

纳米制剂技术改善中药精油稳定性的研究进展与思考

赖华彰, 陈水燕, 周伟成, 陈安琪, 陈曦, 陈颖肿, 岳鹏飞*, 杨明

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 作为从天然植物中提取的活性成分, 中药精油具有广泛的药理活性, 在医药、食品、化妆品以及农业等方面应用广泛。然而大多数精油主要成分均为挥发性成分, 其受光、热、湿及氧气等影响稳定性很差, 易挥发、氧化分解及异构化等, 导致精油生物活性下降甚至产生毒副产物。如何通过制剂技术解决中药精油稳定性差的问题, 以保护其活性成分, 成为制约其储存及应用的一大挑战。纳米制剂技术为改善中药精油的稳定性提供了一种有效的方法, 为此综述了纳米制剂技术改善中药精油稳定性的研究进展与存在问题, 以期对中药精油的制剂稳定化应用提供参考。

关键词: 纳米技术; 核-壳型纳米载体; 基质型纳米载体; 中药精油; 稳定性

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)02-0641-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.035

Research progress and thinking on nano technology for improving stability of essential oils from traditional Chinese medicine

LAI Hua-zhang, CHEN Shui-yan, ZHOU Wei-cheng, CHEN An-qi, CHEN Xi, CHEN Ying-chong, YUE Peng-fei, YANG Ming

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: As the effective components extracted from the natural plants, the essential oils from traditional Chinese medicine have some biological effects and are widely used in medicine, food, cosmetics, and agriculture industries. However, the main components of most essential oils are volatile components, and the stability of exposure to light, heat, humidity and oxygen is very poor. The active components are volatile, oxidatively decomposed, and isomerized, which lead to the decrease of the biological activity of the essential oils and even the production of toxic by-products. How to solve the problem of poorly physical and chemical stability of essential oils through preparation methods has become an inevitable challenge for their storage and application. Nanotechnology provides an effective method for improving the stability of essential oils from traditional Chinese medicine. To this end, this article reviews the research progress and key issues of nanotechnology to improve the stability of essential oils from traditional Chinese medicine, in order to provide a reference for the formulation and application of essential oils from traditional Chinese medicine.

Key words: nanotechnology; core-shell based nanocarrier; matrix based nanocarrier; essential oil of traditional Chinese medicine; stability

中药精油是从芳香中药中提取的挥发性、具有强烈香味的一类化合物, 主要是由单萜烯和苯丙烯类成分组成。因其具有良好的抗菌、抗炎、抗氧化等多重功效, 在细菌感染、风湿关节炎、焦虑、失眠及抑郁等多种疾病中具有广阔的应用前景。然而, 萜类化合物往往具有挥发性和热分解性, 决定

了其理化性质不稳定, 遇光、氧气、高温会发生活性成分的降解、挥发现象。中药精油理化性质的不稳定性不仅影响制剂质量及其疗效的发挥, 而且降解、氧化及异构化产物往往有致敏性, 严重制约了其在临床上的应用与发展。目前药剂学通常采用环糊精包合技术等方法提高中药精油的稳定性, 然而

收稿日期: 2021-09-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81974524); 江西省重大科技研发专项 (20194ABC28009); 江西中医药大学研究生创新基金项目 (JZYC21S33)

作者简介: 赖华彰 (1997—), 男, 硕士, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: laihuazhang2021@163.com

*通信作者: 岳鹏飞, 男, 副教授, 主要从事中药新剂型与新技术研究。E-mail: ypfpharm@126.com

其对中药精油成分的分子大小或理化性质等具有特殊的要求,限制了此类技术在中药精油稳定化中的应用。纳米技术的发展为解决中药精油稳定性差的问题提供了新的途径和方法。为此,本文综述了纳米制剂技术改善中药精油稳定性的研究进展,以期对中药精油的制剂开发提供参考依据。

1 中药精油常见的化学成分

中药精油是芳香中药中所蕴含的一类独特的化学成分,组成成分复杂,萜类和苯丙素类是中药精油主要活性成分。常见的中药精油活性成分化学结构见图 1,主要包括碳氢化合物(萜烯和倍半萜)及含氧化合物,如醇、酯、醛、酮、酚和醚等^[1]。中药精

油通常以 2 种或 3 种化学成分为主,占含量的 20%~70%,如江香薷精油的主要成分百里酚及香荆芥酚质量分数分别为 58.48%、22.24%^[2];薄荷精油的主要成分薄荷脑、薄荷酮质量分数分别为 36.02%、24.56%^[3],这些主要成分决定中药精油的药理作用。

2 中药精油的药理作用

本文运用 PubMed 数据库检索了 2000—2021 年中药精油药理作用相关研究论文,统计发现精油药理活性研究主要集中在抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌、抗病毒等方面(图 2),其中抗菌、抗炎与抗氧化作用是目前中药精油药理活性研究的重点领域(约占论文发表数量的 70%)。

