

·综述·

中药大分子口服吸收起效:物相结构 新角度及研究模式

肖航¹, 黄菊², 孟祥瑞², 张怡宁¹, 李静¹, 马莉^{1*}(1. 首都医科大学 中医药学院, 北京 100069; 2. 成都中医药大学附属医院 代谢性疾病
中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610075)

[摘要] 蛋白多肽类及多糖类成分是中药中不可或缺的大分子活性成分群,经传统加热煎煮后广泛存在于中药汤剂。然而这些大分子成分经口服给药通常被认为受胃肠道消化降解而无法以原型吸收或起效,这一观点与汤药在临床上的实际疗效不相吻合。现代研究认为大分子成分群在汤药煎煮过程中出现了新的物相结构并发挥效应,但中药成分间相互作用引起的相态变化规律及其物相结构与效应之间的联系有待进一步研究。基于此,该文回顾了中药大分子成分的口服吸收研究现状,从物相结构的视角分析中药大分子存在形式与吸收起效的内在联系,并展望了以物相结构为核心的中药大分子口服吸收起效研究模式,为未来相关研究提供新思路和新方法。

[关键词] 结构中药学; 蛋白肽类; 多糖; 口服吸收; 起效形式; 物相结构; 构效关系

Oral absorption and effect of macromolecules in traditional Chinese medicine: a new perspective and research mode of phase structure

XIAO Hang¹, HUANG Ju², MENG Xiang-rui², ZHANG Yi-ning¹, LI Jing¹, MA Li^{1*}(1. College of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;
2. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of
Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] Protein polypeptides and polysaccharides, the indispensable macromolecular active components in traditional Chinese medicine, are widely found in Chinese medicine decoction after the decoction of traditional Chinese medicine. However, through oral administration, these macromolecules are digested by the stomach and intestine and thus fail to be absorbed in prototype. This is inconsistent with the actual clinical efficacy of Chinese medicine decoction. According to modern research, new phase structures and effects of the macromolecules emerge during the decoction of traditional Chinese medicine, but the phase change law caused by the interaction among the components of traditional Chinese medicine and the relationship between phase structure and effect are still unclear. Thus, this study reviewed the oral absorption of macromolecular components of traditional Chinese medicine, analyzed the internal relationship of the form of macromolecules in traditional Chinese medicine with the absorption and effect based on phase structure, and summarized the research mode of oral absorption and effect of macromolecules in traditional Chinese medicine with phase structures as the core, providing new ideas and methods for future research.

[Key words] structural traditional Chinese medicine; protein peptides; polysaccharides; oral absorption; effect form; phase structure; structure-activity relationship

DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20220930.601

[收稿日期] 2022-09-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074020);四川省科技计划项目(2022YFG0145);北京市教育委员会科学研究计划项目(KM201910025021)

[通信作者] *马莉,教授,博士生导师,主要从事动物类中药炮制原理及质量评价研究,E-mail:marytcm@cemu.edu.cn

[作者简介] 肖航,硕士研究生,E-mail:1732019@ccmu.edu.cn

随着中药分离纯化技术的发展,我国学者在中药水提物中分离并发现了大分子活性成分,如蕲蛇酶、水蛭素、黄芪多糖等,活性效应显著。汤剂口服给药是中医临床应用的主要给药方式,但多数中药大分子单体存在口服受胃肠道屏障等影响导致吸收差、生物利用度低的局限性,故这些具有活性的大分子成分长期以来被认为是口服制剂的“副产品”^[1]。而对比整体与小分子成分群的活性及动力学发现,大分子成分群在中药口服吸收起效过程中的存在形式及产生效应不可忽视,但传统研究体系难以阐明中药大分子成分口服起效的科学内涵。结构中药学是研究中药功效成分物理基础的学科领域,包括中药成分间相互作用引起的相态变化规律及其效应关系^[2]。本文回顾了中药大分子成分的口服吸收研究现状,并从物相结构的视角分析中药大分子存在形式与吸收起效的内在联系,展望基于物相结构的中药大分子成分的未来研究模式,有望从结构中药学的角度解释中药大分子的吸收起效机制,为中药大分子成分吸收起效相关研究提供新的思路,也为理解其治疗机制提供一种新的策略。

1 中药大分子成分的口服吸收研究现状

1.1 蛋白多肽类成分 蛋白多肽类大分子相关研究常见于动物类中药,并认为是其主要活性成分,而这类有效成分口服起效的关键在于保持生物活性和一定水平的生物利用度^[3]。

