

密闭性中药海绵敷料的制备研究

潘永毅¹, 刘 强², 蔡保塔³, 谢文鸿⁴, 蔡文智^{1*}

1. 南方医科大学护理学院, 广东 广州 510515
2. 南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515
3. 南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510280
4. 南方医科大学南方医院, 广东 广州 510515

摘要:目的 优选密闭性中药海绵敷料的最佳成型工艺。方法 采用正交设计法, 以海绵的吸水率、保湿性、透气率为评价指标, 对海绵的基质配比、加药浓度、交联剂用量进行优选研究。结果 密闭性中药海绵敷料的最佳成型工艺: 海绵基质配比为聚乙烯醇-壳聚糖-明胶 1:3:1; 中药复方提取液浓缩为 15:3; 交联剂戊二醛用量为 0.7 mL。结论 海绵敷料的成型工艺稳定、切实可行, 为产品后期产业化发展提供依据。

关键词: 密闭性中药海绵敷料; 正交试验; 医用高分子; 吸水率; 保湿性; 透气率

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)04-0485-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.04.007

Preparation of airtight Chinese medicine sponge dressings

PAN Yong-yi¹, LIU Qiang², CAI Bao-ta³, XIE Wen-hong⁴, CAI Wen-zhi¹

1. School of Nursing, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
2. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
3. Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China
4. Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To optimize the forming procedure of airtight Chinese medicine sponge dressings. **Methods** The forming procedure was investigated by orthogonal design, and the matrix ratio, drug concentration, and glutaraldehyde dosage were studied with water absorption, moisture, and permeability as evaluation indexes. **Results** The optimal forming procedure was as follows: the matrix ratio of polyvinyl alcohol-chitosan-gelatin was 1:3:1, the extracting solution of Chinese medicine compound was concentrated to 15:3, and the dosage of glutaraldehyde was 0.7 mL. **Conclusion** The established forming procedure is stable and practicable, and laying a solid foundation for future industrial development.

Key words: airtight Chinese medicine sponge dressings; orthogonal test; medical polymer; bibulous rate; moisture retention; ventilation rate

各种类型皮肤创面的治疗护理是外科创伤修复学术界常见的、不可忽视的重要问题, 具备优异性能的主动型敷料是主要的治疗手段之一^[1]。中药海绵敷料采用的民间传统外伤验方“三七复方”, 具有抗菌消炎、止血祛瘀、消肿定痛^[2-3]等功效。其传统用法主要是以浸膏等形式外加纱布包扎皮肤伤口, 存在着利用度不高、易污染创面、致伤口干结等缺点, 制约其后期产业化发展。为进一步开

发利用优秀中药资源, 克服其存在的问题, 更好发挥传统中草药在治疗皮肤创面中独特的疗效优势, 本研究对其进行剂型革新, 采用具有良好性能的医用高分子材料作为海绵基质, 制备出海绵作为敷料药物载体, 加入中药外伤验方的提取物, 形成一种性能优异的密闭性中药海绵敷料, 并优选出中药海绵敷料的最佳成型工艺, 为产品后期产业化开发奠定良好基础。

收稿日期: 2013-10-11

基金项目: 广东省教育产学研结合项目(2011B090400578); 广州市白云区科技项目基金(2009-st-01)

作者简介: 潘永毅, 硕士研究生, 研究方向为中药海绵敷料的研制开发。Tel: 15521116479 E-mail: panyonyi@163.com

*通信作者 蔡文智, 博士, 教授, 研究方向为临床医学及创伤修复治疗研究。Tel: (020)61648761 E-mail: caiwenzhi2013@foxmail.com

1 仪器与材料

JB—2 型恒温磁力搅拌器（上海雷磁新泾仪器有限公司）；SL4001N 电子天平（上海民桥精密科技仪器有限公司）；海尔冰箱 BCD—206STCM（海尔集团广州分公司）；KDC—12 低速离心机（安徽中科中佳科学仪器有限公司）；Unicryo MC 真空冷冻干燥机（2 L，-60 °C，广州海太生物科技有限公司）。

聚乙烯醇 1788、戊二醛，阿拉丁试剂公司；壳聚糖（青岛云宙生物科技有限公司）；明胶（上海国药化学试剂有限公司）；丙三醇（广州市东征化玻仪器有限公司）；冰乙酸（广州市东征化玻仪器有限公司），所有试剂均为分析纯。

