

• 药剂与工艺 •

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

宋思宇¹, 傅舒¹, 吴学渊², 刘欣雨¹, 安科羽¹, 王浩¹, 王潇¹, 傅超美^{1*}, 李文^{1*}

1. 成都中医药大学药学院/现代中药产业学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都农业科技职业学院, 四川 成都 611130

摘要: 目的 探明三黄泻心汤(Sanhuang Xiexin Decoction, SXD)中存在自组装纳米粒, 并分析其主要有效成分, 进一步选择小檗碱、黄芩苷和鞣酸 3 个有效成分自组装形成纳米粒, 同时探究该纳米粒自组装机制及其对胃溃疡的治疗作用。方法 首先采用高速低温离心分离出 SXD 合煎液中的自组装纳米粒, 通过激光粒度仪、场发射透射电子显微镜(field emission transmission electron microscope, FETEM)等方法对其形貌进行表征, 验证复方合煎液中自组装纳米粒的存在, 再利用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱(UPLC-quadrupole-time of flight mass spectrometry, UPLC-Q-TOF-MS)技术, 对 SXD 中自组装纳米粒进行成分分析。选择小檗碱、黄芩苷、鞣酸 3 个有效成分, 制备成小檗碱-黄芩苷-鞣酸自组装纳米粒(berberine-baicalin-tannic acid self-assembled nanoparticles, BBT@SAN), 采用 TEM、X 射线单晶衍射(X-ray single crystal diffraction, XRD)、差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC)分析等方法, 对其开展表征研究。采用分子模拟对接技术推测分子结合位点, 进一步通过 ¹H-NMR 验证自组装机制。然后进行抗溃疡作用评价, 建立乙醇胃溃疡模型, 对黏膜损伤程度进行评分; 采用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色和过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色观察小鼠胃黏膜损伤情况; 使用 ELISA 试剂盒测定小鼠血清中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、IL-10、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)含量, 探究 BBT@SAN 抗炎抗氧化活性。**结果** 粒径、 ζ 电位、TEM 等结果表明 SXD 中存在自组装纳米粒, 且分布均匀稳定, 其中主要含有酸性的黄酮类和碱性的生物碱类有效成分, 以小檗碱和黄芩苷为代表。基于 SXD 中 3 种自组装有效成分的 BBT@SAN 呈球形, 且表面饱满光滑。XRD、DSC、分子模拟对接及 ¹H-NMR 等结果表明, SXD 中 3 种有效成分之间主要通过氢键和共轭作用发生结合, 其中小檗碱的异喹啉环、黄芩苷的羧基和羟基以及鞣酸的葡萄糖环和酚羟基等参与了自组装形成。抗溃疡作用结果表明, BBT@SAN 能够显著降低胃黏膜病理评分, 减轻小鼠胃黏膜剥离程度, 减少了炎症细胞浸润, 调节胃溃疡小鼠血清中的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 以及氧化应激指标 GSH、SOD、CAT 水平, 发挥抗炎抗氧化应激作用, 减轻胃黏膜损伤。**结论** SXD 中主要有效成分小檗碱、黄芩苷和鞣酸自组装形成的纳米粒 BBT@SAN, 能够减轻小鼠胃黏膜损伤, 具有抗炎、抗氧化作用。有利于从汤液自组装角度揭示 SXD 制剂特征与药效的相关性, 为传统中药汤剂药效物质基础形态与药效的关联性提供一定依据。

关键词: 三黄泻心汤; 自组装; 纳米粒; 小檗碱; 黄芩苷; 鞣酸; 胃溃疡

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)11-3819-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.11.005

Construction of self-assembled nanoparticles between main active ingredients of Sanhuang Xiexin Decoction and evaluation of its anti-gastric ulcer effectSONG Siyu¹, FU Shu¹, WU Xueyuan², LIU Xinyu¹, AN Keyu¹, WANG Hao¹, WANG Xiao¹, FU Chaomei¹, LI Wen¹

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy/School of Modern Chinese Medicine Industry, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

收稿日期: 2025-01-14

基金项目: 国家自然科学基金-区域创新发展联合基金重点项目(U21A201100); 四川省自然科学基金(2023NSFSC0688); 四川省自然科学基金(2025ZNSFSC0599); 四川省中医药管理局项目(2023MS532); 成都中医药大学“杏林学者”青基人才专项(QJRC2023017)**作者简介:** 宋思宇, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术、新剂型和炮制研究。E-mail: 1476251409@qq.com***通信作者:** 李文, 副教授, 从事中药新制剂和新剂型研究。E-mail: liwen@cdutcm.edu.cn

傅超美, 教授, 研究方向为中药新制剂与新剂型。E-mail: chaomeifu@126.com

2. Chengdu Agricultural College, Chengdu 611130, China

Abstract: Objective This study aims to elucidate the presence of self-assembled nanoparticles in Sanhuang Xiexin Decoction (SXD, 三黄泻心汤), and analyze the main active ingredients. Further, berberine, baicalin, and tannic acid were selected as the three active ingredients to self assemble into nanoparticles, and the self-assembly mechanism of the nanoparticles and their therapeutic effect on gastric ulcers were explored. **Methods** Firstly, self-assembled nanoparticles in SXD decoction were separated by high-speed and low-temperature centrifugation, and then analyzed using laser particle size analyzer and field emission transmission electron microscope (FETEM), characterization of its morphology using methods such as microscope and transmission electron microscopy (TEM) was performed to verify the presence of self-assembled nanoparticles in the compound decoction, followed by the use of UPLC-quadrupole-time of flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) perform compositional analysis of self-assembled nanoparticles in SXD using the UPLC-Q-TOF-MS technique. The self-assembled nanoparticles of berberine, baicalin and tannic acid, the main active ingredient in SXD, was characterized using TEM, X-ray single crystal diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), and other methods. Using molecular simulation docking technology to speculate molecular binding sites, and further verifying the self-assembly mechanism through $^1\text{H-NMR}$. Then, a preliminary evaluation of the anti-ulcer effect was conducted, and an ethanol gastric ulcer model was established. After euthanizing the mice, the intact stomach was exposed, and the gastric mucosal surface was unfolded and photographed to score the damage. hematoxylin-eosin (HE) and periodic acid-Schiff (PAS) staining were used to observe the gastric mucosal damage in mice; To investigate the anti-gastric ulcer activity of BBT@SAN, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-10, glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in mouse serum was measured using ELISA kits. **Results** The results of particle size, ζ potential, TEM, etc. indicate the presence of self-assembled nanoparticles in SXD, which are uniformly and stably distributed. They mainly contain acidic flavonoids and alkaline alkaloids, represented by berberine and baicalin. It is spherical in shape and has a full and smooth surface. The three active ingredients in SXD mainly bind through hydrogen bonding and conjugation, among which the isoquinoline ring of berberine, the carboxyl and hydroxyl groups of baicalin, and the glucose and phenolic hydroxyl groups of tannic acid participate in the self-assembly process. Preliminary anti-gastric ulcer results indicate that BBT@SAN can significantly reduce the pathological score of gastric mucosa and regulate the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, GSH, SOD and CAT in the serum of mice with gastric ulcers, improve inflammation and oxidative stress response in mice, and alleviate gastric mucosal damage. **Conclusion** The main active ingredients in SXD, berberine, baicalin, and tannic acid, can efficiently self-assemble into nanoparticles, which can alleviate gastric mucosal damage in mice and have anti-inflammatory and antioxidant effects. This study helps reveal the correlation between the formulation characteristics and pharmacological effects of SXD from the perspective of self-assembled herbal decoctions, providing evidence for the relationship between the morphological forms of active substances in traditional Chinese herbal decoctions and their therapeutic efficacy.

