

中药挥发油新型制剂及其质量控制的研究现状^Δ

王晓禹^{1*}, 吴国泰^{1,2#}, 杜丽东^{1,2}, 王瑞琼^{1,2}, 何易隆¹ (1. 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730099; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730099)

中图分类号 R284.1; R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)20-2551-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.19



摘要 目的: 汇总中药挥发油新型制剂及其质量控制的研究现状, 为其进一步开发和应用提供参考。方法: 简单介绍中药挥发油的特点和提取方法, 重点综述中药挥发油的新型制剂和质量评价方法, 探讨中药挥发油制剂的质量控制措施。结果与结论: 中药挥发油成分复杂, 具有较强且广泛的药理活性。常用提取方法有水蒸气蒸馏法、有机溶剂法、超临界流体提取法等。滴丸、软胶囊、微乳、凝胶膏剂、微囊、微球、脂质体、聚合物胶束等是中药挥发油的新型制剂, 可实现鼻腔给药、经皮给药、结肠定位给药等多种给药方式, 从而达到提高中药挥发油稳定性和生物利用度、减少患者用药频次和不良反应等目的, 有助于提高患者的用药依从性。薄层色谱法、高效液相色谱法、气相色谱法、指纹图谱法等是中药挥发油相关制剂的常用质量控制手段。但目前中药挥发油新型载体技术研发和推广尚处于初级阶段, 超分子生物载体技术在中药挥发油制剂中的应用鲜有报道, 以超分子凝胶为载体的中药挥发油新制剂并不多见, 将纳米级聚合物胶束应用于中药挥发油的成药研究也尚在理论设计阶段, 中药挥发油的缓控释制剂还有待进一步开发。此外, 中药挥发油制剂的质量控制是新剂型开发的难点, 可基于多指标、多手段从定性和定量两方面监控“原料药材-中间体-成品”的质量关联性和一致性, 并对中药材生产、饮片加工、挥发油提取和制剂工艺等各环节进行严格质量控制, 以减少制剂质量差异。

关键词 中药挥发油; 新型制剂; 质量控制

挥发油是多数中药材的主要有效成分之一, 也是中药发挥临床疗效的重要物质基础。但由于中药挥发油的理化性质不稳定, 导致其相关制剂的质量控制难度增大, 使得制剂的进一步开发和推广受到了限制^[1-2]。随着芳香类中药挥发油的提取分离和产品研制的改进, 新技术新方法的应用对中药挥发油相关制剂的研究与开发提供了技术支持^[3]。含挥发油的中药材被研发成滴丸、软胶囊、微乳、凝胶膏剂、微囊、微球、脂质体、聚合物胶束等多种中药挥发油新型制剂, 并建立了鼻腔给药、经皮给药、结肠定位给药等多种新型给药系统。但因中药挥发油成分复杂、挥发油提取工艺缺乏统一的标准, 加之中药材产地与品种的多样性、药材前处理方法的多样化、提取工艺与设备的差异性等, 使得中药挥发油制剂的质量控制标准尚不完善。本文拟简单介绍中药挥发油的特点和提取方法, 重点对中药挥发油新型制剂的研究现状以及质量评价方法进行综述, 并探讨中药挥发油相关制剂的质量控制措施, 旨在为相关制剂的深入研究、产品开发、质量控制提供参考。

1 中药挥发油的特点

挥发油也称精油, 是存在于植物内的一类具有挥发

性、可随水蒸气蒸馏出来的油状液体, 通常以油滴的形态贮存于药用植物表皮中, 或与树脂共存于树脂道内。常温下大多数挥发油为无色或淡黄色, 少数挥发油有其他颜色。大多数挥发油具有特殊而强烈气味, 芳香类中药挥发油具有独特香气, 少数挥发油具有难闻的气味。气味是鉴别中药材及其饮片的指标之一。挥发油不溶于水, 易溶于有机溶剂。在乳化剂存在时, 挥发油与水混合可制成水包油或油包水型乳浊液, 但在常温下多数挥发油不稳定, 在氧气、光照、金属催化等条件下易变质, 因此要选择合适的方法制备挥发油产品, 并将其装入棕色容器中密闭, 低温保存^[1-2]。有研究表明, 不同时间采集的中药材或同一中药材的不同药用部位的挥发油含量及成分差异较大; 此外, 不同储藏方式也可显著影响含挥发油中药材的品质^[4]。因此, 挥发油检测是评价芳香类中药材品质的主要方法之一。

