

中药自组装的研究策略、影响因素及应用前景

卢凯^{1,2}, 苏贝贝^{1,2}, 魏闪闪^{1,2}, 张晓宇^{1,2}, 郭瑶^{1,2}, 薛兆玮^{1,2}, 李爱平^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: 中药成分自组装是中药同类或异类成分在特定条件下, 经非共价键作用自发构筑纳-微米级功能聚集体的过程。该过程既可保留各组分原有生物活性, 又能通过协同效应赋予体系新功能。围绕“自上而下”与“自下而上”2种核心研究策略, 系统阐述中药自组装行为。前者从中药复方或单味药中拆分天然存在的自组装纳米聚集体, 后者通过分子定向组装构建纳米聚集体; 阐明 pH、温度、浓度及炮制等关键因素对自组装过程的调控作用。重点探讨中药自组装在诠释中药配伍理论、创新药物剂型与靶向递药系统、推动中药复方现代化研究中的应用价值。针对当前领域在机制解析、稳定性、安全性及临床转化方面的挑战, 展望未来发展方向, 旨在为中药复杂体系现代化研究提供新范式。

关键词: 中药成分; 自组装; 表征技术; 靶向递药系统; 纳米聚集体

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)03-1071-11

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.030

Research strategies, influencing factors, and application prospects of self-assembly in traditional Chinese medicine

LU Kai^{1,2}, SU Beibei^{1,2}, WEI Shanshan^{1,2}, ZHANG Xiaoyu^{1,2}, GUO Yao^{1,2}, XUE Zhaowei^{1,2}, LI Aiping^{1,2}, QIN Xuemei^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine of Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. The Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: Self-assembly of traditional Chinese medicine components refers to the process in which similar or different components of traditional Chinese medicine, under specific conditions, spontaneously form functional aggregates at the nanometer-micron scale through non-covalent bonding. This process not only retains the original biological activity of each component but also endows the system with new functions through synergistic effects. This paper focuses on two core research strategies, “top-down” and “bottom-up”, to systematically describe the self-assembly behavior of traditional Chinese medicine: the former splits the naturally existing self-assembling nano-aggregates from traditional Chinese medicine compound or single herbs, while the latter builds nano-aggregates through molecular directional assembly; it clarifies the regulatory effects of key factors such as pH, temperature, concentration, and processing on the self-assembly process; and it mainly explores the application value of traditional Chinese medicine self-assembly in interpreting traditional Chinese medicine compatibility theory, innovating drug formulations and targeted drug delivery systems, and promoting the modernization research of traditional Chinese medicine compound. In response to the current challenges in the field regarding mechanism analysis, stability, safety, and clinical translation, this paper looks forward to future development directions, aiming to provide a new paradigm for the modernization research of complex traditional Chinese medicine systems.

Key words: traditional Chinese medicine ingredients; self-assembly; characterization techniques; targeted drug delivery systems; nano-aggregates

收稿日期: 2025-12-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204595); 国家自然科学基金项目联合基金资助项目(U23A20517); 山西省基础研究计划资助项目(202303021221070); 中国博士后基金资助项目(340903); 山西省中医药科技创新工程资助项目(2025kjzy006)

作者简介: 卢凯, 硕士研究生, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: 15326681998@163.com

*通信作者: 李爱平, 博士, 副研究员, 从事中药质量评价及肾病药理研究。E-mail: aipingli@sxu.edu.cn

秦雪梅, 博士, 教授, 从事中药质量控制及新药研发方面研究。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

中药自组装是指中药中的同类或异类成分，在特定条件（如溶剂环境、温度、pH 值、浓度等）下，通过氢键、配位键、范德华力、 π - π 堆积、静电作用及疏水作用等非共价键相互作用^[1]，在纳米-微米尺度上构筑具有特殊微结构（纤维状、球状、囊泡状、片状）与宏观形态（凝胶、液晶、纳米颗粒、胶束、脂质体等）的多分子聚集体的过程^[2]。与化学合成成分自组装（超分子自组装）相比，二者虽均依赖非共价键驱动形成有序聚集体，但中药自组装具有显著特殊性：其一为成分复杂性，化学合成自组装的组装单元多为结构明确的单一合成分子，而中药体系包含黄酮、生物碱、多糖等多类化学物质，组装单元为天然混合组分而非单一合成分子，组分间的相互作用机制更为复杂；其二为作用整体性，中药自组装聚集体的功能源于多成分协同作用，而非单一成分活性的简单叠加，高度契合中药“多成分-多靶点”的经典作用特征，可实现对机体复杂病理过程的协同调控；其三为动态演化性，合成自组装多在体外可控条件下完成，而中药自组装过程易受炮制工艺、煎煮参数等制备环节的影响，且进入体内后，在血液、组织液等生理微环境的调控下，还可发生二次组装或结构重构，形成适配体内病理状态的功能性聚集体^[3]。

自然界中，蛋白质-受体识别、酶催化等均属于典型的自组装现象；中药成分因化学结构多样（涵盖黄酮、生物碱、多糖、醌类、萜类、多酚等），兼具亲水/疏水基团、活性杂原子（N、O）及芳香环结构，具备实现自组装的结构基础。其形成的聚集体

不仅能保留各组分的固有特性，更可通过“协同效应”展现出单一成分不具备的新功能。已有研究证实^[4]，小檗碱与黄芩苷自组装形成纳米聚集体后，对耐药金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度（MIC）显著优于单一成分；甘草与白芍配伍后形成的自组装球形聚集体，可有效提升甘草苷的生物利用度^[5]。因此，中药自组装现象不仅为阐释中药“整体起效”的科学内涵提供了关键物质基础，也为新型纳米药物的研发开辟了全新路径^[6]。中药自组装研究历经从早期对汤剂沉淀现象^[7-8]的初步观察，到如今借助多学科交叉技术解析其分子机制与功能活性的深度探索，已逐渐成为连接中医药传统经验与现代纳米科学的重要桥梁。

