

# 超分子“印迹模板”视角下中药汤剂相态特征与药效物质基础研究进展

吴事捷<sup>1,2,3</sup>, 杨 靖<sup>1,2,3</sup>, 周世欢<sup>1,2,3</sup>, 乐 意<sup>1,2,3</sup>, 丁彦邳<sup>1,2,3</sup>, 贺福元<sup>1,2,3</sup>, 周 晋<sup>1,2,3\*</sup>

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

**摘 要:** 中药汤剂并非单一的真溶液, 而是由多成分通过非共价键自组装形成的复杂非均相、多相态分散体系。中药超分子“印迹模板”理论为阐释汤剂中多成分识别、非共价组装、相态形成及药效物质基础形态提供了分析视角。从超分子“印迹模板”视角, 综述了中药汤剂中真溶液、胶体、混悬及沉淀等不同相态的形成机制、理化表征、成分分布规律及药效关联。不同相态在粒径、电位及微观形貌上具备显著的物理差异, 且化学成分呈现“相态择优”分布特征, 生物碱、黄酮等关键活性成分往往选择性地富集于胶体或沉淀相中。这种特定的超分子相态结构可能是介导药效发挥的重要物质基础形态, 并与药物溶出、稳定性、体内转运及生物利用度密切相关。其中, 胶体相态常表现出潜在的被动靶向分布特征与增溶作用, 而混悬沉淀相态则通过物理包裹等方式在“减毒”与“缓释”方面发挥关键作用, 为理解中药复方配伍作用提供了相态层面的解释思路。在此基础上, 进一步归纳煎煮动力学演变、基于粒径差异的相态拆分、不同相态的理化表征与药效评价、基于特征成分的逆向组装与机制验证等主要研究思路, 并分析了相态特征用于中药质量评价时面临的关键问题。未来可从原位表征、体内转化过程、相态指纹图谱量化解析及质量评价等方面深化研究, 为阐明中药汤剂药效物质基础和经典名方现代制剂转化提供参考。

**关键词:** 中药汤剂; 相态; 超分子; 印迹模板; 纳米相; 物质基础

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)19-7899-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.032

## Research progress on phase-state characteristics and pharmacodynamic material basis of traditional Chinese medicine decoctions from perspective of supramolecular “imprinting template” theory

WU Shijie<sup>1,2,3</sup>, YANG Jing<sup>1,2,3</sup>, ZHOU Shihuan<sup>1,2,3</sup>, LE Yi<sup>1,2,3</sup>, DING Yanzhi<sup>1,2,3</sup>, HE Fuyuan<sup>1,2,3</sup>, ZHOU Jin<sup>1,2,3</sup>

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Key Laboratory of Drug ability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

**Abstract:** Traditional Chinese medicine (TCM) decoctions are not single true-solution systems, but complex heterogeneous and multiphase dispersed systems formed through the self-assembly of multiple constituents via non-covalent interactions. The supramolecular “imprinting template” theory of TCM provides an analytical perspective for interpreting multi-component recognition, non-covalent assembly, phase-state formation, and the material forms underlying pharmacological activity in decoctions. From this theoretical perspective, this review summarizes the formation mechanisms, physicochemical characterization, component distribution patterns, and pharmacological relevance of different phase states in TCM decoctions, including true solution, colloidal, suspension, and precipitate phases. Different phase states show marked physical differences in particle size,

收稿日期: 2026-04-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(82675169); 湖南省自然科学基金项目(2025JJ80125); 湖南省中医药科研课题(A2023037); 全国中医药研究生教育研究课题(YJS-YB-2023-47); 湖南中医药大学研究生科研创新项目(2025CX089, 2025CX076)

作者简介: 吴事捷, 硕士研究生, 研究方向为药物分析。

\*通信作者: 周 晋, 博士, 教授, 从事药物制剂质量评价研究与中医药超分子与数理特征化研究。E-mail: hnzhoujin@sina.com

potential, and microscopic morphology, and chemical constituents exhibit phase-preferential distribution. Key active constituents such as alkaloids and flavonoids are often selectively enriched in colloidal or precipitate phases. These specific supramolecular phase-state structures may represent important material forms mediating pharmacological effects and are closely related to drug dissolution, stability, *in vivo* transport, and bioavailability. Among them, colloidal phases often show potential passive targeting characteristics and solubilization effects, whereas suspension and precipitate phases may play important roles in toxicity attenuation and sustained release through physical encapsulation, providing a phase-state-based explanation for understanding the compatibility of TCM formulas. In addition, this review further summarizes the main research strategies, including decoction kinetic evolution, phase separation based on particle size differences, physicochemical characterization and pharmacological evaluation of different phase states, and reverse assembly and mechanism verification based on characteristic constituents. The key challenges in applying phase-state characteristics to TCM quality evaluation are also discussed. Future studies may be deepened in terms of *in situ* characterization, *in vivo* transformation processes, quantitative analysis of phase-state fingerprints, and quality evaluation, providing references for elucidating the pharmacodynamic material basis of TCM decoctions and promoting the modern formulation transformation of classical prescriptions.

**Key words:** traditional Chinese medicine decoction; phase state; supramolecular; imprinting template; nanophase; material basis

中药汤剂作为中医药临床应用历史最悠久、范围最广泛的剂型，承载了中华民族数千年的用药智慧与临床经验。长期以来，受限于还原论的研究思维和早期的分析技术<sup>[1]</sup>，学术界往往将中药汤剂简单视为化学成分的水溶液，即“真溶液”体系，重点关注溶解于水中的小分子活性成分，而将煎煮过程中产生的浑浊物、混悬物与沉淀物视为杂质予以去除<sup>[2]</sup>。然而，随着超分子化学、物理药剂学以及纳米科学等学科的发展，特别是“结构中药学”与中药超分子理论的提出，传统上将中药汤剂视为单一真溶液的认识已难以充分解释其多成分互作、多相态共存及药效差异等复杂现象。

现代研究表明，中药汤剂实则是一个复杂的非均相、多相态分散体系。Zhuang 等<sup>[3]</sup>对 84 种中药配方汤剂进行检查，发现这些汤剂均含有大小不一的聚集体，其大小分布范围从纳米到微米之间。在中药复方的共煎过程中，药材中的生物碱、黄酮、皂苷、有机酸、多糖及蛋白质等成分并非孤立存在<sup>[4]</sup>，而是在高温水介质环境中发生溶解、扩散、水解、氧化、络合、吸附、絮凝及共沉淀等一系列物理化学过程<sup>[5]</sup>。这些过程促使多类成分通过氢键、范德华力、静电作用、疏水作用及  $\pi$ - $\pi$  堆积等非共价相互作用发生自组装，形成真溶液、胶体、混悬液、乳浊液及沉淀等多种相态结构<sup>[6-8]</sup>。基于中药超分子“印迹模板”理论<sup>[9]</sup>，中药汤剂可以理解为一个由多成分通过非共价键自组装形成的天然超分子体系，其宏观表现即为汤剂的“相态”。从这一角度看，汤剂中的胶体、混悬物或沉淀物并非为无效杂质，而是多成分相互作用后形成的超分子结构单元<sup>[10]</sup>。这些超分子结构

单元也可能是中药药性（四气五味、归经）传递和药效发挥的重要物质基础形态，因此，从“相态”角度重新认识中药汤剂，有助于突破单纯以化学成分含量解释药效的局限。

近年来，围绕中药汤剂相态的形成、表征及药效关联已有较多研究报道。例如，黄芩-黄连等药对在共煎过程中可形成混悬或沉淀相态，并可能与配伍减毒、苦味降低及抗菌活性调节有关<sup>[11]</sup>；生脉饮等复方研究则提示胶体相态可能是其药效表达的重要载体之一<sup>[12]</sup>。这些研究表明，中药汤剂中不同相态不仅具有粒径、电位、浊度及微观形貌等物理差异，也可能存在成分富集和药效贡献方面的差异。因此，相态研究能为阐释中药复方配伍、药效物质基础及质量评价提供新的研究切入点。

本文基于中药超分子“印迹模板”理论，围绕中药汤剂不同相态的形成机制、理化表征、成分分布规律、药效差异及质量评价进行系统梳理，并从成分间选择性识别、非共价相互作用及相态形成演变等角度归纳其可能的形成机制。在此基础上，进一步总结中药汤剂相态研究的主要思路及存在的问题，尝试提出可验证的研究假设和方法学框架，以期阐明中药汤剂药效物质基础及构建基于相态特征的质量评价体系提供参考。

