

• 药理与临床 •

防己黄芪汤干预脾虚肾性水肿小鼠的药效评价及活性相态筛选

苏贝贝^{1,2}, 卢凯^{1,2}, 张鑫渝³, 秦雪梅^{1,2*}, 李爱平^{1,2,4*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

3. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

4. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

摘要: **目的** 明确防己黄芪汤(Fangji Huangqi Tang, FHT)改善脾虚肾性水肿的药效,并筛选确定其活性相态。**方法** 采用梯度离心-透析法对FHT各相态进行拆分,通过物相多尺度表征手段对各相态进行理化分析。建立脾虚肾性水肿小鼠模型进行药效评价,结合主成分分析(principal component analysis, PCA)构建综合药效指标以筛选活性相态。**结果** FHT通过梯度离心-透析法拆分为真溶液相(true solution phase, TSP)、胶体相(colloidal phase, CP)、混悬相(suspension phase, SP)和沉淀相(precipitate phase, PP)4个相态。理化分析显示各相态在盐度(salinity, SAL)、总溶解固体(total dissolved solids, TDS)、电导率(electrical conductivity, EC)和pH值等方面存在显著差异;LC-MS分析共鉴定105个化合物,PP含102个,包括黄芪黄酮、防己碱等特征成分。药效研究表明,FHT能显著改善脾虚肾性水肿小鼠的脾虚症状,升高微量白蛋白(microalbumin, mAlb)和水通道蛋白2(aquaporin 2, AQP2)水平,缓解脂代谢紊乱;相态破坏后药效降低,证明相态结构对药效至关重要。各相态对脾虚及肾功能指标均有不同程度改善,综合药效排序为FHT>PP>CP≈阳性药益肾化湿颗粒。**结论** FHT能有效改善脾虚肾性水肿,PP是其发挥药效的关键活性相态。为FHT治疗肾性水肿提供了科学依据,并为中药复方物质基础研究和纳米药物开发提供了新思路。

关键词: 防己黄芪汤;脾虚肾性水肿;药效评价;主成分分析;沉淀相;黄芪黄酮;防己碱

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)22-8175-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.22.011

Efficacy assessment and bioactive fraction screening of Fangji Huangqi Tang in treating spleen deficiency-induced renal edema in mice

SU Beibei^{1,2}, LU Kai^{1,2}, ZHANG Xinyu³, QIN Xuemei^{1,2}, LI Aiping^{1,2,4}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030006, China

2. The Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi, Taiyuan 030006, China

3. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

4. Institute of Traditional Chinese Medicine of Shanxi, Taiyuan 030012, China

Abstract: **Objective** To clarify the efficacy of Fangji Huangqi Tang (防己黄芪汤, FHT) in improving spleen deficiency-induced renal edema and screen and identify its active phase state. **Methods** The gradient centrifugation-dialysis method was employed to separate different phase states of FHT. Physicochemical analysis of each phase was conducted using multi-scale characterization techniques. A mouse model of spleen deficiency-induced renal edema was established for pharmacological evaluation. Principal component analysis (PCA) was integrated to construct a comprehensive efficacy index for screening the active phase state. **Results** FHT was separated into four phase states via gradient centrifugation-dialysis: true solution phase (TSP), colloidal phase (CP),

收稿日期: 2025-06-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204595);国家自然科学基金项目联合基金资助项目(U23A20517);山西省基础研究计划资助项目(202303021221070);中国博士后基金(340903);山西省中医药科技创新工程项目(2025kjzy006)

作者简介: 苏贝贝(2000—),女,硕士研究生,研究方向为中药药效物质基础。Tel: 18334800915 E-mail: 18334800915@163.com

***通信作者:** 李爱平,女,博士,副研究员,主要从事基于代谢组学的中药质量评价及肾病病理研究。Tel: (0351)7018379 E-mail: aipingli@sxu.edu.cn
秦雪梅,教授,博士生导师,从事中药质量控制及中医药代谢组学研究。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

suspension phase (SP) and precipitate phase (PP). Physicochemical analysis revealed significant differences among the phases in salinity (SAL), total dissolved solids (TDS), electrical conductivity (EC) and pH. LC-MS analysis identified 105 compounds, with the PP containing 102 compounds, including characteristic components such as astragalus flavonoids and tetrandrine. Pharmacological studies demonstrated that FHT significantly alleviated spleen deficiency symptoms in mice with spleen deficiency-induced renal edema, increased microalbumin (mAlb) and aquaporin 2 (AQP2) levels, and improved lipid metabolism disorders. The efficacy decreased after phase-state disruption, confirming the critical role of phase-state structure in therapeutic effects. Each phase state exhibited varying degrees of improvement in spleen deficiency and renal function indicators, with the comprehensive efficacy ranking as follows: FHT > PP > CP $\approx$ Yishen Huashi Granules (益肾化湿颗粒). **Conclusion** FHT effectively alleviates spleen deficiency-induced renal edema, with the PP serving as the key active phase responsible for its therapeutic efficacy. This study provides a scientific basis for the use of FHT in treating renal edema and offers new insights for research on the material basis of traditional Chinese medicine compounds and the development of nano-pharmaceuticals.

Key words: Fangji Huangqi Tang; spleen deficiency-induced renal edema; efficacy assessment; principal component analysis; precipitated phase; astragalus flavonoids; tetrandrine

肾性水肿是肾脏疾病常见症状,核心病理是肾脏水盐代谢失调导致水钠潴留,临床以头面、眼睑或四肢浮肿为特征^[1-2]。中医理论强调“肾主水液”,认为肾气不足是水液代谢失常、引发水肿的关键病机^[3]。脾虚与肾性水肿密切相关:生理上,脾运化水湿依赖肾阳温煦,肾精充养需脾运化水谷,二者协同调节水液代谢^[4];病理上,脾虚致水湿内停可损伤肾阳,而肾阳不足又加重脾虚,形成“脾肾两虚”的恶性循环,共致“阳气不足-水湿停滞”^[5],现代研究也证实肾性水肿多伴消化功能异常。因此治疗需遵循“脾肾同治”原则^[6]。

西医常用卡托普利片、泼尼松片等药物治疗肾性水肿^[7],但长期使用可能导致电解质紊乱等不良反应。相比之下,中医通过健脾补肾、利水消肿等整体调理方法显示出独特优势。防己黄芪汤(Fangji Huangqi Tang, FHT)源自汉代张仲景所著《金匮要略》,由防己、黄芪、白术、甘草、生姜、大枣 6 味药物组成,具有益气祛风、健脾利水之效,主治表虚不固之风水证,症见汗出恶风、身重浮肿、小便不利等^[8-9]。现代药理学研究表明,FHT 具有显著的抗炎、利尿、免疫调节等作用,广泛应用于慢性肾炎^[10]、心源性水肿^[11]、风湿性关节炎^[12]等多种疾病,疗效确切。课题组前期研究证实,FHT 可改善阿霉素诱导的肾性水肿模型小鼠肾损伤^[13],具体表现为显著降低模型动物尿蛋白含量,改善肾功能指标,减轻肾组织病理损伤。进一步物质基础研究发现,FHT 中黄酮、皂苷、生物碱及多糖等均发挥重要作用,但既往研究未深入考察分子间相互作用及相态结构。值得注意的是,阿霉素的肾损伤效应与给药方式和剂量相关,尾 iv、低累积剂量主要导致肾损

伤^[14];而 ip、高累积剂量则易引起心肾共损^[15-16]。然而,针对病症结合模型(模拟中医病机)所致的肾性水肿,FHT 的药效研究尚属空白。基于此,本研究旨在通过模拟“脾失健运→水湿内停→肾失气化”的病理过程,构建基于中医“脾虚及肾”病机理论的肾性水肿病症结合模型,以系统阐明 FHT “益气健脾利水”的治疗作用。

现代研究表明,中药煎煮过程中化学成分不仅发生改变,还会通过氢键、 π - π 堆积等非共价相互作用形成聚集体,这些具有相似理化性质的聚集体构成特定相态^[17]。目前已发现 80 余种中药汤剂存在自组装纳米粒,且不同相态具有独特药理作用。例如马兜铃酸-小檗碱超分子可减轻肾损伤^[18],甘草-马钱子沉积物具有缓释增效作用^[19]。因此本研究将在明确 FHT 整体药效基础上,进一步通过 FHT 拆分筛选其干预脾虚肾性水肿的活性相态。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 ICR 小鼠,体质量 18~22 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2021-0006。动物于温度 20~25℃、相对湿度 40%~60% 的 SPF 环境中适应性饲养 1 周,12 h 昼夜节律,自由进食饮水。动物实验经山西大学动物伦理委员会批准(批准号 SXULL2023048)。

