

· 中药研究 ·

黄连 - 吴茱萸自组装体性质形态及其形成
对 7 种成分的影响

李晴红, 灰加娜, 胡耀江, 聂军谣, 胡清紧, 张文平*

云南中医药大学中药学院 云南省南药可持续利用研究重点实验室, 云南 昆明 650500

摘要 目的:探究黄连-吴茱萸自组装体的性质形态及其形成对盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸内酯、吴茱萸碱、吴茱萸次碱 7 种成分含量的影响。方法:对自组装体的形态、流动性和吸水率进行表征,并通过高效液相色谱法(HPLC)对比黄连和吴茱萸单煎液、共煎上清液及自组装体中的 7 种成分的差异。结果:自组装体具有良好的流动性和吸水膨胀性,扫描电镜观察显示其为类球形颗粒聚集体。自组装体的形成导致上清液中 7 种成分含量降低,吴茱萸碱、盐酸小檗碱、吴茱萸内酯含量下降明显,盐酸表小檗碱则有所提升,在自组装体 7 种成分中以盐酸小檗碱含量相对较高,且极可能为自组装体形成的关键成分。结论:建立了黄连-吴茱萸自组装体中 7 种成分的定量方法,可用于监测黄连-吴茱萸自组装体和上清液中主要成分含量变化情况,黄连-吴茱萸自组装体与化学沉淀有着本质上的不同,可作为超分子设计和构建的绿色策略,为无载体的自组装药物的再利用提供了思路,为理解中药汤剂中自组装现象提供新的视角。

关键词 黄连-吴茱萸药对;自组装体;HPLC 分析;含量变化

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

文章编号:1002-2392(2026)02-0028-06

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260028

近年来,不少研究发现中药水煎液中普遍存在自组装聚集体(Self-assembled aggregates in decoction, SADs)^[1-2]。自组装是在非共价键作用下,由于分子间的非共价键相互作用,如氢键、范德华力、 $\pi-\pi$ 堆积等,使药物分子能够自发地聚集形成较大的结构单元,分子有序排列的过程^[3-4]。这种现象在中药汤剂中尤为显著,中药汤剂蕴含着丰富的植物化学物质,其制备过程中的自组装现象,对于药效有着深远的影响。如大黄酸与表没食子儿茶素-3-没食子酸酯通过 $\pi-\pi$ 堆积形成缓释凝胶,增强抗炎活性^[5];基于小檗碱的自组装体可黏附在细菌表面,并增加局部环境中的药物浓度^[6];甘草和附子在煎煮过程中蛋白质会发生自组装行为,通过小鼠急性毒性实验发现,注射乌头碱单体的小鼠全部死亡,而注射相同乌头碱含量的甘

草蛋白-乌头碱颗粒的小鼠全部存活^[7];苦杏仁苷纳米颗粒装载紫杉醇可以提升抗癌药物对癌细胞增殖的抑制作用^[8]等,由此可见,超分子自组装在纳米材料科学以及药物疗效中展现出巨大潜力,为中药现代化提供了新的方向。

中药水煎液自组装聚集体是在热力学条件下,通过复杂的相互作用自组装形成的超分子^[2],这种超分子通常由两种或两种以上的分子通过分子间的相互作用,结合成具有一定完整性、微观结构和宏观特征的复杂有序的整体^[9]。中药的组成成分多样且结构复杂,在煎煮过程中,中药的成分能够通过自组装或自沉淀形成具有独特形态和微观、宏观结构的超分子,这些超分子与传统化学沉淀在本质上有所不同。黄连-吴茱萸作为临床上常用药对,其配伍历史悠久,其中《朱氏集验方》中的戊己丸(1:1)、《圣济总录》中的茱萸丸(1:1)、瞿麦汤(2:1),以及《丹溪心法·火六》中的左金丸(6:1)等,都是通过改变该药对配伍的比例而成^[10]。现代临床应用也证明,调整黄连、吴茱萸的用量比例,可用于治疗多种与脾胃功能失调有关的疾病^[11]。研究^[12]发现,黄连与吴茱萸复方煎出液可产

收稿日期:2024-09-25 修回日期:2025-04-24

基金项目:云南省科学技术厅中医联合专项-面上项目(202101AC070057)