Key words: Sanhuang Xiexin Decoction; self-assembly; nanoparticles; berberine; baicalin; tannins; gastric ulcer

传统中药经典方剂三黄泻心汤 (Sanhuang Xiexin Decoction, SXD) 出自东汉张仲景的《金匱要略》, 原方记载为“心气不足、吐血、衄血, 泻心汤主之。大黄二两, 黄连、黄芩各一两, 右三味以水三升, 煮取一升, 顿服之。”该方组成精简, 由大黄、黄芩、黄连 3 味中药组成, 具有清热泻火、凉血解毒、化瘀止血之功。近年来对 SXD 的研究结果表明, SXD 的主要有效成分包括黄酮类、生物碱类、鞣质类等化合物; 其药理作用广泛, 如抗菌、保护胃黏膜、降血糖等。临床上常用于治疗溃疡性结肠炎、胃溃疡、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病^[1-6]。

中药中有效成分之间的自组装研究近几年逐渐成为热点。成分之间通过非共价键形成的纳米粒具有毒性低、载药量高、生物相容性好等特点^[7-12]。

近年来有很多对纳米递药系统的报道, 但是由于制备过程中会添加药用辅料, 如二氧化硅、金属离子、表面活性剂等, 可能具有潜在毒性, 致使体内生物相容性降低^[13-16]。而天然化合物自组装形成的纳米粒具有绿色安全的特点。已有研究表明, SXD 有效成分在配伍合煎过程中也会发生自组装, 形成纳米级别的颗粒, 例如小檗碱与鞣酸自组装形成的纳米粒能够治疗溃疡性结肠炎^[17]; 小檗碱与大黄酸能够通过堆叠的方式进行自组装^[18]; 小檗碱与黄芩苷通过静电和疏水作用自组装形成的纳米颗粒具有很好的抗菌效果等^[19]。但现有研究多是 2 个成分之间的自组装, 鲜见对 3 个成分自组装研究的报道。

传统中医药配伍理论是中药的精髓, 采用组分中药研究中药经典理论是目前研究的热点。大多数

中药复方具有多成分、多靶点、弱效应的特点,有学者明确指出组分中药是中医药现代化的一个重要方向;组分中药的提出,在某种程度上可将中药多成分的复杂性问题简易化,为阐明中药物质基础提供了思路,也为中药走向国际医药主流市场提供了可能^[20-22]。因此,基于“组分中药”理念,继承 SXD 原方的配伍原则,通过挖掘处方中的有效成分,开展成分自组装研究,为进一步揭示中药复方核心内涵提供了全新策略。

本研究从 SXD 中选择了 3 个具有代表性的有效成分,小檗碱、黄芩苷和鞣酸,根据课题组前期对 SXD 复方合煎液中小檗碱、黄芩苷的定量测定及预实验鞣酸用量考察结果,将其制备成小檗碱-黄芩苷-鞣酸自组装纳米粒(berberine-baicalin-tannic acid self-assembled nanoparticles, BBT@SAN)。根据 SXD 处方中黄芩苷、小檗碱的含量,确定了 BBT@SAN 处方中黄芩苷和小檗碱的剂量^[23];由于汤液中鞣质类成分无法精确定量,故课题组前期通过预实验对处方中鞣酸用量进行考察^[24],制备 BBT@SAN。通过查阅文献资料得知三者的结构中都存在容易发生自组装的基团,例如小檗碱分子结构中的季铵离子、黄芩苷结构中的羧基和羟基以及鞣酸中的苯环和酚羟基等^[25-28]。本研究将此 3 种代表性成分混合溶液煎煮后,通过 X 射线单晶衍射(X-ray single crystal diffraction, XRD)、差示扫描量热分析(differential scanning calorimetry, DSC)、核磁共振氢谱(¹H-NMR)等方法考察成分间形成自组装纳米粒的机制和特性,并采用小鼠胃溃疡模型,探究其抗溃疡活性,有利于从汤液自组装角度揭示 SXD 制剂特征与药效的相关性,为传统中药汤剂药效物质基础形态与药效的关联性提供一定依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Zetasizer Nano ZS90 型激光粒度仪,英国马尔文公司;Magnetic Stirrer WH610D 型磁力搅拌器,德国 WIGGENS 公司;KQ-100E 型超声波清洗机,昆山市超声仪器有限公司;Sartorius CPA225D 型十万分之一天平,德国 Sartorius 公司;UPS 台上式纯水机,四川优普有限公司;Acquity Class 1 plus 型液相色谱模块、Acquity UPLC CSH C₁₈ 超高效液相色谱柱,美国 Waters 公司;Synapt XS 型高分辨液质联用分析仪,美国 Waters 公司;FEI Tecnai G2 F30 型场发射透射电子显微镜(field emission transmission

electron microscope, FETEM), 美国 FEI 公司;Bruker AM 600 MHz 型核磁共振仪、Bruker D8 Advance 型 X 射线衍射仪,德国 Bruker 公司;TA DSC 25 型差示扫描量热仪,美国 TA 公司。

1.2 药材

黄连饮片(批号 2005052, 产地四川)、黄芩饮片(批号 2006079, 产地山西)、大黄饮片(批号 1912062, 产地四川),购自四川新荷花中药饮片股份有限公司,经成都中医药大学中药鉴定专业裴瑾教授鉴定,黄连为毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎,黄芩为唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,大黄为蓼科大黄属植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根和根茎,经检验均符合《中国药典》2020 年版一部相关标准规定。

1.3 对照品与试剂

奥美拉唑(批号 14330404)购于悦康药业集团股份有限公司;对照品黄连碱(批号 WP23030705)、表小檗碱(批号 WP23022810)、芦荟大黄素(批号 WP23030113)、巴马汀(批号 WP23050608)、小檗碱(批号 WP23050512)、黄芩苷(批号 WP23120104)、汉黄芩苷(批号 WP23081708)、黄芩素(批号 WP23021601)、汉黄芩素(批号 WP24010308)、大黄酸(批号 WP23051206)、大黄素甲醚(批号 WP23030711)、大黄素(批号 WP23020110)、大黄酚(批号 WP23052909)、鞣酸(批号 WP24090410),质量分数均≥98%,购于成都彼样生物科技有限公司。甲醇、乙腈,色谱纯,购于美国 Fisher 公司。氢氧化钠、盐酸、氨水、甲酸,分析纯,均购于成都市科隆化学品有限公司。

ELISA 试剂盒:白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6, 批号 E20241203-RXW203049M)、IL-1β(批号 E20241203-RXW203063M)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α, 批号 E20241203-RXW202412M)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD, 批号 E20241227-RXW201865M)、IL-10(批号 E20241203-RXW203075M)、谷胱甘肽(glutathione, GSH, 批号 E20241227-JRXW203246)、过氧化氢酶(catalase, CAT, 批号 E20241227-RXW201771M),均购于四川思创克斯生化科技有限公司。

1.4 动物

SPF 级雄性 KM 小鼠, 60 只, 体质量(20±2)

g, 6~8 周龄, 许可证号 SCXK(京) 2024-0001, 购于成都鼠大强生物科技有限公司。实验动物在相对湿度 $(45 \pm 5)\%$ 、温度 $(21 \pm 3)^\circ\text{C}$ 条件下, 适应性饲养 3 d, 期间小鼠自由进食饮水, 手术实验前小鼠禁食 12 h, 自由饮水。动物实验项目经成都中医药大学动物实验伦理委员会审核批准, 批准号 2023071。

2 方法与结果

2.1 SxD 中自组装纳米粒的制备与表征

2.1.1 SxD 中自组装纳米粒的制备 参照前期研究成果^[24], 确定 SxD 中自组装纳米粒制备方法为称取大黄 30 g、黄连 15 g、黄芩 15 g 放入砂锅中, 加入 600 mL 超纯水, 浸泡 30 min, 大火煮沸后再保持加热 40 min, 用滤布滤过, 即得 SxD 复方合煎液。采用低温高速离心的方式从 SxD 复方合煎液中获取自组装纳米粒, 基于预实验考察结果确定分离方法: 取 8 mL SxD 复方合煎液放到 10 mL 离心管中, 在 14 000 r/min, 4°C 条件下离心(离心半径 8.5 cm)处理 10 min, 得到上清液。上清液过 $0.8\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜, 即得 SxD 中自组装纳米粒样品。

2.1.2 SxD 中自组装纳米粒的粒径与 ζ 电位检测 取 SxD 中自组装纳米粒样品, 使用激光粒度仪检测 SxD 中自组装纳米粒的粒径与 ζ 电位, 结果如图 1 所示, SxD 中自组装纳米粒的平均粒径为 $(405.67 \pm$

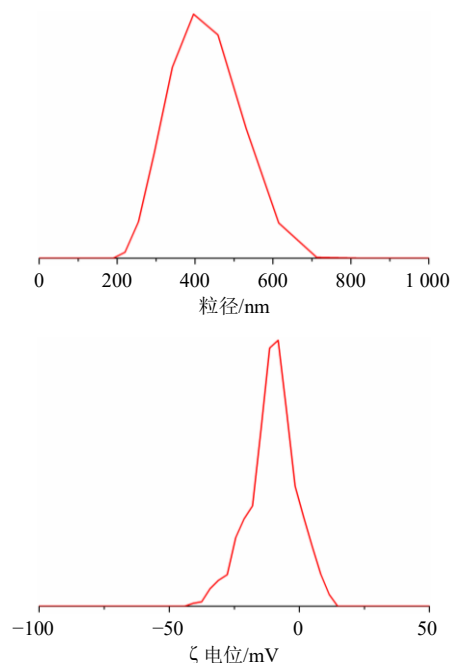


图 1 SxD 自组装纳米粒的粒径分布和 ζ 电位

Fig. 1 Particle size distribution and ζ potential of SxD self-assembled nanoparticles