1.2 药材

黄芪(批号 20240313)购自山西省忻州市五寨县黄芪基地,防己(批号 24010121)、白术(批号 23080121)、甘草(批号 24030122)购自山西和仁堂中药饮片有限责任公司,生姜、大枣购自当地农贸市场,经山西大学中医药现代研究中心秦雪梅教

授分别鉴定为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根、防己科植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥根、菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎、姜科植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎、鼠李科植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill. 的干燥成熟果实。

1.3 药品与试剂

不同规格的透析袋及透析夹购自上海源叶科技生物有限公司；磁力搅拌子（4 cm）购自兰杰柯科技有限公司；小鼠血清微量白蛋白（microalbumin, mAlb）检测试剂盒（批号 202502）、小鼠肾组织水通道蛋白 2（aquaporin 2, AQP2）检测试剂盒（批号 202502）购自武汉菲恩生物科技有限公司；小鼠血清三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）含量检测试剂盒（批号 20250130）购自武汉亚科因生物技术有限公司；小鼠血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）检测试剂盒（批号 20250215）、小鼠尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）含量检测试剂盒（批号 20250219）、总胆固醇（total cholesterol, TC）检测试剂盒（批号 20250218）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）检测试剂盒（批号 20250218）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）检测试剂盒（批号 20250218）购自中国南京建成生物工程研究所；益肾化湿颗粒（国药准字 Z20090250, 10 g/袋）购自广州康臣药业有效公司；NaCl（批号 20230701）购自天津市大茂化学试剂厂。

1.4 仪器

RH digital 型磁力搅拌器（德国 IKA 公司）；SC-3160 型低速离心机、TDL-5 型低温高速离心机（安徽中科中佳科学仪器有限公司）；Milli-Q 型超纯水系统（美国 Millipore 公司）；infinite M200 型酶标仪（瑞士 Tecan 公司）；ZS-RDM-II 型小鼠转棒疲劳仪（北京众实迪创科技发展有限公司）；YRR22-YLS-13A 型抓力测试仪（北京科月华诚科技有限公司）；小鼠旷场测试箱（50 cm×50 cm×50 cm，内壁黑色，底部被均匀分为 25 格）由实验室自制；小鼠游泳透明亚克力测试桶（直径 15 cm，高 35 cm）由太原精美亚克力有限公司提供；Zetasizer Nano ZS 90 型马尔文粒度仪（英国 Malvern

仪器有限公司）；AB23EC-F 型电导率仪（美国 OHAUS 公司）；5600+Q-TOF 型高分辨质谱仪（美国 AB SCIEX 公司）；UV-8000 型紫外可见分光光度计（上海通微分析技术有限公司）；JEM-F200 型透射电子显微镜（日本 JEOL 公司）；SUPRA55 型扫描电子显微镜（德国 ZEISS 公司）；BSA124S 型分析天平（德国 Sartorius 公司）。

2 方法

2.1 FHT 的制备

FHT 由防己 12 g、黄芪 15 g、白术 9 g、甘草 6 g、生姜 3 g、大枣 3 g 组成。参考《中药饮片标准汤剂》的煎煮规范，以水为溶剂，各药材饮片预先浸泡 30 min，确保完全浸润，一煎 7 倍饮片量水，二煎 6 倍饮片量水。通常根及根茎、种子果实类一煎 30 min，二煎 20 min。为全面考察煎煮过程，设置一煎 60 min，二煎 40 min，每 10 分钟采集样品，实时测定粒径分布和多分散指数（polymer dispersity index, PDI），最终浓缩至 5 倍饮片质量的体积。

2.2 FHT 相态的拆分与表征

采用差速离心结合透析法对 FHT 进行相态拆分。沉淀相（precipitate phase, PP）通过冷浸法制备；混悬相（suspension phase, SP）采用梯度离心法分离，考察低速（2 500、3 500、5 000 r/min）和高速（13 000 r/min）离心在不同时间（10、20、30 min）下的分离效果；胶体相（colloidal phase, CP）通过透析法获取，分别测试相对分子质量为 3 500、7 000、14 000 透析袋在 30、60 min 下的截留效率；透析袋外液即为真溶液相（true solution phase, TSP）。通过检测各相态的粒径及 PDI，优化拆分条件，从而建立标准化的相态分离方法。

对拆分后的各相态（PP、SP、CP 及 TSP）进行系统的物理和化学表征。采用粒径仪测定各相态粒径及 PDI；通过电导率仪分析盐度（salinity, SAL）、电导率（electrical conductivity, EC）、电阻（resistance, RES）和总溶解固体（total dissolved solids, TDS）；使用 pH 计测定酸碱度；采用紫外可见分光光度计获取紫外-可见光谱（ultraviolet-visible spectroscopy, UV-vis）；利用透射电镜（transmission electron microscopy, TEM）和扫描电子显微镜（scanning electron microscopy, SEM）分别观察各相态的微观形貌。将 FHT 及各相态进行冷冻干燥，计算各相态得率，并于 -20 °C 保存备用。冻干粉经 50% 甲醇溶解并滤过后，采用 UHPLC-Q-

TOF-MS/MS 进行化学成分分析^[13]；通过铝盐显色法、苯酚-硫酸法、考马斯亮蓝法、香草醛-高氯酸法和酸性染料染色法分别测定总黄酮、总多糖、总蛋白、总皂苷及总生物碱含量。

2.3 脾虚水肿模型建立与 FHT 药效评价

ICR 小鼠随机分为对照组、模型组、FHT 组、FHT 破坏液 (FHT-NaCl) 组、相态破坏剂 NaCl 组及阳性药益肾化湿颗粒^[20]组, 每组 8 只。参考文献方法^[21], 采用“饮食失宜+过度疲劳”复合造模法 (隔日高脂饲料喂养+每日负重游泳至力竭) 连续造模 6 周。造模成功后, 小鼠连续 ig 给药干预 4 周。参考 Chung 等^[22]提出的 NaCl 通过离子键解离络合物的机制, 选用 NaCl 作为相态破坏剂。结果显示, 加入 NaCl (1 mol/L) 后, 在纳米范围内出现新峰, 表明 FHT 破坏液制备成功。FHT 给药剂量参考课题组前期确定的最佳给药剂量^[23]折算为 6.75 g/kg。益肾化湿颗粒的给药剂量依据临床剂量折算为 4.5 g/kg。将 FHT 浓缩为 1 g/mL 与等体积的 1 mol/L NaCl 混合均匀, FHT 破坏液 (FHT-NaCl) 组与 FHT 组中 FHT 给药剂量一致, 相态破坏剂 NaCl 组与 FHT 破坏液组中 NaCl 给药一致。

实验期间, 定期记录小鼠体质量、摄食量和饮水量变化; 末次给药后, 禁食 24 h, 通过 ip 10% 体质量的生理盐水负荷法测定水负荷指数 (动态监测 0~7 h 体质量变化, 计算曲线下面积^[24])。给药末期进行综合行为学评估: (1) 旷场实验记录前肢离地站立次数及持续时间; (2) 负重游泳实验 (8% 体质量负荷) 测定耐力时间 (≤ 30 min), 以小鼠连续淹没口鼻为标准; (3) 转棒实验 (30 r/min) 记录跌落潜伏期 (≤ 30 min); (4) 抓力测试取 3 次测量均

值。检测粪便含水量 (60 °C 烘干 24 h 计算失水率)。实验终点采集血清及肾组织样本, 采用 ELISA 试剂盒进行生化指标检测。

2.4 FHT 干预脾虚水肿活性相态筛选

为评估各相态的稳定性, 将分离得到的 PP、SP、CP 和 TSP 于 -20 °C 冷冻保存, 每 7 天取样测定粒径及 PDI, 持续监测 28 d (测定前样品经 4 °C 解冻处理)。按照“2.3”项建立的“饮食失宜+过度疲劳”复合造模法复制动物模型, 设置对照组、模型组、FHT 组、PP 组、SP 组、CP 组、TSP 组及益肾化湿颗粒组, 每组 8 只。造模成功后, 小鼠连续 ig 给药干预 4 周, 系统比较各相态的药效作用。其中 FHT 各相态组给药剂量按照得率占比进行折算, 益肾化湿颗粒的给药剂量依据临床剂量折算为 4.5 g/kg。

