

玉米醇溶蛋白基载体在药物递送方面的研究进展



吴振耀¹, 刘贵金²

1. 温州医科大学附属苍南医院药剂科 (浙江温州 325000)
2. 海南大学药学院 (海口 570100)

【摘要】基于各种纳米载体的药物递送系统 (DDS) 是现代药剂学中新制剂和新剂型研究的主要方向。相较于传统的药物制剂, DDS 制剂往往能够比常规制剂更好地发挥药物特性, 且对病变部位具有靶向性。载体材料作为 DDS 的重要组成部分, 其选择和针对性修饰改性对于 DDS 的发展极为重要。玉米醇溶蛋白 (Zein) 是玉米中的重要蛋白质, 具有可再生、无毒、两亲性及良好的生物相容性和生物可降解性等特点, 可通过自组装形成微球或纳米粒。然而, 单纯的 Zein 载体材料往往存在稳定性差、易结合血清蛋白和被网状内皮系统截获等缺点, 因此需要通过修饰改性或与其他材料复合等方式进行一定改进。同时, Zein-DDS 的精准构建也是获取所需粒子结构和确保产品最终性能的保障。目前, 内置超声透析工艺、超临界反溶剂法和喷雾 / 反溶剂沉淀法是构建 DDS 载药系统的主要制备工艺。本文对 Zein 的改性修饰和相关制备工艺的研究进展作一综述, 为 Zein-DDS 由最初的前体药、缓释剂, 逐步发展为速控型、靶向型和可视化输送等精准化剂型提供研究依据。

【关键词】药物传递系统; 玉米醇溶蛋白; 生物相容性; 修饰; 制备工艺; 速控型; 靶向型; 可视化输送

Research progress of Zein-based carrier in drug delivery

WU Zhenyao¹, LIU Guijin²

1. Department of Pharmacy, Cangnan Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

2. College of Pharmacy, Hainan University, Haikou 570100, China

Corresponding author: LIU Guijin, Email: liugj@hainanu.edu.cn

【Abstract】The drug delivery systems (DDS) based on various nanocarriers are the main directions of research on new formulations and new dosage forms in modern pharmacy. Compared with traditional pharmaceutical preparations, DDS preparations tend to exert drug properties better than conventional preparations and are targeted to the lesion site. As an important part of DDS, the selection and modification of carrier materials is important to development DDS. Zein is an important protein in corn. It is renewable, non-toxic, amphiphilic, biocompatible and biodegradable, and can be self-assembled to form microspheres or nanoparticles. However, pure

DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202402107](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202402107)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (22008046); 海南省基础与应用基础研究计划高层次人才项目 (2019RC076)

通信作者: 刘贵金, 博士, 副教授, 博士研究生导师, Email: liugj@hainanu.edu.cn

Zein carrier materials often have defects such as poor stability, easy binding to serum proteins and being intercepted by reticuloendothelial system, therefore, it is necessary to make certain improvements by modification or compounding with other materials. At the same time, the precise construction of Zein-DDS is also the guarantee to obtain the required particle structure and ensure the final performance of the product. At present, built-in ultrasonic dialysis process, supercritical antisolvent method and spray/antisolvent precipitation method are the main preparation processes for constructing DDS. In this paper, the research progress of Zein's modification and related preparation processes is reviewed, which provides a research basis for the gradual development of Zein-DDS from precursor drugs and sustained-release agents to precision dosage forms such as speed controlled, targeted, and visualized delivery.

【Keywords】 Drug delivery system; Zein; Biocompatibility; Modification; Preparation process; Speed controlled; Targeted; Visualized delivery

随着国际医药产业升级与全球布局的变化, 创新药物研发的难度与风险都进一步加剧。而与开发一个新分子实体相比, 开发药物新剂型的创新路径具有周期短、投资少、风险小和回报高等特点^[1]。我国 2020 版《药品注册管理办法》中明确规定, 将改变剂型与改变给药途径等“具有明显临床优势”的药品纳入改良型新药的类型申报。其中, 基于各种纳米载体的药物递送系统 (drug delivery system, DDS) 是现代药剂学中新制剂和新剂型研究的主要方向之一。为满足精准化医疗的需求, DDS 已由最初的前体药、缓释剂, 逐步发展为速控型、靶向型和可视化输送等多种精准化剂型^[2]。

在 DDS 的应用中, 载体的选择以及针对性载体的修饰改性是重要的组成部分, 也是当前 DDS 发展中的关键问题。目前用于 DDS 的载体材料各具特色, 包括聚乳酸、聚乙二醇和多嵌段共聚物等合成高分子体系, 以及多糖、脂类和蛋白等生物大分子载体材料^[3]。相较于合成高分子材料, 天然大分子材料具有可再生性、良好的生物相容性和降解产物毒副作用小等优势^[4]。其中, 蛋白类载体材料可实现利用蛋白质冠冕的生物特性来改变 DDS 被单核吞噬细胞系统识别和清除, 增强 DDS 的隐蔽效应和生物靶向性^[5]。白蛋白紫杉醇的上市充分证实了蛋白类载体材料的优势和市场潜力。但包括白蛋白在内的多数蛋白载体材料在胃肠道中会被快速降解, 使药物溶出, 而无法携带药物跨膜递送。作为从玉米中提取的天然生物大分子化合物之一, 玉米醇溶蛋白 (Zein) 目前正成为药物载体材料研究的热点^[6]。目前, Zein

作为 DDS 载体材料已被用于包封美登素^[7]、多烯紫杉醇^[8]、槲皮素^[9]、姜黄素^[10]等多种药物, 得到了不同尺寸性能的 Zein-DDS。然而, 单一 Zein-DDS 在中性或生理 pH 溶液中易聚集^[11], 在载药量、膜渗透性、位点特异性递送和药物释放方面也存在不足^[6]。同时, Zein 的蛋白质性质可能会导致体内免疫原性反应^[12]。为了消除这些弊端, 研究者们开始聚焦于探索 Zein 基纳米复合载体的构建, 如 Zein 与磷脂^[8]、多糖^[13]和亲水蛋白^[14]等的复合。

除载体材料的选择和优化外, DDS 的性质与其粒子结构 (粒径、形貌、电位等) 具有密切关系。因此, DDS 的精准构建是获取所需粒子结构和确保产品最终性能的保障。单一 Zein-DDS 的制备方法包括溶剂蒸发^[15]、相分离^[16]、快速纳米沉淀^[17]、电流体动力雾化^[18]、喷雾干燥^[19]、超临界反溶剂 (supercritical anti-solvent, SAS) 技术^[20]和内置超声透析工艺 (built-in ultrasonic dialysis process, BUDP)^[21-23]等。然而, 由于复合载体材料性质的差异性, Zein 基复合粒子的精准构建仍极具挑战, 通常需对现有技术进行升级改进或开发更合适的新技术。

1 Zein用于DDS的研究进展

Zein 是玉米中一类的重要蛋白质, 可以储存氮以促进生长, 约占玉米粒蛋白质含量的 50%^[24]。其是淀粉和乙醇加工过程中的副产品, 已被美国食品药品监督管理局批准使用。Zein 表面一半以上的氨基酸是疏水性氨基酸, 如亮氨酸、丙氨酸和脯氨酸^[25], 使其成为少数不溶于水但可

