数量减少等	藕节炭、金银花炭、地榆炭 ^[13] ,茜草炭、槐花炭、荷叶炭、艾炭、当归炭、生地炭、荆芥炭、侧柏炭 ^[14]
上消化道出血	胃热、肝郁、血瘀、脾虚 ^[15]	呕血、黑便等	黄芩炭、荷叶炭、艾叶炭、藕节炭、蒲黄炭 ^[15] ,茜草炭、荆芥炭、地榆炭、大黄炭 ^[16]
崩漏	热、虚、瘀 ^[18]	经血无周期可循,经量或暴下如注、或漏下不止、或两者交替出现	十炭汤(生地炭、梔子炭、丹皮炭、黄柏炭、地榆炭、苎麻根炭、升麻炭、蒲黄炭、红花炭、贯众炭) ^[17] ,侧柏炭、茜草炭 ^[18]

3 中药炭药止血的主要炮制机制

3.1 基于药性的炮制前后变化 炮制对四气五味、升降浮沉、有毒无毒等药性基本内容均有一定影响^[19],比较2020年版《中国药典》(一部)“药材和饮片”单列项中原药材与炮制炭品的性味与归经,大蓟与大蓟炭、荆芥与荆芥炭、荆芥穗与荆芥穗炭、绵马贯众与绵马贯众炭均表现出炮制前后归经相同,但性味上炭品多了一味“涩”,涩附于酸,具有收敛固涩的作用。此外,部分药物表现出与原药材不同的功能与主治,故根据制炭后的一些性味与功效改变,炭药止血作用大致可分为两类:①本身不作止血用,制炭后用于止血。如人发、棕榈不生用,以炭品血余炭、棕榈炭入药来收敛止血;荆芥与荆芥穗为解表药,生用散风透疹消疮,炒炭后辛散减弱,收涩止血、缓和峻烈药性^[20],可用于便血、崩漏等;生乌梅长于止渴止咳安蛔,制炭后能固崩止血^[21]。②本身作止血用,多为止血药,制炭后药物性能改变或止血之力增强。如凉血止血者,大蓟、小蓟、白茅根、槐花等制炭后寒凉之性减弱,收敛作用增强;化瘀止血者,茜草炒炭后性转温,化瘀、抗炎、镇痛作用减弱,但止血作用增强^[22];温经止血者,醋艾炭毒性降低,凝血作用增强^[23],临床上为治疗虚寒性出血的良药。

3.2 基于活性物质的炮制前后变化 制炭后原药材的性状、性味、功能与主治均有一定程度的改变,而这必然与炮制前后药材内在的物质基础变化密不可分。本文基于部分炭药药效物质基础方面相关的研究,从中药炭药止血的主要成分群(黄酮类、鞣质、有机酸类、醌类、三萜类等)入手,归纳炭药炮制前后可能存在的活性成分变化规律,挖掘炭药发挥止血功效的主要炮制机制——炮制后止血活性物质保存或含量升高。

3.2.1 炮制对苷类的影响 在高温炒炭过程中,苷类成分的含量变化表现出苷含量下降、苷元含量增加的规律。如莲房、荷叶制炭后,金丝桃苷的含量下降,而具有一定止血作用的槲皮素^[24]含量显著升高^[25-26];大蓟炒炭后柳穿鱼叶苷和蒙花苷含量减少甚至消失^[27],钟凌云等^[28]初步确定大蓟炭的主要止血成分是炮制后新产生的黄酮苷元——柳穿鱼黄素;杨丽等^[29]实验研究表明大黄炭化后,番泻苷和结合蒽醌含量下降,而游离蒽醌含量升高。

