

## 煅石膏的研究进展及含钙止血材料应用概况

张玉松, 罗达, 程芳芳, 姚卫峰, 陈佩东, 包贝华\*, 张丽\*

(南京中医药大学江苏省中药资源产业化过程协同创新中心,  
中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 南京 210023)

**[摘要]** 矿物药是传统中医药的重要组成部分,具有悠久的历史。其中矿物止血药对多种出血病证的临床应用广泛、用药经验丰富且疗效显著。石膏作为临床常用的矿物药,生石膏的功效为清热泻火、除烦止渴,而煅石膏为生石膏经高温煅烧的炮制品,主要由无水硫酸钙( $\text{CaSO}_4$ )组成,具有收湿、生肌、敛疮、止血的功效,常外用于治疗溃疡不敛、湿疹瘙痒、水火烫伤、外伤出血等。止血机制研究表明, $\text{Ca}^{2+}$ 作为凝血因子IV参与凝血过程的内外凝血级联多个关键环节,并且参与调节血小板活化、聚集,促进生成不溶性纤维蛋白,最终形成血凝块防止出血。 $\text{Ca}^{2+}$ 是重要的止血物质基础,但是石膏、煅石膏均含有 $\text{Ca}^{2+}$ ,煅石膏具有显著的止血作用,而石膏没有止血作用,石膏经过炮制后性味、功效发生了明显改变,体现了炮制特色,但目前尚未完全阐明煅石膏的炮制机制。因此,该文对石膏炮制前后比较研究情况进行总结与分析,围绕炮制工艺、晶型比较、元素含量、药效比较等进行综述,并总结 $\text{Ca}^{2+}$ 参与止血的各个环节。此外,对其他含钙矿物药及新型含钙止血材料如海藻酸钙、介孔硅酸钙和纳米凝胶止血材料的止血性能进行探讨,以期阐明煅石膏的炮制机制提供借鉴,为临床辨证使用煅石膏提供依据,并为后续新型含钙止血材料的开发提供借鉴。

**[关键词]** 煅石膏; 钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ ); 矿物药; 物质基础; 炮制机制; 凝血途径; 止血

**[中图分类号]** R22;R943.1;R28;R973 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0223-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201747

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200601.1235.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-6-1 14:52

### Research Progress of Gypsum Ustum and Application of Calcium-containing Hemostatic Materials

ZHANG Yu-song, LUO Da, CHENG Fang-fang, YAO Wei-feng,  
CHEN Pei-dong, BAO Bei-hua\*, ZHANG Li\*

(*Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

**[Abstract]** Mineral medicine is an indispensable part of traditional Chinese medicine and has a long history of application. Among them, mineral-based hemostatics have been widely applied for the treatment of various hemorrhagic diseases with extensive clinical experience and established efficacy. Gypsum Fibrosum (GF), a commonly used mineral medicine in clinical, can clear away heat, and relieve anxiety and thirst. Gypsum Ustum (GU) is the processed product of GF after calcining at high temperature. It is mainly composed of anhydrous calcium sulfate ( $\text{CaSO}_4$ ) with the functions of moisturizing, promoting muscle growth, astringent sores and hemostasis. GU is often used externally to treat ulcer, itching, eczema, water and fire scalds, trauma

