

• 药剂与工艺 •

白及多糖外用水凝胶的制备与评价

王斯韬^{1,2,3,4}, 朱峻霄^{1,2,3,4}, 崔秀明^{1,2,3,4}, 林亚蒙⁵, 杨野^{1,2,3,4}, 曲媛^{1,2,3,4}, 王承潇^{1,2,3,4*}, 杨晓艳^{1,2,3,4*}

1. 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650500
2. 云南省三七资源可持续利用重点实验室, 云南 昆明 650500
3. 国家中医药管理局三七资源可持续发展利用研究室, 云南 昆明 650500
4. 昆明市道地药材可持续发展利用重点实验室, 云南 昆明 650500
5. 云南白药集团中药资源有限公司, 云南 昆明 650502

摘要: 目的 以白及多糖为主要基质制备水凝胶并进行质量评价。方法 采用水提醇沉法提取白及多糖并用酶解和 Sevag 法进行纯化。通过傅里叶变换红外光谱、热重分析、热差分析和 X 射线衍射分析对白及多糖进行表征。将白及多糖作为基质, 交联卡波姆 940 制备得水凝胶。采用旋转流变仪测定水凝胶流变学特性, 采用经皮水分散失速率仪测定水凝胶经皮促渗活性, 并以止血时间和凝血 4 项为指标, 测定了水凝胶的止血活性。结果 白及多糖水凝胶具有较好的黏弹性和物理强度, 且具有经皮促渗活性和止血活性。结论 白及多糖水凝胶在药物透皮传递系统和伤口敷料应用方面具有巨大潜力。

关键词: 水凝胶; 白及多糖; 经皮给药系统; 皮肤渗透性; 止血活性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)05-0888-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.05.008

Preparation and evaluation of novel hydrogel of *Bletilla striata* polysaccharide

WANG Si-tao^{1,2,3,4}, ZHU Jun-xiao^{1,2,3,4}, CUI Xiu-ming^{1,2,3,4}, LIN Ya-meng⁵, YANG Ye^{1,2,3,4}, QU Yuan^{1,2,3,4}, WANG Cheng-xiao^{1,2,3,4}, YANG Xiao-yan^{1,2,3,4}

1. Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China
2. Yunnan Provincial Key Laboratory of *Panax notoginseng*, Kunming 650500, China
3. Key Laboratory of *Panax notoginseng* Resources Sustainable Development and Utilization of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China
4. Kunming Key Laboratory of Sustainable Development and Utilization of Famous-Region Drug, Kunming 650500, China
5. Yunnan Baiyao Group Chinese Medicinal Resources Co., Ltd., Kunming 650502, China

Abstract: Objective To prepare the hydrogels using *Bletilla striata* polysaccharides (BSP) as groundmass and evaluate its properties. **Methods** BSP were successfully extracted and characterized by Fourier Transform Infrared Spectrometer, thermogravimetric analysis, differential thermal analysis, and X-ray diffraction. The BSP was incorporated with Carbopol 940 to prepare hydrogels. Rheological behavior of the gels was investigated by rotational rheometer, skin permeation properties and bioactivities of BSP gels were evaluated by trans-epidermal water loss (TEWL) and blood coagulation examinations respectively using mice as model animals. **Results** The BSP was pure with complete structure. The BSP gels showed the better viscoelasticity and physical strength from carbopol gel. The gels showed better skin permeation enhancement and hemostatic activity. **Conclusion** This work demonstrates the

收稿日期: 2016-10-28

基金项目: 云南省科技计划项目 (2016BAE0024) (21562029)

作者简介: 王斯韬 (1993—), 女, 天津人, 昆明理工大学生命科学与技术学院在读硕士, 主要从事药物新剂型与新技术研究。

E-mail: wangstst@126.com

*通信作者 王承潇, 男, 博士, 讲师, 主要从事中药外用制剂研究。E-mail: wcx1192002@126.com

杨晓艳, 女, 博士, 副教授, 主要从事中药资源开发利用研究。E-mail: yangxiaoyan9999@163.com

skin permeation enhancement and plasma coagulation effects of BSP hydrogels, which show great potential in transdermal drug delivery system and wound dressing.