溶于 60%~90% 浓乙醇溶液的蛋白质，其平均疏水性是白蛋白和纤维蛋白原的 50 倍以上^[26-27]。Matsushima 等^[28]通过小角 X 射线散射指出 Zein 在 70% 乙醇中的结构为细长的棱柱状。该棱柱的侧面具有疏水性，而上下表面则由于富有谷氨酸而具有亲水性。Zhang 等^[29]通过理化研究证实 Zein 的一端带有游离的氨基，而另一端带有游离的羧基。综合 Matsushima^[28]和 Zhang 等^[29]的描述，绘制出 Zein 的化学结构示意图，如图 1 所示。

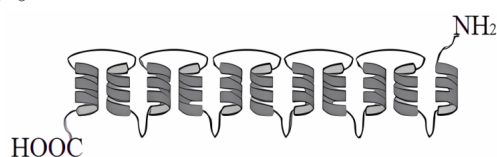


图1 Zein结构模型

Figure 1. Zein structural models

可见 Zein 表现为两亲性，可以自组装成不同的形状和结构，包括微球^[21]、薄膜^[30]、纤维^[31]、纳米颗粒^[8]以及与其他天然聚合物的复合材料^[32]（图 2）。由于高疏水性，Zein-DDS 无需化学交联剂处理即可维持药物释放^[33]，具有较多对药物递送有利的特性。将 Zein 运用于 DDS，可解决许多普通药物制剂目前存在的问题。

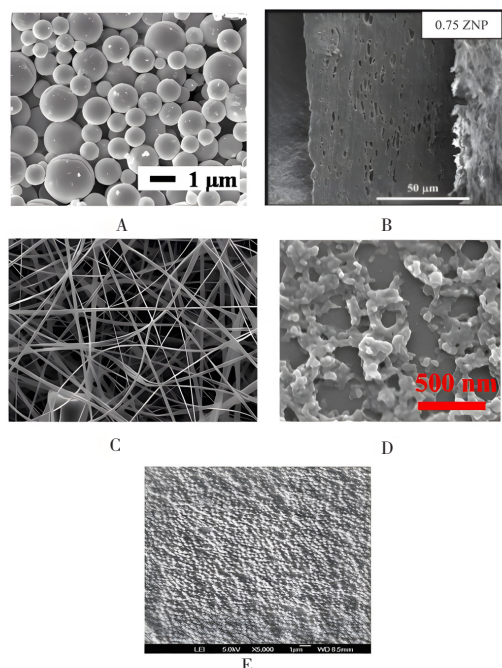


图2 Zein自主装组成不同的形状和结构

Figure 2. Different shapes and structures assembled by Zein

注：A. 微球^[21]；B. 薄膜^[30]；C. 纤维^[31]；D. 纳米颗粒^[8]；E. 与其他天然聚合物的复合材料^[32]。

以 Zein 为载体材料制备 DDS 制剂具有以下优点：① Zein 作为植物蛋白，是一种安全的营养物质，本身具有一定的营养价值，且来源广阔、提取简单、价格便宜，具有良好的可再生性及生物可降解性；② Zein 在 X 射线散射中呈现为无定形，以 Zein 为载体材料制备的 DDS 具有可改变难溶性药物晶型、提高其溶解性的作用。例如在 Wu^[8]和 Zhang 等^[34]的相关研究中，即可以 Zein 为载体材料将处于晶型状态的难溶性药物转化为无定形的 DDS 制剂，且可以完全掩盖住原难溶性药物在 X 射线散射下所呈现的晶型峰；③ Zein 具有较强的疏水性及一定的抗胃酸分解特性，作为载体材料有利于延缓药物在体内的释放，因此是一种适合作为缓控释 DDS 制剂的载体材料；④ Zein 还具有高耐热性，将药物包封其内，可隔绝易受潮、易受热和光稳定性差的药物与外界接触，具有保护药物的作用；⑤ Zein 分子链上带着大量的羧基和氨基，这为针对性地改性修饰 Zein 提供了基础。如 Liu 等^[35]让叶酸的羧基和 Zein 的氨基发生酰化反应生成对癌细胞具有靶向作用的叶酸-Zein，并改善 Zein 的分散性。李秀明等^[36]将 Zein 的羧基和聚丙烯碳酸酯（polypropylene carbonate, PPC）的羟基发生酯化反应，生成 PPC-Zein，从而改善 Zein 的化学性能，增强 Zein 的可拉伸性。

1.1 Zein-DDS的应用

Zein-DDS 可制成不同的制剂（如口服制剂、手术植入制剂、凝胶制剂等），并在靶向抗癌、速效抗菌、速化血栓等方面得到了相关的应用。根据给药部位的不同，目前已开发了多种 Zein-DDS 制剂。

1.1.1 Zein-DDS口服制剂

口服制剂具有使用方便、患者服药顺应性强、相对安全等优点。利用疏水/亲水作用和正负电荷结合作用等原理，Chen 等^[37]将 Zein、透明质酸、壳聚糖作为核壳结构负载姜黄素和胡椒碱，组成具有 5 层核壳结构的纳米口服制剂，实现在体内逐层释放药物的功能。Yuan 等^[38]将姜黄素和 Zein 溶解于 80% 乙醇溶液中，并将其滴入硫酸葡聚糖水溶液形成沉淀，冷冻干燥后即可获得在人体内稳定存在的口服制剂。

由于 Zein 在扫描电子显微镜（scanning electron microscope, SEM）下呈球形分布，具有

较强的可压性^[6]，因此也可以将 Zein-DDS 作为填充材料与其他药用辅料（如崩解剂、粘合剂、表面活性剂）混合后经粉碎、制粒、压片和包衣等工艺制成片剂，扩展 Zein-DDS 的应用。然而 Zein-DDS 的流动性较差，在压片过程中容易分层，导致所得的片剂出现重量差异大的情况，因此需要在制粒过程中调节辊轴、上下筛网网孔孔径的大小以及切割刀转速等参数，从而改善其流动性。

1.1.2 Zein-DDS 手术植入制剂

由于 Zein 具有良好的缓释作用，因此 Zein 较适合作为缓释控释手术植入给药制剂。该制剂是经手术植入皮下的控释药物制剂，具有起效快、药物作用时间长等优点。Wang 等^[39]通过油酸（oleic acid, OA）修饰 Zein 形成 OA-Zein，OA-Zein 可用于改善体内血管生成。该药在整个植入期内，未出现异常体征，OA-Zein 多孔支架在体内表现出良好的耐受性，OA-Zein 支架内有较多的血管生长，组织上仅有轻微程度的纤维化。此外，与对照组相比，降解期从 8 个月延长至 1 年。以上结果进一步证实了 OA-Zein 可作为一种新型的天然生物材料应用于手术植入制剂。然而 Zein 作为大分子蛋白质，植入体内后容易发生过敏反应，限制了 Zein 在手术植入给药制剂方面的应用，目前开展对 Zein 进行修饰方面的研究，以降低其植入体内后产生过敏反应的程度，这将是一个很有前景的研究课题。

