

白及提取物在组织修复与重建中化学成分及药理学机制研究进展

张倩¹,徐强²,梁正¹,张朝晖^{1,2}

(1 广东药科大学,广州 510006; 2 天津中医药大学第二附属医院,天津 300250)

[摘要] 组织修复是机体在组织损伤后诱导凝血反应、炎症反应、细胞增殖和重塑等发生的修复过程。白及作为一味具有收敛止血作用的中药,其提取物具有止血、抗炎、抗菌、抗氧化等药理作用,能够促进组织修复及重建。本文对白及提取物在组织修复与重建中的药理作用机制进行综述,为其临床用药提供参考,以期扩大白及的临床应用范围。

[关键词] 白及提取物;白及多糖;组织修复;药理作用

[中图分类号] R932 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1212-08

Progress in research on chemical constituents and pharmacological mechanism of *Bletilla striata* extract in tissue repair and reconstruction

ZHANG Qian¹, XU Qiang², LIANG Zheng¹, ZHANG Zhao-hui^{1,2}

(1 Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2 The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

[Abstract] Tissue repair is a process that involves coagulation reaction, inflammatory reaction, cell proliferation and remodeling induced by tissue injury. *Bletilla striata* is a traditional Chinese medicine with astringent and hemostatic effect. Its extract has pharmacological effects such as hemostasis, anti-inflammatory effect, antibacterial and antioxidant effect, so that it can promote tissue repair and reconstruction. This paper reviews the extract and pharmacological mechanism of *Bletilla striata* in tissue repair and reconstruction, so as to provide reference for its clinical medication and expand the scope of clinical application.

[Key words] *Bletilla striata* extract; *Bletilla striata* polysaccharides; wound healing; pharmacological actions

白及又名“白芨”,为兰科植物白及[*Bletilla striata*(Thunb.) Reichb. f.]的干燥块茎,其味甘、苦、涩,性微寒,《本草经集注》记载其主治痈肿、恶疮、败疽、伤阴、死肌、胃中邪气。临床常用于治疗不同部位出血性疾病。此外,对于慢性溃疡以及创伤、疮疡、皮肤皲裂、烧烫伤等均有较好的治疗作

用^[1]。近年来的药理研究发现,白及提取物及白及主要有效成分白及多糖(BSP)能够通过如止血、抗炎、抗菌、抗氧化等多种药理作用^[2]促进手术后伤口、压疮、糖尿病足坏疽以及各类溃疡等组织损伤的修复与重建。因此本文主要对白及提取物促进组织修复与重建药理作用机制的研究进展进行综述。

1 白及提取物化学成分及在组织修复与重建中的药理作用

白及属植物化学成分较为复杂,BSP 是其活性物质。BSP 是一种由 D-甘露糖和 D-葡萄糖组成的水溶性杂多糖,其主要成分是葡萄甘露聚糖^[3],具有多种药理作用,能够通过抗炎、抗菌等作用促进伤口愈合。BSP 具有天然的聚合特性,可用

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81904211);国家重点研发计划课题(2019YFC1709303);天津市名中医传承工作室建设项目(津卫中[2022]303号)

[作者简介] 张倩,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治疮疡病及周围血管病基础与临床研究。E-mail:15764905459@163.com。

[通讯作者] 张朝晖,男,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中医药防治疮疡病及周围血管病基础与临床研究。E-mail:zzh45@aliyun.com。

于制备具有机械性能的纤维,这种纤维具有优异的柔韧性,可用于皮肤伤口的治疗^[4]。BSP水凝胶具有较好的膨胀性和适当的水蒸气透过率,并且能控制炎症反应和加速创面愈合,因此在组织修复与重建中具有十分广阔的应用前景^[5]。

实验从白及属植物,包括白及、黄花白及 [*B. ochracea* Schltr., BO] 和小白及 [*B. formosana* (Hayata) Schltr., BF] 中分离鉴定出 261 个化合物^[6]。从白及块茎中提取出大约 158 个分子结构明

确的化合物,分别为葡萄糖苷、联苄基、菲、醌、二萜、二氢菲、花色苷、甾体、三萜、酚酸(结构见图 1~图 10)等类化合物^[7],具有凝血、抗炎、抗氧化、抗病毒、抗菌等生物活性。近年来,从植物中提取多糖已成为生物材料开发的一个重要趋势^[8-10],BSP在伤口敷料和药物输送方面的应用广受关注。多种临床试验表明白及作为栓塞剂和黏膜保护剂具有显著活性,亦被广泛应用于抗纤维化和抑制疤痕组织生成的新型生物材料方面^[11-13]。