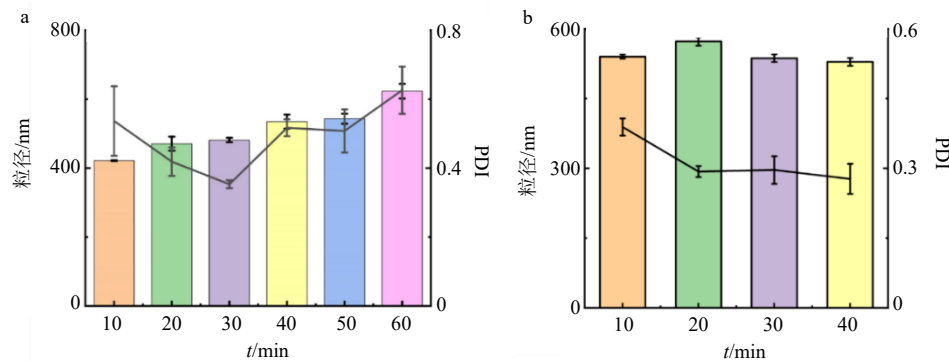
2.5 数据处理及统计学分析

实验数据经系统整理后进行统计分析。粒径分布图通过 Origin 2024 软件绘制, 横坐标采用 lg 对数转换; 行为学及生化指标数据经正态性和方差齐性检验后, 选用单因素方差分析 (ANOVA) 进行统计处理, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。进一步运用 SPSS 软件进行主成分分析 (principle component analysis, PCA), 以累积贡献率 > 0.7 为标准确定主成分数量, 通过主成分得分系数矩阵计算综合得分, 据此对各给药组药效进行量化排序, 实现活性相态的客观筛选。

3 结果

3.1 FHT 的制备结果

动态取样后进行粒径以及 PDI 测定, 结果发现, 汤剂于一煎 30 min (图 1-a), 二煎 20 min 时粒径变化范围较窄 (图 1-b), 且 PDI 较为稳定, 因此将其确定为 FHT 的制备方法。



a-第 1 次煎煮; b-第 2 次煎煮; 柱状图表示粒径, 折线图表示 PDI。

a-first decoction; b-second decoction; Bar graph indicates particle size, line graph indicates PDI.

图 1 不同煎煮时间的 FHT 粒径及 PDI 变化 ($n = 3$)

Fig. 1 Changes in FHT particle size and PDI at different decoction times ($n = 3$)

3.2 FHT 相态拆分结果

通过系统考察离心转速、离心时间、透析袋规格、透析时间、磁力搅拌器转速等关键参数，最终确定分离流程：FHT 于 4 ℃ 静置 1 d，底部沉淀即为 PP；上清液经 3 500 r/min 低速离心 20 min，收集沉淀为 SP；取上述上清经 13 000 r/min 高速离心 20 min，收集上清用透析袋（相对分子质量 7 000）透析，辅以 450 r/min 磁力搅拌器搅拌 60 min，收集袋内样品为 CP；收集容器内透析袋外的溶液即为 TSP。

粒径和 PDI 测定结果显示，FHT 的粒径均值为 2 776 nm，PDI 为 0.230 5，表明其整体分布相对均匀；而拆分后的 PP、SP、CP 和 TSP 的粒径分别为

5 595、1 348、287.2、3.78 nm（图 2），PDI 分别为 0.081 1、0.597 5、0.446 4、0.697 3。这一结果证实了该方法能有效将 FHT 拆分为预期的 PP、SP、CP 和 TSP 4 相。此外，PP 极低的 PDI（0.081 1）可能与其在溶液中易沉降聚集，导致分离所得粒子尺寸均一性较高有关。而 TSP PDI 最高（0.697 3），可能源于其粒子浓度较低（接近分子溶液），检测时信号较弱或受稀释效应影响，导致尺寸分布测量分散度增大。值得注意的是，SP 的粒径（1 348 nm）与 FHT 最为接近，提示其可能代表了汤剂的主体分散状态；而 CP 粒径为纳米级（287.2 nm），进一步印证了中药汤剂是一种多分散体系，包含从微米到纳米尺度的多种粒子形态。

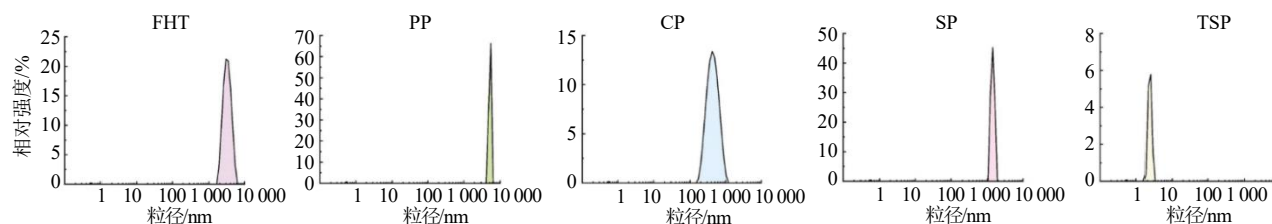


图 2 FHT 各相粒径分布图

Fig. 2 Particle size plots of each phase in FHT

3.3 FHT 各相态表征结果

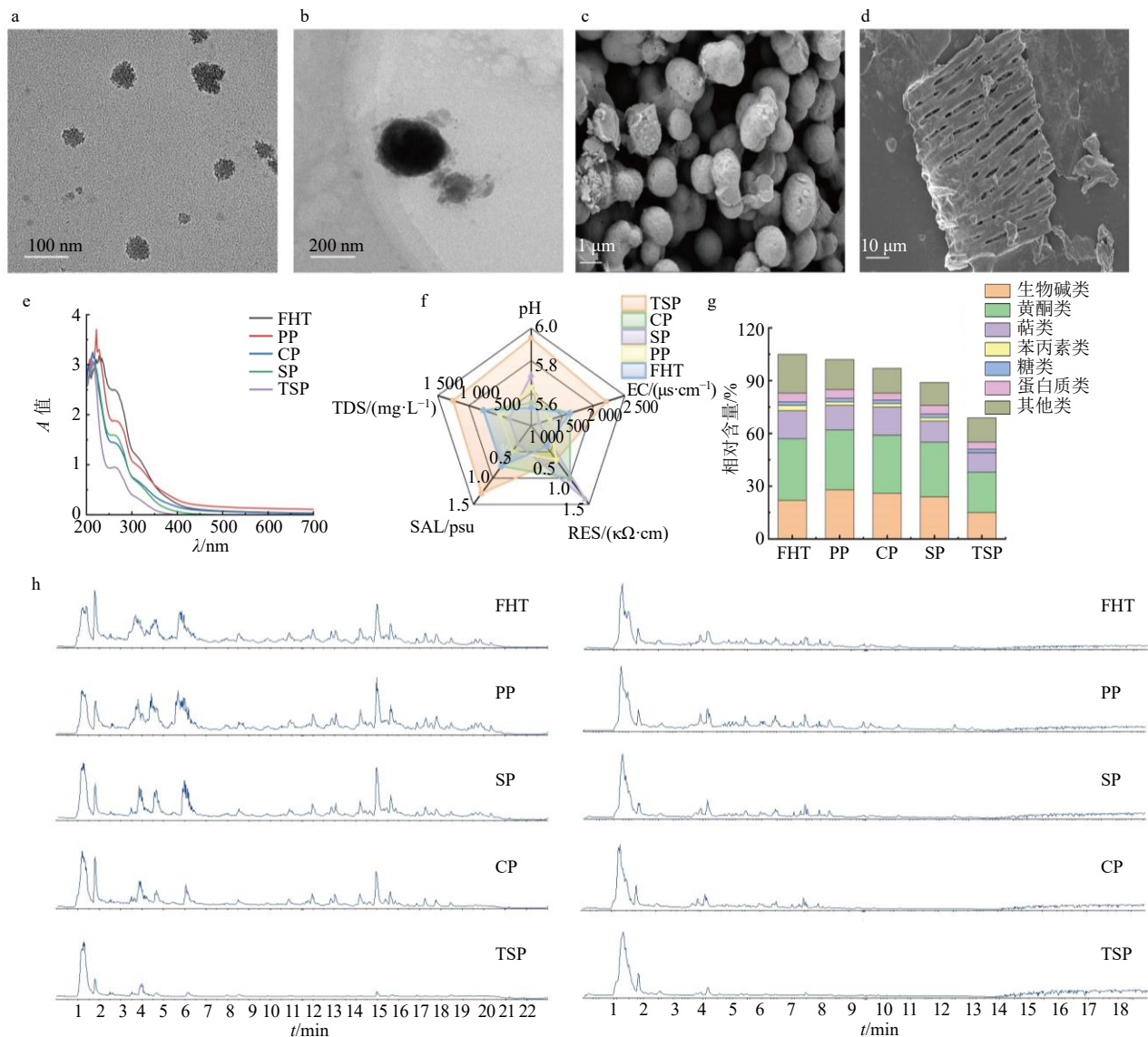
紫外-可见光谱分析（图 3-e）显示，FHT 及其各相态在 250 nm 处均存在特征吸收峰，表明体系中存在共轭结构。通过物理性质雷达图（图 3-f）对比发现，FHT 与 4 相态的 SAL 和 TDS 呈现一致性趋势， $SP < PP < CP \approx FHT < TSP$ ；而 EC 与 RES 呈反向关系，EC 排序为 $SP < PP < CP \approx FHT < TSP$ ；pH 值分布则表现为 $CP \approx FHT < PP < SP < TSP$ 。值得注意的是，CP 在 pH、EC、SAL 和 TDS 等参数上与 FHT 整体性质最为接近。显微结构表征进一步揭示，TEM 显示 TSP 呈类球形且粒径较小（图 3-a）；CP 中的聚集体呈球形，粒径约 250 nm（图 3-b）。SEM 观察到 SP 呈球形，大小约 1 μm（图 3-c）；PP 聚集体则呈现针状形态，粒径较大（图 3-d）。这些结果阐明了 FHT 多相体系的物理化学特征及其结构差异。

