

基于中药超分子探讨黄芪-莪术配伍增效抗肝癌的科学内涵

刘若雨, 王祖驰, 刘名玉, 赵春芹, 张 振*, 李 肖*

山东中医药大学中医药创新研究院, 山东 济南 250355

摘要: 目的 基于中药超分子 (supramolecules of traditional Chinese medicine, STCM) 理论, 系统探讨黄芪 *Astragali Radix*-莪术 *Curcumae Rhizoma* (AC) 药对协同增效抗肝癌的物质基础, 旨在揭示其配伍的科学内涵。方法 采用离心-透析法对 STCM 进行分离; 并借助动态光散射 (dynamic light scattering, DLS) 技术和透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM) 对其粒径、形貌进行表征, 结合光谱技术分析其形成机制; 进一步利用液相色谱-质谱联用 (liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS) 技术分析其化学成分; 并对其体外抗肝癌活性进行评价。结果 黄芪-莪术合煎液与物理混合液中均存在 STCM, 但黄芪-莪术合煎液中 STCM (AC-STCM) 的粒径更小、分布更均匀且稳定性更高; 其自组装过程中可能由毛蕊异黄酮、芒柄花素、双去甲氧基姜黄素等成分通过氢键和 π - π 堆积作用共同驱动; AC-STCM 对人肝癌 HepG2 细胞具有显著抑制作用 ($P < 0.01$), 其体外抗肿瘤活性显著优于合煎液、物理混合 STCM (Mix-STCM) ($P < 0.01$), 同时, 合煎液本身的抗肿瘤效果亦优于物理混合液 ($P < 0.01$)。结论 在煎煮过程中, 黄芪-莪术药对通过非共价键实现成分的自组装, 形成稳定的 STCM 体系, 构成其协同增效抗肝癌作用的重要物质基础。首次从 STCM 的新视角阐释黄芪-莪术药对协同增效抗肝癌的科学内涵, 为中药复方配伍理论的现代化研究提供理论依据与实验基础。

关键词: 中药超分子; 黄芪; 莪术; 药对; 配伍; 物质基础; LC-MS; 毛蕊异黄酮; 芒柄花素; 双去甲氧基姜黄素; 抗肿瘤

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2026)03-0859-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.007

A discussion on scientific connotation of synergistic effect of *Astragali Radix* and *Curcumae Rhizoma* in enhancing anti-liver cancer effect based on traditional Chinese medicine supramolecular

LIU Ruoyu, WANG Zuchi, LIU Mingyu, ZHAO Chunqin, ZHANG Zhen, LI Xiao

Innovation Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Objective Based on the supramolecular of traditional Chinese medicine (STCM) theory, this study systematically explored the material basis of Huangqi (*Astragali Radix*)-Ezhu (*Curcumae Rhizoma*) (AC) herb pair for synergistic anti-liver cancer, aiming to reveal the scientific connotation of its compatibility. **Methods** The STCM were separated by the centrifugation-dialysis method. The particle size and morphology were characterized by dynamic light scattering (DLS) technology and transmission electron microscopy (TEM), and the formation mechanism was analyzed by spectroscopic technology. The chemical composition was further analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Its anti-liver cancer activity *in vitro* was evaluated. **Results** The results showed that STCM existed in both the AC co-decoction and the physically mixed solution, but the STCM in the co-decoction (AC-STCM) had smaller particle size, more uniform distribution, and higher stability; its self-assembly process may be jointly driven by components such as calycosin, formononetin, and demethoxycurcumin through hydrogen bonding and π - π stacking interactions. AC-STCM exhibited significant inhibitory effects on HepG2 cells ($P < 0.01$), with its *in vitro* antitumor activity notably superior to that of the co-decoction and the physically mixed STCM (Mix-STCM) ($P < 0.01$), while the co-decoction itself also showed better antitumor effects

收稿日期: 2025-09-28

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82204656); 博士后科学基金特别资助 (2024T170534); 山东省中医药科技项目 (M20241725); 山东中医药大学青年创新团队支持计划 (22202105)

作者简介: 刘若雨, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础与药物创新。E-mail: Ryuuuu@126.com

*通信作者: 李 肖, 讲师, 研究方向为中药药效物质基础与作用机制。Tel: 15668326829 E-mail: lixiaoeu@126.com

张 振, 教授, 研究方向为中药药效物质基础与药物创新。Tel: 15662712278 E-mail: zhangzhen19801981@126.com

than the physical mixture ($P < 0.01$). **Conclusion** During the decoction process, AC herb pairs self-assemble through non-covalent bonds to form a stable STCM system, which constitutes an important material basis for their synergistic anti-liver cancer effects. This study is the first to explain the scientific connotation of AC for synergistic anti-liver cancer from the perspective of STCM, which provides a theoretical basis and experimental basis for the modernization of the theory of compound compatibility of traditional Chinese medicine.

Key words: supramolecules of traditional Chinese medicine; *Astragali Radix*; *Curcumae Rhizoma*; herb pairs; compatibility; material basis; LC-MS; calycosin; formononetin; demethoxycurcumin; antitumor activity

原发性肝癌是全球范围内发病率与致死率均居前列的恶性肿瘤^[1]。中医认为肝癌的核心病机为正气虚损为本，痰浊凝滞、血瘀阻络、癌毒内蕴为标^[2]。其病理基础为正气亏虚与血瘀形成互为因果的恶性循环^[2]。故对此类患者的治疗应该以补气益气为主，辅以行血活血，以做到“祛瘀不伤正，扶正不留瘀”，因此临床上益气活血法被广泛应用于肝癌的治疗^[3-5]。

黄芪味甘，微温，无毒，归脾、肺二经；是补气类代表性中药，具有补气升阳、利水消肿、托毒生肌等功效^[6]。莪术味辛、苦，性温，入肝经，作为活血化瘀类中药能破气中之血，故破血行气为莪术之首要功效^[7]。两者配伍构成益气活血的经典药对。黄芪-莪术作为益气活血的代表性药对，最早见于《医学衷中参西录》中的理冲汤，具有补气不壅中、攻破不伤正的特点^[8]。窦永起教授指出，单用益气药虽能缓补正气，但久用易致气机壅滞，反不利于气的运行；而活血药虽能化瘀行滞，但长期使用易伤正气；因此，气血需协调并进，益气与活血药物合用不仅可互补不足，更能协同发挥破瘀不伤正、行气不留瘀的疗效^[9]。在临床实践中，唐德才教授探索将黄芪-莪术药对用于肿瘤治疗，并据此拟定“芪术抗癌方”，其中黄芪与莪术配比为 2:1。他认为，莪术虽能破血行气，但也易耗伤正气；与黄芪合用则可增强破积消瘤之效，尤其适用于气虚血瘀证型的肿瘤患者^[10]。综上，黄芪-莪术药对在肝癌治疗中疗效确切，是抗肝癌中药的重要组成。然而，其配伍协同的科学内涵尚不明确，亟需深入研究与阐释。

目前，关于药对配伍的研究多聚焦于体内外化学成分分析、药动力学分析、药理作用机制和网络药理学研究等方面。黄芪-莪术配伍成分分析表明，黄芪中的皂苷类及黄酮类成分可显著促进莪术脂溶性成分（如莪术二酮、吉马酮）的溶出（含量升高 2~3 倍），提示二者配伍具有促进脂溶性成分溶出的作用^[11]；同时也有研究表明，黄芪-莪术药对可通过调

节细胞周期蛋白依赖性激酶 1（cyclin-dependent kinase 1, CDK1）、细胞周期蛋白 B1（cyclin B1, CCNB1）等靶点及磷酸肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B（phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt）、肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53, p53）等信号通路，形成多成分-多靶点-多通路的抗肝癌协同作用网络^[12]。上述研究方法虽在一定程度上揭示了黄芪-莪术配伍在特定层面的配伍科学内涵，但仍缺乏在物质基础结构及功能协同层面的系统认识。因此需从更整体的角度出发，深入解析其配伍内涵及多层次协同作用机制。

