

白及胶的制剂学研究进展

朱珊梅, 陈海鹰*, 范正达(常州市第三人民医院, 江苏 常州 213001)

摘要: 目的 为白及胶剂型的进一步开发提供参考。方法 参阅近年来白及胶的相关剂型研究文献, 归纳总结了白及胶的制剂学研究进展。结果 作为主药, 白及胶可被制成乳膏剂、涂膜剂、散剂、柔性脂质体和片剂。作为药用辅料, 白及胶可作为凝胶基质、成膜材料、胃漂浮缓释片辅料、难溶性药物载体和包合材料。同时作为药物和辅料, 白及胶可被制成洗剂、膜剂、凝胶剂、口腔黏附片、缓释胶囊剂、滴眼剂、微球和生物可降解微针。结论 白及胶具有“药辅合一”的特性, 白及胶的剂型研发具有广阔的前景。

关键词: 白及; 白及胶; 白及多糖; 剂型; 药辅合一

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)24-3130-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.028

引用本文: 朱珊梅, 陈海鹰, 范正达. 白及胶的制剂学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3130-3135.

Research Progress on Dosage Forms of *Bletilla Striata* Gum

ZHU Shanmei, CHEN Haiying*, FAN Zhengda(The Third People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for further development of *Bletilla striata* gum on dosage forms. **METHODS** The paper summarized and reviewed the research progress on pharmaceutics of *Bletilla striata* gum via consulting the recent literature related to the dosage forms of *Bletilla striata* gum. **RESULTS** As the main medicine, *Bletilla striata* gum could be made into cream, paints, powder, flexible liposomes and tablets. As pharmaceutical excipients, *Bletilla striata* gum was eligible for gel base, film-forming materials, gastric-floating sustained release tablets excipients, poorly-soluble drug delivery carrier and inclusion materials. Both as the main medicine and excipients, *Bletilla striata* gum could be made into lotion, films, gels, buccal adhesive tablets, sustain-release capsules, eye drops, microspheres and biodegradable microneedles. **CONCLUSION** *Bletilla striata* gum is the unification of medicines and excipients. *Bletilla striata* gum has a broad application prospect.

KEYWORDS: *Bletilla striata*; *Bletilla striata* gum; *Bletilla striata* polysaccharide; dosage forms; unification of medicines and excipients

白及为兰科植物白及 *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb.f.的干燥块茎, 无毒, 具有收敛止血、消肿生肌的功效, 临床用于咯血、吐血、外伤出血、疮疡肿毒、皮肤皲裂。白及胶, 又称白及多糖, 是白及的黏性成分, 主要由 β -1,4-甘露糖、 α -1,6-葡萄糖、 β -1,4-葡萄糖以糖苷键聚合而成^[1]。白及胶具有止血、促进创伤愈合、抑菌、抗溃疡、抗肿瘤等药理作用^[2], 同时, 白及胶还是一种天然无毒、无刺激的高分子材料, 具有良好的水溶性、自身降解性、生物相容性和生物黏附性, 既可作为制剂的主要药物, 又可以作为药用辅料, 具有“药辅合一”的特性。近年来有学者报道了白及胶在医用生物材料领域中的进展及白及胶在药物

制备中的应用^[3-5], 但尚未见以白及胶作为主药或辅料的相关剂型研究进展。故本文参阅了近年来白及胶的相关研究文献, 从白及胶的制剂学研究方面进行了综述, 以期为进一步深入研究和开发白及胶制剂提供思路和参考。

1 白及胶作为主药发挥药效的剂型

1.1 乳膏剂

白及胶可加速创面愈合速度, 缩短创面平均愈合时间, 提高伤口愈合质量^[6], 促进内皮细胞黏附与贴壁生长^[7], 并具有一定的抑菌作用^[8], 因此可用于外伤的治疗。常明泉团队^[9-10]以当归提取物和白及胶为主药, 霍霍巴油、乳化硅油、甘油作为油相, 十二烷基硫酸钠、羟苯乙酯作为水相,

基金项目: 常州市科技计划项目(CJ20189010)

作者简介: 朱珊梅, 女, 主任药师 Tel: (0519)82009706 E-mail: 119445879@qq.com *通信作者: 陈海鹰, 女, 硕士, 主管中药师 Tel: (0519)82009706 E-mail: 609776361@qq.com

