

## • 药剂与工艺 •

## 黄芩黄酮类化合物提取过程中的溶剂诱导自组装现象及其水凝胶制备

高 婕<sup>1</sup>, 张婉莹<sup>1#</sup>, 王保玉<sup>1</sup>, 张 萌<sup>1</sup>, 远凌威<sup>1</sup>, 赵昕梅<sup>1</sup>, 宋新强<sup>2\*</sup>, 孙 萌<sup>1\*</sup>

1. 信阳师范大学生命科学学院, 河南 信阳 464000

2. 信阳师范大学医学院, 河南 信阳 464000

**摘要:** 目的 针对黄芩 *Scutellaria baicalensis* 黄酮类化合物水溶性不佳的问题, 探索合理的解决策略。方法 通过变换溶剂类型, 分别选用甲醇、乙醇、水及 75%乙醇作为提取溶剂, 采用超声辅助技术提取黄芩饮片中的有效成分。利用冷场发射扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 观察不同溶剂所得提取物的微观结构, 通过紫外分光光度法与标准曲线法对黄芩饮片中黄芩黄酮进行定量分析。进一步采用 <sup>1</sup>H-NMR 法明确组装体中主要化合物的结构。通过自组装与物理交联技术, 制备了黄芩黄酮调控结构的水凝胶, 利用 SEM 对比分析了基底水凝胶与黄芩黄酮复合水凝胶的形貌特征。采用流变学方法评估了 2 类水凝胶的流变性能, 同时运用红外光谱技术分析了相互作用方式。通过溶胀性测试和缓释性能测试实验, 分别探究了复合水凝胶中黄芩黄酮的调控作用和释放行为, 并利用自由基清除实验评估了黄芩黄酮调控水凝胶的抗氧化性能。**结果** 在超声辅助提取过程中, 黄芩黄酮展现出与溶剂种类及超声功率密切相关的自组装特性。壳聚糖弱酸溶液 (pH 3.0~3.5) 的引入, 显著提升了黄芩黄酮的溶解度, 并通过氢键作用实现了对高分子网络结构的浓度相关性调控。随着黄芩黄酮质量浓度的增加, 水凝胶的网络结构变得更加致密且均匀, 比表面积增大, 孔隙尺寸介于微米与亚微米之间, 这一结构特征有效延长了黄芩黄酮的释放时间。释放出的黄芩黄酮表现出高效的自由基清除能力, 制备的水凝胶敷料能够显著促进大鼠慢性炎症伤口愈合。**结论** 展示了黄芩黄酮提取过程中的溶剂效应, 为合理选择提取溶剂提供了依据; 提供了制备结构可调控水凝胶敷料的方法, 为提高中药活性成分的生物利用度及设计高性能止血水凝胶敷料提供了理论基础。

**关键词:** 黄芩; 黄酮; 超声辅助提取; 中药组装体; 水凝胶; 缓释; 溶剂诱导; 自组装; 物理交联技术; 流变性能

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)13-4594-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.005

## Solvent-induced self-assembly phenomenon during extraction of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* and preparation of its hydrogel

GAO Jie<sup>1</sup>, ZHANG Wanying<sup>1</sup>, WANG Baoyu<sup>1</sup>, ZHANG Meng<sup>1</sup>, YUAN Lingwei<sup>1</sup>, ZHAO Ximei<sup>1</sup>, SONG Xinqiang<sup>2</sup>, SUN Meng<sup>1</sup>

1. School of Life Sciences, Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China

2. School of Medicine, Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China

**Abstract: Objective** Exploring an effective method to tackle the poor water solubility of Huangqin (*Scutellaria baicalensis*) flavonoids is necessary. **Methods** We conducted an extraction of *S. baicalensis* slices flavonoids using four different solvents: methanol, ethanol, water, and 75% ethanol, all assisted by ultrasonication. To observe the morphological structures of the extracts obtained with these solvents, scanning electron microscopy (SEM) was employed. For quantitative analysis of the flavonoids from *S.*

收稿日期: 2025-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助 (22405231); 河南省自然科学基金资助 (2300420388); 河南省大学生创新创业培训计划 (202410477039); 河南省大学生创新创业培训计划 (202410477041); 南湖青年学者计划 (202509); 河南省高等学校重点科研项目 (25B350006)

作者简介: 高 婕 (2000—), 女, 河南信阳人, 主要从事酶工程研究。Tel: 18237613193 E-mail: 18237613193@163.com

#共同第一作者: 张婉莹 (2001—), 女, 河南信阳人, 主要从事天然药物化学研究。E-mail: zwy010822@163.com

\*通信作者: 孙 萌, 女, 河南汝南人, 副教授, 博士后, 主要从事天然产物化学和超分子自组装、仿生催化微环境研究。

Tel: 17612770307 E-mail: sunm@xynu.edu.cn

宋新强, 男, 河南商城人, 教授, 博士, 主要从事天然药物化学和免疫学研究。E-mail: xqsong2012@126.com

*baicalensis* slices, we utilized ultraviolet spectrophotometry in conjunction with the standard curve method. The structural analysis of the main compounds in the extracts was performed using  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy. Furthermore, we prepared hydrogels with controlled structures incorporating flavonoids through self-assembly and physical crosslinking techniques. The morphologies of both the plain hydrogel and the flavonoid-incorporated composite hydrogel were analyzed using SEM. Rheological assessments were performed to evaluate the rheological properties of these two types of hydrogels. To gain insights into the interactions within the hydrogels, Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) was applied. Additionally, we conducted the release behavior of flavonoids from the composite hydrogel. To assess the antioxidant properties of the hydrogel regulated by flavonoids, free radical scavenging experiments were also performed. **Results** During ultrasound-assisted extraction, the flavonoids from *S. baicalensis* exhibited self-assembly behavior dependent on solvent type and ultrasonic power. Dissolution was notably enhanced in chitosan (CS) weak acid solution (pH 3.0—3.5). Through hydrogen bonding interactions, we achieved concentration-dependent structural regulation of the polymer network. As the concentration of flavonoids increased, both the network density and uniformity of the resulting hydrogel improved, accompanied by an increase in its specific surface area. Observed pore sizes from micro- to submicron scale prolonged the release of encapsulated flavonoids. Furthermore, the released flavonoids exhibited a high capacity for free radical scavenging, and the prepared hydrogel dressing can significantly promote the healing of chronic inflammatory wounds in rats. **Conclusion** This work demonstrates the solvent effect in the extraction process of traditional Chinese medicines, providing a basis for the rational selection of extraction solvents. Moreover, it presents a method for preparing hydrogel dressings with controllable structures, offering a useful theoretical foundation for enhancing the bioavailability of flavonoids in traditional Chinese medicines and designing high-performance hemostatic hydrogel dressings.

**Key words:** *Scutellaria baicalensis* Georgi; flavonoids; ultrasound-assisted extraction; Chinese medicinal herb assembly; hydrogel; sustained release; solvent induction; self-assembly; physical crosslinking technology; rheological property

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 隶属于唇形科 (Labiatae) 黄芩属 *Scutellaria* Linn., 为多年生草本植物<sup>[1-2]</sup>。其干燥根是临床常用的大宗中药材, 有清热燥湿、泻火解毒等功效。现代研究显示, 黄酮类化合物不仅是黄芩主要的次生代谢产物, 更是其发挥止血、消炎、解毒、抗氧化及抗肿瘤等功效的关键成分<sup>[3-6]</sup>。临床上, 黄芩黄酮主要以口服或注射等方式进入人体, 这直接导致其在生理条件下快速代谢, 很难到达指定位置发挥疗效; 且面临水溶性差, 生物利用度低的问题<sup>[7]</sup>。因此, 提高黄芩黄酮的生物利用度, 促使黄芩黄酮定点释放对于提升其药效并降低副作用具有积极影响, 其中, 构建中药水凝胶是解决这一问题的有效途径<sup>[8-9]</sup>。目前, 针对黄芩黄酮的水凝胶体系多集中于对单个化合物的研究, 而中药中的有效成分集群往往以协同作用方式发挥疗效<sup>[10-13]</sup>。因此, 集成多种黄芩黄酮的水凝胶递送系统, 将有效解决黄芩黄酮快速代谢和生物利用度低的问题, 还能获得协同增效的多组分群。

Zhang 等<sup>[12]</sup>利用汉黄芩素、碳纳米管和明胶制备的导电水凝胶, 由于汉黄芩素的加入能够调节炎症反应, 增强神经再生, 促进脊髓损伤修复。将黄芪多糖和黄芩素整合入羧甲基壳聚糖、白及多糖后, 制备的多功能天然微针贴片能够增强慢性糖尿

病伤口的抗炎和抗菌能力<sup>[14]</sup>。通过静电吸引、 $\pi$ - $\pi$ 堆积、氢键等非共价键相互作用, 黄芩苷和血根碱能够形成小分子水凝胶, 并发挥抑制细菌毒力因子、缓解创面炎症、促进伤口愈合的作用<sup>[15]</sup>。以上研究表明, 单一黄芩黄酮与水凝胶整合以后能够增强治疗效果。利用中药中的黄酮类物质治疗疾病已有数十年的研究历史, 然而, 治疗效果往往较弱, 有些小分子甚至会引起多种不良反应<sup>[16-17]</sup>。

