组分浓度对温经汤挥发油 3 种成分与 β- 环糊精结合亲和力及包封率的影响

沈 雯[1]，施 润[2]，李卓远[1]，陶 琳[1]，李俊松[2]，李 文[1*]，王洪兰[2*]
（1. 南京市中医院，江苏南京 210022；2. 南京中医药大学药学院，江苏南京 210023）

摘要：研究了温经汤中主要的挥发油成分桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯与 β- 环糊精（β-CD）的结合亲和力及包合物包封率的相关性。采用水蒸气蒸馏法分别提取肉桂、当归 / 川芎、牡丹皮中的挥发油（或挥发性部位），再基于温经汤全方提取挥发油中 3 种挥发性成分物质的量比制备系列温经汤挥发油，并采用饱和水溶液法制备相关 β-CD 包合物。通过热稳定性试验考察包合物稳定性，以 HPLC 法测定包封率。采用相溶解度试验与分子对接试验研究 β-CD 与 3 种挥发性成分间的结合亲和力。结果显示，桂皮醛、丹皮酚和藁本内酯物质的量比为 1 ∶ 2 ∶ 4、1 ∶ 1 ∶ 1 的混合挥发油（挥发油浓度为 0.1%、0.2% 和 1.0%）及三者比例为 2 ∶ 4 ∶ 1、4 ∶ 2 ∶ 1 的混合挥发油（挥发油浓度为 0.1%）的包封率主要受各成分与 β-CD 本身的结合亲和力影响；而对于桂皮醛、丹皮酚和藁本内酯的物质的量比为 4 ∶ 2 ∶ 1、2 ∶ 4 ∶ 1 的混合挥发油（挥发油浓度为 0.2% 与 1.0%），其包封率主要受各成分物质的量比影响。该研究为实现温经汤颗粒剂制备过程中挥发油多成分的同步一致性传递的包合工艺调控提供了思路。

关键词：温经汤；挥发油；β- 环糊精；包合物；相溶解度；分子对接；剂型改良
中图分类号：R943；R917；R286 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2025)10-1299-09
引用：沈 雯，施 润，李卓远，等. 组分浓度对温经汤挥发油 3 种成分与 β- 环糊精结合亲和力及包封率的影响 [J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(10): 1299-1307. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.008

Influence of Component Concentration on the Binding Affinity and Entrapment Efficiency of Three Volatile Oil Components of *Wenjing* Decoction with β-cyclodextrin

SHEN Wen[1], SHI Run[2], LI Zhuoyuan[1], TAO Lin[1], LI Junsong[2], LI Wen[1*], WANG Honglan[2*]
(*1. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210022; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023*)

ABSTRACT: The aim of this study is to investigate the correlation between the binding affinity of cinnamaldehyde, paeonol and ligustilide (main volatile components of *Wenjing* decoction) with β-cyclodextrin (β-CD) and the encapsulation efficiencies of their β-CD inclusion complexes. The volatile oil (or volatile parts) of *Cinnamomi Cortex*, *Angelicae sinensis Radix*/*Chuanxiong Rhizoma* and *Moutan Cortex* was extracted by steam distillation. Based on the molar ratios of the complete formula of *Wenjing* decoction, a series of concentrations of volatile oil with different molar ratios of above three componets were prepared. And the β-CD inclusion complexes were prepared by saturated aqueous solution method. The thermal stability test was carried out to investigate the stability of the inclusion complexes, and a HPLC method was used to determine the encapsulation efficiency. The binding affinity of β-CD to the three volatile components was analyzed by phase solubility test and molecular docking. The results showed that in the mixed volatile oils with molar ratios of 1 ∶ 2 ∶ 4 and 1 ∶ 1 ∶ 1 for cinnamaldehyde, paeonol and ligustilide (with the total concentrations of 0.1%, 0.2% and 1.0%) as well as in the mixed volatile oils with molar ratios of 2 ∶ 4 ∶ 1 and 4 ∶ 2 ∶ 1 (with the total concentration of 0.1%), the encapsulation efficiency was mainly affected by the binding affinity of each component with β-CD itself. While in the mixed volatile oils with molar ratios of 4 ∶ 2 ∶ 1 and 2 ∶ 4 ∶ 1 for above three components (with the total concentrations of 0.2% and 1.0%) encapsulation efficiency was mainly influenced by the molar ratios of the components themselves. This study provides ideas for the inclusion process regulation of the synchronous and consistent transfer of volatile oil components in

the preparation of granules of *Wenjing* decoction.

Key Words: *Wenjing* decoction; volatile oil; *β*-cyclodextrin; inclusion complex; phase solubility; molecular docking; dosage form improvement

经典名方中药复方制剂是在保持传统功能主治的基础上而开发的新药，制剂中基于基准样品的药效成分一致性传递是制备工艺过程的研究重点。药材产地、批次，饮片中的挥发油含量，以及复方汤剂中饮片的不同批次组合和比例等因素不同，都会导致挥发性成分在全方提取制备过程中的比例发生变化。现有的挥发油稳定化技术包括环糊精包合、固化吸附、微乳化等[1]。其中，*β*-环糊精（*β*-cyclodextrin，*β*-CD）由于空腔大小适当、生产成本低廉、包合工艺简单，在中药复方制剂制备工艺中广泛应用[2]。然而，不同挥发性成分在沸点、溶解度等理化性质上的差异常使其在提取、包合等工艺环节很难实现与基准样品的同步一致性传递[3]。如何在包合环节调节挥发油中挥发性成分的包封率，是实现挥发油中各成分同步一致性传递的关键之一。

