

野玫瑰果黄酮对黄嘌呤氧化酶抑制及其包埋物 纳米颗粒理化性质与生物活性研究进展

高峰, 佟思漫, 于亚莉*, 张铁华, 杨婉露

吉林大学食品科学与工程学院, 吉林 长春

收稿日期: 2021年9月23日; 录用日期: 2021年10月23日; 发布日期: 2021年10月28日

摘要

野玫瑰果是东北地区特有的一种山野果, 分布广泛, 资源丰富且价廉易得。果实含有多种功效成分, 具有较高的保健、医药价值, 属于可在保健食品中添加的中药材, 具有优良的抗疲劳、抗氧化、提高免疫力等生理活性。本文综述了野玫瑰果(刺玫果)中提取的黄酮化合物对黄嘌呤氧化酶抑制作用的研究进展, 以及其包埋物纳米颗粒理化性质和生物活性的研究进展。以期为刺玫果的开发提供参考, 以及为进一步的黄酮化合物研究提供理论基础与研究思路。

关键词

刺玫果, 黄酮, 黄嘌呤氧化酶, 纳米颗粒, 包埋

Research Progress on Inhibition of Xanthine Oxidase by Flavonoids of *Rosa glutinosa* and Physicochemical Properties and Biological Activities of Embedded Nanoparticles

Feng Gao, Siman Tong, Yali Yu*, Tiehua Zhang, Wanlu Yang

School of Food Science and Engineering, Jilin University, Changchun Jilin

Received: Sep. 23rd, 2021; accepted: Oct. 23rd, 2021; published: Oct. 28th, 2021

Abstract

Wild rose hip is a kind of wild fruit unique to Northeast China. It is widely distributed, abundant

*通讯作者。

文章引用: 高峰, 佟思漫, 于亚莉, 张铁华, 杨婉露. 野玫瑰果黄酮对黄嘌呤氧化酶抑制及其包埋物纳米颗粒理化性质与生物活性研究进展[J]. 农业科学, 2021, 11(10): 957-967. DOI: 10.12677/hjas.2021.1110128

and cheap. Fruit contains a variety of functional components, has high health care, medical value, belongs to the Chinese medicinal materials can be added in health food, has excellent anti-fatigue, anti-oxidation, improve immunity and other physiological activities. In this paper, the research progress on the inhibition of flavonoids extracted from *Rosa cereus* on xanthine oxidase and the physicochemical properties and biological activities of its embedded nanoparticles are reviewed in order to provide a reference for the development of Cimeiguo, and to provide a theoretical basis and research ideas for the further research of flavonoids.

Keywords

Rose Hips, Flavonoids, Xanthine Oxidase, Nanoparticles, Embedding

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

野玫瑰果(*Rosa davurica* Pall), 又称为刺玫果、山刺玫、野蔷薇, 是一种食、药同源的植物资源[1], 广泛分布于东北及内蒙、山西等省。刺玫果富含黄酮类化合物、三萜类、鞣质、维生素及一些人体必需氨基酸和矿物质元素等[2]。多项实验证明, 刺玫果具有抗衰老、抗疲劳、保护心血管等药理学作用[3] [4]。黄酮类化合物主要是由异黄酮、黄酮醇构成, 天然黄酮类化合物是一种重要的植物次生代谢产物, 在高等植物的根、茎、叶、花、果实中广泛存在[5]。

黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)可以催化氧化次黄嘌呤和黄嘌呤物质, 并产生尿酸, 是体内核酸代谢过程中极为重要的酶[6], 由一个同源二聚体组成, 每个亚基有 3 个结构域[7], 是治疗组织氧化损伤、痛风和其他与高尿酸血症相关疾病的有效靶点[8], 所以寻找高效低毒的 XOD 抑制剂具有十分重要的意义。在已有研究中发现, 天然产物的 XOD 抑制剂更为安全, 所以以天然黄酮化合物作为 XOD 抑制剂来研究, 为治疗痛风及其他相关疾病的药物研究提供更多选择。而许多黄酮化合物的药理活性对温度、pH 值等条件因素很敏感, 其稳定性、生物活性经过胃肠道消化后会受到一定程度的影响, 要避免这一类因素的影响, 采用合适的包埋技术成为提高黄酮类抑制剂稳定性、保护其生物活性的重要途径[9]。相对于传统的包埋技术而言, 纳米包埋体系具有大量的优势, 它粒径较小、有较高的比表面、可降低药物的副作用、提高药效等。本综述主要介绍了几种纳米包埋技术的研究进展, 以期黄酮化合物的发展提供更好的研究方向。

2. 黄酮化合物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用

近年来以刺玫果作为主要原料的保健食品开发受到了大家的关注[10], 刺玫果经提取、纯化后制得的提取物具有活血理气的功效, 可用于治疗高脂血症及冠心病等。这主要是因为刺玫果中的黄酮化合物具有较好的生物活性, 可以抗癌、消炎以及降糖等。刺玫果中黄酮成分种类丰富, 常见的有金丝桃苷、高良姜素、山奈酚、槲皮素及木犀草素等。

2.1. 刺玫果

野玫瑰果通常称为刺玫果, 属蔷薇科蔷薇属野蔷薇种落叶小灌木, 枝上有密刺, 夏季开花, 秋冬果熟, 果实红色, 味酸甜, 是一种经济价值极高的野生果类[11]。天然刺玫果主要生长于东北大、小兴安岭

的原始森林及华北部分地区, 种植区域和产量十分有限[12]。刺玫果中有丰富的营养物质, 其中 V_C 、微量元素 Se 和总氨基酸的含量是目前所报道的水果、蔬菜及其他鲜食品中极少见的高含量[13]。前苏联第八版、九版药典中记载其可用于治疗坏血病, 将其列为提高机体抗力的重要植物药[14]。它还有抗衰老、抗疲劳、抗血栓以及抗氧化活性等生物活性。