三七、紫珠草、白及、儿茶、两面针等 9 味药材，均购自广州致信药业有限公司，经南方医科大学中医药学院刘强教授鉴定均为《中国药典》2010 年版收录的品种；三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根块，紫珠为马鞭草紫珠属植物大叶紫珠 *Callicarpa macrophylla* Vahl. 的全叶，白及为兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的干燥块茎，儿茶为豆科植物儿茶 *Acacia catechu* (L. f.) Willd. 去皮枝、干的干燥煎膏，两面针为芸香科植物两面针 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC. 的干燥根。

2 方法与结果

2.1 制备方法

2.1.1 制备密闭性中药复方浓缩液 处方量药材（三七 10 g、紫珠草 10 g、白及 12 g、儿茶 12 g、两面针 10 g 等 9 味药材，共 95 g），加入 8 倍量 70% 乙醇提取 2 次，每次 120 min；合并 2 次提取液约 1 500 mL，静置，滤过，提取液浓缩至 300、200、100 mL 3 个梯度（药物浓缩比例分别为 15：3、15：2、15：1），即得。

2.1.2 密闭性中药海绵敷料制备方法

(1) 基质溶液配制：3%壳聚糖溶液：精密称量 3 g 壳聚糖置于 200 mL 烧杯中，加入 1%冰乙酸 100 mL，充分搅拌均匀溶解，滤过即得；4%聚乙烯醇溶液：精密称量 4 g 聚乙烯醇置于 200 mL 烧杯中，加入 100 mL 蒸馏水，充分搅拌均匀溶解，滤过即得；4%明胶溶液：精密称量 4 g 明胶置于 200 mL 烧杯中，加入 100 mL 蒸馏水，50 °C 水浴中充分搅拌均匀溶解，滤过即得。1.5%戊二醛溶液：精密量取戊二醛溶液 1.5 mL 于 200 mL 烧杯中，加入蒸馏

水至 100 mL，即得。

(2) 海绵制备工艺流程^[4]：基质溶液按比例混合 30 mL→适当搅拌→加入甘油（作为增塑剂，有利于海绵的成型及保湿）1 mL→充分搅拌→加入药液→充分搅拌→加入戊二醛（交联剂）→充分搅拌→铺膜→冷冻→冻干→密封包装。

2.2 评价指标

2.2.1 吸水率^[5] 将所制得中药海绵敷料剪裁成形状规则的样品，精密称量海绵在干态时的质量为 W_1 ，然后将海绵在去离子水中浸泡饱和后小心取出，用滤纸吸干表面的水分，称质量为 W_2 ，则海绵的吸水率 = $(W_2 - W_1) / W_1$ 。每个样本测 3 次，取其平均值。

2.2.2 保湿性^[6] 将所制得中药海绵敷料剪裁成形状规则的样品，精密称量海绵在干态时的质量为 W_1 ，然后浸泡于去离子水中使其吸水达平衡，精密称定质量为 W_2 ，取出后以 500 r/min 离心 3 min，精密称定质量为 W_3 。计算海绵保湿性 = $(W_3 - W_1) / (W_2 - W_1)$ 。每个样本测 3 次，取其平均值。

2.2.3 透气率^[6] 广口瓶内装一定量的蒸馏水，将制备的海绵支架密封瓶口，室温放置 24 h，以不封口为对照组，计算透气率（透气率 = 24 h 失水量 / 对照组失水量）。每个样本测 3 次，取其平均值。

2.3 正交试验法优选海绵最佳成型工艺条件

2.3.1 工艺路线设计 根据文献报道^[4-6]及中药药剂学专家指导，选取中药海绵敷料的基质配比（A）、加药浓度（药物浓缩比例，B）、交联剂戊二醛用量（C）为考察因素。在预试验基础上，每个因素设置 3 个水平，进行 $L_9(3^4)$ 正交试验。因素水平见表 1。

