中药白及止血作用及其应用的研究进展

胡雨涛1, 叶 欣2, 徐 伟2, 谢 珺2, 胡梦娇3, 朱炳祺2*

1浙江中医药大学第一临床医学院,浙江 杭州

2浙江中医药大学医学技术学院,浙江 杭州

3浙江中医药大学基础医学院,浙江 杭州

Email: huyutao1113@163.com, *bingqizhu@163.com

收稿日期: 2021年4月26日: 录用日期: 2021年5月21日: 发布日期: 2021年5月28日

摘要

白及是兰科植物白及的块茎,具有优良的止血作用。白及多糖组分和非多糖组分在止血作用上具有一定 共性,能够促进血小板的聚集及止血栓的形成,加快一期止血速度。一定程度上促进凝血酶的生成,凝 血酶原时间缩短,加快二期止血进程。在一定程度上调节纤溶系统的稳定,防止出血的发生。本文阐述 了白及止血作用的相应机制,总结了白及止血作用的应用,为白及止血作用的进一步研究与开发提供参 考。

关键词

白及,止血作用,白及多糖,非多糖组分,血小板,临床应用

Advances in the Study of the Hemostation Effect and Its Application of Chinese Medicine *Bletilla striata*

Yutao Hu¹, Xin Ye², Wei Xu², Jun Xie², Mengjiao Hu³, Bingqi Zhu^{2*}

¹First Clinical School of Medicine, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou Zhejiang ²College of Medical Technology, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou Zhejiang ³College of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou Zhejiang Email: huyutao1113@163.com, *bingqizhu@163.com

Received: Apr. 26th, 2021; accepted: May 21st, 2021; published: May 28th, 2021

______ *通讯作者。

文章引用: 胡雨涛, 叶欣, 徐伟, 谢珺, 胡梦娇, 朱炳祺. 中药白及止血作用及其应用的研究进展[J]. 药物资讯, 2021, 10(3): 152-157. DOI: 10.12677/pi.2021.103021

Abstract

Bletilla striata (Thunb.) Reichb. f. (Orchidaceae) has excellent function in hemostation. Polysaccharide and non-polysaccharide components of *Bletilla striata* have certain commonness in hemostasis, which can promote platelet aggregation, stop thrombosis and accelerate the first-stage hemostasis. To a certain extent, it can promote the generation of thrombin, shorten the prothrombin time and accelerate the secondary hemostasis process. To a certain extent, it can regulate the stability of fibrinolytic system and prevent bleeding. This paper describes the corresponding mechanism of hemostation by *Bletilla striata*, summarizes the application of *Bletilla striata* in hemostation, and provides reference for further research and development of *Bletilla striata*.

Keywords

Bletilla striata, Hemostasis, *Bletilla striata* Polysaccharides, Non-Polysaccharide Fraction (BS-80EE), Platelet, Clinical Applications

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



Open Access

1. 引言

白及,又名白根,地螺丝、连及草,为兰科植物白及的块茎。兰科白及属有四种,为白及、华白及、小白及以及黄花白及,广泛分布于我国贵州西南部、陕西南部、甘肃东南部、长江流域等地[1]。白及性微寒,味甘而涩,善收敛,具有收敛止血、消肿生肌、敛疮的功能,可用于治疗咯血,外伤出血,痈疮肿毒,烫灼伤,手足皲裂等病症[2]。现代研究表明,白及具有良好的临床止血作用[3]。本文从白及多糖成分和非多糖组分两方面对白及止血作用加以阐述,并对其止血作用的应用进行总结,以为白及止血作用的进一步深入研究以及临床应用的开发提供参考。

2. 白及止血作用的研究

白及具有收敛止血的功能。从白及块茎中可提取多种活性成分,白及多糖(*Bletilla striata* polysaccharides, BSP)是主要提取物之一,也是白及发挥止血作用的主要物质基础[4]。近几年的研究也发现,糖苷类、菲类、二氢菲类等[5]白及非多糖组分同样具有止血作用[6]。

