

于亚行, 李成哲, 孙婷庭, 等. 纳米技术在中药传递系统和分析中的应用 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (4): 125-131.

YU Y H, LI C Z, SUN T T, et al. Application of nanotechnology in the delivery system and analysis of traditional Chinese medicine [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (4): 125-131.

纳米技术在中药传递系统和分析中的应用

于亚行, 李成哲, 孙婷庭, 陈冬梅*, 谢书宇*

(华中农业大学国家兽药残留基准实验室/华中农业大学国家兽药安全评价实验室, 湖北 武汉 430070)

摘要: 纳米技术与传统中医药的结合拓宽了中药的应用范围, 使中药又一次焕发光彩。纳米中药以其粒径、形态、材料等特殊特性, 持续为中药研究赋能, 使其具有长效、靶向、低毒等优点。纳米技术同样应用于中药提取分离与检测中, 提升检测灵敏度、缩短检测时间。本文阐述了纳米中药的类型及其在缓释与靶向方面的应用进展, 介绍了纳米材料的介入引起中药分析方法的变化, 分析了纳米技术在改善中药性能过程中面临的问题, 对解决问题的方法和未来的研究方向进行讨论和展望, 希望为中药现代化发展和应用提供参考。

关键词: 纳米中药; 递药系统; 中药现代化; 检测; 提取分离

中图分类号: R932 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2024)04-0125-07

Application of nanotechnology in the delivery system and analysis of traditional Chinese medicine

YU Yahang, LI Chengzhe, SUN Tingting, CHEN Dongmei*, XIE Shuyu*

(Reference Laboratory for the Test of Veterinary Drug Residues, Huazhong Agricultural University/
National Veterinary Drug Safety Evaluation, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract: The combination of nanotechnology and traditional Chinese medicine has broadened the application field of Chinese medicine and made Chinese medicine shine once again, and more promising. Nano-Chinese medicine continues to empower Chinese medicine research because of its special characteristics of size, shape, and material, making it long-lasting, targeted, and low-toxic. Nanotechnology can also be applied to the analysis of herbal medicines to achieve the effect of enhancing the detection sensitivity and shortening the detection time. This paper describes the types of nano-Chinese medicine and the progress in its application in slow release and targeting, introduces the change of analytical methods for Chinese medicine caused by the intervention of nanomaterials, analyzes the problems faced by nanotechnology in the process of improving the performance of Chinese medicine, and discusses methods for and looks into future research directions in solving the problems, aiming to provide reference for the development and application of modernized traditional Chinese medicine.

Keywords: nano-Chinese medicine; delivery system; modernized Chinese medicine; detection; extraction and isolation

传统抗生素的滥用引发了耐药性和药物残留等问题, 给人类和动物健康带来了威胁, 因此, 寻找并制定多维策略进行疾病防治和对抗细菌感染是当务之急。随着对传统中医药研究的不断深入, 其功效逐渐被人们所接受, 从中药提取的各种有效成分多种多样, 有黄酮类、萜类、生物碱类、多糖类和皂苷类等, 各成分凭借多成分、多靶点、多疗效、不易产生耐药性和来源丰富等优势已经被广泛用于各种疾病的

防治^[1-2]。然而, 在实际应用中面临着生物利用度低、半衰期短、溶解性差、环境中不稳定等障碍, 很大程度上制约着中药临床应用^[3]。

纳米材料是由纳米粒子组成的一种微小的颗粒材料, 其粒子大小范围在 1~1 000 nm, 可以被动地积聚在感染部位, 加强药物细胞膜渗透性, 增强细胞内停留时间, 治疗细菌的胞内感染。纳米技术将中药饮片制成具有纳米尺度的颗粒, 或以适当纳米载体材料与中药有效成分结合, 进而赋予药物新功能, 弥补中药在实际应用中的不足, 最大限度地发挥中药在兽药治疗领域中的作用^[4]。

中药的组成成分十分复杂, 通常包含多种不同含量的组分^[5], 包括有效成分、辅成分和无效成分等, 高效的分离和纯化中药中的有效成分有利于药理活性

收稿日期: 2023-04-14; 修回日期: 2024-02-18

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项 (2662020DKPY008)

第一作者: 于亚行, 男, 硕士研究生,

* 通信作者: 陈冬梅, 博士, 教授, 主要从事新兽药方面的研究,

E-mail: dmchen1027@163.com; 谢书宇, 教授, 博士生导师, 主要

从事新兽药方面的研究, E-mail: snxxy1@126.com。

的深入研究,促进相关产品的发展。另外,确定中药中生物活性分子的含量并进行质量评价,这对治疗效果至关重要^[6]。目前中药分析中,常规提取和检测方法存在着吸附效率差、灵敏度低和检测时间长等缺点,影响中药进一步的临床转化。纳米材料功能化后参与中药的提取分离和检测,提高了吸附效率、灵敏度和检测时间等,大大促进了中药分析方法的发展,为天然药物进一步开发利用打下稳固的基础。

