

低共熔溶剂在中药领域的应用研究进展

王继龙¹, 陈方圆², 刘晓霞¹, 魏舒畅^{1*}

1. 甘肃中医药大学 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃卫生职业学院, 甘肃 兰州 730207

摘要: 低共熔溶剂 (DESs) 因具有制备简单、价格低廉、环境友好、挥发性低、溶解能力强、结构可设计、易生物降解等特点, 被认为是一种新型的绿色溶剂, 在很多领域中有着诱人的应用前景。近年来, DESs 已被用于中药活性成分的提取 (如黄酮、皂苷、多糖、生物碱、醌类、酚酸、挥发油等)、分离、色谱分析等方面。对 DESs 的制备和性质及其在中药领域的最新研究成果进行综述, 探讨其目前在中药领域应用中存在的问题, 并对其发展趋势进行展望。

关键词: 低共熔溶剂; 绿色溶剂; 中药; 活性成分; 性质; 提取

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)17-4559-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.17.025

Application of deep eutectic solvents in Chinese materia medica

WANG Ji-long¹, CHEN Fang-yuan², LIU Xiao-xia¹, WEI Shu-chang¹

1. Gansu Engineering Research Center for Chinese Medicine Pharmaceutical Technology, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Health Vocational College, Lanzhou 730207, China

Abstract: Deep eutectic solvents (DESs), as a class of novel green solvents, show the promising applications in many fields due to their unique properties such as simple preparation, low cost, environmental friendliness, low volatility, high dissolution power, feasibility of structural design and biodegradability. Recently, DESs have been applied for the extraction, separation and chromatography of active components (flavonoids, saponins, polysaccharides, alkaloids, quinones, phenolic acids, volatile oil, etc) from Chinese materia medica. This article introduced the preparation and properties of DESs, reviewed the development of DESs applications in the field of traditional Chinese medicine, discussed the existing problems and outlined the general trends as well.

Key words: deep eutectic solvents; green solvents; Chinese materia medica; active components; properties; extraction

近年来,在“绿色制造”的时代潮流中,“中药绿色制造”^[1-3]、“天然产物绿色提取”^[4]等现代化制造模式应运而生,“建立中药绿色制造体系”已被《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》制定为重点任务。“绿色溶剂”是中药和天然产物绿色制造的重要保障,其需求日益迫切,其研究一直备受关注。

低共熔溶剂 (deep eutectic solvents, DESs) 是一种快速兴起的替代传统有机溶剂和离子液体 (ILs) 的新型绿色溶剂,由 Abbott 等^[5]于 2003 年首次提出。DESs 通常是由一定物质的量比的氢键受

体 (hydrogen bond acceptor, HBA) 如季铵盐和氢键供体 (hydrogen bond donor, HBD) 如酰胺、羧酸、多元醇等通过氢键结合形成的一种低共熔混合物,具有低熔点、低成本、低毒性、低蒸汽压、易制备、能再生、可生物降解、结构可设计、溶解性能好等独特的物理化学性质,在电化学、生物催化、分离提纯、纳米技术等诸多领域中已得到广泛应用^[6-9]。本文就 DESs 的制备、性质及其在中药领域的应用进展进行综述。

1 DESs 的制备

自 2003 年 Abbott 等^[5]通过氯化胆碱与尿素获得

收稿日期: 2020-01-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81460608); 甘肃省基础研究创新群体项目 (1506RJIA034); 甘肃省高等学校创新能力提升项目 (2019A-079); 甘肃中医药大学青年科研基金项目 (ZQ2015-9)

作者简介: 王继龙, 讲师, 从事中药制剂与工艺研究。Tel: 18215123103 E-mail: wjl8013@163.com

*通信作者 魏舒畅, 教授, 从事中药制药新剂型与新技术研究。

第1个 DESs 以来,已有大量 DESs 制备的报道。典型的 DESs 是由特定物质的量比的氯化胆碱(HBA)和脲、羧酸或甘油(HBD)组成的混合物通过在约 80 °C 条件下加热、搅拌形成的均一、透明的液体,其熔点一般低于 100 °C。2011 年,Choi 等^[10]报道了由氯化胆碱、天然羧酸、不同糖、甚至水组合形成的黏性液体,被称之为“天然低共熔溶剂”(natural deep eutectic solvents, NADESs)。DESs

的制备方法有加热法^[5]、冷冻干燥法^[11]、减压蒸发法^[12]等,其中加热法的使用最为广泛。近年来通过对 DESs 形成机制的探究^[13-14],现一般观点认为,DESs 的形成是由于 HBA 和 HBD 分子间的氢键作用。

