

自组装在解析中药药效物质基础中的应用

鲁妍妍¹, 赵梦柯¹, 赵璇¹, 杨康^{2,3}, 朱艳慧¹, 王真真^{1,3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 中药药效物质基础的多元组分协同作用机制不清、有效形态难以捕获, 是制约中药现代化研究的核心瓶颈。自组装技术作为一种新兴的纳米技术, 凭借其独特的分子定向聚集能力, 为深入解析中药药效物质基础提供了新的研究思路与手段。通过聚焦中药炮制、煎煮等过程中的自组装现象, 以及解析这种自组装现象的分子机制及其与中药药效的相关性, 阐释基于“成分-结构-药效”的药效物质基础学说。系统总结了多种中药自组装纳米结构的制备技术, 包括冷冻干燥制备法、煎煮-分离制备法、中药碳点技术、中药囊泡技术及中药单体自组装法, 这些技术不仅为阐明中药复杂体系的有效成分及其作用形式提供了关键解析工具, 也为中药现代化研究开辟了新路径。

关键词: 中药; 自组装; 药效物质基础; 纳米结构; 增效减毒; 新技术与新方法

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)21-8033-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.032

Application of self-assembly in elucidating pharmacological basis of traditional Chinese medicine

LU Yanyan¹, ZHAO Mengke¹, ZHAO Xuan¹, YANG Kang^{2,3}, ZHU Yanhui¹, WANG Zhenzhen^{1,3}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: The complexity of the synergistic mechanisms among the multi-component active substances in traditional Chinese Medicine (TCM) and the difficulty in capturing their effective forms represent core bottlenecks hindering the modernization research of TCM. Self-assembly technology, as an emerging nanotechnology, that provides new research approaches and methods for in-depth analysis of the pharmacological basis of TCM with its unique molecular directional aggregation capability. This paper focuses on the self-assembly phenomena during the processes of TCM preparation and decoction, and elucidates the molecular mechanisms of these phenomena and their relevance to the efficacy of TCM. It explains the pharmacological substance basis theory based on “components-structure-efficacy”. The paper also systematically summarizes various preparation techniques for self-assembled nanostructures of TCM, including freeze-drying preparation method, decoction-separation preparation method, TCM carbon dot technology, TCM vesicle technology, and TCM monomer self-assembly method. These technologies not only provide key analytical tools for clarifying the effective components and their forms of action in the complex system of TCM but also open up new paths for the modernization research of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; self-assembly; pharmacological substance basis; nanostructures; enhancement of efficacy and reduction of toxicity; new technologies and method

收稿日期: 2025-06-30

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (25A360016); 河南中医药大学科研苗圃工程项目 (MP2024-03); 河南省卫生健康委国家中医临床研究基地科研专项 (2022JDZX109); 河南省卫生健康委河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20230685); 国家自然科学基金青年基金 (82204736)

作者简介: 鲁妍妍, 硕士研究生, 研究方向为药学。E-mail: luy40147@163.com

***通信作者:** 王真真, 博士, 助理研究员, 从事中药学研究。E-mail: wzlinxi@163.com

具有生物活性的化学成分群体共同构成了中药药效物质基础。中药药效物质基础的研究前期多聚焦于中药单体成分的提取、分离、结构解析及活性评价,随着多学科技术的发展,“中药血清药物化学”“中药谱效学”“结构中药学”等多种学说被相继提出。中药药效物质基础研究正从单一化学成分分析转向结构-功能关系的多维度探索。

中药自组装是中药活性成分(包括黄酮类、多糖类及蛋白质等)通过非共价键相互作用(氢键、静电作用、疏水作用及 π - π 堆积等)自发形成有序结构或纳米级聚集体的过程^[1-3]。这种自组装现象在中药的炮制、提取、煎煮及体内代谢等过程中普遍存在,并通常以 1~1 000 nm 的聚集体呈现,这些颗粒统称为中药自组装纳米粒。刘越等^[4]提出的“中药软物质科学”同样聚焦于这些中药药效物质聚集体,以中医药整体观为指导,揭示非共价键相互作用形成的组装体在中药药效中的重要作用。据此,深入解析这种自组装现象的分子机制及其与中药药效的相关性,阐释基于“成分-结构-药效”的药效物质基础学说,不仅能阐明中药多成分、多尺度协同作用的物质基础,更能为开发新型中药制剂以及实现中药现代化提供关键科学依据。

1 中药自组装概述

中药自组装是基于黄酮类、萜类、皂苷类、蒽醌类小分子活性成分和多糖类、蛋白质类大分子的自组装,通过非共价键作用形成纳米纤维、纳米颗粒等复杂的三维网络结构,其“成分-结构-药效”关联性深刻揭示了中药药效的物质基础,为中药新药研发和药物递送系统提供重要理论基础和技术支持。黄酮类化合物葛根素兼具亲水吡喃葡萄糖与疏水异黄酮骨架,常温微溶,加热全溶;冷却后在苯环 π - π 、疏水及氢键协同作用下自组装为三维纤维网络胶体,抑制促炎反应,促进血管生成和心肌细胞的存活,从而为心肌梗死后的修复创造了有利的微环境^[5](图 1)。从黄芩中提取的黄芩苷和从黄藤中提取的棕榈碱通过静电和疏水相互作用进行自组装构建了无载体药物递送系统,这种自组装策略无需额外的载体材料,利用黄酮苷的两亲性特性,使其在水溶液中形成稳定的纳米结构^[6]。天然化合物木犀草素与甘草次酸通过 π - π 堆叠自组装成棒状无载体纳米粒,同步释放双药,靶向雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1)凋亡/周期蛋白依赖性

