

中药制药过程中胶束自组装的研究现状及存在挑战

陆琳奕¹, 黄鹿鹿¹, 彭国平^{1,2,3}, 李存玉^{1,2,3}, 支兴蕾^{1*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

3. 江苏省经典名方研究中心, 江苏 南京 210023

摘要: 胶束由双亲性分子自组装而成, 作为一种药物递送系统, 在提高中药活性成分的溶解性、稳定性及靶向性方面具有极大前景。在中药制药领域, 许多活性成分能够自发形成胶束, 或通过特定制备工艺包埋于胶束载体中, 从而有效提高药物的性能。通过对中药胶束的形成机制、制备工艺及应用现状进行综述, 针对复杂中药体系中胶束的杂化性, 结合结构表征技术和胶束形成过程中的主要影响因素, 指出现有研究中存在的自组装无序性、不可控性等问题, 并提出相应的优化建议与展望, 为中药现代化及创新制剂的研发提供理论参考。

关键词: 胶束; 双亲性分子; 自组装; 无序性; 杂化性; 结构表征

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)09-3609-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.09.029

Current status and challenges of micelle self-assembly in traditional Chinese medicine pharmaceutical process

LU Linyi¹, HUANG Lulu¹, PENG Guoping^{1,2,3}, LI Cunyu^{1,2,3}, ZHI Xinglei¹

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Province Engineering Research Center of Classical Prescription, Nanjing 210023, China

Abstract: Micelles, formed through the self-assembly of amphiphilic molecules, hold significant promise as drug delivery systems for enhancing the solubility, stability, and targeting properties of active components in traditional Chinese medicine (TCM). Within the field of Chinese medicine formulation, numerous active constituents can spontaneously form micelles or be encapsulated within micellar carriers via specific preparation techniques, thereby effectively improving drug performance. This paper reviews the formation mechanisms, preparation techniques, and current applications of TCM micelles. In view of the hybrid nature of micelles within complex TCM systems, it combines structural characterisation techniques with key influencing factors in micelle formation. The study identifies existing issues such as disordered self-assembly and lack of controllability in current research, proposing corresponding suggestions and future directions. This aims to provide theoretical reference for modernisation of TCM and the development of innovative formulations.

Key words: micelles; amphiphilic molecules; self-assembly; disorder; hybridity; structural characterisation

中药作为中华民族传统医药宝库的重要组成部分, 凭借其独特的理论体系和丰富的临床经验, 在疾病防治方面发挥着重要作用。现代研究表明, 中药具有多成分、多靶点、药理作用广等特点, 其活性成分主要包括生物碱、萜类、黄酮类、皂苷类

等天然化合物^[1], 在心血管疾病、肿瘤等领域展现出良好的治疗潜力, 已成为现代创新药物研发的重要源泉^[2-4]。但中药活性成分的临床应用也面临诸多难题。部分活性成分存在水溶性差、在体内代谢快、稳定性差等问题, 严重制约了其药效的充分发挥,

收稿日期: 2025-10-24

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: 陆琳奕, 硕士研究生, 研究方向为中药化学与分析学。E-mail: 18367604710@163.com

*通信作者: 支兴蕾, 博士, 副教授, 从事膜分离原理研究。E-mail: 13601588491@163.com

成为中药现代化进程中亟待解决的关键问题^[5]。

近年来,纳米技术的蓬勃发展为解决上述问题提供了新的思路。作为纳米药物递送系统的重要代表,胶束载药技术因其独特的优势受到广泛关注^[6]。胶束由双亲性分子(通常是表面活性剂或聚合物等)通过分子间作用力自组装而成,能够在水溶液中形成纳米级稳定结构,具有独特的理化性质^[7]。其核心由疏水部分构成,可包载水溶性较差的活性成分,而亲水性外层则负责胶束在水溶液中的稳定性,见图1。胶束能有效提高药物的溶解性、稳定性和生物利用度,并实现药物的靶向递送。在癌症、炎症等疾病

的治疗中,胶束作为药物载体不仅能够增强治疗效果,还能有效降低不良反应。Zhu等^[8]构建了负载模型药物的聚合物胶束,显著增强了药物在软骨内的渗透和滞留能力,为骨关节炎的治疗提供了新思路。姜黄素、槲皮素聚合物胶束系统能提高药物生物利用度,实现靶向释放^[9-10]。但是中药成分复杂多样导致胶束在自组装过程及结构形态上呈现无序性,影响中药制剂批次间的质量均一性^[11]。所以深入理解自组装的发生机制,探究中药自组装胶束形态结构与药效的关系,对实现组装过程可控、提升中药胶束的质量一致性与用药安全性具有关键意义。

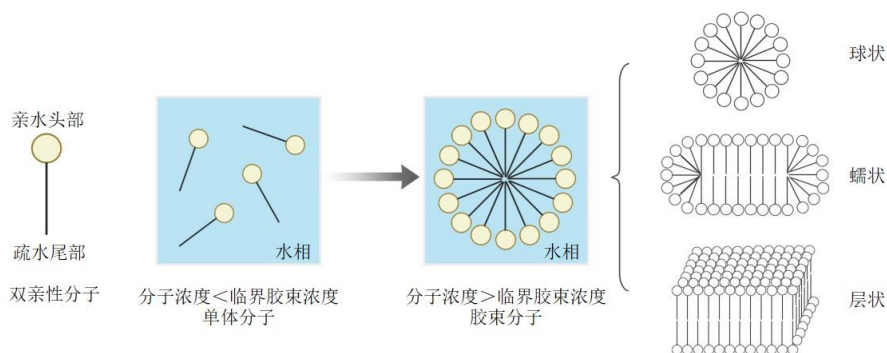


图1 胶束的形成过程及不同形态示意图

Fig. 1 Schematic diagram of formation process and different morphologies of micelles

本文围绕中药胶束的特点与应用现状展开综述,系统分析其制备工艺与结构表征技术,为该递送系统在中药领域的深入研究提供参考。最后针对当前研究中胶束稳定性差及制备不可控等关键技术瓶颈提出解决方案,并对未来发展方向进行展望。

1 中药胶束的构成基础与杂化特性

1.1 形成机制及其热力学基础

双亲性分子通常由极性亲水头基和非极性疏水尾链2部分构成,结构特征决定了其独特的自组装行为。胶束的形成是多种非共价驱动力共同作用的结果。其中疏水作用是关键驱动力,促使双亲分子在水中自组装,形成疏水区域以隔绝水环境,使体系趋于稳定。范德华力作为一种较弱的分子间吸引力,强度随着链长的增加而增大,有助于促进纳米结构的聚集与稳定^[12]。氢键是极性分子间的相互作用,赋予了自组装稳定性和方向性。当带相同电荷的亲水头基相互靠近时,产生的静电排斥力可以有效防止胶束过度聚集^[13]。静电相互作用是带电分子自组装过程的驱动力之一,可通过调节溶液pH进行有效调控^[14]。 π - π 堆积是含有芳香环分子自组装的关键相互作用,强度较高且不易造成破坏,对

分子的空间排列有显著影响^[15-16]。这些非共价相互作用通常远弱于共价键,并以动态、可逆的方式进行,因而赋予了自组装过程良好的环境适应性^[17]。

从热力学角度分析,胶束的形成是一个熵驱动的自发过程:疏水尾链为减少与水接触,倾向于相互聚集、缔合,从而避开水的包围,大量水分子被释放出来,破坏了疏水水合作用所导致的水分子有序排列,提高了系统熵,最终降低整个体系的吉布斯自由能($\Delta G < 0$)。当溶液中双亲性分子的浓度低于临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)时,它们主要以单分子形式分散;一旦浓度超过CMC,溶液表面吸附达到饱和,分子便开始在溶液中自组装形成胶束,从而以更稳定的热力学状态存在^[18-19]。因此胶束的形成实际上是双亲性分子为缓解水和疏水基之间的排斥作用而采取的一种稳定方式。

随着胶束理论的发展,出现了2种主要的解释胶束形成机制的热力学模型:相分离模型和质量作用模型^[20]。前者认为当溶液达到CMC时,形成了一个新的分离相——胶束,强调胶束相和本体溶液相的化学势平衡。该模型忽略单体间及单体与胶束

