



基于离子液体的中药挥发油制剂技术应用与问题分析

杨怡琴¹, 吴意¹, 吴一峰¹, 万娜¹, 张雨恬¹, 杨明¹, 邱咏薇^{1,2*}, 伍振峰^{1*}

(1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004;

2. 江西中医药大学 中药资源与民族药研究中心, 江西 南昌 330004)

[摘要] 离子液体(ionic liquids, ILs)是指在室温或接近室温下呈现液态的完全由阴阳离子所组成的盐,其具有低挥发性及高稳定性等多种良好的理化性质。该文主要综述了离子液体在中药挥发油制剂技术应用方面的研究概况。首先简要介绍了中药挥发油制剂应用技术、离子液体的组成分类及理化性质,其次归纳整理了离子液体在中药挥发油提取、分离分析及制剂中的应用。最后阐述了离子液体应用于中药挥发油中的问题及挑战,对未来离子液体应用于中药挥发油中进行了展望。

[关键词] 中药挥发油; 离子液体; 制剂技术; 提取; 分离分析; 溶解度; 渗透性

Application and problems analysis of traditional Chinese medicine volatile oil preparation technology based on ionic liquids

YANG Yi-qin¹, WU Yi¹, WU Yi-feng¹, WAN Na¹, ZHANG Yu-tian¹, YANG Ming¹, QIU Yong-wei^{1,2*}, WU Zhen-feng^{1*}

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Chinese Medicine Resources and Ethnic Medicine Research Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Ionic liquids (ILs) are salts composed entirely of anions and cations in a liquid state at or near room temperature, which have a variety of good physicochemical properties such as low volatility and high stability. This paper mainly reviewed the research overview of ILs in the application of traditional Chinese medicine (TCM) volatile oil preparation technology. Firstly, it briefly introduced the application of TCM volatile oil preparation technology and composition classification and physicochemical properties of ILs, and then summarized the application of ILs in the extraction, separation, analysis, and preparation of TCM volatile oil. Finally, the problems and challenges of ILs in the application of TCM volatile oil were explained, and the application of ILs in TCM volatile oil in the future was prospected.

[Key words] traditional Chinese medicine volatile oil; ionic liquids; preparation technology; extraction; separation analysis; solubility; permeability

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221129.301

挥发油又称精油,是一类存在于植物内具有挥发性、可随水蒸气蒸馏且与水不相混溶的油状液体的总称。挥发油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^[1]。中药挥发油是多种中草药的重要活性成分,其具有多方面的药理作用,如止咳平喘、抗菌消炎、抗氧化及抗癌作用等^[2-5],使得中药挥发油在临床中广泛应用。离子液

体(ionic liquids, ILs)是指在室温或接近室温下呈现液态的完全由阴阳离子所组成的盐,与常规的有机溶剂相比离子液体具有低挥发性、可回收利用及高稳定性等许多优良的特点^[6-7],因此被称为一类新型的“绿色溶剂”。由不同阳离子和阴离子合成的离子液体的理化性质和生物活性不同,使得离子液体可以被设计和调节。作为一种“绿色溶剂”,离子

[收稿日期] 2022-08-29

[基金项目] 江西省重大科技创新平台项目(20203CCD41007);江西省重大科技研发专项(20194ABC28009);江西中医药大学 1050 青年拔尖人才项目(202002)

[通信作者] *邱咏薇,高级实验师,研究方向中药资源与鉴定, E-mail: vvqiu517@163.com; *伍振峰,教授,博士生导师,研究方向为中药新剂型与新技术、中药制药装备, Tel: (0791)87118658, E-mail: zfwu527@163.com

[作者简介] 杨怡琴,硕士研究生,研究方向为中药新剂型与新技术, E-mail: 2570129324@qq.com

液体在催化 CO_2 和脱硫等绿色化学工程及生物制药中得到广泛应用^[8-9]。将离子液体应用于中药挥发油,在中药挥发油提取方面,离子液体可以提高挥发油的提取效率;在中药挥发油分离分析方面,离子液体可以作为气相色谱的固定相用于分离分析挥发油复杂成分;在中药挥发油制剂方面,离子液体能增加其溶解度、促进渗透性及增强抗菌活性。本文主要介绍了中药挥发油制剂技术、离子液体的分类及理化性质,综述了离子液体在中药挥发油的提取、分离分析、挥发油制剂的应用,分析思考了其可能面对的问题以及提出未来研究展望,为离子液体更好地应用于中药挥发油、中药挥发油在医药领域更好地发展提供新思路。

1 中药挥发油制剂应用技术

1.1 中药挥发油提取技术

中药挥发油的提取技术有压榨制取法、水蒸气蒸馏法、溶剂提取法、超临界流体萃取法、超声波提取法、微波提取法及酶法等技术^[10-15]。水蒸气蒸馏法是最常用的方法,目前制药企业普遍采用此法提取中药挥发油,其特点是设备简单、操作方便、生产成本低,但工艺若控制不好会导致提取挥发油的产量低。且水蒸气蒸馏法不适用于热不稳定挥发油类成分。传统有机溶剂提取法存在有机溶剂残留、环境污染、提取效率低等缺点。

1.2 中药挥发油分离分析技术

中药挥发油成分复杂,由数百种化合物组成,主要有单萜类、倍半萜类及其含氧化合物(芳烃、酚、倍半萜、醇、醛)。在中药挥发油分析领域,需要分析处理具有相似结构及物理特性的复杂混合物,通常采用气相色谱、气相色谱质-谱联用等技术来分离分析中药挥发油成分^[16]。由于中药挥发油成分的复杂性,对气相色谱柱性能要求更为严格,寻找具有非常规选择性的新型气相色谱固定相具有重大意义。

1.3 中药挥发油制剂开发技术

中药挥发油为亲脂性成分,难溶于水,易溶于石油醚、乙

醚、二硫化碳等亲脂性有机溶剂。中药挥发油因具有低溶解性、低生物利用度、高挥发性及不稳定性等缺点,制备成挥发油制剂会极大地影响其临床药效,使得制剂的进一步开发和推广受到了限制^[17]。