## 1 基于超分子“印迹模板”理论的相态形成机制与理化特征

### 1.1 超分子“印迹模板”理论对汤剂相态形成的解释

传统“唯成分论”观点常将中药汤剂视为溶质与溶剂的简单混合体系，忽略了成分间的复杂

物理化学相互作用。贺福元团队<sup>[9,13]</sup>基于中医药整体观地提出了中药超分子“印迹模板”理论与“气析”学说,认为中药多成分体系并非由单一活性成分独立发挥作用,而是在非共价相互作用驱动下形成具有一定空间结构、成分配比和识别特征的超分子聚集体。该理论为从超分子层面认识中药汤剂中多成分互作、相态形成及药效物质基础形态提供了重要解释框架。具体而言,中药汤剂中的有效物质由植物、动物或矿物药材中的多成分组成,在水煎煮的热力学驱动下,通过氢键、范德华力、静电引力、 $\pi$ - $\pi$ 堆积等非共价键作用形成不同尺度和稳定性的超分子聚集体。从“印迹模板”理论角度看,汤剂中各类成分之间可能存在一定的结构匹配和选择性组装关系,即不同成分可互为“模板”与“印迹”,在煎煮过程中形成具有相对稳定结构特征的聚集单元。这些聚集单元在不同物理尺度上表现为真溶液相、胶体相、混悬相及沉淀相等多种相态。其中,真溶液相主要反映小分子或离子状态下的溶解行为;胶体相和混悬相多与纳米或微米尺度的自组装聚集体有关;沉淀相则可视聚集体进一步长大、絮凝或沉降后的宏观表现。

因此,汤剂中的浑浊物、混悬物或沉淀物不宜简单视为无效杂质,其可能是多成分经“模板”识别与非共价组装后形成的结构载体。不同相态在粒径、电荷、形貌及成分富集特征上的差异可能反映了其内部超分子结构的不同。基于此,从超分子“印迹模板”理论出发研究汤剂相态,除需明确不同相态的基本理化特征外,还应进一步围绕成分组成、结构稳定性、相互作用基础、药效贡献及质量可控性等方面展开。在具体研究中,可结合相态拆分与成分分析,考察关键活性成分或毒性成分在不同相态中的分布差异,同时结合粒径、粒径多分散指数(polydispersity index, PDI)、Zeta 电位、微观形貌及沉降行为等指标,评价相态结构的稳定性与可重复性。在此基础上,还可借助热力学分析、分子动力学模拟及逆向组装实验等方法,进一步探讨核心成分间的结合特征和组装方式。若某一相态能够稳定富集关键成分,并与药效表现或质量差异密切相关,其成分富集度、相态指纹图谱及理化参数可作为汤剂质量评价的补充依据。

## 1.2 不同相态下物理性质表征

中药汤剂的煎煮过程是一个动态的热力学自

组装过程,使汤液在物理尺度上呈现出显著的不均匀性<sup>[14]</sup>。通过超速离心、透析、超滤及膜分离等方法,可将汤剂初步划分为真溶液相、胶体/纳米相、混悬相及沉淀相等不同相态。然而,中药汤剂中不同相态并非简单彼此分层的均相混合物,而是由分子分散、纳米聚集、微米悬浮到宏观沉降连续演变的复杂分散体系。

按照经典物理化学观点,真溶液相通常指粒径小于 1 nm 的分子或离子分散体系;胶体相多指粒径 1~100 nm、可发生布朗运动并具有一定丁达尔效应的分散体系;混悬相则多为微米尺度颗粒分散体系,通常粒径 0.5~10  $\mu$ m;沉淀相则表现为颗粒进一步聚集、絮凝或沉降后形成的宏观可见固体相。然而,在现代药剂学和纳米药物递送系统研究中,1~1 000 nm 稳定分散的颗粒常被纳入纳米或亚微米分散体系讨论<sup>[15]</sup>。结合中药汤剂中广泛存在粒径大于 100 nm 但短时间内仍可稳定分散的自组装聚集体这一特点,本文将胶体/纳米相主要界定为 1~1 000 nm 且具有一定分散稳定性的超分子聚集体;而混悬相更强调微米尺度颗粒及其悬浮、沉降特征,沉淀相则以宏观沉积行为作为主要判别依据。由于纳米相与混悬相的粒径界定在 500~1 000 nm,存在一定交叉,实际研究中需结合 PDI、Zeta 电位、分散稳定性、浊度及沉降行为等进行综合判断,若该粒径范围内颗粒短时间内可保持较好分散、无明显沉降,并表现出胶体分散特征,则可归入胶体/纳米相或亚微米胶体相<sup>[16]</sup>;若体系浑浊明显、静置后易沉降,或经离心后主要进入沉降组分,则更倾向归入混悬相或沉淀相前体<sup>[17]</sup>。

基于上述分类,中药汤剂不同相态可横跨微观、介观和宏观多个层级。真溶液相主要属于微观体系;胶体相和混悬相主要处于介观体系,是多成分自组装和聚集行为的重要表现形式;沉淀相则属于宏观体系。不同相态在粒径分布、Zeta 电位、浊度、微观形貌及成分富集规律方面往往存在明显差异<sup>[18]</sup>。动态光散射(dynamic light scattering, DLS)、PDI、Zeta 电位测定、透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)、扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)及浊度分析等技术的应用<sup>[19]</sup>,为从纳米至微米尺度表征中药汤剂相态结构提供了方法基础,不同相态在粒径、电荷及形貌上的差异,可能反映了其内部超分子组装方式和成分结合状态的不同(图 1)。

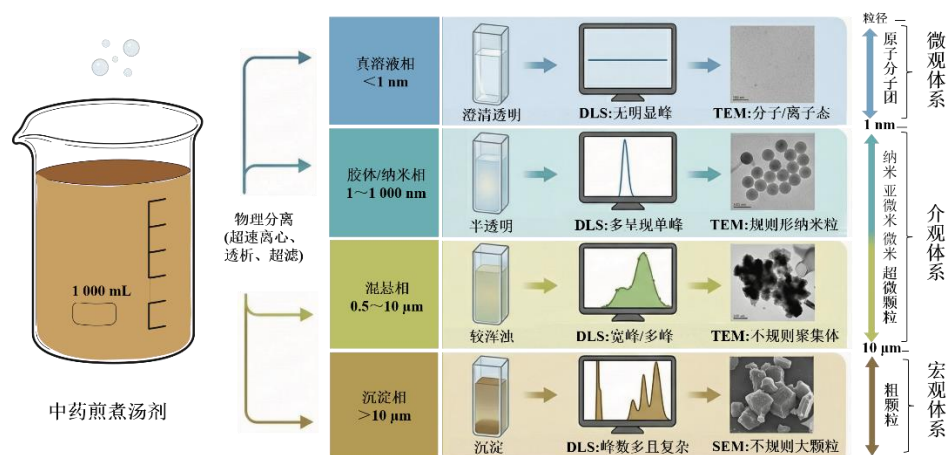


图 1 中药汤剂不同相态的物理性质表征方法

Fig. 1 Characterization methods for physical properties of traditional Chinese medicine decoctions in different phases

### 1.2.1 粒径分布特征

(1) 真溶液相：该相态通常澄清透明，主要由无机离子、单糖、游离氨基酸及部分极性极大的小分子化合物组成。由于溶质分子极小 ( $<1\text{ nm}$ )，通常无法通过 DLS 检测出具体数值，或仅在极小范围内显示信号。杨勋明等<sup>[20]</sup>在对粉葛水煎液的相态拆分后对其真溶液相进行测定，DLS 未检出明确粒径，与真溶液相溶质分子极小的特征一致。

(2) 胶体/纳米相：这是近年来中药药剂学研究的热点，也被认为是许多复方的“有效相态”。在物理化学范畴内，孤立的纳米颗粒仅为分散相物质，当其均匀分散于汤液介质中且具备显著的布朗运动与丁达尔效应时，即构成了完整的胶体分散体系。陶春晓等<sup>[21]</sup>从红花-桃仁共煎液中分离出 6 个亲水型相态，其中主要的活性胶体相态粒径分布在  $20\sim 1\,000\text{ nm}$ 。而富含有效成分的相态粒径为  $70\sim 200\text{ nm}$ ，属于典型的纳米胶体范围。窦纪梁等<sup>[22]</sup>采用微沉淀-高压匀质法制备木犀草素纳米混悬剂，该纳米粒平均粒径为  $(209.00\pm 3.24)\text{ nm}$ ，透射电子显微镜观察显示为均匀分散的球形或椭圆形纳米粒，干燥状态下粒径约  $180\text{ nm}$ 。宋思宇等<sup>[23]</sup>在三黄泻心汤的研究中通过高速冷冻离心分离得到的自组装纳米粒，其平均粒径为  $(405.67\pm 12.13)\text{ nm}$ ，PDI 为  $0.23\pm 0.02$ ，表明该复方在煎煮过程中能自发形成粒径均一、分布稳定的纳米胶体系统。

(3) 粗分散相态（混悬相与沉淀相）：在中药汤液中，混悬相与沉淀相虽统称为粗分散体系，但二者却存在着从介观向宏观跨越的动态演变过程。当

难溶性超分子微粒悬浮于溶剂 ( $0.5\sim 10\text{ }\mu\text{m}$ ) 时，表现为介观尺度的混悬相；而随时间推移发生物理聚沉后即转化为沉淀相。