本文首先对纳米药物的种类进行概括,其次对纳米技术在中药靶向递送系统和缓释递送系统中的应用进行归纳,随之对纳米技术在中药提取分离与检测中的应用进行总结,最后分析了纳米技术在改善中药性能过程中面临的问题,对解决问题方法和未来的研究方向进行讨论和展望,希望为中药现代化发展和应用提供参考。

1 纳米药物的分类

中药可以通过纳米技术转化为纳米药物,粒径的

减少和比面积的增加可以影响药物在体内的分布和持续时间,从而增强疗效、降低毒性和提高生物利用度。纳米药物基本分为两大类:药物纳米粒和载体类纳米药物。

1.1 药物纳米粒

药物纳米粒通常是采用自上而下、自下而上或其他方法制备相应的药物纳米粒,然后再制成适合于不同递药系统的不同剂型。自上而下法常通过研磨或均质等方法,将难溶性药物分散为小颗粒,不需要使用有机溶剂。Kim等^[7]使用锆珠研磨积雪草甙(*Centella asiatica*, CA),该方法制备的纳米晶在皮肤层中的积累显著增加且无皮肤刺激性,大大提升了药物的递送效率。自下而上法常将难溶性药物溶解于良溶剂后与其不良溶剂混合,并通过适当方法控制析出颗粒的大小和分布,Zhang等^[8]用反溶剂法制备了马尾藻多糖纳米粒,大大提高了体外抗氧化活性。纳米粒相关药物及其优势见表1。

表1 中药纳米粒及其优势

类型	活性成分	来源	优势	参考文献
纳米晶体	雄黄	雄黄	增强对 A549 细胞的抑制作用	[9]
	丹参酮 IIA	丹参	改善溶解性	[10]
	表没食子儿茶素没食子酸酯	没食子	降低遗传毒性	[11]
自组装纳米粒	和厚朴酚	厚朴	恢复免疫系统,有效抑制肿瘤生长	[12]
	大黄酸	大黄	缓解神经炎症	[13]
	小檗碱、大黄酸	黄连、大黄	提高抗菌活性	[14]

1.1.1 纳米晶体

纳米晶体由药物和稳定剂组成,利用高分子材料的溶剂化效应,防止纳米粒间出现聚沉现象,维护体系粒子间电荷排斥力的稳定^[15]。纳米化后粒径和比表面积的变化能改善药物的生物利用度和溶解度,延长药物在体内的滞留时间,提高药物的疗效。载药量较高,辅料用量较少,可避免其他成分带来的毒副作用和减少给药体积,适合大剂量给药;处方和工艺简单,可实现规模化生产。Zhang等^[16]利用反溶剂法制备了芹菜素纳米晶体,粒径的变化增加了芹菜素的溶解速率,同时促进了药物的体内吸收,较粗粉而言提高了3.6倍。

1.1.2 自组装纳米粒

自组装的纳米药物只需要通过简单超声混合操作,将药物中的无序结构通过非共价键组装成为纳米级结构,它们可以在没有任何载体的情况下实现高度稳定的药物递送,并且具有高药物负荷含量^[17]。Ji等^[12]受绿色化学概念的启发,设计和应用自组装纳

米颗粒并提高和厚朴酚的功效和特异性,体外评价具有良好的增强通透性、滞留效应(EPR)效果和抗肿瘤功效。Tian等^[14]基于中药方剂中黄连与大黄的经典组合,构建了以大黄酸为基本框架,小檗碱嵌入框架层隙中的纳米颗粒,提高了对于金黄色葡萄球菌的抗菌活性。自组装现象的出现可以一定程度上解释中药方剂配伍中“君臣佐使”的配伍原则,为中药现代化进程提供了新的角度^[18]。

1.2 载体类纳米药物

载体类纳米药物是指以天然或合成的聚合材料、脂质分子、蛋白类分子和无机材料(可代谢排出)等作为载体材料,通过包合工艺,将原料药包裹、分散、非共价或共价结合于纳米载体形成的具有纳米尺度的颗粒。按载体材料的种类和结构等,载体类纳米药物包括但不限于基于脂质体的纳米颗粒、聚合物纳米颗粒和无机纳米颗粒等。其相关药物及其优势见表2。