**[收稿日期]** 20200430(002)

**[基金项目]** 江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(2016-YY026);江苏高校“青蓝工程”中青年学术带头人项目(2016)

**[第一作者]** 张玉松,在读硕士,从事中药检验与质量分析研究,E-mail:18263134680@163.com

**[通信作者]** \*包贝华,副教授,从事中药炮制与分析研究,Tel:025-85811519,E-mail:baobh@njucm.edu.cn;

\*张丽,教授,博士生导师,从事中药炮制与分析研究,Tel:025-85811519,E-mail:zhangli@njucm.edu.cn

bleeding, etc. Studies on the mechanism of hemostasis have shown that  $\text{Ca}^{2+}$  (coagulation factor IV) is involved in many key processes of the internal and external coagulation cascades and can prevent bleeding by regulating platelet activation and aggregation, and promoting the production of insoluble fibrin and the ultimate formation of a blood clot. GF and GU both contain  $\text{Ca}^{2+}$  which provide an important material basis of hemostatic effect for both compounds, but GU has a significant hemostatic effect, while GF has no hemostatic effect. After processing, the taste and efficacy of the GF have been obviously changed which reflects the characteristics of processing, but the processing mechanism of GU has not been fully clarified. Therefore, based on studies of GF before and after calcining, this paper focused on these aspects including calcining process, crystal form comparison, element content, efficacy comparison, and summarized various aspects of  $\text{Ca}^{2+}$  involved in hemostasis. In addition, the hemostatic properties of other calcium-containing mineral medicines and new calcium-containing hemostatic materials such as calcium alginate, mesoporous calcium silicate and nanogel hemostatic materials were also discussed. The paper aimed to provide a reference for elucidating processing mechanism and clinical dialectical use of GU, also to promote development of new calcium-containing hemostatic materials.

**[Key words]** Gypsum Ustum; calcium ion ( $\text{Ca}^{2+}$ ); mineral medicine; material basis; processing mechanism; coagulation pathway; hemostasis

矿物药是传统中医药的重要组成部分,具有悠久的历史。其中矿物止血药对多种出血病症的临床应用广泛、用药经验丰富且疗效显著<sup>[1]</sup>。石膏作为临床常用的矿物药,主要成分为含水硫酸钙( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ),功能清热泻火、除烦止渴<sup>[2]</sup>。煅石膏为石膏的炮制品,主要含无水硫酸钙( $\text{CaSO}_4$ ),功能收湿、生肌、敛疮、止血,常外用于治疗溃疡不敛、湿疹瘙痒、水火烫伤、外伤出血<sup>[2]</sup>。石膏煅制的目的有2个:①缓和寒性,免伤脾胃;②改变功效,变清热泻火、除烦止渴为收湿生肌、敛疮止血<sup>[3]</sup>。

外伤出血已成为突发事件中或战场上导致死亡的主要因素<sup>[4-5]</sup>。若止血不及时,会导致体温降低,严重者会诱发败血症及多脏器损伤;出血量过多甚至会危及人的生命。因此,开发可快速有效地控制出血的止血药对降低因失血过多而导致的死亡率意义重大。

笔者拟对煅石膏的炮制工艺、石膏煅制前后的变化及功效比较等方面进行综述,并在总结  $\text{Ca}^{2+}$  的止血机制和其他含钙止血材料止血性能的基础上,参考其他含钙矿物类中药的止血机制研究,对煅石膏的止血功效进行深入讨论,以期对煅石膏的临床合理利用及开发提供参考依据。

## 1 煅石膏的炮制研究

**1.1 炮制工艺** 石膏历代的炮制方法有很多,如水飞、炒、煨、炮、煮、煅(淬)等,其中煅制法应用最为广泛。在唐代《仙授理伤续断秘方》中有“黄泥封固,煅过”的炮制要求,宋代《太平惠民和剂局方》中

记载为“煅烂,研”,元代《御药院方》中则记载为“烧通红,放冷”<sup>[3,6]</sup>。其现代炮制方法仅沿用煅制,2015年版《中国药典》<sup>[2]</sup>规定煅石膏的炮制方法为照明煅法煅至酥松。李妍等<sup>[7]</sup>在研究温度和时间对煅石膏质量的影响时发现,以  $\text{Ca}^{2+}$  溶出度为指标,发现煅制温度和时间与石膏失水程度存在相关性,不同温度下煅制不同时间,可能达到相同的炮制目的。但高温煅制(600 °C以上)不利于钙离子溶出。此外,  $\text{Ca}^{2+}$  的溶出与其失重有相应关系,溶出度随失重的增加而增加,当失重接近2个结晶水或刚失去2个结晶水时,溶出度最大,时间或温度继续增加溶出度随之减小,但  $\text{Ca}^{2+}$  的溶出和失重是否与石膏的功效存在直接线性关系还有待药效实验说明。