多数学者认为这些蛋白类成分口服经胃肠道内蛋白酶

(尤其是胰蛋白酶)逐步水解为无活性的游离氨基酸后吸收入血,这显然与动物类中药的临床疗效不相符合^[4]。虽然目前已知的部分动物类中药有效成分单体受胃肠道水解影响显著,但并非所有蛋白多肽类有效成分均受到蛋白酶水解,反而如蚓激酶、水蛭素、鹿茸蛋白等动物来源的蛋白多肽类成分口服给药后可以原型经肠吸收起效^[4-7]。王学清等^[8]研究了地龙中发现的蚓激酶[相对分子质量(MW)>20 kDa]在胃肠道吸收转运特点,利用荧光标记法结合实时药效学结果证实了蚓激酶在胃及十二指肠部主要分布时产生了最大活性效应,并通过离体跨膜实验证明该酶存在少量的原型吸收,FAN Q等^[5]的离体跨膜研究结果与前者类似,认为该酶吸收机制为内吞作用且与结构特异性相关。张倩等^[6]对鹿茸蛋白的胃肠道吸收进行了外翻肠囊法离体研究,发现部分鹿茸蛋白(MW<45 kDa)具有消化酶稳定性且存在大量原型吸收。

另外,蛋白多肽类活性成分的低膜透性限制其在肠上皮跨膜转运是导致生物利用度低的另一个关键因素^[9]。目前蛋白多肽类成分已知的转运途径包括载体转运、胞饮作用、M细胞转运、细胞旁路转运等,且转运途径与蛋白多肽的理化性质及存在形式相关并受到相对分子质量直接制约,见图1。已有大量文献认为生物大分子转运以胞饮作用为主,但转运能力有限^[10-11]。而大分子药物相对分子质量与肠上皮转运效率呈现负相关趋势,且10~150 kDa大相对分子质量的蛋白跨膜转运量极低^[12]。

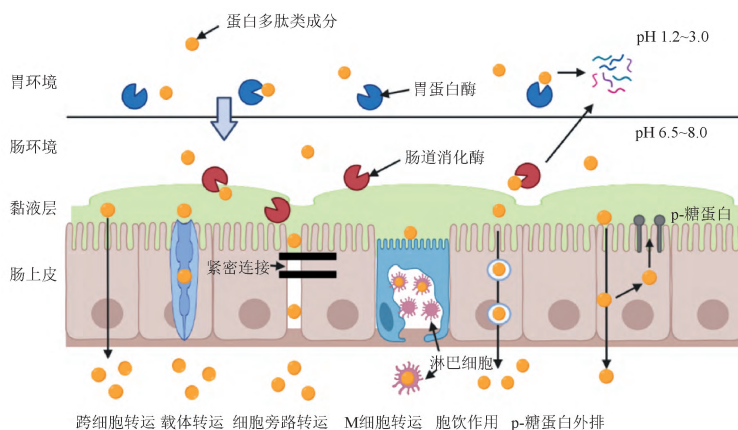


图1 蛋白多肽类成分肠上皮吸收途径示意图

Fig. 1 Schematic diagram of intestinal epithelial absorption pathway of protein polypeptides

尽管大多数动物类中药有效成分在一定程度上受胃肠道酶环境及肠上皮的影响导致吸收差且体内消除迅速,但动物药在中医临床上口服给药时确实疗效显著。结合上述举例的研究对象来看,结果存在原型吸收的例子均为多成分提取物或复合物,并非化合物单体。而目前的蛋白肽类大分子有效成分吸收起效的研究重点主要集中于活性单体,而忽略了热力学条件下存在成分间的相互作用形成新物相结构,例

如在甘草、太子参蛋白加热过程中发现的超分子相互作用形成了糖基化纳米颗粒并具有良好的胃肠道稳定性,可经肠上皮细胞摄取并发挥生物活性^[13-15]。此外,相互作用影响了生物活性,与动物类中药成分如蛇毒C型凝集素相关蛋白间已发现的超分子相互作用也被认为与起效机制有关^[16]。因此,对于提取液中蛋白多肽类成分的相互作用或其天然存在形式的进一步结构研究是必要的,有可能成为阐明蛋白多肽

类成分口服吸收的关键线索或依据。

1.2 多糖类成分 相比于蛋白肽类成分,多糖类大分子相关研究常见于植物菌类中药,口服抗肿瘤、抗炎等疗效良好。多糖类成分的效应作用机制通常认为与调节肠道菌群有关,并认为多糖类成分受大肠菌群作用水解为小分子寡糖后代谢吸收^[17]。