表2 载体类纳米中药及其优势

类型	活性成分	来源	纳米材料	优势	参考文献
脂质体	紫杉醇	红豆杉	多肽 GX1 介导的纳米结构脂质体	增加靶部位药物摄取, 降低全身毒性	[19]
纳米粒	小檗碱	黄连	聚乙二醇修饰小檗碱纳米脂质体	实现脑部靶向, 增强神经保护作用	[20]
聚合物纳米粒	当归多糖	当归	聚乙烯亚胺包被的 PLGA 纳米颗粒包封当归多糖	提高生物利用度, 防止降解	[21]
	齐墩果酸	女贞子	Pluronic P105/d- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯纳米胶束	提高生物利用度降低毒性	[22]
	姜黄素	姜黄	叶酸修饰的姜黄素纳米胶束	降低肿瘤增殖和肿瘤血管生成	[23]
无机纳米颗粒	紫杉醇	红豆杉	氨基改性介孔二氧化硅	增加对紫杉醇的吸附能力	[24]
	大黄素	大黄	亚铁磁性氧化铁纳米晶	磁靶向下的抑制肿瘤细胞生长	[25]
	冬凌草素	冬凌草	金纳米颗粒	抑制肺癌 A549 细胞系	[26]

1.2.1 基于脂质体的纳米颗粒

脂质体是由脂质双层组成的球状封闭的载体, 脂质部分一般由胆固醇和大豆磷脂酰胆碱 (SPC) 按一定比例组成, 其表面可以通过亲水材料如聚乙二醇修饰从而获得长循环、靶向和突释等特点, 具有逃避单核巨噬细胞系统 (MPS) 对药物的吞噬、提高药物靶向性、阻碍血液蛋白质成分与磷脂的结合、延长体内循环时间等优势。Allijn 等^[27]将小檗碱包封到长循环脂质体中, 利用小鼠模型测试其心脏保护功能, 负载小檗碱的脂质体在心肌梗死后第 28 天保留了 64% 的心脏射血分数, 显著提高了治疗效果。

1.2.2 聚合物纳米颗粒

聚合物纳米颗粒包括将药物吸附于聚合物核的表面上的纳米球和将药物包埋于聚合物核中的纳米囊, 能够保护药物和其他具有生物活性的分子, 提高其生物利用度和疗效。聚合物外壳可增加所负载药物的稳定性, 使其免受胃酸和酶等因素的降解; 可通过筛选不同功能单体或交联剂来调控纳米粒的性质, 如表面电荷、长循环性和可降解性等^[28]。

雷公藤内酯因其高效的抗炎、抗自身免疫和抗癌活性而成为研究热点, 但水溶性差、代谢快限制了其广阔的应用前景, 聚乙二醇结构稳定, 性质独特, 常用于聚合物纳米药物的制备, Cui 等^[29]设计了负载雷公藤内酯衍生物 LA67 (LA67-PMs) 的聚乙二醇聚合物胶束以改善组织内药物的积累。体外和体内试验结果表明, 与 LA67 相比, LA67-PMs 不仅解决了药物水溶性差的问题, 而且在靶部位实现更高水平的滞留和更优异的疗效。

1.2.3 无机纳米颗粒

无机纳米粒具有多种形式, 如碳纳米材料 (氧化石墨烯)、金纳米粒、磁性纳米粒、二氧化硅纳米粒、钙纳米材料等, 其可以进行表面修饰, 通过不同方式与药物分子结合, 有良好的生物相容性, 但体内清除率低, 可能存在长期的潜在毒性, 诱导细胞毒性^[30]。无机纳米材料在中药成分纯化与检测方面的

应用更为广泛^[31]。

2 纳米技术在中药研究中的应用

抗生素广泛应用导致交叉耐药和药物残留问题日益严峻, 纳米技术与中医药的巧妙结合可一定程度改善上述问题, 纳米中药增加了传统药物的用药范围, 在保证药效的前提下, 极大地降低了用药剂量, 降低了毒副作用的产生, 促进了传统医药与现代科技的融合发展, 为动物保健开辟了新的道路。

2.1 纳米技术在中药靶向递药系统中的应用

纳米药物的靶向可以使药物到达靶器官、靶细胞更甚于细胞内部, 从而显著提高治疗效果。中药“性味归经”是指药物对特定器官和经络的选择性, 可以提高药物对身体特定部位的亲和力。纳米技术的引入可以更深层次利用这种亲和力, 既可以设计为靶向给药系统, 使药物在靶部位保持一定浓度, 又可以引入信使药物, 有利于靶向的协同增强。靶向递药系统大致分为被动靶向、主动靶向和理化靶向。