间的相互作用,并假定 CMC 保持不变,可用 CMC 近似计算 $\Delta G_{micelle}$ 。后者认为胶束形成不是一个突发的相变,将其视为单体与固定聚集数聚集体之间的动态平衡过程。该模型同样忽略各类相互作用,但假定胶束聚集数恒定,CMC 会随着表面活性剂浓度变化而变化,较相分离模型更为复杂^[21-22]。

胶束形成的基本热力学关系可用下式表达。一定温度下, $\Delta H_{micelle} > 0$, 胶束化是一个吸热过程^[23]; 由于水分子被释放, $\Delta S_{micelle}$ 是一个很大的正值。所以 $\Delta G_{micelle} < 0$, 整个过程是熵驱动。

$$\Delta G_{micelle} = \Delta H_{micelle} - T \times \Delta S_{micelle}$$

$\Delta G_{micelle}$ 为胶束化过程的吉布斯自由能变, $\Delta H_{micelle}$ 为焓变, $\Delta S_{micelle}$ 为熵变, T 为绝对温度

胶束热力学理论可用于研究不同表面活性剂溶液的胶束化行为,评价胶束溶液的稳定性,分析温度和其他因素对体系稳定性的影响。

1.2 中药杂化胶束体系

中药成分的复杂性使胶束的组装过程和稳定性面临一定挑战。中药胶束的杂化性主要源于 2 种。一是中药复杂溶液自发形成胶束时,由于体系中包含多种双亲性成分,这些化合物均可参与胶束的自组装过程,从而形成成分杂化胶束。如白芍与甘草合煎后形成的纳米组装体,成分分析显示其中包含

2 种药材中的多种有效成分,与单一成分所形成的纳米组装体相比,复杂体系表现出更大的多分散指数^[24]。菘蓝根富含双亲性分子,在煮沸过程中这些分子通过非共价作用自组装成纳米粒子^[25]。二是通过外源性表面活性剂自组装形成胶束时,中药中的双亲成分也可能和表面活性剂发生共组装。中药多组分自组装形成的杂化胶束体系,超越了简单的“载体-载荷”关系,分子间通过非共价作用重新组装,疏水药物的分布位置、双亲分子的组装比例都可能存在差异。

中药中的有效成分通常是多种化学物质的混合物,多样化的成分结构表现出差异性的疏水特点,导致胶束体系在多个层面上呈现出无序性。这种无序性主要分为胶束尺寸的分散性、体系中形态的多样性和单一胶束内部化学组成的异质性 3 种,如图 2 所示。Xiang 等^[11]选择 11 种中药饮片进行单独、组合煎煮,扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 显示,自组装粒子的尺寸分布广泛,且形态多样。此外各成分在溶液中可能发生相互作用,干扰胶束的稳定性,最终影响药物的释放效果^[26-27]。即使各成分能够稳定发生自组装,在制备过程中受外界因素影响仍可能形成结构或性质不同的胶束。

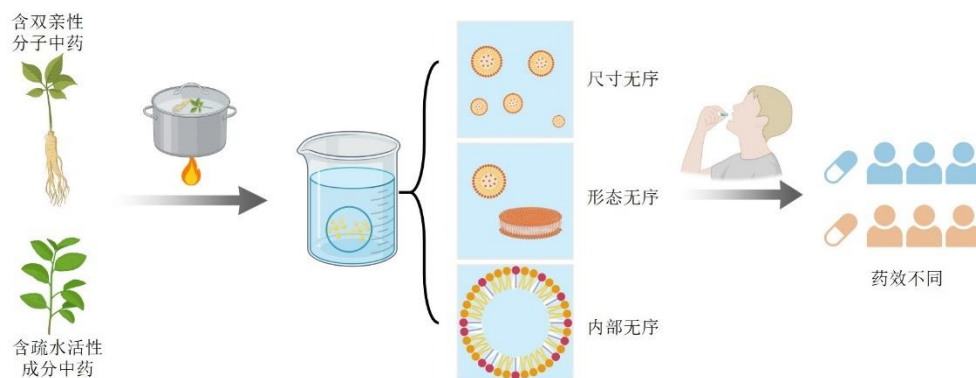


图 2 中药制药过程中胶束的无序性

Fig. 2 Disorder of micelles in process of traditional Chinese medicine pharmaceutical processing

2 中药双亲性成分概述

中药提取物中含有大量的双亲性分子,如皂苷类^[28-29]、磷脂类和胆汁酸类等,在水溶液中表现出类表面活性,能通过分子间相互作用,自发形成稳定的胶束或类似胶束的纳米结构^[30]。

皂苷类化合物作为类表面活性剂代表,其结构特征显著:疏水性苷元(三萜或甾体骨架)与亲水性寡糖链通过糖苷键相连,形成明显的“头-尾”两

亲结构。以人参皂苷 Rb₁ 为例,其疏水的达玛烷型骨架与亲水的四糖链,共同构成了胶束单元。Li 等^[31]制备并优化了负载双氯芬酸的人参皂苷 Rb₁ 胶束,提高了双氯芬酸在体内的角膜通透性及抗炎效果。甘草酸属于三萜皂苷,是甘草的主要药效成分,在水溶液中通过分子间氢键缔合形成胶束,可有效包载疏水性药物,形成稳定的纳米增溶体系^[32]。皂苷胶束为无载体颗粒,与其他制备工艺复杂、耗时且

成本高的纳米制剂相比,在溶液中简单自组装形成的胶束毒性小,制备流程简便,更易于规模化生产,但同时也存在分子粒径较大、稳定性差等缺点,限制了其在临床上的使用^[33-34]。

磷脂类成分具有亲水磷酸基团和疏水脂肪酸尾链,也能在溶液中发生自组装。Lehtinen等^[35]对卵磷脂的自组装过程进行研究,分析了温度等因素对过程的影响。刘艳菊等^[36]制备了磷脂酰胆碱/壳聚糖包载的金丝桃苷,口服生物利用度较原料药增加了约3倍。胆汁酸类具有亲水基团和甾体骨架,常见于动物药中。胆酸可自组装形成胶束,有助于增加药物循环半衰期,并维持药物在特定细胞或组织

中的控释^[37]。

3 中药胶束的制备与挑战

胶束的制备过程不仅决定其结构特征,还直接影响载药性能和体内行为。但胶束自组装过程固有的动态性和环境敏感性,使其制备面临无序性和不可控性的挑战。

3.1 主要制备方法及其比较

胶束通常通过物理包埋、化学键合和静电效应3种形式将疏水性药物加载到核心^[6,38]。其中物理包埋法为主要手段,常用方法包括直接溶解法、乳化-溶剂挥发法、薄膜分散法、超声法和透析法等。常见制备方法及其优缺点见表1,制备流程见图3。

表1 常见胶束制备方法比较

Table 1 Comparison of common micelle preparation methods

制备工艺	方法	优点	缺点	文献
乳化-溶剂挥发法	药物溶解在有机相,加入聚合物溶液(水相),挥尽有机相	胶束稳定、粒径均一	有机溶剂残留、载药量和包封率低	39-40
薄膜分散法	药物和聚合物溶于有机溶剂,蒸发去除溶剂,加磷酸盐缓冲溶液水化	胶束粒径均一、载药效果好	有机溶剂残留、薄膜均匀性影响胶束质量	41-42
超声法	超声波促使自组装成胶束	制备快速	稳定性差、产生热量影响药物	43-44
透析法	药物和聚合物通过透析袋	操作简单、粒径均一	耗时长、效率低	45-46
化学结合法	药物通过化学反应以共价键形式负载于聚合物中	载药量高、缓释	应用范围受限	47

在实际应用中,单一方法往往难以兼顾载药量、粒径控制与稳定性等多方面需求,因此复合制备技术逐渐成为研究热点。Ye等^[48]采用超声乳化-溶剂蒸发法成功制备了5-(4-苯氧基丁氧基)补骨脂素载甲氧基聚乙二醇-聚(β-氨基酯)胶束,其载药量和稳定性明显优于单一方法。

3.2 制备过程中的挑战

在自组装过程中,分子间相互作用存在微小差异,胶束通常会表现出较大的多分散性指数(polydispersity index, PDI)。表面活性剂浓度和溶剂环境变化还可能导致胶束形态发生变化,进一步增加体系的不均一性^[11]。对中药提取物而言,多种双亲性成分共存且性质差异显著,加剧了组装的无序性。

