载紫草素纳米晶的壳聚糖纳米纤维膜的工艺优化

刘亚萍，左凌楠，柯俊雄，党云洁*，杜 青*
（河北医科大学，河北石家庄 050017）

摘要：本研究采用静电纺丝技术制备壳聚糖（CS）/聚乙烯醇（PVA）纳米纤维，并用以负载紫草素纳米晶。采用单因素试验以平均粒径、多分散性指数、稳定性指数为评价指标优化处方工艺参数，对所得 CS/PVA 纳米纤维直径以及膜的孔隙率、润湿性、水蒸气透过率、吸水性进行表征与评价。结果表明，优化后 CS/PVA 纳米纤维直径为（76.30±18.34）nm，膜的孔隙率为（51.9±5.1）%、接触角（47.35±1.40）°、水蒸气透过率为（0.25±0.01）g·（cm^2·24 h）$^{-1}$、吸水率达（180.1±41.7）%。扫描电镜观察结果显示，载紫草素纳米晶的 CS/PVA 纳米纤维的直径为（82.60±22.71）nm，膜的孔隙率为 50.9%，药物利用率（90.97±0.09）%，在 1% Tween-80 水溶液中 5 h 内能达到 90%以上的药物释放率，具有开发为功能性的纳米纤维膜伤口敷料的潜力。

关键词：纳米纤维膜；壳聚糖；紫草素；纳米晶；伤口敷料
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2022）04-0515-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.013

Optimization of Preparation for Electrospun Nanofiber Membranes Loaded with Shikonin Nanocrystals

LIU Yaping, ZUO Lingnan, KE Junxiong, DANG Yunjie*, DU Qing*
(*Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017*)

ABSTRACT: In this study, the chitosan（CS） and polyvinyl alcohol（PVA） based nanofibers were prepared by electrospinning technology in order to load shikonin nanocrystals. The formulation and process parameters were optimized by a single factor experiment with average particle size, polydispersity index, and stability index as the indicators. The diameter of the nanofibers, and the porosity, wettability, water vapor transmission rate and water absorption of the nanofiber membranes were characterized. After optimization, the diameter of the nanofibers was（76.30±18.34）nm; the porosity, contact angle water vapor transmission and water absorption of the membranes were（51.9±5.1）%,（47.35±1.40）°,（0.25±0.01）g·（cm^2·24 h）$^{-1}$ and（180.1±41.7）%, respectively. The observation of scanning electron microscopic images showed that the diameter of the drug-loaded CS/PVA nanofibers was（82.60±22.71）nm. The drug-loaded nanofiber membranes had a utilization rate of（90.97±0.09）% with the porosity of 50.92%. The drug release within 5 h reached more than 90% in 1% Tween-80 solution. In conclusion, this CS/PVA nanofiber membranes loaded with shikonin nanocrystals had the potential applications for wound dressing.

Key Words: nanofiber membrane; chitosan; shikonin; nanocrystal; wound dressing

皮肤是生物体的第一层屏障，还提供感觉、热调节、身体保护功能，以及发挥代谢和免疫作用[1]。然而由创伤、手术、烧伤或慢性疾病引起的皮肤创口，无论是急性还是慢性损伤，愈合都是一个非常复杂的过程[2—3]，因此开发基于生物材料的新型皮肤替代品以促进皮肤修复、缩短疗程，对于伤口愈

收稿日期：2021-05-07
基金项目：河北省自然科学基金资助项目（H2020206610、H2020206451）
作者简介：刘亚萍（2000—），女，2018级药物制剂专业本科生。
通信作者：党云洁（1984—），女，讲师，从事药物新型给药系统的研究。
E-mail：dangyunjie@hebmu.edu.cn
杜 青（1963—），女，教授，硕士生导师，从事药物新剂型的研究。
E-mail：qingdu2002@sina.com

合具有重要的临床意义[4]。

与海绵、凝胶和薄膜等传统伤口敷料相比，纳米纤维膜作为一种新型敷料，在多功能伤口敷料的开发中显现出优异的潜力[5]；它是一种具有高比表面积和高孔隙率的纳米结构敷料[4,6]。采用静电纺丝技术制备基于壳聚糖（CS）的生物纳米纤维膜，不仅结合了CS独特的促进皮肤愈合的特性和纳米纤维膜的结构优势，并且可作为不同药物的递送载体，有望开发为理想的皮肤敷料[7—8]。紫草素（shikonin，**1**）是紫草中的一类主要生物活性成分，已被证明具有加速伤口愈合、抗炎、抗菌等多种生物活性[9]。但**1**属于萘醌类化合物，脂溶性好、水溶性差，限制了其在药学领域的应用。本研究先将**1**制备成纳米晶混悬液，再制备负载**1**纳米晶的CS/聚乙烯醇（PVA）纳米纤维，将纳米纤维及药物的优势相结合，以期为多功能伤口敷料的开发提供参考。

