

提高虾青素生物利用度的稳态化技术研究进展

干淼钰^{1,2}, 刘文营^{1,2}, 蔡路昀^{1,2*}, 翁冬青³

(¹浙江大学宁波科创中心 工程师学院宁波分院 浙江宁波 315000

²浙江大学生物系统工程与食品科学学院 杭州 310058

³新疆云藻农业科技发展有限公司 新疆阿克苏 842200)

摘要 水溶性差、易降解等问题限制了天然虾青素在抗氧化、增强免疫力、抗癌、光保护等生理功能的应用。研究人员通过多种稳态化技术在一定程度上改善以上问题,丰富了虾青素产品的类型。本文综述通过分子结构修饰及运载体系来提高虾青素生物利用度的稳态化技术,介绍微/纳米包封技术在靶向递送虾青素中的应用。在此基础上,总结虾青素稳态化技术的研究现状和存在问题,为虾青素相关食品、药品等的开发提供理论支持。

关键词 虾青素; 稳态化; 靶向递送; 生物利用度

文章编号 1009-7848(2023)07-0423-10 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.07.043

虾青素(3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β,β' -胡萝卜素)是具有 13 个共轭双键的脂溶性酮式类胡萝卜素,分子式为 $C_{40}H_{52}O_4$,存在形态主要为游离态和酯化态,如图 1 所示。商品虾青素主要来自法夫酵母、雨生红球藻以及化学合成,此外还有虾、蟹、鲑鱼等天然来源^[1]。因其具有抗氧化、增强

免疫力、抗癌、预防心血管疾病、光保护等多方面生理功能,具有较高的经济和应用价值,故受到消费者的极大关注^[2]。

目前,虾青素应用于食品行业存在的主要问题是水溶性差,化学性质极不稳定,生物利用度较低 3 个问题^[3]。在消化道中,较差的溶解度与稳定性直接导致虾青素的生物利用度低,即制剂中的虾青素被吸收进入人体循环的效率较低,限制了虾青素在功能食品和医药行业中的应用^[4-5]。

通过分子结构修饰,使用不同运载体等多种稳态化技术,可以显著提高虾青素的生物利用度,然而,目前的研究主要集中于提高虾青素的溶解性及添加到食品中的贮藏稳定性等方面,较少涉及生物利用度的提高。本文对已有提高虾青素生物利用度的稳态化技术有关文献进行综述,并概述微/纳米包封技术在靶向递送虾青素中的应用。

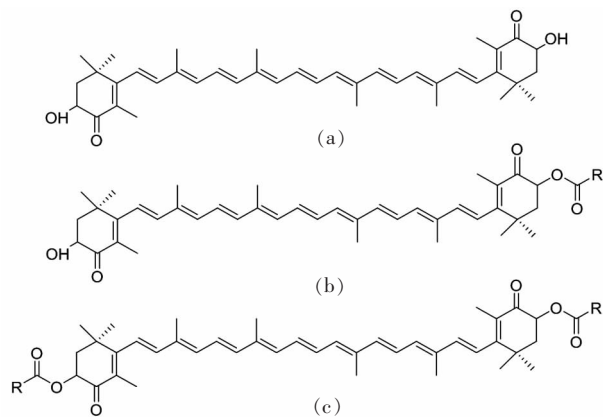


图 1 游离态虾青素(a)、虾青素单酯(b)、虾青素双酯(c)的分子结构

Fig.1 Chemical structure of free astaxanthin (a), astaxanthin monoester (b) and astaxanthin diester (c)

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFD0901106);温州市重大科技项目(ZN2021002);宁波市 3315 系列计划项目(2020B-34-G)

第一作者: 干淼钰,女,硕士生

通信作者: 蔡路昀 E-mail: cailuyun@zju.edu.cn

1 提高虾青素生物利用度的稳态化技术

1.1 分子结构修饰技术

虾青素发挥的各种生物学功能与其分子结构存在密切联系。目前,对虾青素的结构修饰方法包括化学结构异构(立体异构与几何异构),以及与亲水性脂肪酸、两亲分子等酯化结合,这些方法有利于改善虾青素的水溶性及增强与蛋白质结合能力,来发挥更强的生物学功能^[6]。Yang 等^[7]研究了 14 种不同分子结构的虾青素酯的稳定性和生物

利用度,通过血清中虾青素浓度来评价不同分子结构虾青素酯的吸收能力,结果表明,虾青素酯的生物利用度与碳链长度呈负相关,与不饱和度呈正相关,虾青素单酯生物利用度显著高于双酯,其中虾青素二十二碳六烯酸单酯(Astaxanthin docosa-hexaenoic acid monoester, Asta-C22:6)的生物利用度最高。

除化学结构异构外,与亲水性的聚乙二醇(Polyethyleneglycol, PEG)结合的偶联物具有良好的药代动力学和水溶性,被用于提高类胡萝卜素的生物利用度^[8]。Yang等^[9]使用1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, EDCI)和4-二甲氨基吡啶(4-Dimethylaminopyridine, DMAP)作为催化剂,二氯甲烷作为溶剂,一步合成了具有高水溶性(206 mg/mL)的亲水性PEG-羧甲基虾青素单酯,生物利用度比游离虾青素高4倍。Liu等^[10]以虾青素琥珀酸二酯为原料,与PEG进行两步酯化反应合成虾青素聚乙二醇琥珀酸酯,其稳定性、生物利用度、体内抗糖尿病及抗炎活性优于游离虾青素。

