

基于递释系统改善中药精油稳定性 及其在医药领域的应用研究

吴意¹, 万娜¹, 刘阳¹, 廖嘉宝³, 张雨恬¹, 伍振峰^{1,2*}, 杨明^{1,2*}

(1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室, 江西 南昌 330004; 3. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518110)

[摘要] 天然产品中中药精油因其独特的生物学特性在医药、食品、化妆品等领域广受欢迎。然而中药精油这种亲脂性化合物挥发性强、稳定性差、刺激性强,需要运用各种制剂技术改善稳定性、减少刺激性并增加生物利用度。目前,多种制剂技术运用于中药精油包封过程,不同递释系统具有不同原理与特点进而形成了多种包封策略,并广泛应用于中药精油稳定性的改善。中药精油在医药领域应用广泛,临床研究、制药工业、医疗产品等方面不断创新发展。因此针对改善中药精油稳定性的各种递释系统进行总结,并对各类递释系统包封中药精油在医药领域中的应用加以综述,以期对中药精油稳定性改善及其在医药领域的安全、高效、广泛使用提供参考。

[关键词] 挥发油; 稳定性改善; 递释系统; 制剂技术; 医药领域; 应用研究

Stability improvement of Chinese medicinal essential oils based on delivery systems and their application in medical field

WU Yi¹, WAN Na¹, LIU Yang¹, LIAO Jia-bao³, ZHANG Yu-tian¹, WU Zhen-feng^{1,2*}, YANG Ming^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. State Key Laboratory of Innovation Drug and Efficient Energy-Saving Pharmaceutical Equipment, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 3. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518110, China)

[Abstract] Essential oils from Chinese medicine are popular in the fields such as medicine, food, and cosmetics because of their unique biological characteristics. However, since essential oils are lipophilic compounds with high volatility, poor stability, and strong irritation, various preparation technologies need to be employed to improve stability, reduce irritation, and increase bioavailability. At present, a variety of preparation technologies have been applied to the encapsulation of essential oils. Various encapsulation strategies are formed because of different delivery systems featured with multiple principles and characteristics and are widely used to improve the stability of essential oils. Essential oils of Chinese medicine are widely used in the medical field, and they are under continuous innovation and development in clinical research, the pharmaceutical industry, medical products, etc. The present study summarized various delivery systems that could improve the stability of essential oils and reviewed the applications of essential oils encapsulated in the delivery systems in the medical field to provide references for the improvement of stability of essential oils and their safety, efficiency, and wide use in the medical field.

[Key words] essential oils; stability improvement; delivery system; preparation technology; medical field; application research

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210915.602

[收稿日期] 2021-07-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074026);江西省重大科技研发专项(20194ABC28009);省级大学生创新创业计划项目(S202110412005);江西省重点研发计划项目(20192BBG70072);江西省中医药管理局科技计划项目(2019A031);江西省教育厅科学研究青年项目(GJJ180692);江西中医药大学创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室开放基金项目(GZSYS202008)

[通信作者] *伍振峰,教授,主要从事中药新剂型与新技术/中药制药工艺与装备研究,Tel/Fax:(0791)87118658,E-mail:zfwu527@163.com; *杨明,教授,博士生导师,主要从事中药制剂学研究,E-mail:lab215@163.com

[作者简介] 吴意,硕士研究生,E-mail:2715818490@qq.com

中药精油是存在于芳香植物中,具有挥发性与芳香气味并且能够发挥特殊生物活性的油状液体,也称中药挥发油。研究表明中药精油是多种化学成分组成的混合物,其中占比最多的一类化学成分是萜烯类化合物,其余还有芳香族化合物、短链脂肪族化合物以及少数硫或氮等官能团与碳骨架结合的含硫含氮类化合物。中药精油多具有特殊香气,作为芳香中药的特色表现形式,具有解表、化湿、行气、开窍等传统功效^[1],在包括临床抗菌、抗抑郁治疗,复方颗粒剂制备,医药包装在内的医药领域应用范围十分广泛。中药精油多为无色或微黄色透明液体,具有特殊而强烈的气味^[2],但在光照、温度、氧气等因素的影响下易通过双键断裂、环氧化、脱氢以及烯丙基氧化而变化成醇、酮和醛等,进而引起中药精油的变质。挥发性高、溶解度低、稳定性差等特性极大限制了中药精油在医药领域的应用。因此通过各种方式提高精油溶解度、改善中药精油稳定性,以保证临床应用的安全有效性,扩大中药精油在医药领域的应用就显得尤为重要。其中运用到的“包封策略”是指将物质包封在以聚合物为代表的惰性材料中,以保护其免受环境的影响^[2],各种递释系统包封中药精油是一类有效改善其稳定性、提高生物利用度的包封策略。

本文在分析中药精油提取、贮存与使用阶段光照、氧气、温度等环境因素对中药精油稳定性影响的基础上,综述近年来改善中药精油稳定性的递释系统,比较各类递释系统的优缺点,列举各类递释系统所包封中药精油在医药领域的应用,以期合理选择精油递释系统,改善精油的稳定性提供新的思路,为中药精油在医药领域安全、有效、合理的应用提供参考依据。