近年来，一种更具整体性和结构性的中药配伍研究思路逐渐受到关注。该思路基于“结构中药学”理论，旨在通过研究中药煎煮过程中形成的中药超分子（supramolecules of traditional Chinese medicine, STCM），阐释中药配伍的科学内涵。已有研究发现在汤剂中存在由非共价键连接自组装而成的 STCM^[13-17]。而结构中药学认为结构与药效相关，中药在煎煮过程中，不仅存在成分的单纯溶出，还存在成分间的相互作用，而成分间的相互作用会形成不同结构的 STCM，并且其与药效相关，因此推测 STCM 是汤剂发挥疗效的重要物质基础之一^[18]。STCM 的提出不仅丰富了中药配伍理论的研究层次，也为揭示药对配伍协同机制提供了新的研究视角和方向。

本研究以黄芪-莪术药对为对象，通过离心-透析法对 STCM 进行分离；然后利用动态光散射（dynamic light scattering, DLS）技术结合透射电子显微镜（transmission electron microscope, TEM）对煎煮过程中形成的 STCM 进行表征，利用光谱法对其形成机制进行分析；随后利用液相色谱-质谱联用（liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS）技术对 STCM 的成分进行分析；最后对黄芪-莪术超分子（*Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* supramolecules of traditional Chinese medicine, AC-STCM）的体外抗肝癌活性进行评价。

1 仪器与材料

1.1 仪器

EX125DZH 型电子天平, 美国 Ohaus 公司; F-4700 型荧光分光光度计、Hitachi HT-7800 型透射电子显微镜, 日本日立公司; Frontier FT-IR 型红外光谱仪, 美国 Perkin Elmer 公司; Scientz-10N/A 型冷冻干燥机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; Milli-Q Direct 型超纯水机, 美国 Millipore 公司; Zetasizer Advance Series 型粒度仪, 英国 Malvern 公司; BB150 型 CO₂ 细胞恒温培养箱、Mul tiskan Sky High 型全波长酶标仪、Ultimate 3000-Q-Exactive 型超高效液相-四级杆-傅里叶变换质谱仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司; TDZ5-WS 型多管架自动平衡离心机, 湖南平凡科技有限公司。

1.2 材料

黄芪(批号 23021327)、莪术(批号 22040108)均购自安徽协和成药业饮片有限公司, 经山东中医药大学药学院赵东升教授鉴定, 黄芪为豆科黄芪属植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 的干燥根, 莪术为姜科姜黄属植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 的干燥根茎。

光谱级溴化钾(批号 S30390)、透析袋(批号 SP132594, 截留相对分子质量 3 500)均购自上海源叶生物科技有限公司; 人肝癌 HepG2 细胞购自中国科学院上海细胞库; DMEM 高糖培养基(批号 L100-500)、磷酸盐缓冲液(PBS, 批号 L205-500)、胰蛋白酶(批号 A300-100)均购自浙江百迪生物科技有限公司; 二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO, GC203002-100 mL)购自武汉塞维尔生物科技有限公司; 噻唑蓝(methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide, MTT, 批号 ST1537)购自上海碧云天生物技术有限公司。

2 方法与结果

2.1 STCM 体系的发现与表征

2.1.1 煎液(decoction, D)制备 称取黄芪、莪术各 60 g, 分别装入圆底烧瓶, 加入 600 mL 超纯水, 浸泡 30 min, 沸腾后回流提取 1 h, 趁热无纺纱布滤过, 即得到黄芪单煎液(*Astragali Radix* single decoction, A-D)和莪术单煎液(*Curcuma Rhizoma* single decoction, C-D), 冻干保存。将上述 A-D、C-D 按照 2:1 的比例, 分别取各自单煎液的 2/3 和 1/3 液体混合均匀, 即得黄芪-莪术物理混合液(Mix-D)。按照黄芪-莪术 2:1 的比例, 分别称取黄芪 40

g 和莪术 20 g, 加入 600 mL 超纯水, 浸泡 30 min, 回流提取 1 h, 趁热滤过, 即得黄芪-莪术合煎液(AC-D)。所得样品均通过冷冻干燥处理, 得到其冻干粉末进行保存和后续实验。

2.1.2 统计方法 使用 Graphpad Prism 9.5 软件进行数据统计与绘图, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 Dunnett-*t* 检验, 测量值以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示具有显著性差异。

2.1.3 外观颜色、丁达尔效应观察及冻干粉得率测定 AC-D、Mix-D、A-D、C-D 均表现出一定的颜色差异, 其中, AC-D 呈浅黄色, 较 Mix-D 颜色更淡, 提示在煎煮过程中可能存在成分溶出的差异(图 1-a)。此外, 4 种煎煮液均呈现出明显的丁达尔效应, 表明其中含有纳米粒子, 然而, 其光路虽强但存在明显散射现象, 提示纳米粒子分布可能不均匀(图 1-b)。将上述溶液冻干后得到的干粉, 其颜色与原煎煮液颜色趋势一致, 且 AC-D 与 Mix-D 的冻干得率无显著性差异, 而 Mix-D 组的得率与 A-D 组和 C-D 组得率按比例相加所得结果基本一致(图 1-c 和表 1)。

为进一步验证煎煮液中 STCM 的存在, 对 AC-D、Mix-D、A-D 和 C-D 溶液的 DLS 结果及微观形貌进行对比分析。

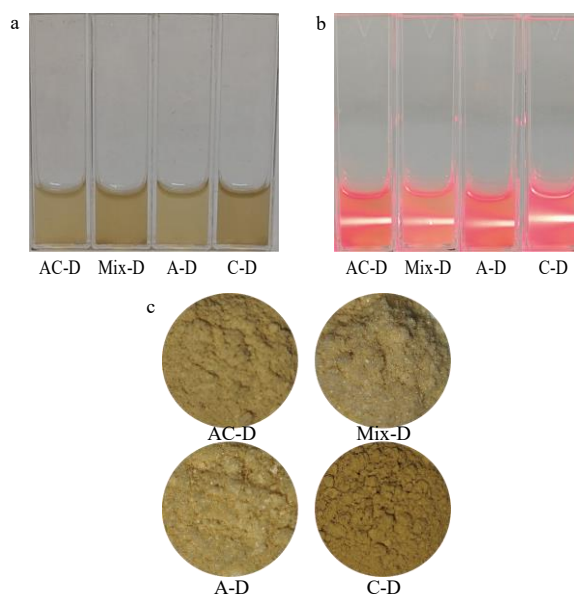


图 1 AC-D、Mix-D、A-D、C-D 在自然光下的外观颜色 (a)、丁达尔现象 (b) 及其冻干粉的外观颜色 (c)

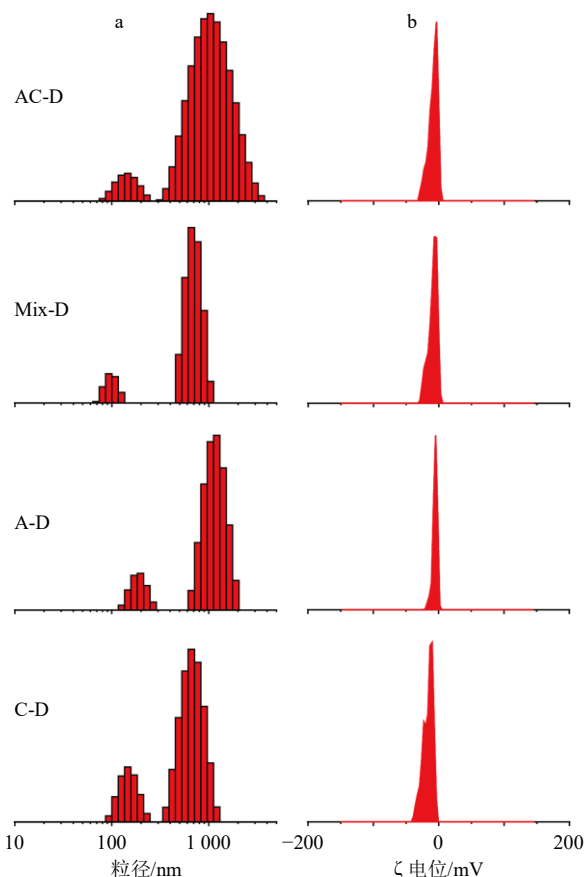
Fig. 1 Appearance color of AC-D, Mix-D, A-D, and C-D under natural light (a), Tyndall effect (b), and appearance color of their lyophilized powders (c)

表1 各煎液组得率、粒径、PDI和 ζ 电位 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 1 Yield, particle size, PDI, and ζ potential of each decoction group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

样品	得率/%	粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
AC-D	19.29 \pm 0.92	692.57 \pm 38.85	0.42 \pm 0.21	-22.46 \pm 1.22
Mix-D	19.23 \pm 1.06	889.70 \pm 17.65**	0.69 \pm 0.04**	-8.46 \pm 1.00**
A-D	25.00 \pm 1.64**	1 078.27 \pm 101.19**	0.81 \pm 0.07**	-6.27 \pm 1.10**
C-D	7.14 \pm 0.66**	538.03 \pm 2.80*	0.58 \pm 0.01**	-15.70 \pm 1.17**

与 AC-D 组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$.* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs AC-D group.