$12.13)\text{nm}$ ($n=3$), 多分散指数 (polydispersity index, PDI) 为 0.23 ± 0.02 ($n=3$), ζ 电位为 $(-35.2 \pm 0.20)\text{mV}$ ($n=3$), 表明该纳米粒粒径分布均一、稳定。

2.1.3 SxD 中自组装纳米粒 FETEM 考察 取 SxD 中自组装纳米粒样品, 加入到去离子水中, 分散纳米粒样品, 轻轻滴在铜网上, 自然干燥后置于 FETEM 下观察。SxD 中自组装纳米粒的 FETEM 结果如图 2 所示, 可见, 纳米粒呈类球形, 粒径在 400 nm 左右。通过上述实验结果, 验证了 SxD 中存在自组装纳米粒。

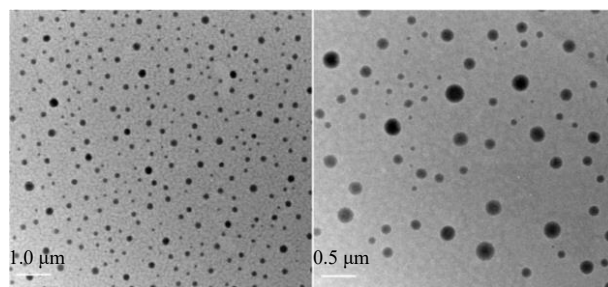


图 2 SxD 中自组装纳米粒的 FETEM 图

Fig. 2 FETEM of self-assembled nanoparticles in SxD

2.2 SxD 中自组装纳米粒成分分析

2.2.1 供试品溶液的制备 精密量取自组装纳米粒样品 8 mL, 置于蒸发皿中, 70°C 水浴蒸干, 残渣加 80% 甲醇溶解, 转移至 50 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇至刻度, 摇匀, 滤过, 取滤液 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇至刻度, 摇匀, 过 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.2.2 对照品溶液的配制 分别精密称取对照品表小檗碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、大黄酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚适量, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇制成质量浓度分别为 10.3、10.4、11.2、10.3、10.6、11.5、10.6、10.3、10.3、10.2、10.5、10.9、11.0 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 过 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜, 即得混合对照品溶液。

2.2.3 色谱条件 流动相为 0.1% 甲酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱: 0~1.0 min, 5% 乙腈; 1.0~2.0 min, 5%~13% 乙腈; 2.0~4.0 min, 13%~24% 乙腈; 4.0~6.0 min, 24% 乙腈; 6.0~12.0 min, 24%~30% 乙腈; 12.0~26.0 min, 30%~95% 乙腈; 26.0~26.5 min, 95% 乙腈; 26.5~27.0 min, 95%~5% 乙腈; 27.0~30.0 min, 5% 乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 35°C ; 进样量 $2\ \mu\text{L}$ 。

2.2.4 质谱条件 采用电喷雾离子源, 分别在正、

负离子条件下扫描, 通道扫描范围 m/z 50~1 200, 扫描时间 0.3 s, 检测时间 30 min; 低碰撞能量电压 10 eV; 高碰撞能量电压 30 eV; 正、负离子模式的毛细管电压 2.5、2.0 kV; 离子源温度 150 °C; 锥孔电压 40 V; 辅助喷雾电离与去溶剂气体为 N_2 ; 去溶剂化温度 450 °C; 锥孔气体积流量 50 L/h; 去溶剂化气体积流量 800 L/h。

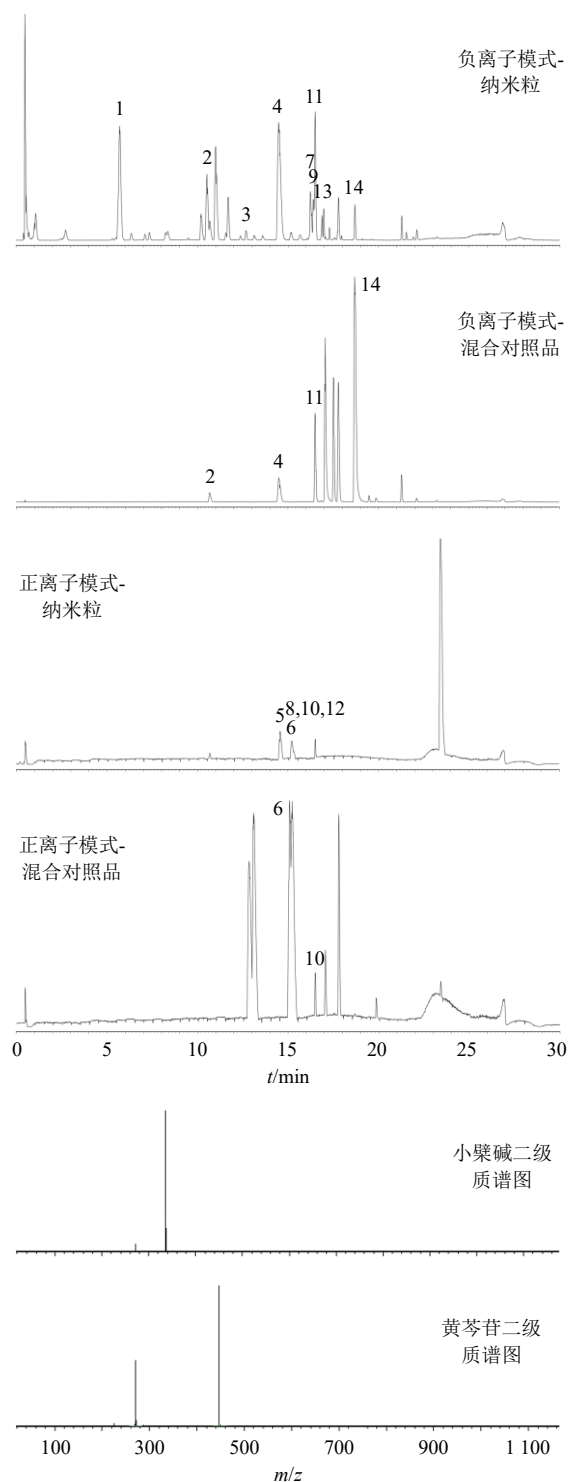
2.2.5 成分鉴定 SXD 中自组装纳米粒与混合对照品的 UPLC-Q-TOF-MS 正、负离子模式下的总离子流图如图 3 所示。通过对比各组分的保留行为、MS 数据, 同时与对照品和软件数据库中的化学成分进行对照分析, 结果表明, SXD 中自组装纳米粒中共鉴定出 14 种化合物, 结果见表 1, 包括生物碱类、黄酮类以及蒽醌类有效成分。其中生物碱类成分以小檗碱 (336.123 0 $[M+H]^+$) 为代表, 黄酮类成分以黄芩苷 (447.090 1 $[M+H]^+$) 为代表。结合导师团队前期对 SXD 复方合煎液的有效成分定量测定结果, 为后续实验中以小檗碱和黄芩苷作为 SXD 中自组装纳米粒的代表性成分提供了科学依据。

2.3 BBT@SAN 自组装机制研究

2.3.1 BBT@SAN 与物理混合物的制备 参照 SXD 制备方法并结合汤液中小檗碱、黄芩苷定量测定结果, 最终确定 BBT@SAN 制备方法如下: 取黄芩苷 500 mg, 加入 100 mL 超纯水, 调节 pH 值至 7.0, 加热超声搅拌使溶解, 得黄芩苷溶液; 另取盐酸小檗碱 100 mg、鞣酸 220 mg, 分别加入 100 mL 超纯水, 超声搅拌使其溶解, 得盐酸小檗碱、鞣酸溶液; 将 3 种溶液混匀, 加热煎煮 40 min, 煎液减压浓缩至 100 mL, 即得 BBT@SAN。将上述黄芩苷溶液、盐酸小檗碱溶液和鞣酸溶液不加热混匀, 即得物理混合物溶液。将 BBT@SAN 和物理混合物溶液制备成冻干粉, 备用。

