

## 中药化学成分的分子识别与自组装在中药研究中的应用

王 蕾<sup>1</sup>, 曹雪晓<sup>1</sup>, 栗焕焕<sup>1</sup>, 王 萌<sup>2</sup>, 任晓亮<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

2. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617

**摘要:** 中药化学成分具有独特的结构、众多的修饰位点和丰富的来源, 使其容易产生自识别与自组装。这一现象在中药研究中有广泛的应用前景, 可用于揭示中药药性、炮制、配伍理论, 提取、分离、富集中药成分, 以及研究中药制剂等。综述近年来中药化学成分的分子识别与自组装的研究成果, 从其特性及具体应用 2 个方面展开论述, 以期对中药现代化研究拓展思路。

**关键词:** 中药; 药性; 炮制; 配伍; 分子识别; 自组装

**中图分类号:** R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)02-0516-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.031

## Application of molecular recognition and self-assembly of chemical components in study of Chinese materia medica

WANG Lei<sup>1</sup>, CAO Xue-xiao<sup>1</sup>, LI Huan-huan<sup>1</sup>, WANG Meng<sup>2</sup>, REN Xiao-liang<sup>1</sup>

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Institute of of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** Chemical composition of Chinese materia medica (CMM) is easy to occur self-recognition and self-assembly as it has unique structure, many modification sites and abundant sources. The phenomenon has a broad application in the study of CMM. It can be used to reveal the property, processing, compatibility, extraction, separation and enrichment of the components of CMM, and study the preparation of CMM. This paper reviews research results of molecular recognition and self-assembly of chemical components of CMM in recent years, including their characteristics and applications, in order to expend and provide some ideas for the modernization of CMM.

**Key words:** Chinese materia medica; drug properties; processing; compatibility; molecular recognition; self-assembly

分子识别可以定义为某给定受体对作用物或者给体有选择性的结合并产生某种特定功能的过程, 是在超分子水平上进行信息处理的基础<sup>[1]</sup>。分子自组装是在平衡条件下分子自发地结合成通过非共价键(范德华力、氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积、卤键、阳离子- $\pi$ 、离子键、CH- $\pi$ 和溶剂化作用等)连接的、稳定的、结构明确的聚集体<sup>[2-3]</sup>。超分子化学理论对于阐明中医药基础理论科学内涵有重要意义<sup>[4]</sup>, 分子识别与自组装作为超分子化学领域的 2 个重要分支, 对中医药现代化研究具有重要影响。

中药化学成分复杂, 包括苷类、醌类、黄酮类、萜类、生物碱类等, 是中药及其复方发挥药效的物质基础, 对中药研究至关重要。超分子化学理论认为这些来源广泛的中药化学成分可以作为主体或客体通过分子识别与自组装构建各种形态的超分子复合物。研究中中药化学成分的分子识别与自组装, 在中医药现代化发展中具有重要作用。本文简要概述中药化学成分的分子识别与自组装特性, 并对其具体应用展开综述, 以期对超分子理论在中药现代化研究中的深入应用提供思路。

收稿日期: 2019-06-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774149)

作者简介: 王 蕾, 在读硕士。Tel: 15822179082 E-mail: 15822179082@189.cn

\*通信作者 任晓亮, 副教授, 主要从事中药分析研究。Tel: (022)59596221 E-mail: renxiaoliang@tjutcm.edu.cn

## 1 中药化学成分分子识别与自组装特性

### 1.1 来源广泛

中药化学成分产生于植物生长时期所进行的一系列新陈代谢过程,种类繁多。黄酮类成分存在于唇形科、玄参科、爵床科、菊科等植物中,如常见的槐米、黄芩等。三萜类化合物存在于人参、三七、桔梗、远志、柴胡等常见中药中。中药多糖包括了植物源性多糖与动物源性多糖<sup>[5]</sup>。其中的许多成分具有分子识别与自组装能力<sup>[6-8]</sup>。分子识别与自组装现象遍及自然界,中药化学成分的广泛来源使其发生的分子识别与自组装现象更易观察到,能够涉及中药研究的多个方面。

