

## 中药复杂溶液环境中成分存在状态解析及制药控制研究

邢丹彤<sup>1,2</sup>, 丘燃云<sup>1,2</sup>, 沈欣<sup>1,2</sup>, 支兴蕾<sup>1,2</sup>, 董政起<sup>3</sup>, 李存玉<sup>1,2\*</sup>

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

3. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

**摘要:** 中药制药过程涉及的溶液环境复杂, 成分多以分子态、离子态、缔合态、复合态等多状态共存体系形式存在, 造成制药环节中多样性的物质传递规律, 出现制剂均一性和稳定性难以控制的生产现状。通过对现有的成分状态分析技术手段进行综述, 并基于成分存在状态与溶液环境的相关性, 构建限域传质数学模型, 定量拟合复杂溶液体系中成分状态和缔合系数, 进而结合溶液环境调控与超声剥离技术, 为中药复杂溶液体系中超分子化合物的解析提供研究思路。根据“生产参数-成分状态-物质转移”的内在关系, 构建中药制剂生产调控的新理念, 从而提升中药制剂生产的有序性和可控性。

**关键词:** 中药制剂; 缔合物; 存在状态; 纳滤; 质量控制

**中图分类号:** R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)03-1123-15

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.028

## Analysis of existence states of components in complex solution environment of traditional Chinese medicine and research on pharmaceutical control

XING Dantong<sup>1,2</sup>, QIU Ranyun<sup>1,2</sup>, SHEN Xin<sup>1,2</sup>, ZHI Xinglei<sup>1,2</sup>, DONG Zhengqi<sup>3</sup>, LI Cunyu<sup>1,2</sup>

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. National Key Laboratory of Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacturing Technology of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Institute of Medicinal Plants, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China

**Abstract:** The solution environment involved in the pharmaceutical process of traditional Chinese medicine (TCM) is complex, with components coexisting in multiple states—including molecular, ionic, aggregated, and composite forms. This leads to diverse mass transfer patterns during manufacturing and poses challenges in controlling the uniformity and stability of the final preparations. This review summarizes existing analytical techniques for characterizing component states. By establishing the correlation between component states and the solution environment, a confined mass transfer mathematical model is developed to quantitatively describe component states and association coefficients in complex TCM solutions. Combined with strategies for modulating the solution environment and ultrasonic-assisted delamination techniques, this approach provides a methodological framework for resolving supramolecular assemblies in TCM systems. Furthermore, based on the intrinsic relationship among production parameters, component states, and mass transfer behavior, a new concept for regulating TCM preparation processes is proposed, aiming to enhance the orderliness and controllability of TCM production.

**Key words:** Chinese medicine preparation; association; existence state; nanofiltration; quality control

中药制药过程包括提取、分离、精制、制剂成型等过程, 核心在于除去原药材中有害和无效成分, 保留并富集有效成分, 旨在保证药品的安全性

和有效性<sup>[1]</sup>。中药成分复杂多样, 包括各种萜类、醌类、黄酮类、多糖和苷类等不同性质的化学成分。在制剂过程中, 各成分分子之间可能通过氢键、离

收稿日期: 2025-07-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274106); 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室创新项目(NZYSKL240207); 南京中医药大学中药学一流学科科学研究培育项目(ZYXPY2024-006)

作者简介: 邢丹彤, 硕士研究生, 研究方向为纳滤分离在中药制药产业的应用。E-mail: 202410966@njucm.edu.cn

\*通信作者: 李存玉, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事膜分离原理及产业应用研究。E-mail: 300632@njucm.edu.cn

子键、疏水相互作用,发生缔合、复合,以游离态、缔合物、复合盐、离子态等形式存在,形成复杂的溶液体系<sup>[2]</sup>。成分存在状态的多样性也导致了制剂传递过程的多样性,在中药生产过程中,制剂成分的传递过程与其存在状态密切相关,存在状态决定了成分的稳定性和溶解度,这是中药制药过程的特殊性。与中药不同,化学药是结构明确的单体化合物,在化学药溶液中由于成分的单一性,是以稳定的分子状态存在的。在中药提取液中,皂苷分子会发生缔合形成胶束,黄酮类成分与金属离子螯合形成复合物等;当归煎煮液冷却会析出阿魏酸-多糖缔合物,造成有效成分损失,影响制剂质量。在制药分离过程中,化学药分离主要依靠其理化参数进行调节。此外,中药制药过程还受到状态调控,醇沉过程中,乙醇浓度会影响缔合物和复合物的稳定性。化学药溶液成分的强稳定性使得质量控制主要关注成分含量,中药复杂溶液体系的复杂性,药效不仅与活性成分含量相关,与成分存在状态也有直接关系,如板蓝根抗病毒活性不仅与尿苷含量相关,更取决于尿苷-氨基酸复合物的解离状态。不同的成分状态决定了在中药制药过程中不同的传递方式,对转移率和质量的均一稳定造成影响,出现药效差异化<sup>[3]</sup>。

目前生产过程的可控性是中药制药生产的难点之一。实现生产可控性的核心在于明确复杂溶液环境下成分的真实存在状态,并进一步揭示成分存在状态与传递规律之间的相关性。准确掌握成分存在状态,可以为实际生产应用提供真实的理论依据。为提升制剂生产的标准化、规范化水平,保障制剂质量,有必要明确中药生产过程中复杂溶液环境下多种成分存在状态的定量化控制方法,在生产过程中对成分传递过程实现标准化和规范化管理。制剂生产中常用的质量控制手段是通过调节制药生产参数来进行把控,将质量源于设计(quality by design, QbD)<sup>[4]</sup>用于生产工艺开发的思路与方法。设计作为连接开发前端与生产终端的桥梁,根据生产过程所触及到的问题及形成经验建立产品的研发工艺,对其质量进行直接调控<sup>[5]</sup>。目前生产工艺参数多源于批次间的经验总结,并未有系统的理论依据进行指导。对于制药过程中成分存在状态的解析也多为单一成分的定性分析,不能明确中药成分与关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)之间的关系,无法对生产过程中的分离行为进行有

效解析。

现有中药质控主要依赖于常规的波谱解析方法,如紫外-可见分光光度法(ultraviolet-visible spectroscopy, UV-Vis)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、红外光谱、质谱、高效液相色谱等<sup>[6]</sup>,并结合电镜扫描对成分进行形貌表征。这些方法能够较为直观地分析成分的基本化学结构、含量、纯度及部分形态特征等,但多集中于对单一成分或简单溶液体系的分析。随着中药制剂质量评价要求的提升,其他分析技术也逐步用于中药成分存在状态的研究,如动态光散射、 $\zeta$  电位分析、表面张力测定、小角 X 射线散射(small-angle X-ray scattering, SAXS)、同步辐射光源等。这些方法可在一定程度上对溶液环境中胶束、微乳、纳米颗粒等特殊存在状态进行表征,用于分析成分的粒径分布、表面电性和缔合行为,但这些方法都忽略了中药生产中复杂溶液环境对成分状态的影响。不同溶液条件下,成分可能以多种形式存在,如皂苷类成分形成胶束、酸碱性成分发生酸碱复合反应等。现有分析方法在分析过程中通常会脱离原溶液环境,可能导致成分存在状态发生改变,无法对复杂溶液环境中的存在情况进行全面、准确表征。为了明确中药制药过程中所遇到的复杂溶液体系成分存在状态和成分存在状态所引起的传递规律的变化,本研究对现有成分存在状态分析方法及在生产过程中成分存在状态的影响因素进行综述,为中药制药生产过程中的质量控制和工艺优化提供理论依据和方法支撑。

## 1 中药成分存在状态

中药来源于天然药材的提取,通常包含多种化学性质和极性差异显著的成分类型,包括小分子化合物(如生物碱、黄酮、酚酸类)、大分子成分(如多糖、蛋白质)及更为复杂的缔合态、复合态超分子体系。这些成分在溶液中不仅以分子态存在,还可能通过离子化、缔合、复合等方式形成多种结构,在生产、储存及使用过程中受多因素影响,存在状态会发生相互转化。

### 1.1 分子态

分子态是化合物最基础、最普遍的存在形式,是保持完整的分子结构、未发生解离或其他反应的分子。在这种状态下分子间作用力由非共价作用力主导,如范德华力和氢键是一种电性吸引力,表现为极性键两端分子具有部分电性特征,产生静电引

力。分子态下的分子分布相对松散,往往比较稳定。中药提取液中成分通常以分子态形式存在,药效物质分子态的比较多。中药提取液中虽包含大量不同种类的化合物,小分子活性成分在最初溶解状态下常以分子态为主,如黄酮类、酚酸类在适宜溶剂条件下为高稳定性的分子态。分子态存在的优势在于药效物质活性较易保留、性质可控,但在多组分体系中,其比例会受温度、pH、溶剂极性及其他成分相互作用的影响,在提取、浓缩、储存等过程中发生状态转变。

## 1.2 离子态

化合物分子处于特定的溶液环境下,会发生不同程度的电离,形成阳离子、阴离子或两性离子的带电物质,这种存在状态为离子态。分子离子化的过程由化合物固有的解离常数( $pK_a$ )决定,并受溶液介质的极性、离子强度和温度等条件的影响。在离子态下,分子表面带有电荷,分子间会产生电荷效应,表现出较强的亲水性,能在水溶液环境下形成相对稳定的结构。根据化合物  $pK_a$  值,可调节 pH,促使分子转化为离子态。在制剂分离过程中,常利用分子态与离子态分离行为的不同,通过调节溶液环境对目标成分进行定向分离。此外,离子态成分在药物吸收过程中容易在生物膜上转运,但对疏水性生物膜有排斥作用,会不同程度的影响生物利用度。

