

从中药全过程视角探析纳米颗粒自组装行为及应用

胡静雯, 贾国香, 董亚倩, 卢倩, 田锁燕, 杨琰琰*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 随着纳米技术的兴起, 自组装成为了近年受到广泛关注的热点之一。自组装是分子间通过非共价键形成纳米管、纳米纤维、胶束和囊泡等纳米结构的过程。越来越多的研究表明, 中药材从采收、炮制、煎煮、制剂到进入体内等过程中, 普遍有纳米形态产物存在。究其原因, 主要是中药活性成分如糖类、蛋白质、黄酮、萜类、生物碱、有机酸、金属离子等具有自组装特性, 能基于相互作用力与不同成分缔合, 提高难溶性药物溶解度, 增强药理活性, 减少不良反应。中药自组装纳米颗粒的发现, 对改善中药体内稳定性差、生物利用度低、半衰期短等问题具有重要意义。总结并分析了近年来中药自组装行为及应用的研究结果, 特别是存在于采收至体内各个过程的自组装现象, 以期为实现药物精准递送、丰富中药剂型、阐明中药药效物质基础提供参考, 为中药现代化研究的深入应用拓展思路。

关键词: 中药; 自组装; 全过程; 纳米颗粒; 糖类; 蛋白质; 黄酮; 萜类; 生物碱

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)22-7307-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.035

Exploring self-assembly behavior and application of nanoparticles from perspective of whole process of traditional Chinese medicine

HU Jing-wen, JIA Guo-xiang, DONG Ya-qian, LU Qian, TIAN Suo-yan, YANG Shen-shen, LI Yu-bo

School of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: With the rise of nanotechnology, self-assembly has become one of the hotspots that has received extensive attention in recent years. Self-assembly is the process of forming nanostructures such as nanotubes, nanofibers, micelles, and vesicles through non-covalent bonds between molecules. More and more studies have shown that Chinese medicinal materials generally have nano-form products in the process of harvesting, processing, decoction, preparation and entering the body. The main reason is that the active ingredients of traditional Chinese medicine such as carbohydrates, proteins, flavonoids, terpenes, alkaloids, organic acids, metal ions, etc. have self-assembly properties, which can associate with different components based on the interaction force to improve the solubility of insoluble drugs, enhance pharmacological activity and reduce adverse reactions. The discovery of self-assembled nanoparticles in traditional Chinese medicine is of great significance to improve the problems of poor *in vivo* stability, low bioavailability and short half-life of traditional Chinese medicine. This paper summarizes and analyzes the research results on the self-assembly behavior and application of traditional Chinese medicine in recent years, especially the self-assembly phenomenon that exists in various processes from harvesting to the body, in order to achieve precise drug delivery, enrich traditional Chinese medicine formulations, clarify the material basis of traditional Chinese medicine pharmacodynamics and provide reference and expand ideas for the in-depth application of traditional Chinese medicine modernization research.

Key words: traditional Chinese medicine; self-assembly; whole process; nanoparticles; carbohydrates; proteins; flavonoids; terpenes; alkaloids

中药是中华民族的瑰宝之一, 其不良反应普遍较西药低, 在许多疾病的临床治疗中具有很大的优势^[1]。近年来, 纳米技术的兴起使人们对传统中药

研究重心逐渐向纳米中药转移, 中药纳米化能够有效解决中药半衰期短、生物利用度低、体内稳定性差等问题^[2]。自组装是纳米技术的重要组成部分,

收稿日期: 2022-05-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903933)

作者简介: 胡静雯 (1998—), 女, 硕士, 研究方向为中药制剂。E-mail: 15822358059@163.com

*通信作者: 杨琰琰 (1984—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为中药成分的胃肠转运与剂型设计。E-mail: shine2099@163.com

李遇伯 (1978—), 女, 博士, 教授, 主要研究方向为药物分析、药物代谢组学。E-mail: kyubolil@163.com

广泛存在于各个领域^[3-4]。中药自组装是近年各学者研究与探讨的热门话题,中药成分复杂、结构独特,因而成分间易发生相互作用产生聚集或自组装形成聚集体。随着这一概念逐渐为人所知,研究人员发现中药复杂体系中普遍存在自组装纳米成分。如 Zhuang 等^[5]在 60 味中药及 24 个中药复方水提物中均发现了中药自组装纳米颗粒的存在。完茂林等^[6]则在丹参等 22 种中药水煎液发现了大量纳米级颗粒。

中药自组装纳米颗粒的发现,使人们不再着眼于单一成分的研究,而更多地关注成分间相互作用,深入挖掘中药自组装纳米颗粒的形成机制、组成成分及药理作用。中药鲜药、炮制品及制剂等是中药主要的应用形式,在这些中药形式产生过程中均发现有自组装现象存在,将自组装与中药全过程相结合,不仅可以从物质基础上阐明自组装的机制,也可以为阐明中药全过程药效学的物质基础提供新的视角。本文以中药全过程中出现的自组装行为为切入点,重点阐述了各个环节出现的自组装行为以及

对药效的改变,为研究各阶段中药成分、药理作用提供一定的理论依据。

1 中药自组装概述

自组装是分子的无序实体由于非共价键力,即氢键、静电力、范德华力、 π - π 相互作用、疏水相互作用和配位相互作用等,自发排列成有序结构(如纳米管、纳米纤维、胶束和囊泡)的过程^[7-8]。中药自组装即中药成分,如氨基酸、糖、核苷碱基、甾体、三萜、香豆素等通过非共价键形成纳米聚集体(即纳米颗粒)^[9]。各类中药成分因结构不同,其自组装行为的产生机制也各异。例如,糖类的复杂结构中富含大量亲水基团,因而能通过疏水作用或者氢键作用与其他结构单元发生自组装行为^[10],而三萜类成分的刚性骨架和多手性中心使其容易在不同介质中以多种形式折叠形成自组装纳米颗粒^[11]。目前,文献报道的中药自组装行为可以发生在同种成分中,也可发生在不同成分中^[12],下表列举了部分中药成分的自组装机制。

