

天然高分子白及多糖在医药领域中的研究进展

张冉冉*, 彭旭东, 林静, 田雪, 尹娇, 赵桂秋#

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

Email: #zhaoguiqiu_good@126.com

收稿日期: 2020年11月15日; 录用日期: 2020年12月8日; 发布日期: 2020年12月15日

摘要

白及多糖是从中药白及中经过一定工艺提取所得的一种水溶性多糖, 又称白及胶, 白及多糖作为一种天然高分子载体材料, 具有优越的生物相容性、生物粘附性及低毒性等特点, 且其本身具有抑菌、抗炎、促凝血、抗肿瘤、免疫调节等生物学活性, 使白及多糖在医药领域有很好的开发利用价值。本文就白及多糖的生物学特性及其在医药领域中的应用作一概述, 为其后续的开发研究提供理论依据。

关键词

白及多糖, 生物活性, 医药, 研究进展

Research Progress of Natural High Polymer *Bletilla striata* Polysaccharide in the Medical Field

Ranran Zhang*, Xudong Peng, Jing Lin, Xue Tian, Jiao Yin, Guiqiu Zhao#

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: #zhaoguiqiu_good@126.com

Received: Nov. 15th, 2020; accepted: Dec. 8th, 2020; published: Dec. 15th, 2020

Abstract

Bletilla striata polysaccharide (BSP) is a water-soluble polysaccharide extracted from Chinese medicine *Bletilla striata*. BSP is a natural polymer carrier material with high biocompatibility, bioadhesion and low toxicity, and its biological activities such as antibacterial, anti-inflammatory,

*第一作者

#通讯作者。

文章引用: 张冉冉, 彭旭东, 林静, 田雪, 尹娇, 赵桂秋. 天然高分子白及多糖在医药领域中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(12): 2926-2933. DOI: 10.12677/acm.2020.1012442

procoagulant and antineoplastic effects suggest the development and utilization of BSP in medicine. This review summarizes the biological characteristics of BSP and its pharmacological applications, providing theoretical basis for the subsequent development and research.

Keywords

Bletilla striata Polysaccharide, Biological Activity, Medicine, Research Progress

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

白及多糖(*Bletilla striata* polysaccharide, BSP)是从中药白及中经过一定工艺提取所得的一种水溶性多糖, 又称白及胶, 其分子量跨度大, 从几万到几十万不等, 是由葡萄糖和甘露糖以 β 糖苷键聚合而成一种葡甘聚糖[1]。BSP 是中药白及的有效成分, 能够治疗伤口止血, 减轻炎症, 促进组织再生, 具有收敛止血、消肿生肌之功效[2]。多糖类高分子是一种理想的药物载体基质, 将植物多糖用于生物聚合物的开发是目前医药领域研究的热点[3]。BSP 作为一种天然高分子载体材料, 具有优越的生物相容性、生物粘附性及低毒性等特点, 且其本身具有抗炎、促凝血、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化等生物学活性[4], 使 BSP 在医药领域有很好的开发利用价值。此外, BSP 已作为伤口敷料、血管栓塞材料、药物靶向载体和聚合物胶束等材料应用于医药领域。

2. BSP 的生物学功能

2.1. 免疫调节

BSP 含有丰富的葡甘聚糖结构, 使其能够参与细胞内或细胞间的信号传导, 表现出典型的免疫活性增强能力。有体内实验[1]表明 BSP 通过增加胸腺和脾脏指数显示出免疫调节活性。Peng 的实验[5]证明 BSP 可以刺激小鼠脾细胞的增殖, 并呈现出剂量依赖性。Niu 等[6]从白及的假鳞茎中提取出 BSP 的相似多糖成分进行表征, 结果表明该组份同样包含甘露糖和葡萄糖(摩尔比 7.88:2.12), 且进一步的研究认为 BSP 对肿瘤细胞没有直接的抑制作用, 而是通过诱导 T 细胞介导的免疫反应从而抑制肿瘤的生长, 为 BSP 治疗肿瘤疾病提供了新的理论依据。

