

蚕丝蛋白用作胶囊壳材料的研究

刘凯^a, 匡大江^a, 王诗怡^a, 付华^a, 王垠龙^a, 卢神州^{a, b}

(苏州大学 a. 纺织与服装工程学院; b. 现代丝绸国家工程实验室 江苏 苏州 215123)

摘要: 当前,市场上胶囊的主要制作原料是明胶,由于明胶胶囊价格昂贵,并且具有低溶解性所导致的药效不能有效发挥的缺点,因此寻找替代材料刻不容缓。文章采用蚕丝蛋白来替代明胶,研究不同配比丝素丝胶制备的胶囊壳复合材料的结构特性。通过加入脯氨酸、甲酰胺、乙二醇来调节材料在模拟胃液、肠液中的崩解时间,测定细胞培养检测材料的细胞相容性等。结果表明,随着丝胶含量的提高,复合材料容易在胃液中崩解,而随着丝素含量提高,材料不易在胃液浸泡下崩解,但在肠液中崩解。利用结构调节剂可以期望获得某些用于胃、肠胶囊壳的新型材料。

关键词: 丝素; 丝胶; 胶囊; 崩解; 细胞相容性

中图分类号: TS102.54; TB383 文献标志码: A 文章编号: 1001-7003(2018)12-0006-07 引用页码: 121102

Study on silk protein used as capsule shell material

LIU Kai^a, KUANG Dajiang^a, WANG Shiyi^a, FU Hua^a, WANG Yinlong^a, LU Shenzhou^{a, b}

(a. College of Textile and Clothing Engineering; b. National Engineering Laboratory for Modern Silk, Soochow University, Suzhou 215123, China)

Abstract: At present, the main raw material for capsule production on the market is gelatin. Since gelatin capsules are expensive and have the disadvantage of low solubility which causes that the drug effect cannot be effectively exerted. Thus, it is imperative to find alternative materials. In this paper, silk fibroin (SF) was used as a substitute for gelatin, and structural properties of capsule shell composites prepared with different ratio of silk fibroin and sericin were studied. The disintegration time of the material in the simulated gastric juice and intestinal fluid was adjusted by adding proline, formamide, and ethylene glycol, and the cell compatibility of the material was detected by cell culture. The results showed that with the increase of sericin content, the material was easy to disintegrate in gastric juice. With the increase of silk fibroin content, the material was not easy to disintegrate in gastric juice immersion, but disintegrated in intestinal juice. Some new materials for the production of gastro-intestinal capsule shells can be expected to be obtained by using structural regulators.

Key words: silk fibroin; sericin; capsule; disintegration; cytocompatibility

明胶空心胶囊是由明胶加辅料制成的空心硬胶囊,胶囊能够有效地掩盖内容物令人不舒服的味道和气味,易于吞服,真正实现了良药不再苦口。市场上明胶价格昂贵,导致一些不良商家使用鞣制过的皮革代替明胶生产出“毒胶囊”,造成胶囊重金属严

重超标。因此,寻找新材料来替代明胶胶囊已经成为未来发展方向^[1]。目前已有以玉米淀粉等为主要原料制备的胃溶型空心胶囊,但淀粉的增加会导致膜的强度降低,需要添加增强剂来弥补^[2-3]。有采用明胶和羟丙甲纤维素制备的肠溶型空心胶囊,需要在胶囊壳外层包裹一层肠溶衣,采用戊二醛对明胶进行交联,可能造成醛超标^[4-5]。如何来保证胶囊膜片在干湿态下具有较好的机械性能,如何解决胶囊的制备、存储、药物释放,以及生物相容性、崩解等问题,是目前需要研究的重点。市场上出现了以海

收稿日期: 2018-04-17; 修回日期: 2018-10-24

基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20171239); 江苏省高校自然科学研究重大项目(15KJA540001)

作者简介: 刘凯(1994—)男,硕士研究生,研究方向为丝蛋白生物材料。通信作者: 卢神州 教授 lushenzhou@suda.edu.cn。

藻酸钠、淀粉为主要原料制备的植物性肠溶胶囊^[6], 但此类胶囊在湿态条件下的机械性能很快降低, 胶囊进入人体后可能提前破裂, 而采用醛类交联反应可能产生一定的毒性^[7]。在大部分替代或者明胶改性胶囊的研究中, 缺少材料的细胞相容性测定实验, 很难保证经过改性后材料的生物相容性问题, 所以研究一种新的肠、胃胶囊壳材料至关重要。

