

[2] 刘亭亭,王 萌.女贞子化学成分与药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):228-234.

[3] 车德亚,陈 林.女贞子化学成分及其药理研究进展[J].现代临床医学,2009,35(5):323-325.

[4] Aoki S, Honda Y, Kikuchi T, *et al.* Six new secoiridoids from the dried fruits of *Ligustrum lucidum*[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2012, 60(2): 251-256.

[5] 蔡 漆,石力夫,胡晋红,等.特女贞甙体外对小鼠脾淋巴细胞转化和自然杀伤细胞活性的影响[J].第二军医大学学报,1998,19(1):76-78.

[6] Fu G M, Ip F C F, Pang H H, *et al.* New secoiridoid glucosides from *Ligustrum lucidum* induce ERK and CREB phosphorylation in cultured cortical neurons[J]. *Planta Med*, 2010, 76(10): 998-1003.

[7] Chen Q F, Yang L J, Zhang G L, *et al.* Bioactivity-guided isolation of antiosteoporotic compounds from *Ligustrum lucidum* [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 973-979.

[8] 李 阳,左 燕,孙文基.女贞子中 2 种主要裂环环醚萜苷成分的分离鉴定及其抗氧化活性研究[J].中药材,2007,30(5):543-546.

[9] Ju H Y, Chen S C, Wu K J, *et al.* Antioxidant phenolic profile from ethyl acetate fraction of *Fructus Ligustri Lucidi* with protection against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50 (3-4): 492-502.

[10] Liu Z B, Li X S, Simoneau A R, *et al.* *Rhodiola rosea* extracts and salidroside decrease the growth of bladder cancer cell lines via inhibition of the mTOR pathway and induction of autophagy [J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(3): 257-267.

[11] 梁 晓,吴 鹏,张学兰,等.女贞子不同炮制品 HPLC 指纹图谱色谱峰的归属与比较[J].中药材,2015,38(11):2288-2292.

[12] 姜 秋,蒋海强,李慧芬,等.女贞子酒蒸过程中 4 种裂环环醚萜苷类成分的动态变化[J].中成药,2014,36(12):2561-2564.

[13] 宋梦晗,张学兰,李慧芬,等. LC-TOF/MS 快速鉴定女贞子 4 种环烯醚萜苷类化合物模拟清蒸品的化学成分[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(16):14-17.

[14] 吴 浩,狄留庆,单进军,等.大鼠血浆中红景天苷 UP-LC-MS/MS 检测方法的建立及其在药动学研究中的应用[J].中成药,2014,36(6):1176-1181.

石榴瓢总黄酮表面活性剂-超声波协同提取工艺优化及其动力学、热力学行为

王占一¹, 王京龙¹, 王 玉海¹, 戴 博², 郑丹丹¹, 毕海丹¹

(1. 枣庄学院食品科学与制剂工程学院, 山东 枣庄 277160; 2. 中国人民解放军空军总医院药学部, 北京 100142)

摘要: **目的** 优化表面活性剂-超声波协同提取石榴瓢总黄酮工艺,并考察其动力学、热力学行为。**方法** 在单因素试验基础上,以总黄酮得率为评价指标,十二烷基硫酸钠(SDS)用量、乙醇体积分数、超声温度为影响因素,中心组合设计优化提取工艺。然后,考察提取过程中的动力学、热力学行为。**结果** 最佳条件为 SDS 用量 0.84%,乙醇体积分数 61%,超声温度 53℃,总黄酮得率 1.736%。加入表面活性剂(SDS)后,提取速率常数(*k*)、表面扩散系数(*D_s*)显著增加,提取为吸热熵增加的自发过程。**结论** 该方法稳定可靠,可用于表面活性剂-超声波协同提取石榴瓢总黄酮。

关键词: 石榴; 瓢; 总黄酮; 表面活性剂-超声波协同提取; 中心组合设计; 动力学行为; 热力学行为

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)08-1726-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.08.011

Optimization of surfactant-ultrasonic co-extraction for total flavonoids from *Punica granatum* fleshes and the kinetic, thermodynamic behaviors

收稿日期: 2017-12-15

基金项目: 国家星火计划项目(2012GA740049, 2015GA740027); 山东省自然科学基金(ZR2013BL018); 山东省重点研发计划项目(2016GSF202010)