首先是基于肿瘤 EPR 效应的被动靶向。其指为满足肿瘤细胞不断增殖的需要, 肿瘤新生血管具有很高的渗透性^[32], 纳米药物能聚集到肿瘤是因为其能穿过肿瘤血管内皮细胞之间的间隙 (尺寸为 200~2 000 nm), 并因肿瘤组织的淋巴循环缺损而被滞留下来^[33]。紫草中提取的紫草素具有很强的抗乳腺癌生物活性, Su 等^[34]设计了具有核壳结构热敏纳米胶束, 通过温敏响应的靶向增强作用, 实现纳米胶束显著集中靶部位中。

其次是基于配体与受体的主动靶向, 对纳米药物表面进行配体修饰, 大大提高了对特定细胞的特异性, 较被动靶向而言有更少的脱靶药物释放^[35]。叶酸、转铁蛋白、生物素和透明质酸等配体在特殊细胞上过表达, 与这些配体的特异性受体结合的纳米载体可以有效增强中药的靶向能力。并且仿生药物传输体系中的粒子如细胞、囊泡、病毒等为提高药物靶向性提供了新思路。黄芩苷有降血脂、减弱氧化应激和炎

症反应的功效。姜玉勤等^[36]利用壳聚糖修饰溶菌酶,制备出一种绿色环保的具备核壳结构的溶菌酶-低相对分子质量壳聚糖纳米凝胶,该体系中的黄芩苷与溶菌酶形成的复合物可以在细胞的溶酶体中水解代谢,使搭载的黄芩苷活化释放,在预防肾小球肾炎和保护肾功能方面有重要作用。

最后是理化靶向,纳米药物可根据对光、磁和温度的反应制备成对特定部位有响应性聚集的靶向系统。小檗碱具有缓解抑郁症的作用,且高剂量无明显副作用,Wang等^[37]构建了一个原位热响应纳米凝胶系统,延长鼻腔停留时间,利用嗅觉通路和三甲神经通路,绕过血脑屏障以持续释放药物,从而进行大脑靶向递送药物;制备基于甘草次酸改性纳米氧化石墨烯的原位热敏水凝胶,体内外研究表明在808 nm激光照射辅助条件下,可靶向分布于特定组织,具有更强的药物活性。

2.2 纳米技术在中药缓释递药系统中的应用

缓释是指为避免药物过早或突然大量释放,使得递药系统在特定靶向部位均匀缓慢持续地释放药物。纳米技术可以提高水溶性药物的稳定性和持续释放时间,通过增加不同类型的纳米载体递送活性成分,使其体内缓慢释放,并且可以延长它们的长循环时间。梁咏诗等^[38]构建一种负载水溶性丹酚酸B的氮化碳纳米片的缓释递药系统,最大负载率可达到327.4%,并能持续缓慢释放药物。

将药物递送至靶部位后,如何控制药物从递药系统中释放是一个重大的挑战^[39],响应型中药纳米递药系统的刺激因素主要有光、温度、pH值、酶、磁、超声等^[40]。Wang等^[41]利用喜树碱与氧化铁制备了pH值与H₂O₂双重响应纳米囊,该药物延长了体内循环时间,降低了药物全身毒性。Guo等^[42]构建pH值与肠道菌群双刺激响应纳米颗粒来递送小檗碱,增强了小檗碱与肠道微生物群之间的相互作用,口服给药后,递药系统在到达富含肠道细菌的结肠段后突释小檗碱,明显改善炎症状况和肥胖小鼠脂肪代谢状态。

2.3 纳米技术在中药分析中的应用

中药的化学成分相当复杂,单体成分多样且含量不一,只有具有生物活性的化合物有药物治疗的作用,如抗肿瘤^[43]、抗菌^[44]、抗氧化^[45]等。对中药有效成分的有效分离纯化,不仅有利于对中药药理活性的进一步研究,而且促进了中药相关产品的开发利用和质量评估^[31]。纳米材料以其比表面积大、微观结构独特、反应活性高等优点,在提取分离和检测领域越来越受到关注。

2.3.1 纳米技术在中药提取分离的应用

磁性纳米颗粒可以在外部磁铁作用下高效收集,从而避免吸附后耗时的分离过程,且当外加磁场撤去后,不会出现团聚现象,可以保证磁性纳米颗粒的重复、循环使用^[46]。Fe₃O₄纳米颗粒由于其生物相容性、生物降解性、低毒性、磁性、易于制备等优点,在医药和制药界被用作磁性材料,目前已经开发了许多具有官能团的磁性颗粒用于分离中药中的特定活性成分^[47-50]。咖啡酸是一种广泛存在于蒲公英、杜仲和金银花等许多草药中的酚酸,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等活性^[51]。Zhang等^[52]开发了pH值和磁性双响应分子印迹聚合物(pH-MMIP),采用表面印迹聚合方法成功合成了以Fe₃O₄@SiO₂@MPS为磁芯的pH值响应功能单体的pH-MMIPs,对咖啡酸的吸附能力在pH值高于4时保持恒定,可应用于咖啡酸在中药中选择性识别和富集。

