

[制剂工艺]

Hofmeister 系列离子对温经汤挥发油 β -环糊精包合物中 3 种成分包封率的影响

沈 雯¹, 李卓远¹, 陶 琳¹, 谢 薇¹, 施 润¹, 崔雨晗¹, 李 文^{2*}, 李俊松^{1*}

(1. 南京中医药大学, 江苏南京 210023; 2. 南京市中医院, 江苏南京 210022)

摘要: 目的 探讨 Hofmeister 系列离子对温经汤挥发油 β -环糊精包合物中桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯包封率的影响。**方法** 提取挥发油, 制备 β -环糊精包合物, 评价其热稳定性, 测定 Na_2SO_4 、 NaH_2PO_4 、 NaCl 、 NaI 、 NaSCN 溶液中各挥发性成分的包封率及包合稳定常数。**结果** 环糊精包合物在 10 d 内热稳定性良好。加入 Hofmeister 系列离子后, 各挥发性成分包封率和包合稳定常数升高, 并且后者呈浓度依赖性。**结论** Hofmeister 系列离子可影响温经汤挥发油中挥发性成分与 β -环糊精的结合亲和力, 从而调控其包封率。**关键词:** 温经汤; 挥发油; β -环糊精包合物; Hofmeister 系列离子; 桂皮醛; 丹皮酚; 荀本内酯; 包封率**中图分类号:** R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)11-3571-10**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.006

Effects of Hofmeister series ions on encapsulation efficiencies of three components in inclusion complex of volatile oils from Wenjing Decoction

SHEN Wen¹, LI Zhuo-yuan¹, TAO Lin¹, XIE Wei¹, SHI Run¹, CUI Yu-han¹, LI Wen^{2*}, LI Jun-song^{1*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210022, China)

ABSTRACT: AIM To explore the effects of Hofmeister series ions on encapsulation efficiencies of cinnamaldehyde, paeonol, and ligustilide in inclusion complex of volatile oils from Wenjing Decoction.**METHODS** The volatile oils were extracted, after which the β -cyclodextrin inclusion complex was prepared, the thermal stability was evaluated, and encapsulation efficiencies and inclusion complex constants of various volatile components in Na_2SO_4 , NaH_2PO_4 , NaCl , NaI , NaSCN solutions were determined. **RESULTS** The β -cyclodextrin inclusion complex demonstrated good thermal stability within 10 d. After the addition of Hofmeister series ions, various volatile components displayed increased encapsulation efficiencies and inclusion complex constants, and concentration-dependent manner was observable in the latter. **CONCLUSION** Hofmeister series ions can affect the binding affinities of volatile components and β -cyclodextrin in volatile oils from Wenjing Decoction, thus regulate their encapsulation efficiencies.**KEY WORDS:** Wenjing Decoction; volatile oils; β -cyclodextrin inclusion complex; Hofmeister series ions; cinnamaldehyde; paeonol; ligustilide; encapsulation efficiencies

温经汤出自《妇人大全良方》, 被列入《古代经典名方目录(第一批)》, 由酒当归、川芎、白芍等 9 味中药组成。研究表明, 桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯含量在温经汤挥发油中的占比达 80%,

收稿日期: 2025-07-24

基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20190800); 南京中医药大学自然科学基金项目(XPT82104688)

作者简介: 沈 雯(2000—), 女, 硕士生, 从事中药制药技术、产品开发研究。Tel: 18801586190, E-mail: 15861983255@163.com

*通信作者: 李 文(1967—), 女, 博士, 主任中药师, 从事中药制剂、鉴定研究。E-mail: nizyliwen@sohu.co6

李俊松(1964—), 男, 博士, 教授, 从事中药制剂关键技术与转化研究。E-mail: Lijunsong1964@163.com

为全方主要挥发性成分^[1]。另外, β-环糊精包合技术因其工艺简单、成本低廉、安全性高的特点, 已被广泛应用^[2,3]。

Hofmeister 效应是指不同盐离子在溶液中沉淀大分子的能力, 已广泛应用于化学、生物学领域中^[4-7]。根据亲水性不同, Hofmeister 系列离子可分为稳液离子和离液离子, 其中前者是指能稳定水体结构、使大分子维持原本结构的离子, 如 SO_4^{2-} 、 H_2PO_4^- 等; 后者是指能引起水体结构紊乱、改变大分子结构的离子, 如 I^- 、 SCN^- 等。由于环糊精包合客体分子主要依靠疏水作用力的驱动, 故稳液离子可通过加强水氢键网络、间接增强环糊精分子与客体分子之间的氢键及疏水作用力, 最终促进环糊精分子与客体分子的结合, 而离液离子可破坏周围水分子的氢键, 减少环糊精分子的自聚集^[8-11]。本实验考察 Hofmeister 系列离子对温经汤挥发油 β-环糊精包合物中桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯包封率的影响, 以期进一步探究 β-环糊精包合其他药物多组分挥发油包封率的影响因素。

1 材料

1.1 仪器 Waters e2695 型高效液相色谱仪、Waters 2998 型 PDA 检测器(美国 Waters 公司); CPA225D 型电子分析天平(南京以马内利仪器设备有限公司); XP-6 型微量电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); TD6002C 型电子天平(天津天马衡基仪器有限公司); KH-500DE 型数控超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司); Milli-Q 型纯水仪(美国密理博公司); ZNHW-II 型电热套(郑州生化仪器有限公司); VORTEX-5 型涡旋混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司); TQL-18G-C 型高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); HY-45 型空气振荡恒温生物摇床(江苏金坛市金城国盛实验仪器厂); DZ-2BCIV 型真空干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司)。

1.2 药材 人参、白芍、醋莪术、炒甘草、肉桂、酒当归、川芎、牡丹皮均购自亳州市宏伟药业责任有限公司; 酒牛膝购自石家庄以岭药业股份有限公司, 经南京中医药大学药学院刘训红教授鉴定为正品, 符合 2020 年版《中国药典》要求。

1.3 试剂 藁本内酯对照品(纯度≥97.08%, 南京金益柏生物科技有限公司); 丹皮酚、桂皮醛对照品(纯度≥98.8%, 中国药品食品检定研究院)。β-环糊精(纯度 99%, 上海源叶生物科技有限公司)。甲醇、乙腈(色谱纯, 美国 Tedia 公

司); 甲醇、无水乙醇、磷酸、石油醚(60~90 °C)、氯化钠(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 碘化钠(纯度 99%, 上海源叶生物科技有限公司); 硫氰化钠(纯度 99%, 上海泰坦科技股份有限公司); 无水硫酸钠(分析纯, 南京化学试剂有限公司); 磷酸二氢钠(纯度 99%, 北京博奥森生物技术有限公司)。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取与含量测定

