

## 中药挥发油稳定性影响因素、变化机制及保护策略

吴意<sup>1</sup>, 万娜<sup>1</sup>, 刘阳<sup>1</sup>, 林瑞华<sup>1</sup>, 张雨恬<sup>1,5</sup>, 郭冬云<sup>1</sup>, 廖嘉宝<sup>3</sup>, 周同辉<sup>4</sup>, 伍振峰<sup>1,2\*</sup>, 杨明<sup>1,2\*</sup>

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
4. 杭州今同健康科技有限公司, 浙江 杭州 310004
5. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330004

**摘要:** 中药挥发油是通过经典或创新提取方式从芳香中药材中获得的油性芳香液体, 具有多种生物活性, 广泛应用于不同疾病的防治。但挥发油理化性质不稳定, 在光照、氧气、温度、金属杂质等诸多因素影响下, 活性成分易通过氧化、分解、异构化、光环加成等反应途径发生转变, 其含量与组成的变化导致挥发油品质下降、临床风险增加。如何通过环境控制与制剂技术保护挥发油活性成分, 以维持挥发油理化性质稳定是一关键问题。因此, 在综述中药挥发油特点及主要化学成分组成的基础上, 深入分析影响中药挥发油稳定性的诸多因素, 阐明中药挥发油活性成分变化的途径及机制, 进一步总结中药挥发油稳定性的保护策略, 为挥发油的制药大生产质量控制及临床安全使用提供参考。

**关键词:** 中药挥发油; 稳定性; 影响因素; 变化机制; 保护策略

中图分类号: R284.14 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)21-6900-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.029

## Influencing factors, changing mechanisms and protection strategies of volatile oil from traditional Chinese medicine

WU Yi<sup>1</sup>, WAN Na<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>1</sup>, LIN Rui-hua<sup>1</sup>, ZHANG Yu-tian<sup>1, 5</sup>, GUO Dong-yun<sup>1</sup>, LIAO Jia-bao<sup>3</sup>, ZHOU Tong-hui<sup>4</sup>, WU Zhen-feng<sup>1, 2</sup>, YANG Ming<sup>1, 2</sup>

1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, 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
4. Hangzhou Jintong Health Technology Co., Ltd., Hangzhou 310004, China
5. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

**Abstract:** Volatile oil from traditional Chinese medicine is oily aromatic liquid obtained from aromatic Chinese medicinal materials by classical or innovative extraction methods. They have diverse biological activities and are widely used in the prevention and treatment of various diseases. However, the physical and chemical properties of volatile oil are unstable. Under the influence of light, oxygen, temperature, metal impurities and other factors, the active ingredients are easily transformed through reaction pathways such as oxidation, decomposition, isomerization, and photocycloaddition, and changes in their content and composition lead to decreased volatile oil quality and increased clinical risks. How to protect the active ingredients of volatile oil through environmental control and

收稿日期: 2022-08-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060720); 国家自然科学基金资助项目(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); 省级大学生创新创业计划项目(S202210412062); 省级大学生创新创业计划项目(S202210412073); 江西省卫生健康委科技计划项目(202210757); 江西省中医药科研计划项目(2018A318)

作者简介: 吴意(1997—), 女, 硕士研究生。E-mail: 2715818490@qq.com

\*通信作者: 伍振峰, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。Tel: (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。Tel: (0791)87118108 E-mail: lab215@163.com

formulation technology to maintain the stability of the physical and chemical properties of volatile oil is a key issue. Therefore, on the basis of reviewing the characteristics and main chemical components of volatile oil, many factors affecting the stability of volatile oil were deeply analyzed in this paper, and the ways and principles of changes in active components of volatile oil were clarified, and the relevant protection strategies for stabilization of volatile oil were further summarized, in order to provide reference for quality control of volatile oil in large-scale pharmaceutical production and clinical safe use.

**Key words:** volatile oil from traditional Chinese medicine; stability; influencing factors; changing mechanisms; protection strategies

中药挥发油也称中药精油，是一种存在于芳香植物表皮腺毛、油室、油细胞和油管等部位的次生代谢产物，由一系列不同化学类别的亲脂性和高挥发性成分组成。作为芳香中药的特色表现形式，挥发油具有解表、化湿、行气、开窍等传统功效。现代研究表明中药挥发油具有抗焦虑、抗菌、抗氧化的作用<sup>[1-2]</sup>。因其用量小、起效快、活性强，在食品、化妆品、医药等行业广受欢迎。

中药挥发油的应用已有数千年历史，诸多医药典籍均有记载，体现了中药挥发油在传统中医药应用中的重要地位。我国现存最早的药物学专著《神农本草经》记载药材 365 种，其中芳香类中药约占 10%<sup>[3]</sup>；《本草纲目》中列芳香专篇，收录香药 127 种，详细记载“草木”类 35 种，“芳草”类 56 种<sup>[4]</sup>；《普济方》专列“诸汤香煎门”收集 97 首方药<sup>[5]</sup>。随着消费者对天然产物的需求与日俱增，中药挥发油这一广泛存在于芳香植物的天然产物被进一步关注。近年来，含有挥发油的口服配方颗粒剂<sup>[6]</sup>、外用经皮给药制剂<sup>[7]</sup>、靶向纳米制剂<sup>[8]</sup>等被广泛研究与

使用。然而中药挥发油理化性质不稳定，存在溶解度低、挥发性强、易氧化降解等缺点，使用与储存过程中易发生活性成分含量与组成的改变<sup>[1,9]</sup>，进而影响中药挥发油的质量，增加临床风险，极大限制了中药挥发油的使用<sup>[10-11]</sup>。