作者简介: 王占一(1980—),男,硕士,副教授,执业药师,从事天然药物活性成分提取分离工作。Tel: (0632) 3785886, E-mail: zhiyiwang@126.com

WANG Zhan-yi¹, WANG Jing-long¹, WANG Yu-hai¹, DAI Bo², ZHENG Dan-dan¹, BI Hai-dan¹
(1. College of Food Science and Pharmaceutical Engineering, Zaozhuang University, Zaozhuang 277160, China; 2. Department of Pharmacy, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China)

ABSTRACT: **AIM** To optimize the surfactant-ultrasonic co-extraction for total flavonoids from *Punica granatum* fleshes and to investigate the kinetic, thermodynamic behaviors. **METHODS** With total flavonoids yield as an evaluation index, sodium dodecyl sulfate (SDS) consumption, ethanol concentration and ultrasonic temperature as influencing factors, the extraction was optimized by central composite design on the basis of single factor test. Then kinetic, thermodynamic behaviors during the extraction were investigated. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 0.84% for SDS consumption, 61% for ethanol concentration, and 53 °C for ultrasonic temperature, the total flavonoids yield was 1.736%. After the addition of surfactant (SDS), significantly increased extraction rate constant (k) and surface diffusion coefficient (D_s) were observable, and the extraction was a spontaneous process with increased endothermic entropy. **CONCLUSION** This stable and reliable method can be used for the surfactant-ultrasonic co-extraction for total flavonoids from *P. granatum* fleshes.

KEY WORDS: *Punica granatum* L.; fleshes; total flavonoids; surfactant-ultrasonic co-extraction; central composite design; kinetic behaviors; thermodynamic behaviors

石榴皮为石榴科石榴属植物石榴 *Punica granatum* L. 的干燥果皮，其饮片的炮制方法在 2015 版《中国药典》一部中描述为“除去杂质，洗净，切块，干燥”^[1]，而在《全国中药炮制规范》中要求“除去杂质，去除残留的内瓢及种子，洗净，切块，干燥，或洗净，干燥后粉碎”^[2]，可见石榴内瓢（即石榴瓢）经常作为废物被丢弃，造成资源浪费。关于石榴瓢化学成分的研究，国内已有文献报道，周倩等^[3]发现其所含的酚酸类成分中没食子酸含量高于石榴皮；邓娜等^[4]报道其多酚具有较好的体外抗氧化活性，开发前景良好。大量研究表明，黄酮类成分广泛存在于石榴皮^[5]和石榴籽^[6]中，但尚无有关石榴瓢中该成分的报道。

表面活性剂-超声波协同提取是近年来兴起的一种天然活性成分提取方法，它充分利用表面活性剂的润湿、增溶作用，以及超声波的振动、空化效应，可缩短提取时间，减少能量损耗，提高产物得率，特别适合于黄酮类成分^[7-8]。因此，本实验将采用该方法提取石榴瓢中的总黄酮，并对提取过程中的动力学、热力学行为进行分析，以期为其生产工艺的工程放大提供技术参考，也为该资源的充分开发利用提供理论依据。

1 材料与仪器

1.1 材料 野生石榴采自枣庄南部山区“万亩石榴园”主产区，经枣庄学院闫志佩教授鉴定为正品，石榴瓢经过手工剥离、低温干燥步骤后，粉碎至规定粒度，备用。芦丁对照品（中国食品药品

检定研究院，批号 100080-201202，含有量 > 98%）；十二烷基磺酸钠（SBS）、十二烷基硫酸钠（SDS）、十二烷基苯磺酸钠（DBS）、吐温-20、吐温-40、吐温-80、乳化剂 OP-10（大连立诚化工有限公司）；其他试剂均为分析纯。

1.2 仪器 TU-1800SPC 型紫外-可见分光光度计（北京普析通用仪器有限公司）；HN-CQY 型低温超声波萃取仪（上海汗诺仪器有限公司）；MP502B 型电子分析天平（上海精密科学仪器有限公司）；DK-80 型数显恒温水浴锅（金坛市医疗仪器厂）；RE-2000A 型旋转蒸发器、SH2-Ⅲ型循环水真空泵（上海亚荣生化仪器厂）；标准检验筛（浙江上虞华美仪器纱筛厂）。