### 1.2 结构独特

中药化学成分多样的理化性质、复杂的结构是其具有分子识别特性与自组装行为的基础。简要概括为以下 4 点:(1)独特的手性结构使其能够结合手性建筑单元,形成完整的组装体,并通过自组装创造不同的螺旋结构<sup>[9-11]</sup>。(2)复杂的骨架使其在不同介质中发生翻转、折叠、螺旋等不同的自组装行为。(3)易于非共价键形成的官能团和多作用位点,使中药化学成分更易修饰为两亲性的嵌段共聚物,可用于构建球形胶束、囊泡、纤维和纳米管、低分子凝胶等多种超分子体<sup>[12-14]</sup>。(4)良好的生物相容性使其成为自组装的基石<sup>[15-16]</sup>。

糖类与三萜类成分极具代表性。糖类的骨架结构富含大量亲水基团,利于其在特定条件下通过非共价键作用与其他结构单元自发聚集<sup>[17-19]</sup>。丹皮多糖的小球状结构在氢键作用下自组装成长链,游离羟基与其自组装行为密切相关<sup>[20]</sup>。黑木耳多糖、香菇多糖均为刚性多糖链,随着自身浓度的增加,通过疏水作用和氢键作用自组装形成不同结构的纳米纤维<sup>[21]</sup>。

三萜类成分具有独特的刚性骨架、手性中心和多修饰位点,使其成为超分子组装体的重要构筑基元<sup>[3]</sup>。能够在不同介质中以多种不同的方式折叠。有文献报道,所有的三萜成分都是天然的纳米级分子<sup>[22]</sup>。研究表明 1.41 nm 长的 18 $\beta$ -甘草次酸有刚性,可以在不同溶液中进行自组装形成纳米微球或有纳米直径纤维的花状物体<sup>[23-25]</sup>。白桦醇可以在有机溶液和有机水溶液中进行分层组装,由纤维网络逐步形成纳米和微米直径的三维花状结构<sup>[26-27]</sup>。

具有天然三维网络结构的木质素也可自组装形成胶球<sup>[28]</sup>。植物油质蛋白有 3 个结构域,分别

是 50~70 个残基的两亲性 N 末端区,72 个残基的中心疏水结构域和可变长度的两亲性 C 末端<sup>[29]</sup>。酸性热处理下,大豆蛋白可自组装形成纤维聚集体,内含交叉  $\beta$ -折叠结构<sup>[30]</sup>。甘草酸与脱氧胆酸钠分子能够在分子物质的量比为 1:2 时自组装形成胶束<sup>[31]</sup>。大米蛋白和核桃油所形成的复合体也来自于自组装工艺<sup>[32]</sup>。

将这些特性与中药化学成分在中药研究中的变化相结合,不仅可以用于中药理论的揭示,还可以制备具有良好的生物利用度、生物相容性、生物降解性的中药新材料。

## 2 中药化学成分分子识别与自组装在中药研究中的应用

### 2.1 揭示中药基础理论

**2.1.1 阐释中药药性理论** 四气五味、升降浮沉、归经、毒性是中药研究的核心内容。中药化学成分的结构与中药药性存在着一定的关联<sup>[33]</sup>,基于超分子特性的分析为中药药性理论的研究建立了新体系。贺福元课题组认为人体与中药均为巨复超分子体系,且二者具有相同的印迹模板,并基于主、客体“印迹模板”的自组织、自组装、自识别与自复制作用原理,对中药药性进行了多角度的深入剖析。其中有论述表明中药四性可以用中药有效成分群与人体结合过程中的能量变化来阐释,寒凉药(温热药)会减缓(加速)中药化学成分与机体的分子识别与自组装速度,从而引起人体体温变化<sup>[34]</sup>。中药中的成分群与体内脏腑经络、靶点、味蕾之间的“锁-钥”关系及超分子印迹作用可用来说明中药五味、升降浮沉的作用机制<sup>[35-36]</sup>,整合中药毒效关系<sup>[37]</sup>。通过研究茜草素与机体之间的自识别与自组装,发现中药化学成分与人体间的超分子印迹作用可用于中药归经的体外研究<sup>[38]</sup>。以超分子印迹模板为理论基础,结合多种现代化技术,从体内外 2 条途径研究中药化学成分自身的变化和对机体的影响,为明确中药药性的物质基础找到了新方式。