3.2.2 炮制对鞣质和有机酸类的影响 随着炮制程度的加深,姚蓝等^[30]发现栀子炒焦、炒炭后鞣质含量升高,且以炭药最高;而有关地榆炒炭前后鞣

质含量变化报道不一^[31],鞣质可分解为小分子酚酸类化合物(鞣花酸、没食子酸等),具有一定的止血作用^[32],赵慧等^[33]证明地榆炭炮制程度加重,总鞣质含量下降,鞣花酸呈上升趋势,而没食子酸先升高后降低,且其在炮制适中时较高,这与大黄炭^[29]中没食子酸呈先增后减的趋势表现出了相同的规律。有机酸类止血成分包括绿原酸、咖啡酸等^[34],小蓟炒炭后有有机酸(咖啡酸、原儿茶酸等)的含量升高^[35];而山楂炭^[36]、乌梅炭^[37]实验结果表明炒炭后鞣质和有机酸含量较生品均下降。鉴于此,炭药炮制过程应结合药物性质与活性物质含量变化规律,炭化至适宜程度,以便更好地发挥药效。

3.2.3 炮制对钙离子和炭素的影响 炮制过程中加热较为剧烈,高温有利于某些药物游离释放出可溶性钙离子,参与到血液凝固的多个环节,从而发挥促凝作用^[38]。山楂炒炭后钙离子含量上升^[36];茜草炭的显微组织鉴别研究发现,除了钙离子的促凝作用,茜草制炭后还产生了具收敛性的炭素(活性炭),可促进止血^[39];地榆炭亦释放出可溶性钙离子,产生大量炭素,止血优于生品^[40]。通过观测中药饮片制炭前后吸附力的变化,侧柏炭、丹皮炭吸附力均大于生品,主要是由于制炭后炭素含量增加,其止血作用随之增强^[41-42];栀子、黄芩炒炭后炭素吸附力亦呈明显的上升趋势^[30,43]。

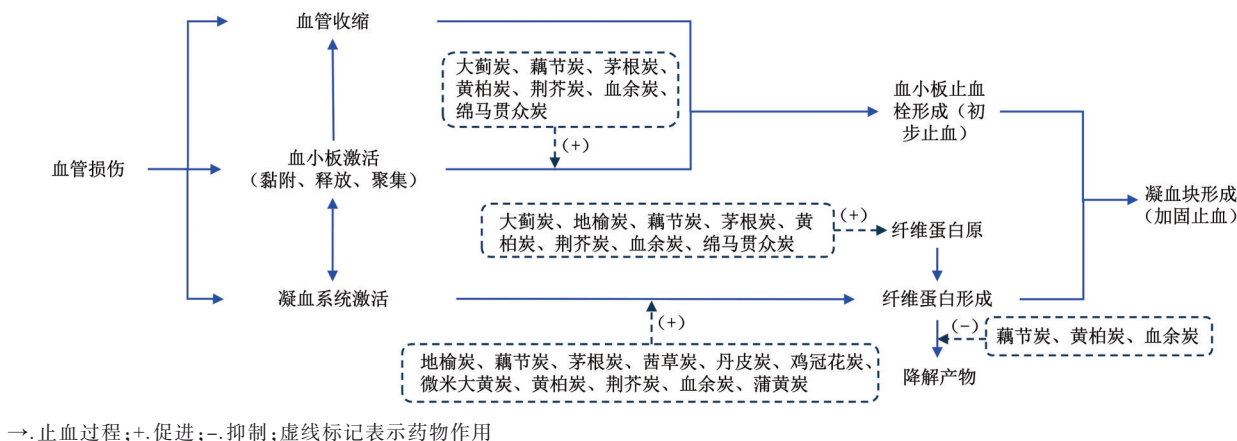
3.2.4 炮制对其他物质的影响 研究表明,关黄柏炒炭后生物碱类成分含量显著降低,而小极性柠檬苦素类成分黄柏酮、黄柏内酯等保存较多,初步推测其与关黄柏炭止血功能密切相关^[44]。此外,多数中药均含有5-羟甲基糠醛(5-HMF)^[45],蔡新杰等^[46]首次从大黄炭中分离得到了5-HMF,曹雨诞等^[47]研究发现白茅根炒炭后5-HMF增加了32倍,提示该成分与中药炭药止血之间可能存在紧密联系。