### 1 中药挥发油特点及化学组成

中药挥发油在芳香植物专门的组织结构中生物合成、积累与储存，以油滴的形式存在，是一种由多种化学成分组成的混合物，通常包含几十到几百种化学成分。其中占比最多的一类成分是萜烯类化合物，此类化合物由 2 个或 2 个以上的异戊二烯(C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)单元缩合而成，如柠檬烯、 $\alpha$ -蒎烯、 $\beta$ -石竹烯和  $\beta$ -丁香烯等<sup>[12]</sup>。中药挥发油中萜类成分主要为单萜与倍半萜，其原因在于中药挥发油提取温度一般在 80~100 °C，二萜挥发性低，故在通过蒸馏获得的挥发油中几乎不存在，而三萜或更高级的萜类化合物，如甾醇或类胡萝卜素等，只存在于植物树脂或树胶等非挥发性馏分中，蒸馏提取后将保留在残渣中<sup>[13-14]</sup>，中药挥发油中化学成分类别、特点见表 1。

表 1 中药挥发油中化学成分类别及特点

Table 1 Classification and characteristics of main compounds in volatile oil from traditional Chinese medicine

类别	特点	常见化学成分	文献
单萜类	分为无环单萜、单环单萜、双环单萜；挥发油的主要成分，一般具有较为强烈的香气与生物活性	桂叶烯、柠檬烯	15
倍半萜类	分为无环倍半萜、单环倍半萜、双环倍半萜、三环倍半萜；具有浓烈香味，有一定的抗炎、镇静、抗病毒等作用	柏木烯、杜松油烯	16
萜类醇	大多具有芳香性，有一定的抗菌、利尿的作用	芳樟醇、龙脑	17
萜类醛	具有抗菌、镇静的作用及一定的皮肤刺激性	香茅醛、柠檬醛	18
萜类酮	具有细胞防御、免疫促进作用	樟脑、茴香酮	19
萜类酯	多有水果芳香，多具有镇静、解痉、抗真菌、抗炎的作用	乙酸冰片酯、藁本内酯	20
萜类酚	具有一定的抗菌、免疫刺激的作用	百里香酚、香芹酚	21
芳香族苯丙素类衍生物	多为小分子芳香成分，大多数属于苯丙素类衍生物，具有显著的抗菌活性	肉豆蔻醚、茴香醚	22
脂肪族脂肪酸类化合物	多为小分子脂肪族化合物，主要存在于植物种子和果实中	鱼腥草素、月桂酸	23
有机含硫化合物	具有强烈刺激气味的化学成分	二烯丙基硫醚、四甲基吡嗪	24

## 2 稳定性影响因素

### 2.1 光照

中药挥发油在储存与使用过程中,光照通过自氧化、光氧化等多种途径影响挥发油稳定性,光化学在挥发油的含量及组成变化研究中起重要作用。

光照通过加速挥发油自氧化反应引发阶段所形成氢的吸收,加快烷基自由基的形成,从而加速自氧化反应<sup>[25]</sup>。三重态氧( $^3\text{O}_2$ )即为基态氧原子,最外围2个电子分别占据不同的反键轨道,且自旋方向相同,故能量最低。光照也可在挥发油光氧化反应起始阶段催化激发空气中 $^3\text{O}_2$ 转化为单线态氧( $^1\text{O}_2$ )。 $^1\text{O}_2$ 为非自由基亲电分子,可直接与萜烯类成分的双键结构发生烯反应,形成烯丙基过氧化物,进一步反应产生氢氧化物、环氧化物及其衍生物等类别化合物<sup>[26]</sup>,改变原有成分含量及组成,影响挥发油的稳定性。Misharina等<sup>[27]</sup>研究茴香挥发油分别在避光与紫外辐射条件下的自氧化过程,结果茴香挥发油的主要成分反式茴香脑在紫外辐射下迅速被氧化,转化为顺式茴香脑,表明光照可加快反式茴香脑的自氧化过程。Dimarco等<sup>[28]</sup>研究牛至挥发油主要成分香芹酚与百里香酚在自制光敏化器石英卤化灯照射下的光解过程,结果其主要成分在卤化灯照射条件下产生了明显的光氧化降解,进一步研究表明石英卤化灯照射激发的 $^1\text{O}_2$ 是导致牛至挥发油中香芹酚与百里香酚光氧化降解的内在原因。

### 2.2 氧气

环境氧气含量及挥发油中氧气溶解度是氧化反应发生的主要影响因素,氧化反应是引起中药挥发油成分含量及组成变化,影响中药挥发油稳定性的最主要原因之一。

环境中的氧气分子会逐渐扩散到挥发油中,溶解氧浓度增加,发生氧化反应的速度加快,氧气分子在挥发油体系的溶解浓度取决于环境的氧分压与环境温度<sup>[25]</sup>。也有研究将挥发油在容器中分别以全满方式和半满方式储存,发现半满方式储存的挥发油组成和理化性质变化更明显,表明储存环境中氧气的含量影响挥发油成分的稳定性<sup>[9,29]</sup>。但实际情况中全满方式储存氧气的影响仍旧存在,可用惰性气体替代容器内气体环境,有效降低储存环境中氧气含量以维持中药挥发油理化性质的稳定。

### 2.3 温度

中药挥发油中萜类成分不耐热,在受热条件下易发生双键断裂、环氧化、脱氢等<sup>[26]</sup>。较高温度也

会使自由基在氧化反应引发阶段形成,加速自氧化反应。此外,阿伦尼乌斯公式指出一般情况下温度升高会提高化学反应速率<sup>[30]</sup>,可知中药挥发油中化学成分转化速率会随着温度的升高而提高。邵佳等<sup>[31]</sup>采用不同温度与不同时间加热姜黄挥发油以探究姜黄挥发油的热稳定性,结果表明姜黄挥发油中挥发性成分在长时间高温条件下,主要成分发生了很大变化,表明姜黄挥发性成分对热明显不耐受,各成分含量主要呈减少趋势。朱林等<sup>[32]</sup>通过测定冷藏与室温条件下川芎挥发油中藁本内酯的含量,并计算藁本内酯的降解速率常数,考察温度对挥发油中内酯类成分稳定性的影响,结果表明冷藏储存川芎挥发油中内酯类成分含量变化较小,而室温储存条件下各成分含量变化显著,进一步研究表明温度对川芎挥发油中藁本内酯的降解起主要催化作用。