1.2 稳态化运载体系

1.2.1 乳液运载体系

乳液是将生物活性物质溶于油相或水相后,以脂类、蛋白质等两亲性化合物为乳化剂来稳定分散相,在均质、搅拌等外力作用下形成的胶体体系,如图2所示^[11]。乳液能够模拟胆盐胶束的形成,且表面活性剂增大了虾青素从乳液载体中释放的表面积,从而改善虾青素的生物利用度^[12]。Yang等^[13]比较了不同饱和度(玉米油、鱼油、橄榄油)及不同链长(甘油三丁酸酯、甘油三辛酸酯、甘油三油酸酯)的油基质对虾青素酯乳液生物利用度的影响,结果表明,虾青素酯的生物利用度随油基质脂肪酸链长的增加及不饱和度

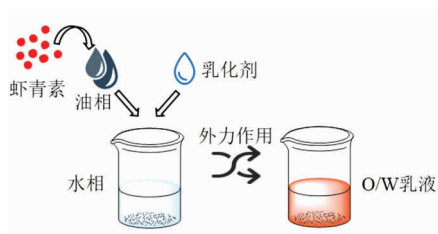


图2 乳液的制备过程

Fig.2 Preparation process of emulsion

降低而增加,以单不饱和脂肪酸和长链甘油三酯作为油基质可有效提高虾青素酯的生物利用度。

与可能具有毒性的合成乳化剂相比,乳清蛋白是提高乳液中虾青素生物利用度的理想的天然乳化剂之一。Shen等^[14]使用乳清分离蛋白(Whey protein isolate, WPI)、聚合乳清蛋白(Polymerized whey protein, PWP)、WPI-卵磷脂、PWP-卵磷脂、卵磷脂和吐温20共6种不同乳化剂制备负载虾青素的乳液,结果表明,乳化剂类型对虾青素的降解率有显著影响,用WPI稳定的乳液表现出最高的虾青素细胞积累,由乳清蛋白递送系统稳定的乳液增加了虾青素的细胞摄取并提高了其生物利用度。夏天航等^[15]采用小烛树蜡作为凝胶剂,乳清分离蛋白作为乳化剂,构建了递送虾青素的油凝胶基纳米乳液。纳米乳液的脂解程度和虾青素的生物利用率均显著高于油凝胶,将虾青素的生物利用率提高到了43.6%,且以乳清分离蛋白为乳化剂的纳米乳液的消化情况优于以鸡蛋清白蛋白稳定的乳液。Zhang等^[16]采用超声波辅助湿加热法制备了乳清蛋白和亚麻籽胶的美拉德反应产物,用其包覆的虾青素乳状凝胶的持水性、包覆效率和稳定性都得到提高,生物利用度达72.08%。

乳液粒子的大小和乳化剂的种类对乳液的性质有较大影响。纳米乳液由于其较小的粒径,具有良好的稳定性和光学透明度,以及口服生物利用度,研究发现D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯和花生油制备的虾青素纳米乳液,对体内肺转移的黑色素瘤具有积极的治疗效果,载虾青素的抗坏血酸棕榈酸酯纳米乳液可通过舌下吸收改善口服生物利用度^[17-18]。虾青素在改性卵磷脂(33%)稳定的纳米乳液中的生物利用度远高于酪蛋白酸钠(6%)稳定的乳液,说明乳化剂会显著影响虾青素的生物利用度^[19]。此外,乳液是一种对pH、离子强度和温度敏感的体系,制备过程中的外力作用易使虾青素发生降解,使用固体纳米颗粒代替传统乳化剂的皮克林乳液具有更好的稳定性,然而少有研究将其用于虾青素的稳态化^[20]。

1.2.2 脂质体运载体系

脂质体是由分散在水相中的同心磷脂双分子层,经自聚集形成的超微球状多孔粒子,利用其双亲性可包埋和运载亲水、疏

水性功能成分(如图 3 所示),从而提高功能成分的稳定性与生物利用度^[21]。周庆新等^[22]研究了在脂质体、微乳液、微胶囊和油剂 4 种不同运载体系中虾青素酯在小鼠体内的消化吸收过程,有效提高了虾青素酯的消化吸收效率和生物利用度,其中由大豆磷脂和单硬脂酸甘油酯制备的脂质体效果最为显著,最大吸收浓度可达 $0.72 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。李福民等^[23]使用胆固醇和 大豆磷脂通过乳化蒸发低温固化法制备了虾青素脂质体,将其外用可改善小鼠皮肤光损伤引起的病理变化及减轻胶原损伤,有效提高了生物利用度。Chiu 等^[24]使用卵磷脂和胆固醇制备的虾青素脂质体,在血液中表现出高度稳定的循环和肝脏有效吸收,能够增强肝内细胞抗氧化及抗炎生物活性,说明虾青素在被脂质体适当包埋后,生物利用度提高,且可以作为治疗肝毒性的潜在药物递送系统。

脂质体的壁材多为天然原料,因而脂质体具有无毒、生物可降解、生物相容性高等特点,然而存在粒径分布范围广,贮存过程中易发生凝聚,不饱和脂肪酸易氧化等问题^[25]。偶联抗体、蛋白质、多糖等配体能够提高脂质体的稳定性和靶向性,亲水性聚合物 PEG 的修饰可延长传统脂质体在血液中的循环时间,将两者组合获得长循环靶向脂质体可进一步改善脂质体的药代动力学^[26]。Qiang 等^[27]采用薄膜超声法使用蛋黄卵磷脂和胆固醇制备了负载虾青素的脂质体,通过静电沉积法在表面组装带正电荷的膜表面改性剂壳聚糖盐酸盐和乳铁蛋白,制得的脂质体生物利用度在 65% 以上,且乳铁蛋白在维持磷脂双层膜的稳定性和抑制虾青素降解方面优于壳聚糖盐酸盐,然而在细胞水平修饰的脂质体,对虾青素的吸收和