2 DESs 的性质

DESs 性质的相关研究主要集中在熔点、密度、黏度和电导率方面。常见 DESs 的熔点数据见表 1,可以看出大多数 DESs 的熔点都在 100 °C 以下。这

表 1 常见 DESs 的熔点

Table 1 Freezing point temperatures of common DESs

HBA		HBD		DESs		参考文献
化合物	熔点/°C	化合物	熔点/°C	HBA 与 HBD 物质的量比	熔点/°C	
氯化胆碱	303	尿素	134	1 : 2	12	9
氯化胆碱	303	硫脲	175	1 : 2	69	9
氯化胆碱	303	1-甲基脲	93	1 : 2	29	9
氯化胆碱	303	1,3-二甲基脲	102	1 : 2	70	9
氯化胆碱	303	1,1-二甲基脲	180	1 : 2	149	9
氯化胆碱	303	乙酰胺	80	1 : 2	51	9
氯化胆碱	303	苯甲酰胺	129	1 : 2	92	9
氯化胆碱	303	己二酸	153	1 : 1	85	9
氯化胆碱	303	苯甲酸	122	1 : 1	95	9
氯化胆碱	303	柠檬酸	149	1 : 1	69	9
氯化胆碱	303	丙二酸	134	1 : 1	10	9
氯化胆碱	303	草酸	190	1 : 1	34	9
氯化胆碱	303	苯乙酸	77	1 : 1	25	9
氯化胆碱	303	苯丙酸	48	1 : 1	20	9
氯化胆碱	303	琥珀酸	185	1 : 1	71	9
氯化胆碱	303	丙三酸	159	1 : 1	90	9
氯化胆碱	303	亚甲基丁二酸	166	1 : 1	57	15
氯化胆碱	303	辛二酸	142	1 : 1	93	15
氯化胆碱	303	反式肉桂酸	133	1 : 1	93	15
氯化胆碱	303	酒石酸	171	1 : 0.5	47	15
氯化胆碱	303	对羟基苯甲酸	215	1 : 0.5	87	15
氯化胆碱	303	咖啡酸	212	1 : 0.5	67	15
氯化胆碱	303	没食子酸	251	1 : 0.5	77	15
氯化胆碱	303	对香豆酸	214	1 : 0.5	67	15
氯化胆碱	303	乙酰丙酸	32	1 : 2	25	15
氯化胆碱	303	异山梨醇	62	1 : 2	25	15
氯化胆碱	303	木糖醇	96	1 : 1	25	15
氯化胆碱	303	山梨醇	99	1 : 1	25	15
氯化胆碱	303	乙二醇	-12.9	1 : 2	-66	16
氯化胆碱	303	甘油	17.8	1 : 2	-40	16
氯化胆碱	303	苯酚	41	1 : 3	-20	17
氯化胆碱	303	邻甲酚	31	1 : 3	-24	17
氯化胆碱	303	2,3-二甲酚	75	1 : 3	-12	17
氯化胆碱	303	咪唑	89	3 : 7	56	18
四丁基溴化铵	34	咪唑	89	3 : 7	21	18
甲基三苯基溴化膦	231~233	甘油	17.8	1 : 1.75	-4.03	19
甲基三苯基溴化膦	231~233	乙二醇	-12.9	1 : 4	-49.34	19
甲基三苯基溴化膦	231~233	2,2,2-三氟乙酰胺	73~75	1 : 8	-69.29	19
苄基三苯基氯化膦	345~347	甘油	17.8	1 : 5	50.36	19
苄基三苯基氯化膦	345~347	乙二醇	-12.9	1 : 3	47.91	19
苄基三苯基氯化膦	345~347	2,2,2-三氟乙酰胺	73~75	3 : 1	99.72	19

是由于氢键的作用,使 HBA 与 HBD 之间的电荷发生离域,形成的混合物具有低的晶格能,从而熔点降低^[20]。一般而言,DESs 的氢键键能越强,其熔点降低程度越大。低的熔点不仅有利于提取分离过程中介质的传输,还拓宽了操作温度范围。

表 2 显示了所选 DESs 的密度、黏度、电导率

和表面张力。可以看出,在室温附近,DESs 的密度通常略大于水的密度,并随温度的升高而降低。但其黏度要比水等常见分子溶剂高得多,黏度随温度的升高而降低,且二者符合阿伦尼乌斯(Arrhenius)关系式^[24],选择低黏度的 HBD 有利于低黏度 DESs 的合成,选择低黏度 DESs 有利于中

表 2 DESs 的密度、黏度、电导率和表面张力

Table 2 Density, viscosity, conductivity and surface tension of selected DESs

DESs	HBA 与 HBD 物质的量比	密度/ (g·cm ⁻³)	黏度/ (mPa·s)	电导率/ (mS·cm ⁻¹)	表面张力/ (mN·m ⁻¹)	测量温 度/℃	参考 文献
氯化胆碱/尿素	1:2	1.187 9	214	1.287	—	30	21
氯化胆碱/尿素	1:2	1.24	169	0.199	52	40	22
氯化胆碱/2,2,2-三氟乙酰胺	1:2	1.342	77	0.286	35.9	40	22
氯化胆碱/乙酰胺	1:2	1.085 2	127	2.71	—	30	21
氯化胆碱/三甘醇	1:4	1.120 2	44	1.858	—	30	21
氯化胆碱/木糖醇	1:1	1.244 5	3 867	0.173	—	30	21
氯化胆碱/山梨醇	1:1	1.279 4	13 736	0.063	—	30	21
氯化胆碱/对甲苯磺酸 ^a	1:1	1.207 4	183	1.138	—	30	21
氯化胆碱/草酸 ^b	1:1	1.237 1	89	2.35	—	30	21
氯化胆碱/乙酰丙酸	1:2	1.132	119	1.422	—	30	21
氯化胆碱/苹果酸	1:1	1.279 6	11 475	0.041	—	30	21
氯化胆碱/柠檬酸 ^a	1:1	1.331 3	45 008	0.018	—	30	21
氯化胆碱/酒石酸	2:1	1.273 5	66 441	0.014	—	30	21
氯化胆碱/乙二醇	1:2	1.113 9	25	9.73	—	30	21
氯化胆碱/乙二醇	1:2	1.12	36	7.61	49	20	23
氯化胆碱/甘油	1:2	1.185 4	177	1.647	—	30	21
氯化胆碱/甘油	1:2	1.181	376	1.047	55.8	20	23
氯化胆碱/1,4-丁二醇	1:3	1.052	140	1.654	47.6	20	23
氯化胆碱/1,4-丁二醇	1:4	1.041	47	2.43	—	30	21
氯化胆碱/丙二酸	1:1	1.211 2	616	0.732	—	30	21
氯化胆碱/丙二酸	1:1	—	721	0.55	65.68	25	24
氯化胆碱/木糖/水	1:1:1	1.250 5	887	1.092	—	30	21
氯化胆碱/蔗糖/水	5:2:5	1.273 7	3 939	0.147	—	30	21
氯化胆碱/果糖/水	5:2:5	1.209 5	598	1.399	—	30	21
氯化胆碱/葡萄糖/水	5:2:5	1.209 4	584	2.82	—	30	21
氯化胆碱/麦芽糖 ^a /水	5:2:5	1.272 3	3 122	0.421	—	30	21
氯化胆碱/苯酚	1:3	1.095	58.8	2.38	—	20	17
氯化胆碱/苯酚	1:3	1.092	44.6	3.14	—	25	17
氯化胆碱/苯酚	1:3	1.089	35.2	3.88	—	30	17
氯化胆碱/苯酚	1:3	1.086	28.2	4.77	—	35	17
氯化胆碱/苯酚	1:3	1.083	23.1	5.76	—	40	17
氯化胆碱/苯酚	1:3	1.080	19.2	6.77	—	45	17
氯化胆碱/邻甲酚	1:3	1.071	77.6	1.21	—	25	17
甲基三苯基溴化磷/乙二醇	1:4	1.23	109.8	0.788	—	25	25
甲基三苯基溴化磷/2,2,2-三氟乙酰胺	1:8	1.39	136.5	0.848	—	25	25