胶束的动力学稳定性源于构成胶束的单体分子的高速交换^[49],但受到温度、超声功率等制备条件的影响,分子可能沿不同的路径聚集,形成不同的胶束^[50]。这些形态、尺寸差异会影响药物的稳定性与释放。Youden等^[51]提出改变纳米粒子的形状可能会影响功能分子的空间分布及表面吸附,进而影响临床的有效转化。Nowak等^[52]研究指出相较于棒

状粒子,球形纳米粒子更易与内皮细胞结合,且200 nm颗粒穿过血脑屏障的能力高于100、500 nm的颗粒,以上结果说明粒子的尺寸与形状均会影响治疗效果。Gao等^[25]将板蓝根煎剂中的纳米粒子进行凝胶色谱分离,得到6种平均尺寸56~300 nm的粒子。毒性实验结果显示,尺寸较小的纳米粒子表现出较大的细胞毒性。Lagarigue等^[53]总结了不同形状的纳米载体对生物过程的影响。长丝状胶束吞噬率高,可降低靶向选择性和肿瘤内化;短胶束、椭球体吞噬率低,具有高肿瘤细胞内化。

4 胶束的结构解析与形成影响因素

通过光散射法可知,胶束具有多种形态,包括球形、蠕虫状、层状等^[49]。胶束的形态主要取决于表面活性剂的浓度,此外也可以通过相变温度、pH等参数进行调整^[54-56]。胶束的形态结构会影响药物的稳定性与释放^[57-58],故明确胶束结构与药物疗效之间的关系有重要意义。

4.1 结构表征方法

中药成分包括疏水性、亲水性和双亲性等多种类型的结构,在酸碱性、极性、相对分子质量及含量方面差异显著,同时自组装过程依赖于成分间的疏

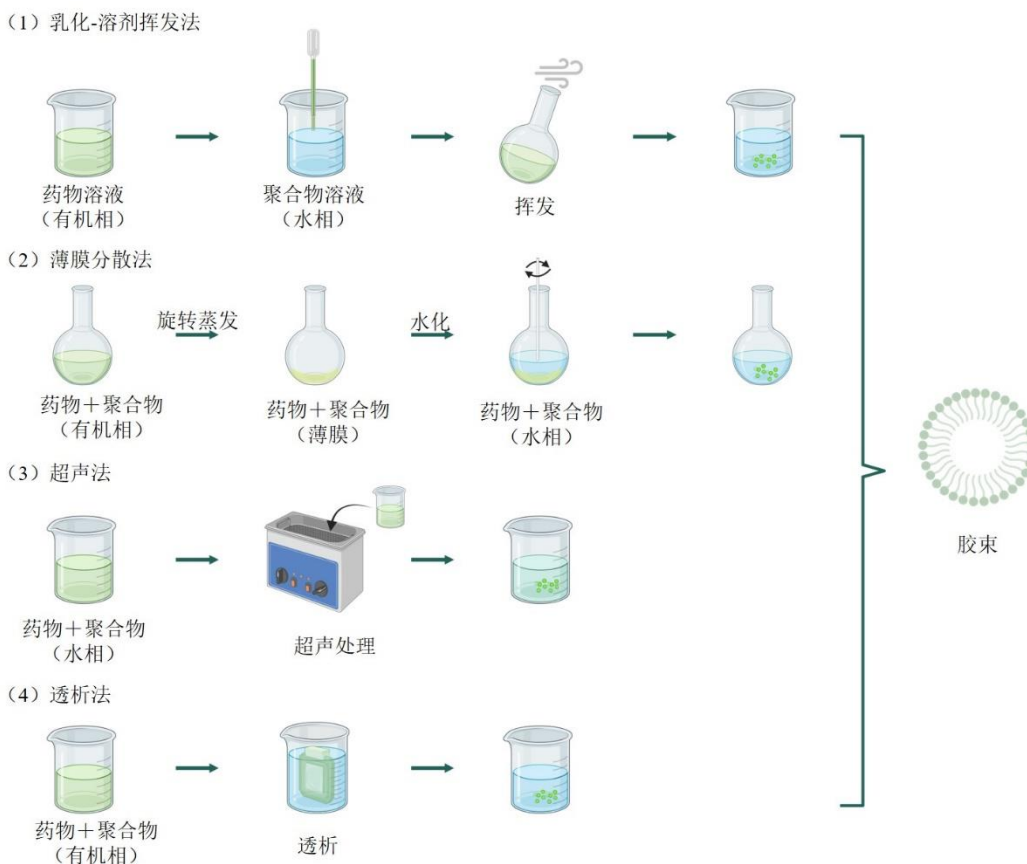


图3 胶束制备流程

Fig. 3 Micelle preparation process

水作用、氢键和 $\pi-\pi$ 堆积等非共价相互作用, 进一步增加了胶束结构解析的难度^[59]。在现有的中药自组装研究中, 常用的表征手段主要包括 X 射线衍射法 (X-ray diffraction, XRD)、傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)、差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 及动态光散射法 (dynamic light scattering, DLS) 等。

散射光强变化的快慢依赖于粒子的大小, 故胶束粒径可通过 DLS 测定溶液中粒子布朗运动引起的散射光强波动。Cetin 等^[60]使用 Zetasizer Nano ZS90 测量脂质体包裹二甲双胍的粒径和 PDI, 经仪器处理得到粒径分布图和尺寸均匀性的情况。PDI > 0.3 说明体系不均一, 溶液存在多种形态或聚集。除了粒径, Zetasizer Nano ZS90 还可以测量样品的 Zeta 电位, 评估胶束表面电荷和稳定性。一般情况下, 电位的绝对值大于 30 mV, 说明胶束稳定性好。

SEM 通过电子束扫描样品, 得到表面形貌的三维成像图。透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 通过电子束穿透样品, 得到内部

结构的二维图像。可通过电镜观察胶束的纳米结构与形态, 辅助验证 DLS 的粒径数据。黄鹿鹿^[61]通过电镜得到甘草酸单体和甘草酸提取液的微观形态, 单体缔合成球状, 而提取液中的甘草酸和其他成分堆叠成不规则的杂化颗粒。

胶束为纳米级尺寸分布, 溶液具有丁达尔效应, 使用激光笔照射比色皿中的溶液, 可观察到一条清晰的光路。Liang 等^[62]用激光照射不同煎煮时间下的黄芪当归水提液, 可见明显光路, 说明溶液中存在纳米粒子, 且光路随着煎煮时间不断变粗, 说明胶束浓度在逐渐增大。

XRD 可通过衍射峰和 d 值观察胶束的层间距和排列结构类型, 结晶度也可以反映药物的结构是否发生变化。DSC 通过熔融吸热峰或熔融温度判断化合物配伍后是否发生结构改变, 是否形成包埋或新的相变结构。阮明月等^[63]制备了姜黄素-槲皮素复合纳米颗粒, 和原料药图谱相比, XRD 特征衍射峰消失, DSC 熔融吸热峰消失, 都说明复合溶液的存在状态发生了改变, 药物以无定形状态存在于纳

米颗粒中。黄小超等^[64]在黄芩苷-小檗碱复合物纳米微球的研究中采用这2种方法进行分析,复合物和物理混合物的放热峰明显不同,且复合物微球无明显衍射峰,说明小檗碱被有效包载。

紫外光谱 (ultraviolet spectroscopy, UV) 是鉴定

共轭结构的有效途径。Huang 等^[65]制备了小檗碱-肉桂酸抗菌活性纳米颗粒,紫外最大吸收峰出现在 267 nm 处,介于小檗碱 (264 nm) 和肉桂酸 (273 nm) 的最大吸收波长之间,表明该超分子构建成功。常用表征技术及优缺点见表 2。

表 2 胶束结构表征技术及其优缺点

Table 2 Micelle structure characterisation techniques and their advantages and disadvantages