作者简介:李晴红(1999-),女,硕士研究生,主要从事中药活性物质研究与产品开发。

*通信作者:张文平(1981-),女,博士,副教授,研究方向:中药活性物质研究与产品开发、社会管理与药学、药事管理学。

生沉淀,且复方煎出液中黄连生物碱和吴茱萸生物碱的含量均有不同程度下降,黄连与吴茱萸共煎时,小檗碱与某类成分反应生成大分子复合物沉淀,且沉淀中含有吴茱萸次碱(evodiamine, I)、吴茱萸碱(ruta-carpine, II)、N-甲基-邻氨基苯甲酰胺(N-methylanthranilamide, III)等成分,但对于沉淀的形态及其它成分的变化却少有报道。

自组装模式可能广泛存在于中草药中,说明其中极可能具有生理活性的有效成分,这是制剂中应引起注意的问题。虽然近年来自组装聚集体取得部分进展,但天然小分子的自组装仍处于随机、偶然发现的阶段,而且以往的自组装体系往往涉及制备过程复杂、成本高等问题。中药汤剂作为无载体的小分子自组装库,能有效避免盲目性和偶然性,可作为超分子设计和构建的绿色策略。因此,本研究旨在对黄连与吴茱萸的自组装体进行定量分析,通过现代科学技术,如HPLC、SEM等手段对黄连-吴茱萸自组装体进行成分分析以及结构表征,以期实现无载体的自组装药物的再利用,避免产生新的风险,从而更好地理解中药汤剂中小分子的自组装现象,并为准确发现植物中的超分子成分提供有价值的思路。

1 材料

1.1 主要仪器

Agilent 1200 series 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);SK2510HP 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);Sigma 300(ZEISS,德国);莫凡光学显微镜(江西三倍光学仪器有限公司);MSD6750 三目透反射偏光显微镜[迈时迪(东莞)科技有限公司];Quintix65-1cn 十万分之一天平(赛多利斯科学仪器有限公司);色谱柱为 Agilent TC-C18 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);SCIENTZ-10N 冷冻干燥机(宁波新芝生物科技股份有限公司);2-4N 离心机(湖南恒诺仪器设备有限公司)。

1.2 主要试剂

甲醇(分析纯,天津市致远化学试剂有限公司);纯净水(娃哈哈集团股份有限公司);水合氯醛(分析纯,天津市大茂化学试剂厂);甘油(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);磷酸(分析纯,天津市致远化学试剂有限公司);盐酸小檗碱(批号:PS020505,CR>98%);盐酸黄连碱(批号:PS012329,CR>98%);盐酸巴马汀(批号:PS020011,CR>98%);盐酸表小檗碱(批号:PS010363,CR>98%);吴茱萸内酯(批号:PS020505,CR>98%);吴茱萸碱(批号:PS012147,CR>98%);吴茱萸次碱(批号:PS012145,CR>98%)均来自成都普思生物科技有限公司;黄连的干燥根茎、

吴茱萸的干燥近成熟果实均来自云南省昆明市螺蛳湾药材市场,经云南中医药大学药植教研室李宏哲副教授鉴定,分别为黄连(*Coptis chinensis* Franch.)干燥根茎,吴茱萸[*Euodia rutaecarpa*(Juss.)Benth.]的干燥近成熟果实。

2 方法与结果

2.1 样品制备

对照品溶液:取各对照品适量,精密称定,加甲醇溶解,分别制成每1mL含盐酸表小檗碱0.039 mg、盐酸黄连碱0.045 mg、盐酸巴马汀0.024 mg、盐酸小檗碱0.057 mg、吴茱萸内酯0.052 mg、吴茱萸碱0.069 mg、吴茱萸次碱0.043 mg的对照品溶液。

混合对照品溶液:精密量取盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸内酯、吴茱萸碱、吴茱萸次碱标准品溶液500 μL,将其混合,摇匀,即得。

黄连-吴茱萸上清液及沉淀冻干粉:分别称取黄连药材粉末25 g,吴茱萸药材粉末25 g,1:1混合^[13],加8倍量的水煎煮1 h,趁热抽滤,放冷至室温,可见沉淀产生;以4 000 r/min,离心8 min,分离得黄连-吴茱萸沉淀及上清液,经冷冻干燥后即得黄连-吴茱萸沉淀冻干粉,沉淀得率为9.2%。

黄连-吴茱萸自组装体溶液:取黄连-吴茱萸沉淀冻干粉40.13 mg分别置于25 mL容量瓶中,加甲醇定容至刻度线,超声处理30 min,摇匀,用0.22 μm的微孔滤膜滤过,即得。