**2.1.2 研究中药炮制原理** 中药化学成分是中药的主要物质基础,明确其在炮制过程的变化是解释炮制原理的关键所在。研究炮制过程中“主、客体印记模板”的变化,有助于寻找到这些药效物质基础“单元”<sup>[39]</sup>,并进一步观察其自组装行为,为阐明中药炮制机制拓宽了思路。苏彤等<sup>[40]</sup>研究发现千金子的毒性主要源于其富含的脂肪油及二萜醇酯类成分(千金子素 L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、L<sub>8</sub>)在体内发生的变化。

一部分脂肪油刺激胆酸盐分泌, 另一部分利用其脂肪长链和表面活性与胆酸盐自组装形成胶束, 该胶束提高了二萜醇酯类成分的溶解度, 促进了其在肠内的吸收, 从而增强了毒性。从药剂学角度为千金子去油制霜的减毒机制提供了新思路。侯健等<sup>[41-42]</sup>认为炙淫羊藿增效的炮制机制主要是辅料羊脂油促进了淫羊藿的黄酮类成分自组装形成胶束, 从而增加黄酮类成分的生物利用度, 促进其在体内的吸收。

**2.1.3 探究中药配伍机制** 中药配伍所涉及的成分极多, 许多成分间的相互作用尚不明确, 通过研究中药化学成分的分子识别与自组装可以发现, 中药配伍后, 其中的某些成分会与药物或机体中的一些成分自组装形成新的超分子结构, 从而达到减毒增效的目的。结合超分子化学理论对中药配伍进行剖析, 不仅能阐明药物成分之间的相互作用, 还能探究药物与机体之间的作用, 从方-证-人体多个方面全面整体地阐释中药配伍理论<sup>[43]</sup>。中药“十八反”是复方配伍规律与临床合理用药的关键内容之一。樊启猛等<sup>[44]</sup>解析了“十八反”中各药对的超分子印迹行为, 发现乌头类中药的生物碱、甘草中的三萜类成分和藜芦中的甾体生物碱类成分会与相应“反药”中的糖类、黄酮、氨基酸、蛋白质等多种成分自组装形成超分子结构, 并与机体发生分子印迹行为导致机体代谢异常, 引发药物的毒性加剧。甘草-附子是经典的配伍减毒药对。Ke 等<sup>[45]</sup>发现甘草-附子的配伍解毒机制与甘草中相对分子质量  $3.1 \times 10^4$  蛋白密切相关, 该蛋白可以自组装成纳米颗粒, 并将乌头碱包封其中, 使乌头碱的毒性显著降低。

## 2.2 提取、分离中药成分

中药(复方)中成分复杂多样, 传统的提取、分离方式仍存在特异性差、提取效率低等不足。引入超分子理论, 利用中药化学成分的分子识别与自组装特性, 将中药提取分离与分子印迹模板理论充分结合, 总结出各类成分提取规律, 开发新的提取、分离方法, 不仅能兼顾中药的多成分群, 更能达到中药成分提取的定性定量, 提高中药提取分离的特异性、准确性、稳定性<sup>[46]</sup>。分子印迹聚合物便是其中一种有效的方法, 以中药单体成分为模板分子, 加入功能单体, 交联剂和引发剂制备分子印迹聚合物对特定分子表现出了专一识别性能<sup>[47-48]</sup>。目前, 已有众多研究人员采用热引发聚合法、本体聚合法、先接枝聚合-后交联印迹等多种技术, 根据中药化学成分的不同结构, 为苷类、黄酮类、萜类、有机酸

“量身定制”了不同的分子印迹聚合物<sup>[49]</sup>, 如白藜芦醇苷分子印迹聚合物<sup>[50]</sup>、槲皮素磁性分子印迹聚合物<sup>[51]</sup>、木犀草素分子印迹聚合物<sup>[52]</sup>、高良姜素分子印迹聚合物<sup>[53]</sup>、青蒿素分子印迹聚合物<sup>[54]</sup>、没食子儿茶素没食子酸酯分子印迹聚合物<sup>[55]</sup>、阿魏酸分子表面印迹聚合物<sup>[56]</sup>等。在这些聚合物的基础上, 又有许多新型微球、树脂材料不断涌现, 如用于吸附蒽醌类成分的大黄酸功能化树脂<sup>[57]</sup>、咖啡因印迹酚醛吸附树脂<sup>[58]</sup>以及对黄酮类成分进行选择提取的黄芩苷功能化磁性纳米粒<sup>[59]</sup>。这些方法特征吸附能力强, 与中药中的特定成分有良好结合能力, 能进行高选择性识别、提高富集效率。