表 1 同种成分与不同成分中的自组装机制

Table 1 Self-assembly mechanism in same component and different components

成分	自组装行为	文献	
同种成分	醌类	大黄酸可通过异位叠加和氢键结合的方式进行自组装	13
		金丝桃素具有近乎平面的 β -共轭结构, 易在水性环境中形成不溶性聚集体	14
	皂苷类	桔梗皂苷可以在高于临界胶束浓度 (critical micelle concentration cmc, CMC) 的水溶液中自组装形成各种形状的囊泡, 推测与其自带的糖链结构有关	15
		柴胡皂苷可以通过氢键作用和疏水作用进行自组装	16
		人参皂苷 Ro 是一种双糖苷皂苷, 具有与三萜苷元连接的两条糖链: <i>D</i> -葡萄糖和 <i>D</i> -葡萄糖醛酸在 C-3 处连接, 另一个 <i>D</i> -葡萄糖连接在 C-28 上; 这种特殊的三嵌段共聚物样结构导致人参皂苷 Ro 在水溶液中自组装	17
	蛋白质类	加热状态下, 当归蛋白的结构将会展开, 暴露出疏水基团, 从而聚集成当归蛋白纳米颗粒	18
		甘草蛋白在水相环境中加热即可形成纳米颗粒	19
	多糖类	丹皮多糖可通过链间氢键的作用聚集组装形成不同结构	20
不同成分	人参皂苷、柴胡皂苷	人参皂苷 Ro 可以通过闭合扁圆膜形成囊泡。在低浓度下, 柴胡皂苷 a 溶解在囊泡的栅栏层中	17
	小檗碱、肉桂酸	小檗碱分子之间可以通过 π - π 叠加相互作用形成层状三维晶体堆积结构, 之后可与肉桂酸分子通过氢键的聚合作用形成均匀的纳米颗粒	21
	小檗碱、大黄酸	小檗碱分子插入到层状堆积的大黄酸分子结构中可形成纳米颗粒	22
	小檗碱、黄芩苷	小檗碱与黄芩苷受静电和疏水相互作用形成纳米颗粒	23
	小檗碱、汉黄芩苷	与汉黄芩苷形成纳米纤维	23
	醋炙柴胡多糖、黄芩苷、醋炙柴胡多糖	在水中自组装形成胶束状聚集体, 通过氢键和疏水力的相互作用将黄芩苷或大黄酸包裹起来	24
	大黄酸		

大黄酸

2 中药全过程自组装行为研究

中药在生产加工和使用过程中,其药理作用及药效成分都会受到自组装的影响。下面本节将从中

药全过程,即鲜药、炮制、煎煮、制剂的成型和贮存以及最终给药到体内等多个阶段分析其过程中自组装行为(图 1)。

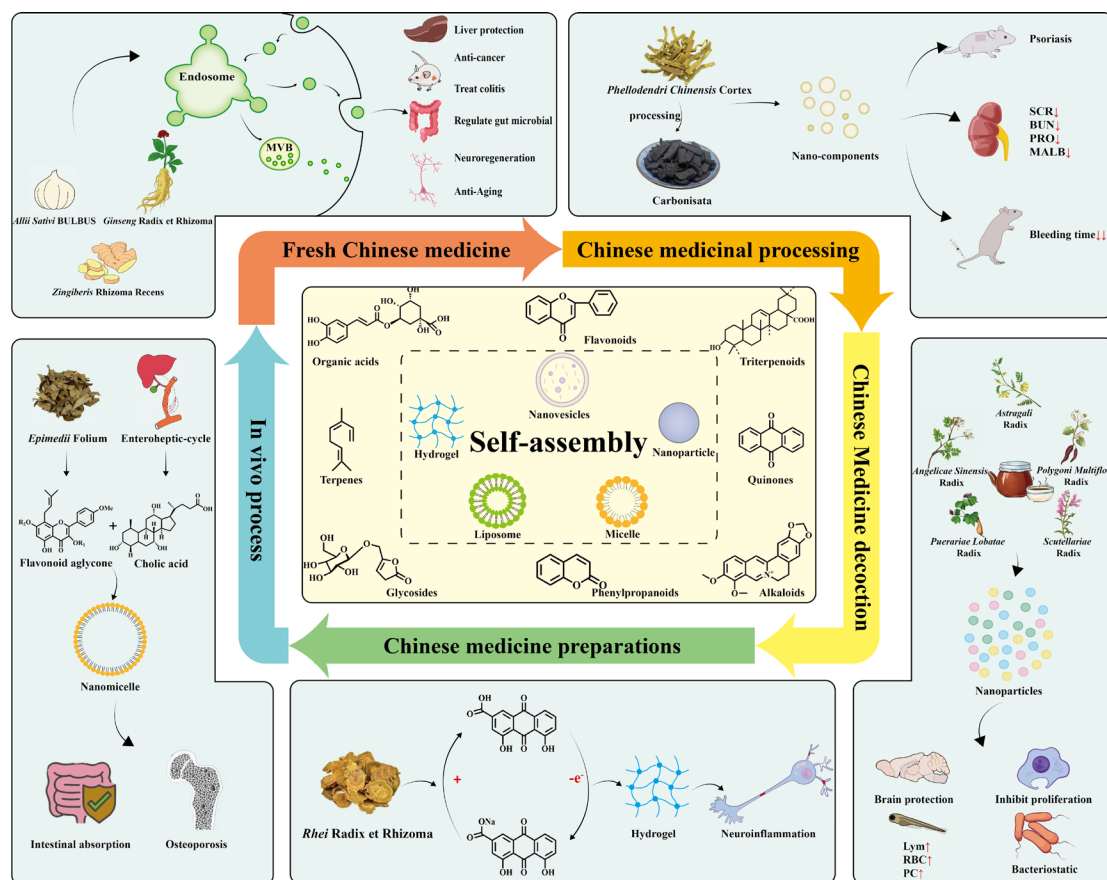


图 1 中药全过程自组装行为及应用

Fig. 1 Self-assembly behavior in whole process of traditional Chinese medicine and its application