丝胶蛋白具有良好的亲水性, 结构与胶原相似而来源于鳞翅目昆虫, 不会携带对哺乳类人体有害的病毒, 而且价格便宜, 因此是一种良好的明胶替代材料。但是, 纯丝胶溶液制备的材料容易断裂, 韧性不足^[8-9]。丝素蛋白无毒无害, 具有良好的机械性能和生物相容性。因此, 本研究考虑采用丝素/丝胶蛋白混合材料来制备胃、肠胶囊壳可能是一种可行的选择。

为了改善丝素丝胶易溶于水的特性, 可以通过加入小分子结构调节剂来控制其溶失率。本研究选取甲酰胺、乙二醇、脯氨酸这三种结构调节剂, 其中甲酰胺具有醛基, 将生成化学交联^[10]; 乙二醇则形成 silk II 结晶结构^[11], 大大延缓丝素蛋白的降解; 脯氨酸则促使丝素蛋白形成 silk I 结晶结构^[12], 促使丝素蛋白形成水不溶性材料。通过调节丝胶蛋白与丝素蛋白的不同比例, 进一步调控其在胃液和肠液中的崩解时间, 用于制备具有生物相容性良好的复合材料作为替代胃、肠胶囊壳的新材料。

1 材料与方法

1.1 溶液的制备

1.1.1 丝素溶液的制备

家蚕丝用 0.05% 的 Na_2CO_3 脱胶三次、烘干, 用 9 mol/L LiBr 溶液溶解, 然后透析 3 d, 过滤得到纯丝素溶液^[13]。采用重量法测定其质量浓度为 35 mg/mL。

1.1.2 丝胶溶液的制备

家蚕茧去除蛹后, 茧壳按 1:10 的浴比加入去离子水, 放入 120 °C 灭菌锅中高温脱胶 30 min, 取上层溶液得到丝胶溶液^[14]。重量法测定其质量浓度为 10 mg/mL。

1.2 胶囊用共混膜的制备

配置 100 mg/mL 的甲酰胺、乙二醇和脯氨酸水溶液。控制丝胶/丝素/乙二醇(脯氨酸)的质量比为 0:100:30、20:80:30、50:50:30、80:20:30、100:0:30, 丝胶/丝素/甲酰胺的质量比为 0:100:10、20:80:

10、50:50:10、80:20:10、100:0:10 混合, 注入到直径 90 mm² 培养皿内, 真空消除气泡后, 75 °C 烘箱干燥 0.5 h(模拟胶囊制备过程中的快速干燥过程), 然后置于恒温恒湿间(温度 25 °C, 湿度 65%), 干燥成膜(模拟胶囊成型过程后的放置过程)。

1.3 胶囊用共混膜溶失率的测定

共混膜在恒温恒湿(温度 25 °C, 湿度 65%) 环境下平衡 24 h, 称重后于 105 °C 烘箱烘至恒重, 计算含水率(ω)。不同比例的共混膜, 测定质量 M_1 , 置于 37 °C 水浴恒温振荡器内振荡 24 h。离心取上清液, 在紫外分光光度计上测量在 278 nm 波长上的吸光度 A 值, 换算成丝素蛋白浓度, 计算获得共混膜中的蛋白溶失率(D)。离心后的下层固体用去离子水洗净, 离心弃去上清液, 重复以上操作三次, 下层固体 105 °C 烘箱中烘至恒重为 M_2 , 计算得质量损失率(W)。

蛋白溶失率和质量损失率按下式计算:

$$D/\% = KAV(M_1 - M_1 \times \omega) \times 100 \quad (1)$$

$$W/\% = \frac{[M_1 \times (1 - \omega) - M_2]}{[M_1 \times (1 - \omega)]} \times 100 \quad (2)$$