环糊精包合挥发油工艺研究多以总挥发油的包封率为评价指标。挥发油经环糊精包合前后，成分组成基本不变，但各成分的比例常不一致[4—5]。除了挥发油浓度及包合工艺参数以外，各成分与*β*-CD的亲和力也是影响包封率的关键因素[6]。目前，常通过相溶解度、荧光光谱法等方法测定稳定常数，采用分子对接、分子模拟测定结合能[7]，以反映结合亲和力，但少有研究报道*β*-CD包合多成分挥发油时包封率与结合亲和力的相关性。

温经汤出自南宋陈自明《妇人大全良方》，被列入《古代经典名方目录（第一批）》，根据相关规定可制成颗粒剂。温经汤由酒当归、川芎、白芍、肉桂、牡丹皮、醋莪术、人参、酒牛膝、炒甘草9味药组成，方中肉桂、当归、川芎、牡丹皮主含挥发性成分桂皮醛（cinnamaldehyde）、丹皮酚（paeonol）、藁本内酯（ligustilide）[8]。前期研究[9]表明，温经汤基准样品冻干粉中桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯的含量均大于0.2%，且三者总量占温经汤全方挥发油80%以上，为温经汤挥发油的主要成分。本研究从客体分子角度出发，研究不同物质的量比下不同浓度的温经汤挥发油（*Wenjing* decoction volatile oil，WJDO）中3种挥发性成分与*β*-CD的结合亲和力与包合物包封率的相关性，以期为实现经典名方温经汤颗粒制剂过程中挥发油多成分同步一致性传递的包合工艺过程控制提供思路。

1　仪器与试药

e2695型高效液相色谱仪（美国Waters公司，配置2998型二极管阵列检测器）；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）。

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有限责任公司；酒牛膝（石家庄以岭药业股份有限公司）；各药材样品经南京中医药大学药学院刘训红教授鉴定，均符合ChP 2020年版要求。藁本内酯对照品（南京金益柏生物科技有限公司，含量≥97.08%，批号JBZ-0405）；丹皮酚对照品（含量≥99.80%，批号110708-201407）和桂皮醛对照品（含量≥98.8%，批号110710-202223)（中国药品食品检定研究院）；*β*-CD（上海源叶生物科技有限公司，含量99.00%，批号205D9Y76772）；甲醇、无水乙醇、磷酸、石油醚（分析纯，沸程60～90 ℃，国药集团化学试剂有限公司）；甲醇、乙腈（色谱纯，美国TEDIA公司）。

2　方法与结果

2.1　不同挥发油样品的配制

2.1.1　温经汤全方挥发油的提取

采用水蒸气蒸馏法提取全方挥发油。前期试验[9]显示，当挥发油提取时间为2 h时，3个挥发性成分（桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯）含量均大于基准样

收稿日期：2025-04-29

作者简介：沈　雯，硕士研究生，专业方向：中药制药技术与产品开发。

通信作者：王洪兰，副教授，硕士生导师，从事中药及复方药效物质基础研究。

李　文，主任中药师，硕士生导师，从事中药鉴定与中药制剂研究。

品的 180%（兼顾后续包合及制粒工艺中挥发性成分的损失）。最终确定温经汤全方挥发油的提取工艺为：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，收集挥发油，即得。

2.1.2 肉桂、当归 / 川芎挥发油及丹皮酚的提取

为配制不同物质的量比的混合挥发油（以桂皮醛、藁本内酯和丹皮酚含量计算），采用水蒸气蒸馏法提取肉桂、当归、川芎中的挥发油及牡丹皮中的丹皮酚。

肉桂挥发油：取肉桂饮片适量，加入 8 倍量蒸馏水，浸泡 1 h，连接挥发油提取装置，提取 5 h，收集挥发油，即得（经检测，肉桂挥发油中桂皮醛含量为 83.59%）。

当归 / 川芎挥发油：取当归及川芎饮片适量，加入 8 倍量蒸馏水，浸泡 2 h，连接挥发油提取装置，提取 10 h，收集挥发油，即得（经检测，当归 / 川芎挥发油中藁本内酯含量为 39.00%）。

丹皮酚：取牡丹皮饮片适量，加入 8 倍量蒸馏水，浸泡 2 h，采用水蒸气蒸馏，收集蒸馏液，至丹皮酚不再流出。蒸馏液置 4 ℃冷藏 24 h，过滤，滤饼于室温晾干，即得（经检测，丹皮酚纯度为 82.04%）。

2.1.3 3 种挥发性成分不同物质的量比混合物的配制

实际生产时不同批次饮片中挥发性成分的含量差异，会引起全方挥发油中 3 种挥发性成分的比例发生变化。因此，本试验将主含 3 种挥发性成分的肉桂油、当归 / 川芎油、丹皮酚组合成物质的量比不同的混合挥发油（以下简称“混合油”）以模拟温经汤全方挥发油。前期研究 [9] 表明，水蒸气蒸馏提取的温经汤全方挥发油中，3 种挥发性成分（桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯）的物质的量比大致为 4 ∶ 2 ∶ 1。基于此比例设计混合油中 3 种成分的物质的量比不同的混合油，即 *n*（桂皮醛）∶ *n*（丹皮酚）∶ *n*（藁本内酯）分别为 1 ∶ 1 ∶ 1、4 ∶ 2 ∶ 1、2 ∶ 4 ∶ 1 和 1 ∶ 2 ∶ 4，记作混合油 A ～ D。

