

基于相态特征的中药质量评价研究进展

胡英还¹, 于舒婷¹, 李若彤², 史静超^{1,3*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西中医药大学太行本草研究院, 山西 晋中 030619

2. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

3. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619

摘要: 现有中药质量评价多聚焦于静态的化学成分解析, 忽视了成分间的相互作用。中药相态是不同或相同成分通过分子间作用力组成的有序组合物, 是中药发挥药效的重要形式, 也是中药质量评价的重要补充, 体现了中药多成分协同发挥药效的特征。通过系统综述中药相态特征作为质量评价新维度的重要性, 总结了中药相态的形成机制、研究方法及其在配伍减毒、增效中的作用, 并探讨了活性相态筛选、表征策略及可能存在的问题, 为中药质量评价从成分论向“化学-结构-功能”一体化转变提供理论依据。

关键词: 中药质量评价; 相态; 自组装; 超分子; 质量标志物

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)01-0314-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.028

Research progress on quality evaluation of traditional Chinese medicine based on phase

HU Yinghuan¹, YU Shuting¹, LI Ruotong², SHI Jingchao^{1,3}, QIN Xuemei^{1,2}

1. Institute of Taihang Materia Medica, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

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

3. School of Traditional Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

Abstract: Current quality evaluation of traditional Chinese medicine (TCM) primarily focuses on chemical composition analysis, neglecting the interactions among components. The phase of TCM is an ordered combination formed by different or identical components through intermolecular forces, serving as a crucial form for TCM efficacy and a vital supplement to its quality assessment. It reflects the characteristic of multiple components synergistically exerting pharmacological effects. This article systematically reviewed the importance of TCM phase in quality evaluation. We summarized the formation mechanisms and research methods of TCM phase, as well as their roles in reducing toxicity and enhancing efficacy. Furthermore, we discussed the research strategies for screening active phases, characterization approaches, and potential challenges, providing a theoretical basis for transitioning TCM quality evaluation from a composition-based perspective to a “chemistry-structure-function integrated” model.

Key words: quality evaluation of traditional Chinese medicine; phase; self-assembly; supramolecule; quality markers

现行中药或中成药质量评价多采用单一或少数指标成分定量分析的方法, 忽视了成分与成分之间的相互作用, 而这种相互作用在中药协同增效、配伍减毒、促进有效成分体内吸收等方面的影响不

收稿日期: 2025-09-15

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目 (U23A20517); 中药生命组学与创新药物研发研究室 (zyyjs2024019)

作者简介: 胡英还, 讲师, 从事中药药效成分与机制研究。E-mail: huyinghuan@sxtcm.edu.cn

*通信作者: 史静超, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: shijingchao@sxtcm.edu.cn

秦雪梅, 教授, 博士生导师, 从事中医药代谢组学研究与创新药物研发。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

可忽视^[1-3]。

中药相态是中药成分在一定条件下形成的物理存在状态,可以根据粒径范围大小分为真溶液相 (<1 nm)、胶体相 (1~100 nm)、混悬相 (500~10 000 nm) 及沉淀相 (>10 000 nm) 等^[4]。多项研究发现中药水煎液中普遍存在多种相态,天然成分自组装形成的相态能够高效装载药物,优化药物递送,最终达到提高药物稳定性、生物利用度及靶向性的效果^[5-6]。如芍药苷、小檗碱等单体成分存在溶解性差、口服生物利用度低的问题,但在经典方剂中通过与甘草酸等成分形成胶体相复合物后,其溶出度和生物利用度均显著提高^[7-8]。雷公藤红素与毛兰素通过制备成稳定均匀的自组装纳米相态药物,能够实现精准的肿瘤靶向递送并作用于膜联蛋白 A2 靶点,且停药后表现出持续的抑瘤效应,其肿瘤生长抑制率显著优于 2 药物单独使用^[9]。因此,相态是中药有效成分发挥作用的重要形式,也是中药质量评价与控制过程中需要考虑的新维度。

基于此,本文系统综述了中药相态的形成机制、活性相态筛选及表征,总结了相态特征在中药质量评价方面的研究策略及存在的问题,并对未来研究方向进行了展望,为构建“化学-结构-功能”一体化的中药质量评价模式提供参考。

1 中药相态中超分子的形成

中药在煎煮和体内作用过程中,其有效成分(如生物碱、黄酮等)可通过分子间作用力自组装成超分子,这些超分子在宏观上则表现为特定的“相态”,如溶液、胶体、沉淀等,其形成与转变会对中药药效的发挥和稳定性产生影响,属于超分子化学的范畴。超分子化学概念最早由法国学者于 1978 年