2 方法与结果

2.1 总黄酮含量测定

2.1.1 线性关系考察 参照文献 [9] 的方法，略有改动。精密称取芦丁对照品 6.25 mg，60% 乙醇定容至 25 mL，即得 250 μg/mL 对照品溶液，依次稀释成 125、62.5、31.25、15.625 μg/mL（另取未加对照品的溶液作为空白），加入 5% NaNO₂、10% Al(NO₃)₃、4% NaOH 溶液混匀，在 510 nm 波长处测定吸光度，并以其为纵坐标 (A)，芦丁质量浓度为横坐标 (X) 进行回归，得回归方程为 $A = 0.006X + 0.0012$ ($r = 0.9996$)，在 0 ~ 250 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.1.2 样品处理 称取石榴瓢粗粉 5.0 g，置于 250 mL 锥形瓶中，加入一定体积分数的乙醇和表面活性剂至设定料液比例，超声(40 kHz、300 W)

提取到设定时间，提取液离心后取上清液，0.45 μm微孔滤膜过滤，适当浓缩后定容，作为供试品溶液。按“2.1.1”项下方法测定吸光度，计算样品中总黄酮含有量及得率，公式如下。

得率 = $\frac{\text{样品中总黄酮含有量}}{\text{样品质量}} \times 100\%$

2.2 单因素试验

2.2.1 表面活性剂种类 称取7份石榴瓢粗粉，每份5 g，在表面活性剂加入量0.8%、乙醇体积分数60%、料液比1:16、超声温度55℃、超声时间35 min的条件下，按“2.1.1”项下方法测定吸光度，考察吐温-20、吐温-40、吐温-80、乳化剂OP-10、十二烷基磺酸钠（SBS）、十二烷基硫酸钠（SDS）、十二烷基苯磺酸钠（DBS）对总黄酮得率的影响。结果，加入SDS后总黄酮得率最高，而且价格相对便宜，故确定其作为表面活性剂。

2.2.2 表面活性剂用量 在乙醇体积分数60%、料液比1:16、超声温度55℃、超声时间35 min的条件下，以0.4%、0.6%、0.8%、1.0%、1.2% SDS为表面活性剂。按“2.1.1”项下方法测定吸光度，测得总黄酮得率分别为1.034%、1.451%、1.686%、1.689%、1.688%，表明其随着SDS用量增加而升高，但用量达到0.8%后再继续增加时得率基本稳定，这可能是由于表面活性剂达到临界胶束浓度（CMC）后，所形成的胶束数量不再增加，对总黄酮的增溶作用也达到饱和状态。因此，确定SDS用量在0.8%左右，后续将作进一步优化。

2.2.3 乙醇体积分数 在SDS用量0.8%、料液比1:16、超声温度55℃、超声时间35 min的条件下，以40%、50%、60%、70%、80%乙醇为提取溶剂。按“2.1.1”项下方法测定吸光度，测得总黄酮得率分别为0.817%、1.385%、1.673%、1.374%、1.045%，表明当乙醇体积分数为60%时，总黄酮得率最高，但继续增加时得率反而下降，这可能是由于“相似相容”原理，60%乙醇比较适合总黄酮的提取。因此，确定乙醇体积分数在60%左右，后续将作进一步优化。

2.2.4 料液比 在SDS用量0.8%、乙醇体积分数60%、超声温度55℃、超声时间35 min的条件下，设定料液比为1:8、1:12、1:16、1:20、1:24，按“2.1.1”项下方法测定吸光度，测得总黄酮得率分别为0.698%、1.339%、1.689%、1.685%、1.679%，表明料液比增加时会提高总黄

酮得率，但超过1:16后受其他杂质的溶出及后期浓缩工艺的影响，得率反而有所下降。因此，确定料液比为1:16，不再作进一步优化。

2.2.5 超声温度 在SDS用量0.8%、乙醇体积分数60%、料液比1:16、超声时间35 min的条件下，设定超声温度为35、45、55、65、75℃。按“2.1.1”项下方法测定吸光度，测得总黄酮得率分别为0.825%、1.416%、1.657%、1.659%、1.662%，表明超声温度增加时会提高总黄酮得率，但达到55℃后得率增长程度不明显。考虑到后期还要分析其动力学、热力学行为，确定超声温度在55℃左右，后续将作进一步优化。

