氧化分解白术挥发油与羟丙基-β-环糊精包合工艺的研究

赵红红[1]，阎克里[2]，刘焕蓉[1*]

1. 山西大学化学化工学院，山西 太原　030006
2. 山西省肿瘤研究所，山西 太原　030013

摘　要：目的　优化氧化分解白术挥发油（decomposed volatile oil from *Atractylodes macrocephala*，DVOA）与羟丙基-β-环糊精（HP-β-CD）的包合工艺。**方法**　采用冷冻干燥法制备包合物，荧光分光光度法评价制备工艺。以包合率和含油率为指标，采用正交试验法，考察 HP-β-CD 与 DVOA 质量比、包合温度和包合时间对包合的影响，筛选出最佳包合工艺条件。通过紫外-可见光谱（UV-vis）、荧光光谱（FL）和显微成像法表征包合物，并进行稳定性测试，同时利用气相色谱-质谱联用（GC-MS）技术对 DVOA 包合前后的化学成分进行分析。**结果**　DVOA 与 HP-β-CD 形成了包合物，其最佳包合条件为 HP-β-CD 与 DVOA 质量比为 10∶1，包合温度 30 ℃，包合时间 2.0 h，平均包合率和含油率分别为 73.32%和 10.43%。包合前后 DVOA 的化学成分相同，包合过程只是对各组分的比例略有影响。**结论**　以最佳工艺条件制备的 DVOA-HP-β-CD 包合物工艺合理、稳定可行，可为 DVOA 的抗肿瘤新药研发提供可靠的实验基础。

关键词：氧化分解白术挥发油；羟丙基-β-环糊精；荧光分光光度法；包合工艺；包合率

中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2015)12 - 1768 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.12.011

Study on inclusion process of decomposed volatile oil from *Atractylodes macrocephala* with hydroxypropyl-β-cyclodextrin

ZHAO Hong-hong[1], YAN Ke-li[2], LIU Huan-rong[1]

1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China
2. Shanxi Provincial Tumor Hospital, Taiyuan 030013, China

Abstract: Objective　To optimize the inclusion process of decomposed volatile oil from *Atractylodes macrocephala* (DVOA) with hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD). **Methods**　The inclusion complex was prepared by the freeze drying method. The preparation process was evaluated using fluorescence spectrophotometry. The inclusion process conditions were screened by the orthogonal test, with the inclusion ratio and oil ratio as indexes, and mass ratio between HP-β-CD and DVOA, inclusion temperature and inclusion time as the impacting factors. The inclusion complex was characterized through ultraviolet-visible spectra (UV-vis), fluorescence spectra (FL) and microscopic imaging, and the stability test was performed. Simultaneously, the chemical composition in DVOA before and after inclusion was analyzed by GC-MS technique. **Results**　The DVOA and HP-β-CD had formed inclusion complex, the optimal inclusion conditions were as follows: The mass ratio of HP-β-CD to DVOA was 10∶1, the inclusion temperature was 30 ℃, the inclusion time was 2.0 h, and the ratios of average inclusion and oil were 73.32% and 10.43%, respectively. The chemical composition of DVOA was consistent before and after inclusion, the inclusion just had the slight effects on proportion of each component. **Conclusion**　The preparation process of DVOA/HP-β-CD inclusion complex under the optimal conditions is reasonable, stable, and feasible, and can provide the reliable experimental basis for the anti-tumor new drug research and development of DVOA.
Key words: decomposed volatile oil from *Atractylodes macrocephala*; hydroxypropyl-β-cyclodextrin; fluorescence spectrophotometry; inclusion process; inclusion ratio

氧化分解白术挥发油（decomposed volatile oil from *Atractylodes macrocephala*，DVOA）为白术挥发油经光照氧化分解后的稳定产物[1-2]，可杀伤抑制及诱导人类卵巢癌细胞 SKOV-3 凋亡，在凋亡早期、

收稿日期：2015-01-14

作者简介：赵红红（1989—），女，硕士研究生，研究方向为抗肿瘤中药挥发油剂型研究。Tel: 15035104172　E-mail: zhaohh1210@163.com