2.2 温经汤挥发油 *β*-CD 包合物的制备及热稳定性试验

2.2.1 温经汤挥发油 *β*-CD 包合物的制备

取不同浓度（0.1%、0.2%、0.4%、0.8%、1.0%、1.3% 和 2.0%，以 3 种挥发性成分的总量计算）的混合油 A ～ D，按体积比 1 ∶ 1 分别加入无水乙醇，混合均匀，制得挥发油的乙醇溶液。称取 *β*-CD 4 g，置 100 mL 锥形瓶中，加入适量纯水，加热至 80 ℃使 *β*-CD 充分溶解，制得 8% 的 *β*-CD 饱和水溶液。将上述挥发油乙醇溶液缓缓加至 *β*-CD 饱和水溶液中，恒温于 40 ℃，超声 1 h（功率 250 W，频率 40 kHz）。于 4 ℃冷藏 24 h 后 *β*-CD 及包合物完全析出，抽滤，滤饼用适量石油醚洗涤 3 次，*β*-CD 包合物于 40 ℃减压干燥 6 h，即得温经汤挥发油 *β*-CD 包合物（WJDO-*β*-CD）-A ～ D。

2.2.2 热稳定性试验

取不同挥发油浓度的 WJDO-*β*-CD-B 0.5 g，置 40 ℃烘箱中，分别于 0、5、10 d 时取样，按“**2.3**”项下方法测定挥发性成分含量，计算质量分数，结果如图 1 所示。D5 时桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯的平均质量分数分别为 89.05%、93.23%、89.76%，D10 时分别为 75.48%、64.92%、69.68%，可见不同浓度 WJDO-*β*-CD-B 在稳定性试验期间桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯含量均有不同程度下降，但各组分质量分数总体仍可保持在 60% 以上，表明 WJDO-*β*-CD-B 的热稳定性良好。

2.3 包封率测定方法建立

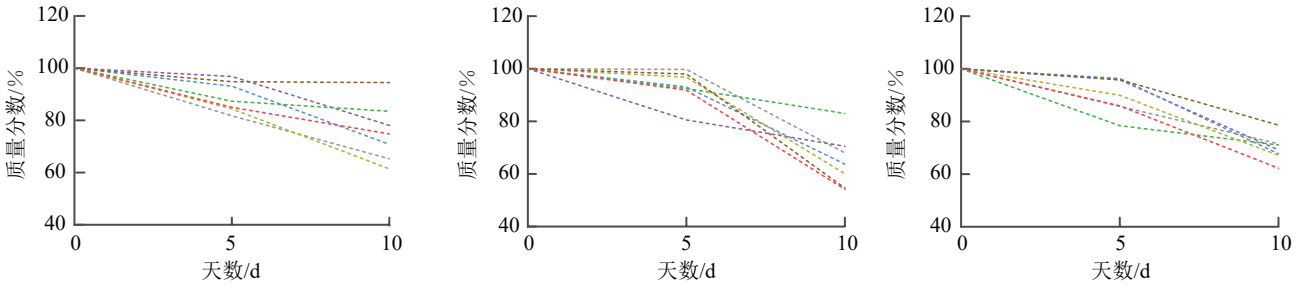
2.3.1 色谱条件

色谱柱 Kromasil C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 mm）；*流动相* A 为乙腈，B 为 0.1% 磷酸水溶液，梯度洗脱（0—20 min，A 40%—55%；20—27 min，A 55%—65%；27—30 min，A 65%—40%；30—35 min，A 40%）；*流速* 1.0 mL/min；*检测波长* 274 nm（桂皮醛、丹皮酚）、320 nm（藁本内酯）；*柱温* 25 ℃；*进样量* 10 μL。典型色谱图如图 2 所示。

2.3.2 溶液配制

混合对照品溶液：精密称取适量桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯的对照品，置同一量瓶中，加甲醇配制成质量浓度分别为 83.59、82.04、39.00 mg/mL 的混合对照品溶液。

挥发油供试品溶液：精密量取挥发油 100 μL，置 50 mL 量瓶中，用甲醇定容，混匀；再精密吸取

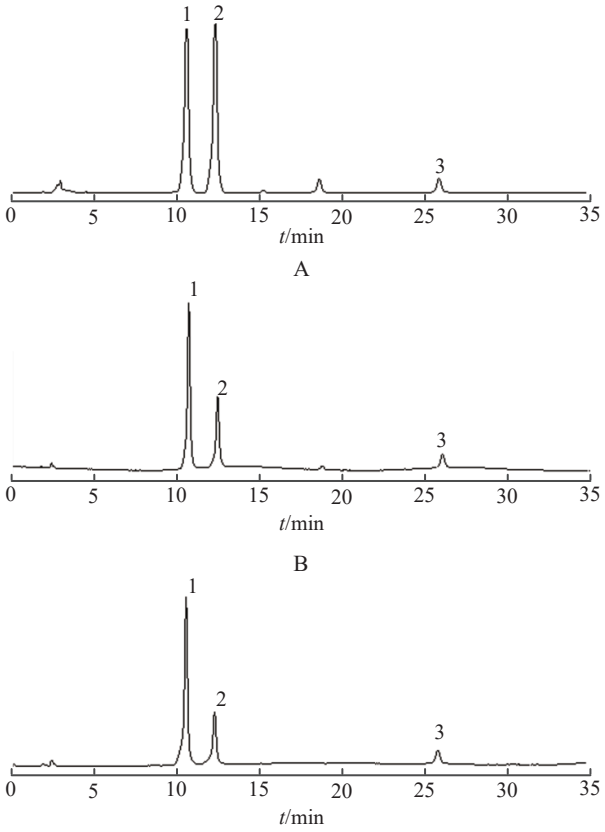


A—桂皮醛；B—丹皮酚；C—藁本内酯。

--- — 0.1%；--- — 0.2%；--- — 0.4%；--- — 0.8%；--- — 1%；--- — 1.3%；--- — 2%。

图 1　挥发油浓度不同的 WJDO-*β*-CD-B 的热稳定性结果（*n*=3）

Fig.1　Thermal Stability Results of WJDO-*β*-CD-B with Different Volatile Oil Concentrations (*n*=3)