## 1.2 炮制前后比较

**1.2.1 晶型结构** 陈建伟等<sup>[8]</sup>采用扫描电镜观察石膏炮制前后的晶型结构,结果发现纤维状生石膏的晶型结构与其所含结晶水有关。差示热分析表面,石膏在煅制过程中,其两分子的结晶水是随温度的升高逐一失去的。并且随着温度的升高,晶体发生断层、裂解,直至完全松散呈疏松状,同时结晶样光泽也逐渐失去,纤维状束虽不断减少但仍依稀可见。晶型结构的变化使煅石膏具有了区别于生石膏的新的特征:石膏是矿物晶体集合体,具有强的X射线衍射(XRD)现象,但晶型结构的改变使生、煅石膏具有完全不同的粉晶XRD指纹图谱,相似度低于10%<sup>[9-10]</sup>。

**1.2.2 元素含量** 据报道,包永睿等<sup>[11]</sup>曾采用电感

耦合等离子体-质谱联用法研究了生、煅石膏元素含量,发现生、煅石膏中Ca, Na, Mg, Zn含量均较高;煅制后Ca, Mg, Zn, Na元素溶出量增长, Al, Se元素溶出量减少。刘元芬等<sup>[12]</sup>采用原子发射光谱法比较石膏炮制前后微量元素的含量变化,结果在生石膏中共检测出Al, Co, Cu, Fe, Mg, Si, Sr, Zn共8种微量元素;而在煅石膏中上述微量元素含量均不同程度下降,只有Sr的含量相对增加。张利民<sup>[13]</sup>利用二乙基二硫代氨基甲酸银法(DDC-Ag法)在527 nm处测定砷含量时,未在煅石膏中检测出砷,符合2015年版《中国药典》规定。

**1.2.3 其他变化** 石膏煅后结晶水的失去使之产生了新的变化。首先,煅石膏具有吸水固化的性质,可复吸水变为粘结固体即生石膏;其次,生、煅石膏虽均属硫酸盐类矿物药,其红外光谱在1 200~400  $\text{cm}^{-1}$ 具有 $\text{SO}_4^{2-}$ 的特征峰<sup>[14-15]</sup>;但是煅石膏的红外光谱中 $\text{H}_2\text{O}$ 的吸收峰消失<sup>[11]</sup>。

综上所述,石膏煅制后元素含量和晶形结构等都发生了明显变化,结构松散是煅石膏产生新功效的基本要素。石膏煅制后失去结晶水,使硫酸钙含量剧增,质地疏松表面产生孔洞,导致 $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ 等离子溶出增加,尤其是 $\text{Ca}^{2+}$ ,作为凝血因子参与整个凝血过程。这些变化与煅石膏的止血作用可能具有一定的相关性。

### 1.3 生、煅石膏的药效比较

**1.3.1 生石膏药效** 石膏清热力强,有“降火之神剂,泻热之圣药”之称<sup>[16]</sup>。中医传统理论认为辛味药物多具有透散作用,石膏味甘、辛,清热透散能使热邪外达<sup>[17]</sup>。除此之外,石膏亦能除烦、发汗。石膏治烦乃取寒凉能清,质重能降,辛能散郁之性;石膏发汗,只发实热之汗,不发新受风寒之汗,内热壅盛无论有汗、无汗皆可用,解肌发汗以清热,热清汗自止<sup>[18]</sup>,故发汗与清热关系密切。其解热作用与所含钙盐和微量元素锌、钴、铅有直接联系<sup>[19]</sup>。除了清热之外,石膏亦能抗炎,周永学等<sup>[20]</sup>运用实验动物模型研究表明,相较于煅石膏与 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,石膏具有显著的抗炎作用,其作用与降低大鼠体内前列腺素 $\text{E}_2$ ( $\text{PGE}_2$ )水平有关。

**1.3.2 煅石膏药效** 煅石膏外用可活血化瘀、消肿止痛,治疗急性软组织损伤效果良好,李心亮等<sup>[21]</sup>在研究煅石膏治疗急性软组织损伤的作用机制时发现,煅石膏可减少炎性因子白细胞介素(IL)- $1\beta$ 的释放,抑制炎性介质IL-6的升高及抑制 $\text{PGE}_2$ 的表达,以此减轻炎症反应、化除瘀血并修复受损组织