黄连-吴茱萸上清液:精密量取1 mL黄连-吴茱萸上清液置于50 mL容量瓶中,用甲醇定容至刻度,摇匀,即得。

吴茱萸、黄连上清液:分别称取吴茱萸、黄连各25 g,各加入8倍水煎煮1 h,趁热抽滤。精密量取各1 mL的吴茱萸、黄连上清液于10 mL容量瓶,用甲醇定容至刻度,用0.22 μm微孔滤膜滤过,即得吴茱萸、黄连上清液。

2.2 黄连-吴茱萸自组装体性质考察

2.2.1 自组装体外观形态表征

自组装体的形态及其性质对其溶解性、可压性、密度、流动性等均有显著影响,从而影响药物的溶出、吸收等^[14]。通过对自组装体的形态进行观察发现经冷冻干燥后为咖色粉末,味较苦。

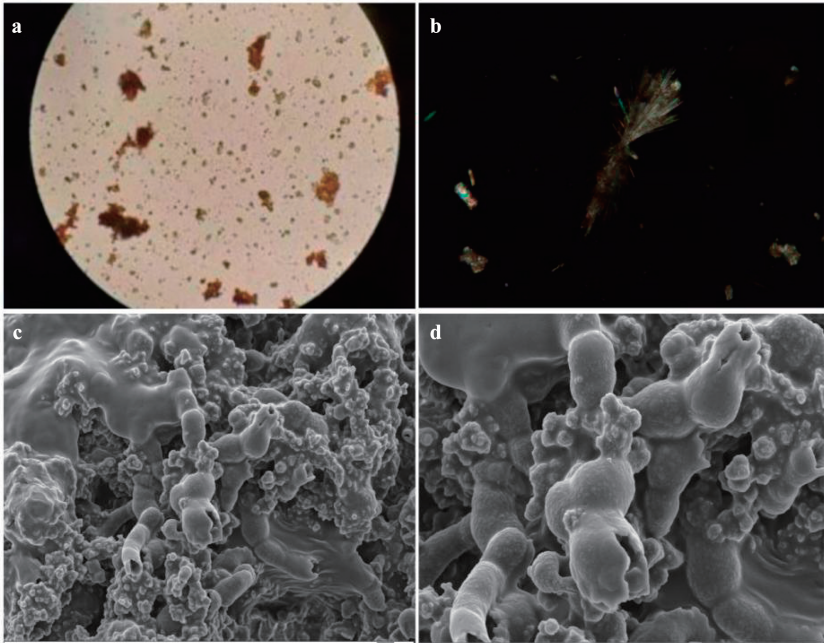
2.2.2 吴茱萸-黄连自组装体形貌表征

光学显微镜下观察经冷冻干燥后黄连-吴茱萸自组装体,水合氯醛透化后在光学显微镜下观察自组装体形态;取黄连-吴茱萸自组装体沉淀冻干粉微量,水分散并均质5 min,滴1滴于硅片上,分别采用偏光电子

显微镜及扫描电子显微镜 (SEM) 观察。

结果显示,冷冻干燥后黄连-吴茱萸自组装体为类圆形颗粒状聚集体,见图 1a;如图 1b 所示,在偏光显微镜下可明显看到有明显偏光现象,呈棍棒状或聚

集成簇状针晶,针晶上并附着有类球形颗粒;如图 1c、图 1d 所示,黄连-吴茱萸沉淀冻干粉在扫描电镜下呈类球形颗粒,连接成豌豆荚形状相互粘连。



注:a. 光学显微镜(×40);b. 偏光显微镜(×40);c. 扫描电镜图(×5 000);d. 扫描电镜图(×10 000)。

图 1 黄连-吴茱萸自组装体光学显微镜、偏光显微镜及扫描电镜图

2.2.3 黄连-吴茱萸自组装体冻干粉末的流动性

堆密度和休止角参考 HOU 等^[15]的方法并略作修改,取容积为 50 mL 的容器,将黄连-吴茱萸自组装体冻干粉装至填满容器,记录容器内黄连-吴茱萸自组装体冻干粉的质量 M,堆积密度的计算如公式(1)所示;准确称取 20 g 黄连-吴茱萸自组装体冻干粉放置在水平漏斗中,垂直下落,使用数显角度尺测量粉末落下后形成锥体与水平面形成的夹角即为休止角;用分析天平称取适量黄连-吴茱萸自组装体冻干粉,将粉体倒置于 10 mL 的小量筒中,经一定的规律振动或者轻敲小量筒,粉体质量与振动或轻敲小量筒后粉体占小量筒体积的比值即为振实密度。为更充分反映黄连-吴茱萸自组装体压缩度及流动性能,采用卡尔系数及豪斯纳比进行表征。卡尔指数(carrindex)能反映粉体的压缩度及流动性能,在 5%~15% 意味着良好的流动性,卡尔指数>25% 则意味着粉体流动性差^[16]。豪斯纳比(hausnerratio)<1.2 表示较好的流动性,hausnerratio>1.5 表示粉体流动性较差^[17]。