Key words: hydrogels; natural polysaccharide; transdermal drug delivery system; skin permeability; hemostatic activity

天然多糖由于具有良好的物理性能和生物可降解性,在药物递送系统(drug delivery system, DDS)和组织修复工程中具有广阔的应用前景^[1],并受到高度重视。白及多糖(*Bletilla striata* polysaccharides, BSP)为兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的主要活性成分,具有促进伤口愈合^[2-3]、抗氧化^[4]和抗菌^[5]等活性。其相对分子质量大小为 1.35×10^5 ^[6],由 α -甘露糖、 β -甘露糖和 β -葡萄糖组合而成,其中,甘露糖与葡萄糖的物质的量之比约为 2.4:1。BSP 可作为一种理想的止血敷料基质。王爱民等^[7]以维生素 K₁ 为参照,建立了白及药材的止血生物效价;王玮^[8]和王巍等^[9]分别制备了白及止血粉和白及止血海绵,并进行了止血活性的评价。本研究以 BSP 为原料,成功制备了一种具有皮肤促渗活性和止血活性的水凝胶^[10-11]基质。该水凝胶流变学特性良好,兼具经皮促渗和止血的生理活性,在医用敷料和经皮药物传递系统中具有潜在的应用价值。

1 仪器与试剂

DFY-500 粉碎机,中国上海大德仪器有限公司; DEAE-cellulose(3 cm×45 cm),英国美特斯通公司; UV-2600 分光光度计,日本岛津公司; Sephadex G-200 (1.4 cm×75 cm),美国 Pharmacia 公司; TENSOR 27 傅里叶变换红外光谱(FTIR)仪,德国卡尔斯鲁厄 Bruker 公司; DTG-60 热重分析仪,日本岛津公司; DMAX-2250 衍射仪,日本东京日本理学公司; MCR501 流变仪,奥地利 AntonPaar 公司; Vapor meter 经皮水分散失速率测定仪,芬兰 Delfin 公司; XN06-IV 半自动血浆凝血分析仪,武汉景川诊断技术股份有限公司。

白及药材购于中国云南省昆明市菊花村药材市场,经昆明理工大学杨野副教授鉴定为兰科白及属植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f. 的块茎;卡波姆 940,美国克利夫兰 Noveon 化学工业公司;水为超纯水;其他试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 提取与提纯

2.1.1 BSP 的提取 将干燥后的白及块茎粉碎,取白及粉末 100 g 和 4 000 mL 蒸馏水加入至 5 000 mL

烧杯中,80 ℃水浴 3.5 h。提取液 3 000 r/min 离心 2 min,加热至 60 ℃,放入 5 g/L 活性炭脱色 1.5 h 并滤过。滤液浓缩至 700 mL 成稠状液体,冷却,将一定体积的 95%乙醇缓慢加入到溶液中,以达到 70%的体积分数。完全沉淀呈絮状多糖后,将混合物 3 000 r/min 离心 20 min,收集沉淀物并 45 ℃真空干燥 72 h。最后,获得约 16 g 粗 BSP 产物^[12-13]。

2.1.2 BSP 的提纯 使用酶解和 Sevag 反应除去蛋白质。取粗 BSP 溶解在水中,加入 5 g/L 木瓜蛋白酶 40 ℃酶解 3 h。以 Sevag 法除去多糖中的蛋白质,以透析膜(截留相对分子质量 3 500)透析除去小分子并以紫外分光光度仪进行检测(400~200 nm)。使用 DEAE-cellulose (3 cm×45 cm) 柱和 Sephadex G-200 (1.4 cm×75 cm) 柱色谱,最后真空干燥得到 BSP 纯化产物^[13-14]。