方法	优势	劣势
XRD	提供结晶度及晶型	灵敏度低, 样品制备复杂
FTIR	可分析分子间的相互作用, 方法简便快速	限于官能团变化, 峰重叠干扰
DLS	提供粒径分布及 PDI, 高灵敏度, 快速测量	对聚集敏感
DSC	分析复合形成、熔点变化、相变行为, 灵敏度高	无法提供结构信息, 样品状态要求高
SEM	提供颗粒表面形貌、团聚状态图像	无法观察液体样品
TEM	清晰地显示颗粒的结构形态与尺寸, 分辨率高	可能损坏样品

除了常用的结构表征方法外, 还有一些更具优势的前沿技术。小角散射技术通过分析样品在极小角度对 X 射线或中子的散射信号, 来获取样品在纳米尺寸的结构信息, 可直接观察样品制备过程中的结构变化, 对样品状态没有特定要求。小角 X 射线散射 (small-angle X-ray scattering, SAXS) 能够原位监测纳米粒子的形成过程, 而小角中子散射 (small-angle neutron scattering, SANS) 可用于研究胶束融合分裂和链交换机制^[66]。Takagi 等^[67]通过 SAXS 研究了酪蛋白胶束在 10~40 °C 内的内部结构温度依赖性。Häkkinen 等^[68]采用共聚物诱导自组装, SAXS 数据表明该结构促进了多核胶束的形成, 且随着共聚物体积分数增加, 胶束形态由球形转变为蠕状、囊泡。Bekir 等^[69]使用 SANS 得到散射曲线, 解析了胶束在低纳米范围内的尺寸, 并结合其他技术发现该胶束在任何情况下形态都保持不变。

分子动力学模拟 (molecular dynamics simulation, MD) 通过获取原子或分子的相对运动轨迹, 然后根据轨迹获得所需的热力学、动力学性质。Duran 等^[70]通过 MD 技术模拟了紫杉醇被包封到聚合物胶束中的过程。结果表明胶束的形状强烈依赖于药物的包封情况, 随着紫杉醇含量的增加, 胶束从球形转变为椭球形结构, 且胶束尺寸越大, 胶束结构稳定性越好。Wang 等^[71]借助 MD 优化了甘草酸和氧化苦参碱合成胶束的组分比例, 从而提高了信号肽的渗透性和功效。Kehrein 等^[72]对姜黄素负载胶束进行 MD, 成功解析了药物与胶束之间的相互作用和动力学。在自组装领域, MD 不仅可以提供大量精确数据, 还能展示自组装的动态过程, 弥补了常用表

征手段仅提供静态信息的局限^[73]。

单一的分析技术往往只能提供某一方面的结构信息, 难以揭示其全貌。因此, 对于成分复杂的中药自组装体系, 将多种技术联用进行交叉验证至关重要。Liang 等^[62]通过综合应用 DLS、TEM、UV 等技术, 揭示了黄芪-当归合煎液自组装机制。多种技术联用, 有助于从微观结构、热行为及分子作用机制个维度, 全面揭示中药分子的自组装行为。

胶束存在状态的定量分析有助于从结构化学层面理解成分物化性质、反应机制、传递规律。随着制药过程中成分由饮片向溶液迁移、释放, 成分间的范德华力、氢键及电荷交换等驱动多成分间缔合反应发生自组装。基于胶束组装的基本逻辑, 结合胶束稳定性与溶液环境、外在作用力的敏感性, 构建量化拆分, 反推自组装超分子化合物的结构, 明确皂苷胶束的杂化机制, 有助于解明中药复杂溶液体系中胶束的组成关系。

4.2 中药制药过程对胶束形成与稳定性的影响

4.2.1 表面活性剂结构

表面活性剂的分子结构是影响胶束形成的重要因素, 主要包括亲水基团的种类和电荷状态。带电的表面活性剂因静电排斥作用, 需要更高浓度才能形成胶束。非离子型表面活性剂缺乏静电干扰, CMC 通常较低^[74]。中药复方提取精制过程中, 甘草、人参广泛存在于中药处方中, 其中甘草酸作为离子型表面活性剂、人参皂苷作为非离子型表面活性剂, 对于制药过程涉及的复杂溶液中成分间的相互作用存在差异性。甘草酸在水溶液中 CMC 为 1.188 mg/mL, 而人参皂苷 Rb₁ 在水溶液中的 CMC 仅为 0.35 mg/mL, 更易形成胶束^[31,75]。此

外,甘草酸作为药物递送载体,相较人参皂苷更易受到离子浓度的影响^[76]。通过皂苷的分子结构,结合溶液环境、制药参数与胶束形成规律的相关性,有利于理解中药制药工艺内涵。

4.2.2 溶液环境因素 浓度是决定胶束形成的关键因素。在中药提取过程中,随着成分从饮片中逐步迁移至溶液中,随着表面活性剂浓度达到 CMC,溶液中开始形成胶束。当浓度接近 CMC 时,胶束多以球形存在;当浓度达到 CMC 的 10 倍或更高时,则易形成蠕状和层状胶束^[74]。此外,药物浓度和二者浓度比也会影响胶束的包封率和载药量。在一定范围内,随着浓度升高,胶束的平均直径会逐渐增大^[77]。尚丹等^[78]在考察甜菊素-隐丹参酮胶束处方工艺时发现,固定隐丹参酮质量浓度、制备温度和搅拌时间,甜菊素质量浓度从 1.5 mg/mL 升高至 3.5 mg/mL,药物包封率提高了约 27%,可能是由于甜菊素用量增加,为隐丹参酮提供了更多的结合位点。同时胶束粒径随之增大,而载药量呈逐渐下降趋势。

制药过程中的温度参数也显著影响 CMC 和胶束稳定性。温度升高会增强分子的运动能力,氢键可能因高温而断裂,促进胶束的形成,但过高温可能致药物分子或胶束解离^[23,79]。随着制备温度升高,甜菊素-隐丹参酮胶束复合物的包封率和载药量均呈现先升后降的趋势,表明胶束的形成存在一个最适温度范围^[78]。张亚林等^[80]在研究鞣花酸胶束化固体分散体时也观察到相同规律。孟雨婷等^[81]在对甘草煎液进行浓缩时,考察了旋转蒸发温度对胶束形成的影响,选取 40、60、80 °C,发现 60 °C 的胶束粒径最小且电位最高。

为了调节成分的转移率,在制药过程中常通过 pH 调节进行酸沉、碱水解等,其中 pH 通过调节分子电荷状态影响胶束的形成。例如含羧基的表面活性剂,在较低 pH 条件下,羧基质子化使其电性减弱,分子间静电排斥减少,促进胶束的生成^[82]。Zhou 等^[83]对 pH 的影响进行了系统研究,在 pH 1.1~13.6 内选取了不同 pH 对甘草溶液进行调控。DLS 分析发现,仅在 pH 为 1.8、2.1、7.9 和 8.9 条件下,溶液中颗粒的粒径小于 100 nm 且状态稳定,在其他 pH 条件下,粒径均超过 600 nm。该结果证明 pH 对胶束的形态与稳定性有显著影响。林娜^[84]选取 5 种 pH 的缓冲液对板蓝根药材进行煎煮,得到的聚合物分子粒径不同,抗病毒实验结果也有一定差异。

溶液中的离子强度,尤其是无机盐浓度,对带电胶束的稳定性有显著影响。对于离子型表面活性剂溶液,无机盐带来的反离子会减小胶束之间的排斥作用,使 CMC 降低,易于形成胶束^[20,76]。而中药提取液中广泛存在 Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺等无机离子。

醇沉作为中药制剂常用的精制手段,可以显著改变胶束体系的微环境,从而影响胶束形成所需的浓度^[30]。喻冬秀等^[85]研究发现乙醇浓度低时会使 CMC 降低,高时会使 CMC 升高。中药制药过程中溶剂对自组装行为有显著影响。高婕等^[86]分别以甲醇、乙醇、水及 75%乙醇为溶剂提取黄芩黄酮,在 SEM 下呈现完全不同的形态结构,说明不同的溶剂可能诱导化学组成相似的黄酮类化合物形成结构不同的组装体。朱煜文^[87]采用水煎液和醇提液以微沉淀的方式构建波棱瓜子自组装体系,较传统水煎液粒径更小,形态更均匀,无明显团聚,有效成分转移率显著提高。

