·综述·

中药有效部位和有效成分的组分配比、协同效应及药物新剂型研究进展

顾志荣[1],王园园[2],刘　菁[3],葛　斌[1*]

(1 甘肃省人民医院药剂科,兰州 730000; 2 甘肃省中医院药学部,兰州 730050;
3 甘肃中医药大学药学院,兰州 730000)

[摘要] 有效部位与有效成分是中药发挥治疗作用的物质基础,其合理配伍所形成的组合物能够达到增强药效、降低毒性、减少剂量、拓展新疗效、开发新剂型等目的,相关研究已成为中药配伍研究、药效物质基础阐释、精准药效成分筛选及新药研发的重要手段。中药配伍形式包括有效部位之间配伍、有效成分之间配伍及有效部位与有效成分配伍,最佳配伍方式的筛选主要采用正交设计法、均匀设计法、基线等比增减设计法等传统实验设计结合动物模型、细胞模型、酶活性抑制实验等。基于有效成分配比组分开发的中药新剂型主要有纳米颗粒、纳米胶束、共无定形系统、共晶体等。但目前研究也存在筛选方法传统、协同作用机制揭示不够深入、指导开发新剂型及新药不足等问题。未来,应结合人工智能技术筛选中药配比组分,结合多组学技术研究配比组分的协同效应及分子调节网络,积极拓展基于配比组分的新剂型研究,为高效、深入、全面揭示中药物质基础及新药研发提供参考。

[关键词] 中药;有效部位;有效成分;组分配比;协同效应;中药新剂型;研究进展

[中图分类号] R932　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)16－1720－08

Research progress in composition ratios, synergistic effects and new drug formulations of active parts and active ingredients in traditional Chinese medicine

GU Zhi-rong[1], WANG Yuan-yuan[2], LIU Jing[3], GE Bin[1*]

(1 *Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou* 730000, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital of Chinese Medicine, Lanzhou* 730050, *China*; 3 *School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou* 730000, *China*)

[**Abstract**] Active parts and active ingredients are the material basis for therapeutic effects of traditional Chinese medicines (TCMs), and the combinations formed by rational compatibility can achieve the purposes of enhancing efficacy, reducing toxicity, reducing dosage, expanding new therapeutic effects, and developing drug formulations, etc. The relevant research has become an important means for compatibility research, explanation of material basis of pharmacodynamics, screening of precise active ingredients, and research and development of new drugs of TCMs. The compatibility forms include combination of active parts, combination of active ingredients, and combination of active parts and active ingredients. The screening methods for the best combination mainly adopt traditional experimental design methods such as orthogonal design, uniform design, and baseline geometric design,

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金资助项目(82460867);甘肃省中医药管理局高水平重点课题资助项目(GZKZ-2024-16);甘肃省药品监督管理局药品监管科学研究项目(2023GSMPA046);甘肃省人民医院中西医结合优势病种科技专项(23GSSYE-7)

[作者简介] 顾志荣,男,硕士,副主任中药师,研究方向:中药药效物质基础及作用机制。联系电话:(0931)8281933,E-mail:guzr8817@163.com。

[通讯作者] *葛斌,男,教授,主任药师,研究方向:中药药效物质基础及作用机制。联系电话:(0931)8281345,E-mail:gjy0630@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.006

combined with animal models, cell models, and enzyme activity inhibition tests. The new drug formulations of TCMs developed based on combinations formed by active ingredients mainly include nano-particles, nano-micelles, co-amorphous systems, and co-crystals. However, there are still problems in current research, such as lack of innovation in the screening methods, insufficient explanation of synergistic mechanisms, and insufficient guidance for the development of new drug formulations and new drugs. In the future, artificial intelligence (AI) should be used to screen the composition ratio of TCMs, multi-omics technologies should be used to investigate the synergistic effects and molecular regulatory networks of composition formed by compatibility, and the research of new drug formulations based on composition formed by compatibility should be actively expanded, so as to provide references for efficient, in-depth, and comprehensive revelation of the material basis and the research and development of new drugs of TCMs.

[**Key words**] traditional Chinese medicine; active parts; active ingredients; composition ratios; synergistic effects; new drug formulations; research progress

中药是典型的复杂物质体系,同时含有多个有效部位、有效成分及无效成分。有效部位是中药含有的一组具有相同母核或结构相近的有效成分提取分离部位的集合,如三七总皂苷、大黄总蒽醌、当归多糖等。有效成分是具有生物活性,能起到防病、治病作用的中药单体化合物,如青蒿素、延胡索乙素、川芎嗪等。随着中药物质基础研究的逐步深入,研究人员发现中药有效部位及有效成分可单独发挥作用[如人参茎叶总皂苷片、参一胶囊(人参皂苷 Rg_3)],也能以一定的组分配比发挥作用[如银杏叶片(商品名为依康宁)含总黄酮醇苷 19.2 mg·片$^{-1}$、萜类内酯 4.8 mg·片$^{-1}$,两者比例为 4∶1]。中药有效部位、有效成分的组分配比是在中医药理论指导下将中药复方或单味药“去芜存菁”后所得的有效物质,是一种微型化的中药或复方。采用现代科技手段研究中药有效部位、有效成分的组分配比及发挥协同作用的组分-效应关系,是更精准地进行药效物质基础和作用机制研究的重要手段,对于发现潜在的高纯度、强效、靶向中药新药具有重要的指导意义。本文全面总结中药有效部位和有效成分的组分配比、协同效应及药物新剂型研究,为中药物质基础阐释、精准用药及新药研发提供参考。