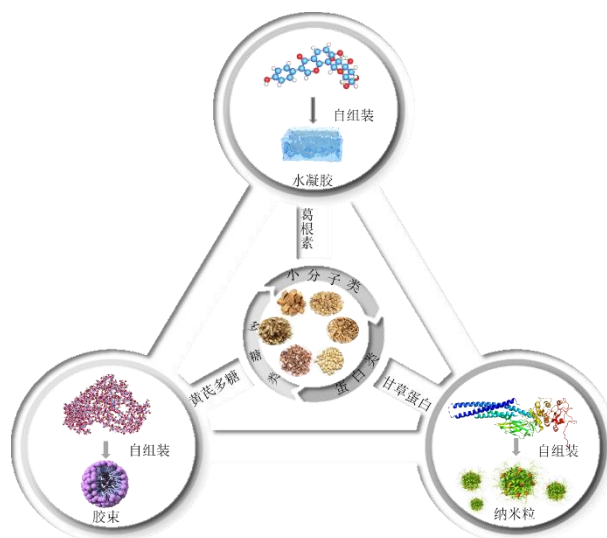


图 1 中药活性成分自组装

Fig. 1 Self-assembly of active ingredients in traditional Chinese medicine

激酶 1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)蛋白,抑制肝癌细胞的生长与转移^[7]。

萜类化合物齐墩果酸与甘草次酸通过氢键和疏水作用协同自组装形成纳米聚集体。齐墩果酸的羟基与甘草次酸的羧基之间形成定向氢键网络,同时疏水骨架的 π - π 堆积进一步稳定了组装结构。这种非共价键协同驱动自组装显著改善了齐墩果酸和甘草次酸的水溶性和结构稳定性,从而增强了二者的协同抗肿瘤活性^[8]。麦角甾醇首先通过氢键形成二聚体,然后通过堆叠形成麦角甾醇纳米粒子,并通过堆叠和疏水相互作用将其装载到二氢卟吩 e6 上。负载光敏剂后用于肿瘤光动力治疗,显著增强活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成达到肿瘤抑制效果^[9]。双氢青蒿素通过氢键、疏水作用等分子间作用力自组装形成无载体纳米颗粒体,实现肿瘤靶向自递送并诱导铁依赖性凋亡,从而发挥抗多种实体瘤的治疗效果^[10]。

人参皂苷是人参的主要活性组分,其两亲结构促使分子在水中通过亲水-疏水作用力自聚集形成纳米级胶束:疏水片段向内构成核心,亲水片段向外构成外壳。该类聚集体兼具增溶、稳定、缓释与靶向功能,可包载不同极性的药物并延长体内循环时间^[11]。桔梗皂苷通过疏水-疏水相互作用、氢键自组装成“疏水苷元为核、亲水糖链为壳”的球形纳米胶束,作为天然生物载体高效包载/递送疏水抗癌药,显著提升药物溶解度与肿瘤靶向富集,从而增强了抗肿瘤药效并降低系统毒性^[12]。柴胡皂苷 a、

b₂ 等通过疏水相互作用、氢键等分子间作用力在水溶液中自组装形成胶束、微粒等聚集态结构,从而改善其溶解性和黏膜黏附性,发挥抗炎、免疫调节等治疗效果^[13]。

中药中的蒽醌类成分以蒽醌及其衍生物占主导。蒽醌类化合物大黄酸通过 π - π 堆积、氢键等非共价键作用自组装成可注射的超分子水凝胶,实现缓释递药并靶向抑制 Toll-样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,从而发挥长效、低毒抗神经炎症的治疗效果^[14]。大黄酸与小檗碱通过分子间作用自组装形成层状纳米颗粒。研究表明,大黄酸分子通过氢键构建层状骨架,小檗碱分子则通过 π - π 作用和静电作用嵌入层间。核磁共振氢谱和 X 射线衍射分析证实了-大黄酸的氢键形成主体框架,小檗碱的平面结构与大黄酸芳香环产生 π - π 堆积,同时小檗碱的季铵阳离子与大黄酸的羧酸根阴离子发生静电吸引^[15]。这种组装方式使纳米颗粒在水中保持稳定,并显著提升了对金黄色葡萄球菌的抗菌效果。

Shen 等^[16]将烷基链引入小檗碱,获得的疏水衍生物对幽门螺杆菌的抑菌活性显著增强,与鼠李糖脂在水溶液中自发组装成稳定纳米粒,通过分子动力学模拟的手段证实其自组装驱动力为静电和疏水相互作用力。在水溶液中,黄芩苷的羧基与小檗碱的季铵阳离子经静电结合构成一维复合单元,再借疏水驱动完成三维组装,生成均一球形的黄芩苷-小檗碱纳米粒。该纳米粒对细菌膜具有显著靶向性,通过破坏菌群稳态和降解生物膜结构发挥抗菌作用^[17]。

多糖结构里有大量羟基等官能团,能够通过氢键等作用与其他分子或自身形成复杂的三维网络结构。从醋炙柴胡粗多糖 (vinegar baked *Radix Bupleurum* polysaccharides, VBCP) 中分离出酸性组分 VBCP-3-A, 其丰富的羧基和羟基能与黄芩苷/大黄酸的酚羟基、羰基形成多位点氢键,而疏水支链(如鼠李糖甲基)则通过疏水作用结合药物的芳香环。等温滴定量热法证实该过程由氢键与疏水效应协同驱动。当质量浓度 > 0.439 mg/mL, VBCP-3-A 自组装成粒径约 273 nm、 ζ 电位 -25.6 mV 的胶束状聚集体,其疏水内核可嵌入黄芩苷/大黄酸的芳香环,实现非共价包裹并显著提高溶解度与生物利用度^[18]。黄芪多糖在水溶液中通过非共价键相互作用负载黄酮类化合物。傅里叶变换红外光谱显示,黄酮-黄芪多糖复合物中羟基峰 (-OH) 从 3 345

cm⁻¹ 移至 3 351 cm⁻¹, 表明氢键形成或 π - π 堆积导致能量转移。此外,糖苷键 (C-O-C) 的蓝移及新吸收峰的出现,证实黄酮与黄芪多糖通过弱键相互作用(如氢键、疏水作用)结合,从而稳定复合物结构,并拓展了天然多糖作为药物载体的应用前景^[19] (图 1)。