2.1 中药鲜药与自组装

鲜药应用历史悠久，且药性、成分及药效等与干药存在一定的差异，对鲜药的研究有利于其合理的应用^[25]。目前文献中对鲜药中的自组装行为研究较少，但学者多认为来源于植物的囊泡是由各种初级、次级代谢产物自组装的产物^[26]，并且这些植物来源纳米囊泡能作为一种新的途径用于治疗疾病。生姜作为人们日常生活必不可少的可食用中药，其提取物中分离的口服纳米颗粒在酒精性肝损伤小鼠模型中表现出较好的肝脏保护作用^[27]，并且在抗癌^[28-29]、治疗结肠炎^[30]、调节肠道微生物水平^[31]等方面都展现出良好的治疗活性，还能通过抑制 NLRP3 炎症体的激活对抗自身炎症性疾病、神经退行性疾病和代谢疾病等众多疾病^[32]。除此以外，人参来源纳米囊泡在神经再生^[33]、抗肿瘤^[34-35]、抗衰老^[36]等多方面展现出杰出的医疗潜力。大蒜来源纳米囊泡^[37]对高脂饮食诱导的肥胖症有显著疗效。桑白皮来源纳米囊泡^[38]可作为新型药物用于预防和治疗肠道相关炎症疾病。同时有学者研究发现一些

根类植物的粘液中存在天然的纳米颗粒，具有特殊的性能。洋常春藤的黏性分泌物中含有一种富含阿拉伯半乳聚糖蛋白的天然纳米颗粒^[39]，该纳米颗粒具有强紫外消光性和良好的可见光透明度，是防晒剂和化妆品填充剂的理想选择^[40-41]。Li 等^[42]通过原子力显微镜和高速光学暗场显微镜在山药根粘液中观察到纳米颗粒，发现的山药纳米颗粒含有丰富的蛋白质成分和少量的淀粉，并且具有用于原位和定量检测溶液中的大型生物颗粒或病毒的能力。

2.2 中药炮制与自组装

中药材多经炮制加工后用于临床，这是中药的特点之一^[43]。中药的药效及毒性等与中药炮制密切相关，炮制过程中使用炮制辅料能有效提高药效或减少毒性^[44]。羊脂油是中药油炙法常用的液体辅料之一，经羊脂油炙后的淫羊藿温肾助阳功效显著增强^[45]。顾慧敏等^[46]发现在炙淫羊藿中羊脂油通过促进自组装胶束的形成从而提高活性成分的溶解度，并以代表性活性成分宝藿苷 I 为研究对象，发现加入羊脂油后形成的自组装胶束粒径减小、电位绝对值

升高, 稳定性升高, 并且大大改善了在大鼠体内的生物利用度。

近年来, 不少学者发现中药中的一些蛋白质成分能发生非酶糖基化反应而自组装成纳米颗粒。张小梅^[47]从温度稳定性、100 ℃处理时间及 pH 稳定性三个方面, 对比研究鲜品(新鲜采挖)、生药(日晒干燥)和饮片(浸润切片再干燥)当归中的当归蛋白自组装纳米颗粒的能力。总体来说, 同一条件(温度、100 ℃处理时间或 pH)下饮片当归蛋白形成的纳米颗粒粒径最小, 但形成的纳米颗粒稳定性较差。

炭药是一类具有特色的中药炮制品, 以血余炭、蒲黄炭、白术炭、荷叶炭、生地炭、棕榈炭为代表的几十种中药, 炒炭后普遍会增强或产生止血、止泻及收敛的作用, 其药效成分一直是人们研究的内容。近年来不少学者从炭药中提取出一种与纳米材料学中“碳点”性质极为相似的纳米成分^[48], 将其命名为“中药炭药纳米粒”, 即“中药碳点”。这种碳点是直径小于 10 nm 的球形颗粒, 具有良好的生物相容性和光学特性, 并且稳定性高、毒性低^[49-50]。学者发现经炭化的中药在止血^[51]、抗炎^[52]、镇痛^[53]、

保肝^[54]等各方面具有优异的疗效。以黄柏为例, 黄柏炭最早见于《太平圣惠方》中, 对各种出血性疾病有令人满意的治疗效果。Liu 等^[55]用小鼠尾巴截肢和肝脏划痕模型, 探索黄柏碳点的止血效果, 发现黄柏碳点治疗组的出血时间显著减少。此外, 黄柏碳点能通过降低血清肌酐、血尿素氮、尿总蛋白和微量白蛋白尿浓度等抑制肾功能障碍改善尖吻蝮蛇毒诱导的急性肾损伤^[56]。Zhang 等^[57-58]在前期研究中发现, 黄柏碳点在改善咪喹莫特诱导银屑病小鼠模型症状方面, 具有显著的抗银屑病活性, 潜在机制可能与在体外和体内抑制 M1 极化和相对促进巨噬细胞的 M2 极化有关。

2.3 中药煎煮与自组装

中药的药效及药理, 除了与中药中的活性成分有关, 还与中药汤剂的物理状态、煎煮过程中发生的化学反应以及颗粒变化息息相关。中药煎煮过程产生的沉淀经研究表明是药物有效成分存在的一种形式^[59]。在正常的煎煮过程中, 中药活性成分如蛋白质、多糖、淀粉、苷类、萜类、黄酮、有机酸和金属离子等多种成分倾向于在富水条件下形成微摩尔浓度的聚集体^[60](图 2)。