堆密度/(g/cm³) = M/50 (1)

卡尔指数[carrindex% = (振实密度 - 堆密度)/振实密度 × 100%)] (2)

豪斯纳比(hausnerratio = 振实密度/堆密度) (3)

休止角越小,摩擦力越小,流动性越好^[18],一般认

为 tan < 40° 时可以满足流动性需要。通过对 3 组样品(见表 1)测定可知,平均值 tan < 40°,3 组堆密度、振实密度平均值分别为 0.112 g/mL、0.132 g/mL。卡尔指数平均值为 15.2,接近 15,表明有较好的压缩性及流动性,Hausner Ratio 豪斯纳比平均值为 1.18,低于 1.2 表示有较好的流动性。

表 1 黄连-吴茱萸自组装体流动性表征(n = 3)

编号	休止角/°	堆密度/(g/cm³)	振实密度/(g/cm³)	卡尔指数/%	HausnerRatio
1	38.66	0.118	0.140	14.7	1.19
2	38.5	0.116	0.132	12.2	1.14
3	41.4	0.102	0.124	13.7	1.21
平均值	39.52	0.132	0.132	13.53	1.18

2.2.4 吸水率

吸水率为测得吸水前后自组装体质量差占吸水前自组装体的质量比重。称取一定量自组装体冻干粉置于 U 型管中,U 型管一侧放入粉体,另一侧加入水,加水至淹没粉体后,测量经不同时间后,吸水前体重量 W₀ 及吸收后粉体重量 W 的重量差异。吸水膨胀率 QS 计算公式^[19]为:

QS = (W - W₀)/W₀ × 100% (4)

由图 2 可知,吸水率随时间延长而增大,在 50 min 附近达到吸水平衡,表明黄连-吴茱萸自组装体吸水

性良好,有助于黄连-吴茱萸自组装体的溶解吸收。

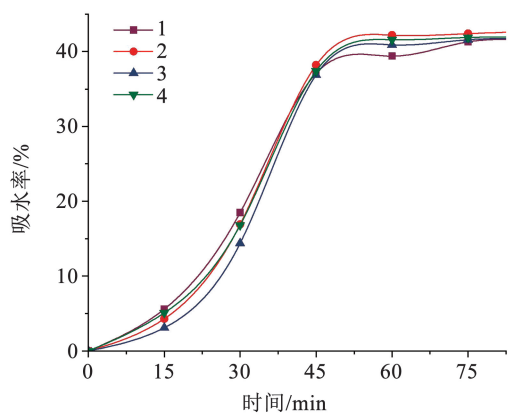


图2 黄连-吴茱萸自组装体吸水率($n=4$)

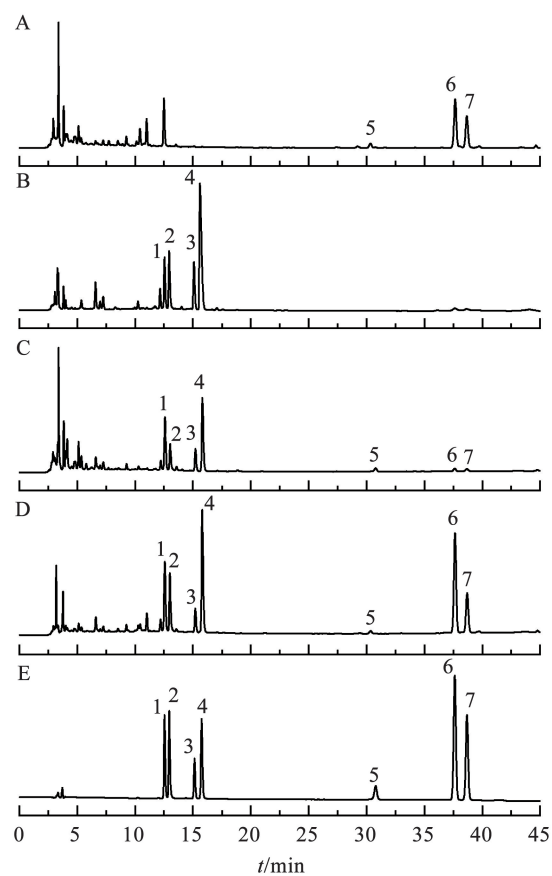
2.3 黄连-吴茱萸自组装体形成对成分的影响

色谱条件:采用 Agilent 5 TC-C18(2)250 mm×4.6 mm 色谱柱;以乙腈(C)-0.2% 磷酸水溶液(D)为流动相;梯度洗脱(0~8 min, 18%→28% C; 8~14 min, 28%→32% C; 14~30 min, 32%→40% C; 30~45 min, 盐酸 40%→56% C;流速为 1 mL/min;柱温为 25℃;检测波长为 206 nm;进样量为 5 μL。

