

金银花提取物超分子水凝胶的制备和释放行为研究

李 苑

湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065

摘要:目的 制备局部给药的金银花提取物超分子水凝胶, 并对其进行表征和体外释放行为研究。方法 采用 40%乙醇提取金银花, 以酚酸类成分的含量为定量指标, 选取 *N*-苄甲氧羰基-*L*-苯丙氨酸为凝胶因子, 制备金银花提取物超分子水凝胶, 采用体外释放实验研究其释放行为。**结果** 加入金银花提取物, 不影响超分子水凝胶的形成及其抗菌性能, 还有利于提高超分子水凝胶的稳定性。金银花提取物的释放行为与其负载量和释放介质 pH 值有关, 金银花提取物的负载量为 0.5 mg/mL 时, 其累积释放率最大; 提取液的累积释放率随释放介质的 pH 值升高而增大, 表现出明显的缓控释特征。**结论** 超分子水凝胶作为金银花提取物的释放载体, 具有明显的缓控释作用, 为金银花在医药方面的开发和应用提供了新思路。

关键词: 金银花; 提取物; 超分子水凝胶; 缓控释; 局部给药; 体外释放; 酚酸; *N*-苄甲氧羰基-*L*-苯丙氨酸; 凝胶因子; 抗菌性能; 缓控释特征

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2020)07-1862-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.07.022

Preparation of *Lonicerae Japonicae Flos* extract supramolecular hydrogel and its release behavior *in vitro*

LI Wan

College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Abstract: Objective To prepare the *Lonicerae Japonicae Flos* (LJF) extract supramolecular hydrogel and investigate its properties and release behavior *in vitro*. **Methods** The LJF was extracted with 40% ethanol. Taking the content of phenolic acids as the quantitative index, *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-*L*-phenylalanine was selected as the gelator to prepare LJF extract supramolecular hydrogels. The release behavior was studied by *in vitro* release experiment. **Results** The addition of LJF extract not only did not affect the formation of supramolecular hydrogel, but also improved the stability of supramolecular hydrogel. The release behavior of LJF extract was related to its loading and pH value of release medium. When the drug loading of LJF extract was 0.5 mg/mL, the cumulative release rate was the highest. Moreover, the cumulative release rate increased with the pH value of the release medium, showing obvious controlled release characteristics. **Conclusion** Supramolecular hydrogels as the release carrier for LJF extract have an obvious sustained and controlled release, which provides a new idea for the development and application of LJF in medicine.

Key words: *Lonicerae Japonicae Flos*; extract; supramolecular hydrogel; sustained and controlled release; local delivery; *in vitro* release; phenolic acid; *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-*L*-phenylalanine; gelator; antibacterial activity; sustained and controlled-release feature

慢性骨髓炎是一种骨科常见且棘手的疾病, 主要由金黄色葡萄球菌感染引起^[1]。近年来, 局部给药系统不仅可以显著提高局部病灶部位的药物浓度从而增加药效, 还可避免系统用药引起的毒副作用, 因而成为治疗骨髓炎的一种有效手段^[2]。目前, 临

床上用于治疗慢性骨髓炎的局部给药系统一般都负载抗生素, 但由于受到抗菌谱的影响, 加之近几年耐药菌株的增多其临床应用也受到了不同程度的限制^[3]。

金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica*

收稿日期: 2019-09-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81803735); 湖北省自然科学基金项目 (2018CFB354); 湖北省教育厅指导性项目 (B2018101)

作者简介: 李 苑, 博士, 硕士生导师, 研究方向为药物释放载体。E-mail: liwansonya@sina.com

Thunb. 未开放的花蕾或初开的花, 具有清热解毒、凉散风热等功效^[4-5]。现代药理学表明, 金银花的主要化学成分有挥发油类、黄酮类、酚酸类、三萜皂苷类等^[6-9], 其中酚酸类成分是其有效成分^[10-11], 具有较好的广谱抗菌、抗炎等作用。目前, 金银花已成为慢性骨髓炎治疗中的一味常用中药^[12]。然而中药局部给药治疗慢性骨髓炎通常是采用中药的水煎液冲洗或是药液的蒸气熏蒸患处, 或是通过纱布浸湿水煎液或是将水煎液制成膏剂外敷^[13-14], 这样既繁琐又无法使药物直达病灶并实现缓控释。