2.1.1. 抗衰老作用

翟春梅等[15]以果蝇为模型生物, 探讨基于果蝇模式生物的刺玫果抗衰老活性机制, 结果发现刺玫果醇提物可延长果蝇寿命, 可改善果蝇 MDA、SOD、GSH 等氧化相关指标和糖原、LDH、 Na^+K^+ -ATP 酶、 $Ca^{2+}Mg^{2+}$ -ATP 酶等能量代谢相关指标。怀雪等[16]也以果蝇为实验对象, 在培养基中添加低(0.115%)、中(0.461%)、高(1.845%)不同浓度的刺玫果冻干粉喂养果蝇, 发现当给药剂量为中(0.461%)剂量时, 雌雄果蝇的平均寿命达到最高, 证明刺玫果可延缓果蝇寿命且在中剂量时效果最好。这些研究结果进一步阐明了刺玫果抗衰老的作用机制。

2.1.2. 抗疲劳作用

刺玫果作为新型保健食品, 在抗疲劳方面也有作用。秦汝兰等[17]将小鼠分为空白对照组、人参水煎液阳性组($0.135\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、山刺玫果多糖高剂量组($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中剂量组($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、低剂量组($25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 按照 $0.1\text{ mL}\cdot 10\text{g}^{-1}$ 剂量灌胃给药, 量化的比较了血乳酸(BLA)、肝糖原(LG)、肌糖原(MG)、血尿素氮(BUN)等的含量及肝脏与血清中总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物歧化酶(GSH-Px)的活性、丙二醛(MDA)含量, 得出山刺玫果多糖具有一定的抗疲劳和抗氧化作用。

2.1.3. 抗血栓作用

任婧等[18]将不同浓度的黄刺玫果实醇提物分别加入大鼠富血小板血浆中, 体外测定不同浓度黄刺玫果醇提物组血浆凝血酶时间(PT)、凝血酶时间(TT)、部分凝血酶原时间(APTT)等, 并与空白组比较, 结果显示黄刺玫果醇提物组正常人血浆 APTT, PT, TT 时间均显著延长($P < 0.01$), 得出黄刺玫果实醇提物具有抗凝和抑制实验性血栓形成的作用。这对由血栓所导致的各种心脑血管疾病的药物开发有着重要的意义, 这也表明刺玫果在心脑血管方面具有较好的研究前景。

2.1.4. 抗氧化活性作用

符群等[19]采用高剪切乳化技术辅助乙醇提取刺玫果活性成分, 对刺玫果醇提取物中总多酚、总黄酮、槲皮素和绿原酸进行提取, 利用 Pearson 法与 DPPH \cdot 、OH \cdot 和 ABTS $^+$ 的清除能力做相关性研究, 结果表明总黄酮与 DPPH \cdot 、OH \cdot 、ABTS $^+$ 这 3 种自由基清除率相关系数最大, 并与这 3 者清除能力的相关系数分别为 0.886、0.976、0.989 ($P < 0.01$)。该实验证明刺玫果具有抗氧化活性的作用, 可以作为一种很有潜力的天然抗氧化剂。

2.2. 黄酮化合物

黄酮类化合物(flavonoids)是自然界中存在较为广泛的一类物质, 它是植物多酚类的代谢物, 大多有颜色[20]。它通常是指两个具有酚羟基的苯环(A 环与 B 环)通过中间三碳环(C 环)相互联结而成的具有 $C_6-C_3-C_6$ 结构的一系列化合物[21]。根据化学性质及 A、B、C 环上的取代基位置的不同, 可将黄酮类化合物分为异黄酮、查耳酮、二氢黄酮类、黄酮、黄酮醇、花色苷、黄烷酮醇、儿茶酚、原花色苷等。黄酮类化合物数量众多且结构复杂多样, 目前已报道的数目超过 5000 种, 其类型接近 20 种。研究显示, 黄酮类化合物广泛分布于各种药用植物中, 是许多中华民族医药的有效成分。它具有抗氧化、防止血管增生、抗肿瘤、抗病毒、降血糖血脂、抗骨质疏松等多种生物活性。

2.2.1. 抗肿瘤作用

黎丹戎等[22]将移植人卵巢癌 SKOV3 细胞的裸鼠随机分为 5 组, 汉黄芩素高剂量组($600 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、汉黄芩素低剂量组($300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、空白对照组、顺铂治疗组($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和联合用药(顺铂 + 汉黄芩素)组, 并对裸鼠提取的 DNA 进行 PCR 检测, 结果显示汉黄芩素对 SKOV3 移植瘤有明显的抑瘤作用, 高剂量组抑瘤率达 56.67% (与对照组比较, $P = 0.002$); 低剂量组抑瘤率达 38.10% ($P = 0.019$), 化疗组抑瘤率达 50.83% ($P = 0.004$), 联合用药组的抑瘤率为 66.9%。李富华等[23]以两种苦荞麸皮(重庆酉阳 T1, 四川西昌 T2)为实验材料, 采用人肝癌细胞 HepG2 为细胞模型, 来研究苦荞麸皮黄酮的细胞抗氧化活性及对 HepG2 细胞抗增殖活性, 结果为 T1 和 T2 苦荞麸皮黄酮的细胞抗氧化值分别为(44.4 ± 5.2)、(52.5 ± 2.7) mol QE/100g (PBS 清洗); (32.9 ± 3.2)、(30.9 ± 2.2) mol QE/100g (不经 PBS 清洗)。T1 和 T2 苦荞麸皮黄酮对 HepG2 细胞增殖的抑制率分别约为 51% 和 82% ($P < 0.01$), 二者相应的 EC_{50} 值分别为(23.0 ± 0.5) mg/mL 和(13.7 ± 0.1) mg/mL, 因此苦荞麸皮中的黄酮具有一定的体外细胞抗氧化和抗增殖的能力。结合以上两种结论以及近年来的其他研究成果证实总黄酮对肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、白血病等多种癌症均有一定的防治作用。