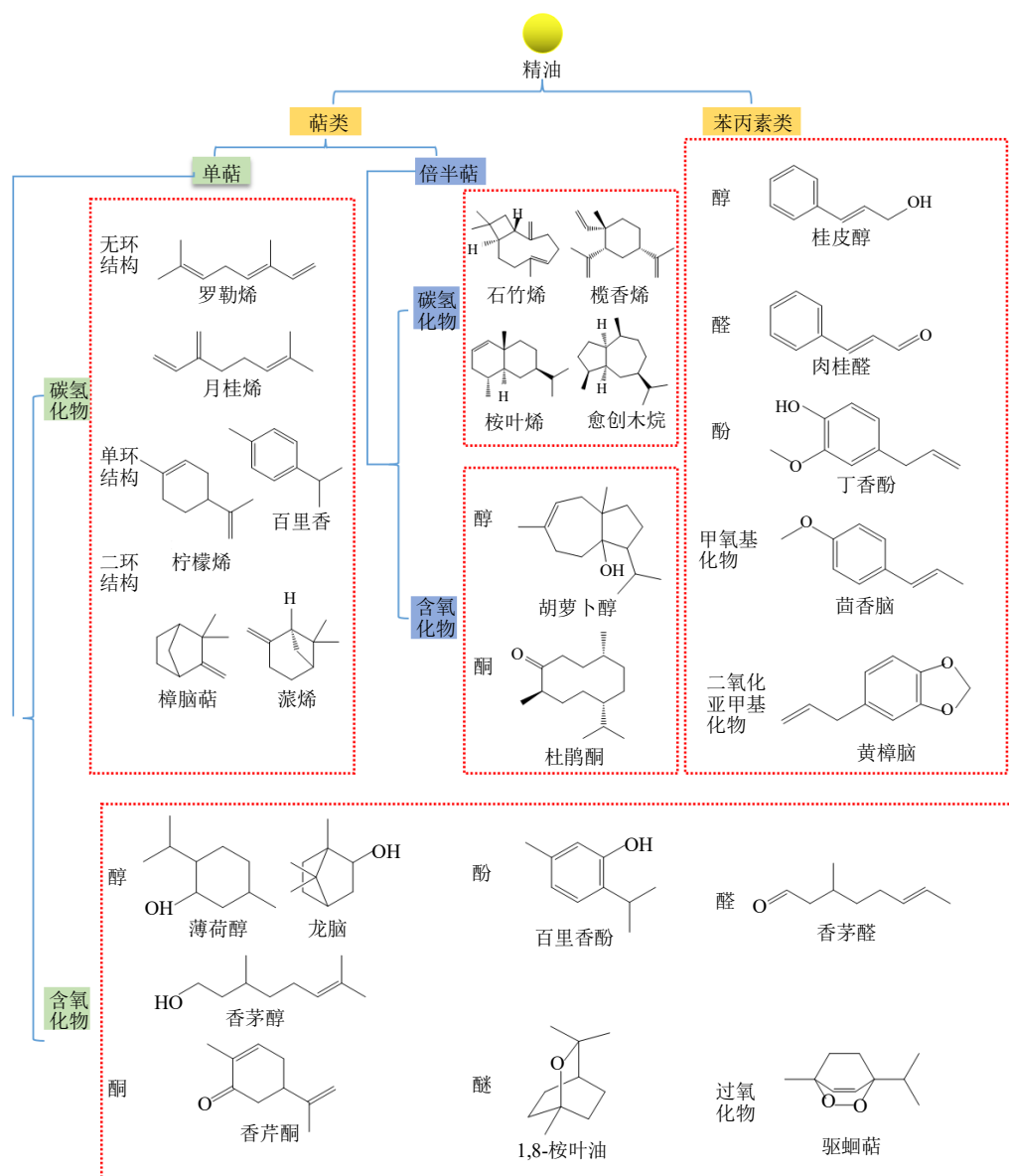


图 1 中药精油中常见活性成分化学结构

Fig. 1 Chemical structure of common active ingredients in essential oils from traditional Chinese medicine

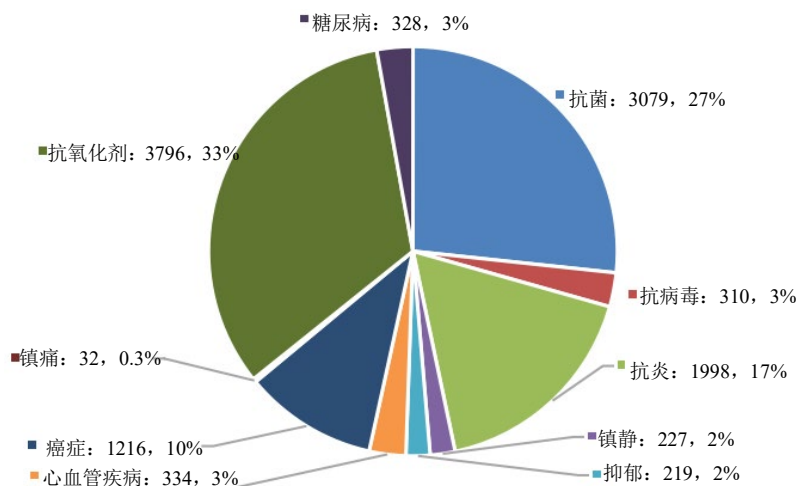


图 2 PubMed 数据库检索 2000—2021 年中药精油药理活性研究文献统计

Fig. 2 Literatures statistics on pharmacological activity of essential oils from traditional Chinese medicine searched by PubMed database from 2000 to 2021

2.1 抗菌作用

中药精油主要通过降解细胞壁、破坏膜功能、干扰物质运输,引发一系列反应致使细菌代谢失衡死亡而发挥抗菌作用^[4]。此外,中药精油还可通过抑制酶活性、影响三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的合成来抑制细菌的生长代谢^[5],以及抑制微管蛋白同源体 FtsZ 及其他相关蛋白以抑制细菌分裂^[6]。如丁香精油可破坏细胞壁和微生物膜,并渗透入细胞抑制 DNA 和蛋白质的正常合成^[7]。

2.2 抗炎作用

中药精油的抗炎作用主要与影响花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 代谢或细胞因子的产生及调节促炎基因表达有关^[8]。芦荟精油和百里香精油能强烈抑制 AA 代谢途径相关酶脂氧酶活性,从而抑制促炎因子白三烯的生成^[9]。黄柏精油可降低白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等促炎细胞因子的产生,抑制 AA 代谢途径相关酶环氧酶-2 基因的表达^[10]。

2.3 抗氧化作用

中药精油的抗氧化活性主要由于所含的萜类、酚类及黄酮类成分具有良好的自由基清除能力有关,并且可避免自由基过量导致脂质、蛋白质及 DNA 等大分子损伤或细胞器的其他改变^[11],从而预防阿尔茨海默症、糖尿病、神经退行性疾病及帕金森病等多种慢性疾病^[12]。柑橘精油具有强烈的清除

1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-trinitrophenylhydrazine, DPPH) 和 2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐等氧自由基活性^[13]。

此外,中药精油还具有较强的化学预防癌症、抗肿瘤、镇痛、杀虫、利尿、抗糖尿病、抗痉挛及经皮渗透增强剂等丰富的医用价值^[1,14]。

3 中药精油的稳定性问题

中药精油中含有大量的不饱和碳链结构,在光、热、湿及氧气条件下易发生氧化、异构化、环化或脱氢等化学反应。萜类成分在受热条件下易发生双键断裂、环氧化、脱氢生成芳香基团,烯丙基氧化生成醇、酮和醛等^[15]。这些致使精油活性成分减少而药效降低,甚至产生具有很强毒性和致敏性的氧化产物及异构化产物。如茶树油在光、热、湿条件下会产生强致敏性的氧化降解产物^[16]。茴香精油主要成分反式茴醇,在紫外线或高温下异构化为顺式茴醇后,毒性增加 10~12 倍^[17]。柠檬烯氧化成二氢氧柠檬烯后有致癌作用^[18]。此外,大多数精油主要含有为单萜烯、倍半萜烯、脂肪族醛、醇和酯等低沸点成分,致使其易挥发,作用持续时间短,也是困扰精油长期储存及应用的一大挑战^[19]。

为改善中药精油理化性质稳定性差的问题,需要运用新的制剂手段改善其在光、热、湿及氧气条件下的稳定性,有效避免精油的挥发分解,从而便于精油的储存与应用。目前中药精油的固体粉末化技术在一定程度上得到了运用,如环糊精及其衍生物包

合、淀粉包合物等^[20]。此外, 还有利用吸附剂进行固体化, 如金属硅酸盐类的硅酸钙、硅酸钡等^[21]。然而环糊精包合技术、吸附剂吸附技术对中药精油的分子大小或理化性质等具有特殊的要求, 因此, 限制了此类技术在中药精油稳定性研究中的应用。

