

· 综述 ·

中药挥发油临床抑菌作用及其环糊精制剂研究概况

杜丽¹, 张佳彦¹, 李菲¹, 王刚¹, 李凤前² (1.上海市第八人民医院药剂科, 上海 200235; 2.上海市大华医院, 上海 200237)

[摘要] 中药挥发油因其对 G⁺ 菌、G⁻ 菌、厌氧菌、真菌均有较强的抑制作用而被广泛应用于医疗、食品、农业等多个领域,但是由于其稳定性较差,临床应用并不广泛。环糊精包合技术能够有效提高中药挥发油的稳定性,利于制剂生产的同时还可以提高中药挥发油的生物利用度。笔者参考近年来的文献资料,对抑菌作用不同的中药挥发油以及环糊精包合挥发油的相关研究进行综述,以期为深入研究中药挥发油的抑菌作用、优化中药挥发油环糊精包合技术以及开发更多抑菌挥发油制剂提供参考。

[关键词] 中药挥发油; 抑菌; 环糊精

[中图分类号] R284

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0394-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.002

Advances in clinical anti-bacteria and cyclodextrin inclusion of volatile oil

DU Li¹, ZHANG Jiayan¹, LI Fei¹, WANG Gang¹, LI Fengqian² (1. Department of Pharmacy, Eighth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200235, China; 2. Dahua Hospital of Shanghai, Shanghai 200237, China)

[Abstract] The volatile oil from traditional Chinese medicine has been widely used in medicine, food, agriculture and many other fields as its significant antibacterial effect on gram positive bacteria, gram negative bacteria, anaerobic bacteria and fungus. The clinical application is still not popular due to the poor stability. Cyclodextrin is used as the inclusion material to enhance the stability of volatile oil, make the preparation of production more convenient and the bioavailability improved. The literature referred to antibacterial volatile oil and the inclusion technology were summarized in order to provide reference to intensive study, optimize the technology of inclusion and develop more preparations.

[Key words] volatile oil; anti-bacteria; cyclodextrin

中药挥发油是从芳香类天然药物中提取出来的一类化学成分复杂、药理活性广泛的油状液体^[1]。中药挥发油对细菌的抑制效果显著,临床实践证明中药挥发油抗感染效果突出,正确联合使用具有抑菌作用的中药和抗生素能够增强疗效、降低毒副作用,有助于缓解因抗生素滥用而产生的细菌耐药的严峻形势,为治疗细菌感染性疾病提供了更广泛的药物选择。

1 中药挥发油的抑菌作用

越来越多的相关研究证实中药挥发油能够有效

抑制 G⁺ 菌、G⁻ 菌、厌氧菌及真菌,在合理使用抗生素进行抗感染治疗、控制细菌耐药的同时,中药挥发油的抑菌作用及优势逐渐被重视,为临床应用中药制剂抗感染奠定了理论及实践基础。

1.1 抑制 G⁺ 菌 金黄色葡萄球菌是分布于急性乳腺炎患者脓液中数量最多的 G⁺ 菌,并且细菌耐药性分析结果显示该菌已对大环内酯类抗生素产生较高的耐药率^[2],开发寻找安全有效的中药挥发油抑菌药物能够帮助缓解耐药率上升的趋势。经测定,草豆蔻挥发油对 G⁺ 菌具有较强的抑菌活性,相比其水提物、醇提物、醇-水提物,挥发油对体外奶牛乳腺炎病原菌的抑菌活性更强,对包括金黄色葡萄球菌在内的供试 G⁺ 菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.94~1.87 mg/ml 和 0.47~1.87 mg/ml,而对供试 G⁻ 菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 均为 0.47~29.92 mg/ml;体内试验结果也表明其对 G⁺ 菌的抗菌活性强于 G⁻ 菌(如大肠杆菌)^[3]。从野艾挥发油中分离出的蒿酮、蒿醇等 5 种成分对金黄色葡萄球

[基金项目] 江苏大学医学临床科技发展基金项目资助 (JLY2014072);六院联合体课题资助

[作者简介] 杜丽,硕士,药师. Tel: 13166302845; Email: duli201314@126.com

[通讯作者] 李凤前,博士,主管药师. 研究方向:新型药物给药系统. Email: fqljx@126.com

菌的杀灭作用强于鼠伤寒沙门菌、大肠杆菌和假丝酵母菌^[4]。花叶山姜地上部分和地下部分挥发油对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌有较好的抑菌活性,可作为优良的抗 G⁺ 菌药用资源^[5]。