2.2.6 超声时间 在SDS用量0.8%、乙醇体积分数60%、料液比1:16、超声温度55℃的条件下，设定超声时间为15、25、35、45、55 min。按“2.1.1”项下方法测定吸光度，测得总黄酮得率分别为0.903%、1.247%、1.681%、1.683%、1.684%，表明超声时间增加时总黄酮得率逐渐升高，但超过35 min后得率增长程度减缓。从节约能源角度考虑，确定超声时间为35 min，不再作进一步优化。

2.3 中心组合设计

2.3.1 设计方法 在单因素试验基础上，选择SDS用量（X₁）、乙醇体积分数（X₂）、超声温度（X₃）作为影响因素，总黄酮得率（Y）作为评价指标进行优化。因素水平见表1，试验设计及结果见表2。

表1 因素水平
Tab.1 Factors and levels

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
X ₁ SDS/%	0.632	0.7	0.8	0.9	0.968
X ₂ 乙醇/%	51.59	55	60	65	68.41
X ₃ 超声温度/℃	46.59	50	55	60	63.41

2.3.2 模型拟合 应用Design-Expert软件分析表2数据，得到二次回归方程为 $Y = 1.72 + 0.073X_1 - 0.012X_2 - 0.027X_3 + 0.039X_1X_2 + 0.014X_1X_3 - 0.018X_2X_3 - 0.089X_1^2 - 0.031X_2^2 - 0.034X_3^2$ ，方差分析见表3。由表可知，模型决定系数 $R^2 = 0.9866$ ， $P < 0.0001$ ，达到极显著水平；失拟项 $P = 0.0630 > 0.05$ ，影响不显著；调整系数 $R^2 = 0.9745$ ，变异系数1.09%，表明方程拟合度良好，误差较小；回归方程一次项X₁、X₂、X₃，交互项X₁X₂、X₁X₃、X₂X₃，以及二次项X₁²、X₂²、X₃²均达到显著水平

表 2 试验设计及结果
Tab. 2 Design and results of tests

试验号	X ₁ SDS/ %	X ₂ 乙醇/ %	X ₃ 超声 温度/℃	Y 总黄酮得 率/%
1	-1.682	0	0	1.353
2	1	1	-1	1.695
3	0	-1.682	0	1.671
4	1.682	0	0	1.590
5	0	0	0	1.713
6	-1	1	-1	1.498
7	0	0	0	1.735
8	1	1	1	1.656
9	0	0	0	1.726
10	0	0	0	1.729
11	0	0	-1.682	1.549
12	0	0	0	1.723
13	0	0	1.682	1.561
14	-1	1	1	1.397
15	0	1.682	0	1.604
16	1	-1	-1	1.597
17	1	-1	1	1.624
18	-1	-1	1	1.525
19	-1	-1	-1	1.549
20	0	0	0	1.706

($P < 0.05$), 各因素影响程度依次为 SDS 用量 (X_1) > 超声温度 (X_3) > 乙醇体积分数 (X_2)。

表 3 方差分析
Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.230 0	9	0.026 0	81.83	<0.000 1
X ₁	0.073 0	1	0.073 0	234.85	<0.000 1
X ₂	0.001 9	1	0.001 9	6.12	0.032 9
X ₃	0.009 8	1	0.009 8	31.31	0.000 2
X ₁ X ₂	0.012 0	1	0.012 0	38.16	0.000 1
X ₁ X ₃	0.001 6	1	0.001 6	5.10	0.047 4
X ₂ X ₃	0.002 6	1	0.002 6	8.17	0.017 0
X ₁ ²	0.110 0	1	0.110 0	366.69	<0.000 1
X ₂ ²	0.013 0	1	0.013 0	42.92	<0.000 1
X ₃ ²	0.016 0	1	0.016 0	51.79	<0.000 1
残差	0.003 1	10	0.000 3	—	—
失拟项	0.002 6	5	0.000 5	4.47	0.063 0
误差项	0.000 6	5	0.000 1	—	—
总离差	0.230 0	19	—	—	—