4 纳米技术改善中药精油稳定性的研究进展

运用纳米技术将中药精油吸附或封装于载体材料中, 可改善精油暴露于紫外线、氧气、高温及潮湿环境下的稳定性, 减少氧化降解等化学反应。此外, 纳米技术还可以延缓精油的挥发, 并延长其有效时间。如图 3 所示, 中药精油的纳米载体主要分为核-壳型方式和基质型方式 2 种。核-壳型是将载体材料作为外壳而包裹活性成分, 而基质型则是将

活性成分分散或吸附于聚合物或者载体材料中。纳米制剂具体包括聚合物纳米粒 (polymer nanoparticles, PNP)、脂质体、固体脂质体 (solid lipid nanoparticles, SLN) 和纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLC)、纳米乳和微乳、Pickering 乳及介孔二氧化硅纳米粒 (mesoporous silica nanomaterials, MSNs) 等, 其改善中药精油稳定性的研究实例见表 1。检索 PubMed 数据库, 2000—2020 年中药精油纳米粒相关研究文献逐年增长 (图 4), 其中纳米乳与微乳技术应用于中药精油的文献数量最多 (560 篇), 其次是聚合物纳米粒 (199 篇) 与脂质体 (112 篇), 可见, 纳米制剂技术在中药精油中的应用被广泛关注。

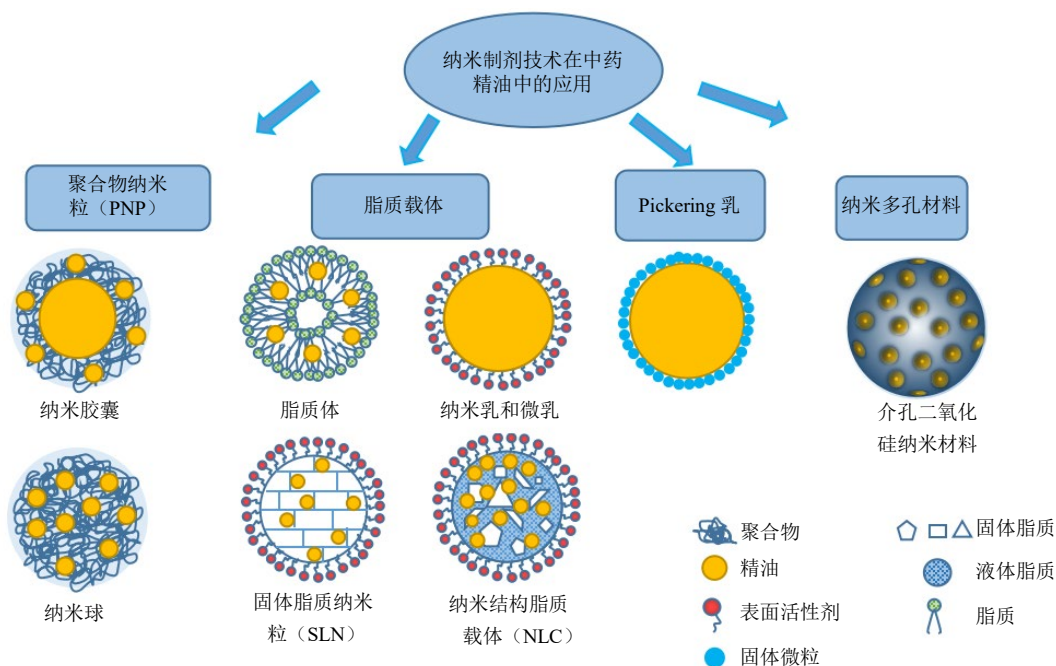


图 3 用于改善中药精油稳定性的纳米制剂技术示意图

Fig. 3 Schematic diagram of nano-preparation technology for improving stability of essential oils from traditional Chinese medicine

4.1 聚合物纳米粒

PNP 是由生物相容性、可生物降解的聚合物制备的大小 10~100 nm 的固体胶体颗粒, 按其结构类型分为纳米胶囊和纳米球 2 类。其中纳米胶囊通常由聚合物的囊壳和精油囊芯组成的囊状结构, 精油可吸附于壁材或存在于核心中。而纳米球结构由连续的聚合物基质组成, 其中活性化合物和聚合物被均匀共分散^[38]。精油经 PNP 封装后稳定性增强, 免于降解对疗效的影响, 水溶性增强。但是, 聚合物在体内降解可能会产生毒性作用, 制备过程有机

溶剂残留问题也可能会带来用药安全问题^[39]。PNP 可通过溶剂蒸发乳化法、纳米沉淀法、乳液聚合法、界面聚合法等方法制备, 而常用的聚合物分为天然聚合物 (透明质酸、纤维素、壳聚糖等天然多糖和天然蛋白) 和合成聚合物 (聚乳酸、聚乙交酯丙交酯共聚物、聚己内酯等聚酯类化合物及刺激反应性聚合物等^[40])。

Qiu 等^[41]通过纳米沉淀法, 将薄荷酮封装于由短葡聚糖链形成的淀粉基纳米粒, 粒径为 93~113 nm。考察经热处理后薄荷酮及薄荷酮淀粉纳米粒对

表 1 纳米技术改善中药精油稳定性的研究实例

Table 1 Research examples on improving stability of essential oils from traditional Chinese medicine by nanotechnology

精油	纳米技术	载体材料	制备方法	粒径/nm	稳定效果	用途	文献
牛至精油	PNP	聚己内酯	纳米沉淀法	181.60±2.17	具有更高的热稳定性, 主要成分香芹酚具有更长的稳定性	美容、护肤	22
复方精油(肉桂精油、百里香精油及生姜精油)	PNP	壳聚糖	离子凝胶法	215	提高精油的热稳定性	天然防腐剂	23
丁香精油	PNP	壳聚糖	离子凝胶法	223~444	精油的热稳定性显著提高, 抗氧化活性及抗菌活性增强	食品的抗菌及抗氧化	24
牛至精油	PNP	壳聚糖	电喷雾沉积技术	290~483	具有更高的热稳定性	食品防腐剂	25
丁香酚	PNP	壳聚糖、三聚磷酸盐	乳液-离子凝胶交联法	80~100	提高丁香酚热稳定性及氧化稳定性	食品抗氧化剂	26
柠檬精油	脂质体	大豆磷脂 S75	直接超声法	约 100	负载精油的脂质体储存稳定性好	口腔疾病	27
迷迭香精油	脂质体	卵磷脂	薄膜分散法	约 200	改善精油的稳定性, 降低挥发性, 增强抗菌性能	细菌、真菌感染	28
青蒿精油	SLN	山嵛酸甘油酯	高压均质法	207	延缓精油挥发, 2 个月储存中表现很强的物理稳定性	杀虫剂	29
薄荷精油	中空固体脂质体纳米粒	完全氢化的大豆油	超临界流体法	$d_{50}<7.24$	固体脂质壳为加载的精油提供了保护, 而中空的结构增加了加载能力	食品抗菌剂	30
肉桂精油	NLC	液体脂质(分别使用玉米油、芝麻油、甜杏仁油、黑籽油)、固体脂质(可可脂)	高剪切均质-超声法	$(100\pm1)\sim(120\pm10)$	提高精油的热稳定性, 保护有效成分	食品防腐剂	31
朝鲜蓟精油	纳米乳	聚山梨酯 80 为乳化剂	纳米乳	143.9	显著提高精油的稳定性	杀虫剂	32
小茴香精油	纳米乳	聚山梨酯 80 为乳化剂	超声乳化法	<130	具有良好的离心和稀释稳定性, 所配制的纳米乳液室温下储存 30 d 保持稳定	生物除草剂	33
牛至精油	微乳	聚山梨酯 60 为乳化剂	自组装法	$(179.5\pm27.9)\sim(364.7\pm46.4)$	6 次加热-冷却循环稳定性试验, 外观、Zeta 电位、pH、黏度等参数均不变	抗炎	34
丁香精油	Pickering 乳	以羧甲基纤维素钠改性的纤维素纳米晶体为稳定剂	高压均质法	约 550	在高 pH 值或高盐浓度下具有良好的稳定性, 抗菌活性增强	抗菌剂	35
胡椒精油	MSNs	MCM-41	软模板法	717.00±13.38	改善胡椒精油的稳定性, 延缓精油的释放和增强抗菌活性	食品抗菌剂	36
薰衣草精油	MSNs	介孔二氧化硅纳米粒	软模板法	—	延缓了精油的释放	抗菌剂	37