虽然目前已发现的中药多糖成分仍缺乏系统性药代动力学研究,但随着多糖同位素标记等检测手段的改进,天然多糖类成分肠吸收研究发现大部分多糖存在口服吸收,并认为多糖类大分子成分吸收与自身携带电荷、相对分子质量、剂量浓度、空间结构等因素直接相关^[18]。ZHENG Z 等^[19]采用放射性元素标记了香菇多糖并研究其口服药代动力学,结果发现 12.92% 的放射标志物在尿液中排泄,证实香菇多糖存在口服吸收且吸收迅速($T_{max} \approx 1$ h)。此外,灵芝、枸杞、香菇等中药中的多糖大分子成分经离体 Caco-2 细胞实验,其单层细胞转运的 P_{app} (表观渗透系数)根据国际标准可判定为有着中等肠吸收能力^[19-21]。这可能与中药多糖类成分常通过加热水提、醇沉获取过程中成分构象的改变有关。多糖的构象也影响了多糖类成分的生物活性,已有研究认为中药多糖成分三螺旋空间构象(或类似构象)与其免疫活性相关^[22-23]。特别地,有学者在中药益母草中分离得到的多糖具有类似与上文蛋白间相互作用的超分子聚集结构,并认为与其抗凝血活性存在一定关联性^[24]。

细胞旁路、内吞作用和 M 细胞介导的转运是目前认为的多糖大分子通过肠上皮细胞的主要转运途径。由于研究中药多糖的跨膜转运实验主要采用离体 Caco-2 单层细胞模型,故结论主要集中于内吞作用,而对 M 细胞介导的淋巴转运研究较少。与正常肠上皮不同, M 细胞存在于派尔斑(Peyer's patches, PPs)中,在外源性大分子物质/颗粒吸收呈递给巨噬细胞过程中发挥了关键作用,与多糖的抗炎免疫调节作用联系紧密^[18,25]。CHEN Q 等^[26]研究了黄连多糖成分在肠内吸收分布,带有荧光标记的黄连多糖经肠道灌流后在空肠段的 PPs 中显示出了较强的荧光信号并改变了 PPs 中 IFN- γ 和 IL-4 的分泌,证实了黄连多糖可以经 M 细胞转运起

到抗炎免疫调节作用。

越来越多的研究证实了中药多糖除了有着肠道菌群的调节作用外,也可以经口服原型吸收并发挥直接药理作用。另外,多糖的结构不仅关联了吸收效率,同样与产生的活性效应密切相关,故对多糖的存在结构是当前多糖类大分子研究的关键点和突破口^[24,27-29]。

2 中药大分子存在的物相结构形成及性质

水相加热煎煮过程中可以提取中药中大量的蛋白和多糖类大相对分子质量成分群,也伴随着大分子成分与同类成分或小分子成分间剧烈相互作用破坏了原热力学平衡态并发生了二次平衡,在煎液中产生了新的结构形态,包括沉淀相(粒径 > 10 μm)、混悬相(粒径 0.1~10 μm)、胶体相(粒径 1~100 nm)、真溶液相(粒径 < 1 nm)等多重相态结构^[30]。其中,胶体相态及亚微米级混悬相态(共称为纳米相态)近年在中药领域备受关注,具有增强药物稳定性、改善药物吸收分布、提高生物利用度的特点,甚至其特异的表面性质及适宜粒度可以增强药物的靶向性^[31-36]。有研究证实了单味中药及方剂煎煮过程中均存在不同粒径的纳米相态聚集体结构,并认为除了药效成分特异性活性外,聚集体结构也发挥着非特异性增效^[37]。

目前研究认为,蛋白肽类大分子成分物相结构形成与在加热煎煮过程中三级结构(蛋白质)的部分展开和二级结构(蛋白质、肽)的构象变化引起疏水位点暴露再结合有关。多糖类成分物相结构形成与蛋白肽类类似,同样通过在疏水基团之间进行分子内或分子间的相互作用而自发地形成^[38]。中药大分子成分参与形成的物相结构以及吸收分布特征、药效学性质,见表 1。由表可见,中药大分子间经相互作用发挥了充当载体骨架、增强自身或难溶性成分的吸收与药效等多种关键作用。不难想到,中药中的大分子活性成分也可能通过相互作用形成一定活性相态结构,作为一种生物兼容良好、无载体的天然纳米粒子促进了成分本身的吸收并发挥活性效应。但由于目前大部分研究总是缺少物相结构完整的组成成分、药物动力学、药效学中的 1 或 2 类数据,导致没有直接证据说明生物大分子参与组成了物相结构,且后者可能作为大分子吸收发挥效应的关键存在形式。