## 2.3 改善中药药效成分成药性

中药历经数千年发展, 防治疾病的效果佳。但仍存在溶解度低、生物利用度低等问题, 使其成药性及临床使用受到局限。超分子“印迹模板”理论作为中药制剂研究的新兴方式, 已从中药制剂的修饰性<sup>[60]</sup>、缓控释性<sup>[61]</sup>、安全性<sup>[62]</sup>等多个角度展开研究, 并取得一定进展<sup>[63]</sup>。中药化学成分的分子识别与自组装是其中的一部分, 在改善中药药效成分的成药性上具有巨大潜力。一是基于有效成分的自识别与自组装特性直接进行化学修饰, 二是借助分子识别与自组装技术合成相应的载体材料如囊泡、胶束等纳米材料<sup>[64]</sup>, 二者相结合应用也较为常见。

淀粉结构修饰后, 可制备成良好的药物载体<sup>[65]</sup>。葡萄糖响应性的氧化淀粉聚合物, 在生理条件下可以自组装形成球形胶束, 控制胰岛素的释放行为<sup>[66]</sup>。抗癌成分熊果酸可以与乳酸和低聚氨基酸树突状分子自组装成纳米粒子, 能增强自身的水溶性与生物利用度, 同时显示出肝癌靶向的潜力<sup>[67]</sup>。聚乙二醇与齐墩果酸经由酯键连接成的聚合物可在溶剂中自组装包载 10-羟基喜树碱药物形成纳米粒子, 既能达到缓释作用又能提高溶解度<sup>[68]</sup>。人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 与原人参二醇自组装的人参纳米粒载药量高, 在体内外都显示出良好的抗肿瘤效果<sup>[69]</sup>。改性白及多糖可作为抗肿瘤药物紫杉醇的载药材料与其自组装形成纳米粒, 在小鼠抗癌实验中表现出显著疗效, 其疗效与白及多糖的取代度有相关性<sup>[70-71]</sup>。具有缓释特性的茶多酚-明胶-壳聚糖纳米粒通过自组装技术制备而成, 可进一步用作多酚类药物的载体<sup>[72]</sup>。张力等<sup>[73]</sup>利用可溶性明胶与壳聚糖通过静电结合形成的复合物作为载体与药物进行自组装, 制备得到具有缓释特性的丁香酚纳米胶囊。以两亲性壳聚

糖-去氧胆酸聚合物为材料制备的积雪草酸自组装胶束对提高生物利用度有良好作用<sup>[74]</sup>。茶多酚-蜂毒肽纳米复合物由多聚表没食子儿茶素没食子酸酯与蜂毒肽组装形成<sup>[75]</sup>。此复合物分布均一,并具有“药辅合一”特性,既有利于蜂毒肽的安全使用,也能发挥二者协同抗肿瘤的作用,为药物载体的更好利用提供了参考。

### 3 结语与展望

中药化学成分是大自然赠与的瑰宝,分子识别与自组装是取自大自然的智慧,二者的有机结合使得中医药研究的过程中能挖掘到更多的宝藏,展现了其独特的魅力。从微观角度对中药化学成分进行研究,探求中医药基础理论,不仅使中药的物质基础及作用机制更明确,而且兼顾了药物、疾病和人体等因素,与中医药所强调的整体观不谋而合。中药化学成分的分子识别与自组装在中医药研究中已初显成效,在中医药现代化事业中拥有广阔的应用前景,有利于推动中医药国际化进程。

