

食品功能因子稳态化靶向递送与精准营养

谭明乾, 崔国馨, 于潇婷, 陈衍男, 柳康静, 黄沙沙, 李佳璇, 宋玉昆
(大连工业大学食品交叉科学研究院 食品学院 国家海洋食品工程技术研究中心
海洋食品精深加工关键技术省部共建协同创新中心 辽宁大连 116034)

摘要 膳食结构与营养平衡对于人体健康具有重要作用,不合理的膳食与慢性疾病高发密切相关。精准营养旨在针对个体背景特征进行安全、高效的营养干预,改善膳食失衡,维持人体健康并有效预防和控制疾病。食品中的功能因子能通过激活酶的活性或其它途径调节人体机能,是实现精准营养的重要物质基础,也是营养调控的重要手段。针对功能因子溶解性不好、稳定性差和生物利用度低等问题,建立稳态化靶向递送体系,有助于改善功能因子的稳定性并提高其生物利用度,实现体内的靶向作用位点控制释放,为精准营养提供营养干预途径和方法。本文概述精准营养与生命健康的重要联系,食品功能因子靶向递送对实现精准营养的促进作用,以及面临的瓶颈问题;论述食品功能因子稳态化靶向递送与控释的现状,以及与精准营养的内在联系和重要作用。详细介绍活性多肽、不饱和脂肪酸、多酚及类胡萝卜素等稳态化靶向递送对炎症肠病、癌症、酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化和肥胖等疾病的营养干预作用。对国内精准营养产业发展动态、存在的机遇与挑战进行总结和展望,旨在为食品功能因子稳态化靶向递送与产业化应用提供参考。

关键词 食品; 功能因子; 稳态化; 靶向递送; 精准营养

文章编号 1009-7848(2022)07-0001-20 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2022.07.001

1 精准营养与生命健康

1.1 营养平衡有利于维护健康

食物中的糖类、脂肪、蛋白质、维生素、矿物质、纤维素和水等成分是人类维持生命、生长发育和健康的重要物质基础。营养物质不仅能为人体源源不断地提供能量,而且能为构建、修复、调节生命体提供原料,是一切生命构成的物质前提。营养失去平衡可导致营养不良。营养不良是指 1 种或 1 种以上营养素缺乏或过剩造成的机体健康异常或疾病状态。一方面,营养缺乏是指营养摄入不足,会影响健康,引起身体机能退化,免疫力低下,导致许多并发症;另一方面,营养过剩是指摄入的能量远远高于消耗掉的能量,会造成能量的过度储备,进而引发肥胖、高血脂和糖尿病等疾病。

2019 年,《The Lancet》公布了 1 份研究报告,分析了 195 个国家及地区的饮食结构造成的疾病与死亡率数据,量化了主要食物和营养素摄入对非传染性疾病发病率和死亡率的影响^[1]。研究表

明:近 30 年来全球将近 1/5 的死亡案例是由不良饮食所致,其中,中国因不良饮食导致的心血管疾病、癌症的死亡率居高不下。高钠、低谷物、少蔬果是中国式饮食存在的三大问题,是死亡和疾病发生的主要风险因素。大量研究证实,不合理的膳食结构为人体带来严重健康负担^[2-3],与一系列慢性疾病相关,并可能是全球所有国家非传染性疾病死亡的主要原因。

通过调节饮食,可以对多种疾病起到预防或治疗的积极作用,研究发现减少过量的热量摄入和改善膳食成分,可以预防许多原发性和继发性心血管事件^[4]。通过减少动物蛋白和卵黄的摄入量,增加水果、蔬菜和纤维的摄入量,可以预防或延缓终末期肾病^[5]。总之,特定膳食成分和饮食变化对人体免疫系统和疾病易感性有深刻的影响^[6],这一发现凸显了全球加强食品营养基础研究和努力改善人类平衡饮食的必要性,对于通过改善饮食引导生命健康具有重要意义。

1.2 营养需求存在个体差异

食物提供的营养素是人类赖以生存的物质基础,摄取合理比例的营养素,在疾病控制,改善疾病治疗效果,提高生存预后等方面具有重要意义。目前的膳食指南大致按人口统计学进行分层,并

收稿日期: 2022-07-06

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目(31925031),辽宁省科技创新领军人才项目(XLYC1902120)

通信作者: 谭明乾(1974—),男,博士,教授
E-mail: mqtan@dlpu.edu.cn

不适用于所有人,对个体进行营养干预和指导的能力有限。由于每个人的基因、表观遗传、肠道微生物以及营养健康状态等诸多因素的差异,不同的个体对各种必需营养素的需要量可能不同。

Zeevi 等^[7]在《Cell》杂志上报道了对 800 人摄入标准化食物 1 周的血糖水平,发现即便吃相同的食物,人与人之间代谢食物的方式也有所差异,餐后血糖表现出高人际变异性,而个性化饮食可以改善餐后血糖升高及长期代谢后果。Berry 等^[8]在《Nature Medicine》发表的一项研究结果也证实:大规模人群在同一餐的餐后代谢反应,在个体间存在相当大的差异,这对标准化饮食建议的逻辑提出了挑战。

食物营养素可影响人类基因型、肠道微生物群,决定人体健康或疾病状态^[9]。营养物质和食物成分可以直接和间接地影响并调节基因的活性,甚至可以作为转录因子的配体,对肠道微生物群产生影响,从而导致其组成的变化,这种变化会对宿主健康产生积极或消极的影响^[10-11]。健康和疾病之间的平衡可能会受到膳食成分的影响,均衡的营养素摄取对于人体健康是必要的。

1.3 精准营养

2015 年,美国前总统奥巴马在国情咨文中提

出了精准医疗计划的概念^[12]。自“精准医疗计划”的不断推进,作为其重要一环的“精准营养”也自然随之诞生。

精准营养是在考察个体遗传背景、生活特征、代谢指标和肠道微生物等因素的基础上,经大数据分析而进行安全、高效的个体化营养干预,以维持机体健康,有效预防和控制疾病发生。

根据 2016 年国际营养遗传学/营养基因组学学会的最新定义,精准营养被划分为 3 层,即简单的分层营养、个性化营养及定向基因型指导营养。精准营养主要是针对特定的个体,在正确的时间,提供科学和合理的精细化营养干预,并对潜在疾病进行预防和控制,达到提高营养支持及促进人体健康的效果。

精准营养面临的四大科学问题如图 1 所示。首先,伴随精确营养时代的到来,在基础研究不断取得进步的基础上,通过生物信息学、分子生物学、基因组学和大数据分析技术等的基础研究,逐步回答“吃什么食物?不同食物组分对人体有何影响?”的问题;然后,探索饮食模式和行为对改善健康的作用,回答:“吃什么?何时吃?”的问题;再者,通过逐步深入研究,明确营养整个生命周期中营养的作用,回答:“吃什么能促进一生健康?”的

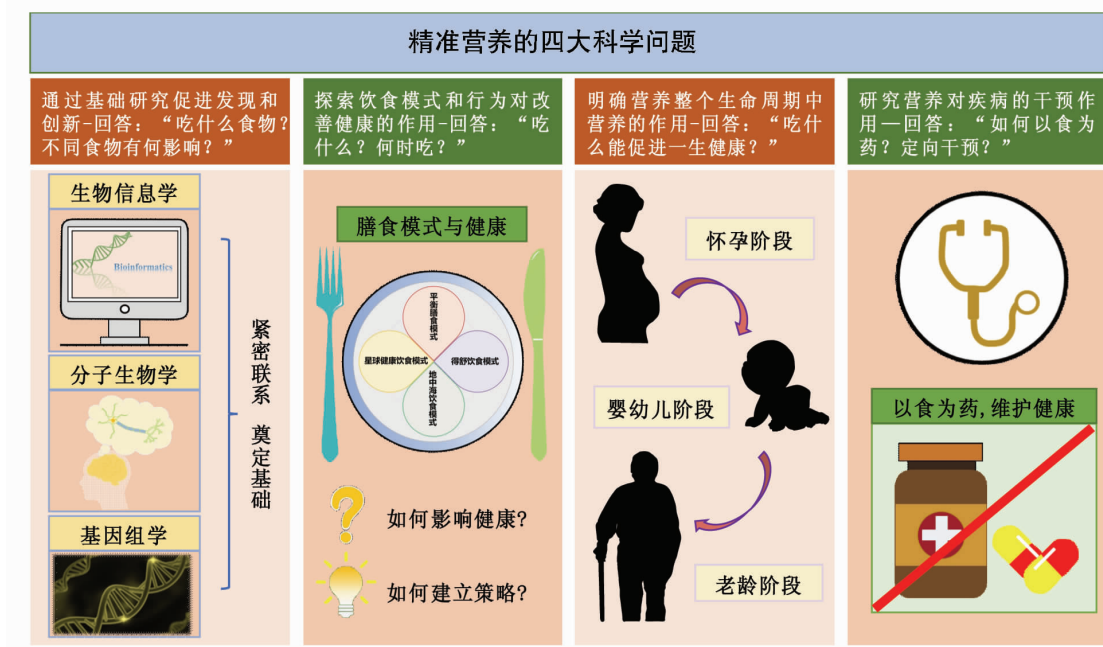


图 1 精准营养的 4 个科学问题

Fig.1 Four scientific questions of precision nutrition

问题;最后,研究营养对疾病的干预作用,达到减轻临床医疗负担,回答:“如何以食为药?”的问题。精准营养干预将助力慢性疾病的预防和干预,是营养科学今后发展的重要方向,是食品科研工作者面临的重大课题,也是未来大健康产业发展的必然趋势。

2 食品功能因子靶向递送与精准营养

2.1 食品功能因子与精准营养

随着人们对营养与健康要求的不断提高,食品除了要有为人体提供营养能量的主要功能外,含有生物活性成分的食品愈加受到青睐^[1]。食品功能因子是通过激活酶的活性或其它途径调节人体机能的物质,是功能食品中真正起生理作用的成分。食品功能因子与精准营养密切相关,是实现精准营养的重要物质基础,也是营养调控的重要手段。

2.2 食品功能因子利用的瓶颈问题

食品功能因子种类繁多,化学成分和功能各异^[3],不仅可为人体提供基本营养,还能提供额外的健康益处^[4]。食品功能因子包括氨基酸、多肽、蛋白质、功能脂质、多糖、寡糖、萜烯类、多酚类、类胡萝卜素、类黄酮、益生菌、矿物质、维生素等^[15-16]。这些功能因子在改善食品质量,调节机体生理功能,预防疾病以及调控人体健康方面起到重要作用。

然而,食品功能因子多存在溶解性不好、稳定性差和生物利用度低等缺点,是食品产业化应用中的瓶颈问题。例如,活性肽和蛋白质在胃肠道中易水解,低pH值条件会对它们的结构和活性造成严重破坏^[17];光、氧、热均会加速不饱和功能脂质氧化,影响其营养活性,并降低其稳定性和保质期^[18];天然类胡萝卜素、类黄酮、多酚、萜烯、维生素、烯丙基硫化物等的稳定性同样易受到温度、氧气、pH值、光照、湿度、酶、金属离子等因素的影响^[19-21]。保持食品功能因子在加工、贮藏及摄入体内后的稳定性,以保护其在靶向位点发挥作用,是一项非常有意义、有挑战性的任务。