表 1 中药大分子成分参与形成的纳米相态结构及动力学、药效学性质

Table 1 Nanostructures formed by macromolecular components of traditional Chinese medicine and the kinetic and pharmacodynamic properties

中药	主要成分类型	物相结构	吸收及分布特征	药效学性质	参考文献
甘草-黄连药对	蛋白	100~200 nm 球状结构	-	增强黄连素的抑菌活性	[39]
大豆	蛋白	90~200 nm 球状结构	-	增强抗氧化活性	[40]
野葛	蛋白、多糖	200~351 nm 球状结构	增强小分子吸收	增强小分子心血管相关活性	[41]
甘草	蛋白	74 nm 球状结构	增强细胞摄取	-	[14]
板蓝根	(糖基化)蛋白	120 nm 球状结构	存在细胞摄取	抑制致瘤细胞和巨噬细胞的生长	[42]
蜜蜂	肽(配位修饰)	127.67 nm 颗粒	增强肽类吸收,肿瘤靶向性	增强抗肿瘤活性	[43]
柴胡	多糖	173.3 nm 聚集体	增强难溶性药物的口服生物利用度	-	[44]
甘草	多糖	5 nm 球状聚合物	-	抗病毒活性显著	[45]
淫羊藿	多糖	胶束	改善难溶性成分生物利用度	-	[46]
白及	多糖(硬脂酸修饰)	200 nm 颗粒	改善难溶性成分生物利用度,增强肝靶向性	-	[47]

基于此,中药大分子的吸收起效相关研究除了针对药效成分单体外,更应该将思路转向传统提取过程中中药成分间的相互作用以及产生结构的效应相关性验证,并在两者的基础上构建大分子更高维度(纳米)相态的构效关系。

3 基于物相结构的中药大分子吸收起效研究模式

基于上述分析,中药大分子活性成分的相互作用关系、

存在形式和物理状态对生物利用度、体内转运过程和起效机制有重要影响^[2]。大分子成分间的聚集结构、形成机制及其对吸收、起效的影响是在现有活性单体研究基础上应该拓展的高级研究维度,具有重要意义,见图2。

3.1 物相结构分离纯化 加热煎煮后对物相结构进行分离纯化是后续研究的重要前提。考虑到中药大分子成分复杂,

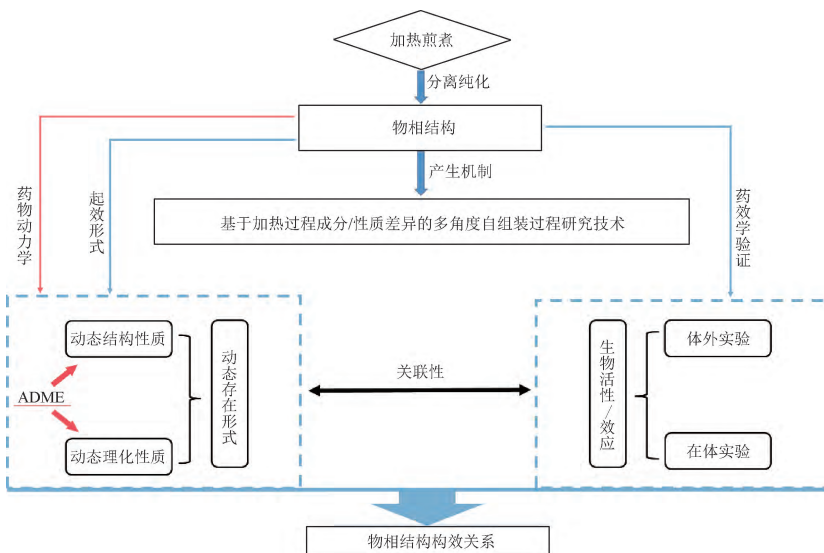


图2 大分子物相结构的(动态)构效关系研究模式

Fig. 2 (Dynamic) structure-activity relationship research mode of macromolecular phase structures

形成的物相结构可能相对多样化,故粗分离后需要采用动态光散射等技术筛选出颗粒数多、粒径及表面电荷稳定的物相结构进一步分离纯化。

常用的粗分离方法主要包括有超速/高速离心法及微孔滤膜法。超速/高速离心按照不同相对分子质量的顺序,利用离心力不同将复杂相态进行粗分离。同样的,采用微米级或纳米级微孔滤膜根据指定粒径范围选用不同孔径的微孔滤膜达到对复杂相态进行阶梯式分离的效果,该方法相比于离心法方便快捷,但不适于大批量制备。

