

百合地黄汤煎煮过程中 2 种相态与成分变化关系研究

胡超¹, 刘检¹, 汪灿¹, 赵洪庆², 唐林^{1*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

摘要: **目的** 对不同煎煮时间的百合地黄汤(Baihe Dihuang Decoction, BDD)的汤液进行相态拆分和表征, 探究煎煮过程中的相态变化及成分分布规律, 为阐明中药复方成分协同起效的物质基础提供参考。**方法** 分别煎煮 BDD 20、40、60、80、100、120 min 制得汤液, 采用“高速离心-透析”法分离得到沉淀相态和纳米相态溶液; 通过扫描电子显微镜、激光粒径仪、紫外-可见分光光谱及傅里叶变换红外光谱表征 2 种相态; 采用 HPLC 法构建 BDD 及其不同相态的指纹图谱, 并结合化学计量学方法筛选不同相态的关键差异成分, 并对主要关键差异成分进行含量测定。**结果** BDD 纳米相态粒径最小, 原药液粒径最大; 纳米相态的粒径随着煎煮时间的延长先增加后减少并趋于稳定, 且纳米相态稳定性逐渐增强。随着煎煮时间的延长, 多糖、蛋白质含量逐渐增加, 且纳米相态及沉淀相态中均含有大量多糖。光谱分析结果显示, 不同煎煮时间的 BDD 原药液和各相态的化学成分结构大致相似, 但官能团的含量存在差异; 指纹图谱结合层次聚类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)及偏最小二乘-判别分析(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)结果显示, BDD 及其不同相态化学成分种类相似, 但含量存在显著区别, 煎煮时间对成分的影响较相态更小, 并筛选出 12 种不同相态的关键差异成分。5 种指标成分梓醇、王百合苷 C、王百合苷 A、王百合苷 B、异毛蕊花糖苷在纳米相态中的平均含量高于沉淀相态及原药液。**结论** BDD 在煎煮过程相互作用, 使药效成分在各相态间的含量呈现较大差异, 其中纳米相态实现了有效成分的富集, 推测其可能为 BDD 的主要有效相态。

关键词: 百合地黄汤; 相态; 纳米相态; 煎煮时间; 梓醇; 王百合苷 C; 王百合苷 A; 王百合苷 B; 异毛蕊花糖苷

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)18-7309-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.019

Relationship between two phase states and component changes during decoction process of Baihe Dihuang Decoction

HU Chao¹, LIU Jian¹, WANG Can¹, ZHAO Hongqing², TANG Lin¹

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: **Objective** To investigate the phase changes and component distribution patterns during the decoction process by performing phase separation and characterization of Baihe Dihuang Decoction (BDD, 百合地黄汤) at different decoction times, and provide a reference for elucidating the material basis of synergistic effects of components in traditional Chinese medicine formulas. **Methods** BDD was decocted for 20, 40, 60, 80, 100, and 120 min to obtain the decoctions. The sediment phase and nanophase solutions were separated using the “high-speed centrifugation-dialysis” method. The two phases were characterized by scanning electron microscope, laser particle size analyzer, ultraviolet-visible spectroscopy and Fourier transform infrared spectroscopy. The fingerprint spectra of BDD and its different phases were constructed using HPLC method, and chemometric methods were applied to screen key differential components among different phases, followed by content determination of the main differential components. **Results** The nanophase of BDD exhibited the smallest particle size, while the original decoction showed the largest particle size. The particle size of the nanophase initially increased and then decreased with prolonged decoction time, eventually stabilizing, and the

收稿日期: 2026-04-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82505002); 湖南省自然科学基金资助项目(2024JJ8151); 湖南省自然科学基金资助项目(2025JJ60642); 湖南省卫生健康高层次人才项目(湘卫函[2024]182号)

作者简介: 胡超, 主管药师, 主要从事中药制剂的质量与评价研究。E-mail: 348009051@qq.com

*通信作者: 唐林, 副主任药师, 从事中药炮制与制剂研究。E-mail: tanglin0018@163.com

stability of nanophase gradually enhanced. The contents of polysaccharides and proteins increased progressively with prolonged decoction time, and both the nano-sized fraction and the precipitated fraction were found to be rich in polysaccharides. Spectral analysis revealed that the chemical structures of components in the original decoction and each phase at different decoction times were generally similar, but differences in functional group contents were observed. Fingerprint analysis combined with hierarchical cluster analysis (HCA) and partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) showed that the types of chemical components in different phases of BDD were similar, but their contents differed significantly. The effect of decoction time on components was smaller than that of phase state. A total of 12 key differential components among different phases were screened. The average contents of five indicator components catalpol, regaloside C, regaloside A, regaloside B, isoverbascoside in the nanophase were higher than those in the sediment phase and the original decoction. **Conclusion** During the decoction process, BDD interacts with each other, resulting in significant differences in the content of active ingredients among various phases. The nanophase achieves enrichment of active components, suggesting that it may be the main effective phase of BDD.

Key words: Baihe Dihuang Decoction; phase state; nanophase; decoction time; catalpol; regaloside C; regaloside A; regaloside B; isoverbascoside

“汤液相态”是指中药汤液中活性成分适宜的存在形式和物相状态。传统中药研究比较关注成分层面，往往忽略了煎煮过程中物相状态的改变。中药汤剂往往由沉淀相、纳米相等多相态组成^[1]。研究发现，黄芩黄连药对在合煎的过程中产生大量絮状物沉淀，体外抑菌研究表明絮状沉淀对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和屎肠球菌具有显著抑制作用^[2]。金银花蒲公英提取液纳米相态中的绿原酸等有效成分含量最高且抗菌活性最强^[3]。甘草黄连共煎液中纳米相态对金黄色葡萄球菌增殖的抑制作用以及清除金黄色葡萄球菌生物膜的能力优于全溶液和其他相态^[4]。另有研究表明，煎煮的热力学过程会影响中药超分子自组装的存在状态，并产生抗菌药效的差异性，说明煎煮过程会影响汤剂物相结构的稳定性及药效强弱^[5-6]。因此，中药“汤液相态”与其药效密切相关，是中药药效物质基础研究中的重要环节。开展煎煮过程不同相态的化学成分及相态变化研究，对于多维度阐明中药复方起效的作用机制具有重要意义。

百合地黄汤（Baihe Dihuang Decoction, BDD）是治疗抑郁症的代表性方剂，其临床疗效已获得广泛认同。方中百合甘、寒，色白入肺。《日华子本草》“安心，定胆，益志，养五脏”。《本草衍义》“治伤寒坏后百合病”。《雷公炮制药性解》“性润，入心肺诸经，能补益”。《长沙药解》“凉金泻热”。百合清气中之热，能清心润肺、益气安神。地黄甘、苦、寒，入心、肾二经，《本草汇言》“为补肾要药，益阴上品”。《雷公炮制药性解》“生地总是凉血之剂，故入四经以清诸热”。地黄除血中之热，凉血滋阴。两药配伍一润一清、气阴双补、心肺同治、百脉调和，具有用药清而不寒，轻而不降，散邪而不伤正

的特点。目前对 BDD 的研究多为药效成分的研究，较少从物相结构的角度研究其煎煮过程中成分的变化^[7-8]。本研究拟采用高速离心、透析等方法对不同煎煮时间点的 BDD 进行相态拆分，并以高效液相色谱法、紫外以及红外光谱、激光粒径仪等对原药液及各相态进行表征和含量测定，探究煎煮时间对 BDD 各相态形成、稳定性及成分分布的影响，为阐明各成分在不同相态中的动态变化规律及药效物质基础提供实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Vanquish Access 型高效液相色谱系统、Nicolet IS5 型傅里叶变换红外光谱仪，美国赛默飞公司；AUX-220D 型分析天平，日本岛津公司；TG16-WS 型高速离心机，湖南湘仪实验室仪器开发有限公司；REV212MB 型旋转蒸发仪，雅马拓科技有限公司；Enspire 型酶标仪，美国珀金埃尔默公司；UV-9000S 型紫外可见分光光度计，上海元析仪器有限公司；Zeta sizer Nano ZS90 型激光粒径仪，英国马尔文帕纳科有限公司；FreeZone12 型真空冷冻干燥仪，美国 LABCONCO 公司。

