

牛血清白蛋白/壳聚糖双层修饰载肉桂醛脂质体的制备^Δ

魏征^{1,2,3*}, 杨森^{1,2,3}, 罗正康^{1,2,3}, 沙鸥⁴, 罗志丹^{1,2,3}, 张建^{1,2,3#} (1. 江苏海洋大学药学院, 江苏连云港 222005; 2. 江苏省海洋药物活性分子筛选重点实验室, 江苏连云港 222005; 3. 江苏省海洋生物产业技术协同创新中心, 江苏连云港 222005; 4. 江苏海洋大学环境与化学工程学院, 江苏连云港 222005)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)07-0848-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.14



摘要 目的 制备牛血清白蛋白(BSA)/壳聚糖(CTS)双层修饰的载肉桂醛(CA)脂质体(BSA/CTS-Lip-CA),以提高脂质体纳米粒子对药物的缓释效果和储存稳定性。**方法** 采用薄膜分散法制备载药脂质体(Lip-CA)和空白脂质体(Lip-Blank),然后利用静电吸附作用制备CTS修饰脂质体(CTS-Lip-CA)和BSA/CTS-Lip-CA。对所制脂质体进行表征,并考察其体外释药特性和储存稳定性。**结果** 所制BSA/CTS-Lip-CA的粒径为(177.8±4.0) nm、Zeta电位为(-15.6±1.5) mV,呈类球形;傅里叶红外光谱分析结果显示,BSA、CTS的修饰未对脂质体的内部结构产生影响。体外释药特性考察结果显示,Lip-CA、CTS-Lip-CA、BSA/CTS-Lip-CA在10 h内的累积释放量分别为82.9%、74.1%、72.9%。储存稳定性考察结果显示,储存30 d后,Lip-CA、CTS-Lip-CA和BSA/CTS-Lip-CA的粒径分别为(134.2±2.1)、(151.7±0.4)、(164.8±1.5) nm,其对模型药物CA的保留率分别为65.4%、82.5%、90.2%。**结论** 成功制得BSA/CTS-Lip-CA;其具有一定的缓释作用,且可在一定程度上提高药物的储存稳定性。

关键词 脂质体;肉桂醛;牛血清白蛋白;壳聚糖;缓释;稳定性

Preparation of cinnamaldehyde loaded liposomes bilayer-modified by bovine serum albumin/chitosan

WEI Zheng^{1,2,3}, YANG Sen^{1,2,3}, LUO Zhengkang^{1,2,3}, SHA Ou⁴, LUO Zhidan^{1,2,3}, ZHANG Jian^{1,2,3} (1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Jiangsu Lianyungang 222005, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of Marine Pharmaceutical Compound Screening, Jiangsu Lianyungang 222005, China; 3. Co-innovation Center of Jiangsu Marine Bio-industry Technology, Jiangsu Lianyungang 222005, China; 4. School of Environment and Chemical Engineering, Jiangsu Ocean University, Jiangsu Lianyungang 222005, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To prepare cinnamaldehyde (CA) loaded liposomes bilayer-modified by bovine serum albumin (BSA)/chitosan (CTS) (BSA/CTS-Lip-CA) in order to improve the sustained-release effect and storage stability of the nanoparticles. **METHODS** Firstly, cinnamaldehyde loaded liposomes (Lip-CA) and blank liposomes (Lip-Blank) were prepared by thin film dispersion method. Then chitosan modified cinnamaldehyde loaded liposome (CTS-Lip-CA) and BSA/CTS-Lip-CA were obtained by electrostatic adsorption. Finally, the prepared liposomes were characterized, and their *in vitro* release characteristics and storage stability were investigated. **RESULTS** The particle size of BSA/CTS-Lip-CA was (177.8±4.0) nm and the Zeta potential was (-15.6±1.5) mV; they were in spherical shape; FTIR analysis showed that the modification of BSA and CTS had no effect on the internal structure of liposomes. The results of *in vitro* drug release characteristics showed that the cumulative release of Lip-CA, CTS-Lip-CA and BSA/CTS-Lip-CA within 10 hours were 82.9%, 74.1% and 72.9% respectively. The results of storage stability showed that after 30 days of storage, the particle sizes of Lip-CA, CTS-Lip-CA and BSA/CTS-Lip-CA were (134.2±2.1), (151.7±0.4), (164.8±1.5) nm; the retention rates of model drug CA were 65.4%, 82.5% and 90.2% respectively. **CONCLUSIONS** BSA/CTS-Lip-CA is successfully prepared. It has a certain sustained-release effect and can improve the storage stability of the drug to a certain extent.