式中: K 为蛋白溶液的紫外吸光常数, $K = 1.1012$; A 为吸光度; V 为溶液的总体积。

1.4 仪器与设备

DF-401S 集热式磁力搅拌器(河南巩义予华仪器有限公司), DHG-9246A 型电热恒温鼓风干燥机箱(上海精宏实验设备有限公司), 全自动 X'PERT PRO MPD 射线衍射(荷兰 PANalytical Company), 电子天平、双哈牌 YX280 型手提式不锈钢压力蒸汽灭菌锅(上海三申医疗器械有限公司), TMS-PRO 型质构仪(美国 Food technology Corporation), 二氧化碳细胞培养箱(Thermo Fisher Scientific 公司), TH4-200 型 OLYMPUS 荧光倒置显微镜(Olympus Corporation Tokyo Japan), 低速离心机(DNO412 型赛洛捷克), Mox-iTMZ 细胞计数仪(美国 ORFLO Technologies 公司), 35mm 共聚焦专用皿(韩国 SPL 公司)。

1.5 胶囊用共混膜的力学性能测试条件

干态力学性能测试: 共混膜先在恒温恒湿间(温度 25 °C, 湿度 65%) 平衡 24 h, 用 A 型哑铃刀压制出拉伸性能样品, 螺旋测微仪测出样品的厚度 H , 在 Instron-3365 万能试验机上测定拉伸断裂强力, 计算拉伸断裂强度、拉伸断裂伸长率, 夹距为 28 mm, 拉伸速度为 20 mm/min。

湿态力学性能测试:共混膜用A型哑铃刀压制出拉伸性能样品,螺旋测微仪测出样品的厚度 H 后,在0.9%氯化钠溶液浸泡24 h,取出后吸去表面的水分,Instron-3365 万能试验机上测定拉伸断裂强力,计算拉伸断裂强度、拉伸断裂伸长率,夹距为28 mm,拉伸速度为20 mm/min。

1.6 胶囊用共混膜的结晶结构测试条件

运用全自动 X'PERT-PRO MPD 射线衍射仪,设定管电压40 kV,管电流35 mA,扫描速度 $2(^{\circ})/\text{min}$,使用 $\text{CuK}\alpha$ 射线,通过超能探测计数器记录得到 $2\theta = 5^{\circ} \sim 45^{\circ}$ 间共混膜的X-射线衍射曲线。

1.7 胶囊用共混膜的人工消化液崩解实验

人工胃液的配置^[15]:2 g NaCl,7 mL HCl,0.32 g 胃蛋白酶(10 000 unit/mg)混合,定容至1 L,用1.0 mol/L HCl 调节 pH 值至1.2。

人工肠液的配置^[16]:磷酸二氢钾(KH_2PO_4)6.8 g,蒸馏水定容至500 mL,然后用0.1 mol/L的氢氧化钠溶液调节 pH 值至6.8;称取胰酶10 g,加入适量蒸馏水溶解,将 pH 值为6.8的 KH_2PO_4 溶液与胰酶溶液混合均匀,加蒸馏水定容至1 000 mL,即制成 pH 值为6.8的人工肠液。

胶囊崩解方案:每种比例的共混膜剪取0.06 g左右放入10 mL离心管中,加入7 mL人工胃液,放入 37°C 恒温震荡水箱中,每组平行样15个,间隔1 h观察,一旦崩解的平行样个数超过平行样总数的1/3

则认定此组共混膜崩解,此段时间为胃液崩解时间。若在人工胃液4 h还未崩解(模拟胃排空时间),则将膜取出洗净,放入10 mL离心管中,加入7 mL人工肠液,按上述方法测肠液崩解时间。已经发生崩解的共混膜不再进行后续实验。

1.8 细胞培养实验

为了检测材料植入人体后与人体相容的程度,证明材料是否会对人体组织造成毒害作用。本研究取对数生长期的3T3成纤维细胞,浓度 2×10^4 cell/mL加入96孔组织培养板,DMEM高糖培养基培养细胞。培养板中含有各种比例的共混膜,对照组为空白培养板,纯丝胶溶液、纯丝素溶液。将接种了3T3细胞的培养板放置于 37°C 、5%二氧化碳培养箱中培养,每隔1 d换液。

培养至1、3、5、7 d,吸出原培养液,每孔分别加入200 μL 含10%阿尔玛蓝的DMEM高糖培养基,孵育6 h后,吸出180 μL 阿尔玛蓝培养液到96孔酶标板中,用酶标仪上测出各个孔的荧光值(FLU),激发波长530 nm,发射波长590 nm^[17-18]。