2.2 BSP 的表征

2.2.1 红外光谱 用 FTIR 光谱仪进行 BSP 的红外表征。测试条件:干燥的样品 2 mg, KBr 压片,在 500~4 000 cm⁻¹ 进行 FTIR 光谱扫描,记录红外图谱,见图 1。红外光谱图中,895.8 cm⁻¹ 处的特征吸收峰表明多糖中有 β -葡萄糖基存在。810.2 cm⁻¹ 处的特征吸收峰表明单糖分子的存在。在 1 031.7 和 1 148.5 cm⁻¹ 的强吸收峰显示了吡喃型糖基。1 650 和 1 550 cm⁻¹ 处无显著吸收,表明多糖中无氨基基团残留,纯度较高。该红外光谱与文献报道一致^[6]。

2.2.2 热分析 使用 DTG-60 热重分析仪进行测试。升温速度 10 ℃/min;温度范围 20~500 ℃,填充气体为氮气。BSP 的热重分析(thermogravimetric analysis, TGA)曲线见图 2。BSP 的热降解分 2 步

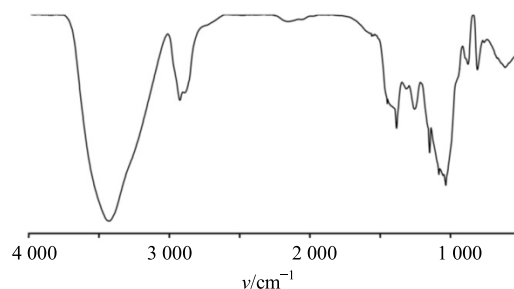


图1 BSP 的红外光谱表征

Fig. 1 FTIR Spectroscopy of BSP

进行。在 50~100 °C, BSP 有 1 个小的失重过程, 失重约为 10%, 这是物料所含的结合水和结晶水产生的。在 250~350 °C, BSP 发生剧烈降解, 失重约 60%。随后, BSP 在测试温度内失重趋势变缓。

图 3 为 BSP 的差热分析 (differential thermal analysis, DTA) 曲线, 在 100 °C 之前, 有 1 个小的吸热峰, 与 BSP 的失水过程相关; 在 250~300 °C 有 1 个强烈的放热峰, 峰值为 300 °C 左右, 该峰与 BSP 的剧烈降解相关。DTA 曲线显示结果与 TGA 结果相符。

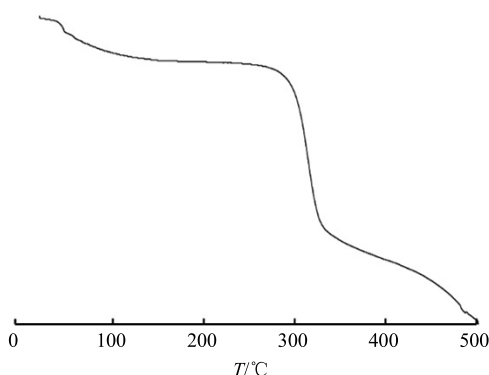


图 2 BSP 的 TGA 曲线

Fig. 2 TGA curve of BSP

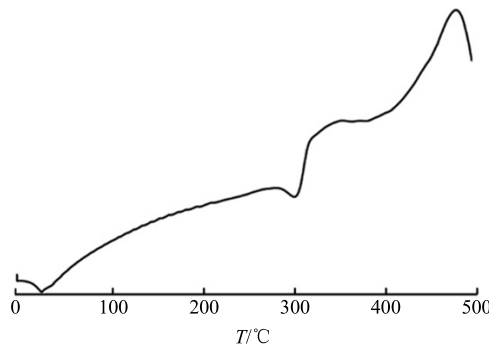


图 3 BSP 的 DTA 曲线

Fig. 3 DTA curve of BSP

由热分解行为可知, BSP 的降解行为具有典型的多糖特征, BSP 的热降解分 2 步进行, 首先是 BSP 内部的结合水损失; 在 250 °C 之后为多糖的自身降解失重。BSP 的降解行为与文献报道一致^[6]。

