

炭药纳米类成分的药理作用研究进展

赵玉升¹, 屈会化², 赵 琰^{1*}

1. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029

2. 北京中医药大学中医药研究院, 北京 100029

摘要: 炭药纳米类成分是近年来在炭药中新发现的一种新成分, 是一种具有多方面药理作用的纳米级别的物质。炭药纳米类成分发现得到了众多学者的关注和推崇, 通过查阅国内外的相关文献发现, 炭药纳米类成分具有止血、抗炎、镇痛、降血糖、抗冻伤、保肝、保肾、止泻、抗焦虑、抗菌、抗病毒等多方面的药理活性。对炭药纳米类成分相关药理作用的研究进展进行综述, 以期对炭药的临床应用提供有价值的参考。

关键词: 炭药; 纳米类成分; 止血; 镇痛; 抗炎; 降血糖; 抗病毒

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)03-0921-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.032

Research progress on pharmacological effects of nano-components of charcoal drugs

ZHAO Yu-sheng¹, QU Hui-hua², ZHAO Yan¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: The nano-component of charcoal drugs is a new ingredient newly discovered in charcoal drugs in recent years, and it is a nano-level substance with various pharmacological effects. The discovery of nano-components in charcoal drugs has attracted the attention and praise of many scholars. Through the review of the relevant literatures at home and abroad, it is found that the nano components of charcoal drugs have many pharmacological activities, such as hemostasis, anti-inflammatory, analgesic, hypoglycemic, anti-frostbite, liver protection, kidney protection, antidiarrheal, anti-anxiety, antibacterial, antiviral activities and so on. Research progress on related pharmacological effects of nano-components of charcoal drugs are reviewed in this paper, in order to provide a valuable reference for the clinical application of charcoal drugs.

Key words: charcoal drugs; nano-components; hemostasis; analgesic activity; anti-inflammation; hypoglycemic activity; antiviral activity

炭药是不同来源中药经过类似的高温炭化后形成的一类具有广泛药理作用的特色中药, 是一类极具特色的中药炮制品。目前沿用的炭药尚有 70 余种^[1], 其在临床上的确切疗效是传承至今的根本动力^[2-3]。对于炭药的物质基础研究在近几年有了新的突破, 有众多学者从纳米材料学的角度出发在炭药中提取分离出一种纳米类新成分^[4]。这种纳米类成分是一种以碳为骨架结构且尺寸小于 10 nm 的纳米物质, 这与纳米材料学中的碳量子点的结构性性质相

似^[5-6]。这类成分发现对于炭药的物质基础研究是一次创新突破, 不再局限于原有小分子化合物是药效活性成分的思维束缚, 从新的角度去解答炭药药效物质基础的科学难题。

高温炭化是炭药的关键制备工艺之一, 不同的工艺参数改变了原药材中化合物的化学键分裂方式, 进而导致所形成的炭药纳米类成分的粒子大小、晶体结构和生物活性等性质的变化^[7-8]。近年来, 随着对炭药纳米类成分药理作用的研究不断深入, 其

收稿日期: 2021-06-28

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (2019-JYB-TD-001)

作者简介: 赵玉升, 男, 博士研究生, 中医临床基础专业, 研究方向为经方现代应用的基础研究。E-mail: 16688091339@163.com

*通信作者: 赵 琰 (1973—), 女, 博士生导师, 教授, 研究方向为经方现代应用的基础研究。

Tel: (010)64286705 E-mail: zhaoyandr@163.com

止血、抗炎、镇痛、降血糖、抗冻伤、保肝、保肾、止泻、抗焦虑、抗菌、抗病毒等药理活性得到证实,本文对炭药纳米类成分的药理作用进行综述。

1 止血作用

肝脏出血、断尾出血等创伤性出血模型以及蛇毒致体内出血模型是用来研究临床出血性疾病比较合适的动物模型^[9],对于止血药物的研发有直观的观察效果。从荆芥炭^[10]、荆芥穗炭^[11]、灯芯草炭^[12]、蒲黄炭^[13]、卷柏炭^[14]、小蓟炭^[15]、大蓟炭^[16]、黄柏炭^[17]、荷叶炭^[18]、黄芩炭^[19]、贯众炭^[20]等炭药中提取的纳米类成分均能显著缩短创伤出血性动物模型的出血时间,有显著的止血效果。并有学者在此基础上进一步利用蛇毒致小鼠体内出血模型来证明灯芯草炭纳米类成分有一定的止血作用^[12]。

凝血与抗凝血系统、纤溶与抗纤溶系统一直被认为是血液中存在的一种动态平衡系统,一旦这种平衡遭到破坏,将会出现出血性相关疾病^[21]。其中,止血过程涉及促进血管收缩、激活凝血系统、抑制纤溶系统活性以及促进血小板聚集等方面^[22]。目前,对于炭药纳米类成分止血机制的研究集中在检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)以及血小板数目(platelets, PLT)的变化^[23]。对于已知的炭药纳米类成分发挥止血作用的机制有一个共同趋势,即激活纤维蛋白原系统和促进血小板聚集来发挥止血作用。但总体作用上又并不完全一致,其中,荆芥炭、灯芯草炭、卷柏炭、小蓟炭中的纳米类成分能够降低 PT 值,说明能够刺激外源性凝血途径而发挥止血作用;蒲黄炭、血余炭中的纳米类成分能够降低 APTT 值,说明能够刺激内源性凝血途径和激活纤维蛋白原系统而发挥止血作用;荆芥穗炭、大蓟炭、黄柏炭、贯众炭中的纳米类成分对于 APTT、TT 值都没有明显影响,这可能与不同来源制备的炭药纳米类成分自身性质有关,如表面电荷性质、基团种类等。