2.2. 抑菌

已有研究表明 BSP 具有抑菌的作用, 15~20 mg/mL 的白及多糖溶液对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、枯草杆菌均有抑制作用[7]。代建丽等[8]通过实验对 BSP 的抑菌作用和机理进行了初步研究, 认为 BSP 能够改变大肠杆菌细胞壁和细胞膜的通透性, 使胞内的离子、碱性磷酸酶、蛋白质等大分子物质外渗, 细胞代谢发生紊乱从而抑制细菌的生长。BSP 是否存在其他的抑菌机制有待进一步研究。

2.3. 止血

白及作为中药药材, 有收敛止血之功效, BSP 是中药白及的主要有效成份, 大分子聚合体的性质使其表现出良好的黏附性, 不仅可以起到机械性止血的作用[9], 同时能够增强血小板的活性, 缩短凝血酶

原时间,抑制纤维蛋白酶活性,使血细胞凝集形成人工血栓从而达到止血效果[10]。BSP 的止血功能已在临床开始应用。

2.4. 促进伤口愈合

伤口的愈合是一个复杂的生理过程,包括炎症期、增殖期和重塑阶段[11]。BSP 在促进伤口愈合的过程中起着物理和生物学的作用[12]。炎症的初期,BSP 在一定程度上诱导炎症,帮助炎症细胞在伤口中早期积聚,抵抗感染,吞噬病原;增殖阶段 BSP 通过调节巨噬细胞的传递和活化,表现出极好的减少炎症细胞浸润伤口的能力,加速成纤维细胞增殖和胶原沉积,促进伤口愈合;重塑阶段 BSP 可以促进瘢痕形成和胶原重建发生,从而提高伤口闭合的速度[12][13]。Wang 等[14]研究表明 80 $\mu\text{g/ml}$ 的 BSP 可增加血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,促进人脐静脉内皮细胞的增殖。VEGF 是与细胞周期调控有关的重要的生长因子之一,并具有促进内皮细胞生长的能力,而内皮细胞的增殖对于各种伤口愈合和组织修复是必不可少的。因此,BSP 在促进伤口愈合的过程中可发挥重要的药理学作用。

2.5. 溃疡修复

白及作为重要的药用植物用于治疗皮肤和黏膜修复、胃肠道溃疡已有数千年的历史。Zhang 等[15]通过建立乙醇诱导的胃黏膜损伤大鼠模型,证实了 BSP 可以通过减轻氧化应激,减少中性粒细胞浸润和炎性细胞因子蓄积起到胃黏膜保护作用。Liao 等[16]从白及的块茎中提取了多糖,混合甘油冻干成晶片,在兔模型中局部应用 BSP 晶片可加速乙酸诱导的口腔溃疡的愈合过程。

2.6. 介导炎症通路

已有研究表明 BSP 具有通过介导信号通路降低炎症反应的作用。促炎因子与抑炎因子失衡导致的免疫系统紊乱被认为是溃疡性结肠炎(UC)发生的重要因素之一,在黎笑兰[17]的研究中发现,BSP 可以降低 UC 大鼠血清中促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的水平,而抑炎因子 IL-10 的表达呈剂量依赖性升高,这一作用是通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号转导通路实现的,同时 BSP 还可抑制 UC 大鼠氧化应激反应起到保护结肠组织的作用。在 Zhang [15]的研究中,BSP 抑制了乙醇诱导的胃黏膜损伤大鼠模型中 MAPK/NF- κ B 信号通路的激活,明显降低了胃黏膜组织中炎症因子 TNF- α , IL-1, IL-6 和 IL-18 的水平,同时减轻氧化应激,保护胃黏膜不受乙醇诱导的损害。在硫代乙酰胺诱导肝硬化大鼠肠上皮屏障破坏的模型中,BSP 同样抑制了炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达,降低内毒素的水平,起到肠上皮屏障的修复和保护作用[18]。体外实验[19]也证明 BSP 以剂量依赖的关系通过 NOX4 和 TLR2 途径抑制血管紧张素 II 诱导的人肾小球系膜细胞中活性氧(ROS)的产生和炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达。BSP 的抗炎功能可能涉及多个信号通路,具体的机制有待进一步研究。