1 中药有效部位的组分配比与协同效应

在中医药理论指导下,利用现代提取分离技术得到各种中药有效部位,再按一定比例将 2 种及以上有效部位混合,即得中药有效部位的配比组分。有效部位的种类及配比比例是研究关键,能使中药复杂配伍研究简化为有效部位的配伍研究,是一种研究中药复杂配伍体系的简化模型。Gu 等[1]研究赤芍中的总芍药苷和川芎中的总川芎酚酸 2 个有效部位对局灶性脑缺血的最佳配比及协同作用,发现两者 7∶3时协同效果最佳,组分抗氧化应激(oxidative stress,OS)、抗炎、抗神经元凋亡及保护血脑屏障的作用均优于其他配比及单独使用,能够明显降低大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion,MCAO)大鼠的脑梗死面积比例和神经元凋亡率,降低基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2,MMP-2)及 MMP-9 表达,升高 MMP-1 表达。施婷婷等[2]采用基线等比增减法筛选元胡止痛方(由延胡索、白芷组成)的有效组分配伍,发现有效部位配伍中延胡索总生物碱与白芷香豆素质量比为 9.4∶5.3,有效成分配伍中延胡索乙素与欧前胡素质量比为 0.46∶0.44 时效果最佳,抗溃疡作用与原方相当。季涛等[3]发现桑叶有效部位黄酮、生物碱、多糖均具有显著的 α-葡萄糖苷酶抑制活性,3 个有效部位中生物碱抑制活性最强,生物碱与黄酮 1∶1配伍、生物碱与多糖 1∶1配伍均表现出协同增效作用,但多糖与黄酮 1∶1配伍未见明显协同作用。

目前,部分研究并非基于有共同母核的有效部位,而是同一溶剂的提取物部位,此类研究对提取部位的具体化合物种类未进一步阐明。Hidayatik 等[4]研究发现,姜黄、绿茶均能杀灭消化道寄生虫卵,两者的 96% 乙醇提取物以 1∶2配伍时效果最佳,半数致死浓度 LC_{50} 为 1 024.42 mg·mL^{-1},且此时细胞毒性最低。Neagu 等[5]研究表明,蒲公英叶、洋甘菊的 70% 乙醇提取物以 1∶2配伍时协同抗氧化、抗炎、抗菌效果最佳,以该组分制备的黏附聚合物薄膜对急性牙龈炎疗效较好,具有美观、无味、口感及触觉较好的特点。

总结来看,目前对于中药有效部位的组分配比与协同效应关系研究主要在于揭示其协同增效方面,而对于配比组分进入机体后的相互作用研究不足。而采用血清药物化学技术可以进一步研究不同有效部位配伍后在机体产生的化学成分变化,深入揭示有效部位配伍发挥协同作用的物质基础。王霜等[6]研究表明,葛根异黄酮与黄连总生物碱以 8∶3 配伍时降糖效果优于有效部位单用,原因可能与入血后相互作用引起成分含量变化及新生有效代谢中间体有关,配比物血清中有 12 个成分来自原配比,有 22 个成分来自代谢产物,其中 6 个代谢产物由葛根异黄酮代谢,5 个代谢产物由黄连生物碱代谢,而 11 个代谢产物来自葛根异黄酮和黄连总生物碱的相互作用。其他代表性文献见表 1。

表 1 中药有效部位组分配比与协同效应研究的其他代表性文献

序号	中药	筛选方法	有效部位	最佳配比	药效	协同效应	文献
1	黄芪	基线等比增减设计法	多糖、皂苷	4∶1	增强免疫力	促进脾淋巴细胞增殖,提高血清肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)含量及脾脏指数;配比随皂苷比例增加而增强,免疫作用减弱,甚至表现出免疫抑制作用	[7]
2	补阳还五汤	正交设计法	黄酮、生物碱、总苷	4∶2∶3、18∶4∶9 及 3∶1∶2	减轻神经功能损伤	增强抗氧化能力,减少脂质过氧化(lipid peroxidation,LPO)产物生成,提高血浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活力,降低丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量	[8]
3	双参酮冠心片(由西洋参、丹参、山楂叶组成)	正交设计法	西洋参总皂苷、丹参总酚酸提取物、山楂叶提取物	1∶1.5∶1.5	治疗气虚血瘀型冠心病	保护急性心肌缺血,抑制 T 波变化,降低 *L*-乳酸脱氢酶(*L*-lactate dehydrogenase,*L*-LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme,CK-MB)及谷草转氨酶(aspertate aminotransferase,AST)含量	[9]
4	酸枣仁	均匀设计法	总皂苷、总黄酮、总生物碱	10∶0∶1	镇静催眠	缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间;与原药材疗效相当	[10]
5	酸枣仁汤	—	多糖、黄酮	2.298∶0.044	抗焦虑	模型小鼠进入开放臂次数和在开放臂停留时间均显著提高	[11]
6	复方冠心舒(由丹参、三七、降香油组成)	正交设计法	丹参总酚酸、三七总皂苷、降香油	0.027∶0.048∶0.002 625	保护心肌细胞	提高细胞存活率、SOD、过氧化氢酶(catalase,CAT)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)活性,降低 MDA 含量	[12]
7	四物汤	均匀设计法	多糖、二氯甲烷和正丁醇部位	1 600∶75∶14	补血	提高红细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性、白细胞介素-3(interleukin 3,IL-3)及促红细胞生成素水平	[13]
8	苍术-玄参药对	—	多糖、正丁醇部位	2∶1	抗糖尿病	降低空腹血糖及 MDA 水平,显著增强 GSH-Px 及 SOD 活性	[14]