因此, 寻求天然能够发挥协同作用的黄酮集群对于疾病治疗将产生积极影响。结构特征及递送材料的性质, 对黄酮的稳定性、生物利用度, 尤其是对生物活性有显著影响: 结构影响水溶性, 酚羟基及非平面结构对多酚溶解度产生促进作用; 高浓度的黄酮会对正常细胞产生杀伤作用, 低浓度则起不到治疗作用; 多酚多以协同相互作用发挥疗效, 应用单一黄酮类化合物将削弱治疗效果<sup>[18-22]</sup>。因此, 以简便高效的形成制备集成多种黄芩黄酮的水凝胶是有挑战性的。本实验以黄芩饮片作为研究对象, 通过超声提取获取黄芩饮片中黄芩黄酮组装体, 联合物理交联手段, 得到同时包括多种黄芩黄酮的水凝胶。所选用的壳聚糖弱酸溶液能充分溶解黄芩黄酮, 形成黄芩黄酮功能化的壳聚糖, 解决黄芩黄酮溶解度差的问题; 引入聚乙烯醇 (polyvinyl

alcohol, PVA)后,在多轮冷冻-解冻循环中通过氢键相互作用将黄芩黄酮固定于水凝胶系统中;黄芩黄酮的多酚羟基结构能够增加水凝胶的多孔结构,增大孔面积,实现浓度依赖方式的水凝胶结构调控,增加水凝胶网络中微结构的形成。由于氢键作用,黄芩饮片中黄芩黄酮得以从水凝胶中缓慢释放,同时保持较强的自由基清除活性,并能显著促进慢性伤口愈合。本实验所使用的组装体及其水凝胶策略,将有效解决黄酮类化合物水溶性较差、生物利用度低的问题,对于实现黄酮化合物之间的协同增效作用提供潜在方案。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

STRIKE 300 型旋转蒸发仪,德国 ChemTron 公司; Lambda 465V 型紫外分光光度计,珀金埃尔默仪器有限公司; Nicolet iS5 型稳态衰减全反射傅里叶变换红外光谱(ATR-FTIR),赛默飞世尔科技有限公司; DHR-2 型流变仪,美国 TA 公司; Regulus8220 型冷场发射扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM),日本日立集团; UPH-IV-20T 型纯水机,四川优普超纯科技有限公司; YR-180BW 型智能磁力搅拌器,巩义市荣科商贸有限公司; VORTEX-5 型涡旋振荡器,海门市其林贝尔仪器制造有限公司; FA224X 型电子分析天平,天津市德安特传感技术有限公司; FA224X 型集热式恒温磁力搅拌器,巩义市予华仪器有限责任公司; KQ-300DV 型数控超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司; DZF-6050MBF 型真空干燥箱,上海博迅实业有限公司; AMR-100 型酶联免疫分析仪,杭州奥盛仪器有限公司; HH-S8 型恒温水浴锅,郑州长城科工贸有限公司。

### 1.2 药品与试剂

黄芩饮片,安徽贵皖药业有限责任公司,安徽亳州,500 g/袋,并经重庆大学附属三峡医院中医诊疗中心的王磊博士鉴定,为唇形科黄芩属植物黄芩 *S. baicalensis* Georgi 的干燥根;对照品木蝴蝶苷 B (批号 O414360,质量分数 98.0%)、黄芩素(批号 2118093,质量分数 98.0%)、黄芩苷(批号 B110211,质量分数 95.0%)、汉黄芩苷(批号 W111385,质量分数 98.0%)、4-羟基汉黄芩素(批号 H709654,质量分数 98.0%)、汉黄芩素(批号 W101155,质量分数 98.0%)、7-O-甲基汉黄芩素(批号 M768265,质量分数 97.0%)、黄芩黄酮(批号 S709643,质量分

数 98.0%),上海阿拉丁生物科技有限公司;无水乙醇(分析纯)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA, 1799 型,醇解度为 98.0%~99.0%)、壳聚糖(中黏度,200~400 mPa·s)、甲醇、乙酸、1,1-二苯基-2,2-三硝基苯肼(DPPH,质量分数 97.0%)、2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑-6-磺酸二铵盐(ABTS,质量分数 98.0%)购买于上海泰坦科技股份有限公司;过二硫酸钾,分析纯,购买于国药集团化学试剂有限公司。

### 1.3 动物

雄性 SD 大鼠,体质量 200~250 g,购自中国科学院。动物实验依照实验动物护理和使用指南进行,并获得信阳师范大学动物伦理委员会的批准(协议代码 XYEC-2023-01,2023 年 1 月 1 日批准生效),批准号 A2020097。

## 2 方法与结果

### 2.1 黄芩饮片中化合物的提取

称取黄芩饮片,砸碎后取 10.0 g 置于 100 mL 锥形瓶中,加入 40 mL 甲醇,随后分别采用冷浸法和超声提取法提取黄芩饮片中的有效成分。当用冷浸法提取时,所得溶液较为清澈,而通过超声辅助法提取时,能够形成大量的絮状物,结果见图 1-a。随后,将超声功率降低至 240 W,未观察到絮状物的形成。进一步研究还发现,絮状物的数量与提取次数紧密相关:首次超声提取后,溶液中通常混有大量杂质(如尘土),通过倾析法去除首次提取液,进行第 2 次提取时会出现明显的絮状物。随着提取次数的逐步增加,絮状物的含量逐渐减少,至第 5 次提取时,絮状物的产生已极为微量。因此,可以将絮状物的出现及其数量作为单次提取完成终止的可靠标志。为了明确絮状物的化合物组成,搜集絮状物并进行  $^1\text{H-NMR}$  测定,发现甲醇超声提取得到的絮状物中黄芩素含量居多,结果见图 2-a。



图 1 以甲醇(a)和乙醇(b)为溶剂所得提取物的光学图  
Fig. 1 Optical images of extracts obtained with methanol (a) and ethanol (b) as solvents

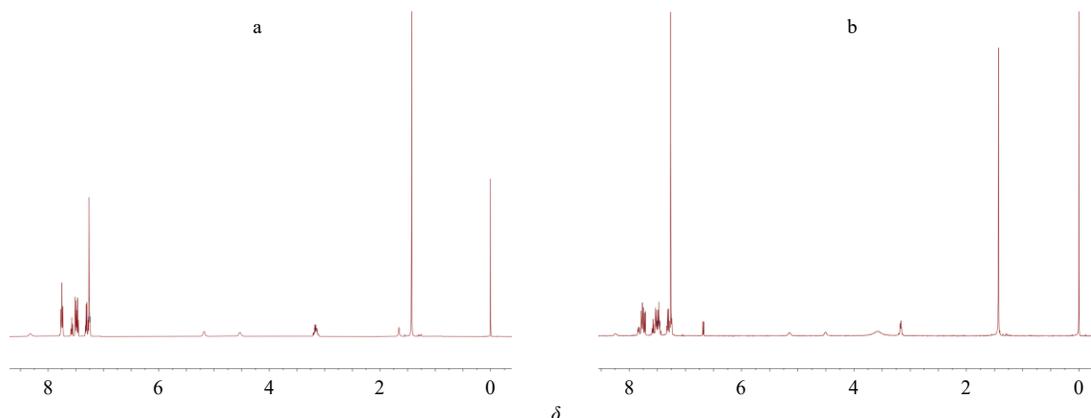


图2 以甲醇 (a) 和乙醇 (b) 为溶剂所得提取物的 <sup>1</sup>H-NMR

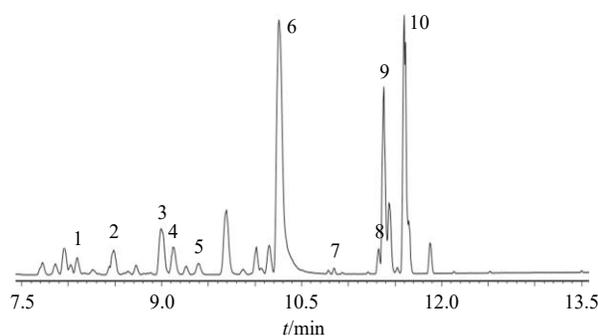
Fig. 2 <sup>1</sup>H-NMR spectra of extracts obtained with methanol (a) and ethanol (b) as solvents

为了探究不同提取溶剂对结果的影响，将甲醇替换为乙醇，并在相同功率下进行超声提取，未观察到絮状物。将4次提取液合并后减压浓缩，出现了乳浊液，继续浓缩则析出固体小颗粒，见图1-b。滤过搜集固体颗粒后，经过<sup>1</sup>H-NMR鉴定，发现乙醇提取与甲醇提取所得主要化合物成分大致相同，结果见图2-b。尽管提取溶剂有所不同，且提取过程中形成的组装体形态各异（分别为絮状物和颗粒物），但所获得的主要化合物基本一致。

为了明确乙醇提取物中的杂质成分，对固体成分进行了UPLC-MS分析，结果显示除了黄芩素（保留时间10.26 min）外，还包含其他黄酮类化合物，如黄芩苷（保留时间8.10 min）、汉黄芩苷（保留时间8.99 min）、汉黄芩素（保留时间11.33 min）等。因此，可以确认通过乙醇辅助超声提取法得到的组装体由多种黄芩黄酮类化合物构成，结果见图3（基于MVDB V2.0公司自建的数据库和代谢物信息公共数据库根据二级谱信息对代谢物进行定性）。

## 2.2 黄芩黄酮提取物形貌分析

鉴于甲醇与乙醇在辅助超声提取时所得提取物外观存在显著差异（图4-a、b），而它们的<sup>1</sup>H-NMR却基本一致，随后，利用SEM对其形貌进行了观察。两者的形貌大体相似，均呈现为直径在纳米至微米范围内的圆形颗粒，但甲醇所得组装体的颗粒直径分布更为均匀，结果见图5-a、b。进一步选用对黄酮溶解能力较弱的水和75%乙醇溶液对黄芩饮片进行超声辅助提取，以深入探究不同溶剂对组装形貌的影响。以水作为提取溶剂时，所得组装体的溶液相对浑浊，形貌为多个纳米颗粒的聚集体，结果见图4-c和5-c。当以75%乙醇溶液为提取溶剂时，得到的溶液近乎澄清透明，SEM下呈现近乎方



1-黄芩苷；2-黄芩苷甲酯；3-汉黄芩苷；4-木蝴蝶苷B；5-4-羟基汉黄芩素；6-黄芩素；7-芩黄素；8-汉黄芩素；9-7-O-甲基黄芩素；10-黄芩黄酮II。

1-baicalin; 2-baicalin methyl ester; 3-wogonin; 4-xylosidin B; 5-4-hydroxywogonin; 6-baicalein; 7-scutellarin; 8-wogonin; 9-7-O-methyl baicalein; 10-baicein II.