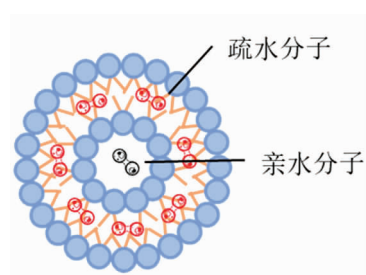


图 3 脂质体结构示意图

Fig.3 The structure of traditional liposome

转运的影响仍需进一步研究。

除进行表面修饰外,O h 等^[28]将卵磷脂纳米脂质体作为虾青素的新型载体,提高了其生理稳定性和生物利用度,在体外细胞模型中,通过调节活性氧(Reactive oxygen species,ROS)水平,显示出较强的创面愈合效果。目前关于虾青素脂质体的研究多集中在医学领域,为扩大其在食品中的应用,还需简化制备工艺以适应工业化生产的要求,并通过临床试验对其有效性进行验证,从而获得安全、稳定、可控的产品^[29]。

1.2.3 微胶囊化运载体系 微胶囊化是将小液滴、固体颗粒或气体包埋在壁材中,成为流动性固体颗粒的技术,如图 4 所示^[30]。微胶囊化技术通过改变壁材表面性质来保护芯材,提高其稳定性,同时根据不同壁材对芯材的释放特性起到控释作用,近年来发展迅速,已经被广泛应用于食品工业生产中^[31]。Montero 等^[32]使用麦芽糊精和阿拉伯胶单独或混合作为壁材,通过喷雾干燥包埋含有虾青素的脂质提取物,获得的粉末具有高水溶性(92%),使得虾青素的生物利用度和抗氧化活性分别提高了 11 倍和 18 倍。Burgos-Diaz 等^[33]使用

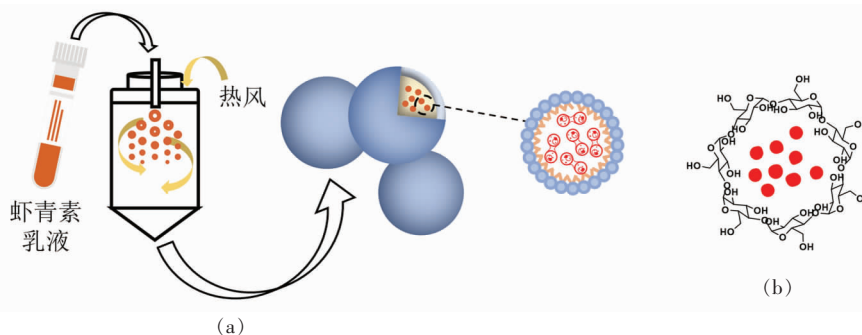


图 4 不同微胶囊化技术:喷雾干燥技术(a)和主客体包络络合技术(b)

Fig.4 Different microencapsulation technology of astaxanthin: spray drying (a) and inclusion complexes (b)

食品级 Pickering 乳液包埋虾青素油树脂,利用从黄羽扇豆(*Lupinus luteus*, AluProt-CGNA[®])中提取的蛋白质聚合物稳定水包油乳液,然后进行喷雾干燥,当蛋白质聚合物和麦芽糊精质量分数分别为 6%和 14%时,混合物能够最好地保护活性材料在储存过程中免受氧化,微胶囊化效率高于 90%,生物利用度约 80%。目前喷雾干燥法是虾青素颗粒生产中最常用的方法,具有操作简便,易连续化,处理量大等优点,然而喷雾干燥法一般只能制备微米级颗粒,且过程中需严格控制温度,以减少热敏性物质活性的损失^[34]。

主客体包结络合技术利用氢键、范德华力或疏水作用,将客体分子包结于含疏水空腔的主体分子内,具有较高的封装效率和稳定性,然而条件难以控制,载量低,只有少数分子化合物,如 β -环糊精和 β -乳球蛋白适合通过这种方法封装^[35]。Qiao 等^[36]纯化了具有不同链长(C4、C8、C18、C22)和饱和度(C22:0、C22:6)脂肪酸的虾青素酯,并对其与羟丙基- β -环糊精(Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP- β -CD)的包合物进行表征和评价:虾青素酯与 HP- β -CD 结合后溶解度增加,继而显著增加了口服生物利用度,对 HepG2 细胞产生增殖抑制作用,其中通过氢键结合在 HP- β -CD 空腔中的 Asta-C22:6 具有最高结合能力,对热降解稳定,包合后生物利用度提高 2.68 倍。

1.2.4 纳米颗粒运载体系 纳米颗粒一般指粒度在 1~100 nm 的粒子,可通过乳化溶剂挥发法制备,即将活性物质溶解在有机溶剂中,并使用含有表面活性剂的水相乳化非极性相,通过溶剂蒸发将水包油乳液转化为纳米分散体(如图 5 所示)^[37-38]。乳化溶剂挥发法能够制备较小粒径的纳米胶囊,然而对乳化均质手段和干燥技术有一定要求,且

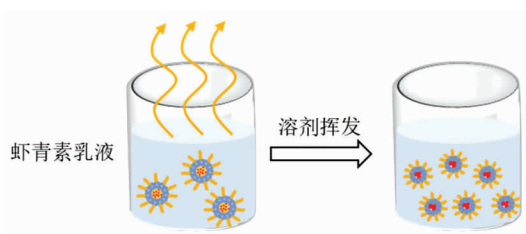


图 5 乳化溶剂挥发法制备虾青素纳米颗粒过程
Fig.5 The production of astaxanthin nanoparticles using the emulsification-solvent evaporation method