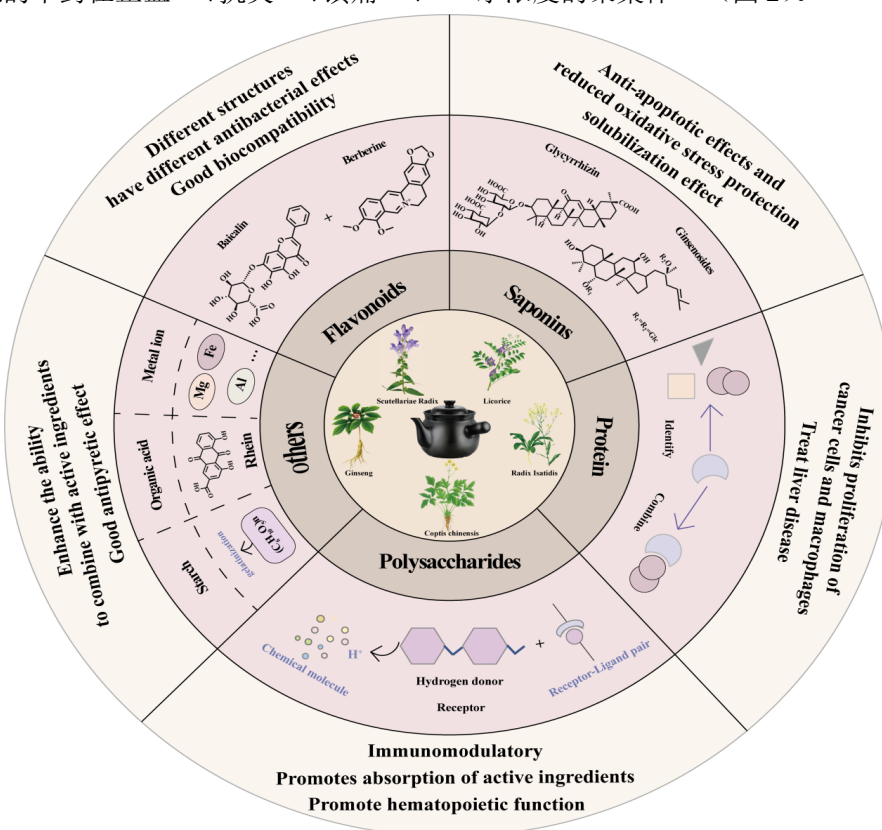


图 2 煎煮过程各类成分自组装行为

Fig. 2 Self-assembly behavior of various components during decoction

2.3.1 黄酮类 黄酮类成分在中药中分布广泛,多以苷类形式存在。大多数苷类成分是酸性或中性的,在煎煮过程中易与小檗碱等生物碱成分发生酸碱中和反应自组装成纳米颗粒。黄芩苷是一种典型的酸性糖苷,结构中带羧基而显酸性,含有黄芩苷成分的中药复方汤剂如黄连解毒汤^[61],煎煮过程中普遍有沉淀产生,且沉淀含量可达全汤的 2.63%。Chen 等^[62]用液质联用法分析该汤剂中的沉淀成分,发现其主要化学物质为黄芩苷和小檗碱。基于此结论,Wang 等^[63]通过等温滴定量热法分析 2 种成分的结合热和反应的热力学参数,结果表明,沉淀的形成是非共价键合的化学反应,而不是简单的物理聚集。根据成分分析和热力学结果,研究人员认为黄连解毒汤中的沉淀物是自组装形成的。在形态构造上,Li 等^[23]发现小檗碱和黄芩苷更趋于形成纳米颗粒,和汉黄芩苷形成纳米纤维。实验表明,因这种不同的空间构造和自组装过程,纳米颗粒的抑菌作用比小檗碱更强,相反纳米纤维更弱。此外,体外溶血试验、细胞毒性试验和斑马鱼体内毒性试验结果表明,所得自组装纳米成分具有良好的生物相容性。

2.3.2 皂苷类 皂苷是许多中药的有效成分,人参、甘草、柴胡等常用中药中含有 85% 以上的皂苷^[64]。Zhao 等^[65]在脑络通心汤中发现了纳米颗粒的存在,分离表征及液质联用技术结果显示,该纳米颗粒主要由多糖、蛋白质与人参皂苷、黄芪甲苷等构成。在此基础上,考察了此汤剂对大鼠脑中动脉闭塞模型大鼠脑保护作用,发现纳米颗粒与汤剂均具有神经保护作用,但去除纳米颗粒的汤剂显著降低了氧化应激保护和抗凋亡作用,表明脑络通心汤的神经保护作用与这些纳米颗粒密切相关。三萜皂苷是甘草的主要成分之一,因结构具两亲性易形成胶束,主要发挥增溶作用^[66]。沈成英等^[67-68]发现芍药与甘草联用后,有效提高了汤剂中有效成分的吸收效率,推测为汤剂中甘草酸自组装形成纳米颗粒,包裹白芍中的活性成分,促进其吸收。麻黄与甘草配伍煎煮后^[69],抗炎作用较单煎液增强,其增效原理可能与甘草与麻黄配伍后麻黄活性成分麻黄碱、甲基麻黄碱等含量增加有关。甘草与淫羊藿及青黛^[70-71]等配伍后均能发挥增溶作用,促进药物成分的溶出。

2.3.3 蛋白质类 蛋白质间或蛋白质与其他分子间由于特定的识别和结合能力,能自组装成纳米颗

粒。淡水蛤汤^[72-73]是一种治疗肝脏疾病的民间方剂。表征及鉴定结果显示,汤剂中分离出的纳米颗粒,主要由蛋白质、多糖和脂质等成分组成,并含有 6 种植物甾醇。该纳米颗粒能有效抑制胆固醇摄取,具有治疗非酒精性脂肪肝的作用。桃仁大黄汤^[74]、栝楼桂枝汤^[75]中的纳米颗粒均由蛋白质与鞣质氢键作用结合生成,纳米颗粒的形成,对汤液中的其他有效成分的溶出均有影响。从板蓝根水煎剂^[76]分离的纳米颗粒中鉴定出 2 种组成型糖化蛋白,该纳米颗粒可能是糖基化和煮沸时诱导产生的。水煎剂中的板蓝根纳米颗粒在相同浓度下能促进正常细胞增殖,同时抑制癌细胞和巨噬细胞的增殖。甘草-黄连药对在临床上应用广泛,学者对其产生纳米颗粒的研究多集中于甘草酸等小分子上。李文等^[77]首次发现甘草-黄连水煎液沉淀中含有蛋白质成分,是甘草蛋白与黄连中异喹啉类生物碱在疏水作用及静电作用下形成的纳米颗粒,与单体黄连素相比,形成的纳米颗粒抑菌活性更强。