为提高对目标分子的选择性,分子印迹技术(MIPs)常常融入到纳米材料的设计中。该技术通常是通过模板分子和功能性单体之间的非共价或共价相互作用在分子印迹聚合物中印迹模板分子而创建的^[53]。在洗脱模板后,聚合物基质将形成识别位点或凹陷,其与模板的形状和大小相匹配,从而使聚合物的印迹表现出高选择性^[54]。Ma等^[55]以杜鹃素为模板分子,4-VP为功能单体,EGDMA为交联剂制造了一个Fe₃O₄@SiO₂-GO@MIPs用于识别4种黄酮类化合物(杜鹃素、紫杉叶素、山奈酚和金丝桃苷);该聚合物成功地用作萃取吸附剂,可用于杜鹃花属植物中杜鹃素、紫杉叶素、山奈酚和金丝桃素的快速提取、分离、富集和测定。阿魏酸(FA)在阿魏、当归、川芎、升麻、酸枣仁等中药材中的含量较高,可以有效地清除自由基,并且有增强自由基清除酶作用。

2.3.2 纳米技术在中药检测的应用

中药有效成分的检测和毒性成分的筛查对于保障中药的安全性和医疗功效至关重要,是针对药物质量和稳定性不可或缺的一环。目前已有多种方法用于中药中特定活性成分的检测。中药检测方法由于纳米材料的介入而飞速发展,尤其在电化学检测和荧光检测方面,开发了满足灵敏度高、检测时间短、工艺简单、成本低等要求新型检测方法。

电化学检测是检测具有电化学活性基团(如酚羟基)分析物的方法,它依赖于电极表面发生的氧化还原反应,通常会使用纳米材料对电极进行修饰,以进一步提高灵敏度和检测限^[56]。厚朴酚与和厚朴酚是从中药厚朴酚提取出的具有抗菌、抗炎、抗氧化作用的活性物质,中国药典要求厚朴中和厚朴酚和厚

朴酚的总含量不低于 2.0%。Zhang 等^[57] 制备了一种新型修饰电极聚合离子液体-氧化石墨烯纳米片薄膜电极 (GrO-COO-Poly-IL/GCE), 可灵敏、方便地测定和厚朴酚、厚朴酚, 其对厚朴酚的检测范围为 0.01~10 $\mu\text{mol/L}$, 检测限为 1.53 nmol/L, 对和厚朴酚的检测范围为 0.07~10 $\mu\text{mol/L}$, 检测限为 8.27 nmol/L。马兜铃酸是马兜铃属植物的主要活性成分之一, 具有抗炎、抗菌和抗高血压的特性, 但近年来发现其可以引起代谢紊乱和细胞损伤, 有必要建立指标体系和检测方法, 以保证含 AA 中药的质量合格。Wang 等^[58] 构建了一种基于有序介孔碳修饰的玻碳电极 (OMC/GCE) 电化学传感器, 提高了用于马兜铃酸检测的电化学活性, 其对马兜铃酸的检测范围为 0.6~10 $\mu\text{mol/L}$, 检测限为 186 nmol/L。

荧光检测是一种取决于不同量分析物的荧光强度的分析方法, 具有荧光特性的纳米材料作为荧光传感器的一种, 在中药检测方面广泛应用。小檗碱是从黄连中提取具有抗菌、抗炎、抗氧化的活性物质, Wen 等^[59] 设计了利用红移高达 237 nm 荧光金纳米簇 (F-AuNC) 来检测小檗碱的新型荧光探针, 基于 F-AuNCs 的强荧光猝灭, 荧光强度与小檗碱浓度呈良好的线性关系, 检测范围为 1~100 $\mu\text{mol/L}$, 检测限为 75 nmol/L。碳纳米点由 sp²/sp³ 杂化碳、氧相关基团、后修饰化学基团和掺杂原子组成。

3 结论与展望

随着科技的日新月异, 纳米技术逐步进入我们的视线, 持续为新型药物制剂赋能, 使其具有长效、靶向、低毒等优点, 中药研究领域正被纳米技术引领发展, 使中药重新焕发光彩。但从在实验室被证明有效的纳米药物到走向临床应用仍有很长的路要走, 为了更好地应对纳米中医药的挑战, 有以下 3 个考虑因素: 1) 药物制备过程中存在粒径多样性的现象, 其粒径大小和粒径分布是评价纳米药物稳定性的关键因素, 考虑到纳米颗粒的粒径分布较窄, 应制定最佳配方和最佳加工方法, 以控制纳米中药的形貌和表面性质。同时纳米药物的释放受多种因素影响, 目前释放研究主要集中在体外释放性能上, 关于释放机理的进一步研究较少, 尚待新技术和评价模型的完善, 如若设计出光、pH 值、酶, 甚至不同刺激的多种组合做出应变的智能纳米中药, 实现有目的的释放, 便可以提高疾病治疗的精准度和有效性。2) 纳米中药的药理机制和靶点往往模糊不清, 影响中药现代化进程, 基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和组合组学分析将全面了解纳米中医与生物系统之间的关系, 多技术领域交叉推动中医药发展。3) 纳米材料