除上述因素外,煎煮方式也会对胶束的形成产生影响。张双^[88]对人参-五味子药对进行共煎和分煎,通过 TEM 和 UV 发现共煎液中形成纳米粒子,而分煎液没有。谭心如等^[89]对黄连解毒汤中 3 药材的混合顺序进行研究,结果表明不同顺序下形成的纳米粒子,粒径和电镜都有明显差异。

胶束在中药中的应用不仅是将活性成分简单包裹在胶束中,而是需要考虑成分间复杂的相互作用和杂化效应。为确保胶束在中药中的应用效果,需要系统地分析制药过程中的影响因素,寻找新的技术手段来调控和改进胶束体系。

5 中药胶束的应用现状

5.1 提高中药活性成分的溶解性

黄酮、萜类等成分普遍存在水溶性差的问题,导致口服生物利用度较低。胶束作为一种纳米级的自组装体系,能有效提高药物的水溶性^[90]。Zhang 等^[91]制备了小檗碱-甘草酸 1:1 的复合物制剂,将小檗碱的溶解度提高 100 倍以上,并增加了口服吸收量。紫杉醇能有效治疗前列腺癌,但其水溶性差和神经毒性等问题仍未完全解决。Gao 等^[92]利用人参皂苷 Rg₅ 的双亲性结构及其固有的药理活性,构建了紫杉醇-人参皂苷聚合物胶束体系,不仅显著提高了紫杉醇的溶解性,还能抑制癌细胞的化疗耐药性。Dai 等^[93]制备了甘草酸二铵-白藜芦醇复合物,当甘草酸二铵的浓度高于 CMC 后,白藜芦醇的浓度增加

了 4.75~6.25 倍, 推测二者是通过形成胶束来增加药物溶解度。朱卫丰等^[94]制备的葛根素与大豆苷元的聚合物胶束, 溶解性和渗透性都有所提高。张壮丽等^[95]通过制备鱼腥草挥发油聚合物胶束, 提高了药物的溶解性, 并掩盖了不良气味。

5.2 增强药物的稳定性与生物利用度

中药制剂在储存和体内递送过程中常面临稳定性差、易分解等问题, 严重影响其疗效和临床应用。与传统制剂相比, 胶束载药系统通过将疏水活性成分包裹在内核中, 保护药物免受生物介质的破坏, 提高其稳定性^[96]。此外, 胶束的纳米级粒径和特殊的表面特性, 有助于药物在胃肠道的吸收, 提高生物利用度^[90]。Kim 等^[97]将甘草酸和硝苯地平复合, MD 显示二者形成了稳定的复合物, 且体外实验中药物的渗透量增加了近 3 倍, 生物利用度显著提高。Yang 等^[98]制备的紫杉醇-甘草酸胶束, 显著提高了药物口服吸收。Kong 等^[99-100]发现药物与甘草酸二钠形成复合物后表现出更高的血浆水平浓度, 说明该递送系统能够有效延缓药物的清除, 并提高生物利用度。

5.3 靶向递送与缓控释

在纳米载体研究领域, 胶束是相对成熟的药物递送系统之一, 具有延长药物半衰期、降低毒性等优点^[6]。姜黄素不溶于水, 在肝脏中经历首过效应, 口服生物利用度非常低, 通过胶束装载能够逃避网状内皮系统的清除, 更久地维持姜黄素血药浓度在相对较高的水平^[41]。Sun 等^[101]通过疏水作用和 π - π 堆积将抗癌药物阿霉素包埋于胶束中, 与其他形式相比, 阿霉素胶束体系在非病灶器官中分布更少, 实现了高载药量和肿瘤靶向递送。人参皂苷 CK 对多种癌细胞表现出抗癌活性, 但人参皂苷 CK 水溶性差且生物利用度低, 限制了其应用。Zhang 等^[102]通过制备靶向胶束将 CK 递送至肝癌细胞, 有效抑制肿瘤细胞增殖。Xia 等^[96]制备的混合胶束在 48 h 内持续释放, 而游离药物在 4 h 内就释放了 51.73%。李晶等^[103]采用薄膜分散法制备的黄芩苷纳米胶束在 96 h 内累计释放量为 62.7%, 而黄芩苷在 36 h 就释放了 92%。黄鑫鑫^[13]采用茯苓多糖胶束包裹药物, 该载药胶束在实验 1 周后仍处于缓慢释药阶段, 说明胶束具有一定的缓释作用。

现有研究多集中于单一活性成分的胶束化行为, 对多组分共存的复杂体系中胶束的形成热力学及其稳定性规律揭示较少。探索中药皂苷类等双亲

成分自组装的应用远少于合成聚合物胶束。胶束的载药量和稳定性有待提高, 面临的组装无序性和制备不可控性问题也有待解决。因此深入研究中药多成分自组装问题与不同杂化胶束在体内的药动学行为, 对优化该系统载药性能、提高其疗效尤为重要。

6 胶束稳定性与均一性的优化策略

中药自组装是一个动态过程, 胶束的形成受到多种因素的共同影响, 因此实现其过程精准调控较为困难。传统的制备方法缺乏实时监控与反馈机制, 难以对自组装过程进行有效干预。在制备过程中, 环境的细微变化就可能对胶束粒径或形态差异, 使批次间质量不一。中药中含有大量难溶的活性成分, 尽管可采用一些增溶方式处理, 但其实际利用率仍然偏低^[104]。为克服上述问题, 采用了多种手段进行正向干预, 主要是通过各种物理和化学策略来提高胶束的稳定性和均一性^[105]。

微沉淀法是指将药物首先溶解在一种良溶剂中, 然后与另一种不良溶剂混合, 利用二者的极性差异, 溶液的过饱和度增加, 形成稳定的纳米结构, 操作简便且成本效益高, 易于扩大生产规模^[106]。朱煜文^[87]采用微沉淀法改良自组装过程, 所得纳米粒径明显减小, 均一性更高, 电位数据显示稳定性也明显提高, 成分转移率较传统方法提高了 4.8 倍。

胶束制剂经口服或注射进入人体后, 会被血清中的蛋白质稀释。一旦稀释后浓度低于 CMC, 胶束结构便会分解, 无法继续稳定地负载药物。采用超低 CMC 的胶束代替常规胶束, 可以有效改善这种情况。Lu 等^[107]制备了一种两性离子聚合物胶束(超低 CMC), 与传统胶束相比, 可以通过注射给药达到完全清除小鼠黑色素瘤的效果。采用探针技术测试这 2 种胶束在血清中的稳定性, 超低 CMC 胶束在 72 h 内保持稳定, 传统胶束则不稳定。

微流控制备技术是利用微米级通道精确加工、合成纳米或微米级材料的一种尖端技术, 可精确控制溶液混合、剪切力和成核速率, 实现连续、可控组装^[108]。Akar 等^[109]利用微流控技术, 优化浓度、流速等参数, 制备了粒径较小、PDI<0.2 且高度可重复的脂质体, 该脂质体药物包封率可达 74%。邢欢纯等^[110]采用微流控技术, 成功实现了对纳米颗粒粒径的精确调控, 制备出粒径均小于 200 nm 的纳米颗粒。此外, 声流控技术在微流控基础上进一步创新, 实现了微流控方法难以合成的高相对分子质量纳米颗粒的制备^[111]。

通过疏水链或亲水链改性胶束表面,也可提高胶束的稳定性。在 Kazaryan 等^[112]的研究中,将可溶性单元添加到疏水嵌段中,可促进胶束有序形成。黄秋萍等^[113]通过引入助剂,使胶束制剂在6个月内保持相对均一稳定的粒径和包封率,稳定性明显提高。通过外加电场辅助,也可以促进胶束分子定向排列,提高胶束的稳定性^[114]。

7 展望

中药胶束在药物递送系统中展现出良好的应用前景,但同时也面临诸多挑战。其核心问题在于中药胶束体系固有的复杂性与动态性,导致胶束的形成过程呈现显著的无序性和杂化性,主要表现为尺寸分布广、形态多样和成分异质。此外,胶束的自组装过程易受到温度、pH、煎煮方式等因素的影响。以上情况均可能会干扰胶束的稳定性和载药性能,造成制剂批次间质量波动,且目前的技术手段难以实现全过程精准控制。因此未来研究需主要集中在以下几个方向。