***通信作者**　刘焕蓉（1956—），女，教授，研究方向为生药（中药）制品品质评价与标准化研究。Tel: 13935172273　E-mail: liuhr@sxu.edu.cn

晚期均可发挥作用[3]。

药物经环糊精包合后可增加其溶解度、掩盖异味、提高生物利用度[4-8]。目前，应用较多的是 β-环糊精（β-CD），但其水溶性较小，且具有溶血等不良反应[9-10]，而羟丙基-β-环糊精（HP-β-CD）水溶性好，热稳定性高，而且肾毒性、溶血作用及刺激性均较小，是极有潜力的安全、有效的增溶剂[11-12]。本实验采用冷冻干燥法制备 DVOA-HP-β-CD 包合物，通过测定包合物包合率和含油率，筛选出最佳制备工艺，同时利用 GC-MS 技术[10,13]对比分析 DVOA 包合前后的化学成分，为将 DVOA 开发为抗肿瘤新药提供依据。

1 仪器与材料

LGJ-25C 冷冻干燥机，北京四环科学仪器厂有限公司；岛津 UV-1601 紫外-可见分光光度计，日本 Shimadzu 公司；Varian Cary Eclipse 荧光分光光度计，美国瓦里安中国有限公司；Olympus 光学显微镜，日本 Olympus 公司；7890A 气相色谱-5975C 质谱联用仪，美国 Agilent 公司；SK250H 超声仪，上海科导超声仪器有限公司；YC-HSJ-A 数显恒温搅拌水浴锅，上海仪纯实业有限公司；DHG-9123A 型电热恒温干燥箱，上海一恒科技有限公司；KDC-1044 低速离心机，科大创新股份有限公司。

色谱纯醋酸乙酯，天津四友化工厂；分析纯无水乙醇，北京化工厂；石油醚（30～60 ℃），天津市科密欧化学试剂有限公司；去离子水。

HP-β-CD（批号 20131105）购于郁南县永光环状糊精有限公司；DVOA 自制（经 HPLC 法测定 DVOA 中苍术酮为 1.92%）[14]。

2 方法与结果

2.1 DVOA 溶液的制备

精密称取 DVOA 100 mg，用醋酸乙酯溶解并定容于 50 mL 量瓶中，制成质量浓度为 2 mg/mL 的 DVOA 储备液。

2.2 包合物及物理混合物的制备

准确称取一定量的 HP-β-CD，加蒸馏水 20 倍，制成质量分数为 5%的 HP-β-CD 水溶液，置于恒温磁力搅拌水浴锅内；另取一定量的 DVOA，用等量无水乙醇溶解，在实验设定的温度下以 1 200 r/min 的恒定转速边搅拌边缓慢滴入上述 HP-β-CD 水溶液中，继续搅拌一定的时间后取出冷却至室温，用 0.45 μm 有机微孔滤膜滤过，滤液在−80 ℃冰箱中预冷冻 24 h 后放入冷冻干燥仪中进行冷冻干燥，产物用石油醚（30～60 ℃）洗涤除去表面残留的 DVOA，挥去石油醚即得 DVOA-HP-β-CD 包合物的白色疏松粉末。同时按质量比 1∶10 研磨混匀 DVOA 与 HP-β-CD，备用。

2.3 包合物中 DVOA 溶液的制备

精密称取 DVOA-HP-β-CD 包合物 30 mg，加 1 mL 蒸馏水溶解，超声提取 10 min 后加入 5 mL 醋酸乙酯充分振摇萃取，静置。以 3 000 r/min 离心 10 min，上清液用 0.22 μm 微孔滤膜滤过后备用。以相同的方法制备 HP-β-CD 醋酸乙酯空白样品，备用。

2.4 荧光分析方法的建立

2.4.1 DVOA 的激发与发射波长 取“2.1”项中 DVOA 储备液，用醋酸乙酯稀释至质量浓度为 0.5 mg/mL，设置仪器狭缝宽度均为 5 nm，扫描荧光光谱见图 1。由图 1 可得，DVOA 溶液的激发波长为 370 nm，发射波长为 455 nm。