#### 参考文献

- [1] 徐家业. 超分子化学发展简介 [J]. 有机化学, 1995, 15(2): 133-144.
- [2] Whitesides G M, Mathias J P, Seto C T. Molecular self-assembly and nanochemistry: A chemical strategy for the synthesis of nanostructures [J]. *Science*, 1991, 254(5036): 1312-1319.
- [3] 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.
- [4] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [5] 王克让. 基于芳香分子-糖类手性超分子组装体及功能 [J]. 化学进展, 2015, 27(6): 775-784.
- [6] 王乃兴. 利用天然手性源合成复杂手性化合物的方法 [J]. 中国科学: 化学, 2010, 40(4): 295-302.
- [7] Pushpamalar J, Veeramachineni A K, Owh C. Biodegradable polysaccharides for controlled drug delivery [J]. *Chem Plus Chem*, 2016, 81(6): 504-514.
- [8] 许威, 崔继来, 李娟, 等. 蛋白质/多糖自组装及其应用 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(20): 214-217.
- [9] Xing P Y, Zhao Y L. Controlling supramolecular chirality in multicomponent self-assembled systems [J]. *Accounts Chem Res*, 2018, 51(9): 2324-2334.
- [10] Singh A, La Duc D, Al Kobaisi M, et al. Chiral assembly of AIE-active achiral molecules: An odd effect in self-assembly [J]. *Chemistry*, 2017, 23(16): 3950-3956.
- [11] Yang Y, Liang J, Pan F. Macroscopic helical chirality and self-motion of hierarchical self-assemblies induced by enantiomeric small molecules [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3808.
- [12] Blanz A, Armes S P, Ryan A J. Self-assembled block copolymer aggregates: From micelles to vesicles and their biological applications [J]. *Macromol Rap Commun*, 2009, 30(4/5): 267-277.
- [13] Lim Y B, Lee M. Self-assembled multivalent carbohydrate ligands [J]. *Organ Biomol Chem*, 2007, 5(3): 401-405.
- [14] Fang H, Zhao X, Lin Y. A Natural glycyrrhizic acid-tailored light-responsive gel [J]. *Chem Asian J*, 2018, 13(9): 1192-1198.
- [15] Gao Y, Hao J, Yan Q. A natural triterpenoid-tailored phosphate: *In situ* reduction of heavy metals spontaneously to generate electrochemical hybrid gels [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(20): 17352-17358.
- [16] 卢金荣, 巨勇. 基于天然产物骨架的有机凝胶 [J]. 有机化学, 2013, 33(3): 469-482.
- [17] Datta S, Bhattacharya S. Multifarious facets of sugar-derived molecular gels: Molecular features, mechanisms of self-assembly and emerging applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(15): 5596-5637.
- [18] 闫雪霏, 杨晔, 尹登科. 两亲性多糖自组装胶束给药系统研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 175-178.
- [19] 王路, 李书彬, 王振宇. 生物医用天然多糖自愈凝胶研究进展 [J]. 卫生研究, 2016, 45(6): 1020-1025.
- [20] 戴玲, 廖洪梅, 沈业寿, 等. 原子力显微镜观察丹皮多糖分子的形貌结构及自组装行为 [J]. 激光生物学报, 2007, 16(6): 749-750.
- [21] 许小娟. 刚性多糖链的自组装行为及其生物医学应用研究 [A] // 中国化学会 2017 全国高分子学术论文报告会摘要集——主题 B: 生物大分子 [C]. 北京: 中国化学会高分子学科委员会, 中国化学会, 2017.
- [22] Bag B G, Garai C, Majumdar R. Natural triterpenoids as renewable nanos [J]. *Struct Chem*, 2012, 23(2): 393-398.
- [23] 马媛, 石明辉, 戴均贵, 等. 18 $\beta$ -甘草次酸的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2018, 33(4): 563-567.
- [24] 康蕾, 李学强, 王凤荣. 18 $\beta$ -甘草次酸结构修饰及生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1430-1442.
- [25] Bag B G, Majumdar R. Self-assembly of a renewable nano-sized triterpenoid 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid [J]. *RSC Adv*, 2012, 2(23): 8623.
- [26] 周悦芳, 叶雅晴, 范培红. 白桦醇与白桦酸的结构修饰与抗肿瘤活性研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017,