2.3 食品功能因子稳态化靶向递送与控释

食品功能因子可以通过分子包埋的方法保护其稳定性,提高生物可及性,如封装壁材涂层可提

高功能因子抵御环境不利条件^[22]。

天然生物大分子具有丰富的官能团,可以通过生物或化学途径进行修饰,从而产生不同类型的生物聚合物基材料,由于其生物降解性、生物相容性、固有的生物活性和安全特性,作为功能因子的包埋载体具有突出优势^[23]。各种类型的生物大分子已被作为壁材,用于设计功能因子递送系统,如多糖(淀粉、角叉菜胶、麦芽糖糊精、阿拉伯胶、壳聚糖、海藻酸盐、纤维素和透明质酸等)、脂质(硬脂酸、甘油单酯和甘油二酯等)、蛋白质(白蛋白、豌豆蛋白、明胶、酪蛋白、玉米醇溶蛋白、胶原蛋白、明胶、蚕丝和角蛋白等)及它们的混合物等^[24-25]。

功能因子载运体系的交联方式有物理交联和化学交联两种,物理交联方法有离子相互作用、溶胶凝胶转化等,化学交联方法以共价交联为代表^[26]。根据生物活性化合物的性质,可以选择合适的载体设计方式。例如,采取纳米颗粒、乳液、微囊、纤维等形式,通过自组装、喷雾干燥、电喷雾、离子凝胶、复凝聚、反溶剂沉淀等方法^[24],将化合物封装在天然生物聚合物中,以保护功能因子的稳定性,提高其生物利用度。自组装是指分子的无序实体自发排列成有序结构的过程,是由组分之间的局部特定相互作用产生的^[27]。复合凝聚是由2种带相反电荷的大分子(通常是蛋白质或多糖)之间的相互作用引起的凝聚,主要由聚电解质之间的强库仑相互作用引起^[28-29]。这些方法为食品功能因子载运体系的开发、构建打下重要基础。

常规的稳态化递送载体在靶器官和靶细胞中的吸收效率仍然较低,导致食品功能因子发挥的效果不够理想。除了对食品功能因子进行稳态化保护递送以外,食品工业面临的主要挑战之一是实现功能因子在靶向作用位点的控制释放。无目标的递送系统会导致生物活性化合物的不良释放,受控和靶向释放对其生物利用度具有关键影响。良好的食品功能因子载体应避免在极端胃肠道条件下过早释放载运物质,在递送过程中保护功能因子的结构和生物活性,并能够有选择性地靶向目标组织部位,然后,针对特定的微环境逐渐释放或响应性释放活性物质。靶向功能通常是通过将特定配体附着在载体表面来实现的,配体可

通过识别相关受体,从而引导载体靶向特定部位。通过研究食品功能因子与载体的相互作用及稳态化机制,揭示功能因子摄入机体后的吸收及释放机制,进一步在食品功能因子的载体上固定特定的生物识别标志物,以构建靶向递送系统,实现功能因子的靶向递送和可控释放,这对于将功能因子传递到靶向位点,精准提高其生物利用度具有重要意义。

为了使活性成分在特定的作用部位以受控的速率释放,可通过内源性或外源性刺激反应,从而实现主动释放。响应条件可包括酶、pH值、谷胱甘肽(GSH)、活性氧(ROS)和温度等内部因素,以及光、超声、磁场、电场以及机械触发等外部因素^[30]。例如,GSH是一种存在于细胞内的低分子质量的硫醇,载体中的二硫键在GSH的刺激下发生断裂,导致活性成分从纳米载体中释放^[31]。活性成分的释放速率可受到多种因素的影响,如化合物的溶解度、扩散性、环境浓度梯度、分配系数、分子量等,食品成分和载体系统之间的相互作用也是控制释放速率的关键参数^[32]。稳态化控释系统可增强功能因子在体内转运过程中的性能,更好地实现其生物效能,为新型食品营养输送以及疾病

靶向干预治疗做出重要贡献。综上,功能因子稳态化靶向递送与控释体系研究显示出巨大的潜力,开发安全有效的食品功能因子递送载体具有广阔的理论研究价值和产业化应用前景。

2.4 食品功能因子稳态化靶向递送与精准营养

精确营养的主要科学问题之一是摸清食物营养对疾病的干预作用,解决定向营养干预的难题。鉴于功能因子是功能食品中真正起生理作用的成分,可以通过激活酶的活性或其它途径来调节人体机能。利用食品功能因子稳态化与靶向载体控释进行精准营养干预,缓解亚健康 and 疾病症状,对于生命健康具有重要意义。食品功能因子稳态化与靶向载体与精准营养干预关系密切。如图2所示,在对个体营养分析的基础上,结合营养基因组学、代谢组学、微生物组学及食品组学对个体基因、体质差异、膳食差异、人体生化参数、肠道微生物等进行深入分析,综合个人运动情况、用餐时间及方式等个性化数据,筛选合适的食品功能因子,经稳态化与靶向载体体系提升其生物利用度,最终突破食品功能因子利用的瓶颈,达到精准营养健康干预的目的。

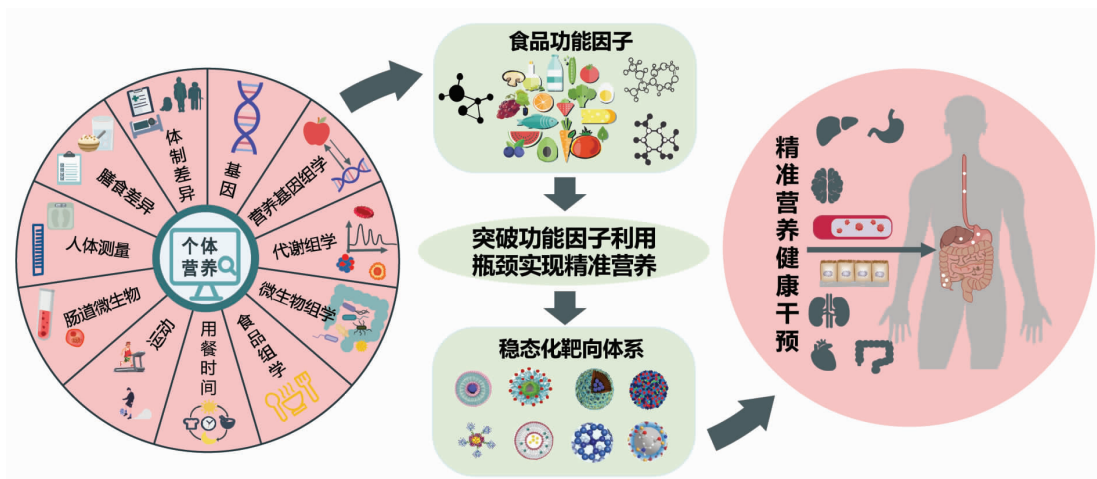


图2 食品功能因子稳态化和靶向载体与精准营养健康干预

Fig.2 Food functional factor stabilization and targeted delivery for precision nutritional healthy intervention

2.4.1 蛋白多肽稳态化分子包埋载体与靶向递送

在食品营养中,蛋白质是促进健康的重要生物分子之一。研究表明,蛋白水解产生的多肽类物质具有抗氧化、抗炎,预防多种疾病的功能^[33]。然而,

多肽类活性物质稳定性较差,需通过包埋递送的方式使其克服不良环境,并在人体内靶向位点释放作用,从而提高其生物效价。Han等^[34]利用N-三甲基壳聚糖和海藻酸钠,通过静电自组装制备负

载花生肽的聚电解质复合物。该复合物呈现均匀的球形形态,具有良好的稳定性和较高的包埋率($91.14\% \pm 4.82\%$)。体外释放行为表明,聚电解质复合物可以抑制花生肽在模拟胃液中的释放,增强在模拟肠液中的释放。Zhu 等^[35]利用黄原胶和溶酶体构建了含硒肽纳米颗粒。包埋后含硒肽的稳定性及抗氧化性显著提高。在体外胃肠条件下,含硒肽纳米颗粒表现出含硒肽的可控释放。此外,Du 等^[36]将蛋清衍生肽包埋在 *L*-精氨酸功能化的壳聚糖-酪蛋白纳米颗粒中,同样表现出良好的 pH 响应及可控释放特性。目前,在食品蛋白多肽包埋递送研究中,稳态化载体体系的相关研究较多,而有关功能化载体体系及靶向递送体系的研究较少。今后应开发靶向递送载体体系,对于提高蛋白多肽生物利用度并实现精准递送具有重要意义。

2.4.2 多不饱和脂肪酸稳态化分子包埋载体与靶向递送 多不饱和脂肪酸主要由 α -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)等组成^[37]。其中 DHA 和 EPA 被认为是 2 种最重要的长链 ω -3 脂肪酸。研究表明,DHA/EPA 对免疫功能障碍、神经系统、心脏、循环和炎症疾病有明显的改善作用^[38]。然而,水溶性差、氧化敏感性高、感官特性差等不良特性阻碍了它们在食品工业中的应用。利用食品级载体体系递送 DHA/EPA 并提高其生物利用度,已成为一种有吸引力的方法。微胶囊是 DHA 和 EPA 最常见的载体体系之一。根据原料和制备方法不同,微胶囊的粒径分布从毫米到微米不等。微胶囊具有以下优势:(1)提高 DHA/EPA 的溶解度;(2)提高 DHA/EPA 在加工、运输、储存过程中的稳定性;(3)提高 DHA/EPA 生物相容性及实现靶向释放特性^[39]。Jiménez-Martín 等^[40]利用卵磷脂和壳聚糖,通过喷雾干燥技术构建了 DHA/EPA 微胶囊,结果表明 DHA/EPA 微胶囊具有较高的包埋效率(61.90%),可在中、高温贮藏条件下减缓 DHA/EPA 的氧化速率。进一步研究表明,通过喷雾干燥法制备的多层鱼油微胶囊比双层鱼油微胶囊的包封效率更高,负载能力更强,同时更加有利于保护 DHA/EPA 到达肠道部位的释放、吸收,实现靶向递送^[41]。Sugasini 等^[42]构建了微乳液载体体系递送 DHA/EPA,研究表明,DHA/EPA 微乳液具有很高的稳定性,

在不同的 pH 值、离子强度和离心条件下,液滴大小和分布没有显著差异。此外,DHA/EPA 微乳液载体体系通过肠道屏障及血脑屏障,使 DHA 和 EPA 有效到达释放部位,极大地提高了其生物利用度。值得注意的是,将 DHA/EPA 直接嵌入水凝胶的聚合物网络中,可以避免其在胃肠道条件下被消化或化学降解,实现可控释放^[43]。考虑到 DHA/EPA 的功能特性,DHA/EPA 靶向载体体系将成为未来研究的热点,这将更好地服务于特殊人群,为其营养健康提供精准调控。