2.1. 白及多糖止血作用的研究

白及多糖是由多个单糖通过糖苷键相连接而形成的多聚物,由于其主要组成为 D-葡萄糖和 D-甘露糖,所以也被称为葡甘露聚糖聚合物[7]。现有多项研究表明[8] [9] [10] [11] [12],白及多糖能够缩短小鼠的出血时间(bleeding time, BT)和凝血时间(clotting time, CT),调节血小板聚集率,增强血小板第Ⅲ因子活性,加快内源性、外源性凝血途径的激活速度并在一定程度上调节纤溶系统,综合发挥止血作用。

武桂娟等[8]发现服用白及多糖水溶液的小鼠,其出血时间和凝血时间都会得到有效缩短。董莉等[9] 通过对大鼠进行对照给药实验,发现白及多糖能够缩短大鼠的凝血酶原时间、凝血酶时间、部分凝血活 酶时间,从而加快凝血速度。

研究表明,白及多糖能够上调血小板最大聚集率[10]。血小板的聚集在一期止血的过程中尤为重要,

血小板聚集作用的增强能够加快止血栓的形成,从而加速止血。血小板的释放功能会对血小板的聚集产生一定影响。Li 等[11]通过投射电子显微镜对经白及多糖处理后的血小板进行观察,发现血小板紧密聚集,并且在血小板赤道和横断面处随机分布的 α 颗粒和致密颗粒有明显脱粒现象,这在一定程度上显示白及多糖对血小板的释放功能有一定的促进作用。当血小板从自身致密体、 α -颗粒中释放物质如 ADP、5-HT 或临时合成的 TXA_2 以及其他各类因子时,一方面,能够进一步促进血小板的聚集,另一方面,能够促进血管的收缩以及血浆纤维蛋白的生成,进一步增强止血作用。 TXB_2 和 6-keto-PGF1 α 是 TXA_2 和 PGI $_2$ 的稳定代谢产物,可作为判断二者浓度的指标。现有研究证实[9],白及多糖使大鼠血浆中 TXB_2 的含量有所上升,6-keto-PGF1 α 含量则有所下降,证明白及通过促进血小板释放 TXA_2 以及抑制内皮细胞转化 TXB_2 的聚集,并且在一定程度上促进了血管的收缩,有利于止血的进行。有学者推断[7],白及多糖的硫酸盐通过 TXB_2 通路诱导磷脂酶 TXB_2 加管的收缩,有利于止血的进行。有学者推断[7],自及多糖的硫酸盐通过 TXB_2 通路诱导磷脂酶 TXB_2 加管的收缩,有利于止血的进行。有学者推断[7],自及多糖的硫酸盐通过 TXB_2 加含量,促进血小板的聚集。此外,Li 等[11]发现 TXB_2 加制剂和 TXB_2 的含量,促进血小板的聚集。此外,Li 等[11]发现 TXB_2 加制剂和 TXB_2 的含量,促进血小板的聚集。此外,Li 等[11]发现 TXB_2 加制剂和 TXB_2 和制剂量剂量依赖性地对白及多糖产生抑制,表明白及多糖对于血小板的聚集和形态改变的影响可能与ADP 受体信号通路中的 TXB_2 和 TXB_2 和 T

纤溶系统通过作用于血栓和凝血块,从而影响止血作用的进行。通过大鼠的血热出血模型,董永喜等[12]发现白及多糖会下调大鼠血浆中纤溶酶原激活物抑制剂的含量,组织型纤溶酶原激活剂含量有所上调。白及多糖通过调节二者的平衡来发挥作用,从而防止二者失衡产生的失血或血栓栓塞。