1.2 试剂与耗材

百合饮片（批号 20250301，产地湖南龙山）、生地黄饮片（批号 20250201，产地河南焦作）均购自湖南南国药都中药饮片有限公司，经湖南中医药大学第一附属医院制剂中心张裕民教授鉴定分别为百合科百合属植物卷丹 *Lilium lancifolium* Thunb. 的干燥肉质鳞叶、玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的干燥块根，且符合《中国药典》2025 年版一部的相关规定。

对照品王百合苷 A（批号 KB372860）、王百合

昔 B (批号 A02HB190418)、异毛蕊花糖昔 (批号 S20GB161820)、王百合昔 C (批号 KB372855)、地黄昔 D (批号 M12IB208721)、毛蕊花糖昔 (批号 JB322426), 质量分数 $\geq 98.0\%$, 购自上海源叶生物科技有限公司; 对照品梓醇, 批号 110808-202313, 质量分数 $\geq 98.0\%$, 购自中国食品药品检定研究院。纤维素透析袋 (截留相对分子质量 3 500)、二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid assay, BCA) 试剂盒 (批号 LR47785A), 购自上海源叶生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 BDD 药液制备

取百合、生地黄饮片各 25 g, 6 份, 分别置于煎药壶中, 加 12 倍量水浸泡 30 min, 分别煎煮 10、20、30、40、50、60 min, 趁热滤过, 滤液备用, 各药渣继续加 10 倍量水分别煎煮 10、20、30、40、50、60 min, 趁热滤过, 各自合并滤液, 减压浓缩至 0.5 g/mL。

2.2 相态拆分

参考文献方法^[1,6,9], 将“2.1”项下适量提取液作为总药液, 10 000 r/min 离心 ($6\,710\times g$, 离心半径 6.0 cm) 30 min, 取沉淀即为沉淀相态 (sediment phase of BDD, BDDS)。离心后的上清液加入到透析袋后, 放置于装有 200 mL 超纯水的烧杯中, 透析 30 min, 取出透析袋中样品, 12 000 r/min 离心 ($9\,670\times g$, 离心半径 6.0 cm) 30 min, 吸取上清液, 微量沉淀合并于沉淀相态中, 此过程记作 1 次, 如此透析-离心 3 次, 上清液为纳米相态 (nano-sized phase of BDD, BDDN)。将“2.1”项下制备的总药液及拆分到的各个相态冷冻干燥, 保存备用。

2.3 相态表征

2.3.1 丁达尔效应及扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 观察 将 BDD 煎煮 120 min 的原药液、纳米相态、沉淀相态样品溶液适量, 观察其外观形态, 并用激光笔观察其丁达尔效应, 结果如图 1 所示。BDD 原药液和沉淀相态溶液均呈棕褐色的浑浊状态, 纳米相态溶液呈现黄棕色澄清透明的状态。经激光笔照射后, 纳米相态溶液中呈现明显的光路, 具有显著的丁达尔效应。沉淀相态丁达尔效应不明显, 而原药液中有微弱的光路, 但溶液较纳米相态浑浊, 表明原药液是由多相态混合的复杂体系。

将 BDD 煎煮 120 min 的原药液、纳米相态、沉淀相态样品溶液适量, 分别取适量滴到硅片上, 待

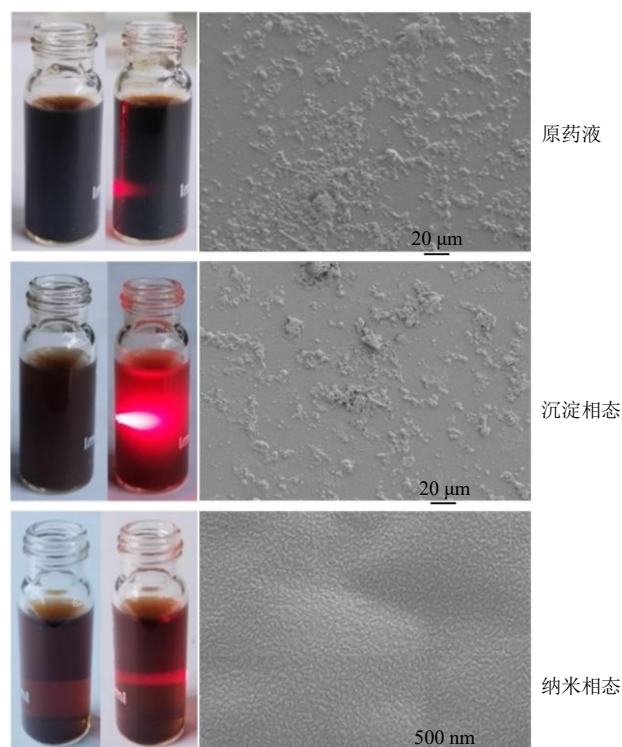


图 1 不同相态的丁达尔效应及 SEM 图

Fig. 1 Tyndall effect and SEM images of different phases 水分挥干, 表面喷金, 置 SEM 下观察其微观形貌。如图 1 所示, 原药液以分散球形及不规则聚集体为主, 混悬相态呈现簇状聚集结构, 而纳米相态则颗粒分布更小且更均匀。

2.3.2 粒径、多分散指数 (polydispersity index, PDI)、 ζ 电位的测定 室温 (25 $^{\circ}\text{C}$) 下, 使用纳米激光粒度仪测定“2.2”项下纳米相态的粒径、PDI 及 ζ 电位, 结果如表 1 所示。不同煎煮时间纳米相态粒径在 200~370 nm, 随着煎煮时间延长粒径先增大后减小, 并在煎煮时间为 80 min 时粒径达到最大值。PDI 与体系分散均匀性密切相关, 其值越小, 均匀性越好^[10], PDI 结果显示, 随着煎煮时间的延长纳米相态 PDI 先增大后减小, 表明随着煎煮时间延长, 表 1 不同煎煮时间 BDD 纳米相态的粒径、PDI 及 ζ 电位 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Particle size, PDI, and ζ potential of BDD nano-phase with different decoction time ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

煎煮时间/min	粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV
20	215.87 $\pm$ 51.85	0.27 $\pm$ 0.04	-12.53 $\pm$ 1.67
40	249.40 $\pm$ 50.87	0.29 $\pm$ 0.04	-13.80 $\pm$ 2.17
60	322.07 $\pm$ 106.30	0.31 $\pm$ 0.19	-13.47 $\pm$ 1.22
80	365.03 $\pm$ 39.43	0.35 $\pm$ 0.04	-14.51 $\pm$ 0.61
100	276.60 $\pm$ 62.76	0.29 $\pm$ 0.10	-21.50 $\pm$ 0.79
120	218.87 $\pm$ 51.85	0.27 $\pm$ 0.02	-20.08 $\pm$ 4.63

纳米相态均匀性变好。 ζ 电位与分散体系的稳定性有关,其绝对值越大,分散体系中的微粒间的斥力越大,表明体系的稳定性越强。纳米相态电位随着煎煮时间增加, ζ 电位绝对值逐渐增加,静电排斥力最强,纳米相态稳定性逐渐增强。

采用激光粒度仪测定“2.1”及“2.2”项下原药

液、沉淀相态的粒径及其粒径分布 [span , $\text{span} = (d_{0.9} - d_{0.1})/d_{0.5}$, 其中, $d_{0.1}$ 表示 10% 的粒子粒径, $d_{0.5}$ 表示 50% 的粒子粒径, $d_{0.9}$ 表示 90% 的粒子粒径], 结果如表 2 所示。原药液、沉淀相态粒径分布 span 值均大于 1, 表明原药液及沉淀相态范围粒子大小范围较大, 不均一, 属于多相体。

表 2 不同煎煮时间 BDD 以及沉淀相态的粒径及粒径分布 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 2 Particle size and particle size distribution of BDD and precipitation-phase with different decoction time ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