—:原文未提及

2 中药有效成分的组分配比及协同效应

中药有效成分的配比组分相较于有效部位,其成分与作用机制更加明确,更有利于开发新剂型及靶向精准的中药新药,是目前中药组分配比研究的主要热点方向。Wan 等[15]提出了一种基于通用设计和逐步回归模型的新型多目标优化算法,以缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation,H/R)诱导的 H9C2 心肌细胞损伤为研究对象,寻找何首乌中 3 个有效成分(蒽草素、槲皮素和牡荆素)的最佳配比及协同效应,最佳配比通过模拟退火算法得出,发现三者比例为 12.55∶39.99∶19.99 时效果最佳,能协同提高细胞活力、降低 LDH 漏出率和 NO 水平,保护心脏的机制与抑制 p-JNK/JNK 通路有关。Wu 等[16]研究发现,吴茱萸汤的 4 种潜在活性成分人参皂苷 Rg_1、人参皂苷 Rb_1、吴茱萸碱(evodiamine,Ev)和吴茱萸次碱(rutecarpine,Ru)含量均与改善偏头痛的药效学指标呈正相关,采用均匀设计法优化四者的最佳组合及配比,结果表明 Rb_1 与 Ev 发挥关键作用,而 Rg_1 与 Ru 贡献较小,甚至对部分药效学指标具有相反作用。Rb_1 与 Ev 的最佳配比为 1 057.4∶312.5,

能协同增加脑组织中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)及多巴胺(dopamine,DA)含量,降低脑组织和血清中 NO 含量及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)活性,机制与协同抑制小鼠中脑导水管周围灰质原癌基因 *c-Fos* 及 *c-Jun* 表达有关。李建生等[17]采用正交设计法优化金水缓纤方(由人参、淫羊藿、麦冬、熟地黄、瓜蒌、浙贝母、牡丹皮、白果、白头翁、薏苡仁、陈皮组成)的有效成分配比,所得金水缓纤组分方Ⅰ补肾组(淫羊藿苷)-化痰组(川陈皮素-贝母素甲 =2∶12.5)-活血组(芍药苷)-补气组(人参皂苷 Re)-补肺组(异甘草素)最佳配比为 100∶(2∶12.5)∶6.25∶80∶8,组分方Ⅰ可显著改善大鼠肺纤维化症状。并在组分方Ⅰ基础上优化获得组分方Ⅱ,即淫羊藿苷-川陈皮素-贝母素甲-芍药苷-异甘草素最佳配比为 100∶2∶6.25∶6.25∶8,组分方Ⅱ能明显改善博来霉素诱导的大鼠肺纤维化,表现为胶原沉积减少、病理损伤减轻和肺功能改善,通过减少 α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)和纤连蛋白表达抑制成纤维细胞活化,机制与抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路有关[18]。

除了协同增效作用外,部分有效成分的组分配比还能增加生物利用度及减少用药剂量。葛根素的口服生物利用度较低,影响其疗效,Wang 等[19]研究发现,葛根素与肉桂醛 1∶1配伍可促进前者吸收并提高疗效,最大血药浓度和血药浓度-时间曲线下面积分别提高了 4.84 和 11.54 倍;肉桂醛可通过抑制外排转运蛋白介导的胞吐减少葛根素分泌,从而增强其吸收和转运;在 MCAO 大鼠模型中,葛根素与肉桂醛配伍可明显减少脑梗死程度,降低炎症介质水平,增加抗炎因子释放,两者协同作用对缺血性卒中产生更好的疗效。阿魏酸可通过调节 5-HT 和 NE 从而抗抑郁,10 ~ 180 mg·kg^{-1}剂量即能达到较好的效果,而胡椒碱作为一种生物利用度促进剂,在 10 ~ 540 mg·kg^{-1}剂量下仅有微弱的抗抑郁作用,Li 等[20]将两者配伍后发现,小剂量阿魏酸(3 ~ 90 mg·kg^{-1})与阈下剂量的胡椒碱(10 ~ 270 mg·kg^{-1})联合对小鼠抑郁样行为具有显著的协同抑制作用,可升高额叶皮层、海马和下丘脑中的 5-HT 及 NE 水平,抑制单胺氧化酶 A 活性,效果明显强于大剂量阿魏酸及胡椒碱单用。