氮酮作为促渗剂,采用乳化法制备了用于防治皮肤皲裂的瓊及乳膏。测试结果表明,瓊及乳膏细腻,涂展性好,成品稳定性良好,家兔皮肤刺激性小,质量稳定可控。临床试验结果提示瓊及乳膏治疗手足皲裂症的临床有效率达 91.3%。

1.2 涂膜剂

黄黎明等^[11]根据长期的临床经验,选用白及胶、醋酸氯己定、冰片、黄柏、虎杖等为主要药物,羧甲基纤维素钠、甘油为辅料,制备了用于各种烧烫伤、皮肤感染、皮肤溃疡的复方白及涂膜剂。动物实验结果表明,该涂膜剂对于大鼠皮肤热水烫伤、大鼠皮肤水蒸气烫伤和大鼠皮肤明火烧伤模型具有良好的愈合效果。

1.3 涂剂

余学英等^[12]以维生素 B₂、醋酸地塞米松、白及溶胶、红霉素、盐酸丁卡因为主药,制备了具有抗菌消炎、促进口腔溃疡创面愈合的维地红涂剂。其中,白及多糖是白及溶胶的活性成分,具有抗炎、收敛、促进溃疡愈合的作用,与其他药物配伍,用于各种内源性口腔溃疡疾病的治疗。

1.4 散剂

王玮^[13]采用冷冻干燥法将白及多糖与改良淀粉复合制备了白及止血粉,观察了白及止血粉的止血性能、刺激性、过敏性和生物相容性,并考察了白及止血粉的质量。实验结果表明,白及止血粉的止血效果良好,不会引起豚鼠皮肤刺激性反应和过敏性反应,可以降解完全,具备良好生物相容性。该止血粉为白色有光泽的粉末,粒径大部分为 15~50 μm ,临界相对湿度为 64.5%。

1.5 柔性脂质体

白及多糖较好的水溶性带来了透皮吸收效果较差的问题,故余学英等^[14]尝试采用大豆磷脂、胆固醇和胆酸钠为膜材,采用薄膜蒸发-超声分散法制备了白及多糖柔性脂质体,帮助白及胶穿透皮肤组织,发挥药效。试验结果表明,大豆卵磷脂和胆固醇比例(1.5:1)、胆酸钠比例(1.0%)、探头超声时间(5 min)时制备的白及多糖柔性脂质体的包封率>85%,载药量在 12%左右,药物利用率>55%,平均粒径为 172.6 nm,粒径分布为 100~300 nm。

1.6 口腔黏附片

张伟晓^[15]依据崔瑛教授的临床经验,以蒲公英

英提取物粉末、白及多糖粉末和青黛为主药,选取卡波姆 934P 和羟丙甲纤维素的混合物(卡波姆 934P:羟丙甲纤维素=1:2)作为黏附剂,微粉硅胶为助流剂,4%的乳糖为填充剂,含药量为 50%,采用粉末直接压片法制备了用于口腔溃疡治疗的蒲公英口腔黏附片。测试结果表明,蒲公英口腔黏附片的平均体外黏附力为 85 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。

2 白及胶作为辅料的剂型

2.1 白及胶作为凝胶基质

2.1.1 脂质体凝胶 赵宁等^[16]先将黄藤素包封于纳米柔性脂质体中,再将载黄藤素的纳米柔性脂质体分散于白及多糖凝胶中,制备了阴道用的载黄藤素纳米柔性脂质体凝胶。测试结果表明,白及多糖在 0.5%~2%浓度范围内可增加脂质体对黄藤素的包封率,包封率最大达 83.7%,同时减慢体外释药速率。白及多糖凝胶与脂质体有良好的相容性,并且可显著减慢脂质体膜材的水解和氧化,提高脂质体的稳定性。白及多糖可降低载藤黄素纳米柔性脂质体对人阴道上皮细胞的不良反应,是一种优良的天然可降解生物黏附材料。

2.1.2 凝胶乳剂 赵宁等^[17]以沙棘籽油为原料,白及多糖为凝胶骨架材料,采用高压均质乳化技术使沙棘籽油以微粒形式分散于白及多糖凝胶液中,制成了 O/W 型凝胶乳剂。实验结果表明,沙棘油微粒的平均粒径约为 2.911 μm ,表面 Zeta 电位为-85.3 mV,白及多糖促进了沙棘籽油微粒在皮肤上的涂布分散,抑制了油滴的聚集,使其具有良好的涂布性和舒适性。另外,制成凝胶乳剂后可避免沙棘籽油与外界环境接触,从而防止沙棘籽油的氧化变质。