开发多尺度、动态化的胶束结构解析手段。现有表征技术多提供静态的结构信息,难以表征胶束在中药复杂溶液中的动态组装过程和实时状态变化。根据胶束的物化性质,采用超声、溶液调节进行梯度性剥离,结合膜分离技术分析脱落分子的组成,通过数学拟合反推胶束的超分子结构。借助小角散射技术、MD 和原位成像技术应用优势,构建原位结构表征。并结合人工智能,对已知的中药组分及其自组装行为进行大数据挖掘,预测多种成分之间的动态相互作用,再通过高通量技术快速验证人工智能预测结果并生成实验数据,进而优化人工智能模型,实现对任意中药组分的自组装行为和载药潜力的精准预测与筛选。

发展精确、可控的自组装策略。模板化组装是一个通过特定设计的模板来引导自组装的过程,多用于材料科学领域。引入“模板法”,利用预先设计的软/硬模板来约束组装过程,有望构建具有精确形态控制的胶束,以提升载药性能^[14]。引入外部刺激或特定分子也能有效调节胶束形成过程。目前已开发出光、温度、pH、电流等响应型纳米体系^[115]。特定分子如环糊精,也可诱导自组装过程^[116]。

系统研究制药关键参数与成分传递规律。胶束的形成与稳定性受到制药过程中温度、pH、离子强度、煎煮工艺等关键参数的影响。目前对这些参数与胶束性质之间的定量关系还不完善。未来可进行

系统研究,明确各参数对胶束的形成、形态与稳定性的影响规律,尤其是中药多成分在煎煮、浓缩、醇沉等环节中的传递行为,为制药过程的精准调控提供参考。

建立胶束结构与药效之间的联系。现有研究表明载药胶束结构的差异会影响载药量或靶向性等性能,但这些认识大多仍停留在定性与现象描述层面。为突破当前中药胶束载药系统的瓶颈,系统地构建“微观结构-宏观性能-体内药效”之间的定量构效关系至关重要。明确构效关系、解析胶束的有序度和形态,实现定量阐明胶束结构与药物的释放速率和生物利用度的内在关系。

通过深入融合前沿技术与传统中药理论,胶束制剂有望成为中药创新药物研发的重要突破口,为中药制药技术的创新发展提供新动能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐应怡,汪子贵,尚瑞鹏,等. 纳米粒递送中药活性成分在癌症治疗中的应用研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2025, 44(7): 661-672.
- [2] Liu Y M, Yang S S, Wang K L, et al. Cellular senescence and cancer: Focusing on traditional Chinese medicine and natural products [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(10): e12894.
- [3] 王成志,刘一帆,张晓青,等. 中药活性成分调控免疫细胞抗肿瘤研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2157-2167.
- [4] Hao P P, Jiang F, Chen Y G, et al. Traditional Chinese medication for cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(2): 115-122.
- [5] Xiong R G, Huang S Y, Wu S X, et al. Anticancer effects and mechanisms of berberine from medicinal herbs: An update review [J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4523.
- [6] Qian J C, Guo Y K, Xu Y F, et al. Combination of micelles and liposomes as a promising drug delivery system: A review [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(11): 2767-2789.
- [7] Huang L, Huang X H, Yang X, et al. Novel nano-drug delivery system for natural products and their application [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 201: 107100.
- [8] Zhu C X, Zhang Z X, Wen Y T, et al. Cationic micelles as nanocarriers for enhancing intra-cartilage drug penetration and retention [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(8): 1670-1683.
- [9] Li B Q, Shao H L, Gao L, et al. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: A review [J]. *Drug Deliv*, 2022,

- 29(1): 2130-2161.
- [10] Chavda V P, Patel A B, Mistry K J, *et al.* Nano-drug delivery systems entrapping natural bioactive compounds for cancer: Recent progress and future challenges [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 867655.
- [11] Xiang J W, Meng Y, Zhao M Y, *et al.* Super-self-assembly extraction from natural herbs [J]. *Nano Res*, 2025, 18(2): 94907094.
- [12] Nsairat H, Lafi Z, Al-Najjar B O, *et al.* How advanced are self-assembled nanomaterials for targeted drug delivery? A comprehensive review of the literature [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 2133-2161.
- [13] 黄鑫鑫. 两性性茯苓多糖纳米胶束的制备及其作为药物载体的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [14] Lu Y Q, Lin J P, Wang L Q, *et al.* Self-assembly of copolymer micelles: Higher-level assembly for constructing hierarchical structure [J]. *Chem Rev*, 2020, 120(9): 4111-4140.
- [15] Yadav S, Sharma A K, Kumar P. Nanoscale self-assembly for therapeutic delivery [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 127.
- [16] Hou Y, Zou L J, Li Q L, *et al.* Supramolecular assemblies based on natural small molecules: Union would be effective [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100327.
- [17] Li S K, Zou Q L, Xing R R, *et al.* Peptide-modulated self-assembly as a versatile strategy for tumor supramolecular nanotheranostics [J]. *Theranostics*, 2019, 9(11): 3249-3261.
- [18] Guerrero-Hernández L, Meléndez-Ortiz H I, Cortez-Mazatan G Y, *et al.* Gemini and bicephalous surfactants: A review on their synthesis, micelle formation, and uses [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1798.
- [19] 张晓光. 表面张力和电导法对比测定表面活性剂临界胶束浓度 [J]. *化学教育*, 2021, 42(18): 134-136.
- [20] 李雅丽, 范建训, 王炳杰, 等. 表面活性剂胶束化物理化学性质研究 [J]. *大学化学*, 2022, 37(1): 165-171.
- [21] Rasouljanboroujeni M, de Villiers M M, Kwon G S. Entropy-driven liquid-liquid phase separation transition to polymeric micelles [J]. *J Phys Chem B*, 2023, 127(37): 7925-7936.
- [22] 黄旭, 韩玉淳, 王毅琳. 尾链含对硝基苯醚基团的阳离子 Gemini 表面活性剂的胶束化热力学 [J]. *化学学报*, 2013, 71(6): 897-905.
- [23] 董芋双, 王志国, 李徐佳, 等. 基于热力学界面作用的表面活性剂驱油特性分析 [J]. *工程热物理学报*, 2024, 45(12): 3626-3633.
- [24] Shen C Y, Wei X L, Du C Y, *et al.* Comparative evaluation of nano-assemblies from Shaoyao Gancào Decoction on paeoniflorin bioavailability [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 14313-14328.
- [25] Gao G Z, He C Q, Wang H Q, *et al.* Polysaccharide nanoparticles from *Isatis indigotica* Fort. root Decoction: Diversity, cytotoxicity, and antiviral activity [J]. *Nanomaterials*, 2021, 12(1): 30.
- [26] 管庆霞, 周小影, 吕邵娃, 等. 中药复方汤剂多成分自组装纳米相态的形成原理及现状探析 [J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(11): 872-880.
- [27] Zhang Y L, Wang Y L, Yan K, *et al.* Nanostructures in Chinese herbal medicines (CHMs) for potential therapy [J]. *Nanoscale Horiz*, 2023, 8(8): 976-990.
- [28] Reichert C L, Salminen H, Weiss J. *Quillaja* saponin characteristics and functional properties [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2019, 10: 43-73.
- [29] Böttcher S, Drusch S. Saponins: Self-assembly and behavior at aqueous interfaces [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017, 243: 105-113.
- [30] 李存玉, 支兴蕾, 牛学玉, 等. 基于成分状态分析溶液环境对三七总皂苷超滤分离行为的影响 [J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5246-5252.
- [31] Li M S, Lan J, Li X F, *et al.* Novel ultra-small micelles based on ginsenoside Rb₁: A potential nanoplatform for ocular drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 481-489.
- [32] 韩静, 包纯洁, 段嘉伦. 中药活性成分作为药物递送纳米载体的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(16): 5678-5691.
- [33] 赵军宁, 蒋建东, 陈春英, 等. 方剂纳米体药物发现 (FDD): 多靶点药物技术创新与新药发现的新策略 [J]. *中国药学杂志*, 2025, 60(16): 1661-1672.
- [34] 韦盛伟, 苏明哲, 肖秀琼, 等. 中药单体与化疗药物共载纳米制剂治疗肝癌研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(13): 4914-4925.
- [35] Lehtinen O P, Nugroho R W N, Lehtimaa T, *et al.* Effect of temperature, water content and free fatty acid on reverse micelle formation of phospholipids in vegetable oil [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 160: 355-363.
- [36] 刘艳菊, 武月丹, 位小杰, 等. 包载金丝桃苷的磷脂酰胆碱/壳聚糖自组装纳米粒的制备、表征及其口服药理学研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(3): 819-830.
- [37] Nemati M, Fathi-Azarbayjani A, Al-Salami H, *et al.* Bile acid-based advanced drug delivery systems, bilosomes and micelles as novel carriers for therapeutics [J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(6): 623-635.
- [38] 于慧敏, 姚梅悦, 李文星, 等. 聚合物胶束在药物缓释递送系统中的应用进展 [J]. *生物化工*, 2024, 10(6): 230-233.
- [39] 罗晓健, 何煜, 陆浩伟, 等. 一氧化氮供体型姜黄素胶