## 1.3 缔合态

溶液中的分子间具有较强的分子间作用力时,会促使分子相互缔合,通过非共价键作用形成缔合物如胶束、囊泡、超分子纤维等。缔合物具有复杂的分子结构,并且这种缔合过程是不定向的,形成的缔合物难以解析。在中药复杂体系中,缔合态现象十分普遍,对于中药中富含的具有表面活性剂特征的两亲性结构,如皂苷、多酚类,缔合现象显著,分子间的亲水基团与疏水基团在适当条件下自发形成缔合态。缔合过程通常是可逆的,受温度、pH 值、离子强度及共溶剂存在等因素调控。在中药生产与储存过程中,发生缔合会显著影响成分的溶解度和稳定性。

## 1.4 复合态

复合态是指不同化合物之间通过配位、静电等相互作用形成的具有稳定结构的复合物或络合物,这种结合方式通常比缔合态更稳定,解离速度更慢。在中药体系中,酸性成分(如鞣质、多酚类)与碱性成分(如生物碱)可发生酸碱中和或离子缔

合生成难溶性沉淀,导致有效成分沉降或损失;某些成分还能够与金属离子(如  $Fe^{3+}$ 、 $Cu^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ )形成配位络合物,既可能改变其化学稳定性和药理活性,也可能引发安全性问题。

## 2 中药成分存在状态的影响因素

具有两亲性的表面活性剂在溶液中其疏水端会呈现自发的向接口靠拢的现象,当接口浓度达到饱和后,表面活性剂分子开始相互缔合,通常形成亲水端向外、疏水端向内的缔合体,如球状胶束。这一缔合过程不引起共价键的变化也不影响物质性质,主要由氢键作用、范德华作用和静电力作用主导。这个过程一般是自发的且可逆的,容易受到溶液环境中温度、pH 等因素的影响<sup>[7]</sup>,形成不同存在状态的胶束。明确影响胶束形成的因素之间的相关性,可以判断胶束形成的特征,解析胶束的形成过程,从而得到胶束的真实结构。

### 2.1 化学结构

表面活性剂分子疏水端的疏水性直接影响胶束的稳定性,表面活性剂疏水基团链长越长、疏水基取代度越高,疏水基之间的相互作用力越强,形成更稳定胶束形态<sup>[8]</sup>。疏水基作用增强,胶束排列更紧密,形成的胶束分子的分子数量也越少,胶束变小。表面活性剂分子的亲水基团性质决定了胶束的存在形式,亲水基团带电荷形成离子型表面活性剂胶束,带负电荷则成为负离子表面活性剂胶束。表面活性剂的亲水亲油平衡值对胶束的形态和稳定性也有一定的影响。中药皂苷根据其苷元结构和糖链连接位置可分为三萜皂苷和甾体皂苷,其疏水性差异显著。疏水性强的皂苷临界胶束浓度(critical micellization concentration, CMC)低,更易形成稳定的胶束;而亲水性皂苷则倾向于以分子态或较小缔合物存在。多糖相对分子质量、分支度及官能团(如羧基、硫酸基)直接影响其构象和缔合行为。线性高、相对分子质量大的多糖易形成缠结网络或凝胶态,带电荷的多糖(如海藻酸钠)则易通过静电作用与金属离子或带相反电荷的成分形成复合物。谢彬强等<sup>[9]</sup>对不同 *N*-乙烯基-己内酰胺(*N*-vinylcaprolactam, VCL)含量共聚物水溶液进行研究,发现 VCL 含量处于适宜范围内,溶液在升温过程中出现明显的黏度上升,即温敏增稠现象,说明聚合物中 VCL 单元的化学结构直接影响其在水溶液中的存在状态与缔合行为。

### 2.2 浓度

浓度是决定表面活性剂分子形成胶束的决定

性因素,只有当表面活性剂分子浓度达到 CMC 才会开始形成胶束。胶束形成后随着表面活性剂分子浓度的提高,胶束分子之间疏水基团相互靠近,更容易形成胶束<sup>[10]</sup>。表面活性剂浓度改变,分子亲水基团、疏水基团的主导地位也会发生改变,影响胶束的存在形式。对于中药皂苷,浓度超过其 CMC 后,分子态比例下降,缔合态比例显著上升。多糖溶液随浓度增加,分子间氢键和疏水作用增强,逐渐从分子分散态向缔合态转变。当生物碱与酸性成分(如多酚、鞣质)共存时,浓度升高会促进酸碱复合物或难溶性盐的形成与沉淀析出。汪于博等<sup>[11]</sup>采用原子力显微镜检测疏水缔合聚合物质量浓度对微观结构的影响。低浓度下,分子主要以孤立的“聚集体”形式存在,内部堆积紧密。浓度增至一定程度时分子间缔合增强,形成遍布观测区域的“空间网状结构”,堆积高度降低。浓度继续增加,网络结构趋于致密,堆积点出现重叠。

### 2.3 pH

溶液环境的 pH 改变会产生质子化效应和离子化效应,对胶束分子与胶束分子间、胶束分子与溶剂分子的相互作用力产生影响,亲水端和疏水端会发生转化。pH 下降,会削弱或增强某种特定类型的氢键作用,影响胶束的形成过程。pH 对胶束状态的影响随胶束性质的不同而不同,pH 下降会使阴离子表面活性剂表面的亲水基团质子化,静电斥力减弱,使胶束分解;pH 升高会使其表面电荷增多,胶束形态更稳定<sup>[12]</sup>。酸性皂苷在低 pH 下会发生羧基质子化,亲水性下降,疏水性增强,导致 CMC 降低,更易形成缔合态胶束甚至沉淀;在高 pH 下充分电离,亲水性增强,分子态比例提高,胶束稳定性下降或解体。含酸性基团的多糖在低 pH 下羧基质子化,分子间氢键作用增强,易形成凝胶或沉淀。而在高 pH 下多糖中酸性基团离子化,静电斥力增大,分子链舒展,趋向于溶解态或溶胶态,但也可能与溶液中阳离子形成复合物。生物碱与有机酸或酸性多糖的相互作用具有强 pH 依赖性,在溶液 pH 接近生物碱或酸性成分 pKa 时,易发生质子转移形成离子对复合物或难溶性盐而沉淀析出。李次力等<sup>[13]</sup>将大豆亲脂蛋白溶于不同 pH 的磷酸盐缓冲液中,在室温下进行不同时间的偏移诱导处理,发现 pH 环境能够有效调控大豆亲脂蛋白在水溶液中的解离-再缔合过程及其纳米结构状态。

### 2.4 温度

温度改变带来的热效应会影响胶束的形成,使胶束的 CMC 值发生改变,也会影响胶束的热力学稳定性。温度升高,胶束分子亲水基的水合作用下降,胶束分子热运动加剧,容易发生解离。温度升高也会改变胶束的溶解度,溶解度提高,不利于胶束分子的缔合。许多中性多糖具有热敏性,升温时氢键破坏,黏度下降,冷却重新缔合态。带电荷多糖的黏度,随温度变化趋势受静电作用影响,长时间高温作用可能导致多糖降解,同时温度升高会使分子之间的碰撞率提高,更容易形成胶束。刁静静等<sup>[14]</sup>考察加热温度对牡荆素-绿豆蛋白互作物结构及功能性质的影响,发现随着温度升高,互作物二级结构中  $\alpha$ -螺旋与  $\beta$ -折叠含量逐渐降低,表明蛋白质构象趋于松散。

### 2.5 无机盐

无机盐离子会吸附在表面活性剂分子表面,影响分子间的作用力,也会使表面活性剂的亲水作用和疏水作用的主导地位发生转化。无机盐离子的引入会提高体系中的反离子浓度,压缩胶束表面的双电层厚度,使胶束分子的静电斥力降低,形成更稳定的胶束状态。盐离子还会通过竞争性结合或屏蔽电荷,影响生物碱-酸、黄酮-金属离子等复合物的形成与稳定性。刘永等<sup>[15]</sup>通过调节 NaCl 与  $\text{CaCl}_2$  溶液的浓度,分析无机盐刺激对疏水缔合聚合物缔合行为的影响。通过改变 NaCl 与  $\text{CaCl}_2$  浓度发现,盐离子可增强聚合物分子间的疏水缔合作用,促进更紧密、更具弹性的拟空间网络结构的形成。其中 NaCl 的作用效果强于  $\text{CaCl}_2$ ,说明不同盐类对聚合物缔合状态的影响存在差异。

### 2.6 溶剂

不同溶液介质中胶束的溶解度不同,界面张力不同,与溶剂的排斥力也不同。极性强的溶液中,表面活性剂分子的疏水作用强,形成的胶束更稳定。溶剂的介电常数对离子型表面活性剂有较大的影响,会影响胶束分子表面的静电作用。中药提取液本质上是极其复杂的多元溶剂体系,水、乙醇及其他有机溶剂的比例直接影响溶剂极性、介电常数和氢键作用。高煥<sup>[16]</sup>通过聚合设计合成了水杨醛亚胺侧基功能化的两亲性嵌段共聚物,并在甲醇和二氯甲烷中分别诱导以核心单元为核的正胶束和以核心单元为壳的反胶束。通过调节溶剂中 *N,N*-二甲基甲酰胺含量可有效改变胶束核的溶剂化程度,加

速其配位动力学,实现从致密缓慢到充分溶剂化快速响应的状态转变。

胶束的存在状态直接影响其性质,决定了胶束在制药过程的转移率。中药制药过程是在一个复杂的溶液体系中,胶束的存在状态受多重影响,呈现多种存在形式,不明确、不稳定的存在形式会给制药过程带来挑战。在中药提取过程中,存在状态决定了胶束的溶解度,直接影响其提取率<sup>[17]</sup>。同时中药中富含众多成分,不同存在状态的胶束会与其他物质发生缔合,影响自身与其他成分的提取率,也会造成无效成分溶出。在醇沉、树脂吸附等精制过程中,胶束的存在状态影响胶束的作用力。在醇沉过程中离子态、缔合态、复合态等形式的胶束会大量损失,不同存在状态的胶束与树脂和溶剂间的作用力不同使得吸附过程有明显差异,影响成分的转移率<sup>[18]</sup>。浓缩、干燥过程会对热不稳定成分有很大影响,对于分子间相互作用力弱的离子态,会加速其发生受热的转化反应,造成成分损失<sup>[19]</sup>。同时不稳定的存在状态会影响制剂的均一性和稳定性,影响制剂质量,制剂批次间的差异也会随之提高。胶束存在状态不稳定会引起胶束的分解和缔合,影响制剂稳定性。同时,不同存在状态的胶束在体内的释放速率存在差异,影响药物在体内的代谢过程,产生差异性的药理作用。因此,阐明胶束的存在状态对制药过程及制剂质量具有显著意义。