2.3.2 正交试验结果分析 在海绵评价指标的权重赋值上，采用 Delphi 法进行专家咨询，咨询对象包括外科、伤口护理、药理、药剂等相关领域专家 17 名，回收问卷采用层次分析法对指标进行权重赋值为 A 0.637、B 0.105、C 0.258，综合评分。综合评分计分规则：以 9 个实验吸水率最高值 9.484 倍计为 100 分，则 2 号实验吸水率得分折算为 $(8.535 / 9.484) \times 100 \times 0.637 = 57.326$ ，同理保湿性得分折算为 5.002，透气率得分折算为 24.209，所以 2 号试验的综合评分（综合评分 = 吸水率得分 \times 0.637 + 保湿性得分 \times 0.105 + 透气率得分 \times 0.258）为 86.538，其余以此类推。试验设计与结果见表 1。方差分析见表 2。

由表 1 中极差 R 值大小显示，各因素作用主次

表1 L₉(3⁴) 正交试验设计与结果

Table 1 Design and results of L₉(3⁴) orthogonal test

试验号	A	B	C / mL	D (误差)	吸水率 / 倍	保湿性 / %	透气率 / %	综合评分
1	1 : 3 : 1 (1)	15 : 3 (1)	0.5 (1)	(1)	9.48	39.00	80.56	92.81
2	1 : 3 : 1 (1)	15 : 2 (2)	0.7 (2)	(2)	8.54	39.24	80.80	86.54
3	1 : 3 : 1 (1)	15 : 1 (3)	0.9 (3)	(3)	8.20	40.48	78.28	83.70
4	1 : 2 : 2 (2)	15 : 3 (1)	0.7 (2)	(3)	7.56	58.64	84.91	83.67
5	1 : 2 : 2 (2)	15 : 2 (2)	0.9 (3)	(1)	7.11	44.41	78.42	76.92
6	1 : 2 : 2 (2)	15 : 1 (3)	0.5 (1)	(2)	5.21	82.37	81.97	70.07
7	2 : 2 : 1 (3)	15 : 3 (1)	0.9 (3)	(2)	7.46	44.66	79.11	79.52
8	2 : 2 : 1 (3)	15 : 2 (2)	0.5 (1)	(3)	5.95	66.16	81.80	72.89
9	2 : 2 : 1 (3)	15 : 1 (3)	0.7 (2)	(1)	5.73	60.73	86.11	72.01
K ₁	263.05	256.00	235.77	241.74				
K ₂	230.66	236.35	242.22	236.13				
K ₃	224.42	225.78	240.14	240.26				
R	38.63	30.22	6.45	5.61				

表2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	286.703	2	50.879	P<0.05
B	156.788	2	27.824	P<0.05
C	7.225	2	1.282	
误差	5.635	2		

F_{0.05}(2, 2)=19.00 F_{0.01}(2, 2)=99.00

为 A>B>C; 方差分析结果表明, 因素 A、B 有显著性意义 (P<0.05), 结合 R 水平, 综合考量, 选择 A₁B₁C₂ 为最佳工艺, 即基质配比为 1 : 3 : 1, 加药浓度为 15 : 3, 戊二醛量为 0.7 mL, 为最佳工艺。
2.3.3 工艺验证 按优选工艺平行进行 3 次试验, 结果见表 3。结果表明, 制备的海绵吸水率均高于 9 个正交成型工艺的结果, 保湿性、透气率也接近最高水平。表明该成型工艺有较好的稳定性、可行性, 为后期工艺放大提供实验依据。

3 讨论

3.1 密闭性中药海绵敷料药理探讨

密闭性中药海绵敷料中药复方为传统民间外

表3 工艺验证

Table 3 Process validation

次数	吸水率 / 倍	保湿性 / %	透气率 / %
1	10.64	69.46	84.93
2	11.38	72.36	85.64
3	11.94	70.72	86.38

伤验方, 由三七、紫珠草、儿茶等 9 味中草药组成。方中三七、紫珠草为君药。三七具有止血、散瘀及消肿止痛^[7]等功效, 《本草新编》谓其“三七根止血神药也”, 现代药理证实其止血成分为一种特殊氨基酸——三七氨酸。此外, 《本草纲目》记载“凡杖扑伤损, 瘀血淋漓者, 随即嚼烂罨之即止, 青肿者即消散”, 证实三七具有止血、又有活血化瘀的双重功效。而中药紫珠始载于《本草拾遗》, 别名止血草, 具有散瘀止血、消肿镇痛功效^[8]。国内对紫珠属植物化学成分研究较少, 国外以日本、印度报道较多。中药化学研究紫珠属, 分离出具有镇痛作用的黄酮类化合物及具有止血作用的萜类化合物, 但具体作用机制尚不明。方中其余 7 味药, 如儿茶、白及等在方中发挥臣、佐、使等作用。诸药配伍合理, 协同增效, 共奏抗菌消炎、止血祛瘀、消肿定痛之功。