此外,有研究针对中药有效成分的配比组分提出了“生物活性等效组合成分(the bioactive equivalent combinatorial components,BECCs)”的概念,用于筛选与原药材或复方等效的有效成分群。Zhao 等[21]基于 BECCs 导向的反馈筛选法优化柴胡抗炎和解热的 BECCs,采用高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)结合制备型 HPLC 制备候选 BECCs,研究发现了 18 种有效成分组合物的抗炎及解热活性与原药材相当,这 18 种化合物包括 9 种柴胡皂苷、5 种黄酮、3 种羧酸及 1 种木脂素。其他代表性文献见表 2。

表 2 中药有效成分组分配比与协同效应研究的其他代表性文献

序号	中药	筛选方法	有效成分	最佳配比	药效	协同效应	文献
1	蜘蛛香	均匀设计法	橙皮苷、异绿原酸 A、异绿原酸 B、绿原酸	1.153∶2.197∶0.699∶1.249	抗焦虑	调节神经活性配体-受体相互作用、蛋白质消化及吸收、胆固醇代谢及糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)/RAGE 受体信号通路	[22]
2	黄芪-川芎药对	正交设计法	藁本内酯、川芎嗪、阿魏酸、毛蕊异黄酮、黄芪甲苷	1∶2∶4∶2∶2	保护脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells,BMVECs)缺氧损伤	协同改善缺氧 BMVECs 形态,增强 SOD 活性,抑制缺氧诱导 BMVECs 发生 G1/S 期阻滞,减少细胞凋亡	[23]
3	—	基线等比增减设计法	天麻素、薯蓣皂苷元	8∶2	保护原代人脐静脉内皮细胞 H/R 损伤	协同机制包括抑制凋亡、OS 及血管新生途径	[24]
4	大黄、五倍子	—	大黄素、芦荟大黄素、没食子酸	8∶9∶800	抑菌	抑制金黄色葡萄球菌、变形链球菌、血链球菌、黏性放线菌、牙龈卟啉单胞菌、表兄链球菌、内氏放线菌等 7 种常见菌	[25]

续表 2

序号	中药	筛选方法	有效成分	最佳配比	药效	协同效应	文献
5	黄连	—	盐酸小檗碱、黄连碱、盐酸药根碱、阿魏酸、盐酸巴马丁	18.09∶2.88∶3.98∶18.79∶8.6	抗 2 型糖尿病	刺激胰高血糖素样肽-1 及胰岛素分泌,低剂量组合物活性高于高剂量单成分活性	[26]
6	补肾方药(由地黄、淫羊藿、山药、骨碎补、丹参、独活组成)	—	梓醇、淫羊藿苷、薯蓣皂苷元、柚皮苷、丹参酮ⅡA、独活香豆素	2∶2∶2∶1∶1∶1	防治骨质疏松,改善骨代谢	促进碱性磷酸酶分泌,促进成骨细胞增殖和分化	[27]
7	—	—	黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1、三七皂苷 R1	40∶50∶40∶10	保护脑缺血/再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)	调节半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12(cysteinyl aspartate specific proteinase-12,caspase-12)和 JNK 通路	[28]
8	—	—	黄芩素、黄芩苷	1∶2	提高顺铂对宫颈癌 Hela 细胞增殖的抑制和凋亡诱导作用	降低抗凋亡基因表达,提高促凋亡基因表达	[29]
9	双黄连注射液	响应曲面设计法	绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、黄芩苷	107∶279∶7.99∶92	抑制流感病毒	抑制流感病毒神经氨酸酶活性	[30]
10	降脂颗粒(由绞股蓝、丹参、虎杖、茵陈、荷叶组成)	权重配方法	原人参二醇、丹参酮ⅡA、大黄素	10∶10∶1	改善非酒精性脂肪性肝病	降低肝脏质量、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平,减轻脂质积聚,改善肝细胞脂肪变性	[31]
11	丹参-红花药对	—	丹酚酸 B、羟基红花黄色素 A	49∶31.76	保护心肌 IRI	减少心肌梗死(myocardial infarction,MI)面积,降低血清 CK-MB 活性和肌钙蛋白 T(cardiac troponin T,cTnT)水平	[32]
12	银杏二萜内酯葡胺注射液	—	银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K	10∶18∶1	改善 MCAO 引起的神经损伤	协同加强抗血小板聚集活性,减少血栓及炎症	[33]
13	银杏叶	—	银杏内酯 A、银杏内酯 B	1∶1	抗血小板聚集,抗氧化	提高血小板聚集抑制率及 DPPH 自由基清除率	[34]
14	黄芪、灯盏细辛	—	黄芪甲苷、绿原酸、野黄芩苷	14∶42∶28	改善脑缺血后神经功能障碍	激活 PI3K/AKT 通路,减轻线粒体损伤,防止细胞凋亡;上调 Nrf2/HO-1 通路而抗 OS 损伤	[35-36]
15	冠心二号方(由丹参、川芎、赤芍、红花、降香组成)	—	阿魏酸、丹参酮、羟基红花黄色素 A	1∶6.1∶15.6	保护心脏	减少 MI 面积,抑制心肌细胞凋亡	[37]
16	—	中效原理法	虎杖苷、大黄素	1∶4	降尿酸	协同抑制黄嘌呤氧化酶生成	[38]
17	—	单纯形格子混料设计法	香叶醇、柠檬醛	84.50%∶15.50%	抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	联合起到增敏效果,降低二者用量	[39]
18	生姜	—	6-姜辣素、8-姜酚、10-姜酚	(76.5%~77.5%)∶(11.0%~12.0%)∶(11.0%~12.0%)	抗肿瘤	协同降低体外宫颈癌 Hela 细胞半抑制浓度 IC_{50}	[40]