2 离子液体

2.1 离子液体的分类

离子液体或者称为离子型液体,一般由有机阳离子和无机或有机阴离子构成,通常被定义为有机盐。HOUGH W L 等^[18]最早根据离子液体发展历史将离子液体划分为三代,第一代离子液体具有独特可调的物理性质;第二代离子液体具有所选的物理性质和目标化学性质;第三代离子液体具有所选的物理化学性质和生物学特性。三代离子液体的优缺点,见表1。

表1 三代离子液体的优点和缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of the third-generation ionic liquids

离子液体	优点	缺点
第一代	高热稳定性、低熔点	水、空气不稳定性
第二代	水、空气稳定性	高毒性、低生物活性
第三代	低毒性、高生物活性	生物活性离子液体不适合用作溶剂

除了根据发展历史进行分类,还可以根据组成结构中阴、阳离子的不同种类对离子液体进行分类。常见的阳离子有季铵盐离子、咪唑盐离子和吡咯盐离子等,常见阴离子有卤素离子、四氟硼酸根离子、六氟磷酸根离子等^[19]。根据组成结构中有有机阳离子的不同,主要分为以下4类:咪唑盐类、吡啶盐类、季铵盐类和季磷盐类。根据组成结构中阴离子的不同可以分类成2类盐,一类是 $[\text{Br}]^-$ 、 $[\text{PF}_6]^-$ 等单核阴离子,另一类是 $[\text{Al}_3\text{Cl}_{10}]^-$ 、 $[\text{Fe}_2\text{C}_7]^-$ 等多核阴离子。总结出了组成离子液体常见的阳离子及阴离子,见表2。

表2 组成离子液体常见的阳离子及阴离子

Table 2 Common cations and anions of ionic liquids

离子类型	名称	表达式	举例	参考文献
阳离子	烷基取代咪唑类	$[\text{RIm}]^+$	1-十四烷基-3-甲基咪唑溴盐	[20]
	烷基取代吡啶类	$[\text{RPy}]^+$	N-丁基-N-甲基吡咯烷溴盐	[20]
	四烷基铵离子	$[\text{N}_4]^+$	三丁基甲基铵双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐	[21]
	四烷基磷离子	$[\text{P}_4]^+$	三丁基己基溴化磷	[20]
阴离子	六氟磷酸离子	$[\text{PF}_6]^-$	1-乙基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐	[21]
	四氟硼酸离子	$[\text{BF}_4]^-$	1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐	[21]
	双(三氟甲烷磺酰)亚胺离子	$[\text{N}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2]^-$	1-乙基-3-甲基咪唑双(三氟甲烷磺酰)亚胺盐	[20]

2.2 离子液体的理化性质

离子液体的理化性质主要取决于其组成成分阴离子及阳离子的性质,不同阴、阳离子构成的离子液体具有不同的理化性质,这使得离子液体具有独特的可调节性。阴、阳离

子的几乎无限排列可以组合成数万种离子液体,其关键物理化学性质,如密度、黏度、熔点、热稳定性及溶解性等都可以被“定制”。因此可以根据具体应用要求,对阴阳离子结构或种类进行修饰或改变,从而改变其物理化学性质以达到所需

目标性质。

离子液体的密度比水的密度大,通常在环境温度下离子液体的密度一般处于 $1.05 \sim 1.36 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ^[22]。在室温下,离子液体的黏度比水的黏度高出几十倍。离子液体的黏度受阴、阳离子的结构及其相互作用的影响,如范德华力和氢键等作用力^[23]。对于熔点而言,离子液体结构和熔点之间的无明确关系,但通常因为形成氢键,含有卤化物的离子液体比不含有的离子液体表现出更高的熔点。PADUSZYŃSKI K 等^[24]基于开发定量结构-属性关系(QSPRs),提出了基于QSPR的综合模型用于估计离子液体的熔点。离子液体的溶解性主要取决于组成成分的性质,潘薪羽等^[25]采用反气相色谱法和汉森三维溶解度参数软件法测定了4种三氟甲磺酸盐咪唑基离子液体的溶解度参数,探索离子液体在不同种类探针分子中的溶解规律,为离子液体相关热力学研究及应用提供了参考。离子液体具有高度稳定性,在 $-96 \sim 200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 都保持液态。离子液体具有低蒸汽压性和低挥发性的优点^[26]。ROCHA M A A 等^[27]研究表明与不对称离子组成的离子液体相比,具有咪唑类对称阳离子的离子液体的挥发性更高。与结构中含有咪唑环的离子液体相比,吡啶类离子液体的挥发性降低了5倍。

3 离子液体在中药挥发油中的应用

将离子液体应用于中药挥发油中,在中药挥发油提取方面,离子液体可以替代有机溶剂,提高挥发油的提取效率^[28];在中药挥发油分离分析方面,离子液体可以作为气相色谱的固定相,通过调节阴阳离子的极性形成极性梯度用于

分离分析挥发油复杂成分^[29];在中药挥发油制剂方面,离子液体能增加其溶解度、促进渗透性及增强抗菌活性^[30-32]。

3.1 离子液体在中药挥发油提取中的应用

近年来离子液体应用于天然产物活性成分的提取引起了研究者的关注^[33],离子液体可以辅助如挥发油类、黄酮类、生物碱类、苯丙素类及多糖类等活性成分的提取^[34-37]。天然产物中的生物活性成分诸如挥发油、生物碱及黄酮类等主要存在于植物细胞内。植物细胞的细胞壁主要由纤维素构成的,纤维素具有一定的硬度,因此纤维素成为了活性成分提取的主要屏障。研究表明离子液体可以溶解纤维素屏障来辅助提取天然产物活性成分。早在2002年,SWATLOSKI R P 等^[38]报道了利用烷基取代咪唑离子液体溶解并处理纤维素,离子液体溶解纤维素这一特性给研究者们提供了一个提取天然产物中生物活性成分的新思路。

离子液体可以作为一种萃取溶剂来提取中药挥发油成分,相较于传统的有机溶剂,离子液体具有无污染、可回收、稳定性好等优点^[39]。利用离子液体作为萃取溶剂,可以极大地提升中药挥发油的提取效率。ULLAH H 等^[28]研究了离子液体提取何首乌挥发油,比较了微波、超声波、回流和机械搅拌4种加工方法及不同种类的离子液体对挥发油提取效率的影响。结果表明,不同种类离子液体的萃取效率有显著差别,微波辅助萃取技术在使用1-烯丙基-3-甲基咪唑醋酸盐离子液体的21 min和 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 的优化条件下,对挥发油的提取效率最高。汇总归纳了离子液体辅助提取挥发油的研究实例,见表3。