2 抗炎作用

炎症反应参与众多疾病的发生发展,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-6 经常作为急性炎症反应中的关键细胞因子,上调次生效应细胞的激活,并参与许多复杂的免疫相互作用和信号级联反应^[24]。研究表明,炭药纳米类成分具有良好的抗炎活性,

其主要是通过参与调控核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 相关信号通路、减少促炎细胞因子和炎症介质的产生实现。

2.1 抑制炎症反应

二甲苯致小鼠耳肿胀、醋酸致小鼠血管通透性和脂多糖致小鼠脓毒症等模型是用于评估候选药物抗炎潜力的经典动物模型^[25-27]。研究表明,桑蚕茧炭^[28]、机油人发炭^[29]、黄芩炭^[30]和金银花炭^[31]中的纳米类成分都能够表现出很好的抗炎效果。桑蚕茧炭纳米类成分在脂多糖诱导的脓毒症模型小鼠的病理性上表现出保护作用,可显著降低 TNF- α 和 IL-6 的水平,且呈剂量相关性^[28]。从脂多糖诱导全身炎症反应通常伴有发热或体温过低的角度出发,金银花炭纳米类成分能够一定程度上降低血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平并能调节机体的体温异常,其机制可能是进一步阻断前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的产生来控制体温升高,或减少作为内源性致冷因素 TNF- α 的产生来缓解低温症状,起到了对脂多糖诱导的体温过低或发热症状的双向调节作用。也有学者从细胞的水平出发,发现黄芩炭纳米类成分能够改善受 C48/80 刺激的大鼠嗜碱性粒细胞性白血病 RBL-2H3 细胞脱颗粒状态,其抗炎机制可能与其抑制机体肥大细胞功能活化、降低组胺以及炎症因子等相关介质的释放有关^[32-33]。可见,炭药纳米类成分在治疗血管内皮屏障渗漏、细胞因子释放等炎症相关疾病上的独特优势,使其作为抗炎药物有重要的应用前景。

2.2 治疗胃溃疡疾病

甘草炭纳米类成分能够改善酒精对小鼠胃黏膜以及组织所造成的损害,其保护机制可能与降低机体丙二醛(malondialdehyde, MDA)、一氧化氮的含量以及升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性有关^[34]。苦参炭纳米类成分对酒精致大鼠急性胃溃疡模型具有一定的保护作用,其机制可能是一方面通过降低 NF- κ B 水平以及炎症细胞因子(TNF- α 和 IL-6)的浓度来抑制胃组织的炎症反应,另一方面通过提高过氧化氢酶、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽的活性水平以及降低 MDA、诱导型一氧化氮合酶的含量来缓解酒精所诱导机体氧化应激水平升高的症状^[35]。白术炭纳米类成分在酒精致大鼠胃溃疡模型、应激性胃溃疡大鼠模型以及吡啶美辛所致小鼠胃溃疡模型等多种胃溃疡模型中都表现出一定的抗胃溃疡作用,其作用机

制初步证明与降低机体的炎症反应、氧化应激水平以及提高机体的 PGE₂ 含量有关^[36]。此外,该纳米类成分还能够对酒精性以及应激性胃溃疡模型中肠道菌群的结构组成具有一定的调节作用。综上所述,炭药纳米类成分在治疗胃溃疡疾病的内在机制主要与调节 NF- κ B 信号通路和改善活性氧(reactive oxygen species, ROS)系统的抗炎和抗氧化作用有关。

2.3 治疗痛风

痛风是一种炎症性关节炎,由于正常嘌呤代谢出现障碍而导致尿酸水平升高导致尿酸单钠晶体沉积^[37]。由于黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)是催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤的关键酶,而黄嘌呤与过量的尿酸产生密切相关^[38-39]。高尿酸血症是痛风性关节炎的生化基础,因此有不少学者利用高尿酸血症和痛风性关节炎动物模型来研究药物的抗痛风活性^[40-41]。有研究报道了葛根炭^[42]和枳实炭^[43]中的纳米类成分能够降低模型大鼠的尿酸水平和减轻关节炎症反应,缓解关节肿胀程度。葛根炭和枳实炭中的纳米类成分能够通过抑制 XOD 活性来降低尿酸水平,并且通过体外实验也进一步验证其具有抑制 XOD 活性的能力,推测可能与纳米类成分影响酶的催化位点有关。枳实炭纳米类成分也可通过降低尿酸单钠晶体诱导炎症大鼠的 IL-1 β 和 TNF- α 水平改善炎症反应。现有的研究仅是初步评价炭药纳米类成分抗高尿酸血症和抗炎作用,其发挥药效的更深一步的作用机制和生物活性仍有待进一步研究。可以看出,炭药纳米类成分目前所表现出的抗高尿酸活性,使其有望成为临床预防和治疗痛风性关节炎的一种有效药物,有助于开发痛风和高尿酸血症的潜在新治疗策略。