2.1.1 提取方法 取处方量饮片, 加 8 倍量蒸馏水浸泡 0.5 h, 水蒸气蒸馏提取 2 h, 收集油状物。

2.1.2 色谱条件 Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.1% 磷酸, 梯度洗脱, 程序见表 1; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 °C; 检测波长 0~20 min 274 nm(桂皮醛、丹皮酚), 20~35 min 320 nm(藁本内酯); 进样量 10 μL。色谱图见图 1。

表 1 梯度洗脱程序

Tab. 1 Gradient elution programs

时间/min	A 乙腈/%	B 0.1% 磷酸/%
0~20	40~55	60~45
20~27	55~65	45~35
27~30	65~40	35~40
30~35	40	60

2.1.3 对照品溶液制备 精密称取桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯对照品适量, 置于同一量瓶中, 甲醇制成各成分质量浓度分别为 0.160、0.176、0.162 mg/mL 的溶液, 即得。

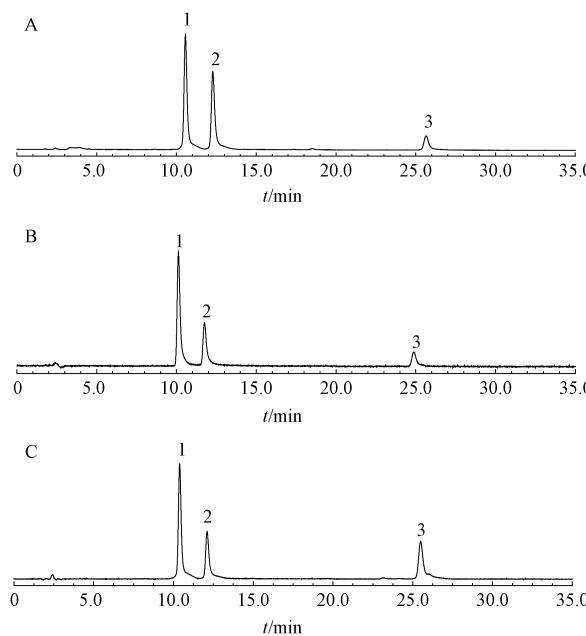
2.1.4 供试品溶液制备

2.1.4.1 挥发油 精密度取挥发油 100 μL, 置于 50 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 混匀, 吸取 1 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 甲醇定容至刻度, 混匀, 即得。

2.1.4.2 β-环糊精包合物 精密称取 β-环糊精包合物 0.1 g, 加入 50 mL 甲醇, 称定质量, 超声(功率 250 W, 频率 40 kHz) 处理 30 min, 甲醇补足减失的质量, 混匀, 吸取 5 mL 至 10 mL 量瓶中, 定容至刻度, 混匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得。

2.1.5 方法学考察

2.1.5.1 线性关系考察 以对照品峰面积(Y)对其质量浓度(X)进行回归, 得桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯方程分别为 $Y=8\times10^7X-92\ 404$ 、 $Y=5\times10^7X-130\ 553$ 、 $Y=3\times10^7X-52\ 507$ ($R^2>0.999\ 5$), 分



注: A~C 分别为对照品、温经汤挥发油、温经汤挥发油 β -环糊精包合物。

1. 桂皮醛 2. 丹皮酚 3. 薏本内酯

1. cinnamaldehyde 2. paeonol 3. igustilide

图1 各成分HPLC色谱图

Fig.1 HPLC chromatograms of various constituents

别在 5.00~160.00、5.50~176.00、5.07~162.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性关系良好。

2.1.5.2 精密度试验 各成分峰面积 RSD 均小于 1.0%，表明仪器精密度良好。

2.1.5.3 稳定性试验 于 0、2、4、8、12、24 h，各成分峰面积 RSD 均小于 3.0%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

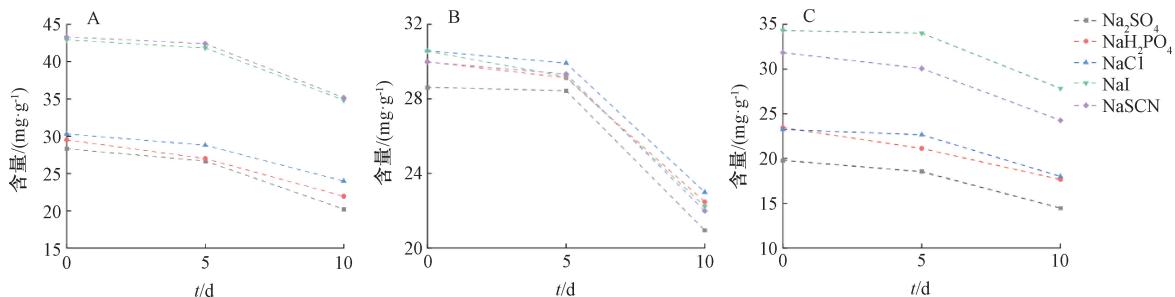
2.1.5.4 重复性试验 各成分峰面积 RSD 均小于 3.0%，表明该方法重复性良好。

2.1.5.5 加样回收率试验 精密称取各成分含量已知的 β -环糊精包合物 6 份，按 100% 水平加入对照品溶液，按“2.1.4”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.2”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，桂皮醛、丹皮酚、薏本内酯平均加样回收率分别为 101.76%、99.79%、102.15%，RSD 均小于 3.0%。

2.2 β -环糊精包合物制备及热稳定性实验

2.2.1 制备方法 根据前期预实验结果，确定最优包合工艺为取 0.5 mL 挥发油，按 1:1 比例加入无水乙醇，混合均匀；称取 4 g β -环糊精，置于 100 mL 锥形瓶中，加入纯水及由 Na_2SO_4 、 NaH_2PO_4 、 NaCl 、 NaI 、 NaSCN 配制的 0.5 mol/L 盐溶液各 50 mL，加热充分溶解，制成含 8% β -环糊精的饱和溶液，平行 3 份。将挥发油乙醇溶液缓慢加到 40 °C β -环糊精饱和溶液中（边加边搅拌），在 40 °C 下超声（功率 250 W，频率 40 kHz）处理 1 h，冷却至室温，在 4 °C 下冷藏 24 h，抽滤，残渣用适量石油醚洗涤 3 次，置于 40 °C 真空干燥箱中干燥 6 h，称定质量，即得。