2.2. 白及非多糖组分止血作用的研究

有研究显示白及正丁醇提取部位是白及止血作用有效部位之一[13],其作用机制是通过促进血小板的聚集从而发挥止血功能。赵菲菲等[14]使用乙醇对白及进行提取后,采用 80%乙醇进行洗脱,得到不含多糖的白及乙醇组分(BS-80EE),探究白及非多糖组分的止血作用和机制。研究发现,BS-80EE 能促进凝血酶的生成,缩短凝血过程中的凝血酶时间从而降低肝素化小鼠的出血及凝血时间,另一方面,随着BS-80EE 浓度的升高,可明显提升大鼠血小板聚集率。从血液流变学的角度来看[15],BS-80EE 会提高大鼠血小板膜糖蛋白 CD62P 的活化率,在电镜下,血小板伪足伸出并聚集在一起,使全血粘度提升。BS-80EE 通过促进血小板的活化、形变、聚集来增强血液黏度,使血液处于高凝状态从而发挥止血作用。进一步研究发现了 BS-80EE 的止血活性物质基础[5],化合物 4-Hydroxymethylphenyl β-D-glucoside、α-Isobutylmalic acid、Blestroside、Gymnoside I、Militarine、Gymnoside IX、1-p-Hydroxybenzyl-4-methox yphenanthrene-2,7-diol 等能缩短小鼠的凝血时间,化合物

4,7-Dihydroxy-2-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene、armatuside 等在体外能有效促进血小板的聚集。

2.3. 白及促进止血过程

白及多糖成分和非多糖组分在止血作用上有一定的共性,都会促进血小板的聚集,促进止血栓的形成,加快一期止血速度。白及通过促进血小板第 III 因子的活性从而使凝血活酶生成时间得到有效缩短 [16]。一定程度上促进凝血酶的生成,凝血酶原时间缩短,加快二期止血进程。

白及止血功效的发挥,首先由吸收血液后富有粘性的多糖附着于伤口表面,达到初步的物理止血作用[17]。其次,白及内的多种活性成分发挥作用,促进血管收缩,血液黏度提升,使受损部位局部血流量减少。相应物质作用于血小板,使血小板聚集并且形成血小板止血栓堵塞伤口。白及使凝血酶生成速度加快,促进纤维蛋白的生成,加固止血栓。同时,调节纤溶系统的稳定,防止出血的发生。

3. 止血作用在临床上的应用

白及具有收敛止血,消肿生肌的功能。使用白及为原材料制成的止血粉、止血海绵,具有良好的止

血、抗菌[18]、消炎[19]作用,被广泛应用于临床止血。白及散是中药传统方剂,自古以来作为止血良方被广泛应用。在《因病脉治》中就有白及散的记录[20]: "白芨、飞曲,二味同研,白汤调服。"可用于治疗肺络损伤,喘咳吐血。现代临床应用中,更是将传统白及散与西药联合应用,展现出较好的治疗效果[21][22][23]。

3.1. 白及止血粉

以白及为原料制成的止血粉,既可以有效抑制临床常见的细菌[18],又能促进止血,加快伤口的愈合。 白及粉接触创面后会充分吸收血液,富含多糖的粉体产生粘性,形成糊状附着在伤口表面,达到初步止 血目的[17]。之后白及粉通过促进血小板聚集和血管收缩,缩短凝血时间从而达到良好的止血效果。好的 止血材料需要有较好的生物相容性,保证临床应用的安全。王玮[24]通过动物实验发现白及止血粉不会对 豚鼠皮肤产生刺激性反应和过敏性反应,并且由于白及多糖和淀粉为源于植物的多聚糖成分,使用后可 以完全降解。

徐思清[25]选取 152 例肺胃出血或外伤性出血的患者使用白及粉进行临床试验。对外伤性出血患者进行外敷白及粉治疗,对胃出血患者进行内服白及粉治疗。外伤性患者在外敷白及粉之后,5 d 左右白及粉被吸收完毕,同时患者疼痛消失,出血可停止。胃出血患者在服用白及粉后,3 d 左右出血症状明显改善。试验结果表明白及粉能有效缓解出血症状。刘静[26]选取 128 例急性上消化道出血的患者,随机分为两组进行对照试验。治疗组使用白及粉和大黄粉联合治疗,对照组仅使用大黄粉治疗。治疗组 64 例中有效43 例,总有效率82.81%,对照组 64 例中治愈48 例,总有效率75.00%。两组数据 P < 0.05 具有统计学差异,治疗组总治愈率高于对照组,表明白及粉具有良好的止血效果。