2.2 白及胶作为成膜材料

程玉钊^[18]在前期研究基础上,利用白及多糖成膜的特性,采用匀浆涂布和氮气流干燥法制备了黄藤素纳米柔性脂质体膜剂,测试结果表明,白及多糖和纳米柔性脂质体质量体积比为 1:4 时制备的膜剂易于成型,质地均匀,柔韧性和挺度适宜,生物黏附性良好,耐冲刷能力强,放置第 7 天的脂质体包封率、粒径与 Zeta 电位与第 0 天的基本无差异,稳定性较好。

2.3 白及胶作为胃漂浮型缓释片辅料

李春雪等^[19]发现冷冻干燥法制备的白及胶比普通干燥法、真空减压干燥法制备的白及胶质量

轻、质地柔软、复水性能好,故采用冷冻干燥法制得了疏松多孔的海绵状白及胶,平均孔隙率为98.74%,吸水率为52.8%~86.12%,并将此白及胶用粉末直接压片法制成了多孔性白及胶空白片。胃内滞留试验结果表明,该多孔性白及胶空白片具有快速起漂、长时间漂浮和缓释3种性能,可作为胃滞留功能性辅料。

2.4 白及胶作为难溶性药物载体

为改进白及胶形成的骨架在水中溶蚀快,机械强度低,不能包载难溶性药物的不足,很多学者对白及多糖的羟基进行了疏水性修饰。经修饰的两亲性白及多糖在水中可通过分子内和分子间的疏水作用力形成内部疏水外部亲水的自组装纳米粒子,将难溶性药物包载在自组装体内部。成念等^[20]先制备了两亲性的胆甾醇琥珀酰基白及多糖,再采用透析法制备了近似球形的包载紫杉醇的纳米粒。Ma等^[21]将水飞蓟素包封于两亲性的硬脂酸白及多糖所形成的纳米粒子中,制备了水飞蓟素的静脉注射制剂。实验结果均提示,白及多糖可作为难溶性药物的纳米载体材料。

2.5 白及胶作为包合材料

白及多糖含有大段的 α 螺旋结构,很多学者尝试将其作为难溶性或易氧化不稳定药物的包合材料。王如平等^[22]采用水溶液法制备了粉末状的白及多糖丹皮酚包合物,以提高丹皮酚的溶解性、稳定性和生物利用度。结果表明,丹皮酚和白及多糖比例(1:6)、包合时间(4 h)、温度(30℃)时的丹皮酚的包封率达到29.39%,得率为74.29%,差示热分析、红外光谱合核磁共振光谱测试结果提示白及多糖可与丹皮酚形成完整的包合物。

3 白及胶发挥“药辅合一”功能的剂型

3.1 洗剂

李震等^[23]利用白及多糖的止血、促进溃疡愈合的药理作用和成膜、缓释、局部滞留等辅料特性,以白及多糖为主药和辅料,乙醇为溶剂,再辅以羧甲基纤维素钠增强缓释效果,制备了用于口腔溃疡的复方白及洗剂,其胶液黏度达 $1\,850\text{ mPa}\cdot\text{s}^{-1}$,成膜较好,厚度适中。

3.2 膜剂

白及胶既具有收敛止血生肌的作用,又具有良好的成膜性,是兼有药效的成膜材料。刘言振等^[24]将丁卡因、奥硝唑等药物加入白及胶溶胀形

成的胶状物中,制成口腔溃疡贴膜,再用PVA和CMC-Na做保护膜,制成了具有缓释作用的去腐生肌、消炎止痛双层口腔贴膜。测试结果表明,该膜剂在口腔中的平均停留时间为46 min,治疗口腔溃疡的总有效率达93%。王艳宏等^[25]考虑到白及的活性成分白及胶具有抗菌消炎、去腐生肌、抗肿瘤等活性和成膜的特性,尝试将由儿茶、黄连、明矾、白及组成的用于宫颈癌前病变的阴道用散剂开发成阴道用白及胶缓释双层膜剂,以方便患者用药和提高药物的生物利用度。实验结果表明,白及胶可作为儿茶层和黄连明矾层的载药基质,白及胶配伍羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠后成膜效果良好,黏附力强,活性成分的体外累积释放度高。