### 3 复杂溶液中成分状态解析方法

#### 3.1 基于传质模型分析成分存在状态

膜分离技术通过孔径筛分、溶解扩散等理论<sup>[20-21]</sup>实现对目标成分的定向分离,在膜分离过程中,溶质存在状态决定其分离行为<sup>[22]</sup>,且分离过程中传质系数与溶质浓度呈幂值相关,具有“存在状态-传质系数-溶质浓度”的内在联系,可应用膜分离相关传质系数分析胶束多种存在状态分离行为。将膜分离技术用于研究中药复杂溶液体系中胶束存在状态的拟合可避免现有成分存在状态分析方法所造成的成分转变,准确表征溶液中成分的真实存在状态。课题组已对成分在膜分离过程中的存在状态与传质系数的作用规律有了一定研究,通过对成分在复杂溶液中的解离情况进行解析,明确成分分子态、离子态的比例。基于纳滤过程中溶质扩散通过膜孔筛分,实现有序拆分的分离特征。利用溶解扩散模型建立的截留率( $R$ )、膜通量( $J_v$ )与传质系数( $k$ )3者之间的关联,拟合  $\ln[(1-R)J_v/R]$  与  $k$

的线性方程,如式(1);根据式(2)拟合  $k$  与浓度( $C_0$ )的幂函数方程<sup>[23]</sup>。

$$\ln[(1-R)J_v/R] = \ln(DK/\delta) + J_v/k \quad (1)$$

$$k = aC_0^n \quad (2)$$

$1/k$  为斜率;  $\ln(DK/\delta)$  为截距;  $DK$  为膜传质性能常数;  $\delta$  为膜厚度

课题组前期基于成分存在状态定量计算模型,分析丹参注射液醇沉工艺中酚酸类成分的传递规律,发现在醇沉过程中随着中间体密度的增加,膜通量明显下降,直接改变了溶质的传质行为,引起传质系数下降<sup>[24]</sup>。章莲等<sup>[25]</sup>基于纳滤溶解扩散理论,构建了纳滤传质数学模型,定量分析了不同乙醇浓度下绿原酸分子态比例。

#### 3.2 缔合系数分析

膜分离技术在压力驱动下,依靠半透膜的截留相对分子质量与目标成分的相对分子质量的差异来实现定向分离。根据膜孔径或截留相对分子质量的大小可分为微滤、超滤、纳滤和反渗透<sup>[26]</sup>。超滤主要依靠孔径筛分效应,即当溶液中分子尺寸大于膜孔径时会被截留,小于膜孔径的分子可以流出,实现不同分子间的分离<sup>[27]</sup>。纳滤膜表面存在电荷,溶液中所带的电荷和膜表面固定电荷存在 Donnan 效应<sup>[28]</sup>,离子态成分在纳滤分离过程中以孔径筛分效应和 Donnan 效应双重作用为主,而分子态成分以分子筛为主。一般当膜分离截留率达到 90% 时,膜的截留相对分子质量认为是截留成分的相对分子质量。在现代研究中,膜分离已被广泛用于相对分子质量的测定中,对复杂分子体系进行相对分子质量分级。沈宇等<sup>[29]</sup>对不同相对分子质量五加果多糖进行活性研究,采用不同截留相对分子质量的超滤膜进行分离纯化,筛选出相对分子质量  $1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$  的组分为目标成分。叶晓等<sup>[30]</sup>利用微滤、超滤和纳滤联用对不同多糖进行相对分子质量分级,效果明显。田玉霞等<sup>[31]</sup>对不同相对分子质量的苹果果胶及其理化性质进行研究,采用不同截留相对分子质量的超滤膜,分离得到 6 种不同相对分子质量的苹果果胶。王磊等<sup>[32]</sup>在对处理水中残留有机物相对分子质量分布进行测定中,采用超滤进行处理,得出有机物分子在超滤传质过程中的基本规律。将膜分离技术应用在胶束体系存在状态分子中,可达到类似的理想效果。组成表面活性剂的单个分子的相对分子质量比较小,缔合形成胶束时,整体相对分子质量会增大。缔合系数是用于描述单个分子通过相

互作用逐步形成缔合物时,该微观缔合步骤的平衡常数直接反映分子与缔合体间的结合强度。选择适宜孔径的分离膜,计算膜分离截留率达到 90%时,缔合物的相对分子质量及其比例,可以得出胶束的缔合系数。根据胶束的缔合系数,反推胶束缔合的过程,可以对胶束的结构进行初步的解析。

### 3.3 复杂分子结构解析

胶束的形成是由电荷效应、氢键作用、亲疏水作用、熵驱动形成的,反应过程是无序的,形成的超分子体系复杂多样、稳定性各异,其形成主要受溶液环境影响<sup>[33]</sup>。赵新琦等<sup>[34]</sup>从分子相互作用与胶束结构变化的角度,发现高温处理会对酪蛋白胶束(casein micelles, CMs)造成解离、结构和表面电荷改变、盐平衡破坏等。pH 值通过改变酪蛋白分子的静电与疏水相互作用,影响胶束尺寸、稳定性及溶解-聚集行为。曾秋兵等<sup>[35]</sup>以脱脂牛乳为原料,采用超滤技术制备胶束态酪蛋白,考察干燥条件对样品性质的影响。随着喷雾干燥温度与雾化压力的升高,胶束态酪蛋白粉末的含水量显著降低,堆积密

度则显著增加。夏书芹等<sup>[36]</sup>采用干法美拉德反应制备酪蛋白-葡聚糖共聚物,其在质量浓度高于 0.4 mg/mL 时可自组装形成胶束,且胶束结构具有明显的 pH 依赖性。冯子真等<sup>[37]</sup>发现  $\text{Fe}^{2+}$  可影响不同干燥工艺下胶束酪蛋白的二级结构。在喷雾干燥条件下,  $\text{Fe}^{2+}$  可提升样品的热稳定性、浊度、吸油性及乳化性能。而在冷冻干燥条件下,  $\text{Fe}^{2+}$  能增强热稳定性与乳化活力,但吸油能力会有所下降。中药提取分离是多种分子状态共存的过程,通过调节溶液环境可以实现对胶束组成结构的改变,使胶束发生部分解体<sup>[38]</sup>,利用膜分离对剥落的组分进行分析,反推胶束的原始形成过程。超声处理能够通过空化效应和微射流效应,打破胶束内部的分子间作用力,促使成分游离<sup>[39]</sup>。按图 1 所示,将溶液调控与超声技术相结合,实现对胶束的定向改变,根据膜分离拆分出单一状态的传质系数与方程间的关系,拟合相应环境下的胶束比例,并结合其他表征方法,最终得到在已知条件下结构明晰、状态稳定的胶束体系。

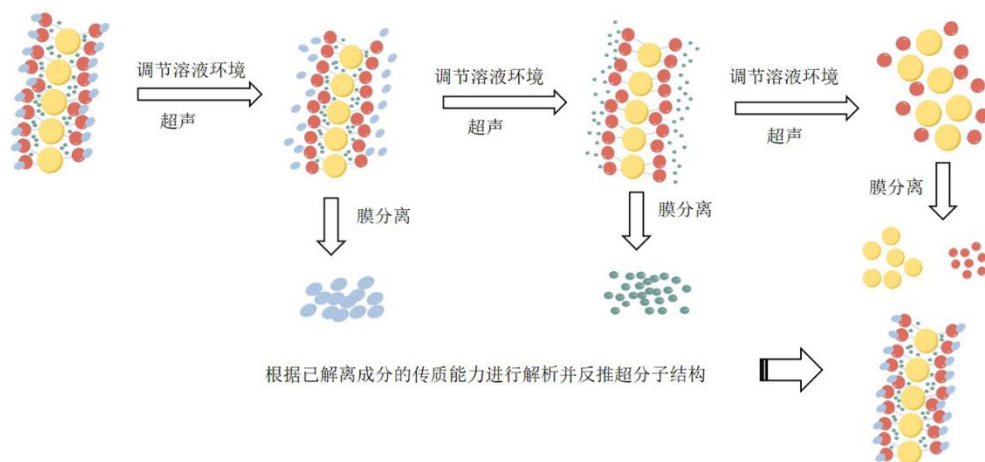


图 1 结构解析示意图

Fig. 1 Schematic diagram of structural resolution

## 4 中药成分存在状态分析方法

目前对于分子态、离子态已经有了较为明晰的分析方法。对缔合态、复合态等复杂分子体系的分析还不完善,其物理化学表征方法包括色谱法、UV-Vis、红外光谱法、近红外光谱法、近红外成像技术、X 射线荧光法、质谱法、拉曼光谱法、电镜扫描法等<sup>[40]</sup>。这些方法可以对较为复杂的分子体系进行表征,如胶束存在状态的关键特征参数主要在于胶束的 CMC、胶束形态、动态行为等,对于胶束存在状态的分析方法主要集中于电导法、光谱分析法、衍

射分析法、色谱分析法、热分析法、显微镜分析法。

### 4.1 电导法

电导法是通过测量溶液导电能力(电导率)间接分析溶液中离子浓度、性质和行为的经典分析方法<sup>[41]</sup>。其核心原理在于电解质溶液的电导率与其所含离子的浓度、电荷数和迁移速率成正比。当溶液中存在离子型表面活性剂时,在浓度较低时,主要以单分子(离子)形式存在,随着浓度增加,电导率呈线性上升。表面活性剂溶液的导电能力随其浓度变化的关系曲线会出现特征性转折,该转折点