2.1.4 DLS 技术分析各煎液的粒径及 ζ 电位 将煎液样品转移至比色皿中,在粒度仪的“Size”模式下测定样品的粒径和多分散指数(polydispersity index, PDI);在粒度仪的“Zeta”模式下测定样品 ζ 电位,平行3次,取平均值。结果显示,AC-D 粒径较 Mix-D 粒径小(图 2-a 和表 1), ζ 电位值表现出更优越的稳定性,且分散更均匀(图 2-b 和表 1);值得注意的是, Mix-D 的粒径、 ζ 电位等理化参数与两单煎液按比例混合所得的理论值接近,提示在物理混合过程中可能未发生成分自组装。

图2 AC-D、Mix-D、A-D、C-D的粒径(a)及 ζ 电位(b)Fig. 2 Particle size (a) and ζ potential (b) of AC-D, Mix-D, A-D, and C-D

2.1.5 各煎液样品的 TEM 观察 将 1 滴待测的液体样品置于碳涂层铜网格上,室温下静置 2~3 min 以便颗粒吸附,用 1%醋酸双氧铀溶液作为染剂,将铜网格置于室温下自然干燥。待完全干燥后,将样品置于 TEM 下进行观察,并记录其表面形貌及分布特征。结果发现, AC-D 中存在不规则的类球形纳米颗粒, Mix-D 和 A-D 中存在大量不规则状聚集体,呈现出完全不同于 AC-D 的形貌;而 C-D 中也存在类球形纳米颗粒(图 3),这提示 C-D 在形成纳米粒子的过程中可能发挥重要作用。

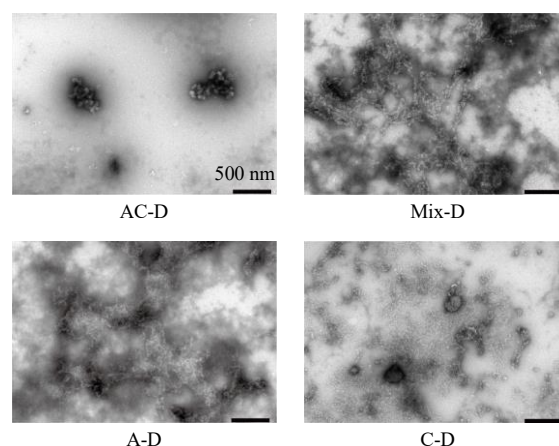


图3 AC-D、Mix-D、A-D、C-D的TEM图

Fig. 3 TEM of AC-D, Mix-D, A-D and C-D

以上结果表明,黄芪-莪术的合煎过程中并不是单纯的成分溶出过程,其中也存在成分间的相互作用,最终形成了一种混悬的 STCM 聚集体。随后,将上述 4 种煎液,以 3 000 r/min (1 260 $\times g$) 的转速离心 30 min,将上清液使用透析袋(截留相对分子质量 3 500)进行透析处理,所得透析内液即为 STCM^[19-21]。

2.2 STCM 体系的表征

2.2.1 STCM 的提取 将黄芪、莪术按照 2:1 的比例,各称取 40 g 和 20 g,加入 600 mL 超纯水,浸泡 30 min,回流提取 1 h,趁热滤过,得 AC-D,将其以 3 000 r/min (1 260 $\times g$) 的转速离心 30 min,将上清液使用透析袋(截留相对分子质量 3 500)进行透析处理,透析内液即为黄芪-莪术超分子(AC-STCM)。同理可得黄芪-莪术混合超分子(Mix-STCM),各样品均冻干保存(操作同“2.1.1”项)。将 Mix-STCM 液体加热至沸腾后回流 1 h,所得产物即为 Mix-hot 组分。

2.2.2 STCM 外观颜色和丁达尔效应表征及冻干粉得率测定 经离心-透析分离后,对获得的 4 组

STCM(AC-STCM、Mix-STCM、A-STCM、C-STCM)进行系统表征。结果显示,4 组溶液颜色较对应的煎液组(AC-D、Mix-D、A-D、C-D)均有所变浅,其中 AC-STCM 溶液呈浅黄色,较 Mix-STCM 颜色浅(图 4-a、5-a);4 组 STCM 溶液均呈现出明显的丁达尔效应,表明体系中有纳米粒子;但相比于煎液组,光散射程度有所减弱,提示这些样品中的粒径分布更加均一,这可能与离心过程中对大颗粒的去除有关(图 4-b、5-b);进一步将 4 组 STCM 经过冻干处理后,对冻干粉理化性质进行分析,发现冻干粉的色泽趋势与溶液状态保持高度一致(图 4-c、5-c),并且其得率趋势与煎液组结果相符(表 2);然而,所有 STCM 得率均显著低于煎液组(表 1、2),原因可能是在离心过程中除去了不溶性成分以及某些较大聚集体。

2.2.3 DLS 技术分析各 STCM 的粒径及 ζ 电位 进一步对 STCM 的 DLS 结果进行对比分析。如图 6-a 和表 2 所示,4 组 STCM 的粒径并无显著性差异,可能由于各组样品均经过相同的分离过程,导致其粒径集中于相近的范围内。然而,在电位测试中,AC-STCM 与其余 3 组相比表现出显著差异,提示其表面电荷不同(图 6-b 和表 2)。此外,各组的 ζ 电位和 PDI 趋势与煎液组保持一致,其中 AC-STCM

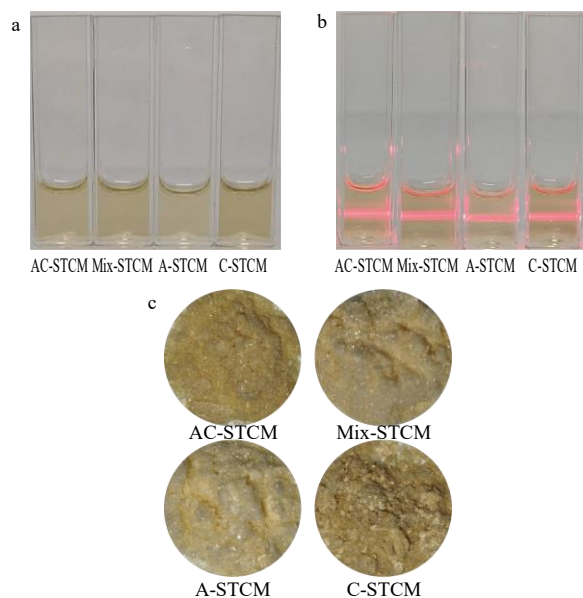


图 4 AC-STCM、Mix-STCM、A-STCM、C-STCM 在自然光下的外观颜色 (a)、丁达尔现象 (b) 及其冻干粉的外观颜色 (c)

Fig. 4 Appearance color of AC-STCM, Mix-STCM, A-STCM, and C-STCM under natural light (a), Tyndall effect (b), and appearance color of their lyophilized powders (c)