中药成分复杂,更兼组方配伍等多种因素,故而中药止血之效是多成分复杂体系综合作用的结果,同时,其机制具有多靶点、多环节的特点,因此炭药止血物质基础的研究存在一定难度。近年有研究从炭药中分离纯化得到的纳米类成分入手,并结合透射电子显微镜、傅里叶变换红外光谱等表征技术和止血活性实验对其进行鉴定与分析,结果表明大蓟炭纳米类成分^[48]、荆芥炭纳米类成分^[49]、黄柏炭碳点^[50]、血余炭纳米类成分^[51]、绵马贯众炭碳点^[52]等是相应药材炭品止血的物质基础,为炭药止血活性物质筛选及物质基础找寻提供了新思路。

4 中药炭药止血的主要药理作用机制

传统中医论述中的出血是指血液逸出血脉的病理状态,外感阳热迫使血液妄行、脏腑阳气亢旺而气血冲逆、气不摄血或瘀血内阻以致血不循经、各种外伤破损脉络等均是导致出血的因素^[53]。而现代医学认为,人体血液系统存在着两大相互矛盾、相互制约的动态平衡系统,即凝血与抗凝血、纤溶与抗纤溶^[54]。一旦上述平衡被打破,人体将出现出血或血栓性疾病^[55]。先天性或获得性血管壁、血小板、凝血及纤维蛋白溶解等机制异常均是造成出

血性疾病的因素^[56]。而止血涉及一系列的凝血和纤溶过程,见图1^[57-58],主要包括促进血液凝固、降低血管通透性和促进血管的收缩反应、抑制纤维蛋白溶解过程和促进血小板聚集,因此,目前关于中药炭药止血的药理机制研究主要通过检测血小板数目、血液流变学变化及凝血四项[凝血酶原时间(PT),活化部分凝血活酶时间(APTT),凝血酶时间(TT)与纤维蛋白原(FIB)]来探索其对凝血系统、纤溶系统、血小板功能、血液流变学等产生的影响。



→.止血过程;+.促进;-抑制;虚线标记表示药物作用

图1 炭药止血的主要生理过程及部分药物作用关系

Fig. 1 Main physiological process of charcoal drugs for hemostasis and action relationship of some charcoal drugs

4.1 对凝血系统和纤溶系统产生的影响 血液凝固是止血过程的重要一环,分为凝血酶原激活物形成、凝血酶形成及纤维蛋白形成3个阶段。由于凝血过程中有多种凝血因子的参与,形成凝血酶之前的阶段,通过2种途径来对一系列凝血因子进行激活,即内源性凝血途径与外源性凝血途径。前者中参与凝血的因子全部来自血液,常用APTT来筛选活性;后者则指由血管外的组织因子(TF)启动的凝血过程。经实验证明,藕节炭^[59]、茅根炭^[60]、茜草炭^[61]、丹皮炭^[62]、鸡冠花炭^[63]、微米大黄炭^[64]、蒲黄炭^[65]均能缩短大鼠的PT和APTT,从而通过内源性和外源性凝血系统共同促进凝血;血余炭粗结晶^[66]、蒙古族药(简称蒙药)阿给炭药^[67]则通过影响内源性凝血系统来发挥其止血促凝功能。此外,维生素K参与凝血因子Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,X的合成,应用于维生素K缺乏和敌鼠中毒引起的出血,而大蓟炭止血可能与类维生素K作用有关^[68]。凝血酶形成后,可溶性的纤维蛋白原转变成不溶性的纤维蛋白是凝血的关键一步。地榆炭^[31]、大蓟炭纳米类成分^[48]、荆芥炭纳米类成分^[49]、黄柏炭碳点^[50]、血余炭纳米类成分^[51]、绵马贯众炭碳点^[52]、藕节炭^[59]、茅根

炭^[60]等均可升高FIB的含量。

纤溶系统即纤维蛋白溶解系统,通过检测反映纤溶系统活性的2种因子——组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)^[69]及其抑制物(PAI-1)的水平,发现黄柏炭碳点和血余炭纳米类成分表现出了抑制纤溶系统活性^[50-51];藕节炭可降低纤维蛋白降解产物的浓度^[59]。但并不是炭药止血都会表现出抑制纤溶蛋白溶解,茅根炭、微米大黄炭止血则与纤维蛋白溶解活性无显著关系^[60,64]。