3.3 口腔黏附片

Liao等^[26]利用白及多糖的生物黏附性和药理活性,采用冷冻干燥法制备了白及多糖口腔黏膜黏附片并优化了原料的组成比例,测试结果表明,4%的白及多糖和7%甘油混合制成的口腔黏附片具有优秀的理化特性,抗张强度 $>6\text{ kg}\cdot\text{mm}^{-2}$,黏附力为1.6~1.8 N,膨胀度达25%~30%。动物实验结果提示,该口腔黏附片可促进口腔溃疡模型家兔的口腔黏膜损伤修复。

3.4 凝胶剂

3.4.1 水凝胶 Cui等^[27]利用白及胶的止血作用,以白及多糖、卡波姆和甘油为原料制备了白及多糖水凝胶,并测定了水凝胶的止血活性。实验结果提示,随着白及多糖加入量的增加,水凝胶的黏度显著提高,白及多糖可与卡波姆之间通过分子链穿插缠结形成网状结构,增强了凝胶的黏度,所制备的水凝胶具有较好的黏弹性、较强的物理强度、良好的经皮促渗活性和优良的止血效果。

Luo等^[28]采用氧化交联法制备的白及多糖/聚赖氨酸水凝胶,具有良好的溶胀性能和适宜的水蒸气透过率,可促进人脐静脉内皮细胞的增殖,对于皮肤创伤的模型小鼠具有良好的抑制炎症反应和促进创面愈合的作用。王俊杰等^[29]观察了由白及、当归、白芷等制成的白及多糖/聚乙二醇/聚乙烯吡咯烷酮共聚物水凝胶对I、II期压疮患者的疗效,结果表明,该水凝胶对压疮的治疗有效率达93%。

3.4.2 微粒凝胶 杨帆、刘嵩等^[30-31]依据大黄炭的凉血止血作用、白及胶的消肿止血生肌作用以

及白及胶的生物黏附性,将微米大黄炭包裹于白及胶中,通过复制大鼠乙醇源性急性糜烂出血性胃炎模型,观察了微米大黄炭白及胶对大鼠急性胃黏膜病变的修复效果。实验结果表明,微米大黄炭白及胶可降低凝血时间,显著减少胃黏膜损害面积。此外,微米大黄炭白及胶组的各项指标变化均优于单独使用微米大黄炭组,联用微米大黄炭和白及胶对于胃黏膜损伤具有更优良的修复作用。

3.4.3 温敏凝胶 薛晶等^[32]将白及胶作为甘草酸二铵二元脂质体温敏凝胶的增黏剂,白及胶具有的抗溃疡、抗炎、止血生肌活性,可协同甘草酸二铵起到治疗溃疡性结肠炎的作用,其对黏膜的黏附性可延长药物在给药部位的停留时间,起到“一物两用”的作用。测试结果表明,18%的泊洛沙姆 407、4%的泊洛沙姆 188、0.6%的白及多糖可制得平均胶凝温度为 $(37.5\pm 0.3)^{\circ}\text{C}$ 的温敏凝胶,白及多糖的加入使得胶凝温度略有降低,但影响不大,而温敏凝胶的黏度明显增加。

3.5 滴眼剂

白及多糖具有一定的抗菌抗炎作用,且对角膜上皮细胞没有毒性,可促进角膜上皮细胞的生长,促进兔角膜对左氧氟沙星的吸收^[33]。另外,白及胶是一种较好的生物黏附材料,其生物黏附性能与卡波姆 934 相似,可用作生物黏附剂的黏附材料^[34]。杨丽娜等^[35]比较了自制的 0.5%左氧氟沙星白及多糖滴眼液与临床上广泛使用的 0.5%左氧氟沙星滴眼液(可乐必妥)的生物利用度,实验结果表明,左氧氟沙星白及多糖滴眼液在房水和角膜中药物质量浓度曲线下面积较可乐必妥高。

3.6 缓释胶囊剂

李玉先^[36]利用白及胶对消化道溃疡的治疗作用和黏附性,以阿莫西林为模型药物,白及胶为黏附材料,白及胶与阿莫西林的质量比为 3:1,10% PVP 乙醇溶液为黏合剂,制 20 目颗粒后再灌装制备了阿莫西林白及胶生物缓释胶囊。测试结果表明,该胶囊的组织留存量达 77.0%,明显高于普通的阿莫西林胶囊(21.6%)。体外释放度试验结果提示,该胶囊具有缓释特征,白及胶的含量越高,药物释放越慢。