2 结果与分析

2.1 胶囊用共混膜的结晶结构

图1为采用X-射线衍射测试不同比例制备的胶囊膜的结晶结构。

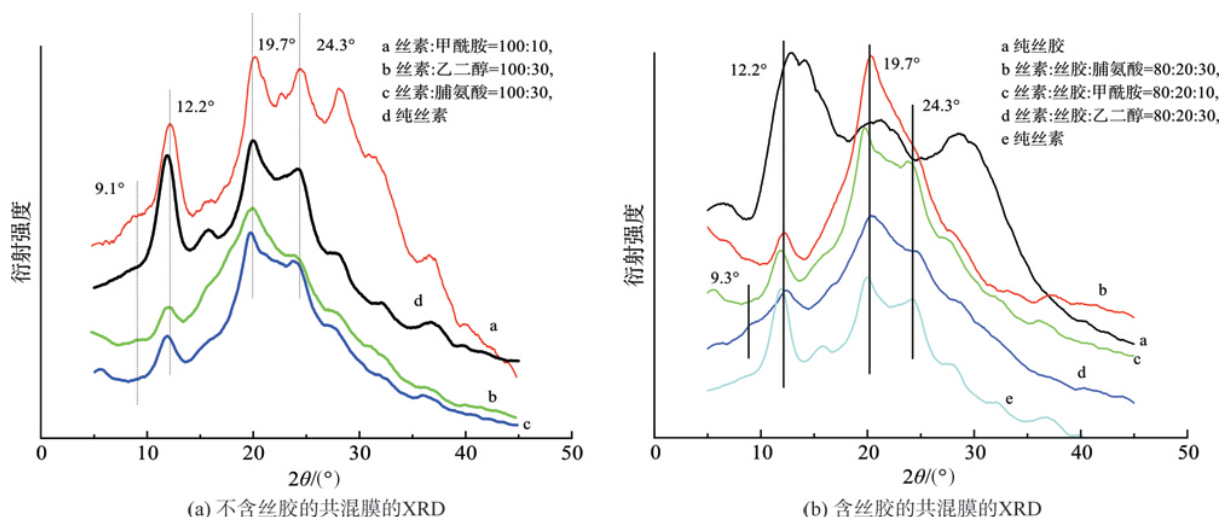


图1 胶囊膜的X-射线衍射曲线

Fig. 1 X-Ray Diffraction Curves of Capsule Membranes

家蚕丝素蛋白 silk I 结构的衍射峰主要出现在 12.2° 、 19.7° 、 24.7° 、 28.2° 、 32.3° 、 36.8° 、 40.1° ; silk II 结构的衍射峰主要出现在 9.1° 、 18.9° 、 20.7° 、

24.3° ^[11]。如图1(a)所示,添加甲酰胺的丝素膜和乙二醇的丝素膜的位于 9.1° 、 19.7° 和 24.3° 处的衍射峰峰形,表明 silk I 和 silk II 结晶结构同时存在,但添

加甲酰胺的共混膜比添加乙二醇的共混膜峰形更加尖锐,可见其结晶结构更加致密规整;同时对比添加脯氨酸的共混膜结晶峰出现在 12.2°和 19.7°处,此时主要为 silk I 结晶结构,因此添加乙二醇的共混膜比添加脯氨酸的共混膜的结晶结构紧密。如图 1(b) 所示,添加脯氨酸的共混膜结晶峰出现在 12.2°和 19.7°处,此时主要为 silk I 结晶结构;添加甲酰胺的共混膜和纯丝素膜的衍射峰出现在 12.2°、19.7°和 24.3°,表明 silk I 和 silk II 结晶结构同时存在,但添加甲酰胺的共混膜衍射峰相对于纯丝素膜的衍射峰峰形更加尖锐,说明添加甲酰胺的共混膜结晶结构相较于纯丝素膜更加规整;添加乙二醇的共混膜衍射峰出现在 12.2°、20.7°和 24.3°,silk I 和 silk II 两种结晶结构也同时存在;而纯丝胶膜中衍射峰出现在 12.2°和 28.2°,且 19.7°接近于馒头峰,分子聚集态结构主要为无定形和 silk I 结晶结构。