1　仪器与试药

YFSP-T型静电纺丝机（天津云帆科技有限公司）；S-3500N型扫描电镜（日本日立高新技术公司）；Smartlab SE型智能多功能X射线衍射仪（日本Rigaku公司）；JGW-360A型接触角测定仪（承德市考思科学检测有限公司）；KBS-900型数控超声波细胞粉碎机（昆山市超声仪器有限公司）；Nano ZS90型纳米粒径电位分析仪（英国马尔文仪器有限公司）；LMQ.C型立式灭菌器（山东新华区医疗器械股份有限公司）。

1（成都瑞芬思生物科技有限公司，517-89-5，含量＞98%，批号Z-017-170121）；CS（浙江金壳药业有限公司，脱乙酰度85%）；聚乙烯醇（PVA，上海源叶生物科技有限公司）；戊二醛（天津市永大化学试剂有限公司，分析纯）。

2　方法与结果

2.1　CS/PVA静电纺丝纳米纤维膜的制备

称取一定量PVA置小烧杯中，先加适量蒸馏水溶胀，60 ℃水浴搅拌溶解，冷却至室温，制备成PVA溶液。然后取一定量CS及乙酸，一同加入上述PVA溶液中，室温下搅拌至CS溶解且溶液混合均匀，最终制备成CS与PVA质量比不同但总质量分数为8.6%，含10%乙酸的静电纺丝溶液，静置去除气泡后备用。

用5 ml注射器吸取上述CS/PVA静电纺丝溶液，安装上金属喷头，将注射器固定于高精密微量泵上，并设置一定的推液速度及电压，在接收距离为12 cm的条件下进行静电纺丝，接收器上用铝箔纸接收，得到CS/PVA纳米纤维膜，室温减压干燥后备用。

2.1.1　静电纺丝纳米纤维膜处方与工艺的优化

根据前期单因素试验考察结果，纺丝液黏度、电压大小和推液速度会影响静电纺丝过程，并确定CS/PVA质量比（*A*）的范围为15 ∶ 85 ～ 25 ∶ 75，电压（*B*）范围为25 ～ 29 kV；推液速度（*C*）的范围为0.000 8 ～ 0.001 2 mm/s。

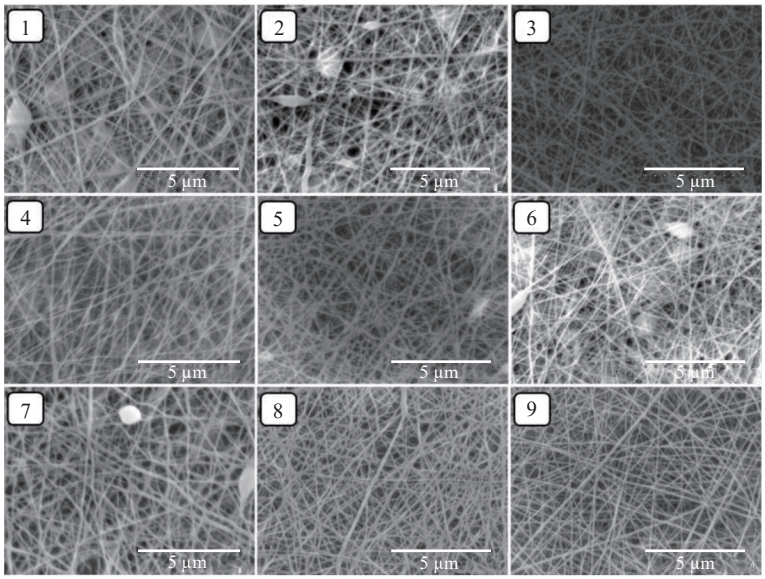
对以上3个因素进行三因素三水平正交试验（因素水平见表1）。将制备的CS/PVA纳米纤维膜减压干燥后，表面喷金，使用扫描电镜观察纳米纤维膜的表面形貌。随机选取100条纳米纤维，并用Image J（V1.8.0）软件统计纳米纤维的直径。以纳米纤维直径及表面形貌（见图1）为考察指标，筛选出制备CS/PVA纳米纤维膜的最佳处方及工艺。