2.4.3 多酚稳态化分子包埋载体与靶向递送 多酚类物质是一类从植物性食品中提取的天然化合物,具有抗氧化、抗炎等多种生物活性^[44]。然而,多酚类物质所含的酚羟基易受外界环境光、热、氧等因素的影响,同时,部分多酚溶解度较差,限制了其在食品领域的应用^[45]。通过合适的载体对多酚进行包封和递送,可以提高多酚的生物利用度。

pH 值是影响营养物质口服输送的重要因素之一。Tie 等^[46]利用海藻酸钠与壳聚糖/ Ca^{2+} ,通过微流控技术成功制备了 pH 响应原花青素载体体系。载体体系内部核层为原花青素,外部壳层为海藻酸钙/壳聚糖。壳聚糖修饰可减少海藻酸钙体系表面的缝隙结构,提高原花青素的包埋效率(72.26%)。此外,模拟消化试验结果表明:该载体体系在唾液和胃液中结构完整,在 pH 7.4 的肠液中会破裂并释放原花青素,说明所设计的载体体系具有 pH 响应特性。Chen 等^[47]利用壳聚糖和醛分子,通过一步绿色合成法制备了 pH 响应型姜黄素乳剂,实现了姜黄素的可控释放。Yu 等^[48]利用合成的 pH 敏感的两亲性壳聚糖辛烯基琥珀酸酐为载体,装载了具有抗炎、抗氧化特性的姜黄素和槲皮素,有效提高了炎症的治疗效率。考虑到炎症环境中 ROS 的大量产生,Gou 等^[49]利用具有 ROS 响应的丝素蛋白和壳聚糖作为壁材包埋姜黄素。姜黄素纳米颗粒为球形,粒径为 174.5 nm,在 H_2O_2 刺激下,姜黄素快速释放。

此外,多糖或蛋白质可通过化学修饰硫醚、二烯醚、硼酸等连接剂制备 ROS 响应纳米载体,实现酚类物质的可控释放。GSH 作为一种低分子质量的硫醇,浓度在细胞外液(10 $\mu\text{mol/L}$)和细胞内液体(1~10 mmol/L)的差异很大,可作为刺激反应

的一个因素。通过将含有二硫键的物质(如二硫代二丙酸、硫辛酸)修饰到纳米颗粒表面,可以制备GSH响应型纳米载体,促进多酚的靶向释放^[50]。Arif等^[51]通过自组装合成了含有L-半胱氨酸乙酯修饰的两亲性海藻酸钠纳米颗粒。在GSH刺激下,L-半胱氨酸乙酯中二硫键断裂,释放出包埋物质,实现响应释放。

为了进一步使营养物质聚集在特定组织或特定位点,越来越多的研究集中在多酚靶向载体体系的构建上。结肠被认为是提高食品功能因子生物利用度的理想吸收位点。基于此,Zhao等^[23]利用壳聚糖和果胶,通过静电自组装制备花色苷纳米颗粒。该纳米颗粒在光照条件下表现出良好的储存稳定性。体外消化试验表明,经封装的花色苷可以逃脱胃酸环境的干扰,在结肠液中缓慢控制释放。Alkader等^[52]同样发现将姜黄素包埋在壳聚糖和果胶纳米颗粒中,能有效避免姜黄素在低pH值条件下的过早释放。带正电荷的壳聚糖通过静电作用与带负电荷的黏膜相互作用,进而延长纳米颗粒的停留时间,增强其结肠黏附性,实现肠靶向释放。在器官靶向研究的基础上,Tie等^[53]以硬脂酸修饰的透明质酸为壁材,用于负载原花青素,基于自组装成功制备具有GSH响应,细胞膜/线粒体双靶向原花青素载体体系。所设计的原花青素载体体系为球形,粒径约为527 nm,包埋效率为88.64%。原花青素纳米颗粒在GSH的刺激下会实现原花青素的释放。竞争抑制和线粒体共定位试验结果表明:由于加入游离透明质酸竞争细胞表面受体CD44,因此导致巨噬细胞对原花青素载体体系的摄取率降低,且修饰5-羧基戊基-三苯基-溴化磷(TPP)的载体体系表现出良好的线粒体靶向能力。这些研究对于提高原花青素生物利用度及实现细胞器靶向递送具有重要意义。

2.4.4 类胡萝卜素稳态化分子包埋载体与靶向递送

类胡萝卜素是一类重要的天然色素,普遍存在于动物、高等植物、真菌及藻类中^[54]。类胡萝卜素根据结构可以分为两大类:一类为胡萝卜素(β -胡萝卜素、番茄红素等),为纯碳氢化合物;另一类为叶黄素类(叶黄素、玉米黄素、虾青素等),结构中含有羟基、醛基等含氧基团^[55]。

类胡萝卜素具有较强的抗氧化及抗炎活性,

在人类健康中发挥着重要作用。然而,类胡萝卜素中高度不饱和结构的存在,使得其在加工、贮存或在胃肠道消化中易发生物理或化学变化,导致其稳定性和生物利用度降低。目前,基于脂质的载体体系(乳液、脂质体等)及基于聚合物的载体体系(如纳米分散系、纳米颗粒等)已被用来包埋类胡萝卜素,提高了其pH值、光、热稳定性,减缓氧化分解^[56]。为进一步提高其生物利用度,许多功能性载体及靶向载体被开发以递送类胡萝卜素,使其能够到达靶向位点,实现精准递送。Singh等^[57]构建了番茄红素纳米结构脂质载体并评价了其肠道吸收特性。该载体粒径约为122 nm,包埋率为 $84.50\% \pm 4.38\%$ 。载体的脂质核可刺激乳糜微粒携带番茄红素,实现跨膜转运。此外,载体可以延长番茄红素与肠上皮细胞的接触时间,增强其肠黏附特性,从而提高番茄红素的生物利用度。Hernández-Espinoza等^[58]制备了含番茄红素阿拉伯木聚糖凝胶。当多糖浓度增加时,番茄红素扩散系数下降,说明通过调控凝胶浓度可以实现番茄红素在体内的可控释放。

虾青素作为一种海洋类胡萝卜素,因极强的抗氧化活性而受到人们广泛关注。与其它类胡萝卜素一样,其存在稳定性差及利用度低等问题,需要通过包埋递送来解决。Yu等^[59]通过两步乳化法制备负载虾青素的双重乳液凝胶,该凝胶在30 d的储存期内保持稳定,可以抵抗较高的离子浓度、温度和离心力。胃消化过程中虾青素的释放量不超过负载量的25%,然而,在小肠消化后可达到60%以上。这是由于在酸性条件下,结冷胶形成的凝胶网状结构起到稳定双重乳液结构的作用。相比之下,碱性条件下双重乳液凝胶从凝胶状态转变为溶液状态,使虾青素释放,证明了双重乳液凝胶的肠道靶向释放能力。Zhang等^[60]利用酪蛋白酸钠、壳聚糖-TPP复合物和海藻酸钠,基于静电自组装的方式构建具有pH响应型虾青素载体体系。载体体系能够显著提升虾青素在水中的溶解分散性,并改善虾青素在低pH值环境、紫外辐射和高温刺激下的理化稳定性。同时,降低虾青素在模拟胃液中的释放速率,促进虾青素在模拟肠液中缓慢释放。Chen等^[61]制备了虾青素脂质体,用于糖尿病、肾病的治疗,载体经葡萄糖配体修饰后,

可通过过表达的葡萄糖转运蛋白 1 在肾小球系膜细胞膜上特异性转运,实现肾靶向递送。

作为一种重要的细胞器,线粒体是细胞供能的主要场所。值得注意的是,线粒体功能障碍与许多疾病发生密切相关。基于此,Chen 等^[62]进行虾青素线粒体靶向载体的设计与研究。通过在纳米颗粒表面修饰 TPP,纳米颗粒实现了更好的线粒体靶向能力。进一步研究表明,经 TPP 修饰的纳米颗粒可更好地保护细胞免受氧化损伤。Zhang 等^[63]通过超声自乳化法构建了 TPP 修饰的虾青素乳液,也发现同样的结果。总体而言,基于虾青素的创新靶向递送系统的设计,可以更好地服务于精准营养,实现精准营养干预。

2.5 功能因子稳态化靶向递送与营养干预效果评价

随着饮食结构、生活方式和环境的改变,许多慢性疾病的发病率和死亡率逐年升高,甚至超过了传染病^[64]。包括溃疡性结肠炎、肥胖、酒精性肝病、癌症、动脉粥样硬化等在内的慢性疾病,严重影响人们的生活质量,难以治愈,需要终身接受治疗。研究表明,食品功能因子对一些慢性疾病的预防和治疗具有显著功效。这些食品功能因子可通过稳态化靶向递送系统输送至目标部位,以实现慢性疾病精准营养干预,甚至缓解病症,达到精准调节的目的^[44]。

2.5.1 对炎性肠病的营养干预作用

炎性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,以营养不良、腹痛、血性腹泻、肠黏膜结构破坏和肠道菌群失调为主要症状^[65-66]。研究表明,一些具有抗炎功效的食品功能因子对结肠炎具有一定缓解作用。这些食品功能因子可通过稳态化靶向递送系统精准输送至肠道炎症部位,对 IBD 进行营养干预。

肠道疾病部位与其它部位的环境差异性(酸性 pH、过量 ROS、过量 GSH、高表达 CD44 受体、高表达叶酸受体等)是针对 IBD 设计稳态化靶向递送系统的主要理论依据^[67]。一系列的动物实验已证实,食品功能因子的稳态化靶向递送可使 IBD 小鼠的相关症状得以改善,减少促炎细胞因子的表达,增加肠道有益微生物丰度和短链脂肪

酸水平,改善肠道组织形态。Liu 等^[68]通过硫酸软骨素和玉米醇溶蛋白构建了具有炎症部位巨噬细胞表面 CD44 受体靶向性的姜黄素递送系统,对 IBD 进行营养干预。该递送系统可通过 NF- κ B 途径抑制促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、COX-2 的表达,减轻隐窝结构的损伤程度,从而缓解 DSS 诱导的 IBD。相较于单一的靶向递送系统,多重刺激响应释放和靶向递送系统对 IBD 可能具有更好的营养干预效果。Zhang 等^[69]将两亲性酪蛋白与壳聚糖-TPP 和海藻酸钠通过静电作用自组装,构建了具有线粒体靶向性和 pH 刺激响应能力的虾青素递送系统。负载虾青素的递送系统可有效缓解 DSS 诱导的 IBD 小鼠炎症损伤,增加厚壁菌门和乳酸杆菌科的相对丰度,改善肠道环境和免疫功能。Tie 等^[53]通过 TPP、透明质酸、胱胺和硬脂酸构建了具有 GSH 响应和线粒体、CD44 受体双重靶向的递送系统(PT-HCS),用于向 IBD 小鼠的炎症部位递送原花青素(图 3a),为 IBD 患者提供精准营养。体内实验表明,口服 PT-HCS 可使 DSS 诱导的 IBD 小鼠存活率升高,结肠长度增加,疾病活动指数降低,氧化应激水平降低,促炎细胞因子的表达减少,肠道组织形态趋于正常,肠道有益微生物的丰度增加(图 3b~3g)。由此可见,食品功能因子在肠道炎症部位的稳态化靶向递送,对 IBD 具有显著的营养干预效果。

2.5.2 对酒精性肝病的营养干预作用

酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)是由于长期的酒精摄入引起的肝脏疾病,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化,是近年来酒精相关性死亡的主要原因之一^[69-70]。酒精在肝脏的代谢会产生过量的 ROS,严重干扰肝细胞的正常生理功能,进而导致 ALD^[71]。

基于食品中存在的天然抗氧化成分构建的靶向递送系统,亦或为 ALD 患者提供精准营养。这些靶向递送系统是基于 ALD 病灶部位的特异性受体来进行构建的,主要包括去唾液酸糖蛋白受体、甘草次酸受体、甘草甜素受体、透明质酸受体等^[72]。虽然针对 ALD 的靶向递送系统设计的研究还未大量出现,但是少部分研究已证实,基于食品功能因子构建的稳态化靶向递送系统可将食品中天然存在的抗氧化活性物质递送至肝脏部位,以