2.2.2. 抑菌作用

黄酮类化合物具有广谱抑菌性, 多种耐抗生素的细菌依然对其敏感, 并且该类化合物不易产生耐药性, 为治疗皮炎、痤疮、皮肤病等疾病新药物的研制、饲料添加剂及食品、化妆品防腐剂的研制提供了一个重要方向。陈学红等[24]以绿芦笋皮为实验材料, 用微波辅助法提取其中的黄酮类化合物, 测定其对几种菌的抑制性能, 实验结果为芦笋皮黄酮对大肠杆菌、黑曲霉和酵母菌的最大抑菌圈直径分别为 26、14、11 mm, 最低抑菌浓度分别为 1.90、2.61、2.14 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 因此芦笋皮黄酮对大肠杆菌的抑菌能力最强, 其次是黑曲霉、酵母菌。杨辑等[25]对薇菜异黄酮进行微波辅助提取, 通过正交试验, 确定了异黄酮的最佳提取工艺, 提取率为 0.3783%, 并对薇菜异黄酮做了抗菌谱的测定, 结果显示薇菜异黄酮对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 为 6.25%, 对根霉的 MIC 为 12.5%, 对枯草芽孢杆菌和啤酒酵母的 MIC 为 25%。

2.2.3. 防治糖尿病肾病作用

高群等[26]采用腹腔注射链脲佐菌素制备糖尿病大鼠模型, 连续灌胃给予酸枣仁黄酮 28 d, 通过大鼠尿液、血液及组织标本, 检测大鼠体重、空腹血糖及肾功能等; 采用原位末端标记法, 检测肾脏细胞凋亡。结果与糖尿病模型组相比, 大鼠体重及空腹血糖无明显变化($P > 0.05$), 但肾功能指标明显改善, 肾皮质 MDA 含量显著下降($P < 0.05$), SOD 活性显著升高($P < 0.05$); 肾脏凋亡细胞数显著减少($P < 0.05$, $P < 0.01$), 从而得出黄酮可起到防肾病的作用。目前有许多研究都证明黄酮化合物与西药联用可以从不同机制、不同途径治疗糖尿病肾病, 这对肾病药物的研发有着重要意义。

2.2.4. 调节肠道菌群作用

胃肠道是人体最大的免疫器官, 保护胃肠道健康越来越受到人们的关注, 因而黄酮类化合物调节肠道菌群作用也越来越受到重视。祝春梅等[27]以雌性大鼠为实验对象, 皮下注射补充大豆异黄酮, 运用细菌培养方法分别计算每克盲肠内容物中乳酸杆菌和大肠杆菌数量。结果显示大豆异黄酮能够选择性地抑制大肠杆菌的生长, 促进有益菌乳酸杆菌的生长, 调节肠道微生物的微生态平衡。

2.3. 刺玫果中的黄酮化合物

2.3.1. 槲皮素

槲皮素(quercetin), 化学式为 $C_{15}H_{10}O_7$, 是自然界中广泛存在的一种黄酮类化合物[28], 具有多种有效的生物活性, 可以抗癌、抗炎和抗菌, 降糖降压、免疫调节及心血管保护作用[29], 还可以抗氧化及清

除自由基。孙怡等[30]使用 MTT 法观察到槲皮素具有抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞生长的能力, 阻断 MDA-MB-231 细胞迁移、运动以及侵袭。梁艳玲等[31]在槲皮素对心血管保护作用方面进行了论述, 发现槲皮素能抑制低密度脂蛋白的氧化、内皮依赖性血管扩张剂效果, 减少黏附分子及其他的炎症标志物的产生。同时, 姚芳芳等[32]通过研究槲皮素对腺嘌呤 + 盐酸乙胺丁醇诱导的高尿酸血症大鼠血尿酸及抗氧化能力的影响, 发现槲皮素能显著降低高尿酸血症大鼠血尿酸(SUA)、尿素氮(SUN)、肌酐(SCr)和丙二醛(MDA)的水平, 提高超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)的水平, 从而得出槲皮素能有效降低高尿酸血症动物模型血清中尿酸水平, 增强机体总抗氧化能力, 可以有效的治疗高尿酸血症和痛风[33]。近年来将槲皮素试用于多种疾病的治疗, 都取得了良好的效果, 尤其在抗肿瘤方面, 故合理的开发和利用这一类丰富的天然药物资源, 对人类健康十分有意义。

2.3.2. 木犀草素

木犀草素(luteolin), 化学式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 也是一种天然的黄酮类化合物, 它与槲皮素生物活性相似, 也具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤、抗炎等生物活性[34]。Rooban 等[35]用亚硒酸盐体外诱导大鼠晶状体病变, 发现亚硒酸盐显著降低了 SOD 和 CAT 的活性, 而木犀草素改善了这种变化, 使其活性恢复。木犀草素的抗炎活性也广受大家关注, Theoharides 等[36]制造膳食类黄酮制剂, 该制剂含有木犀草素等主要黄酮化合物, 将该制剂用于 37 名自闭症儿童, 初步研究显示 75% 的儿童胃肠道和过敏症状显著改善, 50% 的儿童注意力得到提升等。目前一些研究显示已经将木犀草素作为潜在的抗炎药。

2.3.3. 山奈酚

山奈酚(kaempferol), 化学式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 广泛存在于蔬菜、水果、中草药等天然植物中。它除了具有抗氧化、抗炎、抗癌等生物活性外, 还可以防治糖尿病、动脉粥样硬化和骨质疏松, 以及保护心肌和肝脏, 抑制蛋白激酶等多方面的营养保健作用[37], 它也是较好的保健食品。郭媛媛等[38]通过 ERS 诱导剂衣霉素诱导 HL-7702 细胞发生凋亡, 从而得出山奈酚可能通过干预 CHOP 通路, 抑制 CHOP 的表达, 从而达到保护 ERS 诱导的肝细胞损伤的作用。刘贵波等[39]探讨了山奈酚对糖尿病大鼠血糖、胰岛素抵抗及血脂生化水平的影响, 以高糖高脂饲料喂养加腹腔注射链脲佐菌素建立 2 型糖尿病大鼠模型, 灌胃给予山奈酚 50、100、200 mg/(kg·d), 10 周后进行血浆胰岛素水平测定, 酶法测定血浆总胆固醇、甘油三酯、尿素氮和肌酐含量。结果发现经山奈酚给药处理后, 大鼠血糖含量、胰岛素抵抗均有所降低, 同时, 血脂生化指标均存在下降趋势。这就说明山奈酚有糖尿病治疗功效, 有望用于 2 型糖尿病治疗。