2.2.2 实验过程 取不同离子环境中制备的 β -环糊精包合物各 1 g，置于 40 °C 烘箱中，于第 0、5、10 天取样，按“2.1”项下方法测定含量，计算相对质量分数，公式为相对质量分数 = (不同时间点挥发性成分含量 / 第 0 天挥发性成分含量) × 100%，平行 3 次，结果见图 2。由此可知，第 5 天桂皮醛、丹皮酚、薏本内酯平均质量分数分别为 95.23%、97.53%、94.94%，第 10 天三者分别为 77.46%、73.86%、76.61%，即随着时间延长均有不同程度的下降，但仍在 70% 以上，表明制剂热稳定性良好。



注: A~C 分别为桂皮醛、丹皮酚、薏本内酯。

图2 热稳定性实验结果 ($n=3$)

Fig.2 Results for thermal stability tests ($n=3$)

2.3 Hofmeister 系列离子对各成分包封率的影响

2.3.1 包封率测定 精密称取 β -环糊精包合物适

量，按“2.1”项下方法测定含量，计算包封率，公式为包封率 = (包合物中挥发油含量 / 挥发性成

分投料量) ×100%。

2.3.2 种类 分别测定在 0.5 mol/L Na_2SO_4 、 NaH_2PO_4 、 NaCl 、 NaI 、 NaSCN 溶液^[10-12] 及水中制备的 β -环糊精包合物适量, 测定包封率, 结果见表 2。由此可知, 稳液离子对疏水性强的成分(藁本内酯)包封能力较强, 而离液离子对疏水性弱者(桂皮醛、丹皮酚)包封能力较强。

表 2 不同 Hofmeister 系列离子溶液中各挥发性成分包封率 (n=3)

Tab. 2 Encapsulation efficiencies of various volatile components in different Hofmeister series ion solutions (n=3)

溶液	得率/%	包封率/%		
		桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
H_2O	79.85	68.559	55.132	49.858
Na_2SO_4	80.00	77.746	69.702	67.347
NaH_2PO_4	79.26	80.018	71.616	71.608
NaCl	79.19	80.331	68.917	68.905
NaI	88.44	84.755	75.870	73.321
NaSCN	79.26	80.675	68.269	61.995

注: 得率 = [包合物质量 / (β -环糊精加入量 + 挥发性成分投料量)] ×100%。

2.3.3 浓度 在文献 [12-15] 报道的基础上, 设定 Na_2SO_4 、 NaH_2PO_4 、 NaCl 、 NaI 、 NaSCN 浓度分别为 0、0.05、0.1、0.3、0.5、0.7 mol/L, 测定包封率, 结果见表 3~7。由此可知, 随着稳液离子浓度增加各挥发性成分包封率升高, 以疏水性强者(藁本内酯)更明显; 随着离液离子浓度增加疏水性弱者(桂皮醛、丹皮酚)包封率先升高后趋稳, 而疏水性强者(藁本内酯)包封率先升高后降低。

表 3 不同浓度 Na_2SO_4 溶液中各挥发性成分包封率 (n=3)

Tab. 3 Encapsulation efficiencies of various volatile components in different concentrations of Na_2SO_4 solutions (n=3)

SO_4^{2-} 浓度 / (mol·L ⁻¹)	得率/%	包封率/%		
		桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
0	73.93	75.56	63.27	60.92
0.05	73.19	76.76	64.07	64.92
0.1	70.89	77.04	64.11	65.47
0.3	75.19	78.60	66.30	67.70
0.5	79.04	81.69	71.78	70.10
0.7	82.67	82.97	75.81	74.45

注: 得率 = [包合物质量 / (β -环糊精加入量 + 挥发性成分投料量)] ×100%。

2.4 Hofmeister 系列离子对挥发性成分与 β -环糊精结合亲和力的影响

2.4.1 种类 精密称取 β -环糊精适量, 加入 0.5 mol/L Na_2SO_4 、 NaH_2PO_4 、 NaCl 、 NaI 、 NaSCN 溶液, 分别制成 0、0.5、1、2、4、8、10 mmol/L 各

表 4 不同浓度 NaH_2PO_4 溶液中各挥发性成分包封率 (n=3)

Tab. 4 Encapsulation efficiencies of various volatile components in different concentrations of NaH_2PO_4 solutions (n=3)

H_2PO_4^- 浓度 / (mol·L ⁻¹)	得率/%	包封率/%		
		桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
0	73.93	75.56	63.27	60.92
0.05	75.41	78.19	64.37	65.03
0.1	72.89	78.50	63.72	65.95
0.3	74.37	78.66	65.81	69.32
0.5	74.67	80.85	69.33	73.12
0.7	76.89	81.64	71.25	76.09

注: 得率 = [包合物质量 / (β -环糊精加入量 + 挥发性成分投料量)] ×100%。

表 5 不同浓度 NaCl 溶液中各挥发性成分包封率 (n=3)

Tab. 5 Encapsulation efficiencies of various volatile components in different concentrations of NaCl solutions (n=3)

Cl^- 浓度 / (mol·L ⁻¹)	得率/%	包封率/%		
		桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
0	73.93	75.56	63.27	60.92
0.05	68.15	79.97	64.46	65.95
0.1	60.74	82.60	65.07	66.46
0.3	68.30	87.07	68.24	69.56
0.5	66.81	88.06	71.83	71.43
0.7	69.11	89.30	77.85	75.04

注: 得率 = [包合物质量 / (β -环糊精加入量 + 挥发性成分投料量)] ×100%。

表 6 不同浓度 NaI 溶液中各挥发性成分包封率 (n=3)

Tab. 6 Encapsulation efficiencies of various volatile components in different concentrations of NaI solutions (n=3)

I^- 浓度 / (mol·L ⁻¹)	得率/%	包封率/%		
		桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
0	73.93	75.56	63.27	60.92
0.05	91.70	89.38	74.45	84.12
0.1	91.56	92.64	77.41	80.62
0.3	87.70	92.92	74.07	69.06
0.5	91.56	93.13	75.33	68.79
0.7	90.52	94.60	76.65	68.69

注: 得率 = [包合物质量 / (β -环糊精加入量 + 挥发性成分投料量)] ×100%。

表 7 不同浓度 NaSCN 溶液中各挥发性成分包封率 (n=3)

Tab. 7 Encapsulation efficiencies of various volatile components in different concentrations of NaSCN solutions (n=3)

SCN^- 浓度 / (mol·L ⁻¹)	得率/%	包封率/%		
		桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
0	73.93	75.56	63.27	60.92
0.05	80.07	79.10	65.09	83.54
0.1	75.63	82.75	65.72	76.15
0.3	73.26	86.80	67.36	71.20
0.5	71.26	87.00	66.75	67.48
0.7	73.48	92.19	67.22	67.44

注: 得率 = [包合物质量 / (β -环糊精加入量 + 挥发性成分投料量)] ×100%。

10 mL, 加入过量挥发油, 置于35℃、120 r/min气浴恒温振荡器中振摇48 h, 待溶液平衡后12 000 r/min常温离心10 min, 上清液用甲醇稀释至适当浓度, 0.45 μm微孔滤膜过滤, 取续滤液。以客体