### 2.4 金属杂质

诸如铜和铁类微量金属离子能够影响挥发油成分的氧化反应,铜离子会加快引发阶段自由基的生成,加速自氧化反应;铁离子可通过促进 $^1\text{O}_2$ 的形成,引发光氧化反应。中药挥发油在储藏与使用过程中,容器可能带有的金属杂质会释放到挥发油中,从而对挥发油的稳定性产生影响。曾家豫等<sup>[33]</sup>在孜然挥发油中添加 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 等不同种类金属离子,探究金属离子对挥发油稳定性的影响,结果发现 $\text{Fe}^{3+}$ 对挥发油稳定性影响最大,能使孜然挥发油迅速产生浑浊,并推测可能是孜然挥发油中的单萜类化合物的含氧衍生物所包含的酚酮结构与 $\text{Fe}^{3+}$ 形成络合物结晶体,说明金属离子对挥发油的稳定性影响显著。

## 3 成分变化途径与机制

中药挥发油成分受光照、温度、氧气、金属杂质等因素影响,易通过氧化、异构化、光环加成、分解等反应发生成分转变,改变中药挥发油活性成分含量与组成(图1),进而影响中药挥发油稳定性、改变其风味成分,甚至出现质量损失、味道辛辣、稠度变化、有色物质与有毒物质生成等变质现象<sup>[34]</sup>。

中间产物如萜类过氧化氢是挥发油中的过敏源物质,对皮肤有一定的刺激性,易导致皮肤过敏反应,如柠檬烯自氧化产生的中间产物过氧化氢柠檬烯,显示出较强的皮肤致敏能力<sup>[35-36]</sup>。成分变化过程伴随着原有活性成分的减少与新成分的增加,挥发油组成与含量发生变化。研究表明柠檬挥发油在光照条件下储存,所含松油烯和 $\gamma$ -松油烯的含量随着聚伞花烃含量的增加而减少<sup>[9]</sup>。

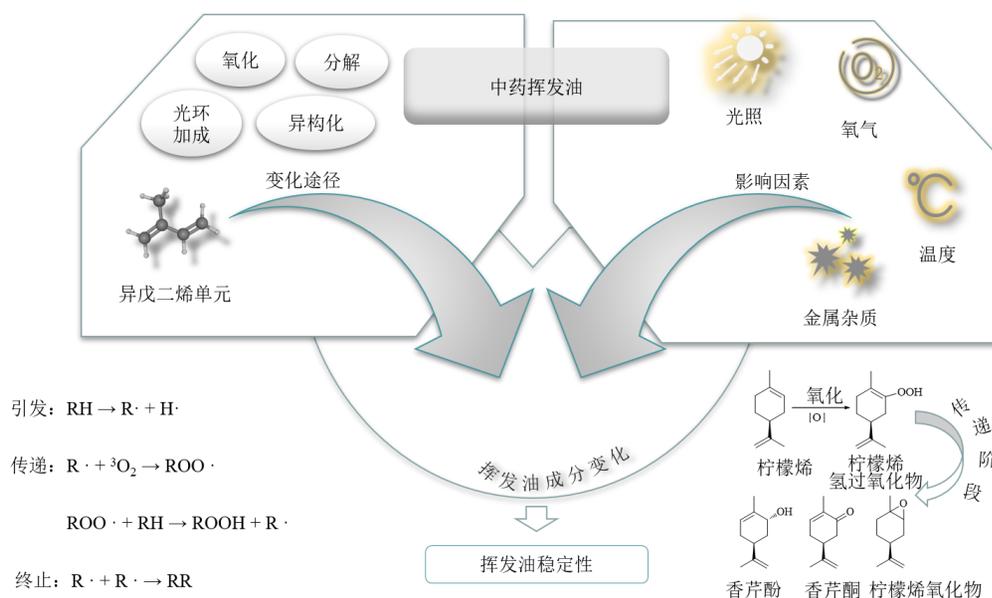


图 1 中药挥发油稳定性的影响因素及其成分变化

Fig. 1 Influence factors and composition changes of volatile oil from traditional Chinese medicine

### 3.1 挥发油成分的氧化反应

氧化反应是中药挥发油活性成分变化最主要的方式，反应过程为多级氧化，反应途径包括自动氧化和光氧化。

自动氧化是导致挥发油中萜类化合物变化，引起中药挥发油理化性质改变的关键反应途径。不饱和分子以自由基链式反应机制与空气中的氧气反应，属于自发的、空气诱导的氧化过程。自动氧化包括引发、传递以及终止阶段，最终产生一系列多级氧化产物<sup>[37]</sup>，其过程如下：

- (1) 引发阶段： $RH \rightarrow R \cdot + H \cdot$  (烷基自由基的生成)
- (2) 传递阶段： $R \cdot + {}^3O_2 \rightarrow ROO \cdot$  (过氧基的生成)
- $ROO \cdot + RH \rightarrow ROOH + R \cdot$  (过氧化氢产物的生成)
- $ROO \cdot + R \rightarrow ROOR \cdot$
- $ROOR \cdot \rightarrow R > O + R \cdot$  (环氧化物的生成)
- $RO \cdot + RH \rightarrow ROH + R \cdot$  (醇类物质的生成)
- $RO \cdot + {}^3O_2 \rightarrow R' = O + H_2O \cdot$  (酮类物质的生成)
- (3) 终止阶段： $R \cdot + R \cdot \rightarrow RR$  (多聚物的生成)
- $R \cdot + RO \cdot \rightarrow ROR$
- $ROO \cdot + R \cdot \rightarrow ROOR$
- $ROO \cdot + ROO \cdot \rightarrow ROH + R' = O + {}^3O_2$