以治疗急性软组织损伤。同时,煅石膏亦有较好的生肌敛疮<sup>[22-24]</sup>作用,李祥等<sup>[23]</sup>运用大鼠模型考察其生肌作用,发现煅石膏能促进大鼠伤口成纤维细胞和毛细血管形成,加快肉芽组织增生,从而促进皮肤创口愈合。此外,临床实践表明煅石膏具有止血作用。现代研究表明, $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ 等金属离子与止血作用存在一定相关性, $\text{Mg}^{2+}$ 和 $\text{Zn}^{2+}$ 是酶的催化剂,有助于 $\text{Ca}^{2+}$ 的吸收; $\text{Na}^+$ 可以与凝血酶结合,诱导凝血酶变构,从而间接参与凝血过程<sup>[25]</sup>。虽然煅石膏的止血机制尚不完全清楚,但刘元芬等<sup>[12]</sup>已在煅石膏中检测出上述离子。

石膏煅制后化学成分、结构和药效都发生了显著变化,煅制后能够产生止血作用与成分结构的变化有一定关联。作为煅石膏主要成分的硫酸钙,其所含的 $\text{Ca}^{2+}$ 是许多生物过程中不可或缺的细胞第二信使<sup>[26-27]</sup>,也是重要的止血物质基础,在止血过程中有重要作用。因此总结 $\text{Ca}^{2+}$ 参与止血过程的各个环节,不仅有助于探究煅石膏的止血机制,也有助于后续开发含钙的止血材料。

## 2 $\text{Ca}^{2+}$ 的止血研究

$\text{Ca}^{2+}$ 作为凝血因子IV,参与凝血过程中的许多环节。在内源性凝血途径中,被激活的凝血因子XI在 $\text{Ca}^{2+}$ 作用下激活凝血因子IX,激活态凝血因子IX在 $\text{Ca}^{2+}$ 的作用下进一步激活凝血因子X。在外源性凝血途径中,血管损伤暴露出组织因子可与 $\text{Ca}^{2+}$ 结合成复合物,该复合物在 $\text{Ca}^{2+}$ 存在下迅速激活凝血因子X,由内源性和外源性途径生成的激活态凝血因子X在 $\text{Ca}^{2+}$ 存在的情况下激活凝血酶原转变成凝血酶,从而促进纤维蛋白原转变为纤维蛋白,纤维蛋白与血小板形成牢固的血栓。

通过胞内释放和胞外进入导致的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加,是血小板活化过程中必不可少的中心步骤<sup>[28-29]</sup>。血小板的释放与聚集是促凝血过程中的重要环节,当血管壁受损后,内皮下胶原活性部位暴露,血小板受到刺激,由静止相变为活化状态,然后通过膜上黏附受体迅速黏附到胶原活性部位并凝聚成团<sup>[30-31]</sup>,发生血小板活化。血小板活化后, $\text{Ca}^{2+}$ 激活三磷酸腺苷酶(ATP酶),提供能量,促进血小板收缩、变形,并释放活性物质如二磷酸腺苷(ADP),血栓素 $\text{A}_2$ ( $\text{TXA}_2$ )<sup>[30]</sup>,同时也可以促进凝血酶原变为凝血酶,与凝血途径汇合催化纤维蛋白原转变为纤维蛋白,与血细胞共同形成凝血块<sup>[30]</sup>。血小板颗粒物质的释放进一步促进凝血,最终形成血栓防止出血<sup>[5]</sup>。

因此,  $\text{Ca}^{2+}$  能够依靠调节其浓度的升高与降低来激活血小板, 进而通过血小板的一系列调节机制实现止血;  $\text{Ca}^{2+}$  还能促进凝血, 激活相应的酶, 同时加速血小板活化。最终聚集的血小板、纤维蛋白和血细胞共同形成血栓防止出血。  $\text{Ca}^{2+}$  在止血过程的作用见图1。