1.1.3 Zein-DDS 凝胶制剂

凝胶剂是指药物与卡波姆、三乙醇胺、吐温 80、甘油等辅料制成均一、混悬或乳状型的液体或半固体制剂。凝胶剂能紧密黏附在作用

部位上，具有较好的生物相容性，多通过皮肤、黏膜给药。Mo 等^[40]研究制备了负载纳他霉素的 Zein/酪蛋白复合纳米颗粒（Nata-Z/C NPs），并将其掺入明胶薄膜中，以提高薄膜的理化和抗真菌性能。Nata-Z/C NPs 的平均粒径、Zeta 电位分别（ 68.5 ± 1.2 ）nm 和（ -33.1 ± 0.8 ）mV。Nata-Z/C NPs 可很好地分散在明胶薄膜中并改善其机械性能，拉伸强度从（ 30.5 ± 3.2 ）MPa 增至（ 51.4 ± 3.0 ）Mpa，断裂伸长率从 0.225 ± 0.087 增至 0.685 ± 0.103 。作为疏水填料的纳米颗粒也可将水阻隔性能提高至 $0.335 \times 10^{-9} \text{ mg/m}^2 \cdot \text{Pa} \cdot \text{s}$ ，水接触角提高至（ 122.55 ± 1.54 ）°。通过差示扫描量热、傅里叶变换红外光谱和 SEM 技术证实了 Nata-Z/C NPs 和明胶之间可能的相互作用。并采用 Avrami 模型评估释放动力学，验证出纳他霉素从薄膜中持续释放是通过其封装实现。细菌实验结果表明，该 Zein-DDS 凝胶纳米制剂复合膜对黑曲霉、灰葡萄孢和柑橘青霉均表现出较强的抗真菌活性。

1.2 Zein-DDS 的改性修饰

由于 Zein-DDS 在血液循环中往往容易结合血清蛋白和被网状内皮系统截获，从而导致过敏反应。因此，为实现 Zein-DDS 得到更广泛和安全的应用，需要对 Zein 进行改性修饰。目前 Zein 的改性修饰策略集中在改善其稳定性、提升 Zein 的载药能力和赋予 Zein 新性能这 3 个方面。虽然化学修饰改性可有效改善 Zein 在某些方面的性能，但塑化剂或化学偶联剂的使用有可能会产生有毒或非活性药物衍生物，导致药物活性降低甚至产生毒副作用^[41]。因此，本文主要介绍通过物理手段对 Zein 进行修饰的方法。Zein 经修饰后性能改善情况见表 1。

表1 Zein经修饰后性能改善情况

Table 1. Improvement in the performance of Zein after modification

修饰物质	对Zeta电位绝对值的影响	对提高药物包封率的影响	其他改善情况	参考文献
卵磷脂	提升7.5 mV	-	粒径变小	[8]
卵磷脂+泊洛沙姆	提升15.7 mV	提升13.9%	延长在常温下的存储时间	[42]
硫酸软骨素	提升18.0 mV	提升25.6%	对高温和光照的稳定性增强	[43]
硫酸葡聚糖	提升12.5 mV	提升26.7%	溶出速度变慢	[44]
羧甲基壳聚糖	提升4.5 mV	提升12.8%	抗氧化能力和对紫外光的稳定性增强	[45]
叶酸	提升10.0 mV	-	赋予Zein靶向性	[35]

注：“-”表示参考文献中未提及。

1.2.1 改善稳定性

当运用表面活性剂修饰 Zein 后，可以改变 Zein 的二级结构，使其 Zeta 电位提高，从而达

到改善 Zein 稳定性的目的。Chuacharoen 等^[42]将 Zein 乙醇溶液与含有叶黄素的水溶液搅拌混合后倒入含有卵磷脂和泊洛沙姆 127 的水溶液中，然

后通过一系列分离手段得到负载叶黄素的 DDS 制剂。表征结果显示,上述操作改变了 Zein 的玻璃化转变温度,调整了 Zein 的等电点,以此延长该颗粒在常温条件下的储藏时间。Shi 等^[43]将 Zein 和姜黄素溶解于乙醇水溶液中,然后边搅拌边滴入硫酸软骨素水溶液中形成沉淀,冷冻干燥得到 Zein/姜黄素/硫酸软骨素微球。在光稳定性和存储稳定性研究中发现,Zein/姜黄素/硫酸软骨素对光照和高温的稳定性要明显高于 Zein/姜黄素。

1.2.2 提升药物的负载能力和包封率

Chen 等^[37]将 Zein、透明质酸和壳聚糖作为核壳结构负载姜黄素和槲皮素,以此提高对姜黄素和胡椒碱的包封率,与姜黄素/Zein 相比,包封率从 46.4% 提高至 90.4%。Wang 等^[44]将 Zein 和槲皮素溶于 75% 的乙醇溶液中,之后将其滴入硫酸葡聚糖水溶液中形成沉淀,冷冻干燥后形成 Zein/槲皮素/硫酸葡聚糖微球,与 Zein/槲皮素相比,包封率从 45.89% 提高至 72.59%。

1.2.3 赋予 Zein 靶向性

Liu 等^[35]让叶酸与 Zein 发生化学反应,生成具有靶向作用的叶酸-Zein,经流式细胞仪和倒置荧光显微镜验证,叶酸-Zein 对癌细胞具有靶向性。

由表 1 可知,除叶酸修饰 Zein 采用的是化学方法,其余均是采用物理方法对 Zein 进行修饰。通过调研发现,这些物理修饰方法均是采用反溶剂沉淀法进行修饰。通过比较发现,用单个修饰物进行物理修饰后对 Zein 的 Zeta 电位提高最显著的是硫酸软骨素,使 Zeta 电位提高了 18.0 mV;其次是硫酸葡聚糖,使 Zeta 电位提高了 12.5 mV;而用羧甲基壳聚糖进行修饰 Zeta 电位只提高 4.5 mV。从表中还可以发现,同时采用卵磷脂与泊洛沙姆对 Zein 进行修饰时,效果比单纯使用卵磷脂要好。在提升包封能力方面,用单个修饰物进行物理修饰后对包封率提高最显著的是硫酸软骨素,包封率提高了 25.6%。主要原因为带负电荷的硫酸软骨素可以与带正电荷的 Zein 紧密结合,并显示出一定程度的保护作用,以阻止姜黄素从颗粒内部泄漏。

1.3 Zein 基复合载体材料的研究

单一 Zein 载体材料的应用通常难以满足药物递送过程中的多重需求。如 Pang 等^[23]通过 BUDP

得到能够共同负载吉非替尼 (gefitinib, GEF) 和 Fe_3O_4 纳米粒子 (FSZs) 的 GEF-FSZs 微球。虽然增加了人体癌细胞对 GEF-FSZs 微球的靶向摄取能力,但难以增加难溶性 GEF 的溶解速度,且由于载体材料单一难以实现 GEF 在体内的逐步释放。Liu 等^[22]通过 BUDP 让 10-羟基喜树碱封装在 Zein 中,以此制备出 10-羟基喜树碱/Zein 微球,虽然粒子粒径分散性较好,但也难以提升 10-羟基喜树碱的溶出速度。Yu 等^[7]通过相分离法将美登素包封于 Zein 中,制备成美登素/Zein,虽然提高了美登素的溶解速度,增加了美登素对肺癌细胞 A549 的毒性。但由于制备方法较为粗糙,粒子的分散性较差,故难以形成纳米级制剂。

因此,研究者将研究聚焦于 Zein 基多元复合载体的构建。Yuan 等^[13]通过反溶剂沉淀法将姜黄素包封于 Zein/硫酸葡聚糖中。相较于直接将姜黄素包封于 Zein 内核,将姜黄素包封于二元复合材料 Zein/硫酸葡聚糖中,更有利于提高包封率和进入人体内的稳定性,使其难以在体内聚集,并且由于硫酸葡聚糖在胃液中不易溶解,故可以延缓姜黄素在胃液中释放。