表3 离子液体辅助提取挥发油的研究实例

Table 3 Research examples of ionic liquids assisted extraction of volatile oil

成分	离子液体	提取方法	参考文献
石菖蒲挥发油	1-辛基-3-甲基咪唑类离子液体	水蒸气蒸馏	[40]
大麻挥发油	1,3-二甲基咪唑-3-二甲基磷酸盐	水蒸气蒸馏	[41]
丝柏木挥发油	1-乙基-3-甲基咪唑甲基磷酸盐	溶剂提取	[42]
玫瑰花精油	四丁基溴化铵丙酸离子液体	溶剂提取	[43]
桂花挥发油	1-乙基-3-甲基咪唑鎓甲基磷酸	溶剂提取	[44]
柑橘精油	1-乙基-3-甲基咪唑鎓醋酸盐	微波辅助提取	[45]
红松松果精油	1-丁基-3-甲基溴化咪唑鎓	微波辅助提取	[46]
百里香挥发油	烷基咪唑离子液体	微波辅助顶空固相微萃取	[47]
连翘挥发油	溴化1-丁基-3-甲基咪唑盐	微波辅助水蒸馏	[48]
姜黄挥发油	1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐	酶法提取	[49]

3.2 离子液体在中药挥发油分离分析中的应用

自20世纪90年代初以来,已经发表了大量科学论文证明离子液体在分析化学中具有巨大潜力^[50]。离子液体在与分析化学直接相关的以下领域得到了最广泛的应用:气相色谱、液相色谱、质谱和样品制备过程等^[51-54]。目前离子液体已成功用于分离分析多种天然活性化合物,对挥发油类、黄酮类、萜醌类及生物碱类化合物应用较为广泛^[55-57]。

由于中药挥发油组成成分的复杂性,研究人员一直在寻

找具有非常规选择性的气相色谱新固定相。离子液体的低挥发性、高热稳定性、高黏度及熔融石英毛细管内壁的良好润湿能力使其非常适合作为气相色谱固定相^[58]。与目前使用的基于聚硅氧烷和聚乙二醇衍生物的固定相相比,离子液体能够在极性和选择性方面进行调整,使得其优于常规使用的固定相,可作为气相色谱的中等极性至极性固定相。目前在气相色谱中用作固定相的离子液体主要是由咪唑类、吡啶类阳离子与几种无机阴离子和有机阴离子组成。MAZZU-

COTELLI M 等^[59]研究了 2 种适用于作为气相色谱固定相的离子液体三己基(十四烷基)膦双[(三氟甲基)磺酰基]亚胺和三己基(十四烷基)氯化磷的色谱性能。结果显示所研

究离子液体的色谱柱具有相似的极性,色谱柱的保留时间短,其主要优点是基分析物官能团的高保留性和选择性。列出了经典离子液体色谱柱基本信息参数,见表 4。

表 4 经典离子液体色谱柱信息参数

Table 4 Parameter of the classical ionic liquid chromatographic column

离子液体色谱柱	组成	极性	温度上限/℃	参考文献
SLB-IL59	1,12-二(三丙基膦)十二烷双(三氟甲磺酰基)亚胺	极性	300	[60]
SLB-IL60	1,11-二 1,12-二(三丙基膦)十二烷双(三氟甲磺酰基)亚胺	极性	300	[61]
SLB-IL61	1,12-二(三丙基膦)十二烷双(三氟甲磺酰基)亚胺三氟甲磺酸盐	极性	290	[62]
SLB-IL76	三(三丙基膦六氨基)三乙胺双(三氟甲磺酰基)亚胺	强极性	270	[62]
SLB-IL82	1,12-二(2,3-二甲基咪唑)十二烷双(三氟甲磺酰基)亚胺	强极性	270	[61]
SLB-IL100	1,9-二(3-乙基咪唑)壬烷双(三氟甲磺酰基)亚胺	强极性	230	[60]
SLB-IL111	1,5-二(2,3-二甲基-咪唑)戊烷双(三氟甲磺酰基)亚胺	强极性	270	[62]

离子液体可作为气相色谱固定相应用于分离分析复杂中药挥发油。RAGONESE C 等^[63]研究了新型极性离子液体气相色谱柱 SLB-IL60 分析薄荷挥发油,并将其与聚乙二醇色谱柱进行比较。结果表明离子液体固定相在分离分析挥发油、香料领域具有巨大潜力。但当前对于中药挥发油混合成分分离分析的需求不断增加,单一使用气相色谱技术难以对中药挥发油复杂成分准确分析,需要应用更多的先进分析技术。目前多种气相色谱技术已被应用于分析中药挥发油,如对映气相色谱法、快速气相色谱法、综合二维气相色谱法及经典多维气相色谱法等。就气相色谱分析技术而言,固定

相选择性始终是常规色谱和多维色谱的关键点。离子液体色谱柱已广泛应用于气相色谱、多维气相色谱中来分离分析挥发油。WONG Y F 等^[64]研究了将离子液体色谱柱作为对映体选择性色谱法的第二维柱对茶树挥发油中 3 种关键手性单萜(柠檬烯、4-萜烯醇、萜品醇)进行立体异构分析,来确定商业澳大利亚茶树挥发油中的掺假或检测影响对映体比率的添加剂。研究表明了离子液体色谱柱应用于对映选择性多维气相色谱和对映选择性综合二维气相色谱的潜力。归纳了应用离子液体色谱柱(作为其中一个维度)的多维气相色谱法来分离分析中药挥发油类成分的研究实例,见表 5。

表 5 离子液体色谱柱分离分析中药挥发油成分的研究实例

Table 5 Studies on the separation and analysis of traditional Chinese medicine volatile oil components by ionic liquid chromatographic column

成分	离子液体色谱柱	分离分析方法	参考文献
茶树挥发油(柠檬烯、4-萜烯醇、萜品醇成分)	SLB-IL59、SLB-IL61	对映选择性综合二维气相色谱	[64]
黄皮挥发油	SLB-IL59	三维气相色谱	[65]
檀香挥发油(倍半萜醇类化合物)	SLB-IL59	液相色谱-三维气相色谱联用	[66]
香草根挥发油(α -香豆烯和 β -香草酮成分)	SLB-IL59	正相液相色谱-三维气相色谱联用	[67]
啤酒花挥发油(含氧倍半萜成分)	SLB-IL59	三维气相色谱-高分辨飞行时间质谱	[68]

