

中药物质基础新形式及其药动/药效研究

惠璇¹, 张竞研², 康安², 张经纬¹, 王广基¹

(1. 中国药科大学江苏省药物代谢动力学研究重点实验室, 中国医学科学院“中药复杂组分 PK-PD 结合研究”创新单元, 江苏南京 210009; 2. 南京中医药大学药学院, 江苏南京 210023)



王广基

1953年生, 江苏扬州人, 博士, 教授, 博士研究生导师, 中国工程院院士, 现任中国药科大学学术委员会主席, 江苏省科学技术协会副主席, 江苏省药物代谢动力学重点实验室主任, 国家中医药管理局中药复方药代动力学重点实验室主任。研究方向: 药物代谢酶/转运体表达调控机制研究; 创新药物的药物代谢动力学研究; 中药复杂组分代谢处置与药效物质基础研究; 基于机制的药物代谢动力学模型与转化医学关系研究。

摘要: 中药作为中华民族的瑰宝, 拥有悠久的历史和丰富的文化内涵。过去几百年, 大量结构明确、活性显著、机制清楚的活性化合物被发现, 其研究初步明晰了中药的效应物质基础。然而, 中药的天然成分具有骨架多样性和结构复杂性, 除了单体小分子化合物, 近年来越来越多的研究发现中药存在发挥药效的物质基础新形式, 如活性单体化合物形成的超分子, 以及具有药理活性的生物大分子等。聚焦中药物质基础新形式, 通过新技术、新机制、新应用的分析, 以期对中药药效物质基础、药动/药效相关性研究提供新思路。

关键词: 中药; 物质基础新形式; 超分子; 生物大分子; 药动/药效

中图分类号: R284

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2024)10-1013-11

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2024.1013

引文格式: 惠璇, 张竞研, 康安, 等. 中药物质基础新形式及其药动/药效研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1013-1024.

New Forms of Material Basis for Traditional Chinese Medicine and Their Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Study

HUI Xuan¹, ZHANG Jingyan², KANG An², ZHANG Jingwei¹, WANG Guangji¹

(1. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Research Unit of PK-PD Based Bioactive Components and Pharmacodynamic Target Discovery of Natural Medicine of Chinese Academy of Medical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT: Traditional Chinese medicine, as a treasure of the Chinese nation, has a long history and rich cultural connotations. Over the past few hundred years, a large number of active compounds with clear structure, significant activity and elucidated mechanism have been discovered. Their research constitutes the material basis for traditional Chinese medicine research. However, the natural components of traditional Chinese medicine have diverse skeletons and complex structures. In addition to small molecule monomer compounds, more and more recent studies have found that there are new forms of material basis for traditional Chinese medicines to exert their pharmacological effects, such as supramolecules formed by active monomer compounds, and bio-macromolecules with pharmacological activity. This article focuses on new forms of the material basis of traditional Chinese medicine, and through analysis of new technologies, mechanisms, and applications, it aims to provide new ideas for research on the material basis of efficacy in traditional Chinese medicine and its pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; new forms of material basis; supramolecules; bio-macromolecules; pharmacokinetics/pharmacodynamics

收稿日期: 2024-08-08

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-5-011)

第一作者: 惠璇, 女, 硕士研究生, E-mail: hxdiuimai@163.com

通信作者: 张经纬, 男, 研究员, 博士生导师, 主要从事药物代谢动力学研究, E-mail: zhangjw_cnnj@sina.com;

王广基, 男, 中国工程院院士, 教授, 博士生导师, 主要从事药物代谢动力学研究, E-mail: guangjiwang@hotmail.com

中医药在我国已有上千年的历史,在预防和治疗疾病方面发挥了重要作用,在世界范围内也受到广泛关注^[1-2]。过去几百年,大量结构明确、活性显著、机制清楚的活性单体化合物被发现,并已广泛进入临床研究或作为新药研发的先导化合物,如青蒿素、紫杉醇、喜树碱、小檗碱等,这些中药活性单体化合物的研究构成了中药研究的物质基础^[3-4]。然而,不同于成分和组成明确的化学药物,中药中的天然成分具有骨架多样性和结构复杂性,这一显著特点有助于天然成分通过多组分协同机制发挥多重治疗优势,在药物发现中发挥了重要作用^[5-6]。

近年来,随着对植物来源细胞外囊泡、超分子化学、纳米生物学研究的深入以及各类分离分析技术的进步,越来越多的研究发现中药中存在发挥药效的物质基础新形式^[3]。这些中药物质基础新形式不仅包括活性单体化合物形成的超分子,还包括具有药理活性的生物大分子。这些药效物质基础新形式可通过改善中药活性单体化合物的溶解性、生物利用度等,提高相关药物的效应^[7-8]。本文将聚焦中药物质基础新形式,通过对相关新技术、新机制、新应用的分析,以期对中药药效物质基础、药动/药效相关性研究提供新思路。

1 中药超分子

中药复方汤剂是中医药临床应用最广泛的一种剂型,有关记载最早可追溯到殷商时期伊尹的《汤液经法》^[9]。中药汤剂在高温煎煮过程中,由于许多活性成分具有自组装特性,可通过各种非共价作用力乃至更复杂的相互作用形成具有纳米结构的超分子^[10]。中药超分子可以改善难溶性中药活性成分的溶解度和体内生物利用度,表现出比单体化合物更好的药理活性,如今已成为研究热点^[11]。

1.1 中药超分子的物质基础及组装机制

中药超分子主要由各种具有自组装能力的活性成分组成,如生物碱、黄酮类、萜类等^[8,12-13]。这些活性成分具有多个官能团和作用位点,容易通过非共价相互作用实现自组装,如氢键、范德华力、 π - π 堆积作用、疏水相互作用等^[14]。氢键具有中等强度、方向性和饱和性,是超分子自组装体系形成和稳定的极好驱动因素;疏水相互作用通常是三萜类化合物自组装的驱动力,与氢键之间存在较好的平衡; π - π 堆积作用是芳香族化合物的一种空间组织方式,对分子的空间排列产生重大影响^[11,15-16]。

天然生物碱广泛存在于中药中,是一类含有碱性氮原子的重要活性成分,在煎煮时与含有酸性成分的药材发生中和反应形成具有生物活性的超分子^[17]。小檗碱是黄连的主要活性成分,具有季铵离子和苯环结构,能与黄酮类化合物等结合形成构型各异的超分子,从而产生不同的抗菌效果^[18-19]。黄连和黄芩属清热燥湿的经典配伍,在静电和疏水相互作用的存在下,小檗碱与黄芩的主要活性成分黄芩苷和汉黄芩苷分别自组装成纳米颗粒。小檗碱与黄芩苷形成的纳米颗粒使亲水性葡萄糖醛酸朝向外,该结构容易附着在细菌上并持续大量释放小檗碱,表现出更强的抗菌作用^[18]。

天然三萜以异戊二烯为基本结构单元,是自然界中含量最丰富的天然成分之一^[20]。天然三萜具有独特的刚性骨架、手性中心和许多修饰位点,以及不同数量的羟基和羧基,可以通过多种非共价相互作用,在不同介质中自组装成多种超分子结构^[21]。出自《伤寒论》的葛根芩连汤中,三萜类化合物甘草酸可以将难溶性活性成分葛根素和黄芩苷包裹在超分子中,从而增加药物的溶解度,提高生物利用度^[22-23]。

1.2 中药超分子的分析检测与体内过程

分离纯化中药汤剂中的超分子是对其进行结构表征和机制研究的前提。由于超分子的相对分子质量较大,目前常用的分离方法包括透析、离心、超滤和尺寸排阻色谱法等^[10,24]。随着纳米技术的发展和普及,可应用动态光散射、透射电子显微镜、扫描电子显微镜、共聚焦激光扫描显微镜等技术对超分子的结构进行表征,从而明确中药汤剂中不同超分子的形态、粒径分布、Zeta 电位等特性^[25]。超分子间的相互作用力可以采用傅里叶变换红外线、X 射线衍射、核磁共振氢谱、紫外可见分光光度计、荧光光谱学等方法综合分析,同时通过分子动力学模拟、分子力场模拟等计算机辅助技术模拟超分子在中药汤剂中的形成方式^[26-27]。