表1　正交试验因素水平表

Tab.1　Factors and Levels for the Orthogonal Test

水平	因素		
	A	*B*/kV	*C*/mm·s^{-1}
1	15∶85	25	0.000 8
2	20∶80	27	0.001 0
3	25∶75	29	0.001 2

如图1所示，9个试验组所得纳米纤维的平均直径均为70 ～ 90 nm，差别不大。故以纳米纤维的形貌、光滑及均匀度为指标，筛选制备纳米纤维膜的最佳处方及工艺。CS/PVA质量比小的纺丝液黏度小[5]，聚合物分子链之间没有足够的缠结，不易拉伸，更易出现串珠结构，如试验组1、2、6。静电纺丝电压较小时，射流也不能充分拉伸，所得纤维出现串珠结构，如试验组1、7。推液速度较大时，射流拉伸同样不完全，所得纤维不光滑，有串珠结构，如试验组5、7。试验组3、4、8、9所得的纳米纤维光滑且均匀，无串珠结构，由于本试验期望



1 ～ 9：试验组 1 ～ 9

图 1　9 个试验组 CS/PVA 纳米纤维 SEM 图（×10 000）

Fig.1　SEM Images of CS/PVA Nanofibers of Nine Groups（×10 000）

制备以CS为主的纳米纤维膜，故试验组8、9较适合。继续比较试验组 8 与试验组 9，后者电压高、推液速度大、纺丝效率高，所得纤维粗细更均匀，故选用。

验证试验：按照最优处方，即 CS 与 PVA 质量比 25 ∶ 75、电压 29 kV、推液速度 0.001 0 mm/s，重复制备 3 批空白纳米纤维，每批制备量为 5 ml。结果显示，制备过程可控，均得到了粗细均匀（70 ～ 90 nm）的 CS 纳米纤维。

2.1.2　交联时间优化

CS 和 PVA 均为水溶性材料，故 CS/PVA 纳米纤维膜在水中不稳定，难以保持形态，需进行交联处理，以增加膜在水中的稳定性。本试验采用戊二醛蒸气对 CS/PVA 纳米纤维膜进行交联。将装有戊二醛溶液 5 ml 的培养皿放入玻璃干燥器中，再放入纳米纤维膜，在室温下分别交联反应 1、3、6、9 h。将交联后的纳米纤维膜减压干燥，除去残留的戊二醛。分别剪取相同大小但交联时间不同的纳米纤维膜，置蒸馏水中浸泡 1 h，观察纳米纤维膜的形态。采用扫描电镜观察不同交联时间所得纳米纤维膜的表面形貌，以筛选纳米纤维膜的最佳交联时间，结果见图 2。

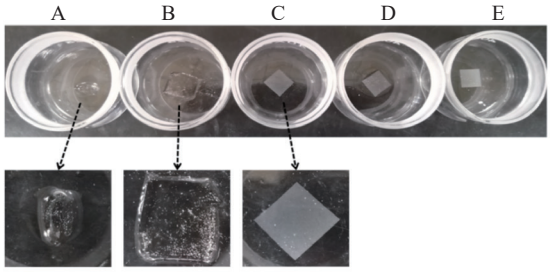
由图 2 可见，未交联的纳米纤维膜在水中溶解，会溶胀成凝胶状，纳米纤维膜的形态消失。交联 1 h 的纳米纤维膜在水中的稳定性有所提高，仅溶胀呈凝胶状，保持了纳米纤维膜的大小及形态。随着交联时间增加至 3、6、9 h，纳米纤维膜在水中的稳定性均较好。图 3 为交联 0、3、9 h 的 CS/PVA 纳米纤维膜的 SEM 照片，交联 3 h 与未交联的纳米纤维直径差异不大，而交联 9 h 的纳米纤维直径增加，且纤维均匀度下降，同时随着交联时间的增加，纳米纤维膜易变脆，故选择 3 h 为纳米纤维膜的最佳交联时间。

2.2　优化 CS/PVA 静电纺丝纳米纤维膜的表征

用 5 ml 注射器吸取 CS/PVA 静电纺丝溶液（质量比 25 ∶ 75），将注射器固定于高精密微量泵上，并设置推液速度为 0.001 0 mm/s、电压为 29 kV，在接收距离为 12 cm 的条件下进行静电纺丝，之后将铝箔纸上接收到的 CS/PVA 纳米纤维膜放置在戊二醛饱和的玻璃干燥器中，在室温下交联 3 h，即得。对所得纳米纤维膜进行如下表征。