1 中药精油稳定性影响因素

中药精油贮存与使用过程中,在光照、温度、氧气等多种因素共同作用下,其稳定性受到影响。紫外线直射,高温、氧

气充足的环境,都会加速精油的氧化与降解,进而产生质量损失、味道辛辣、稠度变化、有色物质的生成等一系列变质现象^[3]。TUREK C等^[4]为探究不同贮存条件对精油质量的影响,对薰衣草、松树、迷迭香和百里香4种常见精油在控制温度、光照情况下实验。研究表明不同精油稳定性受贮存条件影响不同,百里香精油影响较小,迷迭香精油在室温、黑暗环境中表现出明显的稳定性,而在光照条件下容易氧化,这与光照条件下单萜类成分的降解加速有关。控制中药精油贮存与使用阶段光照、温度、氧气等诸多因素,有利于中药精油稳定性的维持与临床药用活性的发挥。目前改善中药精油稳定性的方式有贮存在避光阴凉、低温低湿的环境,采用各类递释系统包封中药精油以改善其稳定性的包封策略是目前研究的重点。

2 改善中药精油稳定性的递释系统

目前,对中药精油进行“包封”是改善稳定性的常用策略^[5],各类包封策略所采用的包封递释系统可分为包合物、微粒递释系统以及宏观递释系统。其中微粒系统按照所用包封材料与载体包合特性可分为3类,第一类是基于脂质的递释系统包括乳剂、乳胶、纳米脂质载体、固体纳米粒;第二类是包括脂质体、磷酸复合物、乙醇脂质体、非离子表面活性剂囊泡在内,具有自组成为双层膜状小泡特性的自组装递释系统;第三类是包括纳米粒子、纳米胶囊、纳米纤维在内,依托高分子聚合技术与材料的聚合物类递释系统。将各类递释系统应用于中药精油的包封,可提高储存稳定性、掩盖不良味道、保护挥发性成分、降低氧化风险,还可起到控释、缓释的作用^[6-7]。包括纳米技术在内的制剂技术在中药精油生物活性成分保护和控制释放方面的应用已得到广泛研究,使中药精油能够受控释放、精确靶向并有效细胞吸收^[8]。列举了各类中药精油稳定性改善的递释系统,见图1。

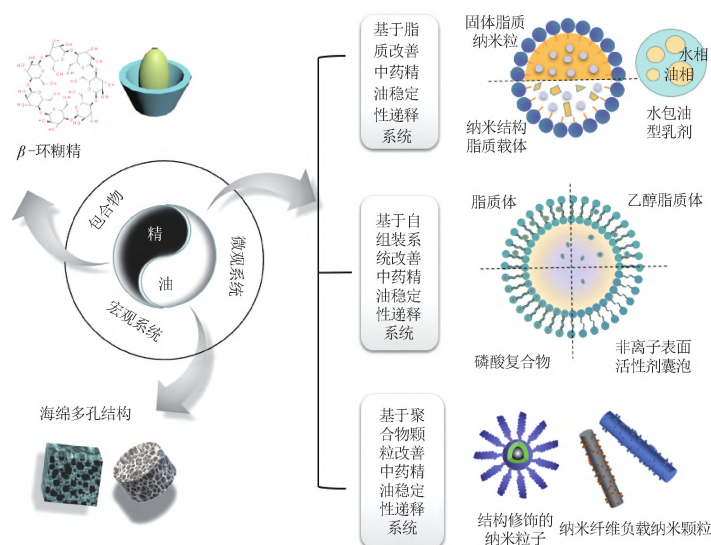


图1 改善中药精油稳定性的各类递释系统示例

Fig. 1 Various delivery systems to improve the stability of essential oils

2.1 基于包合物的包封策略

包合物是一种特殊类型的分子复合物,由主体分子与客体分子组成,主体分子能够形成特定笼状、管道状或层状空间,从而能够全部或部分容纳客体分子^[9-10]。常用包合材料为环糊精及其衍生物。环糊精是一种通过淀粉酶降解所得的无毒环状低聚糖^[11],对环糊精进一步结构修饰得到其衍生物 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精等水溶性更低、包合空间更加适宜的主体分子。包合物能够有效的将中药精油分子全部或部分包合在内,一方面克服中药精油的疏水性、刺激性、挥发性,另一方面保护中药精油免受光照、温度、氧气等外界环境因素的影响,从而有效的发挥其生物活性。

包合物在中药精油包封中应用十分广泛,例如肉桂精油 β -环糊精包合物^[12]、白术、川芎挥发油羟丙基- β -环糊精包合物^[13-14]。包合物递送系统能够包封中药精油的原理在于,包合物环结构边缘存在伯羟基和仲羟基,并且在环内表面存在非极性氢和醚状氧,所以包合物具有亲水外部和疏水内部。

因此,包合物可形成疏水性封闭空间适合嵌入疏水性的中药精油,达到改善中药精油稳定性、提高生物利用度的目的。

此外,包合物因具有材料价格便宜、可生物降解等优点被广泛研究与应用。目前对中药精油包合物的研究主要集中在制备工艺、抗氧化活性、包封效率等方面。NETO A R等^[15]将八角茴香精油作为疏水化合物的客体模型,采用 β -环糊精对其进行包合,研究确定了影响 β -环糊精包封率主要因素为分子内含水量、精油与 β -环糊精的比例、精油类型、精油浓度、干燥工艺类型和萃取溶剂类型。

2.2 基于微粒递释系统的包封策略

2.2.1 基于脂质的递释系统

基于脂质改善中药精油稳定性的递送系统包括乳剂、乳剂、固体脂质纳米颗粒和纳米结构脂质载体。脂质递送系统被广泛用于中药精油稳定性改善,基于脂质改善中药精油稳定性的递送系统分类及特点,分析比较了其优缺点,为合理选用中药精油载体提供参考,见表1。

表1 基于脂质改善中药精油稳定性的递释系统分类及特点

Table 1 Classification and characteristics of delivery systems for improving essential oil stability based on liposomes