图3 乙醇为溶剂所得提取物的 UPLC-MS 谱图

Fig. 3 UPLC-MS spectrum of extract obtained with ethanol as solvent



图4 以甲醇 (a)、乙醇 (b)、水 (c) 和 75%乙醇 (d) 为提取溶剂所得组装体的光学图

Fig. 4 Optical images of assemblies obtained with methanol (a), ethanol (b), water (c) and 75% ethanol (d) as extraction solvents

糖的块状结构，结果见图4-d和5-d。

尽管这4种溶剂提取得到的组装体在365 nm处紫外线照射时都能发出荧光，但是水辅助超声提取得到的组装体，所发射荧光明显与其他3组不同，

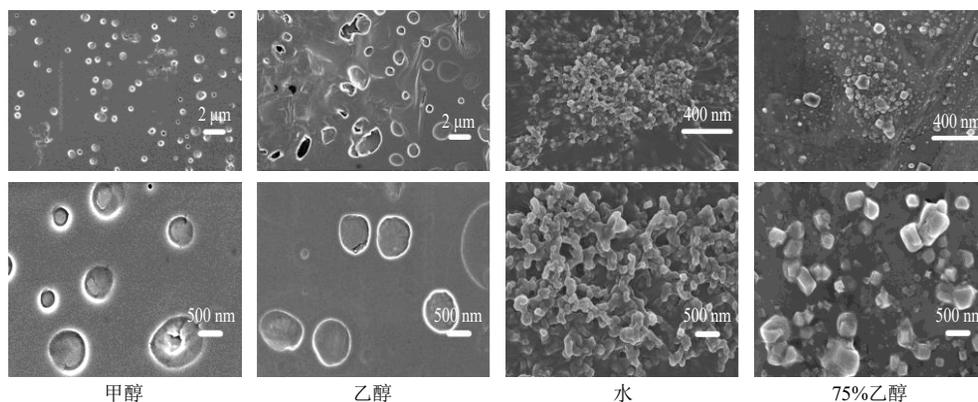


图 5 以甲醇、乙醇、水和 75%乙醇为提取溶剂所得黄芩黄酮的 SEM 图像

Fig. 5 SEM images of *S. baicalensis* flavonoids obtained with methanol, ethanol, water and 75% ethanol as extraction solvents

结果见图 6-a~d。因此，不同溶剂有可能诱导结构类似的黄酮类化合物，形成形貌结构截然不同的组装体。这些组装体在溶解度和生物利用度方面可能产生显著差异，从而具有作为新型药物剂型的潜力。

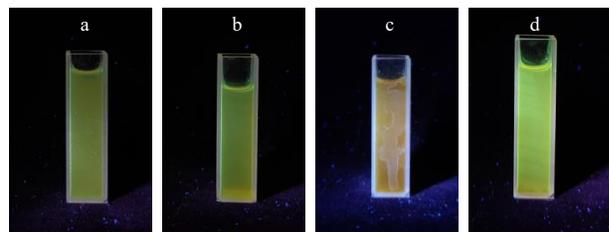


图 6 以甲醇 (a)、乙醇 (b)、水 (c) 和 75%乙醇 (d) 为提取溶剂所得组装体的光学图

Fig. 6 Optical images of assemblies obtained with methanol (a), ethanol (b), water (c) and 75% ethanol (d) as extraction solvents

### 2.3 黄芩素组装体的形貌及其溶剂选择

由于 <sup>1</sup>H-NMR 显示，黄芩素是提取物中含量较高的化合物，随后，制备了不同溶剂的黄芩素组装体。将不良溶剂水加入黄芩素的乙醇储备液（黄芩素终质量浓度为 0.476 mg/mL）中，会形成长纤维结构，且在终质量浓度低于 0.227 mg/mL 时，将不会出现纤维结构，这与通过超声辅助提取法获得的黄芩黄酮组装体的形貌存在显著差异，结果见图 7-a。由于黄芩素在水中不溶解，采用 75%乙醇加热以促进其溶解，待溶液完全澄清后静置，所得组装体为相互缠绕的纤维结构，结果见图 7-b，也与甲醇或乙醇提取所得的黄芩黄酮组装体形貌明显不同。这表明，通过溶剂辅助超声法所得组装体为多种黄芩黄酮的组装体，尽管其他黄酮含量较低，却也能参与组装过程，并对组装体形貌产生明显影响。

### 2.4 乙醇提取所得组装体中黄酮的定量测定

称取黄芩饮片，粉碎，过 8 目筛，称取过筛后

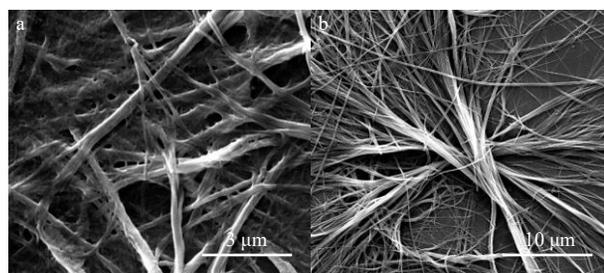


图 7 乙醇溶解黄芩素后加入 9 倍体积水 (a) 和 75%乙醇加热促溶解黄芩素再冷却后形成组装体 (b) 的 SEM 图像

Fig. 7 SEM images of baicalin dissolved in ethanol followed by addition of nine-fold volume water (a), and baicalin dissolved in 75% ethanol by heating t, then cooled to form assemblies (b)

样本 10.0 g，置于 250 mL 锥形瓶中，加入 40 mL 乙醇，超声处理 40 min，吸取上液，将滤渣重复进行该操作 3 次，合并所有滤液，减压浓缩至 40 mL，滤过并用冷乙醇洗涤。随后，如图 8 所示配制质量浓度为 0.250、0.417、0.625、0.833、1.000、1.667 μg/mL 的黄芩素对照品溶液，分别测定其在 278 nm 处的吸光度 (A) 值，绘制黄芩素的标准曲线<sup>[23-24]</sup>，得到线性拟合方程式为  $Y=0.6648X-0.0413$ ， $R^2=$

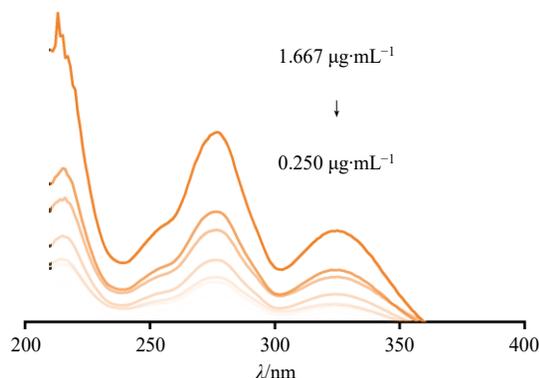


图 8 黄芩素的紫外吸收图谱

Fig. 8 Ultraviolet-visible spectroscopy of baicalin

0.9990, 表明拟合度较好。最后测定黄芩提取液在 278 nm 处 *A* 值, 根据标准曲线计算出稀释后黄芩黄酮的质量浓度, 再乘以稀释倍数, 经过计算得黄芩饮片中提取所得黄酮的质量浓度为 61.25 μg/mL。

### 2.5 基底水凝胶和黄芩黄酮水凝胶的制备

**2.5.1 壳聚糖溶液的制备** 将 0.4 g 壳聚糖加入 30 mL 2% 醋酸水溶液 (30 mL 去离子水中加入 0.6 mL 冰醋酸), 于磁力搅拌器上室温搅拌至形成均匀透明的壳聚糖溶液。

**2.5.2 PVA 溶液的制备** 称取 5 g PVA 粉末, 加入去离子水 45 mL, 加热回流至形成透明溶液, 即得 PVA 溶液。

**2.5.3 壳聚糖-PVA (CP) 基底水凝胶的制备** 壳聚糖溶液以不同的体积加至 PVA 溶液中, 组方及样品编号见表 1, 震荡混合均匀, 然后将 6 种混合液倒入直径 35 mm 的培养皿中, 流涎均匀后放入 -80 °C 冰箱中冷冻, 混合物经过 5 次冷冻-解冻后, 高分子网络中由于多个氢键区的形成, 导致发生相态转变, 形成物理交联的水凝胶, 所得水凝胶记为 CP 基底水凝胶, 结果见图 9。

**2.5.4 壳聚糖-黄芩黄酮-PVA (CFP) 水凝胶的制备**

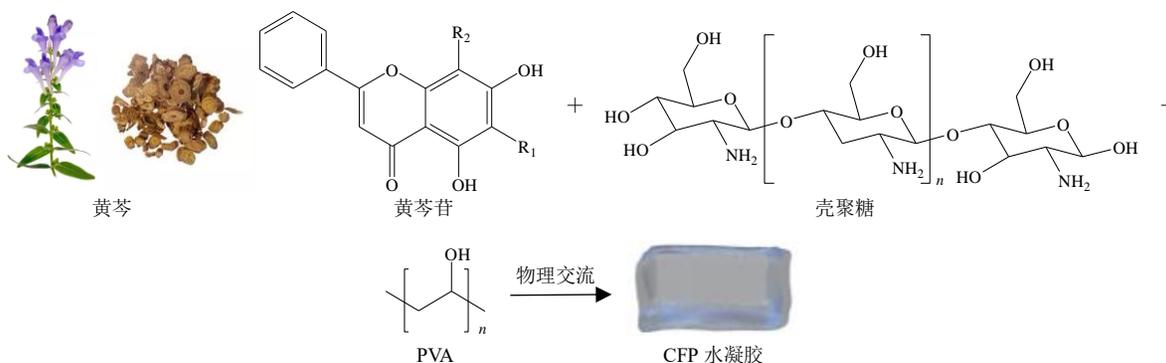


图 10 黄芩黄酮水凝胶制备示意图

Fig. 10 Schematic diagram for prepatation of *S. baicalensis* flavonoids-based hydrogel

表 2 CFP 水凝胶的制备

Table 2 Preparation of CFP hydrogel

样品	壳聚糖/μL	黄芩黄酮 (Flv) /μL	PVA/μL
CFP15	750	250	5 000
CFP14	900	300	4 800
CFP13	1 125	375	4 500
CFP12	1 500	500	4 000
CFP11	2 250	750	3 000
CFP21	3 000	1 000	2 000