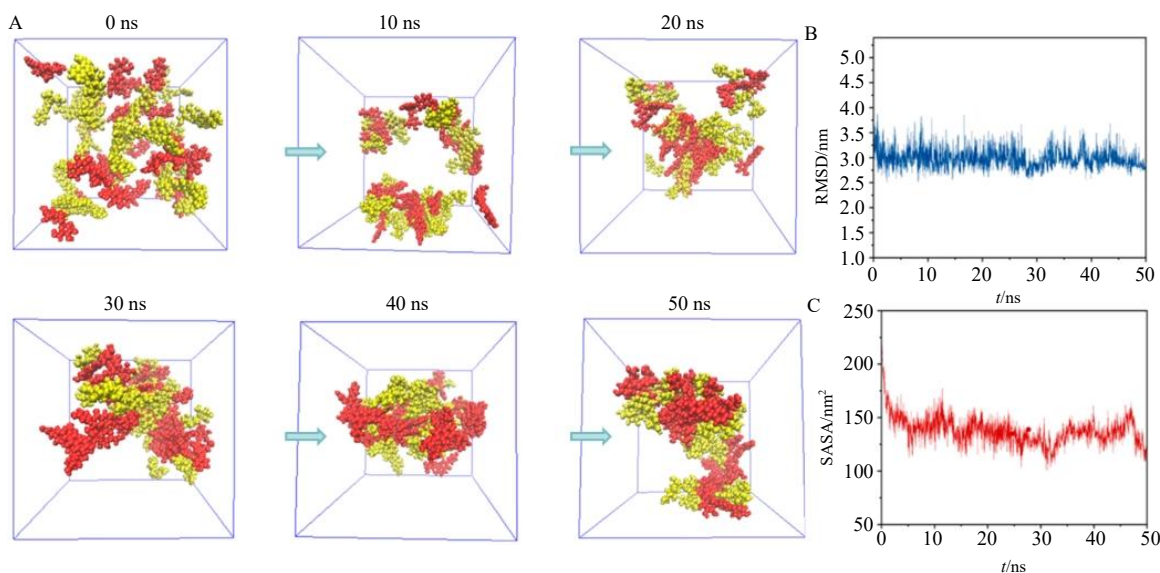
二者虽存在物理层级的跨越，但在药效传递上却展现出各自独特的功能学侧重点。①混悬相：该相态通常由超分子自组装体进一步聚集形成，是导致汤液宏观浑浊的主要物理原因。在此尺度下，微粒在水相中表现出极强的热力学不稳定性，不同复方的混悬微粒尺度差异显著。窦金金等<sup>[12]</sup>测得生脉饮的混悬相态粒径达  $(2\,938.67\pm 168.15)\text{ nm}$  (约  $3\text{ }\mu\text{m}$ )，该尺度下的微粒在热力学上极不稳定，静置后有大量沉淀产生。张丽蓉等<sup>[24]</sup>在对葛根芩连汤制法对相态影响研究中发现该汤剂混悬相粒径在  $2\,000\sim 3\,000\text{ nm}$  ( $2\sim 3\text{ }\mu\text{m}$ )，且具有更强的抗氧化活性。②沉淀相：当混悬微粒的粒径进一步增大，微粒受重力作用迅速下沉，即形成宏观可见的固体沉积物。沉淀相的形成受物理与化学因素的双重驱动，在物理层面包括温度变化、溶解度下降等，在化学层面则涵盖 pH 改变、成分间水解、缩合、酸碱反应等<sup>[25]</sup>。郭玉岩等<sup>[26]</sup>对经典减毒药对甘草-马钱子的相态展开研究，其沉淀相的指标成分种类与含量远高于混悬相、胶体相和溶液相，是药对活性成分的核心聚集相态。郭玉玉等<sup>[27]</sup>探究黄连-黄芩药对配伍特性，证实了二者在共煎时水煎液中可发生酸碱络合反应，生成水不溶性的大分子复合物并形成沉淀。

1.2.2 外观形貌特征 借助高分辨率的 TEM 和 SEM，得以窥见不同相态中的结构形态，这些结构形态往往与其形成机制密切相关。谢明辉等<sup>[28]</sup>在黄

连厚朴汤的合煎液及其分离出的胶体相态中,利用 TEM 下可见大量粒径约 325 nm 的圆球形颗粒,这些颗粒在真溶液相中不存在,说明它们是由小分子组装而成的新相态。在混悬相或某些特定药对中,可观察到不规则聚集与晶体。例如,复方麻杏石甘汤的某些亲水相态中,TEM 显示由大小不一的不规则粒子组成,甚至粒子内部可见网状结构或晶状粒子聚集物,这可能与多糖链的交联或药物结晶有关<sup>[29]</sup>。Qian 等<sup>[30]</sup>在解析经典抗炎方剂黄连乌梅汤的物质基础时发现,该复方中的关键成分小檗碱(berberine, BBR)与绿原酸(chlorogenic acid, CGA)并非独立存在,而是在静电引力、疏水作用等多重非共价键力的驱动下,以 2:1 的摩尔比发生自组装。结构表征证实,二者形成了一种具有两亲性的球形超分子复合物(BCS)。在该结构中,亲水性的 CGA 分布于外侧,疏水性的 BBR 位于内核,构成了稳定的“核-壳”结构,这种基于成分间“印迹模板”互为匹配所形成的特定空间形貌,赋予了 BCS 优于单一游离分子的抗炎性能。

**1.2.3 虚拟计算技术表征** 传统的理化表征手段(如 SEM、TEM)主要侧重于对相态最终形貌的唯象观测,而借用计算机辅助技术的虚拟可视化,可从分子层面深刻阐明中药超分子“印迹模板”相态特征自发组装的热力学动因。

近年来,分子对接与分子动力学模拟(molecular dynamics, MD)技术在中药相态研究中展现出独特的应用价值<sup>[31-36]</sup>。但需要指出的是,该领域的计算逻辑与常规网络药理学研究中的靶点预测存在显著差异。研究者常先通过分子间对接或量子化学计算,搜寻成分间氢键、 $\pi$ - $\pi$  堆积等三维构象,随后引入 MD 模拟,通过构建全原子水溶剂体系,提取特定时序的轨迹快照与均方根偏差(root mean square deviation, RMSD)等热力学参数,模拟多成分聚集成纳米胶体或沉淀相的动态演变过程与结构稳定性。在单一成分的相态形成机制探讨上, Huang 等<sup>[31]</sup>以三萜皂苷类成分常春藤皂苷元为研究对象,采用 MD 模拟技术重现了其在水溶液中自发组装成超分子水凝胶的动态过程:通过提取不同时序(0~100 ns)的轨迹快照,直观呈现了单体分子自发聚集成簇的微观轨迹,并计算证实氢键数量的激增与分子间氢键网络的交联是驱动其层状结构构建的核心热力学动力。针对更为复杂的无载体二元共组装体系, Nie 等<sup>[34]</sup>在对葛根素(puerarin, PUE)与去乙酰车叶草苷酸(deacetyl asperulosidic acid, DAA)共组装凝胶的研究中,采用 MD 模拟重现了该二元体系的热力学演变过程,阐明了二者通过分子间作用力自发折叠并交联成凝胶相态,并对组装过程中的氢键演变规律进行了更深入的定量分析(图 2)。



A-模拟共组装过程中分子构象演变(0~50 ns); B-均方根偏差(RMSD)曲线; C-溶剂可及表面积(SASA)曲线。

A-simulation of molecular conformational evolution during co-assembly (0—50 ns); B-root mean square deviation (RMSD) curve; C-solvent accessible surface area (SASA) curve.

图 2 葛根素与去乙酰车叶草苷酸(PUE-DAA)二元共组装体系分子动力学模拟可视化<sup>[34]</sup>

Fig. 2 Visualization of molecular dynamics simulation for puerarin and deacetyl asperulosidic acid (PUE-DAA) binary co-assembly system phases<sup>[34]</sup>

### 1.3 化学成分的“相态择优”分布规律

中药汤剂不同相态的成分并非简单的物理混合,而是基于分子间作用力(如氢键、静电引力、疏水效应)进行的“择优”分布。这种分布差异是中药复方“相态-成分”关联的关键,也是“结构中药学”的核心研究内容<sup>[37]</sup>。化学成分在不同相态中的分布也并非随机,而是遵循超分子化学中的“分子社会学”规律,即客体(活性成分)会根据其印迹模板“锁-钥”规律及其物理化学性质,选择性地进入特定的超分子主体(不同相态)中。传统观点常将汤剂中的沉淀视为无效杂质,但现代相态研究中发现,沉淀相和胶体相往往也富集了大量的有效成分,甚至是药效物质的主要储存库<sup>[38]</sup>。这种选择性分布不仅表现为不同成分在各相态中的含量差异,也与成分间结合能力强弱有关。