2.3.4 多糖类 多糖成分良好的氢供体和受体,可以与其他分子相互作用形成纳米成分。为探索“活性成分的吸收是否与汤剂中的颗粒聚集有关”,Wu 等^[78]以黄连汤为例,分别研究了去除纳米颗粒的黄连汤,黄连汤主要有效成分小檗碱及含有纳米颗粒的黄连汤中成分在肠道上的吸收情况,结果显示黄连汤中的黄连多糖纳米颗粒能通过调节肠上皮细胞之间的紧密连接等多种机制发挥促进活性成分吸收的作用。Iitsuka 等^[79]利用超速离心和电子显微镜,在中药水煎剂中发现了一种由多糖组成的新型未知纳米颗粒。该纳米颗粒能通过吞噬作用进入巨噬细胞中,并上调炎症性细胞因子 IL-6 发挥免疫刺激作用。四物汤^[80]中提取出的纳米颗粒,其成分主要由多糖、蛋白质和 DNA 组成,且多糖成分含量高达 57%。在斑马鱼辐射损伤实验中,四物汤纳米颗粒对辐射导致的斑马鱼骨髓造血功能损伤展现出良好的再生促进作用。此外,四物汤及其纳米颗粒对苯肼诱导的斑马鱼胚胎溶血性贫血模型中的血细胞均具保护作用,同时可减轻苯肼的心脏毒性。葛根芩连汤^[81]含淀粉量高达 22%~26%,在煎煮过程中淀粉大量煎出并糊化,糊化淀粉颗粒不定形且具黏连作用,这种结构能增强与小檗碱结合能力,增加小檗碱溶出。

2.3.5 其他 除上述成分外,一些中药中的金属离子和有机酸成分等也会在煎煮过程中自组装形成纳米颗粒。石膏中富含金属离子,含有石膏的汤剂在

煎煮时其金属离子会和像甘草酸、肉桂酸等成分形成络合物而沉淀,使得汤剂中甘草酸或肉桂酸等有效成分溶出率降低^[82]。白虎汤^[83]是含石膏的常见汤剂,汤剂中球状纳米颗粒主要由 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 等金属离子及新芒果苷、芒果苷、甘草酸和甘草酸铵等具有解热作用的活性化合物构成。在解热实验中,白虎汤纳米颗粒效果优于白虎汤,合理推测与纳米颗粒容易被细胞摄入并靶向大脑和肺部有关。有机酸类成分作为中药的一类重要的活性成分,与生物碱极易发生酸碱中和反应产生复合物。X 射线光电子能谱结合能及静电荷实验证实四逆汤^[84]、大黄附子汤^[85]中的药对大黄-附子(大黄酸-乌头碱)、大黄-黄连(大黄酸-小檗碱)能发生酸碱中和反应络合形成沉淀物^[86]。

2.4 中药制剂成型、贮存与自组装

中药在体外可自组装形成制剂,也可在酶促反应下在体内进行自组装。传统中药制剂云南白药因其化瘀止血、活血止痛功效已经沿用 100 多年。在 1970 年代初期,有学者指出,云南白药可能含有有助于引起血小板聚集的微米到纳米级颗粒物质^[87]。Lenaghan 等^[88]基于此推论在云南白药中发现大量的微米级和纳米级颗粒,对其进行纯化后发现云南白药溶液中存在大量均匀的纳米纤维,推测其可能是云南白药发挥药效的原因之一。大黄酸是大黄中分离出的一种蒽醌成分,但因其溶解性差,在体内生物利用度低,临床用药困难。因此对大黄酸定向自组装进行了研究,结果发现当 pH 值在 8.0~9.4 时,一些大黄酸可以去质子化形成大黄酸钠盐,并且可通过分子间 π - π 相互作用和氢键与大黄酸直接自组装成超分子水凝胶,产生的大黄酸水凝胶比其游离药物形式表现出更好的神经炎症预防效果,几乎没有细胞毒性^[13]。天然皂树皂苷是一种三萜类双二糖苷皂苷,该皂苷在油水界面能通过分子间 π - π 堆积和液-液界面上皂苷间的氢键自组装成微米级螺旋纤维网络,利用此特性可以将天然皂树皂苷用于化妆品乳液的制备^[89]。

近年来酶促反应自组装在制剂制备中也得到了广泛发展^[90]。酶促自组装主要指中药中有效成分在酶的催化下发生生物化学反应,伴随成分结构的改变,通过分子间非共价相互作用,形成特定的结构,如纳米纤维等^[91]。梅斌^[92]发现合成的紫杉醇水凝胶因子能在碱性磷酸酶的作用下,脱去磷酸根,该过程中形成的化合物,在溶液中能自组装成纳米纤维,

从而形成超分子水凝胶,对微管体外组装有一定的影响。

中药口服液是含胶体大分子的溶液,溶液中含有生物碱、苷元、挥发油等脂溶性成分、皂苷类、磷脂类、甾醇类等表面活性成分以及淀粉、蛋白质、鞣质等高分子物质,在温度及湿度等外界条件的改变下易改变其溶解度,成分间发生聚集,形成的沉淀影响制剂澄明度。如补心气口服液、小儿清热止咳口服液^[93]等,会因为贮存温度改变或时间延长,成分逐渐聚集成粒子,析出沉淀。

2.5 中药体内过程与自组装

自组装不仅会发生于中药成分间,当中药进入体内发挥药效时,其中的成分也可以与体内的成分进行结合形成胶束而产生作用。在 20 世纪时,体内成分胆汁酸^[94]就已经被证实具有一定的自组装能力,能够和食物中脂类消化产生的脂肪酸和单甘油酯等自组装成混合胶束^[95]。淫羊藿在中医临床中可用于治疗骨质疏松,这与其主要药效成分黄酮类化合物有密切的关联。研究表明羊脂油能够增强淫羊藿抗骨质疏松的作用。为了研究羊脂油增效的机制,蒋俊等^[96-97]选取了同样具有抗骨质疏松活性的 2 种淫羊藿黄酮苷元用于大鼠骨质疏松模型,发现羊脂油自身无抗骨质疏松的作用,推测羊脂油通过促进两种黄酮苷元吸收起增效作用,可能的机制是羊脂油中的脂肪酸类成分与胆汁酸及其盐类形成混合胶束,从而影响药物吸收。基于此推测进行了体外模拟实验,实验表明,在羊脂油作用下,2 种黄酮苷元能自组装形成粒径小且稳定的胶束,改善黄酮苷元的渗透系数,促进其肠吸收。值得注意的是,这类自组装现象也存在一定的负面效应。如千金子中二萜醇酯类成分与脂肪油同时进入体内时,由于胆酸盐与脂肪油的自组装特性,二萜醇酯类成分溶解度增加,同样也加剧了对胃肠道的毒性^[98]。