明确提出,其基本观点为在基于共价键的分子化学之外,还存在一类基于分子组装体与分子间作用力的超分子化学。即分子间通过非共价相互作用构建有序高级聚集结构的学科,主要关注氢键、 π - π 堆积、范德华力、疏水作用及静电相互作用等非共价键合机制,并围绕“分子识别-自组装-超分子聚集形成”这一核心过程展开研究^[10]。

中药作为典型的天然超分子体系,其内在成分的多样性与复杂性为自组装提供了丰富的物质基础。中药汤剂中的相态形成过程如图 1 所示,中药包含生物碱、黄酮、皂苷、多糖、鞣质等活性成分,这些化合物可通过不同的非共价作用力形成聚集集体,从而构成了一个多组分、多机制协同的超分子系统^[11-12]。如蛋白质可通过其氨基与羧基形成氢键网络,实现有序聚集,其亲/疏水区域的共存也赋予其两亲性,能够通过包裹脂溶性成分起到增加成分生物利用度的效果^[13]。多糖为多羟基化合物,可通过羟基间的氢键自组装为不同形貌的聚集集体,如黄芪多糖与黄酮类化合物通过氢键结合形成层状超分子结构,可显著提升后者的稳定性与生物利用度^[14]。皂苷类成分如甘草酸、人参皂苷等,既含有亲水糖链,又含有疏水甾体母核,可作为自组装的载体,通过疏水作用包含药物分子,从而影响药物生物利用度、药效等^[15-16]。生物碱类化合物小檗碱可通过芳环、季铵离子与酸性成分如马兜铃酸、肉桂酸等以静电、 π - π 堆积和氢键形成类球形或纤维状组装体,从而起到减毒或增效的作用^[17-18]。

中药汤剂作为复杂体系,不同类别的成分之间相互作用,通过自组装形成特征相态。如白虎汤中纳米相态形成由粳米淀粉糊化后作为天然高分子

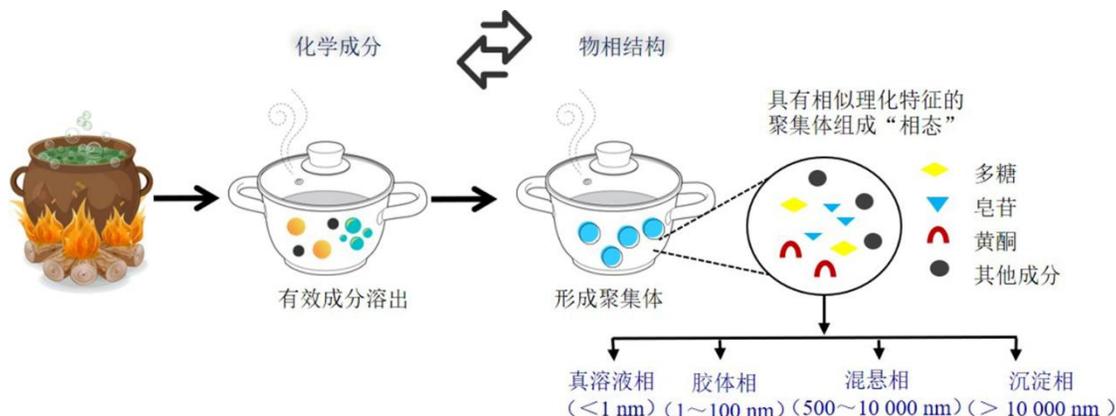


图 1 中药汤剂中的相态形成过程

Fig. 1 Formation process of phases in traditional Chinese herbal decoctions

载体材料, 破裂的支链淀粉凝胶化, 形成无规则的线团状, 聚集成球状粒子; 而石膏和知母主要影响纳米相态的稳定性; 甘草充当表面活性剂作用, 改变溶液界面张力, 同时增强体系稳定性和流体学性质^[12]。麻杏石甘汤煎煮过程中可自发形成稳定纳米相。该纳米相主要由多糖、蛋白质及无机元素通过分子间氢键和疏水相互作用自组装形成^[19]。其中苦杏仁主要贡献蛋白质和多糖, 石膏提供无机元素, 麻黄和炙甘草共同贡献活性成分及胶体材料, 共同促进纳米相的形成^[20]。