LC-MS 结果（图 3-h）显示，正、负离子模式下共鉴定 105 个化合物。这些化合物在不同相态中的分布存在差异，PP 中 102 个，SP 中 97 个，CP 中 89 个，TSP 中 69 个（图 3-g）。主要成分类型涉及生物碱类、黄酮类、萜类等，其中 PP 中生物碱以

及黄酮类成分多于其余各相态。大类成分定量结果（表 1）显示，总黄酮和总皂苷在 CP 中含量更高；而总多糖、总蛋白及总生物碱则在 PP 中含量更丰富。含量较高的大分子物质（如多糖、蛋白）是造成该相态富集的原因之一；同时，生物碱在 PP 中富集可能与酸碱反应有关。这也为后续相态形成机制的研究提供基础。

3.4 FHT 干预脾虚水肿药效评价

与对照组比较，模型组小鼠出现明显脾虚肾损表型，包括掉毛严重，毛发发黄，小便量少且黄，大便软且浮便率升高，平衡能力下降及四肢肿胀。行为学指标和脏器指数结果显示，模型组小鼠负重力竭游泳时间（图 4-a）、转棒疲劳时间（图 4-c）、抓握力（图 4-d）、旷场站立时间（图 4-f）、脾脏指数（图 4-i）、胸腺指数（图 4-j）均显著降低（ $P < 0.05$ 、0.01、0.001），提示脾虚导致运动能力及免疫功能下降。水液代谢与肾脏功能指标结果显示，模型组小鼠水负荷指数（图 4-b）、粪便含水量（图 4-g）及肾脏指数（图 4-h）显著升高（ $P < 0.05$ 、0.01、0.001），结合生化指标中 mAlb、AQP2 水平显著降低及 BUN 水平显著升高（ $P < 0.01$ 、0.001，图 5），



a-TSP 的 TEM 图像; b-CP 的 TEM 图像; c-SP 的 SEM 图像; d-PP 的 SEM 图像; e-各相的紫外-可见吸收光谱; f-各相理化性质 (pH、EC、SAL、TDS、RES) 对比雷达图; g-各相化学成分相对含量的堆积柱状图; h-各相 LC-MS 的谱图 (左侧为正离子扫描图谱, 右侧为对应的负离子扫描图谱)。

a-TEM image of TSP; b-TEM image of CP; c-SEM image of SP; d-SEM image of PP; e-UV-Vis absorption spectra of all phases; f-Radar chart comparing physicochemical properties (pH, EC, SAL, TDS, RES) across phases; g-stacked bar chart of relative chemical composition for each phase; h-LC-MS chromatograms of each phase (left are the positive ion scan spectra, right are the corresponding negative ion scan spectra).

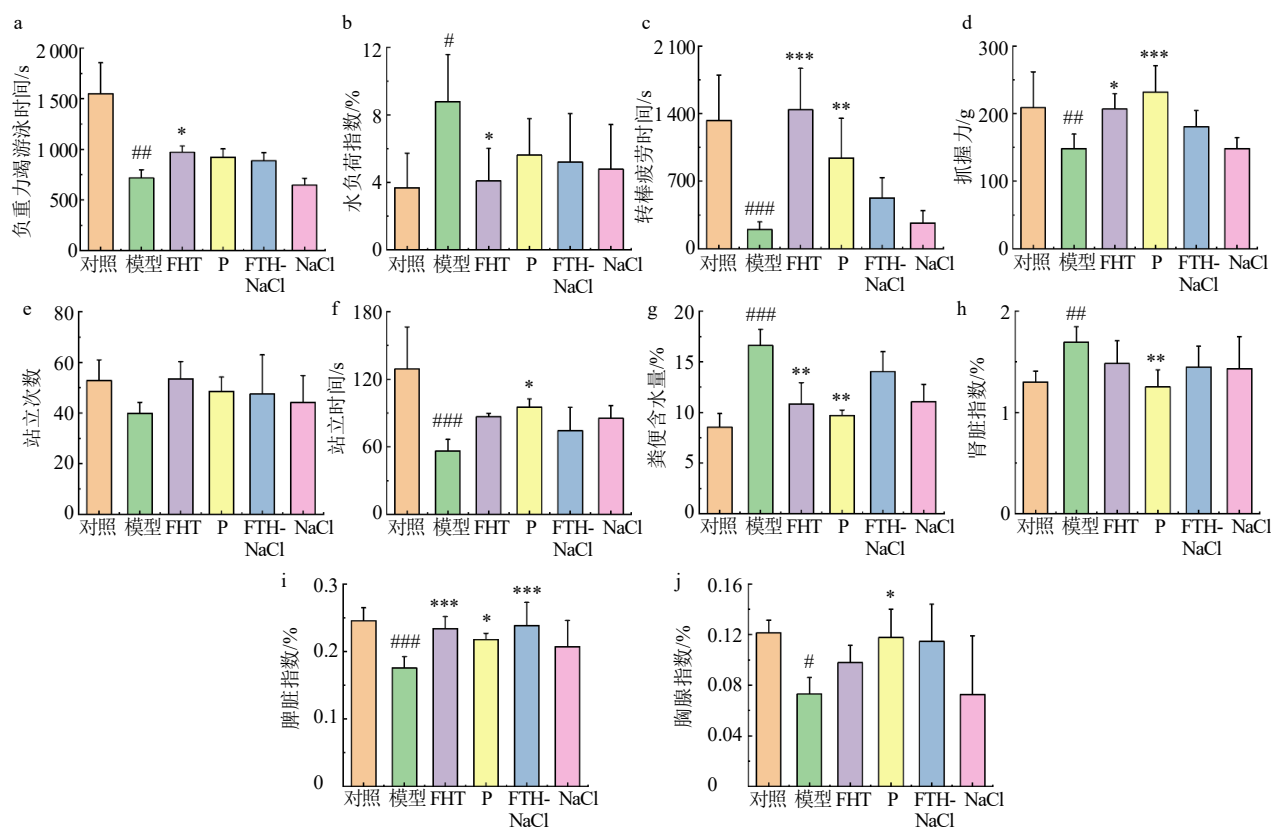
图 3 FHT 各相表征结果

Fig. 3 Characterization results of each phase of FHT

表 1 FHT 各相主要成分定量分析结果及各相得率 (n = 3)