2.3.4. 金丝桃苷

金丝桃苷(Hyperoside, Hyp), 又名槲皮素-3-O- β -D 吡喃半乳糖苷[40], 是一种黄酮醇苷类化合物, 具有抗炎、利尿、止咳等作用, 还可改善心肌功能、抗抑郁等作用[41]。夏骏等[42]通过金丝桃苷诱导 HIF-1 α /HO-1 信号通路, 激活脓毒症大鼠 HIF-1 α 和 HO-1 蛋白的表达, 与模型组比较, 给药组左心室收缩压(LVSP)、左室压最大升高率(+dp/dtmax)、左室压最大降低率(-dp/dtmax)、HIF-1 α 和 HO-1 水平均显著升高, 左心室舒张末压(LVEDP)、cTnI、BNP、TNF- α 和 IL-1 β 水平均显著降低($P < 0.05$), 最终得出结论金丝桃苷对脓毒症心肌损伤大鼠心脏具有一定保护作用。刘兆祥等[43]通过研究金丝桃苷对高脂饮食结合小剂量链脲佐菌素(STZ)诱导的 II 型糖尿病小鼠心肌病变的影响, 得出金丝桃苷能降低糖尿病小鼠空腹血糖, 降低肌钙蛋白 I、MDA 含量, 增加 SOD 含量, 提高射血分数 EF、短轴缩短距 FS 值, 从而改善心肌功能, 对糖尿病引起的心肌损伤具有保护作用。金丝桃苷可改善糖脂代谢, 具有较好的调节糖脂代谢功能, 对糖尿病引起的心肌损伤具有保护作用。金丝桃苷对心肌的保护作用和细胞凋亡的药理研究越发得到重视, 有望成为治疗多种急慢性疾病, 如急性酒精中毒、肝硬化、糖尿病、抑郁症和抗高原环境引起的氧化应激损伤的潜在中药有效单体。

2.4. 黄酮化合物对酶的抑制作用

2.4.1. α -葡萄糖苷酶

α -葡萄糖苷酶又叫 α -D-葡萄糖苷水解酶, 在自然界广泛分布, 种类繁多, 性质各异, 几乎存在于所有生物体内。目前研究的 α -葡萄糖苷酶绝大多数都来自于微生物, 少数来自于植物和动物。它在人类的糖原降解和动物、植物、微生物的糖类代谢方面具有重要的生理功能[44]。由于 α -葡萄糖苷酶能够水解低聚糖释放出葡萄糖, 最终导致餐后高血糖, 因此, α -葡萄糖苷酶抑制剂可以从源头上延缓葡萄糖的产生, 降低餐后高血糖, 是 II 型糖尿病治疗的靶点之一[45]。刘合生等[46]利用酶抑制动力学、热力学方法及荧光淬灭光谱研究了三种杨梅黄酮化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用及其可能的抑制机制。结果显示三种黄酮化合物对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用均优于阿卡波糖($IC_{50} = 164.19 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 以杨梅素效果最佳($IC_{50} = 4.09 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 其次为矢车菊素-3-O-葡萄糖苷($IC_{50} = 68.23 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 杨梅苷较差($IC_{50} = 80.37 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)。这个研究为新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂的设计和开发提供了新思路。

2.4.2. 脂氧合酶

脂氧合酶(LOX)俗称脂肪氧化酶、脂肪加氧酶或脂肪氧合酶, 是一种含非血红素铁蛋白的氧合酶, 酶蛋白由单肽链组成, 属氧化还原酶[47], 是植物代谢的关键酶。它的一些氧化产物可能会导致果蔬加工制品产生不良的风味, 比如说大豆的豆腥味, 以及可能使油脂和含油食品在贮藏和加工过程中发生色、香、味的劣变等。脂氧合酶抑制剂不仅可以抑制这种劣变, 还能对人的心血管疾病起到治疗作用。吴桂玲等[48]以亚油酸钠为底物, 采用紫外可见分光光度法研究了毛尖茶叶中的黄酮类化合物对大豆脂氧合酶活性的抑制作用。结果显示大豆脂氧合酶在 60°C 时酶的活力为 37.165。根据公式 $Y = (B_0 - B_1)/B_0 \times 100\%$ 分别计算得不同浓度的黄酮类化合物对大豆脂氧合酶的抑制率。所以证明毛尖茶叶中的黄酮类化合物对大豆脂氧合酶有一定的抑制效果, 并且随着黄酮类化合物的浓度的增加抑制效果增强。依据此研究, 可为寻找天然的 LOX 抑制剂奠定了一定的理论基础。

2.4.3. 酪氨酸酶

酪氨酸酶(TYR)又称多酚氧化酶、儿茶酚氧化酶等, 是一种结构复杂的含多亚基的含铜氧化还原酶, 广泛存在于微生物、动植物和人体中[49]。酪氨酸酶表现异常, 有可能会出现黑色素瘤及早发性老年痴呆疾病等, 黑色素异常生成造成的色素沉着是动物衰老及果蔬褐变的重要表现[50]。故酪氨酸酶抑制剂应用广泛, 涉及美容保健、色素型皮肤病治疗、病虫害防治以及食品保鲜等多个领域。樊美慧等[51]以体外酪氨酸酶为靶点, 运用多种光谱学方法和分子模拟手段, 总结了黄酮类化合物对酪氨酸酶抑制能力和构效关系, 结果显示杨梅素、二氢杨梅素和槲皮素均具有较强的酪氨酸酶抑制能力, 其半数抑制浓度 IC_{50} 值分别为 $(8.45 \pm 0.25) \times 10^{-5}$ 、 $(3.66 \pm 0.14) \times 10^{-5}$ 和 $(3.08 \pm 0.74) \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 这些研究以期酪氨酸酶抑制剂的功能化开发提供理论依据。