含挥发油的药用植物主要分布于菊科、芸香科、伞形科、唇形科和姜科等^[5], 大多具有行气、开窍、解表、化湿、止痛、宣肺等功效^[6]。中药挥发油的主要成分包括单萜类、倍半萜类、芳香族类、脂肪族类等化合物, 大部分具有抗菌、抗病毒、抗炎、镇痛、止痒、镇静、止咳、平喘等作用^[7]。

2 中药挥发油的提取

由于挥发油的理化性质不稳定, 其在提取过程中容易被氧化、分解从而失去药理活性, 所以挥发油的提取一直是中药挥发油相关制剂研制和生产的重点与难

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81660653); 2019年陇原青年创新创业人才(团队)项目(No.甘组通字[2019]39号)

* 硕士研究生。研究方向: 中药药理毒理与产品开发。E-mail: 1750821222@qq.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 中药药理毒理与产品开发。E-mail: 1018830451@qq.com

点。目前,常用的提取方法有水蒸气蒸馏法、有机溶剂提取法、吸收法、压榨法以及超临界流体提取法等^[8-10]。水蒸气蒸馏法可分为共水蒸馏法(即直接加热法)、通水蒸气蒸馏法和水上蒸馏法。2020年版《中国药典》(四部)记载了共水蒸馏法,此法是目前广泛使用的中药挥发油提取方法。但在规模化生产中,该方法对提取设备的要求较高,提取工艺质量的控制难度较大,挥发油的提取率普遍较低^[11]。为了提高挥发油的提取率,有学者改进了冷凝装置和油水分离器,或使用挥发油测定仪直接提取挥发油^[12-13]。李聪等^[14]分析了不同方法提取中药挥发油的差异,认为水蒸气蒸馏法的提取率普遍较低,而超临界流体提取法更适合用于挥发油的提取。超临界流体提取过程是由萃取和分离两部分组合而成,该提取方法更适合于提取分离挥发性物质及含热敏性成分的物质^[15]。喻芬等^[16]分析了减压提取技术和传统提取技术提取中药挥发油的差异,发现与传统提取技术比较,减压提取技术的提取率更高且所得挥发油的品质更好。

3 中药挥发油的新型制剂

3.1 滴丸

滴丸是颇具代表性的新型中药制剂,临床应用较多。该制剂具有吸收迅速、生物利用度高等特点,有助于提高患者的用药依从性^[17]。魏永义等^[18]采用超临界CO₂流体提取法提取八味沉香丸中4味主要药材的挥发油,再以 β -环糊精包合技术制得挥发油包合物;随后通过正交实验设计,以滴丸圆整度和溶散时限为指标,对制备工艺条件进行优化。结果显示,最优工艺条件如下:药物与基质质量比为1:3、药液温度为85℃、滴速为20滴/min、滴距为4 cm,以此工艺所制滴丸的外观较好、溶散时限较低、重量差异较小。李颖等^[19]通过星点设计-效应面法对鱼腥草挥发油滴丸的制备工艺条件进行了优化,确定最优工艺如下:基质中聚乙二醇4000与聚乙二醇6000的质量比为1:1、基质与挥发油的比例为3.7:1(mg/mL)、药液温度为87.4℃、滴管口径为2 mm、滴速为50滴/min、滴距为6.2 cm、冷凝液为二甲基硅油、冷凝液上部温度为7.9℃,以此工艺所制滴丸的外观较好,质量符合相关要求。

3.2 软胶囊

软胶囊是指将一定量的液体原料药直接密封,或将固体原料药溶解或分散在适宜的辅料中制成溶液、混悬液、乳状液或半固体,再密封于软质囊材中所制得的胶囊剂。与片剂、丸剂相比,软胶囊具有如下优势:首先,其不需要黏合剂,崩解速度更快;其次,由于相对封闭成囊,软胶囊可有效防止药物受湿度和空气中氧气、光线的影响,从而提高药物的稳定性;最后,软胶囊便于携带且易吞服,患者的用药依从性较好^[20]。有研究指出,软胶囊可通过融合特殊材料达到定时、定量释放药物的目的,如需在肠道中显效,可制成肠溶性软胶囊,实现直肠