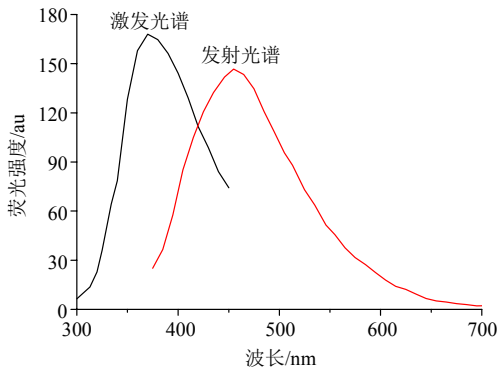

图 1 DVOA 激发和发射光谱

Fig. 1 Excitation and emission spectrum of DVOA

2.4.2 标准曲线的绘制 分别精密吸取“2.1”项中 DVOA 储备液 0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 mL 于 10 mL 量瓶中，加醋酸乙酯至刻度，制成质量浓度梯度为 10、20、40、80、160、320 μg/mL 的 DVOA 系列对照品溶液。以醋酸乙酯为空白，进行测定；以荧光强度（F）为纵坐标，DVOA 质量浓度（C）为横坐标，绘制标准曲线。结果表明，DVOA 溶液在 10～320 μg/mL 线性关系良好，回归方程为 F＝124.79 C＋1.78，r＝0.999 8。

2.4.3 精密度试验 取“2.1”项中 DVOA 储备液，测定荧光强度，重复 6 次，其 RSD 均小于 1.5%。

2.4.4 重复性试验 按“2.3”项中方法制备包合物中 DVOA 溶液，共 6 份，测定荧光强度，结果其 RSD 均小于 1.2%。

2.4.5 加样回收率试验 精密称取已知 DVOA 量

的包合物 30 mg（相当于 DVOA 3.1 mg），共 9 份，用 1 mL 蒸馏水溶解后置 10 mL 具塞试管中超声提取 10 min，然后每 3 份分别加入“2.1”项中 DVOA 储备液 1.2、1.5、1.8 mL，加醋酸乙酯至 6 mL，充分振摇萃取，静置。以 3 000 r/min 离心 10 min，上清液用 0.22 μm 微孔滤膜滤过、醋酸乙酯适当稀释后，以 HP-β-CD 醋酸乙酯溶液为空白，测定荧光强度，根据回归方程得到加标样品中 DVOA 的质量浓度，计算回收率，DVOA 回收率为 98.5%～100.3%，平均回收率为 99.6%，RSD 为 0.74%。

2.4.6　稳定性试验　取“2.3”项中滤液，分别在 0、1、2、3、4 h 测定荧光强度。结果 4 h 内 DVOA 荧光强度稳定，RSD 为 1.08%。

2.4.7　包合物中 DVOA 量的测定　取“2.3”项中滤液，以 HP-β-CD 醋酸乙酯溶液为空白，测定荧光强度，平行 3 次，依据回归方程计算包合物中 DVOA 的量，并通过公式：包合率＝包合物中 DVOA 质量/DVOA 加入量，含油率＝包合物中 DVOA 质量/包合物质量，计算包合率和含油率。

2.5　包合工艺的正交优选

2.5.1　因素与水平的选择　依据预试验结果，选择 HP-β-CD 与 DVOA 的质量比（A）、包合温度（B）和搅拌包合时间（C）为影响因素，各因素设置 3 个水平[15]进行试验，因素与水平见表 1。

2.5.2　正交试验与评价　选用 $L_9(3^4)$ 进行正交试验，按设定的各因素与水平条件，制备 DVOA-HP-β-CD 包合物，并进行定量测定，依据综合评分进行包合工艺评价，综合评分＝0.8×包合率/最大包合率＋0.2×含油率/最大含油率。结果见表 1，方差分析结果见表 2。

表 1 结果显示，各因素对 DVOA 包合效果的影响依次为 A＞B＞C，且因素 A 中 K_3＞K_2＞K_1、因素 B 中 K_1＞K_2＞K_3、因素 C 中 K_1＞K_3＞K_2。由表 2 方差分析可知，A 因素各水平间有极显著性差异，B 因素各水平间有显著性差异，C 因素 3 个水平间无显著性差异。综合表 1 和表 2 结果得出，DVOA-HP-β-CD 包合物最佳制备工艺条件为 $A_3B_1C_1$，即 HP-β-CD 与 DVOA 的质量比为 10∶1，包合温度为 30 ℃，包合时间为 2.0 h。

2.5.3　包合工艺验证试验　按上述最佳工艺制备 3 批包合物，测定包合率与含油率。结果 3 批的包合率分别为 73.26%、72.75%、73.97%，含油率分别为

表 1　DVOA-HP-β-CD 包合工艺正交试验结果 (n = 3)

Table 1　Results of orthogonal test on inclusion of DVOA-HP-β-CD (n = 3)