2.4.4. 黄嘌呤氧化酶

黄嘌呤氧化酶(XOD)由一个同源二聚体组成, 每个亚基有 3 个结构域, 它可以促进尿酸的生成。当体内的尿酸浓度过高且长时间超过正常水平将引发高尿酸血症, 并进一步发展成痛风。通过调节 XOD 在人体中的活性, 使尿酸在体内保持正常水平, 可以实现预防和治疗痛风[52], 所以抑制 XOD 活性是一种较理想的高尿酸血症治疗手段, 大力研发 XOD 抑制剂有着巨大潜力和价值[53]。XOD 抑制剂有两种途径: 人工合成以及天然来源。天然植物来源更受欢迎, 极具发展前景。程富胜等[54]使用栲白皮提取物来调节 XOD 的活性, 当栲白皮提取物剂量达到 30 g/kg 时, 各组织中 XOD 活力增强, 使机体氧化能力增强, 促进机体抗菌、抗病毒和杀虫作用。李美萍等[55]从艾叶中提取总黄酮以及总酚, 通过体外酶

学实验测定其对 XOD 的抑制率、抑制动力学、与别嘌呤醇协同作用及抗氧化能力,结果显示 0.96 $\mu\text{g/mL}$ 醇提取物抑制 XOD 效果与 16.13 $\mu\text{g/mL}$ 别嘌呤醇的抑制效果相当,抑制率达到 94.01%。所以证明黄酮以及酚类物质对 XOD 具有较好的抑制作用,黄酮化合物是良好的 XOD 抑制剂。

2.5. 黄酮化合物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用

于思慧等[56]从红花中提取了 7 种(100 $\mu\text{mol/L}$)较好的黄酮化合物来抑制黄嘌呤氧化酶的活性,抑制率均超过 50%,其中槲皮素、杨梅素和木犀草素抑制活性更明显,其 IC_{50} 分别为 4.89, 3.03 和 7.72 $\mu\text{mol/L}$ 。李英等[57]通过对金银花药材中黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选,发现槲皮素、木犀草素等黄酮化合物有很好抑制活性,其 IC_{50} 分别为 6.46 和 2.08 $\mu\text{mol/L}$,且黄酮类化合物苷元活性远远大于苷的活性。秦晶晶等[58]从荞麦叶大百合中提取总黄酮,比较总黄酮与 V_C 对 DPPH 自由基的清除活性大小,结果显示荞麦叶大百合总黄酮与 V_C 的 EC_{50} 分别为 4.439 $\mu\text{g/mL}$ 和 18.746 $\mu\text{g/mL}$,可得总黄酮对 DPPH 自由基清除率明显高于 V_C ,具有较强的抗氧化活性,故可作为良好的黄嘌呤氧化酶抑制剂。近年研究表明槲皮素、木犀草素等这些黄酮化合物有望开发出活性更好、剂量更小的抗高尿酸血症、抗痛风药物。

3. 黄酮化合物包埋理化性质与生物活性

由于许多黄酮化合物的药理活性对光、温度、酸度值等条件因素很敏感,所以存在水溶性差、稳定性不高等问题,存放的过程中可能会发生结构、性能的改变,致使其丧失生物活性,限制其应用[59]。要提高黄酮化合物的稳定性,就要寻找合适的包埋技术来保护其生物活性。由于传统型包埋载体在应用过程中存在局限性,此时纳米包埋技术应运而生[60]。

3.1. 微胶囊技术

微胶囊包埋是用特殊手段将需要包被的物质包裹在微小封闭的聚合物薄膜中形成 1~500 μm 微囊的技术[61]。目前多种植物中的黄酮化合物都采用微胶囊技术制成黄酮微胶囊,来进行抗氧化性研究、体外的消化模拟等。常用的壁材有海藻酸钠、 β -环糊精以及明胶等。何畅等[62]以海藻酸钠为壁材,采用锐孔法制备分蘖洋葱黄酮微胶囊,确定最佳优化工艺条件为:海藻酸钠浓度 1.50%,芯壁比 1:3 (g/g),氯化钙的浓度 2.0%,乳化剂用量 1.00%,在此条件下,产品的平均包埋率可达 75.472%,再进行胃肠液模拟体外消化,经电镜法观察超微结构看出产品成形性较好,无漏洞,分布均匀。有利于黄酮类化合物在人体内的消化吸收,为分蘖洋葱黄酮化合物研究奠定基础。李秀等[63]以 β -环糊精为壁材,制备枸杞叶黄酮微胶囊,优化得到最佳制备工艺条件为:芯壁比 1:13.47、搅拌温度 51.18 $^{\circ}\text{C}$ 、搅拌时间 30 min、 β -环糊精浓度 5.61%,在此条件下制备的枸杞叶黄酮微胶囊的黄酮包埋率为 78.40%,并研究了不同贮藏条件下枸杞叶黄酮微胶囊的稳定性。结果显示,在高温、强光、氧气以及高湿环境下,所制备的枸杞叶黄酮微胶囊较未包埋的黄酮提取物均具有较高的黄酮保留率,贮藏稳定性良好。这些研究成果都有效地证明了微胶囊技术可以提高黄酮提取物的贮藏稳定性,并有利于对黄酮化合物的后续研究。

同时,最新研究利用糖基化修饰技术,以乳清蛋白和菊粉为研究对象,制备乳清蛋白-菊粉糖基化复合物为壁材,探讨干/湿热糖基化反应条件对乳清蛋白-菊粉糖基化复合物的理化特性与抗氧化性能的影响,进而为微胶囊技术提供新思路,同时也拓展糖基化蛋白改性技术。

3.2. 脂质体技术

脂质体是由脂质双分子层组成包裹一定内水相空间的小球性囊泡,可以保护药物免受外部刺激,提高药物的水溶性,增加药物转运效率[64]。近年来研究表明脂质纳米系统可以有效抑制胃部对黄酮化合物的消化作用,同时促进其在肠道的吸收,是黄酮化合物理想的载体之一[65]。龚双梅等[66]通过研究三