超分子水凝胶是一种由小相对分子质量的化合物(通常称为凝胶因子)通过非共价相互作用自组装形成的水凝胶^[15-16]。近年来, 超分子水凝胶由于具有实现凝胶内物质的缓控释、保护其稳定性等优势, 因而在药物载体等领域具有重要的潜在应用价值。尤其是氨基酸及其衍生物类超分子水凝胶, 不仅原料易得、合成简便, 而且具有良好生物相容性、可降解性和生物活性^[17]。

基于此, 本实验选取 *N*-苄氧羰基-*L*-苯丙氨酸(Fmoc-*L*-Phe, 结构式如图 1) 为凝胶因子, 制备金银花提取物超分子水凝胶。以酚酸类成分为定量指标, 模拟骨组织炎症的 pH 值微环境, 考察金银花提取物的含量以及释放行为, 以期为金银花新型给药体系的开发和应用提供新思路。

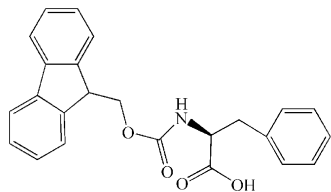


图 1 Fmoc-*L*-Phe 的结构

Fig. 1 Chemical structure of Fmoc-*L*-Phe

1 仪器与材料

1.1 仪器

YRE-202A 旋蒸仪, 上海玛尼仪器设备有限公司; UV-2600 紫外分光光度计, 岛津企业管理有限公司; DHR 流变仪, 美国 TA 公司; SU8010 扫描电子显微镜, 日本日立公司; Tristar II 3020 自动吸附仪, 美国 Micromeritics 公司; 5810 台式冷冻离心机, Eppendorf 公司; SPX-250B III 恒温培养箱, 太仓华美生化仪器厂; HF-1200LC 生物安全柜, Heal Force。

1.2 试剂

金银花, 批号 A170501, 天济药业有限公司,

经湖北中医药大学药教研室龚玲博士鉴定为忍冬科忍冬属植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾; 绿原酸对照品, 批号 E1831146, 质量分数 $\geq 98\%$, 阿拉丁试剂有限公司; Fmoc-*L*-Phe, 批号 C1823162, 质量分数 98% , 阿拉丁试剂公司; 无水乙醇, 分析纯, 天津市北辰方正试剂厂; 盐酸、二水合磷酸二氢钾、十二水合磷酸氢二钾、氯化钠, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 琼脂粉, 北京鼎国昌盛生物技术有限公司; 酵母提取物、胰蛋白胨, Oxoid 公司; 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, ACTT25923), 武汉普健生物公司。

2 方法与结果

2.1 金银花提取物的制备

称取干燥金银花 20 g 倒入 1 000 mL 圆底烧瓶中, 加 40%乙醇溶液 240 mL, 再加稀盐酸调 pH 值为 6, 在 80 °C 水浴回流 2.5 h, 趁热抽滤, 滤渣再加 40%乙醇溶液 240 mL, 加盐酸调 pH 值为 6, 80 °C 水浴加热回流 1 h, 趁热抽滤, 合并滤液, 用旋蒸仪减压浓缩至称取质量的 5 倍, 冷却后滤过不溶的杂质, 得到澄清滤液。将滤液减压浓缩至稠膏状, 再以 80%乙醇定容于 50 mL 量瓶中, 即得金银花提取物^[18-19]。