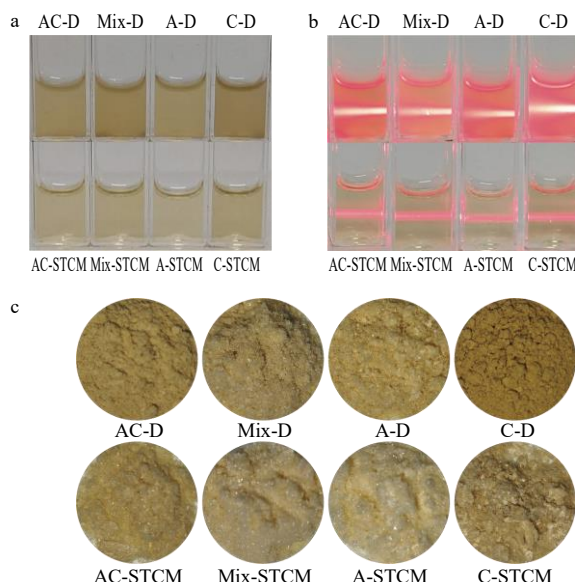


图 5 煎液组与 STCM 组在自然光下外观颜色对比 (a)、丁达尔现象对比 (b) 及其冻干粉外观颜色对比 (c)

Fig. 5 Comparison of appearance color under natural light between decoction group and STCM group (a), comparison of Tyndall effects (b), and comparison of appearance color of their lyophilized powders (c)

表 2 各 STCM 组的得率、粒径、PDI 和 ζ 电位 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 2 Yield, particle size, PDI, and ζ potential of STCM group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

样品	得率/%	粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
AC-STCM	9.77 \pm 0.44	281.07 \pm 13.11	0.30 \pm 0.08	-12.40 \pm 0.92
Mix-STCM	9.54 \pm 0.37	280.07 \pm 6.38	0.63 \pm 0.02**	-4.92 \pm 1.16**
A-STCM	11.75 \pm 0.82**	295.60 \pm 5.96	0.50 \pm 0.04**	-4.94 \pm 0.94**
C-STCM	2.74 \pm 0.27**	280.53 \pm 13.90	0.42 \pm 0.03	-17.20 \pm 0.69**

与 AC-STCM 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs AC-STCM group.

的 PDI 值最低,表明其粒径分布仍最为均匀(表 3)。综合以上结果可见,尽管各组 STCM 的粒径大小相似,但其结构特征存在差异。尤其是合煎过程中生成的 AC-STCM,其粒子表面电荷及分布均一性均显示出独特特征,提示不同配伍方式可导致形成具有差异性结构特征的 STCM 聚集体。

2.2.4 各 STCM 样品的 TEM 观察 进一步通过 TEM 观察 4 组 STCM 形貌,发现 AC-STCM 主要以 300 nm 左右的不规则球形存在,边界清晰;而 Mix-STCM 则更多以 A-STCM 为主,以不规则、松散聚集的絮状为主,形态差异明显,这也说明在混合过程中未进一步组装成新的 STCM(图 7)。该结果与 DLS 分析结果高度一致,进一步证实合煎对

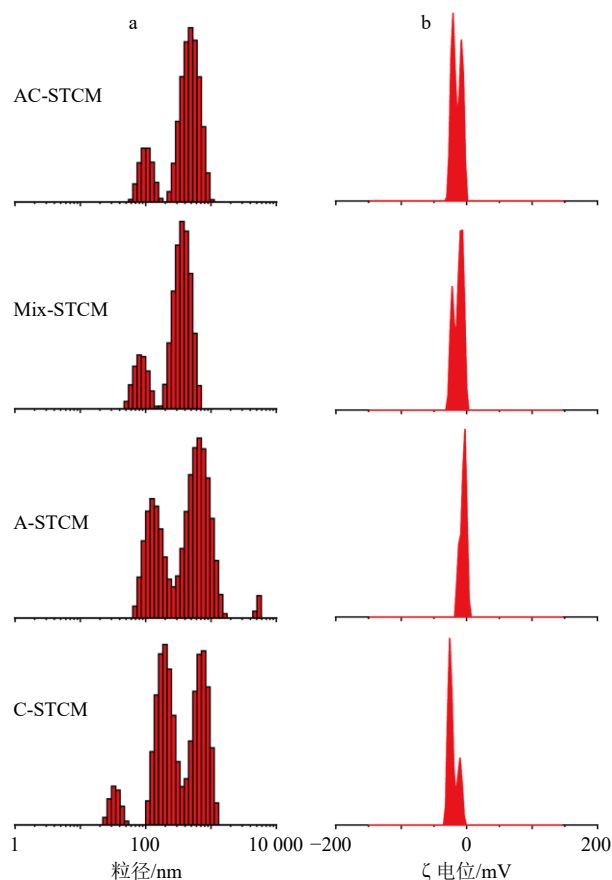


图 6 AC-STCM, Mix-STCM, A-STCM, C-STCM 的粒径 (a) 及 ζ 电位 (b)

Fig. 6 Particle size (a) and ζ potential (b) of AC-STCM, Mix-STCM, A-STCM, C-STCM

表 3 煎液组与 STCM 组样品的粒径、 ζ 电位比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

分组	粒径/nm	ζ 电位/mV
AC-D	692.57 \pm 38.85	-22.46 \pm 1.22
Mix-D	889.70 \pm 17.65	-8.46 \pm 1.00
A-D	1 078.27 \pm 101.19	-6.27 \pm 1.10
C-D	538.03 \pm 2.80	-15.70 \pm 1.17
AC-STCM	281.07 \pm 13.11**	-12.40 \pm 0.92**
Mix-STCM	280.07 \pm 6.38**	-4.92 \pm 1.16**
A-STCM	295.60 \pm 5.96**	-4.94 \pm 0.94
C-STCM	280.53 \pm 13.90**	-17.20 \pm 0.69

与相应的煎液组比较: ** $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs corresponding group decoction.

STCM 结构特征的调控作用。AC-STCM 通过合煎诱导形成的有序 STCM 结构可能为其稳定性提升及药效增强提供了结构基础。

2.2.5 各 STCM 样品的荧光光谱法 (fluorescence

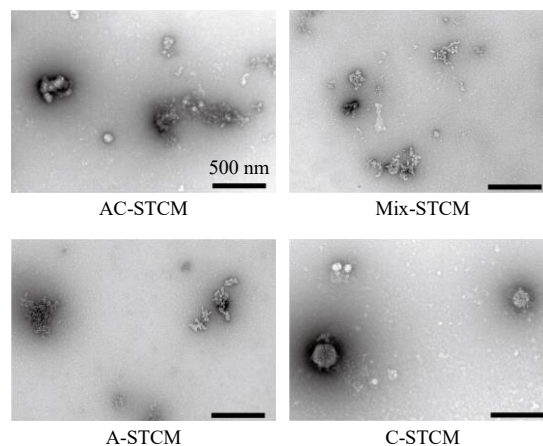


图 7 AC-STCM、Mix-STCM、A-STCM 和 C-STCM 的 TEM 图

Fig. 7 TEM images of AC-STCM, Mix-STCM, A-STCM and C-STCM

spectroscopy, FS) 分析 为了进一步分析合煎是否发生自组装, 产生新的 STCM, 将待测液体样品置于样品池, 打开仪器预热 30 min, 激发波长设定为 340 nm, 在波长 360~600 nm 进行扫描, 结果见图 8。在相同激发波长下, 各组样品的发射强度存在一定差异, 其中 AC-STCM 与 Mix-STCM 之间的发射强度存在差异, 提示物理混合过程中可能未发生有效自组装, 从而导致其结构存在不同。

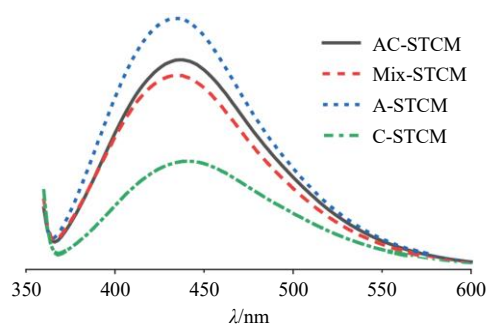


图 8 AC-STCM、Mix-STCM、A-STCM 和 C-STCM 的荧光发射图

Fig. 8 Fluorescence emission spectra of AC-STCM, Mix-STCM, A-STCM and C-STCM

2.2.6 各 STCM 样品的红外光谱法 (infrared spectroscopy, IR) 分析 将“2.2.1”项中得到的冻干粉末用于该实验。取各样品冻干粉末与光谱级溴化钾 (KBr) 混合研磨 (分析 NaOH 干扰氢键时, 样品冻干粉与 KBr 和 NaOH 混合研磨), 进行压片后置于红外光谱仪上扣除空气背景后, 设置扫描范围 4 000~400 cm^{-1} , 进行扫描, 结果见图 9。AC-STCM 在 1 042 cm^{-1} 处的 C-O 伸缩振动出现明显红