在含有黄连、黄柏等富含生物碱药材的复方中,这一现象尤为显著。黄连中的季铵型生物碱(如小檗碱、黄连碱、巴马汀)带正电荷,极易与黄芩、大黄、甘草中的酸性成分(如黄芩苷、大黄酸、甘草酸、鞣质)发生电荷中和<sup>[39]</sup>,或者通过芳香环之间的 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用形成难溶性的分子复合物,进而从真溶液相迁移至胶体相或沉淀相。从超分子“印迹模板”的角度来看,这种成分的“相态择优”分布规律的本质是一个高度特异性的“主-客体”识别过程。生物碱在此过程中作为“客体”,与作为“主体”模板的酸性成分及生物大分子发生“锁-钥”契合,进入与其“印迹模板”特征相匹配的相态。在三黄泻心汤研究发现,在煎煮过程中,离心沉积物中黄连碱和小檗碱的含量极其丰富,分别是离心上清液的 4.13 倍和 3.44 倍。这表明原本水溶性较好的生物碱在与大黄、黄芩共煎后,大部分以沉淀或混悬微粒的形式存在<sup>[23,40]</sup>。相反,黄芩苷、汉黄芩苷等成分则更多分布在上清液中,这种分布的不均匀性提示了成分间发生了选择性的结合。谢明辉等<sup>[28]</sup>对黄连厚朴汤 HPLC 含量测定显示,生物碱类成分小檗碱、黄连碱和木脂素类成分和厚朴酚、厚朴酚在合煎液的胶体相态中含量显著高于真溶液相态。在透析得到的真溶液相中,几乎检测不到和厚朴酚与厚朴酚。说明这些疏水性的木脂素成分并非以游离分子溶解在水中,而是通过与生物碱或其他成分自组装进入了胶体微粒内部,从而实现了在水相中的“假性溶解”或增溶<sup>[41]</sup>。

### 1.4 “相态择优”分布的热力学基础与组装机制

在明确不同相态中成分分布差异的基础上,进一步从热力学角度分析成分间相互作用,有助于解释胶体相、混悬相及沉淀相的形成倾向。等温滴定量热技术(isothermal titration calorimetry, ITC)可连续记录滴定过程中体系吸收或释放的热量变化,并经模型拟合获得结合常数( $K_a$ )、解离常数( $K_d$ )、结合计量比( $n$ )、焓变( $\Delta H$ )、熵变( $\Delta S$ )及吉布斯自由能变化( $\Delta G$ )等热力学参数,用于评价成分间相互作用强弱及结合过程的驱动特征<sup>[42]</sup>。在热力学分析中, $\Delta G < 0$  通常提示结合或组装过程可自发进行; $K_a$  越大、 $K_d$  越小,表明成分间亲和力越强; $\Delta H$  与  $-T\Delta S$  的相对贡献可用于判断该过程主要受焓效应或熵效应驱动<sup>[43]</sup>。

李桐等<sup>[44]</sup>采用 ITC 探讨黄连解毒汤水煎自沉淀形成机制,发现黄芩-黄连、黄芩-黄柏等配伍反应均表现为  $\Delta G < 0$ 、 $\Delta H < 0$ 、 $|\Delta H| > |-T\Delta S|$ ,提示其主要为焓驱动自发反应。通过对黄连解毒汤的拆方实验显示,黄芩-黄连、黄芩-黄柏配伍可见明显自沉淀,而黄芩-栀子等配伍未见明显自沉淀;ITC 结果显示,黄芩水煎液滴定黄连、黄柏、栀子水煎液的  $K_a$  分别为  $1.283 \times 10^4$ 、 $4.680 \times 10^3$ 、 $1.973 \times 10^3$  L/mol,  $K_d$  则依次增大,提示黄芩-黄连成分间结合作用最强,黄芩-栀子相互作用较弱。由此可见,成分间亲和力强弱与沉淀相形成倾向具有一定对应关系。Wang 等<sup>[43]</sup>围绕黄连解毒汤复方沉淀来源开展研究,进一步考察了黄芩苷与小檗碱的相互作用,结果显示其  $K_a$  为  $1.228 \times 10^6$  L/mol,  $\Delta G$  为  $-35.573$  kJ/mol,  $n$  为 1.002,提示二者结合比接近 1:1,且该结合过程具有自发性并以焓驱动为主。Chen 等<sup>[45]</sup>在小檗碱-鞣酸自组装体系研究中也采用 ITC 表征天然小分子间的结合热效应和亲和力变化。

上述研究表明,成分间结合能力、结合计量比及热力学驱动特征可能是影响汤剂相态形成和成分分布的重要因素。化学成分的“相态择优”分布并非单一溶解度差异所致,而是成分结构特征、非共价相互作用、结合能力及相态稳定性共同作用的结果。后续可进一步结合热力学分析、分子动力学模拟、光谱学表征及逆向组装实验,阐明成分间识别、组装及相态转化过程,从而完善中药汤剂超分子自组装机制的证据链。

## 2 不同相态下的药效差异

中药汤剂的相态差异不仅是物理化学属性的

体现,也可能影响药物在生物体内的吸收、分布、代谢与排泄过程<sup>[46]</sup>。近年来药理学研究表明,相较于真溶液中的游离单体,以胶体、纳米粒或微细沉淀形式存在的特定相态,往往具有更高的生物利用度和更优的药效活性<sup>[29,47]</sup>。这提示从“相态”角度重新认识中药汤剂有助于进一步阐明其药效物质基础。

## 2.1 胶体相

胶体相态尤其是处于纳米或亚微米尺度的分散相,因其具备小尺寸效应、大比表面积以及特殊的表面黏附性质,正逐渐被确认为中药汤剂发挥疗效的“黄金相态”。研究人员从中药煎剂中分离出胶体纳米粒子与类外泌体纳米颗粒,并证明其具有优良的治疗效果<sup>[48]</sup>。此外,有研究发现白头翁汤<sup>[49]</sup>、小柴胡汤<sup>[50]</sup>、芪蛭真武汤<sup>[51]</sup>等复方汤液中的超微结构相态所发挥的药理作用较其他相态更优。窦金金等<sup>[12]</sup>在对生脉饮研究中通过“相态拆分”技术,在气阴两虚型心力衰竭大鼠模型中比较了全溶液、胶体相(粒径约 87 nm)、真溶液及混悬相的药效。结果显示,胶体相组在改善心电图 ST 段、降低血清心衰标志物及改善心肌病理评分方面,其疗效与全溶液组无统计学差异;而去除胶体相后的真溶液组药效显著降低,证实了生脉饮治疗心衰的物质基础可能并非仅依赖水溶性小分子成分,自组装形成的胶体相态也可能是其药效表达的重要载体。笔者据此提出的“有效迭代相态”概念,明确了胶体相是该复方药效传递的关键载体。

同样的现象也出现在清热泻火的三黄泻心汤中。宋思宇等<sup>[23]</sup>利用现代技术还原了该方中的自组装过程,构建了由小檗碱、黄芩苷和鞣酸自组装形成的纳米粒。在乙醇诱导的急性胃溃疡模型中,这种纳米结构的疗效显著优于 3 种成分的简单物理混合物。研究表明,纳米化后的药物能更有效地覆盖在受损的胃黏膜表面形成保护层,并借助纳米颗粒的渗透性,深入溃疡组织内部,下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子的表达。此外,在红花-桃仁药对的研究中,尽管主要活性成分羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HSYA) 水溶性较好<sup>[21]</sup>,但数据显示其在胶体相态中的富集度高达 68%。HSYA 在胃肠道环境中极易降解且口服吸收差的特性,推测该类天然胶体结构可能在一定程度上提高 HSYA 在胃肠环境中的稳定性,并促进其跨膜转运,从而有助于其药效发挥。

## 2.2 沉淀相与混悬相

在现代制剂工艺中,沉淀相常被视为影响制剂稳定性或澄清度的因素,因而在部分工艺中被去除。然而,基于超分子视角的相态研究却揭示了沉淀相在“减毒”与“缓释”方面具有一定作用<sup>[52-54]</sup>。已有多种研究表明,沉淀相往往是有效成分的聚集地<sup>[55-56]</sup>,如在四逆汤中的附子与甘草配伍在煎煮过程产生的沉淀相减少了附子的乌头碱类毒性成分所产生的不良反应,同时也能够保持附子的抗心衰作用<sup>[57-58]</sup>。

其次,相态转变是中药配伍“减毒”的关键机制。从“印迹模板”理论角度剖析,沉淀相所表现出的缓释与减毒效应,并非单纯的溶解度降低而引发的无序物理沉降,其本质可能在于复方中的毒效成分与配伍成分互为“印迹模板”,基于空间结构自识别发生了有序的超分子自组装。魏吉昌等<sup>[59]</sup>对“黄芩-黄连”药对的研究表明,共煎过程中二者发生分子间相互作用,形成大量超分子球形颗粒(沉淀/混悬相)。微观上,这种结构将黄连中致苦及具刺激性的生物碱基团包裹或结合。感官评价证实共煎液苦度显著降低;体外抑菌实验显示,该相态变化在保留对致病菌抑制作用的同时降低了对肠道益生菌的杀伤力。这阐明了中药配伍通过相态转化实现“减毒存效”的微观机制。再如马钱子与甘草的配伍,剧毒的马钱子碱在共煎过程中被甘草酸等成分以非共价键方式结合,转移到沉积物相态中。这种分布模式使得毒性成分在进入胃肠道后发生缓释作用,避免了血药浓度峰值过高导致的中毒风险<sup>[60]</sup>。