DPPH 自由基的清除活性, 评价其热稳定性。结果显示, 在 80 °C 处理 6 h 后, 游离薄荷酮的 DPPH 清除活性急剧降低至 28%, 而薄荷酮淀粉纳米粒 DPPH 清除活性仍超过 56%。表明纳米粒包封的薄荷酮热稳定性显著升高, 降低了温度对其抗氧化活性的干扰。此外, 游离薄荷酮的抗菌活性在最初 2 h

内明显增加, 随后缓慢下降, 而薄荷酮淀粉纳米粒在测试的时间范围内不断提高, 这可能是由于薄荷酮从淀粉纳米粒中缓慢释放所致。

4.2 脂质载体

脂质载体是指由脂质或磷脂组成的纳米载体, 包括脂质体、SLN、NLC、纳米乳和微乳。中药精

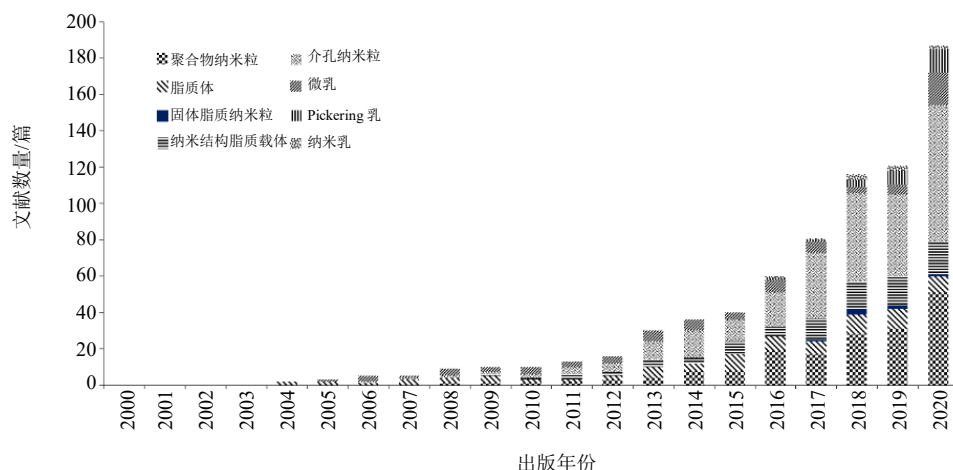


图 4 2000—2020 年 PubMed 数据库中中药精油纳米制剂相关文献出版情况柱状图

Fig. 4 Histogram of literature publication related to TCM essential oil nanopreparations in PubMed database from 2000 to 2020

油与脂质载体结合后可增强精油在水性介质中的溶解性和稳定性,避免氧化降解,延缓精油挥发而便于使用及储存。此外,由于这些纳米颗粒由脂质或磷脂组成,与细胞有较强的相互作用,因而,可有效提高精油对细胞的渗透而提高生物利用度。

4.2.1 脂质体 脂质体是由 1 个或多个同心脂质双层定向排列自发形成的球形胶体颗粒,常加入胆固醇来调节磷脂双分子层流动性,以抑制磷脂脂肪酰基的结晶,进而提高脂质体的稳定性,减少泄漏^[19]。脂质体结构存在亲水隔室和亲脂栅栏,故可以用作亲脂分子、亲水分子或者两亲性分子的载体^[42]。精油经脂质体包封后不仅可显著增加溶解度,还可防止挥发降解^[43]。此外,脂质体还具有生物可降解、无毒和非免疫原性^[44]。通过调控封装分子的体内行为,降低其毒性并将药物送至特定靶点^[45]。脂质体的主要成分是磷脂,如磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸和卵磷脂。合成磷脂有二硬脂酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱等^[46]。脂质体一般可采用超声波法、冻融法、乙醇注入法、薄膜水合作用等方法制备^[47]。

Sebaaly 等^[48]利用饱和磷脂(磷脂 80H、磷脂 90H)和不饱和磷脂(磷脂 S100)与胆固醇,采用乙醇注入法制备丁香精油脂质体,以有效成分丁香酚的含量为指标评价游离丁香精油和丁香精油脂质体的光稳定性。结果发现,96 h 后游离丁香精油剩余 2.9%,而磷脂 80H、90H 和 S100 脂质体仍分别剩余 82%、91%和 95%。表明脂质体可避免丁香精油受紫外线作用而降解。这是因为精油由于脂质

双分子层保护,可避免外界环境中紫外线干扰,从而提高其稳定性。

4.2.2 固体脂质纳米粒与纳米结构脂质载体 脂质体对温度和 pH 相对较高敏感性,在长期储存条件下可能发生磷脂氧化、精油泄漏及颗粒聚集等稳定性变差的现象,而固体脂质纳米载体不仅具有脂质体生物相容性好的优点,而且还具有更高的稳定性。SLN 是以生物相容性固体脂质为基质制成的纳米球,常加入表面活性剂以降低油水界面张力对抗絮凝聚集及脂质多晶相转变^[49]。将精油装载入 SLN,可避免精油成分氧化分解及延缓挥发,降低精油的泄漏率。此外,SLN 还具有低毒性、可生物降解性和避免使用有机溶剂、易于扩大化生产等优点^[50]。但存在因固体脂质结构致密,药物结合空间很少而载药能力差等缺点^[51]。常用于 SLN 的固体脂质有饱和三酰甘油(如苯甲酸甘油、棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯和硬脂酸)、含有大量饱和三酰甘油的油和脂肪(如黄油、棕榈油)、饱和脂肪酸、类固醇和蜡等^[52]。表面活性剂通常采用中性表面活性剂(卵磷脂)、离子表面活性剂(十二烷基硫酸钠、月桂基硫酸钠、油酸钠)、非离子表面活性剂(泊洛沙姆 188、407 和聚山梨酯 20、40、80)^[53]。