中药挥发油中含有共轭双键的多饱和碳氢化合物可以形成稳定的自由基，易发生氧化降解<sup>[38-39]</sup>，挥发油含有越多烯丙基化合物则越容易发生自氧化反应<sup>[40]</sup>。柠檬烯的氧化可体现中药挥发油成分多级氧化过程，柠檬烯为非酚萜类成分，具有较强的抗

菌活性，化学性质活泼，在自氧化引发阶段生成中间产物烯丙基过氧化物，传递阶段进一步反应生成环氧化物、醇酮类物质，为分阶段的多级氧化反应<sup>[41]</sup>。

光氧化是指氧化剂在光的辐射下，使空气中基态氧  ${}^3O_2$  被转化为激发态  ${}^1O_2$ ，激发态  ${}^1O_2$  直接与含烯化合物双键结构作用，生成初级氧化产物氢过氧化物，进一步反应生成新的成分。李玲辉等<sup>[42]</sup>研究光照对白术挥发油成分稳定性的影响，结果相同时间内避光条件下白术挥发油指标成分苍术酮相对含量未降低，而日光条件下苍术酮相对含量降低，白术内酯 I、III 的相对含量明显增加，表明光照会显著加快白术挥发油中苍术酮的光氧化分解。

### 3.2 挥发油成分的异构化反应

异构化是一个改变成分结构而相对分子质量不变的过程，中药挥发油中成分异构化可能导致挥发油原有活性成分减少而药效降低，甚至产生较强毒性的异构化产物。川芎挥发油中活性成分包括川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、丁基苯酞、藁本内酯、丁烯基苯酞等<sup>[43]</sup>，其中藁本内酯于室温条件下保存会生成邻苯二甲酸酐、环己二烯-1,2-二甲酸酐、正丁烯基苯酞等多种异构化产物<sup>[44]</sup>；洋川芎内酯 I 由于六元环上不存在双键，相对比较稳定，转化为其同分异构体(E)-6,7-反式-二羟基藁本内酯<sup>[45]</sup>，异构化反应存在不稳定及不能准确控制其质量的问题。Misharina 等<sup>[27]</sup>研究茴香挥发油分别在紫外辐射与避光环境下的自氧化过程，结果茴香挥发油主要成

分反式茴香脑在紫外辐射下迅速被异构化为顺式茴香脑，而室温避光储存 2 个月后，反式茴香脑才逐渐被氧化为茴香醛或异构化为顺式茴香脑，而反式茴香脑在紫外辐射下迅速异构化产物顺式茴香脑的毒性是原有成分的 10~12 倍。

### 3.3 挥发油成分的光环加成反应

中药挥发油成分的光环加成反应是协同、分步

的光化学过程，分步反应在光照条件下通常会生成双自由基或自由基离子对，初级过程的引发需要电子激活一个底物，紫外光或可见光可激活底物从而引发反应。研究表明，顺式茴香脑与茴香酮光照下进一步发生光环化加成反应，符合 Paterno-buchi 反应，是一种羰基化合物与烯烃的[2+2]光环化加成反应，生成 4,4'-二甲氧基二苯乙烯<sup>[46]</sup>（图 2）。

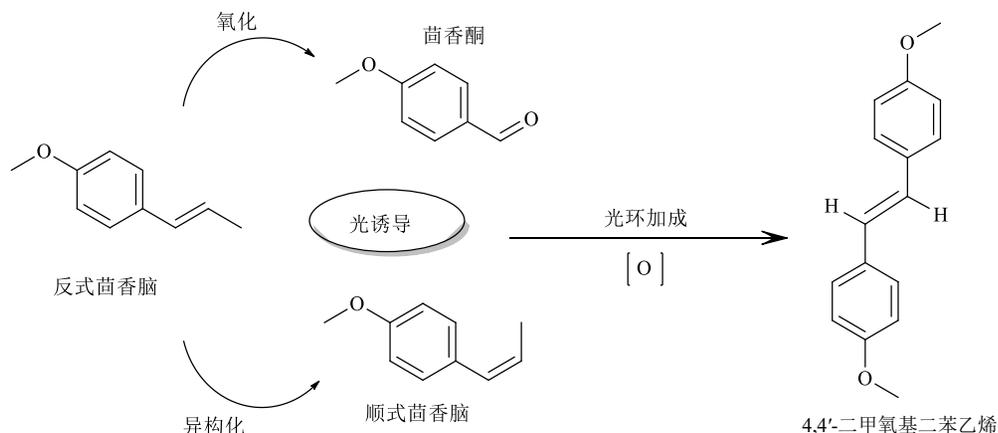


图 2 茴香油中反式茴香脑的异构化及光氧化产物

Fig. 2 Isomerization and photo-oxidation products of *trans*-anethole detected in fennel oil

### 3.4 挥发油成分的分解反应

挥发油中分解反应的发生伴随着原有成分的减少和新成分的增加，氧化分解反应是挥发油分解中最常见的方式，氧化分解条件不一样，分解产物也有所不同。赵红红等<sup>[47-48]</sup>研究了不同产地白术挥发油氧化分解前后化学成分变化，结果显示随着主要成分  $\gamma$ -榄香烯的消失和苍术酮含量的大幅降低，具有抗肿瘤作用的  $\beta$ -桉叶醇、广木香内酯、白术内酯 I、白术内酯 III、广木香内酯、 $\beta$ -桉叶醇等的含量显著增加，进一步对比紫外灯和太阳光照下的氧化分解，发现不同的氧化分解条件白术挥发油中化学成分含量及组成变化有差异。

## 4 中药挥发油稳定性保护策略

### 4.1 调控环境因素

中药挥发油理化性质稳定性受如光照、氧气、温度等环境因素的共同影响（图 3），因此在日常储存与使用过程中应全面考虑，制定相应综合保护策略，保护挥发油活性成分，保持其理化性质的稳定。