进一步纯化方法主要包括有透析法、超滤法以及排阻色谱法。若对纯化要求不高,可采用较为便捷的透析或超滤法将相对分子质量或粒径小于指定值的物质洗脱分离出来,主要用于分离真溶液相及其他相态结构。如果需要分布范围更窄,纯度更高的目标结构,凝胶排阻色谱是首选。凝胶色谱的分离根据大相对分子质量、大粒径物质洗脱快于低相对分子质量、小粒径物质(进入凝胶微孔,而不是在凝胶间隙被洗脱)的分子筛原理,可以更加精确的将不同相对分子质量的物质分离。常与多角度光散射检测器联用,以获得目标粒径的物相结构^[48]。

当然,针对具体情况要选用适宜的分离纯化方法,避免物相结构损失。例如高速离心/超滤法需要借助离心力,故不适于剪切流变学不稳定的物相结构分离;透析法因工艺周

期较长,不适于分散稳定性差的物相结构纯化。

3.2 物相结构形成机制及表征 中药大分子成分多具有两性亲性特点,容易通过疏水结合自组装形成新物相结构^[38]。且相态转变并不是瞬间形成,而是一个热力学变化过程,伴随着分子间非共价键的吸引力和排斥力的相互作用、疏水性基团的变化、蛋白质三级/二级构象的转变,使得成分单体从无序状态转变为有序的复合聚集体^[38]。故可基于溶液相态转变过程中单体成分含量、成分构象、疏水性差异,分别采用液质联用、圆二色谱、红外光谱等现代分析技术,研究中药大分子物相结构的形成机制,见图3。

物相结构的表征是准确获得结构及性质信息的有效途径。截至目前,大多数中药相态研究中物相结构的表征方法依赖于动态光散射技术(DLS)、透射/扫描电子显微镜(TEM/SEM)等多样化分析技术,得到了多分散性指数、粒径(真实粒径及流体学粒径)、形貌特征等基本颗粒结构信息参数。除此之外,对大分子物相结构的动态理化性质参数如电荷、弹性、张力、荧光、水解度等进行表征也有着重要意义,可用于预估物相结构在生理环境下的状态以及构建其完整的性质信息。具体来说,表面电荷大小与物相结构在介质中分散稳定性息息相关,电荷量高于+30 mV或低于-30 mV的纳米结构被认为有着良好稳定性^[49];弹性大小与血液循环蓄

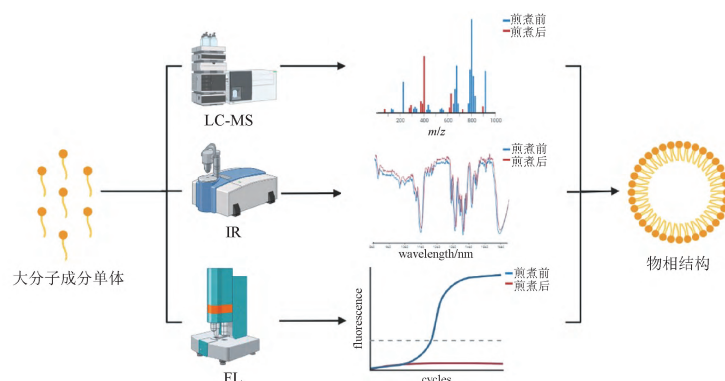


图3 基于加热过程成分/性质差异的多角度物相结构形成过程研究

Fig. 3 Study on formation process of multi-angle phase structure based on component/property differences in heating process

积有一定关联,悬浮液弹性变化影响了血液循环寿命^[50];表面张力大小与结构稳定性相关,过大的表面张力会引起结构发生聚集^[51];蛋白质内源性荧光发射谱与构象变化有关,蛋白质变性会引起发射波长红移^[52];水解度大小与大分子结构的稳定性有关,水解度大说明了大分子成分在特定生理环境下容易发生水解造成结构破坏。

然而,仅对制备得到的物相结构表征无法反映出物相结构在生理环境下的真实存在情况,比如胃肠道降解、蛋白质电晕等导致结构组成增减变化,故提出了针对生理环境作用的动态结构信息及动态理化性质的表征。动态结构信息表征即对模拟吸收起效甚至整个 ADME 过程中物相结构的结构信息变化进行监测,以获得物相结构在模拟吸收起效过程的真实形态及与内源性物质结合特征。动态理化性质表征的概念与前者相似,主要用于评估物相结构在生理环境下的稳定性以及对内源性物质结合的辅助说明。