2.3.3 响应面分析^[10] 见图 1。

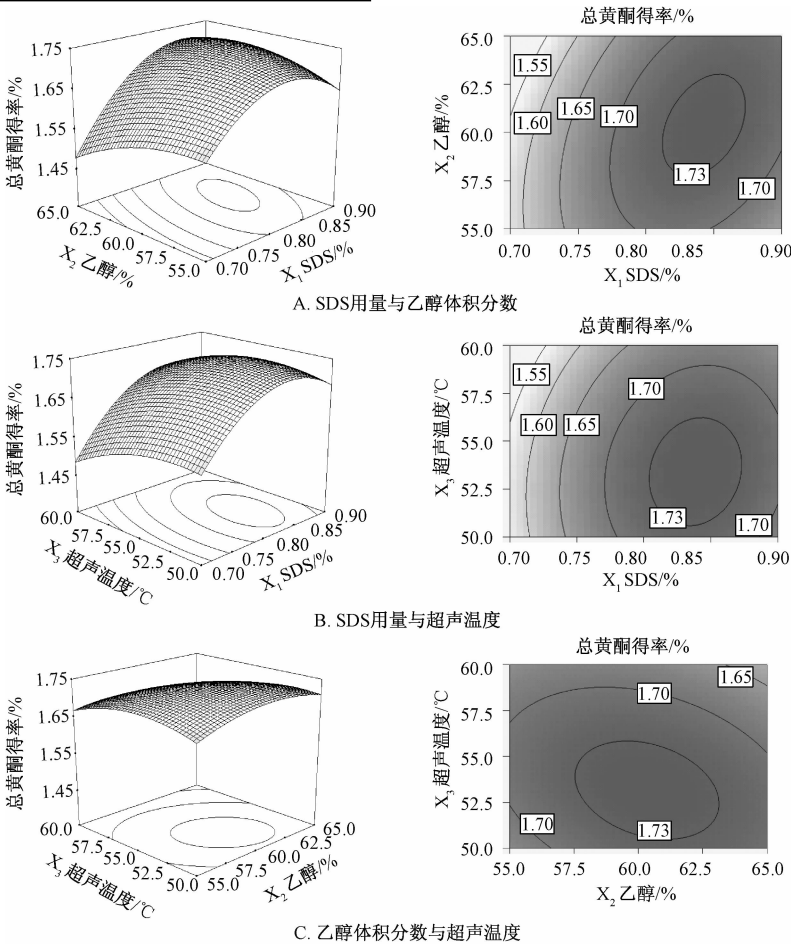


图 1 各因素响应面图

Fig. 1 Response surface plots for various factors

2.3.4 验证试验 通过上述分析,得到最优工艺为 SDS 用量 0.842%,乙醇体积分数 60.9%,超声温度 53.2℃,总黄酮得率 1.741%。考虑到实际操作可行性,将其修正为 SDS 用量 0.84%,乙醇体积分数 61%,超声温度 53℃,总黄酮得率 1.736%,与预测值(1.741%)相当,表明该工艺稳定可靠,可信度高。

2.4 提取过程动力学分析 在天然活性成分提取过程中,当忽略传质过程外部阻力,并将实验材料颗粒近似看成球形时,活性成分溶出只与传质径向相关。扩散速率通常用 Fick 扩散公式表达^[11-12],为了方便表达,假设 $Y = \ln [C_{\infty} / (C_{\infty} - C)]$,其中 C_{∞} 表示传质达到平衡时介质中总黄酮质量浓度,单位 mg/mL; C 表示 t 时刻介质中总黄酮质量浓度,单位 mg/mL; C_0 表示介质中总黄酮初始质量浓度,单位 mg/mL; k 表示提取速率常数,单位 min^{-1} ; D_s 表示表面扩散系数,单位 cm^2/min ; r 表示近似球形的材料半径,单位 cm。

精密称取石榴瓢粉末 5.0 g (r 约为 0.05 cm),共 15 份,随机分为 5 组,每组 3 份,作为平行试验;以小组为单位,设定 SDS 用量 0.84%、乙醇体积分数 61%、料液比 1:16,在 5 种超声温度(316、321、326、331、336 K)下超声(40 kHz、300 W)提取,作为实验组;在相同工艺参数下,以不加入 SDS 的提取体系作对照试验,作为对照组。从开始反应的第 11 分钟开始,每隔 3 min 取样 0.1 mL,直至 35 min 提取完全为止,测定总黄