所制备的 6 组水凝胶依次记为 CFP15、CFP14、CFP13、CFP12、CFP11 和 CFP21。

表 1 CP 基底水凝胶的制备

Table 1 Preparation of CP-based hydrogel substrate

样品	壳聚糖/μL	PVA/μL	样品	壳聚糖/μL	PVA/μL
CP15	750	5 000	CP12	1 500	4 000
CP14	900	4 800	CP11	2 250	3 000
CP13	1 125	4 500	CP21	3 000	2 000

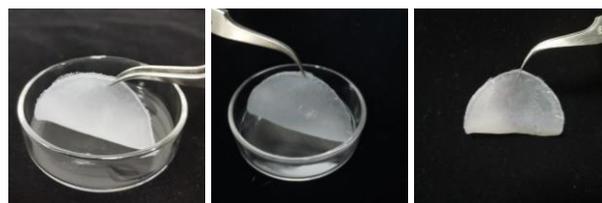


图 9 CP 基底水凝胶的光学示意图

Fig. 9 Optical images of CP hydrogel substrate

取减压浓缩后形成固体颗粒悬浮液的乙醇提取物, 逐滴加至壳聚糖溶液中, 65 °C 加热搅拌 12 h, 形成天然产物功能化的壳聚糖, 记为 Flv-CS (黄芩黄酮调控的壳聚糖溶液)。随后, 将 Flv-CS 滴加至 PVA 溶液中, 涡旋震荡混合均匀后, 将混合液倒入培养皿中, 铺展均匀后放入 -80 °C 冰箱中, 进行 5 次冷冻-解冻循环操作, 得到 CFP 水凝胶, 制备示意图见图 10。壳聚糖、黄芩黄酮和 PVA 的体积比见表 2,

### 2.6 水凝胶表征与性能测试

**2.6.1 ATR-FTIR 测试** 为验证黄芩黄酮能否加强 CS/PVA 复合水凝胶内部结构的相互作用力, 采用测试范围为 4 000~400 cm<sup>-1</sup>, 分辨率为 4 cm<sup>-1</sup> 的 ATR-FTIR 对所制备的 CFP 和 CP 水凝胶、壳聚糖和 PVA 进行分析<sup>[25-28]</sup>, 结果见图 11。PVA 在 1 085、2 938、3 382 cm<sup>-1</sup> 处的特征峰分别为 PVA 中 C-O、C-H 和 O-H 的伸缩振动吸收峰; 壳聚糖在 1 060、1 650、3 375 cm<sup>-1</sup> 处的特征峰分别为壳聚糖上 C-O、C=O、O-H/N-H 的伸缩振动吸收峰。在 CP11 水凝胶的 ATR-FTIR 中, PVA 和壳聚糖的特征峰均清晰可见,

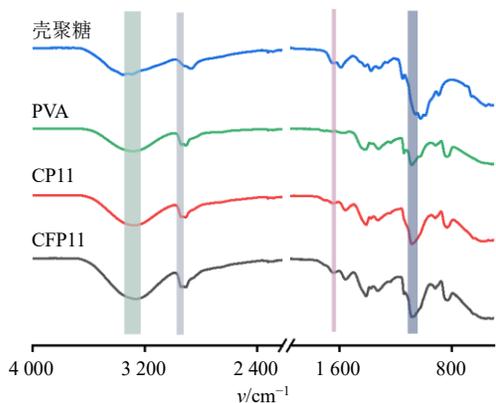


图 11 壳聚糖、PVA、CP11 和 CFP11 水凝胶的 ATR-FTIR 谱图

Fig. 11 ATR-FTIR spectra of chitosan, PVA, CP11 and CFP11 hydrogels

而 3 382、3 375  $\text{cm}^{-1}$  处活泼氢的特征峰移至 3 370  $\text{cm}^{-1}$ ，表明 PVA 与壳聚糖形成了更强的氢键。加入黄芩黄酮后，CP11 水凝胶 3 370  $\text{cm}^{-1}$  处的特征峰移至 3 363  $\text{cm}^{-1}$ ，说明黄芩黄酮可以促进 PVA 和壳聚糖形成氢键，CFP11 与 CP11 相比，在 1 142  $\text{cm}^{-1}$  处出现新的吸收峰，这归因于 C-O 的伸缩振动。1 415、1 082  $\text{cm}^{-1}$  特征峰的强度增强，它们分别对应于 C-N 伸缩振动和 C-O 伸缩振动，以上结论证实黄芩黄酮与高分子结构间存在氢键相互作用。

**2.6.2 形貌分析** 为了观测黄芩黄酮参与形成水凝胶后的结构变化，采用 SEM 观测 CFP 和 CP 水凝胶的形貌。将导电胶置于锡箔纸上，取少量冻干后的样品粘在导电胶上，测试之前喷铂以增加样品的导电性，随后在 10 kV 电压下真空环境中测试<sup>[29-30]</sup>。壳聚糖呈现稀疏的网络结构，PVA 则是致密的纤维结构，黄芩黄酮的引入使得壳聚糖的表面变粗糙，外形变平整，具有多层片状，体现了黄芩黄酮对壳聚糖的结构调控作用。结果见图 12。

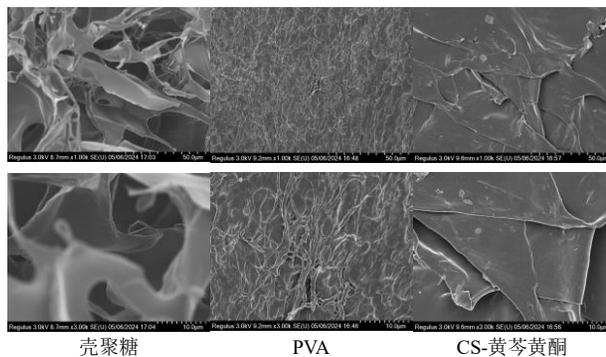


图 12 不同尺寸的壳聚糖、PVA 和 CS-黄芩黄酮冻干样品的 SEM 图像

Fig. 12 SEM images of chitosan, PVA, and *S. baicalensis* flavonoids freeze-dried samples with different sizes

一般来说，多孔结构有利于提高药物负载的比表面积和药物的传质过程，较小的孔和较厚的孔壁具有较高的机械性能。随着壳聚糖含量增加，组分含量和网孔结构分布越来越均匀，孔隙逐渐减小，由致密的单层网络转变成多层网络。尽管不同组别之间黄芩黄酮的质量浓度差别不大，从左到右，对应黄芩黄酮的质量浓度依次为 15.312、18.375、22.969、30.625、45.938 8、61.250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，引入黄芩黄酮后，CFP 水凝胶的孔径与 CP 水凝胶相比明显变小，且网络致密性和均匀性进一步提高，结构转变为孔状网络结构，结果见图 13。这体现了黄芩黄酮对 PVA/CS 复合水凝胶网络的结构调控。

**2.6.3 流变性能测试** 流变学测量对于理解高分子的结构和功能之间的关系有着重要作用，用 DHR-2 型流变仪评价水凝胶的流变性能<sup>[31-32]</sup>。在 20  $^{\circ}\text{C}$ 、频率为 1 Hz、应变为 0.01%和固定角频率为 10.0 rad/s 的条件下，测试 CFP 水凝胶凝胶化过程中储能模量 ( $G'$ ) 和损耗模量 ( $G''$ ) 的变化，持续时间为 300 s，绘制 CFP 水凝胶的时间扫描曲线。然后设定程序在

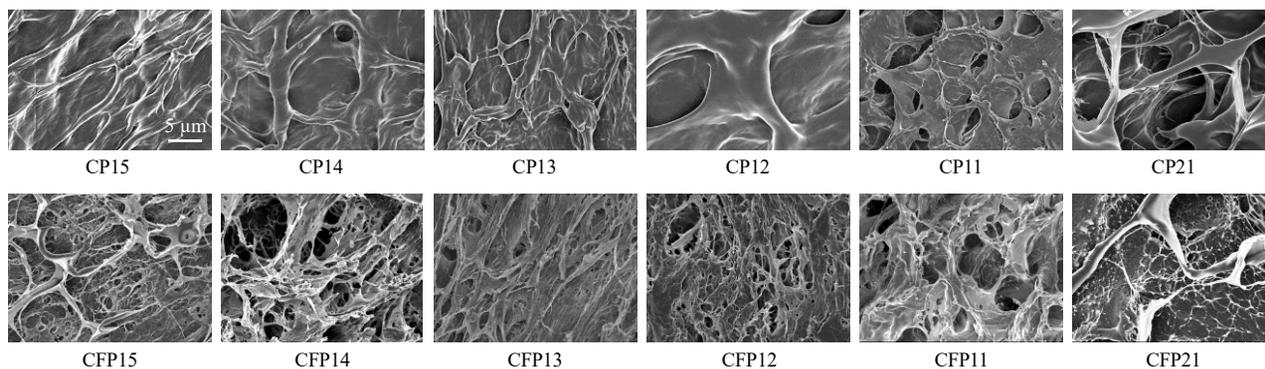


图 13 CP 高分子水凝胶和 CFP 水凝胶的 SEM 图

Fig. 13 SEM images of CP polymer hydrogels and CFP hydrogels

20 °C, 频率为 10 Hz, 进行从 0.1% 到 100% 的应变扫描, 绘制 CFP 水凝胶的应变扫描曲线。CFP11、CFP12、CFP13、CFP14、CFP15 和 CFP21 水凝胶的  $G'$  分别为 9416、9277、5484、4401、852、754 Pa。所有 CFP 水凝胶的  $G'$  和  $G''$  值都近似水平状态, 且  $G'$  值均始终大于  $G''$  值, 表明黄芩黄酮增加了聚合物之间的缠结并增强了分子之间的氢键, 结果见图 14。其中, PVA 占比最大的 CFP15 具有最高的  $G'$ , 随着 PVA 体积比例下降, CFP14、CFP13、CFP12 和 CFP11 的  $G'$  依次降低, 力学性能和稳定性变差, 这主要是由于形成氢键的数目减少, 机械性能变差。CFP21 的机械性能弱于水凝胶 CFP12、CFP13、CFP14、CFP15, 但它依然比 PVA 体积比大于它的 CFP11 的力学性能高, 这可能是因为 CFP11 黄芩黄酮质量浓度低于 CFP21, 黄芩黄酮有助于加强氢键,