天然蛋白质是一种复杂的生物大分子,其氨基酸残基的分布通常呈现出亲水性基团位于外部,而疏水性基团隐藏于内部。这种独特的结构布局使得蛋白质能够在水溶液中通过静电、疏水作用等与其他分子相互作用^[20]。黄连甘草汤煎煮过程中甘草蛋白与黄连素可以形成类球形超分子颗粒,分子间相互作用主要依靠静电引力和疏水作用等弱相互作用力,这些颗粒显著增强了黄连素的抗菌活性^[21] (图 1)。太子参蛋白具有较强的抗氧化性,经热处理模拟中药煎煮后,能与疏水性药物姜黄素结合,自组装成纳米复合物。该复合物显著提升了姜黄素的生物利用度,并进一步增强了其抗氧化性能^[22]。肌红蛋白通过 π - π 堆积、疏水相互作用与金丝桃素自组装形成水溶性纳米复合物,赋予金丝桃素良好生物利用度并实现亚衍射级定位,最终在革兰阳性菌细胞壁极性区域富集,产生 ROS 杀灭细菌^[23]。深入解析此类中药活性成分自组装的分子机制(如官能团互作、空间构效),不仅阐明中药活性成分的协同增效本质,更为“成分-结构-药效”药效物质基础学说提供实证支撑,为中药新药研发与质量控制奠定科学基础。

2 中药复方煎煮过程中多成分互作诱导的自组装现象及其药效物质基础解析

中药复方煎煮过程中,各类药物成分经历复杂的溶出与相互作用过程,最终形成特定的微观结构体系,这一现象被认为是其发挥药效的物质基础。在探讨中药复方煎煮制备过程中的自组装现象时,本团队发现这一过程不仅是简单的物理混合,而是通过复杂的化学和物理变化,使得药物成分之间发生相互作用,形成具有特定药效的纳米结构。这种自组装现象对于理解中药复方的药效物质基础至关重要。相较于传统中药配伍理论, Wang 等^[24]更是提出了一种基于微观结构的新型配伍理论:将药物纳米结构亚单元定义为药效核心(君),促进自组装的汤剂介质作为辅助组分(臣),煎煮工艺作为关键制备条件(佐),而其他未明确成分则发挥协同增效作用(使)。该多组分-多尺度协同作用机制为中

药复方“君、臣、佐、使”配伍原则及整体观提供了新的解析视角。

以芍药甘草汤为例，煎煮时芍药苷等小分子会通过氢键作用、范德华力、静电作用等非共价键，与蛋白质、多糖相结合，形成具有一定粒径结构的有序稳定体系，加热后则进一步形成颗粒物^[25]（表 1）。白虎汤煎煮时也有类似现象，知母和石膏中富含 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 等金属元素，这些金属元素能形成金属氧化物或氢氧化物，成为纳米粒子的核心^[26]。主要成分芒果苷和新芒果苷会富集在核心周围，从而增加溶解度^[27-28]（表 1）。同时，大

黄和黄连共煎后，大黄素与黄连碱自组装形成纳米粒，大黄酸与黄连碱自组装形成纳米纤维，这 2 种自组装主要由静电诱导吸引力、氢键和 π - π 堆叠形成^[29]（表 1）。麻杏石甘汤中纳米粒子的形成过程涉及多种作用力，麻黄碱和伪麻黄碱作为两亲分子能够通过疏水或弱电作用与其他分子结合，促进纳米颗粒的生成^[30]（表 1）。还有黄连和肉桂皮共煎煮时，有效成分小檗碱与肉桂酸在氢键及 π - π 堆积的相互作用下能够自发组装成纳米粒，并且随着一维结构的逐渐堆叠，最终构建出具有显著抗菌活性的三维超大分子结构^[31]（表 1）。

表 1 中药煎煮时的自组装现象及其药效物质基础解析

Table 1 Self-assembly phenomena during decoction of traditional Chinese medicine and analysis of its pharmacological substance basis						
序号	中药方剂	自组装成分	自组装机制	形成结构	作用效果	文献
1	芍药甘草汤	芍药苷等小分子与蛋白质、多糖	氢键作用、范德华力、静电作用	有序稳定颗粒物	形成具有很好的镇痛抗炎作用的颗粒物	25
2	白虎汤	金属离子和皂苷类成分	自组装成纳米颗粒	纳米颗粒	增加溶解度，芒果苷的溶解度提升 1.37 倍	26
3	大黄和黄连	大黄素与黄连碱、大黄酸与黄连碱	静电诱导吸引力、氢键和 π - π 堆叠	纳米粒、纳米纤维	形成具有抗菌活性的超大分子结构	29
4	麻杏石甘汤	麻黄碱和伪麻黄碱	疏水或弱电作用	纳米颗粒	促成纳米颗粒的生成	30
5	黄连和肉桂皮共煎	小檗碱与肉桂酸	氢键及 π - π 堆积	纳米粒	构建具有显著抗菌活性的三维超大分子结构	31

3 自组装可实现中药的增效减毒效应

炮制和配伍是中医临床实践中不可或缺 2 个关键环节，它们相辅相成，在配伍的基础上，炮制能够进一步提升药效，实现优化和增强的治疗效果。中药配伍后多成分间相互作用对药效物质生物利用度的改善可能是中药配伍发挥协同增效作用的机制之一。煎煮、蒸、微波等炮制方式主要基于受热分解机制，与其相关的炮制方式可促进药物在体内的吸收，发挥增效、减毒效用^[32-33]。药材经煎煮后，其成分从细胞内迁移至热水中，自发地相互作用，最终组成了稳定、有序的结构。