3. BSP 在医药领域的应用

3.1. 止血海绵

由于 BSP 在止血方面的优良功效及其可塑性,将 BSP 制成止血海绵已有不少研究。Zhang 等[20]从天然草药白及中提取了 BSP,通过定向冷冻和冷冻干燥制备了 BSP 海绵,在兔肝损伤模型中,BSP 海绵与市售的明胶海绵相比表现出优良的止血性能,将其皮下植入小鼠的背部皮肤,BSP 海绵在第 4 天降解达 50%,植入 30 天后几乎完全降解且未引起炎症细胞的明显聚集,体现出高生物相容性和降解性,对于伤口的愈合也起到积极作用。Chen 等[21]将 BSP 与氧化石墨烯通过简单的溶液混合制备了 BSP 交联的氧

化石墨烯复合止血海绵(BGCS),其疏松的海绵结构可快速吸收血液,表面的负电荷可以活化血小板并加速纤维蛋白的形成,在鼠尾截肢模型中 50 秒即可止血,是一种安全、有效且生物相容性高的止血材料。也有人以壳聚糖、海藻酸盐和白及多糖为原料制备了三元复合止血海绵,同样表现出良好的生物相容性和止血性能[22]。由此可见 BSP 作为外科治疗中潜在的新型止血材料具有远大的发展前景。

3.2. 伤口敷料

BSP 作为伤口处理剂已经存在相当长的一段时间,直到现在,BSP 伤口敷料的发展仍然是热门趋势。Ding 等[23]利用 BSP 促进人血管内皮细胞增殖和 VEGF 表达的特性[14]设计了一种化学交联的双层复合材料作为伤口敷料促进伤口的愈合,由壳聚糖和纳米银颗粒交联组成的上层结构能够有效的抑制伤口细菌感染,由壳聚糖和部分氧化的白及多糖交联组成的下层结构表现出有效的细胞增殖活性,在小鼠全层皮肤伤口模型中,双层伤口敷料比普通纱布显著加快了小鼠皮肤创面愈合速度,显示出有效的伤口修复能力($P < 0.001$)。Liao 等[16]将 BSP 混合甘油冻干制备的 BSP 晶片可以有效的治疗外伤性口腔溃疡。有学者将黄连、丹参等中药提取液混入明胶/白及胶中制成载药敷料,实验结果表明该复合材料无细胞毒性且具有明显的止血镇痛、抗菌消炎和促进伤口愈合等功效[24]。Huang 等[25]设计的白及多糖/羧甲基壳聚糖/卡波姆 940 水凝胶在全层伤口实验中也表现出优良的生物相容性和促进伤口愈合的作用。

3.3. 血管栓塞剂

血管栓塞治疗是指将一些栓塞材料通过导管注入到特定组织的血管内从而阻断血供,目前多用于肿瘤疾病的治疗[26]。理想的血管栓塞材料应该具备高生物相容性、可注射性、黏附性及药物缓释等特性[27]。BSP 作为天然的高分子材料遇水表现出良好的凝胶性质和膨胀性能,且具有一定的黏附能力[28],有学者采用先进的乳液-缩合-化学交联方法制备了不同粒径的白及多糖微球(BSM),在兔肾脏和 VX2 肝肿瘤模型中,直径 200 μm 的 BSM 表现出良好的小动脉栓塞效果,与对照组相比 BAM 组血管栓塞更彻底,未形成侧枝循环,同时抑制了肿瘤的生长并促进肿瘤细胞凋亡,是一种理想的血管栓塞剂[29]。聚乙烯醇(PVA)是临床常用的一种子宫动脉栓塞剂,其缺点在于价格昂贵且术后并发症较重,穆永旭等[30]将白及多糖栓塞颗粒与 PVA 治疗子宫肌瘤的临床疗效及安全性做了对比分析,发现白及多糖栓塞颗粒治疗子宫肌瘤的临床疗效与 PVA 组无统计学差异,但术后并发症、不良反应发生率明显降低,具有较好的发展前景。