NLC 是以固体脂质和液体脂质混合脂质为基质制成的纳米结构载体^[54]。尽管脂质基质中含有液体脂质,但 NLC 室温和体温下仍呈固体,通常也被称为第 2 代 SLN,稳定性优于 SLN^[55]。相对于 SLN, NLC 的混合脂质中的固液脂质存在结构上差异不能结合成均一晶体,可为药物成分的装载提供额外

的空间,并进一步避免凝胶化和药物泄漏^[56]。NLC 常用的材料有表面活性剂(泊洛沙姆 188、聚山梨酯 80、司盘 80、卵磷脂、聚乙烯醇和脱氧胆酸钠)、液体脂质(中链三酰甘油和油酸)及固体脂质(可可脂、蜂蜡、硼酸甘油酯、棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、十六烷基棕榈酸酯和硬脂酸等)^[57]。而 SLN 和 NLC 制备方法有高压均质法、微乳液稀释法、溶剂乳化蒸发法、溶剂乳化扩散法、溶剂注入法、高剪切均质化法或超声处理法等^[58]。

SLN 和 NLC 结合聚合物纳米粒、脂质体和纳米乳的优点,相对于脂质体和纳米乳,SLN 和 NLC 同样由生物相容性好、毒性小的载体材料组成,如脂质和脂肪酸组成。同时,又避免了脂质体和乳剂长期储存稳定性变差、药物易泄漏的缺点。相对于聚合物纳米粒,SLN 和 NLC 的固体基质也可以增加药物的稳定性,避免活性成分受外界环境干扰而被破坏。此外,又避免了大量有机溶剂的使用而带来的毒副作用^[59]。

Tian 等^[60]以单硬脂酸甘油酯(glycerin monostearate, GMS)为固体脂质,以聚山梨酯 80 和司盘 80 为表面活性剂,采用高压均质法制备了柠檬醛 SLN,平均粒径为 215.4 nm。柠檬醛 SLN 和未处理的柠檬醛(对照)储存于玻璃瓶中,用固相微萃取气相色谱(solid phase microextraction gas chromatography, SPME-GC)法评价柠檬醛的化学稳定性。结果显示,12 d 后 SLN 仍然含有 67.0% 的柠檬醛,而对照组仅含 8.22%。由此说明,将柠檬醛包裹在 SLN 中可以提高其稳定性。

Keivani 等^[61]以可可脂、纯橄榄油和聚山梨酯 80 为原料,采用高剪切均质-超声法,制备了负载豆蔻精油(*Citrus essential oil*, CEO)的纳米结构脂质载体(CEO-NLC),粒径大小 118.7~141.7 nm。差示扫描量热表明,脂质基质晶体结构有序度较低,这可提供更高的承载能力;大肠杆菌和金葡菌的抗菌活性试验显示,新鲜制备的 CEO-NLC 和豆蔻精油乳剂对 2 种菌的最小抑菌浓度(MIC)均为 275、4400 $\mu\text{g/mL}$ 。但制备 30 d 后,CEO-NLC 的 MIC 均为 1100 $\mu\text{g/mL}$,而豆蔻精油乳剂的 MIC 分别为 2200、4400 $\mu\text{g/mL}$ 。表明,通过纳米结构脂质体封装后,豆蔻精油稳定性增强,保护了其抗菌活性。

4.2.3 微乳和纳米乳 微乳是在表面活性剂作用下,将一种液体分散到另一种互不相溶液体中形成的热力学稳定分散体。液滴尺寸通常大于 500 nm,

由水相、油相、表面活性剂 3 者接触下自发形成,因此所需能量较低,但其需使用大量的表面活性剂,可能会引起过敏等毒性反应^[62]。而粒径小于 100 nm 的微乳被称为纳米乳^[63],由于纳米级的尺寸,纳米乳具有相对较高的动力学稳定性^[64]。纳米乳制备方法有高能方法和低能方法。高能方法通常采用耗能较高且较为昂贵的机械装置,为系统提供能量而形成纳米液滴,如高压均质法、高剪切搅拌、微流体化和超声波法^[65]。而低能方法,如自发性纳米乳化法、溶剂扩散法等,则是依赖于成分的内能根据工艺参数如温度和相组成的变化来制备纳米乳^[66]。将精油乳化包合后可显著增强其稳定性,屏蔽外界光照等不良因素干扰,保证其药理活性,还可以减少其对组织的刺激及过敏反应,改善渗透并增加体内药物的保留。

Xiao 等^[67]以纳米纤维素接枝聚乳酸做乳化剂,通过超声乳化法将沉香精油制备成纳米乳,平均粒径为 350 nm。通过电子鼻雷达图对游离精油及精油纳米乳气味分析,结果显示暴露于空气 7 d 后,虽然精油纳米乳也存在部分组分峰消失和峰强度的降低,但各峰值始终高于游离精油峰值,表明挥发性香气成分数量均高于游离精油。因此将精油包封于纳米乳后可显著延缓其香气成分的挥发。Xu 等^[62]以聚山梨酯 20 为乳化剂制备了月桂精油微乳,结果发现高速离心(5000 r/min)稳定性加速试验和长期储存(30 d)精油成分均保持稳定。

4.3 Pickering 乳

Pickering 乳是以固体纳米颗粒作为稳定剂,几乎不可逆地吸附于油水界面形成牢固的界面膜以阻止乳滴合并而形成的乳剂^[68]。与传统乳剂相比,在 Pickering 乳中,固体纳米颗粒代替表面活性剂,由于固体纳米颗粒在油水界面的解吸能很大所形成的乳剂更加稳定,足以保护封装的精油^[69]。此外,由于减少了表面活性剂的使用,具有较低的毒性和刺激性^[70]。Pickering 乳使用的纳米颗粒主要分为无机纳米颗粒(二氧化硅^[71]、金属粒子^[72]、蒙脱石^[73]及膨润土^[74]等)和有机纳米颗粒(纳米纤维素^[75]、淀粉^[76]、蛋白质^[77]及聚合物粒子^[78]等)。而 Pickering 乳制备技术有高压均质法、超声法、膜乳化法^[79]。

Sarker 等^[80]以羧甲基改性的纤维素纳米晶体为粒子稳定剂,采用高压均质法制备了丁香精油 Pickering 乳,粒径大小 550 nm,30~90 $^{\circ}\text{C}$ 热处理 30 min 条件下丁香精油 Pickering 乳能保持稳定,金

黄色葡萄球菌与大肠杆菌抗菌结果显示,相比丁香精油,丁香精油 Pickering 乳对金葡萄菌与大肠杆菌具有更小的 MIC (1.25、6.25 $\mu\text{L/mL}$)。