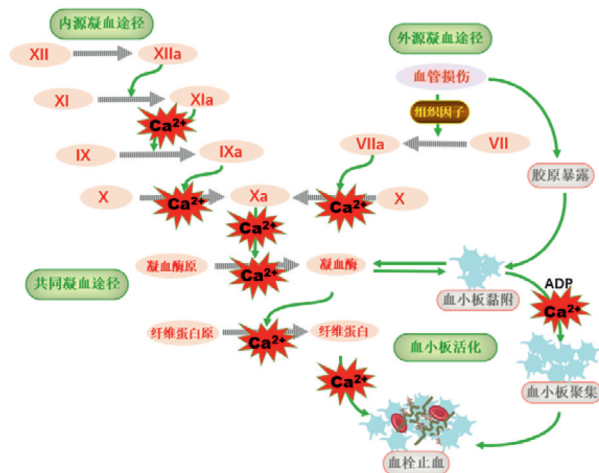


图1  $\text{Ca}^{2+}$  在止血中的作用示意

Fig. 1 Diagram of role of  $\text{Ca}^{2+}$  in hemostasis

### 3 其他含钙矿物药及材料的止血功能研究

$\text{Ca}^{2+}$  在止血过程中发挥着重要作用, 一方面作为凝血因子参与凝血机制, 另一方面参与血小板的活化聚集, 最终形成血栓止血。除生、煅石膏含有  $\text{Ca}^{2+}$  外, 许多含有  $\text{Ca}^{2+}$  的矿物药和材料都具有良好的止血能力, 如花蕊石、沸石、海藻酸钙及止血材料等。总结其止血性能和机制, 能够为煅石膏的止血研究提供参考。

**3.1 花蕊石** 花蕊石是一种天然的含钙矿物药, 其炮制后也能快速止血, 除吸附性能外, 按照一定的方法炮制, 其主要成分碳酸钙变为乙酸钙后, 能增加  $\text{Ca}^{2+}$  溶出率也是其快速止血的原因之一; 并且在一定范围内, 随着乙酸钙生成的增加, 碳酸钙表面吸附凝血酶的含量和活性也增加, 能够明显提高花蕊石的凝血效果<sup>[32]</sup>。

**3.2 沸石** 沸石主要成分为硅铝酸结晶, 其笼状空腔中容纳有  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  等金属阳离子<sup>[33]</sup>。沸石因具有较大的比表面积和内部强电场, 故对极性分子有很强的物理吸附作用。其可以吸收血液中的水分, 提高出血部位凝血因子的相对浓度, 加快凝血, 从而实现止血<sup>[32]</sup>。

**3.3 海藻酸钙敷料** 将海藻酸钠溶于水后挤入含  $\text{Ca}^{2+}$  的凝固液中而制成的海藻酸钙纤维敷料具有良

好的促凝血性能<sup>[34]</sup>。敷料中的  $\text{Ca}^{2+}$  与海藻酸结合不稳定, 当其与血液接触后, 易被其中的  $\text{Na}^{+}$  置换, 从而释放出  $\text{Ca}^{2+}$ , 以参加内源性凝血途径, 达到促凝血的目的<sup>[34-36]</sup>。另外, 海藻酸钙敷料能使红细胞变形, 聚集性增加, 从而使血液黏度增加, 血小板易于边流, 形成血栓<sup>[34, 37]</sup>。同时, 海藻酸钙在吸收渗出液的过程中能使伤口保持湿润, 以刺激毛细血管生长、再生和肉芽组织形成, 从而促进伤口愈合<sup>[35, 38]</sup>。并且海藻酸钙敷料还具有无细胞毒性、生物相容性好、生物降解能力强、适度的抗菌性等优点<sup>[39-42]</sup>。因此, 海藻酸钙敷料在临床上被广泛用于止血, 如王超等<sup>[43]</sup>制备的海藻酸钙多孔微球-白芨多糖复合止血粉。

**3.4 介孔硅酸钙止血材料** 介孔材料具有大的比表面积, 能快速吸附血液中大量水分, 以促进血液凝结<sup>[44]</sup>。比如何青青等<sup>[45]</sup>制备的微孔淀粉复合介孔硅酸钙材料, 材料中的介孔硅酸钙在与血液接触时, 可以释放  $\text{Ca}^{2+}$ , 以提高创面处  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 加快凝血。