2.2 胶囊用共混膜的热溶失率

图 2 为共混膜的热溶失率。

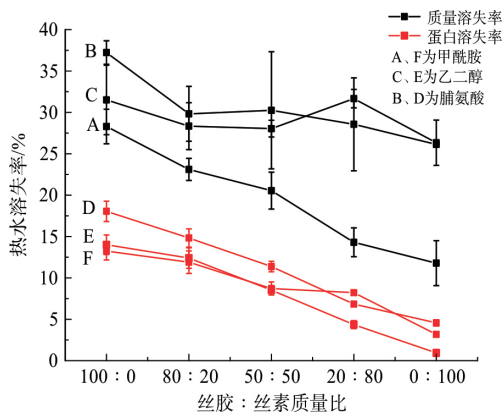


图 2 丝素/丝胶共混膜的热溶失率

Fig. 2 Thermal solubility loss rate of SF/SS blend membrane

浇铸法共混膜制备过程中,所有的分子都是水溶性的,干燥后形成的共混膜,如果没有结构的变化,也将是水溶性的。小分子结构调节剂的加入,是为了改变蛋白质的聚集态结构,促使形成一些结晶交联点,以使蛋白质不溶于水。共混膜浸于水中后,小分子可能溶出,组成膜的蛋白质也会有部分溶出,形成质量的损失。但是小分子的溶出对于膜的力学性能影响不大,共混膜会继续保持完整,具有一定的力学性能。而组成膜的蛋白质溶失过多的话,则膜的完整性会破坏,造成胶囊的崩解,因此胶囊膜的蛋白溶失率不能太大。

由图 2 可知,制备的共混膜在水中的蛋白溶失率和质量溶失率基本上都是按照膜中所含丝胶比例的减少而逐渐降低的,这是因为丝胶具有很好的水溶性。共混膜的质量溶失率都高于蛋白溶失率,可见共混膜中的小分子溶出,造成比较大的质量溶失率。如果只考虑蛋白溶出率的话,添加甲酰胺的共混膜蛋白溶出率比较低,添加脯氨酸的共混膜溶出率最高。此外,从曲线上进行对比可以看出,脯氨酸膜和乙二醇膜的质量溶失率在每个比例上都要明显高于甲酰胺的,这是由于脯氨酸膜形成 silk I 结晶结构而乙二醇膜形成 silk II 结晶结构和甲酰胺形成的化学交联结构所导致的。化学交联的增加极大地降低了蛋白质溶失率。

2.3 胶囊用共混膜的力学性能

由于纯丝胶所成的膜硬而脆,因此含有较高比例的丝胶膜(丝胶:丝素:小分子 = 100:0:30、80:20:30),同样硬而脆,难以用压膜器具制成标准工字型试样,所以没有提供力学性能数据(表 1)。表 2 为不同比例下共混膜的显著性比较。

表 1 丝胶/丝素共混膜的力学性能

Tab. 1 Mechanical Properties of SS/SF blend membrane

丝胶:丝素	甲酰胺(10)		乙二醇(30)		脯氨酸(30)	
	断裂强度/MPa	断裂伸长率/%	断裂强度/MPa	断裂伸长率/%	断裂强度/MPa	断裂伸长率/%
0:100(D)	72.18 ± 0.88	3.50 ± 0.65	36.52 ± 0.57	7.23 ± 0.63	15.63 ± 0.63	102.49 ± 5.92
0:100(W)	7.74 ± 1.32	42.52 ± 8.82	9.26 ± 1.23	105.69 ± 1.2	3.23 ± 0.29	70.65 ± 7.94
20:80(D)	39.05 ± 2.78	5.11 ± 0.45	25.52 ± 0.61	14.62 ± 2.7	12.37 ± 1.26	131.3 ± 39.4
20:80(W)	4.18 ± 0.37	55.09 ± 11.32	3.75 ± 0.32	29.32 ± 4.99	2.00 ± 0.13	41.65 ± 13.47
50:50(D)	42.53 ± 2.34	3.29 ± 0.14	23.07 ± 2.2	7.26 ± 1.2	6.75 ± 0.6	45.15 ± 4.63
50:50(W)	2.71 ± 0.33	29.66 ± 3.38	2.59 ± 0.12	56.25 ± 3.12	2.68 ± 0.47	133.3 ± 14.9

注: D 为干态, W 为湿态。

表2 丝胶/丝素共混膜的力学性能显著性检验

Tab.2 Significance test for mechanical properties of SS/SF blend membrane

小分子	断裂强度/MPa			断裂伸长率/%		
	干态	湿态		干态	湿态	
甲酰胺(10)	A	**	**	**	**	**
	B	**	**	**	**	**
乙二醇(30)	A	**	**	**	**	**
	B	**	**	**	**	**
脯氨酸(10)	A	**	**	**	**	**
	B	**	**	**	**	**
	C	**	**	**	**	**