如何增强姜黄素的抗癌效果,减弱细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 酶对姜黄素的代谢过程,是姜黄素-DDS 制剂研究的重难点。胡椒碱是 CYP3A4 酶的抑制剂,因此具有增强姜黄素抗癌效果的作用^[46-48]。Chen 等^[37]将胡椒碱和姜黄素一起封装在壳聚糖-透明质酸-Zein 制剂载体材料内,由于姜黄素是疏水性的,其可以封装于 Zein 的疏水内核中;胡椒碱的极性较大,所以可以封装于壳聚糖和透明质酸之间,进而形成具有 5 层核壳结构的纳米级制剂。当该制剂进入人体内后由于壳聚糖在胃液中难溶,从而抑制了姜黄素和胡椒碱在胃内释放。进入肠道后由于碱性变大,壳聚糖溶解后胡椒碱先从制剂中释放出发挥抑制 CYP3A4 酶的作用,而姜黄素还留在制剂内,实现了药物逐步释放,达到增强姜黄素抗癌效果的作用。Chen 等^[9]也运用同样的制备原理成功将姜黄素与槲皮素一起封装在 Zein-HA 中,实现了药物制剂的逐步释放。

Huang 等^[49]采用酸碱法/静电沉积法成功制备了负载姜黄素的 Zein/酪蛋白酸钠-海藻酸钠纳米粒。该纳米粒为球形,平均粒径为 177 nm, pH 为 7.3 时的 Zeta 电位为 -39.9 mV。

该纳米粒在不同 pH (7.3~2.0) 水溶液和不同浓度氯化钠 (0~1.6 mmol/L) 水溶液中都具有抗聚集性, 这主要归因于外层海藻酸层提供的强位阻和静电排斥作用。体外模拟消化研究表明, 该制剂所包封的姜黄素主要在小肠阶段释放, 其生物利用度相对较高 (80.3%), 比未被包封的姜黄素生物利用度高 5.7 倍。结果表明, 通过酸碱法/ 静电沉积法制备的纳米颗粒能有效递送姜黄素, 并可作为药物递送系统应用于药品行业。

芦丁具有较强的抗氧化、抗炎、抗癌、抗菌和心血管保护等药理作用^[50-51]。但芦丁因其多羟基结构而稳定性较差, 在高温、强酸和强碱中易被氧化而变质; 另外由于其溶解性较低, 使得芦丁的应用受到了限制^[52]。为了解决这些问题, Li 等^[53]通过反溶剂沉淀法将芦丁包封于 Zein/ 羧甲基淀粉中, 与直接将芦丁包封于 Zein 内核相比, 可明显提高包封率和纳米粒子的 Zeta 电位。由于羧甲基淀粉具有促崩解作用, 故可以提高芦丁在体内的溶出速度, 促进人体对芦丁的吸收。另外由于羧甲基淀粉的保护作用, 也提高了芦丁的热稳定性和 pH 稳定性。

Geng 等^[54]将姜黄素负载于金属有机框架材料、亲水性壳聚糖和 Zein 中。随着界面相容性的提高, 改善了疏水性 Zein 和亲水性壳聚糖之间的界面相容性。研究表明, 姜黄素-金属有机框架材料/壳聚糖/Zein 具有优异的抗菌和抗氧化性; 更为重要的是, 姜黄素-金属有机框架材料/壳聚糖/Zein 也可以作为姜黄素的智能响应释放平台。因此, 该研究为改善 Zein 和亲水性聚合物之间的界面相容性提供了一种新的方法, 有望扩大蛋白质/聚合物复合材料在医学用药领域的应用。

2 Zein-DDS制备方法研究进展

制备方法的选择和改进是 DDS 的应用发展中重要的一环, 不同载体材料和药物由于溶解性、亲疏水性、稳定性及热敏性等性质的差异, 其 DDS 的制备通常存有不同要求。近年来, 研究者在 Zein-DDS 制备新方法的开发和应用方面中已取得一定进展, 如 BUDP^[21-23]、SAS 法^[55-56]和喷雾/反溶剂沉淀法 (atomizing/antisolvent precipitation process, APP)^[8, 34]等, 但这些技术存在间歇式操作, 批生产量小, 难以实现工业化

生产等缺点, 因此本人在上述技术的基础上提出了一种新型 Zein-DDS 制备技术, 即连续超声反溶剂自组装过程 (continuous ultrasonic-assist self-assembly process, CUSP)。

2.1 BUDP

BUDP 装置的实物照片和示意图见图 3^[21]。具体操作方法为将药物溶解之后注入透析袋中, 然后将透析袋上端与超声柄捆绑, 关上隔音箱后在超声响应器上输入相关参数, 在一定时间后可以得到所需要的 DDS 制剂。

Liu 等^[22]通过 BUDP 装置让 10- 羟基喜树碱封装在 Zein 中, 以此制备出 10- 羟基喜树碱/Zein 微球。通过该工艺所获得的 10- 羟基喜树碱/Zein 微球具有较好的分散性, 且包封 10- 羟基喜树碱的能力较强 (95.68%)。Pang 等^[23]也通过 BUDP 将 GEF 和 Fe₃O₄ 纳米粒子包封进叶酸-Zein 内, 形成 GEF-FSZs 微球, 亦具有良好的分散性, 且包封 GEF 的能力也较强 (79.02%)。

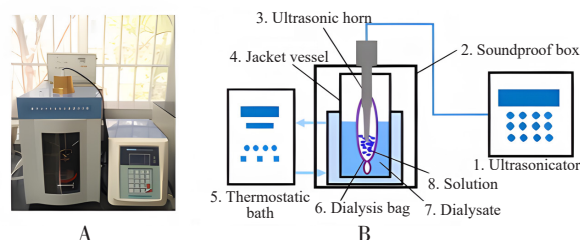


图3 BUDP实物图 (A) 和示意图 (B)^[21]

Figure 3. BUDP physical diagram (A) and schematic diagram (B)^[21]

2.2 SAS法

SAS 工艺作为传统技术的一种替代策略, 为纳米/微粒药物的开发和生产提供了指导。该工艺能更好地控制各个步骤和参数, 有效去除有机溶剂, 一步形成颗粒, 符合绿色化学和绿色工程的原理。SAS 技术由于具有操作条件可调节、颗粒的粒径及粒度分布可控、溶剂残留较少等优点被广泛应用于 DDS 制剂的生产研究中^[56]。SAS 工艺在颗粒设计中具有较大的应用前景, 通过控制 SAS 操作参数可以定制颗粒的微观结构。研究表明 SAS 工艺可以有效减小颗粒尺寸、改变药物的晶型并提高难溶性药物的溶出度。

SAS 在制备 Zein-DDS 制剂方面得到了广泛的应用。胡曼等^[57]通过 SAS 技术成功地将虾青素包封于 Zein 中, 虾青素负载微粒的包封率为 94.4%, 平均粒径为 385.4 nm。X 射线衍射结果表