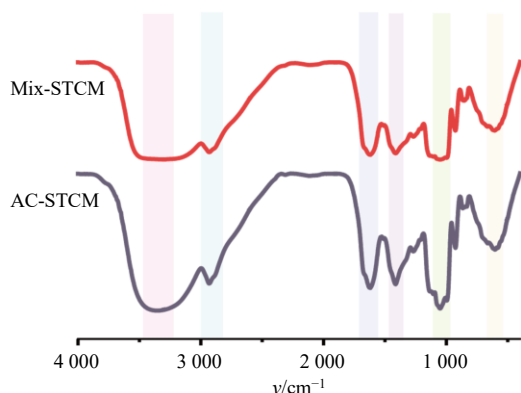


图 9 AC-STCM 和 Mix-STCM 的红外光谱图

Fig. 9 Infrared spectrum of AC-STCM and Mix-STCM

移, 结合 O-H 的伸缩振动从 3377 cm^{-1} 向 3351 cm^{-1} 红移了 26 cm^{-1} , 提示 C-O \cdots H 型氢键形成, 从而佐证在自组装过程中各种成分间存在氢键连接, 这可能是 AC-STCM 结构稳定的主要非共价作用之一。此外, C-H 的伸缩振动由 2930 cm^{-1} 向高波数移动至 2938 cm^{-1} , 表明可能存在疏水相互作用, 使分子间堆积更为紧密, 从而引起 C-H 键电子云分布的改变。苯环骨架振动由 1623 cm^{-1} 向低波数移动至 1616 cm^{-1} , 红移 7 cm^{-1} , 推测可能由于 π - π 堆积作用增强, 使分子排列更紧凑, 电子云密度降低, 从而导致振动频率下降。与此同时, 根据 AC-STCM 的红外特征吸收峰初步推测, 其主要组成成分可能为黄芪多糖, 由于其结构中存在大量羟基, 这进一步支持氢键在合煎过程中参与了自组装过程并形成了特定的 STCM 结构^[22-24]。综上, AC-STCM 在红外特征吸收峰的整体变化揭示了氢键、疏水作用与 π - π 堆积等非共价相互作用在其自组装过程中的协同贡献。

2.2.7 红外光谱验证 AC-STCM 样品中氢键破坏情况 考虑到已有文献证实黄芪多糖可通过氢键与黄酮类化合物形成稳定的 STCM^[24]。结合本实验中 AC-STCM 以黄芪多糖为主要成分的猜想, 推测氢键在其自组装过程中可能起到主导作用。为验证该假设, 通过添加 NaOH 破坏体系中的氢键, 并采用红外光谱对处理前后 AC-STCM 的变化进行分析, 从而探究氢键对自组装形成的影响^[25-26]。结果 (图 10) 显示, AC-NaOH 样品在 $3000\sim3700\text{ cm}^{-1}$ 的 O-H 伸缩振动吸收峰显著减弱甚至消失, 提示 NaOH 的碱性环境有效破坏了原体系中广泛存在的氢键结构, 进一步印证了 AC-STCM 很大程度上依赖于氢键的稳定维系。

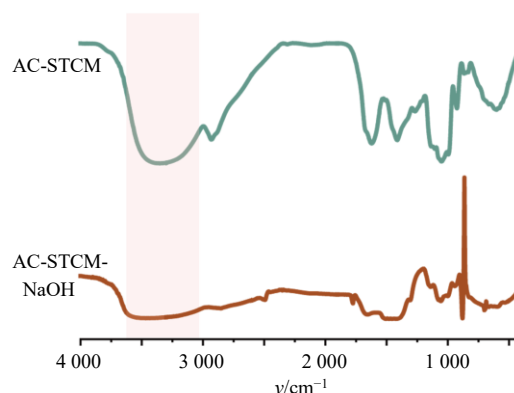


图 10 AC-STCM、氢键破坏后 AC-STCM-NaOH 的红外光谱图

Fig. 10 Infrared spectra of AC-STCM and after hydrogen bond disruption AC-STCM-NaOH

2.2.8 荧光光谱法验证 STCM 样品的热驱动现象 通过 TEM 结果以及荧光光谱分析推测物理混合过程中未继续进行有效的自组装, 所以随后探究热力学是否对 STCM 自组装过程有驱动作用。对 Mix-STCM 样品进行了加热处理, 并监测其荧光发射强度变化。结果显示, 加热处理后, Mix-STCM 的荧光强度呈现出向 AC-STCM 靠近的趋势, 提示其自组装行为受热力学调控。然而, 尽管 Mix-STCM 加热后有向 AC-STCM 靠近的趋势, 但 Mix-STCM 在加热后其荧光特性仍无法与 AC-STCM 重合, 表明其结构特征未能实现有效重构 (图 11)。这可能是由于 STCM 的生成虽以热力学驱动为主, 但煎煮过程中关键成分的协同溶出行为及其在体系中的空间分布关系亦对其结构构建产生显著影响。

2.2.9 STCM 稳定性评价 对 STCM 在 7 d 内的粒径与 ζ 电位进行了监测, 结果发现粒径随时间均呈现不同程度的增加, 而 ζ 电位变化不明显 (图 12-a、

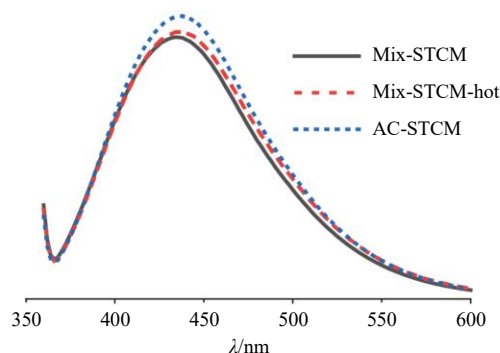


图 11 AC-STCM、Mix-STCM 以及加热的物理混合 Mix-STCM-hot 的荧光发射图

Fig. 11 Fluorescence emission spectra of AC-STCM, Mix-STCM, and heated physically mixed (Mix-STCM-hot)

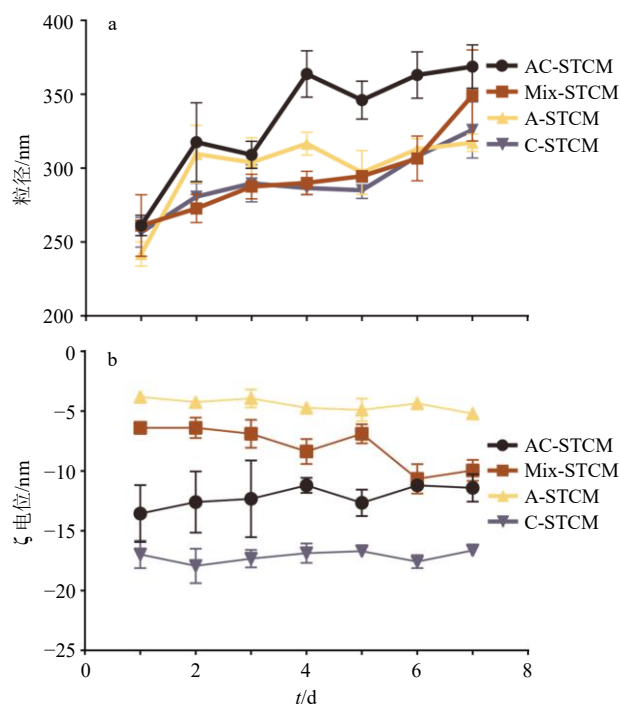


图 12 AC-STCM、Mix-STCM、A-STCM 和 C-STCM 7 d 内 STCM 的粒径变化 (a) 和 ζ 电位变化 (b) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 12 Particle size changes (a) and ζ potential changes (b) of AC-STCM, Mix-STCM, A-STCM, and C-STCM within 7 d ($\bar{x} \pm s, n=3$)

b)。这一现象可能源于粒径测试本质上反映的是“水合粒径”，随着时间推移，STCM 表面暴露的功能基团逐渐通过非共价作用发生相互连接，从而在粒径检测中表现为表观粒径的增加。与此同时，电位未出现显著波动，提示体系整体的表面电荷密度保持稳定，这仍能在一定程度上阻止剧烈聚集。值得注意的是，相较于 Mix-STCM，AC-STCM 的粒径波动更大，可能是由于合煎过程中更多亲水与疏水活性成分溶出并参与自组装，使得体系结构更加复杂和动态，从而导致其在储存过程中粒径变化更为显著。