Table 1 Quantitative results of major components and yield of each phase in FHT (n = 3)

组别	质量分数/(mg·g ⁻¹)					得率/%
	总黄酮	总皂苷	总多糖	总蛋白	总生物碱	
FHT	23.65 ± 1.12	21.24 ± 0.92	455.40 ± 0.26	24.25 ± 0.08	33.09 ± 0.21	23.79 ± 2.07
PP	15.71 ± 0.26	10.45 ± 0.92	471.38 ± 1.32	5.06 ± 0.04	107.21 ± 10.39	4.64 ± 0.19
SP	7.71 ± 0.29	10.29 ± 0.03	70.13 ± 0.18	2.13 ± 0.01	61.41 ± 3.67	0.88 ± 0.12
CP	27.11 ± 0.21	18.44 ± 2.18	21.36 ± 0.31	2.53 ± 0.00	58.83 ± 1.34	13.60 ± 0.33
TSP	15.94 ± 1.03	8.12 ± 1.78	46.22 ± 0.02	0.85 ± 0.00	30.55 ± 4.19	3.51 ± 0.09



a-负重力竭游泳时间; b-水负荷指数; c-转棒疲劳时间; d-抓握力; e-旷场站立次数; f-旷场站立时间; g-粪便含水量; h-肾脏指数; i-脾脏指数; j-胸腺指数; P-益肾化湿颗粒组; 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 图 5~7 同。

a-weight-bearing exhaustion swimming time; b-water loading index; c-rotarod fatigue time; d-holding power; e-number of rearing; f-time of rearing; g-fecal water content; h-kidney index; i-spleen index; P-Yishen Huashi Granules group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as Figs. 5—7.

图 4 FHT 对脾虚水肿模型小鼠行为学指标和脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

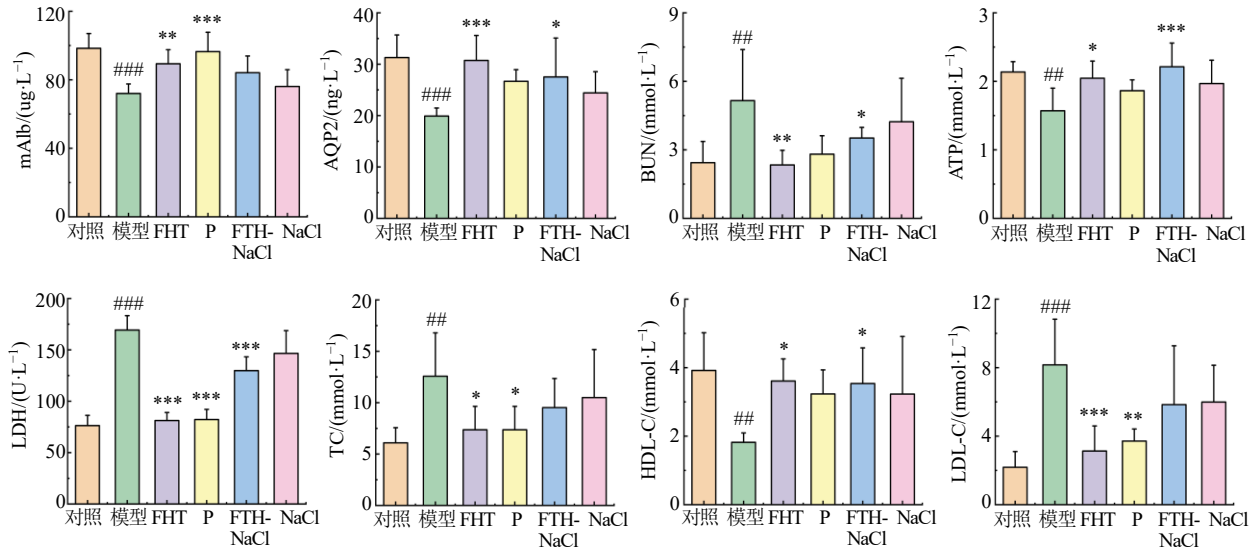
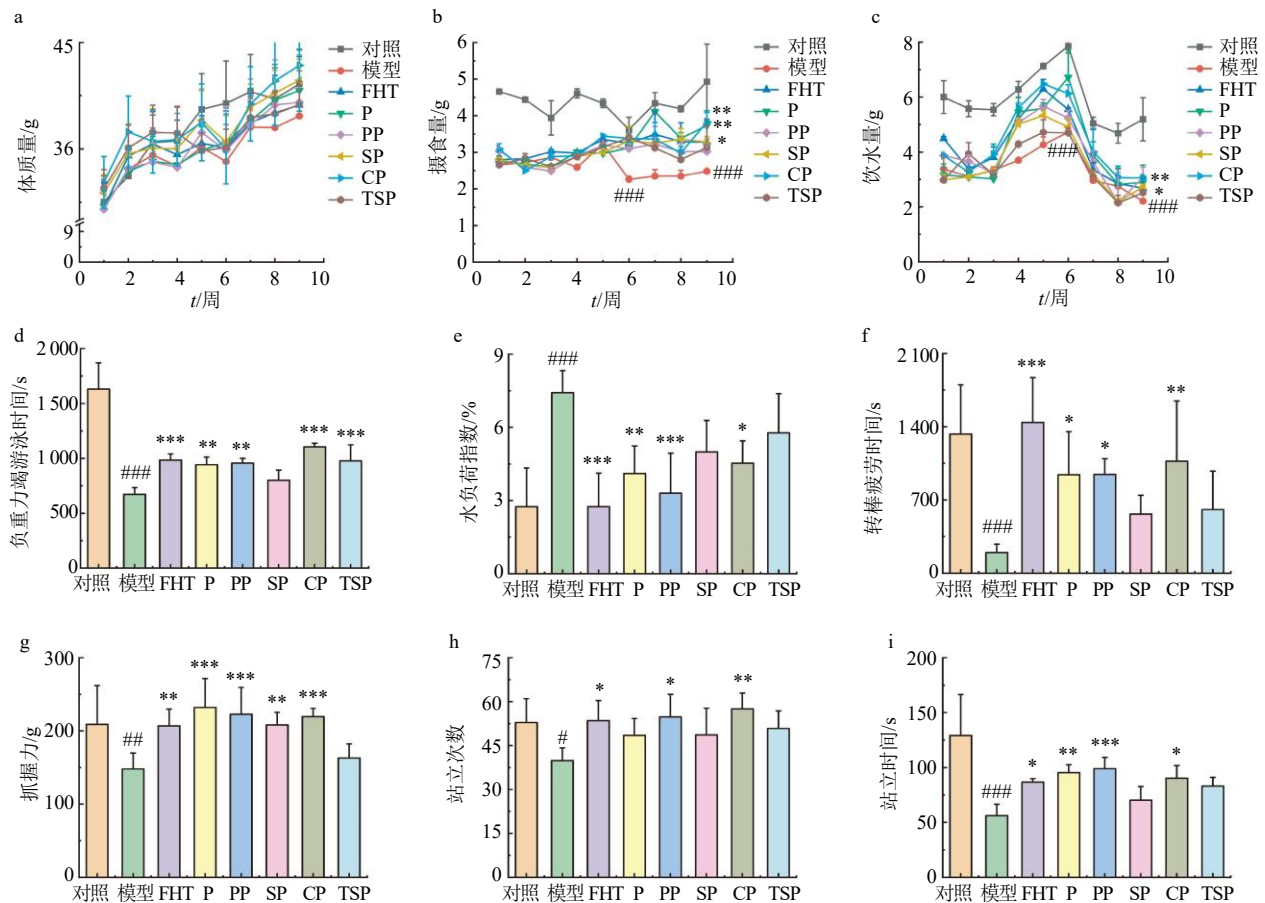
Fig. 4 Effect of FHT on behavioral indicators and organ indexes of spleen deficiency edema model mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