煎煮时间/min	沉淀相态				BDD 原药液			
	$d_{0.1}/\mu\text{m}$	$d_{0.5}/\mu\text{m}$	$d_{0.9}/\mu\text{m}$	span	$d_{0.1}/\mu\text{m}$	$d_{0.5}/\mu\text{m}$	$d_{0.9}/\mu\text{m}$	span
20	2.74 ± 0.06	27.58 ± 0.48	126.25 ± 3.38	4.48 ± 0.04	2.71 ± 0.05	21.59 ± 0.50	133.06 ± 10.30	6.04 ± 0.26
40	5.52 ± 0.09	28.12 ± 0.70	121.45 ± 3.43	4.12 ± 0.03	2.81 ± 0.05	27.17 ± 1.15	134.84 ± 2.88	4.86 ± 0.09
60	4.87 ± 0.06	32.92 ± 0.54	144.65 ± 2.99	4.25 ± 0.07	3.40 ± 0.25	31.42 ± 1.83	144.89 ± 18.39	4.50 ± 0.03
80	5.26 ± 0.02	38.29 ± 0.22	141.01 ± 2.31	3.55 ± 0.04	5.92 ± 0.05	29.47 ± 0.29	119.67 ± 0.69	3.86 ± 0.05
100	4.16 ± 0.02	38.40 ± 1.24	141.40 ± 4.16	3.57 ± 0.06	3.08 ± 0.07	27.59 ± 0.19	88.39 ± 2.25	3.09 ± 0.06
120	4.67 ± 0.01	38.30 ± 1.94	166.92 ± 0.45	4.24 ± 0.23	3.77 ± 0.02	25.92 ± 0.58	89.02 ± 4.74	3.29 ± 0.40

2.3.3 紫外-可见分光光谱 (ultraviolet-visible spectroscopy, UV-vis) 表征 将“2.1”及“2.2”项下的 BDD 原药液及各相态溶液进行全波长扫描, 设置检测波长为 190~800 nm, 结果见图 2。不同煎煮时间的 BDD 纳米相态及煎煮 120 min 的原药液和沉淀相态均在 220~280 nm 存在吸收, 此为苯环的 B 带共轭双键 ($\pi \rightarrow \pi^*$) 跃迁, 系芳香环类成分的典型发色团特征。200~220 nm 主要为饱和官能团 (如羟基、醚键) 的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁。由图 2 可知, 不同相态样品的紫外吸收波长类似, 仅峰强度不同, 说明各相态样品总体成分相似, 但溶出成分的浓度有所不同。

2.3.4 傅里叶变换红外光谱 (Fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR) 表征 取各样品冻干粉末与光

谱级溴化钾混合研磨, 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 3。

在 3 379 cm^{-1} 附近的宽吸收峰, 证明样品中存在分子间氢键缔合的 O-H 伸缩振动; 2 930、1 412 cm^{-1} 处为中等强度吸收峰, 属于饱和烷基的 C-H 伸缩及弯曲振动; 在 1 600 cm^{-1} 和 1 500~1 450 cm^{-1} 区域出现中等强度吸收峰, 分别对应芳香环 C=C 反对称伸缩振动与对称伸缩振动; 587 cm^{-1} 处弱吸收峰归属于芳香环 C-H 面外弯曲振动, 表明体系中存在稳定的芳香环结构^[11], 且不同处理时间及不同相态样品均未导致芳香环骨架特征峰消失, 说明芳香环结构相对稳定。

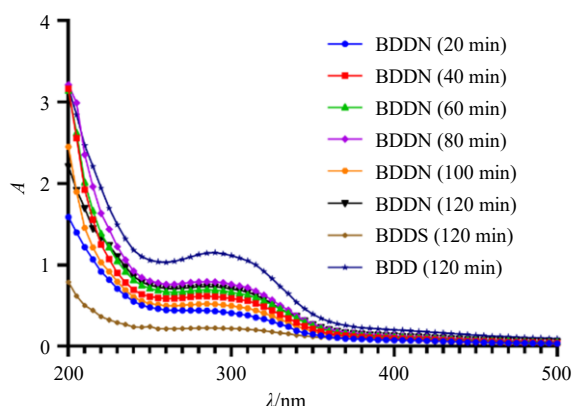


图 2 不同煎煮时间各相态的 UV-vis 光谱

Fig. 2 UV-vis spectra of each phase at different decoction time

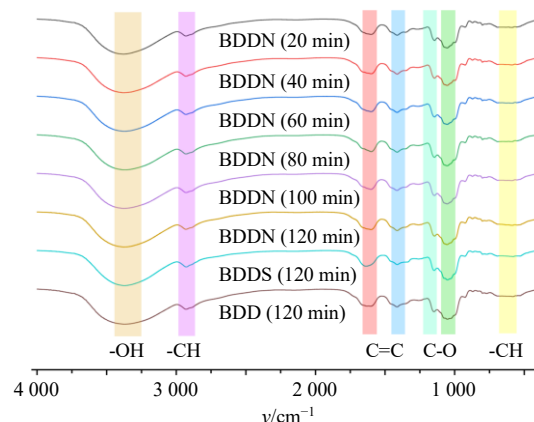


图 3 不同煎煮时间各相态的 FT-IR 光谱

Fig. 3 FT-IR spectra of each phase at different decoction time

1 143 cm^{-1} 与 1 053 cm^{-1} 处呈现 2 个连续强吸收峰, 主要为 C-O 伸缩振动及 C-O-C 醚键振动, 表明结构中存在多个含氧官能团, 系多糖特征吸收峰^[12]。不同煎煮时间的纳米相态与煎煮 120 min 的原药液、沉淀相态冻干粉的 FT-IR 图峰形相似而峰强度不同, 表明 BDD 各相态均含有相同的官能团类型, 但含量不同。

2.4 多糖及蛋白质含量测定

2.4.1 苯酚-硫酸法测定多糖含量 精密称定葡萄糖对照品 10 mg 置于 100 mL 量瓶中, 加蒸馏水超声溶解并定容至刻度线, 作为 0.1 mg/mL 葡萄糖对照品溶液。分别吸取 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL 葡萄糖对照品溶液, 置于试管中并用蒸馏水补足至 1 mL, 加入 5% 苯酚 1 mL, 混匀, 加入 5.0 mL 硫酸, 摇匀, 在 100 $^{\circ}\text{C}$ 条件下水浴 30 min, 冰水浴至冷却。在 485 nm 波长下测定各质量浓度葡萄糖对照品的吸光度 (A) 值, 以葡萄糖对照品质量浓度为横坐标 (X), A 值为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程 $Y=0.0115X-0.0148$, $r=0.9958$, 线性范围 20~100 $\mu\text{g/mL}$ 。分别取 BDD 原药液、纳米相态、沉淀相态冻干粉样品, 精密称定, 分别取适量稀释至适宜质量浓度的样品溶液, 置于比色皿

中, 在 485 nm 波长下测定样品 A 值并计算其含量。结果如表 3 所示, 不同煎煮时间纳米相态、沉淀相态、原药液中多糖的质量分数分别为 305~446、186~525、365~712 mg/g, 可见, 随着煎煮时间的延长, 不同相态中的多糖含量逐渐增加。

2.4.2 BCA 法测定蛋白含量 参考文献报道的蛋白含量测定方法^[13]。依据 BCA 试剂盒说明书操作, 将试剂 A 应用液和试剂 B 按体积比 50:1, 混合均匀作为 BCA 工作液, 配制 25、50、100、200、300、400、500 $\mu\text{g/mL}$ 蛋白质标准溶液, 分别吸取 20 μL 标准溶液于 96 孔板中, 加入 200 μL BCA 工作液, 混匀, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育 60 min, 在 562 nm 波长下测定 A 值。以 A 值为纵坐标 (Y), 蛋白质质量浓度为横坐标 (X), 计算出标准曲线的回归方程为 $Y=0.0014X+0.0575$, $R^2=0.9996$, 线性范围为 25~500 $\mu\text{g/mL}$ 。分别吸取 20 μL 稀释至适宜质量浓度的样品溶液置于 96 孔板中, 按上述操作方法测定 A 值, 代入标准曲线中计算各样品中蛋白质含量, 结果如表 3 所示。不同煎煮时间纳米相态、沉淀相态、原药液中蛋白质质量分数分别为 227~286、34~65、257~420 mg/g。且随着煎煮时间的延长, 不同相态中的蛋白质含量逐渐增加。

表 3 不同煎煮时间 BDD 以及纳米相态、沉淀相态的多糖及蛋白质含量 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 3 Polysaccharide and protein contents of BDD and its nanophase and sediment phase at different decoction time ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