1.2 抑制 G⁻ 菌 针对不同类型的细菌,不同的挥发油表现出各自的优势。在抑制 G⁻ 菌方面,许多中药挥发油表现出更强的优势,为临床应用提供了更多选择。张婷婷等^[6]比较得出蒸馏萃取法提取的辛夷挥发油总体抑菌效果最好,并且相比金黄色葡萄球菌、单增李斯特菌,其对鼠伤寒沙门菌、大肠杆菌有更强的抑菌效果,尤其对大肠杆菌抑制效果显著。王立英等^[7]采用响应面法优化超临界 CO₂ 萃取工艺获得的决明子挥发油对大肠杆菌及铜绿假单胞杆菌的抑制效果强于金黄色葡萄球菌、总状毛霉菌等。李美等^[8]试验结果表明,高质量浓度的野胡萝卜挥发油对鲍曼不动杆菌的增殖有明显抑制作用。大蒜挥发油中的大蒜素能够有效抑制鲍曼不动杆菌,并且与碳青霉烯类抗菌药物联合使用具有协同作用^[9]。

1.3 抑制厌氧菌 有研究表明某些中药挥发油抑制厌氧菌的效果要强于现有临床制剂甚至抗生素。张卫等^[10]探讨了吴茱萸提取物和挥发油以及其他中草药制剂对牙龈卟啉单胞菌的抑菌活性,结果表明吴茱萸提取物和挥发油的作用强于其他中草药制剂,并进一步验证了其临床治疗种植体周围炎的显著疗效。李文戈等^[11]试验研究表明,姜黄挥发油对痤疮丙酸杆菌的抑菌效果强于甲硝唑,为临床采用天然药物成分治疗痤疮提供了新的选择。

1.4 抑制真菌 中药挥发油在抑制真菌方面同样表现出了较强的优势,部分挥发油抑制真菌的作用明显强于抗生素。刘琳等^[12]比较不同提取方法得到的樟芝挥发油对红色毛癣菌、须癣毛癣菌等7种常见皮肤癣菌的抑制作用,分析结果表明微波辅助双液相萃取得到的樟芝挥发油抗真菌效果比克霉唑更为显著。吴生兵等^[13]证实艾叶挥发油杀灭絮状表皮癣菌、白色念珠菌、新型隐球菌的时间分别为30、40、60 min,以120 μl/ml高剂量组效果最佳,说明艾叶挥发油在治疗浅表感染方面能够发挥重要作用。此外,肉豆蔻、肉桂挥发油的抗真菌活性也较强,对白假丝酵母菌的抗菌活性显著强于大肠杆菌和金黄色葡萄球菌^[14,15]。

2 环糊精包合中药挥发油

研究并准确定位挥发油的抑菌作用进而开发更多不同种类的抑菌挥发油,能够为临床治疗细菌性

疾病的用药提供更广阔的选择空间,促进临床合理用药。虽然中药挥发油成分在临床抑菌方面体现出显著的优势,但是易挥发、溶解度差、化学性质不稳定等问题使中药挥发油的临床应用受到一定的限制,目前文献报道中多采用环糊精对挥发油进行包合以弥补这些不足,便于临床应用。

环糊精是一种环状低聚物,由淀粉经葡萄糖基转移酶发酵后形成的6~12个葡萄糖分子链接而成。其中,β-环糊精的空腔大小适合包合挥发油这类相对分子质量较小的成分,并且成本较低,因此目前多采用β-环糊精制备挥发油包合物。在此基础上,由化学修饰或者酶修饰得到的羟丙基-β-环糊精、甲基化-β-环糊精等衍生物包合材料也在不同程度上起到增加挥发油稳定性、提高挥发油生物利用度的作用^[16]。挥发油经环糊精包合后粉末化,可进一步制成散剂、片剂、胶囊剂等,能够更大程度地实现产业化,并且制剂性质稳定,方便运输和保存。此外,根据临床治疗疾病的目的,可以将包合物制成具有缓释等功能的新剂型。

2.1 增加挥发油的稳定性 挥发油经过包合之后以相对独立的包合物形式存在,减少了挥发扩散;不与外界空气以及其他成分直接接触,有效避免了光照、温度、湿度以及其他化学物质对挥发油成分产生影响;挥发油被包合隔离还能够矫正气味,减少服用时对口腔和胃肠黏膜的刺激。张超等^[17]在投料比1 ml : 8 g、50 °C时包合1.5 h得到的姜黄挥发油β-环糊精包合物中,挥发油成分未受包合干扰,并且在强光、高温、高湿条件下的稳定性均优于原挥发油。宋磊等^[18]在投料比1 : 8、60 °C时包合2 h得到收率72.1%的大蒜油β-环糊精包合物,不仅增加了大蒜油的稳定性,而且减少了大蒜油对胃肠黏膜的刺激,使其具有更大的开发应用价值。