3.4. 药物载体

天然多糖由于其高生物相容性、生物降解性和低毒性而经常用于药物输送系统的设计[3] [31] [32]。高分子多糖主链上存在大量多功能基团,使其容易进行生物或化学的结构修饰[33]以适应不同给药方式的需求。为实现药物缓释、药物靶向输送、降低药物毒性等目的,越来越多基于 BSP 的药物载体形式被设计出来。

3.4.1. 基于 BSP 的共聚物胶束

高分子胶束是指两亲性大分子在液体中自组装成有序的亲水壳结构和疏水核结构,疏水的核心部分可以装载疏水性或难溶性药物[34]。BSP 是一种水溶性葡甘聚糖,许多学者将其进行必要的疏水改性以达到包封药物和自组装的目的。Liu 等[35]将硬脂酸(SA)和半胱氨酸通过二硫键接枝到 BSP 上使其在水环境中自组装成 BSP-ss-SA 胶束,内部包封抗肿瘤药物多西他赛,体内实验表明该胶束具有良好的生物相容性和抑制肿瘤细胞增殖的活性,比单纯的多西他赛溶液释药速率更慢,且体现出敏感的 PH 和氧化还原响应特性。Wang 等[36]用组氨酸(His)和硬脂酸对 BSP 进行改性,成功合成了新型的 His-SA-BSP 共聚

物胶束,增加了阿霉素在细胞内的摄取,增强药物在肿瘤部位的累积从而产生更有效的抗肿瘤效果。在许多其他研究中[37] [38] [39] [40]也成功的用硬脂酸改性的 BSP 胶束提高了化疗药物的生物利用度,各种脂溶性有机酸如脂肪酸[41]、琥珀酸胆固醇酯[42]等均可通过羧基和 BSP 的羟基之间进行酯化反应从而达到疏水改性的目的,这为设计 BSP 载药胶束提供了更多的可操作性。

3.4.2. 基于 BSP 的微球

药剂学中的微球是指药物溶解或分散于高分子材料中行成的微小球状实体,粒径从一到几百微米不等,可根据不同的需要制成口服剂、注射剂或栓塞制剂等[13] [43]。利用 BSP 突出的黏附性能,Wu 等[44]将 BSP 与海藻酸钠(SA)混合制成了 SA-BSP 微球,比单纯的 SA 微球在黏膜组织及胃内滞留时间更长,可装载活性药物成分用于治疗黏膜或胃部疾病。利用微球的动脉内栓塞术是根据颗粒大小通过血管内导管应用于小动脉水平,Luo 等[29]制备的直径 200 μm 的 BSP 微球在兔肾脏和 VX2 肝肿瘤模型中表现出良好的小动脉栓塞效果。在肿瘤疾病的治疗中,BSP 微球包载药物则可起到靶向化疗[45]与阻断肿瘤组织血供的双重作用,基于此目的,黎维勇等[46] [47]等设计了顺铂白及胶微球,体外释药实验表明其具有明显的缓释性能,动物栓塞实验及对肿瘤患者的栓塞治疗均显示良好的效果,这说明以 BSP 为骨架的载药微球在改良药物性能及血管栓塞方面有广阔的发展前景。

3.4.3. 基于 BSP 的纳米颗粒

纳米颗粒是粒径在 1~1000 nm 之间的粒子,作为药物载体基质可以将药物包封、吸附或分散在其中[48],当进入循环系统时很容易被机体捕获。BSP 含有丰富的甘露糖结构[1],可以与巨噬细胞表面的甘露糖受体结合,通过胞吞的作用进入细胞内,然后靶向转运到溶酶体系统[13] [36],若此时包含了药物,在溶酶体的作用下药物得以释放,以增加药物在病变组织中的浓度和作用时间。水飞蓟素是一种常用的保肝药物,但水溶性差、口服生物利用率低等特点限制了其在临床中的应用,有学者[49]将其包埋在硬脂酸修饰的 BSP 纳米颗粒中并制成注射剂,实验表明该纳米颗粒在 1 周内呈缓释状态,与单纯的水飞蓟素注射液相比有更低的细胞毒性和更高的细胞摄取率。