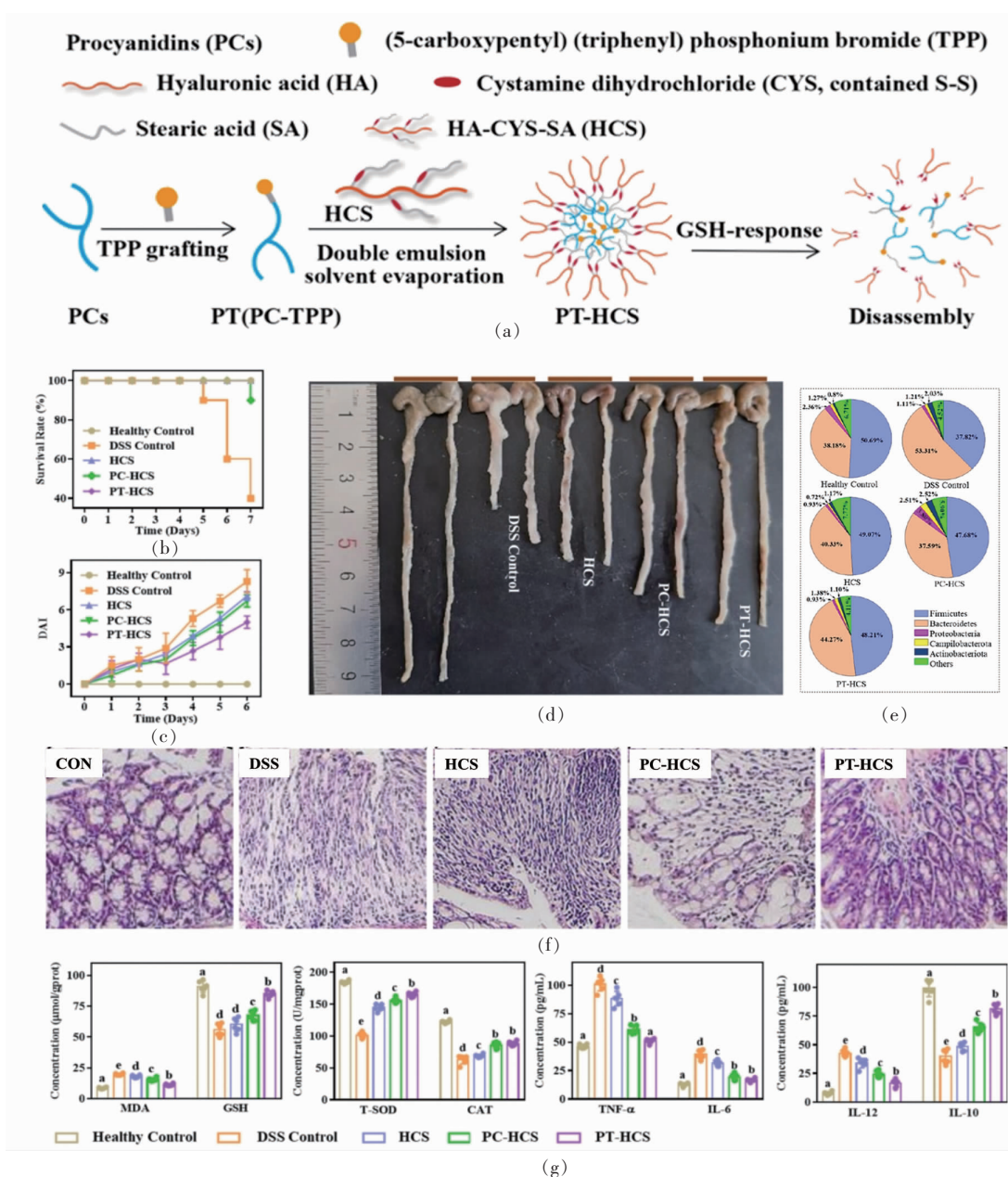


图3 PT-HCS 靶向递送系统的构建及释放机制(a),存活率(b),DAI评分(c),结肠长度(d),肠道微生物菌群丰度(e),结肠组织切片(f),结肠组织中MDA、GSH、T-SOD、CAT、TNF- α 、IL-6、IL-12、IL-10含量(g)^[53]

Fig.3 Construction and release mechanism of PT-HCS targeted delivery system (a), survival rate (b), DAI score (c), colon length (d), intestinal microflora abundance (e), colon tissue section (f), contents of MDA, GSH, T-SOD, CAT, TNF- α , IL-6, IL-12 and IL-10 in colon tissue (g)^[53]

增加肝细胞对功能活性物质的摄取,从而缓解ALD小鼠的相关病症,使小鼠血清和肝组织中反映肝功能(谷草转氨酶、谷丙转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶等)、血脂水平(总甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等)以及氧化损伤程度(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等)的

相关生化指标调整至趋于正常水平,改善肝脏组织形态。Wang等^[73]利用胆固醇对当归多糖(ASP)进行疏水性改性形成的两亲聚合物负载姜黄素,构建具有去唾液酸糖蛋白受体靶向性的姜黄素稳态化靶向递送系统(Cur/ACNPs),用于酒精性肝病的营养干预(图4a)。由于当归多糖可以特异性识

别肝细胞膜上过表达的去唾液酸糖蛋白受体, Cur/ACNPs 表现出优异的肝脏靶向能力。Cur/ACNPs 可通上调 Nrf2 介导的氧化信号通路对 ALD 小鼠起到营养干预作用, 抑制酒精引起的氧化应激, 使血清中谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(ALT)含量增加, 抑制肝脏中丙二醛(MDA)的生成, 促进肝脏中抗氧化相关酶的生成, 保护肝脏组织免受酒精诱导的损伤困扰(图 4b~4c)。除肝脏外, 小肠也是针对 ALD 患者设计靶向递送体系的一个重要靶点。Guan 等^[74]通过壳聚糖和甘露醇

构建了具有 pH 响应释放和肠靶向功能的虾青素稳态化靶向递送系统, 该递送系统可使虾青素在小肠部位精准释放, 促进小肠对虾青素的吸收利用, 为 ALD 小鼠提供精准营养, 使 ALD 小鼠血清氧化应激指标维持在正常水平。虽然针对 ALD 设计的食品功能因子稳态化靶向递送体系的研究较少, 但是少量的研究已证实具有肝靶向和肠靶向功能的递送体系对 ALD 具有良好的营养干预功效, 未来还应继续投入有关 ALD 靶向递送系统设计的研究。

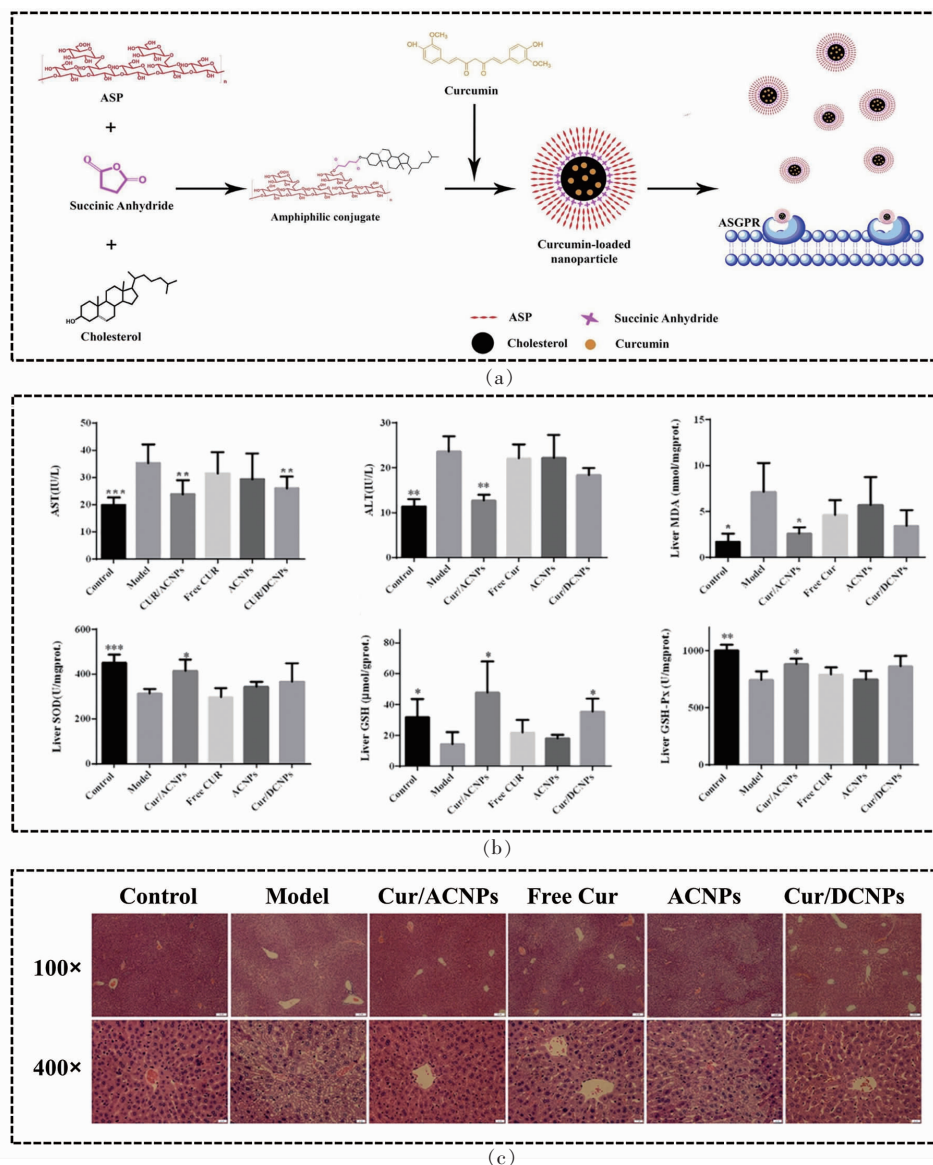


图 4 Cur/ACNPs 靶向递送系统的构建及靶向机制 (a), 血清 AST、ALT 含量, 肝脏组织中 MDA、SOD、GSH、GSH-Px 含量 (b), 肝脏组织切片 (c)^[73]

Fig.4 Construction and targeting mechanism of Cur/ACNPs targeted delivery system (a), serum AST and ALT content, liver MDA, SOD, GSH, GSH-Px content (b), and liver tissue section (c)^[73]

2.5.3 对癌症的营养干预作用 癌症, 又称恶性肿瘤, 是由异常细胞生长引起的恶性疾病, 严重威胁人类的生存。虽然癌症的诊断和治疗在过去的几十年里取得了重大进展, 但是癌症仍是人类死亡的主要原因之一。单纯的放射治疗和化学治疗极易产生耐药性并引发各种毒副作用, 加重患者的营养不良, 进而影响患者的治疗效果和生活质量^[75]。营养干预或将成为癌症预防和控制的重要策略之一。