综上所述，成功从黄芪-莪术合煎液中分离获得了 STCM，并证实其在煎煮过程中可通过氢键和 π - π 堆积作用实现稳定的自组装结构。该过程可能主要受热力学驱动，但其形成亦与体系中的具体成分密切相关。因此，进一步分析 STCM 的化学组成，有助于揭示其形成的物质基础与形成机制。

2.3 AC-STCM 和 Mix-STCM 成分分析

采用液相色谱质谱联用仪 (LC-MS) 对 AC-STCM 和 Mix-STCM 进行成分分析。将样品于超纯水中超声溶解，使用 Thermo Ultimate 3000-Q-Exactive

Focus 对样品进行分析，样品在 Hypersi Gold (100 mm \times 2.1 mm, 1.9 μ m) 色谱柱上进行分离，柱温为 40 $^{\circ}$ C，流动相使用 0.1% 甲酸水溶液 (A)、0.1% 甲酸乙腈溶液 (B)，梯度洗脱：0~2.0 min, 5% A；2.0~42.0 min, 5%~95% A；42.0~47.0 min, 95% A；47.0~47.1 min, 95%~5% A；47.1~50.0 min, 5% A；进样量 5 μ L。质谱条件：ESI 电喷雾离子源，正离子喷雾电压 3.5 kV，负离子喷雾电压 -3.2 kV，毛细管温度 320 $^{\circ}$ C，二级碰撞能量 20、40、60 eV，检测模式为全 MS-ddMS²，分别扫描正离子模式和负离子模式，扫描范围为 m/z 100~1 500，MS1 分辨率设置为 70 000，MS2 分辨率设置为 17 500。

对 AC-STCM 和 Mix-STCM 进行成分对比分析，结果 (图 13-a~b 和图 14) 显示，AC-STCM 的主要成分包含毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、大豆皂苷和双去甲氧基姜黄素等 (表 4)。与 Mix-STCM 进行比较后发现，AC-STCM 中上述成分的含量均呈现不同程度的升高 (图 15)。由于黄芪多糖的结构复杂，缺乏有效电离片段，在 LC-MS 中难以检测，因此其未出现在上述谱图中。然而，结合红外光谱分析结果，AC-STCM 中仍可观

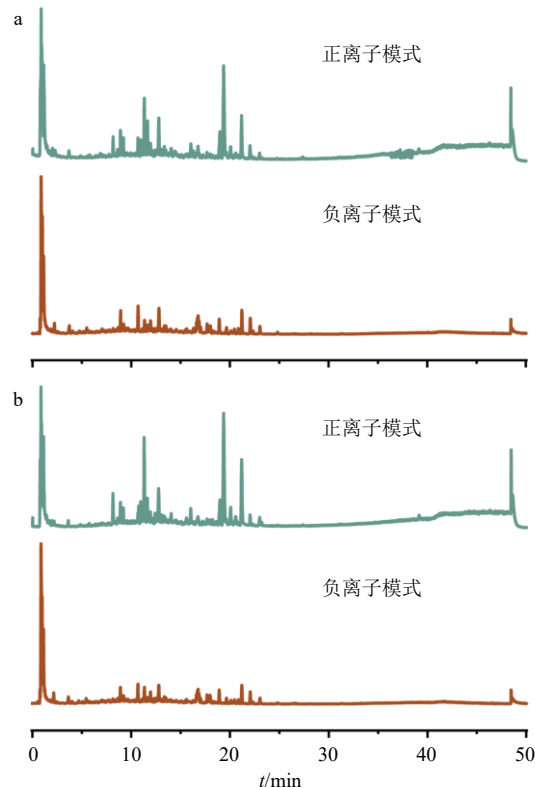


图 13 AC-STCM (a) 和 Mix-STCM (b) 的总离子流图
Fig. 13 Total ion flow diagrams of AC-STCM (a) and Mix-STCM (b)

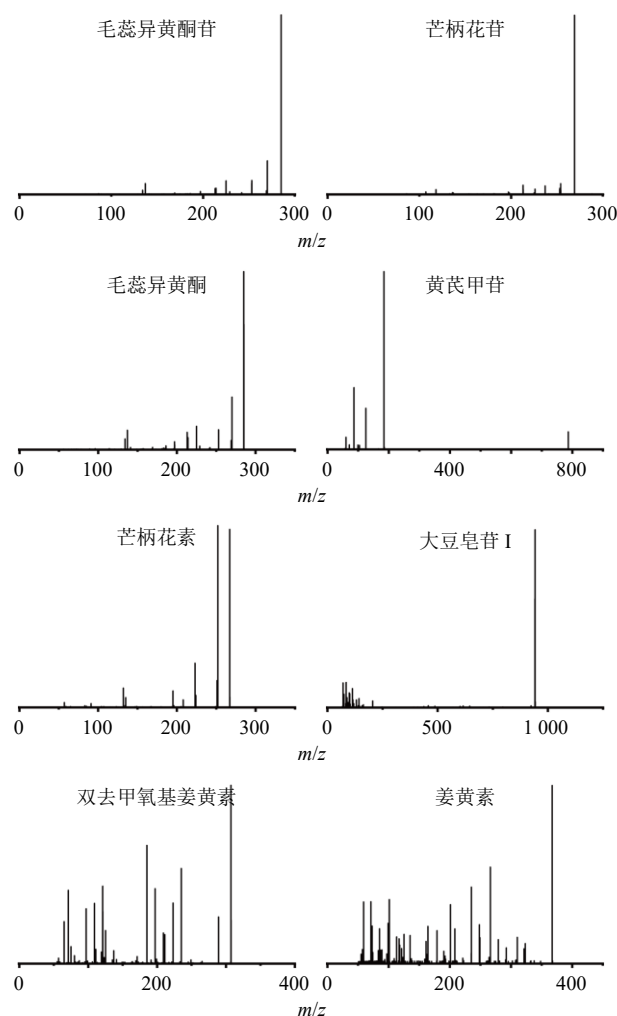


图 14 各主要成分的二级质谱

Fig. 14 Secondary mass spectrum of main components

表 4 AC-STCM 成分组成

Table 4 AC-STCM component composition

t_R/min	名称	来源	离子模式	碎片离子 (m/z)
8.91	毛蕊异黄酮苷	黄芪	正离子	447.13, 285.07, 270.05
11.96	芒柄花苷	黄芪	正离子	431.25, 269.08
12.82	毛蕊异黄酮	黄芪	正离子	285.07, 270.05
16.99	黄芪甲苷	黄芪	正离子	785.09, 147.00
16.14	芒柄花素	黄芪	负离子	267.07, 252.04, 223.04
20.10	大豆皂苷 I	莪术	负离子	941.52
18.60	双去甲氧基姜黄素	莪术	负离子	316.29, 217.86, 173.87, 129.88
20.70	姜黄素	莪术	负离子	369.22, 167.07

察到典型的黄芪多糖特征吸收峰（图 9），间接证实其作为自组装成分的存在。

值得注意的是，AC-STCM 其稳定的 STCM 结构可能通过空间框架与分子间相互作用，促进活性成分的富集。即 AC-STCM 的构建过程或与成分的稳定富集存在相互促进关系。以上结果表明，在配