注: A 为丝胶:丝素 = 0:100, B 为丝胶:丝素 = 20:80, C 为丝胶:丝素 = 50:50; P(** < 0.01, * < 0.05)。

从表1可以看出,对于加入不同小分子的共混膜来说,无论干态还湿态,加入甲酰胺分子的共混膜断裂强度高于加入乙二醇和脯氨酸分子的,其中加入脯氨酸分子的断裂强度最低。对于同一种小分子共混膜来说,随着丝胶含量的增加和小分子含量的增加,共混膜的干态和湿态断裂强度基本上都是下降的。干态条件下,随着丝胶及小分子含量的增加,

三种膜的断裂伸率先上升后降低,脯氨酸膜是先降低后上升;湿态条件下,随着丝胶及小分子含量的增加,添加甲酰胺分子的断裂伸率先上升后下降,添加乙二醇的断裂伸长率逐渐下降,添加脯氨酸分子的断裂伸率先下降后上升。综上所述,添加脯氨酸的共混膜表现出最佳的柔韧性,添加甲酰胺的共混膜强度高,但韧性不足。在湿态条件下乙二醇共混膜表现出较好的柔韧性。

从表2可以看出,无论干态还是湿态条件下,不同比例下的膜片断裂强度断裂伸长率有很大显著性差异;湿态条件下,各比例下的膜片断裂伸长率存在很大的显著性差异,而断裂强度除50:50:甲酰胺和50:50:脯氨酸存在一定的显著性,但不如其他各比例下共混膜的显著性差异性大。

2.4 胶囊用共混膜的体外崩解实验结果

共混膜在胃液、肠液中的崩解时间如表3所示。实验时0~4h这段时间内共混膜浸泡在人工胃液中,4~12h共混膜浸泡在人工肠液中,结果显示12h内所有的共混膜都发生崩解。

表3 共混膜的崩解时间

Tab.3 Disintegration time of blend membrane

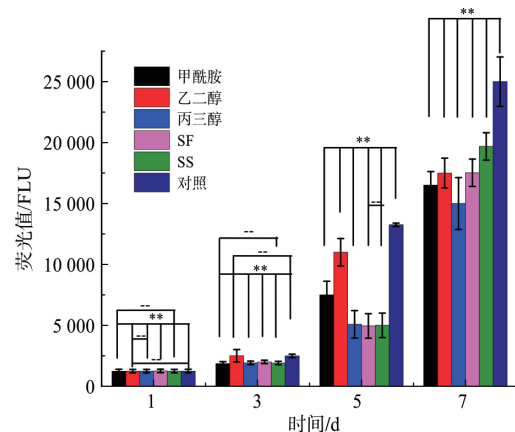
小分子	丝胶:丝素 = 100:0		丝胶:丝素 = 80:20		丝胶:丝素 = 50:50		丝胶:丝素 = 20:80		丝胶:丝素 = 0:100	
	胃液	肠液	胃液	肠液	胃液	肠液	胃液	肠液	胃液	肠液
甲酰胺(10)	3h崩解	—	3h崩解	—	4h未崩解	8h崩解	4h未崩解	10h崩解	4h未崩解	12h崩解
乙二醇(30)	4h崩解	—	4h崩解	—	4h未崩解	8h崩解	4h未崩解	9h崩解	4h未崩解	9h崩解
脯氨酸(30)	1h崩解	—	1h崩解	—	4h未崩解	7h崩解	4h未崩解	8h崩解	4h未崩解	9h崩解

由表3可以看出,丝胶蛋白含量高的共混膜容易在胃液中发生崩解,随着丝素蛋白含量提高,共混膜在胃液中不发生崩解,而在肠液中发生崩解。出现这种现象是因为丝胶蛋白亲水性比较强,当共混膜浸泡在胃液中,受到盐酸的水解作用,丝胶蛋白容易被溶失,整个膜的结构遭到破坏从而崩解。丝胶:丝素 = 100:0、80:20的共混膜在4h内发生崩解。其余比例的共混膜中丝素含量较高,丝素蛋白结构相对比较规整,不容易被低浓度的盐酸水解而发生崩解。其后浸入人工肠液中,丝素蛋白被肠液中的胰蛋白酶降解,从而造成胶囊膜的崩解。从崩解时间上可以看出,甲酰胺/丝素膜的结构最为稳定,崩解时间最长;脯氨酸/丝素膜在肠液中崩解的时间最短,这与不同小分子结构调节剂形成的丝素蛋白膜的结构(silk I、silk II、化学交联)相吻合。因为silk I结晶结构的丝素蛋白更容易被降解,silk II结晶结构则比较致密,降解速度较慢,而化学交联加silk II