2.3.1 线性关系考察

精密称取标准品盐酸小檗碱 3.08 mg、盐酸黄连碱 3.45 mg、盐酸表小檗碱 3.13 mg、盐酸巴马汀 3.08 mg、吴茱萸内酯 3.57 mg、吴茱萸碱 3.17 mg、吴茱萸次碱 3.08 mg,分别置于 25 mL 容量瓶中,甲醇定容至刻度线,摇匀,即得储备液。分别精密吸取一定量的储备液,用甲醇依次稀释至盐酸小檗碱浓度梯度分别为 0.004 928、0.009 856、0.014 784、0.019 712、0.024 64、0.123 2 mg/mL;盐酸黄连碱为 0.002 76、0.027 6、0.055 2、0.082 8、0.110 4、0.138 mg/mL;盐酸表小檗碱为 0.002 504、0.010 016、0.015 024、0.020 032、0.025 04、0.125 2 mg/mL;盐酸巴马汀为 0.002 464、0.024 64、0.049 28、0.073 92、0.098 56、0.123 2 mg/mL;吴茱萸内酯为 0.002 856、0.02 856、0.057 12、0.085 68、0.114 24、0.142 8 mg/mL;吴茱萸碱为 0.002 536、0.025 36、0.050 72、0.076 08、0.101 44、0.126 8 mg/mL;吴茱萸次碱为 0.002 464、0.024 64、0.049 28、0.073 92、0.098 56、0.123 2 mg/mL 的标准品溶液。依照“2.3”色谱条件测定,记录色谱峰积分峰面积。以积分峰面积作为纵坐标(Y),浓度为横坐标(X),绘制标准曲线,得回归方程,见表 2。盐酸表小檗碱在 0.002 5~0.125 2 mg·mL⁻¹、盐酸黄连碱在 0.002 8~0.138 0 mg·mL⁻¹、盐酸巴马汀在 0.002 5~0.123 2mg·mL⁻¹、盐酸小檗碱在 0.004 928~0.123 2 mg·mL⁻¹、吴茱萸内酯在 0.002 9~0.142 8mg·mL⁻¹、吴茱萸碱在

0.002 5~0.126 8 mg·mL⁻¹、吴茱萸次碱在 0.002 5~0.123 2mg·mL⁻¹ 浓度范围内呈现良好的线性关系。



注:A. 吴茱萸单煎液;B. 黄连单煎液;C. 黄连-吴茱萸共煎上清液;D. 黄连-吴茱萸自组装体;E. 混合对照品;1. 盐酸表小檗碱;2. 盐酸黄连碱;3. 盐酸巴马汀;4. 盐酸小檗碱;5. 吴茱萸内酯;6. 吴茱萸碱;7. 吴茱萸次碱。

图3 黄连、吴茱萸部分成分 HPLC 图

表 2 7 个对照品的线性方程

成分	回归方程	R^2	线性范围/(mg/mL)
盐酸表小檗碱	$Y=14\ 198X-2.934\ 3$	1.000 0	0.002 5~0.125 2
盐酸黄连碱	$Y=14\ 002X+4.770\ 4$	0.999 9	0.002 8~0.138 0
盐酸巴马汀	$Y=12\ 682X+2.573\ 6$	0.999 8	0.002 5~0.123 2
盐酸小檗碱	$Y=11\ 949X+1.858\ 1$	1.000 0	0.004 9~0.123 2
吴茱萸内酯	$Y=3\ 324.4X+1.920\ 7$	0.999 9	0.002 9~0.142 8
吴茱萸碱	$Y=27\ 720X-0.807\ 2$	0.999 9	0.002 5~0.126 8
吴茱萸次碱	$Y=28\ 499X-21.987$	0.999 6	0.002 5~0.123 2