2.2 酚酸类成分的含量测定

2.2.1 线性关系考察 精密称取绿原酸对照品 5.5 mg, 用 80%乙醇溶解, 转移定容至 100 mL 量瓶中, 得质量浓度为 550 $\mu\text{g/mL}$ 的绿原酸对照品储备溶液。采用逐级稀释的方法配制成质量浓度分别为 4.4、8.8、11.0、15.4、17.6、22.0、26.4 $\mu\text{g/mL}$ 的绿原酸对照品溶液。以最大吸收波长 324 nm 为测定波长, 测定各对照品溶液的吸光度 (*A*) 值, 以 *A* 值对质量浓度 (*C*) 进行线性回归, 得回归方程为 $A = 0.0325C + 0.0190$, $r^2 = 0.9993$, 表明绿原酸在 4.4~26.4 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.2.2 精密度考察 取 8.8 $\mu\text{g/mL}$ 的绿原酸对照品溶液 6 份, 以 324 nm 为测定波长连续测定 *A* 值, 计算其 RSD 值为 0.51%, 表明该方法精密度良好。

2.2.3 重复性测定 分别精密量取 6 份金银花提取物各 1 mL, 逐级稀释至 1 000 倍后, 以 324 nm 为测定波长连续测定 *A* 值, 计算绿原酸质量浓度的 RSD 值为 0.23%, 表明该方法重复性良好。

2.2.4 稳定性测定 取金银花提取液 1 mL, 逐级稀释至 1 000 倍后, 以 324 nm 为测定波长, 每间隔 20 min 依次测定 *A* 值, 测定 2 h, 计算其 RSD 值为

0.28%，表明金银花提取液 2 h 内药物性质稳定。

2.2.5 加样回收率测定 分别精密移取 6 份金银花提取液 0.1 mL 于 100 mL 量瓶内，分别加入 200 μ g 绿原酸对照品，加蒸馏水定容，以 324 nm 为测定波长测定 A 值，计算平均回收率及其 RSD 值分别为 99.98% 和 2.35%，表明该方法准确度良好。

2.2.6 酚酸类成分含量的测定 将金银花提取液采用逐级稀释法稀释 2 000 倍后，以 324 nm 为测定波长测定 A 值，根据回归方程，测得金银花提取物中酚酸类成分质量浓度为 11.33 mg/mL。

2.3 金银花提取物超分子水凝胶的制备

2.3.1 制备方法^[20] 称取 Fmoc-L-Phe 溶于一定 pH 值的 PBS 缓冲液中，加热溶解后，加入一定量的金银花提取物，震荡摇匀后室温下静置得到金银花提取物超分子水凝胶。以不加金银花提取物的超分子水凝胶为空白超分子水凝胶。

2.3.2 pH 值考察 考察 PBS 缓冲液的 pH 值为 6.0、6.5、7.0、7.5、8.0 时对超分子水凝胶性质的影响。结果表明，pH 值偏酸性，无法溶解 Fmoc-L-Phe；pH 值太高，无法形成超分子水凝胶。因此选择 pH 值为 7.0~7.5。

2.3.3 Fmoc-L-Phe 用量考察 考察 Fmoc-L-Phe 的质量浓度为 2、4、6、8、10 mg/mL 时对超分子水凝胶性质的影响。结果表明 Fmoc-L-Phe 的质量浓度太低，无法形成超分子水凝胶；质量浓度太高，有助于缩短凝胶化时间，但凝胶的硬度增加，易发生断裂。因此选择 Fmoc-L-Phe 质量浓度为 6 mg/mL。

在该条件下，以 pH 7.4 的 PBS 为介质制备得到的空白超分子水凝胶和金银花提取物超分子水凝胶形态图 2，从图中可以看出，加入金银花提取物不影响超分子水凝胶的形成和稳定性。实验中还

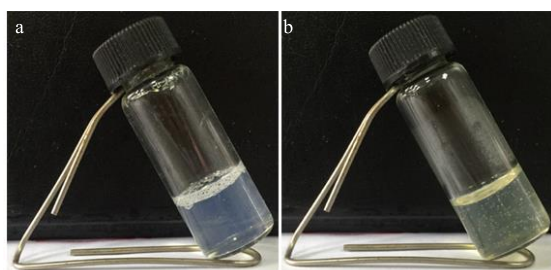


图 2 空白 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶 (a) 和金银花提取物超分子水凝胶 (b)