食品中存在的天然化合物因具有安全性和多效性而成为许多癌症研究的焦点^[76]。基于食品中天然抗癌成分构建的稳态化靶向递送系统, 也越来越多地用于癌症的营养干预。针对癌症患者设计的食品功能因子稳态化靶向递送系统, 主要通过受体-配体相互作用(叶酸受体、生物素受体、CD44受体、转铁蛋白受体、某些器官和细胞器表面受体等)的主动靶向策略、肿瘤微环境的刺激-响应(pH响应、ROS响应、GSH响应、酶响应等)策略来实现, 为癌症患者提供精准营养^[77]。

近年来, 大量基于食品中天然抗癌物质构建的稳态化靶向递送系统被构建, 实现了为癌症患者提供精准营养干预的目的。这些靶向递送系统被癌症患者摄入后, 可抑制体内肿瘤的生长, 降低放疗带来的副作用。在促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤组织生长方面, Bano等^[78]通过聚乙二醇修饰的热敏聚合物 PNIPAAm 构建了具有温度刺激响应能力的番茄红素靶向递送系统, 可有效促进黑色素瘤细胞凋亡。Xiong等^[79]以透明质酸为壁材, 构建了槲皮素靶向递送系统 QUT-/HA-NFs, 该递送系统特异性识别肿瘤细胞表面的 CD44 受体(图 5c~5f), 从而增强肿瘤细胞对槲皮素的摄取能力, 促进肿瘤细胞凋亡。在荷瘤小鼠模型中, 与单独的槲皮素相比, QUT-/HA-NFs 对肿瘤的生长具有显著的抑制作用。除此之外, Qi等^[80]利用 TPP、透明质酸、二硫代二丙酸构建了具有 GSH 响应性, 线粒体、CD44 受体双靶向功能的双药共递送系统, 该递送系统通过向肿瘤部位精准递送姜黄素和抗癌多肽, 从而抑制肿瘤生长, 减小肿瘤组织面积。在降低放疗副作用方面, Zhong等^[81]通过螺旋藻构建的姜黄素稳态化靶向递送体系 (SP@Curcumin), 将姜黄素靶向递送至肠道部位,

对肠癌小鼠进行精准营养干预, 在抑制肿瘤生长的同时, 保护健康肠道免受放射治疗导致的组织损伤和炎症反应, 提高肠癌小鼠放射治疗期间的存活率。可见, 食品中抗癌功能因子的稳态化靶向递送, 可在癌症治疗期间起到良好的营养干预效果, 不仅可以抑制恶性肿瘤的生长, 而且可以降低放疗所带来的副作用。

2.5.4 对动脉粥样硬化的营养干预作用 动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是脂肪、胆固醇和其它物质在动脉壁内和动脉壁上的积聚产生斑块造成的病变, 是一种以脂质代谢紊乱为基础的慢性炎症性疾病, 也是近年来心血管疾病发生的主要原因之一, 严重威胁人类健康^[82]。对 AS 患者实施精准的营养干预, 对缓解病变、挽救患者生命至关重要。

研究表明, 一些对脂质代谢紊乱具有调节作用的天然食品功能因子, 对 AS 具有一定预防效果。这些食品功能因子的稳态化靶向递送或将实现对 AS 的精准营养干预。这些靶向递送系统主要基于 AS 斑块部位的微环境和过表达的受体来进行构建。AS 斑块部位通常呈微酸性环境, 同时存在大量的 ROS 和酶, 主要的生物靶标有血管细胞黏附分子 1、细胞内黏附分子 1、整合素、巨噬细胞和清道夫受体等^[83]。大量研究表明, 针对 AS 患者所设计的食品功能因子稳态化靶向递送系统, 在缓解 AS 病症, 抑制 AS 斑块形成, 减轻 AS 斑块部位炎症反应等方面起到良好的营养干预作用。Pillai等^[84]通过 PLGA 纳米颗粒实现了姜黄素和胡椒素共递送, 在该递送系统中胡椒素具有 AS 斑块部位靶向性, 进而实现姜黄素在 AS 斑块部位的精准释放。体外细胞试验显示, 该递送系统可降低巨噬细胞中胆固醇含量, 抑制氧化低密度脂蛋白诱导的 AS 泡沫细胞的形成, 对 AS 起到有效的营养干预作用。Hou等^[85]通过羟甲基二茂铁、2,2'-[丙烷-2,2-二基双(硫)基]二乙酸、透明质酸构建了具有双重 ROS 响应和 CD44 受体靶向的姜黄素靶向递送系统 HASF@Cur(图 6a), 用于 AS 患者的营养干预。研究结果显示, 该递送系统可特异性识别 AS 斑块部位, 从而响应该部位高浓度的 ROS, 实现姜黄素在 AS 斑块部位的大量释放, 有效抑制 AS 小鼠主动脉中斑块的形成, 减小病变区域面积

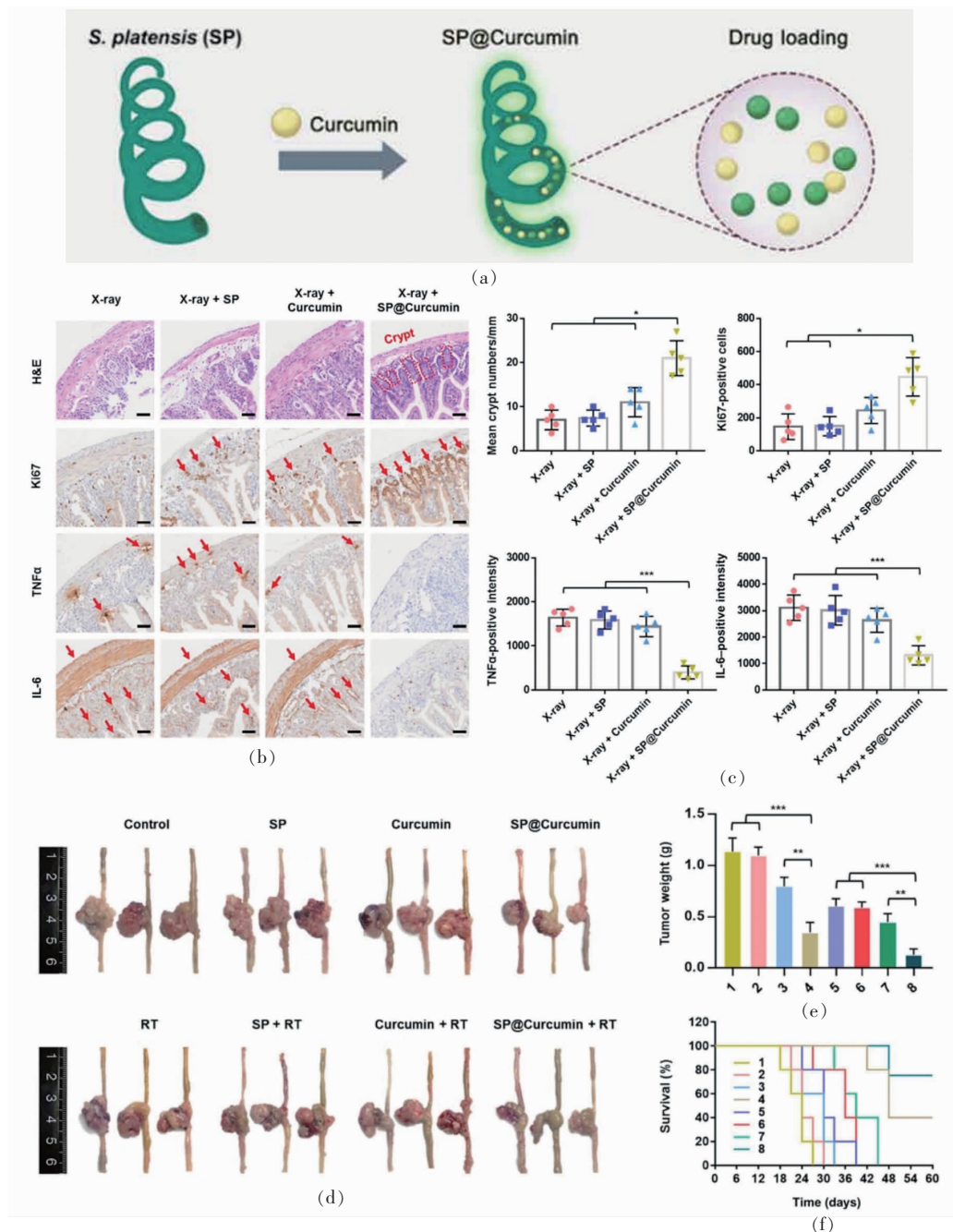


图 5 SP@Curcumin 稳态化靶向递送系统的构建 (a), 回肠组织的代表性 H & E、Ki67、TNF- α 和 IL-6 染色图像 (b), 小鼠回肠的隐窝数量、Ki67 阳性细胞和 TNF- α 和 IL-6 的定量分析 (c), 肠癌小鼠盲肠照片 (d), 小鼠肿瘤重量 (e), 小鼠的存活率曲线 (f)^[81]

Fig.5 Construction of SP@Curcumin steady-state targeted delivery system (a), representative ileum tissue staining images of H&E, Ki67 TNF- α and IL-6 (b), quantitative analysis of the number of Ki67 positive cells and TNF- α and IL-6 in the ileum of mice (c), cecum photographs of colorectal cancer mice (d), tumor weight of mice (e), survival curve of mice (f)^[81]

(图 6b~6d)。由此可见,食品功能因子的稳态化靶向递送,对 AS 患者的营养干预具有重要意义。然而,大量的研究集中在姜黄素稳态化靶向递送系

统的设计,未来还应拓展其它食品功能因子靶向递送系统(如虾青素、原花青素、岩藻黄质、白藜芦醇、槲皮素等)在 AS 中的营养干预研究。

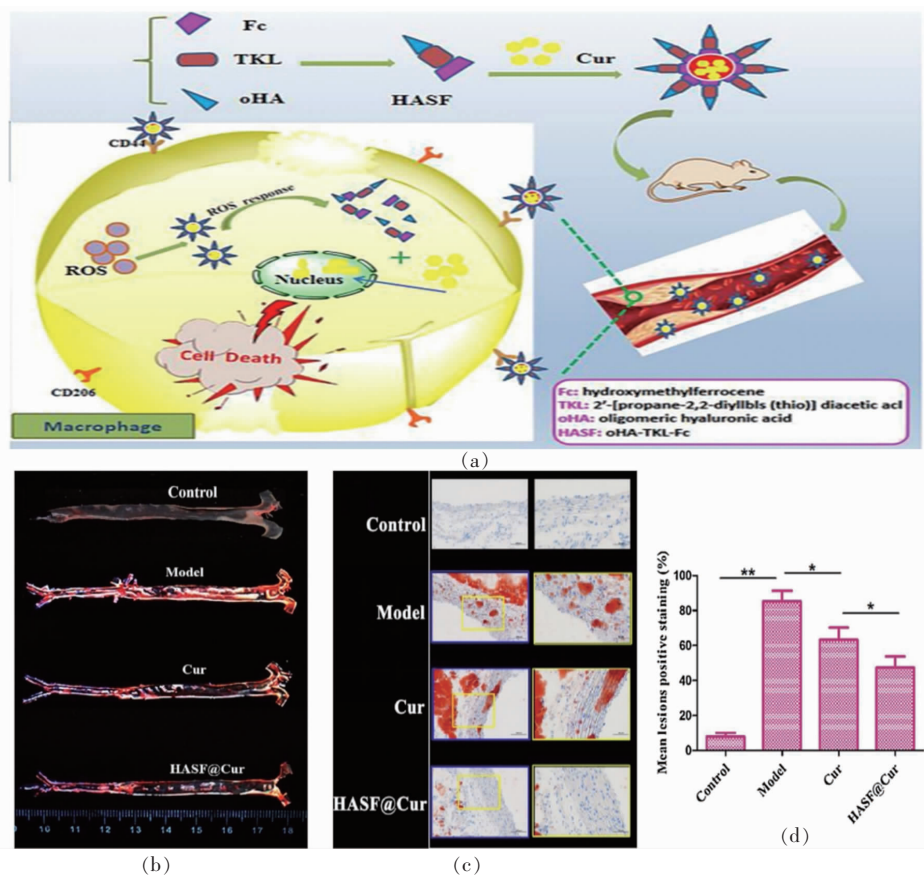


图6 HASF@Cur 靶向递送系统的构建及靶向释放机制(a),油红染色的主动脉(b),主动脉根部截面油红染色图(c),病变阳性染色面积百分比(d)^[85]