证实存在肾性水肿。此外,模型组 ATP 水平显著降低 ($P < 0.01$), LDH 活性显著升高 ($P < 0.001$),表明小鼠能量代谢出现障碍; HDL-C 水平显著降低以及 LDL-C、TC 水平显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001),提示小鼠脂质紊乱。以上结果证实脾虚肾损模型构建成功。与模型组比较,药物干预均能改善上述指标,且在大部分脾虚相关指标上,FHT 疗效优于益肾化湿颗粒组,推测与 FHT 中黄芪的补气作用有关。值得注意的是,经 NaCl 破坏液处理的 FHT,药效有所减弱,但未观察到小鼠毒性反应。这说明 NaCl 破坏了 FHT 的活性相态结构,进而削弱了其药理作用。这一结果不仅验证了 FHT 多相态体系是其药效物质基础的重要载体,也为阐明中药复方“成分-相态-药效”关系提供了实验依据。

3.5 FHT 干预脾虚肾性水肿活性相态筛选

FHT 各相态在 -20°C 保存 28 d 后稳定性良好,

满足后续给药要求。与对照组比较,模型组小鼠表现为一般状态与代谢异常、水液代谢及肾功能障碍、脂质代谢紊乱、能量代谢障碍及运动能力下降,与“3.4”项下一致,证实脾虚肾损模型构建成功。与模型组比较,FHT 组、PP 组和 CP 组均能显著改善下述行为学指标 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001),包括负重力竭游泳时间(图 6-d)、转棒疲劳时间(图 6-f)、抓握力(图 6-g)表征运动能力的指标,旷场站立次数(图 6-h)、旷场站立时间(图 6-i)表征探索行为的指标。针对粪便含水量(图 7-a),仅 CP 组显著回调 ($P < 0.05$);而肾脏指数(图 7-b)和胸腺指数(图 7-d),仅 PP 组显著回调 ($P < 0.01$ 、 0.001)。同时在水肿相关指标如水负荷指数(图 6-e)和肾脏指数(图 7-b),PP 组的改善效果优于 CP 组。此外,生化指标分析显示,FHT 各相态组均能不同程度改善模型小鼠的代谢及肾功能异常。其中,PP 和 CP

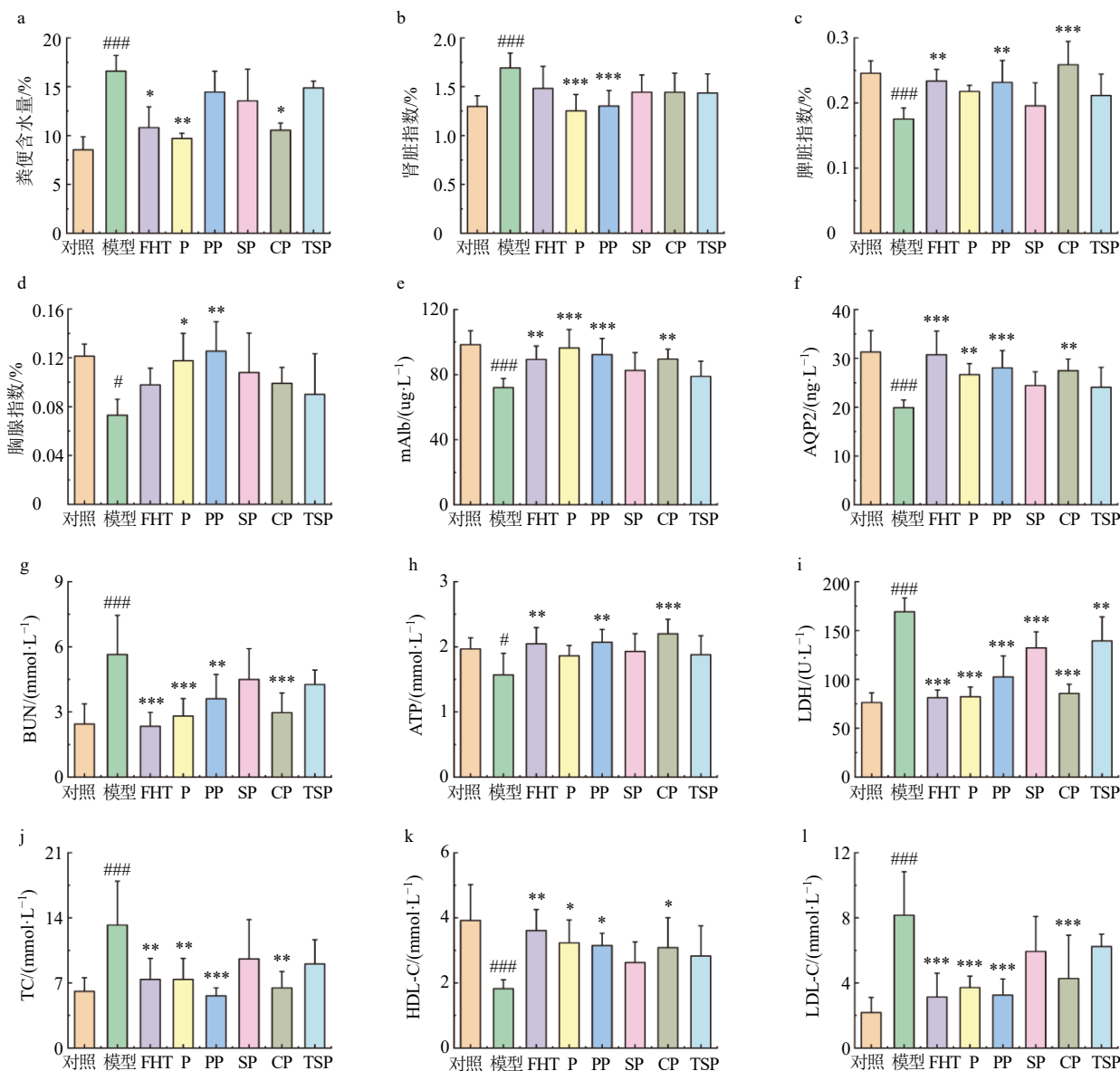
图 5 FHT 对脾虚水肿模型小鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Fig. 5 Effect of FHT on serum biochemical indicators of spleen deficiency edema model mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

a-体重; b-摄食量; c-饮水量; d-负重力竭游泳时间; e-水负荷指数; f-转棒疲劳时间; g-抓握力; h-旷场站立次数; i-旷场站立时间。

a-body weight; b-food intake; c-water intake; d-weight-bearing exhaustion swimming time; e-water loading index; f-rotarod fatigue time; g-holding power;

h-number of rearing; i-time of rearing.

图 6 FHT 各相态对脾虚水肿模型小鼠行为学指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Fig. 6 Effect of various phases of FHT on behavioral indicators of spleen deficiency edema model mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



a-粪便含水量; b-肾脏指数; c-脾脏指数; d-胸腺指数; e-mAlb; f-AQP2; g-BUN; h-ATP; i-LDH; j-TC; k-HDL-C; l-LDL-C。
a-fecal water content; b-kidney index; c-spleen index; d-thymus index; e-mAlb; f-AQP2; g-BUN; h-ATP; i-LDH; j-TC; k-HDL-C; l-LDL-C.

图 7 FHT 各相态对脾虚水肿模型小鼠脏器指数和血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 7 Effect of various phases of FHT on organ indexes and serum biochemical indicators of spleen deficiency edema model mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组表现尤为突出,二者均显著升高 mAlb、AQP2 和 ATP 水平 ($P < 0.01$ 、 0.001),显著降低 LDH 活性和 BUN 水平 ($P < 0.01$ 、 0.001),并有效调节血脂代谢 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。进一步比较发现,PP 在提高 mAlb、AQP2 水平及降低 TC、LDL-C 水平方面优于 CP;而 CP 在改善 LDH、ATP 和 BUN 方面效果优于 PP 组;二者对 HDL-C 的调节作用相当。以上结果表明,PP 和 CP 均能有效保护肾功能、

减轻组织损伤、调节水液代谢及能量代谢,但在特定指标上存在互补性的优势作用。

为综合评价不同相态干预组对脾虚肾性水肿小鼠的治疗效果,采用 PCA 对行为学及生化指标进行整合评估。结果显示,前 6 个主成分累积贡献率达 71% 以上(表 2),能有效反映原始数据特征。依据主成分得分系数矩阵(表 3),构建每个主成分与原始变量的数学关系式,进一步依据综合得分公