高浓度组分表现出的毒性和乳化挥发过程中有机溶剂残留可能影响食用安全性,而天然生物大分子乳化剂在普通均质条件下很难得到小粒径纳米乳液^[39]。

Zhu 等^[40]制备的由聚乙二醇接枝壳聚糖包封的虾青素纳米颗粒,可以在 15 min 内迅速释放虾青素,低浓度时(0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)在肠道中吸收效果较好,特别是空肠可以在不改变浓度的情况下吸收大部分虾青素,显著提高了口服生物利用度。Hu 等^[41]优化的负载虾青素的乳酸/羟基乙酸共聚物(Poly(lactic-co-glycolic acid), PLAG)纳米颗粒在人角质形成细胞(Human keratinocytes, HaCaT)上具有出色的细胞活力和细胞吸收能力,可以以时间依赖性方式被吸收,具有生物相容性及抗光损伤作用,比纯虾青素更安全有效,抗氧化活性更高。Shen 等^[42]分别制备了 WPI 和 PWP 稳定的虾青素纳米分散体,使 Caco-2 细胞对虾青素的表观渗透系数分别提高了 10.3 倍和 16.1 倍,其中 WPI 稳定的虾青素纳米分散体显示出对胃蛋白酶消化的抵抗力,然而在胰蛋白酶消化后,容易释放虾青素,有利于虾青素在肠道释放。

2 纳米包封技术在虾青素靶向递送中的应用

靶向给药系统是指载体将药物通过局部给药或全身血液循环的方式,选择性的浓集定位于靶器官、靶组织、靶细胞或细胞内结构的给药系统,按照靶向给药的机制,可把靶向制剂分为被动靶向、主动靶向、物理化学靶向^[43]。相比于主动靶向制剂,被动靶向制剂所采用的乳剂、脂质体、纳米粒、微球等载体上没有修饰具有分子特异性作用的配体、抗体,如图 6 所示^[44]。受药剂学方法改变

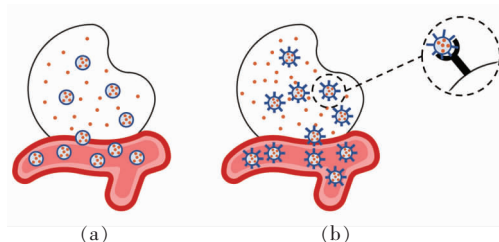


图 6 被动靶向(a)与主动靶向(b)递送系统的原理示意图
Fig.6 Scheme illustration of passive targeted (a) and active targeted (b) delivery system

剂型的启发, 纳米包封技术已逐渐应用于功能性 些研究进展, 如表 1 所示。
 虾青素制剂的制备, 并在靶向递送方面取得了一

表 1 纳米包封技术在虾青素靶向递送中的应用

靶向机制	包封载体	粒径/nm	主要材料与方 法	靶点	参考文献
被动靶向	纳米乳液	<20	油酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯蓖麻油以及乙氧基二 甘醇, 低温自乳化法	深层皮肤组织	[45]
		543	TPP 修饰酪蛋白, 超声自乳化法	线粒体	[46]
		218.4/ 212.9	TPP 修饰酪蛋白酸钠, 自乳化/超声乳化法	线粒体	[47]
		193.64	TPP 修饰 WPI-葡聚糖偶联物, 自组装	线粒体	[48]
	纳米颗粒	76.0	聚山梨醇酯, 乳化溶剂挥发法	视网膜	[49]
		120	硬脂酸-壳聚糖偶联物和酪蛋白酸钠, 离子凝胶化	肝星状细胞	[50]
		574	DNA/壳聚糖, 冷冻干燥	小肠	[51]
	固体脂质纳 米颗粒	213.23	硬脂酸、泊洛沙姆、卵磷脂, 复乳化溶剂置换法	大脑	[52]
		90.76	mPEG-PLA、DMPC、胆酸钠, 乳化溶剂挥发法	内耳	[53]
		244	HP- β -CD、单硬脂酸甘油酯, 自组装	肝脏	[54]
主动靶向	纳米结构脂 质载体	121.2	葡萄糖-PEG-DSPE、卵磷脂、胆固醇, 挤出法	肾脏	[55]
		110	表面工程纳米颗粒黏附至专能细胞	肺	[56]
	31	Fe ₃ O ₄ 、PEG、转铁蛋白, 高温热解法	神经元细胞	[57],[58]	

2.1 被动靶向

乳液作为递送载体除了能提高虾青素的稳定性和生物利用度外, 还可以改善药物对皮肤、黏膜的渗透性并减少对组织的刺激性^[59]。Ponto 等^[45]使用油酸聚乙二醇甘油酯 (Labrafil® M 1944 CS)、聚氧乙烯蓖麻油 (Kolliphor® EL) 以及乙氧基二甘醇 (Transcutol® P) 分别作为油相、非离子表面活性剂及辅助表面活性剂, 制备了负载虾青素的自乳化纳米给药系统, 可以增强虾青素向深层皮肤组织的靶向递送, 并发挥抗氧化和抗炎活性。

由 (3-丙羧基) 三苯基溴化磷 ((3-Carboxypropyl) triphenylphosphonium bromide, TPP) 修饰的酪蛋白及其钠盐制备的虾青素纳米载体, 具有保护线粒体膜电位等方面的作用, 可用于线粒体靶向递送。Zhang 等^[46]使用 TPP 修饰的酪蛋白通过超声自乳化法制备了虾青素纳米乳液, 可以促进大鼠肾脏细胞和小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 的生长。Shanmugapriya 等^[47]使用 TPP 修饰的酪蛋白酸钠通过自乳化法和超声乳化法制备的虾青素