种天然黄酮槲皮素、山奈酚及木犀草素与卵磷脂脂质体的结合性质,探讨脂质体稳定黄酮的机制。结果表明卵磷脂脂质体对木犀草素起到明显的稳定和保护作用,但对槲皮素和山奈酚作用较弱。黄丽燕等[67]采用乙醇回流法提取枇杷叶中黄酮类物质,得到黄酮最佳提取工艺为乙醇体积分数为70%,料液比为1:60,提取温度为80℃,提取时间为1.5 h;黄酮脂质体最佳处方为卵磷脂与胆固醇的质量比为4:1,卵磷脂与黄酮的质量比为20:1,磷酸盐缓冲液pH值为5.8。结果显示,由于脂质体的制备增加了黄酮的稳定性,使得黄酮脂质体的抗氧化效果明显好于黄酮溶液。这些实验结果对提高黄酮脂质体的开发利用具有一定的理论指导意义。

3.3. 纳米颗粒

纳米颗粒是20世纪80年代以来纳米材料领域的研究热点之一,目前作为药物纳米载体已在医药领域得到广泛应用,但在食品领域的研究仍在起步阶段[68]。纳米颗粒具有适用范围广,能够包埋亲水型和亲油性功能性营养物质,营养物质的载量高以及易于构建和应用方便等特性,将纳米颗粒用来包载黄酮化合物也是近年来的热点。可以将黄酮化合物制成纳米颗粒,也可以采用2种或2种以上材料联合制备黄酮纳米颗粒。

3.3.1. 槲皮素纳米颗粒

闫鑫等[69]采用乳化溶剂挥发法制备了载槲皮素纳米粒(QC-PLGA NPs),最佳制备工艺为0.2%聚乙烯醇,PLGA质量浓度 $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,油/水相体积比1:35,槲皮素用量5 mg,冻干保护剂为2%乳糖,最终测得粒径约160 nm,包封率大于80%。实验结果显示QC-PLGA纳米粒冻干粉制备工艺简单可行、性质稳定、易储存,相比槲皮素原料药具有明显的缓释作用。可见将槲皮素制成纳米颗粒能够有效改善槲皮素的稳定性和水溶性,提高其抗氧化性、抗癌活性和抗菌性等性能。

3.3.2. 牛血清白蛋白纳米颗粒

采用2种及以上材料联合制备黄酮纳米颗粒,常用蛋白质大分子与黄酮类化合物的结合,如牛血清白蛋白与黄酮化合物结合。这样可以减缓黄酮类化合物的氧化进程,保护黄酮类化合物。牛血清白蛋白(BSA)是一种大量存在的动物蛋白,是牛血清中的主要蛋白,约占牛血清总蛋白的40%,具有良好的生物学功能,可以与许多生物小分子发生作用,具有无抗原性、可降解和无毒等优点[70],是生物活性分子的运载体和存储体[71]。用BSA将几种黄酮化合物进行包埋,比较包埋前后的稳定性、清除自由基的能力并模拟胃肠道消化后对黄嘌呤氧化酶的抑制能力,对研究是非常有价值的。周瑞等[72]用BSA与槲皮素(QUE)按1:8的摩尔比结合形成BSA-QUE纳米颗粒,测得粒径42.5 nm, ζ -电势为-25.64 mV,且BSA-QUE纳米颗粒对DPPH·和ABTS+清除率高于QUE本身。崔敏等[73]通过美拉德改性制备牛血清白蛋白-葡聚糖纳米颗粒,最佳制备条件为葡聚糖分子量70 kDa,葡聚糖与牛血清白蛋白体积比4:1,共价化合物浓度4.0 mg/mL,pH值5.5。用纳米颗粒对蛋清肽包埋,最终制成口服液。石振鹏等[74]也是通过美拉德反应制得牛血清白蛋白-葡聚糖纳米颗粒,比较牛血清白蛋白-葡聚糖纳米颗粒(BSA-lutein)与牛血清白蛋白-葡聚糖-叶黄素纳米颗粒(DBSA-lutein)包埋的基础指标,得到DBSA-lutein包封率为95.86%、粒径为 $176.8 \pm 6.5\text{ nm}$ (PDI 0.176 ± 0.07)、Zeta电位 $-30.5 \pm 0.6\text{ mV}$,BSA-lutein包封率为77.82%、粒径为 $166.7 \pm 8.6\text{ nm}$ (PDI 0.276 ± 0.05)、Zeta电位 $-18.6 \pm 1.0\text{ mV}$ 。结果显示两种纳米颗粒的贮藏稳定性与叶黄素相比有了明显的提高,且DBSA-lutein的包封率更高、纳米颗粒更稳定、贮藏稳定性更好。

4. 展望

刺玫果功能性成分对经济发展和人类健康的潜在作用使其具有巨大的开发前景。近年来,随着刺玫果栽培技术不断进步,且人们对保健养生要求的日益提高使刺玫果的需求量得以加大,刺玫果有望在更

大范围内应用。

刺玫果富含矿物质、维生素等多种传统营养成分，且其中所含的各种黄酮类化合物具有抗氧化、抗炎症、抗癌以及预防慢性非传染性疾病等功能，受到了大家的广泛关注。有关刺玫果黄酮类化合物的相关研究也逐渐深入，这为深入研究黄酮类化合物的功能及作用机制提供了研究空间。黄酮类化合物作为酶抑制剂已有几十年的历史，可以起到调节酶活性的作用，具备疾病治疗的潜力，它的抗肿瘤、抗炎等病理学作用更广泛的应用于临床以及药物实验，这显示了黄酮类化合物的产业化前景。而纳米包埋技术保证了黄酮类化合物的提取稳定性，有利于对刺玫果的研究，可以使普通消费者更多地了解、食用刺玫果相关产品。刺玫果制品应当更加多元化才能适应当今社会的发展，市场前景才能更加广阔。