Fig.6 Construction of HASF@Cur targeted delivery system and targeted release mechanism (a), oil-red stained aorta (b), oil red staining of aortic root section (c), percentage of pathological positive staining area (d)^[85]

2.5.5 对肥胖的营养干预作用 肥胖是遗传因素与环境因素共同作用所导致的营养代谢障碍性疾病,也是许多慢性疾病发生的主要诱因^[86]。当人体能量的摄入量超过消耗量时,多余的能量会以脂肪的形式储存在脂肪组织中,从而造成体重增加。具有营养代谢调节功能的食品功能因子稳态化靶向递送系统,对肥胖具有一定抑制作用。

基于脂肪组织特殊的环境特点,可以构建脂肪组织靶向递送系统^[87]。氧化应激、炎症和线粒体功能障碍等在肥胖患者的白色脂肪组织中时常发生^[88]。基于食品功能因子构建的稳态化靶向递送系统,可对肥胖起到精准的营养干预作用。Zu 等^[89]通过大豆磷脂酰胆碱、 α -生育酚乙酸酯、Kolliphor[®] HS15 和脂肪基质细胞(ASC)靶向肽(GSWKY-WFEGGC)构建的递送系统(L-Ronal),可靶向至白色脂肪组织中的 ASC(图 7a),向白色脂肪组织

递送反式白藜芦醇,从而抑制肥胖小鼠的摄食量,降低肥胖小鼠的体重、体脂率,增加体瘦百分比,促进肥胖小鼠的产热,降低腹股沟(I-WAT)和性腺(G-WAT)白色脂肪组织质量和体积,并通过增加白色脂肪中 UCP-1 的表达,显著诱导 ASC 分化为棕色脂肪细胞(图 7b~7h)。Guo 等^[90]基于壳聚糖和果胶的静电自组装,构建了具有 pH 响应性和肠道靶向性的小檗碱递送系统,可有效改善肥胖仓鼠的能量代谢,降低肥胖仓鼠血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇以及葡萄糖的含量,降低肝脏肥胖指数,减小附睾脂肪细胞体积,使肥胖仓鼠肝脏免受脂肪变性损伤。可见,食品功能因子在脂肪组织中的靶向递送,可对肥胖动物起到精准的营养干预作用,精准营养干预或将成为肥胖疾病防治的有效手段。

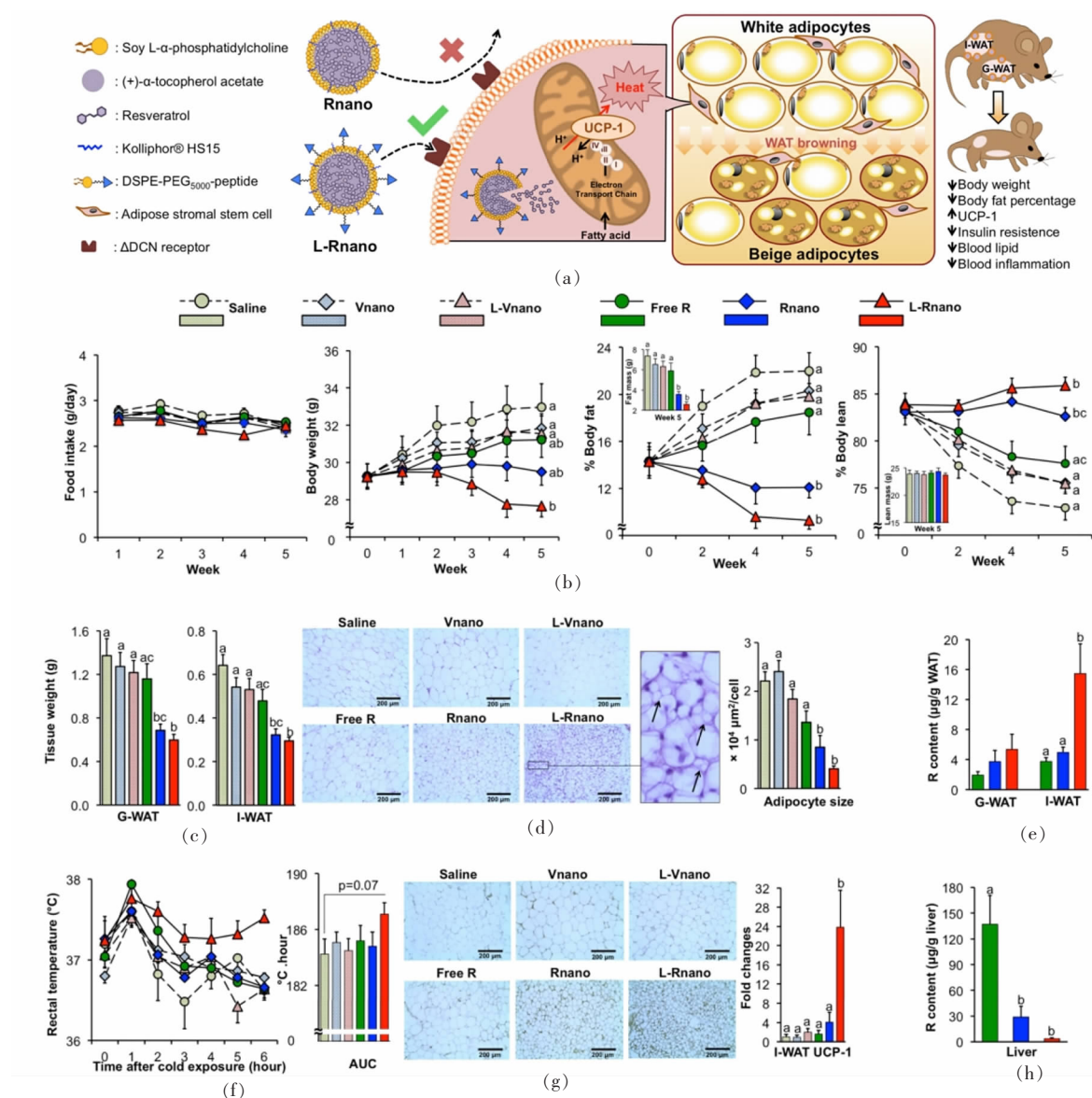


图 7 L-RNANO 靶向递送系统的构建及靶向机制 (a), 小鼠的摄食量、体重、体脂率、体瘦百分比变化情况 (b), 腹股沟 (I-WAT) 和性腺 (G-WAT) 白色脂肪组织质量 (c), 脂肪组织 HE 染色图像以及脂肪细胞大小 (d), I-WAT 和 G-WAT 细胞中反式白藜芦醇含量 (e), 小鼠核心部位温度变化情况 (f), I-WAT 的 UCP-1 免疫染色图像和 mRNA 表达水平 (g), 肝脏中反式白藜芦醇含量 (h)^[89]

Fig.7 Construction and targeting mechanism of L-RNANO targeted delivery system (a), changes in food intake, body weight, body fat percentage, body lean percentage of mice (b), weight of white adipose tissue in groin (I-WAT) and gonad (G-WAT) (c), HE staining images of adipose tissue and adipocyte size (d), trans-resveratrol content in I-WAT and G-WAT cells (e), temperature changes in the core of mice (f), UCP-1 immunostaining images and mRNA expression levels (g), and trans-resveratrol content in liver (h)^[89]

3 精准营养的机遇与挑战

3.1 精准营养产业发展动态

随着食品、生物及医学等科学研究不断取得进展,精准营养逐渐成为食品交叉领域研究热点,

“精准营养”产业转化呈现蓬勃发展态势。2021 年 11 月 5-10 日, 在上海举办的第四届中国国际进口博览会上, 一些与精准健康相关的参展企业成为新的亮点。这些企业瞄准精准营养市场需求, 从

健康需求评估到定制解决方案,进行全产业链重塑,助力个性化营养精准落地。不同领域企业之间开展合作,发挥各自的优势及特点,利用基因组学、大数据、人工智能对用户营养素代谢能力及需求量、后天生活方式等多个维度进行分析,打造智能评估系统,设计个体营养补充、运动瘦身、风险防范等多领域、多场景下的精准健康解决方案,共同推动精准营养健康产业发展。基于个体需求的定制化营养健康管理已成为一种趋势。

3.2 精准营养的挑战

精准营养作为一个新兴领域,其发展面临着很多挑战,主要表现在需求端和科研端。首先,在社会需求端,我国已全面建成小康社会,膳食结构由温饱型转向高热量型食品,导致肥胖、2型糖尿病等慢病高发,同时人口老龄化问题也愈加严重。随着营养基因组学等技术进步,全社会已进入精准营养健康新时代。个性化精准营养食品制造,是未来食品研究的重要方向之一。

其次,在科研端,食品功能因子的应用目前还面临巨大挑战,最主要的是如何实现食品功能因子的稳态化,如何监测其在体内释放的具体位点。精准营养的发展对生物标志物的检测提出了更高的要求,通过多组学研究发现更多新的生物标志物,准确、快速、便捷地检测和反映体内的功能因子含量是一项艰巨的任务。利用食品功能因子可以制造靶向食品,靶向食品是基于癌症化学预防和营养基因组学理论的研究成果,从食物中筛选能够降低癌症发生风险的活性成分,通过先进的富集技术和合理的组方设计,从而实现功能成分稳态化保持以及靶向递送的创新型现代食品。靶向食品依赖于基因检测结果的个性化精准预防,具有高效、稳态、靶向明确(靶向特定分子靶标;靶向特定病变组织;靶向特定细分人群)的特点。基于食品功能因子靶向递送的精准营养研究,是未来食品科技发展的重要方向,然而,精准靶向的干预手段选择非常有限,需要不断加强基础科学和关键技术研究。

为了满足精准营养研究对数据准确性的高要求,近年来出现了一系列结合现代技术客观评估食物和能量摄入的替代方法。例如,远程食物拍照法、饮食监测器等。然而,没有基于营养基因组学

基础上的精准营养功效科学和实践验证,基因检测技术开创的个性化营养和预防就无法真正实现。实现个体的“精准营养”仍任重道远,就食品功能因子与精准营养方面而言,一方面要加强基础科学研究,构建食品营养功能因子的理论体系;另一方面要加强关键技术研发,实现靶向设计和精准营养对接,并且强化靶向食品的创制,推动健康食品精准制造以及功能食品的转型升级。

