



腐植酸类物质在皮肤修复、消炎和止血方面的研究概述

李雅慧

首都医科大学燕京医学院 北京 101300

摘要：腐植酸类物质含有多种具有化学活性和生物活性的官能团，在医药领域具有多种功能和作用。本文主要归纳总结了腐植酸类物质在皮肤修复、消炎以及止血方面的作用机理和应用案例，以期腐植酸类物质在医药领域的应用提供参考；同时对腐植酸医药产业的发展前景进行了展望。

关键词：腐植酸；皮肤修复；消炎；止血；研究概述

中图分类号：TQ314.1 文章编号：1671-9212(2024)03-0007-08

文献标识码：A DOI：10.19451/j.cnki.issn1671-9212.2024.03.002

Research Overview of Humic Substances in Skin Repair, Anti-inflammatory and Haemostasis

Li Yahui

Capital Medical University Yanjing Medical College, Beijing, 101300

Abstract: Humic substances contain a variety of functional groups with chemical and biological activity, and have a variety of functions and effects in the medicine field. This paper summarized mainly the mechanism and application cases of humic substances in skin repair, anti-inflammatory and hemostasis, which provided reference for the application of humic substances in the medicine field. At the same time, the future development of humic substances pharmaceutical industry was prospected.

Key words: humic acid; skin repair; anti-inflammatory; haemostasis; research overview

腐植酸是动植物遗骸经过微生物的分解、转化以及地球化学的一系列过程造成和积累起来的一类混合物。腐植酸的平均分子量在 17.2 ~ 39.7 kDa 之间，腐殖化指数在 0.49 ~ 1.21 之间。与碱性提取分离的组分相比，通过焦磷酸盐提取的腐植酸组分的芳香结构含量更高^[1]。腐植酸成分复杂、结构多样、官能团多、极性大，这些化学特性使其表现出众多理化性质和生理活性，药理活性突出且药用范围广泛^[2, 3]。

国外腐植酸类物质用于医疗领域，最先是从自发利用腐泥或泥炭开始的。早在古巴比伦时代，欧洲就有利用沼泽腐泥治疗皮肤病的记载^[4]。我国在唐代柳宗元《答崔黯书》中就有“土炭”治病的记载，明代李时珍在《本草纲目》中详细记叙了“石炭”“乌金散”“城东腐木”治疗小儿癫痫、泻便、

鼻衄吐血等的方法和疗效^[5]。随着医学研究的不断进步和深入，已经确认腐植酸具有消炎抑菌止痛、止血收敛抗渗出、促进创伤愈合、改善血液循环、抗风湿抗肿瘤、调节机体免疫机能、增强抗病能力等特点及作用，且对皮肤无刺激性和过敏性，无明显的毒副作用。本文中腐植酸类物质是指腐植酸、黄腐酸、腐植酸钠、黄腐酸钠等的统称。本文主要概述了腐植酸类物质在皮肤修复、消炎和止血方面的作用机理和应用案例，以期腐植酸类物质在医药领域的应用提供参考。

1 皮肤修复

1.1 促进胶原蛋白的合成

腐植酸类物质可以提高脯氨酸含量并促进胶

[收稿日期] 2023-11-10

[作者简介] 李雅慧，女，2003 年生，本科在读，专业方向：卫生检验与检疫，E-mail: 3419417887@qq.com。

原蛋白的合成^[6, 7]。胶原蛋白的合成包含了脯氨酸及赖氨酸的羟化, 羟赖氨酰基的糖化和分子间交联形成等转录后的修饰过程, 其中赖氨酸的羟化是胶原蛋白交联形成的分子基础, 皮肤创口会导致赖氨酸羟化水平升高, 从而促进伤口愈合。

腐植酸类物质可以促进脯氨酸及赖氨酸的羟化^[8]。朱少华等^[9]在研究腐植酸对鼠胶原脯氨酸及赖氨酸羟化的影响中使用腐植酸饮水饲养第二代 NMRI 鼠发现, 赖氨酸的羟化程度增高, 说明腐植酸对胶原蛋白合成过程中基因转录后细胞内的修饰过程有明显影响; Huang T S 等^[10]也发现腐植酸在实验大鼠体内可产生多种自由基对赖氨酸羟化酶起调节作用, 有助于胶原蛋白的合成。