3.3 离子液体在中药挥发油制剂中的应用

3.3.1 增加溶解度 挥发油为亲脂性成分,难溶于水,易溶于石油醚、乙醚、二硫化碳等亲脂性有机溶剂。因其低溶解性、高挥发性及不稳定性等缺点,成为了挥发油制剂开发的极大阻碍。在药物制剂中,离子液体具有增加难溶性药物的溶解度,提高药物生物利用度的作用^[69]。CHOWDHURY M R 等^[70]以离子液体胆碱氨基酸作为增溶剂制成新型紫杉醇注射剂,与原紫杉醇注射剂相比提高了紫杉醇药物的溶解度及稳定性。

2007 年,有研究团队开创了药物-离子液体(API-ILs)这一理念,合理地将已被批准药物的游离阳离子和阴离子结合成离子液体,以控制药物混合物的性质,包括药物释

放、稳定性、溶解性和生物利用度等^[71]。这一理念即是将药用活性成分(API)与离子液体(ILs)相结合,构成“药用活性成分-离子液体”(API-ILs)新型给药体系,来提高低水溶性药物的生物利用度。目前 API-ILs 主要有 3 种形成机制^[72],最常见的一种是 API 作为阴离子或阳离子直接通过离子结合形成的;第二种采用共价键作为中性 API 的离子前体药物,在转化为离子液体之前应通过共价键合成;第 3 种形成机制结合了 2 种方法生成双功能的 API-ILs 系统。对于中药挥发油活性成分,离子液体可以构成 API-ILs 新型给药系统来增加其溶解性从而提高生物利用度。VAVINA A V 等^[30]将已知的咪唑、吡啶和胆碱离子液体的结构框架与广泛存在于挥发油中具有生物活性的天然肉桂酸(CA)结合在一起。

这2种结构元素[离子液体和Cin(肉桂酸部分)]的不同组合允许调节所产生的化合物的溶解性、物理化学性质和生物活性。所研究的3种API-ILs化合物[C₄mim-Cin][Cl]、[C₄py-Cin][Cl]和[C₄mim-Cin][Cin]的溶解性、生物活性均有显著提高。

3.3.2 促进渗透性 目前中药挥发油常采用包合物及微载体技术^[73],研究手段基于环糊精包合物、微乳化及纳米粒等。微乳是一种由油相、水相、表面活性剂及助表面活性剂组成的热力学稳定体系。将挥发油制成微乳剂型可解决挥发油溶解度低、制剂不稳定及中药挥发油刺激性等问题^[74]。LAOTHAWEEERUNGSAWAT N等^[75]研究了微乳制剂降低中药挥发油刺激性的效果,牛至挥发油微乳制剂的活性成分释放曲线、经皮吸收、皮肤滞留和抗炎活性结果表明微乳制剂可降低牛至挥发油的刺激作用,并且持续释放香芹酚,通过在皮肤层中的显著保留,从而增强抗炎活性。离子液体能参与构建微乳、微球等新型给药系统^[76],在微乳体系中离子液体可代替经典微乳中各个组分,如作为极性相、非极性相或表面活性剂^[77]。相较于经典微乳体系,基于离子液体的微乳体系可以更好地改善药物的透皮递送。基于离子液体的微乳体系示意图,见图1。基于离子液体的微乳体系可以促进中药挥发油药物活性成分的渗透性来改善透皮吸收。ZHANG Y等^[31]研究了一种基于离子液体和深共晶化合物的微乳体系来改善青蒿素的透皮递送。以深共晶利多卡因布洛芬为油相,将1-羟乙基-3-甲基咪唑氯离子液体作为透皮促进剂加入到水相中,对微乳的配方进行了筛选,并对其配比进行了优化。体外透皮实验显示青蒿素有明显的透皮吸收作用,研究者表明离子液体通过破坏角蛋白的规律性排列而降低角质层屏障从而促进青蒿素的透皮吸收。

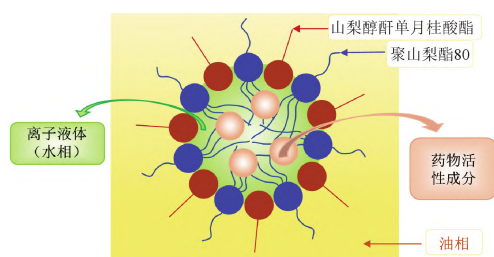


图1 基于离子液体的微乳体系

Fig. 1 Microemulsion system based on ionic liquids

3.3.3 增强药理活性 中药挥发油具有广泛的药理作用,如抗菌、抗炎、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、解热镇痛及止咳平喘等。因其良好的抗菌活性,中药挥发油常被用作抗菌剂。中药挥发油作为抗菌剂具有广谱抗菌活性、不易产生耐药性及毒副作用小等特点^[78]。现如今全球范围内抗生素的广泛应用使得细菌耐药形势日益严峻。寻找来源广泛、抗菌谱广、无毒或低毒且不易产生耐药性的抗菌活性物质具有重要意义。

我国丰富的芳香类药用植物资源为研究中药挥发油抗菌活性成分、开发新型绿色抗菌药物提供了可能。近年来已经对中药挥发油的抗菌性能进行了大量研究,表明中药挥发油始终是有前景和安全的抗菌剂的有益来源^[79]。离子液体能增强中药挥发油的抗菌活性。WU J N等^[80]采用乳化-离子凝胶法合成了包埋香榧挥发油的壳聚糖三聚磷酸钠纳米粒,使用离子液体代替传统的醋酸来溶解壳聚糖。结果显示在含有离子液体的体系中可以成功地制备出壳聚糖纳米粒子。通过研究其抗菌性能,在离子液体体系中合成的载香榧挥发油纳米粒子具有更强的抗菌活性。HASSAN Y A等^[32]研究了壳聚糖纳米粒负载牛至挥发油和新型咪唑离子液体-锌(II) Salen的制备及抗菌活性,结果证实此新型纳米粒能显著抑制微生物物种的生长。