代表性中药复方与药对的相态特征与药效关联见表 1。

## 3 中药汤剂相态主要研究思路

针对中药汤剂多成分、多尺度和多相态共存的特点,现有研究多从相态形成过程、相态拆分、表征评价及机制验证等方面展开。煎煮过程是汤剂相态形成的起始环节,煎煮时间、温度、加水量及浓缩程度等因素均可能影响粒径变化、分散稳定性和成分迁移规律,因此通过煎煮动力学研究明确相态演变过程可为获得相对稳定、可重复的汤剂样品提供依据。在此基础上,研究者依据粒径差异、分散稳定性及沉降行为对汤剂进行相态拆分,获得真溶液相、胶体/纳米相、混悬相及沉淀相等组分。随后结合粒径、PDI、Zeta 电位、浊度、微观形貌及成分

表 1 代表性中药复方与药对的相态特征与药效关联

| Table 1 Phase characteristics and pharmacological relevance of representative traditional Chinese medicine formulae or herb pairs |                                        |                               |                |                           |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------------------|-------|
| 复方/药对                                                                                                                             | 相态特征                                   | 相关成分特征                        | 药效或功能关联        | 主要结论                      | 文献    |
| 生脉饮                                                                                                                               | 胶体相粒径约 87 nm 有真溶液、混悬相                  | 以相态表征为主                       | 抗心力衰竭          | 胶体相为有效迭代相态                | 12    |
| 白虎汤                                                                                                                               | 纳米相多呈球形, 粒径约 100 nm                    | 新芒果苷、芒果苷、甘草酸铵等主要分布于纳米相        | 解热、炎症因子调节、细胞摄取 | 纳米相与白虎汤解热作用密切相关           | 46-47 |
| 三黄泻心汤                                                                                                                             | 自组装纳米粒粒径约 405 nm                       | 小檗碱、黄芩苷、鞣酸等                   | 抗胃溃疡、抗炎、抗氧化    | 自组装纳米粒与胃黏膜保护作用相关          | 23    |
| 黄连厚朴汤                                                                                                                             | 多相态粒径 20~1 000 nm, 胶体相约 325 nm         | 小檗碱、黄连碱、厚朴酚和厚朴酚               | 物质基础解析         | 胶体相富集并保留组分自组装体            | 28    |
| 红花-桃仁                                                                                                                             | 胶体相 20~1 000 nm, 其中相态③70~200 nm 亲水胶体颗粒 | HSYA、AHSYB 主要分布于亲水型相态③、⑥、⑧    | 药效物质传递         | 共煎促进药效物质相态化传递             | 21    |
| 葛根芩连汤                                                                                                                             | 混悬相 2~3 μm; 沉淀相 30 μm 类球形粒子            | 葛根素、黄芩苷、小檗碱、甘草酸等              | 缓解伊立替康所致肠毒性    | 制法影响相态形成, 成分互作纳米粒与肠毒性改善相关 | 24,61 |
| 黄芩-黄连                                                                                                                             | 共煎产生浑浊, 可见 600~800 nm 球形超分子纳米粒         | 黄芩苷、小檗碱等                      | 减苦、抗菌选择性、配伍减毒  | 相态及形貌转变参与配伍“和合”效应         | 60,62 |
| 附子-甘草/四逆汤                                                                                                                         | 合煎过程中形成自沉淀; 四逆汤自沉淀粒径约 45 μm            | 乌头碱类、苯甲酰乌头原碱类及甘草酸类成分等         | 配伍减毒与抗心衰相关     | 自沉淀与配伍减毒机制相关              | 58,61 |
| 麻杏石甘汤                                                                                                                             | 分离小、中、大的 100~500 nm 不同胶体颗粒             | 麻黄碱、苦杏仁苷、甘草酸、Ca <sup>2+</sup> | 抗呼吸道合胞病毒、解热    | 大胶体颗粒段为主要药效相关相态           | 63-64 |

③表示透析外液浓缩纳米胶体相; ⑥表示超速离心后上清胶体相; ⑧表示粗沉淀过滤滤液纳米胶体。  
③represents the concentrated nanocolloidal phase of the external dialysate; ⑥represents the supernatant colloidal phase after ultracentrifugation,;  
⑧represents the nanocolloid in the filtrate from crude precipitate filtration.

分析等方法, 比较不同相态的理化性质和成分富集规律, 并通过体内外活性评价判断其药效贡献。对于富集度较高且与药效相关性较明确的特征成分, 还可进一步开展体外重构实验以验证其是否参与汤剂相态形成及超分子自组装过程(图 3)。上述研究思路有助于从相态层面理解中药汤剂中成分存在形式、结构特征与药效物质基础之间的关系。

3.1 煎煮动力学演变与汤剂相态稳定化制备

煎煮动力学研究关注汤剂相态在煎煮过程中的动态演变规律。其基本思路是在相同药材组成和溶剂条件下, 设置不同煎煮时间点, 如 30、60、90、120 min 等, 分别收集汤液并进行相态拆分和表征。该策略主要用于解析汤剂相态形成过程, 明确煎煮时间、温度、加水量及浓缩程度等因素对粒径、分散稳定性和成分迁移的影响, 并为确定相对适宜的煎煮条件提供依据。潘林梅等[65]对

黄连解毒汤 10~120 min 提取过程进行考察, 发现指标成分、沉淀率及固含率均随时间动态变化, 提示沉淀生成与成分溶出、反应及再平衡过程有关。高湘婷等[66]对补阳还五汤的研究发现, 随着煎煮时间从 30 min 延长至 120 min, 纳米相态的粒径由 314.7 nm 降至 170.2 nm, 呈现显著的下降趋势, 且 PDI 先升后降, 反映了纳米颗粒在热驱动下经历了“聚集-解离-重构”的动态过程, 最终趋于形成更小且稳定的类球形结构, 且煎煮过程中还伴随着成分的差异化分布。Huang 等[62]对“黄连-黄芩”药对的研究同样印证了此规律, 未煎煮的物理混合物最初自发形成微米级纤维; 但在热力学驱动下, 随着煎煮时间(15、30、60 min)的延长, 纤维状超分子逐步解聚, 并在 60 min 时重构为粒径约 237 nm 的均一稳定纳米球, 伴随时