腐植酸可以调节羟赖氨酰基的糖化和分子间交联的进程。应桂英等^[11]用 30 mg/L 的腐植酸饮水饲养第二代 NMRI 鼠, 结果表明, 30 mg/L 的腐植酸能够抑制半乳糖基化转移酶的活性, 进而干扰胶原质的后转移调节, 并认为胶原蛋白分子聚合能力与腐植酸对胶原蛋白分子中羟赖氨酸残基的糖苷化和胶原蛋白分子直径的影响有关, 腐植酸还可以影响 II 型胶原蛋白 (起到补水, 自然美白的作用) 的形成。

1.2 影响皮肤修复相关生长因子的表达

腐植酸钠的伤口愈合效果可能通过 TGF- β 信号通路介导^[6]。TGF- β 是伤口愈合和疤痕形成的关键活性分子, 3 种亚型 (TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3) 在伤口愈合的不同阶段发挥着关键作用。研究发现^[12], 腐植酸钠在受伤后第 6 天上调 TGF- β 1 的 mRNA 表达, 14 天下调 TGF- β 1 的 mRNA 表达, 调节伤口愈合的程度, 并且诱导 TGF- β 2 和 TGF- β 3 的 mRNA 表达。

腐植酸钠可以促进血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等相关因子的表达^[13]。尤振东^[14]采用腐植酸钠凝胶剂对大鼠进行创伤对照试验发现, 腐植酸钠凝胶剂不但对皮肤无刺激作用而且可以促进大鼠皮肤创面的修复, 加速创面愈合, 同时促进皮肤 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、血管内皮生长因子 (可促进血管通透性增加, 血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成)、成纤维细胞生长因子 (可促进

新血管形成、修复损害的内皮细胞) 和转化生长因子等相关因子的表达。

1.3 促进活性氧的产生

腐植酸由于来源和获取方式不同, 其结构中的官能团也不尽相同。腐植酸的喹酮类结构可以促进活性氧的形成^[15], 处于稳态的活性氧可以吸引刺激免疫细胞向伤口迁移进行抗菌, 刺激内皮细胞分裂和迁移来重塑血管, 促进成纤维细胞的分裂和迁移用于新细胞外基质及角质细胞的增殖及迁移, 从而促进伤口愈合^[16]。当活性氧被还原为半醌时, 腐植酸的芳香环结构稳定, 更有利于伤口愈合; 腐植酸还具有减少黑色素, 防止皮肤老化等作用^[15]。

1.4 皮肤修复的应用案例

有研究报道^[17]腐植酸钠治疗创伤感染 25 例、烧伤 12 例、癣类病例 11 例、慢性湿疹病人 10 例, 对一些常见的外科皮肤问题 (如藓类皮肤病、烧伤创口、湿疹类等) 有较好疗效。腐植酸外用可以消炎、止血、止痛、止痒, 并有缩小创口、促进肉芽组织和上皮细胞生长的作用^[18], 因此也被制成促进伤口愈合的外用制剂^[19]。

腐植酸类物质还可以作为环境刺激物的皮肤保护剂和抗炎剂, 并可以在紫外线保护剂方面大有用途^[20, 21]。白俄罗斯已生产泥炭和腐泥的浸膏, 其中泡沫洗液药剂, 可使皮肤增加水分、延缓老化, 促进发根脱脂和头发的生长^[22]。

2 消炎

2.1 影响炎症因子和炎性小体的表达

Junek R 等^[23]讨论了 4 种不同来源和种类的腐植酸类物质对肿瘤坏死因子 (TNF- α) 释放的影响差异, 进而证明了腐植酸类物质对机体炎症的抑制作用; Khuda F 等^[24]研究了天然腐植酸可能是通过抑制血管活性物质 (血清素、组胺) 和前列腺素的释放来发挥消炎作用; Naudé P J 等^[25]研究表明, 腐植酸钾可能通过抑制小鼠 TNF- α 、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和白细胞介素 -6 (IL-6) 的释放来抑制不同类型的炎症。王栋等^[26]研究显示, 使用腐植酸组小鼠血液白细胞、单核细胞、粒细胞



数量及 IL-6、TNF- α 、二胺氧化酶 (DAO)、D-乳酸 (D-Lac) 含量显著降低, 白细胞介素 -4 (IL-4) 和白细胞介素 -10 (IL-10) 含量显著增加, 表明腐植酸降低了小鼠血清促进炎症相关因子含量, 增加了小鼠血清抑炎因子含量; 检测了小鼠空肠中 NLRP3 炎性小体相关蛋白的表达, 表明腐植酸钠干预抑制炎症小体的表达。Szot K 等^[27]用适量含腐植酸的地下水纠正高血糖损伤内皮细胞, 通过显著降低 IL-6、TNF- α 等促炎因子来减轻炎症。可见, 腐植酸类物质可以控制炎症相关因子及炎症小体的上调或下调来达到消炎的目的。