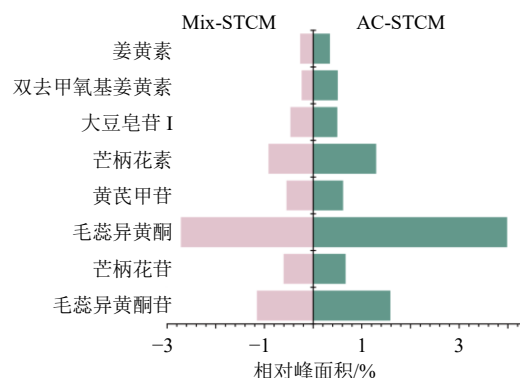


图 15 AC-STCM 和 Mix-STCM 中各主要成分的相对峰面积比较

Fig. 15 Comparison of relative peak areas of main components in AC-STCM and Mix-STCM

伍合煎的过程形成的自组装 STCM 起到了成分富集的作用，这可能是黄芪-莪术配伍发挥协同增效作用的重要机制之一。

2.4 体外抗肝癌活性研究

2.4.1 细胞毒性测试 本研究以 HepG2 肝癌细胞系为模型，为验证 AC-STCM 是否为黄芪-莪术药对协同增效的关键物质基础，开展了细胞毒性实验。将处于对数生长期的 HepG2 细胞均匀接种到 96 孔板中（5 000 个细胞/孔），培养 24 h 后分别给予不同质量浓度（0、1、5、10、15、20 mg/mL）的 AC-D、Mix-D、AC-STCM、Mix-STCM，对照组加入不含药物的培养基，同时设置调零孔（不接种细胞），处理 24 h，处理后每孔加入 MTT 溶液（终质量浓度为 0.5 mg/mL），37 °C 孵育 4 h；去上清，加入 100 μ L DMSO 终止孵育，使用酶标仪测定 570 nm 处的吸光度（A）值，计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{调零}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{调零}})$$

结果（表 5）显示，无论是 STCM 组还是煎液组，配伍合煎液的抗肿瘤效果均优于对应的物理混合组，提示“药对合煎配伍”在提升药效方面具有重要作用；与 AC-D 相比，AC-STCM 表现出更强的抗肿瘤活性。

2.4.2 细胞结晶紫染色实验 将 HepG2 细胞接种于 6 孔板中，使用完全培养基培养 12 h，至细胞增殖到融合度达到 90% 时分别加入 0、5、10、15、20、25 mg/mL 的含药培养基继续培养 24 h，弃去含药培养基，多聚甲醛固定，结晶紫染色。结晶紫染色实验结果（图 16）显示，AC-STCM 对 HepG2 细胞具有明显的抑制作用，且呈质量浓度相关性。

2.4.3 细胞划痕愈合实验和克隆形成实验 将

表 5 AC-D、Mix-D、AC-STCM、Mix-STCM 对 HepG2 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 5 Effects of AC-D, Mix-D, AC-STCM, and Mix-STCM on viability of HepG2 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	细胞存活率/%					
	0 mg·mL ⁻¹	1 mg·mL ⁻¹	5 mg·mL ⁻¹	10 mg·mL ⁻¹	15 mg·mL ⁻¹	20 mg·mL ⁻¹
AC-D	100.00±0.02	96.22±1.98	87.89±2.80	69.66±2.54	51.24±0.46	21.75±1.89
Mix-D	100.00±0.03	97.84±2.54	95.77±3.91 ^{##}	84.24±1.44 ^{##}	71.51±0.19 ^{##}	52.87±1.00 ^{##}
AC-STCM	100.00±0.06	92.58±2.77	69.60±2.52 ^{##}	54.58±2.75 ^{##}	25.52±3.67 ^{##}	1.51±0.19 ^{##}
Mix-STCM	100.00±0.04	95.84±2.54	83.77±3.91 ^{**}	64.24±1.44 ^{**}	46.21±5.31 ^{**}	17.01±3.53 ^{**}

与 AC-D 组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与 AC-STCM 组比较: ^{**} $P < 0.01$ 。
^{##} $P < 0.01$ vs AC-D group; ^{**} $P < 0.01$ vs AC-STCM group.

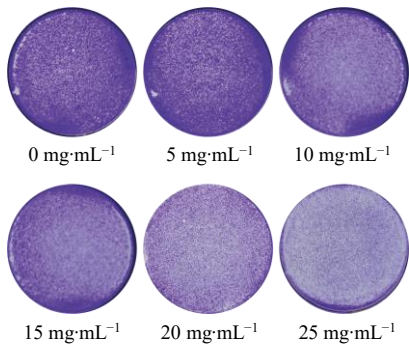


图 16 AC-STCM 结晶紫染色
Fig. 16 AC-STCM crystal violet staining

HepG2 细胞接种于 6 孔板中, 使用完全培养基培养 12 h, 至细胞融合度达到 90% 时, 使用 200 μ L 枪头划痕, 用 PBS 清洗后替换成含 0、0.5、1.0 mg/mL 的含药培养基, 拍摄 0、24、48、72 h 时的图像。获得的图像使用 Image J 软件进行划痕面积统计并计算划痕迁移率。

$$\text{细胞迁移率} = (S_0 - S_N) / S_0$$

S_0 为 0 h 时各组划痕面积, S_N 为 N h 时各组划痕面积 ($N = 24、48、72$)

将 HepG2 细胞分别接种于 6 孔板中 (每孔 500 个), 待细胞贴壁后, 分别加入 0、0.5、1.0 mg/mL 的含药培养基继续培养 14 d, 期间每 3 天更换含药培养基。培养结束时, 弃去培养基, 4% 多聚甲醛固定后结晶紫染色, 使用相机拍摄结晶紫染色结果。克隆形成实验和划痕实验进一步表明, AC-STCM 可有效抑制 HepG2 细胞的增殖与迁移能力 (图 17-a、b 和表 6)。

综上所述, 黄芪-莪术配伍具有明显的增效抗肝癌作用, 且 AC-STCM 极可能是 AC-D 发挥抗肝癌活性的关键物质基础。这一发现为中药配伍的物质基础研究提供了新的思路和证据。

3 讨论

随着 STCM 化学的不断发展, 其与中医药的交

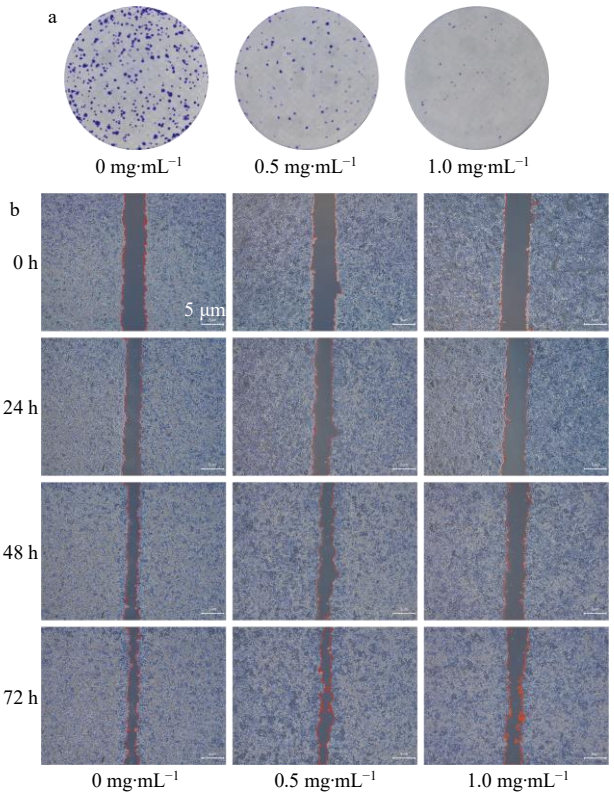


图 17 AC-STCM 的克隆形成实验 (a) 和划痕实验 (b)
Fig. 17 Clonogenic assay (a) and scratch assay (b) of AC-STCM

表 6 AC-STCM 对 HepG2 细胞迁移率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 6 Effect of AC-STCM on migration rate of HepG2 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	迁移率/%		
	0 mg·mL ⁻¹	0.5 mg·mL ⁻¹	1.0 mg·mL ⁻¹
24 h	28.50±1.15	21.72±1.48 ^{**}	17.18±2.28 ^{**}
48 h	49.98±2.45	39.68±0.28 ^{**}	29.85±3.88 ^{**}
72 h	60.88±3.31	49.28±1.98 ^{**}	41.42±3.33 ^{**}

与同一时间的 0 mg·mL⁻¹ 组比较: ^{**} $P < 0.01$ 。
^{**} $P < 0.01$ vs 0 mg·mL⁻¹ group at the same time.