据此,在葛根芩连汤、麻杏石甘汤及大黄-黄连配伍等中药复方汤剂中,发现了甘草酸、麻黄碱-伪麻黄碱、大黄酸-小檗碱等超分子^[28-30]。超分子在临床应用上可以表现为增加活性成分的溶解度和稳定性、促进活性成分体内吸收及转运,同时避免毒性成分的暴露,由此产生有别于同等剂量单味药的体内过程^[24]。葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连、甘草四

味中药组成,不同配伍中各活性成分的吸收及代谢可能存在相互作用^[23]。葛根分别与黄连、黄芩合煎时,增加了葛根素、黄芩素等难溶性物质的溶解度,活性成分的体内半衰期、药峰浓度和曲线下面积明显高于单煎剂,因此葛根芩连汤表现出更强的药效作用^[31-32]。然而,超分子作为中药复方汤剂的物质基础之一,目前对其药动学的研究仍以活性成分为主,尚不能反映超分子这一整体的体内过程^[18]。

1.3 中药超分子的药理活性及作用机制

中药超分子作为复方汤剂中重要的天然活性成分,往往表现出比单味药更好的治疗效果,在疾病的预防和治疗中得以应用。小檗碱和肉桂酸在氢键和 $\pi-\pi$ 堆积作用控制下自组装成层状的纳米颗粒,该纳米结构可以自发地黏附在多重耐药金黄色葡萄球菌表面,渗入并攻击细菌,显示出比诺氟沙星、阿莫西林、四环素等一线抗生素更强的抑菌作用和生物膜清除能力^[33]。此外,中药配伍形成的超分子还可以缓解单味药长期服用引起的毒副作用。大黄-黄连共煎煮时,蒽醌/鞣质与黄连生物碱类组分相互作用形成类球形超分子,使两味药的苦味和对小鼠肠道的损伤减弱,苦寒之性明显缓解^[28]。同时,中药超分子在自组装过程中可以负载难溶性药物,从而提高它们的溶解度和生物利用度,解决口服给药的困难,而且比合成载体材料的毒副作用更小,如今已作为天然载体材料用于药物递送^[10,12]。芍药甘草汤是出自《伤寒论》的名方,主治伤寒伤阴、肝脾不和,由芍药和甘草两味药组成。熬制过程中,甘草中甘草酸、甘草苷等两亲性成分自组装成负载芍药苷的超分子,从而避免肝脏首过效应并抑制肠道P-糖蛋白的外排作用,进一步增强芍药苷的肝保护作用^[34]。

中药超分子是复方汤剂在煎煮过程中形成的物质基础,其结构形成与药物配伍、药材质量、煎煮条件、煎煮方式等密切相关^[35]。不同煎煮方式下,通过比较麻杏石甘汤中的活性成分及多种金属元素的溶出率,发现麻黄和石膏同时先煎时,伪麻黄碱、麻黄碱煎出率和各金属元素溶出率均较高,效果最佳^[36]。红花-桃仁是活血化瘀的经典药对之一,共煎煮时其中的物质成分发生化学反应,形成了单煎、分煎合并液中不存在的亲油型相态,且亲水型相态也存在形态差异。对所得相态的理化性质和物质组成进行分析,发现红花-桃仁药对共煎煮时形成的物相形态是其发挥药效作用的重要形式^[37]。

2 中药大分子

2.1 中药小核酸

中药中存在的生物大分子(如中药小核酸)可直接吸收,通过多途径、多层次、多靶点的过程发挥直接和间接的药效作用,并且其生物活性与理化性质密切相关^[38-39]。中药中主要的小核酸包括微RNA(microRNA, miRNA)和小干扰RNA(Small interfering RNAs, siRNAs),可以作为沉默信号在细胞间传递^[40]。过去普遍认为小核酸在中药煎制过程中会被破坏。然而,许多研究表明中药汤剂中仍然存在具有药理活性的核酸,这些小核酸经口服通过胃肠道,随后在血液或组织中稳定存在,可能是发挥药效的重要成分,这也为口服基因靶向治疗提供了新的方向^[41-42]。

2.1.1 中药小核酸的分析检测与体内过程 采用常规方法提取中药来源RNA时,其纯度会受中药所含多糖物质、酚类化合物、次生代谢产物等的影响,因此常采用植物RNA提取试剂盒高效提取中药小核酸,并主要通过Illumina HiSeq2000等高通量测序、miRNA芯片技术、qPCR等方法构建中药miRNA表达谱,进而采用生物信息学方法结合数据库分析miRNA的潜在功能,最后通过生物学实验进行验证^[43]。中药miRNA摄入体内后,可以采用qRT-PCR测定离体组织内的miRNA含量,或通过具有放射性标记的抗miRNA探针进行体内成像,从而确定中药miRNA的体内过程和组织分布^[44-45]。中药小核酸分析工具较为复杂且单一,通常需要消耗大量的资源和时间,因此急需新工具来简化中药小核酸的分析过程。sRNAminer是一种多功能植物小核酸分析工具,可以进行一站式RNA分析及可视化,包含数据预处理、植物小核酸的鉴定与表达量计算、小核酸靶点预测等功能,且鉴定miRNA的分析结果准确、用时短^[46]。

运用这些方法研究发现,黄芪来源的miR-396经鼻滴注进入哮喘小鼠体内,高表达于脾脏、外周血和肺组织中,可显著降低细胞炎症因子IL-5和IL-13的水平,下调Th2细胞主要转录因子GATA-3的表达,对哮喘小鼠有一定的免疫调节作用^[47]。天麻是一种具有神经保护、抗炎和免疫调节功能的名贵中药,含有超过5000个可能参与生理活动的miRNA,生物信息学预测显示miRNA01和miRNA02均可以靶向动物体内A20基因。经动物实验验证,天麻miRNA多次灌胃后,小鼠脑、小脑、下丘脑、心脏、

肾脏、脾脏中 miRNA01 和 miRNA02 的含量均显著升高,同时部分组织中 A20 的表达下调,表明天麻 miRNA 可能存在于小鼠内环境中并进行跨界调控^[48]。枸杞中所含的 miR162a 通过胃中的跨膜蛋白 SIDT1 吸收进入体内,并靶向结合核受体辅阻遏物 NCoR,促进了骨髓间充质干细胞的成骨分化,揭示了枸杞强肾健骨的科学内涵^[49]。

2.1.2 中药小核酸的药理活性及跨界调控机制

中药来源的小核酸口服给药后,可以通过血液循环运输到靶组织,在组织中蓄积并调节内源性基因的表达或者相应蛋白的合成,在生理活动中发挥重要作用^[44,50-52]。夏枯草汤剂中存在小核酸 XKC-sRNA-h3,口服后靶向小鼠的血管紧张素转换酶,表现出有效的抗高血压作用,并减轻了小鼠的肾脏损伤^[53]。从甘草水煎液中提取的 miRNA 可作用于外周血单核细胞,上调 TLR1 和 TLR9 的表达,下调 TLR4 和 TLR8 的表达。此外,甘草 miRNA 降低 AP-1 的重要组分 c-JUN 和 c-FOS 的水平,可能通过抑制 AP-1 通路抑制 Th2 细胞分化,具有明显的免疫调节功能^[54]。

中药小核酸的这种跨界基因调控,可作为潜在的治疗药物^[51-52,55]。金银花汤剂中的 miRNA2911 与流感病毒复制必需的两种基因 PB2 和 NS1 结合,通过阻断相关蛋白的翻译,抑制病毒复制并降低病毒感染引起的小鼠死亡率^[56]。辣木籽中分离鉴定了几种保守的 miRNA,以高亲和力靶向 BCL2、IL2RA、TNF 和 VAV1,调节细胞周期、细胞凋亡以及免疫反应相关靶点。在人类免疫缺陷病毒阳性的外周血单核细胞中,辣木籽 miRNA 的转染使辅助性 T 细胞内的 BCL2 蛋白表达降低,诱导细胞凋亡,从而降低淋巴细胞活性和病毒复制的能力^[57]。