1 中药自组装的 2 种核心研究策略

中药自组装的研究可分为“自上而下”和“自下而上”2 种核心策略，二者在研究起点、技术路径及应用场景上各有侧重，共同构成中药自组装的完整研究体系^[3]（图 1）。

1.1 自上而下的自组装：从复方或单味药中拆分天然纳米聚集体

自上而下的自组装研究，是以中药复方汤剂或单味药提取物为研究对象，通过分离纯化等技术，拆分其中天然形成的自组装纳米聚集体，进而系统探究其结构特征、药效功能及作用机制的研究策略。该策略高度契合中药临床应用场景，所获纳米聚集体完整保留了中药体系天然的成分配比及固有作用特性，为阐释中药汤剂“整体起效”的物质基础与作用规律提供了重要路径。

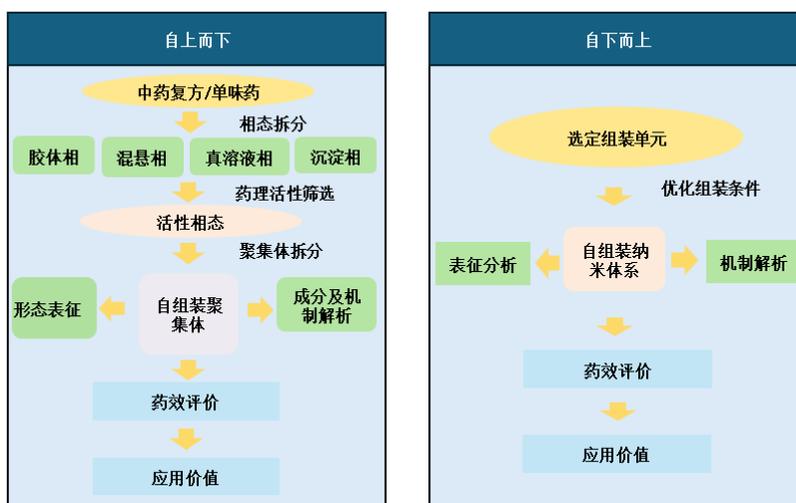


图 1 中药自组装的 2 种核心研究策略

Fig. 1 Two core research strategies for self-assembly in traditional Chinese medicine

1.1.1 复方汤剂中的天然自组装聚集体拆分 中药复方汤剂在水煎煮过程中,各味药材的活性成分会在体系内自发通过非共价键相互作用(如氢键、疏水作用、电荷作用等)形成自组装聚集体,这类聚集体也由此成为汤剂发挥综合药效的核心物质载体。以麻杏石甘汤(由麻黄、苦杏仁、石膏、甘草组成)为研究对象的相关实验表明,采用差速离心法可从其共煎液中成功拆分得到目标聚集体,该聚集体展现出显著的解热活性。机制研究证实,麻黄中的麻黄碱、伪麻黄碱通过氢键参与聚集体的自组装过程,石膏溶出的 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 借助电荷作用稳定聚集体结构,苦杏仁中的苦杏仁苷则可增强聚集体的抗炎活性,而该汤剂发挥抗病毒作用的主要物质基础,正是加热过程中活性成分组装形成的特定粒径聚集体^[9]。

1.1.2 单味药汤剂中的天然自组装聚集体拆分 单味药汤剂中同样存在天然形成的自组装聚集体,通过针对性拆分、鉴定及活性评价,可明确其对单味药整体药效的贡献度。太子参作为临床常用补益类中药,其汤剂中的自组装颗粒在药理活性表达及作用机制调控中具有关键作用,通过模拟中药煎制过程,连续结合热处理和 pH 调节,从太子参汤剂中分离获得自组装聚集体,该聚集体呈纳米球形结构,且具有显著生物活性^[10]。另有研究显示,采用冷浸提取法从生晒参中分离的自组装纳米聚集体,因富含人参皂苷 Rg_3 ,对荷瘤小鼠黑色素瘤的生长具有显著抑制作用;而采用相同方法从红参中提取的纳米聚集体,受炮制工艺影响,其皂苷结构发生改变,不仅粒径显著增大,抗肿瘤活性也明显减弱^[11]。

1.2 自下而上的自组装:分子定向组装形成纳米聚集体

自下而上的自组装研究,是指选取特定分子活性成分,在体外模拟中药煎煮(如温度、pH 值)或体内生理等特定环境条件,通过精准调控分子间非共价键相互作用,定向诱导成分组装形成纳米聚集体,进而优化其理化性质与生物活性的技术路径。该思路可实现组装单元与组装条件的精准调控,为中药创新制剂的开发提供灵活且可控的研究方向。

1.2.1 黄酮类与生物碱类小分子组装 生物碱类成分小檗碱与黄酮类成分黄芩苷按特定比例混合后,在模拟中药汤剂煎煮的温度与 pH 值环境中,通过静电作用、 π - π 堆积及疏水作用协同定向组装,

形成球形纳米颗粒。该纳米颗粒对耐药金黄色葡萄球菌的 MIC 较单一成分显著降低,抗菌活性大幅提升。热力学研究表明,黄酮类成分因富含酚羟基与共轭双键,其组装过程的焓变(ΔH)绝对值更高,氢键与 π - π 堆积为主要驱动力;而生物碱类成分组装过程中熵变(ΔS)的贡献更为显著,静电作用与疏水作用占据主导地位。这种热力学差异使二者共组装形成稳定性更强的复合结构,为活性增效提供了结构基础^[4]。