分类	特点	例子
乳剂	持续性释药、靶向性给药、大容量载药,高溶解度输送药物,可加快局部创面的愈合 ^[16-17] ;生物安全,装备成本高,对盐类及酸碱环境敏感 ^[18]	紫苏精油纳米乳、柑橘精油微乳
乳胶剂	使用范围小,仅限需要固体网络的精油产品,制备过程易影响精油的挥发性成分 ^[19]	迷迭香精油乳胶剂
纳米结构脂质载体(NLC)	包封率高、粒径小、生物量利用度高,生产成本低,释药靶向性高、持久度好;结晶、聚集、包埋物的排出问题	薄荷精油纳米结构脂质载体
固体脂质纳米粒(SLN)	防止重结晶、包合物排出,高保护性与控释性、靶向性、低毒性	柠檬醛的固体脂质纳米粒

2.2.1.1 乳剂 乳剂是指互不相溶的两相液体混合,其中一相液体以液滴状分散于另外一相液体中形成的非均相液体分散体^[10]。乳剂应用于中药精油稳定性改善的原理在于,精油作为油相与水相之间存在界面张力,如果降低界面自由就能使得两相合并。此时可以按照乳剂的类型与给药途径,选择合适的乳化剂以降低乳剂的表面张力,吸附乳滴周围的乳化剂,使其有规律的排列成乳化膜,进而降低油水两相间的界面张力和表面自由能,使得包含精油的乳剂表现出优异的稳定性和对颗粒聚集、重力分离的抵抗力。

乳剂因其独特的递药优势在中药精油中的应用日益增加^[20],中药精油乳剂的研究主要集中在对精油微乳、纳米乳剂的处方工艺研究、稳定性提高、活性评价、理化性质评价等方面。汤友军等^[21]通过构建微乳液体系以改善柑橘精油的稳定性,研究表明精油微乳液体系具有良好的均匀性、储存稳定性以及水相环境中的抗氧化活性。钟钰等^[22]通过绘制伪三元相图优化紫苏精油纳米乳的处方工艺,得到的紫苏精油纳米乳能够改善紫苏精油药物稳定性,提高其生物利用度。但O/W乳液易受如储存过程中的酸碱度、温度、离子强度和光照等环境因素的影响,有待进一步的研究^[23]。

2.2.1.2 乳胶剂 乳胶剂是一种乳状液型凝胶剂,即在O/W或W/O乳状液中添加凝胶剂而成,能够将油滴捕获到乳胶剂的三维网络中,比传统的O/W乳剂更加稳定。SANTOS J等^[24]通过微流化技术获得了迷迭香O/W纳米乳液并在其中添加了气相二氧化硅作为凝胶剂以形成微胶囊状的固体颗粒,成功将迷迭香精油包封在乳胶中提高了乳剂的物理稳定性并促进液滴的生成。

2.2.1.3 纳米结构脂质载体 纳米结构脂质载体是第二代基于脂质的无定型纳米颗粒,由固体和液体脂质结合而成。其核心是由70%固体脂质和30%液体脂质的混合物组成,其中液体脂质是由单独的精油或精油与其他液体脂质混合而成。中药精油在其中既是辅料又是发挥作用的活性物质,起到了药辅合一的作用^[25]。中药精油被纳米脂质载体中所含丰富而微小的纳米空腔所包裹,进一步被包封在固体脂质基质中^[26],从而实现中药精油纳米脂质载体的高负载性、优控释性,并且能降低环境因素的影响,达到改善中药精油稳定性目的。此外,纳米结构脂质载体对中药精油的“包封”也会提高精油的生物活性。KHEZRI K等^[27]将薄荷精油包封在纳米结构脂质载体中,实验结果表明包

封有效地提高了薄荷精油的抗菌性能,增强了皮肤愈合速度。

2.2.1.4 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒是以固态天然或合成的类脂将药物包裹于类脂核中制成粒径为 50~1 000 nm 的固态胶粒给药体系^[28]。固体脂质纳米粒作为中药精油的递送系统,其封装原理为通过固体脂质核心代替液体油相,一方面溶解中药精油,另一方面保护中药精油不被降解。徐坤^[29]采用微乳法制备连翘挥发油固体脂质纳米粒,通过对粒子的粒径、Zeta 电位等参数表征与稳定性试验,表明制剂具有良好的稳定性,并且能够扩展挥发油类药物的给药途

径,并提高其生物利用度。

2.2.2 基于自组装系统的递送系统

基于自组装系统改善中药精油稳定性的递送系统包括脂质体、磷脂复合物、乙醇脂质体、非离子表面活性剂囊泡。自组装系统能够在水溶液中自动组装成为双层膜状小泡进而形成疏水性空腔,故可有效的包裹中药精油,从而增强稳定性、改善疏水性并增加生物利用度。列举了基于自组装系统改善中药精油稳定性的递释系统分类及特点,见表 2,清晰的示意了 4 类基于自组装系统的脂质体在组成与结构上的差异,见图 2。

表 2 基于自组装系统改善中药精油稳定性的递释系统分类及特点

Table 2 Classification and characteristics of delivery systems for improving essential oil stability based on the self-assembled system

分类	特点	例子
脂质体	生物降解性、相容性,非免疫原性、无毒性;磷脂氧化、稳定性较低、半衰期短、磷脂氧化、内含物泄漏和包膜成分的融合 ^[30]	迷迭香精油温敏脂质体、菊花精油脂质体
磷脂复合物	包含精油稳定性更高,对酸碱敏感	芦丁磷脂复合物
乙醇脂质体	对于精油的溶解性好、包封率高,乙醇脂质体不稳定性	迷迭香酸乙醇脂质体
囊泡	相容性高、生物可降解性好、无毒、无免疫原性、低成本以及更高的化学和储存稳定性	香桃木精油的囊泡