2.2 中药蛋白质

长期以来,中药有效成分的研究主要聚焦于其次生代谢产物,而蛋白质作为中药的重要组成部分,常被视为营养物质而非药效物质^[58]。随着生物医药相关技术的不断进步,中药中的大分子初生代谢物——蛋白质,得到了更为深入的研究。

2.2.1 中药蛋白质的物质基础 中药材中普遍含有蛋白质类物质,这些蛋白主要可以分为三大类:植物药蛋白、动物药蛋白和真菌类蛋白^[59]。其中动物类药材中蛋白含量最高。例如全蝎的主要活性物质蝎毒便是蛋白质和多肽的混合物。从蝎毒液中提取的抗癫痫肽,由 61 个氨基酸残基组成,分子量为

8.3 kDa,属于长链抑制性神经毒素^[60]。羚羊角以水煎、浓缩和透析处理后也可以得到蛋白质成分,其中主要来自角蛋白;动物角在胃肠道极端环境下被降解后也可析出特异性生物活性肽,通常每个活性肽分子含有不超过 20 个氨基酸残基^[61]。除了动物药,植物药中果实种子类药材是蛋白含量第二高的中药材。白果全粉中粗蛋白含量约为 16.12%^[62],而苦杏仁蛋白含量高达 25%左右^[63]。此外,真菌类药材是第三类蛋白质含量较高的中药材。天然的冬虫夏草的蛋白含量在 250 g·kg⁻¹ 到 300 g·kg⁻¹ 之间^[64]。研究表明,植物蛋白除大豆蛋白外均缺乏一种或多种必需氨基酸,而动物蛋白可以提供所有必需氨基酸,并且中药蛋白的特定结构同样是其活性功能得以发挥的物质基础^[65-66]。

2.2.2 中药蛋白的分析鉴别及体内检测 中药蛋白的分析可分为提取、分离纯化和检测三部分。中药蛋白的提取方法主要包括水提法、酸碱提取法、盐溶提取法、酶解法等。多种不同提取方法的优缺点和适用范围不同^[67]。中药蛋白的分离纯化通常基于不同蛋白质分子间的结构差异性,如分子量、分子形状、溶解度和电离性质等;对提取得到的粗蛋白还可通过萃取技术、膜分离技术、色谱技术等进一步纯化^[68-70]。在实际分离过程中,多种分离技术常联合使用。对于中药蛋白的检测及结构鉴定,主要方法包括光谱、质谱、核磁共振、X 射线晶体衍射等^[71]。近年来,随着 AI 大模型及蛋白结构鉴定技术的进步,尤其是 AlphaFold2 的精准预测,大量的功能蛋白结构被破解。这为研究中药蛋白的结构和功能提供了新的途径^[72]。

由于中药蛋白的分子内缺少特异的检测标志,且与生物样品背景中的生物大分子高度相似,因此口服给药后生物样品中蛋白药物的分离和检测都极为困难。常采用生物大分子的标记示踪方法:荧光标记、抗体检测和同位素标记三种^[73-75]。其中抗体检测分析成本高,工作耗时;同位素标记法则操作危险、半衰期短、特异性差^[76];因此荧光标记在示踪中药蛋白的应用更加广泛。例如,通过体外融合蜂毒肽(Mel)基因与增强型绿色荧光蛋白基因(EGFP)得到 Mel-EGFP 融合蛋白,荧光显微镜观察发现 Mel-EGFP 融合蛋白通过结合至肝癌细胞膜表面,进一步破坏肝癌细胞膜完整性发挥抗癌效应^[77]。使用量子点共价交联方式标记天花粉蛋白,发现天花粉蛋白能以受体介导的内吞方式进入 JAR 细胞

并附着在核糖体。若使用激发或发射波长不同的荧光探针同时对组织样本标记,有望对天花蛋白的体内分布准确定位^[78]。尽管相关研究取得一定进展,但由于检测方法的限制,对中药蛋白的活性示踪和综合分析一直缺乏更深入的研究。

2.2.3 中药蛋白的药理活性及作用机制 中药蛋白具有免疫调节^[79]、抗肿瘤^[80]、抗炎^[81]、调节血糖^[82]等多种药理活性。山药蛋白肽能通过激活LDH/ACPase酶活性和淋巴细胞增殖能力,显著提升IL-1 α 、IL-6、IFN- γ 和IgG、IgM水平进一步发挥免疫调节作用,增强机体的免疫防御能力^[83]。鹿茸多肽对体外培养的人胶质瘤细胞的增殖有抑制作用,使其阻滞在细胞周期G2/M期,继而引起的细胞周期阻滞并诱导细胞凋亡,且细胞生长抑制率随着剂量增加逐渐增加,呈现出良好的剂量依赖性^[84]。灵芝中的寡肽C18可以与甲酰肽受体结合并改变其构象,减少超氧化物的产生和细胞趋化性受损,从而抑制炎症或减少病原菌的侵袭^[85]。桑叶多肽对高血糖模型动物有显著降血糖作用,且桑叶蛋白的中性蛋白酶解物对 α -葡萄糖苷酶具有较强的抑制能力^[86]。

2.3 中药多糖

多糖是一类由多个单糖通过糖苷键连接而成的生物大分子,是中药及其复方中一类重要的活性天然产物,近年来受到广泛关注^[87]。由于单糖种类、糖苷键结合位点和糖链所含基因存在差异,中药多糖的结构具有多样性,从而表现出丰富的生物活性,如抗炎、抗氧化、抗肿瘤及调节免疫系统^[87-88]。

2.3.1 中药多糖的分析检测及体内过程 目前,中药多糖的提取方法有水煎煮、超声波提取、酶辅助提取、双水相萃取等,然后采用离子交换色谱法、凝胶过滤法等方法进行纯化。提取方法和纯化工艺对中药多糖的产量、结构特征和生物活性均有影响,因此需根据中药多糖的理化性质选择合适的方法^[89-90]。中药多糖的单糖组成及含量可通过高效毛细管电泳法、高效阴离子交换色谱法、高效液相色谱法测定,或经衍生化后采用气相色谱法测定^[90-91]。而中药多糖中糖苷键的类型、组成和结合位点,可通过傅里叶变换红外光谱法、核磁共振波谱法、气质联用色谱法结合化学分析来确定。中药多糖的高级结构是研究其构效关系的基础,常用X射线衍射、毛细管电泳、原子力显微镜和快原子轰击质谱等方法进行分析^[89-91]。然而,仍没有一种能全面分析中药多糖结

构的方法。

中药多糖的体内测定受到内源性多糖的干扰,由于大部分中药多糖没有紫外吸收基团和荧光发射基团,难以通过紫外检测器、荧光检测器等设备直接测定其含量^[92]。因此,中药多糖的药动学研究进展困难。随着核素标记示踪法、荧光标记示踪法、衍生化-质谱法等方法的发展,中药多糖的体内测定取得一定进展。研究发现,作为中药主要的水溶性成分,中药多糖经口服进入体内后,通常以原形的形式直接吸收进入体内,主要分布在肝脏,也存在于肾脏和脾脏等器官^[93-94]。进入肝脏的中药多糖被肝药酶缓慢代谢降解,随粪便排出,而其他器官中的中药多糖可随循环系统进入肾脏并被部分降解,随尿液排出时仍有部分原形形式存在^[92]。例如,人参多糖经荧光物质异硫氰酸荧光素衍生物标记后,可基于其荧光信号对人参多糖的体内药代动力学行为进行研究,发现人参酸性多糖的口服吸收优于人参多糖,而静脉给药后两者的体内暴露无明显差异,并且两种人参多糖主要分布在肾脏、肝脏和生殖器中^[95]。类似的,黄精多糖经异硫氰酸荧光素标记后,采用荧光分光光度法测定其在大鼠血浆和组织中的含量,发现黄精多糖经口服和静脉给药后,其药代动力学特征符合二室模型,且主要分布于肺、肾和肝^[96]。