2.2 影响免疫细胞的炎症相关作用

腐植酸具有增加白细胞的吞噬能力, 加速白细胞再生, 增加机体免疫力的作用^[28], 而黄腐酸钠则可以减轻白细胞的浸润^[29]。腐植酸钾可以抑制经 Opsonised Sephadex 或 FMLP/Cyto-B 诱导的中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的脱颗粒^[30]。

腐植酸可以通过控制巨噬细胞等产生的一氧化碳的释放以及产生对抗原呈递细胞特异性的刺激来达到控制炎症反应的作用, 而这种能力的大小与腐植酸分子结构中分子参数、种类来源、提取手段的不同有关^[31]。

腐植酸可以通过降低肥大细胞的脱颗粒 (含有肝素、组胺、5-羟色胺等) 来降低过敏反应。腐植酸的靶向给药降低了卵白蛋白免疫小鼠和豚鼠的一般过敏反应, 降低了小鼠血清免疫球蛋白 G 和免疫球蛋白 E 含量^[32]。腐植酸的过程给药降低了小鼠 Th1 型免疫反应的参数, 降低了 CD1 小鼠过敏性休克的严重程度, 并降低了肥大细胞在卵清蛋白免疫后的脱颗粒^[33]。

可见, 腐植酸类物质可以增加白细胞的吞噬能力, 加速白细胞再生, 减轻白细胞浸润, 控制巨噬细胞及内皮细胞对一氧化碳的释放作用, 降低肥大细胞脱颗粒, 刺激抗原呈递细胞, 从而达到平衡调节消炎作用和过敏反应的目的。

2.3 其他消炎作用的生理活性

(1) 类激素作用。

腐植酸具有类激素作用, 可以影响机体内分泌 (如活化具有消炎作用的肾上腺皮质激素), 可以

抑制透明质酸酶活性 (与消炎有关), 减少此酶对细胞间质中透明质酸的水解, 减少炎症渗出^[28]。Van 等^[34]的研究中也提到了腐植酸的类激素作用, 褐煤中提取的腐植酸对大鼠皮肤过敏反应的抑制作用, 类似于抗炎糖皮质激素——泼尼松龙, 而且腐植酸没有系统毒性的迹象, 在安全性方面优于泼尼松龙。

(2) 抑制 NF- κ B 的激活来减轻炎症。

转录因子蛋白家族 (NF- κ B) 可以调控基因表达, 在几乎所有的动物细胞中都能发现 NF- κ B。用腐植酸预处理人类脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 以剂量和时间依赖的方式, 通过脂多糖 (LPS) 诱导粘附分子的表达。由于 NF- κ B 可以调节这些粘附分子的表达, 腐植酸略微降低 NF- κ B 与 DNA 的结合, 可以通过抑制 NF- κ B 激活来抑制 LPS 诱导的粘附分子表达, 从而抑制 HUVEC 的免疫或炎症^[35, 36]。刘驰等^[30]研究发现, 黄腐酸钠可以抑制缺血区脑组织中 NF- κ B p65 的活化, 减轻脑缺血再灌注损伤的炎症反应。

(3) 抑制补体系统成分的释放来减轻炎症。

腐植酸类物质的消炎作用可能与抑制补体系统成分的释放有关。腐植酸类物质可能模仿补体抑制剂或与补体相互作用并调节补体活性的细胞外基质大分子, 干扰补体激活, 导致补体缺乏, 使参与免疫反应的蛋白质下调, 包括其 27 个补体成分和 1 个自分泌运动蛋白 (参与淋巴细胞运输和免疫调节)。腐植酸钾从 10 μ g/mL 及以上可以以剂量相关的方式抑制了替代和经典补体通路^[37 ~ 39]。

2.4 消炎的应用案例

早在 1982 年, 我国就发表过关于腐植酸治疗眼部炎症的疗效观察的文章^[40]。除此之外, 腐植酸对于抑制迟发型超敏反应、接触性超敏反应、移植排斥反应也是有效的^[39]; 用腐植酸钠灌肠治疗中轻度溃疡性结肠炎^[41 ~ 43], 用腐植酸抑制肿瘤引发的炎症、协助限制肿瘤的复发和迁移^[44], 用腐植酸钠加胰岛素外敷治疗糖尿病引起的足溃疡^[45], 用黄腐酸钠改善患者免疫功能从而治疗类风湿性关节炎、慢性非特异性结肠炎、支气管哮喘等^[46], 用腐植酸钠治疗妇科炎症、皮肤炎症、风湿类糖尿病