增强水凝胶的机械性能见图 14。

如图 15 所示, a、b、c、d、e 和 f 分别对应 CFP11、CFP12、CFP13、CFP14、CFP15 和 CFP21 水凝胶应变扫描曲线, 在较低应变下,  $G'$  大于  $G''$ , 表明样品类固体的水凝胶特性。随着应变的增加, CFP11、CFP12、CFP14、CFP13、CFP15 和 CFP21 分别在 19%、80%、55%、54%、63% 和 95% 应变处  $G'$  和  $G''$  发生交叉, 水凝胶结构崩塌,  $G''$  大于  $G'$ , 出现凝胶-溶胶转变, 表明 CFP 水凝胶的机械性能在一定的范围内稳定。

**2.6.4 溶胀性测试** 水凝胶的典型特征是吸水性和膨胀性, 这 2 种特性可用于评估水凝胶吸收伤口渗出物、实现止血以及预防感染的功能。选用基底水凝胶 CP15、CP11 和 CP21 以及黄芩黄酮复合水凝胶 CFP15、CFP11 和 CFP21, 同时测定这 6 种水凝

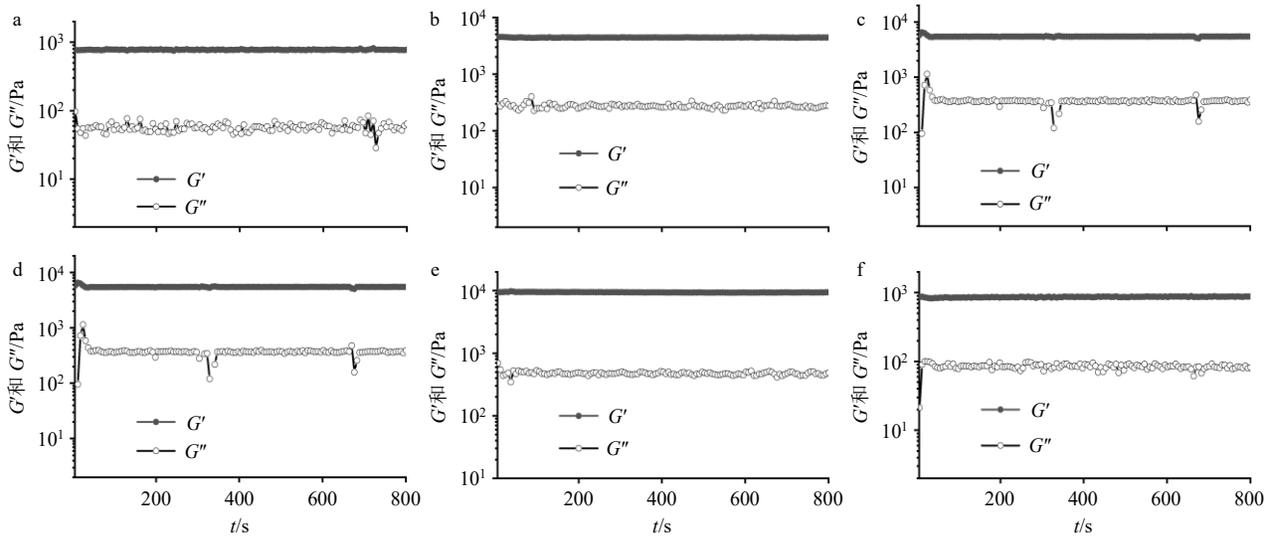


图 14 CFP11 (a)、CFP12 (b)、CFP13 (c)、CFP14 (d)、CFP15 (e) 和 CFP21 (f) 水凝胶的  $G'$  和  $G''$

Fig. 14  $G'$  and  $G''$  of CFP11 (a), CFP12 (b), CFP13 (c), CFP14 (d), CFP15 (e) and CFP21 (f) hydrogels

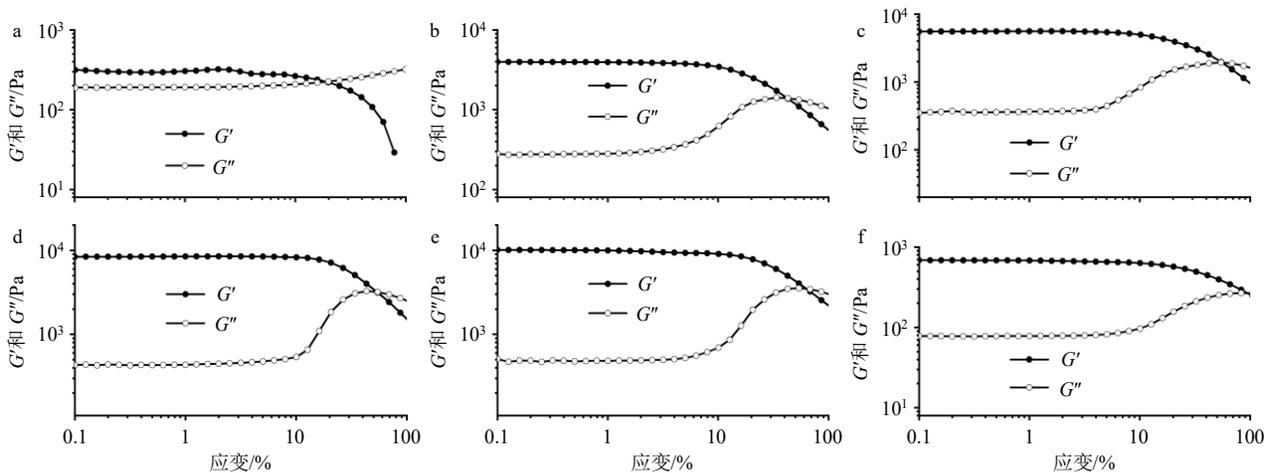


图 15 CFP11 (a)、CFP12 (b)、CFP13 (c)、CFP14 (d)、CFP15 (e) 和 CFP21 (f) 水凝胶的应变扫描曲线

Fig. 15 Strain scan curves of CFP11 (a), CFP12 (b), CFP13 (c), CFP14 (d), CFP15 (e) and CFP21 (f) hydrogels

胶在磷酸盐缓冲液 (PBS) 中的溶胀率。首先称定水凝胶在没入 PBS 之前的质量 ( $W_0$ ), 在不同时间点取出水凝胶, 并用吸水纸除去水凝胶表面的游离水, 称定水凝胶的质量, 记为  $W_t$ , 溶胀率<sup>[33-34]</sup>计算公式如下。

$$\text{溶胀率} = (W_t - W_0) / W_0$$

$W_0$  和  $W_t$  分别表示初始时刻和第  $t$  时刻水凝胶的质量

由图 16-a 可知, 随着溶胀时间延长, 所有水凝胶的溶胀率都逐渐增大。其中, 基底水凝胶 CP15、CP11 和 CP21 在 37 °C 下约 12 h 内达到 200%~220% 的溶胀率, 说明水凝胶稳定的交联网络, 能够快速吸水。而黄芩黄酮复合水凝胶 CFP15 中由于少量黄芩黄酮的作用, 溶胀率的增加速率仅次于不加黄芩黄酮的水凝胶 CP15。结合图 16-b 可以看出, 溶胀达到平衡后, 水凝胶结构逐步坍塌, 质量降低, 出现降解趋势。并且水凝胶的降解率很可能与黄芩黄酮提取液的含量密切相关, 12 h 后, 复合水凝胶中的黄芩黄酮都得到释放, 由于 CFP21 中黄芩黄酮提取液的含量最高, 网络结构相对较大, 使得 PBS 更容易进入凝胶内部导致 CFP21 水凝胶降解, 结果见图 17。因此, 与不含有黄芩黄酮的水凝胶相比, 黄芩黄酮调控的水凝胶具有良好的吸水性和较大的孔径尺寸, 具有吸收创面渗出物的可能性和作为

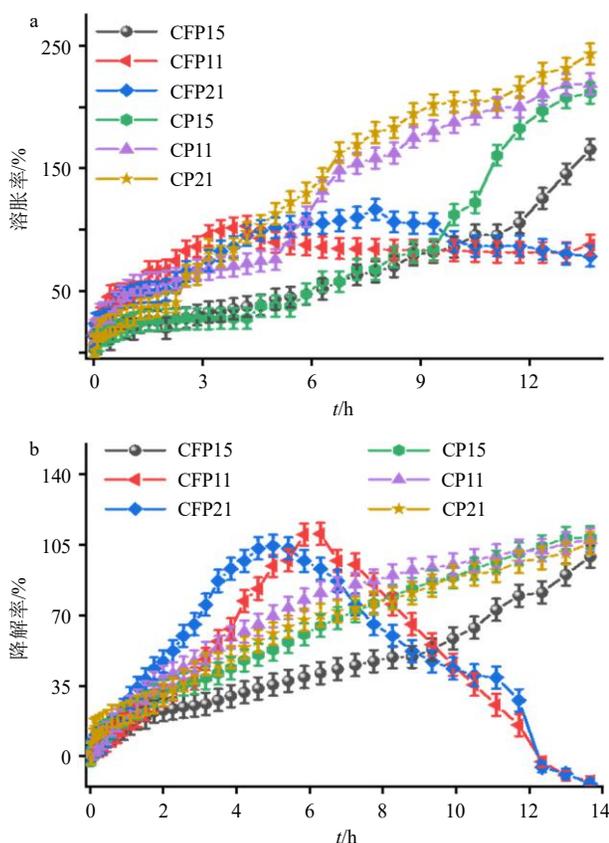


图 16 6 种水凝胶的溶胀率 (a) 和降解率 (b)