分子浓度(Y)对β-环糊精浓度(X)进行线性回归, 计算表观稳定常数值Ka。再将溶剂体系中加入盐离子后的相溶解度与纯水体系中的相溶解度进行比较, 结果见图3、表8。

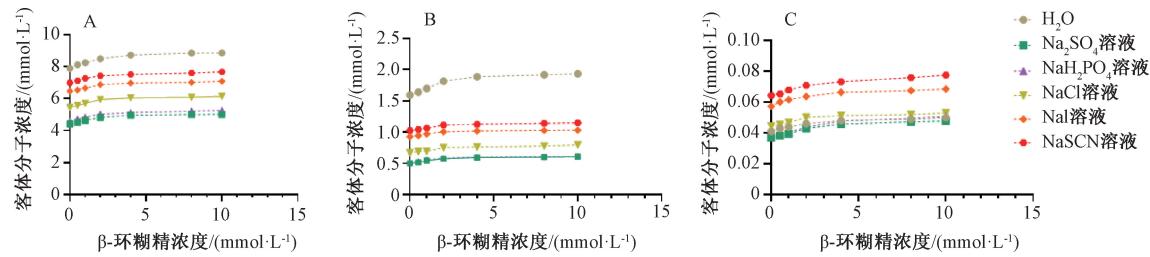


图3 桂皮醛(A)、丹皮酚(B)、藁本内酯(C)相溶解度曲线($n=3$)

Fig. 3 Phase solubility curves for cinnamaldehyde (A), paeonol (B) and ligustilide (C) ($n=3$)

表8 各挥发性成分包合稳定常数($n=3$)

Tab. 8 Inclusion stability constants for various volatile components ($n=3$)

溶液	挥发性成分	截距	斜率	拟合方程	R^2	$Ka/(L \cdot mol^{-1})$
H_2O	桂皮醛	7.931 1	0.287 1	$Y=0.287\ 1X+7.931\ 1$	0.979 9	50.78
	丹皮酚	1.587 4	0.112 8	$Y=0.112\ 8X+1.587\ 4$	0.998 9	80.09
	藁本内酯	0.041 5	0.002 4	$Y=0.002\ 4X+0.041\ 5$	0.965 7	57.97
Na_2SO_4	桂皮醛	4.409 9	0.210 5	$Y=0.210\ 5X+4.409\ 9$	0.995 5	60.46
	丹皮酚	0.496 4	0.043 5	$Y=0.043\ 5X+0.496\ 4$	0.966 9	91.62
	藁本内酯	0.037 3	0.002 2	$Y=0.002\ 2X+0.037\ 3$	0.965 2	59.11
NaH_2PO_4	桂皮醛	4.583 9	0.229 7	$Y=0.229\ 7X+4.583\ 9$	0.988 9	65.05
	丹皮酚	0.508 0	0.045 8	$Y=0.045\ 8X+0.508\ 0$	0.985 1	94.48
	藁本内酯	0.038 6	0.002 3	$Y=0.002\ 3X+0.038\ 6$	0.994 0	59.72
$NaCl$	桂皮醛	5.451 2	0.243 2	$Y=0.243\ 2X+5.451\ 2$	0.998 3	58.95
	丹皮酚	0.663 5	0.040 5	$Y=0.040\ 5X+0.663\ 5$	0.952 9	63.62
	藁本内酯	0.044 1	0.002 9	$Y=0.002\ 9X+0.044\ 1$	0.987 5	65.95
NaI	桂皮醛	6.446 7	0.212 4	$Y=0.212\ 4X+6.446\ 7$	0.994 3	41.83
	丹皮酚	0.924 8	0.040 1	$Y=0.040\ 1X+0.924\ 8$	0.992 3	45.17
	藁本内酯	0.058 1	0.003 1	$Y=0.003\ 1X+0.058\ 1$	0.941 2	53.52
$NaSCN$	桂皮醛	7.003 8	0.219 3	$Y=0.219\ 3X+7.003\ 8$	0.983 9	40.11
	丹皮酚	1.021 5	0.044 3	$Y=0.044\ 3X+1.021\ 5$	0.993 9	45.38
	藁本内酯	0.064 3	0.003 4	$Y=0.003\ 4X+0.064\ 3$	0.987 5	53.06

根据Higuchi、Connors分类, A型相溶解度曲线分为 A_L 型、 A_p 型和 A_N 型^[16], 其中 A_L 型表示药物溶解度随β-环糊精浓度增加呈线性增加; A_p 型正向偏离线性, 表明β-环糊精浓度较高时药物与其以大于1:1的比例形成包合物; A_N 型负向偏离线性, 表明β-环糊精浓度较高时包合效率降低。由图6可知, 各挥发性成分在β-环糊精溶液中均为 A_N 型, 但在稳液离子(Na_2SO_4 、 NaH_2PO_4)溶液中曲线发生负偏离的β-环糊精浓度点靠前, 而在离液离子($NaCl$ 、 NaI 、 $NaSCN$)溶液中后移, 表明前者可间接促进β-环糊精分子自聚集, 而后者会产生阻碍。

一般来说, 2个分子之间稳定常数越大, 两者越容易结合, 所形成的结合物越稳定, 本实验中各挥发性成分与β-环糊精包合反应的主要驱动力是主体分子与客体分子之间的范德华力、疏水作用力, 以及羟基之间的氢键作用^[17]。由表8可知, 稳液离子(Na_2SO_4 、 NaH_2PO_4)可通过强水合作用来使周围水分子形成更紧密的氢键网络, 加强主客体分子之间的疏水作用^[14], 从而促进两者结合, 故在相应溶液中的稳定常数大于在水中的; 离液离子(NaI 、 $NaSCN$)会间接破坏疏水作用, 从而削弱主客体分子结合动力, 故在相应溶液中的稳定常数小于在水中的。

2.4.2 浓度 精密称取 β -环糊精适量，分别在0.05、0.1、0.3、0.5、0.7 mol/L Na₂SO₄、NaH₂PO₄、NaCl、NaI、NaSCN溶液中制成0、0.5、1、2、4、