顾慧敏等^[34]通过人结直肠腺癌细胞 Caco-2 和大鼠在体肠灌流模型，并模拟人的胃肠道环境后发现加入羊脂油后，淫羊藿总黄酮及主要活性黄酮成分形成自组装胶束。初步研究显示，在羊脂油的作用下，淫羊藿苷和宝藿苷 I 通过自组装形成了胶束（表 2、图 2）。这种结构显著改善了淫羊藿中活性黄酮成分的渗透能力，并有助于其在肠道中的有效吸收和转运。甘草酸参与半夏炮制过程，炮制后毒性显著下降与炮制过程对凝集素蛋白结构的影响有

关^[35]（表 2、图 2）。研究发现，部分中药复方水煎煮时，有效成分在弱键作用下自组装。有研究发现千金子的部分成分在体内会发生变化，其脂肪油能与脱氧胆酸盐自组装形成胶束，从而提高了二萜醇酯类成分的溶解度，显著促进千金子素在大鼠肠道内的吸收，为千金子的药效提升和毒性降低提供了科学依据^[36]（表 2）。

沈成英等^[37]对芍药甘草单煎液、单煎合液、合煎液进行表征，证实芍药甘草在水煎煮时甘草中的两亲性活性成分甘草酸、甘草苷等可作为天然载体，包载白芍成分形成自组装纳米粒。通过大鼠在体单向肠灌流实验对比白芍配伍前后相关成分吸收参数，发现甘草配伍白芍合煎后各成分在回肠的吸收显著优于单煎合液（表 2）。有毒的马兜铃酸与小檗碱在水煎煮时自组装成稳定超分子架构，阻碍马兜铃酸毒性基团环化反应，抑制毒性代谢产物马兜铃内酰胺生成，能有效避免急性肾损伤、肾癌，还显著抑制马兜铃酸引发的肠道菌群失衡等不良反应^[38]（表 2）。Lin 等^[39]研究发现葛根苓连汤煎煮过程中形成的微/纳米自组装结构显著提高了黄芩苷的吸

表 2 中药炮制、煎煮时的自组装现象及其增效减毒效应

序号	复方/中药名称	活性成分	结构类型	药效与毒性变化	文献
1	淫羊藿	淫羊藿苷、宝藿苷 I	纳米胶束	提高活性黄酮的肠吸收，外排比大幅降低，仅为 4.25，表观渗透系数较宝藿苷 I-胆酸盐胶束提高 22.9%	34
2	甘草、半夏	甘草酸	超分子自组装复合物结构	刺激性毒性显著降低	35
3	千金子素	脂肪油、脱氧胆酸盐	纳米胶束	增溶，促进千金子素在大鼠肠道内的吸收，混合胶束中 4 种千金子素的溶解度为其在不含脂肪油胶束体系溶解度的 1.3~4 倍	36
4	芍药甘草煎液	甘草酸、甘草苷、芍药内酯苷、芍药苷、苯甲酰芍药苷	纳米粒	提高白芍有效成分的吸收，芍药甘草合煎液组在回肠的吸收速率常数分别增加 5.37、5.26、3.19 倍，表观渗透率分别增加 6.34、6.04、3.87 倍	37
5	—	马兜铃酸、小檗碱	异质线性超分子	降低毒性，减轻了马兜铃酸诱导的急性肾损伤	38
6	葛根芩连汤	黄芩苷、小檗碱、葛根素、甘草酸、甘草素	微/纳米聚集体	增溶，提高黄芩苷的生物利用度，微/纳米聚集体在 Caco-2 细胞单层上的表观渗透率为纯黄芩苷的近 11 倍，3 h 内吸收率达到 74%	39

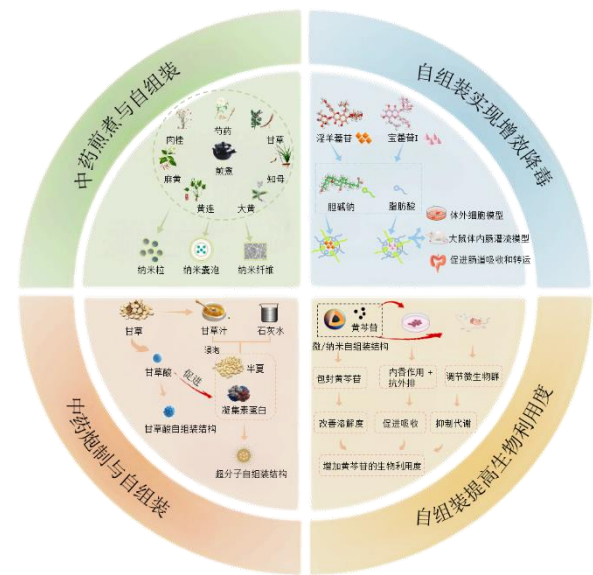


图 2 中药炮制与煎煮过程中的自组装行为及其药效作用
 Fig. 2 Self-assembly behavior during traditional Chinese medicine processing and decoction and its pharmacological effects

收效率和细胞抗氧化活性。这些自组装结构主要由黄芩苷和其他成分（如小檗碱）通过非共价键相互作用形成，能够增加药物的溶解度和稳定性，从而提高其生物利用度（表 2、图 2）。这种自组装结构促进了黄芩苷的跨膜运输，增强了细胞清除 ROS 的能力并且减少了药物在胃肠道中的降解，降低了毒性。