1.2.2 其他类型中药小分子组装 除黄酮类与生物碱类外,中药中的萜类、多酚类等小分子成分,也可通过自下而上的组装方式形成具有特定功能的纳米聚集体。多酚类成分表没食子儿茶素没食子酸酯与姜黄素混合后,在弱碱性条件下通过疏水作用与氢键的协同作用自组装形成纳米聚集体。该组装体可用于放射性皮肤损伤的治疗,动物实验证实其创面愈合率较对照组显著提高;组装后 2 种成分的稳定性及皮肤穿透性均得到明显增强,生物利用度显著提升(表 1)。热力学特征显示,多酚类成分的组装依赖氢键与疏水作用的协同调控, ΔH 与 ΔS 的贡献相对均衡^[12];而萜类成分因分子结构中疏水基团占比高,组装过程呈现出显著的 ΔS 驱动特征。这些热力学差异不仅决定了不同化学骨架成分的自组装路径与组装体微观结构,更为精准调控中药自组装体系、设计功能导向型纳米制剂提供了关键理论支撑^[13]。

1.2.3 中药成分与金属离子的自组装 金属离子作为生物体内必需的微量元素,参与多种生理代谢过程。利用金属离子与中药成分通过配位键发生自组装,可实现“中药活性功能+金属离子生理功能”的协同增效,但需严格控制金属离子浓度以规避潜在毒性。甘草次酸与 Ga^{3+} 、 Zn^{2+} 按适宜比例自组装可形成生物相容性水凝胶,当 Ga^{3+} 浓度控制在合理范围时,该水凝胶的伤口愈合速率较市售敷料显著提升^[14];表没食子儿茶素没食子酸酯与金属离子可通过配位作用形成金属-多酚纳米片,该组装体系的生物安全性与金属离子浓度密切相关,过量金属离子易引发溶血等毒性反应,因此临床转化应用中需严格控制剂量窗口^[15]。

1.2.4 中药成分与治疗药物的自组装 将中药成分与临床治疗药物进行共组装,可实现降低药物毒性、克服肿瘤耐药性等协同效应。临床常用肝癌治疗药物索拉非尼,与皮西坦醇、 Fe^{3+} 按特定比

例共组装形成纳米结构后，可有效克服缺氧诱导因子介导的肿瘤耐药，对肝癌细胞的抑制率较索拉非尼单药显著提升，同时显著降低索拉非尼的脱靶毒性^[16]；紫杉醇与单宁酸-Fe³⁺、熊果酸-吡咯菁绿的共组装纳米药物，在体内外实验中均展现出显著抗肿瘤活性，且未出现明显毒性反应，安全性优势突出^[17]。

1.2.5 中药成分与生物分子自组装 中药成分与生物分子的自组装，是依托分子间非共价键相互作用的自发过程。当中药成分进入生物体内环境后，其活性成分可通过氢键、 π - π 堆积、静电作用等非共价键力，与血清蛋白、核酸等生物分子结合并形成

自组装聚集体。研究发现^[18]，没食子汤剂中的多酚类化合物既能与自身来源的虫瘦蛋白自组装形成球形纳米聚集体，在体外简单体系中，也可与模型蛋白牛血清白蛋白发生自组装，生成大量形态规则的球形纳米聚集体，且能有效保留蛋白质的生物活性。张琳等^[19]的研究表明，此类自组装聚集体进入体液、血液等生物环境后，可与内源性表面蛋白结合形成“蛋白质冠”结构，进而呈现出独特的免疫逃逸及靶向递送能力，为提升中药生物利用度提供了新机制。

不同中药自组装体系的核心特征与功能差异见表 1。

表 1 典型中药自组装作用力、结构及药理作用

Table 1 Typical forces, structures, and applications of self-assembled traditional Chinese medicine

体系类型	自组装成分	主要作用力	组装结构	药理作用	稳定性指标
复方汤剂 ^[9]	麻黄碱、苦杏仁苷、金属离子	氢键、静电作用、范德华力	多尺度聚集体	富集活性成分，增强药效	粒径变化较小
单味药 ^[10]	太子参多糖/蛋白	氢键、疏水作用	球形纳米颗粒	增强免疫调节	分散系数保持稳定
小分子-小分子 ^[12]	小檗碱、黄芩苷	静电作用、 π - π 堆积、疏水作用	球状纳米颗粒	增强抑菌能力	降解率处于正常范围
成分-金属离子 ^[14]	甘草次酸、Ga ³⁺ /Zn ²⁺	配位键	水凝胶	促进伤口愈合、抗肿瘤	凝胶溶胀率保持稳定
成分-治疗药物 ^[16]	索拉非尼、皮西坦醇、Fe ³⁺	配位键、 π - π 堆积、疏水作用	纳米复合结构	疗效提升、毒性降低	血浆半衰期提升
成分-生物分子 ^[18]	没食子多酚、血清蛋白	氢键、疏水作用	球形纳米颗粒	保留蛋白活性增强稳定性	粒径变化较小

2 中药自组装的影响因素

2.1 pH 值

溶液 pH 值是调控中药自组装过程的关键因素，其核心作用在于改变中药化学成分的带电状态，进而调控分子间非共价键（如氢键、静电作用）的相互作用强度与方式，最终影响自组装体的形成与稳定性。以板蓝根汤剂为例，当体系 pH 值处于 6.0~7.0 范围时，形成的聚集体粒径均一性良好；而当 pH 值低于 4.0 或高于 9.0 时，聚集体粒径显著增大，体系稳定性明显下降^[20]。基于此特性，通过精准调节 pH 值，可定向制备具有特定结构与性能的中药自组装材料，为其在药物递送、生物成像、传感器等领域的应用提供技术支撑。

2.2 温度

温度是传统中药煎煮及人工模拟自组装实验

中重要的可控参数，其通过双重机制影响自组装过程：一方面调控分子热运动活跃度，另一方面改变各类化学反应的速率与方向，最终作用于自组装体的结构特征。研究表明，甘草蛋白自组装聚集体的粒径随温度升高呈下降趋势，原因在于高温可促进分子疏水基团暴露，利于小粒径颗粒的形成与稳定^[21]；这一规律在板蓝根汤液纳米相态中同样存在，温度升高会导致体系中聚集体粒径减小^[22]。