**3.5 纳米凝胶止血材料** 纳米凝胶是一种具有三维网状结构的高分子微粒, 在水中溶胀而不溶解, 具有纳米材料的普遍特点——比表面积大、吸附能力强<sup>[46]</sup>。因此, 使用纳米凝胶制备的止血材料在与血液接触后, 能迅速吸收血液中的水分, 进而浓缩血小板及凝血因子, 使液态流动的血液凝固, 达到止血的目的<sup>[46]</sup>。比如壳聚糖-纳米生物玻璃水凝胶<sup>[47]</sup>和  $\text{Ca}^{2+}$  交联纳米纤维水凝胶<sup>[48]</sup>, 因其在纳米凝胶的基础上引入  $\text{Ca}^{2+}$ , 所以在吸附止血的基础上, 还可通过  $\text{Ca}^{2+}$  参与内源性凝血途径, 共同达到快速止血的目的。

## 4 讨论

煅石膏作为中医临床常用的矿物药之一, 已有几千年的历史, 近代对其研究不断增加, 但是尚不全面和深入。据统计, 临床可用于止血的矿物药有27味<sup>[1]</sup>, 而煅石膏作为其中之一, 相对于生石膏具有明显的止血作用, 但其炮制机制尚不完全清楚。通过对其他含钙矿物药及物质的止血功能的研究发现,  $\text{Ca}^{2+}$  是重要的止血物质基础, 但是石膏、煅石膏均含有  $\text{Ca}^{2+}$ , 煅石膏具有显著的止血作用, 而石膏没有止血作用, 因此可以从构型变化及吸附性能着手, 探究煅石膏的炮制机制, 从而进一步阐明止血作用。

石膏在高温下煅烧变为煅石膏的同时, 二水硫酸钙转化为无水硫酸钙, 该硫酸钙晶体的表面存在

六边形孔道,在与水接触时,水分子首先移动到晶体表面,而后沿六边形孔道运动到晶体内部,与周围离子发生作用后破坏晶体结构,使晶体断裂,进一步增大了晶体与水分子的接触面,加速了晶体断裂,迫使 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{SO}_4^{2-}$ 向水中运动并溶于水使晶体溶解<sup>[49]</sup>。因此,煅石膏在创伤处能够有效释放 $\text{Ca}^{2+}$ ,这是否就是石膏炮制后可以有效止血的原因,尚需进一步实验研究来验证。

止血是一个复杂的过程,除自身凝血外,外部止血因素也可加速止血<sup>[24]</sup>。高岭石是一种具有止血性能的黏土材料,其止血能力同QuickClot(主要成分为沸石)相当<sup>[50]</sup>,现有学者将其与 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 制成 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-kaolin}_{\text{Kac}}$ 复合物,结果显示该复合物的止血性能明显优于高岭石。该复合物不仅能够有效吸收血液中的水分,以增加出血部位凝血酶的相对浓度,激活血小板,同时高岭石还能够诱发凝血级联, $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 可诱导红细胞聚集,从而共同达到促进止血的目的<sup>[51]</sup>。周璟等<sup>[50]</sup>合成的纳米银/高岭石复合材料不仅能增强止血性能,而且还兼具抗菌功能。因此,随着纳米技术及高分子材料在止血方面的应用范围不断扩大,在阐明煅石膏炮制机制的基础上,亦可对其进行进一步开发,制成纳米复合材料,增强其收湿、生肌、敛疮、止血功效。

综上所述,目前对煅石膏的研究尚不全面,其炮制机制尚不完全清晰,但其主要成分钙离子的凝血作用很明确,若能阐明煅石膏的炮制及止血机制,不仅有助于临床充分利用煅石膏,而且也将为煅石膏进一步开发提供依据。

#### [参考文献]

[1] 刘圣金,吴超颖,马璐璐,等. 矿物类中药止血药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(5):29-35.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:94-95.

[3] 刘元芬,李祥. 煅石膏应用沿革及现代研究述要[J]. 中华中医药学刊,2005,23(1):47,50.