2.2.3 X 射线衍射分析 使用 DMAX-2250 衍射仪对 BSP 粉末进行 X 射线衍射分析。操作条件为 K α 射线, 测量电压 36 kV, 电流 26 mA, 扫描速率为 0.05°/min, 扫描角度为 10°~100° (2 θ), 扫描间隔 0.02°。其结果见图 4。由图 4 可知, 样品的曲线无尖锐峰, 仅有少量小峰存在, 表明该 BSP 是非晶体无定形材料^[6]。

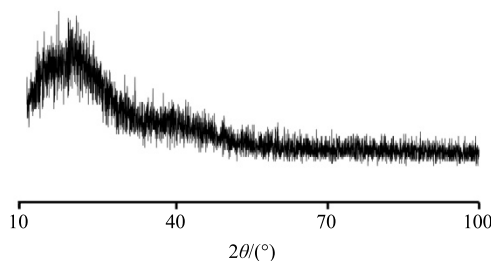


图 4 BSP 的 XRD 分析

Fig. 4 XRD analysis of BSP

2.3 BSP 水凝胶的制备

精确称取一定量提纯后的 BSP 完全溶解于 18.0 mL 蒸馏水中制备成 BSP 溶液。取 0.1 g 卡波姆 940 加入到该溶液中加热至 80 °C 持续 5 h, 然后加入 2.0 mL 甘油继续搅拌 3 min, 后使用一定量的三乙醇胺调节 pH 值至 7.4。制备出 5 个不同质量浓度的 BSP 水凝胶制剂 (表 1)。

表 1 BSP 水凝胶配比组成

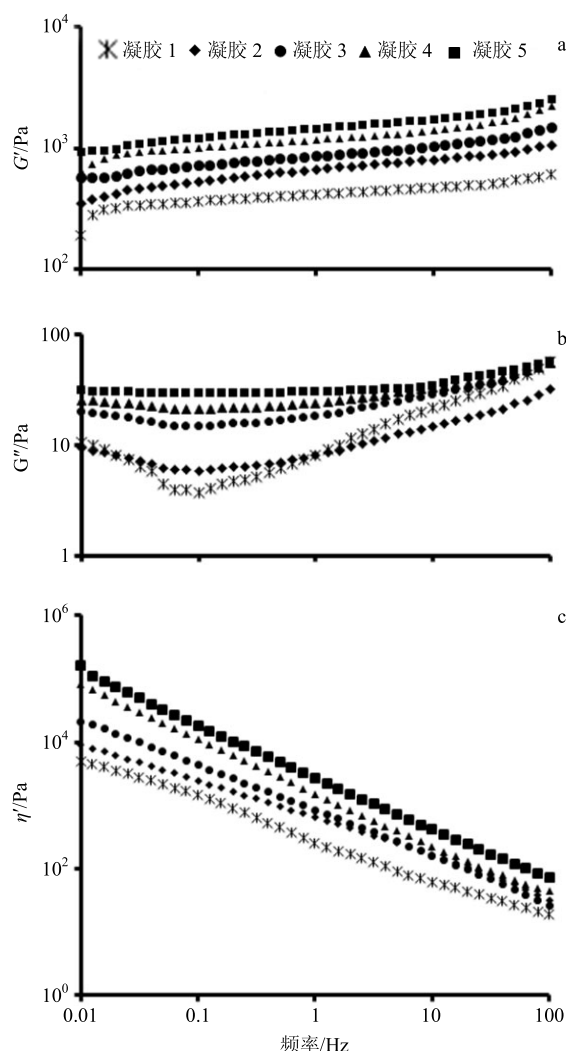
Table 1 Composition of BSP hydrogel

样品	BSP/g	卡波姆 940/g	去离子水/mL	甘油/mL
凝胶 1	0.0	0.1	18.0	2.0
凝胶 2	0.1	0.1	18.0	2.0
凝胶 3	0.2	0.1	18.0	2.0
凝胶 4	0.3	0.1	18.0	2.0
凝胶 5	0.4	0.1	18.0	2.0