给药;如需延长药效,可制成缓释软胶囊,实现缓释给药^[21]。王健等^[22]以流动性、均匀性和沉降体积比为考察指标,在单因素实验的基础上,利用响应面设计对艾附暖宫软胶囊的处方工艺进行优化。结果显示,制备出的软胶囊装量差异符合相关规定,每粒装有浸膏粉0.24 g、蜂蜡0.015 g、大豆油0.526 4 g、挥发油0.75 μ L,相当于生药量1.41 g,相比于原丸剂改良后的软胶囊服用量大大减少。

3.3 微乳与微乳凝胶膏剂

微乳是一种由油、水、乳化剂和助乳化剂组成的热力学稳定体系^[23]。将挥发油制成乳剂,可解决挥发油不溶于水、液体制剂质量不均一等问题^[24]。郑立等^[25]通过溶解性实验、单因素实验和伪三元相图确定了连翘挥发油微乳的最优处方,并通过酵母致热大鼠模型评价了其解热效果。结果显示,将连翘挥发油制成微乳后,不仅提升了药物的稳定性,而且还增强了其解热活性。有学者将微乳制成鼻腔喷雾剂,发现此举可实现鼻腔给药^[26]。刘玉红等^[27]采用单因素实验和正交实验对石苣挥发油亚微乳处方进行了优化,并将其制成了鼻腔喷雾剂,从而提高了药物的生物利用度、制剂的稳定性和患者的用药依从性。

凝胶膏剂是将原料药与适宜的亲水性基质混匀后涂布于背衬材料上所制成的贴膏剂。与传统膏剂比较,凝胶膏剂贴敷更舒适,对皮肤刺激性更小;同时,由于凝胶膏剂的基质亲水,膏层含有一定量水分,贴用后皮肤角质层易软化,水合作用增强,更有利于药物的透皮吸收,是一种新型经皮给药制剂^[28]。刘帝灵等^[29]将仁术(砂仁、苍术、肉桂、丁香)挥发油微乳制成了凝胶膏剂,并通过正交实验对其制备工艺进行了优化,制得了兼具微乳和凝胶膏剂双重优势的仁术微乳凝胶膏剂,该剂型的透皮吸收速率快、累积透过率高,可实现重复揭贴。

3.4 微囊与微囊凝胶膏剂

微囊是将固态或液态药物用囊材包合制成的药库型微型胶囊,可掩盖药物的不良气味。况弯弯^[30]以紫苏挥发油为囊心、明胶和阿拉伯胶为囊材,采用喷雾干燥法制备紫苏挥发油微囊,并通过响应面设计筛选出该微囊的最优制备工艺参数:囊心与囊材质量比为3:10,固体物用量为24%,进风温度为153℃。王盈盈等^[31]采用复凝聚法制备滁菊挥发油微囊,并通过正交实验设计优选出该微囊的最优制备工艺条件:复合胶与挥发油的比例为1:1(mg/mL),温度为55℃,pH为4.0,固化剂用量为1.5 mL,制得微囊的外观圆整,载药量和包封率较高。

有研究指出,将微囊制成凝胶膏剂,可发挥二者的双重优势,比如周欣等^[32]采用D-最优混料设计优化了川芎油微囊止痛凝胶膏剂的处方工艺,改善了川芎油的不稳定性。同时,该文献指出由于挥发油微囊中间体和凝胶膏剂的应用,不仅弥补了不同药物的加入对凝胶膏剂

基质影响的不足,提高了川芎油的生物利用度,而且发挥了凝胶膏剂的优势,比如与皮肤生物相容性好、无致敏性、无刺激性,提高了制剂对皮肤角质层的水化作用,利于药物的透皮吸收等。

3.5 微球

微球是以聚合物为基础,经膨胀或吸附聚合而形成的颗粒分散体系。叶俊贤等^[33]采取复乳-乳化交联法制备了辛夷挥发油壳聚糖微球,以粒径为考察指标筛选了合适的乳化温度,并发现所制微球对辛夷挥发油具有良好的稳定作用。微球亦可作为靶向制剂,张庆等^[34]制备了当归挥发油结肠靶向微丸,实现了局部靶向给药,避免了口服药物的首关效应等诸多不足。张彦等^[35-36]制备了紫苏挥发油 β -环糊精微球,提高了紫苏挥发油的稳定性和生物利用度。