4 总结与展望

《“健康中国2030规划”纲要》描绘了我国国民健康发展的远景目标和具体要求,在国家战略上进行了规划。精准营养研究也正成为国外食品营养研究的热门话题。聚焦于食品功能因子靶向递送的精准营养研究,具有重要理论及产业价值。

食品功能因子靶向递送的精准营养研究是未来食品科技发展的重要方向,然而,目前仍处于探索和初级发展阶段,需要不断加强基础科学和关键技术研究,为生命健康提供更多的科学依据和支撑。面对数据缺乏、技术研发困难等一系列挑战,如何利用人工智能深度学习以及大数据结合分析,是日后多维度实现精准营养的必要手段。此外,发掘可靠的临床生物标志物和个体营养水平的灵敏标记物,实现精准营养的便捷性;发展基于营养基因组学等技术的精准化评估,实现精准营养的准确性;根据营养干预结果及时追踪反馈并作出调整,实现精准营养的动态性,也是研究者需要关注的重点。未来可能发展的热点领域包括:

1) 通过构建可视化示踪方法阐明功能因子在机体内的吸收及释放规律,初步揭示部分食品功能因子的聚集和转运机制,可为开发精准营养的功能性保健食品提供良好的试验和理论依据。

2) 通过构建不同的载体体系来解决食品功能因子利用的瓶颈问题,使功能因子抵御环境的不利影响,充分发挥其活性作用,并利用所构建体系的刺激响应释放的特点,实现食品功能因子的靶向递送。

3) 通过对食品功能因子的活性研究,制造出具有相应靶向性的功能食品,并通过代谢组、蛋白质组、肠道微生物组等多组学数据整合来评估机体在摄入食物后的效应,进而实现对人体精准营

养的干预和调节。

如今精准营养已经不再是单纯的口号或模糊的概念,随着食品功能因子的靶向递送相关科技水平不断进步,“多维度、准确性、便捷性、动态性”的精准营养产业将进一步融合和升级,未来食品科学与营养健康产业有望带给消费者更加完善且个性化的营养解决方案。

参 考 文 献

- [1] AFSHIN A, SUR P J, FAY K A, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *The Lancet*, 2019, 393(10184): 1958–1972.
- [2] CENA H, CALDER P C. Defining a healthy diet: Evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 334.
- [3] WAN Y, TANG J, LI J, et al. Contribution of diet to gut microbiota and related host cardiometabolic health; Diet–gut interaction in human health[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 603–609.
- [4] YU E, MALIK V S, HU F B. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC health promotion series[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72(8): 914–926.
- [5] KRAMER H. Diet and chronic kidney disease [J]. *Advances in Nutrition*, 2019, 10 (Supplement_4): S367–S379.
- [6] WYPYCH T P, MARSLAND B J, UBAGS N D J. The impact of diet on immunity and respiratory diseases[J]. *Annals of the American Thoracic Society*, 2017, 14(Supplement_5): S339–S347.
- [7] ZEEVI D, KOREM T, ZMORA N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses[J]. *Cell*, 2015, 163(5): 1079–1094.
- [8] BERRY S E, VALDES A M, DREW D A, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(6): 964–973.
- [9] SCAPAGNINI G, DAVINELLI S, DI RENZO L, et al. Cocoa bioactive compounds: Significance and potential for the maintenance of skin health[J]. *Nutrients*, 2014, 6(8): 3202–3213.
- [10] BURIM R V, CANALLE R, MARTINELLI A D L C, et al. Polymorphisms in glutathione S - transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics[J]. *Mutagenesis*, 2004, 19(4): 291–298.
- [11] DI RENZO L, GUALTIERI P, ROMANO L, et al. Role of personalized nutrition in chronic–degenerative diseases[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1707.
- [12] COLLINS F S, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 793–795.
- [13] JIBRIL H, ABUBAKAR S. Basis for classification of functional foods: A review[J]. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 2021, 13(1): 138–144.
- [14] GALANAKIS C M. Functionality of food components and emerging technologies[J]. *Foods*, 2021, 10(1): 128.
- [15] FERNANDES S S, COELHO M S, DE LAS MERCEDES SALAS–MELLADO M. Bioactive compounds as ingredients of functional foods; Polyphenols, carotenoids, peptides from animal and plant sources new [M]. UK: Woodhead Publishing, 2019: 129–142.
- [16] XIONG Y, ZHANG P, WARNER R D, et al. Sorghum grain: From genotype, nutrition, and phenolic profile to its health benefits and food applications[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2019, 18(6): 2025–2046.
- [17] KREMSMAYR T, ALJNABI A, BLANCO–CANOSA J B, et al. On the utility of chemical strategies to improve peptide gut stability[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 65(8): 6191–6206.
- [18] GROSSHAGAUER S, STEINSCHADEN R, PIGNITTER M. Strategies to increase the oxidative stability of cold pressed oils[J]. *Lwt*, 2019, 106: 72–77.
- [19] GHAREAGHAJLOU N, HALLAJ –NEZHADI S, GHASEMPOUR Z. Red cabbage anthocyanins: Stability, extraction, biological activities and applications in food systems [J]. *Food Chemistry*, 2021, 365: 130482.
- [20] CAO H, SAROGLU O, KARADAG A, et al. Available technologies on improving the stability of polyphenols in food processing [J]. *Food Frontiers*, 2021, 2(2): 109–139.
- [21] MAQSOUJLOU A, ASSADPOUR E, MOHEBODINI

- H, et al. The influence of nanodelivery systems on the antioxidant activity of natural bioactive compounds[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(12): 3208–3231.
- [22] PERRY S L, MCCLEMENTS D J. Recent advances in encapsulation, protection, and oral delivery of bioactive proteins and peptides using colloidal systems[J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1161.
- [23] ZHAO X, ZHANG X, TIE S, et al. Facile synthesis of nano-nanocarriers from chitosan and pectin with improved stability and biocompatibility for anthocyanins delivery: An *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Food Hydrocolloids*, 2020, 109: 106114.
- [24] CORRÊA-FILHO L C, MOLDÃO-MARTINS M, ALVES V D. Advances in the application of microcapsules as carriers of functional compounds for food products[J]. *Applied Sciences*, 2019, 9(3): 571.
- [25] NISHIMOTO-SAUCEDA D, ROMERO-ROBLES L E, ANTUNES-RICARDO M. Biopolymer nanoparticles: A strategy to enhance stability, bioavailability, and biological effects of phenolic compounds as functional ingredients[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2022, 102(1): 41–52.
- [26] TIE S, TAN M. Current advances in multifunctional nanocarriers based on marine polysaccharides for colon delivery of food polyphenols[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(4): 903–915.
- [27] YADAV S, SHARMA A K, KUMAR P. Nanoscale self-assembly for therapeutic delivery[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8: 127.
- [28] TABER L, UMERSKA A. Polyelectrolyte complexes as nanoparticulate drug delivery systems[J]. *European Pharmaceutical Review*, 2015, 20(3): 36–40.
- [29] TIE S, ZHANG X, WANG H, et al. Procyanidins-loaded complex coacervates for improved stability by self-crosslinking and calcium ions chelation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(10): 3163–3170.
- [30] BOOSTANI S, JAFARI S M. A comprehensive review on the controlled release of encapsulated food ingredients; fundamental concepts to design and applications[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2021, 109: 303–321.
- [31] TIE S, SU W, CHEN Y, et al. Dual targeting procyanidin nanoparticles with glutathione response for colitis treatment[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 441: 136095.
- [32] BOOSTANI S, JAFARI S M. Controlled release of nanoencapsulated food ingredients[M]// AKBARI-ALAVIJEH S, ASSADPOUR E, BEZBRADICA M, et al. Release and bioavailability of nanoencapsulated food ingredients. USA: Academic Press, 2020: 27–78.
- [33] 郝晓丽, 吉日木图, 何静. 利用纳米载体口服递送生物活性肽的研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(11): 341–348.
- HAO X, JI R M T, HE J. Recent progress of nanocarriers for the oral delivery of bioactive peptides[J]. *Food Science*, 2021, 42(11): 341–348.
- [34] HAN C, FANG L, SONG S, et al. Polysaccharides-based delivery system for efficient encapsulation and controlled release of food-derived active peptides[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2022, 291: 119580.
- [35] ZHU Y, SUN X, LUO X, et al. Encapsulation of selenium-containing peptides in xanthan gum-lysozyme nanoparticles as a powerful gastrointestinal delivery system[J]. *Food Research International*, 2022, 156: 111351.
- [36] DU Z, LIU J, ZHANG H, et al. L-arginine/L-lysine functionalized chitosan-casein core-shell and pH-responsive nanoparticles; Fabrication, characterization and bioavailability enhancement of hydrophobic and hydrophilic bioactive compounds[J]. *Food & Function*, 2020, 11(5): 4638–4647.
- [37] 戴逸, 戴智勇, 张岩春, 等. Ω -3多不饱和脂肪酸微胶囊化的研究进展[J]. *农产品加工*, 2017(17): 44–47.
- DAI Y, DAI Z Y, ZHANG Y C, et al. Progress in microencapsulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Processing of Agricultural Products*, 2017(17): 44–47.
- [38] GOKTAS Z, ZU Y, ABBASI M, et al. Recent advances in nanoencapsulation of phytochemicals to combat obesity and its comorbidities[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(31): 8119–8131.
- [39] ZHOU Q, WEI Z. Food-grade systems for delivery of DHA and EPA: Opportunities, fabrication, characterization and future perspectives[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021: 1–18. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398>.