由于其独特的物理和化学性质和行为, 已被广泛用于提取分离和检测领域。已经做出了许多努力来开发用于高效吸附和传感活性成分的功能性纳米材料。然而, 中药活性物质吸附剂的吸附动力学、容量和选择性仍需进一步提高, 同时传感器的选择性和灵敏度也需要提高, 以满足发展的需求。

纳米技术作为前沿交叉学科, 虽在兽药领域整体产业化发展还有很长的路要走, 但前景不可估量。纳米技术与中药结合, 使其具有水溶性好、长效、靶向、低毒等优点, 拓展了给药途径, 提供了更广阔的道路。纳米材料对中药中有效成分的有效吸附和感知, 不仅促进了活性化合物药理活性的研究, 而且对中药的质量控制起着重要作用, 保证了中药材的安全性, 提高毒性中药材及饮片的质量评价标准, 加强对有毒成分的限量检查等对全方位中药安全性的控制体系, 促进了中兽药与饲料添加剂安全快速发展。

参考文献:

- [1] LI J M, FENG S S, LIU X, et al. Effects of traditional Chinese medicine and its active ingredients on drug-resistant bacteria [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 837907.
- [2] YUE B J, ZONG G F, TAO R Z, et al. Crosstalk between traditional Chinese medicine-derived polysaccharides and the gut microbiota: a new perspective to understand traditional Chinese medicine [J]. *Phytotherapy Research*, 2022, 36 (11): 4125-4138.
- [3] DEHELEAN C A, MARCOVICI I, SOICA C, et al. Plant-derived anticancer compounds as new perspectives in drug discovery and alternative therapy [J]. *Molecules*, 2021, 26 (4): 1109.
- [4] LOPEZ-GOERNE T M, PADILLA-GODINEZ F J, CASTELLANOS M, et al. Catalytic nanomedicine: a brief review of bionanocatalysts [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2022, 17 (16): 1131-1156.
- [5] REN J L, ZHANG A H, KONG L, et al. Analytical strategies for the discovery and validation of quality-markers of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 153165.
- [6] WU X, ZHANG H, FAN S, et al. Quality markers based on biological activity: a new strategy for the quality control of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 103-108.
- [7] KIM E, PARK J S, KIM M S, et al. High-payload nanosuspension of centella asiatica extract for improved skin delivery with no irritation [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2021, 16: 7417-7432.
- [8] ZHANG K, CHEN C, HUANG Q, et al. Preparation and characterization of Sargassum pallidum polysaccharide nanoparticles with enhanced antioxidant activity and adsorption capacity [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 208: 196-207.
- [9] YANG F R, ZHAO Y F, HU X W, et al. Nano-realgar suppresses lung cancer stem cell growth by repressing metabolic reprogramming [J]. *Gene*, 2021, 788: 145666.
- [10] CHANG L C, WU C L, LIU C W, et al. Preparation, characterization and cytotoxicity evaluation of tanshinone IIA nanoemulsions