Fig. 2 Photograph of Fmoc-L-Phe supramolecular hydrogels without (a) and with (b) *Lonicerae Japonicae Flos* extract

发现，金银花提取物的超分子凝胶在室温下可长时间保存。因此，后续实验选取 Fmoc-L-Phe 用量为 6 mg/mL、PBS 缓冲液的 pH 值为 7.4。

2.4 金银花提取物超分子水凝胶的表征

2.4.1 流变测定 流变测试采用流变仪在 25 $^{\circ}$ C 下测定。设定转子的直径为 30 mm，凝胶样品的厚度为 1 mm，在频率扫描模式下，以角频率为 0.01~100 rad/s 测定空白超分子水凝胶和金银花提取物超分子水凝胶的储能模量 (G') 和损耗模量 (G'')^[21]。结果如图 3 所示，从图中可以看出，在整个测定的角频率范围内，2 个体系的 G' 始终大于 G'' 。这表明 2 个体系都形成了凝胶，并具有良好的弹性性能^[22]。此外，相比于空白超分子水凝胶，金银花提取物超分子水凝胶体系的 G' 和 G'' 均有明显提高。这表明加入金银花提取物，超分子水凝胶的力学性能明显增加，有利于提高超分子水凝胶的稳定性^[21]。推测这有可能是金银花提取物中酚酸类成分的羧基与凝胶因子的羟基形成氢键所导致^[23]。

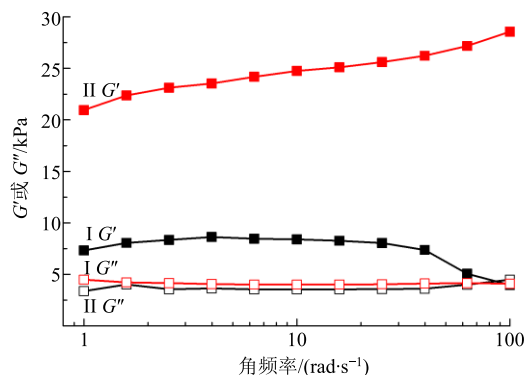


图 3 空白超分子水凝胶 (I) 和金银花提取物超分子水凝胶 (II) 的流变性能

Fig. 3 Rheological properties of Fmoc-L-Phe supramolecular hydrogels without (I) and with (II) *Lonicerae Japonicae Flos* extract

2.4.2 微观形貌 凝胶样品经过液氮冷冻干燥和喷金处理后，设定加速电压为 1.0 kV，采用扫描电子显微镜对金银花提取物超分子水凝胶的微观形态进行表征^[24]。凝胶样品冷冻干燥后，称取大于 0.1 g 的凝胶样品，采用氮气吸附法 (BET 法) 测定水凝胶的孔径大小。在测量前，对凝胶试样在 120 $^{\circ}$ C 真空条件下脱气处理 2 h^[25]。正如文献中报道^[20,26]，Fmoc-L-Phe 自组装形成三维网络结构 (图 4-a)。根据水凝胶的 BET 数据分析，结果表明 Fmoc-L-Phe 水凝胶的平均孔径为 14.36 nm，属于介孔范围。金银花提取物超分子水凝胶的微观形貌如图 4-b 所

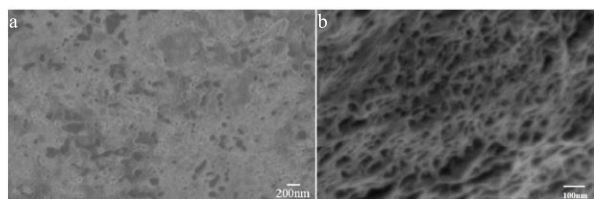


图 4 空白 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶 (a) 和金银花提取物超分子水凝胶 (b) 的扫描电镜图

Fig. 4 FE-SEM image of Fmoc-L-Phe supramolecular hydrogels without (a) and with (b) *Lonicerae Japonicae Flos* extract

示, 结果表明加入金银花提取物并不影响 Fmoc-L-Phe 自组装形成的聚集体纤维相互缠绕形成的连续的三维网络结构, 还有效地禁锢了金银花提取物, 水凝胶的多孔结构预期将有利于实现金银花提取物的缓释。