2 中药相态分析是中药质量评价研究的重要维度

2.1 中药相态特征对药效的影响

从中药饮片煎煮成汤剂及制成制剂的过程中, 其物相结构会产生复杂的变化。张铁军^[21]指出建立与中药临床应用密切相关、特有专属、整体评价的质量控制体系, 需要关注中药不同成分间的互作关系、存在状态和组织构造。相态特征作为中药质量评价的物理结构维度, 与化学维度相辅相成, 共同构成中药质量评价的完整框架。一方面, 物相结构的形成依赖于特定化学组成, 如皂苷类成分的两亲性特性使其能够自组装形成胶束, 胶束的形成不仅能包载药物, 提高药物在水中的溶解度, 也改变其在溶液中的理化性质^[22-23]; 另一方面, 相同的化学成分在不同物相状态下可能表现出增效减毒的作用, 如小檗碱与黄芩苷自组装形成纳米颗粒后, 与单一成分组装前相比, 具有更强的抗菌效果^[24-25]。甘草蛋白与乌头碱形成的纳米颗粒可能通过对毒性成分的包裹降低了乌头碱的毒性, 从分子层面诠释了“甘草解附子毒”的经典理论^[26]。因此, 相态特征的补充有助于全面把握中药质量的科学内涵。

当前, 已有相关研究开始探索基于中药相态特征的质量控制新策略。如瞿钟欢等^[27]提出构建“化学-结构-效应”三维质控体系, 通过整合成分分析、结构表征和生物活性评价, 推动中药质量控制从“成分还原论”向“结构-功能”一体化跨越。这种多维度整合的研究思路, 为提升中药质量标准提供了新的研究角度。

2.2 中药不同相态的药效作用研究

中药中不同相态(真溶液、胶体、混悬及沉淀)根据自身特点, 在整体汤剂中发挥药效, 但是其作用机制有所不同。本文通过对不同相态在药效方面的研究进行综述, 为相态在中药质量评价研究中的应用提供参考。

2.2.1 真溶液相 真溶液相物质相对分子质量小、溶解性好, 口服后通常吸收快、生物利用度较高, 能迅速产生药理效应, 是中药汤剂起效的重要物质基础之一, 如粉葛的质控成分葛根素在不同的相态中均有分布, 但在真溶液中的质量分数最高^[28]。真溶液中的活性成分以分子形式被吸收后, 通过直接或间接信号传导作用于体内的靶点(如酶、受体、离子通道、核酸等), 调节病理过程; 或通过影响肠道微环境, 达到间接调节的目的^[29-30]。目前中药质量评价研究主要通过化学计量学等方法, 分析提取物中的化学成分与体内外药效, 建立数学模型, 筛选出药效发挥的关键质量标志物(quality marker, Q-Marker), 如传统的比色法、指标成分含量测定、一测多评等^[31]。但其中只有部分成分来源于真溶液相, 质量评价还应该关注汤剂中的其他相态。

2.2.2 胶体相 胶体相可增强活性成分的生物利用度和/或提高其靶向性, 既可以作为“载体”运输难溶性成分, 也主动参与了药效作用的调控。如甘草中的甘草酸因其两亲性结构可作为天然载体, 与疏水性成分姜黄素形成纳米胶束, 提高了姜黄素的生物利用度^[32-33]。黄芪-当归共煎液中形成的自组装胶体相能显著改善心肌纤维化的治疗效果, 其机制与减少心脏胶原沉积和抑制内皮-间质转化相关。此外, 该自组装胶体相还可以通过疏水相互作用包裹活性成分, 提高溶解度并延长释放时间^[34]。

2.2.3 混悬相 混悬相在中药复方汤剂研究中常作为天然纳米/微米级自组装体系, 是影响药效物质溶解性与生物利用度的关键因素。如在三黄泻心汤体系中, 小檗碱与巴马汀可因沉淀反应形成混悬微粒, 导致汤剂中二者可测含量下降^[35]; 而在葛根芩连汤中, 混悬相中的聚集体增加了黄芩苷的吸收, 使得混悬相比可溶性成分具有更好的降糖作用^[36]。进一步研究显示, 葛根芩连汤中的混悬相可根据粒径分为微米级聚集体(2 000~3 000 nm)与微/纳米级聚集体(300~1 000 nm), 其中微米级聚集体展现出更强的体外抗氧化及细胞保护活性, 提示该混悬形态可能是药效发挥的关键形式之一^[37]。这些发现说明中药混悬相不仅是成分存在的物理状态, 更可能是药效表达的功能单元。基于对天然混悬相形成机制的理解, 研究发展了纳米混悬技术以系统性优化难溶性中药成分的递送效率。该技术通过构建纳米级的稳定混悬体系, 显著提高了药物的比表面积与溶出速率, 从而改善其生物利用度。如木犀草