2.3.2 FETEM 观察 取 BBT@SAN 和混合物冻干粉, 使用去离子水分散样品, 得二者溶液, 将溶液轻轻滴在铜网上, 自然干燥后置于 FETEM 下, 在 200 kV 加速电压下观察。结果如图 4 所示, 小檗碱、黄芩苷和鞣酸经加热煎煮后自组装形成的纳米粒呈球形, 表面饱满光滑。而没有煎煮过的混合物溶液中只看到一些片状物, 未观察到上述球形颗粒。推测这可能是因为 3 个有效成分在煎煮过程中发生了自组装, 并且形成了紧密稳定的纳米颗粒。

2.3.3 XRD 分析 XRD 分析是指利用 X 射线在晶体物质中的衍射效应进行物质结构分析的技术。由



2-大黄酸; 4-芦荟大黄素; 6-黄连碱; 10-药根碱; 11-大黄素甲醚; 14-黄芩素。
2-rhein; 4-aloe-emodin; 6-coptisine; 10-jatrorrhizine; 11-phycion; 14-baicalin.

图 3 SXD 自组装纳米粒与混合对照品总离子流图及小檗碱、黄芩苷的二级质谱图

Fig. 3 Total ion chromatogram of self-assembled nanoparticles in supernatant of SXD and control sample, secondary mass spectra of berberine and baicalin

表 1 SxD 自组装纳米粒的成分鉴定结果

Table 1 Component identification results of self-assembled nanoparticles from supernatant of SxD

峰号	<i>t_R</i> /min	离子模式	理论值 (<i>m/z</i>)	实测值 (<i>m/z</i>)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片例子	分子式	化合物
1	5.71	[M-H] ⁻	290.079 0	289.072 7	3.4	271.024 2, 245.007 9, 227.033 7, 179.053 8, 161.024 1, 151.002 6, 137.023 1	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	(-)-表儿茶素
2	10.51	[M-H] ⁻	284.032 1	283.026 2	4.9	267.034 8, 239.035 6, 223.043 9	C ₁₅ H ₈ O ₆	大黄酸
3	12.69	[M-H] ⁻	862.195 6	861.190 2	2.1	386.104 4, 224.051 6	C ₄₂ H ₃₈ O ₂₀	番泻苷 B
4	14.49	[M-H] ⁻	270.052 8	269.046 5	3.6	253.054 4	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	芦荟大黄素
5	14.50	[M+H] ⁺	446.084 9	447.090 1	-4.7	447.091 2, 271.059 4	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	黄芩苷
6	15.08	[M+H] ⁺	319.084 5	320.092 5	-3.7	307.086 6, 305.072 7, 292.098 5, 290.084 4	C ₁₉ H ₁₃ NO ₄	黄连碱
7	16.25	[M-H] ⁻	254.057 9	253.051 9	4.9	225.058 4	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	大黄酚
8	16.38	[M+H] ⁺	335.115 8	336.123 0	-0.2	336.122 0, 320.091 7, 292.096 4	C ₂₀ H ₁₇ NO ₄	小檗碱
9	16.40	[M-H] ⁻	432.105 7	431.100 1	3.9	269.043 4, 240.041 9	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	黄芩素-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷
10	16.40	[M+Na] ⁺	338.139 2	338.1395	4.8	322.108 4, 308.093 5, 307.086 4, 306.115 4, 294.114 2, 279.091 0	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄	药根碱
11	16.51	[M-H] ⁻	284.068 5	283.062 3	3.9	459.095 6, 268.038 4	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	大黄素甲醚
12	16.52	[M+H] ⁺	460.100 6	461.106 7	-2.5	307.059 9, 285.076 5, 270.053 3, 241.053 7, 179.051 2	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	汉黄芩苷
13	16.98	[M-H] ⁻	284.068 5	283.062 4	4.3	240.043 8	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	千层纸素 A
14	18.70	[M-H] ⁻	270.052 8	269.046 7	4.4	253.049 8	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	黄芩素

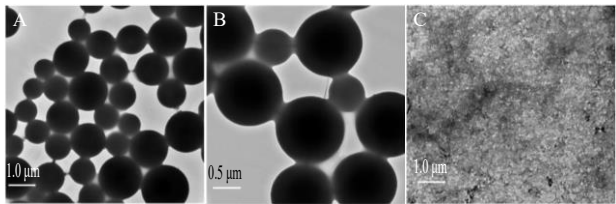


图 4 BBT@SAN (A、B)、混合物 (C) 溶液的 TEM 图
Fig. 4 TEM image of BBT@SAN (A, B) and physical mixture (C)

于每一种结晶物质都有其特定的晶体结构, 包括点阵类型、晶面间距等, 用具有足够能量的 X 射线照射样品时, 样品中的物质受激发, 会产生二次荧光 X 射线, 晶体的晶面反射遵循布拉格定律。通过测定衍射角位置可以进行化合物的定性分析, 测定谱线的积分强度可以进行定量分析, 而测定谱线强度随角度的变化关系可以进行晶粒的大小和形状检测。本实验在 40 kV 电压和 25 mA 电流下测定各组样品的 XRD 图谱。扫描角度为 5°~40°, 扫描速率为 2°/min。XRD 结果如图 5 所示, 通过对小檗碱、黄芩苷、鞣酸、BBT@SAN 以及物理混合物的 XRD 图谱进行对比分析, 发现在 5°~40°, 小檗碱的衍射峰有 9.33°这个特征尖峰, 黄芩苷衍射峰有 8.73°、14.80°、28.28° 3 处特征尖峰, 而鞣酸的特征尖峰并不明显, 推测可能是由于在检测过程中鞣酸发生了分解, 生成了其他多酚类混合物, 导致其晶型特性不明显。BBT@SAN 和物理混合物的特征峰也不明显, 并且小檗碱和黄芩苷的特征峰在混合之后均消失了; 同时, 发现 BBT@SAN 谱图在 14.74°和 25.82°

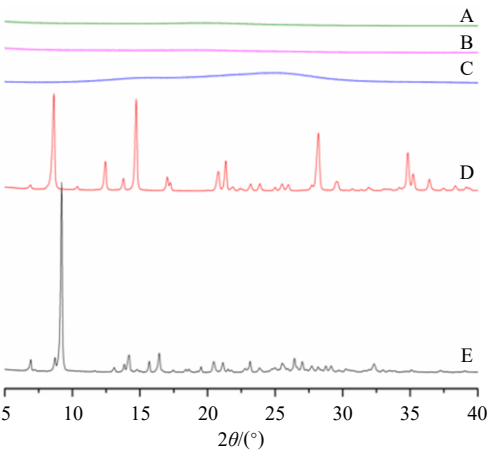


图 5 物理混合物 (A)、BBT@SAN (B)、鞣酸 (C)、黄芩苷 (D) 和小檗碱 (E) 的 XRD 图谱
Fig. 5 XRD pattern of physical mixture (A), BBT@SAN (B), tannic acid (C), baicalin (D) and berberine (E)

左右的峰形较物理混合物谱图的更加平缓, 推测这可能是由于 BBT@SAN 中 3 个化合物发生自组装后形成了无定型或无序的结晶相^[29]。

2.3.4 DSC 分析 DSC 分析是指在程序控温下, 测量样品的物理性质随温度变化的一类技术, 它通过建立温度与样品物理性质之间的联系, 确定样品结构和结晶度的变化^[30-31]。本实验将 15 mg 样品置于铝制样品锅中, 在氮气中密封加热, 以 10 °C/min 的加热速率从 30 °C 加热至 205 °C, 以密封空锅记录的 DSC 曲线为参照, 记录各组样品的 DSC 曲线, 结果如图 6 所示。小檗碱在 87.99、134.68、196.94 °C 有 3 个特征尖峰, 黄芩苷在 191.76 °C 有 1 个特征