表 2 各主成分的方差贡献率及累积贡献率

Table 2 Variance contribution and cumulative contribution rate of each principal component						
成分	初始特征值			提取平方和		
	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%
1	6.211 4	36.537 6	36.537 6	6.211 4	36.537 6	36.537 6
2	1.553 1	9.136 0	45.673 6	1.553 1	9.136 0	45.673 6
3	1.261 0	7.417 4	53.091 0	1.261 0	7.417 4	53.091 0
4	1.226 5	7.214 8	60.305 8	1.226 5	7.214 8	60.305 8
5	1.039 6	6.115 3	66.421 2	1.039 6	6.115 3	66.421 2
6	0.926 0	5.446 9	71.868 0	0.926 0	5.446 9	71.868 0
7	0.760 5	4.473 3	76.341 3			
8	0.681 6	4.009 2	80.350 5			
9	0.589 9	3.469 8	83.820 2			
10	0.540 3	3.178 3	86.998 6			
11	0.505 9	2.976 0	89.974 6			
12	0.422 3	2.483 9	92.458 5			
13	0.381 5	2.244 1	94.702 6			
14	0.309 8	1.822 6	96.525 2			
15	0.236 4	1.390 4	97.915 5			
16	0.185 8	1.092 8	99.008 3			
17	0.168 6	0.991 7	100.000 0			

表 3 主成分得分系数矩阵

Table 3 Matrix of principal component score coefficients						
成分	主成分1	主成分2	主成分3	主成分4	主成分5	主成分6
X1	0.889 338	−0.000 227	0.003 246	−0.068 409	0.151 396	0.056 517
X2	0.768 645	−0.060 649	0.249 984	−0.074 867	−0.094 191	0.132 123
X3	0.708 332	0.017 608	−0.336 712	−0.142 340	0.175 135	−0.250 161
X4	0.705 974	0.260 619	−0.192 990	−0.035 182	−0.264 474	−0.284 326
X5	0.687 053	−0.169 467	−0.006 291	−0.063 392	−0.336 386	0.090 162
X6	0.684 154	−0.406 522	−0.061 201	0.075 560	−0.030 447	−0.091 328
X7	0.663 707	0.179 461	−0.324 141	0.061 933	0.122 641	0.339 892
X8	0.630 353	−0.112 423	0.100 006	−0.445 271	−0.182 454	0.086 103
X9	0.594 117	0.407 915	−0.418 398	0.144 872	0.017 951	0.046 346
X10	0.569 933	−0.098 805	0.115 784	−0.504 676	0.197 791	0.092 435
X11	0.552 726	−0.388 170	−0.061 653	0.061 857	0.073 701	0.100 553
X12	0.531 637	−0.377 276	0.376 495	0.139 010	0.128 943	−0.455 549
X13	0.527 758	0.543 732	−0.015 742	0.278 399	−0.080 957	−0.337 089
X14	0.331 965	0.519 367	0.455 879	−0.066 615	0.082 019	0.393 302
X15	0.450 575	0.242 797	0.529 956	0.291 981	0.398 627	−0.095 941
X16	0.274 525	−0.365 351	−0.235 628	0.531 499	0.366 244	0.281 989
X17	0.344 252	−0.124 076	0.224 785	0.484 129	−0.613 973	0.192 662

式 ($F=0.365\ 4\ F1+0.091\ 4\ F2+0.074\ 2\ F3+0.072\ 1\ F4+0.061\ 2\ F5+0.054\ 5\ F6$) 计算得出, 各干预组疗效排序为 FHT>PP>CP>益肾化湿颗粒>SP>TSP (图 8), 即各相态中 PP 相综合评分略优于益肾化湿颗粒组和 CP 组, 且显著优于 SP 和 TSP 组, 表现最为突出。该结果表明, PP 是 FHT 改善脾虚肾性水肿的关键活性相态, 为后续药效物质基础研究提供了重要依据。

4 讨论

本研究基于中医“脾虚失运, 水湿泛滥”理论, 通过多因素复合构建脾虚水肿病证模型。首先采用高脂饮食诱导小鼠出现肥胖、高血脂等代谢紊乱状态, 模拟“脾肾阳虚、水湿停聚”的病机, 导致肾小球滤过功能障碍及水钠潴留^[25]; 继而通过隔日禁食模拟“饮食自倍, 脾胃乃伤”的致病过程, 使动物处于营养失衡的虚实夹杂状态^[26]; 最后结合负重

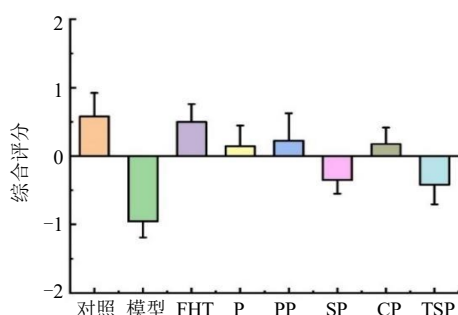


图 8 FHT 各相综合评分分布直方图

Fig. 8 Histogram of comprehensive scores of different phases from FHT

力竭游泳模拟“劳倦伤脾”“耗伤脏腑正气”过程^[27]。三者协同作用，系统再现了中医“脾肾双亏、水湿内停”的核心病机及病理演变过程。该模型不仅准确模拟了临床慢性肾病所致肾功能减退及代谢异常，更重要的是，通过饮食不节（高脂饲料联合饥饱失常）和劳倦过度（力竭游泳）的病因学设计，系统重现了“脾虚失运→水液停滞→津血失养→水肿形成”的疾病发展规律^[28]，具有显著的病理完整性和表型稳定性。

本研究通过多维度指标检测系统评估了脾虚水肿模型的病理特征。在脂代谢方面，TC、LDL-C 升高及 HDL-C 降低反映了典型的脂质代谢紊乱；肾功能指标（mAlb、BUN）的升高提示肾小球功能受损；脾虚相关指标（LDH、ATP）降低，直接体现脾虚相关能量代谢异常。模型动物表现出体质量下降、食欲减退、便溏、倦怠等典型脾虚症状；结合力竭游泳时间缩短、转棒耐力下降等行为学改变，以及脾脏指数异常，完整呈现了中医脾虚证候特征^[29]。更重要的是，水通道蛋白 AQP2 表达异常、mAlb 排泄增加及水负荷指数升高等发现，不仅证实了水肿形成，更从分子水平揭示了“脾虚失运→水液代谢紊乱→肾性水肿”的病理演变过程。该过程高度契合中医“脾虚及肾，水湿内停”的核心病机理论^[30]，为阐释脾虚水肿的现代生物学基础提供了可靠依据。

在 FHT 干预脾虚水肿小鼠的研究中，通过离心-透析的方法获得不同相态。药效评价和活性相态筛选证实，FHT 可以改善脾虚肾性水肿病症模型导致的机体异常，且 PP 为活性相态。这一发现不仅明确了 FHT 的药效，更揭示了其发挥作用的物质基

础新形式，相较于传统药效物质基础的研究仅关注小分子化学成分^[31]，而忽略分子间相互作用形成的聚集体（相态），为后续药效物质基础的研究提供了新思路。

关于活性相态的研究相对有限，国内报道包括白虎汤纳米相态治疗解热作用最佳^[32]、黄芩汤纳米相态为抗皮肤癣菌的活性相态^[33]、麻杏石甘汤煎煮过程中形成的新的相态导致其异质性分布并影响抗菌活性^[34]、芍药甘草汤其纳米相态是其镇痛抗炎的关键^[35]。国外的报道则涉及隐丹参酮和甘草酸自组装可以治疗痤疮^[36]、青藤碱-甘草酸自组装验证“甘草”配伍的科学价值^[37]，以及探讨中药自组装聚集体在癌症治疗中的优势机制与结构特征^[38]。本研究发现，PP 是 FHT 干预脾虚肾性水肿的活性核心相态，其活性可能源于所含的特定化学成分及其相互作用。LC-MS 分析显示，PP 鉴定到的成分种类仅次于全方，且富含生物碱和黄酮类成分（显著多于其他相态）。定量分析进一步证实，沉淀相中总多糖、总蛋白及总生物碱的含量均高于其他相态。文献报道显示，生物碱对肾源性水肿具有疗效^[23]；黄芪多糖可降低肠道黏膜通透性，改善水液代谢紊乱，发挥益气利水作用^[39]。基于此，依据“碱-酸自组装”原理推测 PP 的药效可能源于防己所含生物碱与黄芪或甘草中的黄酮类成分发生自组装或共组装作用。这种作用不仅可能改变活性成分的溶解性与生物利用度，还可能通过形成新型超分子结构产生协同药效，为阐明 FHT 活性相态的形成机制提供了新视角。后续将进一步筛选聚焦关键成分（如防己生物碱与黄芪多糖/黄酮），并探索上述关键成分不同比例下的自组装形成机制，评估其对脾虚肾性水肿小鼠的影响，这将有助于从物相角度揭示 FHT 的物质基础，并为开发基于该方剂的纳米药物提供理论基础。