纳米乳液, 通过线粒体介导细胞凋亡, 抑制细胞死亡, 具有潜在抗癌效果。Chen 等^[48]使用 TPP 修饰的乳清分离蛋白-葡聚糖偶联物通过自组装法制备了新型线粒体靶向纳米载体, 用于虾青素线粒体靶向递送, 可以有效实现溶酶体逃逸, 并在细胞线粒体中特异性积累, 可以显著保护细胞免受氧化损伤, 维持线粒体膜电位的正常水平, 并显著提高 RAW 264.7 细胞的活力。

直径小于 1 μm 的纳米颗粒能通过人体的毛细血管 (最小直径约为 4 μm), 达到缓释以及在靶点释放的目的^[59]。Xu 等^[49]以聚山梨醇酯为非离子乳化剂通过乳化蒸发法制备的虾青素纳米分散体可有效递送至视网膜, 且该分散体通过调节细胞凋亡和减轻氧化应激, 以减轻光感受器的损失, 纠正视觉信号传输的异常。Hu 等^[50]使用硬脂酸-壳聚糖偶联物和酪蛋白酸钠, 通过离子凝胶化制备了负载虾青素的生物聚合物纳米颗粒, 通过聚合物网络结构内的热诱导席夫碱反应, 实现了特殊的胃肠稳定性 (特别在胃部条件下)。该纳米颗粒

改善的抗纤维化作用说明其非细胞毒性和对虾青素的良好递送效率,有望与肝星状细胞靶向配体结合,实现细胞型特异性输送。Guan 等^[51]通过冻干技术制备了富含虾青素的水分散性 DNA/壳聚糖纳米颗粒,体内口服给药高度安全,生物利用度(207%)和抗氧化活性均高于游离虾青素,在模拟胃肠液中表现出较高的稳定性,并显示出 pH 值和 DNA 酶 I 依赖性解离特性,可将虾青素靶向递送至小肠。

固体脂质纳米粒能够通过增溶作用,增加附着性,优化各转运吸收途径,减少药物在非作用区域的积累等机制促进药物吸收^[60]。Chandra 等^[52]使用硬脂酸、泊洛沙姆、卵磷脂通过复乳化溶剂置换法制备了虾青素固体脂质纳米颗粒,经鼻内递送可以改善虾青素对神经系统疾病的大脑靶向作用,在体外条件下对神经系统疾病的氧化应激显示出很强的神经保护作用。Gu 等^[53]利用聚乙二醇单甲醚-聚乳酸(Methyl poly(ethylene glycol)-Polylactic acid, mPEG-PLA)、磷脂 DMPC、胆酸钠制备了负载虾青素的脂质-聚合物混合纳米颗粒(Lipid-polymer hybrid nanoparticles, LPN),具有良好的化学稳定性和生物相容性,LPN 使虾青素能够穿透圆窗膜,并在单次注射后保持内耳外淋巴中浓度达 24 h,作为一种新的治疗剂可用于预防顺铂引起的耳毒性。

两亲性嵌段共聚物在水中可自组装形成聚合物胶束将虾青素包载在疏水性内核中从而提高虾青素的溶解度和稳定性^[61]。胶束可控的纳米级粒径和亲水性外壳能避免被肾脏快速清除及免疫巨噬细胞吞噬,并可减少调理素的作用和细胞的吸附,有利于在靶点的被动积累^[62]。Su 等^[54]利用机械球磨将虾青素包封在由 HP- β -CD 和单硬脂酸甘油酯制备成的自组装胶束中,使虾青素生物利用度增加了 4 倍,在肝脏中的积累量显著高于其它组织,且优于市售虾青素胶囊,说明虾青素胶束能够靶向肝脏发挥抗氧化作用。

2.2 主动靶向

Chen 等^[55]通过 100 nm 聚碳酸酯膜挤出制备了葡萄糖-PEG-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)配体修饰的虾青素脂质体,提高了虾青素的生物利用度和抗氧化能力,显著改善肾脏病理

形态,通过肾小球系膜细胞膜上过表达的葡萄糖转运蛋白 1(Glucose transporter 1, GLUT1)特异性转运,实现出色的肾脏靶向递送,作为糖尿病肾病的治疗药物。Chang 等^[56]通过反溶剂沉淀法制备了负载虾青素和曲美替尼的表面工程纳米颗粒,并黏附到对损伤的肺部位具有出色归巢能力的单核细胞衍生的专能细胞,构建了模仿嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗特点的程序化疗法,以解决特发性肺纤维化治疗中的问题,是一个精确的肺靶向平台。

尤宗琦等^[57]利用改良的高温热解法和疏水相互作用制备出内包封虾青素而表面分子末端修饰 PEG 的 Fe₃O₄ 纳米颗粒(Astaxanthin nanoparticles, ATX-NPs),并采用碳化二亚胺法进一步耦联转铁蛋白以增强神经元细胞的靶向作用。利用转铁蛋白受体作为药物释放的潜在靶点,经纳米载药颗粒处理 24 h 后,ATX-NPs 能够靶向神经元细胞并进入细胞质中,显示出良好的体外聚集性。虾青素纳米载药颗粒在耦联转铁蛋白后可有效靶向神经元细胞,通过受体介导的胞吞作用进入胞质释放药物。受体介导的靶向结合使得 ATX-NPs 的跨膜迁移高于其单独作用,在初级皮质神经元中,含有转铁蛋白的 ATX-NPs 表现出比不含转铁蛋白更高的细胞摄取效率,对氧合血红蛋白诱导的神经元损伤具有较强的神经保护作用^[58]。