—:原文未提及

3 中药有效部位与有效成分的组分配比及协同效应

除了有效部位之间及有效成分之间的组分配比外,部分研究也将有效部位与有效成分组合进行探究,使得组合物更加灵活与多样化,为筛选中药有效组分提供了更多选择。Li 等[41]采用正交设计和组合法确定补肾益肺方治疗慢性阻塞性肺疾病(chro-

nic obstructive pulmonary disease,COPD)的最佳组分及配比,从 12 种活性组分中最终确定了有效成分与有效部位组合物,即人参总皂苷∶黄芪多糖∶黄芪甲苷Ⅳ∶淫羊藿苷∶五味子乙素∶川陈皮素∶橙皮苷∶贝母素甲∶芍药苷∶丹皮酚 =22.5∶12.5∶5∶100∶12.5∶4∶30∶6.25∶25∶6.25,将其命名为补肾益肺方Ⅰ,通过抑制肺功能和组织病理学变化,下调 IL-1b、IL-6 及 LPO,上调总气道计数而发挥治疗 COPD 的作用。该研究组在补肾益肺方Ⅰ的基础上进一步优化得到补肾益肺方Ⅱ,由丹皮酚∶淫羊藿苷∶川陈皮素∶人参总皂苷∶黄芪甲苷Ⅳ =6.89∶6.35∶6.62∶6.68∶6.07 组成,对 COPD 具有与原补肾益肺方和补肾益肺方Ⅰ相当的作用,但配伍更加简单,协同机制与调节 EGFR/PI3K/mTOR 通路有关[42]。欧阳波等[43]研究发现,冰片、黄芪甲苷、三七总皂苷均具有抗脑 IRI 和脑微血管损伤的作用,但三者以 7.5∶10∶25 的配伍作用强于单用及黄芪甲苷与三七总皂苷配伍,机制为通过激活 Notch 通路,上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达而保护缺血脑组织。Shi 等[44]研究表明,灵芝多糖和灵芝酸 A 在 RAW264.7 细胞中具有明显的协同抗炎作用,质量浓度比为 4∶1时协同效应最佳,比单用更有效抑制 NO、促炎细胞因子(IL-6、IL-1β 和 TNF-α)和活性氧产生,提高 IL-10 水平并恢复线粒体膜电位,机制与调节 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)通路有关。

4 基于有效成分组分配比的中药新剂型研究

中药的复杂物质体系使其直接开发成纳米颗粒、共晶体、微球等新剂型较为困难,而有效成分组合物的组成简单、成分明确,为开发中药新剂型提供了更多可能。紫杉醇(paclitaxel taxol,PTX)是治疗乳腺癌的一线化疗药物,可作为单一活性成分或联合治疗,但不良反应大、水溶性差及易产生耐药性等限制了其临床疗效。荜茇酰胺(piplartine,PPT)是从荜茇中提取的生物碱,在多个细胞系中显示出抑制癌细胞增殖的作用,但 PPT 在体内的水溶性和生物利用度较低,而将 PPT 与 PTX 以最佳摩尔比 2.3∶1 开发成缩醛化葡聚糖纳米颗粒,可以克服 PPT 和 PTX 两者的局限性,显著提高疗效,不仅促进 MCF-7 细胞凋亡,使细胞周期阻滞在 G2/M 期,促进活性氧积累,且实现了乳腺癌细胞的长期靶向递送[45]。Chen 等[46]开发了一种叶酸(folic acid,FA)修饰的中药有效成分组合物的纳米微胶粒,用于扁蒴藤素(pristimerin,PRI)和 PTX(10∶1)的共同递送,以增强治疗非小细胞肺癌的化学敏感性,PRI 可以协同增强 PTX 对 A549 癌细胞生长的抑制作用。PTX 先与 FA 连接的聚乙二醇接枝,然后用 PRI 包封,构建的纳米胶束(nano-micelles,NMs)改善了肿瘤靶向性和体内稳定性,且无明显毒性。与 PRI 及 PTX 的简单联合作用相比,开发的新剂型 NMs 对肿瘤生长和转移的抑制作用显著增强,其机制与抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)有关,这种主动靶向纳米微胶粒提供了一种多功能的中药有效成分组合物的给药策略。Qiao 等[47]采用微沉淀-高压均质法制备了一种新型的槲皮素-羟基喜树碱(2∶3)纳米混悬剂,能够逆转肿瘤耐药性、提高抗肿瘤活性、保护免疫器官和其他正常组织。童雨等[48]将难溶性成分欧前胡素与黄芩苷、葛根素分别开发为治疗鼻炎和偏头痛的 2 种共无定形系统(co-amorphous system,CAS),欧前胡素-黄芩苷、欧前胡素-葛根素物质的量比例分别为 1∶8 和 1∶2,利用 CAS 的剂型优势及欧前胡素对黄芩苷、葛根素的促吸收作用,不仅实现了作用协同,并且解决了有效成分难溶性差的问题。Singh 等[49]研究发现,木蝴蝶中的白杨素与千层纸素 A 以 1∶1形成的共晶体可诱导 Hela 细胞死亡,IC_{50}低至 8.49 $\mu mol \cdot L^{-1}$,通过抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERKs)和激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路的 p38 激活 caspase-3,从而诱导 caspase 依赖性凋亡。