3.7 微球

研究发现,白及胶能选择性进入并聚集在肿

瘤组织,能抑制肿瘤栓塞后侧支循环再生作用,是一种理想的肿瘤血管栓塞剂^[37]。另外,白及胶制成的微球可作为抗肿瘤药物的载体,在栓塞部位缓慢释放抗肿瘤药物,起到靶向缓释和栓塞肿瘤血管的双重协同作用^[38]。李伟泽等^[39]采用乳化-交联法制备了包载苦参碱的白及多糖微球,所制备的苦参碱白及多糖微球在扫描电镜下呈表面光滑的规整球体结构,平均粒径 $(85\pm 7)\mu\text{m}$,白及多糖微球溶胀前后球状外观无明显变化,对苦参碱的载药量为 $(30.12\pm 3.25)\%$,具有缓慢释药的作用。

3.8 生物可降解微针

白及多糖不仅符合生物可降解微针基质所需具备的生物相容性和生物降解性要求,而且具有止血、抗炎、抗菌、促进伤口愈合作用,有助于修复微针穿透皮肤造成的细微伤口,因此可作为生物可降解微针的基质。Hu 等^[40]首次选用白及多糖为基质,以罗丹明 B 为模型药物,制备了白及多糖可降解微针。制成的白及多糖微针具有良好的成形性,微针的表面粗糙,尖端为螺旋结构,具有足够穿透皮肤的机械强度。装载在白及多糖微针中的罗丹明 B 可逐步从插入部位扩散至周围组织。

4 讨论

4.1 研究中存在的问题

白及胶来源丰富,价廉易得,药理作用显著,可被制成多种剂型,现有的研究一定程度上扩大了白及胶的使用范围,为开发利用白及胶奠定了基础。然而,目前白及胶的剂型研究多集中于制剂的制备过程和制剂的体外表征研究,对于制剂的药效学、药动学及临床研究较少,这对于白及胶相关制剂的产品开发和产业化进程具有一定的影响。因此,下一步研究应在前期制备工艺研究基础上,深入开展白及胶相关制剂的药动学、药效学研究。

此外,白及胶成分的结构复杂,提取和纯化过程尚无固定工艺参数,结构尚未做到完全解析,质量控制方法尚不完善,结构特征和功能药效的关系尚未阐明,这些限制了白及胶相关制剂的进一步开发利用。因此,深入开展白及胶的提取分离纯化工艺研究,采用现代色谱手段对白及胶进行结构解析,应用多种分析技术构建基于结构特征的白及胶质量控制方法将为白及胶的制剂开发

提供强有力的支撑。

4.2 研究展望

临床上白及常被用于咯血、吐血、外伤出血、疮疡肿毒、皮肤皲裂的治疗。据此,白及胶被制成了不同形态和类型的制剂,如散剂、凝胶剂、膜剂、口腔黏附片、涂剂、乳膏剂等,用于皮肤出血、皮肤烧烫伤、口腔溃疡、胃溃疡、胃出血等疾病。林卫红^[41]发现雾化吸入白及水煎液对咯血症具有良好的止血效果,白及胶是白及水煎液的主要成分,而目前尚无白及胶呼吸道给药剂型的文献报道,是否可尝试将其制成气雾剂、喷雾剂或粉雾剂,在方便患者给药的同时更好地发挥白及胶的止血作用。另外,很多学者在实践中还发现了白及胶的其他作用,Wang等^[42]发现白及多糖可增加环磷酰胺诱导的免疫缺陷模型小鼠的胸腺指数和脾脏指数,贺国芳等^[43]发现白及多糖可改善酒精对小鼠肝脏的损伤作用,这对于拓展白及胶的剂型研究思路具有很好的启示作用。相信随着白及胶药理作用研究的深入和现代药物制剂技术的发展,促进白及胶发挥最佳效果的剂型研究将是今后白及胶的研究热点。