4 基于自组装解析中药药效物质基础研究的新技术与方法

中药自组装纳米结构的制备方法主要包括冷冻干燥法、煎煮-分离法、中药碳点技术、中药囊泡技术及中药单体自组装法等。这些技术通过物理或化学手段使中药成分自组装形成纳米结构，具有提高溶解度、增强生物利用度、改善稳定性等优点。冻干法可保留活性成分并形成稳定纳米颗粒；煎煮后制备结合传统方法与现代技术，形成多级次结构；中药碳点具有良好的水溶性和光致发光性能，适用于生物成像和药物递送；中药囊泡通过自组装形成纳米级囊泡，用于高效药物递送；中药单体通过非共价键自组装形成纳米结构，增强生物活性。这些技术在抗炎、抗肿瘤、药物递送等领域展现了广泛应用前景。

4.1 中药直接提取分离制备技术

在中药自组装纳米结构的研究中，研究人员巧妙地结合传统热回流提取法与现代分离技术，从中药中高效提取有效成分，并成功制备出富含黄酮类和萜类化合物的纳米颗粒。这些纳米颗粒展现出卓越的水溶性和抗氧化性能。Xia 等^[40]通过超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱分析，精准确定了自组装纳米结构的主要成分。借助分子动力学模拟和原位透射电子显微镜观察，揭示了半枝莲-白花蛇舌草

纳米颗粒通过氢键和 π - π 相互作用实现自组装的机制。体内实验证实,该纳米粒能够激活核因子 E2 相关因子-2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路,显著减轻顺铂和叶酸诱导的急性肾损伤(图 3)。该纳米粒经口服后可被肠道吸收进入血液,并形成蛋白冠,有效减少巨噬细胞的吞噬作用,从而显著提高其生物利用度和肾脏靶向性。Zhang 等^[41]则采用冻融法和离子添加法,从中药煎剂中制备出超自组装纳米结构。通过冷冻、解冻和离心等步骤收集沉淀,他们获得了多形态的纳米结构。表征结果显示,这些纳米结构主要由草酸钙水合物构成框架,包裹有机成分,形成有机-无机杂化结构。以阿霉素为模型药物,实现了药物的包载和缓释。细胞实验表明,这些纳米结构具有良好的生物相容性,可被巨噬细胞摄取并显著促进细胞活性。在另一项研究中,Liang 等^[42]采用差速离心法从黄芪-当归复方煎剂中分离出自组装纳米结构(AA-NPs)。通过超高效液相色谱-高分辨质谱鉴定出 AA-NPs 中的 43 种化学成分,并测定了其 8 种主要成分的包载效率及体外释放行为。随后在心肌纤维化 C57BL/6 小鼠模型上发现,AA-NPs 可通过抑制内皮-间充质转化显著改善心肌纤维化。Zhang 等^[43]也采用差速离心法从中药复方 QY305 煎剂中分离出自组装纳米结构(N-QY305)。通过液相色谱-质谱联用技术鉴定其主要成分,并测定了其包载效率及体外释放行为。通过吉非替尼诱导的 BN 大鼠皮肤不良反应和腹泻模型,发现 N-QY305 的作用机制主要涉及调节中性粒细胞的浸润以及趋化因子 CXC 配体 2 (C-X-C motif chemokine ligand 2, CXCL2) 的表达,从而显著改善皮肤不良反应和腹泻症状。

4.2 中药碳点技术

中药经高温煎煮时,其中某些难降解或热稳定性差的有机成分,在持续高温作用下通过脱氢、脱水、环化及芳构化等反应,逐步热解为高度碳化的固体残留物(即碳点),此类碳点同样构成中药药效物质基础的重要组成部分。中药碳点的合成通常中药为前驱体,通过水热法^[44]、高温碳化^[45]、化学合成^[46],这种自组装过程不仅保留了碳点的荧光特性和生物相容性,还赋予了纳米粒新的物理化学性质和生物功能。

Guo 等^[47]以中药川芎为碳源前体,采用了一步水热法成功制备了川芎碳点(LC-CDs)(图 3)。该方法不仅简化了制备工艺,还提高了川芎的生物利

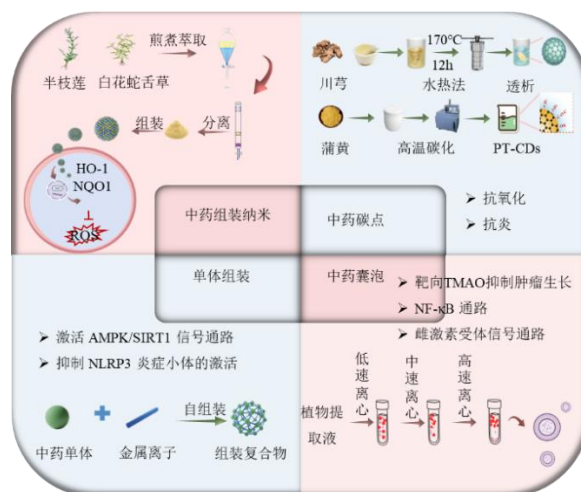


图 3 自组装解析中药药效物质基础研究的新技术与方法

Fig.3 New technologies and methods for elucidating efficacy material basis of traditional Chinese medicine via self-assembly