3.2. 白及止血海绵

止血海绵是一种外科敷药,具有快速止血、抑菌抗感染的功能,可以吸收大量血液和组织渗液、加速创面愈合,常用的止血材料有壳聚糖,纤维蛋白胶,明胶海绵等[27]。壳聚糖止血材料虽可广泛地应用于各种海绵,但对于大出血伤口的治疗效果不够理想。明胶海绵相较于其他止血材料而言止血速度慢,对血小板等物质的拉扯能力以及对患者创面组织的附着力较差,而且更容易破裂。白及止血海绵[28]不仅拥有较好的柔韧性和强度,透气性、生物相容性较好,吸水性较强,而且能提高血小板聚集率,起到稳定凝血块的作用,止血效果明显强于吸收性明胶海绵。同时,白及还具有良好的抑菌效果以及促进伤口愈合[29]的特性,是优良的止血海绵用料。

在新型止血海绵的研发中,有学者研究出一种通过使用定向冷冻技术以形成特定的分级排列多孔通道的白及多糖海绵[30]。海绵的微观结构和力学性能可以通过调节白及多糖的浓度来发生相应的改变,以适应不同的使用需求,具有一定的市场前景。有团队在复合型海绵的研究中研发出白及多糖/氧化石墨烯复合海绵新材料(BGCS) [31]。BGCS 的孔隙度大于 90%,拥有良好的吸水性,在 30 s 内可促进血液凝固。但是,石墨烯对于人体有潜在的危害,对于其性质及其开发仍处于初级阶段,需要有更多的试验来证实 BGCS 是否是一种良好的止血材料。

3.3. 白及散

白及善收敛,具有收敛止血,消肿生机的功能。可根据不同疾病,与其他中药一同碾磨成粉,作为 具有特定疗效的方剂使用。现代临床试验证实,西药治疗时联合白及一同使用,能够有效缓解病情,产 生优于单独使用西药的治疗效果[21] [22] [23]。

李树英[22]选取 60 例基底节区、丘脑出血患者作为研究对象,随机分为两组,都使用奥美拉唑进行

治疗,试验组加用鼻饲方法对患者使用三七白及散进行治疗。试验结果显示,加用三七白及散的患者第 3 d 及 7 d 胃黏膜 PH 值大于对照组患者,第 14 d 试验组患者血清血红蛋白以及血清白蛋白的水平均高于对照组患者,血清总胆固醇的水平低于对照组患者。试验组的各项临床指标优于对照组,这表明三七白及散对基底节区、丘脑出血患者疗效较好。白及可用以治疗肺络损伤,喘咳吐血。郑迪[23]选取 70 例肺浸润型肺结核患者,随机分为两组。两组都使用抗结核药进行治疗,试验组加用白及止血抗痨散进行治疗。结果表明,联用白及止血抗痨散的患者咯血症状较对照组少,治疗总有效率高。

4. 结语

综上所述,对于白及止血作用研究主要集中在白及多糖,白及非多糖组分止血作用的研究较少,可加大对白及非多糖组分止血作用的研究。如一般采用水提醇沉法提取白及多糖[32],醇沉部分过滤后一般会被舍弃,可探究滤液是否拥有止血功能。现代研究证实,白及化学成分复杂,现已从白及中分离鉴定出 192 种化合物[33]。需要对白及进行"物质-药效"关联,明确具体化学物质对血小板、凝血酶、纤溶系统等的影响机制,更深层次的探究白及的止血功能。白及对血小板的功能有较大的影响,但相应机制通路研究较少,应加大这方面的研究。此外,由于白及多糖分子量跨度大,有学者判断白及多糖的分子量会对其药理活性产生影响[34]。故可采用多种方法对白及多糖进行分子量分级以探究不同分子量的多糖对止血活性的影响。