3 镇痛作用

热刺激模型和化学刺激模型通常用来初步评价药物的镇痛效果^[44]。在小鼠热浴甩尾实验和小鼠热板实验中,伏龙肝纳米类成分^[45]能够一定程度上提高热刺激方法所致小鼠疼痛的痛阈值。姜炭^[46]和地榆炭^[47]中的纳米类成分一方面能够提高小鼠对热刺激所致疼痛的忍耐时间,另一方面也能降低醋酸等化学成分所导致的扭体次数,不同方面的致痛模型也侧面反映出了纳米类成分具有很好的镇痛效果。

内源性阿片肽对于机体控制疼痛不可或缺^[48]。当机体受到疼痛刺激后会释放多种内源性阿片肽,与相应受体结合后产生镇痛作用,其中以脑啡肽与 β -内啡肽为主^[49]。疼痛控制涉及到各种调节系统之

间的相互作用,不仅包括内源性阿片肽,机体也会释放 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、PGE₂、缓激肽等与疼痛控制系统有关的神经递质^[50]。姜炭纳米类成分在热刺激镇痛过程中对内源性阿片肽水平有显著的影响,能够提高小鼠血清中脑啡肽(enkephalin, ENK)和 β -内啡肽的含量,另外还能提高小鼠脑组织中 ENK 的水平,这表明大脑阿片肽系统的调节参与了姜炭纳米类成分诱导的镇痛。

5-HT 是一种在周围和中枢神经系统中广泛分布的单胺类神经递质,在疼痛信号传导机制中起复杂的调节作用^[51-52]。在姜炭纳米类成分的镇痛机制中发现其能够提高大脑中 5-HT 的水平并降低血清中 5-HT 的水平,表明姜炭纳米类成分治疗引起的 5-HT 在中枢神经系统对周围细胞的双重调控作用可能与不同 5-HT 受体亚型的激活有关^[53]。除此之外,也有学者发现地榆炭纳米类成分的镇痛作用可能与降低 PGE₂ 和缓激肽等物质有关。对于炭药纳米类成分镇痛作用机制的探索目前仅涉及到阿片肽以及 5-HT 等神经递质水平上的研究,仍需进一步深入到分子水平上的系统研究。

4 降血糖作用

小鼠 ip 葡萄糖高血糖模型经常用来研究药物的降血糖生物活性。有研究发现麦芽炭^[54]、焦三仙炭^[55]、山楂炭^[56]中的纳米类成分具有调节血糖的作用,并且进一步研究其对不同剂量葡萄糖的降糖作用,发现这三者纳米类成分均可在 90~120 min 后将血糖调节至正常水平,并且不会引起低血糖。这些研究结果表明麦芽炭、焦三仙和山楂炭纳米类成分具有作为降糖药物的潜在价值。

目前对于纳米类成分的降糖机制主要是从对糖消化和与血糖水平相关的双糖酶(蔗糖酶和麦芽糖酶)催化活性方面进行研究。麦芽炭纳米类成分^[54]能够抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,进而削弱 α -葡萄糖苷酶与双糖等糖类的结合能力,缓解了其将糖类分解为葡萄糖的速度。山楂炭纳米类成分对小鼠小肠部分的蔗糖酶和麦芽糖酶有显著的抑制作用,实验过程中测得蔗糖酶的半抑制浓度(median inhibition concentration, IC₅₀)值为 0.73 mg/mL,麦芽糖酶的 IC₅₀ 值为 0.26 mg/mL,说明小剂量的山楂炭纳米类成分就可以见效,且对麦芽糖酶的抑制作用更强^[56]。山楂炭纳米类成分对蔗糖酶和麦芽糖酶的抑制模式可能是部分非竞争性类型,非竞争性抑制剂与酶/底物复合物结合并影响酶/底物复合物的分解以形成产

品^[57]。当酶/底物复合物分解为产物时,部分非竞争性抑制剂被认为从酶中释放出来。这可能与纳米类成分的自身性质有关,从而导致了它们与酶的不同相互作用。

5 抗冻伤作用

有学者采用小鼠冰水浴实验模型,模拟复冻复温循环,研究艾叶炭纳米类成分对小鼠抗冻伤能力的影响,结果证明了给予艾叶炭纳米类成分治疗组小鼠的僵硬度得到明显的改善^[58]。在多次冰水浴模拟复冻复温循环的实验中,艾叶炭纳米类成分能有效减少因寒冷引起的组织损伤和耳冻伤,显示出提高机体对冻伤的耐受性,降低冻伤引起的机体僵硬度的能力,其机制一方面可能是通过降低 IL-1 β 和 TNF- α 的浓度,另一方面可能是降低冻伤引起的血糖升高,为机体在冻伤条件下提供能量。这为研究艾叶炭活性成分提供了新的策略,为治疗冻伤等寒症提供了新的思路。