3.2 剂型选择及革新意义

中药外治皮肤创面是我国传统中医的独特优势, 本外伤验方传统用法主要以浸膏等形式使用, 外加纱布覆盖包扎; 虽然其疗效肯定, 但也存在着利用度不高、易污染伤口、使用不便等缺点。此外, 纱布类敷料属于惰性敷料, 存在保湿性差、易致伤口干结, 粘黏伤口、致使隔菌效果欠佳等缺点^[9], 制约着该验方后续开发及推广利用。

目前, 临床上使用的主流新型敷料, 例如透明膜、水胶体、水凝胶、泡沫类及银离子等敷料, 都是以贴剂形式使用, 具有以下优点: (1) 易于

携带,使用方便,减轻护理工作;(2)保护伤口,避免二次损伤;(3)密闭性较好,隔绝细菌;(4)有一定吸湿性、保湿性;(5)在伤口的愈合过程中,能起到促进作用等。上述优势决定了贴剂型敷料的主导地位。因此,本外伤验方剂型改革选择外用贴剂作为立足点,符合当今外科创面敷料发展趋势的要求。与此同时,课题组成员也考虑到各种皮肤外伤创面均具有皮肤完整性缺失、疼痛、渗血渗液量等共同点;渗出性的创面是细菌的优良培养基,处理不当容易导致细菌侵入造成感染或二次损伤。因此,选择外用贴敷剂作为本验方载体还必须考虑到其对创面渗液的吸收性能。

鉴于此,本研究选择采用性能优异的合成高分子材料^[10]制备的海绵作为该验方的载体。载体基质主要成分壳聚糖,具有良好的理化性能、良好的生物相容性和可降解性。研究证实,壳聚糖还具有抗菌、消炎、止血^[11]、促进创面愈合^[12]等功效;而聚乙烯醇^[13]和明胶同样因为具有良好的生物相容性及可降解性,在烧伤、创伤、矫形、硬组织修复、创面止血^[14]等医药卫生领域用途广泛。采用以上3种性能优异的医用高分子材料制备出的中药海绵具有以下显著优势:(1)内部立体三维网格结构,使其具有强大的伤口渗液管理能力;贯穿的内部孔道还赋予该海绵具有良好的透湿性能和透气率,维持一个微湿环境;(2)海绵基质载体承载力大,承载的药物还能持续释放并作用于创面,发挥本验方在抗菌消炎、止血化瘀、消肿定痛等优势;(3)该中药海绵还具有柔软、接触感好、不粘黏伤口等优点;(4)本研究对验方剂型改革,具有剂型美观、使用方便,以及对剂型的现代化起到积极的促进作用。从而为创面的愈合提供一个微酸、微湿、低氧的创面微环境,促进其快速愈合。

3.3 评价指标筛选

目前,海绵剂尚未被《中国药典》收录,关于其性能的评价缺乏权威的评价标准。同时文献报道也显示海绵剂的评价指标较多^[4-6,9]。因此,如何选取其评价指标,关系到所制备中药海绵敷料的整体性能。因此,本研究在广泛查阅文献的前提下,选择海绵剂常用的评价指标,拟定“中药海绵敷料评价指标筛选专家咨询问卷”,咨询了包括外科治疗、整形修复、药剂学以及造口护理等17名临床一线资深专家,筛选出得分率最高的吸水率、保湿性及透气率等作为密闭性中药海绵敷料的评价指标。海绵