Fig. 16 Swelling rates (a) and degradation rates (b) of six hydrogels

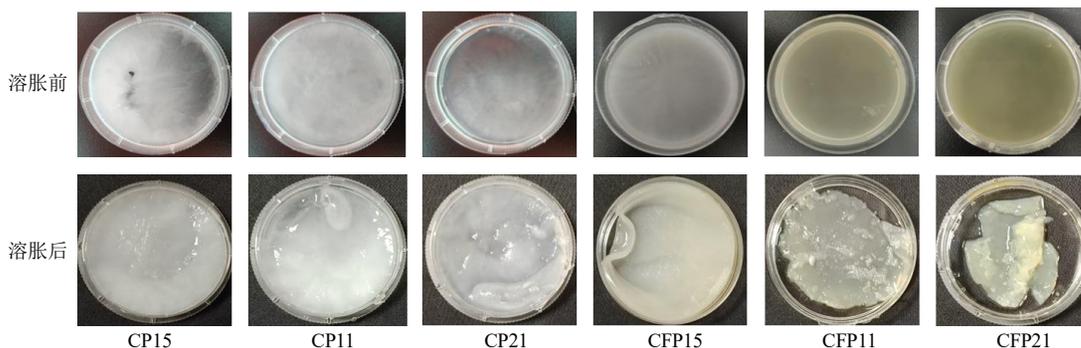


图 17 基底水凝胶 CP15、CP11、CP21 和黄芩黄酮复合水凝胶 CFP15、CFP11、CFP21 的溶胀前后光学示意图

Fig. 17 Schematic optical images before and after swelling of CP15, CP11, CP21 and CFP 15, CFP 11, CFP 21

止血和创面敷料的潜力<sup>[35]</sup>。

**2.6.5 体外药物缓释性能测试** 为检验 CFP 水凝胶中负载的黄芩黄酮的缓释性能, 对 CFP 水凝胶进行体外释放行为研究, 将一定质量的水凝胶浸于 10 mL PBS 中, 通过紫外-可见分光光度计测量释放液在 278 nm 处的  $A$  值, 每隔一段时间采集 1 次数据<sup>[36-37]</sup>。根据黄芩素的标准曲线计算特定时间点黄芩黄酮的质量浓度, 并计算累积释放率。每组实验重复 3 次, 计算平均值, 累积释放率<sup>[36]</sup>计算公式如下。

$$\text{累积释放率} = (\sum_1^{n-1} V_e C_i + V_0 C_n) / M_{\text{drug}}$$

$V_e$  为 PBS 的体积,  $C_n$  为第  $n$  次取样测试所得黄芩黄酮的质量浓度,  $V_0$  为浸出液的总体积 (3 mL),  $C_i$  为第  $i$  次取出浸出液中黄芩黄酮的质量浓度,  $M_{\text{drug}}$  为基底水凝胶所载药物总质量

CFP 水凝胶 (CFP11、CFP12、CFP13、CFP14、CFP15 和 CFP21) 在 PBS 中的药物累积释放曲线见图 18。在前 1 h 内水凝胶药物释放速率较快, 近似于线性释放, 1 h 后释放速率逐渐变得缓慢, 在 20 h

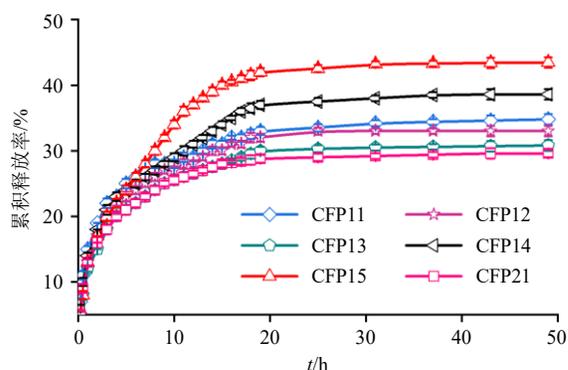


图 18 CFP 水凝胶中黄芩黄酮的累积释放曲线

Fig. 18 Cumulative release curves of flavonoids from CFP hydrogels

时,黄芩黄酮的释放速率趋于平缓,达到平衡状态。这种在初始阶段的爆发性释放不明显,持续释放可达 20h 的现象,表明用 PVA 水凝胶封装 Flv-CS 溶液,可有效抑制黄芩黄酮的快速释放,这可以归因于 CS/PVA 交联网络结构对黄芩黄酮扩散的限制效应。CFP21、CFP11、CFP12、CFP13、CFP14 和 CFP15 水凝胶的 PVA 体积分数分别 33.3%、50.0%、66.7%、75.0%、80.0%、83.3%,黄芩黄酮累积释放率最大值分别达到 29.0%、34.0%、35.0%、37.0%、38.0%、43.0%。可见水凝胶对黄芩黄酮的累积释放率随着 PVA 的体积分数的增加呈现上升的趋势,这可能是由于 PVA 体积分数越高,孔洞由微孔变成大孔,水凝胶中的黄芩黄酮也更容易从水凝胶内部扩散到 PBS 中,因此黄芩黄酮累积释放率越大。

就黄芩黄酮的释放速率而言,CFP15>CFP12>CFP21,这可能与结构的表面积和黄芩黄酮-壳聚糖溶液体积比相关。具体来说,黄芩黄酮-壳聚糖溶液体积占比越小,结构越不致密,负载到水凝胶这部分的黄芩黄酮很容易释放到 PBS 中。另外,黄芩黄酮-壳聚糖溶液体积占比越小的 CFP 水凝胶的孔隙越大,在溶胀过程中吸收的水分子越多,黄芩黄酮更容易随水分子的渗透向外部迁移、扩散,进而释放速率越快。相比较而言,CFP15 孔隙具有最大的尺寸,因而其比表面积最小,其次是 CFP12,而 CFP21 中存在大量微米级孔状结构,其比表面积最大。CFP15、CFP12 和 CFP21 在 20h 的黄芩黄酮累积释放率分别为 43%、35%、29%,这进一步证实了水凝胶的孔隙率降低,有利于负载药物的缓慢释放。CFP15 中负载黄芩黄酮水凝胶释放 49h 的累积释放率为 43%,满足对黄芩黄酮的持续稳定释放要求,又对黄芩黄酮的利用率最高,能起到良好长效

缓释效果。

### 2.6.6 抗氧化性能测试

(1) DPPH 溶液制备:首先称取 1.2 mg DPPH 溶于 30 mL 乙醇,混合均匀,避光保存于 50 mL 离心管中得到 DPPH 溶液。

(2) ABTS 溶液制备:首先称取 4.5 mg ABTS 铵盐溶于 12 mL 去离子水中,混合均匀,避光保存于 50 mL 离心管中,得到 ABTS 二铵盐溶液储备液(A 液)。另外,称取 0.01 g  $K_2S_2O_8$  溶于 15 mL 去离子水中,混合均匀,避光保存于 50 mL 离心管,得到  $K_2S_2O_8$  储备液(B 液)。然后取 A 液与 B 液各 12 mL 混合均匀后,避光暗处氧化 12~16 h,用去离子水稀释 30 倍,备用。

(3) 清除 DPPH 和 ABTS 自由基能力测定:称取 0.1 g 左右的 CFP 和 CP 水凝胶,分别加入到 1 mL DPPH 溶液或 2 mL ABTS 自由基工作液中,搅拌混合物,在黑暗处孵育 30 min。分别测定溶液在 520、734 nm 处的 A 值,记为  $A_1$ 。1 mL 乙醇与不同质量浓度的黄芩黄酮水凝胶混合,暗处放置 30 min 后,测定其在 520 nm 处的 A 值 ( $A_2$ )。1 mL DPPH 溶液在 520 nm 处,或 ABTS 自由基工作液在 734 nm 处的 A 值为  $A_0$ 。自由基清除率<sup>[38-40]</sup>按照公式计算。结果见表 3。

$$\text{清除率} = 1 - (A_1 - A_2) / A_0$$

$A_1$  为 0.1 g 样品+1 mL DPPH 或 ABTS 溶液的 A 值,  $A_2$  为 0.1 g 样品+1 mL 无水乙醇的 A 值,  $A_0$  为 1 mL DPPH 或 ABTS 溶液的 A 值

表 3 CFP 水凝胶和 CP 水凝胶的自由基清除率

Table 3 Free radical scavenging rates of CFP hydrogels and CP hydrogels

样品	自由基清除率/%		样品	自由基清除率/%	
	ABTS	DPPH		ABTS	DPPH
CFP15	68.559	11.096	CP15	26.667	10.458
CFP14	70.562	10.724	CP14	30.360	10.025
CFP13	80.356	15.526	CP13	33.813	11.979
CFP12	86.923	16.524	CP12	34.724	15.521
CFP11	90.206	33.728	CP11	32.374	29.583
CFP21	93.039	45.965	CP21	33.046	25.104

可见,不含有黄芩黄酮的水凝胶组自由基清除能力普遍较弱。随着黄芩黄酮体积分数的增大(从 4.2%、5.0%、6.3%、8.3%、12.5%、16.7%),所形成的 CFP 水凝胶对 ABTS 自由基的清除率随之增加,分别为 68.559%、70.562%、80.356%、86.923%、

90.206%、93.039%。对 DPPH 自由基的清除率分别为 11.096%、10.724%、15.526%、16.524%、33.728%、45.965%。因此，黄芩黄酮能够明显提升水凝胶的自由基清除能力，尤其能够增强对 ABTS 的清除能力。

**2.6.7 慢性炎症伤口愈合能力评估** 为了研究 CFP 水凝胶中负载的黄芩黄酮在动物伤口处的药物缓释性能及其对伤口愈合的促进作用，选择 5 组雄性 SD 大鼠进行慢性炎症伤口愈合实验。首先，用剪刀在每只 SD 大鼠后背皮肤的相同位置剪去 1 cm 的圆形缺口。其中，第 1 组 SD 大鼠作为对照组，仅