3.4.4. 基于 BSP 的微针

微针(MNs)技术作为一种有效且微创的药物递送方法受到越来越多的关注,与传统的透皮给药方法(如透皮贴剂、皮下注射等)相比,MNs 无痛地突破了角质层的皮肤屏障,并表现出改善的皮肤渗透性,从而增强了透皮药物的递送[50]。Hu 等[51]首次设计出了负载罗丹明 B (RB)的白及多糖微针(BMN),实验证明与传统的 RB 贴剂相比,负载 RB 的 BMN 在透皮给药方面更有效,微针的基质可在 1 小时内溶解且 BSP 的生物学活性有助于防止微针渗透引起的微创伤如细菌感染等。

3.5. 药物优化

许多药物由于溶解性差、体内代谢快等因素限制了其在临床上的应用,BSP 作为可修饰的高分子材料已被用于药物优化。左氧氟沙星滴眼液是眼科常用的抗菌药物,由于眼泪的冲刷及角膜上皮的屏障作用使其很难在局部达到较高的生物利用度,Wu 等[52]自制了白及多糖-左氧氟沙星滴眼液用于治疗金黄色葡萄球菌性角膜炎,实验发现白及多糖-左氧氟沙星滴眼液有着更低的角膜毒性和角膜穿透性,抑菌效果更明显,同时促进了角膜上皮细胞的生长。阿仑膦酸盐(ALN)在体外可以抑制巨噬细胞的活性,消除肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞(Tumour-associated macrophages, TAM)从而抑制肿瘤的进展,但在体内单独的使用 ALN 表现不出任何的抗 TAM 活性,Zhan 等[53]通过席夫碱反应将 BSP 与 ALN 辍合到一起形成新的 ALN-BSP 化合物,在皮下 S180 荷瘤小鼠模型中,使用 ALN-BSP 治疗有效消除了 TAM,显著抑制了血管生成,恢复了机体局部免疫监测功能,并最终抑制了肿瘤的进展,也未见不良反应的发生,

是一种可行的肿瘤免疫疗法。

4. 总结和展望

白芨作为中药的使用已有上千年的历史，BSP 是中药白芨的主要有效成分，具备止血、抑菌、抗炎、促进组织修复、免疫调节等多种生物学活性。同时 BSP 又是一种天然的高分子药物载体材料，已被制成水凝胶、胶束、微球、纳米颗粒、微针等不同的载体形式应用于医药领域，其在血管栓塞剂及肿瘤靶向载药方向的研究成为近年来的热点。利用其黏附性、高生物相容性等特点对药物进行改良使其达到更好的治疗效果，这一方面的应用也逐渐被发掘出来。总而言之，BSP 在医药领域中的应用有着广阔的发展前景，在合理开发其作为药物载体潜能的同时充分发挥 BSP 本身的生物学活性将使人们更多的获益。