中药传统剂型难以精确控制各组分的体内释放行为、靶向性及靶部位浓度比例,可能导致协同效应难以发挥,而基于中药有效成分的配比组分开发纳米颗粒、CAS、NMs、共晶体等新剂型,能够较好地解决限制中药疗效发挥的某些瓶颈问题,如生物利用度低、协同配比难以控制、稳定性差、溶解度差、靶向性差等,为中药的靶向精准研究提供了新思路。

5 结论与展望

5.1 小结 在中医药理论指导下,提取、分离、纯化中药及复方的有效部位与有效成分,采用正交设计法、均匀设计法等结合体内(动物模型)、体外(如细胞模型、酶活性抑制实验)模型,筛选其有效组分及最佳配比,所得组合物能够达到增强药效、降低毒性、减少剂量、精准质控、扩展新疗效、开发新剂型等目的。该研究将成分及靶点的复杂研究由繁化简、

去芜存精,使中药复杂配伍研究简化为有效部位、有效成分的配伍研究,同时保留与原药材或复方相当甚至更优的疗效及安全性,研究范式体现了“整体观”指导下的“精细化”,易于阐明中药药效物质基础及作用机制,有助于开发组分简单、机制清晰、质量可控的现代中药新药,是中药配伍研究、精准药效成分筛选及新药研发的重要手段。

5.2 结合人工智能(artificial intelligence,AI)开展中药组分配比研究 目前,中药有效部位、有效成分的组分配比及协同效应研究主要依靠经验性与试错性实验,研究效率及深度尚有很大提升空间。随着AI时代来临,为提高研究效率与研究深度提供了先进工具[50]。机器学习、深度学习等AI算法具有强大的数据处理与模式识别能力,能高效分析海量的中药成分、药效、靶点、代谢、临床等多源数据,精准分析或预测不同有效部位及有效成分配比的协同作用,提高优化效率与精度,助力中药物质基础研究与中药新药开发[51-55]。然而,目前基于AI与先进算法的中药组分配比研究较少,协同机制研究也不够深入,是未来研究的重要方向。

5.3 结合多组学技术开展中药组分协同效应研究 目前,对中药组分配比的协同效应研究主要采用基于经验的传统药效学评价及作用靶点与通路检测。代谢组学、蛋白组学、基因组学、转录组学等多组学技术具有高通量、系统性、多层次(代谢、蛋白、基因、转录、微生物等)的特点,对于高效筛选有效组分、系统揭示协同作用及分子调节网络具有明显优势,但目前在中药组分协同效应研究中较少涉及。未来,应将多组学技术与AI等相结合,深入、彻底、高效揭示中药配比组分的协同效应及相互关联的生物学过程。

5.4 拓展基于中药组分配比的新剂型研究 中药配比组分成分明确,易于定量控制,稳定性、溶解性较好,为开发现代化中药新剂型提供了可能,具有广阔的发展及应用前景,目前已基于有效成分配比开发了纳米颗粒、纳米微胶粒、纳米混悬剂、CAS、共晶体等,可达到精准靶向递送、增效减毒、改善溶解性、改善稳定性、改善吸收特性、降低用药剂量、提高生物利用度、提高化疗敏感性等目的。但是,目前研究热点主要集中在抗肿瘤中药新剂型研发领域。未来,还可开发脂质体、微囊、缓(控)释制剂、固体分散体、经皮给药系统等新剂型,同时向心血管系统疾病、内分泌系统疾病、消化系统疾病等中药优势病种治疗方面拓展。

[参 考 文 献]

[1] GU JF, FENG L, SONG J, *et al*. The effect and mechanism of combination of total paeony glycosides and total ligustici phenolic acids against focal cerebral ischemia[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3689.

[2] 施婷婷, 韩丽妹, 李希, 等. 元胡止痛方有效组分不同配伍对大鼠胃溃疡的保护作用[J]. 中国临床药学杂志, 2015, 24(3): 141-147.

[3] 季涛, 宿树兰, 郭盛, 等. 基于α-葡萄糖苷酶抑制活性评价桑叶多组分药效相互作用研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 1999-2006.

[4] HIDAYATIK N, HARINI SL, TRIWIDIAWATI N, *et al*. Ovicidal activity and cytotoxicity of ethanolic extract of turmeric (*Curcuma longa*) and green tea (*Camellia sinensis*) to treat digestive parasite of sheep[J]. *Open Vet J*, 2024, 14(6): 1467-1475.