^a一水合物 ^b脱水

^amonohydrate ^bdehydration

药提取、分离过程中目标物质的扩散,提高传质速率。除此之外,与中药提取、分离密切相关的其他重要物性如表面张力、pH 值、溶解性的报道则极为少见,因此,有必要对 DESs 物理性质开展系统性研究。

3 DESs 在中药领域中的应用

作为一种新型的生态友好溶剂,DESs 目前已被应用于中药活性成分的高纯度提取和分离、色谱分析以及用作药物溶剂和药物载体。

3.1 中药活性成分提取

近年来,DESs 作为传统溶剂的新型绿色替代品,已被广泛用于黄酮、皂苷、多糖、生物碱、酚

酸、醌类及挥发油等中药活性成分的提取。近年来 DESs 在中药提取领域的应用实例见表 3。

可以看出,优选的 DESs 对中药活性成分的提取比传统方法更高效,且 DESs 一般与适量的水混合使用,以降低其黏度,调节极性。然而,DESs 种类繁多,不同类型 DESs 对不同种类中药活性成分提取的特异性和规律性尚未被发现,需进一步研究和总结,以便深入理解 DESs 结构特点及与活性成分的作用机制,便于更加合理高效地对提取过程进行优化。同时根据 DESs 的可设计性开发出针对特定中药活性成分的任务型溶剂。

表 3 DESs 在中药活性成分提取领域中的应用

Table 3 Application of DESs to extraction of active components from Chinese medicine

分类	中药/复方	目标/指标成分	DESs 物质的量比	提取溶剂含水 体积分数/%	结果	参考文献
黄酮类	槐米	芦丁	氯化胆碱-三甘醇 (1:4)	20	芦丁的 DESs 提取率达到 $(194.17 \pm 2.31) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 与 60%乙醇和 60%甲醇相比具有明显优势	21
	槐花	槲皮素、山柰酚、异鼠李素苷	L-脯氨酸-甘油 (2:5)	10 (质量分数)	DESs 联合超声辅助提取槲皮素、山柰酚和异鼠李素的提取率分别为 126.7 、 3.7 、 $13.3 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 比甲醇-超声辅助提取和热回流提取更环保、有效	26
	黄芩	黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素	氯化胆碱-乳酸 (1:2)	20	DESs 对黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素的提取率分别为 (33.10 ± 1.02) 、 (8.32 ± 0.34) 、 (9.21 ± 0.36) 、 $(1.637 \pm 0.060) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 高于 60%乙醇	27
	黄芩	黄芩苷	氯化胆碱-乳酸 (1:1)	40	DESs 联合超高压萃取对黄芩苷的提取率为 $116.8 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 高于 70%乙醇和热回流、微波辅助提取法	28
	银杏叶	槲皮素、杨梅素	氯化胆碱-草酸-乙二醇 (1:1:3)	50	槲皮素、杨梅素的提取率分别为 1.40 、 $1.11 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 较传统溶剂分别提高了 104.7% 和 90.0%	29
	侧柏叶	杨梅苷、槲皮苷、穗花杉双黄酮、扁柏黄酮	氯化胆碱-乙酰丙酸 (1:2)	10	与水、50%甲醇和甲醇相比, 90% 的氯化胆碱/乙酰丙酸是提取侧柏叶中极性和非极性化合物的最有效溶剂	30
	降香	夏枯草素、鸢尾黄素、染料木黄酮、生物炭素 A	氯化胆碱-乙二醇 (1:2)	26	DESs 对夏枯草素、鸢尾黄素、染料木黄酮、生物炭素 A 的提取率高于 70%乙醇。DESs 结合负压气蚀辅助提取对上述 4 种异黄酮的提取率分别为 1.204 、 1.057 、 0.911 、 $2.448 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 干质量, 高于 DESs 结合超声波辅助提取	31
	玉竹	总黄酮	醋酸钠-乳酸 (1:5)	22	总黄酮提取率可达 $20.13 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 提取率极显著高于 70%乙醇 ($8.88 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$) 和 85%丙酮 ($13.31 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$) ($P < 0.01$)	32
	夏枯草	总黄酮	氯化胆碱-甘油 (1:4)	27	总黄酮提取率为 $(78.13 \pm 5.60) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 较乙醇超声 ($72.58 \pm 6.60) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、乙醇浸渍 ($5.25 \pm 0.43) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、HCl 超声 ($8.84 \pm 0.74) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 更高效、经济和环保	33
	鸡骨草	总黄酮	氯化胆碱-乙二醇 (1:2)	30	总黄酮提取率为 $4.967 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 较 50%乙醇提高了 33.3%	34
	金钱草	总黄酮	氯化胆碱-乙二醇 (1:3)	23 (质量分数)	总黄酮提取率为 $7.198 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 提取效果较传统溶剂具有明显优势	35
	淫羊藿	淫羊藿苷	氯化胆碱、甜菜碱和 L-脯氨酸类共 43 种	25	L-脯氨酸/1-甲基脒(1:1)、L-脯氨酸/丙二酸酯(1:1)、L-脯氨酸/乙酰丙酸 (1:2)、甜菜碱/苹果酸 (1:1)、氯化胆碱/ <i>N,N'</i> -二甲基脒 (1:1) 等 14 种 DESs 对淫羊藿苷的提取率均高于甲醇	36
皂苷类	三七	三七皂苷 R ₁ 、人参皂苷 Rg ₁ 、人参皂苷 Rb ₁	氯化胆碱、甜菜碱和 L-脯氨酸类共 43 种	25	酰胺类 DESs 比其他 DESs 显示出更高的皂苷提取率。12 种 DESs 的提取率与甲醇相当, 特别是氯化胆碱/ <i>N,N'</i> -二甲基脒 (1:1) 和 L-脯氨酸/1-甲基脒 (1:1) 提取的皂苷含量较高, 差异显著	36