保留伤口不做任何处理；第 2 组 SD 大鼠伤口用金黄色葡萄球菌感染；第 3 组 SD 大鼠伤口在感染金黄色葡萄球菌后，使用未负载药物的 CP 水凝胶处理；第 4、5 组大鼠分别使用负载黄芩黄酮的 CFP11 和 CFP21 水凝胶贴敷伤口。随后，对所有伤口进行为期 14 d 的愈合变化观察和记录，以评估不同处理组的伤口愈合情况。

各组创伤后 0、3、7、14 d 创面代表性光学照片见图 19，根据这些图像计算出相应的创面定量愈合率，结果见表 4。随着时间的推移创面逐渐闭合，

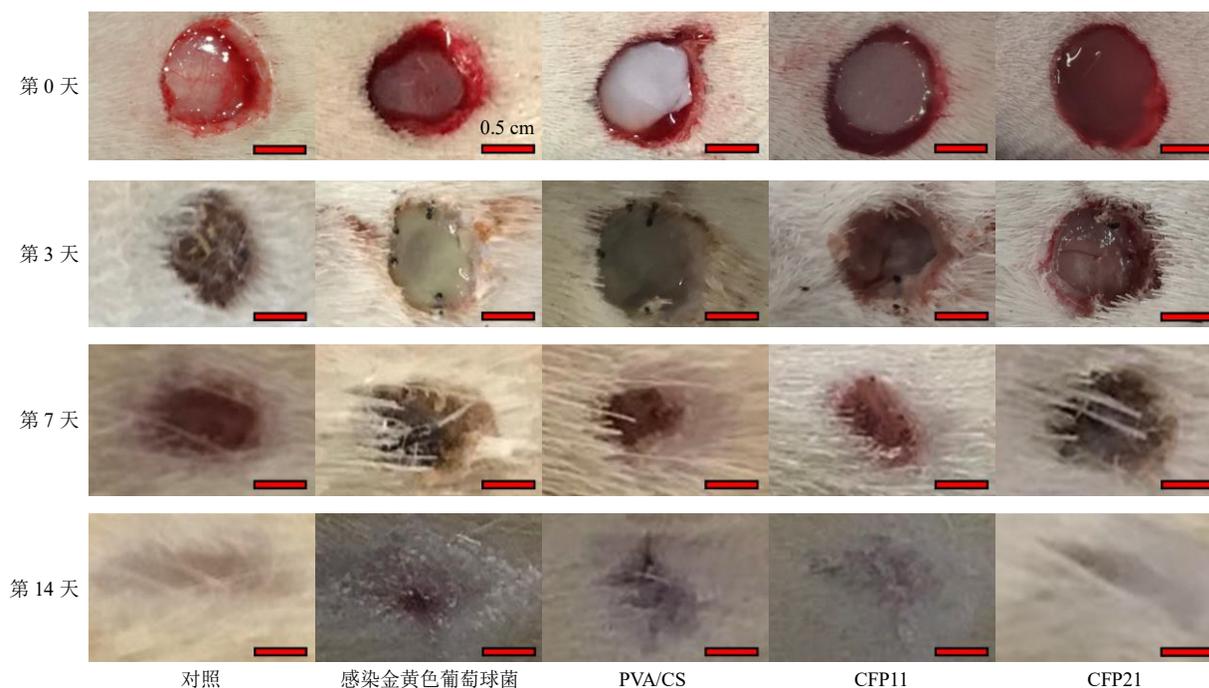


图 19 用全层大鼠皮肤缺损模型评价创面愈合的代表性创面照片

Fig. 19 Representative wound photos of evaluating wound healing by full-thickness rat skin defect model

表 4 创面定量愈合率 (n = 3)

Table 4 Quantitative wound healing rate (n = 3)

样品	愈合率/%		
	3 d	7 d	14 d
对照	2.009 6	0.328 7	0.050 3
感染金黄色葡萄糖球菌	2.543 4	0.562 0	0.502 4
PVA/CS	1.935 0	0.386 0	0.335 0
CFP11	1.727 0	0.346 0	0.193 6
CFP21	1.596 0	0.311 5	0.041 5

空白组和 CFP21 创面愈合速度最快，对于金黄色葡萄球菌感染的 SD 大鼠，在第 3 天时候可以明显看出感染组和 PVA/CS 组均有化脓现象，但是 CFP11 和 CFP21 水凝胶并没有出现化脓现象，这在实验中也可以观察到，水凝胶贴敷于伤口后，大鼠停止抓

挠行为，脓液也有所减少。这可归因于负载有黄芩黄酮的水凝胶，不仅具有抗菌消炎作用，并能够加速伤口愈合。第 7 天时，与感染组和 PVA/CS 处理组比，CFP11 和 CFP21 水凝胶处理组的大鼠伤口深度变浅，创口直径和创口面积缩小，感染组和 PVA/CS 组相对于原始创面面积分别为 (55.4 ± 3.8)% 和 (37.1 ± 2.3)%；而 CFP11 和 CFP21 的伤口相对于原始创面面积分别为 (34.8 ± 6.0)% 和 (28.6 ± 3.8)%。因此，水凝胶中负载的黄芩黄酮加速了伤口愈合速度，CFP21 水凝胶在 14 d 后的伤口程度比感染组和 PVA/CS 组更高，愈合面积闭合率达到 95% 以上，基本完全愈合。这表明，本研究制备的含有黄芩黄酮提取物的水凝胶，能够显著加速伤口愈合，具有作为敷料的潜力。

## 2.7 数据处理

每组实验做3组平行对照,所有数值均表示为 $\bar{x} \pm s$ 。使用 Origin pro 2018 软件进行数据分析。

## 3 讨论

黄芩黄酮具有多种生物活性,如自由基清除、抗氧化、抗炎、抗致病微生物、抑制癌细胞增殖、预防骨质疏松和增强免疫调节等,在医药领域具有潜在的应用价值。然而,目前对其利用多围绕单一组分,难以发挥中药组分间的协同增效作用,且水溶性差,限制了其临床应用。因此,探索有效的方法来提提高黄芩黄酮的生物利用度,发挥其多组分协同作用,对于推动中药现代化和临床应用具有重要意义。本研究通过创新的超声辅助溶剂自组装提取法和 CS/PVA 水凝胶载体技术,成功制备了负载黄芩黄酮的水凝胶,实现了多组分协同作用和水溶性难题的突破。

超声提取法相较于传统冷浸法具有显著优势。在提取过程中,超声能够引入外界能量,改变提取效果。本实验研究表明,在提取黄芩黄酮时,以甲醇为溶剂超声提取时会产生絮状物,而降低超声功率絮状物将有可能不出现,且絮状物量与提取次数相关,可作为提取程度的指示物。这是因为超声能量的介入引起的机械振动、空化作用等加速了黄酮类物质从黄芩根中的溶出和组装过程,促使了物质在提取过程中的不同行为。

此外,不同溶剂(如乙醇、甲醇、水、75%乙醇)对超声提取结果影响明显。乙醇和甲醇提取所得主要化合物结构一致,但组装体形式不同(絮状物和颗粒物),且甲醇提取的絮状物中黄芩素居多。水和75%乙醇提取时,组装体的外观和形貌差异更大,水提取的为纳米颗粒聚集体且有荧光,75%乙醇提取的为方糖块状结构。这说明溶剂的性质(如极性、氢键供受能力等)在黄酮类物质的组装过程中起着关键作用。不同溶剂可能影响了黄酮分子间的相互作用力(如氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积等),从而导致了不同组装体的形成。

这种多样化的组装体为药物制剂的开发提供了更多选择,例如纳米颗粒聚集体可能更适合用于需要高分散性和快速释放的制剂,而方糖块状结构可能在缓释制剂方面具有潜力。实验证实了超声辅助溶剂提取得到的是多种黄芩黄酮的组装体,而非单一成分组装。这一发现具有重要意义,因为中药的多靶点效应往往依赖于多种活性成分的协同作

用。多组分共组装能够在一定程度上保留中药成分的天然组合状态,有利于发挥协同增效作用,同时也为研究中药复杂体系中的分子间相互作用提供了模型。这种多组分共组装现象也提示在后续的制剂开发中,应充分考虑保持黄酮类物质的多组分特性,以提高药物的疗效和安全性<sup>[41]</sup>。

采用自组装和物理交联法制备黄芩黄酮调控结构的水凝胶具有一定的创新性。首先,选择壳聚糖弱酸溶液,能够充分溶解黄芩黄酮,形成黄芩黄酮功能化的壳聚糖。这一过程利用了壳聚糖分子上的氨基与黄酮分子的酚羟基等官能团之间可能存在的氢键等相互作用,实现了黄酮在分子溶液中的高浓度溶解,解决了黄芩黄酮水溶性差的问题。然后,引入 PVA,在冷冻-解冻循环中通过氢键相互作用将黄芩黄酮固定于水凝胶系统中。这种物理交联方法避免了使用化学交联剂可能带来的毒性问题,提高了水凝胶的生物相容性,同时也使得水凝胶的制备过程相对简单、温和,有利于保持黄酮类物质的活性。黄芩黄酮在水凝胶体系中起到了显著的结构调控作用。通过 SEM 观察到,黄芩黄酮的加入使壳聚糖的表面变粗糙,外形变平整,具有多层片状结构,并且随着黄酮浓度的增大,CP 水凝胶的网络致密性和均匀性升高,比表面积增大,孔隙尺寸在微米和亚微米之间。这一调控机制主要归因于黄酮分子与高分子链之间的氢键相互作用。黄酮分子的酚羟基等官能团与壳聚糖和 PVA 分子上的氨基、羟基等形成氢键,改变了高分子链的排列和聚集状态,促进了微结构的形成,从而优化了水凝胶的物理性能。例如,网络致密性的提高有助于增强水凝胶的机械强度,使其在作为药物载体时能够更好地保持结构完整性;比表面积的增大则有利于药物的负载和释放,为黄芩黄酮在水凝胶中的缓慢释放提供了结构基础<sup>[42-43]</sup>。