等慢性炎症性疾病均有明显效果^[47, 48]。

3 止血

3.1 收缩血管和改善毛细血管通透性

姚发业等^[49]研究显示,注射不同浓度的黄腐酸溶液对毛细血管收缩作用不显著,但在局部点滴时1.5%和2%黄腐酸溶液均可使毛细血管显著收缩。刘耀祥等^[50]将黄腐酸钠与传统止血药云南白药的药效进行对比实验发现,黄腐酸钠与云南白药的止血作用相似,且能明显缩短出血和凝血时间,不仅可以使出血局部血管收缩,还可能对某些凝血因子有一定影响。

腐植酸既有亲水性基团也有疏水性基团,具有“类甾醇”药物的疗效,在患者发生炎症的部位,脂溶性疏水基团能降低其毛细血管的通透性,减少血管扩张而引起的浮肿;亲水基团可同时与皮肤发生水合反应,增加皮肤渗透性,使活性组分通过表面屏蔽而达到血管真皮^[39]。因此,腐植酸既止血又活血。

3.2 增强血小板的凝血能力

黄腐酸具有胶体性和吸附能力,可在局部形成血栓;同时黄腐酸具有多种活性官能团,可激活血小板在创口形成血栓,降低血小板内环磷酸腺苷(cAMP)含量使血小板聚集,促进凝血。黄腐酸钠能双向调节细胞水平cAMP和环单磷酸鸟苷(cGMP)含量,平衡维持细胞代谢^[49~51],促进血小板聚集,帮助止血。腐植酸钠也具有使血小板生成和聚集的功能,增强血液凝胶的强度,从而起到止血作用^[52, 53]。

3.3 调节凝血蛋白及凝血因子

腐植酸可以引起参与各种生物过程的蛋白质失调,包括参与凝血作用的蛋白质下调,以及激活和调节继发性止血的蛋白的减少^[54]。腐植酸能增强凝血因子Ⅲ(TF,一种跨膜糖蛋白)活性的细胞表面表达和纤溶酶原激活剂抑制剂(PAI-1)的合成,利用调节人类脐静脉内皮细胞的蛋白激酶C活性来参与调节TF机制^[54~57],TF具有活化活性辅助因子Ⅶ和启动外源性凝血途径的作用;PAI-1

的增加可使凝血功能亢进。还有多项研究表明,较低浓度范围(0.5~5 mg/mL)的腐植酸可以缩短凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)^[55, 58, 59]。

3.4 止血的应用案例

腐植酸类物质在止血方面有诸多应用案例:运用腐植酸钠治疗12例原发性血小板减少症^[53];黄腐酸钠可以用于治疗流行性出血热^[60],用风化煤生产药用口服黄腐酸可治疗上消化道出血、胃及十二指肠溃疡和高血压等^[61];以秸秆为原料的发酵黄腐酸制成复方中药后仍旧保持了良好的抗炎、镇痛、止血等作用,并与辅助中药具有良好的协同作用,在治疗烧烫伤和外伤止血方面显示出更佳治疗效果^[62];将腐植酸与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)混合制成稳定均匀的水凝胶,是具有快速止血和伤口愈合功能的止血剂^[63]。

4 结论和展望

本文通过归纳总结大量前人文献成果,概述了腐植酸类物质在皮肤修复、消炎、止血方面的作用机理和成果。腐植酸类物质可以通过调节脯氨酸和赖氨酸的含量及羟化程度来影响胶原蛋白合成;在生理剂量下,可以通过调节成纤维细胞因子、血管内皮生长因子、转化生长因子等相关因子的表达修复皮肤。腐植酸类物质可以影响免疫细胞相关炎症方面功能,调节炎症相关细胞因子、黏附分子、氧化剂和补体系统成分的释放,并通过影响酶的作用减轻炎症反应。腐植酸类物质可以在出血局部收缩血管,增多血小板数量,促进血小板聚集,也可以调节凝血作用相关蛋白,缩短凝血酶原时间和活化凝血素时间从而调节凝血作用。

二十世纪七八十年代,在国家的重视下,腐植酸医药产业繁荣发展,积累了大量科研成果和宝贵经验,后来却发展平缓,新的医药方面的研究论文更是难见百家争鸣^[2]。新世纪以来,随着科技的迅猛发展以及国家对医药健康事业的重视,腐植酸的医药研究与应用又焕发出了新的生机,尤其是在重大多发疾病(如糖尿病^[64]、心脑血管^[65]、炎症、