基金项目

国家自然科学基金项目(编号: 81870632); 山东省自然科学基金(编号: ZR2019BH004)。

参考文献

- [1] Wang, Y., Han, S., *et al.* (2019) Structural Characterization and Immunological Activity of Polysaccharides from the Tuber of *Bletilla striata*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **122**, 628-635. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.201>
- [2] 国家药典委员会. 中国药典 2015 年版. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 103.
- [3] Liu, Z., Jiao, Y., *et al.* (2008) Polysaccharides-Based Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**, 1650-1662. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.001>
- [4] He, X., Wang, X., *et al.* (2017) *Bletilla striata*: Medicinal Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities. *Journal of Ethnopharmacology*, **195**, 20-38. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.026>
- [5] Peng, Q., Li, M., *et al.* (2014) Structure and Immunobiological Activity of a New Polysaccharide from *Bletilla striata*. *Carbohydrate Polymers*, **107**, 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.02.042>
- [6] Niu, J., Wang, S., *et al.* (2019) Structure and Anti-Tumor Activity of a Polysaccharide from *Bletilla ochracea* Schltr. *International Journal of Biological Macromolecules*, **154**, 1548-1555. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.039>
- [7] 朱昌玲, 张锋伦, 等. 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): 26-28.
- [8] 代建丽, 周斯荻, 等. 白芨多糖的抑菌作用研究[J]. 安徽农学通报, 2015, 21(19): 25-27.
- [9] 刘芳. 浅谈中药白芨的药理作用[J]. 医学信息, 2014, 27(2): 371.
- [10] 林福林, 杨昌云, 等. 中药白芨的现代研究概况[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 70-72.
- [11] Aragona, M., *et al.* (2017) Defining Stem Cell Dynamics and Migration during Wound Healing in Mouse Skin Epidermis. *Nature Communications*, **8**, Article No. 14684. <https://doi.org/10.1038/ncomms14684>
- [12] Wang, Y., Liu, J., *et al.* (2015) Two Natural Glucomannan Polymers, from Konjac and *Bletilla*, as Bioactive Materials for Pharmaceutical Applications. *Biotechnology Letters*, **37**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10529-014-1647-6>
- [13] Chen, Z., Cheng, L., *et al.* (2018) Extraction, Characterization, Utilization as Wound Dressing and Drug Delivery of *Bletilla striata* Polysaccharide: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 2076-2085. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.028>
- [14] Wang, C., Sun, J., *et al.* (2006) A Polysaccharide Isolated from the Medicinal Herb *Bletilla striata* Induces Endothelial Cells Proliferation and Vascular Endothelial Growth Factor Expression *in Vitro*. *Biotechnology Letters*, **28**, 539-543. <https://doi.org/10.1007/s10529-006-0011-x>
- [15] Zhang, C., Gao, F., *et al.* (2019) Chemical Characterization and Gastroprotective Effect of an Isolated Polysaccharide Fraction from *Bletilla striata* against Ethanol-Induced Acute Gastric Ulcer. *Food and Chemical Toxicology*, **131**, Article ID: 110539. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.05.047>
- [16] Liao, Z., Zeng, R., *et al.* (2019) Polysaccharides from Tubers of *Bletilla striata*: Physicochemical Characterization, Formulation of Buccoadhesive Wafers and Preliminary Study on Treating Oral Ulcer. *International Journal of Biological Macromolecules*, **122**, 1035-1045. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.050>
- [17] 黎笑兰, 张新广, 尹少萍. 白芨多糖抑制溃疡性结肠炎大鼠炎症反应与氧化应激[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(2): 88-92.