煎煮时间/min	多糖/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)			蛋白质/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)		
	纳米相态	沉淀相态	原药液	纳米相态	沉淀相态	原药液
20	305.99 $\pm$ 6.13	186.83 $\pm$ 7.21	365.97 $\pm$ 1.58	227.45 $\pm$ 10.19	34.70 $\pm$ 0.96	257.15 $\pm$ 5.58
40	344.98 $\pm$ 1.67	221.36 $\pm$ 5.54	513.02 $\pm$ 1.41	232.10 $\pm$ 9.06	40.22 $\pm$ 1.35	323.55 $\pm$ 7.08
60	342.16 $\pm$ 1.84	231.98 $\pm$ 7.21	586.69 $\pm$ 1.53	285.87 $\pm$ 6.11	50.90 $\pm$ 1.11	365.35 $\pm$ 1.53
80	362.89 $\pm$ 3.05	304.01 $\pm$ 10.07	612.85 $\pm$ 0.89	286.59 $\pm$ 13.77	50.41 $\pm$ 2.39	377.20 $\pm$ 0.89
100	389.02 $\pm$ 10.18	467.55 $\pm$ 10.44	632.72 $\pm$ 0.12	274.50 $\pm$ 3.42	55.74 $\pm$ 1.11	393.15 $\pm$ 0.85
120	446.33 $\pm$ 2.10	525.03 $\pm$ 4.75	712.68 $\pm$ 0.85	274.42 $\pm$ 11.78	65.99 $\pm$ 0.80	420.15 $\pm$ 0.12

2.5 指纹图谱研究

2.5.1 色谱条件 AcclaimTM 120- C_{18} 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈; 梯度洗脱程序: 0~15 min, 2% 乙腈; 15~21 min, 2%~5% 乙腈; 21~31 min, 5%~15% 乙腈; 31~41 min, 15%~17% 乙腈; 41~65 min, 17%~25% 乙腈; 65~70 min, 25%~40% 乙腈; 70~75 min, 40%~90% 乙腈; 75~80 min, 90% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$; 检测波长 203、315 nm; 进样量为 10 μL 。

2.5.2 供试品溶液的制备 分别称取“2.1”项下制备的 BDD 药液以及“2.2”项下制备的各相态粉末各 0.1 g, 精密称定, 置于具塞锥形瓶中, 加甲醇 25 mL, 称定质量, 超声处理 30 min, 加甲醇补足减失的质量, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 即得供试品溶液。

2.5.3 精密度考察 取“2.2”项下制备的 BDD 120 min 纳米相态冻干粉适量, 按照“2.5.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.5.1”项下色谱条件连续 6 次进样测定。分别以 8 号峰 (203 nm, 地黄苷 D)、23 号峰 (315 nm, 王百合苷 B) 为参照峰, 计算得

各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.01%~0.25%，相对峰面积的 RSD 为 0.43%~1.90%，结果表明该仪器精密度良好。

2.5.4 稳定性考察 取“2.2”项下制备的 BDD 120 min 纳米相态冻干粉适量，按照“2.5.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.5.1”项下色谱条件分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样测定。分别以 8 号峰（203 nm，地黄苷 D）、23 号峰（315 nm，王百合苷 B）为参照峰，计算得各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.02%~0.48%，相对峰面积的 RSD 为 0.70%~2.14%，结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性较好。

2.5.5 重复性考察 取“2.2”项下制备的 BDD 120 min 纳米相态冻干粉适量，按照“2.5.2”项下方法制备供试品溶液 6 份，按照“2.5.1”项下色谱条件进样测定。分别以 8 号峰（203 nm，地黄苷 D）、23 号峰（315 nm，王百合苷 B）为参照峰，计算得各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.01%~0.85%，相对峰面积的 RSD 为 1.87%~2.86%，结果表明该方法重复性良好。

2.5.6 指纹图谱的建立及分析 取不同煎煮时间 BDD 的纳米相态、沉淀相态以及原药液粉末，按照“2.5.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.5.1”项下色谱条件进样测定。将不同煎煮时间 BDD 及其各相态样品的指纹图谱测定数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012 版）”进行分析。得到不同煎煮时间 BDD 及其各相态样品的叠加指纹图谱及对照指纹图谱（R），结果见图 4，不同检测波长下共标定了 25 个共有峰。其中，峰 8（203 nm，地黄苷 D）、峰 23（315 nm，王百合苷 B）分离度较好，是百合地黄汤中的重要活性成分^[8]，因此，选择其作为参照峰（S）。

本研究采用 Metabo Analyst 6.0 软件（<https://www.metaboanalyst.ca/>）对不同煎煮时间 BDD 及其不同相态样品的指纹图谱进行层次聚类分析（hierarchical cluster analysis, HCA）、主成分分析（principal component analysis, PCA）和偏最小二乘法-判别分析（partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA）。HCA 与 PCA 结果（图 5、6）表明，BDD 原药液与纳米相态聚为 1 类，沉淀相态聚为 1 类。PLS-DA 结果（图 7）显示，BDD 不同相态被分为 3 类，即 BDD 原药液、纳米相态和沉淀相态。

综上，BDD 不同相态化学成分存在显著区别，相较而言，煎煮时间对成分轮廓的影响较小，且纳米相态与原药液整体成分轮廓更接近。为进一步筛选出不同相态的关键差异成分，采用 PLS-DA 结合变量重要性投影（variable importance projection, VIP）值对关键特征峰进行大小排列，结果如图 8 所示，结果发现 VIP 值>1 的特征峰包括 F25、F21、F23、F24、F17、F6、F9、F11、F8、F7、F3、F19。

2.6 多成分含量测定

2.6.1 色谱条件 同“2.5.1”项。

2.6.2 对照品溶液的制备 分别精密称取梓醇、地黄苷 D、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、王百合苷 A、王百合苷 B、王百合苷 C 对照品适量，用甲醇溶解并定容，分别配制成质量浓度为 1.500、3.500、0.190、0.230、0.800、1.990、0.098 mg/mL 的单一对照品储备液。分别精密量取单一对照品适量，置于 10 mL 棕色量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，即为混合对照品储备液。于 4℃ 下避光保存。

2.6.3 供试品溶液的制备 同“2.5.2”项。

2.6.4 阴性对照溶液的制备 分别取百合、地黄药材饮片适量，采用“2.1”项下煎煮 120 min 的方法进行提取，分别制备为缺地黄、缺百合阴性对照样品，继续采用“2.5.2”项下方法制备为缺地黄、缺百合阴性对照溶液。

2.6.5 专属性考察 取混合对照品溶液、不同相态供试品溶液及缺地黄、缺百合阴性对照溶液，分别进样分析，记录色谱图。HPLC 色谱图分别见图 9。可见不同相态中 7 种成分的分离效果良好，且阴性对照无干扰。

2.6.6 线性关系考察 取混合对照品储备液，加入甲醇等比稀释成混合对照品溶液，制得系列不同质量浓度的混合对照品溶液，按照“2.5.1”项下检测条件进样分析。以各成分峰面积（Y）对质量浓度（X）进行线性回归，得回归方程分别为梓醇 $Y=4.389 4 X-214.130$ ， $R^2=0.999 0$ ，线性范围 0.010~0.100 μg/mL；地黄苷 D $Y=2.027 6 X-155.620$ ， $R^2=0.999 6$ ，线性范围 0.028~0.280 μg/mL；毛蕊花糖苷 $Y=24.569 0 X-29.164$ ， $R^2=0.999 9$ ，线性范围 0.008~0.080 μg/mL；异毛蕊花糖苷 $Y=14.127 0 X-18.100$ ， $R^2=0.999 1$ ，线性范围 0.005~0.050 μg/mL；王百合苷 A $Y=30.003 0 X+62.028$ ， $R^2=0.999 4$ ，线性范围 0.060~0.600 μg/mL；王百合苷 B $Y=32.466 0 X+13.161$ ， $R^2=0.999 6$ ，线性范围 0.050~