- 束在脑缺血再灌注模型小鼠体内的药代动力学研究 [J]. 实用药物与临床, 2025, 28(3): 161-168.
- [40] Sharma S, Lal U R, Bal T. pH-sensitive polymeric micelles of polyvinyl acetate grafted neem gum amphiphilic graft copolymer for curcumin delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 303: 140574.
- [41] 王勇平, 黄福满, 汪新婵, 等. 姜黄素装载的混合聚合物胶束物理表征、体外释放及药代动力学研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2025, 37(1): 82-87.
- [42] 夏云, 徐志红. 灯盏花乙素 Soluplus/TPGS 混合胶束的制备及评价 [J]. 西北药学杂志, 2024, 39(6): 9-15.
- [43] Stepanova D A, Pigareva V A, Berkovich A K, *et al.* Ultrasonic film rehydration synthesis of mixed polylactide micelles for enzyme-resistant drug delivery nanovehicles [J]. *Polymers*, 2022, 14(19): 4013.
- [44] Shen D, Shen Y, Chen Q, *et al.* Macrophage escape by cholesterol-polyoxyethylene sorbitol oleate micelles for pulmonary delivery [J]. *Nanomedicine*, 2020, 15(5): 489-509.
- [45] Yue Z Q, Zhu Y, Chen T, *et al.* *Bletilla striata* polysaccharide-coated andrographolide nanomicelles for targeted drug delivery to enhance anti-colon cancer efficacy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1380229.
- [46] Liu M, Zhang Z X, Wang J H, *et al.* Immunomodulatory and anti-ovarian cancer effects of novel *Astragalus* polysaccharide micelles loaded with podophyllotoxin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 290: 138960.
- [47] Gong F R, Wang R R, Zhu Z Q, *et al.* Drug-interactive mPEG-b-PLA-Phe(Boc) micelles enhance the tolerance and anti-tumor efficacy of docetaxel [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 238-247.
- [48] Ye F, Li Q, Huang L P, *et al.* Reliable high-PAP-1-loaded polymeric micelles for cancer therapy: Preparation, characterization, and evaluation of anti-tumor efficacy [J]. *Drug Deliv*, 2025, 32(1): 2490269.
- [49] Kim S, Shi Y Z, Kim J Y, *et al.* Overcoming the barriers in micellar drug delivery: Loading efficiency, *in vivo* stability, and micelle-cell interaction [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, 7(1): 49-62.
- [50] 邓鸿丹, 张倩, 刘芳, 等. Box-Behnken 响应面优化厚朴酚-分离乳清蛋白自组装纳米粒制备工艺及体外评价 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(9): 77-82.
- [51] Youden B, Jiang R Q, Carrier A J, *et al.* A nanomedicine structure-activity framework for research, development, and regulation of future cancer therapies [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(11): 17497-17551.
- [52] Nowak M, Brown T D, Graham A, *et al.* Size, shape, and flexibility influence nanoparticle transport across brain endothelium under flow [J]. *Bioeng Transl Med*, 2019, 5(2): e10153.
- [53] Lagarrigue P, Moncalvo F, Cellesi F. Non-spherical polymeric nanocarriers for therapeutics: The effect of shape on biological systems and drug delivery properties [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 32.
- [54] Matsuoka K, ARIMA M, Goto Y, *et al.* Micelle formation of monoammonium glycyrrhizinate [J]. *J Oleo Sci*, 2021, 70(7): 911-918.
- [55] Khoshnood A, Lukanov B, Firoozabadi A. Temperature effect on micelle formation: Molecular thermodynamic model revisited [J]. *Langmuir*, 2016, 32(9): 2175-2183.
- [56] Patiño-Agudelo Á J, de Almeida Ueti L, Trindade S G, *et al.* The effect of *p*-halogenobenzoate counterions on the thermodynamic forces governing wormlike micelle formation of tetradecyltrimethylammonium in the dilute regime [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 694: 137654.
- [57] Lim C, Ramsey J D, Hwang D, *et al.* Drug-dependent morphological transitions in spherical and worm-like polymeric micelles define stability and pharmacological performance of micellar drugs [J]. *Small*, 2022, 18(4): e2103552.
- [58] Scariot D B, Staneviciute A, Machado R R B, *et al.* Efficacy of benznidazole delivery during chagas disease nanotherapy is dependent on the nanocarrier morphology [J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123358.
- [59] Yang Y Q, Li F F, Yan M M, *et al.* Revealing the toxicity-enhancing essence of *Glycyrrhiza* on *Genkwa Flos* based on ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-orbitrap high-resolution mass spectrometry and self-assembled supramolecular technology [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 740952.
- [60] Cetin E, Boyacioglu O, Orenay-Boyacioglu S. An effective treatment approach of liposomally encapsulated metformin in colon cancer [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(4): 82.
- [61] 黄鹿鹿. 基于传质模型研究中药复杂溶液中甘草皂苷的超滤分离规律 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- [62] Liang P, Bi T, Zhou Y N, *et al.* Insights into the mechanism of supramolecular self-assembly in the *Astragalus membranaceus-Angelica sinensis* codecoction [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(41): 47939-47954.
- [63] 阮明月, 李加玲, 董昱男, 等. 姜黄素-槲皮素无载体复合纳米颗粒用于抗肿瘤的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(3): 129-133.
- [64] 黄小超, 胡艺雯, 沈鹏宇, 等. 黄芩苷-小檗碱复合物纳米晶肠溶微球的研制及其抗溃疡性结肠炎的药效学评价 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4263-4274.