2.3 质量浓度

在中药汤剂体系中，化学成分需达到临界聚集浓度（CAC）方可启动自组装过程^[23]。药材种类、复方配比的差异会直接导致煎出液中化学成分的种类与含量不同，进而影响聚集体的形成路径与结构。以甘草酸为例，其 CAC 值为 0.02 mg·mL⁻¹，当浓度从 0.1 mg·mL⁻¹ 升至 10 mg·mL⁻¹ 时，自组

装结构会从纳米纤维逐步转变为水凝胶,这一转变源于浓度升高促进了分子间氢键的交联作用^[24];在黄芪-当归共煎体系中,随活性成分浓度升高,聚集体粒径分布由多峰态转变为单峰态,体系均一性显著提升^[25]。

2.4 炮制

炮制通过改变中药成分的化学结构,调控自组装过程与产物功能,是中药自组装区别于化学药物自组装的核心特征之一。炮制辅料可通过调控成分间相互作用,优化自组装效果与生物活性。研究发现,羊脂油作为炮制辅料,可增强宝藜苷 I 与胆酸盐之间的疏水作用及氢键结合能力,显著促进二者形成自组装胶束,不仅提升组装效率、缩小粒径、增强体系稳定性,还能优化活性成分的体外释放速率与体内吸收效率,实现复方活性成分的增效^[26]。

2.5 离子强度

离子强度通过调控分子间静电相互作用影响自组装过程,是中药复杂体系自组装中不可忽视的关键因素。在中草药煎煮体系中,无机离子与有机成分的相互作用可引导形成具有特定形态与功能的自组装结构。以牛膝煎煮液为研究对象,外源性添加 CaCl_2 溶液的实验表明^[27]:当 CaCl_2 浓度低于 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,对自组装颗粒粒径无显著影响;浓度介于 $10\sim 100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,随钙离子浓度升高,颗粒粒径逐渐增大;当浓度超过 $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,颗粒在静置后发生沉淀,形成粒径更大但分布仍较均一的球形组装体。

2.6 共存成分相互作用

中药自组装是复方多成分共存下相互作用的直接结果,其组装路径与最终结构高度依赖于成分间的识别与竞争关系。基于超分子化学“自分类”与“共组装”理论,中药成分可依据结构互补性呈现 2 种组装模式:若成分间作用力强且结构互补(如小檗碱与黄芩苷间的静电作用及 $\pi\text{-}\pi$ 堆积作用),则发生共组装,形成结构整合、功能协同的复合纳米粒;若成分结构差异大、作用特异性强,则倾向于自分类组装,各成分保持相对独立的组装路径,形成正交或并行的纳米网络,通过界面相互作用调控体系整体功能^[28]。

2.7 加入顺序

中药成分的加入顺序通过改变分子初始相互作用模式、作用位点的相对占据与竞争关系,最终影响自组装产物的结构与功能。黄连解毒汤的相关

研究证实了这一规律^[29]:将黄连、黄芩、栀子 3 类水煎液冷却至室温后,按 5:2:3 的配比以不同顺序机械混合,得到 3 组样品(黄连组+栀子+黄芩、黄连组+黄芩+栀子、黄芩+栀子+黄连组),实验结果显示,3 组样品对细菌的抑制能力存在显著差异,表明加入顺序可通过调控自组装过程影响体系生物活性。

2.8 其他调控因素

除上述因素外,溶剂类型与超声处理也可有效调控中药成分自组装过程。在溶剂调控方面,熊果酸可通过乙醇-水溶剂交换法成功自组装形成纳米粒^[30],溶剂极性的梯度变化为自组装提供了适宜的热力学环境;在超声处理方面,超声可促进成分分子的分散与相互作用,缩短纳米粒的形成时间,同时优化组装体的均一性^[13]。

3 中药自组装常用表征技术

在中药自组装研究中,结合研究目标(如机制解析、稳定性评估)与体系特性(如聚集体粒径、溶解性)选择适配的表征技术组合,实现“结构-性能-功能”的关联分析。以黄连解毒汤中小檗碱-黄芩苷自组装纳米粒研究为例^[4]:先通过动态光散射测不同煎煮时间下纳米粒的粒径、Zeta 电位及分散稳定性;再用透射电镜观察球形形态与粒径细节,验证动态光散射数据(图 2);随后通过傅里叶变换红外光谱分析特征峰位移,明确氢键与 $\pi\text{-}\pi$ 堆积的驱动作用(表 2);最后用等温滴定量热法测焓变(ΔH)、熵变(ΔS),揭示组装为自发焓驱动反应^[7]。这种多技术协同策略,可规避单一技术局限,为中药自组装体系研究提供可靠依据。

4 中药自组装的应用价值

4.1 阐释中药传统理论的科学内涵

中药体系中不同活性成分通过自组装形成的复合结构,不仅能赋予体系新功能,更可从“增强药理活性”与“降低不良反应”双维度,具象化复方配伍的独特优势^[32]。例如,黄连与青木香配伍时,小檗碱与马兜铃酸借助静电作用及 $\pi\text{-}\pi$ 堆积效应自组装形成聚集体,可有效封闭马兜铃酸的毒性位点(环氧结构),显著降低大鼠急性肾损伤指数^[33];甘草与附子合煎过程中,甘草酸与乌头碱通过自组装形成聚集体,能显著提升乌头碱的半数致死剂量,实现减毒增效的配伍目标^[34]。