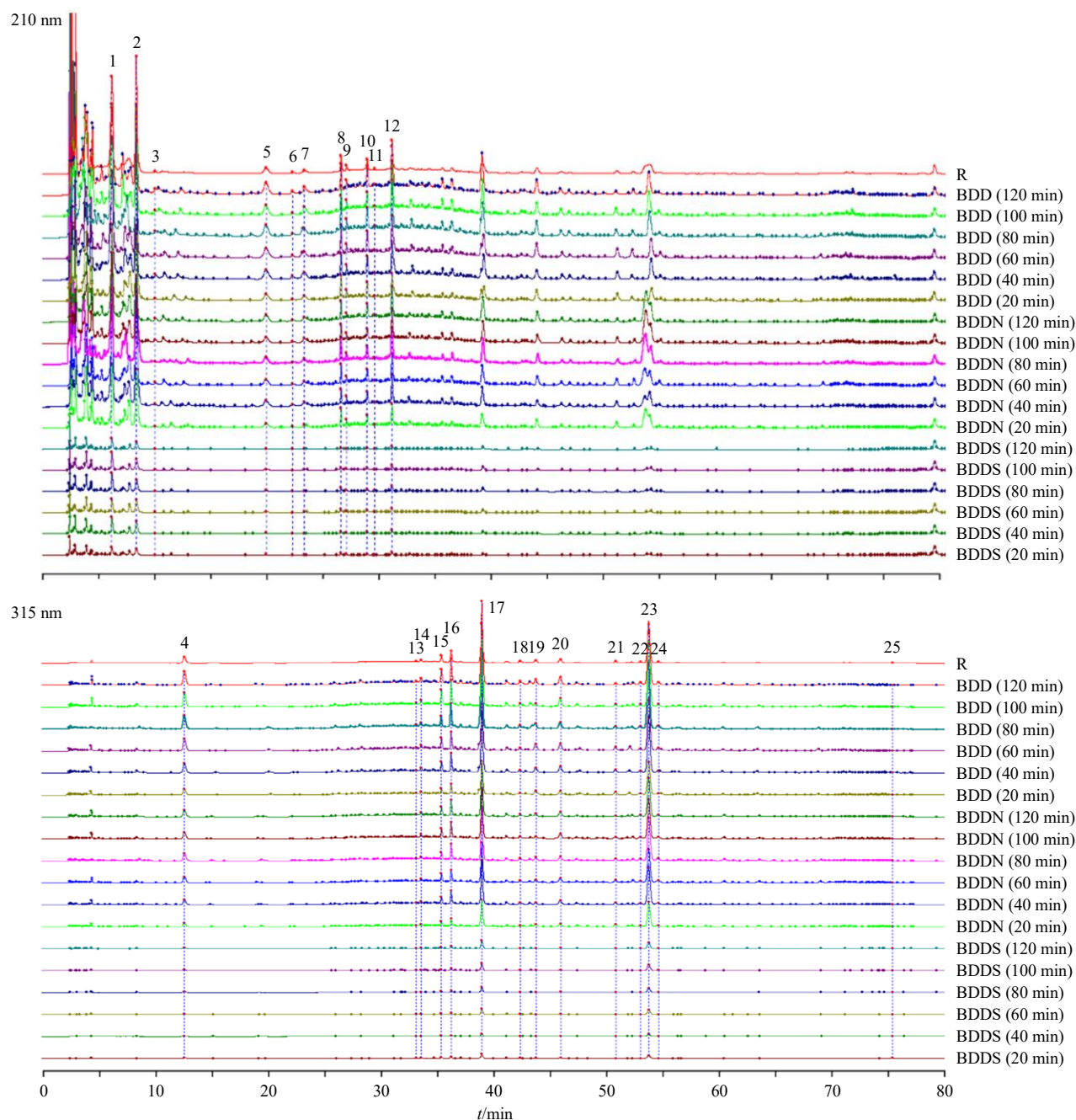


图4 不同煎煮时间BDD以及纳米相态、沉淀相态的HPLC指纹图谱

Fig. 4 HPLC fingerprints of BDD and its nanophase and sediment phase at different decoction time

0.500 $\mu\text{g/mL}$; 王百合苷 C $Y=19.546 0 X-11.499$, $R^2=0.999 9$, 线性范围 0.064~0.640 $\mu\text{g/mL}$; 结果表明7种成分在各自质量浓度范围内线性关系良好, R^2 均大于 0.999。

2.6.7 精密度考察 取“2.5.2”项下供试品溶液适量, 在“2.5.1”项下色谱条件连续进样6次, 测定峰面积, 7种成分梓醇、地黄苷D、王百合苷C、王百合苷A、毛蕊花糖苷、王百合苷B、异毛蕊花糖苷峰面积的RSD分别为1.50%、1.18%、1.05%、

0.59%、0.80%、0.53%、1.01%, 结果表明该仪器精密度良好。

2.6.8 稳定性考察 取按照“2.2”项下制备的BDD 120 min 纳米相态冻干粉适量, 按照“2.5.2”项下方法制备供试品溶液, 分别于制备后0、2、4、8、12、24 h, 按照“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 各成分梓醇、地黄苷D、王百合苷C、王百合苷A、毛蕊花糖苷、王百合苷B、异毛蕊花糖苷峰面积的RSD分别为0.91%、1.34%、1.71%、1.17%、1.83%、1.38%、

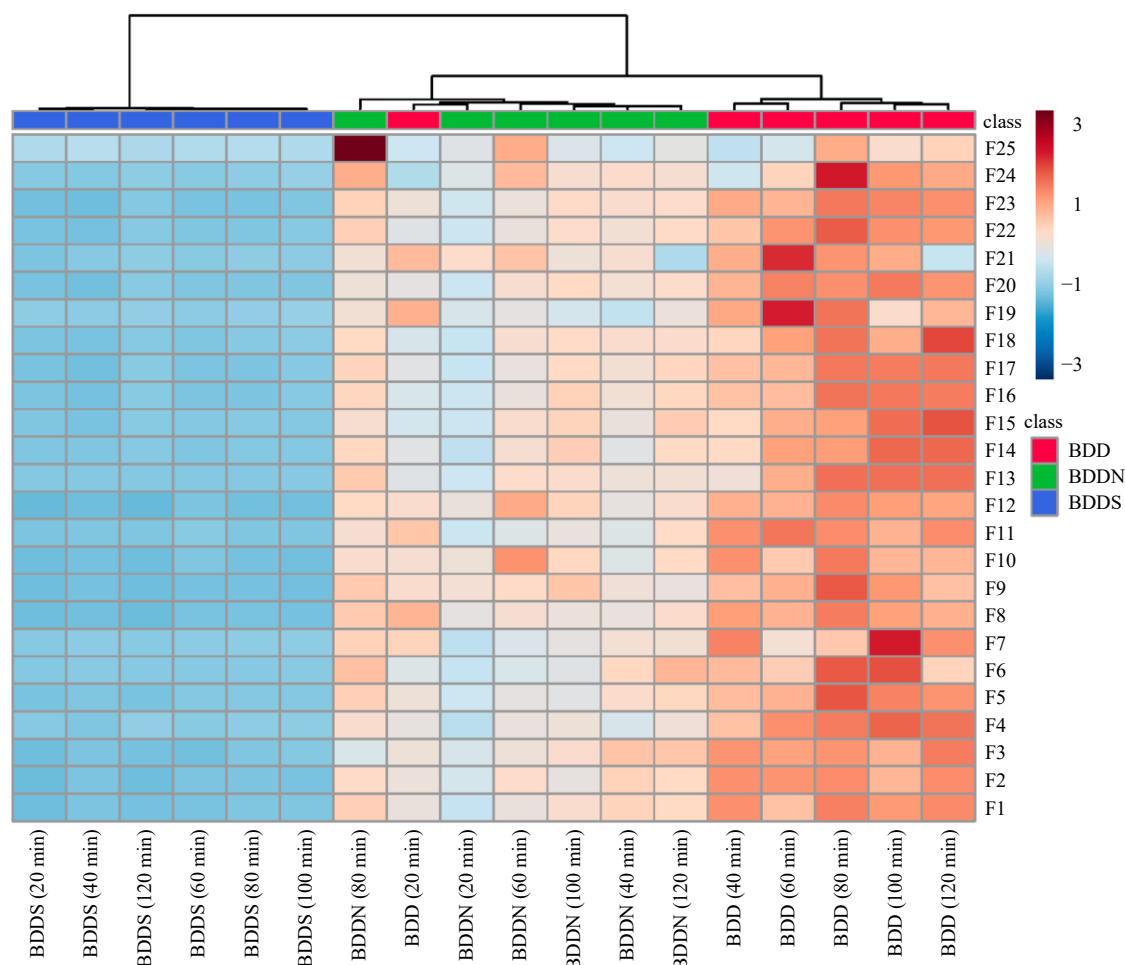


图 5 不同相态不同煎煮时间特征峰 HCA 图

Fig. 5 HCA dendrogram of characteristic peaks in different phases at different decoction time