2.3.2 精密度、稳定性、重复性、加样回收率考察

精密吸取“2.1”项下的混合对照品溶液,按照“2.2”项下的色谱条件进样,依次进样 6 次,测定精密度;取上述黄连-吴茱萸自组装体溶液,在“2.2”项下的色谱条件进样,按照 0 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h 的间隔时间段依次进样,测定其稳定性;黄连-吴茱萸自组装体冻干粉,加甲醇配制成每份约 1.6 mg/mL 的黄连-吴茱萸自组装体溶液,在“2.3”项下的色谱条件依次进样 6 次;取已知含量的黄连-吴茱萸自组装体

溶液 2 mL,精密加入等量混合对照品溶液,平行制备 6 份含混合对照溶液的黄连-吴茱萸自组装体溶液,按照“2.3”项下色谱条件进行测定,平均加样回收率在 95.7%~100.8%,且精密度、稳定性、重复性、加样回收率 *RSD* 均在 2% 以内。

2.3.3 样品含量测定

分别取 3 份按“2.1”下方法制备黄连-吴茱萸自组装体冻干粉溶液、上清样品溶液,吴茱萸、黄连单煎上清液,分别在“2.2”色谱条件下进行测定,结果见表 3。

表 3 样品测定结果 (mg/g, $\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	共煎		单煎
	上清液	自组装体	
盐酸表小檗碱	27.03 ± 0.21	1.37 ± 0.41	15.85 ± 0.38
盐酸黄连碱	14.51 ± 0.11	1.13 ± 0.22	20.12 ± 0.95
盐酸巴马汀	12.09 ± 0.13	0.52 ± 0.21	16.21 ± 0.84
盐酸小檗碱	43.79 ± 1.26	2.84 ± 0.74	62.91 ± 1.85
吴茱萸内酯	13.31 ± 0.32	0.34 ± 0.19	11.23 ± 0.47
吴茱萸碱	1.14 ± 0.45	1.39 ± 0.32	13.92 ± 0.33
吴茱萸次碱	1.41 ± 0.67	0.59 ± 0.46	9.20 ± 0.59

3 讨论

3.1 成分差异分析

本研究对黄连和吴茱萸的单煎液、黄连-吴茱萸的上清液及其自组装体进行了含量测定,以探讨自组装体形成后对药材中成分含量的影响。结果表明,黄连-吴茱萸上清液中盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量较单煎液低,而沉淀中含量以盐酸小檗碱为主,吴茱萸碱、盐酸表小檗碱次之;共煎同单煎相比,吴茱萸碱、吴茱萸次碱成分的含量远低于单煎,但吴茱萸内酯含量共煎则出现升高;共煎时盐酸小檗碱、盐酸黄连碱和盐酸巴马汀的含量相较于单煎有所降低,这一结果与文献^[20]中提到的黄连与吴茱萸配伍后可降低黄连生物碱含量一致。黄连中的盐酸小檗碱、盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱和盐酸巴马汀的含量在与吴茱萸配伍后有不同程度的降低,这可能意味着在共煎过程中,黄连中的生物碱与其他成分发生了结合,自组装体中极可能含有结合成分。对比发现,自组装体中 7 种成分的含量远低于上清液,自组装体作为一种新型的药物递送形式,在纳米材料科学以及药物疗效中可展现出巨大潜力,对其深入研究有助于探索更高效、更具靶向性的药物递送系统,亦可通过工艺优化等手段来调整成分含量及释放特性等。自组装体的制备避免了对这些中药材资源的单一、粗放式利用,拓宽了其资源价值实现的途径,为开发更好的药物剂型奠定基础。

3.2 中药自组装体

中药化学成分种类多、结构复杂,加热导致汤剂中的

活性分子运动剧烈,基团相互吸引、排斥和碰撞,促使物理相互作用的发生^[21-22]。中药自组装纳米颗粒的发现,使人们不再着眼于单一成分的研究,而更多地关注成分间相互作用,深入挖掘中药自组装纳米颗粒的形成机制、组成成分及药理作用。自组装体的形成导致上清液中 7 种成分含量降低,吴茱萸碱、盐酸小檗碱、吴茱萸内酯含量下降明显,盐酸表小檗碱则有所提升,在自组装体的 7 种成分中以盐酸小檗碱含量相对较高,目前研究表明^[23],黄连与吴茱萸配伍后,黄连中的小檗碱溶出率降低,其原因可能为小檗碱与吴茱萸中的黄酮类成分反应生成大分子复合物沉淀,导致溶出受阻;周红祖等^[24]的研究发现,黄连和吴茱萸无论是单独煎煮还是共煎,都能有效抑制幽门螺杆菌,而共煎的抑制效果更为显著,这可能是因为共煎过程中产生了新的化合物,从而增强了对幽门螺杆菌的抑制作用。研究表明,许多自组装体的形成与小檗碱密切相关,如小檗碱-大黄酸^[25]、小檗碱-马兜铃酸^[26]、小檗碱-肉桂酸^[27]等,这些自组装体不仅在中药的药效中发挥作用,还可能在抗菌应用等方面具有改良潜力,通过这些研究,可以更好地理解中药复方的复杂性,并探索如何通过自组装纳米颗粒来增强中药的疗效和应用范围。未来的研究可以进一步探索这些自组装体的形成机制,以及它们在不同药理作用中的具体角色。