3.3 物相结构吸收转运与药理效应 现代药物动力学、中药药剂学方法结合结构中药学理论,研究物相结构的吸收转运机制及动态结构性质变化,尤其关注 M 细胞介导的淋巴转运机制,并联合新型质谱成像等成像技术向体内分布代谢研究逐步推进。评估物相结构的药效活性应使用靶点特异性强的体外实验研究以及基于现代中医证候模型的在体药效学实验,新增适宜的对照实验(如游离单体成分/物理混合的成分群对照),突出中药大分子的多成分协同起效机制及物相结构的非特异增效特点。

3.4 物相结构(动态)构效关系 根据得到的结构参数及活性参数,拟构建针对中药大分子物相结构的构效关系研究,不仅用于证实物相结构的结构优势及治疗机制,还可以为新型活性结构设计及修饰提供依据。而物相结构的构效关系研究可大致分为以下 2 个层面。

首先,对于不同物相结构的生物活性差异进行关联性分析,用于初步筛选出活性物相结构及优势结构特征。例如 ZHANG M 等^[53]发现不同相对分子质量的枸杞多糖存在巨

大的结构差异,研究其构效关系(需注意相对分子质量及其形成的物理结构属于非独立变量,在考察对药效影响时应作排除性单因素研究),证明了因成分含量不同造成的结构不同引起了其抗癌活性的差异,并认为球状结构为枸杞多糖的活性结构。

其次,由于物相结构参数及理化性质与生物活性的发挥直接关联,故生理环境作用下物相结构的结构/性质变化造成了药效活性的增强/削弱,这也解释了体内外药效不一致的原因。而中药大分子物相结构在 ADME 过程中及与靶点相互作用时的结构是否还保留生物活性尚无定论,起效机制又是如何?因此,通过进一步研究物相结构在 ADME 过程中的结构性质与药效学的关系(即构效关系)有利于筛选出物相结构的起效形式及预测其起效机制,也为后续通过结构性质优化增强吸收起效性能提供预测信息和设计依据。

目前研究较多的定量结构-活性关系(quantitative structure-activity relationship, QSAR)模型及结构-活性预测网络(structure-activity prediction networks, SAPNets)可能适用于上述观点的具体实施。QSAR 模型可借助数学和统计学手段定量研究目标结构在 ADME 生理过程中结构变化引起的活性差异,将收集的疏水参数、电荷参数、立体参数等各种结构参数及生理参数进行计算机模拟,分析其构效关系以达到预测药效的目的,其中纳米级 QSAR(nano-QSAR)模型已经应用于纳米毒理学领域和纳米药物预测^[54-55]。SAPNets 模型可以在前者的基础上考虑环境(例如不同的 pH、溶剂等条件)对纳米材料性质和行为的影响,是目前更为合理的预测模型^[56]。故未来物相结构的构效关系的发展方向要进一步探究口服吸收起效过程中实际动态结构性质变化,把建立基于动态结构-效应的构效关系用于判断起效形式、为后续活性结构设计及修饰提供思路依据,是中药大分子吸收起效研究的更高层次,见图 2。

4 结语

中药大分子成分群在中药口服吸收并发挥药理活性的

过程中的存在形式及产生效应不可忽视,而加热煎煮过程中产生相态转变产物的活性和载体作用值得深度关注。结构中药学认为中药大分子成分的相互作用关系、存在形式和物理状态对生物利用度、体内转运过程和起效机制有重要影响,还提供了从物相结构角度解释中药大分子的吸收起效机制的新思路,并有望将中药领域研究方法和思路推向更高的维度。相比于传统对于已知活性单体的研究,大分子成分间物质基础未知的聚集结构及其吸收起效研究更具有挑战性,尤其物相结构的形成机制、药代动力学、构效关系研究方法还需要更多的尝试和进一步的完善。

[参考文献]