**4.1.1 调节环境光照** 避光储存可有效减缓挥发油化学成分的变化速度，因此将挥发油密封保存在棕色玻璃瓶、纯铝包装等容器中并置于阴凉避光环境，通过避光保存达到保持挥发油稳定性的目的。

叶炳皇<sup>[49]</sup>通过测定苍术、肉桂、丁香复方挥发油在强光下成分指标变化来探究复方挥发油的稳定性，研究发现在强光照条件下，复方挥发油中有效成分苍术素保留率显著下降，而采用纯铝袋避光包装，可有效地避免挥发油的光解。

但也有研究表明采用一定频率的光照辐射挥发油可有效增强其抗菌活性，针对含有不同化学成分的中药挥发油采用相应的光照控制策略能够有效保证挥发油储存与使用过程中的稳定性。Marqués-Calvo 等<sup>[50]</sup>采用发光二极管照射丁香与百里香挥发油并探究混合挥发油对表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌和白色念珠菌的抗菌活性，研究发现较短波长的蓝光可增强挥发油中酚类化合物的活性，从而增强混合挥发油的抗菌活性。

**4.1.2 控制环境低氧** 中药挥发油储存时可用氩气、氮气等惰性气体填充储存容器，可有效控制储存环境中氧气含量，有效降低氧气引起的化学反应对中药挥发油生物活性成分的影响。目前挥发油储存容器的使用是有效控制氧气含量以保护挥发油稳定性的方法，倪辉等<sup>[51]</sup>发明了一种挥发油的保存瓶，在装入挥发油之前向瓶内装入氮气创造低氧或无氧环境，并用带有自主研发保护剂的瓶盖密封保

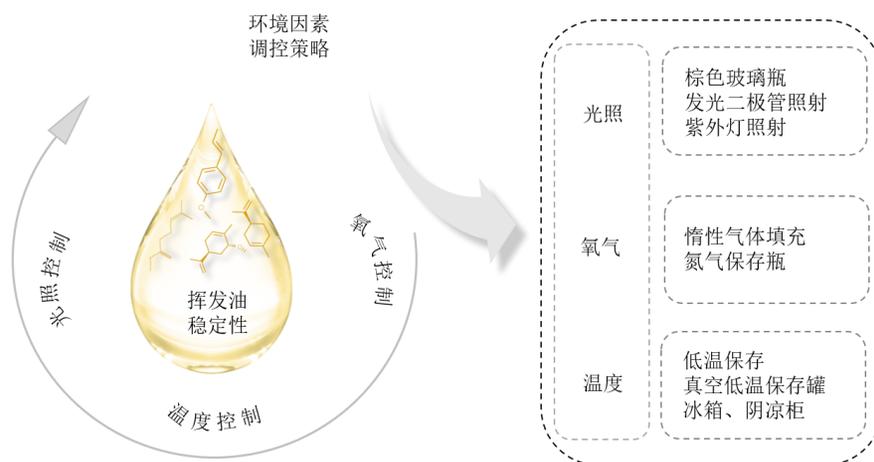


图3 中药挥发油稳定性保护的环境因素调控策略

Fig. 3 Regulation strategies of environmental factors for stability protection of volatile oil from traditional Chinese medicine

存，可长期保持挥发油理化性质稳定。

**4.1.3 维持环境低温** 低温可有效降低成分化学反应速率，保护挥发油中不耐热成分，从而有利于维持挥发油生物活性成分的稳定。通常将中药挥发油储存在冰箱、阴凉柜、特殊保存罐等温度较低的环境中，朱建华等<sup>[52]</sup>发明了一种便于取样的挥发油储存罐，该储存罐可精确控制精油在储存腔中的存储温度，并且可通过抽气泵营造真空储存环境，有利于挥发油在储存罐中的长期储存，有效保证容器内挥发油成分稳定性。

**4.2 制剂学控制**

常用的制剂学保护方式可分为中药挥发油吸附剂的吸附、载体材料的封装与抗氧化剂的添加(图4)，

运用制剂学方式将中药挥发油吸附或封装在载体材料中，可降低光照、氧气、高温等环境因素对挥发油稳定性的影响，减少氧化、异构化、分解等化学反应发生，目前采用不同辅料及制剂工艺有效改善中药挥发油稳定性是目前研究的重点。