[5] NEAGU OM, GHITEA T, MARIAN E, *et al*. Formulation and characterization of mucoadhesive polymeric films containing extracts of taraxaci folium and matricariae Flos[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4002.

[6] 王霜, 赵兴冉, 章雷, 等. 葛根黄连有效成分降糖作用对比及其血清化学研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 165-168.

[7] 盛艳梅, 陈磊, 谢兴亮. 基于基线等比增减设计法优选黄芪多糖-皂苷的免疫调节最佳配比[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(1): 59-62.

[8] 黄忠孝, 韩进, 万海同, 等. 补阳还五汤有效部位配伍对脑缺血大鼠及其神经功能的影响[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(5): 378-379.

[9] 赵宏宇, 张春柳, 刘新宇, 等. 双参酮冠心片有效成分组方配伍比例研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(1): 45-48.

[10] 李陆, 刘桂友, 刘婧姝, 等. 基于均匀设计法对酸枣仁镇静催眠有效组分的配伍研究[J]. 中草药, 2011, 42(7): 1374-1377.

[11] 王守勇, 谢鸣, 王欣. 酸枣仁汤组分与抗焦虑效用的相关性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3): 104-108.

[12] 陈俊杰, 张馨瑜, 谌燕, 等. 复方冠心舒有效组分最佳配伍研究[J]. 江西中医药, 2014, 45(7): 63-65.

[13] 刘颖新, 刘利利, 毛群芳, 等. 四物汤补血作用有效部位配伍优化及作用机制研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(2): 50-53.

[14] 杨惠, 刘颖新, 孔兴欣, 等. 苍术-玄参有效部位配伍对糖尿病模型小鼠的治疗作用研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(10): 20-22.

[15] WAN SQ, ZHANG JF, HOU R, *et al*. A strategy for component-based Chinese medicines design approach of Polygonum orientale L. against hypoxia/reoxygenation based on uniform design-stepwise regression-simulated annealing[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111177.

[16] WU YC, PAN XQ, XU YS, *et al*. Optimization of combinations of ginsenoside-Rg1, ginsenoside-Rb1, evodiamine and rutaecarpine for effective therapy of mouse migraine[J]. *J Nat Med*, 2016, 70(2): 207-216.

[17] 李建生, 董浩然, 郑万春, 等. 金水缓纤方治疗肺纤维化的组分配伍研究[J]. 中草药, 2021, 52(13): 3966-3979.

[18] LI JS, LI KC, TIAN YG, *et al*. Effective-compounds of Jinshui Huanxian formula ameliorates fibroblast activation in pulmonary fibrosis by inhibiting the activation of mTOR signaling[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154604.

[19] WANG S, LIU Y, CUI MY, *et al*. Cinnamaldehyde enhances the intervention effect of puerarin on stroke from the perspectives of pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1000: 177732.

[20] LI GW, RUAN LN, CHEN RJ, *et al*. Synergistic antidepressant-like effect of ferulic acid in combination with piperine: involvement of monoaminergic system[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(6): 1505-1514.

[21] ZHAO MM, XIAO LX, CHEN QL, *et al*. Bioactive Equivalent Combinatorial Compounds contributing to the holistic effect of tra-