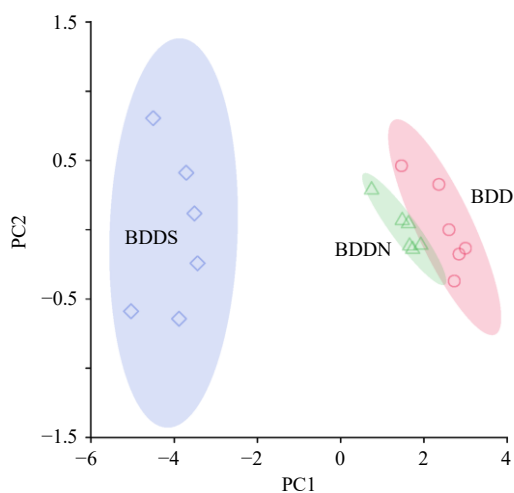


图 6 不同相态不同煎煮时间特征峰 PCA 图

Fig. 6 PCA score plot of characteristic peaks in different phases at different decoction time

2.01%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性较好。

2.6.9 重复性考察 取按“2.2”项制备的 BDD 120 min 纳米相态冻干粉适量, 按照“2.5.2”项下方法

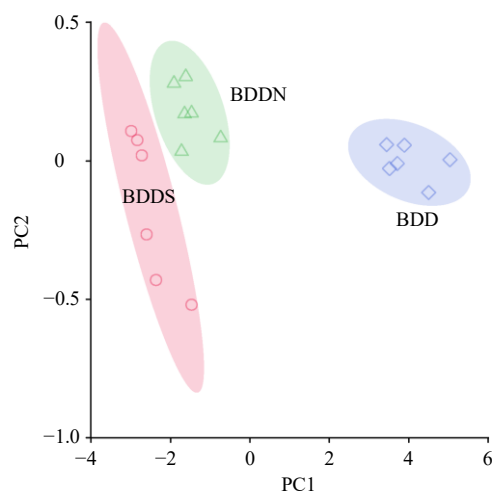


图 7 不同相态不同煎煮时间特征峰 PLS-DA 图

Fig. 7 PLS-DA plot of characteristic peaks in different phases at different decoction time

平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.5.1”项下色谱条件对各成分进行测定, 计算得到梓醇、地黄苷 D、王百合苷 C、王百合苷 A、毛蕊花糖苷、王百合苷

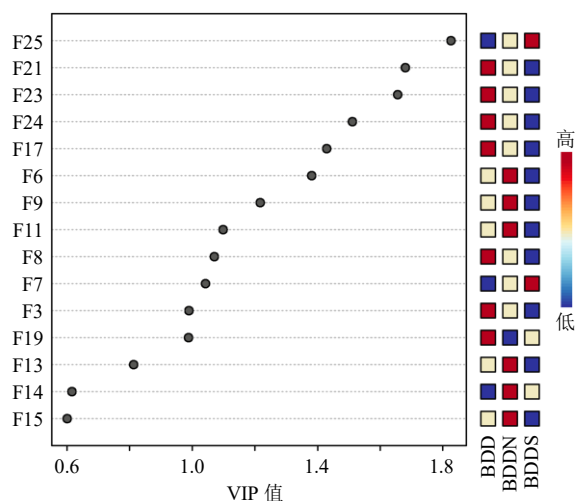
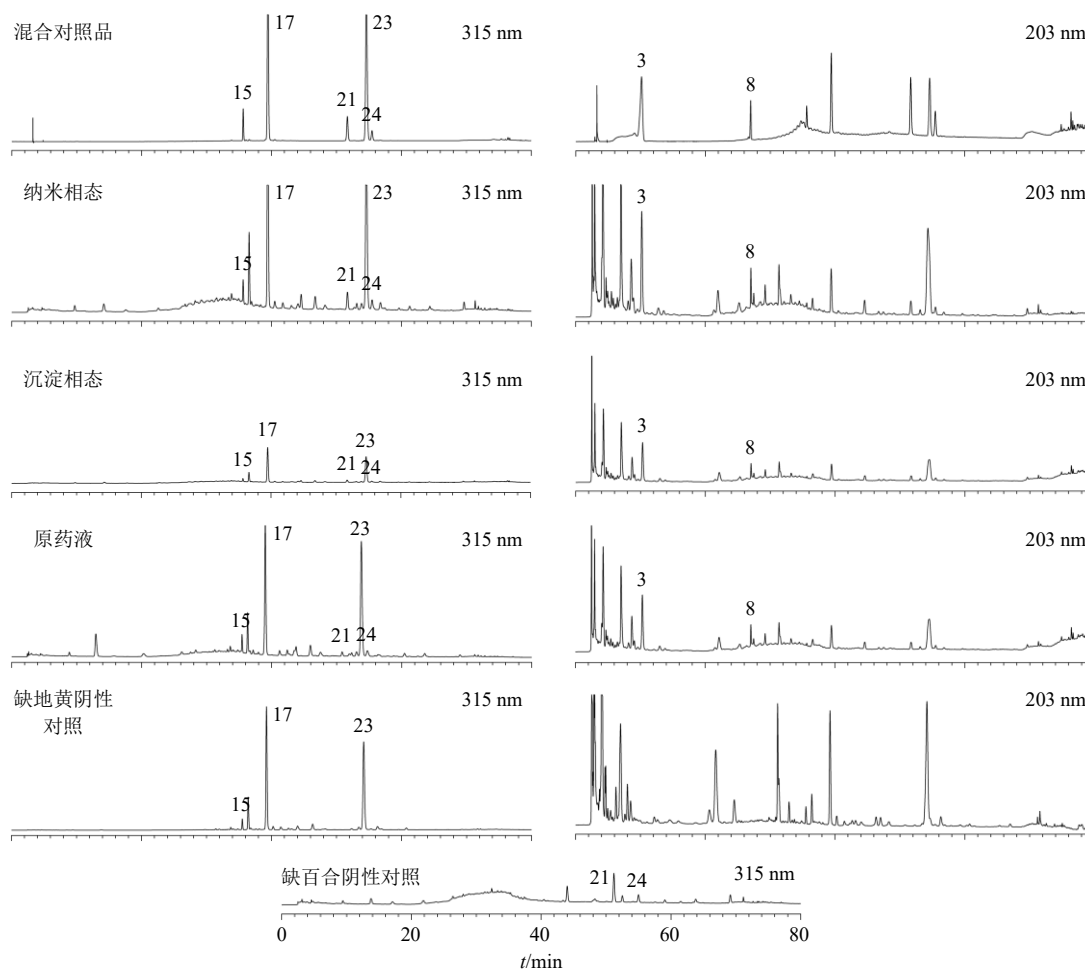


图 8 不同相态不同煎煮时间特征峰 PLS-DA VIP 图
Fig. 8 VIP plot of characteristic peaks in different phases at different decoction time based on PLS-DA

B、异毛蕊花糖苷质量分数的 RSD 分别为 2.02%、2.13%、2.65%、2.56%、2.71%、2.10、2.57%，结果表明该方法重复性良好。

2.6.10 加样回收率考察 取已知 7 个成分含量的 BDD 120 min 纳米相态冻干粉 6 份，按照 1:1 的比例精密加入各对照品，按照“2.5.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.5.1”项下色谱条件进行测定，记录各成分峰面积，并计算其加样回收率。结果显示梓醇、地黄苷 D、王百合苷 C、王百合苷 A、毛蕊花糖苷、王百合苷 B、异毛蕊花糖苷的平均加样回收率分别为 98.54%、101.83%、97.72%、99.39%、100.27%、99.56%、102.67%，RSD 分别为 2.61%、1.21%、2.05%、2.45%、2.21%、2.31%、2.95%，结果表明该方法的准确度良好。

2.6.11 样品测定 取 BDD 药液及各相态粉末冻干



3-梓醇; 8-地黄苷 D; 15-王百合苷 C; 17-王百合苷 A; 21-毛蕊花糖苷; 23-王百合苷 B; 24-异毛蕊花糖苷。

3-catalpol; 8-rehmannioside D; 15-regaloside C; 17-regaloside A; 21-verbascoside; 23-regaloside B; 24-isoverbascoside.