6 保肝作用

蛇毒致小鼠急性肝损伤模型和四氯化碳致小鼠急性肝损伤模型是用来评价药物保肝作用的经典模型。有学者发现灯芯草炭纳米类成分^[12]能够对抑制蛇毒导致的肝损伤,贯众炭^[59]、白芍炭^[60]和王不留行炭^[61]中的纳米类成分对四氯化碳、酒精等化学试剂引起的肝损伤起到保护作用,可以明显观察到经过纳米类成分治疗的小鼠肝脏受损状态得到明显改善,组织结构也得到一定程度上的恢复。

氧化应激是机体抗氧化系统的失调导致细胞抗氧化能力与活性氧形成失衡的状态,是急性肝损伤中炎症反应发生的机制之一^[62-63]。已有学者从肝功能指标和氧化应激水平的角度去解读纳米类成分保护肝脏的可能机制,在灯芯草炭纳米类成分保护蛇毒致肝损伤的过程中能够抑制蛇毒引起的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartic transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)和直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)水平的升高;贯众炭和白芍炭中的纳米类成分能够改善四氯化碳引起的 ALT、AST、TBA 和 TBIL 的异常状况,王不留行炭中的纳米类成分能够降低酒精诱导的 ALT、AST、TBA 和 ALP 的异常含量;同时,均能降低 MDA 水平,提高 SOD 水平,其作用机制可能与提高机体清除氧自由基的能力,防止肝细胞脂质过氧化有关。

7 保肾作用

据报道^[64-65],蛇毒可能直接通过肾毒性成分或通过激活或调节免疫和炎症介质危害肾脏生理,涉及相关生物学指标包括血清肌酐(serum creatinine, SCR)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿蛋白定量(urine total protein, UTP)、微蛋白尿(microproteinuria, MALB)、IL-1 β 、IL-10、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和 PLT 等。黄柏炭纳米类成分对蛇毒对小鼠肾脏的直接细胞毒性反应和炎症反应有很大的改善程度,一方面能够抑制蛇毒导致的 SCR、BUN、UTP 和 MALB 水平的升高并促进 PLT 的恢复,一定程度上能够改善蛇毒诱导的与肾脏功能障碍相关的尿、血清生化指标异常及 PLT 的减少等症状;另一方面能够降低蛇毒引起的 IL-1 β 、IL-10 和 MCP-1 等相关炎症指标含量的升高,提示该纳米类成分也可能通过抑制肾脏炎症反应发挥肾脏保护作用。结果表明,黄柏炭纳米类成分作为一种辅助药物治疗蛇毒所致的急性肾损伤疾病方面有潜在的应用前景。

8 止泻作用

有学者以腹泻指数、腹泻潜伏期以及肠道传输功能为指标来研究大黄炭和石榴皮炭中的纳米类成分对腹泻模型小鼠的治疗作用,结果发现,大黄炭和石榴皮炭中的纳米类成分均具有显著抑制腹泻程度的效果,这为炭药纳米类成分在止泻领域的药物研发提供了很好的实验基础^[66-67]。但目前对于纳米类成分的止泻作用研究仅集中在效果评价上,深层次的机制研究仍有待进一步探索说明。

9 抗焦虑作用

旷场实验和高架十字迷宫实验常用来研究药物的抗焦虑作用。血余炭^[68]和草木灰(烟叶炭)^[69]中的纳米类成分可以增加小鼠在旷场中心区的滞留时间、降低其平均速度并缩短其活性的总距离,也可以增加其在高架迷宫开放臂中滞留的总时间、提高其在开放臂中滞留时间与总滞留时间之间的比值,表现出了一定的抗焦虑效果。中枢神经递质神经元广泛分布于不同脑区和核区,参与情绪调节。突触间隙中 5-HT、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(glutamic acid, Glu)的变化与焦虑障碍的发生发展密切相关,当各种原因导致突触间隙的神经递质水平异常,并导致递质传递

功能障碍时, 机体表现出焦虑症状, 并且急性应激会触发促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 和皮质酮 (corticosterone, CORT) 的释放^[70-71]。因此, 研究这一系统的潜在药理调节作用以减少焦虑障碍的研究越来越受到关注。目前对纳米类成分发挥抗焦虑的作用机制是从 5-HT、NE、DA、GABA、Glu、CORT、ACTH 等相关指标的含量变化角度来进行探讨。血余炭纳米类成分能够降低小鼠脑组织中的 5-HT、DA、GABA 的含量以及促进 NE 的含量来起到抗焦虑的作用。同时, 烟叶炭纳米类成分的抗焦虑作用机制也可能与 DA、GABA 和 Glu 的含量降低以及 NE 的含量升高有关。值得注意的是, 这 2 种纳米类成分都能够减少 DA 的产生, 降低机体的上瘾程度, 这可能为抗焦虑药物的开发提供新的途径。