8、10 mmol/L β -环糊精溶液各10 mL，加入过量挥发油，按“2.4.1”项下方法进行线性回归，计算K_a，结果见图4~8、表9~13。

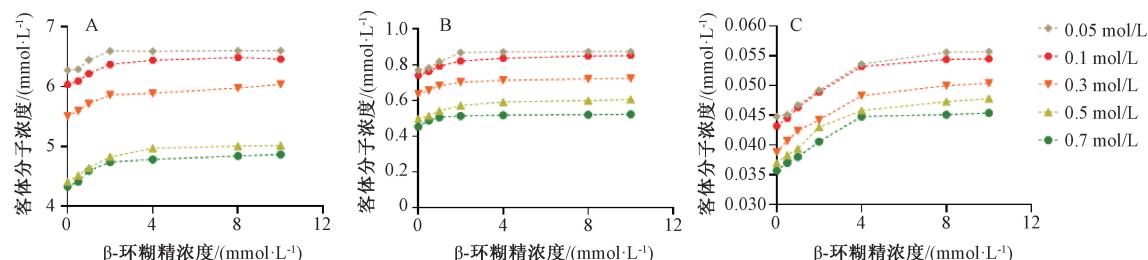


图4 桂皮醛（A）、丹皮酚（B）、藁本内酯（C）在不同浓度Na₂SO₄溶液中的相溶解度曲线（n=3）

Fig. 4 Phase solubility curves for cinnamaldehyde (A), paeonol (B) and ligustilide (C) in different concentrations of Na₂SO₄ solutions (n=3)

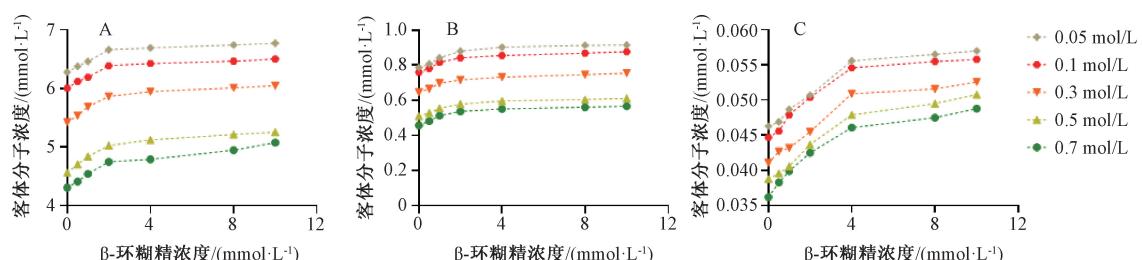


图5 桂皮醛（A）、丹皮酚（B）、藁本内酯（C）在不同浓度NaH₂PO₄溶液中的相溶解度曲线（n=3）

Fig. 5 Phase solubility curves for cinnamaldehyde (A), paeonol (B) and ligustilide (C) in different concentrations of NaH₂PO₄ solutions (n=3)

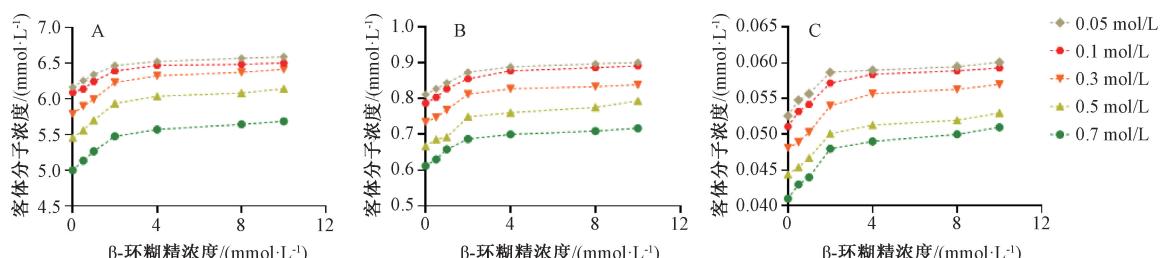


图6 桂皮醛（A）、丹皮酚（B）、藁本内酯（C）在不同浓度NaCl溶液中的相溶解度曲线（n=3）

Fig. 6 Phase solubility curves for cinnamaldehyde (A), paeonol (B) and ligustilide (C) in different concentrations of NaCl solutions (n=3)

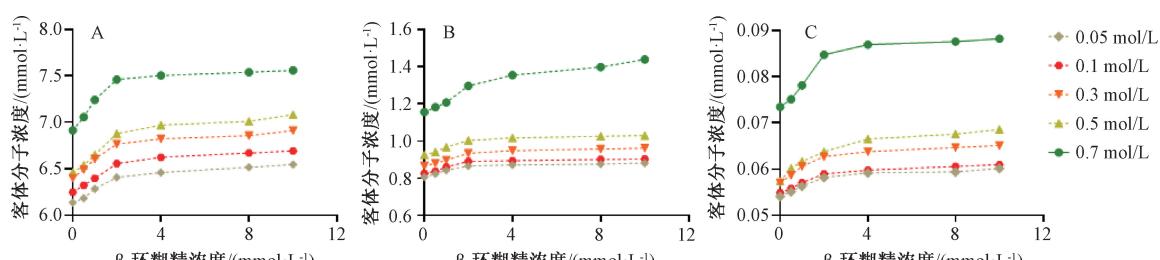


图7 桂皮醛（A）、丹皮酚（B）、藁本内酯（C）在不同浓度NaI溶液中的相溶解度曲线（n=3）

Fig. 7 Phase solubility curves for cinnamaldehyde (A), paeonol (B) and ligustilide (C) in different concentrations of NaI solutions (n=3)

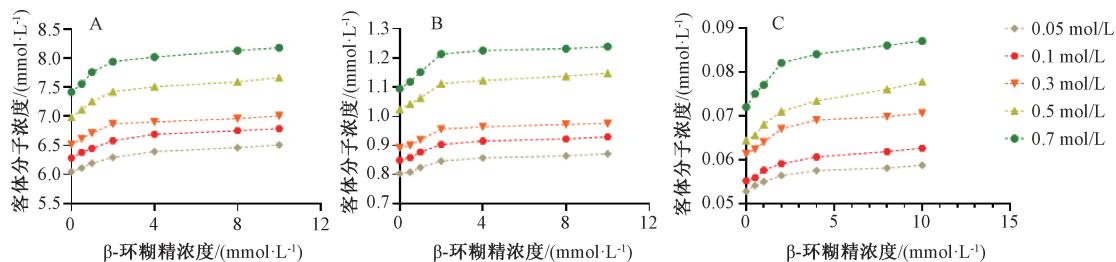


图8 桂皮醛(A)、丹皮酚(B)、藁本内酯(C)在不同浓度NaSCN溶液中的相溶解度曲线(n=3)

Fig. 8 Phase solubility curves for cinnamaldehyde (A), paeonol (B) and ligustilide (C) in different concentrations of NaSCN solutions (n=3)

表9 不同浓度Na₂SO₄溶液中各挥发性成分包含稳定常数(n=3)Tab. 9 Inclusion stability constants for various volatile components in different concentrations of Na₂SO₄ solutions (n=3)