图 9 检测波长 315、203 nm 下混合对照品、BDD 原药液及其不同相态样品和缺地黄、缺百合阴性对照的 HPLC 图
Fig. 9 HPLC images of mixed reference substance, BDD original liquid medicine and its samples with different phases, and negative controls lacking *Rehmanniae Radix* and *Lilii Bulbus* at wavelengths of 315 and 203 nm

粉,按照“2.5.2”项下方法制备供试品溶液,按照“2.5.1”项下色谱条件进行测定,记录各成分峰面积,并计算各成分在各相态中的含量,结果见表4。7种成分在不同相态中的含量差异较大,在同一煎煮时间下,梓醇、王百合苷C、王百合苷A、王百合苷B、异毛蕊花糖苷5种成分在纳米相态中的含量高于沉淀相态以及原药液,地黄苷D、毛蕊花糖苷在纳米相态中的含量高于沉淀相态。因此,7种成分主要富集在纳米相态中。此外,随着煎煮时间

的延长,7种成分质量分数呈现的变化趋势有所差异,其中在煎煮40 min时,梓醇在纳米相态中溶出达到最大;在煎煮时间为80 min时,地黄苷D、毛蕊花糖苷、王百合苷B异毛蕊花糖苷在纳米相态溶出达到最大;煎煮时间为120 min时,王百合苷C、A在纳米相态溶出达到最大。

3 讨论

本研究通过“高速离心-透析”法成功分离了BDD煎煮液中的纳米相态和混悬相态。通过物理表

表4 不同煎煮时间BDD以及纳米相态、沉淀相态中7种成分含量 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Contents of seven components in BDD and its nanophase and sediment phase at different decoction time ($\bar{x} \pm s, n=3$)

相态	煎煮时间/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)						
		梓醇	地黄苷D	王百合苷C	王百合苷A	毛蕊花糖苷	王百合苷B	异毛蕊花糖苷
纳米相态	20	3.613±0.012	3.243±0.015	0.409±0.003	2.266±0.021	0.171±0.003	1.691±0.009	0.182±0.006
	40	4.015±0.007	4.838±0.043	0.445±0.003	2.357±0.037	0.183±0.006	2.094±0.021	0.267±0.008
	60	3.399±0.006	5.620±0.022	0.465±0.002	2.413±0.046	0.222±0.004	2.262±0.016	0.369±0.008
	80	3.209±0.003	6.207±0.046	0.484±0.002	2.548±0.035	0.140±0.004	2.733±0.015	0.377±0.005
	100	3.259±0.003	4.144±0.013	0.468±0.004	2.249±0.028	0.136±0.002	2.349±0.017	0.241±0.006
	120	3.171±0.008	4.848±0.027	0.490±0.003	2.567±0.042	0.116±0.004	2.513±0.010	0.263±0.005
沉淀相态	20	1.806±0.009	3.725±0.030	0.402±0.002	1.382±0.018	0.087±0.001	1.383±0.008	0.120±0.004
	40	2.106±0.009	4.440±0.024	0.415±0.002	1.334±0.016	0.093±0.002	1.432±0.007	0.152±0.006
	60	2.255±0.006	3.560±0.018	0.301±0.002	1.317±0.012	0.099±0.002	1.478±0.006	0.178±0.003
	80	2.364±0.006	3.831±0.020	0.363±0.003	1.706±0.020	0.098±0.003	1.792±0.005	0.213±0.002
	100	2.350±0.005	3.838±0.021	0.353±0.001	1.820±0.027	0.089±0.002	1.833±0.003	0.184±0.003
	120	2.409±0.003	3.821±0.035	0.359±0.002	1.848±0.048	0.090±0.002	1.816±0.007	0.188±0.003
原药液	20	2.151±0.005	3.359±0.031	0.222±0.001	1.058±0.008	0.106±0.003	1.663±0.007	0.181±0.005
	40	2.352±0.006	3.669±0.035	0.324±0.001	1.313±0.011	0.156±0.003	1.863±0.008	0.227±0.003
	60	2.378±0.008	4.174±0.028	0.336±0.001	1.890±0.019	0.179±0.003	1.942±0.008	0.296±0.003
	80	2.551±0.005	4.709±0.005	0.316±0.001	2.037±0.025	0.185±0.002	1.974±0.005	0.294±0.003
	100	3.089±0.003	4.826±0.040	0.394±0.001	1.888±0.020	0.182±0.003	2.173±0.007	0.205±0.002
	120	2.744±0.001	4.946±0.036	0.376±0.002	1.973±0.010	0.183±0.002	2.184±0.008	0.201±0.002

征发现,煎煮过程中BDD原汤的粒径先增大后减小,在40 min时粒径最大,沉淀相态的粒径在80 min时达到最大。随煎煮时间延长纳米相态的粒径先增大而后逐渐减小,ζ电位逐渐增加,PDI溶液先增大后减小,表明纳米相态稳定性逐渐增强,此现象揭示了BDD煎煮过程中纳米相态从“结构重组”到“稳定化”的动态演变过程。在煎煮初期,随着有效成分溶出,纳米颗粒通过疏水相互作用或氢键发生快速聚集,导致粒径增大、粒径分布变宽。但持续的热力学作用和剪切力(沸腾对流)促使这些松散聚集体发生“熟化”和“再分散”,形成更小、更均匀的纳米颗粒,故后期粒径减小、PDI降低^[4]。

与此同时,ζ电位的持续增加主要归因于带电分子(如多糖、皂苷)在颗粒表面的吸附增强或表面基团的电离状态优化,从而增加了表面电荷密度,抑制了聚结。综上,该过程反映了纳米相态从“不稳定的快速聚集”向“带电稳定的均质分散”中药汤剂相态演变过程。

本研究通过整合HPLC指纹图谱、化学模式识别及多成分定量技术,系统揭示了BDD及其不同相态的化学特征差异。指纹图谱分析表明,不同相态化学成分存在一定相似性,但其含量存在显著差异。同时通过化学模式识别证明了BDD不同相态成分差异大于不同煎煮时间化学成分差异,并将不

同煎煮时间不同相态分为 3 类,即纳米相态、沉淀相态、原药液,并筛选出梓醇、地黄苷 D、王百合苷 C、王百合苷 A、毛蕊花糖苷、王百合苷 B、异毛蕊花糖苷等 12 个 VIP 值>1 的纳米相态与原药液关键差异成分。文献研究表明,梓醇、地黄苷 D、王百合苷 C、王百合苷 A、毛蕊花糖苷、王百合苷 B、异毛蕊花糖苷均表现出较好的抗抑郁活性^[15-19]。因此,纳米相态实现了有效成分的富集,推测其可能为 BDD 的主要有效相态。

研究发现,随着煎煮时间的变化,BDD 纳米相态的粒径及有效成分含量呈现较好的相关性,均在煎煮时先增加后趋于稳定,故推测煎煮的热力学过程通过影响汤液成分的相互作用从而影响其不同相态中有效成分的溶出。中药“汤液相态”改变与煎煮过程中活性成分间相互作用密不可分。其中,活性成分在非共价键作用力或其他因素影响下(氢键、静电力、范德华力、 π - π 、疏水和配位等)发生相互作用,即为分子自组装,分子自组装可形成不同形态纳米粒、纳米凝胶、纤维和囊泡等^[20]。小檗碱与绿原酸、厚朴酚、马兜铃酸均可通过酸碱络合自组装形成纳米粒(self-assembled nanoparticles, SAN)^[21-23]。大黄黄连泻心汤中有效成分大黄酸、黄连素、甘草酸通过氢键和 π - π 堆积发生自组装形成纳米凝胶^[24]。