白及作为传统止血良药被广泛使用,其多糖性质赋予其广阔的发展前景。可采用现代先进技术,有效利用白及打造复合止血材料以完善传统止血材料的缺点。除此之外,可以看到,白及在中西医结合治疗中焕发出勃勃生机,可继续深入研究,发挥白及这一传统中药的无限活力。

基金项目

国家自然科学基金项目(82003753),浙江自然科学基金项目(LQ21H080002),浙江中医药科技计划项目(2021ZQ024),浙江教育厅项目(Y202045160),浙江医药卫生科技计划项目(2020RC085)。

参考文献

- [1] 刘京宏,周利,钟晓红,曾建国. 白及资源研究现状及长产业链开发策略[J]. 中国现代中药, 2017, 19(10): 1485-1494+1504.
- [2] 药用植物图像数据库[EB/OL]. https://library.hkbu.edu.hk/electronic/libdbs/mpd/index.html.
- [3] 万大群,赵仁全,刘海,冉茂鸿. 白及的成分、药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 93-96.
- [4] He, X.R., Wang, X.X., Fang, J.C., Zhao, Z.F., Huang, L.H., Guo, H. and Zheng, X.H. (2017) *Bletilla striata*: Medicinal Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities. *Journal of Ethnopharmacology*, **195**, 20-38. https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.026
- [5] 赵菲菲,李靖,徐国波,王永林,席晓岚,廖尚高. 白及非多糖组分止血活性成分研究[J/OL]. 天然产物研究与开发: 1-12. http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.O.20201210.1523.006.html, 2021-03-10.
- [6] Yang, C., Xia, T., Wang, C., Sun, H., Li, Y., Gong, Z., et al. (2019) Using the UPLC-ESI-Q-TOF-MS^E Method and Intestinal Bacteria for Metabolite Identification in the Nonpolysaccharide Fraction from *Bletilla striata*. *Biomedical Chromatography*, 33, Article No. e4637. https://doi.org/10.1002/bmc.4637
- [7] Guo, Q., Li, B., Bao, C., Li, Y., Cao, Y., Wang, C. and Wu, W. (2020) Bletilla striata Polysaccharides Improve Hemostatic, Antiinflammatory Efficacy, and Platelet Aggregation in Gingivitis Rat Model. Starch-Stärke, 73, Article No. 2000185.
- [8] 武桂娟, 刘泓雨, 王红, 韩亚, 孙世晓. 白芨多糖对正常小鼠出、凝血时间影响的实验研究[J]. 黑龙江中医药, 2011, 40(3): 49-50.
- [9] 董莉, 董永喜, 刘星星, 廖尚高, 王爱民, 李勇军. 白芨多糖对大鼠血小板聚集、凝血功能及 TXB_2 、 6-keto-PGF_(1α)表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(4): 459-462.