续表 3

分类	中药/复方	目标/指标成分	DESs 物质的量比	提取溶剂含水 体积分数/%	结果	参考 文献
皂苷类	人参	人参皂苷	甘油-L-脯氨酸/蔗糖 (9:4:1)	33.9 (质量分数)	人参皂苷的提取率为 $(8.16 \pm 0.12) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 明显高于已报道的溶剂和提取方法, 对所提取人参皂苷的生物活性无影响	37
多糖类	鸡骨草	总皂苷	氯化胆碱-乙二醇 (1:2)	30	总皂苷提取率为 $26.569 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 较 50%乙醇提高了 96.4%	34
	山药	多糖	氯化胆碱-1,4-丁二醇 (1:4)	32.89	多糖的平均提取率为 $(15.98 \pm 0.15) \%$, 高于热水提取和水-超声辅助提取	38
	千斤拔	多糖	氯化胆碱-1,3-丁二醇 (1:5)	11	多糖提取率可达 2.47%, 显著高于水提醇沉后所得多糖 ($P < 0.05$)	39
生物碱类	三颗针	盐酸药根碱、盐酸巴马汀、 盐酸小檗碱	氯化胆碱-乙酰丙酸 (1:2)	34	此 DESs 对生物碱提取率最高, 为 $(3.11 \pm 0.08) \%$, 显著高于参照溶剂甲醇	36
醌类	大黄	大黄酸、大黄素、大黄酚、 大黄素甲醚、芦荟大黄素	氯化胆碱、甜菜碱和 L-脯氨酸类共 43 种	25	氯化胆碱/乙酰丙酸 (1:2)、氯化胆碱/草酸 (1:1)、甜菜碱/乙酰丙酸 (1:2) 和 L-脯氨酸/乙酰丙酸 (1:2) 4 种 DESs 对蒽醌的提取率与甲醇相似	36
	丹参	隐丹参酮、丹参酮 I、丹参 酮 II _A	氯化胆碱-1,2-丁二醇 (1:5)	30	采用球磨机辅助 DESs 对隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II _A 的提取率分别为 0.176 、 0.181 、 $0.421 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 较甲醇超声辅助提取和热回流提取绿色、高效	40
	丹参	丹酚酸 B、迷迭香酸、紫草酸	氯化胆碱、甜菜碱和 L- 脯氨酸类共 43 种	25	与甲醇相比, 大多数 DESs 表现出更高的酚酸提取率, 其中氯化胆碱/乙酰胺 (1:1) 的提取率最高	36
酚酸类	茵陈	绿原酸、咖啡酸	四甲基氯化铵-尿素 (1:4)	50 (60%甲醇)	绿原酸、咖啡酸的提取率分别为 9.35 、 $0.31 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 与之前研究相比, 提取率分别增加了 177% 和 138%	41
	山楂	绿原酸	氯化胆碱-1,4-丁二醇 (1:3)	—	绿原酸提取率为 $4.845 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 质量分数达到 97.6%	42
	金银花	绿原酸、咖啡酸、3,5-二咖 啡酰奎宁酸、3,4-二咖啡 酰奎宁酸、4,5-二咖啡酰 奎宁酸	氯化胆碱-1,3-丁二醇 (1:6)	10	DESs 结合微波辅助萃取绿原酸、咖啡酸、3,4-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸和 4,5-二咖啡酰奎宁酸的提取率分别为 (26.07 ± 1.25) 、 (0.148 ± 0.007) 、 (0.930 ± 0.018) 、 (23.67 ± 1.03) 、 $(8.85 \pm 0.38) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 分别为 DESs 结合超声波辅助提取的 1.30、2.34、1.31、1.27、1.16 倍	43
	夏枯草	迷迭香酸、异迷迭香酸苷	氯化胆碱-乙二醇 (1:4)	36、30	迷迭香酸、异迷迭香酸苷的提取率分别为 3.658 、 $1.049 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 高于先前报道的其他提取方法和溶剂	44
醌式查耳 酮苷类	红花	羟基红花黄色素、 cartormin、红花苷	脯氨酸-苹果酸-水 (1:25 1:3)、乳酸-葡萄糖/ 水 (5:1:3)	25	75%PMH (脯氨酸/苹果酸/水) 是羟基红花黄色素和 cartormin 的最佳溶剂, 羟基红花黄色素的提取率与水和 40%乙醇高 8%; cartormin 的提取率比水和 40%乙醇高 14%。LGH (乳酸/葡萄糖/水) 是红花苷的最佳溶剂, 提取率比 40%乙醇高 23%	45
挥发油	小茴香	精油	氯化胆碱-乙二醇-六水 — 合氯化铁 (1:2:1)	—	样品经过金属基低共熔溶剂 (MDES) 预处理后, 提取所得精油较未预处理者含有更多的挥发性成分 (分别鉴定出 44 种和 26 种)	46
萜内酯类	青蒿	青蒿素	甲基三辛基氯化铵-1-丁 醇 (1:4)	—	青蒿素的提取率为 $(7.993 \pm 0.036 \pm 4) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 明显高于传统有机溶剂石油醚的提取率	47
	银杏叶	萜内酯	甜菜碱-乙二醇 (1:3)	40 (质量分数)	比目前最有效的溶剂 (70%乙醇) 具有更高的萜内酯提取率, 总提取率为 $(1.94 \pm 0.03) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 单次可提取 99.37%	48
其他	红景天	红景天苷、酪醇	乙二醇-乙酰丙酸 (1:1)	40 (质量分数)	对红景天苷、酪醇的提取率分别可达 $(18.126 \pm 0.166 \pm 7)$ 、 $(1.560 \pm 0.024 \pm 0) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 提取效果明显高于相同条件下的水和乙醇	49
	桂枝	香豆素、桂皮酸、桂皮醛	氯化胆碱-1,4-丁二醇 (1:4)	—	提取的香豆素、桂皮酸、桂皮醛的含量质量分数分别为 (0.218 ± 0.007) 、 $(0.061 \pm 0.000 \pm 7)$ 、 $(1.43 \pm 0.01) \%$, 与药典方法无显著性差异	50
	复方双黄连	黄芩苷、连翘苷、绿原酸	氯化胆碱-乳酸 (1:1)	30	绿原酸、黄芩苷和连翘苷的提取率分别为 29.77、112.66、 $5.99 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 高于《中国药典》方法	51