[4] HSU B B, CONWAY W, TSCHABRUNN C M, et al. Clotting mimicry from robust hemostatic bandages based on self-assembling peptides [J]. ACS Nano, 2015,9(9):9394-9406.

[5] ZHU J J, SUN Y B, SUN W Z, et al. Calcium ion-exchange cross-linked porous starch microparticles with improved hemostatic properties [J]. Int J Biol Macromol, 2019,134:435-444.

[6] 路红,孟凡余. 石膏历代炮制方法探讨[J]. 中药材, 2000,23(3):142-143.

[7] 李妍,王颖莉,刘帅,等. 温度及时间因素对煅制石膏质量的影响观察[J]. 北京中医药,2017,36(4):368-370,372.

[8] 陈建伟,李凡,刘元芬,等. 生、煅石膏的扫描电镜观察[J]. 中南药学,2006,4(4):253-255.

[9] 李晓明,邵爱娟,陈敏,等. 生、煅石膏的粉晶X-射线衍射分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):75-78.

[10] 何立巍,李祥,李凡,等. 中药石膏炮制品的X射线衍射分析及指纹图谱的建立[J]. 天津中医药,2008,25(6):515-517.

[11] 包永睿,杨欣欣,王帅,等. 红外光谱与ICP-MS研究石膏炮制前后物质基础的差异[J]. 光谱实验室, 2012,29(5):3193-3197.

[12] 刘元芬,李祥,高锦彪,等. 石膏炮制前后微量元素分析[J]. 现代中药研究与实践,2007,21(3):35-37.

[13] 张利民. 石膏和煅石膏中砷含量的测定[J]. 张家口医学院学报,2002,19(3):5-6.

[14] 闫蔚,曾柏淋,孟江,等. 石膏红外图谱鉴定研究[J]. 光谱学与光谱分析,2016,36(7):2098-2103.

[15] 闫蔚,曾柏淋,王淑美,等. 6种硫酸盐类矿物药中红外鉴别[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(20):63-66.

[16] 吴施国,秦竹,鲁法庭. 生石膏药性辨析及对其清热功效的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(6):143-144.

[17] 杨柳,张义生,徐惠芳,等. 矿物类中药石膏清热作用研究进展[J]. 中国药师,2016,19(10):1943-1945.

[18] 张晓乐,吕冠华. 石膏药性功效辨析[J]. 实用中医内科杂志,2018,32(8):1-4.

[19] 周灏. 石膏清热作用的物质基础及作用机制[J]. 中医学报,2015,30(6):860-862.

[20] 周永学,李敏,唐志书,等. 中药石膏及其主要成分解热抗炎作用及机制研究[J]. 陕西中医学院学报, 2012,35(5):74-76.

[21] 李心亮,李珂,刘月平,等. 煅石膏外用对急性软组织损伤的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中医急症, 2015,24(7):1176-1178.

[22] 徐韬,徐雅君,徐先祥,等. 生、煅石膏赛霉安散促进创伤愈合作用研究[J]. 中国医药指南,2011,9(36):251-252.

[23] 李祥,刘元芬,项晓人,等. 石膏炮制前后的生肌药效比较研究[J]. 中西医结合学报,2006,4(6):624-627.

[24] 吴施国. 生、煅石膏外用的历史沿革和区别[J]. 中医药导报,2010,16(6):115-116.