肿瘤^[66]、阿尔茨海默病^[67]等)的预防和治疗中获得了良好效果,发展前景光明。

虽然腐植酸在医药领域有着很好的发展前景,但还存在一些问题和不足,例如:(1)腐植酸在毒理学方面的研究虽然已取得大量成果^[68~71],但内容还不够完善和系统化;(2)虽然已有许多证据证明腐植酸可以预防糖尿病等多种慢性疾病,但相关临床资料和有针对性的理论研究比较少^[72];(3)腐植酸是一种天然混合物,根据其疗效复刻药物研究也是很大的难题^[2];(4)腐植酸结构复杂,不同原料来源、不同提取方式等都可能都会导致其作用发生不同的变化^[73~75],所以很多医用专业名词称谓、相关理论研究等难以统一引用^[76]。除此之外,腐植酸的作用广泛,建议医药领域同仁充分应用现有的理论知识,进行更多的发明创造,对于疾病治疗的研究大胆假设小心求证,使腐植酸在医药领域的研究更加丰富多元,填充产业空白。综上,腐植酸类物质在医药领域需要加大科研投入,加强腐植酸基础研究,研发出更多新技术和新产品,推动腐植酸医药产业稳步发展,造福人类健康。

参考文献

- [1] Maria Z, Igor S, Mikhail B, et al. Physicochemical characterization and antioxidant activity of humic acids isolated from peat of various origins[J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 753.
- [2] 秦谊, 张救, 向诚, 等. 中华腐植酸医药研究现状与展望[J]. *腐植酸*, 2018(3): 30~41.
- [3] 李宝才, 龚加顺, 张惠芬, 等. 腐植酸与普洱茶茶色素[J]. *腐植酸*, 2007(1): 19~26.
- [4] Senesi N, Miano T M. Humic substances in the global environment and implication on human health[M]. Amsterdam: Elsevier, 1994.
- [5] 成绍鑫 编. 腐植酸类物质概论(第二版)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020.
- [6] Ji Y, Zhang A, Chen X, et al. Sodium humate accelerates cutaneous wound healing by activating TGF- β /Smads signaling pathway in rats[J]. *药学报* (英文), 2016, 6(2): 132~140.
- [7] 朱少华, Fietzek P P. 腐植酸对 0123 鼠关节软骨粘弹性的影响[J]. *中国地方病学杂志*, 2004(3): 31~32.
- [8] 朱少华, 刘良, 朱金龙, 等. 腐植酸对 NMRI 鼠骨胶原分子聚合能力的影响[J]. *中国地方病防治杂志*, 2004(6): 324~326.
- [9] 朱少华, 张慧, Fietzek P P. 腐植酸对鼠胶原脯氨酸及赖氨酸羟化的影响[J]. *中国地方病防治杂志*, 2004(1): 11~13.
- [10] Huang T S, Lu F J, Tsai C W. Tissue distribution of absorbed humic acids[J]. *Environmental Geochemistry and Health*, 1995, 17(1): 1~4.
- [11] 应桂英, 贾勇, 栾荣生. 腐植酸与软骨损伤关系的研究进展[J]. *卫生研究*, 2007(2): 238~241.
- [12] Çalısır M, Akpınar A, Poyraz Ö, et al. The histopathological and morphometric investigation of the effects of systemically administered humic acid on alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in rats[J]. *Journal of Periodontal Research*, 2016, 51(4): 499~507.
- [13] Samicee-Rad F, Hosseini Sedighi S F, Taherkhani A, et al. Evaluation of healing effects of poultice containing 0.5% fulvic acid on male white-male rats with skin ulcer[J]. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 2022, 15(1): 40~47.
- [14] 尤振东. 腐植酸钠凝胶剂对大鼠皮肤创伤愈合的影响[D]. 东北农业大学硕士学位论文, 2022.
- [15] De Melo B A, Motta F L, Santana M H. Humic acids: structural properties and multiple functionalities for novel technological developments[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2016(62): 967~974.
- [16] Dunnill C, Patton T, Brennan J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process[J]. *International Wound Journal*, 2017, 14(1): 89~96.
- [17] 广东信宜县人民医院腐植酸科研组. 腐植酸钠治疗烧伤等几种疾病效果观察[J]. *新医学*, 1976(8): 368~369.
- [18] Janečková B, Člupková M, Kalová H, et al. A casuistic