3 结语与展望

中药在传统与现代临床应用中具有重要的意义,具有资源丰富、价格低廉及不良反应小等特点。但也存在着生物利用度低、起效慢等问题,极大影响了中药的使用。自组装是近年人们的研究热点,中药通过自组装形成的产物与游离单体成分相比,其粒径更小、稳定性更好,并且可通过自组装包裹或吸附其他有效成分,这显著提高了难吸收中药的生物活性。总结中药在全过程自组装行为,其中大部分自组装现象都发挥正面效应,主要通过成分协

同作用及增加难溶或不溶性成分溶解度 2 个方面增强药效。如小檗碱与大黄酸复合物的抗菌作用优于单独使用每种成分的抗菌作用。甘草中存在的自组装复合体可以包裹芍药有效成分, 增加其溶解度, 延长在体内发挥作用的时间。中药自组装应用广泛, 不仅可以作为中药制剂研究的新兴方向, 还能揭示中药基础理论, 阐明减毒增效的机理。如甘草-乌头配伍使用后, 乌头中生物碱成分与甘草酸等发生酸碱中和反应形成自组装复合体, 从而降低毒性增强药效^[99]。但也存在一些中药自组装后因毒性加剧而失效。如黄连提取物中的纳米颗粒能吸附小檗碱而后作为整体被吸收, 导致急性口服毒性增强^[100]。

目前中药在自组装方面的研究取得了一定的成果, 但仍存在不少问题亟待解决: (1) 中药自组装纳米颗粒的临床可行性。稳定性是评估药物是否可能用于临床应用的关键指标, 中药自组装纳米颗粒极易受到温度、加热时间、pH 等因素的影响, 在不同条件下的纳米颗粒稳定性均有所变化。这对临床使用来说是一个新的挑战; (2) 中药自组装纳米颗粒的安全性评价。中药自组装纳米颗粒的生物安全性是重点关注的方面, 近年生物安全性研究主要以细胞毒性实验为主, 实验结果表明中药自组装纳米颗粒对多种细胞没有明显的细胞毒作用。开展在动物模型中的系统毒理学研究, 找寻纳米颗粒的毒性作用和毒性靶器官, 都是未来研究中需要考虑的内容。因此充分挖掘中药自组装纳米颗粒在中药全过程中的作用、开拓中药自组装纳米颗粒在临床上的应用是十分必要的。通过对中药全过程自组装行为及应用的总结, 利于为中药自组装纳米颗粒提供一种新的思路与想法, 对中药新药和新型辅料的制备与研究、阐释中药药效物质基础及揭示中药自组装纳米颗粒作用机制具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu W, Xing F J, Dong K, *et al.* Application of traditional Chinese medicine preparation in targeting drug delivery system [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(3): 258-265.
- [2] 刘涛, 张文君, 张国锋, 等. 纳米技术在中药中的应用 [J]. *药学研究*, 2022, 41(3): 187-194.
- [3] 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.
- [4] Whitesides G M, Grzybowski B. Self-assembly at all scales [J]. *Science*, 2002, 295(5564): 2418-2421.
- [5] Zhuang Y, Yan J J, Zhu W, *et al.* Can the aggregation be a new approach for understanding the mechanism of Traditional Chinese Medicine? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(2): 378-384.
- [6] 完茂林, 刘力, 吴鸿飞, 等. 中药水提取液中有效成分的分散行为 [J]. *中药材*, 2011, 34(3): 455-458.
- [7] Li S K, Zou Q L, Xing R R, *et al.* Peptide-modulated self-assembly as a versatile strategy for tumor supramolecular nanotheranostics [J]. *Theranostics*, 2019, 9(11): 3249-3261.
- [8] Yadav S, Sharma A K, Kumar P. Nanoscale self-assembly for therapeutic delivery [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 127.
- [9] 高玉霞, 梁云, 胡君, 等. 基于天然小分子化合物的超分子手性自组装 [J]. *化学进展*, 2018, 30(6): 737-752.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 王艳宏, 赵曙宇, 张利那, 等. 中药成分自组装的机制及应用价值综述 [J]. *中国药房*, 2021, 32(22): 2803-2806.
- [13] Zheng J, Fan R, Wu H Q, *et al.* Directed self-assembly of herbal small molecules into sustained release hydrogels for treating neural inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1604.
- [14] Liu X J, Feng Y B, Jiang C H, *et al.* Radiopharmaceutical evaluation of (131)I-protocypericin as a necrosis avid compound [J]. *J Drug Target*, 2015, 23(5): 417-426.
- [15] Dai X X, Ding H O, Yin Q Q, *et al.* Dissipative particle dynamics study on self-assembled platycodin structures: The potential biocarriers for drug delivery [J]. *J Mol Graph Model*, 2015, 57: 20-26.
- [16] 陈丽娜. 柴胡皂苷吸收、聚集特性及隐性柴胡皂苷的研究 [D]. 洛阳: 河南科技大学, 2015.
- [17] Dai X X, Shi X Y, Wang Y G, *et al.* Solubilization of saikosaponin a by ginsenoside Ro biosurfactant in aqueous solution: Mesoscopic simulation [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2012, 384(1): 73-80.
- [18] 李娴. 当归蛋白自组装效应及其应用初探 [D]. 福州: 福州大学, 2018.
- [19] 贺小燕. 甘草蛋白自组装行为研究 [D]. 福州: 福州大学, 2013.
- [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, 752.
- [21] Huang X M, Wang P L, Li T, *et al.* Self-assemblies based on traditional medicine berberine and cinnamic acid for adhesion-induced inhibition multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(1): 227-237.
- [22] Tian X H, Wang P L, Li T, *et al.* Self-assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1784-1795.
- [23] 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.
- [24] Zhao Y, Wan P, Wang J Q, *et al.* Polysaccharide from vinegar baked *Radix Bupleuri* as efficient solubilizer for water-insoluble drugs of Chinese medicine [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115473.
- [25] 彭孟凡, 苗晋鑫, 田硕, 等. 基于 2020 年版《中国药典》分析中药鲜用现状及特点 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(2): 206-210.
- [26] 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.
- [27] Zhuang X Y, Deng Z B, Mu J Y, *et al.* Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 28713.
- [28] Zhang M Z, Xiao B, Wang H, *et al.* Edible ginger-derived nano-lipids loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(10): 1783-1796.
- [29] Li Z F, Wang H Z, Yin H R, *et al.* Arrowtail RNA for ligand display on ginger exosome-like nanovesicles to systemic deliver siRNA for cancer suppression [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14644.
- [30] Zhang M Z, Wang X Y, Han M K, *et al.* Oral administration of ginger-derived nanolipids loaded with siRNA as a novel approach for efficient siRNA drug delivery to treat ulcerative colitis [J]. *Nanomedicine*, 2017, 12(16): 1927-1943.
- [31] Teng Y, Ren Y, Sayed M, *et al.* Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(5): 637-652.
- [32] Chen X Y, Zhou Y, Yu J J. Exosome-like nanoparticles from ginger rhizomes inhibited NLRP3 inflammasome activation [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(6): 2690-2699.
- [33] Xu X H, Yuan T J, Dad H A, *et al.* Plant exosomes as novel nanoplatforams for microRNA transfer stimulate neural differentiation of stem cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(19): 8151-8159.
- [34] 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.
- [35] Han X, Wei Q, Lv Y, *et al.* Ginseng-derived nanoparticles potentiate immune checkpoint antibody efficacy by reprogramming the cold tumor microenvironment [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(1): 327-340.
- [36] Cho E G, Choi S Y, Kim H, *et al.* *Panax ginseng*-derived extracellular vesicles facilitate anti-senescence effects in human skin cells: An eco-friendly and sustainable way to use ginseng substances [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 486.
- [37] Sundaram K, Mu J Y, Kumar A, *et al.* Garlic exosome-like nanoparticles reverse high-fat diet induced obesity via the gut/brain axis [J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 1220-1246.
- [38] Sriwastva M K, Deng Z B, Wang B M, *et al.* Exosome-like nanoparticles from Mulberry bark prevent DSS-induced colitis via the AhR/COPS₈ pathway [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(3): e53365.
- [39] Huang Y J, Wang Y J, Wang Y Z, *et al.* Exploring naturally occurring ivy nanoparticles as an alternative biomaterial [J]. *Acta Biomater*, 2015, 25: 268-283.
- [40] Lenaghan S C, Burris J N, Chourey K, *et al.* Isolation and chemical analysis of nanoparticles from English ivy (*Hedera helix* L.) [J]. *J R Soc Interface*, 2013, 10(87): 20130392.
- [41] Li Q S, Xia L J, Zhang Z L, *et al.* Ultraviolet extinction and visible transparency by ivy nanoparticles [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2010, 5(9): 1487-1491.
- [42] Li Q S, Zhang Z L, Haque S S, *et al.* Localized surface plasmon resonance effects by naturally occurring Chinese yam particles [J]. *J Appl Phys*, 2010, 108(12): 123502.
- [43] Chen Z, Ye S Y, Yang Y, *et al.* A review on charred traditional Chinese herbs: Carbonization to yield a haemostatic effect [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 498-506.
- [44] Chen Z, Ye S Y, Zhu R G. The extraordinary transformation of traditional Chinese medicine: Processing with liquid excipients [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 561-573.
- [45] 徐凤娟, 孙娥, 张振海, 等. 中药炮制辅料羊脂油的研究思路探析 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2543-2547.
- [46] 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.
- [47] 张小梅. 炮制对当归蛋白影响的研究 [D]. 福州: 福州大学, 2016.
- [48] 赵玉升, 屈会化, 赵琰. 炭药纳米类成分的药理作用研