应为胶束开始形成的浓度,即 CMC。电导法可用于分析复杂分子体系电导特性和离子化过程,适用于对离子型表面活性剂的应用。中药皂苷包括中性皂苷、酸性皂苷,酸性皂苷的离子化会引起电导率的变化。付俊华<sup>[42]</sup>通过测定不同温度及添加醇类后的阴离子表面活性剂十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)电导率,发现温度升高使 CMC 轻微上升,而醇类则显著降低 CMC,且长链醇作用更强。李鑫等<sup>[43]</sup>配制含不同浓度  $\beta$ -环糊精的脱氧胆酸钠与胆酸钠溶液,电导率测量显示, $\beta$ -环糊精能与表面活性剂形成主客体包合物。Öztürk 等<sup>[44]</sup>通过测定不同胶束配方的  $\zeta$  电位评估胶束稳定性,加入半胱氨酸可显著提升电位值,此电学参数可直接反映胶束表面电荷状态及其聚集体的稳定性。Islam 等<sup>[45]</sup>测量合成的纳米结构胶束电导率,验证了所合成复合物结构中存在一个正电荷中心并以氯离子作为抗衡离子的推论,为其胶束化行为及造影剂的应用奠定了结构基础。张双<sup>[46]</sup>测定人参-五味子共煎液、分煎液及其分离得到的纳米聚集体的电导率,在透析纯化过程中部分电解质被移除,体系离子强度降低,有利于纳米聚集体结构的形成与稳定。马家骅等<sup>[47]</sup>测定当归补血汤的电导率等理化参数,发现电导率可作为反映汤剂整体化学微环境及成分溶解、缔合状态的宏观指标,用于间接表征体系的内在质量。综上,电导法适用于检测胶束或复杂溶液体系的离子强度、电导性及电解形式,是判断离子型表面活性剂 CMC、分析复合物电荷特性及关联宏观理化性质与体系组成的重要工具。但该方法主要反映的是体系中带电粒子的整体迁移行为,对于胶束或大分子内部微观结构变化,难以进行直接观测。

## 4.2 波谱分析法

成分间的缔合或复合依靠分子间的相互作用力进行结合,会显著改变官能团的化学环境,影响官能团的波谱信号。通过波谱技术中其相关官能团的变化,可以解析多分子在杂化过程中结构变化。采用不同波长的电磁波可以对成分不同的性质进行解析,得到反应过程中更全面的信息。

**4.2.1 UV-Vis** UV-Vis 是一种基于分子吸收紫外或可见光电磁波辐射产生吸收光谱的技术<sup>[48]</sup>。通过分子中的共轭基团吸收特定波长的辐射,引起分子内电子的跃迁,形成特征吸收峰。某些官能团在发生配位后会产生新的吸收带,依据 Lambert-Beer 定

律进行分析,可推测复杂体系分子结构和动态行为。张金<sup>[49]</sup>通过 UV-Vis 表征所合成的光敏性聚合物,发现此共聚物的脱嵌物镁叶绿酸 A 的特征吸收峰发生了红移,反映了成分的化学键合状态。张璐璐<sup>[50]</sup>通过 UV-Vis 光谱检测表面活性离子物质,在生物小分子溶液中于 195 nm 处出现特征峰,且随浓度的增加发生红移,说明表面活性离子与生物小分子之间存在氢键等相互作用。Fattahi 等<sup>[51]</sup>应用 UV-Vis 测定载药胶束的吸光度建立标准曲线,发现了胶束的解离行为,可以表征药物的包载与释放状态。李云霞等<sup>[52]</sup>利用 UV-Vis 分析黄芩中 3 种黄酮类化合物在不同条件下的光谱特征,通过吸收峰位移与强度变化,推断出其母核结构与羟基取代位置,阐明了成分的结构状态。张瑶芝等<sup>[53]</sup>采用 UV-Vis 对比分析甘草石膏与甘草氯化钙共煎液的吸收光谱,探讨配伍过程中超分子体系的形成与稳定性。UV-Vis 操作简便、响应快速,被广泛用于胶束形成与解离监测、分子结构推断及复杂体系中成分溶出分析等方面,但对低浓度或无特征紫外吸收的物质灵敏度有限,且信号易受体系中其他共存成分的干扰。

**4.2.2 红外光谱** 红外光谱是一种基于分子振动和转动的分析技术,通过分析分子吸收红外辐射时所产生的振动能级和转动能级的跃迁信号,获得分子的结构、化学键及分子间相互作用的有关信息<sup>[54]</sup>。按辐射波长分为近红外、中红外、远红外。近红外是居于可见光和中红外之间的电磁光谱,主要分析分子中含氢基团的倍频和组合振动。凭借近红外光谱对分子振动的高度灵敏性,能够揭示复杂分子体系的形成机制、内部结构、动态行为及相互作用。缔合过程所产生的氢键作用会削弱氧原子和氮原子的键力常数,峰形也会发生改变。蔡宝国等<sup>[55]</sup>根据红外光谱表征所制得的茶皂苷-黄芩苷胶束,发现胶束体系中黄芩苷特征峰明显减弱,表明黄芩苷被成功包裹于胶束内部。瓦文强<sup>[56]</sup>利用傅里叶变换红外光谱在衰减全反射模式下分析负载大黄素的微胶囊复合物。谱图中大黄素的特征吸收峰消失,大黄素成功嵌入 CMs-果胶基质形成复合物。Xie 等<sup>[58]</sup>利用傅里叶变换红外光谱分析淀粉胶束体系的化学结构,胶束体系中-OH 特征峰发生红移,说明其中存在氢键相互作用,揭示了成分间的键合与稳定化状态。成则丰等<sup>[59]</sup>采用傅里叶变换红外光谱结合衰减全反射附件,对不同品种延胡索进行直接测

定,对图谱特征波数处的吸光度数据进行聚类分析,反映出成分组成的整体状态差异。王鹏等<sup>[60]</sup>采用傅里叶变换红外光谱对多种植物类中药获取光谱数据,运用多种模式识别方法建立分析模型,识别出表征中药寒热成分和程度的特征参数,关联了成分的宏观药性表达状态。红外光谱法通过特征吸收峰的位移、强度变化及峰形分析,能够有效揭示成分间的氢键、静电作用等分子间相互作用,阐明成分的包埋、化学键合及结构变化等状态。但通常要求样品为固体或高纯度液体,分辨率有限,对信号重叠组分的解析能力不足,且在样品制备过程中可能脱离其原始溶液环境,导致分子间作用状态发生改变,从而影响其在真实条件下存在状态的表征准确性。

**4.2.3 NMR** NMR 是一种高分辨率的分子分析技术,可以检测核自旋在外加磁场下原子共振波信号的一种分析方法<sup>[61]</sup>。每种物质原子所产生的波谱特征是一致的,可以提供分子结构、动态过程、相互作用等信息,对复杂体系进行高灵敏度解析、无损检测<sup>[62]</sup>。羟基和氨基等官能团形成氢键,质子周围的电子云密度降低,导致化学位移信号发生移动。吴朝霞<sup>[63]</sup>采用 <sup>1</sup>H-NMR、DOSY、NOESY 等 NMR 技术,对混合表面活性剂在不同物质的量比下增溶姜黄素的过程进行研究。基于 <sup>1</sup>H-NMR 化学位移变化拟合得到各组分的 CMC,发现胶束形成过程具有阶段性;DOSY 谱分析表明随着浓度升高,胶束扩散系数显著降低;NOESY 谱分析交叉峰信息揭示了在高浓度条件下形成了疏水链与栅栏层交错排列的混合胶束结构,并明确了姜黄素主要增溶于胶束的疏水内核与栅栏层交界区域。刘空<sup>[64]</sup>通过原位 NMR 技术实时监测苯胺的聚合过程,结合透射分析不同胶束形态下聚苯胺的成核过程及其对最终纳米结构的影响。孟令敏等<sup>[65]</sup>利用 <sup>1</sup>H-NMR 和 NOESY 研究胶束化行为的影响因素,以氢谱化学位移的动态变化为指标,实现了胶束化过程的原位、定量跟踪,并且利用 NOESY 谱解析了胶束的微观结构。王青标等<sup>[66]</sup>利用长弛豫低场核磁共振技术(low-field-NMR, LF-NMR),通过分析横向弛豫时间及水分组成的变化,发现高浓度聚乙二醇溶液中可监测到可移动水含量在临界胶束浓度附近的转折现象,直观反映了胶束的形成及其对溶液水合状态的改变。Negi 等<sup>[67]</sup>通过 <sup>1</sup>H-NMR 对所合成的温敏性三嵌段共聚物进行结构表征,验证了该

共聚物的成功合成与化学组成。刘佳佳等<sup>[68]</sup>通过引入 LF-NMR 技术对骨痹颗粒浸膏粉体的吸湿特性进行分析,揭示了表面活性剂是通过其亲水基与粉体中亲水基团结合或与空气中的自由水相互作用,减少了粉体对水分的吸附。NMR 技术能够从分子层面揭示胶束的形成过程、尺寸变化、微观结构、组分相互作用及动态行为,实现对成分存在状态的原位、实时与定量解析。但对仪器要求高,数据处理复杂,且对低浓度或低灵敏度核种的检测存在困难。