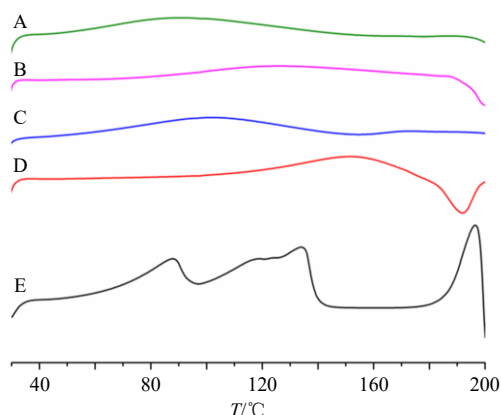


图 6 物理混合物 (A)、BBT@SAN (B)、鞣酸 (C)、黄芩苷 (D) 和小檗碱 (E) 的 DSC 图谱

Fig. 6 DSC spectrum of physical mixture (A), BBT@SAN (B), tannic acid (C), baicalin (D) and berberine (E)

峰, 鞣酸在 102.09 °C 有 1 个特征峰, 这反映了它们的晶体结构特性^[28,31]。通过分析对比各组样品的 DSC 图谱发现, 将这 3 种化合物混合后, 它们的特征尖峰都消失了。这 3 种化合物经过加热煎煮得到的 BBT@SAN 的谱图的峰值温度更高了, 其峰值温度为 124.94 °C, 而没有经过加热的物理混合物的峰值温度只有 91.57 °C。推测产生这种现象的原因可能是小檗碱、黄芩苷、鞣酸发生了自组装, 它们之间有氢键存在, 使得 BBT@SAN 分子间结合更加紧密, 需要更高的温度才能发生结构变化, 所以

BBT@SAN 的峰值温度有所升高^[32-34]。

2.3.5 分子模拟对接研究 将小檗碱、黄芩苷、鞣酸 3 个分子进行两两模拟对接, 推测可能发生自组装的结合位点。分子间的结合能反映了两者之间亲和力的差异, 配体与受体间的结合能越低, 表明两者亲和力越高, 构象越稳定^[35]。

(1) 受体和配体结构准备: 小檗碱、黄芩苷、鞣酸分子结构通过 Chem 3D 软件构建, 使用 MOPAC 程序优化分子结构并计算 PM3 原子电荷用于后续分子对接, 将该小分子结构作为初始结构用于后续的分子对接。初始结构用 AutoDock Tools 1.5.6 软件进行处理, 保存小分子原有电荷, 并生成 pdbqt 文件用于对接^[36]。

(2) 分子对接方法: 分子对接采用 AutoDock 4.2.6 软件包实现, 对接盒子中心坐标分别位于小分子的中心, XYZ 各方向的格点数为 60×60×60, 对接次数为 100, 其余参数采用默认值。

(3) 对接结果优化: 能量优化采用 Amber14 力场, 优化过程分 2 步进行: 先进行 1 000 步最陡下降法优化, 再用 5 000 步共轭梯度法对结构进行进一步优化, 并将最终结果作为后续分析模型^[37-39]。小檗碱、黄芩苷和鞣酸的分子结构图以及模拟对接图如图 7 所示。通过模拟对接图发现, 3 个分子两两之间均可通过上下重叠的方式进行结合, 形成稳

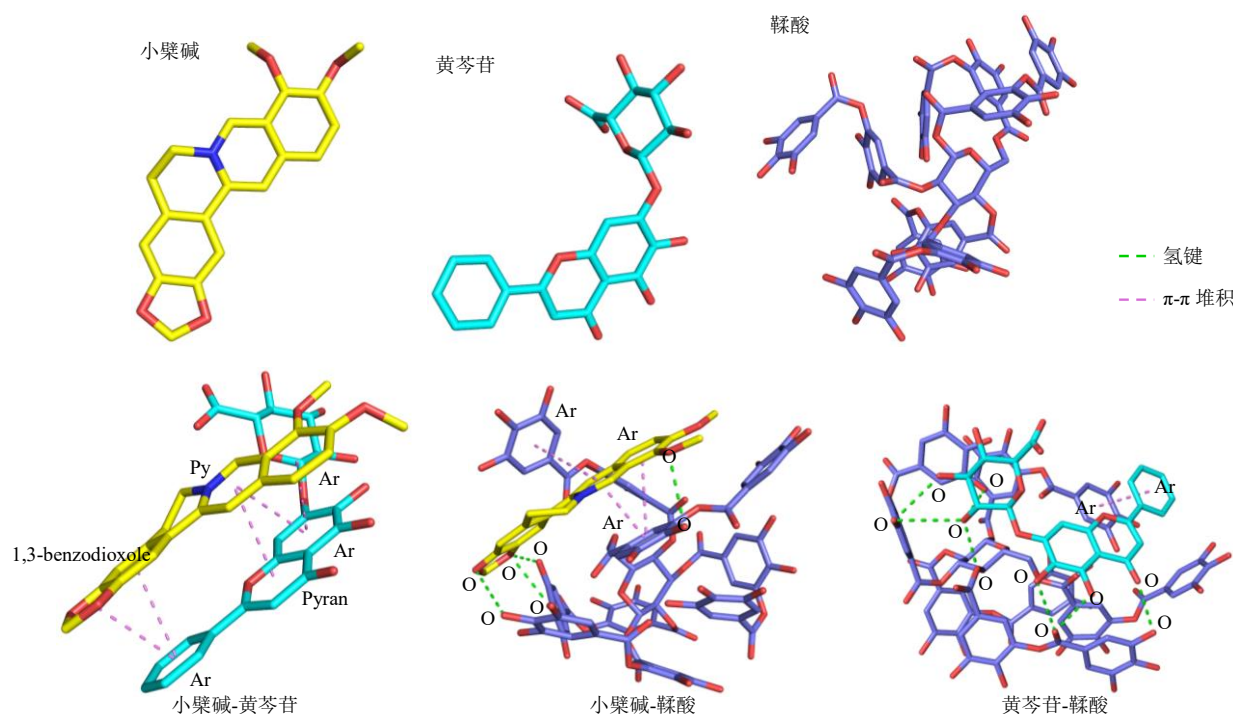


图 7 小檗碱、黄芩苷、鞣酸分子对接可视化模型

Fig. 7 Visualization model of berberine, baicalin, and tannic acid molecular docking

定的复合物。并且推测发生结合的部位主要集中在小檗碱的异喹啉环、黄芩苷的苯环与酚羟基以及鞣酸的苯环与羟基上。小檗碱与黄芩苷之间预测的结合能为 -18.70 kJ/mol, 2 个分子间主要通过共轭作用进行结合, 它们间总共形成了 5 组共轭作用; 小檗碱和鞣酸之间预测的结合能为 -9.33 kJ/mol, 2 个分子间主要通过 4 组氢键作用以及 3 组共轭作用进行结合; 黄芩苷和鞣酸 2 个分子间预测的结合能为 -14.27 kJ/mol, 2 个分子间主要存在 7 组氢键作用以及 1 组共轭作用。分子模拟对接结果为后续实验验证 3 个有效成分的自组装机制提供了方向。

2.3.6 ^1H -NMR 分析 称取 5 mg 样品于核磁管中, 以四甲基硅烷作为内标, 用 $\text{DMSO}-d_6$ 溶解, 分别记录其化学位移, 分析自组装位点。各组样品 ^1H -NMR 检测结果如图 8 所示。比较各组 ^1H -NMR 图谱发现, 小檗碱异喹啉环上的质子信号 ($\delta 9.0\sim 7.5$) 向高场移动, 推测可能是自组装过程中小檗碱上的异喹啉环发生了共轭效应; 黄芩苷 ^1H -NMR 图谱中 $\delta 12.56$ 和 $\delta 8.66$ 的峰消失, 推测可能是结构中羧基和羟基形成了氢键; 鞣酸中心的 C-H 质子峰葡萄糖环, 向高场移动, 电子云密度增加, 推测可能发生了电子效应。 ^1H -NMR 分析结果与分子模拟对接预测结果相互验证。

2.4 BBT@SAN 抗胃溃疡作用

2.4.1 动物分组、造模及给药 将 KM 小鼠适应性喂养 7 d 后随机分为对照组、模型组、奥美拉唑 (阳性药, 20 mg/kg) 组、SXD (8 g/kg) 组、物理混合物 (256 mg/kg) 组、BBT@SAN (256 mg/kg) 组, 每组 6 只。根据前期研究成果^[23]及预实验结果确定给药剂量, SXD 组、物理混合物组和 BBT@SAN 组 3 种代表性成分的质量浓度均为黄芩苷 15.62 mg/mL, 小檗碱 3.12 mg/mL、鞣酸 6.87 mg/mL。各组小鼠分别 ig 对应的药物, 对照组和模型组 ig 同体积的生理盐水 (10 mL/kg), 每天 1 次, 连续 7 d。最后一次给药前 12 h 禁食不禁水, 末次给药 2 h 后, 除对照组外其余各组小鼠 ig 无水乙醇 (10 mL/kg) 诱导形成急性胃溃疡模型。