- study about behaviour of humic substances in a patient's exposure to whole body bath[J]. *Acta Salus*, 2015(3): 75 ~ 82.
- [19] 张爱军, 车晓侠, 闫志勇, 等. 一种用于促伤口愈合的腐植酸钠外用制剂: CN 201110160113[P]. 2023-09-08.
- [20] Verrillo M, Parisi M, Savy D, et al. Antiinflammatory activity and potential dermatological applications of characterized humic acids from a lignite and a green compost[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 2152.
- [21] Muela A, García-Bringas J M, Arana I, et al. Humic materials offer photoprotective effect to escherichia coli exposed to damaging luminous radiation[J]. *Microbial Ecology*, 2000, 40(4): 336 ~ 344.
- [22] 张则有, 李宜垠, E·Φ·多里多维奇, 等. 泥炭和腐泥在医学上的应用[J]. *东北师大学报(自然科学版)*, 1997 (4) : 114 ~ 119.
- [23] Junek R, Morrow R, Schoenherr J I, et al. Bimodal effect of humic acids on the LPS-induced TNF-alpha release from differentiated U937 cells[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(5): 470 ~ 476.
- [24] Khuda F, Anjum M, Khan S, et al. Antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activities of natural organic matter extracted from cretaceous shales in district Nowshera-Pakistan[J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2022, 15(2): 103633.
- [25] Naudé P J, Cromarty A D, van Rensburg C E. Potassium humate inhibits carrageenan-induced paw oedema and a graft-versus-host reaction in rats[J]. *Inflammopharmacology*, 2010, 18(1): 33 ~ 39.
- [26] 王栋, 何炎峻, 柳可欣, 等. 腐殖酸钠对肠产毒素性大肠杆菌 K88 感染小鼠肠道损伤的保护作用[J]. *动物营养学报*, 2022, 34 (6) : 3991 ~ 4002.
- [27] Szot K, Góralczyk K, Michalska M, et al. The effects of humic water on endothelial cells under hyperglycemic conditions: inflammation-associated parameters[J]. *Environmental Geochemistry and Health*, 2019, 41(3): 1577 ~ 1582.
- [28] 薛宏基. 近年国外泥炭与腐植酸医学应用概况[J]. *江西腐植酸*, 1982 (1) : 1 ~ 8.
- [29] 刘驰, 郑自龙, 周舰, 等. 黄腐酸钠对大鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应的影响[J]. *中南药学*, 2016, 14 (2) : 145 ~ 149.
- [30] Jooné G K, van Rensburg C E. An in vitro investigation of the anti-inflammatory properties of potassium humate[J]. *Inflammation*, 2004, 28(3): 169 ~ 174.
- [31] Zykova M V, Trofimova E S, Krivoshechekov S V, et al. Spectral parameters and biological activity of macromolecular compounds of humic etiology[J]. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2017, 16(1): 36 ~ 49.
- [32] Trofimova E S, Zykova M V, Ligacheva A A, et al. Anti-allergic properties of humic acids isolated from pine-sphagnum-cotton sedge peat[J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2022, 172(3): 324 ~ 327.
- [33] Trofimova E S, Zykova M V, Sherstoboev E Y, et al. Influence of humic acids isolated from raised bog Sphagnum peat on development of Th1/Th2 immune response[J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2023.
- [34] Van Rensburg CEJ, Naude P. Potassium humate inhibits complement activation and the production of inflammatory cytokines in vitro[J]. *Inflammation*, 2009(32): 270 ~ 276.
- [35] Gau R J, Yang H L, Chow S N, et al. Humic acid suppresses the LPS-induced expression of cell-surface adhesion proteins through the inhibition of NF- κ B activation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000(166): 59 ~ 67.
- [36] 黄思琪. 腐植酸钠对聚苯乙烯微塑料所致小鼠肠道和肝脏损伤保护作用的研究[D]. 东北农业大学硕士学位论文, 2023.
- [37] Schepetkin I A, Xie G, Jutila M A, et al. Complement-fixing activity of fulvic acid from Shilajit and other natural sources[J]. *Phytotherapy Research*, 2009, 23(3): 373 ~ 384.
- [38] Yurchenko V V, Morozov A A, Kiriukhin B A. Proteomics analysis in Japanese medaka *Oryzias Latipes* exposed to humic acid revealed suppression of innate immunity and coagulation proteins[J]. *Biology (Basel)*,