- 究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 921-929.
- [49] Mishra V, Patil A, Thakur S, *et al.* Carbon dots: Emerging theranostic nanoarchitectures [J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(6): 1219-1232.
- [50] Li D, Xu K Y, Zhao W P, *et al.* Chinese medicinal herb-derived carbon dots for common diseases: Efficacies and potential mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 815479.
- [51] Wang X K, Zhang Y, Kong H, *et al.* Novel mulberry silkworm cocoon-derived carbon dots and their anti-inflammatory properties [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 68-76.
- [52] Hu J, Luo J, Zhang M L, *et al.* Protective effects of *Radix Sophorae Flavescentis* Carbonisata-based carbon dots against ethanol-induced acute gastric ulcer in rats: Anti-inflammatory and antioxidant activities [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2461-2475.
- [53] Zhang M L, Cheng J J, Zhang Y, *et al.* Green synthesis of *Zingiberis Rhizoma*-based carbon dots attenuates chemical and thermal stimulus pain in mice [J]. *Nanomedicine*, 2020, 15(9): 851-869.
- [54] Zhao Y S, Zhang Y, Kong H, *et al.* Carbon dots from *Paeoniae Radix Alba* Carbonisata: Hepatoprotective effect [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 9049-9059.
- [55] Liu X M, Wang Y Z, Yan X, *et al.* Novel *Phellodendri Cortex* (Huang Bo)-derived carbon dots and their hemostatic effect [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(4): 391-405.
- [56] Zhang M L, Cheng J J, Sun Z W, *et al.* Protective effects of carbon dots derived from *Phellodendri Chinensis Cortex* carbonisata against *Deinagkistrodon acutus* venom-induced acute kidney injury [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 377.
- [57] Zhang M L, Cheng J J, Hu J, *et al.* Green *Phellodendri Chinensis Cortex*-based carbon dots for ameliorating imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in mice [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 105.
- [58] 张美龄. 黄柏炭与银屑病的治疗 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [59] 田学浩, 张昊, 李桐, 等. 中药配伍理论科学内涵的外在表象: 复方水煎自沉淀 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4778-4783.
- [60] Seidler J, McGovern S L, Doman T N, *et al.* Identification and prediction of promiscuous aggregating inhibitors among known drugs [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(21): 4477-4486.
- [61] Zhang C Z, Zhao R, Yan W Q, *et al.* Compositions, formation mechanism, and neuroprotective effect of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-du-Tang [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1094.
- [62] Chen M, Wang P L, Li T, *et al.* Comprehensive analysis of Huanglian Jiedu Decoction: Revealing the presence of a self-assembled phytochemical complex in its naturally-occurring precipitate [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 195: 113820.
- [63] Wang H, Li T, Xiang H J, *et al.* Origin and formation mechanism investigation of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-du-Tang by isothermal titration calorimetry [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1456.
- [64] Liu J K, Henkel T. Traditional Chinese medicine (TCM): Are polyphenols and saponins the key ingredients triggering biological activities? [J]. *Curr Med Chem*, 2002, 9(15): 1483-1485.
- [65] Zhao G D, Hong L, Liu M M, *et al.* Isolation and characterization of natural nanoparticles in Naoluo Xintong Decoction and their brain protection research [J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1511.
- [66] Li F F, Liu B, Li T, *et al.* Review of constituents and biological activities of triterpene saponins from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its solubilization characteristics [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3904.
- [67] 沈成英, 李小芳, 朱君君, 等. 芍药甘草汤中自组装纳米粒形成对甘草主要成分体外释放和肠吸收的影响 [J]. 中国药房, 2022, 33(3): 338-343.
- [68] 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.
- [69] 孟翔宇, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. 麻黄-甘草药对配伍前后主要药效成分及抗炎活性的变化 [J]. 应用化学, 2009, 26(7): 801-806.
- [70] 聂静, 陈素娟, 高歌, 等. 淫羊藿和甘草配伍对淫羊藿主要化学成分的影响 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(3): 295-297.
- [71] 陈璐, 许润春, 邹文铨, 等. 甘草-青黛药对配伍的增溶作用考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 17-19.
- [72] Yu Z S, Gao G Z, Wang H Q, *et al.* Identification of protein-polysaccharide nanoparticles carrying hepatoprotective bioactives in freshwater clam (*Corbicula fluminea* Muller) soup [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 781-786.
- [73] Gao G Z, Wang H Q, Zhou J W, *et al.* Isolation and characterization of bioactive proteoglycan-lipid nanoparticles from freshwater clam (*Corbicula fluminea* Muller) soup [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(5): 1610-1618.
- [74] 颜永刚, 尹立敏, 王红艳, 等. 大黄-桃仁药对不同配比对大黄中 10 种成分提取量的影响 [J]. 中药材, 2016,