明虾青素可被包封于 Zein 中, 使晶型状态成功地转化为不定型状态, 增强了虾青素的溶出速度。贮存温度稳定性试验结果表明, 在高温环境下该微粒的稳定性得到大幅度提高。任晓鸣等^[58]将 Zein 和大豆异黄酮加入二氯甲烷和乙醇的混合溶剂中, 之后通过 SAS 技术获得大豆异黄酮-Zein 复合纳米颗粒, 该复合纳米颗粒量平均粒径不超过 200 nm, 其表面负电荷分布在 -34.8~-22.7 mV 之间。

然而, SAS 作为一种新型 Zein-DDS 制备方法, 其机理研究目前尚不完善。过程参数如溶液浓度、溶液流速、物料配比、温度、压力和二氧化碳流率等, 对 Zein-DDS 的形貌、晶型、粒径、粒径分布和载药量等都会产生很大的影响。因此, 采用 SAS 法制备 Zein-DDS 还需进一步研究。

2.3 APP法

肿瘤是一种严重危害人类生命和健康的疾病^[59-61], Torchilin^[62]和 Kobayashi 等^[63]的研究证实, 粒径是影响肿瘤高通透性和滞留效应的一个重要因素, 当药物粒径较大(200~800 nm)时受肿瘤血管中肿瘤窗孔大小的限制, 药物不易进入肿瘤细胞中, 并通过网状内皮系统, 阻碍人体吸收抗癌药物。另一方面, 当粒径小于 6 nm 时, 其会通过肾脏排出。因此, 为了实现肿瘤靶向, 纳米颗粒需要具有合适的尺寸, 即 20~200 nm。传统的纳米制备工艺(如 SAS 法^[57-58]、快速纳米沉淀法^[17]和电流体动力技术^[64])虽然可以制备出纳米粒子, 但由于其设备较为昂贵, 无法大批量生产且无法实现疏水性药物和亲水性药物的共同递送等, 故难以真正运用于工业化生产。因此目前急需开发出一种新型纳米制剂制备工艺。APP 法是由 Wu 等^[8]独创的一种制备具有核壳结构的 Zein-DDS 纳米递送系统, 该新型制备工艺相当于 SAS 沉淀法与喷雾干燥法进行的一种复合制备工艺(图4), 其所制备的纳米粒子直径在 200 nm

左右, 且该 Zein-DDS 可以实现疏水性药物和亲水性药物的共同递送。Wu 等^[8]将叶酸-Zein、卵磷脂、多烯紫杉醇溶解于 70% 乙醇溶液中, 并将其喷入羧甲基壳聚糖水溶液中, 通过冷冻干燥获得负载多烯紫杉醇的 Zein-DSS 纳米粒子, 从而增加多烯紫杉醇的溶出速度和细胞毒性。为了丰富 APP 法在制备纳米粒子方面的应用, Zhang 等^[34]还将 Zein、卵磷脂、白藜芦醇溶解于 70% 乙醇溶液中, 并将其喷入羧甲基壳聚糖水溶液形成沉淀, 通过冷冻干燥获得负载白藜芦醇的 Zein-DDS 纳米粒子, 从而增强了白藜芦醇的溶出速度、抗氧化能力和储存稳定性。该纳米递送系统还可以采用多种其他载体材料对卵磷脂和羧甲基壳聚糖进行替换, 从而扩展该新型制备工艺的使用范围。然而, APP 法作为一种新型 Zein-DDS 制备方法, 其机理研究目前尚不完善。过程参数(如溶液浓度、流速和喷雾压力等)对 Zein-DDS 的形貌、晶型、粒径、粒径分布和包封率等都会产生很大影响。因此, 采用 APP 法制备 Zein-DDS 还需进一步深入研究。

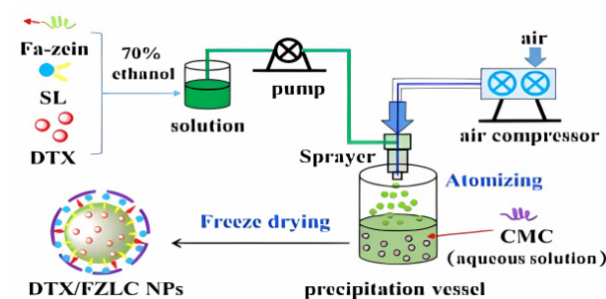


图4 APP法示意图^[8]

Figure 4. Schematic diagram of APP^[8]

将上述各种 Zein-DDS 新型制备工艺进行比较(表2), 有利于研究者理解各种新型制备工艺的特点, 以至于更好地根据实际情况选择适合的新工艺, 从而开展新型 Zein-DDS 制备研究。

表2 Zein-DDS新型制备工艺比较

Table 2. Comparison of new Zein-DDS preparation processes

新型制备工艺	能否获得纳米粒子	仪器价格	能否实现亲疏水性药物共同递送	所得粒子分散是否均匀
BUDP	较难	较便宜	否	较均匀
SAS	能	较贵	否	较均匀
AAP	能	较便宜	能	均匀

注: BUDP: 内置超声透析工艺; SAS: 超临界反溶剂; AAP: 喷雾/反溶剂沉淀工艺。

2.4 Zein-DDS制备新技术

BUDP、SAS法和APP法等技术成功实现Zein-DDS的可控制备。但这些技术仍为间歇式操作，小批量生产，且DDS的形成机制和调控模型的建立仍不完善。因此，为实现智能Zein-DDS的精准构建，仍需对现有技术进行改进或开发更合适的新技术。

本课题组提出CUSP，见图5。这将极大地扩展Zein-DDS新制剂的制备领域，克服传统制备工艺中存在的缺点。在CUSP过程运行中，溶液经膜丝内部流过，而反溶剂处于膜丝外部。基于膜渗析原理，半透膜可截留管内溶质，溶液和反溶剂在中空纤维膜表面不断进行传质，使得管内乙醇浓度降低，促使Zein自组装从而包封药物，复合载体材料可基于分子间的亲疏水作用、氢键和电位差等附着于形成的DDS表面。该过程为缓慢自组装过程，易于实现功能性纳米粒子、疏水性药物或亲水性核酸等共递成分的封装。CUSP过程通过传质消耗膜管内的溶剂，无需引入大量反溶剂，后处理工艺简单，产品回收率高。超声的引入可以强化膜渗析过程，防止膜孔堵塞，同时消除膜管内同一截面的溶液浓度差，利于得到大小均匀的DDS。同时，CUSP为慢速自组装过程，易于通过改变中空纤维膜丝参数、溶液浓度和配比、溶液/反溶剂流率、超声强度等调控DDS的微观结构和封装效果。基于DDS形成机制和过程参数-颗粒微结构性质间关系的探讨，可建立相关的模型，实现DDS的精准制备。