3.2 中药活性成分分离

目前报道的 DESs 大多具有较强的亲水性, 而水形成氢键的能力较强, 可不同程度地破坏 DESs 组分间的氢键^[52], 即亲水性 DESs 在水溶液中不稳定。因此, DESs 在中药活性成分分离中的应用极为少见, Khezeli 等^[53]报道了一种基于 DESs 的超声辅助液液微萃取方法 (UALLME-DESs), 用于从肉桂油中萃取阿魏酸、咖啡酸和肉桂酸。即先将由氯化胆碱/乙二醇 (1:2) 组成的 DESs 添加到含有肉桂油的正己烷中, 经过超声加速萃取, 最后通过离心进行相分离, 成功实现了痕量水平目标分析物的预浓缩。而疏水性 DESs 在含水体系中的应用虽有报道^[54], 但尚未拓展到中药领域。因此, 开发适用于分离中药活性成分、残留农药、重金属等的疏水性 DESs 迫在眉睫。

3.3 中药活性成分色谱分析

近年来, DESs 作为固定相填料、新型流动相添加剂、固相萃取中的洗脱剂已被用于中药目标化合物的色谱分离分析。2015 年, Tang 等^[55]首次使用 DESs 制备 DESs 基二氧化硅作为固定相吸附剂, 用于高效液相色谱分离海带多糖并获得了满意结果。Tan 等^[56]以 DESs 作为新型流动相添加剂, 利用体积比 32:68 的乙腈-1.0%氯化胆碱-乙二醇 (1:3) 水溶液 (pH 3.3, 盐酸调节) 为优化后的流动相, 改善了盐酸黄连碱、血根碱、盐酸小檗碱和白屈菜红碱 4 种季铵生物碱在 C₁₈ 柱上的色谱分离, 如减少峰拖尾和提高分辨率。样品的分离机制归因于 HBD 和 HBA 的共同作用, 氯化胆碱可有效覆盖二氧化硅表面残留的硅烷醇, 乙二醇可减少分析物的保留时间。该方法已应用于中成药“蓝芩口服液”中盐酸小檗碱的测定。可见, 在流动相中添加 DESs 可有效提高复杂样品中分析物的分离和选择性。作为洗脱剂, DESs 已被用于优化山楂提取物中咖啡酸的固相萃取过程。当甲醇与 DESs 氯化胆碱/甘油 (1:2) 以体积比为 3:1 混合时, 表现出最好的洗脱能力, 咖啡酸的回收率为 82.32%^[57]。

3.4 其他

中药有效成分是中药对机体起治疗作用的药效物质基础, 但大多数中药有效成分存在稳定性差、溶解度低、吸收差、首过效应明显等问题。DESs 作为一种毒性极低、生物降解性和溶解性良好的优良溶剂^[21], 在上述问题的研究中也备受重视。Chen 等^[58]研究了丹参中丹酚酸 B 在 4 种不同 HBD-胆碱