叉融合日益深入。已有研究表明在多种中药复方、药对及单味药煎煮液中存在由非共价键连接自组装

形成的 STCM^[27-30]。当前关于药对配伍增效机制的研究主要集中于成分分析与作用机制探索,而 STCM 的提出为从整体层面解析中药配伍规律提供了全新视角^[27-30]。

中医认为肝癌的核心病机为气虚血瘀,黄芪-莪术作为“益气活血”经典药对,常用于肝癌的治疗。本研究基于 STCM 化学理论,聚焦于黄芪-莪术合煎过程中成分间的相互作用是否能够形成不同于物理混合产生的自组装 STCM。通过 DLS 与 TEM 横向对比 AC-STCM 和 Mix-STCM 的差异,AC-STCM 粒径更小、分布更均匀且更加稳定。进一步通过 FS 和 IR 对 STCM 的形成机制进行分析,结果提示,黄芪-莪术在煎煮过程中会在热力学的驱动下通过氢键等非共价键自组装成不同于物理混合组的类球形 STCM。已有研究表明黄芪-莪术合煎可以促进成分溶出,为探究 STCM 在其中的作用,本研究利用 LC-MS 对 AC-STCM 和 Mix-STCM 的化学成分进行比较分析,结果显示 AC-STCM 中若干关键成分含量高于物理混合体系,该结果提示 STCM 的形成过程可能伴随成分溶出的富集,这一协同效应或为配伍增效的重要物质基础。进一步的体外实验表明,黄芪-莪术合煎体系对 HepG2 细胞具有更显著的抑制作用,验证了 STCM 的形成与抗肿瘤活性提升之间存在密切关联。此外黄芪中主要成分比如毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、芒柄花苷等黄酮类成分由于结构中存在 C₆-C₃-C₆ 的苯环骨架,平面芳香结构利于 π - π 堆积,并且毛蕊异黄酮苷和芒柄花苷具有糖基,提供了氢键结合位点,所以这些黄酮及其苷类成分具有自组装的潜力;莪术的主要成分比如姜黄素和双去甲氧基姜黄素拥有长链共轭双键结构和 2 个芳香环,其 β -二酮结构利于氢键和金属配位,同时能形成 π - π 堆积和氢键进行自组装。综上所述,根据成分的结构特征,黄芪与莪术的成分具备自组装形成 STCM 的潜力,所以后续研究中将会从成分入手,进一步阐释黄芪-莪术药对在成分层面的配伍科学内涵。

本研究系统阐释了“配伍合煎-超分子自组装-协同增效”三者之间的内在关联机制,不仅为黄芪-莪术药对在抗肝癌中的配伍规律提供了理论支持,也为中药复方“整体观”的研究提供了 STCM 化学视角下的创新方法,为中药药对配伍增效的物质基础与科学内涵研究提供理论与实验基础。但是不可否认本研究存在以下局限性,由于中药汤剂中

STCM 的复杂性及动态变化特征,当前研究尚未能解析其精细结构,也未能明确活性成分在自组装过程中是否存在特定的结构偏好性;此外,尽管通过 LC-MS 分析推测 STCM 的形成伴随活性成分的富集,但尚未深入揭示该富集效应发生的具体机制;最后,本实验的药效验证仍局限于体外细胞实验并且并不能说明两者配伍“破瘀不伤正、行气不留瘀”的科学内涵,下一步将在动物模型等体内环境中开展更全面、精确的药效评价研究,以进一步确认其生物学效应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 李川, 吕文良, 何立丽, 等. 孙桂芝教授治疗肝癌常用中药探析 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(6): 569-572.
- [3] 李川, 吕文良, 孙桂芝. 孙桂芝教授益气活血解毒散结法治疗肝癌学术思想 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 1002-1003.
- [4] 孙颖, 孙彬栩, 贾英杰. 贾英杰教授辨治恶性肿瘤血症经验 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2): 135-137.
- [5] 臧文华, 唐德才. 益气活血法治疗原发性肝癌的理论探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(12): 1498-1500.
- [6] 李曼, 李孝波. 基于《神农本草经》《金匱要略》浅谈仲景用黄芪 [J]. 中医临床研究, 2025, 17(21): 74-77.
- [7] 唐秀松, 赵心怡, 王静, 等. 庞宇舟运用莪术经验 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2025, 31(5): 847-850.
- [8] 许成勇. 窦永超教授治疗肿瘤学术思想总结及黄芪-莪术配伍抗肿瘤血管生成机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- [9] 鲍宁, 陈子超, 赵春芹, 等. 黄芪-莪术药对及其活性成分抗肝癌作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5101-5111.
- [10] 臧文华, 唐德才, 尹刚, 等. 黄芪莪术配伍对人肝癌裸鼠原位移植瘤新生血管生成的影响 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(3): 516-518.
- [11] 臧文华, 唐德才. 黄芪、莪术配伍抗肿瘤作用基础研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8): 143-145.
- [12] 鲍宁, 陈子超, 刘名玉, 等. 整合生物信息学与实验验证解析黄芪-莪术药对抗肝癌配伍机制 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 114-126.
- [13] Huang X M, Liu X J, Lin X Y, *et al.* Thermodynamics

- driving phytochemical self-assembly morphological change and efficacy enhancement originated from single and co-decoction of traditional Chinese medicine [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 527.
- [14] Pi W M, Han N N, Wu L Y, *et al.* Discovery, traceability, formation mechanism, metal and organic components analysis of supramolecules from Maxing Shigan Decoction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 234: 115532.
- [15] 林晓钰, 卢继辉, 张瑶芝, 等. 基于中药超分子与肠道菌相互作用探讨大黄-黄连配伍和合的物质基础 [J]. *药学报*, 2024, 59(2): 464-475.
- [16] 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]. *药学报*, 2021, 56(8): 2112-2118.
- [17] Nie W L, Liu Y, Lan J S, *et al.* Self-assembled nanoparticles from Xie-Bai-San Decoction: Isolation, characterization and enhancing oral bioavailability [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 3405-3421.
- [18] 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.
- [19] 秦祉剑, 闫巧, 杭凌宇, 等. 芍药甘草汤自组装纳米粒的分离、表征及抗小鼠银屑病的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2116-2125.
- [20] 李文, 王志家, 林晓钰, 等. 基于弱键诱导的超分子体系探讨甘草和合黄连“性-味-效”物质基础 [J]. *药学报*, 2022, 57(6): 1901-1908.
- [21] 林晓钰, 田学浩, 黄雪梅, 等. 基于中药超分子化学探究大黄-黄连配伍平和“苦-寒”之性物质基础 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(22): 6066-6075.
- [22] 黄冬兰, 徐永群, 陈小康. 黄芪药材及其水提物的红外光谱分析 [J]. *光谱实验室*, 2012, 29(5): 2823-2826.
- [23] 赵玉丛, 李利红. 黄芪多糖和掺伪黄芪多糖的红外光谱鉴别 [J]. *中国兽医杂志*, 2011, 47(6): 71-72.
- [24] 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.
- [25] 倪柳芳, 余璟, 汪心娉, 等. ATR-IR 分析氢氧化钠对水及离子液体/水体系氢键作用的影响 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2021, 41(10): 3106-3110.
- [26] Oh S Y, Yoo D I, Shin Y, *et al.* FTIR analysis of cellulose treated with sodium hydroxide and carbon dioxide [J]. *Carbohydr Res*, 2005, 340(3): 417-428.
- [27] 王琪, 郭小萌, 倪乾坤, 等. 中药水煎液自组装聚集体系研究面临的问题初探 [J]. *药学报*, 2024, 59(1): 94-104.
- [28] Fan J M, Yu H, Lu X, *et al.* Overlooked spherical nanoparticles exist in plant extracts: From mechanism to therapeutic applications [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(7): 8854-8871.
- [29] 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.
- [30] 刘若雨, 王祖驰, 李肖. 中药自组装超分子研究进展 [J]. *药学报*, 2025, 60(9): 2752-2767.

[责任编辑 郑礼胜]