3.3 汤药中“温服,合渣服用”的科学性

传统中医临床服用汤药强调“温服,合渣服用”,从本研究结果分析,这一方式具有一定科学性。本次研究中黄连-吴茱萸自组装体的形成导致上清液中多种成分含量降低,如吴茱萸碱、盐酸小檗碱、吴茱萸内酯等,而这些成分在自组装体中仍有一定含量且可能具有重要药理作用。若仅服用上清液而丢弃药渣,可能会损失部分成分。温服可能有助于保持药物成分的活性以及自组装体的稳定性,使其在进入人体后更好地发挥药效。但本研究并未直接针对“温服,合渣服用”进行实验验证,上述分析仅基于本研究中自组装体成分变化等结果的推测,后续还需要进一步深入研究来确切证明其科学性。

本研究对黄连-吴茱萸自组装体的性质进行了表征,发现黄连-吴茱萸自组装体为类球形颗粒,流动性好,吸水性能好,有偏光现象,在扫描电镜下聚集成团,证明了超分子与传统化学沉淀在本质上有所不同。黄连-吴茱萸作为能形成自组装体的药对之一,其自组装体中部分成分含量超过上清液中含量,不仅可作为超分子设计和构建的绿色策略,还可为企业研究黄连-吴茱萸药物用于监测吴茱萸黄连自组装体和上清液中主要成分含量变化情况,并根据制剂的需求,进行合理的优化工艺,从而获得更加有质量、可靠的制剂,实现无载体的自组装药物的再利用,从而避免新制剂风险的产生。

参考文献:

- [1] 韦玉芳, 寇志英, 金传山, 等. 中药汤剂中的微粒研究进展[J]. 药理学学报, 2023, 58(2): 339–350.
- [2] 王琪, 郭小萌, 倪乾坤, 等. 中药水煎液自组装聚集体研究面临的问题初探[J]. 药理学学报, 2024, 59(1): 94–104.
- [3] LI D M, WANG C L, DI Z H, et al. Engineering multifunctional DNA hybrid nanospheres through coordination – driven self – assembly[J]. Angew Chem Int Ed, 2019, 58(5): 1350–1354.
- [4] YANG H, WANG J, TAN Q R, et al. Supramolecular interaction between berberine hydrochloride and baicalin in aqueous solution: Reaction kinetics, spectral analysis and dynamic simulation [J]. Heliyon, 2024, 10(9): e29992.
- [5] LIAO X, SONG X D, LI J J, et al. An injectable co – assembled hydrogel blocks reactive oxygen species and inflammation cycle resisting myocardial ischemia – reperfusion injury [J]. Acta Biomater, 2022, 149: 82–95.
- [6] HAN N N, HUANG X M, TIAN X H, et al. Self – assembled nanoparticles of natural phytochemicals (berberine and 3,4,5 – methoxycinnamic acid) originated from traditional Chinese medicine for inhibiting multidrug – resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Curr Drug Deliv, 2021, 18(7): 914–921.
- [7] 李佳怡, 王吉锡, 孙杨婷, 等. 基于药对配伍中甘草减毒功效作用机制的研究进展[J]. 嘉兴学院学报, 2021, 33(6): 51–55.
- [8] 林岱. 苦杏仁 11S 球蛋白自组装现象及其应用研究[D]. 杭州: 浙江工商大学, 2018.
- [9] WEBBER M J, APPEL E A, MEIJER E W, et al. Supramolecular biomaterials[J]. Nat Mater, 2016, 15(1): 13–26.
- [10] 陈锐娥, 胡杨洋, 王胜鹏, 等. 中药药对的系统研究(IV)——黄连吴茱萸药对研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(2): 1334–1341.
- [11] 王旭华, 徐顶巧, 黄露, 等. 黄连 – 吴茱萸药对配伍机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 266–274.
- [12] 何丽仙, 黄忠京, 谭倪, 等. 黄连吴茱萸单煎后配伍沉淀物的化学成分研究[J]. 中草药, 2007, 38(4): 515–516.
- [13] 谭朝丹, 楼冰, 顾伟鹰, 等. 不同比例黄连 – 吴茱萸配方颗粒/单/合煎对比分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(21): 2238–2242, 2250.
- [14] 王如意, 熊锋, 蔡莹俊, 等. 卡拉胶与几种亲水凝胶聚合物控制药物释放行为的比较[J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(4): 376–382.
- [15] HOU S B, ZHAO Q S, CHANG S L, et al. Effect of superfine grinding on the physico – chemical and antioxidant properties of *Cistanche deserticola* powders[J]. J Food Process Eng, 2023, 46(5): e14319.
- [16] 杜焰, 赵立杰, 冯怡, 等. 中药粉体流动性表征方法研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 589–593.
- [17] 张欢. 原花青素微胶囊的制备及其性能研究[D]. 郑州: 河南工业大学, 2023.
- [18] 李苏红, 邓超群, 代增君, 等. 不同研磨方式对小米粉理化特性的影响[J]. 沈阳农业大学学报, 2024, 55(1): 47–53.
- [19] 陈天朝, 李瑞颖, 于兰兰, 等. 5 种中药饮片在细粉、水丸之间吸水率和吸水膨胀度的传递性[J]. 中医研究, 2018, 31(5): 66–70.
- [20] 叶富强, 徐颂芬, 陈蔚文, 等. 黄连与茱萸配伍比例对黄连生物碱含量的影响[J]. 河北中医, 2000, 22(5): 397–398.
- [21] 王蕾, 曹雪晓, 栗焕焕, 等. 中药化学成分分子识别与自组装在中药研究中的应用[J]. 中草药, 2020, 51(2): 516–521.
- [22] 王艳宏, 赵曙宇, 张利那, 等. 中药成分自组装的机制及应用价值综述[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2803–2806.
- [23] 王浴铭, 张君增, 朱风云, 等. 黄连配伍吴茱萸对黄连中主要化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(2): 115–118.
- [24] 周红祖, 陈永恒, 邱裕豪, 等. 黄连与吴茱萸药对配方颗粒、单煎与共煎对幽门螺杆菌抑制作用的研究[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 48–53.
- [25] TIAN X H, WANG P L, LI T, et al. Self – assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(9): 1784–1795.
- [26] WANG P, GUO W, HUANG G, 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.
- [27] HUANG X, WANG P, 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.