3 结论

强大而多元的生理功能使得天然抗氧化剂虾青素在相关食品、药品中有着巨大的市场潜力。分子结构修饰与运载体等能够显著改善虾青素的稳定性与水溶性并提高生物利用度的稳态化技术,已经引起了众多学者的关注。然而,目前虾青素在食品和医药领域中的应用大多难以实现控制释放与靶向递送,限制了虾青素生物利用度的提高。因此,未来研究可通过结合不同稳态化技术优势的复合材料与载体,进一步提高虾青素制剂的稳定性、包封率、生物利用度及靶向性等,同时还应考虑对生产设备的要求、初始投资和成本等经济因素及溶剂残留等安全性问题,以实现大规模工业化生产,扩大虾青素的应用范围。

参 考 文 献

- [1] AMBATI R R, PHANG S M, RAVI S, et al. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—a review[J]. *Marine Drugs*, 2014, 12(1): 128–152.
- [2] 潘丽, 常振刚, 陈娟, 等. 虾青素的生理功能及其制剂技术的研究进展[J]. *河南工业大学学报(自然科学版)*, 2019, 40(6): 123–129.
- PAN L, CHANG Z G, CHEN J, et al. Research progress on the physiological functions and preparation technology of astaxanthin[J]. *Journal of Henan University of Technology Natural Science Edition*, 2019, 40(6): 123–129.
- [3] 周庆新, 杨鲁, 徐杰, 等. 虾青素运载体系设计的研究进展与思考[J]. *包装与食品机械*, 2017, 35(4): 55–61.
- ZHOU Q X, YANG L, XU J, et al. Recent progress and consideration on fabricating delivery systems containing astaxanthin [J]. *Packaging and Food Machinery*, 2017, 35(4): 55–61.
- [4] 赖珺, 廖正根, 杨明福, 等. 生物利用度的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(18): 226–229.
- LAI J, LIAO Z G, YANG M F, et al. Research and progress of bioavailability[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2010, 16(18): 226–229.
- [5] 姜燕蓉, 刘锴锴, 齐筱莹, 等. 虾青素的生物功效及其运载体系研究现状[J]. *食品与发酵工业*, 2019, 45(13): 250–256.
- JIANG Y R, LIU K K, QI X Y, et al. Biological activities and delivery systems of astaxanthin[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2019, 45(13): 250–256.
- [6] 胡金金, 靳远祥, 傅正伟. 虾青素结构修饰的研究进展[J]. *食品科学*, 2007, 28(12): 531–534.
- HU J J, JIN Y X, FU Z W. Research recently in structure modification of astaxanthin [J]. *Food Science*, 2007, 28(12): 531–534.
- [7] YANG L, QIAO X, GU J, et al. Influence of molecular structure of astaxanthin esters on their stability and bioavailability [J]. *Food Chemistry*, 2021, 343: 128497.
- [8] HADA M, NAGY V, DELI J, et al. Hydrophilic carotenoids: Recent progress [J]. *Molecules*, 2012, 17(5): 5003–5012.
- [9] YANG L, QIAO X, NAN H, et al. mPEG–carboxymethyl astaxanthin monoester: A novel hydrophilic astaxanthin with increased water solubility and bioavailability[J]. *LWT – Food Science & Technology*, 2021, 143: 111134.
- [10] LIU Y, YANG L, GUO Y, et al. Hydrophilic astaxanthin: Pegylated astaxanthin fights diabetes by enhancing the solubility and oral absorbability [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(11): 3649–3655.
- [11] KAKRAN M, ANTIPINA M N. Emulsion –based techniques for encapsulation in biomedicine, food and personal care[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2014, 18: 47–55.
- [12] MEOR MOHD AFFANDI M M R, JULIANTO T, MAJEED A B A. Enhanced oral bioavailability of astaxanthin with droplet size reduction[J]. *Food Science and Technology Research*, 2012, 18(4): 549–554.
- [13] YANG L, GU J, LUAN T, et al. Influence of oil matrixes on stability, antioxidant activity, bioaccessibility and bioavailability of astaxanthin ester [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2021, 101(4): 1609–1617.
- [14] SHEN X, FANG T, ZHENG J, et al. Physicochemical properties and cellular uptake of astaxanthin-loaded emulsions[J]. *Molecules*, 2019, 24(4): 727.
- [15] 夏天航, 魏子淇, 马磊, 等. 负载虾青素的油凝胶纳米乳液的构建及体外消化研究[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(9): 1–7.
- XIA T H, WEI Z H, MA L, et al. The development and its digestion study of astaxanthin-loaded oleogel-based nanoemulsions *in vitro*[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2021, 47(9): 1–7.
- [16] ZHANG Z, CHEN W, ZHOU X, et al. Astaxanthin-loaded emulsion gels stabilized by Maillard reaction products of whey protein and flaxseed gum: Physicochemical characterization and *in vitro* digestibility [J]. *Food Research International*, 2021, 144: 110321.
- [17] HAUNG H Y, WANG Y C, CHENG Y C, et al. A novel oral astaxanthin nanoemulsion from *Haematococcus pluvialis* induces apoptosis in lung metastatic melanoma[J]. *Oxidative Medicine and Cel-*