酮得率,它与提取时间的关系见图 2。

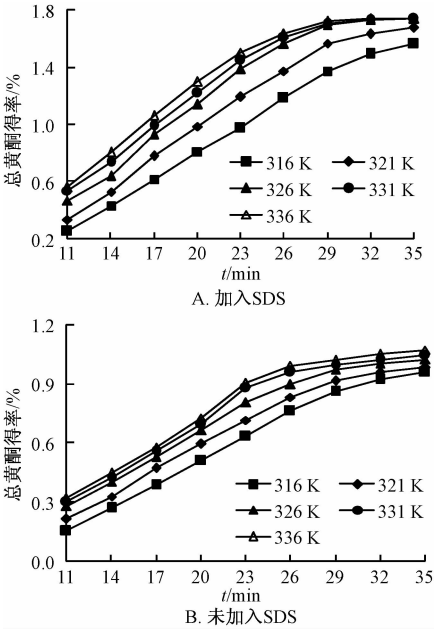


图 2 总黄酮得率与提取时间的关系
Fig. 2 Relationship between total flavonoids yield and extraction time

由图可知,加入表面活性剂(SDS)的实验组、未加入 SDS 的对照组总黄酮得率均随提取时间增加而逐渐提高,但达到提取平衡时实验组显著高于对照组,表明加入 SDS 有利于提高总黄酮得率。提取过程的动力学方程及参数见表 4(X 为提取时间, Y 为总黄酮得率)。

表 4 提取过程的动力学方程及参数
Tab. 4 Kinetic equations and parameters of extraction process

组别	超声温度/K	拟合方程	k/min^{-1}	$D_s (\times 10^{-5})/(\text{cm}^2 \cdot \text{min}^{-1})$	R^2
实验组	316	$Y = 0.090X - 1.045$	0.090	2.282	0.960
	321	$Y = 0.130X - 1.560$	0.130	3.296	0.955
	326	$Y = 0.235X - 3.107$	0.235	5.959	0.915
	331	$Y = 0.240X - 3.081$	0.240	6.085	0.924
	336	$Y = 0.243X - 2.980$	0.243	6.162	0.905
对照组	316	$Y = 0.030X - 0.243$	0.030	0.760	0.996
	321	$Y = 0.031X - 0.209$	0.031	0.786	0.985
	326	$Y = 0.032X - 0.162$	0.032	0.811	0.974
	331	$Y = 0.033X - 0.145$	0.033	0.837	0.952
	336	$Y = 0.034X - 0.140$	0.034	0.862	0.951

由表可知,在不同超声温度下,实验组、对照组 R^2 均大于 0.905,表明方程具有较高的拟合精度,提取过程为简单的一级传质动力学过程;实验组超声温度从 316 K 提高到 326 K 时,提取速率常数(k)增加趋势非常明显,而在 326 K 后程度趋

缓,证实优化工艺中超声温度确定为 53℃(326 K)是合理的,并且在相同超声温度下实验组 k 均显著高于对照组;在相同超声温度下,实验组表面扩散系数(D_s)也显著高于对照组。

2.5 提取过程热力学分析 当提取过程达到动态

平衡时，其热力学参数 ΔG 、 ΔH 和 ΔS 可通过 Van't Hoff 方程计算^[13]，公式为 $\ln(C/C_{\infty} - C) = -\Delta G/RT = -\Delta H/RT + \Delta S/R$ (4)，其中 ΔG 为提取过程的自由能，单位 kJ/mol； ΔH 为提取过程的焓，单位 kJ/mol； ΔS 为提取过程的熵，单位 J/(mol·K)； R 为摩尔气体常数，8.314 J/(mol·K)； T 为超声温度，单位 K。

假设实验组超声温度为 336 K，当提取系统达到动态平衡时 $C = C_{\infty}$ ，将 $\ln [C/(C_{\infty} - C)]$ 对 $1/T$ 线性拟合后可得方程 $\ln [C/(C_{\infty} - C)] = -30.33/T + 98.14$ ， $R^2 = 0.912$ ，直线斜率和截距分别为 $-\Delta H/R$ 和 $\Delta S/R$ ，计算热力学参数熵 ΔH 、焓 ΔS 、自由能 ΔG ，结果见表 5。由表可知， ΔH 、 ΔS 均大于零，表明提取过程吸热熵增加^[14]； ΔG 均小于零，表明提取过程自发，而且随着超声温度提高而减小，表明提取过程容易进行^[15]，在超过 326 K 后程度趋缓，证实超声温度确定为 53 ℃ (326 K) 是合理的。