用度,解决了传统中药在临床应用因低水溶性和活性成分提取困难而导致的限制。通过自由基清除实验、细胞共定位实验、氧化应激细胞模型和炎症细胞模型,揭示了 LC-CDs 显著的抗氧化和抗炎能力,证明其可减轻氧化应激、抑制炎症反应并保护细胞免受氧化损伤。Zhao 等^[48]利用紫苏通过一步水热法合成了具有优异水溶性、强荧光和良好生物相容性的生物质衍生碳量子点(carbon quantum dots, CQDs)。系统地分析了 CQDs 的官能团组成、形貌和 pH 稳定性。基于其荧光淬灭特性,创新性地开发了一种用于选择性和灵敏检测银离子(Ag^+)的“信号关闭”型荧光探针,所制备的 CQDs 还表现出低细胞毒性和良好的生物相容性。Wang 等^[49]采用了一种基于天然植物的绿色合成方法,通过高温碳化过程制备了具有超小尺寸和高生物相容性的碳点(PT-CDs)。以蒲黄为原料,利用其在传统中药中缓解肾脏损伤的历史应用背景,通过一锅法热解工艺,在不同温度下制备 PT-CDs(图 3)。中药碳点保留了中药的生物活性成分,并通过纳米化处理增强了其药理活性。蒲黄碳点在急性肾损伤模型中表现出显著的抗炎和抗氧化活性。熊威等^[50]将绵马贯众炭高温碳化,从绵马贯众炭的水煎液中提取并分离出一种新型的水溶性碳纳米类成分——绵马贯众炭碳点(DCC-CDs),其外形近似球形,粒径分布在 1~7 nm。通过多种表征手段对 DCC-CDs 的特性进行了详细分析。通过小鼠断尾和肝脏出血的动物实验来证明 DCC-CDs 能显著缩短小鼠断尾和肝脏出

血时间 ($P < 0.01$), 该研究为 DCC-CDs 用于出血性疾病治疗提供了新思路。

4.3 中药囊泡技术

近年来, 植物来源的外泌体样纳米囊泡 (plant-derived nanovesicles, PDNVs) 因其独特的生物学特性和潜在的治疗效果而受到广泛关注^[51]。Zhao 等^[52]通过差速离心法分离纯化骨碎补来源的纳米囊泡, 发现其富含蛋白质、RNA 和脂质等生物活性成分, 主要活性成分为橙皮苷, 通过代谢组学和生物信息学分析, 揭示了骨碎补来源的纳米囊泡通过靶向雌激素受体 α 信号通路, 促进骨髓间充质干细胞的成骨分化, 从而发挥抗骨质疏松作用。在黑色素瘤免疫治疗领域, Xu 等^[53]基于甘草纳米囊泡开发了载有干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 激动剂 5,6-二甲基黄嘌呤-4-乙酸 (5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid, DMXAA) 且表面修饰程序性死亡配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抗体的纳米平台 (GP@DMX NV)。通过差速离心提取甘草纳米囊泡, 利用电穿孔技术包载 DMXAA, 并通过化学修饰偶联 PD-L1 抗体, 实现了肿瘤细胞靶向和免疫检查点阻断。研究表明, 甘草纳米囊泡通过 miR2916 和异甘草素抑制黑色素瘤细胞增殖并诱导凋亡。GP@DMX NV 在体内表现出良好的靶向性和安全性, 显著增强了 CD8⁺ T 细胞浸润和树突状细胞成熟, 从而显著抑制肿瘤生长并延长生存时间。在骨质疏松症治疗方面, Zhan 等^[54]通过差速离心法从葛根中分离外泌体样纳米囊泡, 发现其显著促进人骨髓间充质干细胞的成骨分化和矿化, 16S rRNA 和 RNA 测序表明, 葛根纳米囊泡通过调节肠道微生物群代谢产物三甲胺 N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 改善骨质疏松症, 并通过促进自噬信号通路逆转 TMAO 对成骨分化的抑制。通过 TMAO 诱导的骨质疏松症大鼠模型进一步证实, PELNs 可显著促进骨形成, 提高骨密度和骨量。此外, 在牙周炎治疗领域, Xie 等^[55]从生姜中提取的外泌体样纳米颗粒也展现出显著的治疗效果, 实验结果表明, 其在不同环境下表现出良好的稳定性, 并能显著减轻牙周组织损伤。在结扎诱导大鼠牙周炎模型中, 发现生姜纳米囊泡改善了牙周临床参数和病理变化, 减少了牙周袋深度和牙槽骨吸收。体外实验进一步表明, 其通过抑制 NF- κ B 信号通路, 降低 ROS 水平, 促进牙周膜成纤维细胞的增殖和迁移。这些研究不仅揭示

了 PDNVs 在多种疾病治疗中的潜力, 还为未来基于植物来源纳米囊泡的新型药物开发提供了重要的理论依据和实验支持。

4.4 中药单体组装

为解析中药复杂组装机制, 单体自组装研究也是一种重要切入点。中药单体自组装的典型案例分析为理解中药复方整体自组装机制提供了重要启示。从分子机制来看, 单体组装中观察到的金属配位、氢键和疏水相互作用等分子间作用力同样存在于中药复方多组分体系中, 这为解析复方自组装的分子基础提供了直接依据。在生物效应层面, 多成分组装体展现出的协同增效、多靶点调控等特点, 与中药复方“君、臣、佐、使”的配伍原则具有内在一致性, 提示复方自组装可能是其药效物质的重要存在形式。这些发现共同表明, 深入理解中药单体的组装行为是揭示复方自组装规律的重要切入点, 而基于单体组装认知发展出的研究思路和技术方法, 将为中药复方自组装研究提供系统的方法学支撑。

AboZaid 等^[56]制备了一种中药单体没食子酸与金属氧化物氧化锌结合组装成纳米粒子, 在大鼠口服二乙基亚硝胺致肝癌模型中, 通过减少肝脏组织丙二醛生成, 降低甲胎蛋白、NF- κ B 和凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 水平, 同时提高了半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteiny aspartate specific proteinase-3, Caspase-3) 水平, 诱导肝癌细胞的 S 期和 G₂/M 期发生细胞周期阻滞, 并促进 G₀/G₁ 期细胞凋亡。Guo 等^[57]研究开发了基于金属-多酚配位的 Zn²⁺-紫草素-聚乙二醇纳米颗粒, 用于治疗脓毒症。体外实验表明, 这种纳米颗粒能显著降低脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的巨噬细胞中促炎细胞因子的表达, 并通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 信号通路抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症体激活, 减少炎症和细胞凋亡。通过 LPS 和盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症小鼠模型进一步证明该纳米颗粒显著提高了生存率, 降低了炎症因子水平并减轻了多器官损伤, 显示出良好的抗炎和器官保护效果。Zhang 等^[58]通过共组装技术开发了一种基于熊果酸和表儿茶素没食子酸酯的新型自组装纳米粒, 用于肝细胞癌的免疫治疗。研究中采用了溶剂交换法和表面修饰技