4.4 介孔二氧化硅纳米粒

MSNs 是孔径在 2~50 nm 的多孔二氧化硅纳米材料,不仅具有优良的生物相容性,而且还具有孔道有序、孔容大小可调、比表面积大、吸附性强等优点,避免了二氧化硅因密度大、比表面积小而在医药应用上的局限性^[81]。MSNs 常用的制备方法有软模板法及硬模板法,软模板法是通过乳滴、液滴、囊泡等液体为模板,而硬模板法则以有机/无机微球作为模板^[82]。MSNs 理化性质稳定,孔容大,将精油吸附装载入孔道后,可以避免精油受外界环境的干扰而氧化降解或挥发的问题,可延长精油的释放及作用时间^[83]。此外,精油经 MSNs 装载后,可以改善精油的疏水性以增加水中溶解度,改善精油体内的吸收与利用。

Sattary 等^[84]通过软模板法合成了 MSNs。将具有抗小麦全蚀病菌作用的丁香精油 (Clove essential oil, CO) 封装于 MSNs 中,得到 CO-MSNs。体外抗真菌实验表明,封装后丁香精油的最低杀菌浓度 (minimum fungicidal concentrations, MFC) 从 137.8 mg/mL 下降至 46 mg/mL。释放动力学研究结果表明,丁香精油从 MSNs 中缓慢释放,在水中持续 4 周,在土壤-植物系统中持续 5 周。表明中药精油封装于 MSNs 中后能持续释放,可产生更持久的作用。

5 纳米技术在中药精油中应用的问题与展望

5.1 载体材料的问题

中药精油纳米粒的载体材料在体内可能会产生毒性作用,同时也可能会影响药物释放、载药量与装载稳定性。如固体纳米脂质载体快速冷却过程容易产生不稳定和有序的晶体结构,储存过程可以转换为热力学稳定的晶体状态,载药能力下降,易造成药物突然释放^[85]。而聚合物纳米粒中聚合物体内降解可能会产生毒性作用^[86],因此设计生物相容性与包容性好、体内生物降解安全的纳米载体是中药精油纳米制剂应用的关键。

5.2 精油载油量的问题

中药精油纳米粒属于载体型纳米制剂,需要依赖载体材料,难以进行高药量载药^[85]。此外,纳米制剂在制备过程通常需要采用高能量方法,如高压均质法、超声波法,有些可能需加热或溶剂蒸发处理,而中药精油在此温度下容易挥发降解。如纳米

乳形成后,需要将有机溶剂进行蒸发,可能导致精油有效成分的挥发^[87]。如 SLN 制备过程中,为使固体脂质成分熔化需保持在熔化温度以上 5~10 $^{\circ}\text{C}$,以高于脂质熔点温度,这也会使精油活性成分受热分解^[88]。这些问题同样是中药精油纳米制剂应用所面临的挑战。

5.3 安全性问题

纳米技术提高中药精油活性成分稳定性、改善其生物活性的同时,也可能会增加其不良反应。因为,在经过纳米技术处理后,由于纳米尺寸效应,可能导致药物理化性质、体内动力学及生物活性发生改变,体内相关效应也会被增强,甚至产生一些新的药理效应,这些均有可能对机体带来安全性问题。而且纳米材料粒径小的特点,经纳米包封的中药精油更容易透过血脑屏障等机体防御屏障,可能会对机体的神经系统产生潜在毒害^[89]。同时,包封了中药精油的纳米载体,增加了其对细胞膜和细胞器膜的通透性,其在增强疗效的同时,还可能带来更大的细胞毒性。此外,一些纳米制剂技术制备过程中不可避免地使用有机溶剂或表面活性剂,而这类试剂的残留也可能对机体造成损害。

6 结语

中药精油具有显著的药理活性,然而其稳定性问题严重制约了其转化应用。应用纳米制剂技术包封中药精油,可显著增强其在储存及使用过程中的稳定性,保护其生物活性,为改善中药精油的稳定性提供了一种有效的方法。然而,聚合物纳米粒子、纳米乳和微乳、Pickering 纳米乳、脂质体、固体脂质体和纳米结构脂质载体、介孔二氧化硅纳米粒等各类纳米载体均有相应的优缺点,应选择适合的载体和相应的制备方法。同时,纳米制剂技术还存在载体材料、载油量及安全性问题,需要进一步深入研究。随着纳米制剂技术的发展,将为解决中药精油稳定化问题提供越来越多新的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Raut J S, Karuppayil S M. A status review on the medicinal properties of essential oils [J]. *Ind Crops Prod*, 2014, 62: 250-264.
- [2] Peng L, Xiong Y H, Wang M, et al. Chemical composition of essential oil in *Mosla chinensis* Maxim cv. *jiangxiangru* and its inhibitory effect on *Staphylococcus aureus* biofilm formation [J]. *Open Life Sci*, 2018, 13: 1-10.