素经纳米化处理后溶解性显著提升^[38]；将大豆卵磷脂作为稳定剂用于秦皮甲素纳米混悬剂中，可进一步改善体系的稳定性与体内吸收性能^[39]。

2.2.4 沉淀相 沉淀相的直径通常大于 10 000 nm、难溶于水^[40-41]。现代研究发现，中药汤剂“自沉淀”的形成蕴含着中药配伍理论的科学内涵^[42-43]。如四逆汤中附子与甘草配伍合煎后，附子毒性降低^[44]。甘草中甘草酸与附子所含的主要毒性成分乌头碱类成分在煎煮过程发生沉淀反应，生成难溶于水的大分子络合物，其形成的自沉淀不仅保持了附子抗心衰作用，同时也有效减少了二萜类双酯型生物碱引起的不良反应^[45-48]。有研究采用冷喷雾电离质谱定性分析发现，有 70% 的化合物同时存在于上清液和自沉淀中，二者成分高度相似，说明了自沉淀的潜在药理价值^[49]。

由此可见，不同相态根据自身特点在中药汤剂中可能发挥不同的作用。如胶体相可作为载体提高活性成分的生物利用度，那么在对活性成分进行质量控制的同时，也应考虑胶体相对其发挥作用的影响。

3 基于相态特征的中药质量评价研究

活性相态是相态导向的质量评价研究基础，结构中药学提出化学成分-相态-效应模式，通过电导率、盐度、浊度、黏度和表面张力的测定对相态进行性质表征，结合代谢组学、网络药理学、体内吸收代谢识别相态中的关键效应组分，建立相态指纹图谱与药效之间的关联^[4]。基于相态特征的中药质量评价主要涉及相态的分离与表征，及活性相态关键特征的筛选，目前在这些方面均有相关探索研究。

3.1 相态的拆分与分离技术研究

相态分离的目的是按照粒径、电荷、疏水性等理化特性将中药复杂体系中的不同相态进行有效分离。目前研究中常用超滤、超速离心、场流分离或 2 种方法结合应用^[50]。如麻杏石甘汤研究中，采用超滤法将混合胶体相态初步拆分为小 (S)、中 (M)、大 (B) 3 个胶体颗粒段，发现 B 段集中了全方 46.35% 的麻黄碱、53.72% 的苦杏仁苷和 92.36% 的甘草酸。同时，采用 13 500×g 超速离心分离得到的上清液被证实含有丰富的有机活性小分子和无机成分，并表现出最优的抗菌活性^[51]。白虎汤和生脉饮的研究中，差速离心与透析法联用成功分离出与全方药效相当的活性纳米相态^[52-53]。

其中，离心速度和时间是影响分离效果的关键

变量，需根据目标相态的沉降系数优化。一般而言，较低速离心 [$(2 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4) \times g$] 可去除大颗粒混悬相，中速离心 [$(1 \times 10^4 \sim 4 \times 10^4) \times g$] 适合分离细胞碎片和较大胶体，而超速离心 [$(>4 \times 10^4) \times g$] 则能沉淀小胶体等纳米颗粒。相态分离技术在实际应用中也存在一定的限制，如膜污染是超滤技术中最突出的问题，中药煎液中的多糖、蛋白质等高分子物质极易吸附在膜表面或堵塞膜孔，导致通量下降和分离效率降低^[54]。其次，超滤膜的截留相对分子质量受分子形状、电荷相互作用、浓差极化等因素的影响。此外，某些中药成分可能与膜材料发生非特异性吸附，造成目标物的损失^[55]。

3.2 活性相态表征

活性相态作为中药发挥药效的重要形式，可通过常规的动物或细胞药效实验筛选得到。在筛选得到有效相态的基础上，从化学成分、物理形态参数、立体结构等方面全面表征，以进一步明确其组装原理及作用机制。

化学成分表征可借助高效液相色谱-质谱联用及电感耦合等离子体-质谱法等技术，为后续的成分分析、功能研究及自组装原理奠定基础，不同成分形成的超分子，其生物活性存在差异。研究表明黄芩苷-小檗碱形成的超分子构象与汉黄芩苷-小檗碱不同，单体成分结构和构象的不同，会导致分子间相互作用在弱键诱导下形成不同的超分子形态，进而影响生物活性^[6]。

此外，活性相态还具有物理形态及立体结构特征，这些特征的全面表征也是中药质量评价的重要参考。通过集成从物理形态到立体结构的多种表征技术，可系统获取中药活性相态在尺寸、形貌、力学、热力学及三维结构等多维参数，为解析其复杂的结构本质及质量评价奠定了方法基础。具体的表征方法总结见表 1。