2.2.1　表面形貌

优化的 CS/PVA 静电纺丝纳米纤维膜的 SEM



A ～ E：交联时间分别为 0、1、3、6、9 h

图 2　不同交联时间 CS/PVA 纳米纤维膜的水稳定性

Fig.2　Water Stability of CS/PVA Nanofiber Membrane with Different Crosslinking Time

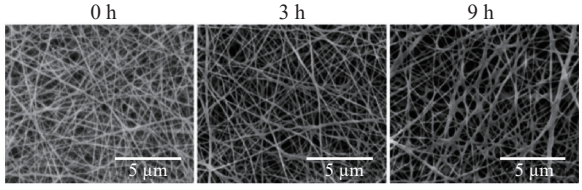


图 3　不同交联时间 CS/PVA 纳米纤维膜的 SEM 图（×9 000）

Fig.3　SEM Images of CS / PVA Nanofiber Membrane with Different Crosslinking Time (×9 000)

照片见图 4，可见纳米纤维光滑，无串珠结构，且均匀度良好。随机选取 100 条纳米纤维，并用 Image J（V1.8.0）软件统计得到纳米纤维的直径为（76.30±18.34）nm。

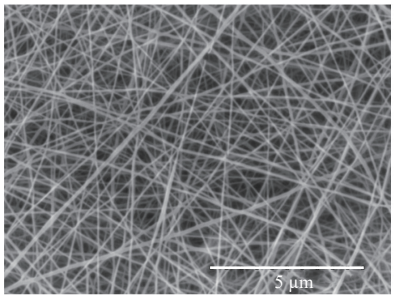


图 4　CS/PVA 静电纺丝纳米纤维膜 SEM 图（×10 000）

Fig.4　SEM Images of CS/PVA Electrospinning Nanofiber Membrane (×10 000)

2.2.2　孔隙率

理想的伤口敷料应具有较高孔隙率，允许气体交换。

在纳米纤维膜的 SEM 图像中，将纳米纤维之间的孔隙着色为红色，使用 Image J（V1.8.0）软件计算其面积。按式①计算纳米纤维膜的孔隙率，结果为（51.87±5.1）%（n=3）。

$$孔隙率=\frac{孔隙面积}{总面积}\times 100\% \qquad 式①$$

2.2.3　润湿性

图 5 为 CS/PVA 纳米纤维膜与液滴接触不同时间的接触角变化图。初始时，CS/PVA 纳米纤维膜的接触角为（47.35±1.40）°，小于 90 °，提示其为亲水性材料，润湿性良好。有研究证明，亲水性材料有利于细胞的黏附增殖[10]。随后，纳米纤维膜的接触角在 0 ～ 10 s 的变化较大，且液滴在 30 s 后基本被吸收。

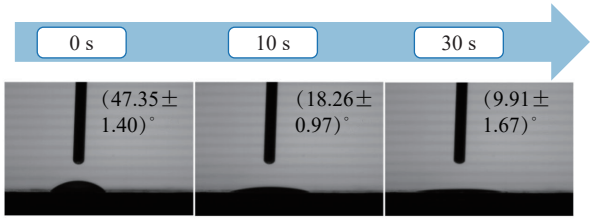


图 5　不同时间液滴在纳米纤维膜表面的接触角图像

Fig.5　Contact Angle Images of Droplets on the Surface of Nanofiber Membrane at Different Time

2.2.4　水蒸气透过率

现代伤口愈合理论认为，伤口敷料应该能够保持适宜的环境湿度以加速伤口愈合过程。

本试验以空白纱布（未覆盖纳米纤维膜）作为对照组，测定 CS/PVA 纳米纤维膜的水蒸气透过能力。在 10 ml 西林瓶中加入蒸馏水 4 ml，将纳米纤维膜覆盖住西林瓶瓶口再覆盖纱布，用电子天平称重，记为 W_1。将上述西林瓶置 37 ℃恒温水浴培养箱中 24 h，再次称重，记为 W_2。按式②计算纳米纤维膜在 24 h 内的水蒸气透过率 v/g·(cm^2·24 h)$^{-1}$，式中 S 为西林瓶瓶口面积（1.32 cm^2）。

$$v=\frac{W_1-W_2}{S} \qquad 式②$$

空白纱布对照组和覆盖 CS/PVA 纳米纤维膜的纱布组的水蒸气透过率分别为 (0.36±0.01) 和 (0.25±0.01) g·(cm^2·24 h)$^{-1}$ (n=3)，可见 CS/PVA 纳米纤维膜组的水蒸气透过率小于对照组，能一定程度阻止伤口处水分的蒸发，维持适宜的环境湿度。