2.4.2 胃组织病理学观察 造模 2 h 后, 用 0.3% 戊巴比妥钠 ip 对各组小鼠进行麻醉, 收集小鼠眼球血, 脱颈处死小鼠, 取胃组织, 用 0.9% 氯化钠溶液清洗除去表面血污, 沿胃大弯剪开胃, 将胃平铺展开, 黏膜面拍照, 肉眼下用标尺测量出血点或出血带的长度和宽度。评分标准见表 2, 各组小鼠胃组织如图 9

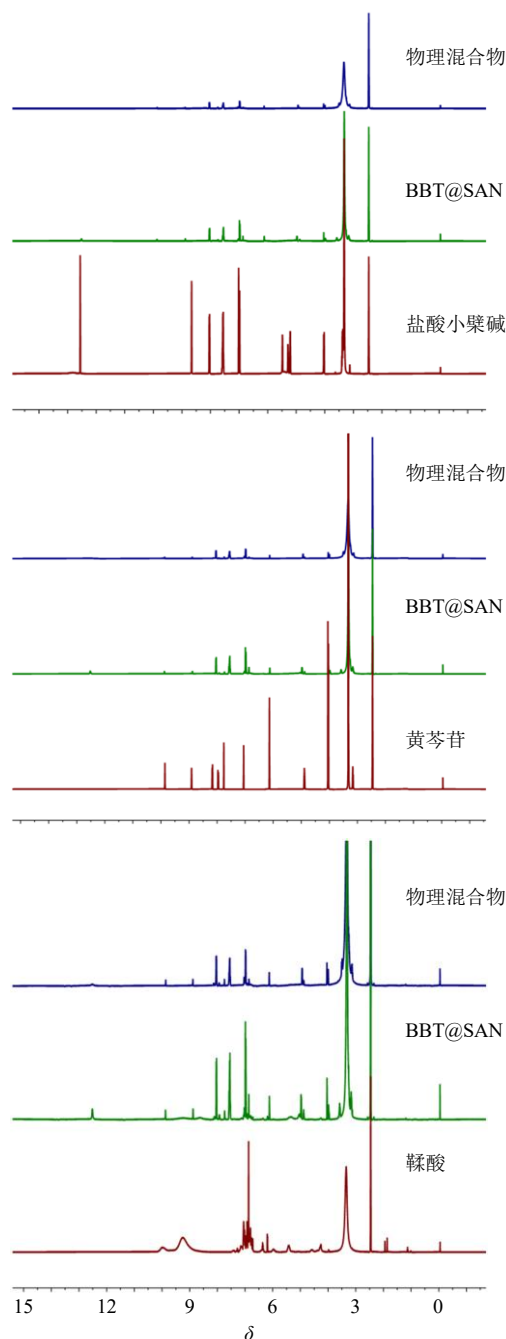


图 8 小檗碱、黄芩苷和鞣酸的 ^1H -NMR 图谱

Fig. 8 ^1H -NMR of berberine, baicalin and tannic acid

表 2 小鼠胃黏膜损伤评分标准

Table 2 Scoring criteria for gastric mucosal injury

损伤程度	1 分	2 分	3 分	4 分
出血点	1 个	2 个	3 个	4 个
出血长度/mm	[1, 2]	(2~5]	(5~10]	—
出血宽度/mm	[1, 2]	>2	—	—

所示。通过对各组小鼠胃组织肉眼观察发现, 对照组小鼠胃黏膜表面光滑, 结构清晰, 未见水肿或充血。病理评分结果见表 3, 与对照组相比, 模型组小

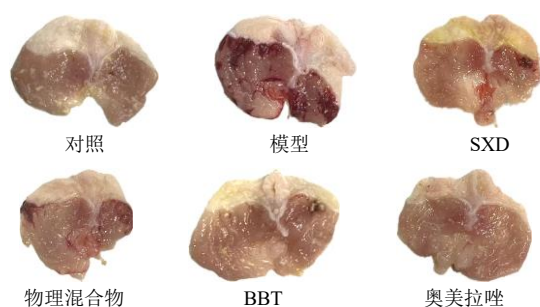


图 9 各组小鼠胃组织

Fig. 9 Gastric tissue of mice in each group

表 3 小鼠胃黏膜病理评分 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Pathological score of mouse gastric mucosa ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(mg·mL ⁻¹)	黏膜损伤评分
对照	—	0.00
模型	—	8.13 ± 0.83 ^{###}
SXD	800.0	3.13 ± 1.96 ^{**}
物理混合物	25.6	5.33 ± 1.21
BBT@SAN	25.6	1.38 ± 0.56 ^{**ΔΔ}
奥美拉唑	2.0	0.86 ± 0.27 ^{***ΔΔΔ}

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与物理混合物比较: ^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

^{###} $P < 0.001$ vs normal group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group; ^{ΔΔ} $P < 0.01$ vs physical mixture.

鼠胃黏膜损伤显著增加 ($P < 0.001$); 其余各组小鼠胃部溃疡都有不同程度的减轻, 其中以 BBT@SAN 组和阳性药 (奥美拉唑) 组最为明显, 且 BBT@SAN 较物理混合物的效果更好 ($P < 0.01$)。

黏膜损伤评分 = 出血点分数 + 出血带长度分数 + 出血带宽度分数 × 2

2.4.3 胃组织 HE 染色 将各组小鼠胃组织置于 4% 多聚甲醛溶液中固定, 经石蜡包埋切片, 石蜡切片脱蜡水化、经 PAS、HE 染色后脱水封片, 于显微镜下观察, 采集图像分析。胃组织的 HE 和 PAS 染色结果如图 10 所示, 对照组小鼠胃黏膜上皮细胞排列整齐, 基本没有缺损或脱落, 胃组织结构清晰; 模型组小鼠胃组织有明显的坏死脱落现象, 有大量的炎性细胞浸润和渗出, 表明造模成功。经过 BBT@SAN 处理后, 小鼠胃黏膜剥离程度有所减轻, 炎症细胞浸润有所减少, 改善了黏膜腺的紊乱与变薄。此外, PAS 染色结果表明, BBT@SAN 能够有效减轻乙醇诱导的杯状细胞和嗜酸性粒细胞的增加, 且 BBT@SAN 组的效果优于物理混合物组。表明 BBT@SAN 具有较好的保护胃黏膜和抑制溃疡作用。

2.4.4 血清炎症、氧化应激相关因子含量测定 在

无水乙醇诱导下, 小鼠会产生炎症反应以及氧化应激损伤, 体内炎症因子及抗氧化酶含量也是胃溃疡发展过程中的重要指标。因此本实验开展了小鼠体内实验, 通过检测炎症因子含量以及氧化应激指标, 验证 BBT@SAN 对胃溃疡的药效作用。将各组小鼠血液在 4 °C、4 000 r/min 条件下低温离心 (离心半径 10 cm) 10 min, 得血清样本, 于 -80 °C 冻存。按照 ELISA 试剂盒说明书检测各组小鼠血清中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-10、GSH、SOD、CAT 含量。

小鼠血清炎症因子含量检测结果见表 4, 与对照组比较, 模型组小鼠血清中的促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平显著升高 ($P < 0.001$), 而抗炎因子 IL-10 水平显著降低 ($P < 0.001$)。与模型组比较, BBT@SAN 组小鼠血清的促炎因子 TNF- α 、IL-6 含量显著降低 ($P < 0.01$), 而抗炎因子 IL-10 含量较模型组更高。以上结果表明, BBT@SAN 可通过调节炎症因子对胃组织起到一定保护作用, 并且 BBT@SAN 的作用效果比物理混合物好。

氧化应激指标检测结果见表 4, 与对照组比较, 模型组小鼠中 GSH、SOD、CAT 水平极显著下降 ($P < 0.001$)。与模型组比较, BBT@SAN 组 3 者水平显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001)。虽然物理混合物组 GSH、SOD、CAT 的含量较模型组也有所下降, 但效果不及 BBT@SAN 组。以上结果表明, BBT@SAN 能够提高机体抗氧化能力, 减轻氧化应激和溃疡损伤。