3.3 基于化学-结构-功效的中药质量评价研究

中药相态的成分和结构共同影响其药效的发挥，此类结构兼具化学组成明确性、结构可量化性及功能导向性，非常契合中药质量评价研究。在中药活性相态的各类参数中（包括物理特征参数、化学成分含量、生物活性等），如何进行综合考量，得到符合中药特征的质量评价标准，进一步筛选出符合“五原则”的中药相态 Q-Marker？当前，已有研究在该领域进行了大量探索性工作，如采用雷达图进行多维度可视化分析，及基于多源信息融合的方

表 1 中药相态物理参数类别及表征技术

Table 1 Physical parameter categories and characterization techniques of traditional Chinese medicine phases

类别	参数	表征技术	可获取的参数信息
物理形态参数	尺寸与分布	动态光散射、粒径仪、粒度仪、 纳米颗粒跟踪分析	相态颗粒（如胶束、囊泡）的流体动力学直径、多分散指数，反映其均一性
	形貌与表面	透射电子显微镜、扫描电子显 微镜、原子力显微镜	相态的真实形貌（球形、纤维状、层状等）、表面粗糙度、网络结构
	表面电荷	动态光散射（ ζ 电位）	相态颗粒表面的电负性或电正性，预测其胶体稳定性和与生物膜的相互作用
	力学性能	原子力显微镜、流变学	相态的粘弹性、硬度、凝胶强度等
	热力学性质	差示扫描量热法	相态在加热/冷却过程中的相变温度、焓值，反映其稳定性与有序度
立体结构表征	分子间相互作用	傅里叶变换红外光谱、拉曼光 谱、核磁共振波谱	识别氢键、 π - π 等关键非共价键；确定分子在空间上的接近程度
	聚集态结构	X 射线衍射	揭示相态在纳米尺度的内部周期性结构、有序度参数
	三维构象	圆二色谱、旋光光谱	研究由超分子自组装产生的超分子手性及生物大分子在相态中的构象变化
	空间分布	共聚焦显微镜、超分辨显微镜、 冷冻电镜断层扫描	可视化不同成分在相态三维空间中的定位与分布

法开展综合评估等。

雷达图因具有直观呈现所研究对象多变量的特点应用较为广泛。如有研究通过构建由 8 个物理参数（电导率、pH 值、浊度、折光率、固含物、相对密度、运动黏度、渗透压摩尔浓度）组成的对照物理指纹图谱，以雷达图直观展现，运用相关系数法计算样品指纹图谱与对照指纹图谱的相似度^[56]。与雷达指纹图谱类似的“蛛网模式”也已被用到中成药的质量控制研究中。如 Zhang 等^[57]采用整合性“蛛网模式”筛选血府逐瘀胶囊的 Q-Marker。该模式基于含量、稳定性、活性 3 个维度构建评价体系，通过计算候选成分的回归面积，优选出柚皮苷等 6 种综合属性优良的成分作为 Q-Marker。该方法有效提升了复方中药质量控制水平，并验证了“蛛网模式”在指标筛选中的可行性，将传统单一指标评价升级为多指标协同评价，为中药质量评价与 Q-Marker 的筛选提供可视化工具。

有研究通过一定信息融合技术，以中药目标性研究为方向逐步形成具有中药特色的信息融合技术，该技术以生物效价检测为核心、融合整体化学评价，并采用感官评价的评控体系，精准量化中药 Q-Marker 并进行质量评价与控制的研究模式。通过整合化学、物理、生物学、药效学等多源数据，进行多级别、多角度、多层次的统筹融合^[58]。如分别利用判别分析、主成分分析-判别分析、偏最小

二乘-判别分析、支持向量机、最小二乘支持向量机 5 种算法建立单源、多源分类辨识模型，发现基于多源信息融合后模型的正判率显著提高，正判率达到 85.57%^[59]。

以上研究为中药相态的信息整合研究提供了思路，但是将多源的质量分析方法和多维的功效信息整合，创新中药质量标准研究思路，还需系统生物学、大数据、人工智能等多学科前沿技术交互，深入揭示中药相态关键问题的科学内涵。

4 基于中药相态的质量评价研究面临的挑战

4.1 中药相态拆分与表征缺乏标准化流程

中药成分复杂，各小分子之间通过氢键、范德华力等相互作用，可能会形成多种超分子结构，单一超分子的绝对分离很难实现，中药相态从形成到分离再到药效表征过程中受到多种因素的影响，如煎煮条件、配伍、pH、温度等，不同实验室的优化条件标准不同，针对活性相态缺乏标准化表征方法。此外，相态分析技术，如动态光散射、扫描电镜、原子力显微镜等，尚未标准化或被纳入行业标准，缺乏针对相态的特异性的评价指标。在技术方法层面，相态分离与表征虽已取得一定进展，如超滤、差速离心、动态光散射、透射电镜等多尺度技术的应用，但仍面临标准化不足、基质干扰强、跨尺度参数整合困难等挑战。