基金项目

吉林省教育厅科学研究项目(JJKH20190175KJ)。

参考文献

- [1] 李维, 朱捷, 许忠海, 等. 刺玫果功效成分和开发利用综述[J]. 现代农业科技, 2019, 27(15): 229-231.
- [2] 程东岩, 王隶书, 范艳君, 等. 刺玫果总黄酮纯化工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 664-665.
- [3] Chaiklahan, R., Chirasuwan, N., Triratana, P., *et al.* (2013) Polysaccharide Extraction from *Spirulina* sp., and Its Antioxidant Capacity. *International Journal of Biological Macromolecules*, **58**, 73-78.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.03.046>
- [4] 王明秋, 孟琳, 柴玮杰, 等. 刺五加、刺玫果提取物提高小鼠缺氧耐受力研究[J]. 中国公共卫生管理, 2016, 31(4): 567-568.
- [5] 司延如, 尹凌轩, 王国辉, 等. 天然黄酮类化合物对血压的调节作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(36): 108-111.
- [6] Malik, N., Dhiman, P. and Khatkar, A. (2019) *In Silico* Design and Synthesis of Targeted Rutin Derivatives as Xanthine Oxidase Inhibitors. *BMC Chemistry*, **13**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0585-8>
- [7] Yamaguchi, Y., Matsumura, T., Ichida, K., *et al.* (2007) Human Xanthine Oxidase Changes Its Substrate Specificity to Aldehyde Oxidase Type upon Mutation of Amino Acid Residues in the Active Site: Roles of Active Site Residues in Binding and Activation of Purine Substrate. *The Journal of Biochemistry*, **141**, 513-524.
<https://doi.org/10.1093/jb/mvm053>
- [8] 姜楠, 张晓琳, 田金英, 等. 具有黄嘌呤氧化酶抑制作用的天然产物之研究进展[J]. 药学学报, 2021, 56(5): 1-20.
<https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-1952>
- [9] 彭茜. 黄酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制及其包埋物纳米颗粒的理化性质与生物活性研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [10] 杨莹莹, 王晓燕, 冯夏珍, 等. 主成分分析和聚类分析法研究刺玫果黄酮类成分 HPLC 指纹图谱[J]. 食品工业科技, 2017, 38(24): 231-237.
- [11] 王领弟, 李艳荣, 张晓峰, 等. 刺玫果的研究近况[J]. 承德医学院学报, 2011, 28(4): 416-417.
- [12] 何媛媛, 陈凡, 孙爱东. 刺玫果功效及食品开发研究进展[J]. 中国食物与营养, 2015, 21(6): 25-28.
- [13] 王晓燕, 李雪琴. 应县野生刺玫果营养成分分析及评价[J]. 科技情报开发与经济, 2004(5): 140-141.
- [14] 俞作仁, 王文莉, 吕娟涛. 刺玫果化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2002, 33(2): 188-190.
- [15] 翟春梅, 白晨曦, 石雅维, 等. 基于果蝇模式生物刺玫果抗衰老活性及作用机制研究[J]. 中医药学报, 2021, 49(1): 17-22.
- [16] 怀雪, 孟永海, 王艳艳, 等. 刺玫果提取物抗衰老作用的研究[J]. 食品科技, 2019, 44(2): 215-220.
- [17] 秦汝兰, 关颖丽, 吕重宁. 山刺玫果多糖抗疲劳及抗氧化自由基水平机制研究[J]. 食品工业科技, 2019, 40(22): 311-315.
- [18] 任婧, 王进东, 柴秋彦, 等. 黄刺玫果实醇提物抗血栓作用及其机制研究[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(6): 539-542.
- [19] 符群, 吴桐, 廖声玲, 等. 刺玫果醇提物制备及其主要活性成分与抗氧化相关性[J]. 北京林业大学学报, 2019,

- 41(8): 131-137.
- [20] 王长远, 吴洪奎, 于长青, 等. 黄酮类化合物研究进展[J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2007, 19(2): 75-78.
- [21] 易文实. 黄酮类化合物的生物活性研究进展[J]. 广州化工, 2012, 40(2): 47-50.
- [22] 黎丹戎, 张汉英, 张玮, 等. 汉黄芩素对人卵巢癌细胞株 SKOV3 裸鼠移植瘤生长及端粒酶活性的抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(4): 534-538.
- [23] 李富华, 刘冬, 明建. 苦荞麸皮黄酮抗氧化及抗肿瘤活性[J]. 食品科学, 2014, 35(7): 58-63.
- [24] 陈学红, 孙会刚, 唐仕荣, 等. 绿芦笋皮黄酮的抑菌性能研究[J]. 农业机械, 2011(10): 170-172.
- [25] 杨辑, 董洁娴, 赵晟楠. 薇菜异黄酮的微波辅助提取及其抑菌性研究[J]. 食品工业, 2014, 35(1): 105-108.
- [26] 高群. 酸枣仁黄酮对糖尿病大鼠肾损伤的保护作用[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(6): 2355-2357.
- [27] 祝春梅, 陈正礼, 潘康成, 等. 大豆异黄酮对大鼠肠道内容物菌群影响的初探[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2013(6): 133-134+137.
- [28] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.
- [29] 孙涓, 余世春. 槲皮素的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 85-88.
- [30] 孙怡, 顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1144-1150.
- [31] 梁艳玲. 槲皮素的心血管保护作用研究进展[J]. 解剖学研究, 2018, 40(5): 444-448.
- [32] 姚芳芳, 张锐, 傅瑞娟, 等. 槲皮素和芹菜素对高尿酸血症大鼠血尿酸及抗氧化能力的影响[J]. 食品科学, 2011, 32(5): 287-290.
- [33] 张岑. 黄酮化合物抑制黄嘌呤氧化酶活性的分子机制及其包埋物的理化性质研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [34] Ren, W.Y., Qiao, Z.H., Wang, H.W., et al. (2003) Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Research Reviews*, **23**, 519-534. <https://doi.org/10.1002/med.10033>
- [35] Rooban, B.N., Sasikala, V., Gayathri Devi, V., et al. (2012) Prevention of Selenite Induced Oxidative Stress and Cataractogenesis by Luteolin Isolated from *Vitex negundo*. *Chemico-Biological Interactions*, **196**, 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.01.005>
- [36] Theoharides, T.C., Asadi, S. and Panagiotidou, S. (2012) A Case Series of a Luteolin Formulation (NeuroProtek[®]) in Children with Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, **25**, 317-323. <https://doi.org/10.1177/039463201202500201>
- [37] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山奈酚生物功能研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(4): 400-405.
- [38] 郭媛媛, 任锋, 张向颖, 等. 山奈酚对内质网应激诱导的肝细胞损伤的保护及机制[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 2(35)2: 5400-5407.
- [39] 刘贵波, 刘跃光, 孙成, 等. 山奈酚对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(9): 1-3.
- [40] 李锦松, 陈剑鸿, 孟民杰. 金丝桃苷药理作用及其作用机制的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(2): 269-272.
- [41] 马文帅, 郭万刚, 尚福军, 等. 金丝桃苷对 H9C2 细胞缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(3): 294-298.
- [42] 夏骏, 姚晓丽, 刘潭, 等. 金丝桃苷改善脓毒症模型大鼠心肌损伤作用机制研究[J]. 中国药业, 2021, 30(5): 21-25.
- [43] 刘兆祥, 袁宇, 赵文婷, 等. 金丝桃苷对糖尿病心肌损伤保护作用研究[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 25-28.
- [44] 岳振峰, 陈小霞, 彭志英. α -葡萄糖苷酶研究现状及进展[J]. 食品与发酵工业, 2000, 26(3): 63-67+98.
- [45] 曾理. 黄酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶和非酶糖基化的抑制作用研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [46] 刘合生, 柳余莉, 陈秋平, 等. 杨梅黄酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用[J]. 核农学报, 2018, 32(1): 70-77.
- [47] 李彩凤, 赵丽影, 陈业婷, 等. 高等植物脂氧合酶研究进展[J]. 东北农业大学学报, 2010, 41(10): 143-149.
- [48] 吴桂玲, 代虹镜, 邓维先, 等. 毛尖茶叶中的黄酮类化合物对脂氧合酶的抑制性[J]. 云南化工, 2019, 46(4): 65-67.
- [49] Sánchez, F., Neptuno, R.L.J., García, C.F., et al. (1995) Tyrosinase: A Comprehensive Review of Its Mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1247**, 1-11.