REFERENCES

- [1] RUI H Y, WU G R, CHEN J Y, et al. Isolation, purification and structural characterization of neutral heteropolysaccharide from *Bletilla striata* [J]. J Anhui Agric Univ(安徽农业大学学报), 2004, 31(1): 30-33.
- [2] 吕洪乐, 张同华, 李倩. 白及多糖药理作用的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 4014-4016.
- [3] QU Y, ZHANG C, LIAO Z C, et al. Exploration on pharmaceutical applications of *Bletilla striata* Polysaccharide in medical biomaterials [J]. Pharm Clin Chin Mater Med(中药与临床), 2017, 8(5): 54-58.
- [4] 朱峻霄, 林亚蒙, 杨野, 等. 白及多糖在生物医药材料领域中的应用研究进展 [J]. 中药材, 2018, 41(4): 1011-1014.
- [5] 赵文昌, 宋丽军, 许健煌. 天然高分子白及多糖在药物制备中的应用 [J]. 今日药学, 2010, 20(3): 2-3.
- [6] 孙仁山, 陈晓红, 程天民, 等. 白及对大鼠创面愈合几个要素的影响 [J]. 中国临床康复, 2003(29): 3927-3929.
- [7] SUN J T, WANG C M, ZHANG J F. Effect of polysaccharides from *Bletilla striata* on the adhesion of human umbilical venous endothelial cells [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2005, 28(11): 1006-1008.
- [8] 朱昌玲, 张锋伦. 几种天然产物的抑菌性能研究 [J]. 中国野生植物资源, 2017, 36(5): 21-23.
- [9] 常明泉, 陈芳, 叶立红, 等. 槐及乳膏的制备与质量控制 [J]. 中国药事, 2010, 24(4): 400-402.
- [10] 曾静, 王刚, 常明泉, 等. 新型防皲裂剂槐及乳膏治疗手足皲裂症临床观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28(5): 377-378.
- [11] HUANG L M, SUN C R, KANG A L, et al. Study on effects of compound rhizoma bletillae paint on burning and blanching wound in rats [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2008, 15(S1): 18-19.
- [12] 余学英, 常明泉, 陈芳, 等. 蒽酮染色法测定维他红涂剂中多糖的含量 [J]. 药学实践杂志, 2014, 32(5): 352-353.
- [13] WANG W. Study on *Bletilla striata* hemostatic powder and its hemostatic performance(白及止血粉的研制及其止血性能的研究) [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2015. .
- [14] YU X Y, WANG G, CHANG M Q, et al. Optimization of preparation procedure for flexible nanoliposomes of rhizoma bletillae polysaccharide by orthogonal test [J]. China Pharm(中国药师), 2012, 15(11): 1620-1623.
- [15] 张伟晓. 蒲公英口腔黏附片的药学研究 [D]. 河南中医学院, 2015.
- [16] ZHAO N, CHENG Y C, LI W Z, et al. Effect of *Bletilla striata* polysaccharide gels on properties of palmitine flexible nano-liposomes [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2017, 48(4): 529-535.
- [17] ZHAO N, CHENG Y C, LI W Z, et al. Preparation and properties of Sea buckthorn oil gel emulsion with *Bletilla striata* polysaccharide as skeletal material [J]. China Oils Fats(中国油脂), 2016, 41(6): 79-82.
- [18] CHENG Y C, HAO X L, FU L N, et al. Preparation of palmitine-loaded flexible nano-liposomes films based on *Bletilla striata* polysaccharides [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(11): 2551-2556.
- [19] LI C X. Preparation and characterization of the porous *Bletilla striata* polysaccharides glu and preliminary study on its gastric retention [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2016. .
- [20] CHENG N, ZHAO W C, ZHANG Q, et al. Paclitaxel loaded nanoparticles with cholesterol succinyl *Bletilla striata* polysaccharide as a carrier [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2017, 35(1): 48-53.
- [21] MA Y N, HE S L, MA X Q, et al. Silymarin-loaded nanoparticles based on stearic acid-modified *Bletilla striata* polysaccharide for hepatic targeting [J]. Molecules, 2016, 21(3): 265.
- [22] WANG R P, WU T, ZHANG W M, et al. Study on optimization of inclusion process of paeonol with *Bletilla striata*(thunb.) Reichb. F. polysaccharides(BSPS) by orthogonal design and identification of inclusion complex [J]. Food Sci(食品科学), 2008, 29(12): 259-263.
- [23] LI Z, SONG H P, CHEN Z Y, et al. Preparation of compound rhizoma bletillae oral ulcer lotion [J]. Henan Tradit Chin Med(河南中医), 2017, 37(10): 1864-1866.
- [24] LIU Y Z, LIN L X, LIU F, et al. Preparation and clinical application of double Fufang Baiji oral film [J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2014, 6(10): 17-18.
- [25] WANG Y H, YANG L, WANG C, et al. Optimization of formulation of erhuangsan bletillae rhizoma gelatin sustained release double-layer membrane by central composite design-response surface methodology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2019, 25(4): 146-152.
- [26] LIAO Z C, ZENG R, HU LL, et al. Polysaccharides from tubers of *Bletilla striata*: Physicochemical characterization, formulation of buccoadhesive wafers and preliminary study on treating oral ulcer [J]. Int J Biol Macromol, 2019(122): 1035-1045.
- [27] CUI X M, ZHANG X, YANG Y, et al. Preparation and