- [18] Luo, L., Zhou, Z., *et al.* (2018) *Bletilla striata* Polysaccharide Has a Protective Effect on Intestinal Epithelial Barrier Disruption in TAA-Induced Cirrhotic Rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 1715-1722. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6430>
- [19] Yue, L., Wang, W., *et al.* (2016) *Bletilla striata* Polysaccharide Inhibits Angiotensin II-Induced ROS and Inflammation via NOX4 and TLR2 Pathways. *International Journal of Biological Macromolecules*, **89**, 376-388. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.05.002>
- [20] Zhang, Q., Qi, C., *et al.* (2019) Biocompatible and Degradable *Bletilla striata* Polysaccharide Hemostasis Sponges Constructed from Natural Medicinal Herb *Bletilla striata*. *Carbohydrate Polymers*, **226**, Article ID: 115304. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115304>
- [21] Chen, J., Lv, L., *et al.* (2019) Preparation and Evaluation of *Bletilla striata* Polysaccharide/Graphene Oxide Composite Hemostatic Sponge. *International Journal of Biological Macromolecules*, **130**, 827-835. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.137>
- [22] Wang, C., Luo, W., *et al.* (2017) Preparation and Evaluation of Chitosan/Alginate Porous Microspheres/*Bletilla striata* Polysaccharide Composite Hemostatic Sponges. *Carbohydrate Polymers*, **174**, 432-442. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.06.112>
- [23] Ding, L., Shan, X., *et al.* (2017) Spongy Bilayer Dressing Composed of Chitosan-Ag Nanoparticles and Chitosan-*Bletilla striata* Polysaccharide for Wound Healing Applications. *Carbohydrate Polymers*, **157**, 1538-1547. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.11.040>
- [24] 彭锐, 邹阳, 刘勇. 明胶、白芨胶载药生物敷料的制备及理化性能分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(3): 148-149.
- [25] Huang, Y., Shi, F., *et al.* (2019) Preparation and Evaluation of *Bletilla striata* Polysaccharide/Carboxymethyl Chitosan/Carbomer 940 Hydrogel for Wound Healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, **132**, 729-737. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.157>
- [26] Strosberg, J.R., Weber, J.M., *et al.* (2012) A Phase II Clinical Trial of Sunitinib Following Hepatic Transarterial Embolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Annals of Oncology*, **23**, 2335-2341. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr614>
- [27] Zehtabi, F., Ispas-Szabo, P., *et al.* (2017) Chitosan-Doxycycline Hydrogel: An MMP Inhibitor/Sclerosing Embolizing Agent as a New Approach to Endoleak Prevention and Treatment after Endovascular Aneurysm Repair. *Acta Biomaterialia*, **64**, 94-105. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.09.021>
- [28] Wang, L., Wu, Y., *et al.* (2018) Rheological and Mucoadhesive Properties of Polysaccharide from *Bletilla striata* with Potential Use in Pharmaceuticals as Bio-Adhesive Excipient. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 529-536. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.127>
- [29] Luo, S., Song, S., *et al.* (2019) Embolic Effects of *Bletilla striata* Microspheres in Renal Artery and Transplanted VX2 Liver Tumor Model in Rabbits. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **25**, 431-438. <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2953-3>
- [30] 穆永旭, 闫瑞强, 等. 白芨中性多糖栓塞颗粒与 PVA 治疗子宫肌瘤临床疗效比较[J]. 中药材, 2014, 37(12): 194-196.
- [31] Yang, J., Han, S., *et al.* (2015) Preparation and Application of Micro/Nanoparticles Based on Natural Polysaccharides. *Carbohydrate Polymers*, **123**, 53-66. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.029>
- [32] Mizrahy, S., Peer, D., *et al.* (2012) Polysaccharides as Building Blocks for Nanotherapeutics. *Chemical Society Reviews*, **41**, 2623-2640. <https://doi.org/10.1039/C1CS15239D>
- [33] Debele, T.A., Mekuria, S.L. and Tsai, H.C. (2016) Polysaccharide Based Nanogels in the Drug Delivery System: Application as the Carrier of Pharmaceutical Agents. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, **68**, 964-981. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.05.121>
- [34] Lu, Y., Zhang, E., *et al.* (2018) Strategies to Improve Micelle Stability for Drug Delivery. *Nano Research*, **11**, 4985-4998. <https://doi.org/10.1007/s12274-018-2152-3>
- [35] Liu, Y., Sun, C., *et al.* (2020) Bio-Responsive *Bletilla striata* Polysaccharide-Based Micelles for Enhancing Intracellular Docetaxel Delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, **142**, 277-287. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.099>
- [36] Wang, C., Zhu, J., *et al.* (2019) Functionalized *Bletilla striata* Polysaccharide Micelles for Targeted Intracellular Delivery of Doxorubicin: *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, **567**, Article ID: 118436. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.027>
- [37] Zhang, G., Qiao, J., *et al.* (2019) Interactions of Self-Assembled *Bletilla striata* Polysaccharide Nanoparticles with Bovine Serum Albumin and Biodistribution of Its Docetaxel-Loaded Nanoparticles. *Pharmaceutics*, **11**, 43.