1—桂皮醛；2—丹皮酚；3—藁本内酯。

图 2　对照品溶液（A）、全方挥发油（B）、WJDO-*β*-CD-B（C）的 HPLC 色谱图

Fig.2　HPLC Chromatograms of Reference Solution (A), Whole Formula Volatile Oil (B) and WJDO-*β*-CD-B (C)

上述溶液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，定容，混匀，即得。

WJDO-*β*-CD 供试品溶液：精密称取“**2.2.1**”项下包合物 0.1 g，加入甲醇 50 mL，精密称定，超声 30 min（功率 250 W，频率 40 kHz），静置放冷后补足损失的质量，混匀后稀释 2 倍，过 0.45 mm 有机微孔滤膜，即得。

2.3.3　包封率的测定

取各 WJDO-*β*-CD 适量，按“**2.3.2**”项下制备供试品溶液并测定，按式①和②计算各成分包封率。

得率 = 包合物质量 /（加入 *β*-CD 量 + 挥发性成分投料量）×100%　　①

包封率 = 包合物中挥发性成分含量 / 挥发性成分投料量 ×100%　　②

2.3.4　方法学验证

①线性试验

精密吸取适量“**2.3.2**”项下混合对照品溶液，用甲醇逐级稀释得系列线性试验溶液，按“**2.3.1**”项下色谱条件进样测定。以峰面积（*A*）为纵坐标、对照品质量浓度（*c*）为横坐标作图，绘制标准曲线。结果显示，桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯回归方程分别为 *A*=73 067*c*+226 290、*A*=45 705*c*+18 076、*A*=16 165*c* − 17 579，R^2 均 >0.999 5，表明桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯分别在 4.0 ～ 508.1、3.5 ～ 447.5、1.5 ～ 188.5 mg/mL 内线性关系良好。

②精密度试验

取 WJDO-*β*-CD-B 样品，按“**2.3.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.3.1**”项下色谱条件，连续进样 6 次。结果表明，桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯峰面积的 RSD（*n*=6）均小于 1.0%，结果表明仪器的

精密度良好。

③稳定性试验

按“**2.3.2**”项下方法制备 WJDO-*β*-CD-B 供试品溶液，室温放置，分别于 0、2、4、8、12、24 h 取样进行测定，按“**2.3.1**”项下色谱条件进样测定，计算各成分峰面积的 RSD 值。结果显示，各成分峰面积的 RSD（n=6）均小于 3.0%，表明供试品溶液中桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯在 24 h 内稳定。

④重复性试验

按“**2.3.2**”项下方法制备 WJDO-*β*-CD-B 供试品溶液 6 份，按“**2.3.1**”项下色谱条件进行测定。计算包合物中桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯的平均质量分数及其 RSD 值。结果表明，包合物中桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯的平均质量分数（n=6）分别为 2.90%、2.03%、2.10%，RSD 值均小于 3.0%，表明该方法重复性良好。

⑤加样回收试验

取已知含量的 WJDO-*β*-CD-B 样品，共 6 份，精密称定，分别添加混合对照品溶液适量，按“**2.3.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.3.1**”项下色谱条件进样测定。计算桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯的平均加样回收率与 RSD 值。结果表明，测得桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯的平均加样回收率（n=6）分别为 101.88%、99.92%、102.98%，RSD 值均小于 3.0%，表明该方法回收率良好。

2.4 全方挥发油浓度对包封率的影响

采用饱和水溶液法制备桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯物质的量比为 4 ∶ 2 ∶ 1（即混合油 B，模拟温经汤全方挥发油）的 WJDO-*β*-CD-B。参照文献[10—12]设置系列温经汤挥发油浓度：0.1%、0.2%、0.4%、0.8%、1.0%、1.3%、2.0%。分别取 0.05、0.1、0.2、0.4、0.5、0.67、1 mL，按“**2.2.1**”项下方法制备 WJDO-*β*-CD-B，每个浓度平行制备 3 份。按“**2.3**”项下方法测定包封率。结果如表 1 所示。

结果显示，挥发油浓度最低时，3 种挥发性成分的包封率为藁本内酯 > 桂皮醛 > 丹皮酚。随着挥发油浓度的升高，*β*-CD 对 3 种挥发性成分的包封率大致均呈现先上升后下降的趋势，对 3 种挥发性成分的包封率逐渐变为桂皮醛 > 丹皮酚 > 藁本内酯，与各成分在油中的质量浓度排序（即桂皮醛、丹皮酚和藁本内酯的物质的量比）一致。本试验表明，温经汤挥发油浓度对 *β*-CD 同时包合多种成分时的选择性有一定影响。推测当体系中挥发油浓度低时，挥发性成分的质量浓度对竞争性包合的影响小，主客体间的结合亲和力占主导地位；而当体系中挥发油浓度升高时，各挥发性成分的质量浓度对竞争性包合的影响超过了主客体间的结合亲和力，逐渐占据主导地位。