- [3] Desam N R, Al-Rajab A J, Sharma M, *et al.* Chemical constituents, *in vitro* antibacterial and antifungal activity of *Mentha × Piperita* L. (peppermint) essential oils [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2019, 31(4): 528-533.
- [4] Saranraj P, Devi V D. Essential oils and its antibacterial properties – A review [J]. *Life Sci Archiv*, 2017, 3(2): 994-1011.
- [5] Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, *et al.* Biological effects of essential oils: A review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(2): 446-475.
- [6] Nazzaro F, Fratianni F, De Martino L, *et al.* Effect of essential oils on pathogenic bacteria [J]. *Pharmaceuticals*, 2013, 6(12): 1451-1474.
- [7] Xu J G, Liu T, Hu Q P, *et al.* Chemical composition, antibacterial properties and mechanism of action of essential oil from clove buds against *Staphylococcus aureus* [J]. *Molecules*, 2016, 21(9): E1194.
- [8] Miguel M G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: A short review [J]. *Mol Basel Switz*, 2010, 15(12): 9252-9287.
- [9] Wei A, Shibamoto T. Antioxidant/lipoxygenase inhibitory activities and chemical compositions of selected essential oils [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(12): 7218-7225.
- [10] Park Y, Yoo S A, Kim W U, *et al.* Anti-inflammatory effects of essential oils extracted from *Chamaecyparis obtusa* on murine models of inflammation and RAW 264.7 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3335-3341.
- [11] Valdivieso-Ugarte M, Gomez-Llorente C, Plaza-Díaz J, *et al.* Antimicrobial, antioxidant, and immunomodulatory properties of essential oils: A systematic review [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): E2786.
- [12] Dong H M, Zhang Q, Li L, *et al.* Antioxidant activity and chemical compositions of essential oil and ethanol extract of *Chuanminshen violaceum* [J]. *Ind Crops Prod*, 2015, 76: 290-297.
- [13] Lin X C, Cao S, Sun J Y, *et al.* The chemical compositions, and antibacterial and antioxidant activities of four types of *Citrus* essential oils [J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3412.
- [14] Edris A E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: A review [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4): 308-323.
- [15] Khayyat S A, Roselin L S. Recent progress in photochemical reaction on main components of some essential oils [J]. *J Saudi Chem Soc*, 2018, 22(7): 855-875.
- [16] Hausen B M. Evaluation of the main contact allergens in oxidized tea tree oil [J]. *Dermatitis*, 2004, 15(4): 213-214.
- [17] Turek C, Stintzing F C. Stability of essential oils: A review [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2013, 12(1): 40-53.
- [18] Sarigiannis D A, Karakitsios S P, Gotti A, *et al.* Exposure to major volatile organic compounds and carbonyls in European indoor environments and associated health risk [J]. *Environ Int*, 2011, 37(4): 743-765.
- [19] Zhu Y L, Li C Z, Cui H Y, *et al.* Encapsulation strategies to enhance the antibacterial properties of essential oils in food system [J]. *Food Control*, 2021, 123: 107856.
- [20] 游剑, 崔福德, 李青坡, 等. 固体粉末化技术在液态油性中药中的研究与应用 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 7-10.
- [21] Campos-Requena V H, Rivas B L, Pérez M A, *et al.* Release of essential oil constituent from thermoplastic starch/layered silicate bionanocomposite film as a potential active packaging material [J]. *Eur Polym J*, 2018, 109: 64-71.
- [22] Fraj A, Jaâfar F, Marti M, *et al.* A comparative study of oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil-based polycaprolactone nanocapsules/microspheres: Preparation, physicochemical characterization, and storage stability [J]. *Ind Crops Prod*, 2019, 140: 111669.
- [23] Hu J, Zhang Y D, Xiao Z B, *et al.* Preparation and properties of cinnamon-thyme-ginger composite essential oil nanocapsules [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 122: 85-92.
- [24] Hadidi M, Pouramin S, Adinepour F, *et al.* Chitosan nanoparticles loaded with clove essential oil: Characterization, antioxidant and antibacterial activities [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 116075.
- [25] Yilmaz M T, Yilmaz A, Akman P K, *et al.* Electrospraying method for fabrication of essential oil loaded-chitosan nanoparticle delivery systems characterized by molecular, thermal, morphological and antifungal properties [J]. *Innov Food Sci Emerg Technol*, 2019, 52: 166-178.
- [26] Woranuch S, Yoksan R. Eugenol-loaded chitosan nanoparticles: I. Thermal stability improvement of eugenol through encapsulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 96(2): 578-585.
- [27] Palmas L, Aroffu M, Petretto G L, *et al.* Entrapment of *Citruslimon* var. *pompia* essential oil or pure citral in liposomes tailored as mouthwash for the treatment of oral cavity diseases [J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(9): E216.
- [28] Risaliti L, Kehagia A, Daoulizi E, *et al.* Liposomes loaded with *Salvia triloba* and *Rosmarinus officinalis* essential oils: *In vitro* assessment of antioxidant, antiinflammatory and antibacterial activities [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 51: 493-498.
- [29] Lai F, Wissing S A, Müller R H, *et al.* *Artemisia*

- arborescens* L. essential oil-loaded solid lipid nanoparticles for potential agricultural application: Preparation and characterization [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2006, 7(1): E2.
- [30] Yang J S, Ciftci O N. Development of free-flowing peppermint essential oil-loaded hollow solid lipid micro- and nanoparticles via atomization with carbon dioxide [J]. *Food Res Int*, 2016, 87: 83-91.
- [31] Bashiri S, Ghanbarzadeh B, Ayaseh A, *et al.* Essential oil-loaded nanostructured lipid carriers: The effects of liquid lipid type on the physicochemical properties in beverage models [J]. *Food Biosci*, 2020, 35: 100526.
- [32] Benelli G, Pavoni L, Zeni V, *et al.* Developing a highly stable *Carlina acaulis* essential oil nanoemulsion for managing *Lobesia botrana* [J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(9): 1867.
- [33] Kaur P, Gupta S, Kaur K, *et al.* Nanoemulsion of *Foeniculum vulgare* essential oil: A propitious striver against weeds of *Triticum aestivum* [J]. *Ind Crops Prod*, 2021, 168: 113601.
- [34] Laothaweerungsawat N, Neimkhum W, Anuchapreeda S, *et al.* Transdermal delivery enhancement of carvacrol from *Origanum vulgare* L. essential oil by microemulsion [J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119052.
- [35] Yu H, Huang G, Ma Y, *et al.* Cellulose nanocrystals based clove oil Pickering emulsion for enhanced antibacterial activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 170: 24-32.
- [36] Jin L, Teng J, Hu L H, *et al.* Pepper fragrant essential oil (PFE) and functionalized MCM-41 nanoparticles: Formation, characterization, and bactericidal activity [J]. *J Sci Food Agric*, 2019, 99(11): 5168-5175.
- [37] Kim M A, Yeom Y E, Kim D W, *et al.* Delayed volatilization of lavender essential oil using mesoporous silica nanoparticles [J]. *Polymer (Korea)*, 2019, 43(3): 327-330.
- [38] Lammari N, Louaer O, Meniai A H, *et al.* Encapsulation of essential oils via nanoprecipitation process: Overview, progress, challenges and prospects [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(5): E431.
- [39] Ravi Kumar M N. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices [J]. *J Pharmacy Pharm Sci*, 2000, 3(2): 234-258.
- [40] Liu Z, Jiao Y, Wang Y, *et al.* Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(15): 1650-1662.
- [41] Qiu C, Chang R R, Yang J, *et al.* Preparation and characterization of essential oil-loaded starch nanoparticles formed by short glucan chains [J]. *Food Chem*, 2017, 221: 1426-1433.
- [42] Laouini A, Jaafar-Maalej C, Limayem-Blouza I, *et al.* Preparation, characterization and applications of liposomes: State of the art [J]. *J Coll Sci Biotechnol*, 2012, 1(2): 147-168.
- [43] Cimino C, Maurel O M, Musumeci T, *et al.* Essential oils: Pharmaceutical applications and encapsulation strategies into lipid-based delivery systems [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 327.
- [44] Mozafari M R, Johnson C, Hatziantoniou S, *et al.* Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology [J]. *J Liposome Res*, 2008, 18(4): 309-327.
- [45] Drulis-Kawa Z, Dorotkiewicz-Jach A. Liposomes as delivery systems for antibiotics [J]. *Int J Pharm*, 2010, 387(1/2): 187-198.
- [46] Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120571.
- [47] Sherry M, Charcosset C, Fessi H, *et al.* Essential oils encapsulated in liposomes: A review [J]. *J Liposome Res*, 2013, 23(4): 268-275.
- [48] Sebaaly C, Jraij A, Fessi H, *et al.* Preparation and characterization of clove essential oil-loaded liposomes [J]. *Food Chem*, 2015, 178: 52-62.
- [49] Kayser O, Lemke A, Hernández-Trejo N. The impact of nanobiotechnology on the development of new drug delivery systems [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, 6(1): 3-5.
- [50] Yoon G, Park J W, Yoon I S. Solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs): Recent advances in drug delivery [J]. *J Pharm Investig*, 2013, 43(5): 353-362.
- [51] Ganesan P, Narayanasamy D. Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery [J]. *Sustain Chem Pharm*, 2017, 6: 37-56.
- [52] Gordillo-Galeano A, Mora-Huertas C E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 133: 285-308.
- [53] Poovi G, Vijayakumar T M, Damodharan N. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review of the effect of physicochemical formulation factors in the optimization process, different preparation technique,