- lular Longevity, 2020, 2020: 2647670.
- [18] FRATTER A, BIAGI D, CICERO A F G. Sublingual delivery of astaxanthin through a novel ascorbyl palmitate-based nanoemulsion: Preliminary data[J]. Marine Drugs, 2019, 17(9): 508.
- [19] KHALID N, SHU G, HOLLAND B J, et al. Formulation and characterization of O/W nanoemulsions encapsulating high concentration of astaxanthin[J]. Food Research International, 2017, 102: 364–371.
- [20] CHEVALIER Y, BOLZINGER M-A. Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2013, 439: 23–34.
- [21] 刘玮琳, 魏富强, 韩剑众. 脂质体在食品中的应用及体外消化研究进展[J]. 食品科学, 2015, 36(23): 295–300.
- LIU W L, WEI F Q, HAN J Z. Progress in liposome application in foods and its digestion *in vitro* [J]. Food Science, 2015, 36(23): 295–300.
- [22] 周庆新, 杨鲁, 谷彩霞, 等. 不同运载体系对虾青素酯生物利用度的影响研究[J]. 中国食品添加剂, 2018(9): 62–70.
- ZHOU Q X, YANG L, GU C X, et al. Study on the effect of different delivery systems on the bioavailability of esterified astaxanthins [J]. China Food Additives, 2018(9): 62–70.
- [23] 李福民, 刘媛, 廖金凤, 等. 虾青素脂质体对小鼠皮肤紫外线损伤干预机制的初步研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(5): 712–715.
- LI F M, LIU Y, LIAO J F, et al. The preliminary study on anti-photodamaged effect of astaxanthin liposomes in mice skin [J]. Journal of Sichuan University Medical Science Edition, 2018, 49(5): 712–715.
- [24] CHIU C H, CHANG C C, LIN S T, et al. Improved hepatoprotective effect of liposome-encapsulated astaxanthin in lipopolysaccharide-induced acute hepatotoxicity [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(7): 1128.
- [25] GIBIS M, ZEEB B, WEISS J. Formation, characterization, and stability of encapsulated hibiscus extract in multilayered liposomes[J]. Food Hydrocolloids, 2014, 38: 28–39.
- [26] SERCOMBE L, VEERATI T, MOHEIMANI F, et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery[J]. Frontiers in Pharmacology, 2015, 6: 286.
- [27] QIANG M, PANG X, MA D, et al. Effect of membrane surface modification using chitosan hydrochloride and lactoferrin on the properties of astaxanthin-loaded liposomes[J]. Molecules, 2020, 25(3): 610–622.
- [28] OH H, LEE J S, SUNG D, et al. Potential antioxidant and wound healing effect of nano-liposomal with high loading amount of astaxanthin[J]. International Journal of Nanomedicine, 2020, 15: 9231–9240.
- [29] LI M, DU C, GUO N, et al. Composition design and medical application of liposomes[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 164: 640–653.
- [30] 王芳, 田建文. 微胶囊技术在食品抗氧化剂中的应用研究进展[J]. 食品与机械, 2010, 26(4): 149–152.
- WANG F, TIAN J W. Progress of microencapsulation application in food anti-oxidants [J]. Food & Machinery, 2010, 26(4): 149–152.
- [31] 吕沛峰, 高彦祥, 毛立科, 等. 微胶囊技术及其在食品中的应用[J]. 中国食品添加剂, 2017(12): 166–174.
- LÜ P F, GAO Y X, MAO L K, et al. Microencapsulation technology and its application in food [J]. China Food Additives, 2017(12): 166–174.
- [32] MONTERO P, CALVO M M, GÓMEZ-GUILLÉN M C, et al. Microcapsules containing astaxanthin from shrimp waste as potential food coloring and functional ingredient: Characterization, stability, and bioaccessibility[J]. LWT – Food Science & Technology, 2016, 70: 229–236.
- [33] BURGOS-DÍAZ C, OPAZO-NAVARRETE M, SOTO-ANUAL M, et al. Food-grade Pickering emulsion as a novel astaxanthin encapsulation system for making powder-based products: Evaluation of astaxanthin stability during processing, storage, and its bioaccessibility [J]. Food Research International, 2020, 134: 109244.
- [34] 彭宇, 任晓丽, 陈林, 等. 虾青素制剂技术及其对虾青素稳定性影响的研究进展[J]. 中国油脂, 2019, 44(4): 115–121.
- PENG Y, REN X L, CHEN L, et al. Advance in preparation technology of astaxanthin and its effects on stability of astaxanthin [J]. China Oils and Fats, 2019, 44(4): 115–121.
- [35] EZHILARASI P N, KARTHIK P, CHHANWAL N,