4 离子液体应用于中药挥发油的问题与挑战

离子液体在中药挥发油中具有良好应用前景的同时也存在一些待解决的问题,需要不断深入研究,解决其现存问题,使其更好地应用于中药挥发油。

4.1 作用原理基础研究

近年来有关离子液体的研究大量增加,但随着离子液体的研究应用不断深化,仍然缺乏对离子液体的作用机制理论基础研究。尽管离子液体的种类繁多,但目前许多研究都集中于咪唑类等几类离子液体^[76],不同阴阳离子组成结构导致离子液体具有不同理化性质的规律还尚未有具体科学的总结^[81]。不少研究在选取离子液体时主要还是根据经验、采用“尝试法”来确定,缺乏系统科学的选择依据。

在医药领域,离子液体的应用研究仍处于起步阶段。就中药挥发油而言,离子液体与中药挥发油制剂的相互作用机制及生物相容性等方面仍未形成系统性的认识,亟待更深入地研究。掌握离子液体的组成结构和理化性质对其应用于中药挥发油相关制剂开发至关重要。

4.2 毒性及安全性

离子液体自身毒性也是一大问题,缺乏完整系统的离子液体安全评价体系。目前离子液体对生物体的毒性机制还尚不明确,不同的离子液体对不同物质的毒性各不相同,不同的活性物质对离子液体敏感程度也不一样,当前对离子液体的综合毒性、安全性数据研究还需加强。KUMAR A等^[82]曾使用定量结构-毒性关系(QSTR)预测离子液体的毒性,通过研究离子液体对乙酰胆碱酯酶抑制评估了多种离子液体的毒性。

将离子液体应用于中药挥发油等药物制剂,首先需保证对生物体的基本安全以无毒性^[83]。在离子液体的设计合成过程中,应尽可能合成无毒的离子液体,这也符合提倡的“绿色化学”理念。目前部分离子液体的毒性可通过对组成结构的设计进行适当调整^[84],但将离子液体应用于中药挥发油等药物制剂中必须谨慎行之,在现阶段仍缺乏相应的法规去控制基于离子液体体系药物的质量标准。

4.3 工业化生产成本

离子液体的结构、制备工艺以及纯化过程都比普通有机溶剂复杂,因此存在着生产成本高的问题^[85]。在现有的离子液体合成工艺中,用于制备离子液体的主要原料有烷基取代咪唑、烷基取代吡啶、烷基取代磷盐和烷基取代铵盐等,这些原料目前市场上大多是试剂的生产规模,工业原料少,增加离子液体的生产成本。离子液体的工业化生产成本高进一步反映了离子液体的回收流失问题。目前较少研究提及离子液体的回收,极少数采用有机溶剂回流、浓缩回收离子液体,对环境具有潜在风险^[86]。大多数离子液体在水中具有很好的溶解性,使用过程中可能有一部分会流失到环境中,设法回收离子液体、增加离子液体循环利用的次数,可在一定程度上降低成本。研究开发成本低廉、性能优越的离子液体也是工业化生产的一大挑战。

5 总结与展望

离子液体中阴、阳离子的可设计性是其表现出优异的理化性质的决定性因素,也是其应用领域不断扩大的主要驱动力。由于其良好的设计特性、可调节性使得离子液体在化学工程及生物医药等多个领域均有应用。在中药挥发油中,离子液体可以应用于解决中药挥发油相关制剂开发存在的问题。其可作为一种高效率、无污染的萃取溶剂来帮助提取中药挥发油成分,提升中药挥发油提取的效率。可作为气相色谱中的固定相来分离分析中药挥发油复杂成分。在中药挥发油制剂中,可以构成 API-ILS 新型给药系统增加溶解度及提高生物利用度;基于离子液体的微乳体系可以促进中药挥发油药物的渗透性;离子液体还可增强中药挥发油药物的抗菌活性。离子液体的可设计性为其在各个方面改进中药挥发油制剂技术提供了可能。但离子液体应用于挥发油中也面临着作用机制尚不明确、安全性及工业化生产成本等亟待解决的问题。

进一步扩大离子液体在中药挥发油提取、分离与分析、制剂方面的应用,未来可以在以下方面深入研究。①需要在总结离子液体对不同类型中药挥发油作用规律的基础上,深入研究离子液体结构特点及与中药挥发油的作用机制,更加合理有效地对中药挥发油研究实验进行优化。②由于离子液体具有良好可设计性,研究者也可在经验或理论指导下开发出针对中药挥发油成分的具有特定理化性质的离子液体,未来需深入研究离子液体的物理化学性质,建立系统地筛选和设计离子液体的方法,建立离子液体结构与性能定量的相互关系,设计合成具有特定理化性质的离子液体,从而拓宽离子液体在中药挥发油中的应用。③就离子液体的毒性及安全性而言,对离子液体本身分子基础的研究可能是未来的趋势。部分离子液体的不可生物降解性和毒性限制了它们在中药挥发油等药物制剂中的使用,可以使用天然阴离子及阳离子组合构成的离子液体,如脂肪酸、氨基酸和胆碱类离子液体,其安全性和生物降解性优于铵、磷和咪唑类离子液

体。④对于工业化生产成本问题,需要通过寻找有效途径来提高离子液体产量、优化纯化工艺流程、降低离子液体的生产成本,同时也可以离子液体使用过程中将其与固定化等技术结合,如通过吸附或共价键将离子液体负载在固体惰性载体上,设计固定化离子液体来增加离子液体的回收利用、减少流失。

[参考文献]