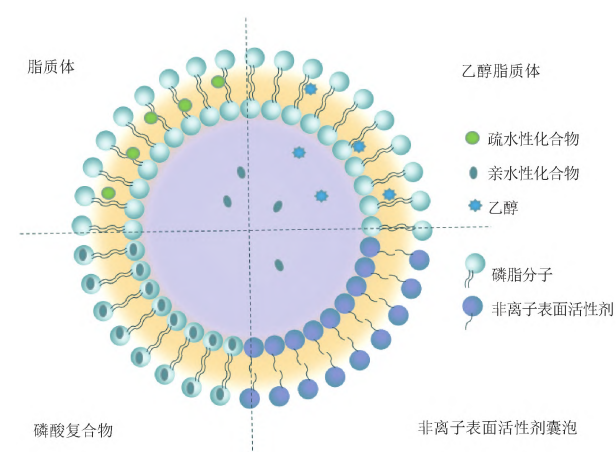


图 2 基于自组装系统的 4 种递释系统示意图

Fig. 2 Schematic diagram of four types of delivery systems based on the self-assembly system

2.2.2.1 脂质体 脂质体是由磷脂为膜材,在接触亲水溶剂后自动形成的双分子层球型膜状小泡,其结构由极性头的亲水性分子头端与非极性头的双亲性分子尾端^[31-32]。脂质体所形成的膜状空腔可以同时包裹包括中药精油在内的油溶性物质及其他水溶性的生物活性物质,使得两者共同发挥作用。

脂质体通过膜状小泡包裹中药精油可以确保其流动性,并有效改善精油的稳定性,进而提高中药精油的溶解度和生物利用度。黄炜超等^[33]对佛手精油脂质体的制备工艺及抗氧化活性进行考察,最终得到粒径适中、稳定性良好,抗氧化

活性较高的精油脂质体。此外,可添加胆固醇、植物甾醇、生物聚合物以及各种药用辅料以改善脂质体的物理化学性质、结构与功能特性^[31,34]。孙君颖等^[35]以二棕榈酰磷脂酰胆碱和胆固醇为膜材,制备了迷迭香精油温敏脂质体。LIN L 等^[36]将壳聚糖和果胶作为第二层和第三层包合物,显著提高菊花精油脂质体的稳定性。

2.2.2.2 磷脂复合物 磷脂复合物是含有植物化合物的脂质体,由多酚植物成分与磷脂酰胆碱组成,是一种特殊的脂质体。与脂质体相比,磷脂复合物除了可提高中药精油的生物利用度外,还能防止中药精油在外界环境因素作用与人体消化过程中被破坏,具有更高的稳定性、吸收性和生物可达性。芸香科植物芸香的挥发油中含有强抗氧化性成分芦丁, HANH T H V 等^[37]比较了芦丁脂质体和芦丁磷脂复合物的结构特性,研究表明磷脂复合物的络合作用对芦丁的抗氧化活性没有不利影响,且具有增强芦丁在胃肠道中的稳定从而促进吸收的作用。

2.2.2.3 乙醇脂质体 乙醇脂质体由磷脂、高含量酒精和水组成,是创新修饰的磷脂囊泡,能够同时包裹亲水成分和疏水成分。其技术关键在于将中药精油溶解于乙醇,从而具有很高的溶解性和包封率。目前有关中药精油醇脂质体应用集中在局部给药领域。迷迭香精油中含有单体成分迷迭香酸,具有很强的抗菌与抗氧化作用, YÜCEL I 等^[38]制备了迷迭香酸乙醇脂质体与醇脂质体,动物实验研究结果表明,迷迭香酸乙醇脂质体比脂质体在经皮给药发挥抗衰老方面更有效。

2.2.2.4 非离子表面活性剂囊泡 非离子表面活性剂囊泡由两亲性非离子表面活性剂在水中自组装而成,在结构上类

似于脂质体,但囊泡的非离子性质使其对包括酸碱度变化在内的外界环境更稳定。MAHBOOBEH R 等^[39]制备了香桃木精油的囊泡并考察了其抗菌活性,研究发现所形成的香桃木精油多层囊泡相比于香桃木精油具有更好的抗菌活性。

2.2.3 基于聚合物颗粒的递释系统

将中药精油包封在纳米粒子、纳米胶囊、纳米纤维中以改善其稳定性,这些聚合物颗粒能够有效实现中药精油的缓控释,并通过良好的包封作用改善精油的稳定性。基于聚合物颗粒改善中药精油稳定性递送系统的分类及特点,见表3,对比分析了各类递释系统的优缺点,为合理选择中药精油包封载体种类提高参考。

表3 基于聚合物颗粒改善中药精油稳定性的递送系统分类及特点

Table 3 Classification and characteristics of delivery systems for improving essential oil stability based on polymer particles

分类	特点	例子
纳米粒子(NPs)	多类型,控释、缓释、保护,易受环境酸碱、离子强度和热处理条件影响	迷迭香精油的壳聚糖纳米粒
纳米胶囊(NCs)	保护精油免受氧气、光和热的伤害	连翘叶精油微胶囊、百里香 pH 响应纳米胶囊
纳米纤维(NFs)	较高的包封率与生物活性,生物安全性需要进一步评价	柑橘精油电纺明胶纳米纤维、柠檬草精油纳米纤维-聚乙二醇复合物