2.4 BSP 水凝胶的流变学测试

采用旋转流变仪测定 BSP 水凝胶的流变学特性。测试模式: 频率扫描模式。测试参数: 温度 32 °C (皮肤温度面), 频率 0.01~100 Hz^[15]。分别以频率为横坐标, 以存储模量 (G')、损耗模量 (G'') 以及动态复数黏度 (η') 为纵坐标绘制水凝胶的流变学特征图, 见图 5。通常, 材料的 G' 与其固态特性有关, G'' 与其液态特性有关。空白对照水凝胶的谱图中, 在线性黏弹范围 (频率 0.01~100 Hz) 内, G' 的值高于 G'' , 且二者都表现出了明显的频率无关性, 是典型的水凝胶行为^[16]。

与空白对照凝胶相比, BSP 水凝胶在测试范围内表现出更高的 G' 和 G'' 值 (图 5-a 和图 5-b)。且随 BSP 质量分数的增加, G' 和 G'' 均出现升高趋势, 处方 5 (BSP 质量分数 2%) 的 G' 和 G'' 均明显高于处方 2 (BSP 质量分数 0.5%)。与之相对应地, BSP 水凝胶的 η' 值也高于空白对照 (图 5-c), 且与 BSP 质量分数呈现正相关。水凝胶中加入 BSP 后, 黏度显著提高。



a- G' 随频率变化曲线 b- G'' 随频率变化曲线 c- η' 随频率变化曲线
a-curves of G' vs frequency variation b-curves of G'' vs frequency variation c-curves of η' vs frequency

图 5 不同配比的 BSP 水凝胶的流变性能

Fig. 5 Rheological properties of BSP hydrogels

2.5 BSP 水凝胶皮肤通透性评价

经皮水分散失速率 (trans-epidermal water loss, TEWL) 指单位时间单位面积内水分经由皮肤角质层向外扩散的量, 是衡量皮肤角质层屏障作用的重要参数^[17]。本实验以经皮水分散失速率为指标, 考察 BSP 水凝胶对受试动物皮肤角质层屏障作用的影响。实验开始时, 将 30 只小鼠 (雌雄各半) 根据表 1 中水凝胶的配比随机分为 5 组, 每组 6 只。在实验前 24 h, 小心剃除小鼠背部的体毛 (1 cm×1 cm) 作为给药部位。根据分组, 在每组小鼠背部给药部位均匀涂抹供试凝胶或空白凝胶 0.3 mL, 每只小鼠隔离饲养。参考文献方法^[17], 给药前 1.0 h 和给药后 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0 h 时分别用经皮水分散失仪测定给药部位的 TEWL 值。计算增渗比 (enhancement ratio, ER)。

$$ER = TEWL_t / TEWL_0$$

$TEWL_0$ 为给药前的 TEWL 值, $TEWL_t$ 为 BSP 水凝胶给药后 t 时的 TEWL 值

各组受试动物的 TEWL 值见表 2。由表 2 可知, 正常小鼠皮肤的 TEWL 值为 27 g/(m²·h) 左右, 给药前各组组间相比无显著差异 ($P > 0.05$)。给药 1 h 后, 空白对照组 (凝胶 1) 小鼠的 TEWL 值从 (27.15 ± 3.62) g/(m²·h) 升高到 (32.30 ± 3.97) g/(m²·h), 且随着给药时间的延长逐渐降低。BSP 水凝胶组给药 1 h 后的 TEWL 值出现了大幅提升。且提升幅度与水凝胶中 BSP 质量分数呈现正相关。其中, 水凝胶组 5 (BSP 质量分数 2%) 在给药 1 h 后的 TEWL 值最高, 为 (53.00 ± 4.08) g/(m²·h), 显著高于给药前的对应值 ($P < 0.01$)。