本研究为提高中药活性成分的生物利用度提供了有效的解决方案,具有广阔的应用前景。所制备的黄芩黄酮水凝胶可以作为简便易行的药物递送系统,使其在在治疗慢性炎症创面时,水凝胶能够缓慢释放黄芩黄酮,持续发挥其抗炎作用,减少给药频率,提高患者的顺应性。其次,这种集成多种黄芩黄酮的递送系统有助于发挥中药组分间的协同增效作用,为开发基于中药多靶点作用机制的创新药物提供了思路<sup>[44]</sup>。因此,通过中草药活性成分复合的水凝胶敷料有利于推动中药制剂的现代

化发展<sup>[45]</sup>。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王红艳, 杨琳, 王丹阳, 等. 黄芩品种溯源和产地变迁本草考证与分析 [J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(3): 20-25.
- [2] Zhang L L, Cao B, Bai C K, *et al.* Predicting suitable cultivation regions of medicinal plants with Maxent modeling and fuzzy logics: A case study of *Scutellaria baicalensis* in China [J]. *Environ Earth Sci*, 2016, 75(5): 361.
- [3] Min L W. New therapeutic aspects of flavones: The anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents wogonin, baicalein and baicalin [J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1): 57-68.
- [4] Baradaran Rahimi V, Askari V R, Hosseinzadeh H. Promising influences of *Scutellaria baicalensis* and its two active constituents, baicalin, and baicalein, against metabolic syndrome: A review [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3558-3574.
- [5] Lin C C, Shieh D E. The anti-inflammatory activity of *Scutellaria rivularis* extracts and its active components, baicalin, baicalein and wogonin [J]. *Am J Chin Med*, 1996, 24(1): 31-36.
- [6] 唐春丽, 魏江存, 滕红丽, 等. 黄酮类成分抗炎活性及其作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 154-159.
- [7] Oh J K, Drumright R, Siegwart D J, *et al.* The development of microgels/nanogels for drug delivery applications [J]. *Prog Polym Sci*, 2008, 33(4): 448-477.
- [8] Benassi E, Fan H Y, Sun Q L, *et al.* Generation of particle assemblies mimicking enzymatic activity by processing of herbal food: The case of *Rhizoma Polygonati* and other natural ingredients in traditional Chinese medicine [J]. *Nanoscale Adv*, 2021, 3(8): 2222-2235.
- [9] Zong L L, Wang Y L, Song S Y, *et al.* Formulation and evaluation on synergetic anti-hepatoma effect of a chemically stable and release-controlled nanoself-assembly with natural monomers [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 3407-3428.
- [10] Costine B, Zhang M Z, Chhaged S, *et al.* Exploring native *Scutellaria* species provides insight into differential accumulation of flavones with medicinal properties [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13201.
- [11] Shen J, Li P, Liu S S, *et al.* Traditional uses, ten-years research progress on phytochemistry and pharmacology, and clinical studies of the genus *Scutellaria* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113198.
- [12] Zhang Q, Zhang L L, Weng W J, *et al.* Restoration of motor and bladder functions after spinal cord injury via sustained wogonin release from carbon nanotube incorporated hydrogels [J]. *ACS Mater Lett*, 2024, 6(8): 3443-3452.
- [13] Liu X W, Guo C J, Yang W L, *et al.* Composite microneedles loaded with *Astragalus membranaceus* polysaccharide nanoparticles promote wound healing by curbing the ROS/NF- $\kappa$ B pathway to regulate macrophage polarization [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 345: 122574.
- [14] Wang Z J, Lu J H, Yuan Z H, *et al.* Natural carrier-free binary small molecule self-assembled hydrogel synergize antibacterial effects and promote wound healing by inhibiting virulence factors and alleviating the inflammatory response [J]. *Small*, 2023, 19(5): 2205528.
- [15] Poornima P, Kumar J D, Zhao Q L, *et al.* Network pharmacology of cancer: From understanding of complex interactomes to the design of multi-target specific therapeutics from nature [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 290-302.
- [16] Duda-Chodak A, Tarko T. Possible side effects of polyphenols and their interactions with medicines [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2536.
- [17] Tian B S, Liu S K, Feng L L, *et al.* Renal-clearable nickel-doped carbon dots with boosted photothermal conversion efficiency for multimodal imaging-guided cancer therapy in the second near-infrared biowindow [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(26): 2100549.
- [18] Sang W, Zhang Z, Wang G H, *et al.* A triple-kill strategy for tumor eradication reinforced by metal-phenolic network nanopumps [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(21): 2113168.
- [19] Tian Y, Sang W, Tian H, *et al.* A two-step flexible ultrasound strategy to enhance tumor radiotherapy via metal-phenolic network nanoplatform [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(36): 2205690.
- [20] Li J, Xie L S, Li B, *et al.* Engineering a hydrogen-sulfide-based nanomodulator to normalize hyperactive photothermal immunogenicity for combination cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(22): e2008481.
- [21] Guo Y X, Sun Q, Wu F G, *et al.* Polyphenol-containing nanoparticles: Synthesis, properties, and therapeutic delivery [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(22): 2007356.
- [22] Hu X L, You J Y, Bao C L, *et al.* Determination of total flavonoids in *Scutellaria barbata* D. Don by dynamic ultrasonic extraction coupled with on-line spectrophotometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2008, 610(2): 217-223.

- [23] Miao N, Yun C, Han S L, *et al.* Postharvest UV-a radiation affects flavonoid content, composition, and bioactivity of *Scutellaria baicalensis* root [J]. *Postharvest Biol Technol*, 2022, 189: 111933.
- [24] Zhang Z, Li T T, Chen B, *et al.* Self-healing supramolecular hydrogel of poly (vinyl alcohol)/chitosan carbon dots [J]. *J Mater Sci*, 2017, 52(17): 10614-10623.
- [25] Feng Q, Fan B, He Y C, *et al.* Antibacterial, antioxidant and fruit packaging ability of biochar-based silver nanoparticles-polyvinyl alcohol-chitosan composite film [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 256: 128297.
- [26] Kouser R, Vashist A, Zafaryab M, *et al.* pH-responsive biocompatible nanocomposite hydrogels for therapeutic drug delivery [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2018, 1(6): 1810-1822.
- [27] Terzioğlu P, Güney F, Parın F N, *et al.* Biowaste orange peel incorporated chitosan/polyvinyl alcohol composite films for food packaging applications [J]. *Food Packag Shelf Life*, 2021, 30: 100742.
- [28] Hiep N T, Khon H C, Van Thanh Niem V, *et al.* Microwave-assisted synthesis of chitosan/polyvinyl alcohol silver nanoparticles gel for wound dressing applications [J]. *Int J Polym Sci*, 2016, 2016(1): 1584046.
- [29] Liu B, Cai S X, Ma K W, *et al.* Fabrication of a PLGA-collagen peripheral nerve scaffold and investigation of its sustained release property *in vitro* [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008, 19(3): 1127-1132.
- [30] Zhou X J, Zhou Q, Chen Q, *et al.* Carboxymethyl chitosan/tannic acid hydrogel with antibacterial, hemostasis, and antioxidant properties promoting skin wound repair [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(1): 437-448.
- [31] Ahmad Khairuddin N M, Muhammad Afifi A, Hashim N A, *et al.* Immobilization of bovine serum albumin on the chitosan/PVA film [J]. *Sains Malays*, 2018, 47(6): 1311-1318.
- [32] Song W, Tong T J, Xu J, *et al.* Preparation and application of green chitosan/poly (vinyl alcohol) porous microspheres for the removal of hexavalent chromium [J]. *Mater Sci Eng B*, 2022, 284: 115922.
- [33] Andlib H, Shafiq M, Sabir A. Sodium ampicillin release from biocompatible hydrogel with enhanced antibacterial characteristics [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 100: 106086.
- [34] Medha, Sethi S, Mahajan P, *et al.* Design and evaluation of fluorescent chitosan-starch hydrogel for drug delivery and sensing applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 274(Pt 2): 133486.
- [35] Ren C L, Wang T X, Luo W, *et al.* Near-infrared-responsive nanofiber hydrogel with gradual drug release properties for wound healing [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2024, 7(13): 15517-15525.
- [36] Zou X, Zhao X W, Ye L. Synthesis of cationic chitosan hydrogel and its controlled glucose-responsive drug release behavior [J]. *Chem Eng J*, 2015, 273: 92-100.
- [37] Liu G T, Bao Z T, Wu J. Injectable baicalin/F127 hydrogel with antioxidant activity for enhanced wound healing [J]. *Chin Chem Lett*, 2020, 31(7): 1817-1821.
- [38] Massarelli E, Silva D, Pimenta A R, *et al.* Polyvinyl alcohol/chitosan wound dressings loaded with antiseptics [J]. *Int J Pharm*, 2021, 593: 120110.
- [39] Wang J X, Liang J D. Insight: High intensity and activity carrier granular sludge cultured using polyvinyl alcohol/chitosan and polyvinyl alcohol/chitosan/iron gel beads [J]. *Bioresour Technol*, 2021, 326: 124778.
- [40] Gao Y F, Cai P X, Zhong L, *et al.* Chitosan-polyvinyl alcohol-diatomite hydrogel removes methylene blue from water [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 2): 127886.
- [41] Qi D L, Jia B, Peng H, *et al.* Baicalin/ambroxol hydrochloride combined dry powder inhalation formulation targeting lung delivery for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Fabrication, characterization, pharmacokinetics, and pharmacodynamics [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 188: 243-253.
- [42] Kass L E, Nguyen J. Nanocarrier-hydrogel composite delivery systems for precision drug release [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2022, 14(2): e1756.
- [43] Pan Y F, Wang J C, Cai P X, *et al.* Dual-responsive IPN hydrogel based on sugarcane bagasse cellulose as drug carrier [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt A): 132-140.
- [44] Chen Z P, Xing L, Fan Q, *et al.* Drug-bearing supramolecular filament hydrogels as anti-inflammatory agents [J]. *Theranostics*, 2017, 7(7): 2003-2014.
- [45] Li J, Wang Z S, Han H, *et al.* Short and simple peptide-based pH-sensitive hydrogel for antitumor drug delivery [J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33(4): 1936-1940.

[责任编辑 郑礼胜]