2.2.3.1 纳米粒子 纳米粒子通常是由以天然高分子材料与合成高分子材料为主的聚合物,通过沉淀法、研磨法、高压均质法方法制成直径在1~1 000 nm的粒子^[40]。纳米粒子能够有效预防中药精油的降解,增加生物活性物质的稳定性并缓慢持久释放,从而进一步增强精油的抗菌和抗氧化的活性^[41-42]。MARIMAR B C 等^[43]研究了使用无机材料介孔二氧化硅纳米颗粒来包裹中药精油,研究表明纳米粒子能够防止精油挥发与降解,并增强它们对植物细菌病原体的抗菌活性。另一项研究表明,负载迷迭香精油的壳聚糖纳米粒比迷迭香精油提取物对枯草杆菌有更高的抗菌活性^[44]。此外,一些蛋白-树胶、蛋白-海藻酸盐等复合纳米粒子也被运用于中药精油的包封策略,用于改善精油的稳定性,增强递送中药精油的能力。

2.2.3.2 胶囊 微胶囊是一类采用高分子聚合技术并以高分子材料为壁壳,囊壁内包封囊芯制成的微小容器,囊芯内物质可以是微粒或者微滴^[45]。将中药精油包封在微胶囊壁材中可改善稳定性,目前微胶囊已被用于保护中药精油免受氧气、光和热的伤害。刘星等^[46]通过对连翘叶精油微胶囊制备工艺优化的研究,表明经过微胶囊化的连翘叶精油可有效地克服其高挥发性、低水溶性内在特性,还可以改善其对光、热及温度敏感等不足,有效提高了连翘精油的稳定性、抑

菌活性及抗氧化活性。

近年来,纳米胶囊对于中药精油的包封研究进一步深入,pH响应型生物聚合物纳米胶囊的研制受到关注。AULI-CHOVA T 等^[47]通过测定中药精油的释放动力学,探究几种聚合物对百里香、迷迭香、丁香精油的 pH 响应纳米胶囊合成效果的影响,表明基于壳聚糖-瓜尔胶结构的 pH 响应型中药精油纳米胶囊具有适宜的释药性、低毒性和抗菌活性。

2.2.3.3 纳米纤维 纳米纤维是指直径为纳米尺寸,采用相分离、自组装、热氧化和静电纺丝等方法生产的多孔结构线状材料。其中静电纺丝能够在高压电场下将聚合物溶液合成纳米纤维^[48]。由于纳米纤维制备过程中没有热量产生,可以保护包括中药精油在内的热不稳定性生物活性物质,确保其在加工和储存过程中的稳定性。TAVASSOLI-KAFRANI E 等^[49]研究了负载柑橘精油的明胶静电纺丝纳米纤维和明胶交联单宁酸纳米纤维的释放和储存稳定性,结果表明2种纳米纤维均能提供适宜的柑橘精油控释效果,并成功提高了柑橘精油的贮存稳定性。MISHRA D 等^[50]制备了纳米纤维-聚乙二醇复合材料提高了柠檬草精油在贮藏过程中的抗菌和抗氧化活性。此外,天然多糖如淀粉、壳聚糖、果胶、藻酸盐等也可作为聚合材料用于纳米纤维包封中药精油。

2.3 基于宏观递释系统的包封策略

可食用薄膜与海绵是包封中药精油的两种宏观递送系统,其优缺点分析比较总结,见表4。其中薄膜厚度小于0.3 mm,多数可生物降解,一般通过流延法得到成膜水分散体,也可用多糖、蛋白质干燥的方式制备。制备过程中,中药精油可通过乳化或均质化的方式加入到成膜分散体中,也可与聚合物相互作用然后被干燥后的乳剂包埋,形成稳定的薄膜包合物。SAPPER M 等^[51]采用流延法制备了百里香精油的淀粉-结冷胶共混物薄膜,其具有较高的包封率并且能够有效改善百里香精油稳定性,提高其抗菌活性。

表4 基于宏观递释系统改善中药精油稳定性分类及特点

Table 4 Classification and characteristics of delivery systems for improving essential oil stability based on the macroscopic delivery system

分类	特点	例子
薄膜	可防止水分流失,控制气体交换种类,防止成分损失,可生物降解	百里香精油的淀粉-结冷胶共混物薄膜
海绵	具有很高的活性化合物负载量,无毒,降毒,经济成本低	茶树精油脂质体-壳聚糖复合海绵

海绵具有微小空腔,能够包裹生物活性物质,是一种具有多孔基质的固体颗粒。TANG J 等^[52]采用静电自组装法制备了新型桉树精油脂质体-壳聚糖复合海绵,研究表明复合海绵提高了精油的稳定性,并且对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌具有更快、更有效的杀菌效果。

3 中药精油递释系统在医药领域的应用

3.1 口服给药

口服给药是目前常用且便捷的给药方式,受限于中药精油本身水溶性低、稳定差且刺激性强等特点,中药精油口服给药生物利用度低、易引起胃肠道刺激反应。

目前,各种纳米技术与载体用于中药精油包封,从而达到缓控释、改善稳定性、增加生物利用度的目的。SHI F等^[53]成功制备乳香与没药精油固体脂质纳米颗粒用于口服给药,研究表明固体脂质纳米颗粒可以有效减少乳香与没药精油混合物活性组分的蒸发,进一步增强混合精油的抗肿瘤活性。此外,中药精油的pH响应型生物聚合物纳米胶囊、介孔二氧化硅颗粒的肠道控制释特性被用于中药精油口服给药的研究,达到口服控制释药、靶向给药的目的^[54]。但目前中药精油口服给药新型制剂研究较少,这与人体胃肠道复杂的生理屏障及中药精油胃肠道刺激毒性反应有关。