试验号	A	B/℃	C/h	D (误差)	包合率/%	含油率/%	综合评分
1	6∶1 (1)	30 (1)	2.0 (1)	(1)	51.90	7.60	72.02
2	6∶1 (1)	40 (2)	2.5 (2)	(2)	39.73	4.39	52.32
3	6∶1 (1)	50 (3)	3.0 (3)	(3)	35.42	4.06	47.58
4	8∶1 (2)	30 (1)	2.5 (2)	(3)	59.35	6.96	78.95
5	8∶1 (2)	40 (2)	3.0 (3)	(1)	55.58	5.22	71.38
6	8∶1 (2)	50 (3)	2.0 (1)	(2)	52.66	5.54	68.80
7	10∶1 (3)	30 (1)	3.0 (3)	(2)	71.85	10.15	98.98
8	10∶1 (3)	40 (2)	2.0 (1)	(3)	72.78	9.58	98.87
9	10∶1 (3)	50 (3)	2.5 (2)	(1)	61.80	8.70	85.07
K_1	171.92	249.95	239.69	228.47			
K_2	219.13	222.57	216.34	220.10			
K_3	282.92	201.45	217.94	225.40			
R	111.00	48.50	23.35	8.37			

表 2　DVOA-HP-β-CD 包合工艺正交试验方差分析

Table 2　Variance analysis of orthogonal test on inclusion of DVOA-HP-β-CD

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	2 068.772	2	173.090	P＜0.01
B	394.219	2	32.984	P＜0.05
C	113.427	2	9.490	
D (误差)	11.952	2		

$^{**}P$＜0.01 为差异极显著　$^{*}P$＜0.05 为差异显著

$^{**}P$ < 0.01 is very significant　$^{*}P$ < 0.05 is significant

10.28%、10.55%、10.46%，表明本实验优选的包合物制备工艺合理、稳定可行。

2.6 DVOA-HP-β-CD 包合物的表征

2.6.1 紫外-可见光谱（UV-vis）表征 分别用蒸馏水溶解 HP-β-CD 及 DVOA-HP-β-CD 包合物，醋酸乙酯溶解 DVOA 及 DVOA 与 HP-β-CD 的物理混合物，然后进行 UV-vis 扫描，扫描范围 200～480 nm。结果见图 2。DVOA、DVOA 与 HP-β-CD 的物理混合物在 252 nm 有特征吸收峰，HP-β-CD 无吸收峰，而 DVOA-HP-β-CD 包合物中 DVOA 的特征吸收峰消失，表明 DVOA 已与 HP-β-CD 形成良好的包合。

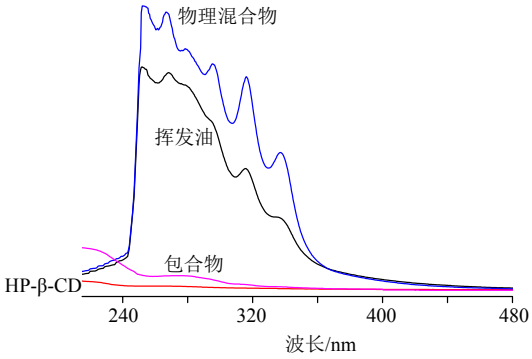

图 2 DVOA、HP-β-CD、DVOA 与 HP-β-CD 物理混合物及 DVOA-HP-β-CD 包合物的 UV-vis 图

Fig. 2 UV-vis spectra of DVOA, HP-β-CD, physical mixture of DVOA-HP-β-CD, and DVOA-HP-β-CD inclusion complex

2.6.2 荧光光谱（FL）表征 以醋酸乙酯为溶剂，在 380～700 nm 对 DVOA、DVOA 与 HP-β-CD 的物理混合物、DVOA-HP-β-CD 包合物进行 FL 扫描，狭缝宽度为 5 nm，结果见图 3。可以看出，DVOA 与 HP-β-CD 物理混合物的 FL 与 DVOA 相同，而 DVOA 与 HP-β-CD 形成包合物时，DVOA 分子进入 HP-β-CD 的疏水内腔，局部微环境极性降低、刚性增加，从而使其 FL 的最大发射波长从 455 nm 蓝移到了 430 nm，荧光强度增加，该结果表明 DVOA 已与 HP-β-CD 形成了良好的包合[16]。

2.6.3 显微成像表征 取 HP-β-CD 和 DVOA-HP-β-CD 包合物各少许，用 95%乙醇制片，置于数码光学显微镜下观察，结果见图 4。HP-β-CD 为无规则透明晶体，而 DVOA-HP-β-CD 包合物为黑色颗粒状物质，表明包合物已经形成。