2.4.3 抗菌性能 在即将凝固的 LB 培养基中按照 1 : 100 接种新鲜生长的金黄色葡萄球菌菌株。待培养基凝固后, 平铺 15 mm × 2 mm 的凝胶样品, 置于 37 °C 的恒温箱中培养 12 h 后, 量取抑菌圈直径^[27]。结果如图 5 所示, Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶周围呈现明显的抑菌圈, 表明其具有抗菌性能, 这可能是源于 Fmoc 基团的修饰赋予了超分子水凝胶抗菌特性^[28]。采用自身具有抗菌特性的超分子水凝胶作为药物载体, 有望起到辅助治疗的作用。

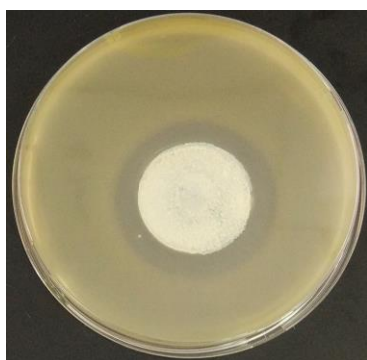


图 5 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶对金黄色葡萄球菌的抑制作用

Fig. 5 Fmoc-L-Phe supramolecular hydrogels on inhibition of *S. aureus*

2.5 体外释放行为研究

将 1 mL 空白 Fmoc-L-Phe 溶液和含有不同金银花提取物 (0.5、1.0、1.5、2.0 mg/mL) 的 Fmoc-L-Phe 溶液趁热注入 5 mL 试剂瓶内, 自然冷却至室温, 使其形成凝胶。模拟骨组织炎症反应的 pH 值微环境, 在凝胶上层加入 3 mL 不同 pH 值 (5.8、6.8、7.4) 的 PBS 缓冲液作为接收介质。将其置于 37 °C

恒温水槽中, 在不同的时间间隔, 取出 2 mL 接收介质, 并补充 2 mL 新鲜的 PBS 缓冲液以维持体积恒定。以空白超分子水凝胶上层取出的接收介质为空白, 测定金银花提取物超分子凝胶上层接收介质的 *A*, 根据标准曲线方程, 按下式计算金银花提取液的累积释放率^[29]。

$$\text{累积释放率} = \text{累积释放量} / \text{负载量}$$

2.5.1 提取物负载量的影响 在 pH 7.4 的释放介质中, 负载量 (0.5、1.0、1.5、2.0 mg/mL) 对金银花提取物释放行为的影响见图 6-a。结果表明, 在不同负载量下, 金银花提取物的累积释放率都呈现先急剧释放后趋于平缓。这主要是由于提取物分子的释放是基于浓差扩散^[30]。当金银花提取物的负载量为 0.5 mg/mL 时, 其 24 h 的累积释放率最大, 达到 95.13%。负载量为 1.0、1.5、2.0 mg/mL 时, 三者的累积释放率几乎相等, 但随着负载量的增加, 累积释放量都呈现略微降低趋势。这可能是由于 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶具有三维网络结构, 金银花提取物被束缚在网络结构的孔穴中, 由于质量浓度差, 致使分子向外扩散。但是增加金银花提取物的负载量, 使提取物分子易堵塞超分子水凝胶的网