10 抗菌作用

研究发现艾叶炭纳米类成分能够选择性灭活革兰阴性菌, 发挥一定的抗菌作用^[72]。艾叶炭纳米类成分对多种革兰阴性菌, 甚至部分耐药革兰阴性菌均有较强的抑制作用, 150 mg/mL 艾叶炭纳米类成分的抗菌效率能够达到 100%, 但对革兰阳性菌的杀灭效果较低。从细胞壁断裂机制的研究和与细胞壁合成相关的酶活性方面对革兰阴性菌选择性钝化的机制进一步分析, 艾叶炭纳米类成分能够抑制与革兰阴性菌细胞壁合成相关的二磷酸尿核苷-3-O-(酰基)-N-乙酰氨基葡萄糖脱酰酶 [UDP-3-O-(acyl)-N-acetylglucosamine deacylase, LpxC] 活性。进一步研究发现, 艾叶炭纳米类成分能够影响 LpxC 的 α -螺旋结构, 推测该纳米类成分可能通过改变 LpxC 的二级结构来影响 LpxC 的活性。这使艾叶炭纳米类成分有可能成为一种具有特异性杀菌特性的纳米抗生素, 对于开发天然生物质抗菌纳米材料以及治疗革兰阴性菌感染具有重要意义。

11 抗病毒作用

研究高效抗病毒药物对预防感染传播和减少损失至关重要。近年来, 已有众多研究^[73-75]证明了炭药纳米类成分、量子点等功能性纳米粒子具有显著的抗病毒能力。纳米结构具有高表面体积比的多价特性, 允许多种配体的附着, 使它们能够很好地干扰病毒的附着并阻止病毒进入细胞。尽管它们的抗病毒机制和抑制效果不同, 这些以纳米颗粒为基础的结构作为潜在的抗病毒候选者具有独特的优势。

以甘草酸为原料合成的纳米类成分能够抑制猪

繁殖与呼吸综合征病毒 (porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV) 的入侵和复制, 刺激抗病毒先天免疫反应, 抑制 PRRSV 感染引起的细胞内活性氧的积累, 其机制可能与刺激细胞调控 *DDX53*、*NOS3* 基因等与 PRRSV 增殖直接相关的宿主限制因子的表达有关^[76]。相关研究表明姜黄素纳米类成分可以有效阻断抗肠病毒 71 型病毒 (enterovirus 71, EV71) 在人横纹肌肉瘤细胞 RD 细胞膜上的黏附, 并能通过清除自由基来抑制 EV71 诱导的 RD 细胞中 ROS 的生成以及 PGE_2 的产生, 其机制可能与抑制 EV71 和 EV71 诱导的真核翻译启动因子 4 γ (eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, eIF4G) 的翻译、降低磷酸化 p38 激酶的表达水平有关^[77]; 同时, 体内动物实验也证明了该纳米类成分可以显著降低小鼠死亡率, 并保护新生小鼠免受病毒诱导的后肢瘫痪。可见, 纳米类成分表现出非凡的抗病毒活性和多位点抑制机制, 这为病毒感染的替代治疗提供了研究方向和科学依据。

炭药纳米类成分的药理作用见表 1。

12 结语与展望

炭药纳米类成分具有广泛而显著的药理作用, 也因此得到众多学者的研究和关注。近年来, 随着纳米材料领域的兴起以及检测技术的进步, 炭药中的纳米类成分被发现, 为研究炭药的药效物质基础提供了更加科学的理论依据。目前, 炭药纳米类成分的药理作用已经被大量研究所证实, 而其药效结果是其不断发展的根本生命力所在。因此, 炭药中纳米类成分的研究对炭药的开发有极其重要的作用与意义。

到目前为止, 炭药纳米类成分被发现或证实的药理作用包括止血、抗炎、抗胃溃疡、抗痛风、镇痛、降血糖、抗冻伤、保肝、保肾、止泻、抗焦虑、抗菌、抗病毒等, 其中抗炎作用包括抑制炎症反应、治疗胃溃疡、痛风等疾病。进一步分析发现, 同一种炭药中的纳米类成分可能具有多方面的药理活性, 如贯众炭纳米类成分在止血作用的同时也能够缓解化学药物所致的肝损伤, 黄柏炭纳米类成分在止血作用的同时也能够降低蛇毒所致的肾损伤, 艾叶炭纳米类成分在抗冻伤作用的同时也具有一定的选择性抗菌作用, 血余炭纳米类成分同时具有止血、镇静、镇痛、抗焦虑以及保护神经等多方面的药效。这仅是目前经过实验证实的研究结果, 相信炭药纳米类成分并不具备目前所展现出来的药理活性,