Properties and Morphology of *Coptis Chinensis* – *Evodia Rutaecarpa* Self – Assemblies and Their Effects on Seven Components

LI Qinghong, HUI Jiana, HU Yaojiang, NIE Junyao, HU Qingjin, ZHANG Wenping

School of Chinese Materia Medica, Yunnan University of Chinese Medicine & Yunnan Provincial

Key Laboratory of Southern Medicine Sustainable Utilization, Kunming 650500, China

Abstract Objective: To investigate the properties and morphology of *Coptis chinensis* – *Evodia rutaecarpa* self – assemblies and their effects on the contents of seven components: epiberberine hydrochloride, coptisine hydrochloride, palmatine hydrochloride, berberine hydrochloride, evodiamine, rutaecarpine, and evodin. Methods: The morphology, fluidity, and water absorption rate of the self – assemblies were characterized. High – performance liquid chromatography (HPLC) was used to compare the differences in the seven components among single decoctions of *Coptis chinensis* and *Evodia rutaecarpa*, co – decoction supernatant, and the self – assemblies. Results: The self – assemblies exhibited good fluidity and water – absorbing swelling properties. Scanning electron microscopy revealed that they were spherical particle aggregates. The formation of self – assemblies led to a decrease in the contents of the seven components in the supernatant, with significant reductions in evodiamine, berberine hydrochloride, and evodin, while epiberberine hydrochloride slightly increased. Among the seven components in the self – assemblies, berberine hydrochloride was relatively abundant and likely a key component in the formation of the self – assemblies. Conclusion: A quantitative method for the seven components in *Coptis chinensis* – *Evodia rutaecarpa* self – assemblies was established, which can be used by enterprises to monitor changes in the main components in the self – assemblies and supernatant. The *Coptis chinensis* – *Evodia rutaecarpa* self – assemblies are fundamentally different from chemical precipitation and can serve as a green strategy for supramolecular design and construction. This provides insights into the reuse of carrier – free self – assembled drugs and offers a new perspective for understanding self – assembly phenomena in traditional Chinese medicine decoctions.

Key words *Coptis chinensis* – *Evodia rutaecarpa* herb pair; Self – assembly; HPLC analysis; Content variation