4.2 对血小板聚集和血液流变学的影响 血液凝固过程除了涉及多种血浆蛋白,凝血系统的反应与血小板聚集相协调、血小板激活和释放在凝血酶的产生和启动中起主要作用^[70]。而钙离子(凝血因子Ⅳ)不仅参与血液凝固的多个环节,其浓度还影响着血小板的活化,通过钙释放激活钙通道蛋白1(Orail)和基质交联分子1(STIM1)来调控血小板内Ca²⁺的释放和内流^[71-72]。血小板活化后在损伤部位形成闭塞性聚集体,从而使血管破裂导致的出血自发停止^[73]。观察活性因子血栓素和抑制血小板功能的前列环素的含量趋势,发现荆芥炭纳米类成分、藕节炭均可加快血栓的形成^[49,59]。血液流变学

研究的是血液及其组成成分间的流动变化规律,其血液流变性改变的特征主要是血液呈“浓、黏、凝、聚”状态,藕节炭促凝过程中表现为增加血液黏稠度^[59],荆芥炭提取物(StE)亦能增加全血比黏度^[74]。止血状况可通过凝血过程中血液黏度来直接测量,光学血栓弹性成像(OTEG)^[75]和激光散斑流变学(LSR)^[76]可快速评估患者凝血状态,从而更好地在治疗中达到实时评估的目的。

5 炭药止血的超分子化学“气析”研究策略

对于中药成分而言,成分分子的空间活性结构能从化学物质的根源上说明主客体分子的普遍作用规律,即超分子“气析”印迹作用规律。前期本课题组提出中药成分客体小分子与人体经络脏腑的主体大分子按“印迹模板”自主产生“气析”作用,并运用超分子气析理论阐释了四气、五味、归经等中药药性理论,有机将中药成分群与人体联系起来,提示可运用超分子“气析”理论指导炭药有效成分群在机体内发挥止血作用的机制研究。药物在炒炭之后要求保存原有性能(“炒炭存性”),即炭品与生品在后者特定的作用功能上具有相同(似)的效应,而在前者特定的作用功能(靶点)上具有不同的效应。从超分子“气析”角度阐释,即炭品既有与生品相似部分的印迹作用规律,又有其特有的部分,可通过分子拓扑结构特征、印迹实验、总量统计矩模型来对炭品的超分子“印迹模板”作用规律进行研究,通过拓扑指数和印迹指数、总量统计矩参数等来表征炭药超分子“气析”作用特征。

5.1 中药炭药“印迹模板”物芯指数(CI)表征 超分子“印迹模板”是在空间构造和联结位点上能完全匹配的模板物,其理化性质或生物效应与其结构存在一定的函数关系,可用拓扑结构参数进行量化表征,其中以分子连接性指数(MCI)最为常用。由于中药药效是基于多成分的整体综合效应的结果,本课题组在前期研究基础上提出CI,即中药成分的MCI与其对应摩尔分数的几何平均数。对于多成分体系而言,具有相同(似)CI的中药或复方多具有相同(似)的理化性质与活性。因此,通过对饮片炒炭前后的CI等研究可初步比较生品及炒炭品的印迹作用差异。

5.2 分子印迹技术应用于中药炭药“印迹模板”的研究 分子印迹技术是通过分子识别其超分子聚合物能力的动力学过程,而中药成分群(糖类、生物碱类、黄酮类等)即是超分子“印迹模板”聚集体,可制备对某一特定分子(模板分子)具有选择性的聚

合物,所得印迹聚合物作为主体超分子“印迹模板”对中药目标成分进行捕获。由于印迹行为与药物构效呈相关性,因此可借助此技术测定中药生品及炭品成分间的不同印迹行为,首先将炒炭前后中药成分分别提取出来,合成印迹聚合物;然后将成分洗脱,可得到相对应的印迹模板;最后比较生品及炒炭品成分在印迹聚合物中的洗脱能力。生品与其炭品中具相同印迹行为的部位为“炒炭存性”的物质基础,具不同印迹行为的部位即炒炭后药物特有药效的物质基础。