基 DESs 中的稳定性, 结果表明, 在室温或高温下, 丹酚酸 B 在 DESs 中比在水或乙醇溶液中更稳定, DESs 可以增强丹酚酸 B 的稳定性, 并且促进其透膜吸收。随后该团队又研究了 DESs 对丹酚酸 B 在小鼠体内的药物组织分布影响, 与对照组比较, 丹酚酸 B 溶入氯化胆碱-甘油 (1:2) 后给药, 增加了其在肝组织的分布, 并加快其吸收和消除, 起到一定的减毒增效作用^[59]。Dai 等^[60]研究发现红花中的天然色素在糖基 NADES 中比在水或 40%乙醇溶液中更稳定, 表明 DESs 对不稳定生物活性成分具有良好的增稳作用, 这种强稳定能力是由于溶质和 NADES 分子之间形成强氢键相互作用。上述研究表明, DESs 作为药物溶剂、载体在临床中具有较好的应用前景。

4 DESs 在中药领域应用的问题与展望

DESs 因其独特的物理化学性质, 在中药领域的应用范围日渐广泛, 并展现出较好的发展前景。但目前 DESs 在中药研究中尚处于初始阶段, 还存在许多问题和制约, 需要进一步深入探究。

4.1 黏度高、传质效率低

DESs 的黏度远高于常用传统溶剂, 用于中药提取传质阻力较大, 现有文献均以中药材粉末为提取原料, 此举虽可提高传质效率, 但同时也增加了后续固液分离的难度, 工艺放大存在困难。针对该问题, 一方面可将 DESs 与一定比例的水混合进行黏度和极性调节, 一定程度上提高传质效率和提取率; 另一方面最好与其他技术相结合, 如超声波辅助提取 (UAE)、微波辅助提取 (MAE)、超高压萃取 (UPE)、负压气蚀辅助提取 (NPCE) 等, 以强化提取过程。同时, 近年来的研究表明, 一些 DESs 能溶解木质纤维素^[61], 起到破壁作用, 这是促进细胞内化合物释放、提高传质效率的新途径。

4.2 缺乏有效再生方法

DESs 蒸气压较低, 常规减压浓缩不适合其回收。目前报道的回收方法有大孔树脂吸附、冷冻干燥、固相萃取等^[26,37], 相比之下, 大孔树脂吸附法具有操作简单、成本低廉的优势, 在富集、分离提取物的同时实现 DESs 的再生和回收, 但后续的树脂再生工序依旧繁琐。因此, 寻找高效再生方法对 DESs 的进一步发展至关重要。

4.3 毒理学性质信息不足

尽管组成 DESs 的各化合物多无毒, 对环境无影响, 但这并不能保证由其组成的 DESs 也具有同

样的特征。截止目前,有关 DESs 的研究主要集中在应用方面,而对其毒性鲜有报道。Hayyan 等^[62-63]研究发现由甘油、乙二醇、三甘醇和尿素与氯化胆碱制成的 4 种常用 DESs 的细胞毒性远高于其个体组分。可见,在 DESs 真正被称为无毒之前需对其进行深入研究。

4.4 疏水性 DESs 缺乏

目前文献报道的 DESs 大多是亲水性的,很难在含水体系中得到应用(如中药水提液中重金属、有机农药的萃取),这就极大地限制了其实际应用范围。因此,开发疏水性 DESs,将 DESs 的应用范围从非水体系扩展至含水体系显得尤为重要。

4.5 缺乏与传统溶剂的系统对比

DESs 在中药提取领域的报道目前仅局限于单体化合物或某一有效部位,是否可以真正替代常用传统溶剂水和乙醇用于中药或复方多类成分同时提取,还需从提取物的化学成分种类、含量及药效差异等方面做进一步研究。