- et al. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: A review[J]. Food and Bioprocess Technology, 2012, 6(3): 628–647.
- [36] QIAO X, YANG L, HU X, et al. Characterization and evaluation of inclusion complexes between astaxanthin esters with different molecular structures and hydroxypropyl- β -cyclodextrin[J]. Food Hydrocolloids, 2021, 110: 106208.
- [37] SOUKOULIS C, BOHN T. A comprehensive overview on the micro- and nano-technological encapsulation advances for enhancing the chemical stability and bioavailability of carotenoids[J]. Critical Reviews in Food Science Nutrition, 2018, 58(1): 1–36.
- [38] JOYE I J, MCCLEMENTS D J. Production of nanoparticles by anti-solvent precipitation for use in food systems[J]. Trends in Food Science & Technology, 2013, 34(2): 109–123.
- [39] 万百惠, 李敬, 赵英源, 等. 微/纳米封装技术在改善虾青素水溶性和稳定性中的应用[J]. 食品工业科技, 2014, 35(23): 382–386.
- WAN B H, LI J, ZHAO Y Y, et al. Applications of micro/nano-encapsulation technology on improving the solubility and stability of astaxanthin[J]. Science & Technology of Food Industry, 2014, 35(23): 382–386.
- [40] ZHU Y, GU Z, LIAO Y, et al. Improved intestinal absorption and oral bioavailability of astaxanthin using poly (ethylene glycol)-graft-chitosan nanoparticles: Preparation, *in vitro* evaluation, and pharmacokinetics in rats[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2022, 102(3): 1002–1011.
- [41] HU F, LIU W, YAN L, et al. Optimization and characterization of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles loaded with astaxanthin and evaluation of anti-photodamage effect *in vitro*[J]. Royal Society Open Science, 2019, 6(10): 191184.
- [42] SHEN X, ZHAO C, LU J, et al. Physicochemical properties of whey-protein-stabilized astaxanthin nanodispersion and its transport via a Caco-2 monolayer[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(6): 1472–1478.
- [43] 方亮. 药剂学 第八版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 342–343.
- FANG L. Pharmaceutics. Eighth Edition[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 342–343.
- [44] 周鹏举, 邓盛齐, 龚前飞. 靶向给药研究的新进展[J]. 药学学报, 2010, 45(3): 300–306.
- ZHOU P J, DENG S Q, GONG Q F. Recent development of targeted drug delivery system[J]. Acta pharmaceutica Sinica, 2010, 45(3): 300–306.
- [45] PONTO T, LATTER G, LUNA G, et al. Novel self-nano-emulsifying drug delivery systems containing astaxanthin for topical skin delivery[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(5): 649.
- [46] 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.
- [47] SHANMUGAPRIYA K, KIM H, KANG H W. *In vitro* antitumor potential of astaxanthin nanoemulsion against cancer cells via mitochondrial mediated apoptosis[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2019, 560: 334–346.
- [48] 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.
- [49] XU L, YU H, SUN H, et al. Optimized nonionic emulsifier for the efficient delivery of astaxanthin nanodispersions to retina: *In vivo* and *ex vivo* evaluations[J]. Drug Delivery, 2019, 26(1): 1222–1234.
- [50] HU Q, HU S, FLEMING E, et al. Chitosan-caseinate-dextran ternary complex nanoparticles for potential oral delivery of astaxanthin with significantly improved bioactivity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 151: 747–756.
- [51] 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.
- [52] CHANDRA B P, SRIVASTAVA P, PANDEY P, et al. Nose to brain delivery of astaxanthin-loaded solid lipid nanoparticles: Fabrication, radio labeling, optimization and biological studies[J]. RSC Advances, 2016, 6(12): 10001–10010.
- [53] GU J, CHEN Y, TONG L, et al. Astaxanthin-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles (ATX-LPN): Assessment of potential otoprotective effects[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2020, 18(1): 53.
- [54] SU W, POLYAKOV N E, XU W, et al. Preparation of astaxanthin micelles self-assembled by a

- mechanochemical method from hydroxypropyl beta-cyclodextrin and glyceryl monostearate with enhanced antioxidant activity[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 605: 120799.
- [55] 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.
- [56] CHANG X, XING L, WANG Y, et al. Monocyte-derived multipotent cell delivered programmed therapeutics to reverse idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Science Advances*, 2020, 6(22): eaba3167.
- [57] 尤宗琦, 吴琪, 周晓明, 等. 虾青素纳米载药颗粒靶向神经元细胞的可行性研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(8): 1387-1390.
- YOU Z Q, WU Q, ZHOU X M, et al. Feasibility study of astaxanthin-loaded nanoparticles targeting neurons[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2019, 36(8): 1387-1390.
- [58] YOU Z Q, WU Q, ZHOU X M, et al. Receptor-mediated delivery of astaxanthin-loaded nanoparticles to neurons: An enhanced potential for subarachnoid hemorrhage treatment[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 989.
- [59] 逯敏飞, 程永清, 李丽君, 等. 被动靶向药物载体
- 的研究进展[J]. *材料导报*, 2005, 19(9): 108-110.
- LU M F, CHENG Y Q, LI L J, et al. Progress of study on passive targeting of drug delivery system[J]. *Materials Review*, 2005, 19(9): 108-110.
- [60] 刘宇达, 谢书宇. 固体脂质纳米载体促进药物吸收的研究进展[J]. *中国兽药杂志*, 2020, 54(3): 63-71.
- LIU Y D, XIE S Y. Research progress on solid lipid nanocarriers promoting drug absorption[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2020, 54(3): 63-71.
- [61] 丁媛媛, 田宝成, 韩景田. 聚合物胶束作为抗肿瘤药靶向给药体系的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2015, 46(8): 904-908.
- DING Y Y, TIAN B C, HAN J T. Progress of polymeric micelles for targeted delivery of antineoplastic drugs[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutics*, 2015, 46(8): 904-908.
- [62] 张路. 多功能聚合物纳米药物传输系统[J]. *中山大学研究生学刊(自然科学医学版)*, 2012, 33(4): 34-39.
- ZHANG L. Application of multifunctional polymeric nanoparticle drug delivery systems[J]. *Journal of the Graduates Sun Yat-Sen University (Natural Sciences, Medicine)*, 2012, 33(4): 34-39.

Research Progress on Stabilization Technology to Improve the Bioavailability of Astaxanthin

Gan Miaoyu^{1,2}, Liu Wenying^{1,2}, Cai Luyun^{1,2*}, Weng Dongqing³

¹Ningbo Innovation Center, College of Engineering Ningbo Branch, Zhejiang University, Ningbo 315000, Zhejiang

²College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058

³Xinjiang Yunzao Agricultural Science and Technology Development Co., Ltd., Aksu 842200, Xinjiang

Abstract The application of natural astaxanthin in antioxidant, immunity enhancement, anti-cancer, photoprotection and other physiological functions is limited by problems such as poor water solubility and easy degradation. The researchers ameliorated these problems to a certain extent through a variety of stabilization techniques, while enriching the types of astaxanthin products. In this paper, the literature on the stabilization technology of improving the bioavailability of astaxanthin through molecular structure modification and delivery system was reviewed, and the application of nanoencapsulation technology in the targeted delivery of astaxanthin was introduced. On this basis, the research status and existing problems of astaxanthin stabilization technology are considered and summarized, providing theoretical support for the development of astaxanthin-related foods and drugs.

Keywords astaxanthin; stabilization technology; targeted delivery; bioavailability