- [1] MANION C R, WIDDER R M. Essentials of essential oils [J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(9): e153.
- [2] 张建林, 陶玲, 管咏梅, 等. 中药挥发油的促透皮吸收作用及在外用制剂研究中的问题分析 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5263.
- [3] NAJAFI-TAHER R, GHAEEMI B, KHARAZI S, et al. Promising antibacterial effects of silver nanoparticle-loaded tea tree oil nanoemulsion: a synergistic combination against resistance threat [J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19(3): 1133.
- [4] KASHYAP N, KUMARI A, RAINA N, et al. Prospects of essential oil loaded nanosystems for skincare [J]. Phytomed Plus, 2022, 2(1): 100198.
- [5] BLOWMAN K, MAGALHÃES M, LEMOS M, et al. Anticancer properties of essential oils and othernational products [J]. J Evidence-Based Complement Altern Med, 2018, 3: 1.
- [6] CAPARICA R, JÚLIO A, MOTA J, et al. Applicability of ionic liquids in topical drug delivery systems: a mini review [J]. J Pharmacol Clin Res, 2018, 4(5): 555649.
- [7] CAPARICA R, JÚLIO A, FERNANDES F, et al. Upgrading the topical delivery of poorly soluble drugs using ionic liquids as a versatile tool [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4338.
- [8] PENG H, ZHANG Q, WANG Y, et al. Atomically dispersed lewis acid sites meet poly(ionic liquid)s networks for solvent-free and co-catalyst-free conversion of CO₂ to cyclic carbonates [J]. Appl Catal B, 2022, 313: 121463.
- [9] EGOROVA K S, GORDEEV E G, ANANIKOV V P. Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine [J]. Chem Rev, 2017, 117(10): 7132.
- [10] FU C, LAN X, YUAN J, et al. Research on the optimization, key chemical constituents and antibacterial activity of the essential oil extraction process of *Thuja koraiensis* Nakai [J]. J Microbiol Methods, 2022, 194: 106435.
- [11] CECATI F M, CID F D, ARDANAZ C, et al. *Eupatorium buniifolium* aroma profile assessment by HS-SPME, steam distillation and organic solvent extraction [J]. J Essent Oil Res, 2021, 33(1): 80.
- [12] YUE X F, SHANG X, ZHANG Z J, et al. Phytochemical composition and antibacterial activity of the essential oils from different parts of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) [J]. J Food Drug Anal, 2017, 25(2): 327.
- [13] 肖娟, 周康, 胡滨, 等. 超声波辅助水蒸气提取柠檬精油工艺优化及成分分析 [J]. 食品与机械, 2018, 34(9): 172.

- [14] CHEN F, XU M, YANG X, et al. An improved approach for the isolation of essential oil from the leaves of *Cinnamomum longepaniculatum* using microwave-assisted hydrodistillation concatenated double-column liquid-liquid extraction [J]. Sep Purif Technol, 2018, 195: 110.
- [15] HU B, LI Y, SONG J, et al. Oil extraction from tiger nut (*Cyperus esculentus* L.) using the combination of microwave-ultrasonic assisted aqueous enzymatic method-design, optimization and quality evaluation [J]. J Chromatogr A, 2020, 1627: 461380.
- [16] SELIVANOVA N V, KRASIKOVA A A, GUSAKOVA M A, et al. Composition and antimicrobial activity of the essential oil and supercritical extracts of *Pinus sylvestris* tree greenery [J]. Russ J Phys Chem B, 2020, 14(8): 1287.
- [17] 吴意, 万娜, 刘阳, 等. 基于递释系统改善中药精油稳定性及其在医药领域的应用研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 603.
- [18] HOUGH W L, SMIGLAK M, RODRÍGUEZ H, et al. The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients [J]. New J Chem, 2007, 31(8): 1429.
- [19] DIAS A R, COSTA-RODRIGUES J, FERNANDES M H, et al. The anticancer potential of ionic liquids [J]. Chem Med Chem, 2017, 12(1): 11.
- [20] KAUR G, KUMAR H, SINGLA M. Diverse applications of ionic liquids: a comprehensive review [J]. J Mol Liq, 2022, 351: 118556.
- [21] PEI Y, ZHANG Y, MA J, et al. Ionic liquids for advanced materials [J]. Materials Today Nano, 2022, 17: 100159.
- [22] 姜毓鑫, 姜琦, 王迪, 等. 离子液体在药物递送中的应用 [J]. 药学学报, 2022, 57(2): 331.
- [23] BARTHEN P, FRANK W, IGNATIEV N. Development of low viscous ionic liquids: the dependence of the viscosity on the mass of the ions [J]. Ionics, 2015, 21(1): 149.
- [24] PADUSZYŃSKI K, KLEBOWSKI K, KRÓLIKOWSKA M. Predicting melting point of ionic liquids using QSPR approach: literature review and new models [J]. J Mol Liq, 2021, 344: 117631.
- [25] 潘薪羽, 赵丽, 马空军, 等. 反气相色谱法与汉森三维溶解度参数软件法测定四种咪唑基离子液体的溶解度参数 [J]. 高校化学工程学报, 2018, 32(1): 30.
- [26] GREESON K T, HALL N G, REDEKER N D, et al. Synthesis and properties of symmetrical *N,N'*-bis(alkyl)imidazolium bromotrichloroferrate(III) paramagnetic, room temperature ionic liquids with high short-term thermal stability [J]. J Mol Liq, 2018, 265: 701.
- [27] ROCHA M A A, COUTINHO J A P, SANTOS L M N B F. Cation symmetry effect on the volatility of ionic liquids [J]. J Phys Chem B, 2012, 116(35): 10922.
- [28] ULLAH H, WILFRED C D, SHAHARUN M S. Comparative assessment of various extraction approaches for the isolation of essential oil from polygonum minus using ionic liquids [J]. J King Saud Univ Sci, 2019, 31(2): 230.
- [29] RAGONESE C, SCIARRONE D, GRASSO E, et al. Enhanced resolution of *Mentha piperita* volatile fraction using a novel medium-polarity ionic liquid gas chromatography stationary phase [J]. J Sep Sci, 2016, 39(3): 537.
- [30] VAVINA A V, SEITKALIEVA M M, POSVYATENKO A V, et al. Merging structural frameworks of imidazolium, pyridinium, and cholinium ionic liquids with cinnamic acid to tune solution state behavior and properties [J]. J Mol Liq, 2022, 352: 118673.
- [31] ZHANG Y, CAO Y, MENG X, et al. Enhancement of transdermal delivery of artemisinin using microemulsion vehicle based on ionic liquid and lidocaine ibuprofen [J]. Colloids Surf B, 2020, 189: 110886.
- [32] HASSAN Y A, KHEDR A, ALKABLI J, et al. Co-delivery of imidazolium Zn(II) salen and *Origanum syriacum* essential oil by shrimp chitosan nanoparticles for antimicrobial applications [J]. Carbohydr Polym, 2021, 260(8): 117834.
- [33] XIAO J, CHEN G, LI N. Ionic liquid solutions as a green tool for the extraction and isolation of natural products [J]. Molecules, 2018, 23(7): 1765.
- [34] TAN Z, LI Q, WANG C, et al. Ultrasonic assisted extraction of paclitaxel from *Taxus x media* using ionic liquids as adjuvants: optimization of the process by response surface methodology [J]. Molecules, 2017, 22(9): 1483.
- [35] 汪雁, 金光明, 钱立生, 等. 离子液体提取构树叶总黄酮的工艺 [J]. 化工进展, 2016, 35(S2): 328.
- [36] LI Q, WU S, WANG C, et al. Ultrasonic-assisted extraction of sinomenine from *Sinomenium acutum* using magnetic ionic liquids coupled with further purification by reversed micellar extraction [J]. Process Biochem, 2017, 58: 282.
- [37] WANG T, GU C B, WANG S X, et al. Simultaneous extraction, transformation and purification of psoralen from fig leaves using pH-dependent ionic liquid solvent based aqueous two-phase system [J]. J Cleaner Prod, 2018, 172: 827.
- [38] SWATLOSKI R P, SPEAR S K, HOLBREY J D, et al. Dissolution of cellulose with ionic liquids [J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(18): 4974.
- [39] 冯靖, 彭效明, 李翠清, 等. 离子液体在提取天然产物活性物质中的应用 [J]. 应用化工, 2019, 48(4): 945.
- [40] 唐一梅, 张博, 房海娜, 等. 离子液体辅助提取石菖蒲挥发油的工艺研究 [J]. 西北大学学报(自然科学版), 2018, 48(3): 393.
- [41] MEZZETTA A, ASCRIZZI R, MARTINELLI M, et al. Influence of the use of an ionic liquid as pre-hydrodistillation maceration medium on the composition and yield of *Cannabis sativa* L. essential oil [J]. Molecules, 2021, 26(18): 5654.
- [42] SYAHMINA A, USUKI T. Ionic liquid-assisted extraction of essential oils from *Thujopsis dolabrata* (Hiba) [J]. ACS Omega, 2020, 5(45): 29618.