2.2.5 吸水率

将 CS/PVA 纳米纤维膜剪成大小为 2 cm×2 cm 的正方形，称重，记为 W_3，置蒸馏水中浸泡 1 h。然后用镊子取出纳米纤维膜，用滤纸吸干表面水分，再次称重，记为 W_4。按式③计算纳米纤维膜的吸水率。

$$吸水率=\frac{W_4-W_3}{W_3}\times 100\% \qquad 式③$$

由于 CS/PVA 纳米纤维膜具有三维网状结构，吸水率可达 (180.1±41.7) %（n=6），即提示其能吸收自身质量 1.6 ～ 2.5 倍的水分。纳米纤维膜作为伤口敷料若能吸收伤口渗出液，且能维持适宜的湿润环境，则有利于伤口愈合。

2.3 **1** 纳米晶的制备与表征

由于 **1** 难溶于水，为了保证药物在 CS 纺丝液中的均匀分散，首先制备 **1** 纳米晶混悬液，再将其与 CS 纺丝液混合，制备纳米纤维。

2.3.1 制备方法

采用反溶剂沉淀 - 超声法制备 **1** 纳米晶混悬液[11]。精密称取 **1** 6 mg 溶于无水乙醇 1 ml 中，作为含药有机相。另量取蒸馏水 10 ml 置三颈烧瓶中，作为水相。在高速搅拌及超声 (250 W) 条件下，将含药有机相快速加至水相中，超声 15 min，制备过程控制温度为 10 ℃，得 **1** 纳米晶混悬液。

2.3.2 粒径及多分散性指数 (PDI)

利用激光粒度仪 (25.0 ℃，60 s) 测量 **1** 纳米晶混悬液的粒径及分布。结果表明，制备的 **1** 纳米晶的粒径为 (242.8±4.3) nm，PDI 为 0.146±0.024，粒度分布均匀 (见图 6)。

2.4 载 **1** 纳米纤维膜 (**1**-NF) 的制备及质量评价

2.4.1 **1**-NF 的制备

称取一定量 PVA 置小烧杯中，加入“**2.3.1**”项下制备的 **1** 纳米晶混悬液，60 ℃水浴搅拌溶解，

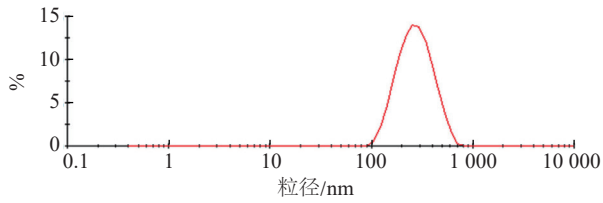


图 6 **1** 纳米混悬液的粒度分布

Fig.6 Particle Size Distribution of **1** Nanosuspension

冷却至室温。然后按 CS 与 PVA 质量比 25 ∶ 75 称取 CS 乙酸溶液，一同加入上述溶液中，室温下搅拌至 CS 溶解且溶液混合均匀，CS 与 PVA 的总质量分数为 8.6%。静置去除气泡后，用 5 ml 注射器吸取溶液，在电压 29 kV、推液速度 0.001 0 mm/s、接收距离 12 cm 的条件下进行静电纺丝，完毕后用戊二醛蒸气交联 3 h，得到 **1**-NF。

2.4.2 HPLC 法测定 **1** 含量的方法学验证

色谱条件：色谱柱 Hypersil BDS C_8 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇：0.025 mol/L 磷酸 (85 ∶ 15)，等度洗脱；流速 1.0 ml/min；检测波长 516 nm；柱温 25 ℃；进样量 20 μl。

本色谱条件下，**1** 质量浓度 c 在 1 ～ 60 μg/ml 内与峰面积 A 线性关系良好，标准曲线方程为 A=13 573c - 844.46，r=0.999 9，且精密度、准确度、回收率均符合要求。

2.4.3 表面形貌表征

1-NF 的 SEM 照片见图 7，可见制得的纳米纤维光滑，无串珠结构，均匀度良好，且载药纳米纤维并未发生固相分离，也未见到药物析出，表明药物与 CS、PVA 有良好的相容性。随机选取 100 条纳米纤维，并用 Image J (V1.8.0) 软件统计得到载药纳米纤维的直径为 (82.60±22.71) nm，与未载药的 CS/PVA 纳米纤维直径相差不大。