ditional Chinese medicine Bupleuri chinense DC[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 350: 120003.
[22] WANG SN, YAO ZW, ZHAO CB, *et al*. Discovery and proteomics analysis of effective compounds in Valeriana jatamansi Jones for the treatment of anxiety[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113452.
[23] 杨珍, 周惠芬, 周鹏, 等. 川芎、黄芪有效成分配伍对缺氧脑微血管内皮细胞的影响[J]. 中草药, 2015, 46(9): 1326 - 1332.
[24] 张明烁, 叶田园, 祝娜, 等. 天麻素与薯蓣皂苷元最佳配伍比例筛选及对 HUVECs 缺氧/复氧损伤的保护机制[J]. 医药导报, 2021, 40(12): 1640 - 1646.
[25] 李晓凡, 曹申, 马坤, 等. 大黄和五倍子有效成分配伍的液体抑菌制剂的制备与抑菌能力表征[J]. 天津药学, 2019, 31(5): 5 - 10.
[26] 魏世超, 徐丽君, 邹欣, 等. 黄连有效成分及其组合物对荷糖小鼠胰岛素和胰高血糖素样肽 1(GLP-1)分泌影响的初步研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(14): 1343 - 1347.
[27] 贾英民, 李瑞玉, 武密山, 等. 补肾方药有效成分不同比例配伍对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(24): 3773 - 3777.
[28] 黄小平, 欧阳国, 丁煌, 等. 黄芪甲苷与三七有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡和内质网应激的影响[J]. 中草药, 2015, 46(15): 2257 - 2264.
[29] 杨洛楠. 黄芩素-黄芩苷联合顺铂对 HeLa 细胞凋亡作用及机制研究[D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2020: 1 - 57.
[30] 邱玲玲, 陈龙虎, 鄢丹, 等. 基于响应曲面设计的抑制流感病毒神经氨酸酶活性的组分中药筛选: 以双黄连注射液为例[J]. 药学学报, 2012, 47(4): 466 - 471.
[31] 刘洋, 徐娇雅, 杨丽丽, 等. 基于权重配方法的降脂颗粒改善非酒精性脂肪性肝病的有效成分配伍优化研究[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(3): 65 - 73.
[32] 刘剑刚, 张大武, 李婕, 等. 丹参、红花水溶性组分及配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 189 - 194.
[33] 张红, 罗燕平, 曹泽彧, 等. 银杏二萜内酯有效部位(GA, GB, GK)配伍活性研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1410 - 1415.
[34] 任佳伟, 宋玉. 银杏叶有效成分抗血小板聚集和清除 DPPH 自由基的量效关系和协同作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(11): 2367 - 2372.
[35] CHENG F, ZHANG J, YANG P, *et al*. Exploring the neuroprotection of the combination of astragaloside A, chlorogenic acid and scutellarin in treating chronic cerebral ischemia via network analysis and experimental validation[J]. *Heliyon*, 2024, 10(8): e29162.
[36] 程芳, 周子航, 靳冰瑞, 等. 黄芪-灯盏细辛成分联用对慢性脑缺血小鼠神经损伤的保护机制研究[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(1): 57 - 64.
[37] WANG Y, HUANG X, QIN F, *et al*. A strategy for detecting optimal ratio of cardioprotection-dependent three compounds as quality control of Guan-Xin-er-Hao formula[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 735 - 742.
[38] 张怡, 杨馨悦, 屈勇, 等. 利用中效原理评价虎杖苷与大黄素配伍对高尿酸血症模型大鼠的保护作用[J]. 中国药房, 2020, 31(21): 2603 - 2608.
[39] 廖泽东, 王雪梅, 卢志宇, 等. 香叶醇联合柠檬醛体外抗 MRSA 的优化配比[J]. 应用与环境生物学报, 2019, 25(4): 897 - 901.
[40] 董文南, 万敏, 李克招, 等. 不同产地生姜中姜酚类含量及最佳配比研究[J]. 药品评价, 2023, 20(7): 803 - 806.
[41] LI JS, LIU XF, DONG HR, *et al*. Effective-constituent compatibility-based analysis of Bufei Yishen formula, a traditional herbal compound as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Integr Med*, 2020, 18(4): 351 - 362.
[42] LI JS, MA JD, TIAN YG, *et al*. Effective-component compatibility of Bufei Yishen formula II inhibits mucus hypersecretion of chronic obstructive pulmonary disease rats by regulating EGFR/PI3K/mTOR signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112796.
[43] 欧阳波, 刘晓丹, 杨筱倩, 等. 冰片配伍黄芪甲苷和三七总皂苷通过 Notch 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤模型的神经保护作用[J]. 中草药, 2020, 51(23): 5990 - 5997.
[44] SHI DC, XU XH, WANG J, *et al*. Synergistic anti-inflammatory effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide and ganoderic acid A on LPS-induced $RAW_{264.7}$ cells by inhibition of TLR4/NF-κB activation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 309(Pt 2): 143074.
[45] BRAGA CB, PERLI G, FONSECA R, *et al*. Enhanced synergistic efficacy against breast cancer cells promoted by co-encapsulation of piplartine and paclitaxel in acetalated dextran nanoparticles[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(11): 5577 - 5597.
[46] CHEN C, DU SY, ZHONG W, *et al*. Accurate delivery of pristimerin and paclitaxel by folic acid-linked nano-micelles for enhancing chemosensitivity in cancer therapy[J]. *Nano Converg*, 2022, 9(1): 52.
[47] QIAO YH, WEI ZH, QIN TT, *et al*. Combined nanosuspensions from two natural active ingredients for cancer therapy with reduced side effects[J]. *Chin Chem Lett*, 2021, 32(9): 2877 - 2881.
[48] 童雨, 曾慧玲, 蒋且英, 等. 组成及比例和制备工艺对欧前胡素-黄芩苷/葛根素共无定形系统形成和储存稳定性的影响[J]. 中草药, 2023, 54(21): 6997 - 7006.
[49] SINGH SA, SINGH AR, SINGH AR, *et al*. Discovery of a novel co-crystal of chrysin and oroxylin a with anticancer properties from leaves of Oroxylum indicum[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2025, 25(8): 563 - 573.
[50] ZHANG S, WANG W, PI XT, *et al*. Advances in the application of traditional Chinese medicine using artificial intelligence: a review[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(5): 1067 - 1083.
[51] 徐莉, 李敏, 何伍. 人工智能在药品开发及监管中的应用[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(4): 331 - 337.
[52] 詹晴晴, 邵明义, 符宇, 等. 人工智能技术在中医古籍医案研究中的应用框架与展望[J]. 世界中医药, 2026, 21(9): 1731 - 1738.
[53] 多田琦, 王艺铮, 鞠谨, 等. 多靶点药理学: 药物研发新方向与临床应用前景[J]. 今日药学, 2025, 35(11): 813 - 819, 839.
[54] 张智朝, 朱峰, 曾苏. 人工智能赋能新药研发:数智药学的全链条创新实践[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(17): 2981 - 2983.
[55] 王春明, 牛张明, 张龙. 新技术方法在新药研发中的应用[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(14): 1458 - 1465.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 - 07 - 30