此外,研究发现中药多糖、脂质、蛋白等复杂长链结构通过疏水作用或氢键作用与小分子发生自组装,如黄芪水煎液中黄芪多糖与 4 种黄酮类成分通过氢键等自组装形成具有多孔结构和大表面积 of SAN^[25]。由此可见,中药煎煮过程中成分间通过相互作用发生分子自组装行为,形成不同形态纳米粒、纳米凝胶、纤维和囊泡等自组装体,自组装体进一步排列组合进而出现沉淀或絮凝等相态改变的现象。本研究中,BDD 呈现纳米相态、沉淀相态等复杂的多相态体系,其汤液相态变化的与有效成分的分子自组装密切相关。本研究发现,在煎煮过程中梓醇、地黄苷 D、王百合苷 C、王百合苷 A、毛蕊花糖苷、王百合苷 B、异毛蕊花糖苷、多糖等主要富集于纳米相态,其含量远高于原药液和沉淀相态。其原因可能是这些成分均属于糖苷类或者多糖类,具有较好的自组装特性,从而提高有效成分的溶解性和稳定性^[25-27]。

此外,本研究通过 UV-vis 与 FT-IR 表征各相态成分的自组装特征,结果表明各相态煎煮时间的延

长并没有导致 BDD 纳米相态特征峰的位置发生改变,仅峰强度有所不同,说明煎煮时间不会明显影响汤剂成分的自组装方式。不同煎煮时间纳米相态的紫外吸收峰低于原药液但高于沉淀相态,推测随着煎煮延长,苷类、糖类等成分充分溶出,从而通过分子间氢键、 π - π 堆积等作用形成稳定纳米相态,导致发色团共轭体系扩大,纳米相态在 200~300 nm 紫外吸收强度显著增强。

清代徐灵胎在《医学源流论》中指出:“煎药之法,最宜深讲,药之效不效,全在乎此。”正确的煎药方法能最大程度的发挥中药汤剂疗效,而煎法失当则可能导致疗效降低,甚至有害^[28]。百合地黄汤系经典补益方药,滋补药宜慢煎,时间宜长^[29],本研究发现随着煎煮时间延长,BDD 药效成分逐渐增加,其纳米相态的粒径先增加后减小,且稳定性逐渐增强,当煎煮 100~120 min 时,纳米相态粒径、稳定性及有效成分均较好,表明百合地黄汤煎煮时间宜 100~120 min,与滋补药传统煎煮方法宜久煎相一致。因此,本研究对于阐明中医药理论中滋补药煎煮时间的合理性具有重要意义。

本研究从中药汤液相态的微观结构角度探讨 BDD 相态形成与成分分布规律,为理解经典名方汤剂复杂体系的形成机制及阐明其药效物质基础提供了重要的分子动态视角。但 BDD 不同相态的稳定性及药理作用尚不明确,同时 BDD 单煎液、混合液与混煎液纳米相态的形态、成分、药效等差异,还需要进一步研究,后续将从 BDD 纳米相态不同成分间互作机制及药效验证方面开展更系统深入研究,以期进一步阐明 BDD 的药效物质基础与配伍机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨勋玟,简龄龙,杨梅,等. 中药汤剂中相态的形成表征及其药效作用研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59(20): 1917-1924.
- [2] 刘小靖,李桐,袁枝花,等. 基于弱键诱导的小檗碱-黄酮苷类超分子“结构-构象-形态-活性”传导关系探讨中药配伍理论科学内涵 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7001-7009.
- [3] 赵氏淳,陶颖,卢艺,等. 金银花-蒲公英提取液不同相态主要成分含量测定及其对痤疮丙酸杆菌抑制作用的有效相态筛选 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6167-6173.
- [4] Wang Z J, Li W, Lu J H, et al. Revealing the active ingredients of the traditional Chinese medicine decoction

- by the supramolecular strategies and multitechnologies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115704.
- [5] 陈丽. 经典名方泻心汤微观物相结构的物理、化学与药效表征研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2026.
- [6] 高湘婷, 贺鹏, 谯茹, 等. 补阳还五汤煎煮过程 2 种相态与成分变化关系研究 [J]. 中草药, 2025, 56(22): 8113-8125.
- [7] 唐林, 赵洪庆, 杨蕙, 等. 百合地黄汤多糖提取工艺优化及抗焦虑抑郁药效评价 [J]. 中国药房, 2023, 34(8): 923-928.
- [8] 胡超, 赵洪庆, 刘检, 等. 基于谱效关系及活性验证的百合地黄汤抗抑郁成分研究 [J]. 药学报, 2024, 59(5): 1364-1373.
- [9] 何沂灿, 申宝德, 沈成英, 等. 黄芩汤相态拆分及其抗皮肤癣菌作用研究 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3099-3108.
- [10] 王琴, 袁成业, 江勇, 等. 基于“汤剂相态-纳米组装”的气血双补方抗慢性心衰炮制增效机理研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(11): 1185-1190.
- [11] 袁志鹰, 李东洋, 李亚林, 等. 基于 ATR-FTIR 结合 UPLC-DAD 技术鉴别百合及其类似品 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(1): 57-62.
- [12] 翟婷, 黄俊锋, 邵晶, 等. 响应面法优化磷酸化修饰黄芪多糖的工艺及其体外抗氧化活性研究 [J]. 华西药理学杂志, 2026, 41(1): 37-42.
- [13] 王琪, 郭小萌, 倪乾坤, 等. 中药水煎液自组装聚集体研究面临的问题初探 [J]. 药学报, 2024, 59(1): 94-104.
- [14] 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.
- [15] Tang L, Zhao H Q, Yang H, *et al.* Spectrum-effect relationship combined with bioactivity evaluation to discover the main anxiolytic active components of Baihe Dihuang Decoction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117090.
- [16] Guo D J, Mao Q C, Fang X Y, *et al.* Synergistic modulation of microglial polarization by acteoside and ferulic acid via dual targeting of Nrf2 and ROR γ t to alleviate depression-associated neuroinflammation [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(43): e03889.
- [17] Mao Q C, Zhang H X, Zhang Z, *et al.* Co-decoction of *Lilii Bulbus* and *Radix rehmannia Recens* and its key bioactive ingredient verbascoside inhibit neuroinflammation and intestinal permeability associated with chronic stress-induced depression via the gut microbiota-brain axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155510.
- [18] Wu X H, Zhang Y Y, Wang J M, *et al.* Role of SIRT1-mediated synaptic plasticity and neurogenesis: Sex-differences in antidepressant-like efficacy of catalpol [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156120.
- [19] 何丹, 黄建华, 曾宏亮, 等. 基于网络药理学的百合抗抑郁作用机制研究 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(12): 1996-2005.
- [20] Guo X H, Luo W K, Wu L Y, *et al.* Natural products from herbal medicine self-assemble into advanced bioactive materials [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(35): 2403388.
- [21] Fu S Y, Yi X, Li Y, *et al.* Berberine and chlorogenic acid-assembled nanoparticles for highly efficient inhibition of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 473: 134680.
- [22] Xu Y D, Chen Z J, Hao W, *et al.* Berberine and magnolol exert cooperative effects on ulcerative colitis in mice by self-assembling into carrier-free nanostructures [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 538.
- [23] Wang P L, Guo W B, Huang G R, *et al.* Berberine-based heterogeneous linear supramolecules neutralized the acute nephrotoxicity of aristolochic acid by the self-assembly strategy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(28): 32729-32742.
- [24] Luo W K, Yang Z Y, Zheng J, *et al.* Small molecule hydrogels loading small molecule drugs from Chinese medicine for the enhanced treatment of traumatic brain injury [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(42): 28894-28909.
- [25] 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.
- [26] You G J, Feng T, Zhang G Q, *et al.* Preparation, optimization, characterization and *in vitro* release of baicalein-solubilizing glycyrrhizic acid nano-micelles [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120546.
- [27] 沈成英, 胡菲, 朱君君, 等. 中药自组装纳米粒的形成及应用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 4875-4880.
- [28] 王凤霞, 陈芳雯, 沈成英, 等. 中药汤剂煎法的科学内涵研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 994-999.
- [29] 钟麟生. 中药学 [M]. 第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 44.

[责任编辑 郑礼胜]