2.7 包合物稳定性考察

分别取等量 DVOA 与 HP-β-CD 的物理混合物和 DVOA-HP-β-CD 包合物各 3 份，置于玻璃容器中，室温放置，分别于 0、1、3、5、7 d 准确取样 30 mg，按“2.3”项下方法处理，经“2.4”项下荧光分析法测定溶液的质量浓度，计算平均含油率，结果见表 3。随着放置时间的增加 DVOA-HP-β-CD 包合物稳定性明显优于 DVOA 与 HP-β-CD 的物理混合物。

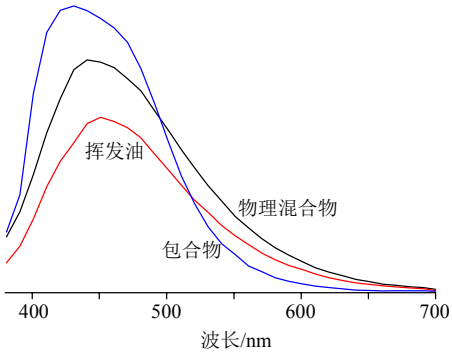

图 3 DVOA、DVOA 与 HP-β-CD 物理混合物和 DVOA-HP-β-CD 包合物的 FL 图

Fig. 3 Fluorescence spectra of DVOA, physical mixture of DVOA with HP-β-CD, and DVOA-HP-β-CD inclusion complex

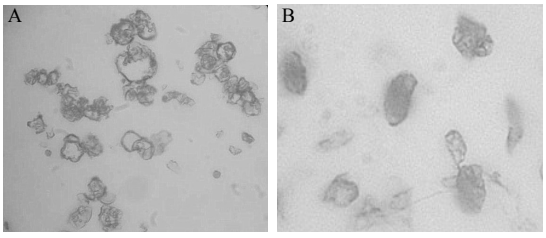

图 4 HP-β-CD (A) 和 DVOA-HP-β-CD 包合物 (B) 显微成像结果

Fig. 4 Microscopic imaging results of HP-β-CD (A) and inclusion complex of DVOA-HP-β-CD (B)

表 3 DVOA-HP-β-CD 包合物及其物理混合物的稳定性 (n = 3)

Table 3 Stability of inclusion complex and physical mixture of DVOA-HP-β-CD (n = 3)

时间/d	平均含油率/%		时间/d	平均含油率/%	
	包合物	混合物		包合物	混合物
0	10.28	15.60	5	10.11	12.15
1	10.20	13.45	7	10.09	11.96
3	10.14	12.37	RSD/%	0.76	11.44

2.8 包合前后 DVOA 的 GC-MS 分析

2.8.1 GC-MS 测定条件 GC 条件：HP-5MS 毛细管柱（30 m×0.25 mm，0.25 μm）；色谱柱升温程序：初始温度 80 ℃，保持 2 min，后以 6 ℃/min 升至 240 ℃，保持 1 min，然后以 12 ℃/min 升至 280 ℃，

保持 15 min。分流比 10∶1，载气为高纯氦气（体积分数为 99.999%），体积流量 1 mL/min，柱前压 49 kPa，进样量 1 μL。

MS 条件：电子轰击能量 70 eV，离子源温度 230 ℃，四级杆温度 150 ℃，接口温度 250 ℃，溶剂延迟 2.0 min。

2.8.2 GC-MS 测定结果　分别取包合前 DVOA 溶液和“2.3”项下包合物中 DVOA 溶液，用醋酸乙酯稀释，经 0.22 μm 滤膜滤过，按上述条件进行分析，经 NIST05 数据库检索，结合面积归一化法确定 DVOA 包合前后化学成分及相对质量分数，结果见表 4。包合前后 DVOA 中均鉴定出 27 种成分，分别占 DVOA 总成分的 95.04%和 94.34%；DVOA 中成分均被包合，其中石竹烯氧化物、茅术醇、1,3,3-三甲基-2-(3-甲基-2-亚甲基-3-亚丁烯基) 环己醇和广木香内酯比例不变，3-环戊基-6-甲基-3,4-庚二烯-2-酮、毕茄油橙烯、去氢环状长叶烯氧化物、δ-榄香酮、正十六酸、6-异丙烯基-4,8a-二甲基-1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢化-萘-2-醇、β-桉叶醇、白术内酯 I 和白术内酯 III 包合后比例略有增加，其余成分包合后比例降低。结果表明，DVOA 与 HP-β-CD 已形成了包合，包合前后 DVOA 的化学成分相同，但包合对