- [J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2011, 7 (4): 558–567.
- [11] BARTZOKA E D, LANGE H, MOESSO P, et al. Synthesis of nano- and microstructures from proanthocyanidins, tannic acid and epigallocatechin-3-O-gallate for active delivery [J]. *Green Chemistry*, 2017, 19 (21): 5074–5091.
- [12] JI H X, WANG W Z, LI X, et al. Natural small molecules enabled efficient immunotherapy through supramolecular self-assembly in p53-mutated colorectal cancer [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14 (2): 2464–2477.
- [13] 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]. *Nature Communications*, 2020, 10 (1): 1604.
- [14] 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 Pharmaceutica Sinica B*, 2020, 10 (9): 1784–1795.
- [15] LI J R, WANG Z M, ZHANG H, et al. Progress in the development of stabilization strategies for nanocrystal preparations [J]. *Drug Delivery*, 2021, 28 (1): 19–36.
- [16] ZHANG J, HUANG Y, LIU D, et al. Preparation of apigenin nanocrystals using supercritical antisolvent process for dissolution and bioavailability enhancement [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48 (4/5): 740–747.
- [17] QIAO L, YANG H S, GAO S J, et al. Research progress on self-assembled nanodrug delivery systems [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, 10 (12): 1908–1922.
- [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] JIAN Y, ZHAO M, CAO J, et al. A gastric cancer peptide gxl-modified nano-lipid carriers encapsulating paclitaxel: design and evaluation of anti-tumor activity [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2355–2370.
- [20] WANG L, ZHOU B Q, LI Y H, et al. Lactoferrin modification of berberine nanoliposomes enhances the neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neural Regeneration Research*, 2023, 18 (1): 226–232.
- [21] GU P, WUSIMAN A, WANG S, et al. Polyethylenimine-coated PLGA nanoparticles-encapsulated angelica sinensis polysaccharide as an adjuvant to enhance immune responses [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 223: 115128.
- [22] KE Z, ZHANG Z, WU H, et al. Optimization and evaluation of oridonin-loaded soluplus®-pluronic p105 mixed micelles for oral administration [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 518 (1): 193–202.
- [23] HU Y Z, HE Y H, JI J R, et al. Tumor targeted curcumin delivery by folate-modified MPEG-PCL self-assembly micelles for colorectal cancer therapy [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 1239–1252.
- [24] FAN J P, YUAN T T, XU X K, et al. Preparation and characterization of mock strawberry-like aminopropyl-modified mesoporous silica for column chromatographic purification of paclitaxel in *Taxus x Media* [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 359: 1509–1517.
- [25] SONG Y, LI D, LU Y, et al. Ferrimagnetic mPEG-b-PHEP copolymer micelles loaded with iron oxide nanocubes and emodin for enhanced magnetic hyperthermia-chemotherapy [J]. *National Science Review*, 2020, 7 (4): 723–736.
- [26] ZHANG X, TAN Z, JIA K, et al. *Rabdosia rubescens* linn: green synthesis of gold nanoparticles and their anticancer effects against human lung cancer cells A549 [J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, 47 (1): 2171–2178.
- [27] ALLIJN I E, CZARNY B M S, WANG X, et al. Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction [J]. *J Control Release*, 2017, 247: 127–133.
- [28] MULLNER M. Molecular polymer bottlebrushes in nanomedicine: therapeutic and diagnostic applications [J]. *Chemical Communications*, 2022, 58 (38): 5683–5716.
- [29] CUI M, JIN M, HAN M, et al. Improved antitumor outcomes for colon cancer using nanomicelles loaded with the novel antitumor agent LA67 [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 3563–3576.
- [30] HE Y J, SHAO L J, USMAN I, et al. A pH-responsive dissociable mesoporous silica-based nanoplatfrom enabling efficient dual-drug co-delivery and rapid clearance for cancer therapy [J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8 (12): 3418–3429.
- [31] QIAN J, KAI G Y. Application of micro/nanomaterials in adsorption and sensing of active ingredients in traditional Chinese medicine [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, 190: 113548.
- [32] LAKKIREDDY H R, BAZILE D V. Nano-carriers for drug routing-towards a new era [J]. *Journal of Drug Targeting*, 2019, 27 (5/6): 525–541.
- [33] HUANG D, SUN L, HUANG L, et al. Nanodrug delivery systems modulate tumor vessels to increase the enhanced permeability and retention effect [J]. *J Pers Med*, 2021, 11 (2): 124.
- [34] SU Y H, HUANG N, CHEN D, et al. Successful in vivo hyperthermal therapy toward breast cancer by Chinese medicine shikonin-loaded thermosensitive micelle [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 4019–4035.
- [35] YOU X R, KANG Y, HOLLETT G, et al. Polymeric nanoparticles for colon cancer therapy: overview and perspectives [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4 (48): 7779–7792.
- [36] 姜玉勤, 陆迅, 孙晓怡, 等. 装载黄芩苷的溶菌酶-低相对分子量壳聚糖纳米凝胶的制备及表征 [J]. *中草药*, 2021, 52 (13): 3831–3840.
- [37] WANG H, WANG B, WANG S, et al. Injectable in situ intelligent thermo-responsive hydrogel with glycyrrhetic acid-conjugated nano graphene oxide for chemo-photothermal therapy of malignant hepatocellular tumor [J]. *J Biomater Appl*, 2022, 37 (1): 151–165.
- [38] 梁咏诗, 丁陈陈, 罗培, 等. 一种二维 C₃N₄ 纳米片用于水溶性药物丹酚酸 B 的高负载及缓释作用 [J]. *药学报*, 2020, 55 (6): 1296–1305.
- [39] HOSSSEN S, HOSSAIN M K, BASHER M K, et al. Smart nano-carrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review [J]. *Journal of Advanced Research*, 2019, 15: 1–18.