综上，FHT 能有效改善脾虚肾性水肿，其核心药效物质存在于 PP。通过梯度离心-透析法成功将 FHT 拆分为 TSP、CP、SP 和 PP 4 个相态，各相态理化性质（粒径、PDI、SAL、EC、pH、紫外吸收、化学成分）存在显著差异。PP 富含黄芪黄酮、防己碱等特征成分（共鉴定 102 个化合物）。药效学评价结合 PCA 构建的综合药效指标表明，全方汤剂疗效最优，PP 药效显著优于其他相态及阳性药组，是发挥益气健脾利水作用的核心活性相态。该结果不仅为 FHT 治疗肾性水肿提供了科学依据，也为中药

复方物质基础研究及纳米药物开发提供了新范式。后续研究拟采用分子动力学模拟预测 FHT PP 中活性聚集体的形成机制,并通过实验进行验证。此外,鉴于黄芪多糖及蛋白在 PP 中占比较高,在后续研究中应纳入考虑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘红艳, 彭红萍, 孟国华. 复肾膏联合真武汤治疗脾肾阳虚型肾性水肿的疗效及对肾小管损害标志物、凝血指标的影响 [J]. 河北中医, 2025, 47(1): 40-43.
- [2] 杨金凡, 王圣治. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨扶阳化阴法对肾性水肿的辨治思路 [J]. 实用中医内科杂志, 2025, 5(12): 1-5.
- [3] 陈淑鸽, 傅晓骏, 郑宇彤. 肾性水肿的中医治法研究 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(29): 85-88.
- [4] 谢俊霞. 从脾胃论治肾性水肿的临床体会 [J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(5): 65-66.
- [5] 魏锦慧, 马鸿斌, 王庆苗, 等. 马鸿斌主任运用芪苓健脾汤治疗肾性水肿经验 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(24): 2999-3002.
- [6] 李根生, 马鸿斌, 魏锦慧, 等. 马鸿斌主任医师治疗脾虚湿阻型肾性水肿经验 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(18): 39-41.
- [7] 刘天成. 防己黄芪汤加减联合常规西药对风水相搏型肾病综合征顽固性水肿患者肾功能及炎症指标的影响 [J]. 反射疗法与康复医学, 2025, 6(2): 22-25.
- [8] 杨雨欣, 张桂菊. 防己黄芪汤古代历史沿革及临床运用考证 [J]. 药学前沿, 2025, 28(1): 155-166.
- [9] 吕春明, 侯婷, 张宁, 等. 防己黄芪汤在大鼠体内的药动学研究及其对 T 淋巴细胞的调节作用 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 861-871.
- [10] 陈晨, 刘光珍. 防己黄芪汤合五皮饮加减治疗特发性膜性肾病的临床疗效 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(4): 106-110.
- [11] 藏明德. 防己黄芪汤加减用于治疗心源性水肿的观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(33): 142.
- [12] 姚睿祺, 袁东凯, 廖穆熙, 等. 防己类经方在心水病中的应用探析 [J]. 中医药通报, 2025, 24(1): 8-11.
- [13] 杨柳. 基于体内过程的防己黄芪汤干预阿霉素肾病药效成分定性和定量研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [14] 王漱非, 王悦彤, 李现成, 等. 益肾散结复方及其拆方对阿霉素肾病大鼠肾脏组织的影响研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(1): 3-7.
- [15] Lódi M, Prikosz D, Fülöp G Á, et al. Advantages of prophylactic versus conventionally scheduled heart failure therapy in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 229.
- [16] Aygun H, Gul S S. Cardioprotective effect of melatonin and agomelatine on doxorubicin-induced cardiotoxicity in a rat model: An electrocardiographic, scintigraphic and biochemical study [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(4): 249-255.
- [17] 乔宏志, 狄留庆, 平其能, 等. 结构中药学: 中药药效物质基础研究的新领域 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2443-2448.
- [18] 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.
- [19] 郭玉岩, 马文保, 肖洪彬, 等. 基于 UPLC-MS 技术分析马钱子-甘草药对配伍汤液不同相态中毒效物质的变化规律 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4880-4884.
- [20] 宋晓红. 益肾化湿颗粒治疗特发性膜性肾病脾虚湿盛证的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [21] 高鑫. 黄芩、玄参、淫羊藿、知母对三焦水肿治疗作用的药效学比较研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [22] Chung J E, Tan S S, Gao S J, et al. Self-assembled micellar nano complexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2014, 9(11): 907-912.
- [23] 侯文慧. 基于整合 PK-PD 相关性探究防己黄芪汤治疗肾病综合征的物质基础 [D]. 太原: 山西大学, 2022.
- [24] 张本梅. 基于不同中医证候三焦水肿模型的麻黄及其拆分组分利水功效及归经研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [25] 路晓荣, 杨亚军, 马宁, 等. 高脂饲料诱导 SD 大鼠高脂血症模型的建立及评估 [J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(6): 8-12.
- [26] 杨曦洁. 间歇性禁食对 HFD 诱导的肥胖小鼠糖脂代谢及认知功能的影响研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2024.
- [27] 苏苗, 马若飞, 李金田, 等. 归芪益元膏对力竭游泳法所致气虚模型小鼠的影响 [J]. 医学信息, 2023, 36(12): 80-85.
- [28] 吕晓明, 尚冰, 傅海燕. 《证治汇补》水肿诊疗理论框架研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(10): 69-73.
- [29] 沈宝华, 刘晶, 冉颖卓, 等. 健脾祛湿活血法治疗脾虚湿阻型单纯性肥胖患者的临床疗效及对其中医证候积分和血脂水平的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2025, 20(3): 535-538.
- [30] 王利蓉, 金华. 基于“脾虚失运, 浊毒内蕴”理论探讨线粒体自噬与慢性肾衰竭的关系 [J]. 中医药临床杂志, 2025, 5(12): 1-8.
- [31] 巩亦萍, 顾志荣, 郭引兄, 等. 中药药效物质基础研究

- 方法与思路的进展与展望 [J]. 中成药, 2025, 47(4): 1211-1216.
- [32] 刘森, 韦少强, 张世栋. 白虎汤纳米相态相关研究进展 [J]. 中兽医医药杂志, 2024, 43(2): 33-37.
- [33] 沈成英, 吴文明, 侯雄军, 等. 黄芩汤指纹图谱建立及不同相态抗皮肤癣菌活性谱效关系研究 [J]. 中国药房, 2023, 34(6): 687-692.
- [34] 张瑶芝, 姚舒畅, 杨璐平, 等. 基于中药超分子化学初探麻杏石甘汤中石膏先煎入药的科学内涵 [J]. 药学学报, 2024, 59(6): 1828-1840.
- [35] 沈成英, 朱君君, 秦祉剑, 等. 芍药甘草汤相态拆分及镇痛抗炎活性评价 [J]. 解放军药学学报, 2022, 38(3): 209-213.
- [36] Liang T, Wu Y G, Zeng Q F, *et al.* Development of a self-assembled micelles based on cryptotanshinone and glycyrrhizic acid: An efficient strategy for acne treatment [J]. *Int J Pharm*, 2025, 674: 125411.
- [37] Jiang H X, Lu Q Y, Huang X M, *et al.* Sinomenine-glycyrrhizic acid self-assembly enhanced the anti-inflammatory effect of sinomenine in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2025, 382: 113718.
- [38] Fang C Q, Wang Y H, Pan Z. Formation of self-assembly aggregates in traditional Chinese medicine decoctions and their application in cancer treatments [J]. *RSC Adv*, 2025, 15(7): 5476-5506.
- [39] 赵雪莲. AQP5 通过 ERK/MLCK/紧密连接通路调节肠黏膜通透性改善脾虚水湿运化失常的机制及黄芪多糖干预作用的体外细胞实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.

[责任编辑 李亚楠]