3.6 脂质体

脂质体是将药物用类脂双分子层包封制成的微小囊泡,具有载药靶向运行、延长疗效、减少不良反应、改变给药途径等优点^[37-38]。冯诗杨等^[39]采用加热熔融-超声分散法制备了艾叶挥发油纳米结构脂质体,并采用正交实验优选了处方,以气质联用法测定了挥发油的含量。结果显示,所制艾叶挥发油纳米结构脂质体清澈透明、包封率高、理化性质稳定,具有缓释作用。王红娟等^[40]以卵磷脂和胆固醇为膜材,采用薄膜分散水化法制备了苍耳子油脂质体,并通过单因素实验和正交实验优选出了该脂质体的最优处方工艺:卵磷脂与胆固醇质量比为3:1、苍耳子油与卵磷脂比例为1:7(mL/mg)、水化溶液体积为20 mL,以此工艺所制脂质体的包封率达60%以上。

3.7 聚合物胶束

聚合物胶束亦称高分子胶束,系由两亲性嵌段高分子载体辅料在水中自组装包埋难溶性药物所形成的粒径 $<500\text{ nm}$ 的胶束溶液,属于热力学稳定体系。聚合物胶束作为挥发油载体,具有稳定性好、溶解度高、生物利用度高等优点,并可将挥发油被动靶向到指定部位^[41]。王纪芬^[42]制备了鱼腥草挥发油胶束,并通过单因素实验和Box-Behnken响应面设计筛选出了最优处方工艺条件,结果显示,所制胶束具有缓释作用。张壮丽等^[43]采用薄膜分散法制备了鱼腥草挥发油聚合物胶束,该制剂可将挥发油被动靶向到肿瘤部位,且优化后的工艺稳定、可靠,所得制剂具有一定缓释作用。

3.8 包合物

将挥发油制成包合物是当前的研究热点,有研究者发现研磨法制备包合物的工艺简单、易行,可改善中药挥发油的不稳定性^[44]。兰杨等^[45]通过稳定性试验发现,九味蒲公英胶囊挥发油经 β -环糊精包合后,其稳定性得以提高。马娟等^[46]采用水溶液法制备了菏泽颗粒挥发油 β -环糊精包合物,并采用均匀设计实验法对包合工艺进行

了优化,确定最优包合工艺为挥发油与 β -环糊精的比例1:10(mL/g)、水与 β -环糊精的比例10:1(mL/g)、包合温度 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、搅拌时间3.5 h,以此条件所制包合物的收率为73.06%,挥发油得率达96.24%(RSD $\leq 5.43\%$, $n=3$),证实工艺稳定、可行。李娜等^[47]采用饱和水溶液法,以 β -环糊精包合了四味土木香散中土木香挥发油和山柰挥发油的混合物,制成了四味土木香散挥发油包合物,该制备工艺既减少了单独包合的工作量,也提高了制剂的稳定性。

4 中药挥发油制剂的质量控制

4.1 质量评价方法

刘媛等^[48]认为,应从定性和定量两方面来控制中药挥发油制剂中挥发油的质量。刘璐等^[49]认为,采用多指标、多手段的质量控制模式来评价中药挥发油制剂的质量很有必要。陈振华等^[50]认为,中药质量评价方法已涵盖了光谱、色谱、生物组学、代谢组学等各领域的先进分析技术,且借助上述先进分析技术制定中药规范的质量标准将成为其发展的必然趋势。钱志瑶^[51]采用2010年版《中国药典》收载的方法检测了宽叶缬草挥发油的理化性质,采用薄层色谱法对其化学成分进行了定性鉴别,采用气相色谱法对挥发油中有效成分的含量进行了测定,确定了挥发油的外观性状、酸值、皂化值、折光率等限度要求,对该挥发油的质量控制提供了一定的理论依据。任翔等^[52]以当归挥发油为模型药物,对挥发油包合物质量评定的方法进行了改进,在室温下超声萃取包合物中的挥发油,可防止其在萃取过程中发生降解;同时,采用高效液相色谱法测定萃取液中有效成分的含量,以一种准确、可靠的方法评定了挥发油类包合物的质量。范晓良等^[53]采用挥发油测定仪对丁香挥发油得率进行了测定,以薄层色谱法对其中的挥发性成分进行了定性鉴别,并采用高效液相色谱法测定了其中主要成分的含量,可为丁香挥发油的质量控制提供一定的参考。廖小芳^[54]基于防风挥发油,通过建立玉屏风颗粒“原料药材-中间体-成品”的关联性指纹图谱,提升了产品质量控制标准,实现了对药物生产节点的监控,为确保临床用药的安全性和有效性奠定了基础。黄小安等^[55]采用气质联用法测定皂角刺挥发油中的化学成分,并结合NIST2014质谱库进行检索,以峰面积归一化法计算各成分的相对百分含量。上述文献报道表明,除《中国药典》规定的理化性质、定性鉴别、含量测定外,建立中药挥发油指纹图谱亦能较为全面地反映中药挥发油及其制剂中所含主要化学成分的种类与数量,进而对中药挥发油制剂的质量进行整体评价。中药指纹图谱是一种综合的、量化的鉴定手段,主要用于评价中药材以及中药制剂半成品质量的真实性、优良性和稳定性^[56]。中药挥发油及其制剂均为多成分的、不稳定的复