**4.2.4 X-射线衍射法(X-ray diffraction, XRD)** XRD<sup>[69]</sup>是基于 X 射线与晶体中原子发生衍射产生特定的衍射图谱,根据布拉格定律进行分析,获得所测样品微观结构、物相和结晶度等信息,可以说明对复杂分子体系在不同条件下的微观结构变化。缔合会改变分子排列和晶型结构,影响衍射峰位置。金鑫等<sup>[70]</sup>研究了两亲嵌段共聚物聚苯乙烯聚丙烯酸胶束在不同温度下的形貌演变过程,揭示了胶束在升温过程中处于 2 种粒子间动态平衡与重组的状态。苑贤伟等<sup>[71]</sup>采用 XRD 分析了胶束酪蛋白复酶水解肽钙螯合物的结构,螯合物的衍射峰强度显著降低且峰位发生位移,表明体系由无定形转变为无定形与晶体共存的掺杂状态,证实了 Ca<sup>2+</sup>与肽链间形成具有特征晶体结构的螯合物。李欣等<sup>[72]</sup>发现载药胶束中药物的晶体衍射峰完全消失,证明药物以无定形态被包载于胶束疏水内核中,明确了药物的高度分散与非晶态存在形式。Møller 等<sup>[73]</sup>采用 SAXS 研究  $\beta$ -酪蛋白富集对 CMs 内部结构的影响。结果显示, $\beta$ -酪蛋白的缺失会导致中间 q 区域散射强度下降,说明胶束内部结构均质性增强,而酸化处理则引起高 q 区域散射减弱,与胶体磷酸钙的溶解相关。Takagi 等<sup>[74]</sup>通过结合 SAXS 与超 SAXS (ultra-SAXS, USAXS),研究 pH 对 CMs 结构的影响,定量提取胶束半径、水结构域尺寸等参数,并利用 USAXS 分析了胶束聚集形态。薛桂蓬等<sup>[75]</sup>利用 XRD 图谱出现新衍射峰对长期贮存后滴丸发生的物理结构变化进行相关性分析。XRD 能够有效解析固态胶束的结晶度与分子排列方式,适用于结构有序、结晶性良好的体系。但对于无序或动态溶液体系解析能力有限,且常规制样过程可能会破坏胶束类成分的原始溶液状态及软物质结构完整性。

**4.2.5 圆二色谱法** 圆二色谱是一种研究分子手性结构的光谱,依据分子的圆二色性,即分子对左



旋圆偏振光和右旋偏振光吸收的差异性,分析手性分子的二级结构、构象变化及在环境中的行为<sup>[76]</sup>。缔合会改变手性中心的微环境或分子排列,通过其所提供的在不同状态下复杂分子体系的结构信息,可推测出复杂体系中分子的手性配位、组装和相互作用,揭示其二级构象和动态平衡过程<sup>[77]</sup>。薛蓉等<sup>[78]</sup>检测了大米脱水素 K 片段在水溶液与 SDS 胶束溶液中的远紫外圆二色谱,光谱显示该片段在水中呈现无规卷曲特征,而在 SDS 胶束中则转变为明显的 $\alpha$ -螺旋结构,定量分析证实了其在模拟膜环境中二级结构的特异性存在状态。肖淑艳等<sup>[79]</sup>应用圆二色谱技术研究了溶质转运蛋白 Sic11a2 第六跨膜区在十二烷基磷酸胆碱胶束这一膜模拟环境中的结构与定位,分析表明组氨酸突变引起螺旋长度改变,提出这一结构特征与其在金属离子转运中的功能相关的可能性。Du 等<sup>[81]</sup>运用圆二色谱技术对复原脱脂乳粉中 CMs 的内部结构及其组装机制进行分析,揭示了 CMs 二级结构及其动态变化方面发挥了关键作用。林晓钰等<sup>[82]</sup>利用圆二色谱谱探究了大黄-黄连配伍共煎与单煎的物质基础差异,共煎过程中大黄与黄连的酸碱成分之间发生相互作用,部分手性信号被掩盖,直接提示药效成分间可能通过分子识别与组装形成了超分子聚集体。圆二色谱法通过探测手性信号对分子构象的敏感性,能够直接揭示成分的二级结构、构象转变、分子识别及超分子组装状态,是阐明在模拟生物环境或复杂体系中动态构象存在状态的关键技术。但该方法对非手性成分及绝对浓度的测定能力有限,且谱图解析常需结合其他手段。

**4.2.6 动态光散射分析 (dynamic light scattering, DLS)** DLS 是一种核心基于布朗运动原理的无损分析技术,用于精准测定溶液中纳米至亚微米尺度颗粒(如分子、胶束、纳米粒子等)的尺寸及其分布状态<sup>[83]</sup>。当一束高度单色且相干的激光照射到分散于溶液中的颗粒上时,颗粒会使入射光发生散射。由于溶液中颗粒时刻进行着无规则的热运动(布朗运动),会呈现出微小的变化,可以帮助确定复杂分子体系的结构、粒径分布、形成机制及其缔合行为。李翌等<sup>[84]</sup>采用 DLS 技术研究了不同脂肪链长度表面活性素胶束的粒径分布,证实了分子间氢键相互作用增强对胶束聚集状态的驱动作用。刘剑洪等<sup>[85]</sup>通过 DLS 技术测定了不同结构阴离子型水性聚氨酯分散液的胶束粒径,结果显示胶束直径与

扩链剂或二元醇物质的量比密切相关。Shimul 等<sup>[86]</sup>采用 DLS 技术研究了胆碱油酸盐的胶束在水溶液中的粒径及 $\zeta$ 电位,为胶束的物理稳定性提供了关键表征,证明了胶束粒径分布较为均匀。Pang 等<sup>[87]</sup>利用 DLS 技术对透明质酸-槲皮素共轭胶束的粒径分布与表面电位进行了表征,明确了其纳米尺度特征与胶体稳定性,为氢键介导的分子组装行为提供了佐证。林晓钰等<sup>[88]</sup>采用 DLS 研究大黄-黄连合煎液中超分子聚集体的形态学特征。通过 DLS 结果显示的平均流体力学直径、多分散指数,证明了其粒径分布较为集中。DLS 作为一种高效的胶体表征手段,能够快速、无损地测定纳米至亚微米尺度颗粒的流体力学直径分布与 $\zeta$ 电位,在胶束、纳米载体及超分子组装体等体系的结构分析中广泛应用。然而 DLS 技术也存在若干局限,其对缔合体及动态平衡体系敏感,溶液中存在的微弱聚集或瞬时缔合会导致表观粒径偏大,且难以准确反映其真实分布状态。此外,DLS 无法直接区分物理缔合与化学复合态,因此,在实际研究中常需结合多技术联用,以弥补 DLS 在形态直观观察与相互作用机制解析方面的不足。

波谱法适用于对胶束分子的内部结构进行研究,可以表征缔合过程产生的氢键作用,分析胶束的聚合行为及稳定性。采用波谱法对复杂成分存在状态进行分析大多需要成分为固体形式,对于一些中药复杂溶液的应用,不仅样品难以制备,还会使样品脱离原溶液环境,难以提供真实情况下的结果。胶束的形成与解离存在动态平衡,光谱分析只能对样品瞬时状态进行测定,无法区分不同形式的成分的具体表现。仪器检测具有一定的检测限度,对样品浓度与纯度具有较高的要求,低浓度时信号强度不足进行检测。波谱分析对于成分的解析属于对成分理想模型进行构建,与复杂体系实际情况具有一定的偏差。

### 4.3 色谱分析法

凝胶渗透色谱法 (gel permeation chromatography, GPC) 又称大小排阻色谱,是一种利用分子筛作用对成分进行分析的常用方法。可以对高分子物质的相对分子质量分布、聚合度等特点进行表征,如图 2 所示。分子发生复合或缔合相对分子质量会发生明显变化,使用 GPC 进行分离可以对溶液中成分相对分子质量进行间接表征。吕晓霖等<sup>[89]</sup>采用 GPC 技术研究了交联反应时间对胶束

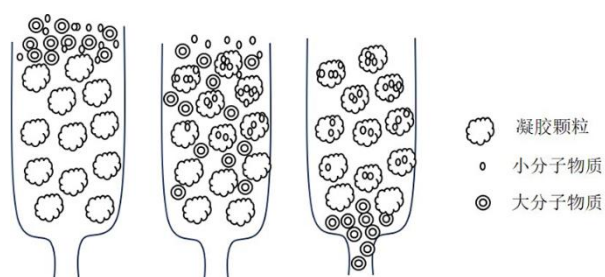


图 2 凝胶色谱分离示意图

Fig. 2 Schematic diagram of gel chromatography separation

交联程度的影响,随着交联反应进行未交联聚合物的单峰面积减小,同时在更早保留时间处出现新峰,表明分子量因交联而增大,动态监测了胶束交联程度随反应时间的变化状态。Tang 等<sup>[90]</sup>使用凝胶色谱测定自组装共聚物胶束的相对分子质量和多分散系数来验证共聚物合成成功。Zhou 等<sup>[91]</sup>利用 GPC 技术精确测定所合成的共聚物的相对分子质量及其分布, GPC 结果显示随着链长增加,共聚物的分子量逐渐升高,且多分散性合理,表明合成产物具有可控的分子结构。高佩云<sup>[92]</sup>采用高效凝胶渗透色谱法对牵牛子炒制前后多糖的化学组成进行分析,阐明了炒制过程中多糖分子结构的稳定性状态。凝胶色谱法在胶束表征中常用于测定聚合物的相对分子质量分布、平均聚合度及多分散性,可以对胶束组成与结构的定性分析。但类似胶束的复合缔合结构,常表现出结构不均一、形态非球形的特点,在 GPC 分离过程中因流体力学体积与真实相对分子质量之间的非线性关系,可能导致保留行为偏离标样校准曲线,影响分离效果与分子量测定的准确性。

#### 4.4 热分析法

热分析法是一种通过比较在受控温度变化下样品和参比物质的热量差与温度的关系,生成热流信号,得到相关曲线,可以说明解析复杂分子体系相变行为、解体过程及环境稳定性<sup>[93-94]</sup>。热分析方法主要包括扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)、热差分析法(differential thermal analysis, DTA)和热重分析法(thermogravimetric analysis, TGA)。缔合和复合过程常伴随热效应,胶束的形成与解离受温度调控,同时其中不同组分的热力学参数不同,可以获得缔合过程的热量递送信号。栗艳婷<sup>[95]</sup>利用 DSC 与 TGA 分析大麻二酚混合胶束的相态与热稳定性,其相态由结晶态转变为非