[25] 许善峰,李芳,姜涌明,等. 凝血酶的结构及其变构特

- 性[J]. 中国医学生物技术应用, 2004, 3(3): 18-23.
- [26] DAVID V, IRINA P, BERNHARD N. Cell adhesion mechanisms in platelets [J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2008, 28(3): 403-412.
- [27] REYES-CORRAL M, SØRENSEN N M, THRASIVOULOU C, et al. Differential free intracellular calcium release by class II antiarrhythmics in cancer cell lines [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 369(1): 152-162.
- [28] LIU G X, LIU G L, ALZOUBI K, et al. Upregulation of store operated Ca channel Orai1, stimulation of Ca<sup>2+</sup> entry and triggering of cell membrane scrambling in platelets by mineralocorticoid DOCA. [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 38(1): 21-30.
- [29] BERGMEIER W, STEFANINI L. Novel molecules in calcium signaling in platelets [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(Suppl 1): 187-190.
- [30] 吴鸿. 血小板活化过程中的钙离子信号[J]. *生理科学进展*, 2012, 43(6): 417-421.
- [31] 郭寒, 杨威, 夏成, 等. 血小板与钙离子信号的研究进展[J]. *动物医学进展*, 2019, 40(1): 84-87.
- [32] 李云龙. 止血材料开发及其表面功能蛋白研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [33] YU L S, SHANG X Q, CHEN H, et al. A tightly-bonded and flexible mesoporous zeolite-cotton hybrid hemostat [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1932.
- [34] 薛斯亮, 杨洁, 吕熙. 藻酸钙敷料对甲手术创面愈合的临床研究[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2018, 49(4): 652-655.
- [35] 宋葵, 王培, 吕微. 藻酸钙敷料应用于肿瘤患者 PICC 穿刺点止血的效果观察[J]. *护理学报*, 2015, 22(14): 57-59.
- [36] 秦益民. 海藻酸盐纤维的生物活性和应用功效[J]. *纺织学报*, 2018, 39(4): 175-180.
- [37] 崔飞艳, 王斌, 魏立, 等. 藻酸钙敷料的促凝血机制[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(47): 7681-7686.
- [38] SHAN Y, LI C Y, WU Y Z, et al. Hybrid cellulose nanocrystal/alginate/gelatin scaffold with improved mechanical properties and guided wound healing [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(40): 22966-22979.
- [39] 初晓夏, 王斌, 王海涛, 等. 海藻酸钙止血敷料与临床常用3种止血敷料体外细胞毒性的比较[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(43): 6998-7003.
- [40] 初晓夏, 王斌, 王海涛, 等. 海藻酸钙纤维制备新型医用止血敷料的评价研究[J]. *青岛大学医学院学报*, 2016, 52(2): 178-181.
- [41] 宗杰, 李佳媚, 李娜, 等. 海藻酸钙海绵的止血作用研究[J]. *解放军医学杂志*, 2016, 41(3): 180-183.
- [42] MNDLOVU H, DU TOIT L C, KUMAR P, et al. Development of a fluid-absorptive alginate-chitosan bioplatfrom for potential application as a wound dressing [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 222: 114988.
- [43] 王超, 罗文峰, 李普旺, 等. 海藻酸钙多孔微球-白芨多糖复合止血粉的制备及止血性能评价[J]. *高分子通报*, 2017(7): 63-69.
- [44] 李亨德, 吴钊英, 邓玉虎, 等. 无机介孔钙硅基止血材料的制备及性能研究[J]. *化学世界*, 2012, 53(S1): 13-17.
- [45] 何青青, 赵龙姝, 戴号, 等. 微孔淀粉复合介孔硅酸钙材料止血性能的研究[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(11): 858-862.
- [46] 延常姣, 朱思锴, 贺欣, 等. 改性葡聚糖纳米凝胶止血性能的研究[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(12): 17-20.
- [47] SUNDARAM M N, AMIRTHALINGAM S, MONY U, et al. Injectable chitosan-nano bioglass composite hemostatic hydrogel for effective bleeding control [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 129: 936-943.
- [48] BASU A, HONG J, FERRAZ N. Hemocompatibility of Ca<sup>2+</sup>-crosslinked nanocellulose hydrogels: toward efficient management of hemostasis [J]. *Macromol Biosci*, 2017, doi: 10. 1002/mabi. 201700236.
- [49] 范浩, 宋兴福, 许妍霞, 等. 煅烧对半水硫酸钙晶须稳定化的影响[J]. *华东理工大学学报: 自然科学版*, 2019, 45(3): 388-395.
- [50] 周璟, 郑婉, 杜丕一, 等. 抗菌型止血用纳米银/高岭石复合材料的制备与形成[J]. *材料科学与工程学报*, 2013, 31(6): 807-812.
- [51] LONG M, ZHANG Y, HUANG P, et al. Emerging nanoclay composite for effective hemostasis [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(10): 1704452.

[责任编辑 刘德文]