**4.2.1 吸附剂的吸附** 中药挥发油吸附是指挥发油及其化学成分通过一系列制剂学策略在具有多孔结构的吸附剂表面吸着与积蓄，从而达到挥发油固定化、缓控释、稳定性维持的目的，常采用多孔载体材料作为吸附剂对中药挥发油进行吸附。

多孔材料是一种具有相互贯通或封闭孔洞的网络结构材料<sup>[53]</sup>，具有独特的立体网状、孔洞式结构，其比表面积大、吸附能力优异，因此被广泛用于挥

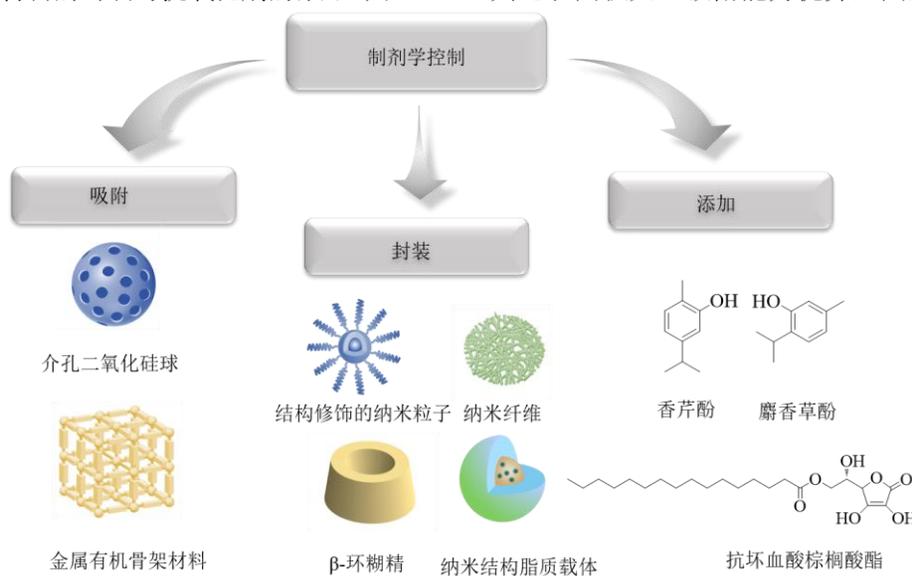


图4 中药挥发油稳定性保护的制剂学策略

Fig. 4 Pharmacologic strategies for stability protection of volatile oil from traditional Chinese medicine

发油缓控释及稳定性改善<sup>[54]</sup>。可用于中药挥发油吸附的多孔载体材料包括介孔碳、胶态二氧化硅、硅基介孔材料、金属有机骨架、微孔淀粉等，其中金属有机骨架在中药挥发油及其成分吸附递释的应用研究较为新颖。*D*-柠檬烯为柑橘类挥发油的主要化学成分，Zhou 等<sup>[55]</sup>为实现 *D*-柠檬烯的稳定递送以治疗肺部炎症与癌症，使用立方体状的  $\gamma$ -环糊精金属有机框架材料 ( $\gamma$ -cyclodextrin metal-organic framework,  $\gamma$ -CD-MOF) 进行吸附固化，结果  $\gamma$ -CD-MOF 可有效改善 *D*-柠檬烯的水溶性与稳定性，提高生物利用度，说明  $\gamma$ -CD-MOF 可作为一种优良的肺部给药载体，实现挥发油生物活性成分的吸附固化并有效治疗肺部疾病。

**4.2.2 载体的封装** 挥发油的封装是指将挥发油包嵌于具有一定空穴结构的材料内，达到挥发油稳定化与提高生物利用度的目的<sup>[56]</sup>，是制剂学中常用的稳定化策略。一系列封装材料与技术用于中药挥发油的封装固化，不仅可以提高挥发油的稳定性、掩盖不良味道，还可发挥缓控释作用<sup>[57-58]</sup>。

常用于挥发油封装的材料有  $\beta$ -环糊精及其衍生物，de Santana 等<sup>[59]</sup>研究丁香挥发油  $\beta$ -环糊精包合物及其癌症的治疗效果，发现  $\beta$ -环糊精对于丁香挥发油有效成分石竹烯具有较好的保留能力，包合物对肿瘤谱系具有更高的选择性，可用于抗肿瘤药物的开发。将纳米技术运用于中药挥发油及其生物活性成分的封装递释是目前研究的热点，纳米递释系统使得中药挥发油在体内细胞吸收、受控释放和精确靶向<sup>[60-61]</sup>。中药挥发油封装常用的纳米递释载体包括纳米结构脂质载体、纳米胶囊、纳米纤维等。Shahidi 等<sup>[62]</sup>用不同囊壁材配方制备微胶囊化肉桂，结果表明微囊化技术中囊材的成膜性使挥发油中肉桂醛的稳定性增加。Khezri 等<sup>[63]</sup>采用静电纺丝法制备新型明胶纳米纤维，研究表明纳米纤维的包埋可有效保护大蒜挥发油的稳定性，增强其生物活性。

**4.2.3 抗氧化剂的添加** 抗氧化剂的使用是防止挥发油组分氧化的有效方式，源于中药制剂学科添加辅料抗氧化的理念。抗氧化剂通过自身还原作用给出电子，从而抑制自由基，还原力越强，抗氧化活性越强<sup>[39,64]</sup>，常用的抗氧化剂包括维生素 E、麝香草酚、香芹酚、抗坏血酸棕榈酸酯、没食子酸辛酯、没食子酸丙酯等。邵佳等<sup>[65]</sup>将小茴香挥发油置于加速氧化环境中，以小茴香挥发油萜类成分变化为指标，考察加入不同种类与不同浓度抗氧化剂对挥发

油稳定性的影响，结果表明抗坏血酸棕榈酸酯可有效改善其稳定性。王瑜等<sup>[66]</sup>系统考察了姜黄挥发油成分变化最为剧烈的氧化环境及在此环境下多种抗氧化剂的干预效果，最终探明保护姜黄挥发油稳定性的抗氧化剂种类及浓度。

## 5 结语与展望

中药挥发油具有生物活性强、疗效确切等优点，其成分的稳定是保证中药挥发油生物活性与临床安全的前提。因此探究中药挥发油及其活性成分的稳定影响因素、变化机制以及提出中药挥发油保护策略具有重要的现实意义。

中药挥发油稳定性受诸多因素共同影响，所含多种成分相互作用，变化机制复杂，故探究难度较大。目前针对中药挥发油本身稳定化机制的深入研究较少，稳定性影响因素系统控制的研究尚不足，在实际制药大生产过程中挥发油成分的稳定性更是难以保证。随着最新自动化分析技术与新型制剂技术不断发展，挥发油不限于丸、散、膏、丹等传统制剂类型<sup>[67]</sup>，乳剂、微胶囊、聚合物纳米粒、脂质载体、Pickering 乳剂等制剂类型也被应用于提高挥发油的分散性、稳定性、溶解度并保证挥发油的临床安全使用<sup>[61,68]</sup>。未来医药领域，新材料与制剂类型、开发新型智能化装备、完善挥发油制剂与临床相关标准等研究具有广阔的发展空间。这些研究能够为挥发油的制药大生产质量控制及临床安全使用提供科学支撑，进一步扩大传统中药挥发油的现代应用领域，对中医药事业发展具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] El Asbahani A, Miladi K, Badri W, *et al.* Essential oils: From extraction to encapsulation [J]. *Int J Pharm*, 2015, 483(1/2): 220-243.
- [2] 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): 455-461.
- [3] 陈春宇, 董汉玉, 纪瑞锋, 等. 基于中医药理论的芳香类中药防治新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(11): 3051-3061.
- [4] 刘龙涛, 陈可冀. 芳香温通方药在冠心病心绞痛防治中的古今应用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(8): 1013-1017.
- [5] 罗晓燕, 王依娜, 杨伯凌, 等. 《普济方·诸香》芳香法探究 [J]. *中医文献杂志*, 2017, 35(3): 25-27.
- [6] 范晓良, 阮伟峰, 方瑞华, 等. 丁香配方颗粒中挥发油的测定及其质量控制 [J]. *中国药师*, 2019, 22(2): 332-335.