2.5 挥发性成分物质的量比对包封率的影响

根据上述挥发油浓度考察结果，选择包封率排序与包合物体系中挥发性成分浓度排序不同的 3 组挥发油浓度（即 0.1%、0.2%、1.0%），考察其中挥发性成分物质的量比不同时的包封率。分别取混合油 A ～ D 各 0.05、0.1、0.5 mL，按“**2.2.1**”项下方法制备 WJDO-*β*-CD，按“**2.3**”项下方法测定包封率。结果如表 2 所示。

结果显示，混合油 A 在不同浓度下，其包合物中 3 种挥发性成分的包封率排序均为藁本内酯 >

表 1 不同浓度挥发油中 3 种挥发性成分的质量浓度及其在 *β*-CD 包合物中的包封率（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Mass Concentrations of Three Volatile Components in Volatile Oils with Different Concentrations and Their Encapsulation Rates in Inclusion Complexes with *β*-CD ($\bar{x}\pm s$, n=3)

挥发油浓度 /%	挥发性中各成分的质量浓度 /(mg·mL^{-1})			*β*-CD 对各成分的包封率 /%		
	桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯	桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
0.1	0.52	0.29	0.18	39.42±1.12	22.39±1.35	41.76±2.20
0.2	1.03	0.57	0.36	73.33±1.47	53.69±0.08	66.76±1.97
0.4	2.06	1.14	0.72	79.28±6.40	69.59±1.29	70.21±3.14
0.8	4.12	2.28	1.44	77.71±2.26	67.29±0.31	58.08±2.28
1.0	5.15	2.85	1.81	76.82±5.51	70.36±1.14	62.32±4.13
1.3	6.90	3.83	2.42	67.53±2.04	58.61±1.75	54.41±1.62
2.0	10.30	5.71	3.61	64.34±7.21	62.95±6.10	54.19±6.68

桂皮醛 > 丹皮酚；在混合油 B ～ D 中，随着挥发油浓度升高，3 种挥发性成分的包封率排序由藁本内酯 > 桂皮醛 > 丹皮酚分别转变为桂皮醛 > 丹皮酚 > 藁本内酯、桂皮醛 > 丹皮酚 > 藁本内酯和藁本内酯 > 丹皮酚 > 桂皮醛。上述结果进一步验证了不同浓度挥发油中各挥发性成分物质的量比会影响 *β*-CD 包合多成分时的选择性。

2.6　3 种挥发性成分与 *β*-CD 的结合亲和力对包封率的影响

精密称取适量 *β*-CD，加蒸馏水分别配制成浓度为 0、0.5、1、2、4、8、10 mmol/L 的溶液各 10 mL，分别加入过量肉桂挥发油、丹皮酚、当归 / 川芎挥发油，以及混合油 A ～ D，于 35 ℃气浴恒温振荡器（转速为 120 r/min）振摇 48 h。溶解平衡后，常温离心 (9 659×*g*) 10 min，取上清液用甲醇稀释至适当浓度，微孔滤膜滤过 (0.45 mm)，测定滤液中各挥发性成分含量。取相溶解度曲线线性部分，以各成分浓度对 *β*-CD 浓度进行线性回归，得回归方程的斜率 (*b*) 与截距 (*a*)，按式③计算客体分子与 *β*-CD 结合的表观稳定常数值 (K_s)[13]。

$$K_s=\frac{b}{(1-b)a} \qquad ③$$

各成分在 *β*-CD 溶液中的相溶解度如图 3 和表 3 所示。由图 3 可见，肉桂油中的桂皮醛、当归 / 川芎油中的藁本内酯在 *β*-CD 溶液中的相溶解度曲线为 A_N 型，即客体分子与 *β*-CD 包合的物质的量比为 1 ∶ *n*，*n*>1；而丹皮酚的相溶解度曲线为 A_L 型，即客体分子与 *β*-CD 按物质的量比 1 ∶ 1 的比例包合。各成分稳定常数排序为藁本内酯 > 丹皮酚 > 桂皮醛。图 3 显示，混合油中桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯在 *β*-CD 溶液中的相溶解度曲线仍均为 A_N 型，而丹皮酚的相溶解度曲线由 A_L 型转变为 A_N 型，各成分稳定常数排序仍为藁本内酯 > 丹皮酚 > 桂皮醛，但与单味药挥发油或挥发性成分相比，3 种挥发性成分的稳定常数均有所减小。

另外，比较各混合油中各成分的相溶解度曲线可见，在混合油体系中各挥发性成分间的物质的量比变化对其与 *β*-CD 结合的稳定常数有一定影响。稳定常数小的成分（如桂皮醛）物质的量比增大，对其余 2 个成分的稳定常数影响较小；稳定常数大的成分（如藁本内酯）物质的量比增大，对其余 2 成分稳定常数影响较大。这表明各成分的物质的量比对 *β*-CD 包合过程中多成分的选择性可能会有一定影响。

2.7　3 种挥发性成分与 *β*-CD 的结合亲和力与包封率的相关性研究

2.7.1　配体分子的 3D 结构获取及处理

从中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP，https://tcmspw.com）获取温经汤挥发油主要成分桂皮醛、