- 34(9): 838-847.
- [27] Bag B G, Dash S S. Hierarchical self-assembly of a renewable nanosized pentacyclic dihydroxy-triterpenoid betulin yielding flower-like architectures [J]. *Langmuir*, 2015, 31(51): 13664-13672.
- [28] Qian Y, Zhong X, Li Y. Fabrication of uniform lignin colloidal spheres for developing natural broad-spectrum sunscreens with high sun protection factor [J]. *Ind Crops Prod*, 2017, 101: 54-60.
- [29] 孙 静, 姜 宇, 陶 俊. 植物油质蛋白的结构、功能及应用 [J]. *植物生理学报*, 2018, 54(3): 363-369.
- [30] 王金梅, 陈燕琼, 王梦萍, 等. 大豆蛋白自组装纤维聚集体的界面及乳化性质研究 [J]. *中国粮油学报*, 2016, 31(12): 33-38.
- [31] 贺俊杰, 张振海, 陈 彦. 甘草酸与脱氧胆酸钠分子自组装胶束的形成及稳定性研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(5): 941-946.
- [32] 陈伟鸿, 肖俊勇, 马方励, 等. 难溶性植物蛋白与功能油脂的自组装复合物的制备及其消化吸收 [J]. *食品工业科技*, 2017, 38(6): 106-109.
- [33] 付先军, 王振国, 李学博, 等. 基于化学结构相似性的植物类中药“性-构”关系分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(6): 2657-2661.
- [34] 刘 惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性 [J]. *中草药*, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [35] 贺 鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 超分子“印迹模板”理论解析中药五味 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2763-2770.
- [36] 刘润南, 贺福元, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药升降浮沉 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2771-2776.
- [37] 周 晋, 刘 惠, 刘文龙, 等. 基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨 [J]. *药学学报*, 2018, 53(11): 1808-1816.
- [38] 廖 琼, 杨岩涛, 刘志刚, 等. 从茜草素的超分子印迹作用探讨中药归经体外研究方法 [J]. *中草药*, 2015, 46(22): 3364-3369.
- [39] 周逸群, 陶叶琴, 邱 云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(18): 3496-3500.
- [40] 苏 彤, 袁 芮, 张 超, 等. 基于体内自组装胶束思维分析千金子脂肪油对 4 种千金子素的增溶作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(7): 160-164.
- [41] 侯 健, 李 杰, 孙 娥, 等. 以羊脂油制备淫羊藿黄酮自组装胶束对其生物利用度的增效作用研究 [J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(9): 726-730.
- [42] 侯 健, 李 杰, 孙 娥, 等. 基于体内自组装胶束形成机制探究羊脂油炙淫羊藿对大鼠温肾助阳的增效作用 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(14): 2633-2637.
- [43] 李海英, 贺 鹏, 贺玉婷, 等. 中药复方配伍研究的关键问题及超分子化学解决对策 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2757-2762.
- [44] 樊启猛, 贺 鹏, 李海英, 等. 基于超分子“印迹模板”整合分析中药“十八反”配伍禁忌 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2777-2784.
- [45] Ke L J, Gao G J, Zhou Z W. Encapsulation of aconitine in self-assembled licorice protein nanoparticles reduces the toxicity *in vivo* [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10(1): 449.
- [46] 陈思阳, 李文姣, 樊启猛, 等. 中药提取工艺的超分子“印迹模板”作用规律探讨 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2785-2790.
- [47] Zhang C, Cui H, Han Y. Development of a biomimetic enzyme-linked immunosorbent assay based on molecularly imprinted polymers on paper for the detection of carbaryl [J]. *Food Chem*, 2017, 240: 893-897.
- [48] 王 虹, 孙 彦. 分子印迹聚合物研究: 从小分子到生物大分子 [J]. *高分子通报*, 2005(1): 86-93.
- [49] 左振宇, 张光辉, 雷福厚, 等. 分子印迹聚合物在中药活性成分分离中的应用进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(23): 5019-5031.
- [50] 向海艳, 范银洲, 李 曼, 等. 选择性富集分离虎杖中白藜芦醇苷的分子印迹聚合物的制备及分子识别性能研究 [J]. *分析测试学报*, 2013, 32(1): 45-50.
- [51] 阮永欣, 马应霞, 王茹娟, 等. 槲皮素磁性分子印记聚合物的制备及其吸附性能 [J]. *功能高分子学报*, 2016, 29(1): 68-74.
- [52] 潘浪胜, 刘敏敏, 田红锦, 等. 木犀草素分子印迹聚合物的分子识别特性及固相萃取研究 [J]. *高校化学工程学报*, 2009, 23(2): 360-364.
- [53] 姚 杰, 乔 华, 吕俊杰, 等. 高良姜素分子印迹聚合物分子识别性研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(18): 2614-2618.
- [54] 李小燕, 仝海娟, 雷福厚, 等. 青蒿素分子印迹聚合物分子识别性研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(4): 795-798.
- [55] 雷启福, 钟世安, 向海艳, 等. 儿茶素活性成分分子印迹聚合物的分子识别特性及固相萃取研究 [J]. *分析化学*, 2005, 33(6): 857-860.
- [56] 杨 青, 徐 锐, 门吉英, 等. 阿魏酸分子表面印迹聚合物材料的设计制备及分子识别特性 [J]. *高分子材料科学与工程*, 2016, 32(2): 173-178.
- [57] 谢 静, 青芳竹, 青琳森, 等. 具有分子识别特性的新型大黄酸功能化树脂的制备 [J]. *华西药学杂志*, 2015, 30(5): 547-549.
- [58] 常怀春, 郭兴家, 张来启. 咖啡因分子印迹酚醛吸附树脂的分子识别特性 [J]. *高分子材料科学与工程*, 2012, 28(4): 106-109.