- [43] GUO C, ZHANG J, LIU C, et al. Extracting rose essential oil from rose slag with ionic liquid [J]. *Biomass Convers Biorefin*, 2022, 12(6): 2305.
- [44] USUKI T, MUNAKATA K. Extraction of essential oils from the flowers of *Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus* using an ionic liquid [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 2017, 90(10): 1105.
- [45] FRANCO-VEGA A, LÓPEZ-MALO A, PALOU E, et al. Effect of imidazolium ionic liquids as microwave absorption media for the intensification of microwave-assisted extraction of *Citrus sinensis* peel essential oils [J]. *Chem Eng Process*, 2021, 160: 108277.
- [46] HOU K, BAO M, WANG L, et al. Aqueous enzymatic pretreatment ionic liquid-lithium salt based microwave-assisted extraction of essential oil and procyanidins from pinecones of *Pinus koraiensis* [J]. *J Cleaner Prod*, 2019, 236: 117581.
- [47] PIRYAEI M, ABOLGHASEMI M M, KARIMI B. Determination and analysis of volatile components from *Thymus kotschyanus* Boiss with a new solid-phase microextraction fibre and microwave-assisted hydrodistillation by periodic mesoporous organosilica based on alkylimidazolium ionic liquid [J]. *Phytochem Anal*, 2019, 30(2): 193.
- [48] SHI G, LIN L, LIU Y, et al. Multi-objective optimization and extraction mechanism understanding of ionic liquid assisted in extracting essential oil from *Forsythiae fructus* [J]. *Alexandria Eng J*, 2022, 61(9): 6897.
- [49] 卢彩会, 牟德华. 离子液体 [BMIM]PF₆ 酶法辅助提取姜黄挥发油工艺优化及成分分析 [J]. *食品科学*, 2017, 38(10): 264.
- [50] NAWAŁA J, DAWIDZIUK B, DZIEDZIC D, et al. Applications of ionic liquids in analytical chemistry with a particular emphasis on their use in solid-phase microextraction [J]. *TrAC-Trends Anal Chem*, 2018, 105: 18.
- [51] ALTINIŞIK TAĞAÇ A, ERDEM P, SEYHAN BOZKURT S, et al. Utilization of montmorillonite nanocomposite incorporated with natural biopolymers and benzyl functionalized dicationic imidazolium based ionic liquid coated fiber for solid-phase microextraction of organochlorine pesticides prior to GC-MS and GC-ECD [J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1185: 339075.
- [52] TREDER N, OLEZKA I, ROSZKOWSKA A, et al. Practical and theoretical considerations of the effects of ionic liquids on the separation properties of phenyl-based stationary phases in reversed-phase liquid chromatography [J]. *Microchem J*, 2022, 178: 107396.
- [53] KOBYLIS P, STEPNOWSKI P, CABAN M. Review of the applicability of ionic liquid matrices for the quantification of small molecules by MALDI MS [J]. *Microchem J*, 2021, 164: 105983.
- [54] PATINHA D J S, SILVESTRE A J D, MARRUCHO I M. Poly (ionic liquids) in solid phase microextraction: Recent advances and perspectives [J]. *Prog Polym Sci*, 2019, 98: 101148.
- [55] CAGLIERO C, BICCHI C, CORDERO C, et al. Ionic liquids as water-compatible GC stationary phases for the analysis of fragrances and essential oils [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410(19): 4657.
- [56] CHITRAKAR B, ZHANG M, DEVAHASTIN S, et al. Valorization of Asparagus leafy by-product by ionic-liquid extraction and characterization of bioactive compounds in the extracts [J]. *Food Biosci*, 2022, 46: 101600.
- [57] ZHU S C, SHI M Z, YU Y L, et al. Simultaneous extraction and enrichment of alkaloids from lotus leaf by in-situ cloud point-reinforced ionic liquid assisted mechanochemical extraction technology [J]. *Ind Crops Prod*, 2022, 183: 114968.
- [58] CAGLIERO C, BICCHI C, CORDERO C, et al. Analysis of essential oils and fragrances with a new generation of highly inert gas chromatographic columns coated with ionic liquids [J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1495: 64.
- [59] MAZZUCOTELLI M, BICCHI C, MARENGO A, et al. Ionic liquids as stationary phases for gas chromatography-unusual selectivity of ionic liquids with a phosphonium cation and different anions in the flavor, fragrance and essential oil analyses [J]. *J Chromatogr A*, 2019, 1583: 124.
- [60] FONTANIVE F C, SOUZA-SILVA E A, DA SILVA J M, et al. Characterization of sulfur and nitrogen compounds in Brazilian petroleum derivatives using ionic liquid capillary columns in comprehensive two-dimensional gas chromatography with time-of-flight mass spectrometric detection [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1461: 131.
- [61] BOER J D, BLOK D, BALLESTEROS-GÓMEZ A. Assessment of ionic liquid stationary phases for the determination of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1348: 158.
- [62] DO L, LILJELIND P, ZHANG J, et al. Comprehensive profiling of 136 tetra- to octa-polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans using ionic liquid columns and column combinations [J]. *J Chromatogr A*, 2013, 1311: 157.
- [63] RAGONESE C, SCIARRONE D, GRASSO E, et al. Enhanced resolution of *Mentha piperita* volatile fraction using a novel medium-polarity ionic liquid gas chromatography stationary phase [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(3): 537.
- [64] WONG Y F, WEST R N, CHIN S T, et al. Evaluation of fast enantioselective multidimensional gas chromatography methods for monoterpenic compounds: authenticity control of Australian tea tree oil [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1406: 307.
- [65] SCIARRONE D, PANTÒ S, ROTONDO A, et al. Rapid collection and identification of a novel component from *Clausena lan-sium* Skeels leaves by means of three-dimensional preparative gas chromatography and nuclear magnetic resonance/infrared/mass spectrometric analysis [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, 785: 119.
- [66] PANTO S, SCIARRONE D, MAIMONE M, et al. Performance evaluation of a versatile multidimensional chromatographic preparative system based on three-dimensional gas chromatography and liquid chromatography-two-dimensional gas chromatography for the