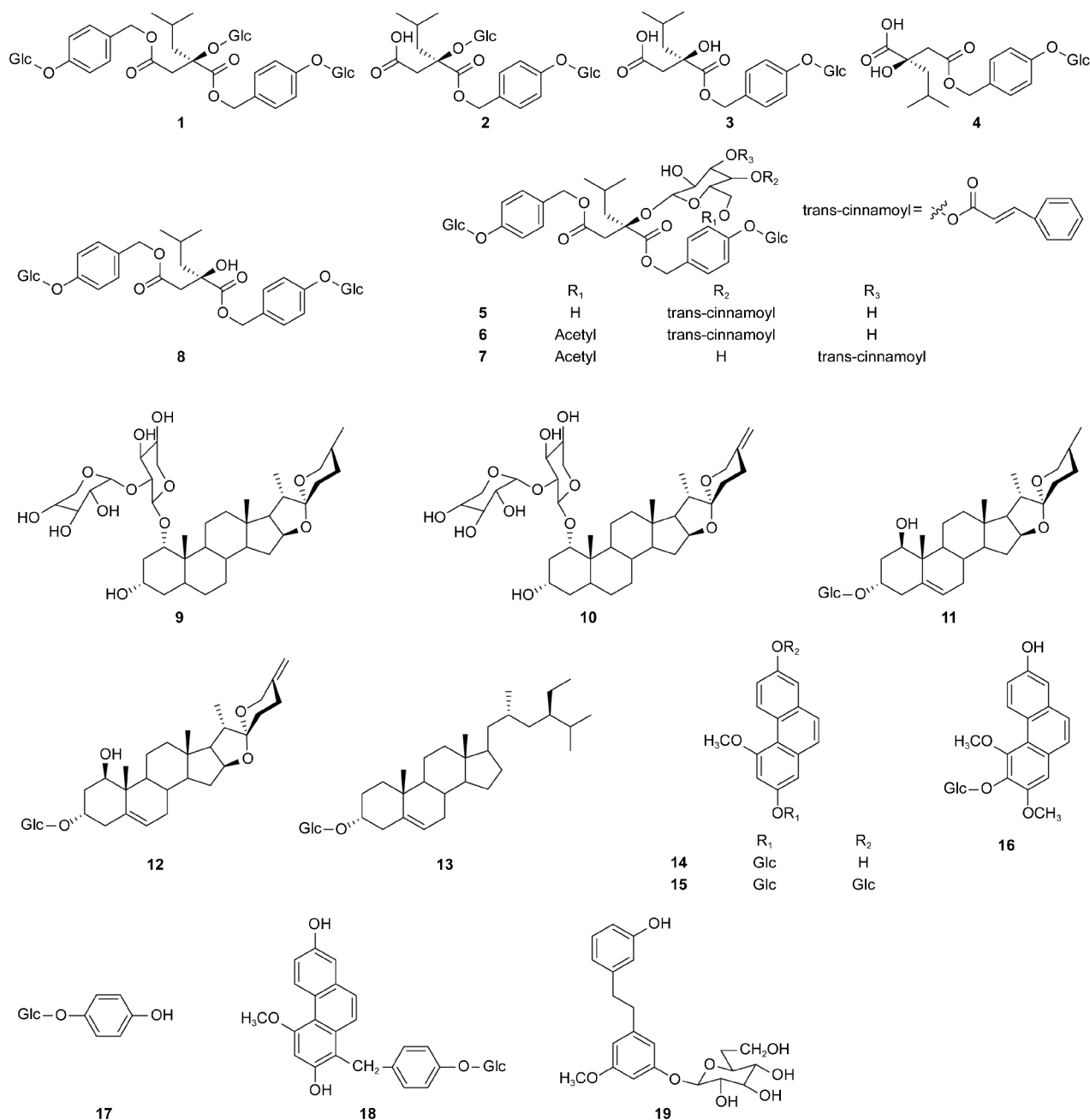


图 1 从白及块茎中分离得到的葡萄糖苷类化合物的化学结构

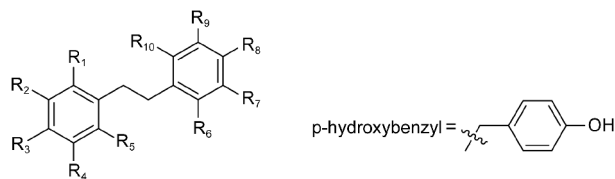


图2 从白及块茎中分离得到的联苯基类化合物的化学结构