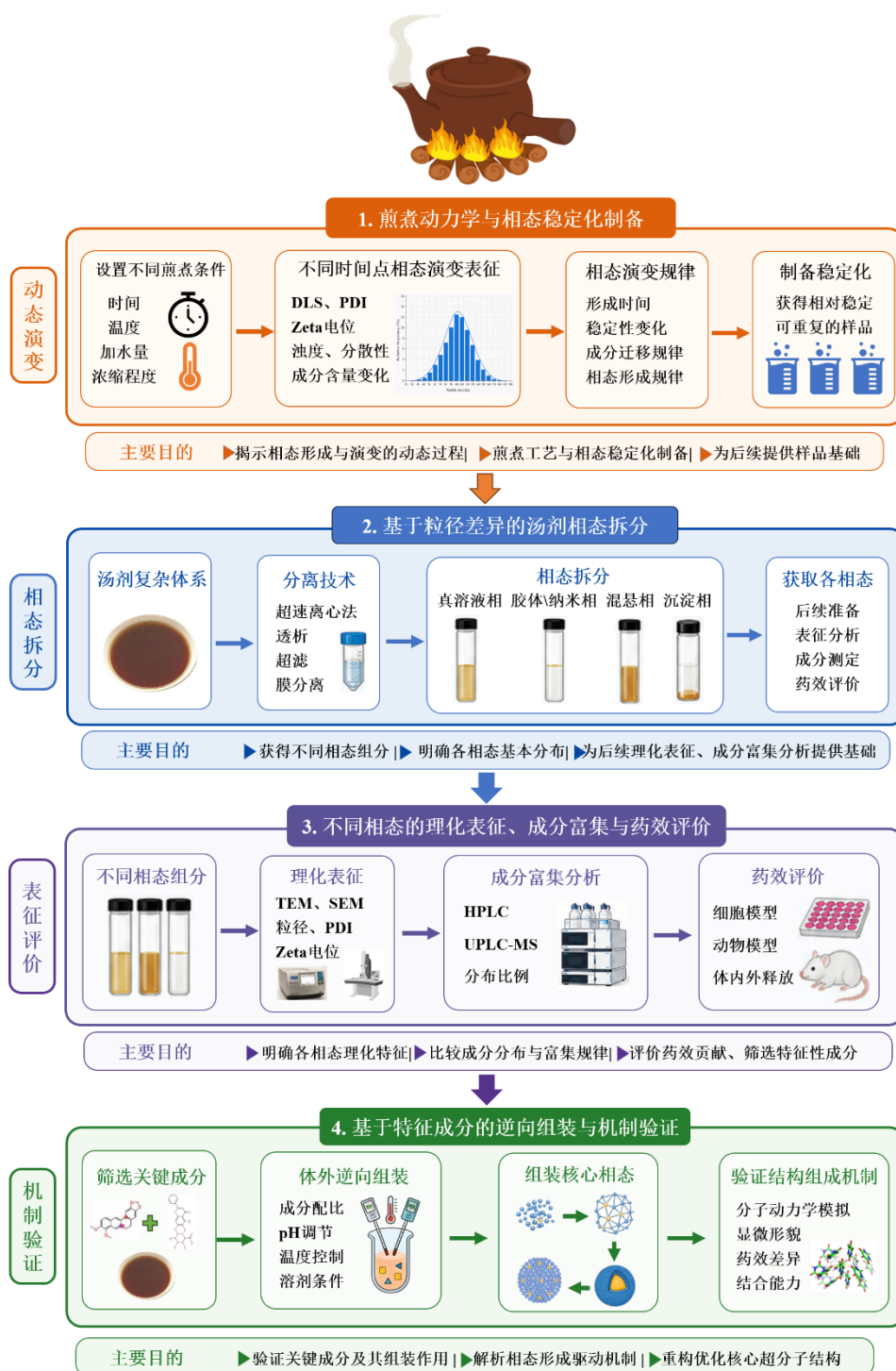


图3 中药汤剂不同相态的主要研究思路

Fig. 3 Main research approaches to different phases of traditional Chinese medicine decoctions.

被膜的药效也呈现增强趋势。

由此可见,煎煮过程涉及成分溶出、相态形成、成分迁移及结构重构等多个环节,是影响汤剂相态特征的重要因素。开展相态研究时,应在相态拆分前对药材来源、饮片粒度、加水量、浸泡时间、煎煮温度、煎煮时间、浓缩体积、冷却方式及放置时

间等关键条件进行控制,并以粒径、PDI、Zeta 电位、浊度、沉降率及关键成分分布比例等作为相态稳定性评价指标。通过规范制备条件并建立相态稳定性评价方法,可为后续相态拆分、理化表征、成分分析及药效评价提供稳定样品基础,提高研究结果的可比性和可重复性。

### 3.2 基于粒径差异的汤剂相态拆分

在获得相态特征相对稳定的汤剂样品后,可进一步依据粒径差异、分散稳定性及沉降行为对汤剂整体进行相态拆分。中药汤剂通常包含真溶液相、胶体/纳米相、混悬相及沉淀相等多种分散状态,不同相态在粒径范围、外观状态、沉降特征及膜截留行为等方面存在差异。基于粒径差异的整体拆分策略是目前中药汤剂相态研究中应用较多的方法,其核心思路是在尽量保留原汤剂复杂体系的基础上,通过离心、透析、超滤及膜分离等手段,将汤剂拆分为不同相态。该策略主要用于明确汤剂中存在哪些相态、各相态之间如何分布,为后续理化表征、成分富集分析和药效评价提供样品基础。

有研究显示,采用高速离心-透析联用法对白虎汤(Baihu Tang, BHT)进行相态拆分。先将制备好的白虎汤经离心机 10 000 r/min 离心 30 min,取上清液过 0.45  $\mu\text{m}$  水膜处理,随后将处理后的液体加入截留相对分子质量  $3.5 \times 10^3$  透析袋透析后,拆分出 BHT 沉淀相、真溶液相及胶体相(纳米相)3 种相态,TEM 及粒径表征结果显示,BHT 纳米相呈球形,粒径主要集中在 100 nm 左右,提示该方法可较好实现 BHT 不同相态的初步分离<sup>[67-68]</sup>。李会竹等<sup>[63]</sup>在对麻杏石甘汤的研究中,采用超滤离心法进一步对胶体相态间进行拆分,先将麻杏石甘汤经离心 15 min 去除沉淀及不溶性杂质,获得混合胶体相(mixed colloidal, MC);随后将 MC 置于不同分子截留量的超滤管中离心,分别收集截留液得大、中、小 3 种胶体相颗粒段,并用体积排阻色谱法获得了粒径更均一的胶体相,最终实现不同尺寸胶体相态的分离,也说明基于粒径拆分策略不仅可用于汤剂整体相态拆分,也可用于胶体相内部不同粒径组分的进一步区分。

### 3.3 不同相态的理化表征、成分富集与药效评价

在完成汤剂相态拆分后,需进一步对不同相态进行理化表征、成分分析及药效评价,以明确各相态的结构特征、成分富集规律及药效贡献。理化表征主要包括粒径、PDI、Zeta 电位及 TEM/SEM 形貌观察等,可用于评价不同相态的分散状态、稳定性及微观结构差异。成分分析可结合 HPLC、UPLC-MS 等方法,比较关键成分在真溶液相、胶体/纳米相、混悬相及沉淀相中的分布比例。药效评价则可结合细胞模型、动物模型、体内外吸收或释放实验,比较全汤剂、单独相态及去除特定相态后汤剂的药

效差异。

不同相态中的成分分布并不均一,其药效贡献也存在差异。吕邵娃等<sup>[68]</sup>利用 HPLC 对 BHT 不同相态中主要成分进行含量测定,结果显示,BHT 纳米相中新芒果苷、芒果苷分别占 BHT 总含量的 89.4%和 89.9%,提示主要解热相关成分在纳米相中明显富集。吕邵娃等<sup>[69]</sup>进一步开展发热模型家兔药效评价,发现 BHT 纳米相具有较好的解热作用,并可降低血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )及 IL-6 水平,其作用优于真溶液相和沉淀相。李会竹等<sup>[63]</sup>在完成麻杏石甘汤胶体相分级后,进一步比较不同颗粒段的成分分布,发现大胶体颗粒段为活性成分的主要富集相。朱耀萱等<sup>[70]</sup>进一步发现,麻杏石甘汤不同相态中有机成分、无机成分呈非均匀分布,其中 S-13500 相态抗菌活性较强;破坏疏水相互作用和氢键后,相态结构改变并伴随抗菌活性下降,提示成分间相互作用及相态维持可能影响药效表达。Nie 等<sup>[71]</sup>以泻白散汤剂为例发现,纳米相平均粒径为 104.53 nm, PDI 为 0.27, Zeta 电位为 -5.14 mV,主要活性成分多富集于纳米相,且可提高相关成分的体内暴露水平。由此可见,理化表征、成分富集与活性评价的结合有助于筛选药效相关相态及特征性成分,并为后续逆向组装和机制验证提供依据。

### 3.4 基于特征成分的逆向组装与机制验证

在完成相态拆分、成分富集分析及活性评价后可进一步以富集度较高、药效相关性较明确的特征成分为对象开展体外重构实验,用于验证其是否参与汤剂相态形成及药效表达。其基本思路是根据不同相态中的成分富集结果筛选可能参与自组装的关键成分,在体外模拟汤剂煎煮或胃肠道环境,通过调节成分配比、pH 值、温度、离子强度及加热时间等条件,观察其是否能够自发形成纳米粒、胶体、凝胶或沉淀等结构。由于不同特征成分在水溶性、极性及相互作用强弱方面存在差异,体外重构可根据研究目的设置不同的条件与方法,以促进成分充分接触或诱导相态转变,从而用于筛选潜在自组装成分组合,并考察热驱动下的相态转变规律。该策略主要用于解析相态中成分间依靠何种非共价作用组装以及重构相态是否具有相似的药效或生物活性表现等问题。

吴淑洋等<sup>[61]</sup>在对葛根芩连汤的研究中,采用溶

剂挥发法制备成分间自组装纳米粒,选取该方 6 种代表性成分(小檗碱、汉黄芩苷、葛根素、黄芩苷、巴马汀、甘草酸),按 1:1 物质的量比两两组合,共制备 5 种自组装纳米粒(小檗碱-汉黄芩苷、小檗碱-葛根素、黄芩苷-葛根素、黄芩苷-巴马汀、黄芩苷-甘草酸),考察了 5 种组分自组装纳米粒缓解伊立替康(Irinotecan, CPT-11)致小鼠迟发性腹泻的药理作用,对中药汤剂中胶体相进行了更深入的研究。Wei 等<sup>[72]</sup>在对黄芩-黄连药对(SR-CR)及其主要成分黄芩苷(baicalin, BA)-BBR 的研究中,采用机械混合-加热诱导法进行超分子相态构建与转变:先将黄芩、黄连分别加水煎煮、过滤、冻干得单煎冻干粉,按 1:1 比例用去离子水溶解后分为 2 组:直接混合的 SR-CR 室温组与 SR-CR 水浴后加热组。同时以 BA 和 BBR 为研究对象,按相同方法制备 BA-BBR 室温组和 BA-BBR 加热组,后续采用 DLS、SEM 表征相态,ITC 探究结合能力,分子动力学模拟解析组装机理,结合体外抗菌实验和非靶向代谢组学分析药效差异。