表 1 炭药纳米类成分的药理作用

Table 1 Pharmacological effects of nano-components of charcoal drugs

药理作用	炭药纳米类成分	指标变化
止血	荆芥穗炭	PLT 值升高
	荆芥炭	PT 值下降、FIB 值升高
	灯芯草炭	PT 值下降、FIB 和 PLT 值升高
	卷柏炭	PT 值下降、FIB 和 PLT 值升高
	小蓟炭	PT 值下降、FIB 值升高
	大蓟炭	FIB、PLT 值升高
	黄柏炭	FIB、PLT 值升高
	贯众炭	FIB、PLT 值升高
	蒲黄炭	APTT 值下降、FIB 和 PLT 值升高
	血余炭	APTT 和 TT 值下降、FIB 和 PLT 值升高
	荷叶炭	出血时间减少
	黄芩炭	出血时间减少
抗炎	机油人发炭	耳肿胀减轻
	桑蚕蚕茧炭	TNF- α 、IL-6 含量下降
	黄芩炭	TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量下降
	金银花炭	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 PGE ₂ 含量下降
抗胃溃疡	甘草炭	MDA、NO 含量下降以及 SOD 活性升高
	白术炭	TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量下降、IL-10 含量升高
抗痛风	苦参炭	TNF- α 、IL-6 含量下降, NF- κ B 表达水平降低
	葛根炭	XOD 活性下降
	枳实炭	TNF- α 、IL-1 β 含量下降, XOD 活性下降
镇痛	伏龙肝	疼痛忍耐时间增加
	姜炭	ENK 和 β -内啡肽含量增加
	地榆炭	PGE ₂ 、缓激肽含量下降
降血糖	麦芽炭	α -葡萄糖苷酶活性降低
	焦三仙炭	葡萄糖水平下降
	山楂炭	蔗糖酶和麦芽糖酶活性降低
抗冻伤	艾叶炭	TNF- α 、IL-1 β 含量下降, 血糖水平升高
保肝	贯众炭	ALT、AST、ALP、TBIL 和 DBIL 水平下降
	白芍炭	ALT、AST、ALP、TBIL 和 DBIL 水平下降
	王不留行炭	ALT、AST、TBA 和 ALP 水平下降
保肾	黄柏炭	SCR、BUN、UTP 和 MALB 水平下降
止泻	大黄炭	腹泻程度下降
	石榴皮炭	腹泻程度下降
抗焦虑	血余炭	5-HT、DA、GABA 含量降低, NE 含量升高
	草木灰	DA、GABA 和 Glu 含量降低, NE 含量升高
抗菌	艾叶炭	LPXC 活性下降
抗病毒	甘草酸	调控 DDX53、NOS3 基因的表达水平
	姜黄素	抑制 eIF4G 的翻译、降低 p38 激酶的表达水平

可能还具有尚未被挖掘的其他药理活性, 也可能同一种炭药中的纳米类成分具有更多的药理作用, 这些仍需要科研工作者进行更深层次的研究去证实。现有的研究结果证实了炭药纳米类成分在临床治疗疾病发挥重要作用方面极具潜力, 为未来炭药纳米类成分衍生药物的发现奠定了基础。

但目前对于炭药纳米类成分的药理作用深层机制尚未有一个统一的结论标准, 仅是推测可能与不同药材结构在不同制备工艺下所形成的炭药纳米类成分的结构性质不同有关, 更深一步的原理仍有待研究探讨。炭药的相关研究需要借鉴、吸收、整合多学科的研究思路, 探索更适宜炭药的研究技术和方法来“解码”炭药。炭药纳米类成分的发是科学研究融入创新意识下的产物, 打破了炭药的有效物质基础研究长久以来停滞不前的窘态, 为进一步研究炭药的物质基础、炮制工艺、作用机制以及配伍机制奠定了基础, 也为炭药纳米类成分的药物开发提供了有力的实验支持。炭药是我国独有的特色中药资源之一, 应用历史悠久, 来源广泛, 如炭药纳米类成分能够应用于临床, 必将带来巨大的社会价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 孙紫薇, 张越, 孔慧, 等. 炭类中药临床应用的历史沿革 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(9): 729-734.
- [3] 杨映映, 唐浚峰, 李青伟, 等. 炭类中药药理研究及临床应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 186-190.
- [4] Luo J, Kong H, Zhang M L, *et al.* Novel carbon dots-derived from *Radix Puerariae* carbonisata significantly improve the solubility and bioavailability of baicalin [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(1): 151-161.
- [5] Mishra V, Patil A, Thakur S, *et al.* Carbon dots: Emerging theranostic nanoarchitectures [J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(6): 1219-1232.
- [6] Xu X, Ray R, Gu Y, *et al.* Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(40): 12736-12737.
- [7] Miao P, Han K, Tang Y, *et al.* Recent advances in carbon nanodots: Synthesis, properties and biomedical applications [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(5): 1586-1595.
- [8] Roy P, Chen P C, Periasamy A P, *et al.* Photoluminescent