晶态或分子分散形式,胶束的起始失重温度提高,热稳定性得到增强。郭洪川等<sup>[96]</sup>采用 DSC 对封闭型水性聚氨酯胶束的解封闭反应进行探究, DSC 分析说明了其解封闭峰值温度位于 105~120 °C,且以消去-加成机制为主。甘子莹等<sup>[97]</sup>采用 DSC 对 pH/还原双敏感型聚合物的热力学性能进行测试,随着聚(N,N-二乙基丙烯酰胺)单元数增加,聚合物的结晶温度、熔融温度及熔融焓均相应提高。Li 等<sup>[98]</sup>通过 DSC 对疏水改性的 N,N-二甲基十六烷基羧甲基壳聚糖进行系统的理化表征,改性壳聚糖表现出更尖锐的吸热峰,体现了疏水改性后材料结晶性的增强。热分析法通常在干燥或固体形式下进行,而成分的缔合与复合的真实行为发生在溶液环境中,所呈现的结果不完全真实。热分析法通过测量体系在程序控温过程中的热流或质量变化,能够有效表征成分的相态转变、结晶行为、热稳定性及特定反应机制,阐明在受热过程中的物理状态变化与稳定性。但该方法通常难以提供分子水平的直接结构信息,其解读需结合其他表征手段进行综合判断。

#### 4.5 显微镜分析法

**4.5.1 电子显微镜** 电子显微技术作为成分分析的一种重要手段<sup>[99]</sup>,包含扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)、透射电子电镜(transmission electron microscope, TEM)。SEM 是通过电子束的扫描,样品表面的电子被激发会产生响应信号,根据产生的像点的亮度来绘制样品图像。不同物质的微区特征不同,所产生的信号不同,可表露出物质的形貌、晶体结构、位相等特征。TEM 是通过高能入射电子束与样品内部原子发生散射或吸收后会产生投射电子波,可形成多种类型的透射电子显微图像。根据相应的图像,电子显微镜可以表征复杂分子体系的形成、稳定性、相变、解体过程。刘微等<sup>[100]</sup>对人乳  $\beta$ -酪蛋白单体的二级结构进行分析,利用 TEM 揭示了胶束的最小直径和内部疏松多孔的柔性结构。饶新<sup>[101]</sup>采用 SEM 与 TEM 观察了物理处理前后木脂素胶束的形貌变化。SEM 显示高速搅拌后木脂素颗粒仍呈片状或聚集态,TEM 进一步表明经处理后可形成具有明显“核-壳”结构的规整球形胶束,揭示了其从无序聚集到有序组装的结构转变状态。Knudsen 等<sup>[102]</sup>通过低温 TEM 研究不同高压处理对牛乳中 CMs 结构的影响,在低压力下胶束呈现为大量小颗粒与部分大而规则球形胶束共存的状态,高压处理后胶束尺寸进一步

减小且形状均一。Pourjavadi 等<sup>[103]</sup>利用 SEM、TEM 观察了刺激响应型接枝共聚物胶束的形貌与粒径分布,发现所有样品均能形成球形胶束,证实了该类聚合物形成胶束的普适性与形貌稳定性。谢明辉等<sup>[104]</sup>通过 TEM 观察了黄连厚朴汤合煎液不同亲水相态中颗粒的微观形貌,合煎液及各相态中颗粒多呈球形,胶体相中的粒子尤其呈现出均匀的球形形貌。杨勋玥等<sup>[105]</sup>利用 TEM 表征了不同粉葛水煎液分离相态中的粒子形态,沉淀相与真溶液相中粒子多呈团聚或不规则形态,直观阐明了煎煮工艺对中药体系中胶体粒子形貌与均一性的调控状态。电子显微镜通过直接观测胶束的形貌、尺寸及结构细节,可为胶束的缔合作用及聚合机制提供关键的结构证据。但电镜图像仅能反映局部区域的胶束分布,无法完全代表整体样品的统计特征,因此常需结合动态光散射、粒度分析等宏观表征手段,以获得更全面、可靠的胶束行为信息。

**4.5.2 荧光倒置显微镜 (fluorescence microscopy, FM)** FM 利用在特定波长光源下激发样品中的荧光标记物所产生的荧光发射光绘制成图像,来观察样品的结构与形态。根据荧光图像所显示的信息可以分析复杂分子体系内部的结构尺寸、缔合行为及不同条件下的动态变化。梁启凡等<sup>[106]</sup>采用 FM 观测丹参酮 II<sub>A</sub>-甘草酸自组装胶束。通过观察荧光标记胶束在细胞层上下室的分布情况,发现胶束能够有效穿过细胞层,揭示了其在体外屏障模型中的跨膜转运状态。林燕桢<sup>[107]</sup>采用 FM 技术研究了载药胶束经鼻腔给药后在脑组织中的分布行为,胶束在脑实质多个区域均呈现明显的绿色荧光分布,证实了胶束能够通过鼻腔途径有效递送入脑并分布于关键脑区。刘宇然<sup>[108]</sup>利用 FM 考察载药胶束的体外抗肿瘤机制及细胞摄取行为,载药胶束处理后细胞内的活性氧荧光强度显著增强,线粒体膜电位下降并出现凋亡核形态。Wang 等<sup>[109]</sup>对由 CMs 形成的发酵乳采用 FM 进行观测,揭示了多糖在胶体体系中的空间分布与基质构建状态。FM 技术通过荧光标记与成像,能够直观实时地可视化胶束、药物或生物大分子在细胞、组织及复杂胶体体系中的空间分布、转运路径、细胞摄取行为及其引发的生物效应。在微米至毫米尺度上,动态阐明其在生物或模拟生物环境中的功能性与定位性存在状态。但该技术对荧光标记有依赖性,且分辨率有限,无法提供纳米尺度的结构细节。

## 5 结语与展望

制剂过程中中药中的一些成分会发生缔合形成大分子胶束,在复杂的溶液体系中易与其他成分发生相互作用,影响制剂的质量与安全性。阐明其在制剂过程中的存在状态有利于说明分析分子活性成分之间的作用规律,为中药间的配伍提供一定的基础支撑。现如今被广泛应用的存在状态分析方法包括光谱法、热分析法、显微法等,均存在一定的局限性,不能完全表征胶束在原溶液环境下的真实状态,亟需一种能高效、稳定、真实的存在状态分析方法。物质成分的存在状态与制药分离行为具有直接相关性,将分离技术用于分析成分存在状态具有良好的发展前景。由于单一分离技术分离效果不理想,将多个分离技术进行耦合可以大大提高成分间分离系数。膜分离技术近年来被广泛用于制药领域当中,其绿色环保、节能高效的特点使其成为制药行业的新兴技术<sup>[110]</sup>。中药成分分离是由成分间性质的差异为主导,实现对成分的定向剥离。成分的性质由其结构与存在状态直接决定。在膜分离过程中,不同成分配伍产生的存在状态的差异会在膜表面上出现差异性变化。膜表面存在的电荷效应会放大成分离子性的差异,可对成分分子态、离子态进行解析<sup>[111]</sup>,但对于复杂分子体系的复合与缔合行为还未能完全说明。针对如何利用膜分离技术对复杂体系杂化过程进行递进性分析,本文对现有复杂体系存在状态的表征方法及形成过程的影响因素进行系统性综述,以基于膜分离技术对中药复杂成分中缔合物与复合物的状态分析来提升制剂质量,为中药制药生产过程中的质量控制和工艺优化提供理论依据和方法支撑。

在制剂的生产过程中,溶液环境通常呈现出高度的复杂性和多样性,这种复杂性不仅体现在溶剂体系的组成差异上,还包括活性成分及辅料的分子结构特征、成分之间的多层次相互作用,及由此引起的多种物理化学状态的共存。然而,在现有的制剂生产实践中,生产参数与制剂质量之间的内外关系尚不清晰。现在过程控制方法有调节 pH、温度、离子强度、搅拌速率等理化参数,本质上都是通过调节溶液环境,间接调节成分存在状态,以达到控制提取分离效率、制剂稳定性,但不能实现对存在状态进行定量调控。这种方法虽然在一定程度上能够改善生产结果,但存在较强的盲目性和主观性,缺乏对过程本质的精准理解。工艺参数的变化与物

质传递过程之间并不呈现直接的、可量化的数学相关性,这使得工艺优化和质量控制缺乏可靠的科学依据。以“成分存在状态”为核心切入点,根据“生产参数-成分存在状态-成分转移率”的关系,对生产过程进行质量调控,不仅有助于揭示制剂质量形成的内在机理,还能为工艺调节提供可量化、可预测的科学依据。常用于制药过程分析的近红外光谱<sup>[112]</sup>也是对利用对溶液环境进行监控,分析成分的存在状态,但对于多种存在状态共存的复杂溶液体系,由于信号堆叠与模型限制,难以对缔合态、复合态及游离态等存在形式的成分进行分析。基于QbD理念,在制剂研发与生产的全过程中,应主动进行质量设计。通过识别并明确制剂的CQAs,深入解析这些质量属性与成分状态之间的内涵关系,在工艺设计阶段确立科学的参数调节策略。进一步结合过程分析技术,可实现对制剂生产过程中成分状态与质量指标的实时监测与反馈调节,确保制剂在全过程中质量内涵的稳定性与一致性。这种模式不仅能显著提升生产过程的可控性,还能减少试错成本、提高生产效率,并为制剂工业化生产提供科学、可持续的质量保障体系。