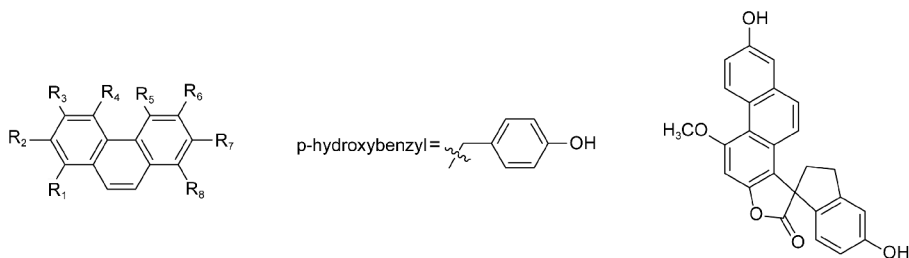


图3 从白及块茎中分离得到的菲类化合物的化学结构

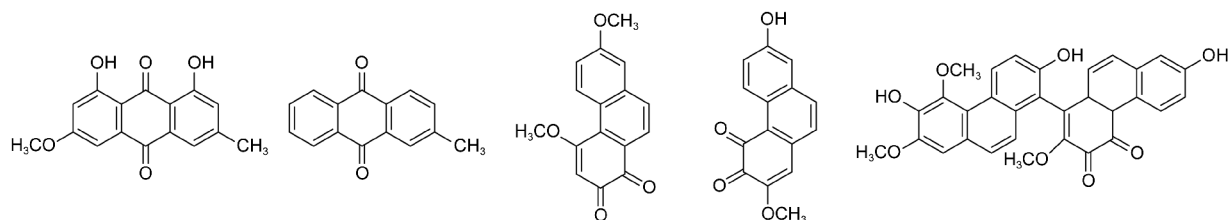
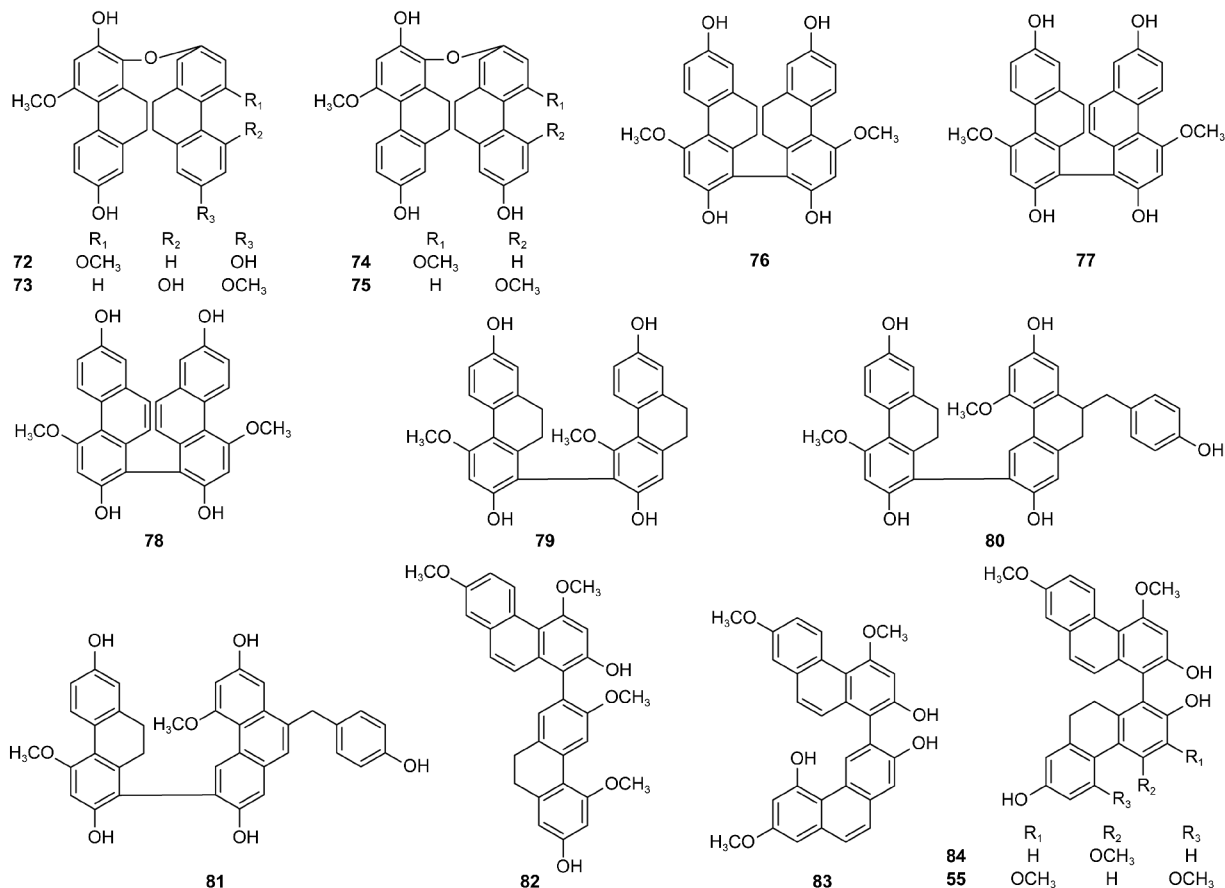