- carbon nanodots: Synthesis, physicochemical properties and analytical applications [J]. *Mater Today*, 2015, 18(8): 447-458.
- [9] Wu J, Lemarié C A, Barralet J, *et al.* Amphiphilic peptide-loaded nanofibrous calcium phosphate microspheres promote hemostasis *in vivo* [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(11): 9194-9200.
- [10] Zhang M, Zhao Y, Cheng J, *et al.* Novel carbon dots derived from *Schizonepetae Herba Carbonisata* and investigation of their haemostatic efficacy [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(8): 1562-1571.
- [11] Sun Z, Lu F, Cheng J, *et al.* Haemostatic bioactivity of novel *Schizonepetae Spica Carbonisata*-derived carbon dots via platelet counts elevation [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(Suppl 3): S308-S317.
- [12] Cheng J, Zhang M, Sun Z, *et al.* Hemostatic and hepatoprotective bioactivity of *Junci Medulla Carbonisata*-derived carbon dots [J]. *Nanomedicine*, 2019, 14(4): 431-446.
- [13] Yan X, Zhao Y, Luo J, *et al.* Hemostatic bioactivity of novel *Pollen Typhae Carbonisata*-derived carbon quantum dots [J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 60.
- [14] Zhao Y S, Zhang Y, Kong H, *et al.* Haemostatic nanoparticles-derived bioactivity of from *Selaginella tamariscina carbonisata* [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 446.
- [15] Luo J, Zhang M L, Cheng J J, *et al.* Hemostatic effect of novel carbon dots derived from *Cirsium setosum Carbonisata* [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(66): 37707-37714.
- [16] Wang Y Z, Kong H, Liu X M, *et al.* Novel carbon dots derived from *Cirsii Japonici Herba Carbonisata* and their haemostatic effect [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(9): 1635-1644.
- [17] Liu X M, Wang Y Z, Yan X, *et al.* Novel *Phellodendri Cortex* (Huang Bo)-derived carbon dots and their hemostatic effect [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(4): 391-405.
- [18] 罗娟, 赵琰, 成金俊, 等. 荷叶炭纳米颗粒的发现及其止血作用的研究 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(4): 499-504.
- [19] 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 [J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(7): 72-76.
- [20] 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.
- [21] 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 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 201-208.
- [22] 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.
- [23] 颜永刚, 王红艳, 尹立敏, 等. 桃仁-大黄药对对脂多糖所致蓄血症模型大鼠的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(5): 1148-1151.
- [24] Matsumoto H, Ogura H, Shimizu K, *et al.* The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13995.
- [25] Urgard E, Lorents A, Klaas M, *et al.* Pre-administration of PepFect6-microRNA-146a nanocomplexes inhibits inflammatory responses in keratinocytes and in a mouse model of irritant contact dermatitis [J]. *J Control Release*, 2016, 235: 195-204.
- [26] Almeida A A C, Silva R O, Nicolau L A D, *et al.* Physio-pharmacological investigations about the anti-inflammatory and antinociceptive efficacy of (+)-limonene epoxide [J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 511-522.
- [27] Li C Y, Suzuki K, Hung Y L, *et al.* Aloe metabolites prevent LPS-induced sepsis and inflammatory response by inhibiting mitogen-activated protein kinase activation [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(4): 847-861.
- [28] Wang X, Zhang Y, Kong H, *et al.* Novel mulberry silkworm cocoon-derived carbon dots and their anti-inflammatory properties [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 68-76.
- [29] 赵玉升, 侯婷婷, 赵金莉, 等. 以机油为分散剂高温热解人发合成新型碳点及其生物效应研究 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3663-3669.
- [30] 曹鹏. 黄芩炭抗炎作用及其机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [31] Wu J, Zhang M, Cheng J, *et al.* Effect of *Lonicerae japonicae Flos Carbonisata*-derived carbon dots on rat models of fever and hypothermia induced by lipopolysaccharide [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 4139-4149.
- [32] 赵吟, 李钦, 张信岳. 基于RBL-2H3细胞模型的I型过敏反应和类过敏反应研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(11): 1310-1315.
- [33] Witting Christensen S K, Kortekaas Krohn I, Thuraiaiyah J, *et al.* Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK [J]. *Allergy*, 2014, 69(10): 1343-1349.
- [34] 朱雅凡. 仲景“灸”法原貌考证及炙甘草抗溃疡作用的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [35] Hu J, Luo J, Zhang M L, *et al.* Protective effects of *Radix Sophorae Flavescentis Carbonisata*-based carbon dots against ethanol-induced acute gastric ulcer in rats: Anti-