5.3 中药炭药“印迹模板”特征的总量统计矩表征与分析 中药生品和炭品所含成分的异同比较可采用色谱法,得到的指纹图谱印迹行为可联结总量统计矩(相似度)法进行分析。往往具有相同(似)“印迹模板”的物质具有相同(似)的色谱行为和印迹行为,因此,可运用总量统计矩法对中药炭药“印迹模板”特征进行表征。总量统计矩法基于统计矩原理建立了数学模型及参数体系,包括4个定性和定量参数,通过对指纹图谱进行定性、定量分析,可实现对生品及炒炭品的色谱印迹行为的表征。此外,总量统计矩相似度法可进行两两指纹图谱相似度的判断,从统计学上分析生品和炒炭品色谱印迹行为的差异性及差异程度。

6 结语

药物在炒炭时要求“存性”,但“炒炭存性”标准的科学内涵至今尚未研究透彻,不少中药炭药能缩短出血和凝血时间,但并非所有的药物制炭后都增强了止血之效,炮制程度亦是中药炭药发挥作用的关键因素,因此亟需找寻客观的量化指标来进行“存性”质量标准的评价与监控。药物制炭过程存在复杂的物理化学反应,仅通过单成分或某类化学成分的研究方式难以揭示炭药止血的炮制机制,同时,机体止血过程涉及多环节作用,这无疑增加了炭药止血的物质基础与机制研究的难度。尽管如此,若从中药生物超分子体化学原理及炮制对中药饮片超分子“气析”作用的角度切入,采用气质联用、液质联用等技术检测模型药物生品及炭品的化学成分,借助CI,印迹指数及总量统计矩参数等比较炒炭前后的差异性及差异程度,对药物制炭前后的超分子“印迹模板”进行表征,进而结合药理实验评价中药炭药“炒炭存性”的物质基础(亦即超分子“印迹模板”)对药效的影响,可在建立超分子“气析”研究方法的基础上揭示炭药止血的物质基础及其作用机制,为制定炭药质量标准提供参考。