的吸水率用于间接评价敷料对伤口渗液的吸收能力,本研究制备的海绵敷料具有强大的吸水率,间接显示其对创面渗液的良好管理能力,从而避免伤口渗液对皮肤的过度浸渍;良好的保湿性则是顺应“湿润愈合理论”对当代创面新型敷料的提出的要求^[15],维持一个有利于创面愈合的微湿环境。而优良的透气率则有利于创面与外界氧气的交换及伤口排泄物的排出,维持一个微氧、微湿环境。因此,选用上述评价指标综合评价所制备的海绵敷料,能较好的评价其综合性能,为后期产品开发及推广应用提供实验依据。

3.4 提取工艺及药学等效性探讨

本外伤验方中,三七作为9味药材中1味,扮演君药的角色。在提取方法的筛选上,文献报道三七提取方法^[16]有渗漉法、浸渍法、热回流提取法、水煎醇沉法、超声提取法等,但综合考量提取效率、后期产业化工艺放大、成本等因素,回流提取是最佳的选择;且本方其他药材如紫珠草、儿茶、两面针等均适合于此提取工艺,因此本研究选择乙醇回流提取作为本方提取方法。

关于不同剂型等效性问题,在前期中药复方的剂型筛选上,对比了不同组方在粉剂与提取液两种剂型之间的药理学,结果显示后者优于前者^[17]。而且,本研究采用的回流提取方法,比起传统的单纯乙醇浸泡法而言,提取效率更高,更有利于复方中有效成分的提取及利用。因此,从理论上考量,加入中药提取液的中药海绵敷料在药效上与该验方传统剂型效果相当或更佳。本课题下一步拟进行中药海绵敷料的药理实验,以验证所制备中药海绵的药效。

参考文献

- [1] 安治国,谢英林. 皮肤创面修复的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(4): 656-658.
- [2] 蔡文智,李亚洁,蔡保塔. 筛选野战敷料组方抑菌止血作用的实验研究 [J]. 解放军护理杂志, 2004, 21(12): 6-8.
- [3] 蔡文智,李亚洁,蔡保塔,等. 野战敷料组方镇痛消肿药效的筛选实验 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(9): 799-801.
- [4] 何小维,陈巍,李忠彦,等. 羧甲基纤维素钠/壳聚糖复合海绵制备工艺研究 [J]. 化工新型材料, 2007, 35(7): 59-61.
- [5] 肖玲,万冬,李洁,等. 聚乙烯醇-壳聚糖-明胶不对称海绵的制备及其性能 [J]. 武汉大学学报:理学

- 版, 2005, 51(4): 443-447.
- [6] 何兰珍, 刘毅, 杨丹. 壳聚糖-明胶海绵状伤口敷料的制备及性能研究 [J]. 药物生物技术, 2006, 13(1): 45-48.
- [7] 张继, 赵朝伟, 赵睿. 三七的药理作用研究进展 [J]. 中国药业, 2003, 12(11): 76-77.
- [8] 仲浩, 薛晓霞, 姚庆强. 紫珠属植物的化学成分与药理作用 [J]. 国外医药: 植物药分册, 2007, 22(1): 18-21.
- [9] 徐洪璋, 翁立冬, 党桂宁. 复合溃愈速明胶海绵的制备及其性能分析 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(12): 112-115.
- [10] 张丽娟, 郭冬艳, 唐志书, 等. 海绵剂的制备及其研究进展 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(3): 66-68.
- [11] Gustafson S B, Fulkerson P, Bildfell R, *et al.* Chitosan dressing provides hemostasis in swine femoral arterial injury model [J]. *Prehosp Emerg Care*, 2007, 11(2): 172-178.
- [12] Baxter R M, Dai T, Kimball J, *et al.* Chitosan dressing promotes healing in third degree burns in mice: gene expression analysis shows biphasic effects for rapid tissue regeneration and decreased fibrotic signaling [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(2): 340-348.
- [13] 郭大刚, 徐可为. 聚乙烯醇在生物医学工程中的应用研究进展 [J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(3): 602-605.
- [14] 郭允, 杨硕晔. 明胶的应用研究进展 [J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25(2): 228-230.
- [15] Winter G D. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig [J]. *Nature*, 1962, 193: 293-294.
- [16] 王忠全. 三七提取工艺研究进展 [J]. 中医药导报, 2009, 15(9): 69-71.
- [17] 蔡文智. 密闭性功能敷料的研制 [D]. 广州: 中国人民解放军第一军医大学, 2003.