表 2　不同浓度挥发油中 3 种挥发性成分物质的量比对包封率的影响（$\bar{x}\pm s$，*n*=3）

Tab.2　Effect of Different Molar Ratio of Three Volatile Components in Volatile Oils with Different Concentrations on the Encapsulation Rate ($\bar{x}\pm s$, *n*=3)

n（桂皮醛）∶ *n*（丹皮酚）∶ *n*（藁本内酯）	温经汤挥发油浓度 /%	挥发性成分质量浓度 /(mg·mL^{-1})			*β*-CD 对各成分的包合率 /%		
		桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯	桂皮醛	丹皮酚	藁本内酯
1 ∶ 1 ∶ 1	0.1	0.22	0.29	0.32	69.98±4.47	38.11±2.24	71.00±4.07
	0.2	0.45	0.57	0.63	82.44±1.20	51.49±1.01	87.78±2.12
	1.0	2.23	2.86	3.16	85.59±1.11	74.49±1.55	91.06±1.40
4 ∶ 2 ∶ 1	0.1	0.52	0.29	0.18	39.42±1.12	22.39±1.35	41.76±2.20
	0.2	1.03	0.57	0.36	73.33±1.47	53.69±0.08	66.76±1.97
	1.0	5.15	2.85	1.81	76.82±5.51	70.36±1.14	62.32±4.13
2 ∶ 4 ∶ 1	0.1	0.23	0.50	0.17	55.56±4.77	33.62±5.82	57.66±5.12
	0.2	0.45	1.00	0.34	74.38±6.31	54.53±7.69	69.71±10.70
	1.0	2.25	4.99	1.69	73.44±3.62	71.98±6.71	68.56±4.88
1 ∶ 2 ∶ 4	0.1	0.10	0.21	0.47	73.95±1.71	40.01±0.37	76.08±0.72
	0.2	0.20	0.43	0.95	78.25±2.33	55.51±2.88	83.56±6.09
	1.0	0.99	2.13	4.74	77.39±3.34	78.22±2.78	88.19±2.42

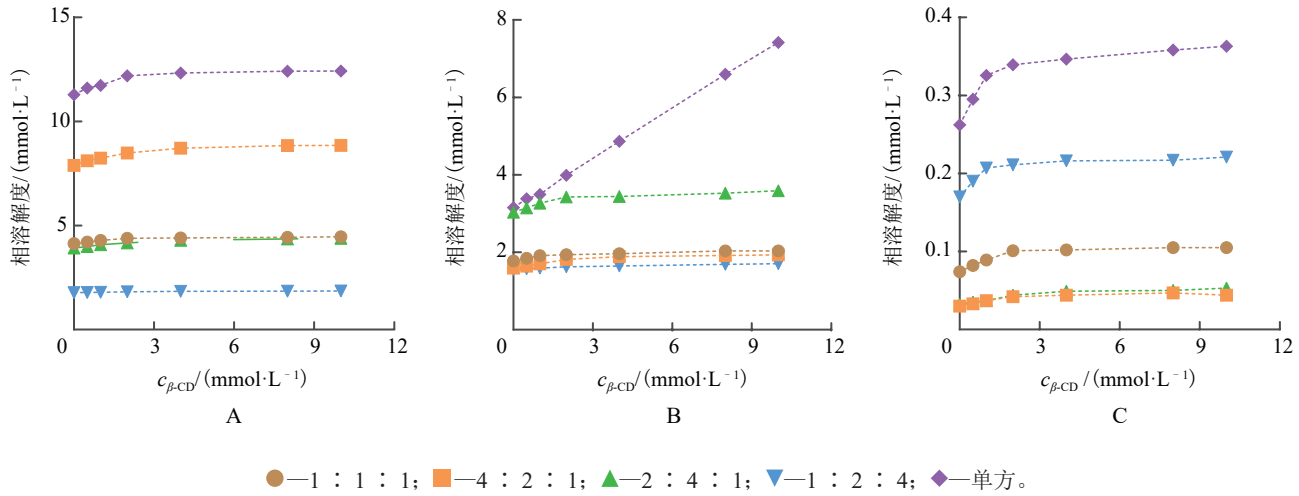


图 3 单方提取物及混合油中桂皮醛（A）、丹皮酚（B）、藁本内酯（C）在不同浓度 *β*-CD 溶液中的相溶解度图

Fig.3 Phase Solubility Diagrams of Cinnamaldehyde (A), Paeonol (B), and Ligustilide (C) in Single-herb Extract and Mixed Oils in Different Concentrations of β-CD Solution

表 3 不同浓度 *β*-CD 溶液中 3 种挥发性成分的稳定常数

Tab.3 Stability Constant Values of Three Volatile Components in *β*-CD Solution with Different Concentrations

挥发油种类	挥发性成分	拟合方程	R^2	K_s/(L·mol⁻¹)
单方提取物	桂皮醛	y=0.438 3x+11.322	0.985 3	68.92
	丹皮酚	y=0.430 3x+3.130 4	0.999 6	241.28
	藁本内酯	y=0.063 4x + 0.262 6	0.999 5	257.77
混合油 A	桂皮醛	y=0.144 7x+4.135 0	0.999 7	40.91
	丹皮酚	y=0.138 8x+1.775 2	0.999 7	90.79
	藁本内酯	y=0.015 5x+0.073 8	0.998 6	213.33
混合油 B	桂皮醛	y=0.287 1x+7.931 1	0.979 9	50.78
	丹皮酚	y=0.112 8x+1.587 4	0.998 9	80.09
	藁本内酯	y=0.006 2x+0.030 1	0.988 8	207.27
混合油 C	桂皮醛	y=0.121 9x+3.931 4	0.976 2	35.31
	丹皮酚	y=0.197 5x+3.045 3	0.990 7	80.81
	藁本内酯	y=0.005 9x+0.031 7	0.995 7	187.22
混合油 D	桂皮醛	y=0.019 8x+1.773 0	0.976 2	11.39
	丹皮酚	y=0.037 7x+1.551 1	0.990 7	25.26
	藁本内酯	y=0.036 2x+0.170 8	0.995 7	219.90