图4 从白及块茎中分离得到的醌类化合物的化学结构



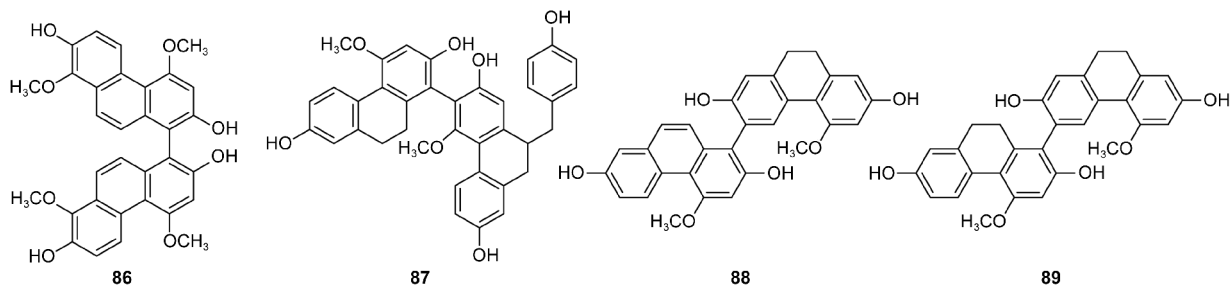


图5 从白及块茎和须根中分离得到的二萜类化合物的化学结构

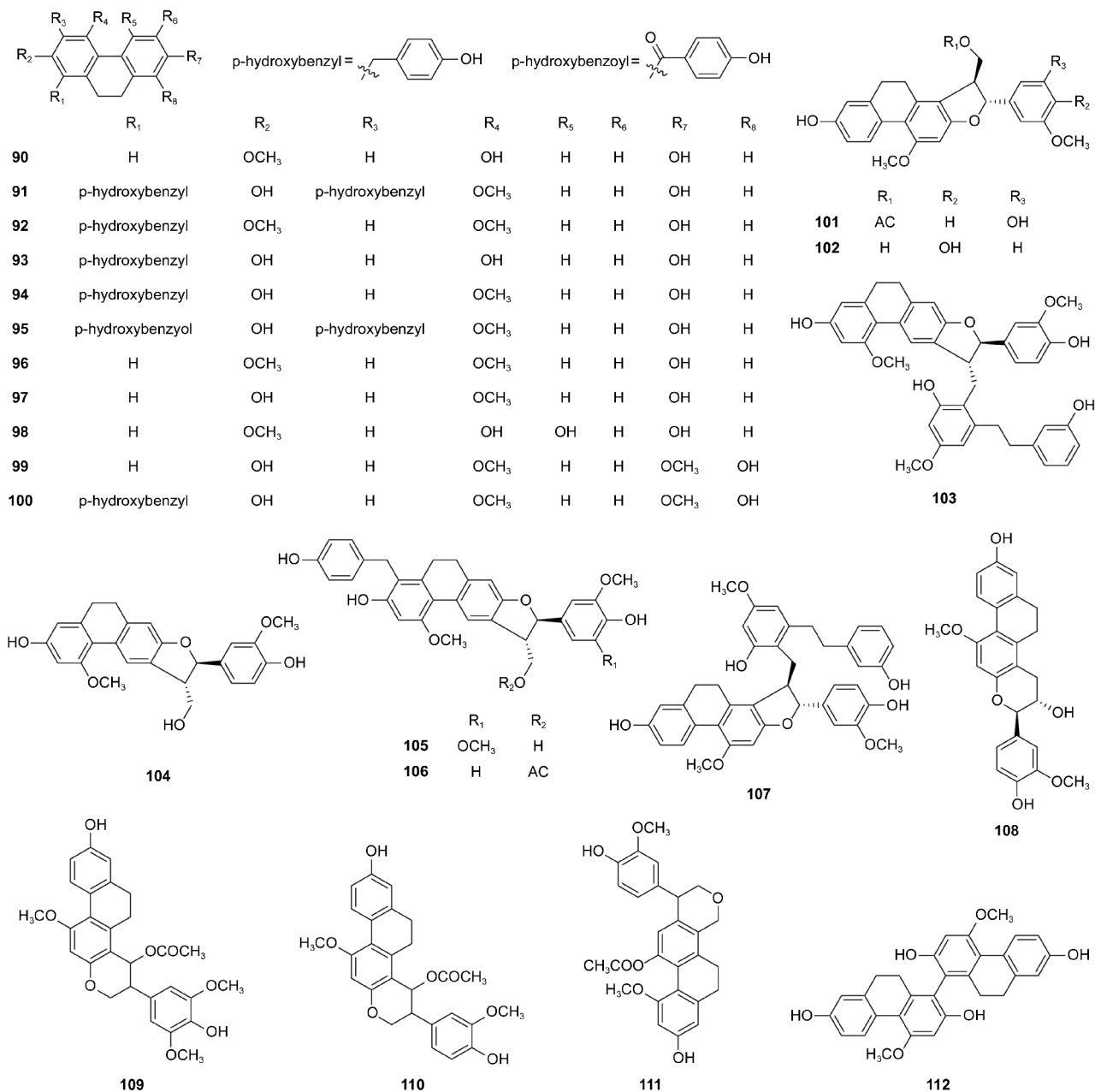


图6 从白及块茎和根茎中分离得到的二氢菲类化合物的化学结构

2 白及提取物促组织修复与重建药理机制

皮肤组织修复与重建涉及许多细胞类型和过程,如上皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞的增殖、细胞迁移、基质合成和伤口收缩等^[14]。其机制比较复杂,可以分为止血、炎症、增殖和重塑4个阶段^[15]。巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、成纤维细胞等细胞以及细胞产生的因子如白细胞介素(interleukin, IL)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、生长因子等都会促进组织修复与重建的发生发展^[16-17]。

2.1 止血 止血的主要目的是防止失血,保护血管系统及重要器官的功能不受到损害,为愈合后期所需的入侵细胞提供基质,从而影响修复过程的进展^[18-19]。白及提取物的水溶性部分在止血中起着积极作用,一般认为该功能与其能够促进腺苷二磷酸加速血小板凝聚有关^[20-21]。研究发现,BSP能够促进机体血管内皮细胞生长和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,在止血活性中起着关键作用。伤口愈合的机制可能是BSP引发一氧化氮合酶(INOS)、TNF- α 和IL-1 β mRNA协同变化,并增强这些因子的表达^[22]。体内实验表明,BSP通过调节血小板的分泌、聚集、变形协同起到止血作用。BSP可诱导血小板释放出致密颗粒、 α -颗粒和其他颗粒活化外周血小板^[24];激活TXB2和6-keto-PGF1 α 水平促进血小板聚集^[23];血小板变形是通过BSP活化P2Y1、P2Y12和PKC受体,进一步活化ADP受体信号通路实现的^[25]。BSP因其天然无毒且止血作用优良,可作为药物输送载体和伤口敷料使用。由定向免铸和冷冻干燥制成的BSP海绵不仅具有良好的生物相容性和降解性,还具有好的止血能力,能够加速伤口愈合^[26]。BSP可与其他材料结合开发新的生物医学材料,如外科治疗用止血材料^[27-28]。研究发现,通过氢键将氧化石墨烯与BSP结合,制备出一种简单、快速、低成本新材料——多糖/氧化石墨烯复合海绵(BGCS),在伤口止血及组织修复领域显示出巨大潜力^[28]。

白及中的类固醇(**123**, **125** ~ **128**)能使凝血时间缩短^[29],发挥凝血功能。这种成分的止血作用可能与血小板、凝血和纤溶有关^[30]。此外,白及80%乙醇组分(BS-80EE)也能发挥止血作用^[31],从而为组织愈合下一阶段提供物质基础。

2.2 抗炎 炎症反应在组织修复中具有重要作用,炎症反应中断或停止会导致愈合受损和慢性伤口的

形成^[32]。持续处于感染急性期的伤口将无法愈合^[33],伤口清创不良、成纤维细胞增殖和成熟延迟以及血管生成延迟也会导致严重的愈合障碍^[34]。炎症反应通过激活补体级联并引发分子事件以预防感染^[35]。因此,中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬活性对于组织修复过程至关重要,可以破坏和清除细菌、异物和受损组织。