3.2 经皮给药

经皮给药能够有效避免肝首过效应、平稳血药浓度、提高用药安全性^[55],但经皮给药受限于致密角质层结构,从而导致药物进入体循环困难、生物利用度低。各类递释系统能够有效促进药物渗透,从而提高药物的生物利用度。

目前中药精油经皮给药新剂型研究集中在微纳乳剂、纳米结构脂质载体、脂质体等。CARBONE C等^[56]开发装载迷迭香、薰衣草和牛至混合精油的纳米结构脂质载体用于克霉唑的联合给药,其潜在协同作用提高了克霉唑对局部耐药皮肤抗念珠菌病的治疗效果;LAOTHAWEEERUNGSAWAT N等^[57]研究了微乳降低精油刺激性效果,牛至精油微乳制剂的活性成分释放曲线、经皮吸收、皮肤滞留和抗炎活性结果,表明微乳可降低牛至精油的刺激作用,并且持续释放香芹酚,通过在皮肤层中的显著保留,从而增强抗炎活性,说明微乳可促进牛至精油中香芹酚的透皮递释。

3.3 注射给药

注射给药具有药物吸收快、血药浓度升高快、发挥疗效快等特点,基于各类递释系统包封中药精油,可有效改善中药精油的刺激性与疏水性并且发挥缓释的作用。ZHAO X L等^[58]制备了莜术油纳米结构脂质载体,体外释放实验表明液体脂质含量的调节可有效控制精油释放速率,以莜术油注射液为对照,发现通过大鼠尾静脉注射给药,纳米脂质载体包封的莜术油活性成分在大鼠体内的含量能够维持较为稳定水平,从而发挥持续释药的作用。

3.4 眼部用药

眼部感染疾病十分常见,易引起眼部发炎、视网膜脱落甚至失明等问题。中药精油具有良好的抗炎、抗菌效果,基于各类递释系统包封中药精油,可有效提高中药精油的角膜、结膜等屏障渗透性、控制其缓慢释放以及实现精油活性成分靶向转运的作用。例如纳米乳液可以增加中药精油的溶解度,并提高其释放稳定性。WANG X W等^[59]制备了一

种基于莜术油纳米乳剂热敏凝胶剂型的眼部用药,提高了莜术油的溶解度和稳定性,并有效眼部减少刺激性,可用于眼部单纯疱疹性角膜炎的治疗。

3.5 吸入给药

吸入给药具有用药便捷、起效快速、患者依从性好的优点,研究表明固体脂质纳米颗粒、纳米结构脂质载体等递释载体在肺部具有良好的生物相容性,从而使得包封后的中药精油可直接、快速达到肺部,发挥局部治疗的效果。ZHAO Y等^[60]采用高剪切均质化技术制备了固体脂质纳米颗粒装载的鱼腥草精油,可实现固体脂质纳米颗粒悬浮液在体外的可持续释药,药代动力学研究也表明基于固体脂质纳米颗粒的鱼腥草精油给药可延长药效并增加局部生物利用度,从而保持中药精油持续的吸入给药效果。

4 总结与展望

中药精油在传统与现代临床中发挥着重要的作用,具有生物活性强、作用发挥快、应用范围广的特点。但是也存在着挥发性强、稳定性差、生物利用度低等问题,极大的影响了中药精油在临床医疗、医药产品开发、药物制备等方面的应用。目前运用各种制剂技术对中药精油包封是改善精油稳定性的常用策略,不同的包封材料、不同的包封技术,形成了一系列运用包合物系统、微粒系统、宏观系统在内的递释载体以改善中药精油稳定性的包封策略,目前对于中药精油递释系统研究逐步深入,在原有包合物的基础上进行结构修饰、改性,使其获得更高的包封率、更好的缓控特性、更强的生物活性,例如修饰后的pH响应纳米胶囊以定向给药,添加液体脂质核心的纳米结构脂质载体包封以获得中药精油更高包封率,介孔二氧化硅材料用于纳米颗粒的制备以获得控缓释的特性。但是中药精油递释系统在制备过程中存在工艺复杂、变质,所用制备材料的生物安全性不达标,包封后材料的稳定性差导致中药精油泄露等问题,将各种递释系统应用于改善中药精油稳定性值得进一步研究。

在中药精油递释系统应用方面,包封后的中药精油在口服给药、经皮给药、注射给药等多种医药应用方面更加稳定与广泛。也有研究发现与单独包封一种中药精油的递释系统相比,2种或者多种不同中药精油组合得到的复合中药精油递释系统相较于单一中药精油的生物活性可显著增强,这一领域具有巨大的研究前景。此外,还需要努力利用自动化技术和高通量筛选来寻找更多中药精油活性成分并发现新的生物活性,进一步通过系统的动物实验、临床研究与工艺探究获得的大量数据信息以明确中药精油的作用并扩大中药精油的应用范围。

[参考文献]

- [1] 王雅琪,杨园珍,伍振峰,等. 中药挥发油传统功效与现代研究进展[J]. 中草药,2018,49(2):455.
- [2] 高锦明,杨志. 天然产品加工工艺学[M]. 杨凌:西北农林科技大学出版社,2018:59.