〔参考文献〕

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:32.
- [2] 朱志凯,杨洁,朱玉泉. 中药“炒炭存性”研究进展[J]. 亚太传统医药,2016,12(19):76-77.
- [3] 秦小东,宋敏,袁宏佳. 炭类中药浅谈[J]. 实用中医药杂志,2017,33(5):583-584.
- [4] 单鸣秋,张丽,丁安伟. 中药炭药的研究进展[J]. 中草药,2008,39(4):631-634.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [6] 徐大鹏,齐放. 炭药治疗慢性腹泻64例[J]. 陕西中医,2008,29(9):1160-1161.
- [7] 柴树人,杜学宏,周晓青. 葛根芩连五炭汤联合柳氮磺吡啶结肠溶胶囊治疗活动期溃疡性结肠炎临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2018,28(3):191-192.
- [8] 尼玛才让. 浅谈藏药炭类药材炮制及其功效[J]. 中国民族医药杂志,2009,15(2):27.
- [9] 唐容川. 血证论[M]. 北京:人民军医出版社,2007.
- [10] 徐新宇,唐秀琴,牧慧,等. 谈《血证论》的止血法[J]. 福建中医药,2019,50(2):61-62.
- [11] 李燕妮,王娟,闫隽,等. 凉血多炭汤治疗小儿过敏性紫癜的疗效及对血流、凝血指标的影响[J]. 血栓与止血学,2019,25(4):585-586,589.
- [12] 张妙良,蔡玲玲,张妙瑞,等. 从火热论治过敏性紫癜经验[J]. 环球中医药,2016,9(11):1392-1394.
- [13] 张树森,徐瑞荣. 徐瑞荣治疗原发性血小板减少性紫癜的经验[J]. 广西中医药,2016,39(1):50-51.
- [14] 段振静. 王少杰治疗原发性血小板减少性紫癜临床经验总结[J]. 北京中医药,2014,33(5):345-347.
- [15] 谢建寰. 邱家廷教授治疗上消化道出血经验介绍[J]. 中国中医急症,2015,24(4):632-634.
- [16] 韩欣欣,李素领. 李素领运用炭剂治疗乙型肝炎合并上消化道出血医案1则[J]. 新中医,2019,51(8):337-338.
- [17] 李廷付. 十炭汤治疗崩漏56例[J]. 实用中医药杂志,2014,30(10):926-927.
- [18] 吴育宁,许金晶,赵葳,等. 柴嵩岩辨证治疗崩漏经验[J]. 北京中医药,2018,37(4):295-297.
- [19] 周远征,贾天柱,林桂梅. 炮制对中药药性影响的研究进展[J]. 中国药房,2013,24(19):1822-1824.
- [20] 郑欣宇,闫颖,张吉金. 张吉金教授应用黑芥穗的临床治疗经验[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(100):105-106.
- [21] 张小琼,侯晓军,杨敏,等. 乌梅的药理作用研究进展[J]. 中国药房,2016,27(25):3567-3570.
- [22] 王海丽,单鸣秋,张丽,等. 茜草炭的研究进展[J]. 中成药,2016,38(6):1367-1371.
- [23] 于凤蕊. 醋艾炭炮制原理初步研究[D]. 济南:山东中医药大学,2012.
- [24] ISHIDA H, UMINO T, TSUJI K, et al. Studies on the antihemostatic substances in herbs classified as hemostatics in traditional Chinese medicine. I. On the antihemostatic principles in *Sophora japonica* L. [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37(6):1616-1618.
- [25] 王春丽,张学兰. HPLC测定莲房不同炮制品中金丝桃苷和槲皮素的含量[J]. 中成药,2010,32(10):1729-1733.
- [26] 李坤. 荷叶及荷叶炭质量控制与止血作用研究[D]. 太原:山西中医学院,2016.
- [27] 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[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2012,14(6):2196-2200.
- [28] 钟凌云,郑晗,龚千锋,等. 大蓟炭止血药效物质初步研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(1):147-149.
- [29] 杨丽,温雅心,刘洋,等. 大黄炭加热过程颜色特征与14种化学成分含量变化关系研究[J]. 中国中药杂志, 2020, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200622.307.
- [30] 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[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(4):45-48.
- [31] 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[J]. 中成药,2014,36(6):1317-1320.
- [32] LIN Z C, FANG Y J, HUANG A Y, et al. Chemical constituents from *Sedum aizoon* and their hemostatic activity[J]. Pharm Biol, 2014, 52(11):1429-1434.
- [33] 赵慧,张学顺,戴衍朋,等. 炮制对地榆中鞣质类成分含量及凝血作用的影响[J]. 山东农业科学,2018,50(12):127-131.
- [34] 包贝华,张丽,丁安伟. 中药止血成分的研究进展[J]. 中草药,2009,40(8):1324-1327.
- [35] 刘学. 小蓟化学成分研究[D]. 长春:长春中医药大学,2007.
- [36] 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[J]. 时珍国医国药,2019,30(6):1352-1354.
- [37] 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[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(7):535-537.
- [38] 钟凌云,龚千锋,张的风. 中药炒炭的炮制机理[J]. 时珍国医国药,2002,13(1):19.
- [39] 李景丽,胡本祥,张琳. 茜草炭炮制前后显微鉴别研究[J]. 中药材,2006,29(8):780-781.
- [40] 张向阳,赵如同,刘春燕,等. 地榆、地榆炭对小鼠止血作用影响的实验研究[J]. 河北中医,2017,39(5):735-738.
- [41] 陈超,单鸣秋,丁安伟. 侧柏叶及侧柏炭饮片吸附力