- [65] 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.
- [66] György C, Armes S P. Recent advances in polymerization-induced self-assembly (PISA) syntheses in non-polar media [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(42): e202308372.
- [67] Takagi H, Nakano T, Aoki T, *et al.* Temperature dependence of the casein micelle structure in the range of 10–40 °C: An *in-situ* SAXS study [J]. *Food Chem*, 2022, 393: 133389.
- [68] Häkkinen S, Tanaka J, Garcia Maset R, *et al.* Polymerisation-induced self-assembly of graft copolymers [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(44): e202210518.
- [69] Bekir M, Schenderlein M, Ruickoldt J, *et al.* A photo-switchable surfactant possessing a spiropyran-moiety in its backbone - unravelling the structure of micelles with small-angle neutron scattering (SANS) and transmission electron microscopy (TEM) [J]. *Chem Commun*, 2025, 61(30): 5585-5588.
- [70] Duran T, Costa A, Gupta A, *et al.* Coarse-grained molecular dynamics simulations of paclitaxel-loaded polymeric micelles [J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(4): 1117-1134.
- [71] Wang Z X, Liu J, Chen Q Y, *et al.* Bioactive glycyrrhizic acid ionic liquid self-assembled nanomicelles for enhanced transdermal delivery of anti-photoaging signal peptides [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(8): 2412581.
- [72] Kehrein J, Gürsöz E, Davies M, *et al.* Unravel the tangle: Atomistic insight into ultrahigh curcumin-loaded polymer micelles [J]. *Small*, 2023, 19(44): e2303066.
- [73] Xu X L, Liu A, Liu S Q, *et al.* Application of molecular dynamics simulation in self-assembled cancer nanomedicine [J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1): 39.
- [74] 王世荣, 李祥高, 郭俊杰. 表面活性剂化学 [M]. 第3版. 北京: 化学工业出版社, 2022.
- [75] Li F F, Liu B, Li T, *et al.* Review of constituents and biological activities of triterpene saponins from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and its solubilization characteristics [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3904.
- [76] 黄娣, 姜霆, 王文娟, 等. 新型表面活性剂柠檬酸单酯的溶液性能研究及其在凝胶油中的应用 [J]. 现代食品科技, 2018, 34(5): 113-122.
- [77] 叶鑫煌, 薛嘉豪, 赵玉来. 可聚型 Gemini 表面活性剂的制备、表征及其稳定高内相乳液的研究 [J]. 化工学报, 2025, 76(8): 4331-4340.
- [78] 尚丹, 张广辉, 李晓婷, 等. 基于“药辅合一”的甜菊素-隐丹参酮自胶束化固体分散体制备、表征及体内评价 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4621-4633.
- [79] 张宇强, 贾旭宏, 朱新华. 温度影响下两性氟碳表面活性剂的性能研究 [J]. 日用化学工业: 中英文, 2025, 55(2): 162-169.
- [80] 张亚林, 郭志刚, 王丹凤, 等. 鞣花酸自胶束化固体分散体制备及口服药动学行为研究 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4350-4360.
- [81] 孟雨婷, 薛玉叶, 刘燕, 等. 甘草新型自组装纳米粒的形成及抗炎作用评价 [J]. 中草药, 2024, 55(9): 2912-2922.
- [82] Mella M, Tagliabue A, Mollica L, *et al.* Inducing pH control over the critical micelle concentration of zwitterionic surfactants via polyacids adsorption: Effect of chain length and structure [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 606(Pt2): 1636-1651.
- [83] Zhou J W, Zhang J, Gao G Z, *et al.* Boiling licorice produces self-assembled protein nanoparticles: A novel source of bioactive nanomaterials [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(33): 9354-9361.
- [84] 林娜. 不同pH对板蓝根汤剂生物活性及胶体性质的影响 [D]. 福州: 福州大学, 2011.
- [85] 喻冬秀, 梁英琪, 钟建军. 咪唑类离子液体与茶皂素复配体系 CMC 的探究 [J]. 化学研究与应用, 2023, 35(9): 2139-2147.
- [86] 高婕, 张婉莹, 王保玉, 等. 黄芩黄酮类化合物提取过程中的溶剂诱导自组装现象及其水凝胶制备 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4594-4607.
- [87] 朱煜文. 波棱瓜子新型自组装纳米粒的构建及其肠吸收机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] Sana S S, Chandel A K S, Raorane C J, *et al.* Recent advances in nano and micro formulations of ginsenoside to enhance their therapeutic efficacy [J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 156007.
- [91] Zhang S C, Zhao Y W, Tan L J, *et al.* A novel berberine-glycyrrhizic acid complex formulation enhanced the prevention effect to doxorubicin-induced cardiotoxicity by pharmacokinetic modulation of berberine in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 891829.
- [92] Gao F Y, Ma Z Y, Luo X, *et al.* Self-assembled micelles based on ginsenoside Rg5 for the targeted treatment of PTX-resistant tumors [J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(7): 3502-3512.

- [93] Dai X X, Liao Y Y, Yang C T, *et al.* Diammonium glycyrrhizinate-based micelles for improving the hepatoprotective effect of baicalin: Characterization and biopharmaceutical study [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 125.
- [94] 朱卫丰, 况文亮, 李文栋, 等. 共载同源成分葛根素与大豆苷元的聚合物混合胶束的制备及表征 [J]. *中草药*, 2022, 53(4): 1004-1012.
- [95] 张壮丽, 王纪芬, 汪婉莹, 等. 鱼腥草挥发油聚合物胶束的制备 [J]. *中成药*, 2019, 41(7): 1490-1495.
- [96] Xia X J, Tao J, Ji Z W, *et al.* Increased antitumor efficacy of ginsenoside Rh₂ via mixed micelles: *In vivo* and *in vitro* evaluation [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1369-1377.
- [97] Kim A V, Shelepova E A, Evseenko V I, *et al.* Mechanism of the enhancing effect of glycyrrhizin on nifedipine penetration through a lipid membrane [J]. *J Mol Liq*, 2021, 344: 117759.
- [98] Yang F H, Zhang Q, Liang Q Y, *et al.* Bioavailability enhancement of paclitaxel via a novel oral drug delivery system: Paclitaxel-loaded glycyrrhizic acid micelles [J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4337-4356.
- [99] Kong R P, Zhu X Y, Meteleva E S, *et al.* Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin by mechanochemically obtained complexes [J]. *Int J Pharm*, 2017, 534(1/2): 108-118.
- [100] Kong R P, Zhu X Y, Meteleva E S, *et al.* Atorvastatin calcium inclusion complexation with polysaccharide Arabinogalactan and saponin disodium glycyrrhizate for increasing of solubility and bioavailability [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(5): 1200-1213.
- [101] Sun Y, Zou W, Bian S Q, *et al.* Bioreducible PAA-g-PEG graft micelles with high doxorubicin loading for targeted antitumor effect against mouse breast carcinoma [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(28): 6818-6828.
- [102] Zhang J M, Jiang Y Y, Li Y P, *et al.* Micelles modified with a chitosan-derived homing peptide for targeted intracellular delivery of ginsenoside compound K to liver cancer cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 230: 115576.
- [103] 李晶, 刘访遥, 陈剑超. 黄芩苷 PEG-PCL 纳米胶束的体外评价、细胞内分布及抗心肌细胞凋亡的研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(12): 1427-1432.
- [104] 袁海龙, 朱煜文. 中药制剂研究新方向: 改良自组装纳米粒的构建及应用 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(13): 3569-3573.
- [105] Shi Y, Lammers T, Storm G, *et al.* Physico-chemical strategies to enhance stability and drug retention of polymeric micelles for tumor-targeted drug delivery [J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(1): 1600160.
- [106] Al-Kassas R, Bansal M, Shaw J. Nanosizing techniques for improving bioavailability of drugs [J]. *J Control Release*, 2017, 260: 202-212.
- [107] Lu Y, Yue Z G, Xie J B, *et al.* Micelles with ultralow critical micelle concentration as carriers for drug delivery [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(5): 318-325.
- [108] Wu R, Dai H Y, Guan W J, *et al.* Clusteroluminescence from random aggregation of micrometers to ordered assembly of sub-10 nanometers by space-confined template synthesis [J]. *Small*, 2025, 21(30): e2412133.
- [109] Akar S, Fardindoost S, Hoorfar M. High throughput microfluidics-based synthesis of PEGylated liposomes for precise size control and efficient drug encapsulation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 238: 113926.
- [110] 邢欢纯, 郭帅, 曹文综, 等. 不同表面电荷和粒径的脂质纳米颗粒在小鼠体内的生物分布 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2025, 39(6): 425-431.
- [111] Zhao S G, Huang P H, Zhang H Y, *et al.* Fabrication of tunable, high-molecular-weight polymeric nanoparticles via ultrafast acoustofluidic micromixing [J]. *Lab Chip*, 2021, 21(12): 2453-2463.
- [112] Kazaryan P S, Chertovich A V, Gavrilov A A. Tuning polymer micelle size and dynamics with solvophobic block structure [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 680(PtA): 496-505.
- [113] 黄秋萍, 欧阳惠枝, 黄彩霞, 等. TPGS 修饰的羧甲基壳聚糖-大黄酸偶联物载药胶束制剂的冻干保护剂筛选及稳定性研究 [J]. *福建中医药*, 2024, 55(2): 53-56.
- [114] 徐建昌. 非线性双亲分子组装体的结构调控及其药物载体性能的介观模拟研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2021.
- [115] Li J T, Jia X Y. Photo-controlled self-assembly of nanoparticles: A promising strategy for development of novel structures [J]. *Nanomaterials*, 2023, 13(18): 2562.
- [116] Zhi W W, Pu Z C, Ma C, *et al.* α -Cyclodextrin-catalyzed symmetry breaking and precise regulation of supramolecular self-assembly handedness with harata-kodaka's rule [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(12): 19621-19628.

[责任编辑 赵慧亮]