图 6 描述了各组动物 ER 值随时间变化的曲线。

表 2 给药后小鼠皮肤的 TEWL 值变化 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Changes in TEWL values of mouse skin after administration of BSP gel ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

t/h	TEWL/(g·m ⁻² ·h ⁻¹)				
	凝胶 1	凝胶 2	凝胶 3	凝胶 4	凝胶 5
给药前 1.0 h	27.15 ± 3.62	27.44 ± 4.27	26.58 ± 3.84	27.98 ± 4.15	28.72 ± 4.51
给药后 1.0 h	32.30 ± 3.97*	37.11 ± 5.10**	39.72 ± 6.37**	49.18 ± 7.72**	53.00 ± 4.08**
1.5 h	28.35 ± 4.34	33.88 ± 3.38**	37.15 ± 4.99**	42.65 ± 6.01**	43.17 ± 9.07**
2.0 h	27.51 ± 2.04	32.81 ± 4.13**	36.60 ± 4.06**	37.20 ± 4.39**	34.48 ± 5.10**
2.5 h	27.83 ± 2.88	29.75 ± 3.30*	28.01 ± 3.77*	30.69 ± 4.39*	29.22 ± 3.97*
3.0 h	28.98 ± 4.66	27.70 ± 4.05	26.74 ± 4.35	28.59 ± 4.80	29.42 ± 2.98
4.0 h	27.35 ± 4.29	27.07 ± 4.10	26.70 ± 3.50	27.80 ± 4.55	27.98 ± 3.35

与给药前 TEWL 值相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs TEWL value before administration

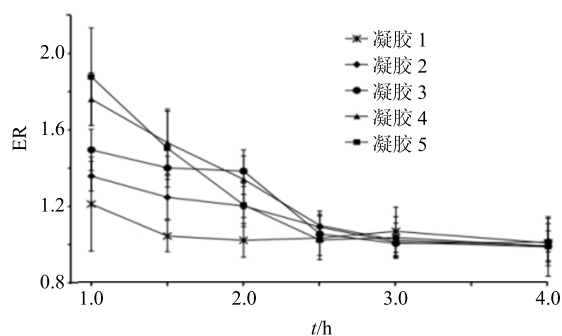


图 6 给药后小鼠皮肤 ER 值随时间变化图 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 6 Percentage changes of ER in mice after administration ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

给药 1 h 后, 各组动物的 ER 值根据水凝胶中 BSP 质量分数的增加都出现了不同程度的提高。其中, 凝胶 5 的 ER 值最高, 为 1.84, 与表 2 中的结果相对应。值得注意的是, 在 1 h 后, 各组受试动物的 ER 值都显著下降, 到 3 h 时 ER 值已接近 1。

2.6 BSP 水凝胶的生物活性评价

2.6.1 止血时间 (bleeding time, BT) 测定 参考文献方法进行 BT 测定^[8]。将 30 只小鼠 (雌雄各半) 根据表 1 中的水凝胶配比随机分为 5 组, 每组 6 只。用无菌刀片将距小鼠尾端 5 mm 处割破, 立即于伤口涂抹 100 μ L 相应水凝胶并开始计时。每 15 秒观察 1 次, 伤口不再出血视为出血停止。从开始出血至出血停止的时间为小鼠 BT。另取 6 只小鼠作为自然止血组 (雌雄各半), 自然止血组不加任何样品, 其余处理方法同实验组, 同样待伤口不再渗血后记录 BT。

各组实验动物的 BT 测定值见表 3。自然止血组与凝胶 1 组相比较, 2 组实验动物的 BT 值并无明显区别 ($P > 0.05$)。而 BSP 水凝胶可降低动物的 BT 值, 具有止血效果。且止血效果与 BSP 质量分