2.3.2 中药多糖的药理活性 中药多糖的复杂结构使其能与体内多种靶蛋白或受体结合并相互作用,从而表现出丰富的生物活性。

中药多糖可通过激活PI3K/Akt和MAPK/NF- κ B等多条信号通路,增强免疫细胞的功能,促进免疫活性成分的产生,调节免疫应答的平衡,从而发挥免疫调节作用。灵芝多糖可以直接激活T细胞、B细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞,并与Dectin-1受体、Toll样受体等相互作用从而诱导免疫反应。灵芝多糖还可以与粒细胞、中性粒细胞和NK细胞上的CR3受体结合,增强免疫调节作用^[97]。灵芝多糖还通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路,参与调节肝纤维化小鼠的免疫反应,缓解了肝纤维化程度,从而改善肝损伤^[98]。

中药多糖可通过多种机制发挥抗肿瘤作用,主要包括调节细胞周期相关蛋白的表达、改善肿瘤微环境、刺激免疫细胞发挥作用等。当归多糖通过多种机制抑制不同类型的肿瘤,包括直接抑制肿瘤细胞的生长、间接影响铁代谢、协同增强肿瘤免疫^[99]。当归多糖与急性髓系白血病治疗的潜在靶点半乳糖

凝集素-3 结合后,激活内在凋亡途径,诱导白血病细胞凋亡^[100]。当归多糖还能降低肝癌荷瘤小鼠中 IL-6 的水平,通过 STAT-3 信号通路调控铁调素、铁蛋白、转铁蛋白的表达,从而降低铁负荷,抑制肿瘤进展^[101]。

3 植物源性囊泡

新鲜中药是传统中医药发展的起点,在《神农本草经》《肘后备急方》《伤寒论》等中医药典籍中均有相关记载^[102]。新鲜中药最能保持药物的活性成分和自然性能,在临床应用中具有独特优势。植物源性囊泡(Plant-derived vesicles, PDVs)是以脂质双分子层为骨架的膜性囊泡,广泛存在于新鲜植物汁液中。PDVs 生物来源途径多样,存在异质性^[103]。根据其产生机制和粒径大小,大致分为外泌体和微囊泡^[104-105]。PDVs 在肿瘤、代谢紊乱、神经损伤、肾脏等多种疾病的预防和治疗中发挥作用^[103,106]。

3.1 PDVs 的物质基础

研究证明 PDVs 含有脂质、蛋白质、核酸等多种活性成分,是进行细胞间信息传递的重要部分^[107-108]。PDVs 膜结构中通常富含饱和磷脂、鞘磷脂、胆固醇和磷脂酰丝氨酸等脂质成分,并参与维持 PDVs 的稳定^[108-110]。长春花叶来源外泌体样纳米囊泡中含有 36.5% 的醚磷脂,这种特殊脂质的甘油骨架通过醚键而非酯键连接,为囊泡提供刚性,可以耐受核酸酶及蛋白酶消化,经酸或碱处理后依旧维持形态^[109]。此外,脂质还影响 PDVs 的体内靶向。鼠李糖杆菌优先摄取生姜和姜黄来源的 PDVs 依赖于其包含的磷脂酸,并由此维持 PDVs 在肠道内的蓄积时间和蓄积量。而富含磷脂酰胆碱的葡萄柚来源的 PDVs 优先被瘤胃球菌摄取,磷脂酰胆碱还介导 PDVs 从肠道向肝脏的迁移^[55]。

PDVs 中还富集了许多蛋白,包括一些通道蛋白、酶蛋白和热休克蛋白^[111-112]。这些蛋白广泛参与防御反应,在植物免疫过程中发挥着重要的作用^[113]。LC/MS-MS 测定姜黄来源 PDVs 的蛋白组成,发现其中约 70% 的蛋白在代谢途径和次生代谢产物的生物合成中起关键作用,可能是 PDVs 抗结肠炎的活性成分^[114]。对人参来源 PDVs 所含蛋白进行分析鉴定,结果显示这些蛋白主要参与多种代谢途径,包括三羧酸循环、磷酸戊糖途径和丙酮酸代谢等^[115]。

除了脂质和蛋白质,PDVs 中富含大小在 10~17 个核苷酸之间的小核酸,主要是 miRNA^[40]。近年来

研究表明,PDVs 中的 miRNA 在被摄入体内后可以实现跨界调节,发挥抗炎和抗肿瘤效应^[116]。例如,生姜外泌体样纳米粒(Ginger exosome-like nanoparticle, GELNs)有助于生姜 miRNA 的富集,同时靶向递送到肺上皮细胞抑制 Nsp12 表达,抑制肺炎的发生^[55]。GELNs miRNA 还可与多种病毒基因结合,抑制病毒复制,且没有与宿主 miRNA 共享的同源序列,副作用较小^[117]。

3.2 PDVs 的分析检测及体内过程

PDVs 的分析主要包括分离纯化和检测两部分。分离纯化主要根据 PDVs 的大小和来源选择不同的方法,其中超速离心法结合密度梯度离心法最常见,具有成本低、污染风险小、适合大样本处理等特点^[108,118]。此外,一些新方法也被用于分离纯化 PDVs,包括尺寸排阻色谱法、免疫亲和捕获法、聚合物沉淀法等^[119]。

分离纯化后,进一步对 PDVs 的物理特征,如形态、粒径和表面电荷进行分析。目前分析 PDVs 粒径和表面电荷的常用方法是动态光散射法和纳米粒子跟踪分析法^[120]。PDVs 形态分析主要依赖于电子显微镜,包括透射电子显微镜、扫描电子显微镜、冷冻电镜和原子力显微镜^[121]。此外,PDVs 可与亲脂性荧光染料在体外共孵育形成复合物,经不同给药方式摄入体内后,可以通过活体成像、器官三维重建检测 PDVs 在体内的分布情况^[122-123]。

PDVs 的体内分布与其所含脂质的种类及给药途径有关,应根据靶器官选择合适的给药方式^[103]。口服给药后,PDVs 可以在胃肠道器官中稳定存在,主要分布在小肠中下段、盲肠和结肠,可被肠巨噬细胞和肠干细胞摄取^[124]。PDVs 经静脉或腹腔注射后主要分布于肝脏和脾脏中,经鼻给药可能使 PDVs 通过血脑屏障递送至大脑,而经皮给药更倾向于直接作用于皮肤^[108]。人参来源 PDVs 经腹腔注射后,主要在肝脏和脾脏中蓄积,随后进入并诱导巨噬细胞极化,增加促炎细胞因子和活性氧的产生,诱导小鼠体内肿瘤细胞凋亡,因此可作为免疫调节剂参与抗肿瘤反应^[125]。葡萄柚 PDVs 经鼻腔给药,1.5 h 内可透过小鼠血脑屏障,进一步分布在嗅球、海马、丘脑和小脑部位,并且实验后小鼠均未表现出明显的行为异常,因此葡萄柚 PDVs 经鼻给药可作为治疗脑部疾病的非侵入性治疗工具^[126]。

3.3 PDVs 的药理活性及作用机制

PDVs 中所含的生物大分子及活性小分子等,

可以作为活性物质发挥作用。生姜 PDVs 可富集姜辣素的 3 种存在形式,口服后经小肠吸收,通过血管从肠道迁移到肝脏,其所含的姜烯酚在肝细胞中经 TLR4/TRIF 通路诱导 Nrf2 激活,从而调控多种抗氧化基因的表达并抑制活性氧的产生,在一定程度上预防肝脏相关疾病的发生^[127]。

在此基础上,结构中药学理论提出聚集态是中药起效的形式和途径,以 PDVs 为整体的研究有助于揭示中药活性成分的体内过程和作用机制,也符合传统中药的研究特点^[128]。在治疗 CT26 小鼠冷肿瘤模型中,PD-1 单克隆抗体联合人参来源的 PDVs 比单独使用 PD-1 单克隆抗体更有效地诱导 T 细胞活化并产生热肿瘤^[129]。巴戟天源性 PDVs 口服后,在雌性小鼠体内存在股骨靶向性,并通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路促进小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 的增殖,缓解绝经后骨质疏松症^[130]。

4 总结与展望

传统中药中分离出的天然活性化合物在体内、外表现出优异的生物活性,但其临床应用往往受到溶解性和生物利用度等的限制^[11]。近年来,随着中药成分分析技术和检测方法的不断进步,在新鲜中药和中药汤剂中能够分离鉴定出更多中药物物质基础新形式,包含多种活性成分形式和生物大分子等,表现出良好的稳定性、安全性和优异的药理活性,是中药配伍和药效发挥的重要补充^[8,131]。然而,中药物物质基础新形式所含成分复杂且药理作用多元,其药动学研究比单体化合物的药动学研究更加困难,目前药动/药效结合研究仍存在瓶颈亟待突破^[131-132]。综上所述,随着新技术、新机制、新应用的不断探索和发展,中药物物质基础新形式的研究必将不断深入,也将为中药的药动/药效研究及临床应用提供新思路。

参考文献:

[1] TANG J L, LIU B Y, MA K W. Traditional Chinese medicine [J]. *Lancet*, 2008, 372(9654): 1938-1940.