4.2 创新方剂剂型与药物递送系统

4.2.1 剂型创新,拓展中药功能应用场景 自组装

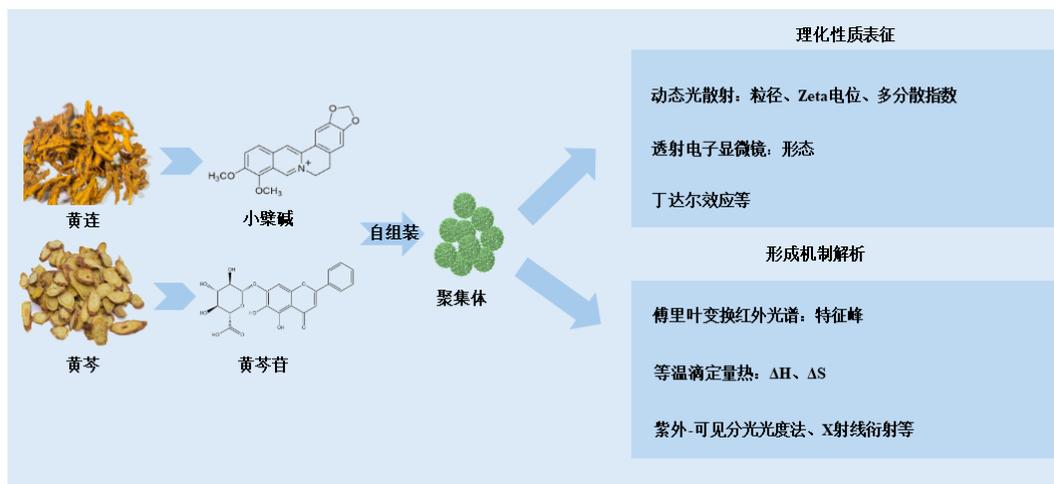


图 2 黄连解毒汤中小檗碱-黄芩苷的自组装物理化学表征及形成机制

Fig. 2 Self-assembly physicochemical characterization and formation mechanism of berberine-baicalin in Huanglian Jiedu Decoction

表 2 中药自组装常用表征技术

Table 2 Common characterization techniques for self-assembled traditional Chinese medicines

技术方法	核心应用方向	核心优势	主要局限
动态光散射 (DLS) [31]	粒径、Zeta 电位、稳定性	快速、无损伤、用量少	无法辨形态、易受杂质干扰
原子力显微镜 (AFM) [31]	微结构观察、组装动态	高分辨率、可原位观察	需干燥固定、操作要求高
透射电镜 (TEM) [4]	形态、内部结构、精准测径	超高分辨率、可观细节	制备复杂、易生伪影
高效排阻色谱 (SEC) [31]	分离纯化、粒径分级、纯度	回收率高、定量准确	无法分辨形态、依赖标准品
傅里叶变换红外光谱 (FT-IR) [31]	组装驱动力解析	快速、用量少	无尺寸信息、需联合验证
等温滴定量热法 (ITC) [7]	结合常数、热力学参数	无标记、可量化	易受温度影响、周期长

技术为中药活性成分的剂型升级提供了核心支撑，可将其制备为纳米粒、胶束、脂质体等新型制剂，突破传统剂型局限。七叶皂苷钠通过自组装形成水凝胶，冻干成粉剂后遇液 30 s 内即可快速复溶，应用于创伤性脑损伤治疗时，止血效率较传统剂型显著提升^[35]；表没食子儿茶素没食子酸酯与姜黄素的共组装纳米颗粒，联合过氧化氢酶封装于微针载体中，用于放射性皮肤损伤治疗，创面愈合率较对照组明显提高^[12]。

4.2.2 稳定增效，保障药效持续性与可靠性 中药活性成分易受温度、湿度等外界因素影响而降解变质，自组装技术可有效解决此问题^[35]。七叶皂苷钠自组装形成水凝胶后，药物分子被稳定包裹于凝胶网络结构中，经冻干制成粉剂可显著延缓降解速率；临床使用时遇液快速复溶，能精准保障作用部位的药物有效浓度，规避传统剂型普遍存在的成分流失、降解等问题，大幅提升药物化学稳定性。

4.2.3 靶向递送，实现病灶精准给药 针对中药给

药靶向性不明确的难题，自组装技术结合载体修饰可构建高效靶向递送系统。研究人员利用血清外泌体 (EXO) 高表达转铁蛋白受体 (TfR) 的特性，先通过自组装将丹参酮 II_A 与甘草双亲性组分甘草酸制备成纳米胶束 (TGM)，再将免疫佐剂 (CpG ODN1826) 经 DSPE-PEG (二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇) 偶联锚定在外泌体膜上，构建出负载 TGM 的免疫外泌体递药系统 (CpG-EXO/TGM)。该系统可实现化疗药物 (TGM) 与 CpG ODN1826 的协同递送，形成针对脑胶质瘤的化疗-免疫一体化靶向治疗体系，通过 TfR 介导的转运穿越血脑屏障，实现病灶精准定位^[36]。研究证实，基于中药成分自组装特性构建的纳米药物递送系统，相较于传统合成药物，具有更优的组织靶向性和水溶性，可显著提升治疗效果^[37]。

4.3 为中药现代化研究提供新范式

4.3.1 为解析复杂中药体系提供“由繁入简”的新思路 中药复方因成分繁杂，长期面临“体系复杂

难拆解、成分混杂难溯源”的研究困境。自组装技术通过锁定成分间的分子相互作用,可将多成分体系转化为结构明确、功能可控的自组装聚集体,为复杂中药体系解析提供“由繁入简”的全新技术路径^[38]。借助该技术锁定复方关键作用单元,能够打破传统研究中成分溯源的局限,为阐明复方药效物质基础提供支撑。

4.3.2 推动中药研究从“成分论”向“组装体功能论”拓展 传统中药研究多以单一成分活性为核心的“成分论”为导向,难以诠释复方“多成分协同起效”的整体优势。自组装技术推动中药研究视角向“组装体功能论”转型,强调成分自组装形成的聚集体整体功能价值。例如,青藤碱-甘草酸自组装聚集体在类风湿性关节炎治疗中展现出显著活性^[39],其药效并非单一成分活性的简单叠加,而是聚集体通过特定结构实现的协同效应。这一发现证实组装体结构特性直接决定其生物功能,为中药研究开辟了“从单一成分活性到组装体整体功能”的