2.2 提高挥发油的生物利用度 席骏钻等^[19]从细胞学角度,以Caco-2细胞为药物肠吸收的体外模型,研究挥发油的β-环糊精包合物中主要活性成分的跨膜转运能力,解释了挥发油经环糊精包合后其生物利用度显著提高的原因,证实了环糊精包合挥发油能够显著增强难溶性成分的跨膜能力,改善吸收;张生潭等^[20]研究发现羟丙基-β-环糊精包合春砂仁挥发油能够显著提高挥发油稳定性,并且增溶试验显示,50%浓度的羟丙基-β-环糊精可使挥发油的溶解度提高约35倍。

2.3 保障制剂质量 环糊精包合挥发油能够提高其稳定性以及生物利用度,有利于将液态的挥发油粉末化,进而使制剂易于成型,使制剂质量得到有效

保障。赵忠孝等^[21]研究小儿肺炎冲剂中鱼腥草挥发油的 β -环糊精包合工艺,得出投料比1 ml : 6 g、40℃时包合2 h的最佳工艺条件,包合后制得的药物颗粒相比直接喷洒挥发油制得的颗粒稳定性显著提高。陈潜^[22]制备银桔泡腾片,将薄荷、金银花挥发油与 β -环糊精按照1 : 6比例,40℃时包合60 min得到较高的产品收率以及包合率,减少了挥发油的逸散,提高了挥发油的稳定性,从而保证了泡腾片的质量。

2.4 有利于制备新剂型 有研究发现某些挥发油经过环糊精包合后释放速率明显降低^[23,24],利用这一特点可以将一些需要延长作用时间的挥发油进行包合制成缓释剂型,更大范围地满足临床用药需求。孙永慧^[25]将大蒜油进行 β -环糊精包合后制备成凝胶骨架缓释片,既减少了大蒜油对胃肠道黏膜的刺激、提高了制剂的生物利用度,又延长了药物作用时间、减少了用药次数及不良反应,体现出更高的应用价值。

随着研究的不断深入,环糊精在药物传递系统中的作用逐渐被重视,不同受体介导的基于环糊精的靶向药物传递系统也逐步应用到疾病的靶向治疗研究中,例如,以氟联苯丙酸(Fbp)和 β -环糊精为原料合成链接物用于大肠炎的靶向治疗、以羟丙基 β -环糊精与能够结合雌激素受体的药物为原料合成水溶性复合物靶向治疗卵巢癌等^[26],都证实了环糊精及其衍生物在靶向药物制剂方面具有较大的开发潜力,这将对采用环糊精包合中药挥发油靶向治疗疾病的研究具有重要启示。

3 结论与展望

综上所述,中药挥发油抗菌效果显著,其治疗细菌、真菌感染相关疾病的效果正逐步得到临床肯定。环糊精包合挥发油具有显著的优势,增加了挥发油的稳定性,提高了挥发油的生物利用度。但是研究者仍需要不断开发更多种类的中药挥发油、继续优化方法提高提取效率、验证其更广泛的抑菌作用,以扩大临床应用范围,此外,还需要加大中药挥发油新剂型的研究力度,如根据病菌感染部位、感染程度设计具有靶向、缓控释能力的新剂型,开阔中药挥发油的应用前景。

【参考文献】

[1] 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.