体外实验证明,白及80%乙醇提取物具有抗炎活性^[36]。在大鼠伤口模型中,白及的乙醇提取物能够通过提高伤口中巨噬细胞的数量提高伤口愈合的速度和质量^[37],探索了白及乙醇提取物促进伤口愈合的机制。BSP通过诱导血管内皮细胞和生长因子生长,模拟细胞表达一些促炎性介质,参与炎症事件^[36]。机制研究表明,白及多糖b(BSPb)对Ang II诱导的活性氧化物(ROS)生成和促炎细胞因子激活具有抗炎作用,并能根据剂量调整提高对促炎性细胞因子IL-6和TNF- α 的激活的抑制作用^[38]。该研究表明,其抗炎功能部分通过调节TLR2/MyD88途径实现^[38]。在活体内进行的实验表明,在创伤后0~4d,BSP应用于伤口床可增强炎症细胞因子(如TNF- α)的表达,这也表明BSP可在整个炎症阶段导致炎症加重,从而促进愈合速度^[12]。然而,在受伤后d4(增值期),这种炎症诱导作用会受到抑制^[39-40],这表明BSP可以调节炎症反应,恢复身体的自我调节功能^[41]。这种调节功能是通过巨噬细胞在炎症和组织修复之间的转换作用实现的^[42]。炎症期促炎细胞因子的适度增加可在存在免疫球蛋白(IgG)免疫复合物的情况下刺激M2巨噬细胞(II型活化巨噬细胞)^[43]。在M2巨噬细胞的3个亚群中,M2b巨噬细胞参与辅助性T细胞(Th2)免疫调节^[43],然后可以促进刀豆球蛋白A和B淋巴细胞增殖诱导的淋巴细胞增殖^[44]。此外,M2C噬菌体能够控制炎症和伤口细胞外基质的重塑^[45]。因此,BSP能够通过调节巨噬细胞的传递和激活减少炎症细胞渗入伤口^[46]。除BSP外,提取BSP后的残留液体还可以提高和降低炎症标记物水平^[47]。

从白及根茎的乙醇提取物中分离出的6个螺甾烷甾体皂苷(**188**, **190** ~ **193**, **195**)具有抗环氧化酶-1(COX-1)和COX-2酶的抗炎活性^[48]。除**192**外,所有受试化合物对COX-2的选择性抑制与标准药物NS-398相当(>90%)^[48]。一氧化氮(NO)过量产生会加重炎症反应^[49],研究证实,白及醇A(**170**)、白及醇B(**171**)、4-烯丙基邻苯二酚(**228**)、土一酚A

(172)、3,7-二羟基-2,4-二甲氧基菲(95)、3,7-二羟基-2,4,8-三甲氧基菲(91)、9,10-二氢-4,7-二甲氧基菲-2,8-二醇(68)和4,4',8,8'-四甲氧基-[1,1'-联苯]-2,2',7,7'-四醇(122)能够抑制脂多糖(LPS)引发的小鼠巨噬细胞(RAW 264.7 细胞)产生 NO,其中菲二聚体化合物 122 表现出的抑制作用最强^[49]。从白及根茎中分离出的白及素 A (bleochnin A,45)、白及素 B (bleochnin B,48)和5-羟基-4-(对羟基苜基)-3',3-二甲氧基联苯(37)对由 LPS 和 IFN- γ 激活的小鼠巨噬细胞(RAW264.7)中的 NO 生成表现出微弱的抑制作用^[50]。从白及的根茎中分离出的4-甲氧基菲-2,7-二醇(99)也在小鼠巨噬细胞(RAW 264.7 细胞)中显示出显著的抗 NO 生成的潜在活性^[51]。对从白及根茎中分离出的化合物进行体外抗中性粒细胞炎症作用的评估,phochinen K(154)对弹性蛋白酶释放具有潜在的抑制活性。bleformin D(150)对超氧阴离子产生具有强大的抑制活性^[52]。此外,一项化学研究发现,白及块茎提取物对过度激活的小胶质细胞具有显著的抗炎活性。其中 bleformin F(115)、4,8,4',8'-四甲氧基-(1,1'-联菲)-2,7,2',7'-四氢咪喃(122)和 phochinen K(154)能够抑制 LPS 刺激的 BV-2 小胶质细胞产生 NO,表明其应作为神经炎症的潜在抑制剂^[53]修复受损的神经组织。

2.3 抗菌 细菌在伤口表面形成群落及生物膜,影响伤口愈合。细菌感染是限制伤口愈合及组织修复的主要因素之一^[54]。白及提取物具有抗菌活性,能够抑制微生物生长,控制感染,维持创面良好的微生物环境,促进组织愈合与修复。BSP 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌和黑曲霉有明显的抑菌作用。其抗菌机制可能与细胞膜的通透性有关^[55-56]。作为一种葡萄甘露聚糖,BSP 可以调节 M1 巨噬细胞(典型激活的巨噬细胞)的杀微生物功能,包括降解目标生物体^[57]。巨噬细胞可以通过细胞膜上的甘露糖受体(CD206)与 BSP 的主要成分葡萄甘露聚糖结合而活化^[58],清除聚集在创伤表面的微生物,促进组织修复进程。同时,基于 BSP 的伤口敷料可以作为一种完全封闭的敷料,因其具有良好的保水性和高黏度特性,避免了外部细菌感染造成的二次损伤^[59]。

体外实验表明,白及的乙酸乙酯和正丁醇提取物也具有明显的抗菌活性,其中乙酸乙酯提取物活性最高,具有广谱抗菌活性,并能通过白及的化学成

分完全保护小鼠免受耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的侵害^[60]。通过白及的纤维根和块茎的有效部位之间抗菌效果的对照研究发现,抗菌成分主要存在于白及根茎的疏水 95% 乙醇提取物中,它们的化学成分相似,而前者的化学成分含量更高,抗菌活性更好^[61]。另外有实验对从白及块茎中分离出的 25 种二苯乙烯进行了针对几种革兰阳性菌菌株(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌和枯草芽孢杆菌)的测试,其中,4,7,3',5'-四甲氧基-9',10'-二氢(1,1'-联菲)-2,2',7'-四醇(135)表现出的活性最强^[62]。然而,检索近年来文献,发现对于从白及属物种中分离出的化合物的抗真菌特性的论述并未详尽。因此,白及抗真菌药理活性及机制有待进一步研究。