针对该问题，未来需进一步优化分离工艺，根

据不同相态特征发展精细化分离及靶向分离技术。如对于已知有活性的特定尺寸范围的超分子,可通过设计亲和纯化策略进行富集。同时,明确中药汤剂各相态界定标准及质控标准,如通过限定粒径分布和分散指数,确保批次间一致性。在此基础上建立相态特征与药效关联的定量模型,为“化学-结构-功能”一体化的新质控模式奠定基础。

4.2 中药不同相态的体内过程尚不明确

相态的相关研究目前多集中在复杂体系的物理分离、结构表征及其直接的体外药效评价,而对于其体内的代谢过程研究相对缺乏。相态独特的物理化学表型(如粒径、电位、稳定性)如何通过调控其中活性成分的生物利用度、靶向递送与药动学,最终影响其整体药效。但当前研究仍缺乏将相态结构-体内代谢-药效发挥三者串联的全面研究,难以建立精准的“相-谱-效”关联模型。

解决该问题需发展新的研究方法,如构建荧光标记的超分子组装体。通过将荧光探针(如Cy系列染料、量子点或聚集诱导发光分子)共价或非共价地精准引入超分子结构,研究者得以借助活体成像、共聚焦显微镜及流式细胞术等技术,实现对目标相态在生物体内转运轨迹的直观、实时、动态可视化追踪。通过系统对比标记后的完整超分子与结构被破坏的超分子在模型动物体内的分布与清除行为差异,可以清晰揭示相态结构本身对成分体内过程的调控作用,以此阐明相态递送系统的药代动力学优势,更能从分子与超分子水平上,将特定的相态特征与其所承载的化学成分群、及最终产生的药效活性进行精准关联与机制阐释,从而为基于相态调控的中药质量评价提供坚实的科学依据。

5 结语

目前,中药质量控制研究多局限于化学成分定性定量分析,未能充分体现中药多成分、多靶点、整体作用的特色。相态是中药化学成分间的相互作用及其形成的特定物理存在状态,是药效发挥不可忽视的结构基础与功能载体。相态作为化学成分通过分子间非共价作用力(如氢键、疏水作用、 π - π 堆积等)自组装形成超分子,不仅影响着活性成分的生物利用度,更直接参与了配伍减毒、协同增效、靶向递送等关键药理学过程。因此,将相态特征纳入中药质量评价体系,并进一步进行相态相关的Q-Marker研究,有助于更全面、更深刻地诠释中药质量的科学内涵。

本文系统综述了中药相态的形成机制、研究方法及其在质量评价中的潜在价值。首先,中药汤剂作为一个典型的天然超分子体系,其成分在煎煮过程中可自发形成真溶液、胶体、混悬及沉淀等相态,这些相态具有不同的物理化学性质与生物学功能。其次,研究证实特定相态(如纳米胶束、自组装聚集体)能够显著提升难溶性成分的递送效率、增强靶向性、降低毒性,并从结构层面阐释了“甘草解附子毒”等经典配伍理论的科学原理。再者,在质量评价方法学上,研究者已探索了基于粒径、电荷、形貌等物理参数的相态分离与表征技术(如超滤、差速离心、动态光散射、电镜等),并尝试整合化学分析、结构表征与生物效应,构建了如“雷达图”“蛛网模式”“多源信息融合”等多维评价模型,为相态导向的Q-Marker筛选提供了新思路。

然而,基于相态的中药质量评价研究仍处于探索阶段,面临诸多挑战。未来需要持续深化对中药相态形成机制、结构功能与体内过程的认知,发展更精准、更具靶向性的分离纯化技术以及高通量、原位、实时的多维表征联用技术,并综合多学科进行活性相态的体内研究,构建定量构效关系模型,建立与之相适应的、标准化质量评价新体系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 1088.
- [2] Zhang X Y, Wang K X, Dai H, *et al.* Quantification of promoting efficiency and reducing toxicity of traditional Chinese medicine: A case study of the combination of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. and *Lysimachia christinae* Hance in the treatment of lung cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1018273.
- [3] Li M T, Wang Y L, Chen Y, *et al.* A comprehensive review on pharmacokinetic mechanism of herb-herb/drug interactions in Chinese herbal formula [J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 264: 108728.
- [4] 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.
- [5] Gao Y, Dong Y Y, Guo Q, *et al.* Study on supramolecules in traditional Chinese medicine decoction [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3268.
- [6] 刘小靖, 李桐, 袁枝花, 等. 基于弱键诱导的小檗碱-黄酮苷类超分子“结构-构象-形态-活性”传导关系探讨中药配伍理论科学内涵 [J]. *中草药*, 2022, 53(22): 7001-7009.