新维度,弥补了传统“成分论”难以解释复方协同作用的短板。

4.3.3 推动经验用药向科学用药转型 中药复方长期依赖经验用药,药效物质基础与作用机制不明晰的问题,严重制约其现代化推广与应用。自组装技术为解决这一核心难题提供了关键路径。例如,黄连解毒汤^[7]、三黄泻心汤^[40]等经典复方在制备过程中可自组装形成纳米颗粒,这一现象为复方成分的协同作用提供了直观的物质基础解释。这不仅有助于推动中药复方从“经验用药”向“科学用药”转变,提升临床应用的合理性与有效性,更从分子水平揭示了中药复方的科学内涵,为其现代化转化与国际推广奠定坚实基础。

中药自组装可阐释中药传统理论中减毒增效的科学内涵,实现剂型创新、药效稳定与靶向给药,更为中药现代化构建了新的研究与发展范式,有力推动该领域的研究与产业化应用,其整体应用价值总结见图 3。



图 3 中药自组装体系的应用价值

Fig. 3 Application value of Chinese medicine self-assembled systems

5 自组装聚集体的体内过程与安全转化相关研究

5.1 自组装聚集体在体内的代谢特征与游离成分差异性

自组装聚集体的纳米尺度效应及复合结构特性,使其体内代谢过程与游离成分存在显著差异,该差异贯穿吸收、分布、代谢、排泄全环节。自组装纳米颗粒可通过肠上皮细胞胞吞作用或细胞间转运途径提升吸收效率,例如甘草苷-芍药苷自组装体的肠道吸收效率较游离单体显著提升,但“蛋白质冠”的形成

会干扰这一吸收过程,改变其体内转运轨迹^[19]。在体内分布方面,聚集体可借助“增强渗透滞留效应(EPR效应)”在肿瘤或炎症部位特异性富集,同时易在肝、脾等网状内皮系统中发生蓄积。以黄连-黄芩药对形成的小檗碱-黄芩苷自组装纳米聚集体为例,其有序纳米结构可有效减少酶促降解,间接延长体内滞留时间^[4]。排泄行为与粒径密切相关:小粒径(<200 nm)聚集体更易通过肾脏滤过排泄,大粒径(>500 nm)则更倾向于经胆汁途径排泄。葛根芩连汤自组装纳米

颗粒因粒径均一（多分布于 100~200 nm），可在胃肠道内稳定存在 12 h 以上，排泄效率显著优于粒径分布不均的组装体系^[2,4]；而粒径跨度大的聚集体可能因排泄受阻，引发体内蓄积毒性^[18]。

5.2 纳米药物毒理学与临床转化经验借鉴

纳米药物领域的研究成果，为中药自组装体系的毒理学评估与临床转化提供了重要借鉴。毒理学层面，可借鉴纳米药物对粒径、形貌、表面性质与毒性关联的成熟分析方法，明确中药自组装体的安全剂量范围，降低器官蓄积引发的毒性风险。临床转化方面，一方面参考纳米药物的质量控制标准，建立以粒径、形态、活性成分定量为核心的中药自组装制剂质量检测体系，同时优化给药途径以减少全身毒性反应；另一方面，结合中药自组装体天然生物相容性佳、体内可能发生二次组装的独特特征，对现有毒性评价流程进行针对性优化，构建专属动态评估体系，从而推动中药自组装体系从基础研究向临床应用的高效转化^[41]。

6 结语与展望

中药成分自组装研究是中医药现代化进程中的关键方向，目前已取得阶段性进展，为破解传统中药研究中的诸多瓶颈提供了全新视角与创新思路^[42]。在机制研究层面，科研人员从同类及异类成分间相互作用的多维度视角切入，初步阐明了环境因素对自组装行为的调控规律，为揭示中药药效物质基础奠定了理论根基。在应用价值维度，作为中医药学与纳米科技交叉融合的产物，自组装技术在中药制剂创新、药效提升等方面展现出巨大发展潜力。然而，当前中药自组装领域仍存在诸多亟待深入攻关的难题：（1）自组装核心机制尚未完全明晰，尤其在复杂中药体系中，对组装过程的精准调控仍存在显著挑战；（2）自组装聚集体的稳定性普遍欠佳，这一短板严重制约了其向实际应用场景的转化；（3）安全性评价体系尚不完善，缺乏系统、长期的实验数据支撑，且自组装体在体内的实时追踪仍面临技术瓶颈，难以全面保障临床用药安全；（4）从基础研究到临床应用的转化路径存在梗阻，极大限制了该技术的规模化推广与应用。

作为中医药学与纳米科技交叉的前沿领域，中药自组装研究若要实现突破性进展，需在基础研究、技术转化与应用验证等多个环节协同发力、统筹推进。未来可重点从以下几方面展开探索：（1）依托多尺度模拟技术（涵盖分子动力学模拟至介观

动力学模拟），结合原位表征技术（如原子力显微镜），动态追踪组装过程中分子间相互作用的演化规律，系统揭示“成分结构-作用力-组装体功能”的内在关联机制；（2）采用表面修饰（如 PEG 化、多糖包覆）、交联固化（如引入可逆交联键）或载体负载（如脂质体包裹）等多元化策略提升聚集体稳定性，同时构建覆盖“储存-体内转运”的全链条稳定性评价体系；（3）着力发展体内原位追踪技术（如近红外荧光成像、正电子发射断层显像-计算机断层扫描显像），建立包含急性毒性、长期毒性、免疫毒性在内的综合安全性评价体系，同时借鉴纳米药物毒理学研究方法，明确自组装体的毒性靶点及安全剂量范围；（4）制定《中药自组装制剂临床转化指南》，规范制剂工艺、质量标准与临床评价流程；借助人工智能（AI）技术预测组装体的体内代谢、分布及药效行为，降低临床前研究成本；强化产学研协同合作，加速技术从实验室到临床病床的转化进程；（5）推动材料科学、纳米技术与中医药理论的深度融合，构建跨学科创新平台，推动跨学科协同创新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 冯星星, 谢琪, 杨丛莲, 等. 基于中药活性成分自组装的无载体纳米制剂 [J]. 药学报, 2021, 56(12): 3203-3211.
Feng X X, Xie Q, Yang C L, et al. Carrier-free nanoparticles based on self-assembly of active ingredients from Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(12): 3203-3211.
- [2] 高玉霞, 胡君, 巨勇. 基于天然小分子化合物的超分子自组装 [J]. 化学学报, 2016, 74(4): 312-329.
Gao Y X, Hu J, Ju Y. Supramolecular self-assembly based on natural small molecules [J]. Acta Chim Sin, 2016, 74(4): 312-329.
- [3] 沈成英, 胡菲, 朱君君, 等. 中药自组装纳米粒的形成及应用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 4875-4880.
Shen C Y, Hu F, Zhu J J, et al. Advances in formation and application of self-assembled nanoparticles from traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(19): 4875-4880.
- [4] Huang X M, Liu X J, Lin X Y, et al. Thermodynamics driving phytochemical self-assembly morphological change and efficacy enhancement originated from single