2.4 抗氧化 在有氧呼吸的过程中会产生诸多副产物,其中 ROS 是组织修复几个阶段中重要的调节因子。抵抗外部损伤需要低水平的活性氧,然而,临床研究表明,过度的氧化应激和抗氧化能力的降低会导致组织中氧化应激失衡,这也是糖尿病伤口无法愈合的主要原因^[63]。目前认为,氧化应激在伤口愈合中起着至关重要的作用。体内自由基和抗氧化剂的失衡会导致活性氧的过量产生,从而导致细胞、组织损伤和伤口愈合延迟^[64]。因此,通过抗氧化降低 ROS 水平可以减少氧化应激诱导的损伤,从而促进组织修复与重建。

研究发现,使用抗氧化剂清除自由基可显著促进伤口愈合^[65]。超氧阴离子自由基清除实验、羟自由基清除实验等表明,BSP 可以作为一种天然抗氧化剂应用于医学领域^[66],在减少自由基、保护损伤组织免受氧化损伤和促进伤口愈合过程中发挥了重要作用。此外,白及纤维根的 95% 乙醇提取物具有较强的 DPPH 清除活性,同时从须根和假球中提取的乙醇提取物均表现出铁还原能力,显著发挥抗氧化作用^[67]。

2.5 增殖 肉芽组织在组织损伤修复中可以起到保护创面、填补缺损及机化异物的作用,成纤维细胞大量存在于肉芽组织中^[68]。实验证明 BSP 在 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时可显著诱导人脐血管内皮细胞的增殖和迁移,并使 VEGF 和 EGF 的表达分别提高至对照组的 156% 和 147%^[39]。伤口愈合的机制可能是其诱导了诱导型一氧化氮合酶(INOS)、TNF- α 和 IL-1 β mRNA 水平的协同变化,并增强这些细胞因子的表达^[69]。体外实验研究表明,BSP 可促进 L929 成纤维细胞增殖^[70],同时对胶原合成和胶原酶活性的抑制有积极作用^[71]。此外,一项综合实验工作表

明, BSP 能够清除 ROS^[67,72], 促进超氧化物歧化酶的活性^[73], 并下调前炎性细胞因子的分泌^[46], 从而不中断正常细胞增殖^[74]。因此, BSP 在增殖期间起到促进成纤维细胞生长和胶原蛋白沉积的作用。最后, 肉芽组织萌生, 上皮进一步增厚, 直到成纤维细胞合成的胶原桥接伤口^[75-76]。

2.6 重建 在重塑阶段, 成纤维细胞和血管化的数量减少, 而瘢痕形成和胶原重建则赋予皮肤强度和形态^[77]。通过 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 分析, 从 BSP 提取后的残渣中鉴定出 6 个酚类成分。结果表明, 残留物中的酚类成分可能对减少疤痕形成和增强血管生成具有有益作用, 并表明残留物液体具有潜在的伤口愈合药用价值^[47]。BSP 制作的伤口敷料可以加快疤痕脱落的速度, 活体实验结果表明, BSP 应用组比对照组提前 3 d 完成伤口愈合^[5]。此外, 通过将羧甲基壳聚糖 (CMCH) 和 BSP 微成型的方法制备微针以协同治疗肥厚性疤痕, 机制研究发现, 羟脯氨酸 (HYP) 和转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 在肥厚型疤痕中表达, 改善胶原纤维排列并减少真皮充血和增生, 显著降低了疤痕厚度^[78]。

3 结语

以 BSP 为首的多种白及提取物通过止血、抗炎、抗菌、抗氧化、增殖和重塑等对于组织修复与重建起促进作用, 能使组织修复的时间缩短。但是目前对于白及提取物的相关化合物与药理活性在促组织修复与重建方面的关系论述还不十分清楚, 对于白及提取物抗真菌药理活性、抗氧化作用机制等方面的研究还不是十分深入, 药物效果缺乏临床试验, 在治疗伤口愈合的临床应用尚处于探索阶段, 但是已展示出其在促进组织修复与重建方面的巨大潜力, 有必要进行深入研究, 以期开发出具有促进组织修复与重建作用的新药品, 推动中医药的发展。

[参 考 文 献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 95.
 [2] HE XR, WANG XX, FANG JC, et al. *Bletilla striata*: medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195(39): 20-38.
 [3] SHELKE NB, JAMES R, LAURENCIN CT, et al. Polysaccharide biomaterials for drug delivery and regenerative engineering[J]. *Polym Adv Technol*, 2014, 25(5): 448-460.
 [4] ZHUANG Y, WANG LF, LIU CJ, et al. A novel fiber from *Bletilla striata* tuber: physical properties and application[J]. *Cellulose*, 2019, 26(9): 5201-5210.
 [5] LUO Y, DIAO HJ, XIA SH, et al. A physiologically active polysaccharide hydrogel promotes wound healing[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 94(1): 193-204.
 [6] JIANG S, WANG MY, JIANG L, et al. The medicinal uses of

the genus *Bletilla* in traditional Chinese medicine: a phytochemical and pharmacological review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114263.