- collection of volatile constituents [J]. J Chromatogr A, 2015, 1417: 96.
- [67] SCIARRONE D, PANTO S, TRANCHIDA P Q, et al. Rapid isolation of high solute amounts using an online four-dimensional preparative system: normal phase-liquid chromatography coupled to methyl siloxane-ionic liquid-wax phase gas chromatography [J]. Anal Chem, 2014, 86(9): 4295.
- [68] YAN D, WONG Y F, WHITTOCK S P, et al. Sequential hybrid three-dimensional gas chromatography with accurate mass spectrometry: a novel tool for high-resolution characterization of multi-component samples [J]. Anal Chem, 2018, 90(8): 5264.
- [69] ABBASI M, PAZUKI G, RAISI A, et al. Thermophysical and rheological properties of sorbitol+([mmim](MeO)₂PO₂) ionic liquid solutions: solubility, density and viscosity [J]. Food Chem, 2020, 320: 126566.
- [70] CHOWDHURY M R, MOSHIKUR R M, WAKABAYASHI R, et al. Ionic-liquid-based paclitaxel preparation: a new potential formulation for cancer treatment [J]. Mol Pharmaceutics, 2018, 15(6): 2484.
- [71] 曹建平, 牟永晓, 陈媛媛, 等. 离子液体在药物研究中的应用 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 245.
- [72] WU X, ZHU Q, CHEN Z, et al. Ionic liquids as a useful tool for tailoring active pharmaceutical ingredients [J]. J Control Release, 2021, 338: 268.
- [73] SATYAVANI K, GURUDEEBAN S, LIFEN H, et al. Synergism of essential oils with lipid based nanocarriers: emerging trends in preservation of grains and related food products [J]. Grain Oil Sci Technol, 2019, 2(1): 21.
- [74] BARRADAS T N, DE HOLANDA E, SILVA K G. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: a review [J]. Environ Chem Lett, 2020, 19(2): 1153.
- [75] LAOTHAWEEERUNSAWAT N, NEIMKHUM W, ANUCHAPREEDA S, et al. Transdermal delivery enhancement of carvacrol from *Origanum vulgare* L. essential oil by microemulsion [J]. Int J Pharm, 2020, 579: 119052.
- [76] ZHANG R, AHMED A, YU B, et al. Preparation, application and development of poly(ionic liquid) microspheres [J]. J Mol Liq, 2022, 362: 119706.
- [77] 裴渊超, 牛亚娟, 张婉军, 等. 离子液体微乳液研究进展 [J]. 中国科学:化学, 2020, 50(2): 211.
- [78] 李旭领, 郭月婷, 王一佳, 等. 药用植物挥发油的抗菌作用及机制研究进展 [J]. 动物医学进展, 2022, 43(5): 97.
- [79] REYES-JURADO F, NAVARRO-CRUZ A R, OCHOA-VELASCO C E, et al. Essential oils in vapor phase as alternative antimicrobials: a review [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(10): 1641.
- [80] WU J N, SHU Q, NIU Y W, et al. Preparation, characterization, and antibacterial effects of chitosan nanoparticles embedded with essential oils synthesized in an ionic liquid containing system [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(27): 7006.
- [81] 朱晓璐, 韩伟. 离子液体在天然产物化学中的应用 [J]. 机电信息, 2018(5): 36.
- [82] KUMAR A, KUMAR P. Quantitative structure toxicity analysis of ionic liquids toward acetylcholinesterase enzyme using novel QSTR models with index of ideality of correlation and correlation contradiction index [J]. J Mol Liq, 2020, 318: 114055.
- [83] HASSANPOUR M, SHAHAVI M H, HEIDARI G, et al. Ionic liquid-mediated synthesis of metal nanostructures: potential application in cancer diagnosis and therapy [J]. J Ionic Liquid, 2022, 2(2): 100033.
- [84] KAUR R, KUMAR H, SINGLA M. Micellization studies of selected imidazolium based ionic liquid in aqueous solution and in presence of different additives: a review [J]. J Ionic Liquid, 2022, 2(2): 100036.
- [85] 康玮, 赵崇钦, 孟洋, 等. 离子液体去除水中重金属砷的研究进展 [J]. 应用化工, 2021, 50(12): 3436.
- [86] 刘磊磊, 王艺聪. 离子液体在天然活性成分分离中的应用研究进展 [J]. 林产化学与工业, 2019, 39(6): 1.

[责任编辑 孔晶晶]