- [7] Wang L F, Wang F, Zhang X F, *et al.* Transdermal administration of volatile oil from *Citrus aurantium-Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* alleviates constipation in rats by altering host metabolome and intestinal microbiota composition [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9965334.
- [8] Tang X M, Yang M, Gu Y W, *et al.* Orally deliverable dual-targeted pellets for the synergistic treatment of ulcerative colitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4105-4123.
- [9] Turek C, Stintzing F C. Stability of Essential Oils: A review [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2013, 12(1): 40-53.
- [10] Barradas T N, Holanda e Silva K G. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: A review [J]. *Environ Chem Lett*, 2021, 19(2): 1153-1171.
- [11] 邢丽媛, 李慧婷, 万娜, 等. 中药精油在临床应用中的风险控制问题分析 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2458-2464.
- [12] 匡海学. 中药化学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 198.
- [13] Crozier A, Clifford M N, Ashihara H. Plant secondary metabolites: Occurrence, structure and role in the human diet [J]. *Angew Chem*, 2007, 119(43): 8259-8260.
- [14] 杨明. 中医香疗学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 43.
- [15] 刘月, 顾永哲, 罗云, 等. 银翘散煮散与饮片煎煮过程挥发性成分蒸发规律比较研究 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 2991-2999.
- [16] 于晓锐, 刘云, 罗旭璐, 等. 4个无性系杉木叶挥发性成分的分析比较 [J]. 林业工程学报, 2020, 5(4): 127-132.
- [17] 林夏, 崔培超, 王雪, 等. 双鱼颗粒挥发性成分指纹图谱和定量分析 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2081-2086.
- [18] 王彬, 文琳, 刘诗羽, 等. 不同配方山苍子精油溶液的抑菌效果评价 [J]. 动物医学进展, 2022, 43(5): 66-71.
- [19] 肖艳辉. 茴香精油的研究进展 [J]. 中国调味品, 2016, 41(10): 133-139.
- [20] 汤涛, 董伟, 陈绪龙, 等. 芳香中药精油干预代谢综合征的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 6088-6095.
- [21] 闫世雄, 郝亭亭, 张芯燕, 等. 香芹酚和百里香酚对畜禽肠道健康的调控 [J]. 饲料研究, 2022, 45(3): 129-133.
- [22] Muchtaridi, Diantini A, Subarnas A. Analysis of Indonesian spice essential oil compounds that inhibit locomotor activity in mice [J]. *Pharmaceuticals*, 2011, 4(4): 590-602.
- [23] 王军萍, 刘怡, 李哲, 等. 川西千里光不同部位精油 GC-MS 分析 [J]. 中药材, 2020, 43(3): 629-634.
- [24] 李涵, 许谦. 植物添加剂对干乳期奶牛消化、瘤胃发酵及血液代谢物的影响 [J]. 中国饲料, 2021(22): 39-42.
- [25] Zhang Y, Wang M, Zhang X, *et al.* Mechanism, indexes, methods, challenges, and perspectives of edible oil oxidation analysis [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, doi: 10.10408398.2021.2009437.
- [26] Khayyat S A, Roselin L S. Recent progress in photochemical reaction on main components of some essential oils [J]. *J Saudi Chem Soc*, 2018, 22(7): 855-875.
- [27] Misharina T A, Polshkov A N. Antioxidant properties of essential oils: Autoxidation of essential oils from laurel and fennel and effects of mixing with essential oil from coriander [J]. *Prikl Biokhim Mikrobiol*, 2005, 41(6): 693-702.
- [28] Dimarco Palencia F C D, Muñoz V A, Posadaz A C, *et al.* Oregano essential oil interactions with photogenerated singlet molecular oxygen [J]. *Photochem Photobiol*, 2020, 96(5): 1005-1013.
- [29] Turek C, Stintzing F C. Impact of different storage conditions on the quality of selected essential oils [J]. *Food Res Int*, 2012, 46(1): 341-353.
- [30] 张雯静, 吕秋冰, 陈雨柔, 等. 冬瓜籽油氧化稳定性研究及货架期预测 [J]. 粮食与油脂, 2020, 33(12): 68-71.
- [31] 邵佳, 邹俊波, 史亚军, 等. 姜黄挥发油热稳定性研究及其抗氧化剂筛选 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(15): 1237-1244.
- [32] 朱林, 彭国平, 李存玉, 等. 川芎挥发油中内酯类成分的稳定性考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 14-17.
- [33] 曾家豫, 高亚娟, 张继, 等. 孜然挥发油稳定性的研究 [J]. 食品科技, 2008, 33(3): 104-107.
- [34] Hagvall L, Bäcktorp C, Svensson S, *et al.* Fragrance compound geraniol forms contact allergens on air exposure. identification and quantification of oxidation products and effect on skin sensitization [J]. *Chem Res Toxicol*, 2007, 20(5): 807-814.
- [35] Raffalli C, Clouet E, Kuresepi S, *et al.* Editor's highlight: Fragrance allergens linalool and limonene allylic hydroperoxides in skin allergy: Mechanisms of action focusing on transcription factor Nrf2 [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 161(1): 139-148.
- [36] de Groot A C, Schmidt E. Essential oils, part III: Chemical composition [J]. *Dermatitis*, 2016, 27(4): 161-169.
- [37] 张明成. 油脂氧化机理及抗氧化措施的介绍 [J]. 农业机械, 2011(8): 49-52.
- [38] Neuenschwander U, Guignard F, Hermans I. Mechanism of the aerobic oxidation of alpha-pinene [J]. *Chem Sus Chem*, 2010, 3(1): 75-84.
- [39] Neuenschwander U, Hermans I. Autoxidation of  $\alpha$ -pinene at high oxygen pressure [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12(35): 10542.