- and co-decoction of traditional Chinese medicine [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 527.
- [5] 沈成英, 朱君君, 戴博, 等. 芍药甘草汤自组装纳米粒的形成及其对白芍主要成分释放和吸收的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(9): 2190-2196.
- Shen C Y, Zhu J J, Dai B, et al. Effect of self-assembled nanoparticles from Shaoyao Gancao Decoction on release and absorption of main components of Baishao [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(9): 2190-2196.
- [6] 王蕾, 曹雪晓, 栗焕焕, 等. 中药化学成分分子识别与自组装在中药研究中的应用 [J]. *中草药*, 2020, 51(2): 516-521.
- Wang L, Cao X X, Su H H, et al. Application of molecular recognition and self-assembly of chemical components in study of Chinese materia Medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(2): 516-521.
- [7] 李桐, 王辉, 张昊, 等. 基于分子热力学特征探讨黄连解毒汤水煎自沉淀形成机制 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3505-3510.
- Li T, Wang H, Zhang H, et al. Formation mechanism of precipitation in Huanglian Jiedu Decoction based on molecular thermodynamic characteristics [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(17): 3505-3510.
- [8] 李文, 王志家, 刘小靖, 等. 基于弱键化学探究甘草-黄连药对水煎煮过程中甘草蛋白与黄连素相互作用机制 [J]. *药学学报*, 2021, 56(8): 2119-2126.
- Li W, Wang Z J, Liu X J, et al. Based on weak bond chemistry, the interaction mechanism between *Glycyrrhiza* protein and berberine in water decocting process of *Rhizoma Coptidis* and Licorice was investigated [J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(8): 2119-2126.
- [9] 李会竹, 宋丹丹, 常辰琦, 等. 麻杏石甘汤胶体相态的拆分、表征及抗病毒研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(16): 4394-4401.
- Li H Z, Song D D, Chang C Q, et al. Separation, characterization, and antiviral activity of colloidal phase state of Moxing Shigan Decoction [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(16): 4394-4401.
- [10] Weng Q X, Cai X X, Zhang F, et al. Fabrication of self-assembled *Radix Pseudostellariae* protein nanoparticles and the entrapment of curcumin [J]. *Food Chem*, 2019, 274: 796-802.
- [11] Cao M, Yan H J, Han X, et al. Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 326.
- [12] Hu Y W, Miao Y H, Zhang Y, et al. Co-assembled binary polyphenol natural products for the prevention and treatment of radiation-induced skin injury [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(40): 27557-27569.
- [13] Wu X M, Wang Y J, Wang D X, et al. Formation of EGCG oxidation self-assembled nanoparticles and their antioxidant activity *in vitro* and hepatic REDOX regulation activity *in vivo* [J]. *Food Funct*, 2024, 15(4): 2181-2196.
- [14] Xu Z B, Xu Z, Gu J K, et al. In situ formation of ferrous sulfide in *glycyrrhizic acid* hydrogels to promote healing of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*-infected diabetic wounds [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 650(Pt B): 1918-1929.
- [15] Wei H, Qin J, Huang Q X, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) based metal-polyphenol nanoformulations alleviates chondrocytes inflammation by modulating synovial macrophages polarization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114366.
- [16] Lin H M, Xu Q, Zhang F, et al. Self-assembled carrier-free nanomedicine suppresses tumor stemness to overcome the acquired drug-resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *Chem Eng J*, 2023, 474: 145555.
- [17] Guo Y, Jiang K, Shen Z C, et al. A small molecule nanodrug by self-assembly of dual anticancer drugs and photosensitizer for synergistic near-infrared cancer theranostics [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(50): 43508-43519.
- [18] Fan J M, Yu H, Lu X, et al. Overlooked spherical nanoparticles exist in plant extracts: From mechanism to therapeutic applications [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(7): 8854-8871.
- [19] Xia L Y, Yang Q F, Fu K Z, et al. Unveiling the renoprotective mechanisms of self-assembled herbal nanoparticles from *Scutellaria barbata* and *Scleromitrium diffusum* in acute kidney injury: A nano-TCM approach [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(8): 4265-4284.
- [20] 林娜. 不同 pH 对板蓝根汤剂生物活性及胶体性质的影响 [D]. 福州: 福州大学, 2011.
- Lin N. Effects of different pH levels on the bioactivity and colloidal properties of *Isatidis Radix* decoction [D]. Fuzhou: Fuzhou University, 2011.
- [21] Zhou J W, Zhang J, Gao G Z, et al. Boiling licorice produces self-assembled protein nanoparticles: A novel source of bioactive nanomaterials [J]. *J Agric Food Chem*,