#### 4 相态特征用于中药质量评价的理论基础、解析框架与关键挑战

##### 4.1 相态是中药“印迹模板”的物理载体

中药汤剂中宏观可见的真溶液、胶体、混悬及沉淀等不同相态实则是“印迹模板”在微观尺度上的物理载体与具体表达形式。首先,相态的形成过程即是“印迹”的固化过程。汤剂中的成分分布严格遵循超分子化学中的“分子社会学”规律。强活性的“君药”成分往往作为超分子组装的核心主体,通过氢键、静电引力等作用力吸附“臣、佐、使”成分作为客体,共同折叠、卷曲形成稳定的超分子聚集体。这些相态单元作为一个整体,完整承载了复方的配伍信息与结构印迹。因此,相态特征不仅反映汤剂中颗粒粒径、电荷和形貌等理化差异,也体现了复方成分在汤剂中的存在形式和组织状态。将相态特征纳入质量评价有助于从成分含量、相态分布和药效贡献等方面综合认识中药汤剂的质量属性。但目前有关对相态的研究多依赖于物理表征与成分含量的简单对比,这种还原论式的分析难以量化不同相态在整体结构上的“印迹”差异。

##### 4.2 基于“印迹模板”理论的相态指纹图谱量化解析思路

从超分子“印迹模板”理论看,不同相态可视

为汤剂中成分识别、结合与组装结果的不同表现形式。其 HPLC/UPLC 指纹图谱除反映单个成分峰

的有无和高低外,还包含成分组合比例、出峰区间分布及整体响应特征。总量统计矩以指纹图谱整体信息为对象,可通过零阶矩、一阶矩和二阶矩等参数分别表征总响应量、保留时间重心及峰分布离散程度,已用于中药指纹图谱整体差异和质量相关信息评价<sup>[73-75]</sup>。段带总量统计矩则是在整图分析基础上对特定保留时间区间进行分段考察,可进一步识别成分组成或比例变化较明显的图谱区域<sup>[76]</sup>。将该思路引入汤剂相态研究,可用于比较真溶液相、胶体/纳米相、混悬相及沉淀相的指纹图谱差异。通过考察不同相态总量统计矩及段带总量统计矩参数的变化,并结合粒径、PDI、Zeta 电位、关键成分富集度及药效评价结果,进一步分析不同相态在整体成分分布上的差异。该思路有助于从整体图谱层面补充认识不同相态的质量特征,也能为相态特征纳入中药汤剂质量评价提供数理化参考。

##### 4.3 中药汤剂相态研究的关键挑战与应用价值

尽管相态特征为中药汤剂质量评价提供了新的研究视角,但相关研究仍处于发展阶段,后续仍值得进一步关注。首先,相态分离方法有待规范。离心转速、超滤膜截留量、透析时间、样品浓度及温度等因素均可能影响相态分布,从而降低不同研究结果之间的可比性。其次,相态表征方法仍需完善。DLS 适用于粒径相对均一的分散体系,而中药汤剂多为多分散复杂体系;TEM 和 SEM 虽可观察形貌,但制样过程可能对原有结构造成一定影响。再次,体外相态与体内过程之间的关系仍需进一步阐明。汤剂进入胃肠道后会受到 pH 值、消化酶、肠道菌群等因素影响,原有胶体、混悬或沉淀相态可能发生解聚、重组或转化,其体内稳定性及药效传递过程尚需更多实验验证。最后,相态特征与药效贡献之间的定量关系仍不够清晰,目前多数研究仍以相态拆分、成分比较和初步药效评价为主,后续可进一步结合总量统计矩参数、药动学、细胞摄取及体内药效实验,建立粒径、成分与药效强度之间的关联。

从应用层面看,中药汤剂相态研究可为汤剂向现代制剂转化过程中的工艺选择和质量控制提供参考。经典名方由传统汤剂转化为颗粒剂、口服液等现代制剂时,常需经历浓缩、过滤、醇沉、干燥及复溶等过程,可能改变了原汤剂中胶体/纳米相、混悬相或沉淀相的存在状态,进而影响药效物质的

保留与传递。因此,明确不同相态的成分富集特征、药效贡献及工艺稳定性,有助于判断制备过程中相关相态的保留和控制,避免将具有药效贡献的相态简单视为无效杂质。将粒径、电位、相态指纹图谱及关键成分分布比例等作为质量评价的补充指标也有助于提高汤剂及其现代制剂的质量一致性和可控性。

## 5 展望

中药汤剂相态研究为认识复方成分的存在形式和药效物质基础提供了新的视角。首先,胶体/纳米相、混悬相及沉淀相等并非单纯的物理分散现象,而可能参与成分承载、富集和药效传递。但目前该领域仍有若干问题需要进一步深入研究,现有研究多在离心、透析、超滤等拆分后进行表征,样品处理过程可能改变原有分散状态和成分平衡,后续可在尽量减少样品扰动的前提下,结合粒径动态监测、浊度变化及原位光谱分析等方法,观察汤剂相态在制备、放置和环境变化过程中的稳定性及动态演变。其次,相态进入体内后的稳定性、转化行为及药效贡献仍缺乏系统证据。汤剂经口服后受到 pH 值、消化酶、胆盐及肠道菌群等因素影响,原有相态可能发生解聚、重组或成分再分布,未来可结合示踪技术、细胞摄取、药动学和组织分布研究,进一步明确不同相态在吸收转运和药效发挥中的作用。与此同时,可借助总量统计矩、段带总量统计矩及多变量分析等数理方法,对相态指纹图谱中的整体响应、出峰分布和成分差异进行量化解析,从而更好地识别不同相态的“印迹”特征。随着相态表征、体内验证和质量评价方法的完善,中药汤剂相态研究有望从现象描述进一步走向机制阐释和质量评价应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 李亚萍,崔文. 非线性思维和系统论: 中医科研的新钥匙 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(12): 7-9.
- [2] Gao Y, Dong Y Y, Guo Q, *et al.* Study on supramolecules in traditional Chinese medicine decoction [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3268.
- [3] Zhuang Y, Yan J J, Zhu W, *et al.* Can the aggregation be a new approach for understanding the mechanism of traditional Chinese medicine? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(2): 378-384.
- [4] 赖长江生,陈泽炎,邱子栋,等. 中药煎煮的化学反应机制研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 890-899.
- [5] 韦玉芳, 窦志英, 金传山, 等. 中药汤剂中的微粒研究进展 [J]. 药学报, 2023, 58(2): 339-350.
- [6] 鲁妍妍, 赵梦柯, 赵璇, 等. 自组装在解析中药药效物质基础中的应用 [J]. 中草药, 2025, 56(21): 8033-8042.
- [7] Nie W L, Zhang X Y, Kang P, *et al.* Exploring the influence of polysaccharide on gastrointestinal stability, drug release and formation mechanism of nanoparticles in Zhimu and Huangbai herb pair decoction [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 8293.
- [8] Hao Y, Ji H X, Gao L, *et al.* Self-assembled carrier-free formulations based on medicinal and food active ingredients [J]. *Biomater Sci*, 2024, 12(24): 6253-6273.
- [9] 刘惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [10] 胡静雯, 贾国香, 董亚倩, 等. 从中药全过程视角探析纳米颗粒自组装行为及应用 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7307-7316.
- [11] 沈泉, 何凌林, 范伏元. “苦寒败胃”现代药理基础研究新思路 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2827-2829.
- [12] 窦金金, 张喜武, 王璐璇, 等. 以有效相态为视角的生脉饮有效迭代相态研究及药效学验证 [J]. 中草药, 2021, 53(4): 993-999.
- [13] 李海英, 潘雪, 王敏存, 等. 基于超分子“气析”理论定量整合与验证中药成分及靶点群 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 207-213.
- [14] 林龙飞, 陈功森, 李慧, 等. 黄芩-黄连煎煮共沉淀的物质基础、形貌以及对煎煮液体内过程的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5790-5797.
- [15] 平其能. 纳米药物和纳米载体系统 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(1): 42-46.
- [16] Hackley V A, Ferraris C F. The Use of Nomenclature in Dispersion Science and Technology: NIST Recommended Practice Guide, Special Publication 960-3 [R]. Gaithersburg: National Institute of Standards and Technology, 2001: 4, 10-14.
- [17] 方亮. 药剂学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 153-155.
- [18] Liu Q H, Wen J, Peng Z P, *et al.* Review of the powder and decoction formulae in traditional Chinese medicine based on pharmacologically active substances and clinical evidence [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(3): 355-360.
- [19] Lin D, Du Q, Wang H Q, *et al.* Antidiabetic micro-/nanoaggregates from Ge-gen-Qin-Lian-Tang decoction increase absorption of baicalin and cellular antioxidant activity *in vitro* [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9217912.
- [20] 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.
- [21] 陶春晓, 叶泰玮, 李敏, 等. 基于物相形态差异探究煎煮过程对红花-桃仁药对药效物质的传递作用 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5550-5559.