术, 首先通过自组装形成熊果酸纳米粒, 然后利用表儿茶素没食子酸酯在碱性条件下自聚合形成均匀的“壳层”, 进一步通过上皮细胞粘附分子靶向适配体修饰纳米粒表面, 成功构建了“核-壳”结构的纳米粒。该纳米粒具有稳定性好、pH 响应性强、肿瘤穿透力强的特点, 可显著提升药物在肿瘤细胞中的摄取效率和体内循环时间。熊果酸和表儿茶素没食子酸酯的协同作用增强了抗肿瘤效果, 并通过激活天然免疫和获得性免疫反应, 实现了显著的免疫治疗效果。

5 结论

近年来, 自组装现象在中药炮制、提取、煎煮及体内代谢等多个环节中被广泛发现, 证明了中药复杂体系中化学成分并非孤立作用, 而是通过分子间相互作用(如疏水作用、氢键、静电引力等)自发形成具有特定层级结构的功能组装体。研究者对中药药效物质的认知逐步突破了传统的单一化学成分分析模式, 正加速向“结构-功能”关系的多维度体系化探索转变, 在分子、超分子及介观尺度上, 系统解析中药复杂成分体系在特定物理化学环境及生物微环境中自组装行为的规律、驱动机制、组装体结构特征, 及其与药效活性(增效、减毒、缓释、靶向等)和体内代谢之间的内在联系。这种基于自组装视角的多维度研究策略, 为阐明中药“多成分、多靶点、整合调节”的作用本质提供了全新的理论框架和研究路径, 不仅有助于系统揭示中药复方的复杂作用机制, 也为中药现代化和新型制剂开发提供了新的理论基础和技术路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Yadav S, Sharma A K, Kumar P. Nanoscale self-assembly for therapeutic delivery [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 127.
- [3] 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.
- [4] 刘越, 李全, 马双成. 中药软物质科学: 传统中药与现代物质科学交叉的新领域 [J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(1): 45-50.
- [5] 张建武. 葛根素水凝胶在 MSCs 移植治疗心肌梗死中的作用及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [6] Yan T Y, Yuan W, Zhang L X, *et al.* Natural flavonoid glycoside-based self-assembled nanoparticles for synergistic antibacterial activity and improved antioxidant properties [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 105: 106583.
- [7] Zong L L, Dai Y X, Xu J H, *et al.* Luteolin and glycyrrhetic acid exert cooperative effect on liver cancer by self-assembling into carrier-free nanostructures [J]. *Chin Chem Lett*, 2025, 36(10): 111325.
- [8] Wang J C, Zhao H T, Qiao W S, *et al.* Nanomedicine-carrier by co-assembly of natural small products for synergistic enhanced antitumor with tissues protective actions [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(38): 42537-42550.
- [9] Cheng J J, Zhao H T, Yao L, *et al.* Simple and multifunctional natural self-assembled sterols with anticancer activity-mediated supramolecular photosensitizers for enhanced antitumor photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(33): 29498-29511.
- [10] Li Y W, Zhang W, Shi N Y, *et al.* Self-assembly and self-delivery of the pure nanodrug dihydroartemisinin for tumor therapy and mechanism analysis [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(7): 2478-2485.
- [11] Xiong J, Guo J X, Huang L S, *et al.* Self-micelle formation and the incorporation of lipid in the formulation affect the intestinal absorption of *Panax notoginseng* [J]. *Int J Pharm*, 2008, 360(1/2): 191-196.
- [12] Dai X X, Ding H O, Yin Q Q, *et al.* Dissipative particle dynamics study on self-assembled platycodin structures: The potential biocarriers for drug delivery [J]. *J Mol Graph Model*, 2015, 57: 20-26.
- [13] 陈丽娜. 柴胡皂苷吸收、聚集特性及隐性柴胡皂苷的研究 [D]. 洛阳: 河南科技大学, 2015.
- [14] Zheng J, Fan R, Wu H Q, *et al.* Directed self-assembly of herbal small molecules into sustained release hydrogels for treating neural inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1604.
- [15] Tian X H, Wang P L, Li T, *et al.* Self-assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9): 1784-1795.
- [16] Shen Y N, Zou Y Q, Chen X N, *et al.* Antibacterial self-assembled nanodrugs composed of berberine derivatives and rhamnolipids against *Helicobacter pylori* [J]. *J Control Release*, 2020, 328: 575-586.