- 的比较[J]. 江苏中医药,2009,41(3):57-58.
- [42] 李娟,张虹,丁安伟. 牡丹皮炒炭前后吸附力变化的比较研究[J]. 中医学报,2011,26(8):959-960.
- [43] 黄琪,孟江,吴德玲,等. 黄芩炒炭前后鞣质含量及炭素吸附力的比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(22):82-84.
- [44] 岳琳,李丽,刘颖,等. 关黄柏炒炭前后饮片化学成分的变化规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(5):7-11.
- [45] 傅紫琴,王明艳,蔡宝昌. 5-羟甲基糠醛(5-HMF)在中药中的研究现状探讨[J]. 中华中医药学刊,2008,26(3):508-510.
- [46] 蔡新杰,徐海星,林世和,等. 大黄炒炭后新生物质的分离鉴定和生成变化规律[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(22):2336-2339.
- [47] 曹雨诞,和颖颖,张丽,等. 白茅根炒炭前后5-羟甲基糠醛的变化研究[J]. 中草药,2010,41(9):1475-1477.
- [48] 王咏枝. 大蓟炭止血物质基础及其作用机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [49] 张美龄. 荆芥炭止血物质基础及其作用机制的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [50] 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”[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [51] 成金俊. 血余炭“止血,疗痢”的物质基础及其作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [52] 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[J]. 中草药,2019,50(6):1388-1394.
- [53] 何建成,潘毅. 中医学基础[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.
- [54] 吴清和. 中药药理学[M]. 北京:高等教育出版社,2012.
- [55] DAHLBÄCK B. Blood coagulation[J]. Lancet, 2000, 355(9215):1627-1632.
- [56] 赵永强. 出血性疾病的诊断思路[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(5):369-372.
- [57] HAGER K, SETZER J, VOGL T, et al. Blood coagulation factors in the elderly [J]. Arch Gerontol Geriatr, 1989, 9(3):277-282.
- [58] BUDKOWSKA M, LEBIECKA A, MARCINOWSKA Z, et al. The circadian rhythm of selected parameters of the hemostasis system in healthy people [J]. Thromb Res, 2019, 182:79-88.
- [59] 虞慧娟,孙付军,靳光乾,等. 藕节炭活性部位止血机制的研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(3):65-67.
- [60] 徐丹洋,马长振,陈佩东,等. 茅根炭止血机理的实验研究[J]. 中成药,2010,32(12):2114-2117.
- [61] 张卫华,张振凌,黄显峰,等. 茜草饮片炒炭前后止血机制的比较[J]. 中华中医药杂志,2006,21(3):160-162.
- [62] 李娟,张丽,丁安伟. 丹皮炭止血作用有效部位及作用机制研究[J]. 中草药,2009,40(8):1278-1280.
- [63] 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[J]. 中国药理学通报,2013,29(10):1457-1461.
- [64] 张书,时昭红,郝建军,等. 微米大黄炭止血机制的实验研究[J]. 成都中医药大学学报,2007,30(2):54-55.
- [65] 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[J]. 南京中医药大学学报,2010,26(1):42-43.
- [66] 顾月芳,张海桂,莫启忠,等. 血余炭粗结晶止血作用的研究[J]. 中药通报,1986,11(8):47-49.
- [67] 钟伯雄,张婉,刘伟志,等. 蒙药阿给炒炭前后的止血作用及其机制研究[J]. 中药材,2011,34(6):872-876.
- [68] 陈泣,龚千锋. 大蓟炭的止血机制的初步研究[J]. 西北药学杂志,2013,28(6):602-604.
- [69] CHAPIN J C, HAJJAR K A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation [J]. Blood Rev, 2015, 29(1):17-24.
- [70] LIM M Y, GREENBERG C S. Importance of platelet activation in the regulation of whole blood coagulation in the presence of a factor V inhibitor [J]. Haemophilia, 2019, 25(4):e307-e310.
- [71] 郭寒,杨威,夏成,等. 血小板与钙离子信号的研究进展[J]. 动物医学进展,2019,40(1):84-87.
- [72] GILIO K, VAN KRUCHTEN R, BRAUN A, et al. Roles of platelet STIM1 and Orail in glycoprotein VI- and thrombin-dependent procoagulant activity and thrombus formation [J]. J Biol Chem, 2010, 285(31):23629-23638.
- [73] JACKSON C M, NEMERSON Y. Blood coagulation [J]. Annu Rev Biochem, 1980, 49:765-811.
- [74] 丁安伟,向谊,孔令东. 荆芥炭提取物对大鼠血液流变学的影响 [J]. 南京中医学院学报, 1994, 10(4):37.
- [75] HAJJARIAN Z, TRIPATHI M M, NADKARNI S K. Optical Thromboelastography to evaluate whole blood coagulation [J]. J Biophotonics, 2015, 8(5):372-381.
- [76] TRIPATHI M M, HAJJARIAN Z, VAN COTT E M, et al. Assessing blood coagulation status with laser speckle rheology [J]. Biomed Opt Express, 2014, 5(3):817-831.

[责任编辑 刘德文]