- 39(7): 1578-1581.
- [75] 黄庆勇, 李煌, 许文, 等. 君药天花粉对复方栝楼桂枝汤中 9 种成分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 57-60.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Wu J J, Yang Y, Yuan X Y, *et al.* Role of particle aggregates in herbal medicine decoction showing they are not useless: Considering *Coptis chinensis* decoction as an example [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10480-10492.
- [79] Iitsuka H, Koizumi K, Inujima A, *et al.* Discovery of a sugar-based nanoparticle universally existing in boiling herbal water extracts and their immunostimulant effect [J]. *Biochem Biophys Res*, 2018, 16: 62-68.
- [80] 张恂. 四物汤及其纳米粒子对斑马鱼血液系统损伤的保护作用研究 [D]. 北京: 中央民族大学, 2020.
- [81] 黄茂胜. 基于量子力学及分子动力学的葛根芩连汤中小檗碱溶解机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [82] 王丽秋, 张振秋. 不同药性中药与石膏配伍后有效成分的煎出量变化 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(1): 48-53.
- [83] Lü S, Su H, Sun S, *et al.* Isolation and characterization of nanometre aggregates from a Bai-Hu-Tang Decoction and their antipyretic effect [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12209.
- [84] 裴妙荣, 段秀俊, 裴香萍. 酸碱对药附子与甘草在四逆汤中配伍的化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(16): 2047-2050.
- [85] 段秀俊, 裴妙荣, 裴香萍. 酸碱对药大黄与附子在大黄附子汤中配伍的化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(17): 2167-2171.
- [86] 裴妙荣, 宣春生, 段秀俊, 等. 酸碱对药所含酸碱性成分共煎形成复合物的结构研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(23): 3054-3059.
- [87] Ogle C W, Dai S, Ma J C. The haemostatic effects of the Chinese herbal drug Yunnan Bai Yao: A pilot study [J]. *Am J Chin Med*, 1976, 4(2): 147-152.
- [88] Lenaghan S C, Xia L J, Zhang M J. Identification of nanofibers in the Chinese herbal medicine: Yunnan Baiyao [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2009, 5(5): 472-476.
- [89] Chen X W, Sun S D, Ma C G, *et al.* Oil-water interfacial-directed spontaneous self-assembly of natural *Quillaja* saponin for controlling interface permeability in colloidal emulsions [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(47): 13854-13862.
- [90] Wang X, Qiao L, Yu X, *et al.* Controllable formation of ternary inorganic-supramolecular-polymeric hydrogels by amidation-fueled self-assembly and enzymatic post-cross-linking for ultrasound theranostic [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(11): 5888-5896.
- [91] Jiang T Y, Liu C D, Xu X, *et al.* Formation mechanism and biomedical applications of protease-manipulated peptide assemblies [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 598050.
- [92] 梅斌. 酶促自组装紫杉醇水凝胶的合成与应用 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2017.
- [93] 王玲, 周稚川, 高晓黎. 小儿清热止咳口服液澄清工艺比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 55-59.
- [94] Tamminen J, Kolehmainen E. Bile acids as building blocks of supramolecular hosts [J]. *Molecules*, 2001, 6(12): 21-46.
- [95] Yeap Y Y, Trevaskis N L, Porter C J H. Lipid absorption triggers drug supersaturation at the intestinal unstirred water layer and promotes drug absorption from mixed micelles [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(12): 3045-3058.
- [96] 蒋俊. 基于体内自组装胶束形成机制的羊脂油对淫羊藿黄酮苷元抗骨质疏松增效机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [97] Jiang J, Li J, Zhang Z H, *et al.* Mechanism of enhanced antiosteoporosis effect of circinal-icaritin by self-assembled nanomicelles *in vivo* with suet oil and sodium deoxycholate [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 2377-2389.
- [98] 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.
- [99] Ke L J, Gao G Z, Shen Y, *et al.* Encapsulation of aconitine in self-assembled licorice protein nanoparticles reduces the toxicity *in vivo* [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10(1): 449.
- [100] Ma B L, Yin C, Zhang B K, *et al.* Naturally occurring proteinaceous nanoparticles in *Coptidis Rhizoma* extract act as concentration-dependent carriers that facilitate berberine absorption [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20110.

[责任编辑 时圣明]