- [10] 吕洪乐、张同华、李倩. 白及多糖药理作用的研究进展[J]. 中国药房、2015、26(28): 4014-4016.
- [11] Dong, L., Liu, X.-X., Wu, S.-X., Mei, Y., Liu, M.-J., Dong, Y.-X., et al. (2020) Rhizoma Bletillae Polysaccharide Elicits Hemostatic Effects in Platelet-Rich Plasma by Activating Adenosine Diphosphate Receptor Signaling Pathway. Biomedicine & Pharmacotherapy, 130, Article ID: 110537. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110537
- [12] 董永喜, 刘星星, 董莉, 王霞, 黄勇, 王永林. 白及多糖对血热出血模型大鼠的止血作用及机制研究[J]. 中国药房, 2016, 27(31): 4347-4349, 4350.
- [13] 陆波,徐亚敏,张汉明,李铁军,邱彦. 白及不同提取部位对家兔血小板聚集的影响[J]. 解放军药学学报, 2005, 21(5): 330-332.
- [14] 赵菲菲,杨馨,徐丹,董莉,李靖,王永林,等. 白及非多糖组分的止血作用及其机制的初步研究[J]. 中国药理 学通报, 2016, 32(8): 1121-1126.
- [15] 赵菲菲, 蔺良才, 杨馨, 李靖, 董莉, 王永林, 等. 白及非多糖组分对大鼠血小板活化及血液流变学的影响[J]. 中成药, 2017, 39(2): 244-249.
- [16] 王筠默, 姜名瑛, 沈侠君, 等. 中药药理[M]. 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 70
- [17] 张晨. 白及粉粉体特性与止血性能相关性分析及其促创面愈合作用的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [18] 俞杭苏, 代斌玲, 钱朝东, 丁志山, 蒋福升, 金波, 李美芽. 白及须根化学成分及其体外抗菌活性研究[J]. 中药 材, 2016, 39(3): 544-547.
- [19] Jiang, F., Li, M., Wang, H., Ding, B., Zhang, C., Ding, Z., Yu, X. and Lv, G. (2019) Coelonin, an Anti-Inflammation Active Component of *Bletilla striata* and Its Potential Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, Article No. 4422. https://doi.org/10.3390/ijms20184422
- [20] 秦昌遇. 症因脉治[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.
- [21] 黄道坡. 三黄白及散联合西药治疗急性上消化道出血(胃热壅盛证)50 例[J]. 光明中医, 2013, 28(10): 2142-2143.
- [22] 李树英. 奥美拉唑钠联合三七白及散治疗基底节区、丘脑出血的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(13): 113-114.
- [23] 郑迪. 白及止血抗痨散联合抗结核治疗浸润型肺结核临床观察[J]. 新中医、2015、47(12): 39-41.
- [24] 王玮. 白及止血粉的研制及其止血性能的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [25] 徐思清. 白及的止血作用及其临床应用[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(31): 94.
- [26] 刘静. 大黄粉与白芨粉治疗急性上消化道出血的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(30): 169
- [27] 李学军, 孙园园. 不同生物止血材料研究进展及复合型止血材料的临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(51): 9671-9674
- [28] 王巍, 程明和, 高静, 张晓洁. 白及止血海绵止血作用的实验研究[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(1): 32-35+65
- [29] Chen, Z., Cheng, L., He, Y. and Wei, X. (2018) Extraction, Characterization, Utilization as Wound Dressing and Drug Delivery of *Bletilla striata* Polysaccharide: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 2076-2085. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.028
- [30] Zhang, Q., Qi, C., Wang, H., Xiao, X., Zhuang, Y., Gu, S., et al. (2019) Biocompatible and Degradable Bletilla striata Polysaccharide Hemostasis Sponges Constructed from Natural Medicinal Herb Bletilla striata. Carbohydrate Polymers, 226, Article No. 115304. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115304
- [31] Chen, J., Lv, L., Li, Y., Ren, X., Luo, H., Gao, Y., Yan, H., et al. (2019) Preparation and Evaluation of Bletilla striata Polysaccharide/Graphene Oxide Composite Hemostatic Sponge. International Journal of Biological Macromolecules, 130, 827-835. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.137
- [32] 赵宁, 李伟泽, 张倩, 等. 白及多糖提取工艺优化[J]. 应用化工, 2015, 44(12): 2212-2215.
- [33] Jiang, S., Wang, M.-Y., Yuan, H.-W., Xie, Q., Liu, Y., Li, B.-S., et al. (2020) Medicinal Plant of Bletilla striata: A Review of Its Chemical Constituents, Pharmacological Activities, and Quality Control. World Journal of Traditional Chinese Medicine, 6, 393-407. http://doi.org/10.4103/wjtcm.wjtcm_58_20
- [34] 朱峻霄, 林亚蒙, 杨野, 曲媛, 杨晓艳, 崔秀明, 王承潇. 白及多糖在生物医药材料领域中的应用研究进展[J]. 中药材, 2018, 41(4): 1011-1014.