[2] NI M X, ZHANG Y, SUN Z Z, et al. Efficacy and safety of shenbai granules for recurrent colorectal adenoma: A multicenter randomized controlled trial[J]. *Phytomedicine*, 2024, 127: 155496.

[3] 乔宏志,狄留庆,平其能,等. 结构中药学:中药物物质基础研究的新领域[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(10): 2443-2448.

QIAO H Z, DI L Q, PING Q N, et al. Structural Chinese medicine: New research field on pharmacodynamic substance basis of traditional Chinese medicine[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(10): 2443-2448.

[4] SUN D D, TAO W W, ZHANG F, et al. Trifolirhizin induces autophagy-dependent apoptosis in colon cancer via AMPK/mTOR signaling[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 174.

[5] ATANASOV A G, ZOTCHEV S B, DIRSCH V M, et al. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 200-216.

[6] XU Z Y, DONG M, YIN S P, et al. Why traditional herbal medicine promotes wound healing: Research from immune response, wound microbiome to controlled delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 195: 114764.

[7] FU S W, LI G T, ZANG W L, et al. Pure drug nano-assemblies: A facile carrier-free nanoplatform for efficient cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 92-106.

[8] LI Z R, XU X, WANG Y, et al. Carrier-free nanoplatforms from natural plants for enhanced bioactivity[J]. *J Adv Res*, 2023, 50: 159-176.

[9] 王凤秀,戴莹,翟华强,等. 中药煎煮历史源流与技术研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2018, 42(2): 109-112.

WANG F X, DAI Y, ZHAI H Q, et al. Study on decoction history and technology of traditional Chinese medicine [J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*, 2018, 42(2): 109-112.

[10] GAO Y, DONG Y Y, GUO Q, et al. Study on supramolecules in traditional Chinese medicine decoction[J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3268.

[11] HUANG J, ZHU Y, XIAO H, et al. Formation of a traditional Chinese medicine self-assembly nanostrategy and its application in cancer: A promising treatment[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 66.

[12] 冯星星,谢琪,杨从莲,等. 基于中药活性成分自组装的无载体纳米制剂[J]. *药学学报*, 2021, 56(12): 3203-3211.

FENG X X, XIE Q, YANG C L, et al. Carrier-free nanoparticles based on self-assembly of active ingredients from Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 56(12): 3203-3211.

[13] HOU Y, ZOU L J, LI Q L, et al. Supramolecular assemblies based on natural small molecules: Union would be effective [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100327.

[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] CARTER-FENK K, HERBERT J M. Reinterpreting π -stacking [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2020, 22(43): 24870-24886.

[16] YANG D J, GAO S, FANG Y, et al. The π - π stacking-guided supramolecular self-assembly of nanomedicine for effective delivery of antineoplastic therapies[J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2018, 13(24): 3159-3177.

[17] EFFERTH T, OESCH F. Repurposing of plant alkaloids for cancer therapy: Pharmacology and toxicology [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 68: 143-163.

[18] 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.

[19] RAUF A, ABU-IZNEID T, KHALIL A A, et al. Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review [J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7368.

[20] PENEULAS J, LLUSIA J, ESTIARTE M. Terpenoids: A plant language[J]. *Trends Ecol Evol*, 1995, 10(7): 289.

[21] BAG B G, MAJUMDAR R. Self-assembly of renewable nano-sized triterpenoids[J]. *Chem Rec*, 2017, 17(9): 841-873.

[22] ZHOU H Y, HU D X, ZHAO X, et al. An optimal combination of four active components in Huangqin decoction for the synergistic sensitization of irinotecan against colorectal cancer[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 94.

[23] 张伯莎,安敏,张艺竹,等. 葛根芩连汤中葛根和甘草对黄芩有效成分在大鼠肝代谢的影响[J]. *中草药*, 2012, 43(11): 2227-2231.

ZHANG B S, AN R, ZHANG Y Z, et al. Effects of Puerariae Lobatae Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma in Gegen Qinlian Decoction on rat liver metabolism of active ingredients in Scutellaria Radix[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2012, 43(11): 2227-2231.