解析复杂体系的存在状态,明确其在制药过程的转移形式,构建成分存在状态调节模型,对生产提取、分离、浓缩等关键工艺环节进行调控,以确保制剂药效与质量,对于临床生产中遇到的由于成分存在状态不明晰而造成的问题具有一定的指导意义。现有研究已初步探索基于溶液环境调控实现成分状态动态调节的可行性,未来应进一步开展针对不同中药提取液体系下成分状态分布规律及环境调控响应性研究,拓展适用范围。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 马百平, 康利平, 庞旭, 等. 中药化学成分分析、分离技术及策略 [J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(4): 413-426.
- [2] 彭国平. 中药制药化学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 65-73.
- [3] 李存玉, 吴鑫, 马赞, 等. 夏枯草中迷迭香酸的纳滤分离行为及富集工艺对比 [J]. 中药材, 2018, 41(8): 1947-1949.
- [4] 王明娟, 胡晓茹, 戴忠, 等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计” [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 948-954.
- [5] 李文竹, 张禄权, 李白玲, 等. 基于质量源于设计理念的丹参浓缩膏石硫工艺优化研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2302-2311.
- [6] 胡浩杰, 何晨, 史权. 溶解性有机质化学组成表征方法与应用研究进展 [J]. 分析测试学报, 2025, 44(8): 1505-1515.
- [7] 戴幸星, 王宇光, 史新元, 等. 人参皂苷 Ro 胶束化影响因素的介观模拟研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(4): 1767-1772.
- [8] 汪源浩, 隋卫平, 董艳敏, 等. 两性壳聚糖衍生物溶液中胶束聚集体的影响因素 [A] // 中国化学会第十一届胶体与界面化学会议论文摘要集 [C]. 福州: 中国化学会第十一届胶体与界面化学会议, 2007: 48-49.
- [9] 谢彬强, 邱正松. 聚合物 P(NaAMPS-VCL-DVB) 分子结构对其温敏缔合行为的影响 [J]. 高分子材料科学与工程, 2014, 30(11): 73-77.
- [10] Ribeiro B D, Alviano D S, Barreto D W, et al. Functional properties of saponins from sisal (*Agave sisalana*) and Juá (*Ziziphus joazeiro*): Critical micellar concentration, antioxidant and antimicrobial activities [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2013, 436: 736-743.
- [11] 汪于博, 叶仲斌, 史雪枝. 疏水缔合聚合物质量浓度对其结构形貌的影响 [J]. 新疆石油地质, 2008, 29(5): 638-640.
- [12] 廖子夷, 方超, 黄春梅, 等. pH 法测定杨梅单宁临界胶束浓度 (CMC) 及 CMC 的影响因素探讨 [J]. 西华大学学报: 自然科学版, 2014, 33(2): 77-79.
- [13] 李次力, 高远, 曾剑华, 等. pH 偏移诱导对大豆亲脂蛋白纳米颗粒及其解离缔合行为的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(17): 159-167.
- [14] 刁静静, 陶阳, 国慧, 等. 加热温度对牡荆素-绿豆蛋白互作物结构和功能性的影响 [J]. 中国食品学报, 2023, 23(8): 197-207.
- [15] 刘永, 王磊, 刘利锋, 等. 盐刺激响应疏水缔合聚合物溶液的流变性能 [J]. 精细化工, 2022, 39(7): 1486-1494.
- [16] 高焕. 溶剂调控两性嵌段共聚物胶束的链间或链内配位模式 [D]. 湘潭: 湘潭大学, 2010.
- [17] 周泽琴, 蔡延渠, 张雄飞, 等. 中药水提取有效成分转移率低的问题分析 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3478-3485.
- [18] 袁佳, 李页瑞, 陈勇, 等. 多指标正交设计优选丹参水提液醇沉工艺 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(11): 826-829.
- [19] 董娟娥, 龚明贵, 梁宗锁, 等. 干燥方法和提取温度对板蓝根、大青叶有效成分的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 111-114.
- [20] Ring S, Hasson D, Shemer H, et al. Simple modeling of donnan separation processes [J]. *J Membr Sci*, 2015, 476: 348-355.
- [21] Yaroshchuk A, Martínez-Lladó X, Llenas L, et al. Solution-diffusion-film model for the description of

- pressure-driven trans-membrane transfer of electrolyte mixtures: One dominant salt and trace ions [J]. *J Membr Sci*, 2011, 368(1/2): 192-201.
- [22] 李存玉, 马赞, 刘莉成, 等. 紫苏叶中咖啡酸存在状态与其纳滤传质过程的相关性 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3986-3991.
- [23] 李存玉, 蒋佳丽, 邹雨岑, 等. 基于传质数学模型研究丹参-枳实复方中成分存在状态与纳滤分离机制 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4544-4551.
- [24] 李存玉, 林亚娟, 李明明, 等. 基于存在状态定量计算模型研究丹参注射液的醇沉精制机制 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6431-6442.
- [25] 章莲, 王智, 李存玉, 等. 基于纳滤溶解扩散理论探索热毒宁注射液醇沉浓度对绿原酸分子态比例及传质行为的调控规律 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 432-438.
- [26] 郑领英. 膜分离与分离膜 [J]. 高分子通报, 1999, 12(3): 134-137.
- [27] 闫治攀, 武瑞洁. 超滤膜分离技术在中药制剂生产中的应用进展 [J]. 中成药, 2018, 40(7): 1571-1575.
- [28] Bowen W R, Mohammad A W, Hilal N. Characterisation of nanofiltration membranes for predictive purposes: Use of salts, uncharged solutes and atomic force microscopy [J]. *J Membr Sci*, 1997, 126(1): 91-105.
- [29] 沈宇, 赵宏博, 赵宏, 等. 超滤法分离刺五加果多糖及其抗氧化活性的研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(5): 8-11.
- [30] 叶晓, 易剑平, 俞军, 等. 微滤、超滤和纳滤联用对多糖进行分子量分级 [J]. 食品科技, 2006, 31(8): 107-110.
- [31] 田玉霞, 乔书涛, 仇农学, 等. 不同分子量苹果果胶超滤法分离及其特性研究 [J]. 食品科学, 2009, 30(24): 197-201.
- [32] 王磊, 王旭东, 刘莹, 等. 臭氧预氧化对城市二级处理水中残留有机物分子量分布的影响及超滤膜阻力变化分析 [J]. 膜科学与技术, 2006, 26(2): 27-31.
- [33] 何学浩. 复杂形态高分子胶束形成机理研究新进展 [J]. 科学通报, 2008, 53(11): 1359.
- [34] 赵新琦, 陈平华, 米晓磊, 等. 不同加工处理方式对酪蛋白胶束的影响研究进展 [J]. 乳业科学与技术, 2021, 44(1): 51-56.
- [35] 曾秋兵, 杨敏, 王裕成, 等. 喷雾干燥工艺对胶束态酪蛋白结构及抗氧化性的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2020, 46(6): 140-147.
- [36] 夏书芹, 张雅婷, 张晓鸣, 等. pH 值对酪蛋白-葡聚糖共聚物胶束结构和性质的影响 [J]. 食品科学, 2014, 35(5): 37-42.
- [37] 冯子真, 杨继涛, 郑杰, 等. 膜滤工艺中添加 $\text{Fe}^{2+}$ 及在不同干燥工艺条件下对牛乳胶束酪蛋白的结构及功能性质的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(1): 105-111.
- [38] 王鹏杰, 简澍瑜, 王辰元, 等. 不同前处理条件对动态光散射检测酪蛋白胶束粒径的影响 [J]. 农业工程学报, 2015, 31(14): 298-302.
- [39] 肖益东, 蔡文斐, 郑赵敏, 等. 超声作用下虎乳灵芝多糖-硒纳米粒子的非酶糖基化抑制作用 [J]. 食品科学, 2020, 41(15): 134-139.
- [40] 张丽. 中药制剂分析 [M]. 第2版. 北京: 化学工业出版社, 2024.
- [41] Dukhin A S, Xu R L. Other Applications of Zeta Potential Measurement [M]. Amsterdam: Elsevier, 2025: 341-366.
- [42] 付俊华. 十二烷基硫酸钠胶束化性质的电导法研究 [J]. 中国高新科技, 2020(19): 159-160.
- [43] 李鑫, 罗君, 李慎林.  $\beta$ -CD 对胆汁盐类表面活性剂胶束化作用的影响 [J]. 广州化工, 2017, 45(22): 50-55.
- [44] Öztürk K, Arslan F B, Öztürk S C, *et al.* Mixed micelles formulation for carvedilol delivery: *in-vitro* characterization and *in-vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2022, 611: 121294.
- [45] Islam A, da Silva S R, Duarte E C, *et al.* Nanostructured gadolinium (III) micelles: Synthesis, characterization, cytotoxic activities, and MRI applications *in vivo* [J]. *Nanomedicine*, 2024, 62: 102770.
- [46] 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.
- [47] 马家骅, 李霞, 熊永爱, 等. 当归补血汤表征参数与其益气补血功效的关系初探 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 111-116.
- [48] Parmar A, Sharma S. Derivative UV-vis absorption spectra as an invigorated spectrophotometric method for spectral resolution and quantitative analysis: Theoretical aspects and analytical applications: A review [J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2016, 77: 44-53.
- [49] 张金. 氧化还原和光双重响应性聚合物纳米胶束的制备及其性能研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2021.
- [50] 张璐璐. 吡啶类表面活性离子液体的基础理化性质及其与生物小分子的相互作用 [D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [51] Fattahi A, Golozar M A, Varshosaz J, *et al.* Preparation and characterization of micelles of oligomeric chitosan linked to all-trans retinoic acid [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 87(2): 1176-1184.
- [52] 李云霞, 索全伶, 贺文智, 等. 黄芩有效成分的紫外-可见吸收光谱表征 [J]. 光谱学与光谱分析, 2007, 27(1): 131-134.
- [53] 张瑶芝, 皮雯敏, 吴林颖, 等. 基于中药超分子化学探讨甘草与难溶性矿物药石膏配伍的科学内涵 [J]. 药学学报, 2024, 59(4): 1048-1056.
- [54] Mai N N S, Otsuka Y, Goto S, *et al.* Effects of polymer molecular weight on curcumin amorphous solid