- characterization, and toxicity [J]. *Curr Nanosci*, 2019, 15(5): 436-453.
- [54] Lammari N, Louaer O, Meniai A H, *et al*. Plant oils: From chemical composition to encapsulated form use [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120538.
- [55] Salvi V R, Pawar P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 51: 255-267.
- [56] Gomaa E, Fathi H A, Eissa N G, *et al*. Methods for preparation of nanostructured lipid carriers [J]. *Methods*, 2021, doi: 10.1016/j.ymeth.2021.05.003.
- [57] Nobari Azar F A, Pezeshki A, Ghanbarzadeh B, *et al*. Nanostructured lipid carriers: Promising delivery systems for encapsulation of food ingredients [J]. *J Agric Food Res*, 2020, 2: 100084.
- [58] Belouqui A, del Pozo-Rodríguez A, Isla A, *et al*. Nanostructured lipid carriers as oral delivery systems for poorly soluble drugs [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2017, 42: 144-154.
- [59] Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(2/3): 165-196.
- [60] Tian H X, Lu Z Y, Li D F, *et al*. Preparation and characterization of citral-loaded solid lipid nanoparticles [J]. *Food Chem*, 2018, 248: 78-85.
- [61] Keivani N F, Ghanbarzadeh B, Hamishehkar H, *et al*. Food grade nanostructured lipid carrier for cardamom essential oil: Preparation, characterization and antimicrobial activity [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 1-8.
- [62] Xu S X, Ni Z D, Ma L Y, *et al*. Control of alternaria rot of cherry tomatoes by food-grade *Laurus nobilis* essential oil microemulsion [J]. *J Food Saf*, 2017, 37(1): e12286.
- [63] Nirmala M J, Nagarajan R. Recent research trends in fabrication and applications of plant essential oil based nanoemulsions [J]. *J Nanomed Nanotechnol*, 2017, doi: 10.4172/2157-7439.1000434.
- [64] Mc Clements D J. Edible nanoemulsions: Fabrication, properties, and functional performance [J]. *Soft Matter*, 2011, 7(6): 2297-2316.
- [65] Barradas T N, Holandae Silva K G. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: A review [J]. *Environ Chem Lett*, 2021, 19(2): 1153-1171.
- [66] Jaiswal M, Dudhe R, Sharma P K. Nanoemulsion: An advanced mode of drug delivery system [J]. *3 Biotech*, 2015, 5(2): 123-127.
- [67] Xiao Z, Jia S, Bao H, *et al*. Protection of agarwood essential oil aroma by nanocellulose-graft-poly(lactic acid) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 743-752.
- [68] Gonzalez Ortiz D, Pochat-Bohatier C, Cambedouzou J, *et al*. Current trends in Pickering emulsions: Particle morphology and applications [J]. *Engineering*, 2020, 6(4): 468-482.
- [69] Wu J, Ma G H. Recent studies of Pickering emulsions: Particles make the difference [J]. *Small*, 2016, 12(34): 4633-4648.
- [70] Chevalier Y, Bolzinger M A. Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions [J]. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Aspects*, 2013, 439: 23-34.
- [71] Horváth B, Pál S, Széchenyi A. Preparation and *in vitro* diffusion study of essential oil Pickering emulsions stabilized by silica nanoparticles [J]. *Flavour Fragr J*, 2018, 33(6): 385-396.
- [72] Zhu Y, Lu L H, Gao J, *et al*. Effect of trace impurities in triglyceride oils on phase inversion of Pickering emulsions stabilized by CaCO₃ nanoparticles [J]. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Aspects*, 2013, 417: 126-132.
- [73] Wang F, Yin Y Z, Chen B, *et al*. Pickering medium internal phase emulsions based on natural clay particles: Route to a macroporous adsorbent [J]. *J Mol Liq*, 2021, 322: 114995.
- [74] Li W, Yu L J, Liu G P, *et al*. Oil-in-water emulsions stabilized by laponite particles modified with short-chain aliphatic amines [J]. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Aspects*, 2012, 400: 44-51.
- [75] Varanasi S, Henzel L, Mendoza L, *et al*. Pickering emulsions electrostatically stabilized by cellulose nanocrystals [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 409.
- [76] Tan Y, Xu K, Liu C, *et al*. Fabrication of starch-based nanospheres to stabilize Pickering emulsion [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 88(4): 1358-1363.
- [77] Xu Y T, Tang C H, Binks B P. High internal phase emulsions stabilized solely by a globular protein glycated to form soft particles [J]. *Food Hydrocoll*, 2020, 98: 105254.
- [78] Robin B, Albert C, Beladjine M, *et al*. Tuning morphology of Pickering emulsions stabilised by biodegradable PLGA nanoparticles: How PLGA characteristics influence emulsion properties [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 595: 202-211.
- [79] Seljak K B, Kocbek P, Gašperlin M. Mesoporous silica nanoparticles as delivery carriers: An overview of drug loading techniques [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 59: 101906.

- [80] Sarker M, Tomczak N, Lim S. Protein nanocage as a pH-switchable Pickering emulsifier [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(12): 11193-11201.
- [81] Seljak K B, Kocbek P, Gašperlin M. Mesoporous silica nanoparticles as delivery carriers: An overview of drug loading techniques [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 59: 101906.
- [82] Tang F Q, Li L L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility and drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2012, 24(12): 1504-1534.
- [83] Janatova A, Bernardos A, Smid J, *et al.* Long-term antifungal activity of volatile essential oil components released from mesoporous silica materials [J]. *Ind Crops Prod*, 2015, 67: 216-220.
- [84] Sattary M, Amini J, Hallaj R. Antifungal activity of the lemongrass and clove oil encapsulated in mesoporous silica nanoparticles against wheat's take-all disease [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2020, 170: 104696.
- [85] Pereira I, Zielińska A, Ferreira N R, *et al.* Optimization of linalool-loaded solid lipid nanoparticles using experimental factorial design and long-term stability studies with a new centrifugal sedimentation method [J]. *Int J Pharm*, 2018, 549(1/2): 261-270.
- [86] Wang Z J, Wang Z P. Nanoparticles induced embryo-fetal toxicity [J]. *Toxicol Ind Health*, 2020, 36(3): 181-213.
- [87] Liu Y, Yang G Z, Jin S, *et al.* Development of high-drug-loading nanoparticles [J]. *Chempluschem*, 2020, 85(9): 2143-2157.
- [88] Calva-Estrada S J, Lugo-Cervantes E, Jiménez-Fernández M. Microencapsulation of cocoa liquor nanoemulsion with whey protein using spray drying to protection of volatile compounds and antioxidant capacity [J]. *J Microencapsul*, 2019, 36(5): 447-458.
- [89] Najahi-Missaoui W, Arnold R D, Cummings B S. Safe nanoparticles: Are we there yet? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): E385.

[责任编辑 潘明佳]