- [24] 宋金菁, 齐天昊, 岳伟胜, 等. 基于中药汤剂中超分子聚集体形成的炮制机制研究新思路[J/OL]. 中国中药杂志: 1-12. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20240617.301>. CUI J J, QI T H, YUE W S, et al. A new idea for the study of the processing mechanism based on the formation of supramolecular aggregates in Chinese medicine decoctions[J/OL]. *China J Chin Mater Med*; 1-12. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20240617.301>.
- [25] LI L, CUI H R, LI T, et al. Synergistic effect of berberine-based Chinese medicine assembled nanostructures on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in vivo[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1210.
- [26] ZHONG Q Y, ZENG J Q, JIA X B. Self-assembled aggregated structures of natural products for oral drug delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 5931-5949.
- [27] ZHU P Y, MA C M, YANG Y, et al. Elucidating the interaction mechanism of rice glutelin and soybean 11S globulin using multi-spectroscopy and molecular dynamics simulation methods[J]. *Food Chem*, 2024, 442: 138615.
- [28] 林晓钰, 田学浩, 黄雪梅, 等. 基于中药超分子化学探究大黄-黄连配伍平和“苦-寒”之性物质基础[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6066-6075.
LIN X Y, TIAN X H, HUANG X M, et al. Material basis of Rhei Radix et Rhizoma-Coptidis Rhizoma combination in alleviating “bitter-cold” properties based on supramolecular chemistry of Chinese medicine[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(22): 6066-6075.
- [29] 王婷婷, 安淑, 梁琨, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱的葛根苓连汤的化学成分分析[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1498-1507.
WANG T T, AN R, LIANG K, et al. Chemical constituent analysis of Gegen Qinlian Decoction based on UPLC-LTQ-orbitrap-MS[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(6): 1498-1507.
- [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] 谭晓梅, 吴艳萍. 葛根苓连汤配伍葛根素在兔体内药动学的研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(5): 1-2.
TAN X M, WU Y P. Pharmacokinetics of puerarin in Gegen Qinlian preparation in rabbit[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2006, 22(5): 1-2.
- [32] 郭玉玉, 袁慧雅, 陈晓辉, 等. 黄连-黄芩药对在泻心汤和葛根苓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.
WU Y Y, YUAN H Y, CHEN X H, et al. Content change of main components of Coptis rhizome and Scutellaria Radix couples among different compatibilities of medicinal materials in Xiexin Decoction and Gegen Qinlian Decoction[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2014, 20(6): 91-95.
- [33] 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.
- [34] 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.
SHEN C Y, ZHU J J, DAI B, et al. Effect of self-assembled nanoparticles from Shaoyao Gancao Decoction on release and absorption of main components of Baishao[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(9): 2190-2196.
- [35] 蒋志, 蒋丽霞, 李智韬, 等. 中药汤剂煎煮方法及影响因素研究进展[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(2): 458-462.
JIANG Z, JIANG L X, LI Z T, et al. Research progress in decocting methods for Chinese medicine decoction and the influencing factors[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2022, 39(2): 458-462.
- [36] 刘燕, 苏向英, 梁颖. 不同煎煮方法对麻杏石甘汤中成分的影响探究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(S2): 182-184.
LIU Y, SU X Y, LIANG Y. Effects of different decocting methods on the components of maxingshigan decoction[J]. *Chin Gen Pract*, 2021, 24(S2): 182-184.
- [37] 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.
TAO C X, YE T W, LI M, et al. Exploration of delivering effects of decocting process on pharmacodynamic substances of Carthami Flos-Persicae Semen herb pair based on variation of phase states[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(17): 5550-5559.
- [38] HAUSSECKER D, KAY M A. RNA interference. *drugging RNAi*[J]. *Science*, 2015, 347(6226): 1069-1070.
- [39] YU Y, SHEN M Y, SONG Q Q, et al. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 183: 91-101.
- [40] BALDRICH P, RUTTER B D, KARIMI H Z, et al. Plant extracellular vesicles contain diverse small RNA species and are enriched in 10- to 17-nucleotide “tiny” RNAs[J]. *Plant Cell*, 2019, 31(2): 315-324.
- [41] LI X Y, LIANG Z, DU J C, et al. Erratum to: Herbal decoction is a novel form of medicine[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(9): 1428.
- [42] DU J C, LIANG Z, XU J T, et al. Plant-derived phosphocholine facilitates cellular uptake of anti-pulmonary fibrotic HJT-sRNA-m7[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 309-320.
- [43] 田雪梅, 张君, 荣华, 等. 植物微小 RNA 跨界调控机制及其应用研究进展[J]. 药学学报, 2020, 55(6): 1137-1146.
TIAN X M, ZHANG J, RONG H, et al. Advances in mechanism and application for plant microRNA in cross-Kingdom regulation[J]. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55(6): 1137-1146.
- [44] HUANG F M, DU J C, LIANG Z, et al. Large-scale analysis of small RNAs derived from traditional Chinese herbs in human tissues[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 321-332.
- [45] 牛捷, 杨婧, 赵耀伟, 等. 口服中药 miRNA 的跨界调控作用机制的思考与探讨[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(5): 659-664.
NIU J, YANG J, ZHAO Y W, et al. Mechanism and research progress of cross-border regulatory role of exogenous miRNA by oral absorption[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(5): 659-664.
- [46] LI G L, CHEN C J, CHEN P K, et al. sRNAMiner: A multifunctional toolkit for next-generation sequencing small RNA data mining in plants[J]. *Sci Bull*, 2024, 69(6): 784-791.
- [47] 沈朝斌, 郁兰, 顾燕妮, 等. 体内转染黄芪来源 miR-396 可抑制哮喘小鼠 Th2 细胞的 GATA-3 表达[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 3001-3007.
SHEN C B, YU L, GU Y N, et al. Inhibited expression of GATA-3 on Th2 cells transfect Astragalus-derived miR-396 of asthmatic mice in vivo[J]. *Chin J Immunol*, 2019, 35(24): 3001-3007.
- [48] XIA C X, ZHOU H X, XU X Y, et al. Identification and investigation of miRNAs from *Gastrodia elata* blume and their potential function[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 542405.
- [49] GU C Y, YU X C, TANG X Z, et al. *Lycium barbarum* L.-derived miR162a functions on osteoporosis through directly promoting osteoblast formation[J/OL]. *Engineering*, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2023.09.007>.
- [50] CHIN A R, FONG M Y, SOMLO G, et al. Cross-Kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR159[J]. *Cell Res*, 2016, 26(2): 217-228.
- [51] CHEN Q, ZHANG F, DONG L, et al. SIDT1-dependent absorption in the stomach mediates host uptake of dietary and orally administered microRNAs[J]. *Cell Res*, 2021, 31(3): 247-258.
- [52] LI Y M, TENG Z W, ZHAO D K. Plant-derived cross-kingdom gene regulation benefits human health[J]. *Trends Plant Sci*, 2023, 28(6): 626-629.
- [53] TANG K G, WANG X N, ZHAO Y, et al. Oral administration of the herbal oligonucleotide XKC-sRNA-h3 prevents angiotensin