- [22] 窦纪梁, 郭允, 李禄辉, 等. 木犀草素纳米混悬剂的制备及其体外肠吸收研究 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 3998-4007.
- [23] 宋思宇, 傅舒, 吴学渊, 等. 三黄泻心汤主要有效成分间自组装纳米粒的构建及其抗胃溃疡作用评价 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 3819-3830.
- [24] 张丽蓉, 王文苹, 杨月蕊, 等. 葛根芩连汤制法对相态基本特征的影响研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(5): 1117-1121.
- [25] 何朝, 浦益琼. 中药复方汤液的相态差异分析研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15): 259-266.
- [26] 郭玉岩, 李春成, 孙爽, 等. “甘草-马钱子”配伍前后及其拆分相态指纹图谱对比研究 [J]. 中医药学报, 2020, 48(10): 1-6.
- [27] 郭玉玉, 袁慧雅, 陈晓辉, 等. 黄连-黄芩药对在泻心汤和葛根芩连汤组方配伍中主要成分的含量变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 91-95.
- [28] 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.
- [29] Zhou J W, Gao G Z, Chu Q P, *et al.* Chromatographic isolation of nanoparticles from Ma-Xing-Shi-Gan-Tang decoction and their characterization [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(3): 1116-1123.
- [30] Qian W H, Zhang B, Gao M, *et al.* Supramolecular prodrug inspired by the *Rhizoma Coptidis-Fructus Mume* herbal pair alleviated inflammatory diseases by inhibiting pyroptosis [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(2): 101056.
- [31] Huang Q X, Liu M Z, Ye T T, *et al.* Carrier-free supramolecular hydrogel self-assembled from triterpenoid saponins from traditional Chinese medicine: Preparation, characterization, and evaluation of anti-inflammatory activity [J]. *Gels*, 2026, 12(1): 52.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Nie X Q, Liu S F, Huang Q X, *et al.* The inhibitory impact of a co-assembly gel with natural carrier-free binary small molecules, as used in traditional Chinese medicine, on the viability of SW1990 cells [J]. *Gels*, 2024, 10(9): 569.
- [35] Tian Y Y, Tang G, Gao Y H, *et al.* Carrier-free small molecular self-assembly based on berberine and curcumin incorporated in submicron particles for improving antimicrobial activity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(8): 10055-10067.
- [36] Zhang X Y, Fu Y, Liu S H, *et al.* Carrier-free supramolecular architectonics of quercetin-berberine for safety-redefined therapy of ulcerative colitis [J]. *Mater Today Bio*, 2026, 37: 102970.
- [37] 徐少华, 许晚霞, 刘月涛, 等. 中药相态与药效: “一物多效” 中药质量标志物研究策略 [J]. 药学学报, 2026, 61(4): 1072-1084.
- [38] Li T, Wang P L, Guo W B, *et al.* Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6770-6781.
- [39] 吴学渊, 房春林, 李文, 等. 三黄泻心汤煎煮过程中 13 种指标成分动态变化与分布规律研究 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2659-2667.
- [40] Wang G, Yang C M, Zhang K, *et al.* Molecular clusters size of *Puerariae thomsonii Radix aqueous* decoction and relevance to oral absorption [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 12376-12388.
- [41] Li D W, Tang G K, Yao H, *et al.* Formulation of pH-responsive PEGylated nanoparticles with high drug loading capacity and programmable drug release for enhanced antibacterial activity [J]. *Bioact Mater*, 2022, 16: 47-56.
- [42] Bastos M, Abian O, Johnson C M, *et al.* Isothermal titration calorimetry [J]. *Nat Rev Meth Primers*, 2023, 3: 17.
- [43] Wang H, Li T, Xiang H J, *et al.* Origin and formation mechanism investigation of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-du-Tang by isothermal titration calorimetry [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1456.
- [44] 李桐, 王辉, 张昊, 等. 基于分子热力学特征探讨黄连解毒汤水煎自沉淀形成机制 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3505-3510.
- [45] Chen S Y, Chen Z J, Wang Y, *et al.* Targeted delivery of Chinese herb pair-based berberine/tannin acid self-assemblies for the treatment of ulcerative colitis [J]. *J Adv Res*, 2022, 40: 263-276.
- [46] Ping Y, Li Y P, Lü S W, *et al.* A study of nanometre aggregates formation mechanism and antipyretic effect in Bai-Hu-Tang, an ancient Chinese herbal decoction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109826.
- [47] Lü S W, Su H, Sun S, *et al.* Isolation and characterization of nanometre aggregates from a Bai-Hu-Tang decoction and their antipyretic effect [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12209.
- [48] Li X Y, Liang Z, Du J C, *et al.* Herbal decoctosome is a novel form of medicine [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 333-348.
- [49] 李志, 张永东, 许剑琴. 白头翁汤微粉的药效观察 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2010(9): 133-134.
- [50] 李勇敏, 蔡光先, 彭淑珍, 等. 超微速溶小柴胡汤与传

- 统汤剂的药理作用比较 [J]. 中国中医药科技, 2007, 14(5): 343-344.
- [51] 吕萍, 龙新生, 莫劲松, 等. 芪蛭真武汤超微粉对心衰大鼠血流动力学的影响 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(1): 18-19.
- [52] Zhang Y Y, Yu L, Jin W F, *et al.* Simultaneous optimization of the ultrasonic extraction method and determination of the antioxidant activities of hydroxysafflor yellow A and anhydrosafflor yellow B from safflower using a response surface methodology [J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1226.
- [53] 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.
- [54] Wang J C, Zhao H T, Zhi K K, *et al.* Exploration of the natural active small-molecule drug-loading process and highly efficient synergistic antitumor efficacy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(6): 6827-6839.
- [55] 陈燕, 李倩, 杨新荣, 等. 黄连解毒汤及其自沉淀研究进展及前景 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(7): 214-220.
- [56] 杨勋玥, 简龄龙, 杨梅, 等. 中药汤剂中相态的形成表征及其药效作用研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59(20): 1917-1924.
- [57] 杨海润, 孙建宁, 张广平, 等. 四逆汤组方不同配伍毒效关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 266-269.
- [58] Zhang J M, Liao W, He Y X, *et al.* Study on intestinal absorption and pharmacokinetic characterization of diester diterpenoid alkaloids in precipitation derived from Fuzi-Gancao herb-pair decoction for its potential interaction mechanism investigation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 128-135.
- [59] 魏吉昌, 林晓钰, 张景怡, 等. 基于相态变化探讨煎煮方式对黄芩-黄连超分子物质基础及配伍“和合”机制的影响 [J]. 中草药, 2024, 55(24): 8366-8378.
- [60] 解素花, 张广平, 孙桂波, 等. 附子与甘草不同配伍比例配伍减毒的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2210-2214.
- [61] 吴淑洋, 杨晓琴, 成威键, 等. 葛根芩连汤成分间自组装纳米粒改善伊立替康所致肠毒性作用研究 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 3987-3997.
- [62] Huang X M, Liu X J, Lin X Y, *et al.* Thermodynamics driving phytochemical self-assembly morphological change and efficacy enhancement originated from single and co-decoction of traditional Chinese medicine [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 527.
- [63] 李会竹, 宋丹丹, 常辰琦, 等. 麻杏石甘汤胶体相态的拆分、表征及抗病毒研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4394-4401.
- [64] Pi W M, Han N N, Wu L Y, *et al.* Discovery, traceability, formation mechanism, metal and organic components analysis of supramolecules from Maxing Shigan decoction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 234: 115532.
- [65] 潘林梅, 傅佳, 朱华旭, 等. 黄连解毒汤提取动态过程及沉淀产生机制的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(1): 40-43.
- [66] 高湘婷, 贺鹏, 譙茹, 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.
- [67] 武印奇, 吕邵娃, 李英鹏, 等. 白虎汤中纳米相态的分离与表征 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 121-124.
- [68] 吕邵娃, 武印奇, 李英鹏, 等. 白虎汤相态拆分及不同相态中主要成分的含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 154-160.
- [69] 吕邵娃, 武印奇, 李英鹏, 等. 白虎汤不同相态对发热模型家兔血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平的影响 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 870-875.
- [70] 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]. 药科学报, 2021, 56(8): 2112-2118.
- [71] Nie W L, Liu Y, Lan J S, *et al.* Self-assembled nanoparticles from Xie-Bai-San decoction: Isolation, characterization and enhancing oral bioavailability [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 3405-3421.
- [72] Wei J C, Lin X Y, Zhao Y H, *et al.* Thermodynamic-driven supramolecular transition from nanofibers to nanospheres: Morphology-dependent antibacterial specificity of herb medicines [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 147.
- [73] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 253-262.
- [74] 肖佳妹, 杨岩, 周晋, 等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4589-4594.
- [75] 刘惠, 杨姣, 朱志飞, 等. 基于总量统计矩分析法的金银花、山银花 HPLC 指纹图谱评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 132-139.
- [76] 朱志飞, 刘金玲, 樊启猛, 等. 基于指纹图谱段带总量统计矩法和信息熵的桑源药材成分比较分析研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2547-2555.

[责任编辑 潘明佳]