按“**2.2.2**”项下方法计算得 **1**-NF 的孔隙率为 50.92%（n=3)。

2.4.4 载药量及药物利用率

剪取适宜大小 **1**-NF，称重，置 EP 管中，加入甲醇溶液 3 ml 以破坏纤维结构[12]，37 ℃水浴振荡 (100 r/min) 3 h，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后，按

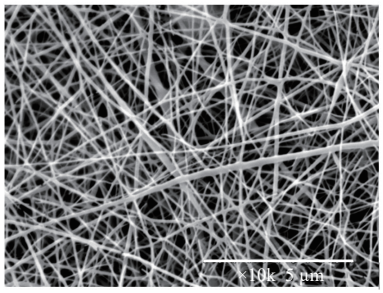


图 7　1-NF 的 SEM 图（×10 000）
Fig.7　SEM Image of **1**-NF（×10 000）

“**2.4.2**”项下色谱条件进样检测，测定 **1** 含量并计算其载药量。

另取适量载药静电纺丝溶液涂于载玻片上，室温放置晾干，挥去溶剂，得到载药涂膜剂。剪取适宜大小的涂膜剂称重，置 EP 管中，加入 1% Tween-80 水溶液 3 ml，37 ℃水浴振荡（100 r/min）3 h，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后，按“**2.4.2**”项下色谱条件进样检测，测定 **1** 含量并计算载药涂膜剂的载药量。按式④计算 **1**-NF 的药物利用率。

$$药物利用率=\frac{载药纳米纤维膜载药量}{载药涂膜剂载药量}\times 100\%\quad 式④$$

结果表明，**1**-NF 的载药量为（3.574±0.002）μg/mg，药物利用率为（90.97±0.09）%，可见纳米纤维具有较高的药物利用率[5]。

2.4.5　药物释放试验

剪取适宜大小 **1**-NF，称重，置 EP 管中，加入 1% Tween -80 水溶液 5 ml，置 37 ℃水浴中振荡（100 r/min）。分别在 10、15、20、30 min 和 1、3、5 h 时取出释放介质 1 ml（立即补充同温等量新鲜的释放介质），经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后，按“**2.4.2**”项下色谱条件进样检测，测定 **1** 浓度及累积释放率 Q，并作累积释放曲线，结果如图 8 所示。**1** 在释放初期有突释现象，30 min 内的累积释放率达 70% 以上，推测原因如下：一是在静电纺丝过程会有部分药物停留在纳米纤维的表面，二是 **1** 纳米晶粒径小、比表面积大，故药物溶出速度快。随着时间的延长，药物释放速率相对平缓，纳米纤维膜逐渐溶解，纤维内部的药物逐渐扩散到外部，5 h 累积释放率达 90%以上。

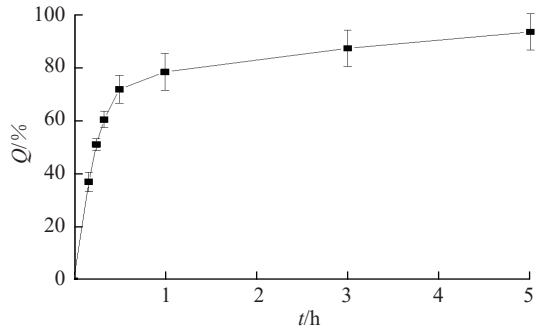
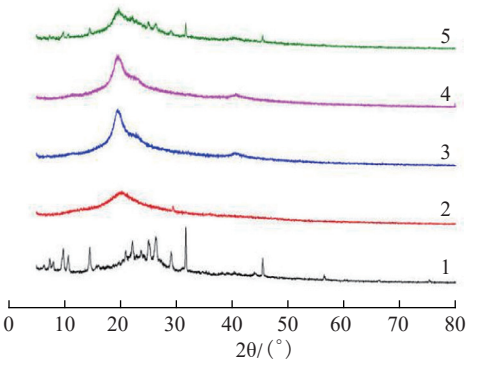


图 8　载药静电纺丝纳米纤维膜的药物释放曲线（n=6）
Fig.8　Drug Release Curve of Drug-loaded Electrospinning Nanofiber Membranes（n=6）

2.4.6　X 射线衍射考察

取 **1** 原料药、CS、PVA、CS/PVA（1 ∶ 1）物理混合物和 **1**-NF 进行检测。检测条件为电压 40 kV，电流 40 mA，扫描范围（2θ）5 ～ 30 °。