结晶结构的甲酰胺丝素蛋白膜则崩解最慢。

2.5 胶囊用共混膜上细胞增殖活力的测定

成纤维细胞3T3在丝胶:丝素 = 20:80的共混膜上的增殖活性、显著性检验如图3所示。第一天时



**表示 $P < 0.01$, - 表示 $P > 0.05$

图3 丝胶:丝素 = 20:80的共混膜上的增殖活性

Fig.3 Proliferative activity of SS/SF = 20:80 blend membrane

各个样品上细胞的生长没有明显差异,各组之间的差异性不明显;到第三天时,细胞生长较缓慢,但添加乙二醇共混膜上的细胞活性明显高于其他共混膜。除甲酰胺膜与 SF 膜及乙二醇膜与对照组差异性不显著外,其余各组之间差异性显著;第五天时,细胞在添加甲酰胺和乙二醇的共混膜上增殖活性高于其他组,各组之间差异性显著;第七天时,细胞在共混膜和对照组上的荧光值都高于 15 000,各组之间存在明显差异性,且纯丝素纯丝胶膜上的细胞增殖活性明显高于其他共混膜,可能是由于共混膜上小分子的溶出影响细胞的增殖活性,使得荧光值较低。无论是共混膜还是纯丝素丝胶膜,细胞增殖活性比对照组低,主要是细胞与膜之间发生了相互作用的结果。综合来看,共混膜具有良好的生物相容性,能够支持成纤维细胞 3T3 的正常生长。

3 结 论

本研究制备了丝素/丝胶共混膜,通过加入不同小分子促使蛋白质的聚集态结构改变以获得适合不同消化道崩解的胶囊材料。由于小分子加入促使丝素蛋白形成了不同的结晶结构,因此随着丝胶蛋白在共混膜中比例的下降,共混膜的热水溶失率下降。添加脯氨酸的共混膜表现出最佳的柔韧性,添加甲酰胺的共混膜强度高而但韧性不足。在湿态条件下乙二醇共混膜表现出较好的柔韧性。丝胶蛋白含量高的共混膜在胃液环境中崩解(<4 h),适合用作胃溶性胶囊壳材料;丝素蛋白含量高的共混膜在胃液中不崩解,在肠液中崩解(<12 h),适合用作肠溶性胶囊壳材料。本研究制备的胶囊膜材料细胞相容性良好,不同小分子的加入可以获得不同崩解时间的胶囊壳材料,适用于不同的崩解要求。

参考文献:

[1]路丽华,刘雯,李峰,等. 12 种市售空心胶囊的分析测定[J]. 中国民族民间医药,2016,25(4): 37-39.
LU Lihua, LIU Wen, LI Feng, et al. Comprehensive identification of 12 kinds of commercially available capsules [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2016, 25(4): 37-39.

[2]张夕瑶,王永禄,王栋,等. HPMC 胶囊的体内外研究现状与应用展望[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(1): 138-141.
ZHANG Xiyao, WANG Yonglu, WANG Dong, et al. The in vivo and in vitro research status and future prospectes of

HPMC capsule [J]. Chinese Journal of Biochemical and Pharmaceuticals, 2014, 34(1): 138-141.

[3]ZHANG N, LIU H, YU L, et al. Developing gelatin-starch blends for use as capsule materials [J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 92(1): 455-461.

[4]ZHANG L, WANG Y, LIU H, et al. Developing hydroxypropyl methylcellulose/hydroxypropyl starch blends for use as capsule materials [J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 98(1): 73-79.

[5]林海莉,曹静,李艳,等. 戊二醛交联明胶膜的制备与性能研究[J]. 化学工程与装备,2010(6): 56-58.
LIN Haili, CAO Jing, LI Yan, et al. Preparation and properties of glutaraldehyde crosslinked gelatin membrane [J]. Chemical Engineering and Equipment, 2010(6): 56-58.