[7] XU DL, PAN YC, CHEN JS. Chemical constituents, pharmacologic properties, and clinical applications of *Bletilla striata*[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1168.
 [8] SHELKE N, JAMES R, LAURENCIN C, et al. Polysaccharide biomaterials for drug delivery and regenerative engineering[J]. *Polym Adv Technol*, 2014, 25: 448-460.
 [9] SINHA VR, KUMRIA R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2001, 224(1-2): 19-38.
 [10] HENG MCY. Wound healing in adult skin: aiming for perfect regeneration[J]. *Int J Dermatol*, 2011, 50(9): 1058-1066.
 [11] WU T, HOU XL, LI JQ, et al. Microneedle-mediated biomimetic cyclodextrin metal organic frameworks for active targeting and treatment of hypertrophic scars[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(12): 20087-20104.
 [12] CHEN HY, LIN TC, CHIANG CY, et al. Antifibrotic effect of *Bletilla striata* polysaccharide-resveratrol-impregnated dual-layer carboxymethyl cellulose-based sponge for the prevention of epidural fibrosis after laminectomy[J]. *Polymers*, 2021, 13(13): 2129.
 [13] ZHOU P, ZHAO SY, HUANG C, et al. *Bletilla striata* polysaccharide microneedle for effective transdermal administration of model protein antigen[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 205(43): 511-519.
 [14] GUO S, DIPIETRO LA. Factors affecting wound healing[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(3): 219-229.
 [15] MOGO/U015FANU GD, GRUMEZESCU AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing[J]. *Int J Pharm*, 2014, 463(2): 127-136.
 [16] OGAWA R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 606.
 [17] JACKSON WM, NESTI LJ, TUAN RS. Concise review: clinical translation of wound healing therapies based on mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(1): 44-50.
 [18] POOL JG. Normal hemostatic mechanisms: a review[J]. *Am J Med Technol*, 1977, 43(8): 776-780.
 [19] LAWRENCE WT. Physiology of the acute wound[J]. *Clin Plast Surg*, 1998, 25(3): 321-340.
 [20] 陆波, 徐亚敏, 张汉明, 等. 白及不同提取部位对家兔血小板聚集的影响[J]. 解放军药理学学报, 2005, 21(5): 330-332.
 [21] GACHET C. Regulation of platelet functions by P2 receptors[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2006, 46(75): 277-300.
 [22] HUNG HY, WU TS. Recent progress on the traditional Chinese medicines that regulate the blood[J]. *J Food Drug Anal*, 2016, 24(2): 221-238.
 [23] 董莉, 董永喜, 刘星星, 等. 白及多糖对大鼠血小板聚集、凝血功能及 TXB₂, 6-keto-PGF_{1 α} 表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(4): 459-462.
 [24] KAHNER BN, SHANKAR H, MURUGAPPAN S, et al. Nucleotide receptor signaling in platelets[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(11): 2317-2326.
 [25] HARDY AR, CONLEY PB, LUO JS, et al. P2Y1 and P2Y12 receptors for ADP desensitize by distinct kinase-dependent mechanisms[J]. *Blood*, 2005, 105(9): 3552-3560.
 [26] ZHANG Q, QI C, WANG H, et al. Biocompatible and degradable *Bletilla striata* polysaccharide hemostasis sponges constructed from natural medicinal herb *Bletilla striata*[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 226(39): 115304.
 [27] WANG LN, HE YZ, ZHAO QD, et al. Phenolic compounds from *Bletilla striata*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19(10): 981-986.
 [28] CHEN JK, LV LY, LI Y, et al. Preparation and evaluation of *Bletilla striata* polysaccharide/graphene oxide composite hemostatic sponge[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 130(41): 827-835.
 [29] YAMAKI M, BAI L, INOUE K, et al. Benzylphenanthrenes from *Bletilla striata*[J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(7): 2285-2287.
 [30] 赵菲菲, 杨馨, 徐丹, 等. 白及非多糖组分的止血作用及其机制的初步研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(8): 1121-1126.
 [31] 赵菲菲, 李靖, 徐国波, 等. 白及非多糖组分止血活性成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(3): 426-432.