- [17] 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.
- [18] Zhao Y, Wan P, Wang J Q, *et al.* Polysaccharide from vinegar baked *Radix Bupleuri* as efficient solubilizer for water-insoluble drugs of Chinese medicine [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115473.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 李文, 王志家, 刘小靖, 等. 基于弱键化学探究甘草-黄连药对水煎煮过程中甘草蛋白与黄连素相互作用机制 [J]. 药学学报, 2021, 56(8): 2119-2126.
- [22] Weng Q X, Cai X X, Zhang F, *et al.* Fabrication of self-assembled *Radix Pseudostellariae* protein nanoparticles and the entrapment of curcumin [J]. *Food Chem*, 2019, 274: 796-802.
- [23] Delcanale P, Pennacchietti F, Maestrini G, *et al.* Subdiffraction localization of a nanostructured photosensitizer in bacterial cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15564.
- [24] Wang K X, Gao Y, Gong W X, *et al.* A novel strategy for decoding and validating the combination principles of Huanglian Jiedu decoction from multi-scale perspective [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 567088.
- [25] 高源, 郭琴, 王欢欢, 等. 基于中药大分子探讨芍药甘草汤镇痛的物质基础及作用机制 [J]. 药学学报, 2023, 58(5): 1138-1148.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Mesgarzadeh I, Akbarzadeh A R, Rahimi R. Surface-active properties of solvent-extracted *Panax ginseng* saponin-based surfactants [J]. *J Surfactants Deterg*, 2017, 20(3): 609-614.
- [29] Lin X Y, Huang X M, Tian X H, *et al.* Natural small-molecule-based carrier-free self-assembly library originated from traditional Chinese herbal medicine [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(48): 43510-43521.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Zhang Q Q, Yang Y, Ren R R, *et al.* Self-assembled aggregations in *Coptidis Rhizoma* decoction dynamically regulate intestinal tissue permeability through Peyer's patch-associated immunity [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 13(3): 370-380.
- [33] 孙继华. 有毒乌头类中药炮制与配伍减毒机制的研究进展 [J]. 世界复合医学: 中英文, 2024, 10(3): 195-198.
- [34] 顾慧敏, 孙娥, 李杰, 等. 炮制辅料羊脂油对宝藿甘 I-胆酸盐自组装胶束形成与吸收的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5143-5150.
- [35] 陶兴宝, 曹伟国, 吴皓. 甘草汁炮制半夏对毒性成分凝集素蛋白的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2245-2250.
- [36] 苏彤, 袁芮, 张超, 等. 基于体内自组装胶束思维分析千金子脂肪油对 4 种千金子素的增溶作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 160-164.
- [37] 沈成英, 朱君君, 戴博, 等. 芍药甘草汤自组装纳米粒的形成及其对白芍主要成分释放和吸收的影响 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2190-2196.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Xia L Y, Yang Q F, Fu K Z, *et al.* Unveiling the renoprotective mechanisms of self-assembled herbal nanoparticles from *Scutellaria barbata* and *Scleromitrion diffusum* in acute kidney injury: A nano-TCM approach [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(8): 4265-4284.
- [41] Zhang Q, Yu B X, Long J, *et al.* An ultrasmall self-assembled gallic-acid-based natural multifunctional defense networks for therapeutic application in calcium oxalate nephropathies [J]. *Small*, 2025, 21(13): e2500270.
- [42] Liang P, Bi T, Zhou Y N, *et al.* Insights into the mechanism

- of supramolecular self-assembly in the *Astragalus membranaceus*-*Angelica sinensis* decoction [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(41): 47939-47954.
- [43] Zhang Y L, Wang Y L, Yan K, *et al.* Traditional Chinese medicine formulae QY305 reducing cutaneous adverse reaction and diarrhea by its nanostructure [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(5): e2306140.
- [44] Sharma A, Das J. Small molecules derived carbon dots: Synthesis and applications in sensing, catalysis, imaging, and biomedicine [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 92.
- [45] Lin C J, Chang L, Chu H W, *et al.* High amplification of the antiviral activity of curcumin through transformation into carbon quantum dots [J]. *Small*, 2019, 15(41): e1902641.
- [46] 姜欣雨, 杨柏. 药物碳点的分类、性质及生物医用 [J]. *发光学报*, 2025, 46(5): 813-829.
- [47] Guo Y P, Yang L, Yao L, *et al.* Carbon dots derived from *Ligusticum Chuanxiong* mitigate cardiac injury by disrupting the harmful oxidative stress-apoptosis cycle [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 391.
- [48] Zhao X Y, Liao S, Wang L M, *et al.* Facile green and one-pot synthesis of purple *Perilla* derived carbon quantum dot as a fluorescent sensor for silver ion [J]. *Talanta*, 2019, 201: 1-8.
- [49] Wang X K, Wu T, Yang Y X, *et al.* Ultrasmall and highly biocompatible carbon dots derived from natural plant with amelioration against acute kidney injury [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 63.
- [50] 熊威, 赵琰, 成金俊, 等. 绵马贯众炭中新型碳点的发现及其止血作用研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(6): 1388-1394.
- [51] 郭佳鑫, 陈富财, 史亚博, 等. 中草药细胞外囊泡调控肿瘤免疫抑制微环境在癌症治疗中的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(19): 6875-6885.
- [52] Zhao Q, Feng J J, Liu F B, *et al.* *Rhizoma Drynariae*-derived nanovesicles reverse osteoporosis by potentiating osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via targeting ER α signaling [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 2210-2227.
- [53] Xu Z X, Yang X R, Lu X Y, *et al.* PD-L1 antibody-modified plant-derived nanovesicles carrying a STING agonist for the combinational immunotherapy of melanoma [J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123396.
- [54] Zhan W Q, Deng M Z, Huang X Q, *et al.* *Pueraria lobata*-derived exosome-like nanovesicles alleviate osteoporosis by enhancing autophagy [J]. *J Control Release*, 2023, 364: 644-653.
- [55] Xie Q P, Gu J W, Sun Y J, *et al.* Therapeutic potential of ginger exosome-like nanoparticles for alleviating periodontitis-induced tissue damage [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 11941-11956.
- [56] AboZaid O A R, Abdel-Maksoud M A, Saleh I A, *et al.* Targeting the NF- κ B p65/Bcl-2 signaling pathway in hepatic cellular carcinoma using radiation assisted synthesis of zinc nanoparticles coated with naturally isolated gallic acid [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 172: 116274.
- [57] Guo J, Miao Y Q, Nie F Y, *et al.* Zn-Shik-PEG nanoparticles alleviate inflammation and multi-organ damage in sepsis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 448.
- [58] Zhang B C, Jiang J L, Wu P Y, *et al.* A smart dual-drug nanosystem based on co-assembly of plant and food-derived natural products for synergistic HCC immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 246-257.

[责任编辑 潘明佳]