- [7] 沈成英. 芍药甘草汤自组装纳米粒的识别及其在配伍中的作用研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [8] 张仕畅. 具有 pH 响应性的小檗碱-甘草酸新型复合物的构建及降低阿霉素引起的心脏毒性的初步评价 [D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [9] Tian J H, Chen K, Zhang Q, *et al.* Mechanism of self-assembled celastrol-erianin nanomedicine for treatment of breast cancer [J]. *Chem Eng J*, 2024, 499: 155709.
- [10] Lehn J M. Supramolecular chemistry [J]. *Science*, 1993, 260(5115): 1762-1763.
- [11] 侯勇. 基于超分子结构的两种中草药化学成分及其组装功能活性的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [12] 平洋. 基于中药药剂复方药性传递假说的白虎汤液中多成分纳米相态解析及其与原方立法意图和功效相关性研究 II [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [13] 刘璐洋, 赵汉英. 基于疏水相互作用的蛋白质胶囊的制备 [J]. *离子交换与吸附*, 2023, 39(6): 531-545.
- [14] Yang B, Wu X C, Zeng J Q, *et al.* A multi-component nano-co-delivery system utilizing *Astragalus* polysaccharides as carriers for improving biopharmaceutical properties of *Astragalus* flavonoids [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 6705-6724.
- [15] Shen C Y, Shen B D, Zhu J J, *et al.* Glycyrrhizic acid-based self-assembled micelles for improving oral bioavailability of paeoniflorin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(2): 207-214.
- [16] Zeng J Y, Zhang Y X, Gao Y, *et al.* Biomimetic ginsenoside Rb₁ and probucol co-assembled nanoparticles for targeted atherosclerosis therapy via inhibition of oxidative stress, inflammation, and lipid deposition [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(25): 22968-22987.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 夏琪. 麻杏石甘汤中药自组装体通过鞘脂代谢缓解急性肺损伤 [D]. 扬州: 扬州大学, 2025.
- [20] 王俊芳. 基于生物药剂学与汤液相态的麻杏石甘汤配伍机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [21] 张铁军. 基于中药质量标志物的中药产业高质量发展技术策略 [J]. *中国现代中药*, 2024, 26(2): 234-239.
- [22] Wang H, Zheng Y, Sun Q, *et al.* Ginsenosides emerging as both bifunctional drugs and nanocarriers for enhanced antitumor therapies [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 322.
- [23] Zuo S T, Wang J, An X Q, *et al.* Fabrication of ginsenoside-based nanodrugs for enhanced antitumor efficacy on triple-negative breast cancer [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 945472.
- [24] 张美瑄. MPN 包覆的小檗碱和黄芩苷自组装颗粒用于协同抗菌治疗 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2025.
- [25] 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.
- [26] 李冰洁, 沈勇, 廖日滔, 等. 从蛋白质自组装的角度探析甘草附子配伍减毒机制 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 661-666.
- [27] 瞿钟欢, 杨艳君, 杨冰, 等. 基于“物相结构”特征的中药品质调控新视角 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(13): 3579-3588.
- [28] 杨勋玥, 黄优生, 谢留明, 等. 粉葛水煎液相态拆分及不同相态中主要成分的含量测定 [J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3487-3498.
- [29] Chen X, Wang Y T, Ma N, *et al.* Target identification of natural medicine with chemical proteomics approach: Probe synthesis, target fishing and protein identification [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 72.
- [30] Feng W W, Ao H, Peng C, *et al.* Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 176-191.
- [31] Cheng Y F, Xiao M, Chen J M, *et al.* Quality assessment and Q-Markers discovery of Tongsaimai Tablet by integrating serum pharmacochimistry and network pharmacology for anti-atherosclerosis benefit [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 103.
- [32] Guo X L, Liu Z Y, Wu L N, *et al.* Preparation and evaluation of hepatoma-targeting glycyrrhetic acid composite micelles loaded with curcumin [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(4): 448.
- [33] Wang J, Gu X M, Gao X, *et al.* Formulation and optimization of glycyrrhetic acid-modified pH-sensitive curcumin liposomes for anti-hepatocellular carcinoma [J]. *Pharm Dev Technol*, 2025, 30(3): 233-245.
- [34] Liang P, Bi T, Zhou Y N, *et al.* Insights into the mechanism of supramolecular self-assembly in the *Astragalus membranaceus*-*Angelica sinensis* decoction [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(41): 47939-47954.
- [35] 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.