结果如图 9 所示，**1** 原料药具有较明显的结晶衍射锋，表明药物在常温下为结晶状态。**1**-NF 仍旧能观察到较明锐的结晶衍射锋，说明制备的 **1**-NF 中 **1** 仍然是以结晶状态存在。

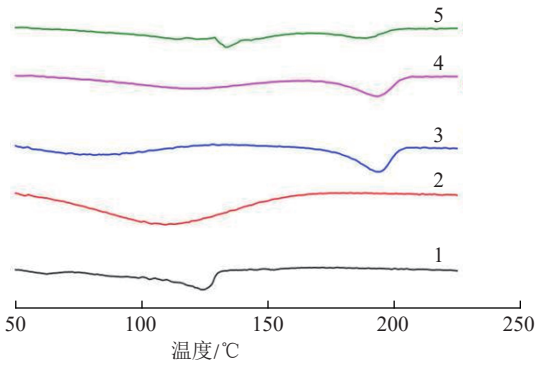


1 - **1** 原料药；2 - CS；3 - PVA；4 - CS/PVA 物理混合物；5 - **1**-NF

图 9　1 原料药、CS、PVA、物理混合物及 1-NF 的 XRPD 图
Fig.9　XPRD Patterns of **1**, CS, PVA, Physical Mixture and **1**-NF

2.4.7　DSC 考察

取“**2.4.6**”项下各样品约 5 mg，置铝盘中进行 DSC 检测。工作参数：升温速率 10 ℃/min，扫描范围 50 ～ 320 ℃。结果见图 10。



1－**1** 原料药；2－CS；3－PVA；4－CS/PVA 物理混合物；5－**1**-NF

图 10 1 原料药、CS、PVA、物理混合物及 1-NF 的 DSC 图

Fig.10 DSC Curves of **1**, CS, PVA, Physical Mixture and **1**-NF

由图 10 可见，**1** 在 126 ℃附近有吸热峰，而 **1**-NF 在 132 ℃附近可观察到弱但较宽的吸热峰，提示 **1**-NF 中 **1** 可能仍以结晶的形态存在。

3 讨论

曾尝试采用浸渍法使空白纳米纤维膜吸附载药，但操作复杂，浸泡载药后还需干燥；并且，药物只能载入纳米纤维之间的孔隙中，载药量低，也不好控制。中药中许多有效成分及有效部位均因水溶性差、生物利用度低而应用受限，制成纳米晶后可通过减小粒径、增加比表面积来显著改善饱和溶解度和溶出度，继而提高生物利用度及药效。本研究将药物纳米晶与纺丝液共混制备载药静电纺丝纳米纤维，制备方法简便且药物利用率高。

静电纺丝纳米纤维比表面积大，制备过程中部分药物会分布在纳米纤维表面，从而产生初期突释，而后随着纳米纤维的溶胀和溶解，内部的药物逐渐释放出来，故表现出一定的缓释作用[13]。这种释药行为在实际应用中可能呈现初期药物突释以在伤口部位产生较高浓度、迅速起效，随后缓慢释放以维持创面的有效药物浓度，有利于皮肤伤口愈合。

不同载体材料的选择与配比也会影响药物的释放动力学[14]，并且随着静电纺丝技术的发展，如同轴静电纺丝技术[15]，也可实现不同的释药性能，使得静电纺丝纳米纤维作为药物递送载体更具有灵活可控性。

致谢：河北医科大学大学生创新性实验计划项目（USIP2019100 和 USIP2021290）给予支持。

参考文献：

[1] ABRIGO M, MCARTHUR S L, KINGSHOTT P. Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects [J]. *Macromol Biosci*, 2014, **14**(6): 772-792.

[2] SONG J K, REMMERS S J A, SHAO J L, *et al*. Antibacterial effects of electrospun chitosan/poly(ethylene oxide) nanofibrous membranes loaded with chlorhexidine and silve [J]. *Nanomedicine*, 2016, **12**(5): 1357-1364.

[3] YUAN T T, DIGEORGE FOUSHEE A M, JOHNSON M C, *et al*. Development of electrospun chitosan-polyethylene oxide /fibrinogen biocomposite for potential wound healing applications [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2018, **13**(1): 88.

[4] LEVENGOOD S L, ERICKSON A E, CHANG F C, *et al*. Chitosan-poly(caprolactone) nanofibers for skin repair [J]. *J Mater Chem B*, 2017, **5**(9): 1822-1833.