表 5 不同超声温度下热力学参数

Tab. 5 Thermodynamic parameters at different ultrasonic temperatures			
超声温度/K	$\Delta H /$ (kJ·mol ⁻¹)	$\Delta S /$ [J·(mol·K) ⁻¹]	$\Delta G /$ (kJ·mol ⁻¹)
316	252.164	815.963	-5.706
321			-8.671
326			-15.854
331			-16.713

注：由于超声温度 336 K 时 $C = C_{\infty}$ ， $\ln [C/(C_{\infty} - C)]$ 无法计算，故未列入表中

3 讨论

天然活性成分从实验材料中的溶出过程比较复杂，会受到药材粉末颗粒形态、有效成分分子量、药材质地及细胞破碎程度、溶剂穿透性能等诸多因素的影响，但其本质都是溶质从物料的固相向溶剂的液相传质过程，可分为 3 个步骤，即溶剂渗透及物料润湿过程、有效成分穿破细胞壁等屏障溶于提取溶剂、有效成分从物料内部向物料表面的扩散及由物料表面向溶剂主体的扩散。一般认为，溶解有效成分溶剂的向外扩散过程是关键因素，即为控制步骤^[12]，故本实验分别采用 Fick 扩散公式、Van't Hoff 方程分析石榴瓢总黄酮动力学、热力学行为，发现以十二烷基硫酸钠 (SDS) 为表面活性剂时，能通过增大提取速率常数 (k) 和表面扩散系数 (D_s) 来增大溶出速率，有效成分浸出过程为吸热熵增加的自发过程，浸出效果受提取温度的影响较大。

研究表明，相同用量、不同类型表面活性剂的增溶效果有所差异，即使是同一类型表面活性剂，也会因为其用量差异而体现出不同作用。临界胶束浓度 (CMC) 是影响表面活性剂增溶效果的主要因素，CMC 越小，增溶效果越好，反之则越差，本实验发现，在乙醇体积分数 61%、超声温度 53 ℃、SDS 用量 0.7% ~ 0.9% 的条件下 CMC 较小，能显著增强提取试剂的增溶效果，适合石榴瓢总黄酮的提取。

黄酮类成分通常与糖结合成苷，分子量较大，而表面活性剂对大分子物质能体现出较强的增溶效果，有利于其溶出^[7]。但表面活性剂的加入又会降低提取溶剂表面张力，一些极性较小的色素类成分作为杂质也会少量溶出，而且其水溶性较强，难以去除，为后续纯化工艺及相应药理实验的开展带来困难，故该类物质在提取领域中的应用仍需深入探索。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：93.

[2] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 全国中药炮制规范[S]. 北京：人民卫生出版社，1988：144.

[3] 周 倩，孙立立，戴衍朋，等. 石榴皮、石榴瓢及石榴籽的化学成分比较研究[J]. 中国中药杂志，2013，38(13)：2159-2162.

[4] 邓 娜，乔 沈，高 蕊，等. 响应面试验优化石榴皮多酚提取工艺及石榴不同部位多酚的抗氧化活性分析[J]. 食品科学，2016，37(6)：39-43.

[5] 吴 佳，解成喜. 石榴皮总黄酮的提取工艺及抑制亚硝化反应[J]. 食品科学，2011，32(2)：111-114.

[6] 阿布都热西提·阿布力克木，李茵萍，买里克扎提·买合木提. 超声波法提取石榴籽中黄酮及其含量的测定[J]. 化学与生物工程，2006，23(12)：34-35.

[7] 罗开沛，李小芳，林 浩，等. 表面活性剂-超声波协同提取山香圆叶总黄酮工艺的优化[J]. 中成药，2016，38(12)：2585-2589.

[8] 聂 阳，黄勇红，李 博，等. 表面活性剂-超声波协同提取甘木通总黄酮工艺的研究[J]. 中成药，2013，35(9)：2040-2042.

[9] 何月秋，付 涛，李 文，等. 明日叶总黄酮超声提取工艺优化及其 DPPH 清除能力[J]. 中成药，2016，38(12)：2703-2706.

[10] 常星洁，刘汉清，邹建荣，等. 响应面法优化女贞子有效成分的提取工艺[J]. 中成药，2012，34(5)：839-842.