杂化学体系,现行的传统质量评价方法都不足以全面地评价其质量,气相色谱指纹图谱技术更适宜于中药挥发油相关制剂的质量分析,尤其是毛细管气相色谱法,值得探索和应用。

4.2 质量控制措施

为保证中药挥发油质量可控,笔者建议从规范中药材的品种出发,确保中药材品种的一致性,从而有效减少中药挥发油的质量差异。由于中药材不同药用部位所含有效成分含量不同,仅通过检测挥发油中某单一化学成分的含量不能准确地评价中药挥发油的整体质量,故笔者建议通过规范中药材的药用部位并增加质量控制成分指标来减少中药挥发油的质量差异。

中药的提取过程是中药质量传递的关键环节,在促进提取方法标准化的同时,仍要明确具体工艺参数,控制好中药挥发油的提取过程,以最大程度地提升挥发油质量的稳定性、均一性。同时,制药企业还应严格把控含挥发油中药材的存储条件,规范管理、统一标准,避免存储、加工等对中药挥发油质量造成影响^[48]。目前,中药挥发油原料药的质量控制相对较好,质量均一性和稳定性基本得到保证,但在工业生产中,挥发油大多直接喷洒在颗粒上,以致其挥发、氧化,使相关制剂的质量不易被控制^[43]。主要原因如下:一方面,大多数中药挥发油相关制剂工艺涉及加热或溶剂蒸发等步骤,可能导致挥发油中部分成分挥发和降解,从而影响挥发油的最终组成^[51]。另一方面,中药挥发油提取设备也是需要完善的重要部分,加强其相关研发是当务之急,这不仅有利于提升中药挥发油的质量、提高产率、节约成本,而且可通过提取设备的标准化管理使挥发油的提取更加智能化,最终使相关制剂的质量更加可控。

5 结语

挥发油是芳香类中药材的特色表现形式和药效物质基础,具有较强且广泛的药理活性^[57]。虽然,国内有关中药挥发油新型制剂的研究取得了一定的进展,但是中药挥发油新型载体技术的研发和推广尚处于初级阶段,超分子生物载体技术在中药挥发油制剂领域中的应用鲜有报道,以超分子凝胶为载体的中药挥发油新制剂并不多见,将纳米级聚合物胶束应用于中药挥发油的成药领域也尚在理论设计阶段,中药挥发油的缓控释制剂还有待进一步发展,诸多亟待解决的技术瓶颈和推广应用困境主要源于中药挥发油的基础研究和产业分化不足,同时化学成分分析和药理活性评价依然是研究的重点,化学稳定性研究和复杂体系的稳态环境构建依然是研究的难点。目前,基于新型载体技术研究中药挥发油靶向制剂成为中药挥发油新型制剂研究的主导方向,与普通制剂相比,新型载体靶向挥发油制剂的给药频次更少、缓控释效果更好、疗效更平稳、不良反应更少^[58],可以显著提高患者的依从性,具有广阔的开发前景。中药

挥发油制剂的质量控制是新剂型开发的难点,这与挥发油复杂而不稳定的化学成分有关,也与中药材采收、存储和加工等多环节有关,需要相关企业对中药材生产、饮片加工、挥发油提取和制剂工艺等各环节进行严格控制,确保药材品种、饮片规格、成药制剂的质量可溯源和一致性,减少制剂质量差异。