离子浓度/(mol·L⁻¹)	挥发性成分	截距	斜率	拟合方程	R ²	Ka/(L·mol⁻¹)
0.05	桂皮醛	6.250 6	0.172 7	$Y=0.1727X+6.2506$	0.951 4	33.40
	丹皮酚	0.765 0	0.051 2	$Y=0.0512X+0.7650$	0.942 8	70.54
	藁本内酯	0.044 4	0.002 3	$Y=0.0023X+0.0444$	0.993 1	51.92
0.1	桂皮醛	6.026 2	0.174 4	$Y=0.1744X+6.0262$	0.988 6	35.05
	丹皮酚	0.740 1	0.051 6	$Y=0.0516X+0.7401$	0.996 4	73.51
	藁本内酯	0.043 5	0.002 5	$Y=0.0025X+0.0435$	0.991 8	57.62
0.3	桂皮醛	5.511 3	0.179 5	$Y=0.1795X+5.5113$	0.989 3	39.69
	丹皮酚	0.634 8	0.047 8	$Y=0.0478X+0.6348$	0.997 2	79.08
	藁本内酯	0.039 5	0.002 3	$Y=0.0023X+0.0395$	0.980 2	58.36
0.5	桂皮醛	4.409 9	0.210 5	$Y=0.2105X+4.4099$	0.995 5	60.46
	丹皮酚	0.496 4	0.043 5	$Y=0.0435X+0.4964$	0.966 9	91.62
	藁本内酯	0.037 3	0.002 2	$Y=0.0022X+0.0373$	0.965 2	59.11
0.7	桂皮醛	4.329 1	0.212 2	$Y=0.2122X+4.3291$	0.965 6	62.22
	丹皮酚	0.456 8	0.051 8	$Y=0.0518X+0.4568$	0.960 3	119.59
	藁本内酯	0.035 8	0.002 3	$Y=0.0023X+0.0358$	0.997 8	64.39

表10 不同浓度NaH₂PO₄溶液中各挥发性成分包含稳定常数(n=3)Tab. 10 Inclusion stability constants for various volatile components in different concentrations of NaH₂PO₄ solutions (n=3)

离子浓度/(mol·L⁻¹)	挥发性成分	截距	斜率	拟合方程	R ²	Ka/(L·mol⁻¹)
0.05	桂皮醛	6.280 1	0.190 6	$Y=0.1906X+6.2801$	0.998 9	37.50
	丹皮酚	0.784 9	0.055 1	$Y=0.0551X+0.7849$	0.980 5	74.29
	藁本内酯	0.046 1	0.002 4	$Y=0.0024X+0.0461$	0.994 8	52.19
0.1	桂皮醛	6.013 0	0.188 6	$Y=0.1886X+6.013$	0.995 9	38.66
	丹皮酚	0.757 5	0.057 3	$Y=0.0573X+0.7575$	0.985 0	80.24
	藁本内酯	0.044 9	0.002 5	$Y=0.0025X+0.0449$	0.985 3	55.82
0.3	桂皮醛	5.436 2	0.222 5	$Y=0.2225X+5.4362$	0.987 3	52.64
	丹皮酚	0.644 1	0.052 0	$Y=0.0520X+0.6441$	0.981 4	85.16
	藁本内酯	0.041 1	0.002 4	$Y=0.0024X+0.0411$	0.991 5	58.53
0.5	桂皮醛	4.583 9	0.229 7	$Y=0.2297X+4.5839$	0.988 9	65.05
	丹皮酚	0.508 0	0.045 8	$Y=0.0458X+0.5080$	0.985 1	94.48
	藁本内酯	0.038 6	0.002 3	$Y=0.0023X+0.0386$	0.994 0	59.72
0.7	桂皮醛	4.308 7	0.222 5	$Y=0.2225X+4.3087$	0.997 7	66.42
	丹皮酚	0.457 2	0.054 1	$Y=0.0541X+0.4572$	0.993 3	125.10
	藁本内酯	0.037 0	0.002 4	$Y=0.0024X+0.037$	0.970 7	65.02

表 11 不同浓度 NaCl 溶液中各挥发性成分包合稳定常数 ($n=3$)Tab. 11 Inclusion stability constants for various volatile components in different concentrations of NaCl solutions ($n=3$)

离子浓度/(mol·L ⁻¹)	挥发性成分	截距	斜率	拟合方程	R ²	Ka/(L·mol ⁻¹)
0.05	桂皮醛	6.177 8	0.149 9	$Y=0.1499X+6.1778$	0.990 3	28.54
	丹皮酚	0.811 4	0.031 1	$Y=0.0311X+0.8114$	0.999 4	39.56
	藁本内酯	0.052 8	0.003 0	$Y=0.003X+0.0528$	0.984 3	56.99
0.1	桂皮醛	6.080 7	0.155 9	$Y=0.1559X+6.0807$	0.990 4	30.37
	丹皮酚	0.787 7	0.034 6	$Y=0.0346X+0.7877$	0.986 8	45.50
	藁本内酯	0.051 3	0.003 0	$Y=0.003X+0.0513$	0.987 7	58.66
0.3	桂皮醛	5.785 7	0.221 0	$Y=0.221X+5.7857$	0.998 1	49.03
	丹皮酚	0.730 2	0.039 9	$Y=0.0399X+0.7302$	0.990 3	56.91
	藁本内酯	0.047 7	0.003 0	$Y=0.003X+0.0477$	0.973 5	63.08
0.5	桂皮醛	5.451 2	0.243 2	$Y=0.2432X+5.4512$	0.998 3	58.95
	丹皮酚	0.663 5	0.040 5	$Y=0.0405X+0.6635$	0.952 9	63.62
	藁本内酯	0.044 1	0.002 9	$Y=0.0029X+0.0441$	0.987 5	65.95
0.7	桂皮醛	5.012 7	0.236 4	$Y=0.2364X+5.0127$	0.995 8	61.76
	丹皮酚	0.613 4	0.038 2	$Y=0.0382X+0.6134$	0.980 3	64.75
	藁本内酯	0.041 2	0.003 5	$Y=0.0035X+0.0412$	0.994 3	85.25

表 12 不同浓度 NaI 溶液中各挥发性成分包合稳定常数 ($n=3$)Tab. 12 Inclusion stability constants for various volatile components in different concentrations of NaI solutions ($n=3$)