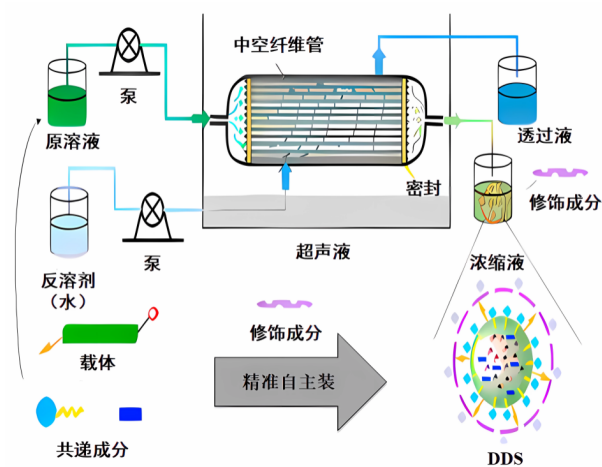


图5 CUSP示意图

Figure 5. Schematic diagram of CUSP

3 结语

与传统制剂产品相比，DDS制剂具有更好地发挥药物特性，且对病变部位具有靶向性的特点。而在DDS产品开发中，载体材料的选择和针对性修饰是目前该领域研究的热点和难点。Zein来源广泛，具有可再生性、良好的生物相容性和可降解性。同时，Zein的分子结构具有可用于修饰的官能团，可以通过与其他生物载体材料复合，形成Zein基纳米载体材料，从而改善稳定性差、易结合血清蛋白和被网状内皮系统截获等不足。以Zein作为载体材料制成了多种功能的DDS制剂，在靶向抗癌、速效抗菌、速化血栓等方面已经得到了应用。目前制备Zein-DDS的主要生产工艺为SAS法、BUDP、APP法和CUSP法。这些新工艺使得Zein-DDS可有效提高药物的稳定性，延缓药物释放及增强药物靶向性。通过新工艺实现亲疏水性药物共同递送将会成为未来的研究热点，例如通过APP法将疏水性的抗菌药物、抗衰老药物及其亲水性的酶抑制剂共同包封于Zein基复合载体材料中，可实现增效的作用。在靶向抗癌方面，可将Liu等^[35]的研究与Hou等^[65]的研究相结合，得到可以识别癌细胞并在癌细胞内部定点释放抗癌药物颗粒。再通过APP法，将其与胆酸钠和羧甲基壳聚糖相结合，形成在胃内稳定、并能顺利被小肠吸收入血的口服纳米制剂，从而为癌症患者在家治疗提供了可能性。

参考文献

- 刘昌孝, 王玉丽. 药物制剂产业化发展的前沿科学技术问题探讨[J]. 中国食品药品监管, 2021, 204(1): 6-17. [Liu CX, Wang YL. Exploration of cutting-edge scientific and technological issues in the industrialization development of pharmaceutical preparations[J]. China Food and Drug Administration, 2021, 204(1): 6-17.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5390.2021.01.001.
- Manzari MT, Shamay Y, Kiguchi H, et al. Targeted drug delivery strategies for precision medicines[J]. Nat Rev Mater, 2021, 6(4): 351-370. DOI: 10.1038/s41578-020-00269-6.
- Tyler DB, Kathryn AW, Samir M, et al. Materials for oral delivery of proteins and peptides[J]. Nat Rev Mater, 2020, 5(7): 127-148. DOI: 10.1038/s41578-019-0156-6.

- 4 Lin QZ, Ge SJ, McClements DJ, et al. Advances in preparation, interaction and stimulus responsiveness of protein-based nanodelivery systems[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 63(19): 4092–4105. DOI: [10.1080/10408398.2021.1997908](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1997908).
- 5 Solanki R, Rostamabadi H, Patel S, et al. Anticancer nano-delivery systems based on bovine serum albumin nanoparticles: a critical review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Part A): 528–540. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2021.10.040](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.040).
- 6 刘贵金, 汪红娣, 江燕斌. 玉米醇溶蛋白用作药物输送系统载体的研究进展 [J]. *化工学报*, 2013, 64(10): 3493–3504. [Liu GJ, Wang HD, Jiang YB. Research progress on using zein as a carrier for drug delivery systems[J]. *Journal of Chemical Engineering*, 2013, 64(10): 3493–3504.] DOI: [10.3969/j.issn.0438-1157.2013.10.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.0438-1157.2013.10.002).
- 7 Yu X, Wu H, Hu H, et al. Zein nanoparticles as nontoxic delivery system for maytansine in the treatment of non small cell lung cancer[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 100–109. DOI: [10.1080/10717544.2019.1704942](https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1704942).
- 8 Wu Z, Li J, Zhang X, et al. Rational fabrication of folate-conjugated zein soy lecithin carboxymethyl chitosan core-shell nanoparticles for delivery of docetaxel[J]. *ACS Omega*, 2022, 7: 13371–13381. DOI: [10.1021/acsomega.2c01270](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01270).
- 9 Chen S, Han Y, Huang J, et al. Fabrication and characterization of layer-by-layer composite nanoparticles based on zein and hyaluronic acid for codelivery of curcumin and quercetin[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(18): 16922–16933. DOI: [10.1021/acsomega.9b02529](https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02529).
- 10 Liu QG, Jing YQ, Han CP, et al. Encapsulation of curcumin in zein/caseinate/sodium alginate nanoparticles with improved physicochemical and controlled release properties[J]. *Food Hydrocolloids*, 2019, 93: 432–442. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.02.003).
- 11 Paliwal R, Palakurthi S. Zein in controlled drug delivery and tissue engineering[J]. *J Control Release*, 2014, 189: 108–122. DOI: [10.1016/j.jconrel.2014.06.036](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.036).
- 12 Patel AR, Bouwens EC, Velikov KP. Sodium caseinate stabilized zein colloidal particles[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(23): 12497–12503. DOI: [10.1021/jf102959b](https://doi.org/10.1021/jf102959b).
- 13 Yuan Y, Li H, Liu C, et al. Fabrication of stable zein nanoparticles by chondroitin sulfate deposition based on antisolvent precipitation method[J]. *Int Biol Macromol*, 2019, 139: 30–39. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2019.07.090](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.090).
- 14 Heep G, Almeida A, Marcano R, et al. Zein-casein-lysine multicomposite nanoparticles are effective in modulate the intestinal permeability of ferulic acid[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 138: 244–251. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2019.07.030](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.030).
- 15 Karthikeyan K, Lakra R, Rajaram R, et al. Development and characterization of zein-based microcarrier system for sustained delivery of aceclofenac sodium[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(1): 143–149. DOI: [10.1208/s12249-011-9731-x](https://doi.org/10.1208/s12249-011-9731-x).
- 16 Zhong QX, Jin MF. Zein nanoparticles produced by liquid-liquid dispersion[J]. *Food Hydrocolloids*, 2009, 23(8): 2380–2387. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2009.06.015](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.06.015).
- 17 Li KK, Zhang X, Huang Q, et al. Continuous preparation of zein colloidal particles by Flash NanoPrecipitation (FNP)[J]. *J Food Eng*, 2014, 127: 103–110. DOI: [10.1016/j.jfoodeng.2013.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.12.001).
- 18 Gomez-Estaca J, Balaguer MP, Gavara R, et al. Formation of zein nanoparticles by electrohydrodynamic atomization: effect of the main processing variables and suitability for encapsulating the food coloring and active ingredient curcumin[J]. *Food Hydrocolloids*, 2012, 28(1): 82–91. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2011.11.013](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.11.013).
- 19 Dan X, Davidson P, Zhong QX. Release and antilisterial properties of nisin from zein capsules spray-dried at different temperatures[J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2011, 44(10): 1977–1985. DOI: [10.1016/j.lwt.2011.07.017](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.07.017).
- 20 Zhong QX, Jin MF, Davidson PM, et al. Sustained release of lysozyme from zein microcapsules produced by a supercritical anti-solvent process[J]. *Food Chem*, 2009, 115(2): 697–700. DOI: [10.1016/j.foodchem.2008.12.063](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.12.063).
- 21 Liu GJ, Li SM, Huang YX, et al. Incorporation of 10-hydroxycamptothecin nanocrystals into zein microspheres[J]. *Chem Eng Sci*, 2016, 155: 405–414. DOI: [10.1016/j.ces.2016.08.029](https://doi.org/10.1016/j.ces.2016.08.029).
- 22 Liu GJ, Wei DW, Wang HD, et al. Self-assembly of zein microspheres with controllable particle size and narrow distribution using a novel built-in ultrasonic dialysis process[J]. *Chem Eng J*, 2016, 284: 1094–1105. DOI: [10.1016/j.cej.2015.09.067](https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.09.067).