- [59] Qing L S, Xiong J, Xue Y. Using baicalin-functionalized magnetic nanoparticles for selectively extracting flavonoids from *Rosa chinensis* [J]. *J Separ Sci*, 2015, 34(22): 3240-3245.
- [60] 周 晋, 刘 惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.
- [61] 杨岩涛, 陶叶琴, 唐闻汉, 等. 中药控缓释制剂多成分整体受控的超分子机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(24): 4675-4679.
- [62] 贺福元, 贺 红, 周逸群, 等. 中药注射剂超分子“印迹模板”特征对其 (类) 致敏性影响的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 345-349.
- [63] 李文姣, 刘文龙, 杨岩涛, 等. 基于超分子“印迹模板”特征的中药制剂体系可调配性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5733-5739.
- [64] Bilia A R, Bergonzi M C, Guccione C. Vesicles and micelles: Two versatile vectors for the delivery of natural products [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, 32: 241-255.
- [65] 杨金龙, 高春梅, 吕少瑜, 等. 淀粉基聚合物胶束用作药物载体 [J]. 高分子学报, 2015(6): 617-623.
- [66] 温 娜. 葡萄糖响应性淀粉纳米粒子的制备及其对胰岛素的控制释放行为研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [67] Shen Z, Li B, Liu Y. A self-assembly nanodrug delivery system based on amphiphilic low generations of PAMAM dendrimers-ursolic acid conjugate modified by lactobionic acid for HCC targeting therapy [J]. *Nanomed: Nanotechnol Biol Med*, 2017, 14(2): 227-236.
- [68] 王英飒, 田雅洁, 马芸芸, 等. 齐墩果酸-聚乙二醇纳米载药粒子的制备及性能研究 [J]. 离子交换与吸附, 2017, 33(4): 340-349.
- [69] Lin D, Weiyan Z, Chuanling S. “Nano-ginseng” for enhanced cytotoxicity AGAINST cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 627.
- [70] 刘天娇, 刘福强, 王艳萍, 等. 白及多糖疏水改性的研究 [J]. 中成药, 2015, 37(2): 423-426.
- [71] 赵文萃, 张 琦, 刘福强, 等. 疏水改性白芨多糖自组装紫杉醇纳米粒抗小鼠肝癌作用 [J]. 中成药, 2017, 39(7): 1512-1514.
- [72] 张 茵, 孟 晨, 常 俊, 等. 自组装法制备茶多酚-明胶-壳聚糖纳米粒及其性质表征 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(2): 178-184.
- [73] 张 力, 张 娟, 马凌艳, 等. 自组装法制备丁香酚纳米胶囊及其性能表征 [J]. 食品科学, 2018, 39(8): 198-204.
- [74] 尹丽娜, 张雅雯, 周云琨, 等. 积雪草酸自组装胶束的构建及其大鼠体内药动学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4891-4896.
- [75] 方 栋, 张 蕾, 孙 娟, 等. “药辅合一”茶多酚-蜂毒肽纳米复合物的制备及抗肿瘤研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3300-3307.