相信随着对 DESs 研究的不断深入,上述问题会得到良好解决,进而在中药领域得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] 郭立玮,党建兵,陈顺权,等. 关于构建中药绿色制造理论与技术体系的思考 and 实践 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1745-1758.
- [2] 郭立玮,邢卫红,朱华旭,等. 中药膜技术的“绿色制造”特征、国家战略需求及其关键科学问题与应对策略 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3267-3279.
- [3] 杨明,伍振峰,王芳,等. 中药制药实现绿色、智能制造的策略与建议 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1205-1210.
- [4] Chemat F, Vian M A, Cravotto G. Green extraction of natural products: Concept and principles [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 8615-8627.
- [5] Abbott A P, Capper G, Davies D L, et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures [J]. *Chem Commun*, 2003, 9(1): 70-71.
- [6] Hou Y C, Yao C F, Wu W Z. Deep eutectic solvents: Green solvents for separation applications [J]. *Acta Phys-Chim Sin*, 2018, 34(8): 873-885.
- [7] Li X X, Kyung H R. Development of deep eutectic solvents applied in extraction and separation [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(18): 3505-3520.
- [8] 岳旭东,袁冰,朱国强,等. 低共熔溶剂在有机合成和萃取分离中的应用进展 [J]. 化工进展, 2018, 37(7): 2627-2634.
- [9] Smith E L, Abbott A P, Ryder K S. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications [J]. *Chem Rev*, 2014, 114(21): 11060-11082.
- [10] Choi Y H, van Spronsen J, Dai Y, et al. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? [J]. *Plant Physiol*, 2011, 156(4): 1701-1705.
- [11] Gutiérrez M C, Ferrer M L, Mateo C R, et al. Freeze-drying of aqueous solutions of deep eutectic solvents: A suitable approach to deep eutectic suspensions of self-assembled structures [J]. *Langmuir*, 2009, 25(10): 5509-5515.
- [12] 曾朝喜. 天然低共熔溶剂理化性质及其在脂肪酶催化转化应用中的研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2016.
- [13] Sun H, Li Y, Wu X, et al. Theoretical study on the structures and properties of mixtures of urea and choline chloride [J]. *J Mol Model*, 2013, 19(6): 2433-2441.
- [14] Aissaoui T, Benguerba Y, AlNashef I M. Theoretical investigation on the microstructure of triethylene glycol based deep eutectic solvents: COSMO-RS and TURBOMOLE prediction [J]. *J Mol Struct*, 2017, 1141: 451-456.
- [15] Maugeri Z, Domínguez de María P. Novel choline-chloride-based deep-eutectic-solvents with renewable hydrogen bond donors: Levulinic acid and sugar-based polyols [J]. *RSC Adv*, 2012, 2(2): 421-425.
- [16] 侯玉翠,王震,任树行,等. 低共熔溶剂在混合物分离中的应用 [J]. 科学通报, 2015, 60(26): 2490-2499.
- [17] Guo W J, Hou Y C, Ren S H, et al. Formation of deep eutectic solvents by phenols and choline chloride and their physical properties [J]. *J Chem Eng Data*, 2013, 58(4): 866-872.
- [18] Hou Y W, Gu Y Y, Zhang S M, et al. Novel binary eutectic mixtures based on imidazole [J]. *J Mol Liq*, 2008, 143(2/3): 154-159.
- [19] Kareem M A, Mjalli F S, Hashim M A, et al. Phosphonium-based ionic liquids analogues and their physical properties [J]. *J Chem Eng Data*, 2010, 55(11): 4632-4637.
- [20] Abbott A P, Capper G, Davies D L, et al. Preparation of novel, moisture-stable, Lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains [J]. *Chem Commun*, 2001, 37(19): 2010-2011.
- [21] Zhao B Y, Xu P, Yang F X, et al. Biocompatible deep eutectic solvents based on choline chloride: Characterization and application to the extraction of rutin from *Sophora japonica* [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2015, 3(11): 2746-2755.

- [22] Abbott A P, Capper G, Gray S. Design of improved deep eutectic solvents using hole theory [J]. *Chem Phys Chem*, 2006, 7(4): 803-806.
- [23] Abbott A P, Harris R C, Ryder K S. Application of hole theory to define ionic liquids by their transport properties [J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111(18): 4910-4913.
- [24] Abbott A P, Boothby D, Capper G, *et al.* Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(29): 9142-9147.
- [25] Shahbaz K, Mjalli F S, Hashim M A, *et al.* Prediction of the surface tension of deep eutectic solvents [J]. *Fluid Phase Equilib*, 2012, 319: 48-54.
- [26] Nam M W, Zhao J, Lee M S, *et al.* Enhanced extraction of bioactive natural products using tailor-made deep eutectic solvents: Application to flavonoid extraction from *Flos Sophorae* [J]. *Green Chem*, 2015, 17(3): 1718-1727.
- [27] Wei Z F, Wang X Q, Peng X, *et al.* Fast and green extraction and separation of main bioactive flavonoids from *Radix Scutellariae* [J]. *Ind Crop Prod*, 2015, 63(4): 175-181.
- [28] Wang H, Ma X D, Cheng Q B, *et al.* Deep eutectic solvent-based ultrahigh pressure extraction of baicalin from *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3233-3244.
- [29] Tang W Y, Li G Z, Chen B Q, *et al.* Evaluating ternary deep eutectic solvents as novel media for extraction of flavonoids from *Ginkgo biloba* [J]. *Sep Sci Technol*, 2017, 52(1): 91-99.
- [30] Zhuang B, Dou L L, Li P, *et al.* Deep eutectic solvents as green media for extraction of flavonoid glycosides and aglycones from *Platycladi Cacumen* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 134: 214-219.
- [31] Li L, Liu J Z, Luo M, *et al.* Efficient extraction and preparative separation of four main isoflavonoids from *Dalbergia odorifera* T. Chen leaves by deep eutectic solvents-based negative pressure cavitation extraction followed by macroporous resin column chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1033/1034(8): 40-48.
- [32] 熊苏慧, 唐洁, 李诗卉, 等. 一种新型天然低共熔溶剂用于玉竹总黄酮的绿色提取 [J]. *中草药*, 2018, 49(10): 2378-2386.
- [33] 夏伯侯, 熊苏慧, 唐洁, 等. 基于低共熔溶剂法提取夏枯草中总黄酮: 一种新型绿色合成溶剂的应用 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(17): 3484-3492.
- [34] 陈冉, 李德慧, 阮桂发, 等. 基于绿色低共熔溶剂法高效提取鸡骨草中的黄酮和皂苷 [J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(9): 1632-1640.
- [35] 刘珊, 李德慧, 孙科, 等. 新型绿色低共熔溶剂用于金钱草总黄酮的提取研究 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(6): 1312-1314.
- [36] Duan L, Dou L L, Guo L, *et al.* Comprehensive evaluation of deep eutectic solvents in extraction of bioactive natural products [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2016, 4(4): 2405-2411.
- [37] Jeong K M, Lee M S, Nam M W, *et al.* Tailoring and recycling of deep eutectic solvents as sustainable and efficient extraction media [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1424: 10-17.
- [38] Zhang L, Wang M. Optimization of deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Dioscorea opposita* Thunb [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 95(2): 675-681.
- [39] 熊苏慧, 夏伯侯, 雷思敏, 等. 基于低共熔溶剂提取千斤拔多糖 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(9): 1003-1008.
- [40] Wang M, Wang J, Zhang Y, *et al.* Fast environment-friendly ball mill-assisted deep eutectic solvent-based extraction of natural products [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1443: 262-266.
- [41] Park H E, Tang B, Row K H. Application of deep eutectic solvents as additives in ultrasonic extraction of two phenolic acids from *Herba Artemisiae Scopariae* [J]. *Anal Lett*, 2014, 47(9): 1476-1484.
- [42] 尚宪超, 谭家能, 杜咏梅, 等. 超声波辅助深共熔溶剂提取山楂绿原酸的工艺优化 [J]. *食品科技*, 2018, 43(9): 285-289.
- [43] Peng X, Duan M H, Yao X H, *et al.* Green extraction of five target phenolic acids from *Lonicerae Japonicae Flos* with deep eutectic solvent [J]. *Sep Purif Technol*, 2016, 157(1): 249-257.
- [44] Xia B H, Dong Y, Bai Y B, *et al.* Determination of phenolic acids in *Prunella vulgaris* L.: A safe and green extraction method using alcohol-based deep eutectic solvents [J]. *Anal Methods*, 2015, 7(21): 9354-9364.
- [45] Dai Y, Witkamp G J, Verpoorte R, *et al.* Natural deep eutectic solvents as a new extraction media for phenolic metabolites in *Carthamus tinctorius* L. [J]. *Anal Chem*, 2013, 85(13): 6272-6278.
- [46] 李上, 郑威, 张源源, 等. 基于金属基低共熔溶剂的微波辅助水蒸气蒸馏法提取小茴香精油及其气相色谱-质谱分析 [J]. *分析仪器*, 2019(1): 108-113.
- [47] Cao J, Yang M, Cao F, *et al.* Well-designed hydrophobic deep eutectic solvents as green and efficient media for the extraction of artemisinin from *Artemisia annua* leaves [J]. *Acs Sustain Chem Eng*, 2017, 5(4): 3270-3278.