- [36] Lin D, Du Q, Wang H Q, *et al.* Antidiabetic micro-/nanoaggregates from Ge-Gen-Qin-Lian-Tang Decoction increase absorption of baicalin and cellular antioxidant activity *in vitro* [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9217912.
- [37] 张丽蓉, 王文苹, 杨月蕊, 等. 葛根苓连汤制法对相态基本特征的影响研究 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(5): 1117-1121.
- [38] 窦纪梁, 郭允, 李禄辉, 等. 木犀草素纳米混悬剂的制备及其体外肠吸收研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 3998-4007.
- [39] 石金燕, 陈立江, 宋柯, 等. 秦皮甲素纳米混悬凝胶剂的制备及体外表征 [J]. *中国药剂学杂志*, 2020, 18(5): 229-243.
- [40] 苏贝贝, 卢凯, 张鑫渝, 等. 防己黄芪汤干预脾虚肾性水肿小鼠的药效评价及活性相态筛选 [J]. *中草药*, 2025, 56(22): 8175-8187.
- [41] 张双. 人参-五味子药对汤液相态的拆分、表征及活性研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [42] 杨勋玥, 简龄龙, 杨梅, 等. 中药汤剂中相态的形成表征及其药效作用研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2024, 59(20): 1917-1924.
- [43] 陈燕, 李倩, 杨新荣, 等. 黄连解毒汤及其自沉淀研究进展及前景 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(7): 214-220.
- [44] 陈泽炎. 基于实时直接质谱的附子-甘草配伍煎煮减毒增效机理研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- [45] 章津铭. 基于毒(效)组分“体外沉积、体内缓释”环节的附子-甘草配伍减毒作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [46] Peter K, Schinnerl J, Felsing S, *et al.* A novel concept for detoxification: Complexation between aconitine and liquiritin in a Chinese herbal formula ('Sini Tang') [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2): 562-569.
- [47] Zhang J M, Liao W, He Y X, *et al.* Study on intestinal absorption and pharmacokinetic characterization of diester diterpenoid alkaloids in precipitation derived from Fuzi-Gancao herb-pair decoction for its potential interaction mechanism investigation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 128-135.
- [48] 杨海润, 孙建宁, 张广平, 等. 四逆汤组方不同配伍毒效关系研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(23): 266-269.
- [49] 胡琪. 中药“四逆汤”成分分析及其在抗动脉粥样硬化中的作用研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2022.
- [50] Fraunhofer W, Winter G. The use of asymmetrical flow field-flow fractionation in pharmaceuticals and biopharmaceutics [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58(2): 369-383.
- [51] 朱耀萱, 陈伟, 王振中, 等. 麻杏石甘汤抗菌活性的空间异质性及其物理结构基础 [J]. *药学学报*, 2021, 56(8): 2112-2118.
- [52] 武印奇, 吕邵娃, 李英鹏, 等. 白虎汤中纳米相态的分离与表征 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(12): 121-124.
- [53] 窦金金, 张喜武, 王璐璇, 等. 以有效相态为视角的生脉饮有效迭代相态研究及药效学验证 [J]. *中草药*, 2021, 52(4): 993-999.
- [54] 赵慕华, 张建华, 吕静兰, 等. 超滤膜在医用领域的研究进展 [J]. *化工新型材料*, 2025, 53(3): 65-71.
- [55] Kou R B, Mi F X, Qiu J Y, *et al.* Integrated tandem ultrafiltration membrane technology for separating polysaccharides from *Curcuma longa*: Structure characterization, separation mechanisms, and protective effects on HUVECs [J]. *Food Chem*, 2025, 488: 144918.
- [56] 梁悦, 刘涛, 蒋天宇, 等. 生脉注射液物理指纹图谱的建立及其质量评价 [J]. *中草药*, 2018, 49(11): 2571-2576.
- [57] Zhang J, Wang D N, Zhang X Y, *et al.* Application of “spider-web” mode in discovery and identification of Q-Markers from Xuefu Zhuyu Capsule [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153273.
- [58] 刘晓娜, 车晓青, 李德芳, 等. 基于多源信息融合的中药质量标志物与质量评价研究模式 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4576-4581.
- [59] 薛潭, 王盼盼, 李消蒙, 等. 基于多源智能感官信息融合技术的中药寒热药性分类辨识方法研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(15): 5407-5418.

[责任编辑 赵慧亮]