- [1] 莫雪林,李涛,程雪娇,等. 中药大分子的药理作用及其给药途径的研究进展[J]. 中国药房,2016,27(19):2714.
- [2] 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.
- [3] WAGNER A M, GRAN M P, PEPPAS N A. Designing the new generation of intelligent biocompatible carriers for protein and peptide delivery[J]. Acta Pharm Sin B,2018,8(2):147.
- [4] 何忠梅,李超华,孙娅楠,等. 动物类中药中蛋白多肽成分的口服吸收机制及其研究进展[J]. 上海中医药杂志,2016,50(9):97.
- [5] FAN Q, WU C, LI L, et al. Some features of intestinal absorption of intact fibrinolytic enzyme III-1 from *Lumbricus rubellus* [J]. Biochim Biophys Acta,2001,1526(3):286.
- [6] 张倩,胡剑江,周秋丽,等. 荧光标记鹿茸蛋白提取物胃肠道吸收离体实验研究[J]. 药学报,2011,46(12):1526.
- [7] YAN X, WANG X, ZHANG X, et al. Gastrointestinal absorption of recombinant hirudin-2 in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004,308(2):774.
- [8] 王学清,张源,潘荣,等. 蚯蚓纤溶酶口服后在大鼠胃肠道的转运分布特点[J]. 中国新药杂志,2010,19(15):1360.
- [9] AMIDON G L, LEE H J. Absorption of peptide and peptidomimetic drugs[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol,1994,34:321.
- [10] 柳梦媛,徐晨,姚文兵,等. 口服多肽和蛋白质药物的研究进展[J]. 药学进展,2021,45(6):452.
- [11] LEE H J. Protein drug oral delivery: the recent progress[J]. Arch Pharm Res,2002,25(5):572.
- [12] USKOKOVIC V, LEE K, LEE P P, et al. Shape effect in the design of nanowire-coated microparticles as transepithelial drug delivery devices[J]. ACS Nano,2012,6(9):7832.
- [13] 蔡茜茜,汪少芸. 太子参汤剂自组装颗粒及其免疫活性研究[C]. 青岛:中国食品科学技术学会第十五届年会,2018.
- [14] ZHOU J, ZHANG J, GAO G, et al. Boiling licorice produces self-assembled protein nanoparticles: a novel source of bioactive nanomaterials[J]. J Agric Food Chem,2019,67(33):9354.
- [15] CAI X, WENG Q, LIN J, et al. Radix *Pseudostellariae* protein-curcumin nanocomplex: improvement on the stability, cellular uptake and antioxidant activity of curcumin[J]. Food Chem Toxicol,2021,151:112110.
- [16] EBLE J A. Structurally robust and functionally highly versatile-C-type lectin (-related) proteins in snake venoms[J]. Toxins (Basel),2019,11(3):136.
- [17] 张恩户,王瑞县,岳明,等. 中药多糖类化合物肠内转运与代谢研究的思考[J]. 陕西中医学院学报,2009,32(5):6.
- [18] ZHENG Z, PAN X, LUO L, et al. Advances in oral absorption of polysaccharides: mechanism, affecting factors, and improvement strategies[J]. Carbohydr Polym,2022,282:119110.
- [19] ZHENG Z, PAN X, WANG H, et al. Mechanism of lentinan intestinal absorption: clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis[J]. J Agric Food Chem,2021,69(26):7344.
- [20] WANG Z, ZHANG H, SHEN Y, et al. Characterization of a novel polysaccharide from *Ganoderma lucidum* and its absorption mechanism in Caco-2 cells and mice model[J]. Int J Biol Macromol,2018,118(Pt A):320.
- [21] FENG L, XIAO X, LIU J, et al. Immunomodulatory effects of *Lycium barbarum* polysaccharide extract and its uptake behaviors at the cellular level[J]. Molecules,2020,25(6):1351.
- [22] 王启龙. 基于免疫亲和色谱的中药多糖活性筛选与构效关系研究[D]. 镇江:江苏大学,2019.
- [23] 宰清勇,陈华国,谢文,等. 不同提取方法对宁夏枸杞多糖化学组成及生物活性的影响研究[J]. 中国中药杂志,2023,48(1):60.
- [24] HU C, LI H X, ZHANG M T, et al. Structure characterization and anticoagulant activity of a novel polysaccharide from *Leonurus artemisia* (Laur.) S. Y. Hu F[J]. RSC Adv,2020,10(4):2254.
- [25] OHNO H. Intestinal M cells[J]. J Biochem,2016,159(2):151.
- [26] CHEN Q, REN R, ZHANG Q, et al. *Coptis chinensis* Franch polysaccharides provide a dynamically regulation on intestinal microenvironment, based on the intestinal flora and mucosal immunity[J]. J Ethnopharmacol,2021,267:113542.
- [27] NIU W, CHEN X, XU R, et al. Polysaccharides from natural resources exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis: a review[J]. Carbohydr Polym,2021,254:117189.
- [28] LU S, 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.
- [29] WU J, YANG Y, YUAN X, et al. Role of particle aggregates in herbal medicine decoction showing they are not useless: considering *Coptis chinensis* decoction as an example[J]. Food Funct, 2020,11(12):10480.
- [30] 何朝,浦益琼. 中药复方汤液相态差异分析研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(15):259.