- dispersion; at-line monitoring system based on attenuated total reflectance mid-infrared and near-infrared spectroscopy [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61: 102278.
- [55] 蔡宝国, 栗艳婷, 王少茹, 等. 茶皂苷-黄芩苷胶束的溶解性及功效性研究 [J]. 中成药, 2023, 45(12): 4109-4113.
- [56] 瓦文强. 酪蛋白胶束基递送体系构建及其对大黄的负载性能研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2023.
- [57] 郭紫欣. 脂肪酸-改性玉米蛋白胶束改善岩藻黄素稳定性及肠吸收效率研究 [D]. 厦门: 集美大学, 2023.
- [58] Xie F, Liu X Q, Liu N, *et al*. Effect of degree of substitution of octenyl succinate on starch micelles for synthesis and stability of selenium nanoparticles: Towards selenium supplements [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 280(Pt2): 135586.
- [59] 成则丰, 李丹婷, 李花琼, 等. FTIR 聚类分析结合差热分析法应用于中药材延胡索表征的研究 [J]. 理化检验 (化学分册), 2006, 42(8): 601-603.
- [60] 王鹏, 周洪雷, 薛付忠, 等. 60 种植物类中药提取物的红外光谱分析及其与寒热药性相关性的模式识别评价研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(1): 58-63.
- [61] Bradley S A, Jackson W C Jr, Mahoney P P. Measuring protein concentration by diffusion-filtered quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(3): 1962-1967.
- [62] Wang Z F, You Y L, Li F F, *et al*. Research progress of NMR in natural product quantification [J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6308.
- [63] 吴朝霞. 混合表面活性剂胶束增溶姜黄素机理的核磁共振研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2021.
- [64] 刘空. SDS 胶束体系合成纳米结构聚苯胺成核机理的核磁共振研究 [D]. 南京: 南京理工大学, 2016.
- [65] 孟令敏, 黄庆荣, 邓静, 等. 核磁共振谱研究 PAA-F108-PAA 嵌段共聚物的胶束化行为 [J]. 高等学校化学学报, 2012, 33(7): 1624-1630.
- [66] 王青标, 陈果, 曹晨, 等. 拥挤环境中表面活性剂胶束化过程的低场核磁共振研究 [J]. 分析测试学报, 2012, 31(1): 29-34.
- [67] Negi P, Sharma G, Verma C, *et al*. Novel thymoquinone loaded chitosan-lecithin micelles for effective wound healing: Development, characterization, and preclinical evaluation [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 230: 115659.
- [68] 刘佳佳, 潘林梅, 朱华旭, 等. 基于多维检测和低场核磁共振技术探讨中药复方骨痹颗粒浸膏粉体吸湿性特征及其改性机制 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2540-2544.
- [69] 罗勇, 程丽乾, 王萌, 等. 现代材料微观分析方法 [M]. 徐州: 中国矿业大学出版社, 2022: 67-87.
- [70] 金鑫, 杨春明, 滑文强, 等. PS3000-b-PAA5000 球形胶束温度效应的原位小角 X 射线散射技术研究 [J]. 物理学报, 2018, 67(4): 235-242.
- [71] 苑贤伟, 石梦园, 颜如玉, 等. 胶束酪蛋白复酶水解肽与钙形成螯合物的制备、表征及螯合机制 [J]. 食品科学, 2024, 45(20): 57-64.
- [72] 李欣, 孙琪, 龚飞荣, 等. 还原响应性卡巴他赛交联前药胶束的制备及评价 [J]. 功能高分子学报, 2024, 37(3): 232-240.
- [73] Møller T L, Nielsen S B, Pedersen J S, *et al*. Structural and compositional characterization of Ca- and  $\beta$ -casein enriched casein micelles [J]. *Food Hydrocoll*, 2024, 151: 109811.
- [74] Takagi H, Nakano T, Aoki T, *et al*. A SAXS and USAXS study of the influence of pH on the casein micelle structure [J]. *Food Chem*, 2024, 443: 138606.
- [75] 薛桂蓬, 邢建国, 李悦, 等. 现代中药表征技术在芪天滴丸稳定性中的应用研究 [J]. 中成药, 2011, 33(12): 2065-2068.
- [76] Barron L D. *Molecular Light Scattering and Optical Activity* [M]. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- [77] Li C H, Nguyen X, Narhi L, *et al*. Applications of circular dichroism (CD) for structural analysis of proteins: Qualification of near- and far-UV CD for protein higher order structural analysis [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(11): 4642-4654.
- [78] 薛蓉, 吴亦洁, 李晓晶. 核磁共振波谱对大米脱水素 K 片段在模拟膜中的结构研究 [J]. 分析化学, 2018, 46(5): 664-669.
- [79] 肖淑艳, 李菲, 董忠平. Slc11a2 第六跨膜区在十二烷基磷酸胆碱胶束中的结构 [J]. 高等学校化学学报, 2017, 38(9): 1596-1601.
- [80] 王云端. 人体铜转运蛋白 1 与银离子的结合 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [81] Du Z Y, Xu N, Yang Y, *et al*. Study on internal structure of casein micelles in reconstituted skim milk powder [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 437-452.
- [82] 林晓钰, 魏吉昌, 赵一航, 等. 基于中药超分子化学探究大黄-黄连配伍不同煎煮方式的物质基础差异 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(18): 4948-4956.
- [83] 纳米技术 动态光散射法粒度分析仪技术要求 [S]. 2024.
- [84] 李翌, 邹爱华, 叶汝强, 等. 表面活性剂分子结构对其胶束化行为的影响 [J]. 物理化学学报, 2011, 27(5): 1128-1134.
- [85] 刘剑洪, 任祥忠, 刘冬, 等. 阴离子型水性聚氨酯分散液胶束粒径及形态的研究 [J]. 高等学校化学学报, 2000, 21(5): 797-800.
- [86] Shimul I M, Moshikur R M, Nabila F H, *et al*. Formulation and characterization of choline oleate-based micelles for



- co-delivery of luteolin, naringenin, and quercetin [J]. *Food Chem*, 2023, 429: 136911.
- [87] Pang X, Lu Z, Du H L, *et al.* Hyaluronic acid-quercetin conjugate micelles: Synthesis, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 123: 778-786.
- [88] 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.
- [89] 吕晓霖, 武颖丽, 杨宇, 等.  $\pi$ - $\pi$  堆叠和化学交联共同作用的聚合物胶束的构建及表征 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2023, 61(9): 1-9.
- [90] Tang R P, Ji W H, Panus D, *et al.* Block copolymer micelles with acid-labile ortho ester side-chains: Synthesis, characterization, and enhanced drug delivery to human glioma cells [J]. *J Control Release*, 2011, 151(1): 18-27.
- [91] Zhou Q, Zhang Z, Chen T, *et al.* Preparation and characterization of thermosensitive pluronic F127-b-poly( $\epsilon$ -caprolactone) mixed micelles [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 86(1): 45-57.
- [92] 高佩云. 牵牛子饮片质量评价标准研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- [93] Bruni G, Maggi L, Mustarelli P, *et al.* Enhancing the pharmaceutical behavior of nateglinide by cocrystallization: Physicochemical assessment of cocrystal formation and informed use of differential scanning calorimetry for its quantitative characterization [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(4): 1529-1539.
- [94] Campanella L, Magri A L, Tomassetti M, *et al.* Quantitative determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations using differential scanning calorimetry. Comparison with spectrophotometric method [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(8): 830-840.
- [95] 栗艳婷. 大麻二酚混合胶束体系的构建及活性研究 [D]. 上海: 上海应用技术大学, 2023.
- [96] 郭洪川, 李志国, 张永良, 等. 加热致活封闭型水性聚氨酯胶束制备与表征 [J]. 高分子材料科学与工程, 2015, 31(2): 160-164.
- [97] 甘子莹, 吴正中, 汪权, 等. pH/还原双敏感型 PCL-PDEA-ss-PMPC 胶束: 链段组成与载药性能的关系 [J]. 高分子材料科学与工程, 2020, 36(7): 31-38.
- [98] Li W J, Peng H L, Ning F J, *et al.* Amphiphilic chitosan derivative-based core-shell micelles: Synthesis, characterisation and properties for sustained release of Vitamin D3 [J]. *Food Chem*, 2014, 152: 307-315.
- [99] Hayes T L, Pease R F. The scanning electron microscope: Principles and applications in biology and medicine [J]. *Adv Biol Med Phys*, 1968, 12: 85-137.
- [100] 刘微, 王辰元, 张婉舒, 等. 人乳  $\beta$ -酪蛋白单体二级结构及胶束微观结构的研究 [J]. 中国乳品工业, 2014, 42(10): 4-6.
- [101] 饶新. 木质素的纳米胶束化及其碳材料的电化学性能 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2017: 23-67.
- [102] Knudsen J C, Skibsted L H. High pressure effects on the structure of casein micelles in milk as studied by cryo-transmission electron microscopy [J]. *Food Chem*, 2010, 119(1): 202-208.
- [103] Pourjavadi A, Kashani F B, Doroudian M, *et al.* Synthesis and characterization of stimuli responsive micelles from chitosan, starch, and alginate based on graft copolymers with polylactide-poly(methacrylic acid) and polylactide-poly [2(dimethyl amino)ethyl methacrylate] side chains [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt7): 127170.
- [104] 谢明辉, 张嘉懿, 蒋天晴, 等. 基于化学“组成-含量-相态”综合表征的黄连厚朴汤物质基础挖掘研究 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 3879-3892.
- [105] 杨勋珣, 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.
- [106] 梁启凡, 崔季维, 张新茹, 等. 丹参酮 II<sub>A</sub>-甘草酸自组装纳米胶束的制备及体外抗脑胶质瘤评价 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(6): 534-540.
- [107] 林燕桢. mPEG-PLA 胶束经鼻入脑对细胞因子的影响研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [108] 刘宇然. FA-BSP-SA/TPGS 胶束递药系统的构建及其负载酞菁锌与阿霉素协同抗肿瘤作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [109] Wang Y J, Feng K B, Jin J H, *et al.* Comparison on properties between normal and A2 bovine milk fermented using commercial bacteria mixed with/without two probiotics from human milk [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 216: 105-113.
- [110] 董治国, 周容, 何金凤, 等. 膜分离技术在中药绿色制造中的应用与展望 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4225-4234.
- [111] 吴鑫, 李存玉, 邓祥敏, 等. 绿原酸与生物碱配伍后成分存在状态与超滤膜传质行为的相关性研究 [J]. 中成药, 2023, 45(6): 1960-1963.
- [112] 上海药品审评核查中心. 制药过程分析技术应用指南 [M]. 上海: 华东理工大学出版社, 2023: 67-91.

[责任编辑 赵慧亮]