[5] MUTLU G, CALAMAK S, ULUBAYRAM K, *et al*. Curcumin-loaded electrospun PHBV nanofibers as potential wound-dressing material [J]. *J Drug Deliv Sci Techol*, 2018, **43**: 185-193.

[6] CHEN S N, CUI S S, HU J L, *et al*. Pectinate nanofiber mat with high absorbency and antibacterial activity: a potential superior wound dressing to alginate and chitosan nanofiber mats [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **174**: 591-600.

[7] PILLAI C K S, PAUL W, PSHARMA C. Chitin and chitosan polymers: chemistry, solubility and fiber formation [J]. *Prog Polym Sci*, 2009, **34**(7): 641-678.

[8] DING F Y, DENG H B, DU Y M, *et al*. Emerging chitin and chitosan nanofibrous materials for biomedical applications [J]. *Nanoscale*, 2014, **6**(16): 9477-9493.

[9] 李蒙娜, 闫 言, 王宝玺. 紫草素促进皮肤伤口愈合机制研究进展[J]. 中医药学报, 2018, **46**(2): 124-128.

[10] 桑青青, 吕 瑶, 李赫宇, 等. 静电纺制备负载环丙沙星聚乳酸己内酯纳米纤维膜[J]. 化工新型材料, 2017, **45**(12): 176-179.

[11] 孙利伟, 宗兰兰, 蒲晓辉. 紫杉醇纳米混悬剂的处方与工艺优化[J]. 华西药学杂志, 2018, **33**(4): 364-368.

（下转第563页）

的治疗作用研究[J]. 中国实用医药, 2019, **14**(4): 116-118.

[4] PAN X H, LI X J, LIU Q L, *et al*. Efficient synthesis of sitagliptin phosphate, a novel DPP-IV inhibitor, via a chiral aziridine intermediate [J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, **54**(50): 6807-6809.

[5] 李佳明. 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑-[4,3- α]并吡嗪盐酸盐合成工艺研究[D]. 南京: 南京理工大学硕士学位论文, 2010.

[6] 田志高, 刘安昌, 张 良, 等. 3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3- α]吡嗪盐酸盐的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2010, **41**(11): 805-806.

[7] 马 磊, 马玉楠, 陈 震, 等. 遗传毒性杂质的警示结构[J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(18): 2106-2111.

[8] 顾 杰, 顾爱华, 石利利, 等. 有机磷酸酯环境分布及神经毒性研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2018, **35**(3): 227-281.

[9] YUAN S W, ZHU K R, MA M, *et al*. *In vitro* oxidative stress, mitochondrial impairment and G1 phase cell cycle arrest induced by alkyl-phosphorus-containing flame retardants [J]. *Chemosphere*, 2020, **248**: 1-11.

[10] 张 霁, 张英俊, 聂 飚. 药物研发中基因毒性杂质的控制策略与方法探索进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(9): 1203-1220.

[11] BRUNENGRABER D Z, MCCABE B J, KATANIK J, *et al*. Gas chromatography-mass spectrometry assay of the (18)o enrichment of water as trimethyl phosphate [J]. *Anal Biochem*, 2002, **306**(2): 278-282.

[12] 潘 萌, 宋淑玲, 王 媛, 等. 气相色谱火焰光度法测定水体中9种有机磷酸酯阻燃剂[J]. 分析测试学报, 2015, **34**(12): 1377-1381.

[13] 刘 星, 万正瑞, 杜 伟, 等. 液相色谱-串联四极杆质谱法测定海水和海底泥中的有机磷酸酯类阻燃剂[J]. 环境化学, 2020, **39**(10): 2947-2951.

[14] 徐小民. 串联毛细管气相色谱柱分离原理及应用[D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2012.

(上接第521页)

[12] KONSTANTINOS NK, ANDREANA NA, IOANNIS T, *et al*. Electrospun fiber mats containing shikonin and derivatives with potential biomedical applications [J]. *Int J Pharm*, 2011, **409**(1/2): 216-228.

[13] 李京晗, 潘 昊, 陈建亭, 等. 静电纺丝技术在药物递送系统中的应用[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, **36**(1): 85-90.

[14] ZAMANI M, PRABHAKARAN M P, RAMAKRISHNA S. Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, **8**: 2997-3017.

[15] 崔 静, 邱玉宇, 卢杭诣, 等. 共混与同轴静电纺载药纳米纤维的制备、表征及比较[J]. 功能材料, 2016, **47**(4): 4055-4059.