离子浓度/(mol·L ⁻¹)	挥发性成分	截距	斜率	拟合方程	R ²	Ka/(L·mol ⁻¹)
0.05	桂皮醛	6.131 2	0.140 1	$Y=0.1401X+6.1312$	0.987 8	26.57
	丹皮酚	0.810 2	0.029 2	$Y=0.0292X+0.8102$	0.986 5	37.12
	藁本内酯	0.054 1	0.002 0	$Y=0.002X+0.0541$	0.997 5	37.04
0.1	桂皮醛	6.246 7	0.154 8	$Y=0.1548X+6.2467$	0.999 6	29.32
	丹皮酚	0.825 5	0.032 6	$Y=0.0326X+0.8255$	0.988 5	40.82
	藁本内酯	0.054 9	0.002 1	$Y=0.0021X+0.0549$	0.997 5	38.33
0.3	桂皮醛	6.405 9	0.183 8	$Y=0.1838X+6.4059$	0.994 7	35.15
	丹皮酚	0.864 9	0.034 7	$Y=0.0347X+0.8649$	0.996 8	41.56
	藁本内酯	0.057 4	0.002 8	$Y=0.0028X+0.0574$	0.981 4	48.92
0.5	桂皮醛	6.446 7	0.212 4	$Y=0.2124X+6.4467$	0.994 3	41.83
	丹皮酚	0.924 8	0.040 1	$Y=0.0401X+0.9248$	0.992 3	45.17
	藁本内酯	0.058 1	0.003 1	$Y=0.0031X+0.0581$	0.941 2	53.52
0.7	桂皮醛	6.926 9	0.276 0	$Y=0.276X+6.9269$	0.987 6	55.03
	丹皮酚	1.149 0	0.071 1	$Y=0.0711X+1.149$	0.979 6	66.62
	藁本内酯	0.072 8	0.005 7	$Y=0.0057X+0.0728$	0.983 1	78.75

表 13 在不同浓度 NaSCN 溶液中各挥发性成分包合稳定常数 ($n=3$)Tab. 13 Inclusion stability constants for various volatile components in different concentrations of NaSCN solutions ($n=3$)

离子浓度/(mol·L ⁻¹)	挥发性成分	截距	斜率	拟合方程	R ²	Ka/(L·mol ⁻¹)
0.05	桂皮醛	6.053 4	0.123 9	$Y=0.1239X+6.0534$	0.990 9	23.36
	丹皮酚	0.800 2	0.022 9	$Y=0.0229X+0.8002$	0.979 0	29.29
	藁本内酯	0.053 1	0.001 7	$Y=0.0017X+0.0531$	0.977 0	32.07
0.1	桂皮醛	6.295 0	0.146 6	$Y=0.1466X+6.295$	0.992 4	27.29
	丹皮酚	0.847 3	0.027 7	$Y=0.0277X+0.8473$	0.991 9	33.62
	藁本内酯	0.055 2	0.002 0	$Y=0.002X+0.0552$	0.973 4	36.30
0.3	桂皮醛	6.522 4	0.176 9	$Y=0.1769X+6.5224$	0.994 8	32.95
	丹皮酚	0.887 0	0.033 7	$Y=0.0337X+0.887$	0.986 2	39.32
	藁本内酯	0.061 1	0.002 9	$Y=0.0029X+0.0611$	0.996 0	47.60
0.5	桂皮醛	7.003 8	0.219 3	$Y=0.2193X+7.0038$	0.983 9	40.11
	丹皮酚	1.021 5	0.044 3	$Y=0.0443X+1.0215$	0.993 9	45.38
	藁本内酯	0.064 3	0.003 4	$Y=0.0034X+0.0643$	0.987 5	53.06
0.7	桂皮醛	7.439 3	0.263 4	$Y=0.2634X+7.4393$	0.970 1	48.07
	丹皮酚	1.091 3	0.060 7	$Y=0.0607X+1.0913$	0.997 4	59.22
	藁本内酯	0.072 1	0.004 9	$Y=0.0049X+0.0721$	0.999 8	68.30

由图4~8可知,各挥发性成分在所有 β -环糊精溶液中均为A_N型,而且与 β -环糊精相溶解度曲线发生负偏离的浓度点基本一致;在Na₂SO₄、NaH₂PO₄、NaCl溶液中的溶解度随离子浓度增加而降低,但在NaI、NaSCN溶液中的溶解度随离子浓度增加而升高,表明稳液离子间接促进分子聚集的能力随离子浓度增加而升高,而离液离子间接阻碍分子聚集的能力亦然。

由表9~13可知,各挥发性成分稳定常数均随离子浓度增加而升高,其中在稳液离子(Na₂SO₄、NaH₂PO₄)溶液中桂皮醛增幅较小,丹皮酚、藁本内酯增幅较大,与包封率一致,表明由于主客体间离子-偶极相互作用的存在^[18],导致离子浓度越大, β -环糊精与各成分结合的稳定性越大,稳定常数越高;在中性离子(NaCl)、离液离子(NaI、NaSCN)溶液中各挥发性成分稳定常数增幅相近,而且在后者中虽然丹皮酚、藁本内酯稳定常数随离子浓度增加而升高,但两者包封率呈先升后降的趋势。

3 讨论与结论

客体分子与 β -环糊精包合反应的主要驱动力是主体分子与客体分子之间的疏水作用力、分子间氢键及范德华力,前者疏水性越强,越易进入后者空腔,主客体之间形成的氢键数目越多,包合物越稳定^[16,19-20]。由于疏水性强的分子包合依赖水分子从环糊精空腔中排出,故稳液离子通过改变水的氢键网络,增强水对疏水分子的排斥,导致疏水分子更倾向于“躲进”环糊精的疏水腔体,促进主客体分子结合,而离液离子通过破坏周围水分子的氢键,削弱水对疏水分子的排斥,降低包合效率^[10-11]。

本实验发现,随着离子浓度增加,温经汤挥发油 β -环糊精包合物中疏水性较弱的成分(桂皮醛、丹皮酚)包封率呈先升高后稳定的趋势,而疏水性较强者(藁本内酯)却先升高后降低,同时稳定常数降低,推测可能是因为低浓度时,离液离子通过弱化水合壳层^[18],间接降低客体分子在水中的稳定性,短暂提高包合率;高浓度时,离液离子彻底破坏水的氢键网络,削弱疏水作用,导致包合效率反而下降^[13],并且与 β -环糊精存在竞争关系,形成络合物,进一步破坏疏水作用,削弱主客体分子结合动力,导致包封率降低^[21]。

综上所述,本实验在温经汤挥发油 β -环糊精包合物中加入Hofmeister系列离子,探究其对桂皮

醛、丹皮酚、藁本内酯包封率的影响,以期为该经典名方所含挥发油中多成分按基准物质比例传递的一致性研究提供思路。

参考文献:

- [1] Fateminasab F, Bordbar A K, Asadi B, et al. Modified β -cyclodextrins: Rosmarinic acid inclusion complexes as functional food ingredients show improved operations (solubility, stability and antioxidant activity) [J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, 131: 107731.
- [2] 杨波,周阳,王福玲,等.纳米载药系统在中药挥发油中的研究进展[J].药学研究,2018,37(1):46-49.
- [3] 王晓禹,吴国泰,杜丽东,等.中药挥发油新型制剂及其质量控制的研究现状[J].中国药房,2021,32(20):2551-2555.
- [4] 全鹏飞,安红周,郭益廷,等. Hofmeister效应对大豆分离蛋白凝胶特性和流变学特性的影响[J].食品科学,2024,45(13):82-88.
- [5] 陈泽玉,孙立杰,刘畅瑶,等. Hofmeister效应对表面活性剂聚集行为影响研究进展[J].中国洗涤用品工业,2022(8):60-69.
- [6] 马雁. Hofmeister序列阴离子对蛋白纤维化的影响[D].保定:河北大学,2017.
- [7] Romanova A, Chibunova E, Kumeev R, et al. α -Cyclodextrin/aminobenzoic acid binding in salt solutions at different pH: dependence on guest structure[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 57: 255-258.
- [8] Deary M E, Mousa S M, Davies D M, et al. Effect of kosmotrope and chaotrope anions on rate and equilibria processes for the α -cyclodextrin catalysed reaction of 3-chloroperbenzoic acid with iodide[J]. *J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem*, 2014, 78: 127-136.
- [9] René H, Christian S, Somprasirt P, et al. A study of salt effects on the complexation between β -cyclodextrins and bile salts based on the Hofmeister series[J]. *J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem*, 2014, 80: 243-251.
- [10] Paul B K, Ghosh N, Mondal R, et al. Contrasting effects of salt and temperature on niosome-bound norharmane: Direct evidence for positive heat capacity change in the niosome: β -cyclodextrin interaction[J]. *J Phys Chem B*, 2016, 120(17): 4091-4101.
- [11] Erichsen A, Larsen D, Beeren S R. Chaotropic and kosmotropic anions regulate the outcome of enzyme-mediated dynamic combinatorial libraries of cyclodextrins in two different ways[J]. *Front Chem*, 2021, 9: 721942.
- [12] Kouideris C, Tsigoulias S, Siafarika P, et al. The effect of alkali iodide salts in the inclusion process of phenolphthalein in β -cyclodextrin: A spectroscopic and theoretical study[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1147.
- [13] Samuelsen L, Holm R, Schönbeck C. Specific buffers affect the stability of a charged cyclodextrin complex via competitive

- binding and ionic strength[J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(7): 2661-2668.
- [14] 董雪, 李兆丰, 顾正彪, 等. 环糊精包合三丁酸甘油酯的分子机制研究[J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(7): 105-112.
- [15] Terekhova I V, Chibunova E S, Kumeev R S, et al. Cyclodextrin-benzoic acid binding in salt solutions: effects of biologically relevant anions[J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 110: 472-479.
- [16] 徐亚萍, 杨博文, 潘仁波, 等. 二氢槲皮素与环糊精相互作用及其包合物的制备[J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(7): 33-39.
- [17] 陶琳, 李卓远, 沈雯, 等. 温经汤多成分挥发油 β -环糊精及其衍生物包合物的制备、表征及包合行为研究[J/OL]. 南京中医药大学学报, 2025(4): 513-521 (2025-04-14) [2025-05-16]. <https://doi.org/10.14148/j.issn.1672-0482.2025.0513>.
- [18] Shin D, Lee J W, Woo Y, et al. Role of salts in phase transformation of clathrate hydrates under brine environments[J]. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2018, 6(4): 5003-5010.
- [19] Assaf K I, Ural M S, Pan F F, et al. Water structure recovery in chaotropic anion recognition: High-affinity binding of dodecaborate clusters to γ -cyclodextrin[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(23): 6852-6856.
- [20] 陈爱菊. 香豆素类抗癌药物与环糊精及生物大分子的相互作用[D]. 聊城: 聊城大学, 2014.
- [21] Naseem B, Arif I, Jamal M A. Kosmotropic and chaotropic behavior of hydrated ions in aqueous solutions in terms of expansibility and compressibility parameters[J]. *Arabian J Chem*, 2021, 14(11): 103405.

白花丹总黄酮纤维素酶辅助超声提取工艺优化及其抗氧化活性评价

高小露¹, 程文德¹, 文月元¹, 幸尚平¹, 施承¹, 朱丹^{1,2}, 许亚楠^{1,2*}

(1. 广西医科大学药学院, 广西南宁 530021; 2. 广西生物活性分子研究与评价重点实验室, 广西南宁 530021)

摘要: 目的 优化白花丹总黄酮纤维素酶辅助超声提取工艺, 并评价其抗氧化活性。方法 在单因素试验基础上, 以提取时间、液料比、纤维素酶添加量、提取温度、超声功率为影响因素, 总黄酮提取率为评价指标, 响应面法优化提取工艺。再测定提取物对DPPH、ABTS、OH自由基的清除率。结果 最佳条件为液料比34:1, 纤维素酶添加量3%, 提取温度51℃, 提取时间38 min, 超声功率400 W, 总黄酮提取率为(33.411±0.97)%。3种自由基IC₅₀值分别为0.130、0.042、3.29 mg/mL。结论 该方法合理可靠, 可用于纤维素酶辅助超声提取抗氧化活性较强的白花丹总黄酮。

关键词: 白花丹; 总黄酮; 纤维素酶; 超声提取工艺; 抗氧化活性; 响应面法

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)11-3580-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.007

Optimization of cellulase-assisted ultrasound extraction process for total flavonoids from *Plumbago zeylanica* and evaluation of their anti-oxidant activity

GAO Xiao-lu¹, CHENG Wen-de¹, WEN Yue-yuan¹, XING Shang-ping¹, SHI Cheng¹, ZHU Dan^{1,2}, XU Ya-nan^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Guangxi Key Laboratory for Research and Evaluation of Bioactive Molecules, Nanning 530021, China)

ABSTRACT: AIM To optimize the cellulase-assisted ultrasound extraction process for total flavonoids from

收稿日期: 2025-01-19

基金项目: 广西自然科学基金项目(2023GXNSFBA026208, 2025GXNSFAA069843); 大学生创新创业训练项目(S202310598115, S202410598142, S202410598148); 广西科技重大专项(桂科AA22096021); 广西四新研究与实践项目(XNK202414)

作者简介: 高小露(2003—), 女, 研究方向为药用植物活性成分提取。E-mail: 2960729137@qq.com

*通信作者: 许亚楠(1987—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为药用植物活性成分开发与利用。E-mail: kedaxuyanan@163.com