[https://doi.org/10.1016/0167-4838\(94\)00204-T](https://doi.org/10.1016/0167-4838(94)00204-T)

- [50] 胡泳华, 贾玉龙, 陈清西. 酪氨酸酶抑制剂的应用研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2016, 55(5): 760-768.
- [51] 樊美慧. 黄酮类化合物对酪氨酸酶的抑制机制及其构效关系研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [52] 曾霓. 四种黄酮类化合物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [53] 刘晓然, 李泰明. 黄嘌呤氧化酶抑制剂在高尿酸血症治疗中的研究进展[J]. 轻工科技, 2017, 33(9): 20-21.
- [54] 程富胜, 胡庭俊, 张霞, 等. 栲白皮提取物对小白鼠体内黄嘌呤氧化酶活性的影响[J]. 中国兽医科学, 2006, 36(8): 665-667.
- [55] 李美萍, 王微, 张婕, 等. 艾叶提取物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用及对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用[J]. 现代食品科技, 2019, 35(1): 22-30.
- [56] 于思慧, 宋慧鹏, 高雯, 等. 红花中黄酮类成分对黄嘌呤氧化酶抑制活性的研究[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(9): 23-26.
- [57] 李英, 陈君, 李萍. 金银花中酚酸类和黄酮类成分的黄嘌呤氧化酶抑制活性[J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(5): 407-411.
- [58] 秦晶晶, 钱慧琴, 赵媛, 等. 荞麦叶大百合总黄酮提取工艺及抗氧化活性研究[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(13): 100-104.
- [59] 谭钦铎. 葛根异黄酮的提取及微胶囊制备的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [60] 易江. 蛋白质 β -胡萝卜素纳米颗粒的制备和特性研究[D]: [博士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2015.
- [61] Lawless, H.T. and Heymann, H. (2010) Sensory Evaluation of Food. *Cornell Hospitality Quarterly*, **84**, 664-668.
- [62] 何畅, 李达, 高岩松, 等. 分蘖洋葱黄酮微胶囊的制备及其品质[J]. 食品工业, 2021, 42(1): 74-80.
- [63] 李秀, 马利, 张圣卓, 等. 枸杞叶黄酮微胶囊的制备及其贮藏稳定性研究[J]. 中国食品添加剂, 2020, 31(6): 10-18.
- [64] 马玉坤, 郑学燕, 朱荣刚, 等. 槲皮素纳米制剂的研究进展[J]. 中国医药导报, 2013, 10(22): 24-26.
- [65] 孙卉, 金含, 杨容容, 等. 槲皮素生理活性作用及其纳米粒子研究进展[J]. 农产品加工, 2019(7): 84-88.
- [66] 龚双梅, 赵良容, 张荣荣, 等. 磷脂脂质体对三种天然黄酮化合物稳定作用[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(12): 1791-1796.
- [67] 黄丽燕, 韩磊, 刘青, 等. 枇杷叶总黄酮的提取及其脂质体的抗氧化活性[J]. 华侨大学学报(自然科学版), 2012, 33(1): 55-59.
- [68] Joye, I.J. and McClements, D.J. (2014) Biopolymer-Based Nanoparticles and Microparticles: Fabrication, Characterization, and Application. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, **19**, 417-427.
<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2014.07.002>
- [69] 闫鑫, 吕邵娃, 郭玉岩, 等. 槲皮素-PLGA 嵌段共聚物纳米粒冻干粉冻干粉的制备及体外释放性能考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 10-13.
- [70] 殷晓春, 李淑兰, 张薇薇, 等. 牛血清白蛋白纳米载药粒子的制备及其释放性能的研究[J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(2): 6-10.
- [71] 陈晓敏. 牛血清白蛋白冷凝胶特性及包埋功能研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北工业大学, 2019.
- [72] 周瑞. 牛血清白蛋白-槲皮素纳米颗粒的稳定性和细胞摄入及吸收的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国农业大学, 2015.
- [73] 崔敏. 牛血清白蛋白-葡聚糖纳米颗粒的制备及其对蛋清源活性肽的包埋作用研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [74] 石振鹏. 牛血清白蛋白-葡聚糖-叶黄素纳米颗粒的稳定性及生物利用率[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津商业大学, 2019.