- evaluation of novel hydrogel based on polysaccharide isolated from *Bletilla striata*. [J]. Pharm Devel Technol, 2017, 22(8): 1-11.
- [28] LUO Y, DIAO H J, XIA S H, et al. A physiologically active polysaccharide hydrogel promotes wound healing [J]. J Biomed Mater Res, 2010(94): 193-204
- [29] 王俊杰, 王刚, 益伟清, 等. 白及水凝胶敷料应用于 I II 期压疮的效果评价 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 514-515.
- [30] 杨帆, 刘浩, 时昭红. 微米大黄炭白芨胶对模型大鼠急性胃粘膜病变修复研究 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(2): 21-22.
- [31] LIU S, SHI Z H, MA W, et al. Micron rhubarb charcoal plus *Bletilla striata* gelatin protects against gastric mucosal injury in rats [J]. World Chin J Dig(世界华人消化杂志), 2017, 25(10): 874-880.
- [32] XUE J, GAO Y, WANG X L, et al. Preparation of thermo-sensitive diammonium glycyrrhizinate binary liposome gel and the *in vitro* drug-release behaviors [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2017, 39(11): 2284-2288.
- [33] WU X G, XIN M, CHEN H, et al. Novel mucoadhesive polysaccharide isolated from *Bletilla striata* improves the intraocular penetration and efficacy of levofloxacin in the topical treatment of experimental bacterial keratitis [J]. J Pharm Pharmacol, 2010, 62(9): 1152-1157.
- [34] LI Y X, ZHU Z J. Evaluation of bioadhesive properties of *Bletilla striata* gum *in vitro* [J]. China Pharm(中国药房), 2013, 24(27): 2524-2526.
- [35] YANG L N, XIN M, WU X G. Pharmacokinetics and bioavailability of levofloxacin-*Bletilla striata* polysaccharides eye drops applied in eyes [J]. Recent Adv Ophthalmol(眼科新进展), 2010, 30(5): 422-426.
- [36] LI Y X. The preparation of bioadhesive sustained-release capsule of *Bletilla striata* gum) [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2005. .
- [37] FENG G S, LI X, ZHENG C S, et al. Mechanism of inhibition of Tumor angiogenesis by *Bletilla* colloid: an experimental study [J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2003, 83(5): 412-416.
- [38] LI W Y, CHEN H T, FENG G S, et al. Preparation of cisplatin *Bletilla striata* microspheres and their physicochemical properties [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2005, 25(6): 493-496.
- [39] LI W Z, ZHAO N, CHEN Z, et al. Preparation of matrine loaded microspheres based on *Bletilla striata* polysaccharide [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2018, 53(2): 284-290.
- [40] HU L L, LIAO Z C, HU Q Q, et al. Novel *Bletilla striata* polysaccharide microneedles: Fabrication, characterization, and *in vitro* transcutaneous drug delivery [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 117: 928-936.
- [41] LIN W H. Clinical observation of aerosol inhalation of Rhizoma Bletillae in treating hemoptysis [J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2012, 46(11): 51-52.
- [42] WANG Y R, HAN S W, LI R F, et al. Structural characterization and immunological activity of polysaccharides from the Tuber of *Bletilla striata* [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 122: 628-635.
- [43] HE G F, DING Y L, XU Q X, et al. Protective effects of *Bletilla striata* polysaccharides on alcoholic-induced acute liver injury in mice [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2015, 35(18): 1658-1661.

收稿日期: 2019-02-19

(本文责编: 曹粤锋)