表 4　包合前后 DVOA 的组成

Table 4　Components of DVOA before and after inclusion

序号	化合物名称	保留时间/min	分子式	相对质量分数/%	
				包合前	包合后
1	1-乙烯基-7,7-二甲基-二环 [2.2.1] 庚-2-酮	10.08	$C_{11}H_{16}O$	1.73	1.32
2	4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-4a,8a-dimethyl-*cis*-2(1*H*)-Naphthalenone	13.01	$C_{12}H_{18}O$	0.82	0.73
3	3-环戊基-6-甲基-3,4-庚二烯-2-酮	13.40	$C_{13}H_{20}O$	2.53	2.68
4	β-桉叶烯	13.50	$C_{15}H_{24}$	2.96	2.88
5	1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢化-4a,8-二甲基-2-(1-甲基乙烯基) 萘	14.52	$C_{15}H_{24}$	2.30	2.24
6	香橙烯	14.72	$C_{15}H_{22}$	1.48	1.36
7	石竹烯氧化物	15.51	$C_{15}H_{24}O$	0.74	0.74
8	匙叶桉油烯醇	16.21	$C_{15}H_{24}O$	0.58	0.52
9	喇叭烯氧化物	16.37	$C_{15}H_{24}O$	2.87	2.61
10	9,10-去氢环状异长叶烯	16.72	$C_{15}H_{22}$	2.03	1.82
11	榄香醇	17.14	$C_{15}H_{26}O$	0.70	0.54
12	4,4a,5,6,7,8-六氢化-4a,5-二甲基-3-(1-甲基亚乙基)-2(3*H*)-萘	18.42	$C_{15}H_{22}O$	3.01	2.83
13	茅术醇	18.67	$C_{15}H_{26}O$	0.87	0.87
14	1,3,3-三甲基-2-(3-甲基-2-亚甲基-3-亚丁烯基) 环己醇	18.88	$C_{15}H_{24}O$	0.79	0.79
15	荜澄茄油烯醇	19.38	$C_{15}H_{26}O$	3.84	3.93
16	去氢环状长叶烯氧化物	20.08	$C_{15}H_{22}O$	0.65	0.87
17	isovelleral	20.73	$C_{15}H_{20}O_2$	2.06	1.98
18	δ-榄烯酮	21.11	$C_{15}H_{22}O$	0.67	0.79
19	1-甲氧基-2-(1-甲基-2-亚甲基环戊基)-苯	21.69	$C_{15}H_{22}$	5.62	5.44
20	正十六酸	22.36	$C_{16}H_{32}O_2$	1.71	1.86
21	6-异丙烯基-4,8a-二甲基-1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢化-萘-2-醇	22.47	$C_{15}H_{24}O$	0.58	0.71
22	β-桉叶醇	23.32	$C_{15}H_{26}O$	19.89	20.27
23	广木香内酯	23.92	$C_{15}H_{20}O_2$	1.78	1.78
24	白术内酯 I	24.09	$C_{15}H_{20}O_2$	11.55	11.64
25	白术内酯 III	24.68	$C_{15}H_{20}O_3$	10.76	10.96
26	9,12(*Z*,*Z*)-十八碳二烯酸	25.18	$C_{18}H_{32}O_2$	1.97	1.86
27	17-(1,5-二甲基己基)-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢化-1*H*-环戊 [a] 3-菲酚	38.05	$C_{27}H_{46}O$	10.55	10.32

DVOA 组成略有影响。

3 讨论

3.1 DVOA 定量测定方法的选择

本实验建立了荧光分光光度法检测 DVOA 的分析方法，该法用样量少、耗时短、实验误差小、灵敏度高，可用于包合物中 DVOA 的定量测定。实验过程中，发现 HP-β-CD 微溶于醋酸乙酯，而 DVOA 在醋酸乙酯中溶解性良好，且具有较强荧光发射，故选择醋酸乙酯作为溶剂。