表 3 BSP 水凝胶对小鼠 BT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effects of BSP hydrogels on bleeding time in mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	止血时间/s
自然止血	400 $\pm$ 62
凝胶 1	435 $\pm$ 64
凝胶 2	420 $\pm$ 56
凝胶 3	410 $\pm$ 64*
凝胶 4	360 $\pm$ 46*
凝胶 5	295 $\pm$ 38*

与凝胶 1 组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs gel 1 group

数呈正相关。其中, 凝胶 3、4 和 5 组受试动物的 BT 值显著低于凝胶 1 组 ($P < 0.05$)。

2.6.2 凝血 4 项测定 参考文献方法进行凝血 4 项测定^[18]。将大鼠断颈取全血, 存储在预涂 3.8% 肝素钠的试管内, 在室温下 10 000 r/min 离心分离 10 min, 小心吸取上层血浆, 在 2 h 内进行实验。

取上述血浆 100 μ L, 分别加入 25 μ L 不同 BSP 质量分数的凝胶样品 (同体积生理盐水作为阴性对照), 混匀后, 37 $^{\circ}$ C 孵育, 用 XN06-IV 半自动血浆凝血分析仪进行凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原量 (fibrinogen, FIB) 测定。每种凝胶平行 4 次实验。

由表 4 可知, 与凝胶 1 组相比, BSP 水凝胶组的 PT 并未发生明显改变, 而 APTT 和 TT 值出现不同程度地降低, 降低程度与 BSP 质量分数直接相关。另一方面, FIB 值随着 BSP 质量分数的增加显著上升。上述结果表明 BSP 水凝胶对血浆凝固起到促进作用^[19]。

表 4 BSP 水凝胶对小鼠凝血 4 项指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Table 4 Effects of BSP hydrogels on plasma coagulation time of mice ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	PT/s	TT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)
阴性对照	8.42 $\pm$ 0.26	33.17 $\pm$ 0.57	24.80 $\pm$ 0.58	1.27 $\pm$ 0.25
凝胶 1	8.40 $\pm$ 0.32	33.28 $\pm$ 0.45	24.40 $\pm$ 0.74	1.35 $\pm$ 0.18
凝胶 2	8.43 $\pm$ 0.30	32.76 $\pm$ 1.38	24.90 $\pm$ 0.43	1.38 $\pm$ 0.28
凝胶 3	8.28 $\pm$ 0.24	31.80 $\pm$ 0.58*	22.98 $\pm$ 0.69**	1.66 $\pm$ 0.19*
凝胶 4	8.21 $\pm$ 0.18	29.48 $\pm$ 0.56**	21.97 $\pm$ 0.56**	1.93 $\pm$ 0.21**
凝胶 5	8.51 $\pm$ 0.22	27.39 $\pm$ 0.61**	21.45 $\pm$ 0.43**	2.09 $\pm$ 0.19**

与凝胶 1 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs gel 1 group

3 讨论

本实验通过水提醇沉法从白及中提取得到了 BSP, 并通过酶解和 Sevag 法进行纯化。通过 FTIR、TGA、DTA、XRD 等方法对 BSP 进行表征, 将特征谱图与相关文献比较后发现, 实验制备的 BSP 纯度较高且结构完整。

本实验设计了一系列 BSP 质量分数梯度 (0~2%), 将其和卡波姆交联制备得到水凝胶。通过流变学考察发现, BSP 与卡波姆分子之间通过分子链穿插缠结形成网状结构, 强化了凝胶的黏度。且由于 BSP 中的强氢键之间的相互作用, 水凝胶表现出

了良好的物理强度。

BSP水凝胶对皮肤屏障的通透性也具有一定的改善作用。通过在体TEWL考察发现,BSP水凝胶可以显著提升受试动物的TEWL值,从而增加了皮肤通透性,且该改善作用是可逆的,当给药3 h后,TEWL值恢复到正常水平。