- [48] Su E Z, Yang M, Cao J, *et al.* Deep eutectic solvents as green media for efficient extraction of terpene trilactones from *Ginkgo biloba* leaves [J]. *J Liq Chromatogr Related Technol*, 2017, 40(8): 385-391.
- [49] 吴蓉, 张薇, 陈璐瑶, 等. 红景天苷和酪醇的 DES 同步提取优化和回收 [J]. 精细化工, 2019, 36(5): 865-874.
- [50] 王漫漫, 赵晶, 郭春晓, 等. DES-HPLC 法同时测定桂枝中香豆素、桂皮酸和桂皮醛的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(11): 956-960.
- [51] 王慧, 席小丽. 超高压辅助低共熔溶剂提取复方双黄连有效成分 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 2019, 42(3): 628-638.
- [52] Hammond O S, Bowron D T, Edler K J. The effect of water upon deep eutectic solvent nanostructure: An unusual transition from ionic mixture to aqueous solution [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(33): 9782-9785.
- [53] Khezeli T, Daneshfar A, Sahraei R. A green ultrasonic-assisted liquid-liquid microextraction based on deep eutectic solvent for the HPLC-UV determination of ferulic, caffeic and cinnamic acid from olive, almond, sesame and cinnamon oil [J]. *Talanta*, 2016, 150: 577-585.
- [54] 熊大珍, 张倩, 樊静, 等. 疏水性低共熔溶剂及其在含水体系萃取分离中的应用 [J]. 中国科学: 化学, 2019, 49(7): 933-939.
- [55] Tang B K, Row K H. Exploration of deep eutectic solvent-based mesoporous silica spheres as high-performance size exclusion chromatography packing materials [J]. *J Appl Polym Sci*, 2015, 132(27): 42203.
- [56] Tan T, Zhang M L, Wan Y Q, *et al.* Utilization of deep eutectic solvents as novel mobile phase additives for improving the separation of bioactive quaternary alkaloids [J]. *Talanta*, 2016, 149(3): 85-90.
- [57] Li G Z, Tang W Y, Cao W M, *et al.* Molecularly imprinted polymers combination with deep eutectic solvents for solid-phase extraction of caffeic acid from hawthorn [J]. *Chin J Chromatogr*, 2015, 33(8): 792-798.
- [58] Chen J, Li S F, Yao Z F, *et al.* Improved stability of salvianolic acid B from *Radix Salviae Miltiorrhizae* in deep eutectic solvents [J]. *Anal Methods*, 2016, 8(11): 2502-2509.
- [59] 陈珏, 张立伟. 低共熔溶剂对丹酚酸 B 药物组织分布的影响 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 2017, 40(2): 347-352.
- [60] Dai Y, Verpoorte R, Choi Y H. Natural deep eutectic solvents providing enhanced stability of natural colorants from safflower (*Carthamus tinctorius*) [J]. *Food Chem*, 2014, 159: 116-121.
- [61] 司马国宝, 王帅, 崔莹, 等. 低共熔溶剂对木质纤维素分离及木质素提取的研究进展 [J]. 现代化工, 2019, 39(9): 26-30.
- [62] Hayyan M, Hashim M A, Hayyan A, *et al.* Are deep eutectic solvents benign or toxic? [J]. *Chemosphere*, 2013, 90(7): 2193-2195.
- [63] Hayyan M, Hashim M A, Saadi M A A, *et al.* Assessment of cytotoxicity and toxicity for phosphonium-based deep eutectic solvents [J]. *Chemosphere*, 2013, 93(2): 455-459.