[11] 储茂泉，古宏晨，刘国杰，等. 中草药浸提过程的动力学模型[J]. 中草药，2000，37(7)：504-506.

[12] 王占一，戴 博，王玉海，等. 石榴皮多糖提取过程的动力学分析[J]. 中成药，2015，37(5)：971-977.

- [13] 欧阳 平, 张高勇, 康保安, 等. 苦叶七中类黄酮提取的动力学及相关热力学研究[J]. 中成药, 2004, 26(12): 991-995.
- [14] 张艳丽, 符华林, 卢朝成, 等. 内部沸腾法提取槐米中的芦丁及其动力学和热力学研究[J]. 中成药, 2015, 37(4): 895-898.
- [15] 陈晓光, 韦藤幼, 彭梦微, 等. 丹参酚酸 B 减压内部沸腾法提取的动力学及相关热力学研究[J]. 高校化学工程学报, 2011, 25(6): 961-965.

鸦胆子油 β -环糊精包合物的制备

刘 帅, 沈新宇, 杨长水, 刘 岐*
(扬州大学医学院, 江苏 扬州 225000)

摘要: 目的 制备鸦胆子油 β -环糊精包合物。方法 均质法制备包合物后, 应用扫描电子显微镜 (SEM)、差示扫描量热仪 (DSC)、傅里叶变换红外光谱仪 (FTIR) 进行表征。以包封率为评价指标, 投料比 (β -环糊精-鸦胆子油)、包合温度、均质时间为影响因素, Box-Behnken 法优化制备工艺。然后, 通过急性毒性试验考察所得包合物安全性。结果 鸦胆子油可进入 β -环糊精空腔中, 包合物制备成功。最佳条件为投料比 8.22 : 1; 包合温度 55 $^{\circ}\text{C}$; 均质时间 5.5 min; 包合物包封率 62%。在 15.60 g/kg 剂量下, 包合物无明显毒性。结论 将鸦胆子油制成 β -环糊精包合物后, 可提高其安全性。

关键词: 鸦胆子油; β -环糊精包合物; 制备; SEM; DSC; FTIR; Box-Behnken 法; 急性毒性试验

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)08-1732-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.08.012

Preparation of β -cyclodextrin inclusion compound of *Brucea javanica* oil

LIU Shuai, SHEN Xin-yu, YANG Chang-shui, LIU Qi*
(Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China)

KEY WORDS: *Brucea javanica* oil; β -cyclodextrin inclusion compound; preparation; SEM; DSC; FTIR; Box-Behnken method; acute toxicity test

鸦胆子油因其良好的抗肿瘤活性而受到广泛关注^[1-4], 但其难溶于水, 而且刺激性较强^[5], 极大限制了临床应用^[6], 目前市面上其剂型以口服乳剂和软胶囊为主。研究表明, 环糊精包合物具有增加难溶性药物溶解度、减少药物刺激性等优点^[7-9]; 鸦胆子苦醇是从鸦胆子中提取得到的一种苦木内酯类化合物, 具有抗胰腺癌、前列腺癌等活性^[10-12]。本实验将制备鸦胆子油 β -环糊精包合物, 通过 Box-Behnken 法进行优化, 应用 SEM、FTIR、DSC 进行表征, 并考察其安全性。

1 仪器与材料

1.1 仪器 剪切乳化均质机 (上海标本模型厂); DSC8500 差示扫描量热仪 (美国 PerkinElmer 公司); Tensor27 傅里叶变换红外光谱仪 (德国 Bruker 公司); S-4800 场发射扫描电子显微镜 (日本 Hitachi High-Technologies 公司); D8Advance 多晶 X 射线衍射仪 (德国 Bruker-AXS 公司); Waters e2695 高效液相色谱仪; Waters 2998 PDA 检测器 (美国 Waters 公司)。

1.2 材料 鸦胆子 (亳州市仁和堂药业有限公司)。鸦胆子苦醇 (中国食品药品检定研究院, 批

收稿日期: 2017-07-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21502165)

作者简介: 刘 帅 (1992—), 女, 硕士生, 研究方向为药物制剂。Tel: 18252718799, E-mail: 645896340@qq.com

* 通信作者: 刘 岐 (1983—), 男, 硕士生导师, 研究方向为药物制剂。Tel: 13665200137, E-mail: liuqi@yzu.edu.cn