- [2] 徐豪,司沛茹,邵艳,等.急性乳腺炎患者脓液病原菌分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(16):2217-2219.
- [3] 彭英,代敏,万峰.草豆蔻有效部位对奶牛乳腺炎病原菌的抗菌活性研究[J].中国兽医学,2012,42(10):1073-1080.
- [4] 任维华,李伟华.中药野艾挥发物抗菌活性与化学成分分离鉴定研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(10):1412-1413.
- [5] 危英,王道平,杨付梅,等.花叶山姜挥发油化学成分及抗菌活性研究[J].天然产物研究与开发,2012(24):1220-1224.
- [6] 张婷婷,郭夏丽,黄学勇,等.辛夷挥发油GC-MS分析及其抗氧化、抗菌活性[J].食品科学,2016,37(10):144-150.
- [7] 王立英,王艳珍,吴丽艳,等.响应面法优化超临界CO₂萃取决明子挥发油工艺及其抑菌活性研究[J].药物分析杂志,2016,36(4):594-601.
- [8] 李美,邵邻相,徐玲玲,等.野萝卜花挥发油成分分析及生物活性研究[J].中国粮油学报,2012,27(9):112-115.
- [9] 于亮,王梅,姜梅杰.大蒜素对耐碳青霉烯类抗菌药物鲍曼不动杆菌体外抑菌作用的研究[J].中华实验和临床感染病杂志,2013,7(1):50-55.
- [10] 张卫,高燕飞,张敏.吴茱萸提取物和挥发油对牙龈卟啉单胞菌的影响[J].时珍国医国药,2013,24(9):2136-2137.
- [11] 李文戈,郑罡,曹煜.姜黄挥发油抗痤疮丙酸杆菌作用的研究[J].中国美容医学,2006,15(9):1062-1063.
- [12] 刘琳,陈慧黠,郭立忠.樟芝挥发油的微波辅助双液相萃取及其抗菌活性研究[J].生物技术通报,2015,31(12):122-130.
- [13] 吴生兵,曹健,汪天明,等.艾叶挥发油抗真菌及抗带状疱疹病毒的实验研究[J].安徽中医药大学学报,2015,34(6):70-71.
- [14] 胡杰,代娟,王城城,等.肉豆蔻挥发油体外抗病原微生物活性研究[J].成都医学院学报,2014,9(6):675-678.
- [15] 蒲忠慧,王雄清.肉桂挥发油抗菌活性研究[J].绵阳师范学院学报,2013,32(8):39-43.
- [16] 杨欢,詹雪艳,林宏英.中药挥发油环糊精包合物研究现状[J].中国中医药信息杂志,2015,22(10):129-133.
- [17] 张超,韩丽,欧小群,等.姜黄挥发油 β -环糊精包合物的制备与验证及稳定性考察[J].中药与临床,2015,6(3):10-13.
- [18] 宋磊,何黎黎,张杰,等.大蒜油环糊精包合物的制备[J].广州化学,2016,41(3):53-56.
- [19] 席骏钻,钱大玮,段金璇,等. β -环糊精包合物对香附四物汤挥发油中主要成分在Caco-2细胞模型中转运的影响[J].中国中药杂志,2015,40(15):2970-2974.
- [20] 张生谭,王铁山,林敬明.春砂仁挥发油羟丙基- β -环糊精包合物的稳定性及增溶作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):53-56.
- [21] 赵忠孝,李欢鹏,严亚锋.小儿肺炎冲剂中鱼腥草挥发油 β -环糊精包合工艺研究[J].陕西中医,2005,26(5):459-460.
- [22] 陈潜.银桔泡腾片挥发油包合工艺研究[J].湖北中医药大学学报,2014,16(1):54-55.
- [23] 苏秀霞,杨玉娜,李凯斌.羟丙基- β -环糊精包合当归油的工艺研究[J].中成药,2013,35(2):414-417.