- 23 Pang JF, Li ZX, Li SM, et al. Folate-conjugated zein/Fe₃O₄ nanocomplexes for the enhancement of cellular uptake and cytotoxicity of gefitinib[J]. *Biomaterials*, 2018, 53(21): 569–579. DOI: [10.1007/s10853-018-2684-7](https://doi.org/10.1007/s10853-018-2684-7).
- 24 Christopher JC, Owen GJ. Stabilizing zein nanoparticle dispersions with L-carrageenan[J]. *Food Hydrocolloids*, 2017, 69: 28–35. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2017.01.022](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.01.022).
- 25 Patel AR. Functional and engineered colloids from edible materials for emerging applications in designing the food of the future[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(18): 1806809. DOI: [10.1002/adfm.201806809](https://doi.org/10.1002/adfm.201806809).
- 26 Sousa FFO, Luzardo Á, Blanco-Méndez J, et al. Use of 1H NMR STD, WaterLOGSY, and Langmuir monolayer techniques for characterization of drug-zein protein complexes[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(Part A): 790–798. DOI: [10.1016/j.ejpb.2013.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.07.008).
- 27 Shukla R, Cheryan M. Zein: the industrial protein from corn[J]. *Ind Crop Prod*, 2001, 13(3): 171–192. DOI: [10.1016/S0926-6690\(00\)00064-9](https://doi.org/10.1016/S0926-6690(00)00064-9).
- 28 Matsushima N, Danno G, Takezawa H, et al. Three-dimensional structure of maize α -zein proteins studied by small-angle X-ray scattering[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1339(1): 14–22. DOI: [10.1016/S0167-4838\(96\)00212-9](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(96)00212-9).
- 29 Zhang W, Sangtong V, Peterson J, et al. Divergent properties of prolamins in wheat and maize[J]. *Planta*, 2013, 237(6): 1465–1473. DOI: [10.1007/s00425-013-1857-5](https://doi.org/10.1007/s00425-013-1857-5).
- 30 Damla D, Jooyeoun J, Zhao YY, et al. Development and characterization of cellulose nanofiber reinforced hydroxypropyl methylcellulose films functionalized with propolis-loaded zein nanoparticles and its application for cheddar cheese storage[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261(P2): 129790. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2024.129790](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129790).
- 31 Azizi H, Koocheki A, Ghorani B. Structural elucidation of gluten/zein nanofibers prepared by electrospinning process: focus on the effect of zein on properties of nanofibers[J]. *Polym Test*, 2023, 128: 108231–108239. DOI: [10.1016/j.polymertesting.2023.108231](https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2023.108231).
- 32 Giteru SG, Ali MA, Oey I. Recent progress in understanding fundamental interactions and applications of zein[J]. *Food Hydrocolloids*, 2021, 120: 106948–106970. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2021.106948](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.106948).
- 33 Phuong HLT, Wei D, Beom JL, et al. The use of zein in the controlled release of poorly water-soluble drugs[J]. *Int J Pharm*, 2019, 566: 557–564. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2019.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.018).
- 34 Zhang X, Li YJ, Wu ZY, et al. Development of carboxymethyl chitosan-coated zein/soy lecithin nanoparticles for the delivery of resveratrol[J]. *Food Funct*, 2023, 14(3): 1636–1647. DOI: [10.1039/d2fo03180a](https://doi.org/10.1039/d2fo03180a).
- 35 Liu GJ, Pang JF, Huang YN, et al. Self-assembled nanospheres of folate-decorated zein for the targeted delivery of 10-hydroxycamptothecin[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2017, 56(30): 8517–8527. DOI: [10.1021/acs.iecr.7b01632](https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b01632).
- 36 李秀明, 陈野, 王君予. PPC 对挤压成型 Zein-PPC 复合薄膜性质的影响[J]. *食品科学*, 2012, 33(19): 6–10. [Li XM, Chen Y, Wang JY. The influence of PPC on the properties of zein PPC composite films formed by extrusion molding[J]. *Journal of Food Science*, 2012, 33(19): 6–10.] DOI: [CNKI:SUN:SPKX.0.2012-19-003](https://doi.org/CNKI:SUN:SPKX.0.2012-19-003).
- 37 Chen S, McClements DJ, Jian L, et al. Core-shell biopolymer nanoparticles for co-delivery of curcumin and piperine: sequential electrostatic deposition of hyaluronic acid and chitosan shells on the zein core[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(41): 38103–38115. DOI: [10.1021/acsami.9b11782](https://doi.org/10.1021/acsami.9b11782).
- 38 Yuan Y, Li H, Zhu J, et al. Fabrication and characterization of zein nanoparticles by dextran sulfate coating as vehicles for delivery of curcumin[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 1074–1083. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2019.10.149](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.149).
- 39 Wang HJ, Huang JC, Hou L, et al. Prolongation of the degradation period and improvement of the angiogenesis of zein porous scaffolds *in vivo*[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27(5): 92. DOI: [10.1007/s10856-016-5697-2](https://doi.org/10.1007/s10856-016-5697-2).
- 40 Mo XP, Peng XL, Liang XR, et al. Development of antifungal gelatin-based nanocomposite films functionalized with natamycin-loaded zein/casein nanoparticles[J]. *Food Hydrocolloids*, 2021, 113: 106506. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2020.106506](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106506).
- 41 钟浩, 葛德洲, 刘浩. 口服液体剂中 16 种邻苯二甲酸酯类塑化剂残留量的研究[J]. *中国药师*, 2021, 24(11): 556–560. [Zhong H, Ge DZ, Liu H. Research on residual levels of 16 phthalate plasticizers in oral liquid formulations[J]. *China Pharmacist*, 2021, 24(11): 556–560.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.036](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.036).