- inflammatory and antioxidant activities [J]. *Int J Nanomed*, 2021, 16: 2461-2475.
- [36] 鲁放. 基于纳米技术的焦白术抗胃溃疡物质基础和作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [37] Roberts R L, Wallace M C, Phipps-Green A J, *et al.* ABCG2 loss-of-function polymorphism predicts poor response to allopurinol in patients with gout [J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(2): 201-203.
- [38] Scheepers L E J M, Boonen A, Dagnelie P C, *et al.* Uric acid and blood pressure: Exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(10): 1968-1975.
- [39] Abeles A M. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: An update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(3): 13.
- [40] Lee Y S, Kim S H, Yuk H, *et al.* DKB114, A mixture of *Chrysanthemum indicum* Linne flower and *Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl bark extracts, improves hyperuricemia through inhibition of xanthine oxidase activity and increasing urine excretion [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1381.
- [41] Dinesh P, Rasool M. Berberine, an isoquinoline alkaloid suppresses TXNIP mediated NLRP3 inflammasome activation in MSU crystal stimulated RAW 264.7 macrophages through the upregulation of Nrf2 transcription factor and alleviates MSU crystal induced inflammation in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44: 26-37.
- [42] Wang X K, Zhang Y, Zhang M L, *et al.* Novel carbon dots derived from *Puerariae Lobatae Radix* and their anti-gout effects [J]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4152.
- [43] Wang S, Zhang Y, Kong H, *et al.* Antihyperuricemic and anti-gouty arthritis activities of *Aurantii Fructus Immaturus* Carbonisata-derived carbon dots [J]. *Nanomedicine*, 2019, 14(22): 2925-2939.
- [44] Arslan R, Aydin S, Nemutlu Samur D, *et al.* The possible mechanisms of protocatechuic acid-induced central analgesia [J]. *Saudi Pharm J*, 2018, 26(4): 541-545.
- [45] 赵玉升, 罗娟, 邢洪霞, 等. 伏龙肝中新型碳点的发现及其镇痛作用研究 [J]. *中药材*, 2019, 42(12): 2882-2886.
- [46] 张亚雪. 姜炭纳米类成分的发现及其镇痛作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [47] 张益赫. 地榆炭镇痛物质基础及作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [48] Fiorino D F, Garcia-Guzman M. Muscarinic pain pharmacology: Realizing the promise of novel analgesics by overcoming old challenges [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012(208): 191-221.
- [49] Misra U K, Kalita J, Tripathi G, *et al.* Role of β endorphin in pain relief following high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(3): 618-623.
- [50] Bobinski F, Ferreira T A A, Córdova M M, *et al.* Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice [J]. *Pain*, 2015, 156(12): 2595-2606.
- [51] Martin S L, Power A, Boyle Y, *et al.* 5-HT modulation of pain perception in humans [J]. *Psychopharmacology: Berl*, 2017, 234(19): 2929-2939.
- [52] Viguier F, Michot B, Hamon M, *et al.* Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms: Implications of 5-HT7 and other 5-HT receptor types [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 716(1/2/3): 8-16.
- [53] Zhang M L, Cheng J J, Zhang Y, *et al.* Green synthesis of *Zingiberis rhizoma*-based carbon dots attenuates chemical and thermal stimulus pain in mice [J]. *Nanomed Lond Engl*, 2020, 15(9): 851-869.
- [54] 宋兴兴. 麦芽炭降糖作用及其机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [55] Sun Z, Lu F, Cheng J, *et al.* Hypoglycemic bioactivity of novel eco-friendly carbon dots derived from traditional Chinese medicine [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(12): 2146-2155.
- [56] Lu F, Zhang Y, Cheng J J, *et al.* Maltase and sucrase inhibitory activities and hypoglycemic effects of carbon dots derived from charred *Fructus Crataegi* [J]. *Mater Res Express*, 2019, 6(12): 125005.
- [57] Blat Y. Non-competitive inhibition by active site binders [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2010, 75(6): 535-540.
- [58] Kong H, Zhao Y, Zhu Y, *et al.* Carbon dots from *Artemisiae Argvi Folium Carbonisata*: Strengthening the anti-frostbite ability [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2021, 49(1): 11-19.
- [59] 熊威. 贯众炭中新型纳米类成分的发现及其保肝作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [60] Zhao Y S, Zhang Y, Kong H, *et al.* Carbon dots from *Paeoniae Radix alba carbonisata*: Hepatoprotective effect [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 9049-9059.
- [61] 赵亚芳, 李郁茹, 陈玉民, 等. 王不留行炭纳米类成分发现及其对小鼠酒精性肝损伤保护作用 [J]. *中草药*, 2021, 52(22): 6825-6833.
- [62] Guo Y J, Liang X M, Meng M Y, *et al.* Hepatoprotective effects of Yulangsan flavone against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Phytomedicine*, 2017, 33: 28-35.

- [63] Fathy S M, Drees E A. Protective effects of Egyptian cloudy apple juice and apple peel extract on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and inflammatory status in diabetic rat pancreas [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 8.
- [64] 陈浩, 梁少姗, 曾彩虹. 毒蛇咬伤致急性肾损伤 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(1): 89-92.
- [65] Rodrigues Sgrignolli L, Florido Mendes G E, Carlos C P, *et al.* Acute kidney injury caused by *Bothrops* snake venom [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 119(2): c131-c136.
- [66] 郑鹏飞. 大黄炭的止泻作用及其物质基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [67] 赵玉升, 李立杰, 李伟洋, 等. 基于纳米材料角度研究石榴皮炭止泻作用物质基础 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1335-1342.
- [68] 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.
- [69] Zhao Y, Lu F, Zhang Y, *et al.* Water-soluble carbon dots in cigarette mainstream smoke: Their properties and the behavioural, neuroendocrinological, and neurotransmitter changes they induce in mice [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2203-2217.
- [70] Nikolaus S, Antke C, Beu M, *et al.* Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders: Results from *in vivo* imaging studies [J]. *Rev Neurosci*, 2010, 21(2): 119-139.
- [71] Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017, 19(2): 147-158.
- [72] Wang H, Zhang M, Ma Y, *et al.* Selective inactivation of Gram-negative bacteria by carbon dots derived from natural biomass: *Artemisia argyi* leaves [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(13): 2666-2672.
- [73] Chen L, Liang J. An overview of functional nanoparticles as novel emerging antiviral therapeutic agents [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 112: 110924.
- [74] Łoczechin A, Séron K, Barras A, *et al.* Functional carbon quantum dots as medical countermeasures to human coronavirus [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(46): 42964-42974.
- [75] Innocenzi P, Stagi L. Carbon-based antiviral nanomaterials: Graphene, C-dots, and fullerenes. A perspective [J]. *Chem Sci*, 2020, 11(26): 6606-6622.
- [76] Tong T, Hu H, Zhou J, *et al.* Glycyrrhizic-acid-based carbon dots with high antiviral activity by multisite inhibition mechanisms [J]. *Small*, 2020, 16(13): e1906206.
- [77] Lin C J, Chang L, Chu H W, *et al.* High amplification of the antiviral activity of curcumin through transformation into carbon quantum dots [J]. *Small*, 2019, 15(41): e1902641.

[责任编辑 崔艳丽]