BSP已被证明具有止血、凝血功能、促进伤口愈合等活性^[3,20-21]。通过进一步研究发现,BSP水凝胶在经皮给药后,表现出了明显的止血活性。结合其皮肤促渗活性,BSP水凝胶的在伤口敷料和经皮给药载体领域具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 杨泽川. 基于天然多糖的pH响应型高分子材料的合成及其生物功能研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [2] Wang C M, Sun J T, Luo Y, *et al.* A polysaccharide isolated from the medicinal herb *Bletilla striata* induces endothelial cells proliferation and vascular endothelial growth factor expression *in vitro* [J]. *Biotechnol Lett*, 2006, 28(8): 539-543.
- [3] 董莉, 董永喜, 刘星星, 等. 白芨多糖对大鼠血小板聚集、凝血功能及TXB₂、6-keto-PGF₁ α 表达的影响 [J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(4): 459-462.
- [4] Zhang Y S, Lv T, Li M, *et al.* Anti-aging effect of polysaccharide from *Bletilla striata* on nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(43): 449-454.
- [5] Li Q, Li K, Huang S S, *et al.* Optimization of extraction process and antibacterial activity of *Bletilla striata* polysaccharides [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(12): 3574-3580.
- [6] Kong L S, Yu L, Feng T, *et al.* Physicochemical characterization of the polysaccharide from *Bletilla striata*: Effect of drying method [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 125: 1-8.
- [7] 王爱民, 王永林, 郑林, 等. 白芨药材中多糖的含量测定 [J]. 中国中药杂志, 2009, 37(22): 2963-2965.
- [8] 王玮. 白芨止血粉的研制及其止血性能的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [9] 王巍, 程明和, 高静, 等. 白芨止血海绵止血作用的实验研究 [J]. 药学实践志, 2016, 34(1): 32-35.
- [10] 李伟泽, 张光伟, 赵宁, 等. 中药水凝胶巴布剂产业化工艺技术攻关研究 [J]. 中草药, 2012, 43(10): 1928-1933.
- [11] 葛月宾, 熊莹, 徐海燕, 等. 艾叶油乳-水凝胶贴膏剂的制备与透皮研究 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3661-3665.
- [12] 刘福强, 王艳萍, 韩丹, 等. 白芨多糖的提取及其相对分子质量测定和结构研究 [J]. 中成药, 2013, 35(10): 2291-2293.
- [13] 孔令珊. 白芨多糖的提取与功效研究 [D]. 上海: 上海应用技术学院, 2014.
- [14] Diao H J, Li X, Chen J N. *Bletilla striata* polysaccharide stimulates inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokine expression in macrophages [J]. *J Biosci Bioeng*, 2008, 15(2): 85-89.
- [15] Wang C X, Han W, Tang X Z, *et al.* Evaluation of drug release profile from patches based on styrene-isoprene-styrene block copolymer: The effect of block structure and plasticizer [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(2): 556-567.
- [16] Bonacucina G, Martelli S, Palmieri G F. Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gels in hydrophilic cosolvents [J]. *Int J Pharm*, 2004, 282(1/2): 115-130.
- [17] Nuutinen J, Alanen E, Autio P, *et al.* A closed unventilated chamber for the measurement of transepidermal water loss [J]. *Skin Res Technol*, 2003, 9(2): 85-89.
- [18] 孙永富. 可吸收壳聚糖材料止血性能及其生物相容性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [19] 丰博, 王金磊, 庄朋伟, 等. 舒脑欣滴丸与华法林钠抗凝血相互作用研究 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2445-2447.
- [20] 汤逸飞, 阮川芬, 应晨, 等. 白芨属植物化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2864-2872.
- [21] 崔向磊. 白芨多糖的结肠生物可降解性与抗溃疡性结肠炎活性研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2012.