- 2019, 67(33): 9354-9361.
- [22] Zhou J W, Liu J, Lin D, et al. Boiling-induced nanoparticles and their constitutive proteins from *Isatis indigotica* Fort. root decoction: Purification and identification [J]. J Tradit Complement Med, 2016, 7(2): 178-187.
- [23] 管庆霞, 周小影, 吕邵娃, 等. 中药复方汤剂多成分自组装纳米相态的形成原理及现状探析 [J]. 海南医学院学报, 2023, 29(11): 872-880.
- Guan Q X, Zhou X Y, Lü S W, et al. Analysis on the formation principle and present situation of nano phase state of multi-component self-assembly of traditional Chinese compound medicine decoction [J]. J Hainan Med Univ, 2023, 29(11): 872-880.
- [24] Saha A, Adamcik J, Bolisetty S, et al. Fibrillar networks of *glycyrrhizic acid* for hybrid nanomaterials with catalytic features [J]. Angew Chem Int Ed, 2015, 54(18): 5408-5412.
- [25] Liang P, Bi T, Zhou Y N, et al. Insights into the mechanism of supramolecular self-assembly in the *Astragalus membranaceus-Angelica sinensis* codecoction [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(41): 47939-47954.
- [26] 顾慧敏, 孙娥, 李杰, 等. 炮制辅料羊脂油对宝藿苷I-胆酸盐自组装胶束形成与吸收的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5143-5150.
- Gu H M, Sun E, Li J, et al. Effect of processing excipient suet oil on formation and absorption of baohuoside I-bile salt self-assembled micelles [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(23): 5143-5150.
- [27] Xiang J W, Meng Y, Zhao M Y, et al. Super-self-assembly extraction from natural herbs [J]. Nano Res, 2025, 18(2): 94907094.
- [28] 李良春, 郑仁林, 黄毅, 等. 多组分自组装小分子水凝胶中的自分类组装 [J]. 化学进展, 2023, 35(2): 274-286.
- Li L C, Zheng R L, Huang Y, et al. Self-Sorting assembly in multicomponent Self-Assembled low molecular weight hydrogels [J]. Prog Chem, 2023, 35(2): 274-286.
- [29] 谭心如, 皮雯敏, 赵一航, 等. 基于中药超分子探究不同混合顺序对黄连解毒汤的物质形态及抗菌活性的影响 [J]. 药学学报, 2025, 60(6): 1948-1954.
- Tan X R, Pi W M, Zhao Y H, et al. Effects of different mixing order on substance form and antibacterial activity of Huanglian Jiedu Decoction based on supramolecular Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin, 2025, 60(6): 1948-1954.
- [30] Fan L L, Zhang B C, Xu A X, et al. Carrier-free, pure nanodrug formed by the self-assembly of an anticancer drug for cancer immune therapy [J]. Mol Pharm, 2018, 15(6): 2466-2478.
- [31] 邓翔, 朱煜文, 郑冀邢, 等. 波棱甲素-波棱多糖自组装纳米粒的制备及其肠吸收机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(02): 404-412.
- Deng X, Zhu Y W, Zheng J X, et al. Preparation and intestinal absorption mechanism of herpetrione and *Herpetospermum caudigerum* polysaccharides based self-assembled nanoparticles [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(2): 404-412.
- [32] 鲁妍妍, 赵梦柯, 赵璇, 等. 自组装在解析中药药效物质基础中的应用 [J]. 中草药, 2025, 56(21): 8033-8042.
- Lu Y Y, Zhao M K, Zhao X, et al. Application of self-assembly in elucidating pharmacological basis of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(21): 8033-8042.
- [33] Wang P L, Guo W B, Huang G R, et al. Berberine-based heterogeneous linear supramolecules neutralized the acute nephrotoxicity of aristolochic acid by the self-assembly strategy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(28): 32729-32742.
- [34] 毛营营, 栗焕焕, 任晓亮. 附子-甘草药对配伍研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 119-127.
- Mao Y Y, Li H H, Ren X L. Research progress on the herb pair combination of *Glycyrrhizae Radix* and *Radix Aconiti Lateralis Preparata* [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2021, 40(1): 119-127.
- [35] Li T, Zheng J, Xia M Y, et al. In situ sprayed self-gelling powder self-assembled by a pure molecular drug from herbal extract for rapid hemostasis and neuroprotection in traumatic brain injury [J]. Adv Funct Mater, 2025, 35(22): 2419613.
- [36] Cui J W, Wang X, Li J G, et al. Immune exosomes loading self-assembled nanomicelles traverse the blood-brain barrier for chemo-immunotherapy against glioblastoma [J]. ACS Nano, 2023, 17(2): 1464-1484.
- [37] Karaosmanoglu S, Zhou M J, Shi B Y, et al. Carrier-free nanodrugs for safe and effective cancer treatment [J]. J Control Release, 2021, 329: 805-832.
- [38] Li T, Wang P L, Guo W B, et al. Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application [J]. ACS Nano, 2019,

- 13(6): 6770-6781.
- [39] Jiang H X, Lu Q Y, Huang X M, et al. *Sinomenine-glycyrrhizic acid self-assembly enhanced the anti-inflammatory effect of sinomenine in the treatment of rheumatoid arthritis* [J]. *J Control Release*, 2025, 382: 113718.
- [40] 宋思宇, 傅舒, 吴学渊, 等. 三黄泻心汤主要有效成分间自组装纳米粒的构建及其抗胃溃疡作用评价 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 3819-3830.
- Song S Y, Fu S, Wu X Y, et al. Construction of self-assembled nanoparticles between main active ingredients of Sanhuang Xiexin Decoction and evaluation of its anti-gastric ulcer effect [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(11): 3819-3830.
- [41] 张璟璇, 孙丙军, 孙进. 纳米药物毒性效应机制和安全性评价 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2023, 40(2): 240-247.
- Zhang J X, Sun B J, Sun J. The mechanism of toxic effect and safety evaluation of nanomedicines [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2023, 40(2): 240-247.
- [42] 乔宏志, 狄留庆, 平其能, 等. 结构中药学: 中药药效物质基础研究的新领域 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(10): 2443-2448.
- Qiao H Z, Di L Q, Ping Q N, et al. Structural Chinese medicine: New research field on pharmacodynamic substance basis of traditional Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(10): 2443-2448.

[责任编辑 孙英杰]