- 42 Chuacharoen T, Sabliov CM. Stability and controlled release of lutein loaded in zein nanoparticles with and without lecithin and pluronic F127 surfactants[J]. *Colloid Surf A-Physicochem Eng Asp*, 2016, 503: 11–18. DOI: [10.1016/j.colsurfa.2016.04.038](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.04.038).
- 43 Shi YF, Rong S, Guo TX, et al. Fabrication of compact zein–chondroitin sulfate nanocomplex by anti–solvent co–precipitation: prevent degradation and regulate release of curcumin[J]. *Food Chem*, 2024, 430: 137110–137119. DOI: [10.1016/j.foodchem.2023.137110](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137110).
- 44 Wang TX, Li XX, Chen L, et al. Carriers based on zein–dextran sulfate sodium binary complex for the sustained delivery of quercetin[J]. *Front Chem*, 2020, 8: 662–674. DOI: [10.3389/fchem.2020.00662](https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00662).
- 45 Xiao Y, Ho CT, Chen Y, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of genistein–loaded zein/carboxymethyl chitosan nanoparticles with improved water dispersibility, enhanced antioxidant activity, and controlled release property[J]. *Foods*, 2020, 9(11): 1604–1630. DOI: [10.3390/foods9111604](https://doi.org/10.3390/foods9111604).
- 46 Wang R, Han J, Jiang A, et al. Involvement of metabolism–permeability in enhancing the oral bioavailability of curcumin in excipient–free solid dispersions co–formed with piperine[J]. *Int J Pharm*, 2019, 561: 9–18. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2019.02.027](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.027).
- 47 Sehgal A, Kumar M, Jain M, et al. Combined effects of curcumin and piperine in ameliorating benzo(a)pyrene induced DNA damage[J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(11): 3002–3006. DOI: [10.1016/j.fct.2011.07.058](https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.058).
- 48 Gulseren I, Guri A, Corredig M, et al. Effect of interfacial composition on uptake of curcumin–piperine mixtures in oil in water emulsions by Caco–2 cells[J]. *Food Funct*, 2014, 5(6): 1218–1223. DOI: [10.1039/c3fo60554j](https://doi.org/10.1039/c3fo60554j).
- 49 Huang Y, Zhan Y, Luo G, et al. Curcumin encapsulated zein/caseinate–alginate nanoparticles: release and antioxidant activity under in vitro simulated gastrointestinal digestion[J]. *Curr Res Food Sci*, 2023, 6: 100463–100474. DOI: [10.1016/j.crf.2023.100463](https://doi.org/10.1016/j.crf.2023.100463).
- 50 Al–Dhabi NA, Arasu MV, Park CH, et al. An up–to–date review of rutin and its biological and pharmacological activities[J]. *EXCLI J*, 2015, 14: 1459–1463. DOI: [10.17179/excli2014–663](https://doi.org/10.17179/excli2014–663).
- 51 徐宁. 正交试验设计法优化紫萁贯众中紫萁酮和芦丁的闪式提取工艺[J]. *中国药师*, 2020, 23(5): 954–957. [Xu N. Optimization of flash extraction process for Ziguantong and rutin in Ziguanzhong by orthogonal experimental design[J]. *China Pharmacist*, 2020, 23(5): 955–957.] DOI: [CNKI:SUN:ZYSG.0.2020–05–041](https://doi.org/CNKI:SUN:ZYSG.0.2020–05–041).
- 52 Tien AN, Liu BG, Zhao J, et al. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex[J]. *Food Chem*, 2013, 136(1): 186–192. DOI: [10.1016/j.foodchem.2012.07.104](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104).
- 53 Li CC, Chen L, McClements DJ, et al. Preparation and characterization of rutin–loaded zein–carboxymethyl starch nanoparticles[J]. *Food*, 2022, 11(18): 2827–2844. DOI: [10.3390/FOODS11182827](https://doi.org/10.3390/FOODS11182827).
- 54 Geng C, Liu X, Ma J, et al. High strength, controlled release of curcumin–loaded ZIF–8/chitosan/zein film with excellence gas barrier and antibacterial activity for litchi preservation[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 306: 120612–120625. DOI: [10.1016/j.carbpol.2023.120612](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120612).
- 55 Liu G, Wang W, Wang H, et al. Preparation of 10–hydroxycamptothecin proliposomes by the supercritical CO₂ anti–solvent process[J]. *Chem Eng J*, 2014, 243: 289–296. DOI: [10.1016/j.cej.2014.01.023](https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.01.023).
- 56 Liu GJ, Wu ZY, Zhang JW, et al. Particle design of itraconazole by supercritical anti–solvent technology: processing–microstructure–solubility relationship[J]. *Chem Eng Process*, 2020, 154: 108013–108022. DOI: [10.1016/j.cep.2020.108013](https://doi.org/10.1016/j.cep.2020.108013).
- 57 胡曼, 江燕斌. 超临界溶析技术制备玉米蛋白虾青素负载微粒的研究[J]. *现代食品科学*, 2017, 133: 139–145. [Hu M, Jian YB. Research on preparation of corn protein astaxanthin loaded microparticles by supercritical dissolution technology[J]. *Modern Food Science*, 2017, 133: 139–145.] DOI: [10.13982/j.mfst.1673–9078.2017.3.022](https://doi.org/10.13982/j.mfst.1673–9078.2017.3.022).
- 58 任晓鸣, 王丽娟, 王金梅, 等. 超临界 CO₂ 反溶剂法制备大豆异黄酮–玉米醇溶蛋白复合纳米颗粒[J]. *工艺技术*, 2012, 33(24): 273–276. [Ren XN, Wang LJ. Preparation of soybean isoflavone zein composite nanoparticles by supercritical CO₂ anti solvent method[J]. *Process Technology*, 2012, 33(24): 273–276.] DOI: [CNKI:SUN:SPKJ.0.2012–24–063](https://doi.org/CNKI:SUN:SPKJ.0.2012–24–063).
- 59 戴建锋, 黄绳武, 方剑文. 抗肿瘤药物自乳化释药系统研究进展[J]. *中国药师*, 2008, 11(4): 397–399.

- [Dai JF, Huang SW, Fang JW. Research progress on self emulsifying drug release systems for anti-tumor drugs[J]. *China Pharmacist*, 2008, 11(4): 397-399.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2008.04.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2008.04.012).
- 60 刘丽, 苏明珠, 张锦欣. 中国恶性肿瘤患者经济毒性发生率的 Meta 分析: 基于患者报告经济毒性综合评分量表 [J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(11): 1269-1274. [Liu L, Shu MZ, Zhang JX. Meta analysis of the incidence of economic toxicity in Chinese malignant tumor patients: based on the patient reported economic toxicity comprehensive scoring scale[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2023, 23(11): 1269-1274.] DOI: [10.7507/1672-2531.202306083](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202306083).
- 61 许晓宇, 李兴昶, 吕诗剑. 前列腺癌诊疗中前列腺特异膜抗原分子靶向探针的应用 [J]. *华西医学*, 2020, 35(1): 98-102. [Xu XY, Li XC, Lyv SJ. Application of prostate specific membrane antigen molecular targeting probes in the diagnosis and treatment of prostate cancer[J]. *West China Medical Journal*, 2020, 35(1): 98-102.] DOI: [10.7507/1002-0179.201911075](https://doi.org/10.7507/1002-0179.201911075).
- 62 Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3): 131-135. DOI: [10.1016/j.addr.2010.03.011](https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.03.011).
- 63 Kobayashi H, Watanabe R, Choyke PL. Improving conventional enhanced permeability and retention (EPR) effects; what is the appropriate target[J]. *Theranostics*, 2014, 4(1): 81-89. DOI: [10.7150/thno.7193](https://doi.org/10.7150/thno.7193).
- 64 Yu DG, Wang X, Liao YZ, et al. Helicid-loaded zein microparticles prepared using electrohydrodynamic atomization[J]. *Applied Mechanics and Materials*, 2012, 164: 487-491. DOI: [10.4028/www.scientific.net/AMM.164.487](https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.164.487).
- 65 Hou H, Zhang D, Lin J, et al. Zein-paclitaxel prodrug nanoparticles for redox-triggered drug delivery and enhanced therapeutic efficiency[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(44): 11812-11822. DOI: [10.1021/acs.jafc.8b04627](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04627).

收稿日期: 2024 年 02 月 24 日 修回日期: 2024 年 05 月 23 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