[6]LAMMEL A S, HU X, PARK S H, et al. Controlling silk fibroin particle features for drug delivery [J]. Biomaterials, 2010, 31(16): 4583.

[7]BIGI A, COKAZZI G, PANZAVOLTA S, et al. Mechanical and thermal properties of gelatin films at different degrees of glutaraldehyde crosslinking [J]. Biomaterials, 2001, 22(8): 763-768.

[8]陈忠敏,罗琴,张瑶琴,等. 丝胶蛋白的细胞相容性和抗菌性能研究[J]. 丝绸,2012,49(11): 1-5.
CHEN Zhongmin, LUO Qin, ZHANG Yaoqin, et al. Cytocompatibility and antibacterial properties of sericin proteins [J]. Journal of Silk, 2012, 49(11): 1-5.

[9]NISHIDA A, YAMADA M, KANAZAWA T, et al. Sustained-release of protein from biodegradable sericin film, gel and sponge [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 407(1/2): 44-52.

[10]张珊珊,李姣姣,张芳,等. 角膜修复用丝素蛋白膜的研制[J]. 生物医学工程学杂志,2015,32(4): 867-873.
ZHANG Shanshan, LI Jiaojiao, ZHANG Fang, et al. Development of silk fibroin composite films for corneal repair [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2015, 32(4): 867-873.

[11]钱巧芬,张珊珊,侯静,等. 乙二醇/丝素蛋白共混膜的研究[J]. 丝绸,2013,50(9): 1-6.
QIAN Qiaofen, ZHANG Shanshan, HOU Jing, et al. Study on ethylene glycol/silk fibroin blend membranes [J]. Journal of Silk, 2013, 50(9): 1-6.

[12]LIU Y, SPONNER A, PORTER D, et al. Proline and processing of spider silks [J]. Biomacromolecules, 2008, 9(1): 116-121.

[13]谢瑞娟,李明忠,卢神州,等. 丝胶蛋白膜的制备及其物理性能[J]. 东华大学学报(自然科学版),2004,30(6): 105-108.

- XIE Ruijuan, LI Mingzhong, LU Shenzhou, et al. Preparation and physical properties of sericin film [J]. Journal of Donghua University(Natural Science), 2004, 30(6): 105-108.
- [14] 李维贤, 赵耀明, 汪朝阳, 等. 蚕茧的高温高压水脱胶研究[J]. 纺织学报, 2003(2): 76-78.
LI Weixian, ZHAO Yaoming, WANG Chaoyang, et al. Study of degumming of cocoon shell by hot pressurized water [J]. Journal of Textile Research, 2003(2): 76-78.
- [15] 程云龙, 管军军, 李世豪, 等. 基于人工胃液模型下 O/W 型 SPI 乳液降解特性研究[J]. 现代食品科技, 2015, 31(11): 184-189.
CHENG Yunlong, GUAN Junjun, LI Shihao, et al. Characteristics of an oil-in-water emulsion stabilized by soybean protein isolate in simulated gastric fluid [J]. Modern Food Science and Technology, 2015, 31(11): 184-189.
- [16] 易醒, 谭潇啸, 肖小年, 等. 肉桂油微乳在模拟人工肠液中的释药特性研究[J]. 湘潭大学自然科学学报, 2015, 37(1): 67-71.
YI Xing, TAN Xiaoxiao, XIAO Xiaonian, et al. Research on drug release characteristics of cinnamon oil microemulsion in simulated artificial intestinal juice [J]. Natural Science Journal of Xiangtan University, 2015, 37(1): 67-71.
- [17] 董昭兴, 邵文琳, 雷雯, 等. IL-27 及其受体对肺成纤维细胞增殖及转化的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1411-1416.
DONG Zhaoxing, TAI Wenlin, LEI Wen, et al. Effects of interleukin-27 and its receptor on TGF- β_1 -induced murine pulmonary fibroblast proliferation and transformation [J]. Journal of Southern Medical University, 2015, 35(10): 1411-1416.
- [18] 张笑, 王苹, 于姝媛, 等. 不同质量比 SF/PLLA 复合纤维支架上共培养的上皮细胞和成纤维细胞增殖和表型的变化[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(4): 774-778.
ZHANG Xiao, WANG Ping, YU Shuyuan, et al. Changes of proliferation and phenotype of epithelial cells and fibroblasts co-cultured on SF/PLLA composite fibrous scaffolds [J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2015, 41(4): 774-778.