- [3] TUREK C, STINTZING F C. Stability of essential oils; a review [J]. *Compr Rev Food Sci F*, 2013, 12(1): 40.
- [4] TUREK C, STINTZING F C. Evaluation of selected quality parameters to monitor essential oil alteration during storage [J]. *J Food Sci*, 2011, 76(9): 1365.
- [5] SATYAVANI K, GURUDEEBAN S, LIFEN H, et al. Synergism of essential oils with lipid based nanocarriers: emerging trends in preservation of grains and related food products[J]. *Grain Oil Sci Technol*, 2019, 2(1): 21.
- [6] GOTTSCHALK P, BRODESSER B, PONCELET D, et al. Formation of essential oil containing microparticles comprising a hydrogenated vegetable oil matrix and characterization thereof[J]. *J Microencapsul*, 2018, 35(6): 513.
- [7] DOOST A S, NASRABADI M N, KASSOZI V, et al. Pickering stabilization of thymol through green emulsification using soluble fraction of almond gum-Whey protein isolate nano-complexes[J]. *Food Hydrocolloid*, 2019, 88: 218.
- [8] GÓMEZ B, BARBA F J, DOMÍNGUEZ R, et al. Microencapsulation of antioxidant compounds through innovative technologies and its specific application in meat processing[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2018, 82: 135.
- [9] 王世宇. 药用辅料学[M]. 北京:中国中医药出版社,2019: 161.
- [10] 方亮. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:37.
- [11] ARORA D, SANEJA A, JAGLAN S. Cyclodextrin-based delivery systems for dietary pharmaceuticals [J]. *Environ Chem Lett*, 2019, 29: 1.
- [12] 王艳丽,袁超,刘亚伟. 肉桂精油/羟丙基- β -环糊精包合物的表征及成分分析[J]. *中国食品添加剂*,2018(11):56.
- [13] 赵红红,阎克里,刘焕蓉. 氧化分解白术挥发油与羟丙基- β -环糊精包合工艺的研究[J]. *中草药*,2015,46(12):1768.
- [14] 杨玉婷,刘云华,刘玉红,等. 川芎挥发油羟丙基- β -环糊精包合物的制备及其性能研究[J]. *天然产物研究与开发*,2021,33(5):734.
- [15] NETO A R, BAHIA D, MARASCHIN M, et al. Factors affecting the entrapment efficiency of β -cyclodextrins and their effects on the formation of inclusion complexes containing essential oils[J]. *Food Hydrocolloid*, 2018, 77: 509.
- [16] MAJEED H, LIU F, HATEGEKIMANA J, et al. Bactericidal action mechanism of negatively charged food grade clove oil nanoemulsions[J]. *Food Chem*, 2016, 197: 75.
- [17] KAZEMI M, MOHAMMADIFAR M, AGHADAVOUD E, et al. Deep skin wound healing potential oflavender essential oil and licorice extract in a nanoemulsion form: biochemical, histopathological and gene expression evidences [J]. *J Tissue Viability*, 2020, 29(2): 116.
- [18] DOOST A S, SINNAEVE D, NEVE L D, et al. Influence of non-ionic surfactant type on the salt sensitivity of oregano oil-in-water emulsions[J]. *Colloids Surf A*, 2017, 525, 38.
- [19] DOOST A S, NIKBAKHT M, KASSOZI V, et al. Recent advances in food colloidal delivery systems for essential oils and their main components[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2020, 99: 474.
- [20] 邹灵辉,丁文雅,黄秋艳,等. 纳米乳在中药制剂领域的应用优势及其研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*,2021,27(18): 217.
- [21] 汤友军,鲁晓翔,石俊杰,等. 柑橘精油微乳体系构建配方及其理化性质研究[J]. *食品与发酵工业*,2021,47(13):167.
- [22] 钟钰,胡鹏翼,郑琴,等. 紫苏精油纳米乳的处方工艺研究与初步质量评价[J]. *中草药*, 2020, 51(22):5714.
- [23] TIAN H X, LU Z Y, LI D F, et al. Preparation and characterization of citral-loadedsolid lipid nanoparticles [J]. *Food Chem*, 2018, 248: 78.
- [24] SANTOS J, JIMENEZ M, CALERO N, et al. Influence of a shear post-treatment on rheological properties, microstructure and physical stability of emulgels formed by rosemary essential oil and a fumed silica[J]. *J Food Eng*, 2019, 241: 136.
- [25] 李怡,伍振峰,况弯弯,等. 纳米结构脂质载体提高精油稳定性及其应用研究[J]. *中国中药杂志*,2020,45(3):523.
- [26] JENNING V, THÜNEMANN A F, GOHLA S H. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids [J]. *Int J Pharm*, 2000, 199(2): 167.
- [27] KHEZRI K, FARAHPOU M R, RAD S M. Efficacy of Mentha pulegium essential oil encapsulated into nanostructured lipid carriers as an in vitro antibacterial and infected wound healing agent [J]. *Colloids Surf A*, 2020, 589: 124.
- [28] WISSING S A, KAYSER O, MULLER R H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drugdelivery [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2004, 56(9): 1257.
- [29] 徐坤. 连翘果实挥发油的分离抑菌研究及固体脂质纳米粒的制备[D]. 西安:西北大学,2012.
- [30] ZOGHI A, KHOSRAVI-DARANI K, OMRI A. Process variables and design of experiments in liposome and nanoliposome research [J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2018, 18: 324.
- [31] 张伟光,姜国玉,康慧珏. 磷脂与脂质体技术[M]. 哈尔滨:哈尔滨工程大学出版,2010:229.
- [32] GHARIB R, AUEZOVA L, CHARCOSSET C, et al. Drug-in-cyclodextrin-in-liposomes as a carrier system for volatile essential oil components: application to anethole [J]. *Food Chem*, 2017, 218(1): 365.
- [33] 黄炜超,汤酿,刘静宜,等. 佛手精油脂质体的制备及其抗氧化活性[J]. *现代食品科技*,2020,36(6):211.
- [34] WANG F C, ACEVEDO N, MARANGONI A G. Encapsulation of phytosterols andphytosterol esters in liposomes made with soy phospholipids by high pressure homogenization[J]. *Food Funct*, 2017, 8: 3964.
- [35] 孙君颖,卢莉璟,卢立新,等. 基于迷迭香精油温敏脂质体的响应型控释抗氧化复合膜制备[J]. *精细化工*,2021,38(8): 1564.
- [36] LIN L, GU Y, SUN Y, et al. Characterization of chrysanthemum