3.2 包合反应中 HP-β-CD 水溶液浓度的选择

采用正交设计进行 DVOA-HP-β-CD 包合工艺研究前，对 HP-β-CD 水溶液浓度对包合过程的影响进行了考察，由于 HP-β-CD 的溶解度＞60%，实验中选择低、中、高质量分数分别为 5%、20%和 50%的 HP-β-CD 水溶液进行包合物的制备，结果显示，用 20%和 50% HP-β-CD 的水溶液进行包合时，无论搅拌时间的长短和包合温度的高低，均有许多 DVOA 漂浮于 HP-β-CD 水溶液表面，未与 HP-β-CD 很好地直接接触，而用 5%的 HP-β-CD 水溶液进行包合时未出现此现象，故选择 5%的 HP-β-CD 水溶液进行包合物的制备。

3.3 包合前后 DVOA 化学成分的分析

采用优选的最佳包合工艺制备的 DVOA-HP-β-CD 包合物，经 GC-MS 分析显示，包合前后 DVOA 的化学成分相同，包合过程只是对各组分的比例略有影响，这是由于 DVOA 中各成分分子大小、几何形状、空间构型、基团的性质等影响环糊精与 DVOA 分子的空间匹配和选择性，从而造成包合后一些成分比例的变化[17]。因此，通过正交试验优选的冷冻干燥法制备 DVOA-HP-β-CD 包合物的工艺合理、稳定可行，可为 DVOA 的抗肿瘤新药研发提供可靠的实验基础。

参考文献

[1] 王 虹, 阎克里, 赵 丽, 等. 白术挥发油光照氧化及成分分析 [J]. 分析科学学报, 2011, 27(3): 316-320.

[2] 王 虹, 阎克里, 鲁甲龙, 等. 白术挥发油及其溶液氧化分解稳定性条件的分析 [J]. 分析科学学报, 2013, 29(4): 523-526.

[3] 阎克里, 朱秀卿, 刘芳芳, 等. 分解前后白术挥发油对细胞凋亡及细胞周期影响的研究 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(12): 1372-1375.

[4] 曾 俊, 杨宗发. β-环糊精及其衍生物在中药领域中的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2008, 24(2): 229-230.

[5] Yotaro A, Shigeru K, Fumiyoshi Y, *et al*. Effect of low-molecular-weight β-cyclodextrin polymer on release of drugs from mucoadhesivebuccal film dosage forms [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(9): 1679-1683.

[6] 李 颖, 曾茂贵, 郑 笈, 等. 星点设计-效应面法优化鱼腥草挥发油-β-环糊精包合物的制备工艺 [J]. 中草药, 2014, 45(13): 1855-1862.

[7] 王 博, 李洪起, 连潇嫣, 等. 星点设计-效应面法优化阿德福韦-β-环糊精包合物制备工艺的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1227-1230.

[8] Davis M E, Brewster M E. Cyclodextrin-based pharmaceutics: Past, present and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(12): 1023-1035.

[9] 杨彩琴, 王 静, 纪桂霞. 羟丙基-β-环糊精对双苯氟嗪包合作用的热力学研究 [J]. 化学研究与应用, 2010, 22(4): 23-27.

[10] 马君义, 王宝生, 黄玉龙, 等. 羟丙基-β-环糊精对百里香挥发油包合作用的研究 [J]. 食品工业科技, 2013, 34(1): 258-262.

[11] 蔡双霜, 黄 华, 陈 莉. 羟丙基-β-环糊精的应用发展 [J]. 中国药业, 2008, 17(10): 78-79.

[12] 高振珅, 王 兰. 姜黄素羟丙基-β-环糊精包合物的制备及其性质研究 [J]. 中草药, 2012, 43(10): 1951-1956.

[13] 徐先顺, 夏厚林, 彭玉秀, 等. 白术挥发油包合前后化学成分的研究 [J]. 西南民族大学学报: 自然科学版, 2004, 30(6): 718-720.

[14] 王 虹, 阎克里, 赵 丽, 等. 白术挥发油光照氧化及成分分析 [J]. 分析科学学报, 2011, 27(3): 316-320.

[15] 毕开顺, 陈庆华, 潘卫三, 等. 环糊精包合技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[16] Răileanu M, Todan L, Voicescu M, *et al*. A way for improving the stability of the essential oils in an environmental friendly formulation [J]. *Mater Sci Engin C*, 2013, 33(6): 3281-3288.

[17] Buvari B A, Barcza L. Influence of the guests, the type and degree of substitution on inclusion complex formation of substituted β-cyclodextrim [J]. *Talanta*, 1999, 49(3): 577-579.