- 2021.1974337.
- [40] JIMÉNEZ –MARTÍN E, GHARSALLAOU A, PÉREZ –PALACIOS T, et al. Suitability of using monolayered and multilayered emulsions for microencapsulation of ω -3 fatty acids by spray drying: Effect of storage at different temperatures[J]. Food and Bioprocess Technology, 2014, 8(1): 100–111.
- [41] JIMÉNEZ –MARTÍN E, ROJAS T A, GHARSALLAOU A, et al. Fatty acid composition in double and multilayered microcapsules of ω -3 as affected by storage conditions and type of emulsions[J]. Food Chemistry, 2016, 194: 476–486.
- [42] SUGASINI D, LOKESH B. Enhanced incorporation of docosahexaenoic acid in serum, heart, and brain of rats given microemulsions of fish oil[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2013, 382(1): 203–216.
- [43] SALCEDO –SANDOVAL L, COFRADES S, RUIZ –CAPILLAS C, et al. Filled hydrogel particles as a delivery system for n-3 long chain PUFA in low-fat frankfurters: Consequences for product characteristics with special reference to lipid oxidation[J]. Meat Science, 2015, 110: 160–168.
- [44] TIE S, TAN M. Current advances in multifunctional nanocarriers based on marine polysaccharides for colon delivery of food polyphenols[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(4): 903–915.
- [45] JIA Z, DUMONT M J, ORSAT V. Encapsulation of phenolic compounds present in plants using protein matrices[J]. Food Bioscience, 2016, 15: 87–104.
- [46] TIE S, SU W, ZHANG X, et al. pH-Responsive core-shell microparticles prepared by a microfluidic chip for the encapsulation and controlled release of procyanidins [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(5): 1466–1477.
- [47] CHEN H, ZHAO R, HU J, et al. One-step dynamic imine chemistry for preparation of chitosan-stabilized emulsions using a natural aldehyde: Acid trigger mechanism and regulation and gastric delivery [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(19): 5412–5425.
- [48] YU Z, MA L, YE S, et al. Construction of an environmentally friendly octenylsuccinic anhydride modified pH-sensitive chitosan nanoparticle drug delivery system to alleviate inflammation and oxidative stress[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 236: 115972.
- [49] GOU S, HUANG Y, WAN Y, et al. Multi-biore sponsive silk fibroin-based nanoparticles with on-demand cytoplasmic drug release capacity for CD44-targeted alleviation of ulcerative colitis[J]. Biomaterials, 2019, 212: 39–54.
- [50] LI F, CHEN W L, YOU B G, et al. Enhanced cellular internalization and on-demand intracellular release of doxorubicin by stepwise pH-/reduction-responsive nanoparticles[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(47): 32146–32158.
- [51] ARIF M, CHI Z, LIU Y J, et al. Preparation, characterization, and *in vitro* drug release behavior of thiolated alginate nanoparticles loaded budesonide as a potential drug delivery system toward inflammatory bowel diseases[J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2020, 31(18): 2299–2317.
- [52] ALKHADER E, BILLA N, ROBERTS C J. Mucoadhesive chitosan-pectinate nanoparticles for the delivery of curcumin to the colon[J]. AAPS PharmSciTech, 2017, 18(4): 1009–1018.
- [53] TIE S, SU W, CHEN Y, et al. Dual targeting procyanidin nanoparticles with glutathione response for colitis treatment[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 441: 136095.
- [54] 姜立, 朱长甫, 于婷婷, 等. 类胡萝卜素的研究进展[J]. 生物化工, 2020, 6(6): 136–139.
- JIANG L, ZHU C P, YU T T, et al. Research progress of carotenoids[J]. Biochemical Industry, 2020, 6(6): 136–139.
- [55] 张怡评, 陈晖, 方华, 等. 类胡萝卜素类成分的生物活性与吸收代谢研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(7): 17–20.
- ZHANG Y P, CHEN H, FANG H, et al. Advances in the study of bioactivity and absorption metabolism of carotenoids[J]. Strait Pharmacy, 2019, 31(7): 17–20.
- [56] ZHAO T, YAN X, SUN L, et al. Research progress on extraction, biological activities and delivery systems of natural astaxanthin[J]. Trends in Food Science & Technology, 2019, 91: 354–361.
- [57] SINGH A, NEUPANE Y R, PANDA B P, et al. Lipid based nanoformulation of lycopene improves oral delivery: Formulation optimization, ex vivo assessment and its efficacy against breast cancer[J]. Journal of Microencapsulation, 2017, 34(4): 416–429.

- [58] HERNÁNDEZ-ESPINOZA A B, PINON-MUNIZ M I, RASCON-CHU A, et al. Lycopene/arabinoxylan gels: Rheological and controlled release characteristics[J]. *Molecules*, 2012, 17(3): 2428-2436.
- [59] YU H, WANG H, SU W, et al. Co-delivery of hydrophobic astaxanthin and hydrophilic phycocyanin by a pH-sensitive water-in-oil-in-water double emulsion-filled gellan gum hydrogel[J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, 131: 107810.
- [60] ZHANG X, ZHAO X, TIE S, et al. A smart cauliflower-like carrier for astaxanthin delivery to relieve colon inflammation[J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 342: 372-387.
- [61] CHEN Z, LI W, SHI L, et al. Kidney-targeted astaxanthin natural antioxidant nanosystem for diabetic nephropathy therapy[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2020, 156: 143-154.
- [62] CHEN Y, TIE S, ZHANG X, et al. Preparation and characterization of glycosylated protein nanoparticles for astaxanthin mitochondria targeting delivery[J]. *Food & Function*, 2021, 12(17): 7718-7727.
- [63] ZHANG X, ZHAO X, TIE S, et al. Ultrasonic self-emulsification nanocarriers for cellular enhanced astaxanthin delivery[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(9): 2719-2728.
- [64] 王辉, 王楠, 柳光斌, 等. 慢性疾病防治研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2021, 36(9): 30-32.
- WANG H, WANG N, LIU G B, et al. Research progress on prevention and treatment of chronic diseases[J]. *Chinese Journal of Urban and Rural Industrial Hygiene*, 2021, 36(9): 30-32.
- [65] YOUSHA J, LAMPRECHT A. Size-dependent nanoparticulate drug delivery in inflammatory bowel diseases[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016, 13(2): 281-294.
- [66] DAVOUDI Z, PEROUTKA-BIGUS N, BELLAIRE B, et al. Gut organoid as a new platform to study alginate and chitosan mediated plga nanoparticles for drug delivery[J]. *Marine Drugs*, 2021, 19(5): 282.
- [67] DOS SANTOS A M, MENEGUIN A B, AKHTER D T, et al. Understanding the role of colon-specific microparticles based on retrograded starch/pectin in the delivery of chitosan nanoparticles along the gastrointestinal tract[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2021, 158: 371-378.
- [68] LIU G, FENG S, SUN Y, et al. Colonic macrophage-targeted curcumin nanoparticles alleviate DSS-induced colitis in mice through the NF- κ B pathway[J]. *Food Bioscience*, 2021, 41: 101089.
- [69] GAO B, XU M J, BERTOLA A, et al. Animal models of alcoholic liver disease: Pathogenesis and clinical relevance[J]. *Gene Expression*, 2017, 17(3): 173.
- [70] REHM J, MATHERS C, POPOVA S, et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders[J]. *The Lancet*, 2009, 373(9682): 2223-2233.
- [71] LUMENG L, CRABB D W. Alcoholic liver disease[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2000, 16(3): 208-218.
- [72] WANG Y, DU H, ZHAI G. Recent advances in active hepatic targeting drug delivery system[J]. *Current Drug Targets* 2014, 15(6): 573-599.
- [73] WANG K, XU J, LIU Y, et al. Self-assembled angelica sinensis polysaccharide nanoparticles with an instinctive liver-targeting ability as a drug carrier for acute alcoholic liver damage protection[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 577: 118996.
- [74] GUAN L, LIU J, YU H, et al. Water-dispersible astaxanthin-rich nanopowder: Preparation, oral safety and antioxidant activity *in vivo*[J]. *Food & Function*, 2019, 10(3): 1386-1397.
- [75] 姜红. 靶向治疗联合同步放化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床效果观察[J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(3): 147-149.
- JIANG H. Observation on clinical effect of targeted therapy combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2022, 16(3): 147-149.
- [76] ZARE M, NOROUZI ROSHAN Z, ASSADPOUR E, et al. Improving the cancer prevention/treatment role of carotenoids through various nano-delivery systems[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021, 61(3): 522-534.
- [77] SOUHO T, LAMBONI L, XIAO L, et al. Cancer hallmarks and malignancy features: Gateway for improved targeted drug delivery[J]. *Biotechnology Advances*, 2018, 36(7): 1928-1945.
- [78] BANO S, AHMED F, KHAN F, et al. Targeted delivery of thermoresponsive polymeric nanoparticle-

- encapsulated lycopene: *In vitro* anticancer activity and chemopreventive effect on murine skin inflammation and tumorigenesis[J]. *RSC Advances*, 2020, 10(28): 16637–16649.
- [79] XIONG Q, WANG Y, WAN J, et al. Facile preparation of hyaluronic acid-based quercetin nanoformulation for targeted tumor therapy[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 147: 937–945.
- [80] QI M, ZOU S, GUO C, et al. Enhanced *in vitro* and *in vivo* anticancer properties by using a nanocarrier for co-delivery of antitumor polypeptide and curcumin[J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2018, 14(1): 139–149.
- [81] ZHONG D, ZHANG D, CHEN W, et al. Orally deliverable strategy based on microalgal biomass for intestinal disease treatment [J]. *Science Advances*, 2021, 7(48): eabi9265.
- [82] 赵倩茹, 武广昊, 谢海燕. 纳米颗粒在动脉粥样硬化治疗中的应用[J]. *分析科学学报*, 2022, 38(2): 243–250.
- ZHAO Q R, WU G H, XIE H Y. Applications of nanoparticles in the treatment of atherosclerosis [J]. *Journal of Analytical Science*, 2022, 38(2): 243–250.
- [83] CHAN C K W, ZHANG L, CHENG C K, et al. Recent advances in managing atherosclerosis via nanomedicine[J]. *Small*, 2018, 14(4): 1702793.
- [84] PILLAI S C, BORAH A, LE M N T, et al. Co-delivery of curcumin and bioperine via PLGA nanoparticles to prevent atherosclerotic foam cell formation[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1420.
- [85] HOU X, LIN H, ZHOU X, et al. Novel dual ROS-sensitive and CD44 receptor targeting nanomicrospheres based on oligomeric hyaluronic acid for the efficient therapy of atherosclerosis [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 232: 115787.
- [86] 马晓红, 苏卫. 肥胖研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2005, 15(3): 174–178.
- MA X H, SU W. Progresses in obesity research[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2005, 15(3): 174–178.
- [87] LAI C S, WU J C, HO C T, et al. Chemoprevention of obesity by dietary natural compounds targeting mitochondrial regulation[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(6): 1600721.
- [88] WLODARCZYK M, NOWICKA G. Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(5): 1146.
- [89] ZU Y, ZHAO L, HAO L, et al. Browning white adipose tissue using adipose stromal cell-targeted resveratrol-loaded nanoparticles for combating obesity [J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 333: 339–351.
- [90] 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*, 2019, 29(14): 1808197.

Stabilization and Targeted Delivery of Food Functional Factor and Precision Nutrition

Tan Mingqian, Cui Guoxin, Yu Xiaoting, Chen Yannan, Liu Kangjing,
Huang Shasha, Li Jiakuan, Song Yukun

(Academy of Food Interdisciplinary Science, School of Food Science and Technology, National Engineering Research Center of Seafood, Dalian Polytechnic University, Dalian 116034, Liaoning)

Abstract Dietary structure and nutritional balance are important for human health, and the irrational diet is closely related to the high incidence of chronic diseases. Precision nutrition aims to provide safe and efficient nutritional intervention according to individual background characteristics, improve dietary imbalance, maintain human health, and effectively prevent and control diseases. Functional factors in food can regulate human function by activating enzyme activity or other ways, which is an important material basis for precision nutrition and an important means for nutritional regulation. Aiming at the problems of poor solubility, stability and bioavailability of functional factors, the establishment of the steady-state targeted delivery system helps to improve the stability and bioavailability of functional factors, realize the controlled release of targeted action sites *in vivo*, and provide the pathways and methods of nutritional intervention for

precision nutrition. In this paper, the key links between precision nutrition and life and health, the promotion effect of targeted delivery of food functional factors on the realization of precision nutrition, and the bottleneck problems were summarized, and the current situation of steady-state targeted delivery and controlled release of functional factors, as well as the internal relationship and important role of precision nutrition was discussed. The steady-state targeted delivery of active peptides, unsaturated fatty acids, polyphenols, and carotenoids, as well as their nutritional intervention effects on inflammatory bowel disease, cancer, alcoholic fatty liver, atherosclerosis, and obesity were introduced in detail. The development trends, opportunities, and challenges of precision nutrition industry in China were summarized and prospected, aiming to provide reference for steady-state targeted delivery of food functional factors to boost and promote the scientific research and industrial application of food functional factors.

Keywords food; functional factor; stabilization; targeted delivery; precision nutrition