- <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010043>
- [38] Zhao, L., Sun, D., *et al.* (2018) *In Vitro* Characterization of pH-Sensitive *Bletilla striata* Polysaccharide Copolymer Micelles and Enhanced Tumour Suppression *in Vivo*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **70**, 797-807. <https://doi.org/10.1111/jphp.12888>
- [39] Guan, Q., Zhang, G., *et al.* (2017) *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of Docetaxel-Loaded Stearic Acid-Modified *Bletilla striata* Polysaccharide Copolymer Micelles. *PLoS ONE*, **12**, e0173172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173172>
- [40] Guan, Q., Sun, D., *et al.* (2016) Docetaxel-Loaded Self-Assembly Stearic Acid-Modified *Bletilla striata* Polysaccharide Micelles and Their Anticancer Effect: Preparation, Characterization, Cellular Uptake and *In Vitro* Evaluation. *Molecules*, **21**, pii: E1641. <https://doi.org/10.3390/molecules21121641>
- [41] Wang, W., He, S., *et al.* (2017) Synthesis, Self-Assembly, and *in Vitro* Toxicity of Fatty Acids-Modified *Bletilla striata* Polysaccharide. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **45**, 69-75. <https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1129621>
- [42] Zhang, M., Sun, L., *et al.* (2014) Cholesteryl-Modification of a Glucomannan from *Bletilla striata* and Its Hydrogel Properties. *Molecules*, **19**, 9089-9100. <https://doi.org/10.3390/molecules19079089>
- [43] 梁静茹, 权维燕, 等. 纳米药物载体在医药领域应用的研究进展[J]. 山东化工, 2019, 48(19): 85-88.
- [44] Wu, Y., Zhang, W., *et al.* (2019) Mucoadhesive Improvement of Alginate Microspheres as Potential Gastroretentive Delivery Carrier by Blending with *Bletilla striata* Polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules*, **156**, 1191-1201. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.156>
- [45] Kim, D.H., Chen, J., Omary, R.A. and Larson, A.C. (2015) MRI Visible Drug Eluting Magnetic Microspheres for Transcatheter Intra-Arterial Delivery to Liver Tumors. *Theranostics*, **5**, 477-488. <https://doi.org/10.7150/thno.10823>
- [46] 黎维勇, 陈华庭, 等. 顺铂白及胶微球的制备及栓塞特性[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(6): 14-17.
- [47] 黎维勇, 湛辉, 等. 顺铂白及胶微球在犬体内的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(6): 17-20.
- [48] Letchford, K. and Burt, H.A. (2007) Review of the Formation and Classification of Amphiphilic Block Copolymer Nanoparticulate Structures: Micelles, Nanospheres, Nanocapsules and Polymersomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **65**, 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.11.009>
- [49] Ma, Y., He, S., *et al.* (2016) Silymarin-Loaded Nanoparticles Based on Stearic Acid-Modified *Bletilla striata* Polysaccharide for Hepatic Targeting. *Molecules*, **21**, 265. <https://doi.org/10.3390/molecules21030265>
- [50] Sabri, A.H., Kim, Y., *et al.* (2019) Intradermal and Transdermal Drug Delivery Using Microneedles—Fabrication, Performance Evaluation and Application to Lymphatic Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **153**, 195-215. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.10.004>
- [51] Hu, L., Liao, Z., Hu, Q., *et al.* (2018) Novel *Bletilla striata* Polysaccharide Microneedles: Fabrication, Characterization, and *in Vitro* Transcutaneous Drug Delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, **117**, 928-936. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.097>
- [52] Wu, X.G., Xin, M., *et al.* (2010) Novel Mucoadhesive Polysaccharide Isolated from *Bletilla striata* Improves the Intraocular Penetration and Efficacy of Levofloxacin in the Topical Treatment of Experimental Bacterial Keratitis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **62**, 1152-1157. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01137.x>
- [53] Zhan, X., Jia, L., *et al.* (2014) Targeted Depletion of Tumour-Associated Macrophages by an Alendronate-Glucomannan Conjugate for Cancer Immunotherapy. *Biomaterials*, **35**, 10046-10057. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.09.007>