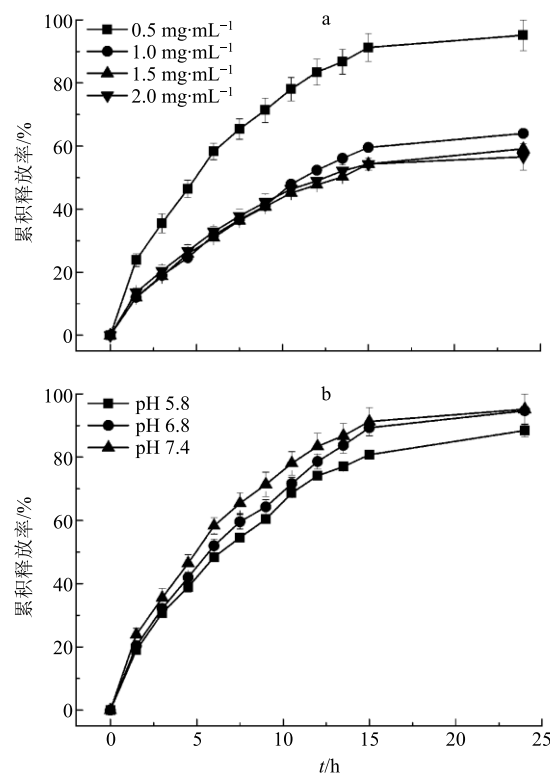


图 6 金银花提取物负载量 (a) 和释放介质的 pH 值 (b) 对释放行为的影响

Fig. 6 Effect of *Lonicerae Japonicae Flos* extract loading (a) and pH values (b) of release media on release behavior

络通道,致其难以释放,从而表现为累积释放率随着负载量的增加而没有明显变化。

2.5.2 释放介质 pH 值的影响 金银花提取物的负载量为 0.5 mg/mL,释放介质的 pH 值(5.8、6.8、7.4)对金银花提取物释放行为的影响见图 6-b。结果表明,金银花提取物在弱碱性介质中的累积释放率明显高于在弱酸性介质中的累积释放率。例如,在 pH 7.4 的释放介质中,金银花提取物 24 h 的累积释放率为 95.13%;而在 pH 5.8 的释放介质中,累积释放率仅为 88.45%。这可能是由于氢键是 Fmoc-L-Phe 发生自组装的主要驱动力,在酸性条件下,更容易形成氢键,使聚集体形成的网络更加致密^[31],因而药物难以释放。此外,金银花提取物释放行为的测定是以酚酸类化合物为指标,酚酸类化合物结构中的酚羟基和羧基使其显示一定的酸性,其溶解度会随着溶液 pH 值的升高而增大,因而表现出在 pH 7.4 的释放介质中具有更高的累积释放率。通过以零级模型、一级模型、Higuchi 模型对金银花提取物在 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶中的体外释放行为进行拟合,结果如表 1 所示。结果表明,不同 pH 值的释放介质下,金银花提取物在 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶中的体外释放模型都更符合一级释放模型。上述实验结果表明利用超分子水凝胶可以实现金银花提取物的控缓释,这为金银花新型给药体系的开发和应用提供了新思路。

3 讨论

金银花具有清热解毒、凉散风热等功效,其主要成分有酚酸类、挥发油类、黄酮类等,其中酚酸

表 1 金银花提取物超分子水凝胶在不同 pH 值的 PBS 中体外释放的拟合方程

Table 1 Fitting equation of *in vitro* release of *Lonicerae Japonicae* Flos extract supramolecular hydrogels in PBS of different pH value

pH 值	拟合模型	拟合方程	r^2
5.8	零级释放模型	$Q_t = 3.690\ 87\ t + 20.651\ 94$	0.827\ 38
	一级释放模型	$Q_t = 94.490\ 46\ (1 - e^{-0.121\ 74\ t})$	0.995\ 67
	Higuchi 模型	$Q_t = 20.335\ 47\ t^{1/2} - 1.525\ 96$	0.972\ 06
6.8	零级释放模型	$Q_t = 3.987\ 71\ t + 21.959\ 92$	0.827\ 40
	一级释放模型	$Q_t = 102.290\ 68\ (1 - e^{-0.119\ 78\ t})$	0.994\ 00
	Higuchi 模型	$Q_t = 21.945\ 91\ t^{1/2} - 1.933\ 99$	0.969\ 65
7.4	零级释放模型	$Q_t = 3.923\ 54\ t + 26.471\ 08$	0.773\ 75
	一级释放模型	$Q_t = 99.658\ 92\ (1 - e^{-0.146\ 8\ t})$	0.995\ 97
	Higuchi 模型	$Q_t = 22.111\ 15\ t^{1/2} + 1.561\ 27$	0.956\ 74