- II-induced hypertension in mice[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(10): 2370-2379.
- [54] 向静, 黄洁嫦, 徐畅, 等. 甘草水提物中 miRNA 对人免疫细胞基因表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(9): 1752-1756.
- XIANG J, HUANG J C, XU C, et al. Effect of miRNA from *Glycyrrhiza uralensis* decoction on gene expression of human immune cells[J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(9): 1752-1756.
- [55] TENG Y, REN Y, SAYED M, et al. Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(5): 637-652.
- [56] ZHOU Z, LI X H, LIU J X, et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses[J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- [57] MINUTOLO A, POTEESTA M, ROGLIA V, et al. Plant microRNAs from *Moringa oleifera* regulate immune response and HIV infection[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 620038.
- [58] 乔雪, 张亚群, 果德安, 等. 中药药效物质研究方法及其进展[J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(6): 908-919.
- QIAO X, ZHANG Y Q, GUO D A, et al. Research methods and progress of effective components in traditional Chinese medicines[J]. *Sci Sin Vitae*, 2022, 52(6): 908-919.
- [59] 杨光, 苏芳芳, 李新月, 等. 从中药营养物质活性探讨中医药发展[J]. *中国现代中药*, 2022, 24(12): 2295-2301.
- YANG G, SU F F, LI X Y, et al. Discussion on development of Chinese medicine based on activity of its nutrient substances[J]. *Mod Chin Med*, 2022, 24(12): 2295-2301.
- [60] 宋莹, 王振, 乌凯迪, 等. 毒药全蝎药理作用研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(12): 216-220.
- SONG Y, WANG Z, WU K D, et al. Study on the pharmacological action of scorpion poison[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2020, 22(12): 216-220.
- [61] LIU R, ZHU Z H, QIAN D W, et al. Comparison of the peptide released from keratins in Saiga antelope horn and goat horn under simulated gastrointestinal digestion[J]. *Electrophoresis*, 2019, 40(20): 2759-2766.
- [62] 周梦怡, 花彤彤, 马小芳, 等. 沙藏对白果蛋白质含量和氨基酸组成的影响[J]. *福建林业科技*, 2022, 49(4): 32-39.
- ZHOU M Y, HUA T T, MA X F, et al. The effects of wet sand storage on crude protein content and amino acids profile of *Ginkgo seeds*[J]. *J Fujian For Sci Technol*, 2022, 49(4): 32-39.
- [63] 吴月亮, 许森, 张静涵, 等. 山杏不同无性系的产量性状及种仁营养成分研究[J]. *西南林业大学学报(自然科学)*, 2018, 38(6): 27-33.
- WU Y L, XU M, ZHANG J H, et al. Yield traits and almonds nutritional components of *Armeniaca sibirica* clones[J]. *J Southwest For Univ Nat Sci*, 2018, 38(6): 27-33.
- [64] 侯若琳, 刘鑫, 项凯凯, 等. 响应面法优化蛹虫草蛋白超声波辅助提取工艺及其营养评价[J]. *生物技术通报*, 2018, 34(11): 198-204.
- HOU R L, LIU X, XIANG K K, et al. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of *Cordyceps militaris* proteins by response surface and its nutritional assessment[J]. *Biotechnol Bull*, 2018, 34(11): 198-204.
- [65] JAGER R, ZARAGOZA J, PURPURA M, et al. Probiotic administration increases amino acid absorption from plant protein: A placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter, crossover study[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2020, 12(4): 1330-1339.
- [66] HOUSTON D K, TOOZE J A, GARCIA K, et al. Protein intake and mobility limitation in community-dwelling older adults: The health ABC study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(8): 1705-1711.
- [67] 胡佳瑶, 张梅妍, 王振灵, 等. 海马总蛋白提取及其酶解条件优化[J]. *生物技术进展*, 2017, 7(4): 310-314.
- HU J Y, ZHANG M Y, WANG Z L, et al. Extraction and optimization of hydrolysis conditions of total protein from hippocampus[J]. *Curr Biotechnol*, 2017, 7(4): 310-314.
- [68] 李享, 王心茹, 张明浩, 等. 高纯度竹荪蛋白的分离纯化及结构鉴定[J]. *中南民族大学学报(自然科学版)*, 2023, 42(2): 187-195.
- LI X, WANG X R, ZHANG M H, et al. Isolation, purification and structural identification of high purity *Dictyophora* protein[J]. *J South Cent Minzu Univ Nat Sci Ed*, 2023, 42(2): 187-195.
- [69] FADIMU G J, GAN C Y, OLALERE O A, et al. Novel antihypertensive peptides from lupin protein hydrolysate: An in-silico identification and molecular docking studies[J]. *Food Chem*, 2023, 407: 135082.
- [70] 毛晶, 王鹏, 王祖浩, 等. 松仁谷蛋白抗氧化肽的分离纯化及一级结构鉴定[J]. *食品科学*, 2017, 38(3): 59-63.
- MAO J, WANG P, WANG Z H, et al. Isolation, purification and structural analysis of antioxidant peptides derived from gluten in *Pinus koraiensis* sieb. et zucc nut kernels[J]. *Food Sci*, 2017, 38(3): 59-63.
- [71] 朱钰雅, 倪雅迪, 徐玲欣, 等. 中药蛋白结构与功能研究方法策略探讨[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(7): 1705-1716.
- ZHU Y Y, NI Y D, XU L X, et al. Methods for research on structures and functions of traditional Chinese medicine proteins[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(7): 1705-1716.
- [72] PEARCE R, ZHANG Y. Deep learning techniques have significantly impacted protein structure prediction and protein design[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2021, 68: 194-207.
- [73] 陈中举, 张燕玲, 黄金琪. 荧光标记生物大分子及其应用[J]. *国外医学 生物医学工程分册*, 2004, 27(6): 348-352.
- CHEN Z J, ZHANG Y L, HUANG J Y. The labeling of biological big molecule with fluorescence dye and its applications[J]. *Foreign Med Biomed Eng Fascicle*, 2004, 27(6): 348-352.
- [74] 张汝华, 付智浩. 糖尿病患者血清自身抗体测定的临床意义[J]. *现代实用医学*, 2002, 14(3): 142.
- ZHANG R H, FU Z H. Clinical significance of serum autoantibodies in diabetic patients[J]. *Mod Pract Med*, 2002, 14(3): 142.
- [75] 牟克翔, 谭政, 王力, 等. 基于激光泵浦型原子传感器的核磁共振研究进展[J]. *中国激光*, 2024, 51(9): 11-23.
- MOU K X, TAN Z, WANG L, et al. Advancements in nuclear magnetic resonance research based on laser pumped atomic sensors[J]. *Chin J Lasers*, 2024, 51(9): 11-23.
- [76] 张倩, 周秋丽, 胡剑江, 等. 荧光标记及检测技术在中药大分子活性示踪中的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(14): 215-220.
- ZHANG Q, ZHOU Q L, HU J J, et al. Fluorescence probe, detective technology and its application in active tracking of traditional Chinese macromolecules[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2010, 16(14): 215-220.
- [77] 陈江, 王炜煜, 卢志贤, 等. 绿色荧光蛋白标记蜂毒肽的表达及其抗肝癌效应的初步评价[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(11): 847-849.
- CHEN J, WANG W Y, LU Z X, et al. Expression of melittin tagged with green fluorescent protein and its use in hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Chin J Hepatol*, 2006, 14(11): 847-849.
- [78] 张春阳, 马辉, 丁尧, 等. 量子点标记天花粉蛋白的研究[J]. *高等学校化学学报*, 2001, 22(1): 34-37.
- ZHANG C Y, MA H, DING Y, et al. Studies on quantum dots-labeled trichosanthin[J]. *Chem Res Chin Univ*, 2001, 22(1): 34-37.
- [79] HOU T L, LIU H R, LI C T. Traditional Chinese herb formulas in diet enhance the non-specific immune responses of yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*) and resistance against *Aeromonas hydrophila*[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2022, 131: 631-636.
- [80] 陈敏, 孙萍, 付然泽, 等. 载天花粉蛋白纳米粒的制备[J]. *中药材*, 2022, 45(5): 1202-1206.
- CHEN M, SUN P, FU R Z, et al. Preparation of trichosanthin-loaded nanoparticles[J]. *J Chin Med Mater*, 2022, 45(5): 1202-1206.