- [31] PING Y, LI Y, LU S, 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.
- [32] 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,2021,52(4):993.
- [33] JI H, WANG W, LI X, et al. Natural small molecules enabled efficient immunotherapy through supramolecular self-assembly in p53-mutated colorectal cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022,14(2):2464.
- [34] WU L, SHI Y, NI Z, et al. Preparation of a self-assembled rhein-doxorubicin nanogel targeting mitochondria and investigation on its antihepatoma activity[J]. Mol Pharm,2022,19(1):35.
- [35] YANG X, MA C, CHEN Z, et al. Single small molecule-assembled nanoparticles mediate efficient oral drug delivery[J]. Nano Res,2019,12(10):2468.
- [36] 杨青,蔡宁,车道标,等. 普鲁兰多糖修饰的人参皂苷 Rg₃ 纳米结构脂质载体促吸收及其体外抗肿瘤评价[J]. 中国中药杂志,2020,45(21):5184.
- [37] ZHUANG Y, YAN 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.
- [38] 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,2021, doi:10.13210/j.cnki.jhmu.20211227.002.
- [39] 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]. 药理学报,2021,56(8):2119.
- [40] 钟敏,常方圆,赵谋明,等. 碱性蛋白酶控制酶解诱导大豆分离蛋白纳米颗粒的形成机制[J]. 食品科学,2022,43(14):93.
- [41] HU J, WU Z, YAN J, et al. A promising approach for understanding the mechanism of traditional Chinese medicine by the aggregation morphology [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 123(2):267.
- [42] ZHOU J, LIU J, LIN D, et al. Boiling-induced nanoparticles and their constitutive proteins from *Isatis indigotica* Fort. root decoction: purification and identification [J]. J Tradit Complement Med,2017,7(2):178.
- [43] QIAO H, FANG D, ZHANG L, et al. Nanostructured peptidotoxins as natural pro-oxidants induced cancer cell death via amplification of oxidative stress[J]. ACS Appl Mater Interfaces,2018,10(5):4569.
- [44] ZHAO Y, WAN P, WANG J, et al. Polysaccharide from vinegar baked Radix Bupleuri as efficient solubilizer for water-insoluble drugs of Chinese medicine [J]. Carbohydr Polym, 2020, 229:115473.
- [45] WANG Y, WANG X, ZHANG K, et al. Extraction kinetics, thermodynamics, rheological properties and anti-BVDV activity of the hot water assisted extraction of *Glycyrrhiza* polysaccharide[J]. Food Funct,2020,11(5):4067.
- [46] 李畅,陈菲菲,贾晓斌,等. 淫羊藿多糖对淫羊藿苷和宝藿苷 I 溶解的影响及机制研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(22):5825.
- [47] MA Y, HE S, MA X, et al. Silymarin-loaded nanoparticles based on stearic acid-modified *Bletilla striata* polysaccharide for hepatic targeting[J]. Molecules,2016,21(3):265.
- [48] GAO Y, DONG Y, GUO Q, et al. Study on supramolecules in traditional Chinese medicine decoction [J]. Molecules,2022,27(10):3268.
- [49] JAIN A K, THAREJA S. *In vitro* and *in vivo* characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol,2019,47(1):524.
- [50] LI M, JIN X, LIU T, et al. Nanoparticle elasticity affects systemic circulation lifetime by modulating adsorption of apolipoprotein A-I in corona formation [J]. Nat Commun,2022,13(1):4137.
- [51] 李来存,付萌,陈娟,等. 单油酸甘油酯/TPGS/壳聚糖脂质纳米粒提高姜黄素稳定性的研究[J]. 中南药学,2014,12(5):397.
- [52] 杨家祥,张玉慧,许兴友,等. 荧光光谱在蛋白质分子构象研究中的应用 [J]. 淮海工学院学报(自然科学版),1999,8(4):28.
- [53] ZHANG M, TANG X, WANG F, et al. Characterization of *Lycium barbarum* polysaccharide and its effect on human hepatoma cells [J]. Int J Biol Macromol,2013,61:270.
- [54] WANG T, WU M B, LIN J P, et al. Quantitative structure-activity relationship: promising advances in drug discovery platforms [J]. Expert Opin Drug Discov,2015,10(12):1283.
- [55] SINGH A V, ANSARI M, ROSENKRANZ D, et al. Artificial intelligence and machine learning in computational nanotoxicology: unlocking and empowering nanomedicine [J]. Adv Healthc Mater,2020,9(17):e1901862.
- [56] RYBINSKA-FRYCA A, MIKOLAJCZYK A, PUZYŃ T. Structure-activity prediction networks (SAPNets): a step beyond nano-QSAR for effective implementation of the safe-by-design concept [J]. Nanoscale,2020,12(40):20669.

[责任编辑 丁广治]