综上所述, 小檗碱、黄芩苷、鞣酸经过自组装形成的 BBT@SAN 比单纯的物理混合物有更好的抗炎抗氧化作用, 对于乙醇诱导的小鼠急性胃溃疡有更优的治疗效果。

3 讨论

研究结果表明, 小檗碱、黄芩苷和鞣酸可以经过混合加热煎煮的方式形成 BBT@SAN。通过分析对比 XRD、DSC 图谱, 结合分子模拟对接结果, 推测 3 个化合物之间主要通过氢键作用和共轭作用发生自组装。采用 ¹H-NMR 进一步验证, 结果表明小檗碱结构中的异喹啉环、黄芩苷的羧基和羟基以及鞣酸的葡萄糖环和羟基是自组装的主要基团。

实验采用乙醇诱导急性胃溃疡小鼠模型, 考察了 BBT@SAN 的药效作用, 对比了 BBT@SAN 与物理混合物之间的药效差异。结果显示, BBT@SAN 能在一定程度上改善胃溃疡小鼠的胃黏膜损伤, 且作用效果优于未自组装的物理混合物, 表明 3 者自

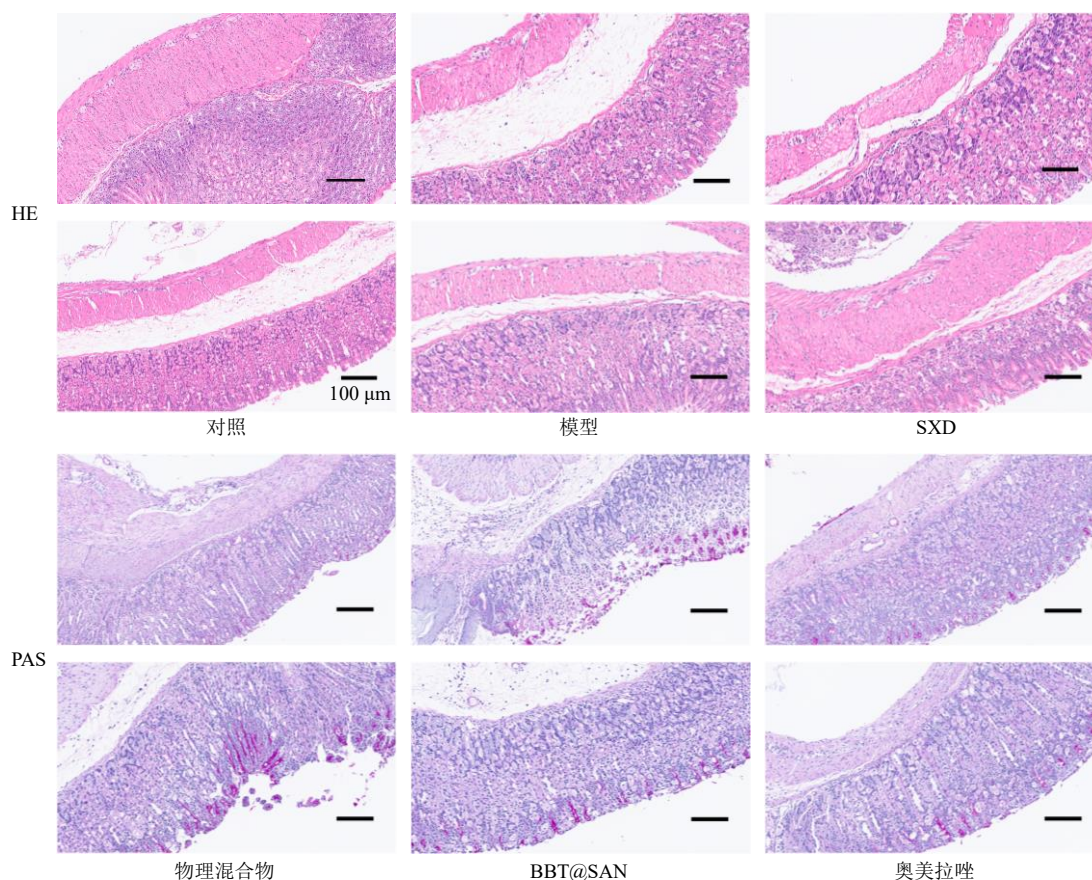


图 10 胃组织病理切片

Fig. 10 Pathological section of gastric tissue

表 4 小鼠血清炎症因子和氧化应激指标检测结果 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Detection results of inflammatory cytokines and oxidative stress indicators in mice serum ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·mL ⁻¹)	炎症因子/(pg·mL ⁻¹)				氧化应激指标/(ng·mL ⁻¹)		
		TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-10	GSH	SOD	CAT
对照	—	404.50 $\pm$ 47.20	53.85 $\pm$ 9.99	59.93 $\pm$ 9.02	376.30 $\pm$ 20.66	4.83 $\pm$ 0.38	77.34 $\pm$ 5.92	922.30 $\pm$ 60.91
模型	—	689.30 $\pm$ 36.47 ^{###}	98.00 $\pm$ 9.42 ^{###}	112.10 $\pm$ 7.78 ^{###}	213.10 $\pm$ 24.64 ^{###}	2.20 $\pm$ 0.23 ^{###}	36.31 $\pm$ 9.99 ^{###}	581.80 $\pm$ 87.01 ^{###}
SXD	800.0	507.10 $\pm$ 36.61 ^{***}	69.03 $\pm$ 6.35 ^{***}	85.01 $\pm$ 3.75 ^{***}	286.10 $\pm$ 9.37 ^{***}	3.39 $\pm$ 0.32	63.37 $\pm$ 8.74	809.60 $\pm$ 59.54
物理混合物	25.6	612.30 $\pm$ 73.57	86.28 $\pm$ 8.80	105.80 $\pm$ 13.25	230.10 $\pm$ 45.56	2.53 $\pm$ 0.24	43.94 $\pm$ 8.75	704.90 $\pm$ 48.66
BBT@SAN	25.6	564.40 $\pm$ 38.68 ^{***}	85.03 $\pm$ 8.50	94.34 $\pm$ 5.53 ^{**}	244.20 $\pm$ 18.26	2.85 $\pm$ 0.11 ^{**$\Delta\Delta$}	52.34 $\pm$ 10.30 ^{**$\Delta\Delta$}	775.50 $\pm$ 87.73 ^{***$\Delta\Delta$}
奥美拉唑	2.0	485.20 $\pm$ 36.78 ^{***}	53.02 $\pm$ 6.66 ^{***}	67.86 $\pm$ 5.63 ^{***}	315.90 $\pm$ 16.49 ^{***}	3.74 $\pm$ 0.38 ^{***}	61.82 $\pm$ 4.79 ^{***}	882.60 $\pm$ 51.22 ^{***}

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$; 与物理混合物比较: ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$ 。

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$ vs physical mixture.

组装后能够改善药物疗效。这一结果也说明了古人对 SXD 要求“以水三升，煮取一升，顿服之”的复方合煎的科学性。

本研究结合复方汤液有效成分含量测定结果及 SXD 复方合煎液中自组装纳米粒主要化学成分信息，遵循“组分中药、药辅合一”的理念，选择了小檗碱、黄芩苷、鞣酸 3 种成分，对其自组装行为进行研究。小檗碱和黄芩苷分别是黄连和黄芩的代表性成分，二者在复方合煎液中含量很高，也是

SXD 复方合煎液发挥抗溃疡作用的主要有效成分。鞣酸是一种结构复杂的多酚类化合物，易与其他化合物发生自组装，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用。目前，研究人员已从大黄中分离出了 40 多种鞣质类成分，生大黄中鞣质质量分数高达 30% 以上。有研究表明，鞣酸可与生物碱类成分自组装生成难溶或不溶性沉淀，这与其结构中含有较多的酚羟基密切相关^[40-44]。本实验参照前期研究成果^[23]，选择鞣酸、小檗碱和黄芩苷作为研究对象，通过制

备 BBT@SAN, 模拟 SXD 复方合煎液的制剂特征, 创新性地探究了 3 个成分之间的自组装行为及其抗胃溃疡的药效作用, 为揭示 SXD 制剂特征与药效的相关性提供了支撑和依据, 有助于全面系统阐释中药汤剂的制剂内涵, 同时可从汤液自组装制剂的角度为揭示中药配伍理论的实质提供依据。