类成分为主要抗菌成分。金银花已成为治疗慢性骨髓炎的一味常用中药。然而,目前已有的中药局部给药治疗慢性骨髓炎通常步骤繁琐又无法使药物直达病灶并实现缓控释。超分子凝胶是一种具有三维网络结构的软材料,不仅可以保护药物分子不受外界环境破坏,还可以实现药物分子的缓控释。为此,本研究采用 40%乙醇提取金银花得到金银花提取物,选取 Fmoc-L-Phe 为凝胶因子,制备金银花提取物超分子水凝胶。

通过考察超分子凝胶的稳定性、流变学和微观形貌发现,加入金银花提取物,并不影响超分子水凝胶的形成及其三维网络结构,还有利于提高超分子水凝胶的力学性能和稳定性。这可能是由于凝胶因子的羟基与金银花提取物中酚酸类成分的羧基形成了氢键。抗菌性能研究表明,Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶具有良好的抗菌性能,以其作为药物载体有助于实现药辅合一。

以酚酸类成分为指标,模拟感染伤口的 pH 值微环境,考察金银花提取物的负载量和释放介质的 pH 值对金银花提取物超分子水凝胶的体外释放行为的影响。结果表明,当金银花提取物的负载量为 0.5 mg/mL 时,其累积释放率最大,这可能是由于 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶具有三维网络结构,金银花提取物被束缚在网络结构的孔穴中,由于浓度差,致使分子向外扩散。然而增加金银花提取物的负载量,使提取物分子易堵塞超分子水凝胶的网络通道,致其难以释放。金银花提取物在弱碱性介质中的累积释放率明显高于在弱酸性介质中的累积释放率。这一方面是由于氢键是 Fmoc-L-Phe 发生自组装的主要驱动力,在酸性条件下,更容易形成氢键,使聚集体形成的网络更加致密,导致药物难以释放;另一方面,金银花提取物释放行为的测定是以酚酸类化合物为指标,酚酸类化合物结构中的酚羟基和羧基使其显示一定的酸性,导致其溶解度会随着溶液 pH 值的升高而增大的缘故。通过对金银花提取物在 Fmoc-L-Phe 超分子水凝胶中的体外释放行为进行释放模型拟合,结果表明金银花提取物的体外释放更符合一级释放模型。超分子水凝胶作为金银花提取物的药物载体,可以有效实现其缓控释,这为金银花新型给药体系的开发和应用提供了新思路。