参考文献

- [1] 王娟,马春梅,袁绍莉,等.星点设计-效应面法优化川芎和细辛挥发油的包合工艺研究[J].甘肃中医药大学学报,2017,34(2):53-57.
- [2] CARVALHO I T, ESTEVINHO B N, SANTOS L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products: a review[J]. Int J Cosmet Sci, 2016, 38(2):109-119.
- [3] 王佩琪,宋宇,刘晓娟.挥发油类透皮吸收促进剂的研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(7):1292-1294.
- [4] 何颖.中药挥发油提取方法分析[J].天津药学,2015,27(1):47-50.
- [5] 焦姣姣,王雅琪,熊优,等.2015年版《中国药典》一部含挥发油类中药的分类及其质量影响因素分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(9):197-206.
- [6] 王赛君,伍振峰,杨明,等.挥发油在中成药数据库中的应用特点与现状分析[J].中国中药杂志,2014,39(17):3379-3383.
- [7] 张雪,李茜茜,曹蓉蓉,等.中药中挥发油的研究进展[J].科学技术创新,2019(30):63-64.
- [8] 陈群,张兴,王杰.罗勒挥发油提取工艺及其应用研究进展[J].长江大学学报(自科版),2018,15(4):9-11.
- [9] 彭静,仇洪芳,李彩虹,等.乳香挥发油水蒸气蒸馏法提取工艺优化研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(2):352-354.
- [10] 吴琦,肖锦鲁,雅清,等.藁头挥发油提取工艺优化及GC/MS分析[J].食品研究与开发,2018,39(22):30-34.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:233.
- [12] 侯杰,王勇,李永辉,等.三种方法提取益智挥发油的比较研究[J].广州化工,2016,44(15):1-3,6.
- [13] 柴俊雯,刘玉,郭玫,等.超声技术在中药挥发油提取中的应用[J].中兽医医药杂志,2017,36(2):32-34.
- [14] 李聪,刘红宁,陈丽华,等.加工技术对中药挥发油成分差异性分析[J].中国新药杂志,2021,30(6):520-527.
- [15] 金宏,牛真真,王沙沙,等.超临界萃取羌活挥发油工艺及其抑制酪氨酸酶活性研究[J].食品工业,2018,39(5):132-136.
- [16] 喻芬,万娜,伍振峰,等.减压提取及其联合技术在中药挥发油中的研究进展[J].中草药,2020,51(13):3561-3568.
- [17] 杜文炜.中药滴丸剂的研究开发进展[J].中国药业,2013,22(5):1-3.
- [18] 魏永义,李怀平,王朔.八味沉香滴丸制备方法研究[J].中医药学导报,2014,20(8):79-81.