丹皮酚、藁本内酯的 3D 结构并保存为“mol2”格式。运用 AutoDockTools（版本 1.5.7）对其进行加氢、设定为配体、检测扭转键和中心处理，最后保存为“PDBQT”格式文件。

2.7.2 受体分子的 3D 结构获取及处理

从剑桥晶体数据中心（http://www.ccdc.cam.ac.uk/）下载 *β*-CD 的 3D 分子结构。将 *β*-CD 的分子进行几何优化（去水、加氢等）后作为分子对接的初始结构。运用 AutoDockTools（版本 1.5.7）对 *β*-CD 进行去水、加氢、设定为受体，最后保存为“PDBQT”格式文件[14]。

2.7.3 配体分子与 *β*-CD 受体的对接及可视化处理

通过 AutoDock Vina（版本 1.1.2）对处理后的配体分子和受体分子进行对接模拟，同时以桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯为配体分子，以 *β*-CD 为受体分子，采用半柔性对接，设置对接的盒子大小为 60×60，模拟次数为 50 次，准备 AutoDock（版本 4.2.6）的运行参数以及计算方法，计算对接所需结合能，以结合能最低的结合模式为最优结合模式。用 PyMOL（版本 3.1.4.1）对 *β*-CD 同时与桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯对接时结合能最低的 3 个结合模式进行可视化处理。

2.3.4 分子对接结果

桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯单独与 *β*-CD 对接时，结合能依次为 －3.83、－4.10、－5.19 kcal/mol，验证了相溶解度结果。三者同时与 *β*-CD 的分子对接结果如图 4 所示。结果表明，桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯同时作为配体分子与 *β*-CD 进行分子对接时，结合能依次为 －10.67、－10.67、－10.66 kcal/mol。由图 4 可见，藁本内酯比丹皮酚、桂皮醛更易进入

环糊精空腔内部，结合能最低的 3 个构象中有 2 个构象藁本内酯的位置较桂皮醛更加深入，而 3 个构象中丹皮酚都在 β-CD 开口端边缘的位置。

2.7.5 相关性分析

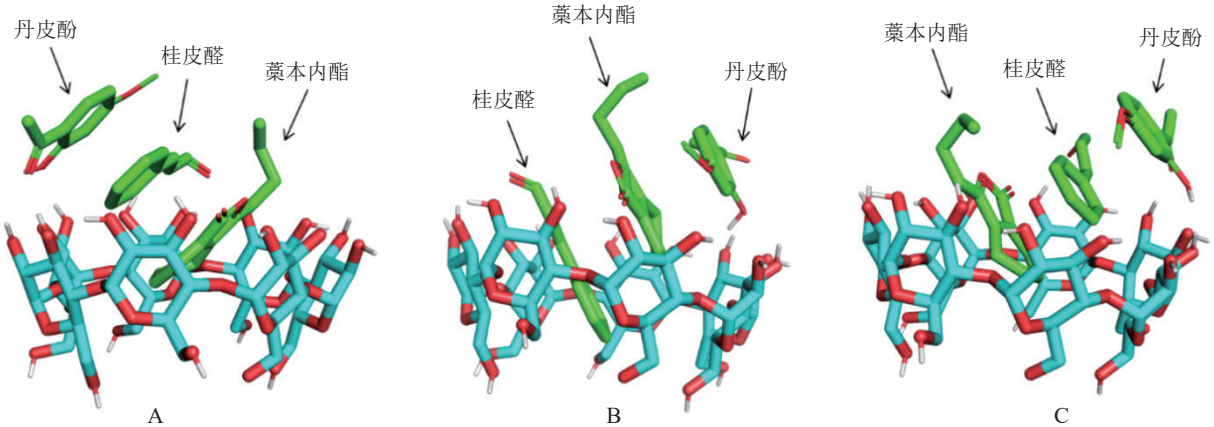
相溶解度试验结果显示，4 种混合油中，各挥发性成分与 β-CD 的结合亲和力排序均为藁本内酯＞丹皮酚≥桂皮醛，与分子对接结果基本一致。在混合油 A 和 D（挥发油浓度为 0.1%、0.2%和 1.0%）及混合油 B 和 C（挥发油浓度为 0.1%）中，3 个成分的包封率排序为藁本内酯＞丹皮酚≥桂皮醛，与相溶解度试验结果基本一致。在混合油 A ～ D 中，桂皮醛同藁本内酯的稳定常数相差较大，分别相差 172.42、156.49、151.91、208.51 L/mol。可能是因为丹皮酚和桂皮醛疏水性较弱，藁本内酯疏水性较强，在氢键、疏水键及范德华力的共同作用下[15]，藁本内酯进入 β-CD 空腔，促进空腔中水分子的释放，从而增加 β-CD 对藁本内酯的包合，所以 β-CD 对藁本内酯的包封率大于丹皮酚及桂皮醛。因此，在混合油 A 和 D（挥发油浓度为 0.1%、0.2%和 1.0%）及混合油 B 和 C（挥发油浓度为 0.1%）中，包封率主要受各成分与 β-CD 本身的结合亲和力影响。