- [24] 王琼,王令冲,丁青龙,等.加味泽泻方中挥发油环糊精包合物的制备及其对透皮扩散的影响研究[J].南京中医药大学学报,2013,29(2):182-186.
- [25] 孙永慧,王桂姬,王建国.大蒜油 β -环糊精包合物缓释片制剂工艺研究[J].中国中医药信息杂志,2007,14(11):54-55.
- [26] 韩彬,廖震俐,杨波.基于环糊精的靶向药物传递系统[J].化学进展,2014,26(6):1039-1049.
[收稿日期] 2016-10-09 [修回日期] 2017-04-17
[本文编辑] 顾文华
-
- (上接第393页)
- [30] Romagnoli R, Baraldi PG, Brancale A, et al. Convergent synthesis and biological evaluation of 2-amino-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-5-aryl thiazoles as microtubule targeting agents [J]. J Med Chem, 2011, 54(14):5144-5153.
- [31] Schobert R, Biersack B, Dietrich A, et al. 4-(3-Halo/amino-4,5-dimethoxyphenyl)-5-aryloxazoles and -N-methylimidazoles that are cytotoxic against combretastatin: A resistant tumor cells and vascular disrupting in a cisplatin resistant germ cell tumor model [J]. J Med Chem, 2010, 53(18):6595-6602.
- [32] Nathwani SM, Hughes L, Greene LM, et al. Novel cis-restricted beta-lactam combretastatin A-4 analogues display anti-vascular and anti-metastatic properties in vitro [J]. Oncol Rep, 2013, 29(2):585-594.
- [33] Cai D, Qiu Z, Yao W, et al. YSL-12, a novel microtubule destabilizing agent, exerts potent anti-tumor activity against colon cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(6):1217-1229.
- [34] Mahal K, Biersack B, Schrufer S, et al. Combretastatin A-4 derived 5-(1-methyl-4-phenyl-imidazol-5-yl)indoles with superior cytotoxic and anti-vascular effects on chemoresistant cancer cells and tumors [J]. Eur J Med Chem, 2016, 118:9-20.
- [35] La Regina G, Bai R, Rensen W, et al. Design and synthesis of 2-heterocyclyl-3-arylthio-1H-indoles as potent tubulin polymerization and cell growth inhibitors with improved metabolic stability [J]. J Med Chem, 2011, 54(24):8394-8406.
- [36] An B, Zhang S, Yan J, et al. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* evaluation of new hybrids of millepachine and phenstatin as potent tubulin polymerization inhibitors [J]. Org Biomol Chem, 2017, 15(4):852-862.
- [37] Romagnoli R, Baraldi PG, Salvador MK, et al. Discovery and optimization of a series of 2-aryl-4-amino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)thiazoles as novel anticancer agents [J]. J Med Chem, 2012, 55(11):5433-5445.
- [38] Hwang DJ, Wang J, Li W, et al. Structural optimization of indole derivatives acting at colchicine binding site as potential anticancer agents [J]. ACS Med Chem Lett, 2015, 6(9):993-997.
- [39] Romagnoli R, Baraldi PG, Salvador MK, et al. Synthesis and biological evaluation of 2-(alkoxycarbonyl)-3-anilino-benzo[b]thiophenes and thieno[2,3-b]pyridines as new potent anticancer agents [J]. J Med Chem, 2013, 56(6):2606-2618.
- [40] Wang X, Wu E, Wu J, et al. An antimitotic and antivascular agent BPROL075 overcomes multidrug resistance and induces mitotic catastrophe in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells [J]. PLoS ONE, 2013, 8(6):e65686.
- [41] Romagnoli R, Baraldi PG, Salvador MK, et al. Synthesis, antimitotic and antivascular activity of 1-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-3-arylamino-5-amino-1,2,4-triazoles [J]. J Med Chem, 2014, 57(15):6795-6808.
- [42] Zhou B, Yu X, Zhuang C, et al. Unambiguous identification of beta-tubulin as the direct cellular target responsible for the cytotoxicity of chalcone by photoaffinity labeling [J]. Chem Med Chem, 2016, 11(13):1436-1445.
- [43] Yang Z, Wu W, Wang J, et al. Synthesis and biological evaluation of novel millepachine derivatives as a new class of tubulin polymerization inhibitors [J]. J Med Chem, 2014, 57(19):7977-7989.
- [44] Wang G, Li C, He L, et al. Design, synthesis and biological evaluation of a series of pyrano chalcone derivatives containing indole moiety as novel anti-tubulin agents [J]. Bioorg Med Chem, 2014, 22(7):2060-2079.
- [45] Zhu C, Zuo Y, Wang R, et al. Discovery of potent cytotoxic ortho-aryl chalcones as new scaffold targeting tubulin and mitosis with affinity-based fluorescence [J]. J Med Chem, 2014, 57(15):6364-6382.
- [46] Yan J, Chen J, Zhang S, et al. Synthesis, evaluation, and mechanism study of novel indole-chalcone derivatives exerting effective antitumor activity through microtubule destabilization *in vitro* and *in vivo* [J]. J Med Chem, 2016, 59(11):5264-5283.
- [47] Aoyama A, Katayama R, Oh-Hara T, et al. Tivantinib (ARQ 197) exhibits antitumor activity by directly interacting with tubulin and overcomes ABC transporter-mediated drug resistance [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(12):2978-2990.
- [48] Eurtivong C, Semenov V, Semenova M, et al. 3-Amino-thieno[2,3-b]pyridines as microtubule-destabilising agents: Molecular modelling and biological evaluation in the sea urchin embryo and human cancer cells [J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25(2):658-664.
- [49] Zheng YB, Gong JH, Liu XJ, et al. A Novel nitrobenzoate microtubule inhibitor that overcomes multidrug resistance exhibits antitumor activity [J]. Sci Rep, 2016, 6:31472.
- [50] Nakagawa-Goto K, Oda A, Hamel E, et al. Development of a novel class of tubulin inhibitor from desmosdomotin B with a hydroxylated bicyclic B-ring [J]. J Med Chem, 2015, 58(5):2378-2389.
- [51] Lee WH, Liu HE, Chang JY, et al. MPT0B169, a new tubulin inhibitor, inhibits cell growth and induces G2/M arrest in nonresistant and paclitaxel-resistant cancer cells [J]. Pharmacology, 2013, 92(1-2):90-98.
[收稿日期] 2017-05-03 [修回日期] 2017-06-19
[本文编辑] 李睿旻