- [32] SHAH D, MITAL K. The role of trypsin; chymotrypsin in tissue repair[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(1): 31–42.
- [33] ROBSON MC, STEED DL, FRANZ MG. Wound healing: biological features and approaches to maximize healing trajectories[J]. *Curr Probl Surg*, 2001, 38(2): 72–140.
- [34] ENNIS WJ, MENESES P. Wound healing at the local level; the stunted wound[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2000, 46(Suppl 1A): S39–S48, quiz S49–S50.
- [35] BROUGHTON G 2nd, JANIS JE, ATTINGER CE. The basic science of wound healing[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(7 Suppl): 12S–34S.
- [36] WANG Y, HUANG W, ZHANG J, et al. The therapeutic effect of *Bletilla striata* extracts on LPS-induced acute lung injury by regulation of inflammation and oxidation[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(92): 89338–89346.
- [37] 孙仁山, 陈晓红, 程天民, 等. 白芨对大鼠创面愈合几个要素的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(29): 3927–3929.
- [38] YUE L, WANG W, WANG Y, et al. *Bletilla striata* polysaccharide inhibits angiotensin II-induced ROS and inflammation via NOX4 and TLR2 pathways[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 89(38): 376–388.
- [39] WANG CM, SUN JT, 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.
- [40] 俞林花, 裴绪强, 潘会君, 等. 白芨多糖对糖尿病溃疡创面愈合的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11): 1487–1491.
- [41] HE XR, WANG XX, FANG JC, et al. *Bletilla striata*: medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 20–38.
- [42] RICHES D. Macrophage involvement in wound repair, remodeling, and fibrosis[J]. *Springer US*, 1988: 95–141.
- [43] RODERO MP, KHOSROTEHRANI K. Skin wound healing modulation by macrophages[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(7): 643–653.
- [44] 邱红梅, 张颖, 周岐新, 等. 白芨多糖对小鼠免疫功能调节作用[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(6): 676–678.
- [45] MANTOVANI A, SICA A, SOZZANI S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(12): 677–686.
- [46] WANG Y, LIU D, CHEN SJ, et al. A new glucomannan from *Bletilla striata*: structural and anti-fibrosis effects[J]. *Fitoterapia*, 2014, 92(68): 72–78.
- [47] SONG Y, ZENG R, HU LL, et al. *In vivo* wound healing and *in vitro* antioxidant activities of *Bletilla striata* phenolic extracts[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93(68): 451–461.
- [48] WANG W, MENG H. Cytotoxic, anti-inflammatory and hemostatic spirostane-steroidal saponins from the ethanol extract of the roots of *Bletilla striata*[J]. *Fitoterapia*, 2015, 101(69): 12–18.
- [49] BAE JY, LEE JW, JIN Q, et al. Chemical constituents isolated from *Bletilla striata* and their inhibitory effects on nitric oxide production in RAW 264.7 cells[J]. *Chem Biodivers*, 2017, 14(2): e1600243.
- [50] LI JY, YANG L, HOU B, et al. Poly p-hydroxybenzyl substituted dibenzyls and phenanthrenes from *Bletilla ochracea* Schltr with anti-inflammatory and cytotoxic activity[J]. *Fitoterapia*, 2018, 129: 241–248.
- [51] LI JY, KUANG MT, YANG L, et al. Stilbenes with anti-inflammatory and cytotoxic activity from the rhizomes of *Bletilla ochracea* schltr[J]. *Fitoterapia*, 2018, 127(72): 74–80.
- [52] LIN CW, HWANG TL, CHEN FA, et al. Chemical constituents of the rhizomes of *Bletilla formosana* and their potential anti-inflammatory activity[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(8): 1911–1921.
- [53] ZHOU D, CHANG WH, LIU B, et al. Stilbenes from the tubers of *Bletilla striata* with potential anti-neuroinflammatory activity[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 97(50): 103715.
- [54] DAESCHLEIN G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management[J]. *Int Wound J*, 2013, 10(Suppl 1): S9–S14.
- [55] LI Q, LI K, HUANG SS, et al. Optimization of extraction process and antibacterial activity of *Bletilla striata* polysaccharides[J]. *Chem Asian J*, 2014, 26(12): 3574–3580.
- [56] 何晓梅, 申男, 朱富成, 等. 白芨多糖响应曲面法优化提取工艺及抑菌活性研究[J]. 宜春学院学报, 2020, 42(3): 13–16, 36.
- [57] LI Q, NIU YM, XING PF, et al. Bioactive polysaccharides from natural resources including Chinese medicinal herbs on tissue repair[J]. *Chin Med*, 2018, 13(132): 7.
- [58] FERREIRA SS, PASSOS CP, MADUREIRA P, et al. Structure-function relationships of immunostimulatory polysaccharides: a review[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 35(132): 378–396.
- [59] NEMETH AJ, EAGLSTEIN WH, TAYLOR JR, et al. Faster healing and less pain in skin biopsy sites treated with an occlusive dressing[J]. *Arch Dermatol*, 1991, 127(11): 1679–1683.
- [60] 彭芙, 万峰, 熊亮, 等. 白芨不同提取部位抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体内外活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 217–228.
- [61] 吕迪, 李伟平, 潘平, 等. 白芨及块茎和须根抑菌作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 212–216.
- [62] QIAN CD, JIANG FS, YU HS, et al. Antibacterial biphenanthrenes from the fibrous roots of *Bletilla striata*[J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(4): 939–943.
- [63] CANO SANCHEZ M, LANCEL S, BOULANGER E, et al. Targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the treatment of impaired wound healing: a systematic review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(8): 98.
- [64] DENG LL, DU CZ, SONG PY, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021(1): 8852759.
- [65] MOHANTY C, DAS M, SAHOO SK. Sustained wound healing activity of curcumin loaded oleic acid based polymeric bandage in a rat model[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(10): 2801–2811.
- [66] QU Y, LI CX, ZHANG C, et al. Optimization of infrared-assisted extraction of *Bletilla striata* polysaccharides based on response surface methodology and their antioxidant activities[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 148(36): 345–353.
- [67] JIANG FS, LI WP, HUANG YF, et al. Antioxidant, antityrosinase and antitumor activity comparison: the potential utilization of fibrous root part of *Bletilla striata* (Thunb.) Reichb. f[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e58004.
- [68] LOUGHLIN DT, ARTLETT CM. Modification of collagen by 3-deoxyglucosone alters wound healing through differential regulation of p38 MAP kinase[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e18676.
- [69] HUNG HY, WU TS. Recent progress on the traditional Chinese medicines that regulate the blood[J]. *J Food Drug Anal*, 2016, 24(2): 221–238.
- [70] LIU BS, HUANG TB. A novel wound dressing composed of non-woven fabric coated with chitosan and herbal extract membrane for wound healing[J]. *Polym Compos*, 2010, 31(6): 1037–1046.
- [71] LEE JH, KIM MG, LEE SN, et al. Effects of *Bletilla striata* rhizoma on the elastase, collagenase, and tyrosinase activities and the procollagen synthesis in Hs68 human fibroblasts[J]. *Korea J Herbology*, 2013, 28(1): 9–14.
- [72] CHEN J, LI WC, GU XL. Optimized extraction, preliminary characterization, and *in vitro* antioxidant activity of polysaccharides from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23(1643–3750): 1783–1791.
- [73] FENG W, ZHAO T, MAO G, et al. A novel ointment to treat donor sites in scald mouse[J]. *LatAm J Pharm*, 2015, 34(5): 907–916.
- [74] 吴诗惠, 王剑波, 开拓, 等. 白芨多糖超声提取工艺及其抗氧化活性研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(17): 2556–2560.
- [75] LOU CW, HU JJ, LU CT, et al. Preparation and characterization of low-methoxyl pectin/*Bletilla striata* composite membranes[J]. *AdvMater*, 2011, 287–290:140–144.
- [76] BOATENG JS, MATTHEWS KH, STEVENS HNE, et al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review[J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(8): 2892–2923.
- [77] NEMETH AJ, EAGLSTEIN WH, TAYLOR JR, et al. Faster healing and less pain in skin biopsy sites treated with an occlusive dressing[J]. *Arch Dermatol*, 1991, 127(11): 1679–1683.
- [78] VENKATRAJA B, MALATHY V, ELAYARAJAH B, et al. Biopolymer and *Bletilla striata* herbal extract coated cotton gauze preparation for wound healing[J]. *J Med Sci Faisalabad*, 2012, 12: 148–160.