在混合油 B 和 C（挥发油浓度为 0.2%与 1.0%）中，3 种挥发性成分包封率的排序与相溶解度结果不一致。随着挥发油浓度的升高，丹皮酚与桂皮醛的包封率逐渐上升，且 3 种挥发性成分的包封率趋于一致。这可能是因为当挥发油浓度升高时，丹皮酚和桂皮醛与 β-CD 分子之间的范德华力和氢键作用变强[16]，从而大幅增加了 β-CD 对丹皮酚和桂皮醛的包封率。因此，在混合油 B 和 C 中，随着挥发油浓度增大，结合亲和力对 3 种成分包封率的影响逐步减弱，而其物质的量比对包封率的影响会超过各成分与 β-CD 结合亲和力的影响，占据主导地位。

3　讨论

将本研究混合油 A 的包封率结果与文献[17—19]中各单个成分的包封率结果相比，结果显示在各挥发性成分物质的量比相同的情况下，β-CD 与各成分之间的结合亲和力是影响包封率的主要因素，相溶解度试验和分子对接获取的稳定常数与结合能也验证了此推测。然而，当 3 种成分物质的量比为 4 ∶ 2 ∶ 1、2 ∶ 4 ∶ 1，随着挥发油浓度的逐渐升高，包封率结果与相溶解度结果不一致。推测原因是主客体包合过程中范德华力和氢键作用增强[16]，也可能存在某些成分分子之间发生聚集或竞争 β-CD 结合位点的情况，导致包封率降低[18]。

本研究首次将温经汤中主含挥发性成分的饮片



A—结合能为 －10.67 kcal/mol 时 3 种成分与 β-CD 的构象（藁本内酯较深入）；B—结合能为 －10.67 kcal/mol 时 3 种成分与 β-CD 的构象（桂皮醛较深入）；C—结合能为 －10.66 kcal/mol 时 3 种成分与 β-CD 的构象（藁本内酯较深入）。

图 4　桂皮醛、丹皮酚、藁本内酯同时与 β-CD 对接的模式图

Fig.4　Docking Patterns of Cinnamaldehyde, Paeonol and Ligusticolide Simultaneously with β-CD

单独提取挥发油，并配制挥发性成分物质的量比例不同的混合挥发油，以模拟各挥发性成分比不同的温经汤挥发油，探究多成分挥发油中挥发性成分与*β*-CD之间的结合亲和力与包封率的相关性，为含多种主要成分的挥发油环糊精包合工艺考察提供了依据。

参考文献：

[1] 付庆辉, 刘 洁, 李 钦, 等. 微流控技术在微/纳米颗粒给药系统中的应用进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(7): 837-848.

[2] FATEMINASAB F, BORDBAR A K, ASADI B, *et al*. Modified b-cyclodextrins: rosmarinic acid inclusion complexes as functional food ingredients show improved operations (solubility, stability and antioxidant activity) [J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, **131**: 1-10.

[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] 刘 娜, 丁 雄, 赵 毅, 等. 草果挥发油及其包合物GC-MS成分分析及抑菌试验研究 [J]. 中国医药导报, 2021, **18**(1): 31-35.

[5] 马宏瑞, 吴 茜, 李 聘, 等. 和降颗粒中挥发油的包合工艺研究及GC-MS成分分析 [J]. 中南药学, 2020, **18**(3): 396-402.

[6] 郝佳旭, 查丽春, 范 晓, 等. 基于信息熵权法优选香果健消片挥发油羟丙基-*β*-环糊精包合工艺及其表征 [J]. 中草药, 2022, **53**(13): 3962-3971.

[7] XIAO Z, ZHANG Y, NIU Y, *et al*. Cyclodextrins as carriers for volatile aroma compounds: a review [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, **269**: 118292.

[8] 张 越, 陈 健, 李 洋, 等. 经典名方温经汤标准汤剂HPLC指纹图谱建立及9种成分含量测定 [J]. 中草药, 2020, **51**(18): 4664-4672.

[9] 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]. 南京中医药大学学报, 2025, (4): 513-521.

[10] 王光函, 姜 鸿, 刘 晶, 等. 基于多指标综合评分法优选化胃舒颗粒挥发油包合工艺 [J]. 中草药, 2020, **51**(6): 1537-1541.

[11] 李翠红, 裴妙荣, 王 兵. 犍为筠姜挥发油提取及其*β*-环糊精包合物制备工艺研究 [J]. 山西中医药大学学报, 2021, **22**(4): 264-266.

[12] 苏 行, 刘慧芳, 刘泽莹, 等. 丹参活性部位丹参二萜醌羟丙基-*β*-环糊精包合物的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2023, **54**(10): 3132-3140.

[13] 喻海林. 不同环糊精对阿苯达唑增溶作用的考察 [J]. 中国药师, 2020, **23**(3): 572-575.

[14] 江晓霞. 江香薷挥发油包合物的制备及其包合机理研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学硕士学位论文, 2023.

[15] 夏 娜. 基于环糊精和磷脂及卵清蛋白的新橙皮苷运载体系构建及互作机制 [D]. 广州: 华南理工大学博士学位论文, 2022.

[16] 谢吉敏. 多酚类药物与环糊精衍生物的相互作用及其溶液热力学研究 [D]. 聊城: 聊城大学硕士学位论文, 2017.

[17] 王 帅, 李超英, 董 婉. 星点设计-效应面法优选丹皮酚-*β*-环糊精包合物制备工艺 [J]. 吉林中医药, 2017, **37**(3): 307-309.

[18] 肖胜利, 王家龙, 张秋燕, 等. 肉桂挥发油包合工艺研究及其包合物的特征鉴别 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, **42**(7): 1297-1300.

[19] 刘超群. 当归精油/*β*-环糊精包合物的制备及对贮藏百合鲜鳞茎尖孢镰刀菌的抑制作用机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学博士学位论文, 2024.