- [40] Bäcktorp C, Wass J R T J, Panas I, *et al.* Theoretical investigation of linalool oxidation [J]. *J Phys Chem A*, 2006, 110(44): 12204-12212.
- [41] Matura M, Sköld M, Börje A, *et al.* Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens [J]. *Contact Dermatitis*, 2005, 52(6): 320-328.
- [42] 李玲辉, 竇德强. 白术挥发油中苍术酮的稳定性研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 193-198.
- [43] Tang Y P, Zhu M, Yu S, *et al.* Identification and comparative quantification of bio-active phthalides in essential oils from Si-Wu-Tang, Fo-Shou-San, *Radix Angelica* and *Rhizoma Chuanxiong* [J]. *Molecules*, 2010, 15(1): 341-351.
- [44] 李桂生, 马成俊, 李香玉, 刘珂. 藁本内酯的稳定性研究及异构化产物的 GC-MS 分析 [J]. 中草药, 2000, 31(6): 405-407.
- [45] 左爱华, 王莉, 肖红斌. 洋川芎内酯 A 和洋川芎内酯 I 的降解产物研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2127-2131.
- [46] Miething H, Seger V, Hänsel R. Determination of photoanethole from a stored essential oil of anise fruits as 4,4'-dimethoxystilbene by high performance liquid chromatography-ultraviolet coupling [J]. *Phytother Res*, 1990, 4(3): 121-123.
- [47] 赵红红, 阎克里, 王虹, 等. 三产地白术挥发油氧化分解后化学成分的变化 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 2015, 38(3): 516-521.
- [48] 赵红红, 阎克里, 刘焕蓉. 紫外灯和太阳光照氧化对白术挥发油化学成分的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(7): 809-813.
- [49] 叶炳皇. 仁术脐贴成药性的关键影响因素研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [50] Marqués-Calvo M S, Codony F, Agustí G, *et al.* Visible light enhances the antimicrobial effect of some essential oils [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 17: 180-184.
- [51] 倪辉, 洪鹏, 姜泽东, 等. 一种精油保存瓶, 保护剂及其保存方法: 中国, CN105217161B [P]. 2019-05-10.
- [52] 朱建华, 朱建明. 便于取样的精油储存罐: 中国, CN209758094U [P]. 2019-12-10.
- [53] 张玉娟. 多孔或规整形貌金属氧化物制备及其催化性能研究 [D]. 北京: 北京工业大学, 2016.
- [54] 汤慧萍, 王建忠. 金属纤维多孔材料: 孔结构及性能 [M]. 北京: 冶金工业出版社, 2016: 16.
- [55] Zhou Y, Zhang M J, Wang C F, *et al.* Solidification of volatile *D*-limonene by cyclodextrin metal-organic framework for pulmonary delivery via dry powder inhalers: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2021, 606: 120825.
- [56] 奉建芳, 毛声俊, 冯年平. 现代中药制剂设计 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 274.
- [57] Gottschalk P, Brodesser B, Poncelet D, *et al.* Formation of essential oil containing microparticles comprising a hydrogenated vegetable oil matrix and characterisation thereof [J]. *J Microencapsul*, 2018, 35(6): 513-521.
- [58] Kalamurthi S, Selvaraj G, Wei D Q. Emerging trends on nanoparticles and nano-materials in biomedical applications-I [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(13): 1441-1442.
- [59] de Santana N A, da Silva R C S, Fourmentin S, *et al.* Synthesis, characterization and cytotoxicity of the *Eugenia brejoensis* essential oil inclusion complex with  $\beta$ -cyclodextrin [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 60: 101876.
- [60] 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: 135-147.
- [61] 吴意, 万娜, 刘阳, 等. 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 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 603-610.
- [62] Shahidi N M, Molaveisi M. The effect of wall formulation on storage stability and physicochemical properties of cinnamon essential oil microencapsulated by spray drying [J]. *Chem Pap*, 2020, 74(10): 3455-3465.
- [63] Khezri Z, Shekarchizadeh H, Fathi M. Stability enhancement of garlic essential oil using new opopanax gum/gelatin nanofibres [J]. *Int J Food Sci Technol*, 2021, 56(5): 2255-2263.
- [64] 杜玉, 娄红祥. 天然植物抗氧化剂的作用机制研究概况 [J]. 中药材, 2006, 29(7): 739-743.
- [65] 邵佳, 邹俊波, 史亚军, 等. 加速氧化环境中小茴香挥发油的稳定性考察及其抗氧化剂筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 108-115.
- [66] 王瑜, 邹俊波, 史亚军, 等. 姜黄挥发油加速氧化稳定性考察及抗氧化剂筛选 [J]. 中药材, 2019, 42(11): 2627-2630.
- [67] 楚可可, 陈丹丹, 李秀敏, 等. 基于数据挖掘和 2020 年版《中国药典》的中药精油研究与应用特点分析 [J/OL]. 中药药理与临床, [2022-01-07]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20220107.003>.
- [68] 赖华彰, 陈水燕, 周伟成, 等. 纳米制剂技术改善中药精油稳定性的研究进展与思考 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 641-652.