- [19] 李颖,纪莎,倪立坚,等.星点设计-效应面法优化鱼腥草挥发油滴丸的制备工艺[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(17):14-19.
- [20] 杨明.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2012:344-355.
- [21] 董子洵,韩晟,林丽开,等.血塞通软胶囊综合评价研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(12):1612-1624.
- [22] 王健,张壮丽,杨海燕,等.艾附暖宫软胶囊制备工艺研究[J].天津中医药,2018,35(10):783-788.
- [23] CHO H J, KU W S, TERMSARASAB U, et al. Development of udenafil-loaded microemulsions for intranasal delivery: in vitro and in vivo evaluations[J]. Int J Pharm, 2012,423(2):153-160.
- [24] 崔超,孟春萍.中药挥发油的纳米乳剂在兽医临床的应用[J].中国畜禽种业,2021,17(4):51-52.
- [25] 郑立,汤韵秋,余琳媛,等.连翘挥发油自微乳的制备及解热作用[J].中华中医药学刊,2020,38(3):149-153.
- [26] 李绍林,段启,赵珍东,等.石菖蒲挥发油微乳鼻喷剂的制备及其质量评价[J].中草药,2019,50(8):1935-1941.
- [27] 刘玉红,刘倩伶,黄志芳,等.石菖挥发油亚微乳的制备工艺和稳定性研究[J].中成药,2012,34(7):1254-1258.
- [28] 刘志辉,李俊生,郑啸,等.透皮促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂成分体外经皮渗透的影响[J].中草药,2015,46(18):2703-2711.
- [29] 刘帝灵,朱莉,林吉,等.仁术微乳凝胶膏剂的制备[J].中成药,2016,38(12):2570-2574.
- [30] 况弯弯.紫苏挥发油微囊的制备与表征、抑菌活性研究[D].南昌:江西中医药大学,2020.
- [31] 王盈盈,时维静,孙洁,等.复凝聚法制备滁菊挥发油微囊的工艺研究[J].安徽科技学院学报,2015,29(3):31-36.
- [32] 周欣,康希,唐丽婧,等.D-最优混料设计制备川芎油微囊止痛凝胶膏剂及其药效学初步考察[J].中草药,2019,50(22):5455-5461.
- [33] 叶俊贤,崔彩红,崔升森.辛夷挥发油壳聚糖微球制备工艺研究[J].亚太传统医药,2018,14(8):47-50.
- [34] 张庆,茹庆国,彭宇,等.当归挥发油结肠靶向微丸在大鼠消化道内的释放行为[J].北京中医药大学学报,2016,39(10):855-859.
- [35] 张彦,张寒,郑梦迪,等.紫苏挥发油 β -环糊精微球的制备工艺的研究[J].中国食品添加剂,2018(8):148-151.
- [36] 张彦,宋静,王珍,等.响应曲面法优化陈皮挥发油 β -环糊精微球包合物制备工艺[J].国际中医中药杂志,2021,43(1):48-53.
- [37] 冯诗杨.艾叶挥发油纳米结构脂质载体的制备及其抗乙型肝炎活性的研究[D].郑州:郑州大学,2017.
- [38] SHEN B, JIN S, LV Q, et al. Enhanced intestinal absorption activity and hepatoprotective effect of herpetrione via preparation of nanosuspensions using[J]. J Pharm Pharmacol, 2013,65(9):1382-1392.
- [39] 冯诗杨,王春杰,丁圆平,等.艾叶挥发油纳米结构脂质载体的制备[J].中成药,2018,40(1):70-75.
- [40] 王红娟,王芳,王亚桃.苍耳子油脂质体的制备工艺研究[J].世界中医药,2021,16(2):222-225.
- [41] 邸靖涵,刘雨婷,李宁,等.艾蒿挥发油驱蚊凝胶剂的制备[J].吉林农业,2019(21):54-55.
- [42] 王纪芬.鱼腥草挥发油抗乳腺癌药效学及其胶束的制备研究[D].郑州:郑州大学,2019.
- [43] 张壮丽,王纪芬,汪婉莹,等.鱼腥草挥发油聚合物胶束的制备[J].中成药,2019,41(7):1490-1495.
- [44] 高亚玲.羚羊感冒制剂中连翘、荆芥挥发油的提取、包合及稳定性研究[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [45] 兰杨,韩丽,吕珊珊,等.九味蒲公英胶囊挥发油包合工艺及包合物稳定性研究[J].现代中药研究与实践,2017,31(5):60-64.
- [46] 马娟,陈树和,朱田密,等.菏泽颗粒中苍术、枳实挥发油的提取及 β -环糊精包合工艺研究[J].中国药房,2016,27(13):1839-1841.
- [47] 李娜,刘德旺,赵红梅,等.四味土木香散挥发油的 β -环糊精包合工艺[J].中成药,2020,42(3):558-563.
- [48] 刘媛,臧振中,伍振峰,等.中药挥发油质量控制的现状、问题与对策[J].中草药,2018,49(24):5946-5951.
- [49] 刘璐,张峻颖.挥发油生产工艺和质量控制研究进展[J].中国处方药,2020,18(2):14-16.
- [50] 陈振华,刘苏珍,周斌,等.浅谈中药质量标准现状与几种质量评价方法[J].时珍国医国药,2016,27(3):694-696.
- [51] 钱志瑶.黔产宽叶缬草遗传关系的分析及挥发油质量评价研究[D].贵阳:贵州医科大学,2016.
- [52] 任翔,张莉,陈莉,等.挥发油包合物质量控制方法的改进[J].武警后勤学院学报(医学版),2016,25(4):269-272.
- [53] 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.
- [54] 廖小芳.玉屏风颗粒质量控制研究[D].广州:广州中医药大学,2019.
- [55] 黄小安,蓝云英,李莎莎,等.气相色谱质谱联用技术分析皂角刺挥发油成分[J].广州中医药大学学报,2020,37(6):1147-1151.
- [56] 刘文,蒋世云.中药指纹图谱研究与应用进展[J].中国药房,2011,22(19):1819-1822.
- [57] 张佳佳,朱源,余江南,等.辛香料挥发油类化学成分的新型载体系统研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(20):3932-3936.
- [58] 王海威,应光耀,杨志欣,等.基于中草药的天然防霉剂的研究进展与剂型开发[J].中国中药杂志,2017,42(7):1251-1257.

(收稿日期:2021-06-21 修回日期:2021-09-27)

(编辑:邹丽娟)