综上所述, 本实验探究了 BBT@SAN 的自组装机制, 并通过建立无水乙醇诱导的急性胃溃疡小鼠模型, 验证了 BBT@SAN 的抗胃溃疡药效。这为 SXD 复方混合煎煮的制备方法提供了一定的科学依据, 为将来应用 SXD 复方合煎自组装的性质特点开发制成科学、安全、高效的新型制剂, 更好地服务于临床提供基础。SXD 复方合煎液具有多成分的特点, 本实验从自组装有效成分和药效相关度方面选择了 3 种成分进行研究, 还需进一步从多成分、多靶点、多机制进行深入探索, 进一步分析各分子结构中发生自组装的其他基团, 以确定更加详细的组装机制。本实验基于“组分中药”理念, 去粗取精、化繁为简, 以汤液成分自组装的角度开展中药汤剂传承与创新研究, 为进一步揭示和探究中药复方 SXD 复方合煎提供一种新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈哲杰, 李文, 林美斯, 等. 三黄泻心汤研究现状及其关键技术 with 核心问题分析 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4111-4117.
- [2] Wang R J, Tang S F, Huang L M, *et al.* Integrated ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-orbitrap mass spectrometry-based components analysis and network pharmacology strategy of Gancan Xiexin Decoction in treating gastric ulcer [J]. *J Sep Sci*, 2024, 47(1): e2300751.
- [3] 李曼菁, 王丽霞. 泻心汤临床应用进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(9): 19-23.
- [4] 文雯, 赵唯含. 大黄黄连泻心汤治疗消化系统疾病研究进展 [J]. 西部中医药, 2024, 37(7): 68-71.
- [5] 李心仪, 凌云, 赵小云, 等. 大黄黄连泻心汤抑制 NLRP3 炎症小体活性对急性胃溃疡的保护作用及机制研究 [J]. 天津中医药, 2024, 41(5): 635-641.
- [6] 钟易林, 谢冉, 李嘉萌, 等. 三黄泻心汤保护大鼠应激性胃溃疡的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 45-53.
- [7] Kumari P, Ghosh B, Biswas S. Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery [J]. *J Drug Target*, 2016, 24(3): 179-191.
- [8] Li Y L, Maciel D, Rodrigues J, *et al.* Biodegradable polymer nanogels for drug/nucleic acid delivery [J]. *Chem Rev*, 2015, 115(16): 8564-8608.
- [9] Xu X, Wang J E, Wang Y F, *et al.* Formation of graphene oxide-hybridized nanogels for combinative anticancer therapy [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(7): 2387-2395.
- [10] Wang G Y, Chen Y Y, Wang P, *et al.* Preferential tumor accumulation and desirable interstitial penetration of poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles with dual coating of chitosan oligosaccharide and polyethylene glycol-poly(D,L-lactic acid) [J]. *Acta Biomater*, 2016, 29: 248-260.
- [11] Landesman-Milo D, Peer D. Transforming nanomedicines from lab scale production to novel clinical modality [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(4): 855-862.
- [12] Wang X J, Zhang A H, Sun H, *et al.* Chinmedomics: Newer theory and application, Chinese herbal medicines [J]. 2016, 8(4): 299-307.
- [13] Napierska D, Thomassen L C J, Lison D, *et al.* The nanosilica hazard: Another variable entity [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2010, 7(1): 39.
- [14] Li Y S, Church J S, Woodhead A L, *et al.* Preparation and characterization of silica coated iron oxide magnetic nanoparticles [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2010, 76(5): 484-489.
- [15] Liu J B, Zeng F Q, Allen C. *In vivo* fate of unimers and micelles of a poly(ethylene glycol)-block-poly(caprolactone) copolymer in mice following intravenous administration [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 65(3): 309-319.
- [16] Elsabahy M, Wooley K L. Data mining as a guide for the construction of cross-linked nanoparticles with low immunotoxicity via control of polymer chemistry and supramolecular assembly [J]. *Acc Chem Res*, 2015, 48(6): 1620-1630.
- [17] Chen S Y, Chen Z J, Wang Y, *et al.* Targeted delivery of Chinese herb pair-based berberine/tannin acid self-assemblies for the treatment of ulcerative colitis [J]. *J Adv Res*, 2022, 40: 263-276.
- [18] 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.
- [19] 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.

- [20] 王俊芳, 任晓亮, 王萌. 组分中药稳定性研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4545-4553.
- [21] 刘丽梅, 陈曦, 岳广欣, 等. 关于界定“中药组分”概念的若干思考 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2489-2495.
- [22] 刘丹, 贾晓斌. “中药组分”相关研究的发展现状分析及探讨 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 171-174.
- [23] 吴学渊, 房春林, 李文, 等. 三黄泻心汤煎煮过程中 13 种指标成分动态变化与分布规律研究 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2659-2667.
- [24] 吴学渊. 三黄泻心汤“相态-成分-释放”联动环节的制剂特征与药效相关性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [25] Lu J H, Wang Z J, Cai D S, *et al.* Carrier-free binary self-assembled nanomedicines originated from traditional herb medicine with multifunction to accelerate MRSA-infected wound healing by antibacterial, anti-inflammation and promoting angiogenesis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 4885-4906.
- [26] Zhou Z B, Xiao J W, Guan S W, *et al.* A hydrogen-bonded antibacterial curdlan-tannic acid hydrogel with an antioxidant and hemostatic function for wound healing [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 285: 119235.
- [27] Gao S, Zheng H C, Xu S J, *et al.* Novel natural carrier-free self-assembled nanoparticles for treatment of ulcerative colitis by balancing immune microenvironment and intestinal barrier [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(31): e2301826.
- [28] Fael H, Levent Demirel A. Tannic acid as a co-former in co-amorphous systems: Enhancing their physical stability, solubility and dissolution behavior [J]. *Int J Pharm*, 2020, 581: 119284.
- [29] Romero-García D M, Velázquez-Carriles C A, Gomez C, *et al.* Tannic acid-layered hydroxide salt hybrid: Assessment of antibiofilm formation and foodborne pathogen growth inhibition [J]. *J Food Sci Technol*, 2023, 60(10): 2659-2669.
- [30] Gill P, Moghadam T T, Ranjbar B. Differential scanning calorimetry techniques: Applications in biology and nanoscience [J]. *J Biomol Tech*, 2010, 21(4): 167-193.
- [31] Nara O. Automatic twin vessel recrystallizer. Effective purification of acetaminophen by successive automatic recrystallization and absolute determination of purity by DSC [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 685(1): 91-102.
- [32] Kong L S, Yu L, Feng T, *et al.* Physicochemical characterization of the polysaccharide from *Bletilla striata*: Effect of drying method [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 125: 1-8.
- [33] Pawar H A, Gavasane A J, Choudhary P D. Extraction of polysaccharide from fruits of *Cordia dichotoma* G. Forst using acid precipitation method and its physicochemical characterization [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115: 871-875.
- [34] Li Y, Dong X T, Yao L H, *et al.* Preparation and characterization of nanocomposite hydrogels based on self-assembling collagen and cellulose nanocrystals [J]. *Polymers*, 2023, 15(5): 1308.
- [35] 郑远腾, 夏漓, 张秀军, 等. 基于机器学习与分子动力学模拟挖掘天南星治疗重度抑郁症的潜在抗炎靶点和关键活性成分 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5174-5188.
- [36] Stewart J J. MOPAC: A semiempirical molecular orbital program [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 1990, 4(1): 1-105.
- [37] Maier J A, Martinez C, Kasavajhala K, *et al.* ff14SB: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB [J]. *J Chem Theory Comput*, 2015, 11(8): 3696-3713.
- [38] Lu T, Chen F W. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer [J]. *J Comput Chem*, 2012, 33(5): 580-592.
- [39] Lu T, Chen Q X. Van der Waals potential: An important complement to molecular electrostatic potential in studying intermolecular interactions [J]. *J Mol Model*, 2020, 26(11): 315.
- [40] 王灿, 梁如铭, 李健, 等. 单宁酸及其纳米颗粒的药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(12): 2643-2650.
- [41] 侯娟, 雷钰, 熊桐桐, 等. 大黄鞣质研究与应用概述 [J]. 青海草业, 2017, 26(2): 44-48.
- [42] 何元松, 李焜仪, 孟保华. 大黄的研究现状 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2022, 41(2): 113-118.
- [43] 邓瑞雪, 黄玉阳, 张玉秀, 等. 掌叶大黄鞣质类化学成分研究 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 908-911.
- [44] 张铂, 王兵, 王勇强, 等. 大黄鞣质对组织损伤保护作用的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(2): 286-287.

[责任编辑 郑礼胜]