- [81] LI L S, MA Y M, HE G Y, et al. Pilose antler extract restores type I and III collagen to accelerate wound healing[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114510.
- [82] 易睿, 张楠, 王皓东, 等. 豆腐柴叶蛋白对实验性 2 型糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. *吉林医学*, 2023, 44(3): 581-584.
YI R, ZHANG N, WANG H D, et al. Hypoglycemic effect of Tofu Leaf Protein on experimental type 2 diabetes mice[J]. *Jilin Med J*, 2023, 44(3): 581-584.
- [83] 樊乃境, 王冬梅, 高悦, 等. 山药蛋白肽对免疫能力低下小鼠的免疫调节作用[J]. *食品与发酵工业*, 2020, 46(6): 101-107.
FAN N J, WANG D M, GAO Y, et al. Immunomodulatory effects of the iron yam peptides on mice with immunocompromised[J]. *Food Ferment Ind*, 2020, 46(6): 101-107.
- [84] 韩欣桐, 李鑫, 颜辛芮, 等. 鹿茸抗肿瘤的研究进展[J]. *经济动物学报*, 2024, 28(3): 285-291.
HAN X T, LI X, YAN X R, et al. Research progress on anti-tumor effects of velvet antler[J]. *J Econ Anim*, 2024, 28(3): 285-291.
- [85] WANG H R, PENG X R, GE Y J, et al. A Ganoderma-derived compound exerts inhibitory effect through formyl peptide receptor 2[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 337.
- [86] 冯雪, 王希搏, 王敦方, 等. 桑叶多肽维持动物血糖健康水平的功能评价[J]. *中医药学报*, 2022, 50(8): 32-35.
FENG X, WANG X B, WANG D F, et al. Functional evaluation of mulberry leaf polypeptide in maintaining blood sugar health level of animals[J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2022, 50(8): 32-35.
- [87] WANG B, WANG X F, XIONG Z W, et al. A review on the applications of Traditional Chinese medicine polysaccharides in drug delivery systems[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 12.
- [88] WANG J, WU X, CHEN J, et al. Traditional Chinese medicine polysaccharide in nano-drug delivery systems: Current progress and future perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116330.
- [89] XUE H K, ZHANG P Q, ZHANG C, et al. Research progress in the preparation, structural characterization, and biological activities of polysaccharides from traditional Chinese medicine[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 1): 129923.
- [90] 周伟娥, 周学锋, 王宇阳, 等. 中药多糖成分前处理及检测方法研究进展[J]. *分析测试学报*, 2020, 39(9): 1168-1175.
ZHOU W E, ZHOU X F, WANG Y Y, et al. Research progress on pretreatment and analysis methods for polysaccharides in traditional Chinese medicine[J]. *J Instrum Anal*, 2020, 39(9): 1168-1175.
- [91] 张文晋, 王升, 黄璐琦, 等. 中药多糖质量评控方法探析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(14): 3489-3496.
ZHANG W J, WANG S, HUANG L Q, et al. Analysis on quality evaluation and control methods of Chinese medicine polysaccharide[J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(14): 3489-3496.
- [92] 肖芊含, 王宇帆, 曹蔚. 中药多糖体内代谢和作用靶点及基于靶点的构效关系研究进展[J]. *中国现代中药*, 2023, 25(9): 2027-2036.
XIAO Q H, WANG Y F, CAO W. Advances in the metabolism, pharmacological targets, and structure-activity relationship of the polysaccharides from Chinese herbal medicines[J]. *Mod Chin Med*, 2023, 25(9): 2027-2036.
- [93] 朱卫丰, 邓双雁, 欧阳辉, 等. 中药多糖口服吸收及其标记技术研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 261-269.
ZHU W F, DENG S Y, OUYANG H, et al. Research progress of polysaccharide oral absorption and labeling technology of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Experim Formul*, 2024, 30(12): 261-269.
- [94] YE D, ZHAO Q, DING D, et al. Preclinical pharmacokinetics-related pharmacological effects of orally administered polysaccharides from traditional Chinese medicines: A review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 252: 126484.
- [95] ZHANG J H, HE J X, HUANG J M, et al. Pharmacokinetics, absorption and transport mechanism for ginseng polysaccharides[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114610.
- [96] BI J L, ZHAO C J, JIN W F, et al. Study on pharmacokinetics and tissue distribution of Polygonatum sibiricum polysaccharide in rats by fluorescence labeling[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 215: 541-549.
- [97] LIANG J J, LI X H, LEI W Z, et al. Serum metabolomics combined with 16S rRNA sequencing to reveal the effects of Lycium barbarum polysaccharide on host metabolism and gut microbiota[J]. *Food Res Int*, 2023, 165: 112563.
- [98] 窦芊, 李赢, 王园园. 灵芝多糖对肝纤维化小鼠肝损伤及免疫功能的保护作用及机制研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(6): 525-529.
DOU Q, LI Y, WANG Y Y. Mechanism of Ganoderma lucidum polysaccharide on liver injury and immune function in mice with hepatic fibrosis[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2022, 32(6): 525-529.
- [99] NAI J J, ZHANG C, SHAO H L, et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of Angelica sinensis polysaccharide[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 2337-2353.
- [100] LIU W J, XIAO K M, REN L, et al. Leukemia cells apoptosis by a newly discovered heterogeneous polysaccharide from Angelica sinensis (Oliv.) Diels[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 241: 116279.
- [101] CHENG Y, ZHOU J L, LI Q, et al. The effects of polysaccharides from the root of Angelica sinensis on tumor growth and iron metabolism in H22-bearing mice[J]. *Food Funct*, 2016, 7(2): 1033-1039.
- [102] 郭晓宇, 杜捷. 鲜药在临床应用优势中的探索[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(9): 91-92, 93.
GUO X Y, DU J. Exploration on the advantages of fresh medicine in clinical application[J]. *Chin J Clin*, 2015, 43(9): 91-92, 93.
- [103] CONG M H, TAN S Y, LI S M, et al. Technology insight: Plant-derived vesicles—How far from the clinical biotherapeutics and therapeutic drug carriers? [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114108.
- [104] 李俊言, 王文萃, 张祎, 等. 植物类中药来源囊泡的研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(3): 349-360.
LI J Y, WANG W P, ZHANG Y, et al. Research progress on vesicles from Chinese medicinal herbs[J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2023, 52(3): 349-360.
- [105] KIM J, LI S Y, ZHANG S Y, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(1): 53-69.
- [106] ZHANG Z G, BULLER B, CHOPP M. Exosomes—beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 193-203.
- [107] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- [108] FENG J J, XIU Q, HUANG Y Y, et al. Plant-derived vesicle-like nanoparticles as promising biotherapeutic tools: Present and future[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(24): e2207826.
- [109] OU X Z, WANG H R, TIE H L, et al. Novel plant-derived exosome-like nanovesicles from Catharanthus roseus: Preparation, characterization, and immunostimulatory effect via TNF- α /NF- κ B/Pu. 1 axis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 160.
- [110] WANG W, ZHU N, YAN T, et al. The crosstalk: Exosomes and lipid metabolism[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 119.
- [111] DAD H A, GU T W, ZHU A Q, et al. Plant exosome-like nanovesicles: Emerging therapeutics and drug delivery nanoplatforms[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 13-31.
- [112] STANLY C, MOUBARAK M, FIUME I, et al. Membrane transporters in Citrus clementina fruit juice-derived nanovesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6205.

- [113] RUTTER B D, INNES R W. Extracellular vesicles isolated from the leaf apoplast carry stress-response proteins[J]. *Plant Physiology*, 2017, 173(1): 728-741.
- [114] GAO C F, ZHOU Y Y, CHEN Z J, et al. Turmeric-derived nanovesicles as novel nanobiologics for targeted therapy of ulcerative colitis[J]. *Theranostics*, 2022, 12(12): 5596-5614.
- [115] YANG L, JIN W Q, TANG X L, et al. Ginseng-derived nanoparticles inhibit lung cancer cell epithelial mesenchymal transition by repressing pentose phosphate pathway activity[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 942020.
- [116] ZHANG T, ZHAO Y L, ZHAO J H, et al. Cotton plants export microRNAs to inhibit virulence gene expression in a fungal pathogen[J]. *Nat Plants*, 2016, 2(10): 16153.
- [117] TENG Y, XU F Y, ZHANG X C, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8): 2424-2440.
- [118] GARDINER C, DI VIZIO D, SAHOO S, et al. Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: Results of a worldwide survey[J]. *J Extracell Vesicles*, 2016, 5: 32945.
- [119] 赵清, 王通, 赵可伟. 中草药囊泡研究与应用专家共识(2023年版)[J]. *中草药*, 2024, 55(1): 12-22.
ZHAO Q, WANG T, ZHAO K W. Consensus statement on research and application of Chinese herbal medicine-derived extracellular vesicles(2023 edition)[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(1): 12-22.
- [120] FOREMAN-ORTIZ I U, MA T F, HOOVER B M, et al. Nanoparticle tracking analysis and statistical mixture distribution analysis to quantify nanoparticle-vesicle binding[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 615: 50-58.
- [121] SHAO H L, IM H, CASTRO C M, et al. New technologies for analysis of extracellular vesicles[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(4): 1917-1950.
- [122] YANG M, LIU X Y, LUO Q Q, et al. An efficient method to isolate lemon derived extracellular vesicles for gastric cancer therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 100.
- [123] 高文静. 黄芪囊泡样纳米颗粒的药效学初步研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
GAO W J. Preliminary study on pharmacodynamics of Astragalus vesicle-like nanoparticles[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2021.
- [124] ZHANG M Z, VIENNOIS E, PRASAD M, et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer[J]. *Biomaterials*, 2016, 101: 321-340.
- [125] CAO M, YAN H J, HAN X, et al. Ginseng-derived nanoparticles alter macrophage polarization to inhibit melanoma growth[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 326.
- [126] ZHUANG X Y, TENG Y, SAMYKUTTY A, et al. Grapefruit-derived nanovectors delivering therapeutic miR17 through an intranasal route inhibit brain tumor progression[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(1): 96-105.
- [127] ZHUANG X Y, DENG Z B, MU J Y, et al. Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 28713.
- [128] 乔宏志, 陈熹, 陈军, 等. 基于结构中药学思维的中药研究方法探讨: 以外用中药为例[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(11): 970-975.
QIAO H Z, CHEN X, CHEN J, et al. The perspective of the research on traditional Chinese medicine based on structural Chinese medicine: Taking the external use of TCM as an example[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(11): 970-975.
- [129] HAN X, WEI Q, LV Y, et al. Ginseng-derived nanoparticles potentiate immune checkpoint antibody efficacy by reprogramming the cold tumor microenvironment[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(1): 327-340.
- [130] CAO Y, TAN X J, SHEN J W, et al. Morinda officinalis-derived extracellular vesicle-like particles: Anti-osteoporosis effect by regulating MAPK signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155628.
- [131] SALL I M, FLAVIU T A. Plant and mammalian-derived extracellular vesicles: A new therapeutic approach for the future[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1215650.
- [132] 王玉昆, 王鹏, 王威宇, 等. 整合动态 PK-PD 相关性分析在中药药效物质基础发现中的研究策略[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(6): 1157-1167.
WANG Y K, WANG P, WANG W Y, et al. Integrative dynamic PK-PD correlation analysis and its application in discovery of pharmacodynamic material basis of traditional Chinese medicine[J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(6): 1157-1167.

(编辑:董宇)