- essential oil triple-layer liposomes and its application against *Campylobacter jejuni* on chicken [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2019, 107: 16.
- [37] HANH T H V, SARAH M H, SCHEYLA D, et al. Are liposomes a superior nanodelivery system for the antioxidant rutin? [J]. *Int J Pharm*, 2018, 548(1): 82.
- [38] YÜCEL I, KARATOPRAK G E, DEIM S T. Anti-aging formulation of rosmarinic acid-loaded ethosomes and liposomes [J]. *J Microencapsul*, 2019, 36(2): 180.
- [39] MAHBOOBEH R, ABBAS P, FARIBA S, et al. Development, physicochemical characterization, and antimicrobial evaluation of niosomal myrtle essential oil [J]. *Res Pharm Sci*, 2018, 13(3): 250.
- [40] SEDAGHAT D A, KASSOZI V, GROOTAERT C, et al. Self-assembly, functionality, and *in vitro* properties of quercetinloaded nanoparticles based on shellac-almond gum biological macromolecules [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 129: 1024.
- [41] PRAKASH B, KUJUR A, YADAV A, et al. Nanoencapsulation: an efficient technology to boost the antimicrobial potential of plant essential oils in food system [J]. *Food Control*, 2018, 89: 1.
- [42] RAI M, PARALIKAR P, JOGEE P, et al. Synergistic antimicrobial potential of essential oils in combination with nanoparticles: Emerging trends and future perspectives [J]. *Int J Pharm*, 2017, 519(1/2): 67.
- [43] MARIMAR B C, PRESTON G M, VAN D, et al. Species-specific antimicrobial activity of essential oils and enhancement by encapsulation in mesoporous silica nanoparticles [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 122: 582.
- [44] LEE K H, LEE J S, KIM E S, et al. Preparation, characterization, and food application of rosemary extract-loaded antimicrobial nanoparticle dispersions [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2019, 101: 138.
- [45] AZADI S A, VASHEGHANI-FARAHANI E, HASHEMI-NAJAFABADI S, et al. Co-encapsulation of pancreatic islets and pentoxifylline in alginate-based microcapsules with enhanced immunosuppressive effects [J]. *Prog Biomater*, 2016, 5(2): 101.
- [46] 刘星, 丁琨, 李冠文, 等. 连翘叶精油微胶囊制备工艺优化及其对油脂抗氧化的影响 [J]. *保鲜与加工*, 2020, 20(6): 76.
- [47] AULICHOVA T, VENUSOVA E, VENUSOVA E, et al. Development of pH-responsive biopolymeric nanocapsule for antibacterial essential oils [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1799.
- [48] LAMARRA J, CALIENNI M N, RIVERO S, et al. Electrospun nanofibers of poly (vinyl alcohol) and chitosan-based emulsions functionalized with cabreuva essential oil [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 160: 307.
- [49] TAVASSOLI-KAFRANI E, GOLI S, FATHI M. Encapsulation of orange essential oil using cross-linked electrospun gelatin nanofibers [J]. *Food Bioprocess Technol*, 2018, 11: 427.
- [50] MISHRA D, KHARE P, SINGH D K, et al. Retention of antibacterial and antioxidant properties of lemongrass oil loaded on cellulose nanofibre-poly ethylene glycol composite [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 114: 68.
- [51] SAPPER M, WILCASO P, SANTAMARINA M P, et al. Antifungal and functional properties of starch-gellan films containing thyme (*Thymus zygis*) essential oil [J]. *Food Control*, 2018, 92, 505.
- [52] TANG J, GE Y. Development and evaluation of novel eucalyptus essential oil liposomes/chitosan composite sponges for medical use [J]. *Fibers Polym*, 2017, 18(3): 424.
- [53] SHI F, ZHAO J, LIU Y, et al. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles loaded with frankincense and myrrh oil [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 2033.
- [54] VALENTIN A, PÉLISSIER Y, BENOIT F, et al. Composition and antimalarial activity *in vitro* of volatile components of *Lippia multiflora* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(5): 1439.
- [55] 王锐, 张贝贝, 杨婧, 等. 经皮给药系统中促渗方法的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2855.
- [56] CARBONE C, TEIXEIRA M, SOUSA M, et al. Clotrimazole-loaded mediterranean essential oils NLC: a synergic treatment of candida skin infections [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(5): 231.
- [57] LAOTHAWEEERUNGSAWAT N, NEIMKHUM W, ANUCHAPREEDA S, et al. Transdermal delivery enhancement of carvacrol from *Origanum vulgare* L. essential oil by microemulsion [J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119052.
- [58] ZHAO X L, YANG C R, YANG K L, et al. Preparation and characterization of nanostructured lipid carriers loaded traditional Chinese medicine, zedoary turmeric oil [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(7): 773.
- [59] WANG X W, GU Y X, HE Y P, et al. Preparation and optimization formulation of zedoary turmeric oil nanoemulsion based thermo-sensitive gel for improved application in ophthalmology [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2021, 65: 102682.
- [60] ZHAO Y, CHANG Y X, HU X, et al. Solid lipid nanoparticles for sustained pulmonary delivery of Yuxingcao essential oil: preparation, characterization and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2016, 516(1/2): 364.

[责任编辑 丁广治]