- 2022, 11(5): 683.
- [39] Van Rensburg C E J. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2015, 29(6): 791 ~ 795.
- [40] 周霞萍, 张义超, 张世万, 等. 腐植酸医用研究新进展[J]. *腐植酸*, 2011 (3) : 5 ~ 9.
- [41] 戴君妹. 腐植酸钠保留灌肠治疗溃疡性结肠炎 40 例临床观察[J]. *腐植酸*, 2012 (5) : 41.
- [42] 刘宇峰. 腐植酸钠保留灌肠治疗轻中度溃疡性结肠炎 16 例[J]. *邯郸医学高等专科学校学报*, 2004 (6) : 560 ~ 561.
- [43] 钟英强, 陈为宪, 王连源, 等. 腐植酸钠保留灌肠治疗轻中度溃疡性结肠炎[J]. *临床消化病杂志*, 1999 (2) : 53 ~ 54.
- [44] Song Y, Yang L, Xu M, et al. Boosted photocatalytic activity induced NAMPT-Regulating therapy based on elemental bismuth-humic acids heterojunction for inhibiting tumor proliferation/migration/inflammation[J]. *Biomaterials*, 2020, 254: 120140.
- [45] 宋美利, 李小珍, 钟小英. 腐植酸钠加胰岛素外敷治疗糖尿病足的临床观察及护理[J]. *护理研究*, 2009, 23 (10) : 862 ~ 864.
- [46] 苏秉文, 邢翠芬, 孙传文, 等. 黄腐植酸钠对免疫功能影响及其临床意义[J]. *腐植酸*, 1996 (1) : 21 ~ 25, 29.
- [47] 王洪杰, 祝亚勤, 李燕敏, 等. 草炭黄腐植酸钠对风湿性和类风湿性关节炎的临床疗效观察[J]. *中医药学报*, 1996 (3) : 23.
- [48] 祝亚勤, 陈显峰, 陈立军, 等. 草炭腐植酸钠抗炎作用的药理实验研究[J]. *腐植酸*, 1998 (3) : 21 ~ 23.
- [49] 姚发业, 陈文斌, 翟小林. 黄腐酸的止血、凝血及缩血管作用的研究[J]. *江西腐植酸*, 1987 (3) : 23 ~ 29.
- [50] 刘耀祥, 郝仙娣, 张荫槐, 等. 黄腐酸钠的止血作用[J]. *中国药理学杂志*, 1980 (9) : 1 ~ 2.
- [51] 袁申元, 初培芝, 朱良湘, 等. 乌金石口服液的活血化痰及细胞作用的研究[J]. *医学研究通讯*, 1998 (11) : 20 ~ 21.
- [52] 陕西科技大学. 适用于止血材料的胶原-腐植酸钠复合物及其制备方法: CN202010187824.X[P]. 2020-05-22.
- [53] 广东信宜县人民医院内科. 腐植酸钠治疗 12 例原发性血小板减少症[J]. *新医学*, 1979 (9) : 434 ~ 435.
- [54] Yang H L, Chiu H C, Lu F J. Effects of humic acid on the viability and coagulant properties of human umbilical vein endothelial cells[J]. *American Journal of Hematology*, 1996(51): 200 ~ 206.
- [55] Lu F J, Shih S R, Liu T M, et al. The effect of fluorescent humic substances existing in the well water of Blackfoot disease endemic areas in Taiwan on prothrombin time and activated partial thromboplastin time in vitro[J]. *Thrombosis Research*, 1990, 57(5): 747 ~ 753.
- [56] Brox J H, Osterud B, Bjørklid E, et al. Production and availability of thromboplastin in endothelial cells: the effects of thrombin, endotoxin and platelets[J]. *British Journal of Haematology*, 1984, 57(2): 239 ~ 246.
- [57] Yang H L, Hseu Y C, Lu F J, et al. Humic acid reduces protein-C-activating cofactor activity of thrombomodulin of human umbilical vein endothelial cells[J]. *British Journal of Haematology*, 1998, 101: 16 ~ 23.
- [58] Lu F J, Huang T S, Lee J H. Effect of synthetic humic acid-multimetal complex on human plasma prothrombin time[J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 1994, 53(4): 577 ~ 582.
- [59] Lu F J. Arsenic as a promoter in the effect of humic substances on plasma prothrombin time in vitro[J]. *Thrombosis Research*, 1990, 58(6): 537 ~ 541.
- [60] 崔银章. 黄腐酸钠治疗流行性出血热疗效观察[J]. *腐植酸*, 1991 (1) : 53 ~ 54.
- [61] 黄研明. 药用口服黄腐酸的生产方法: CN1070568A [P]. 1993-04-07.
- [62] 薄芯, 何立千. 两种发酵黄腐酸类外用药物药效学实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2002, 9 (6) : 351 ~ 353.
- [63] Yu H, Xiao Q, Qi G, et al. A Hydrogen bonds-crosslinked hydrogels with self-healing and adhesive properties for hemostatic[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 855013.
- [64] 岳怡彤, 薛胜平, 房伟进, 等. 黄腐酸与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2020, 10 (15) : 37 ~ 40.