参考文献

- [1] Schmitt S K. Osteomyelitis [J]. *Infect Dis Clin N Am*,

- 2017, 31(2): 325-338.
- [2] Nandi S K, Bandyopadhyay S, Das P, *et al.* Understanding osteomyelitis and its treatment through local drug delivery system [J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(8): 1305-1317.
- [3] Jansen K U, Knirsch C, Anderson A S. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance [J]. *Nat Med*, 2018, 24: 10-19.
- [4] Chen W C, Liou S S, Tzeng T F, *et al.* Wound repair and anti-inflammatory potential of *Lonicera japonica* in excision wound-induced rats [J]. *BMC Compl Altern M*, 2012, 12: 226-234.
- [5] 吴 娇, 王 聪, 于海川. 金银花中的化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 225-234.
- [6] 李建学, 樊祥富, 王鹏君. 金银花药用成分分析及保健饮品开发的研究进展 [J]. 现代食品, 2016, 3(6): 40-42.
- [7] 刘天亮, 董诚明, 齐大明. 基于中药质量标志物(Q-marker)的金银花指纹图谱体系的构建思路 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 229-235.
- [8] 杨 娟, 于晓涛, 郭丽娜, 等. 金银花抗肺癌作用机制的网络药理学研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 213-220.
- [9] 陈 玲, 张海艳, 李 晓, 等. 忍冬的化学成分研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 108-114.
- [10] Zhou W, Shan J, Tan X, *et al.* Effect of chito-oligosaccharide on the oral absorptions of phenolic acids of *Lonicerae Flos* extract [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(2): 184-194.
- [11] 宋亚玲, 王红梅, 倪付勇, 等. 金银花中酚酸类成分及其抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 490-495.
- [12] 刘 艳, 谭艳庆, 顾诗颖, 等. 数据挖掘慢性化脓性骨髓炎的中药处方规律 [J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(3): 38-41.
- [13] 赵光彩, 张建华. 中医药治疗骨髓炎的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(1): 29-31.
- [14] 刘秋鹤, 赵喜兰, 穆晓燕. 骨髓炎凝胶剂的制备与临床疗效观察 [J]. 中成药, 2011, 33(3): 547-548.
- [15] Batista R A, Espitia P J P, Quintans J S S, *et al.* Hydrogel as an alternative structure for food packaging systems [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 205: 106-116.
- [16] Du X, Zhou J, Shi J, *et al.* Supramolecular hydrogelators and hydrogels: From soft matter to molecular biomaterials [J]. *Chem Rev*, 2015, 115(24): 13165-13307.
- [17] Dasgupta A, Mondal J H, Das D. Peptide hydrogels [J]. *RSC Adv*, 2013, 3(24): 9117-9149.
- [18] 曹晓琴, 吴永娟, 宁海伦, 等. 不同提取方法对金银花中绿原酸成分提取效果的影响 [J]. 江汉大学学报: 自然科学版, 2019, 47(4): 351-356.
- [19] 张忠斌, 沈洪宽, 孙玉凤, 等. 金银花中酚酸类有效成分的提取及其抗菌活性研究 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(16): 27-29.
- [20] Snigdha K, Singh B K, Mehta A S, *et al.* Self-assembling *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-*L*-phenylalanine hydrogel as novel drug carrier [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93(Part B): 1639-1646.
- [21] Li W, Zeng X, Wang H, Wang Q, *et al.* Polyaniline-poly(styrene sulfonate) conducting hydrogels reinforced by supramolecular nanofibers and used as drug carriers with electric-driven release [J]. *Eur Polym J*, 2015, 66: 513-519.
- [22] Saha A K, Das S, Bhatta D, *et al.* Study of jute fiber reinforced polyester composites by dynamic mechanical analysis [J]. *J Appl Polym Sci*, 1999, 71: 1505-1513.
- [23] Cao Y, Xiong Y. Chlorogenic acid-mediated gel formation of oxidatively stressed myofibrillar protein [J]. *Food Chem*, 2015, 180: 235-243.
- [24] Li W, Wang H, Yang Y. Protein-modulated release behavior of a hydrophilic/lipophilic dual-drug from supramolecularly gelled microemulsions [J]. *RSC Adv*, 2014, 4(5): 2109-2114.
- [25] Treesuppharat W, Rojanapanthu P, Siangsano C, *et al.* Synthesis and characterization of bacterial cellulose and gelatin-based hydrogel composites for drug-delivery systems [J]. *Biotechnol Rep*, 2017, 15: 84-91.
- [26] Roy S, Banerjee A. Amino acid based smart hydrogel: Formation, characterization and fluorescence properties of silver nanoclusters within the hydrogel matrix [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(11): 5300-5308.
- [27] Wahid F, Zhou Y N, Wang H S, *et al.* Injectable self-healing carboxymethyl chitosan-zinc supramolecular hydrogels and their antibacterial activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 114: 1233-1239.
- [28] 付 成, 袁发许, 胡芸瑕, 等. Fmoc-苯丙氨酸水凝胶及其复配 EGCG 抑菌作用研究 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(10): 37-42.
- [29] Zhang Y, Shams T, Harker A H, *et al.* Effect of copolymer composition on particle morphology and release behavior *in vitro* using progesterone [J]. *Mater Design*, 2018, 159: 57-67.
- [30] Khemakhem M, Attia H, Ayadi M A. The effect of pH, sucrose, salt and hydrocolloid gums on the gelling properties and water holding capacity of egg white gel [J]. *Food Hydrocoll*, 2019, 87: 11-19.
- [31] Draper E R, Adams D J. Low-molecular-weight gels: The state of the art [J]. *Chem*, 2017, 3(3): 390-410.