- [40] 李晓锋. 肿瘤微环境响应型纳米制剂研究进展 [J]. 药学进展, 2019, 43 (11): 865-875.
- [41] WANG S, WANG Z T, YU G C, et al. Tumor-specific drug release and reactive oxygen species generation for cancer chemo/chemodynamic combination therapy [J]. *Advanced Science*, 2019, 6 (5): 1801986.
- [42] GUO H H, MA C, ZHENG W S, et al. Dual-stimuli-responsive gut microbiota-targeting berberine-CS/PT-NPs improved metabolic status in obese hamsters [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30 (13): 1910337.
- [43] ZHENG J H, WU M, WANG H Y, et al. Network pharmacology to unveil the biological basis of health-strengthening herbal medicine in cancer treatment [J]. *Cancers*, 2018, 10 (11): 461.
- [44] KHAN S, HUSSAIN A, ATTAR F, et al. A review of the berberine natural polysaccharide nanostructures as potential anticancer and antibacterial agents [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 146: 112531.
- [45] CHUNG C H, JUNG W, KEUM H, et al. Nanoparticles derived from the natural antioxidant rosmarinic acid ameliorate acute inflammatory bowel disease [J]. *Acs Nano*, 2020, 14 (6): 6887-6896.
- [46] ARIANI M D, ZUHROTUN A, MANESIOTIS P, et al. Magnetic molecularly imprinted polymers: an update on their use in the separation of active compounds from natural products [J]. *Polymers*, 2022, 14 (7): 1389.
- [47] LI R, SHEN Y, ZHANG X, et al. Efficient purification of ginkgolic acids from ginkgo biloba leaves by selective adsorption on Fe₃O₄ magnetic nanoparticles [J]. *Journal of Natural Products*, 2014, 77 (3): 571-575.
- [48] JI F Q, JIN R R, LUO C, et al. Fast determination of aristolochic acid I (AAI) in traditional Chinese medicine soup with magnetic solid-phase extraction by high performance liquid chromatography [J]. *Journal of Chromatography A*, 2020, 1609: 460455.
- [49] FU J H, ZHAO J, ZHU Y, et al. Rapid analysis of the essential oil components in dried lavender by magnetic microsphere-assisted microwave distillation coupled with HS-SPME followed by GC-MS [J]. *Food Analytical Methods*, 2017, 10 (7): 2373-2382.
- [50] WANG D D, GAO D, XU W J, et al. Magnetic molecularly imprinted polymer for the selective extraction of hesperetin from the dried pericarp of *Citrus reticulata* Blanco [J]. *Talanta*, 2018, 184: 307-315.
- [51] KADAR N N M A, AHMAD F, TEOH S L, et al. Caffeic acid on metabolic syndrome: a review [J]. *Molecules*, 2021, 26 (18): 5490.
- [52] ZHANG Y Z, QIN B, ZHANG B, et al. Specific enrichment of caffeic acid from taraxacum mon-golicum hand. -mazz. by pH and magnetic dual-responsive molecularly imprinted polymers [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2020, 1096: 193-202.
- [53] BAGHERI H F, ARVAND M, HABIBI M F. An ultra-sensitive tailor-made sensor for specific adsorption and separation of rutin based on imprinted cavities on magnetic sensing platform [J]. *Microchemical Journal*, 2022, 181: 107712.
- [54] CHEN L X, XU S F, LI J H. Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications [J]. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40 (5): 2922-2942.
- [55] MA X B, LIN H L, HE Y H, et al. Magnetic molecularly imprinted polymers doped with graphene oxide for the selective recognition and extraction of four flavonoids from *Rhododendron* species [J]. *Journal of Chromatography A*, 2019, 1598: 39-48.
- [56] MANIVANNAN K, SIVAKUMAR M, CHENG C C, et al. An effective electrochemical detection of chlorogenic acid in real samples: Flower-like ZnO surface covered on PEDOT: PSS composites modified glassy carbon electrode [J]. *Sensors and Actuators B - Chemical*, 2019, 301: 127002.
- [57] ZHANG S H, CHEN X M, LIU G S, et al. A novel sensing platform based on ionic liquid integrated carboxylic-functionalized graphene oxide nanosheets for honokiol determination [J]. *Electrochimica Acta*, 2015, 155: 45-53.
- [58] WANG Y, QIAO M F, BAIKELI Y, et al. Soft-templated mesoporous carbon-modified glassy carbon electrode for sensitive and selective detection of aristolochic acids [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, 385: 121550.
- [59] WEN A L, PENG X X, ZHANG P P, et al. Spectrofluorometric determination of berberine using a novel Au nanocluster with large Stokes shift [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2018, 410 (25): 6489-6495.