- [65] Tsai M L, Yen C C, Lu F J, et al. Environmentally relevant concentration of arsenic trioxide and humic acid promoted tumor progression of human cervical cancer cells: In vivo and in vitro studies[J]. Environmental toxicology, 2016, 31(9): 1121 ~ 32.
- [66] Hou M, Liu W, Zhang L, et al. Responsive agarose hydrogel incorporated with natural humic acid and MnO₂ nanoparticles for effective relief of tumor hypoxia and enhanced photo-induced tumor therapy[J]. Biomaterials Science, 2020, 8(1): 353 ~ 369.
- [67] Andrade V, Wong-Guerra M, Cortés N, et al. Scaling the Andean Shilajit: a novel neuroprotective agent for alzheimer's disease[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(7): 960.
- [68] Dai C, Xiao X, Yuan Y S, et al. A Comprehensive toxicological assessment of fulvic acid[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020: 8899244.
- [69] Socol D C. Clinical review of humic acid as an antiviral: Leadup to translational applications in clinical humeomics[J]. Front Pharmacol, 2023(13): 1018904.
- [70] Czyżewska-Szafran H, Jastrzebski Z, Sołtysiak-Pawluczuk D, et al. Systemic toxicity and dermal irritation of Tołpa peat preparation[J]. Acta Pol Pharm, 1993, 50(4 ~ 5): 373 ~ 377.
- [71] Vašková J, Stupák M, Vidová Ugurbaş M, et al. Therapeutic efficiency of humic acids in intoxications[J]. Life (Basel), 2023, 13(4): 971.
- [72] Winkler J, Ghosh S. Therapeutic potential of fulvic acid in chronic inflammatory diseases and diabetes[J]. Journal of Diabetes Research, 2018: 5391014.
- [73] 牛育华, 李仲谨, 余丽丽, 等. 从泥炭中提取腐殖酸的工艺及其结构研究 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37 (35) : 17823 ~ 17825.
- [74] 杨丁铭, 朱开贤. 大同风化煤腐殖酸医药应用基础研究 [C]. 全国第三次腐植酸化学学术讨论会论文集, 1984.
- [75] 徐磊. 基于高分辨质谱的富里酸和腐殖酸分子组成与结构研究 [D]. 南昌大学硕士学位论文, 2019.
- [76] Carrasco-Gallardo C, Guzmán L, Maccioni R B. Shilajit: a natural phytocomplex with potential procognitive activity[J]. International Journal of Alzheimer's Disease, 2012: 674142.

5 件腐植酸医药实用专利摘要

1. 一种生化核酸黄腐酸口服液的制取方法 (公开号: CN03149208.8, 公开日期: 2005-01-19)。本发明成果具有抗病毒、抗菌、抗炎、抗栓、抗癌、止血、止痛、提高免疫力、重金属解毒、降糖、降脂、抗衰老等作用。

2. 一种腐植酸的改性方法及所得产品、及其在制备护肤保健品或药品中的应用 (公开号: CN200810205101.7, 公开日期: 2009-06-24)。本发明成果具有较佳的护肤、防裂、促进角质软化、促进皮损消退愈合的功效。

3. 黄腐酸或黄腐酸锌口服冲剂制备 (公开号: CN201410108992.X, 公开日期: 2015-09-30)。本发明揭示了黄腐酸或黄腐酸锌对胃肠道疾病, 免疫力, 内分泌, 血压、血脂、血糖, 重金属、醉酒解毒, 抗衰老等的功效。

4. 一种微波辅助制备黄腐酸锌的方法 (公开号: CN201610945428.2, 公开日期: 2018-05-11)。本发明成果对口腔溃疡、痤疮、下肢溃疡等疾病都有很好的疗效。

5. 黄腐酸在制造防治放疗致皮肤灼伤的组合物用途 (公开号: CN202211171935.7, 公开日期: 2023-03-21)。本发明黄腐酸液体敷料不但不透过皮肤吸收, 而且可有效预防肿瘤患者放疗时的皮肤灼伤。

(2024 年 6 月 13 日中腐协腐植酸医药专委会秘书处 供稿)