KEYWORDS liposomes; cinnamaldehyde; bovine serum albumin; chitosan; sustained release; stability

肉桂醛(cinnamaldehyde, CA)是一种无色或淡黄色油状芳香化合物,具有抗病毒、抗癌、分解脂肪、杀菌防腐等功效^[1-2],但也具有易氧化、易挥发及难溶于水等缺

点^[3]。脂质体是目前纳米药物输送系统中研究最广泛且开发最成功的纳米载药系统之一^[4],可增加包封药物溶解度、延长药物体内循环时间、提高药物治疗效果、减轻药物不良反应、提高药物输送的靶向性^[5]。虽然脂质体制剂(如阿霉素脂质体)已有成功应用于临床的先例,但其在贮存过程中易发生氧化、分层、泄漏等现象;且因其存在免疫原性,在进入血液循环后易被网状内皮细胞吞噬^[6],导致其临床应用受到一定限制。

^Δ 基金项目:“智能纳米药物用于原位脑胶质瘤的高效靶向治疗”项目(No.KQ19058);连云港高新区科技计划项目(No.ZD201925)

* 硕士研究生。研究方向:纳米药剂学。E-mail:chuyiyoushiwu@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:纳米药剂学。E-mail:1664193220@qq.com

目前,常用的增强脂质体循环特性的方法是在其膜表面加入聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG):PEG会在膜表面形成一种水膜壳,阻碍脂质体与血清蛋白的相互作用,从而减少巨噬细胞摄取^[7]。然而,近年来的研究发现,PEG化脂质体也可能诱发血液清除加速^[8-9],具有一定的应用缺陷。因此,有必要寻找其他更加合理的涂层材料来增强脂质体的循环特性。白蛋白是血浆中含量最高的蛋白质,占血浆蛋白的50%~55%,其通过维持血浆的渗透压来调节血容量,具有内源性、无毒、非免疫原性、亲水性等特点^[10-11]。由于脂质体制剂的主要给药途径为静脉注射,而白蛋白来自血浆,若将其修饰到脂质体表面后再进入血液循环,将不会受到血液乃至整个机体的免疫排斥;更重要的是,某些肿瘤细胞在异常增殖过程中对白蛋白的需求非常高,细胞表面表达有高密度的白蛋白受体^[12],故表面修饰有白蛋白的脂质体,可利用富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白通路以“木马病毒”的方式进入肿瘤细胞,实现对肿瘤的高效、靶向治疗^[12]。鉴于此,本研究以CA为模型药物,制备经牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)/壳聚糖(chitosan, CTS)双层修饰的CA脂质体(BSA/CTS-Lip-CA),并研究其粒径、形态、药物包载、体外释放及储存稳定性等性能,为脂质体制剂的进一步研究和应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有R-1001VN型旋转蒸发仪(郑州长城科工贸有限公司),Avanti mini extruder型脂质体挤出器(上海纳洛捷生物科技有限公司),Zeta sizer Nano ZS型马尔文动态光散射仪(英国Malvern公司),H-7800型透射电子显微镜(日本Hitachi公司),Synergy Neo2型多功能微孔板检测仪[安捷伦科技(上海)有限公司],JV-1800PC型紫外-可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司),VERTEX70型红外光谱仪(德国Bruker公司),D3024R型台式高速冷冻离心机[大龙兴创实验仪器(北京)股份公司],BK-FD18S型真空冷冻干燥机(济南欧莱博科学仪器有限公司),DZF-6030A型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),ZNCL-GS190*90型智能磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司),FRQ-1010HT型超声波清洗机(杭州法兰特超声波科技有限公司),Spring-R30型实验室纯水系统(厦门锐思捷水纯化技术有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

CA(批号C12722210,纯度>98%)、CTS(批号C12317099,分子量为30 kDa)均购自上海麦克林生化科技有限公司;大豆卵磷脂(批号20201112)购自国药集团化学试剂有限公司;胆固醇(批号C2021073,纯度>95.0%)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;BSA(批号A15702HDK1,纯度>98%)购自天津希恩思生化

科技有限公司;其余试剂均为分析纯,水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 脂质体的制备

2.1.1 载药脂质体和空白脂质体 采用薄膜分散法制备脂质体^[13]。(1)载药脂质体(Lip-CA):将300 mg大豆卵磷脂、60 mg胆固醇和60 mg CA分别充分溶于8 mL二氯甲烷后,将上述溶液转移到500 mL茄形烧瓶中,超声(室温,40 kHz,2 min)使其充分混合,然后经旋转蒸发仪减压蒸干溶剂,得到均匀分布于烧瓶内表面的淡黄色薄膜。将烧瓶放入真空干燥箱中(室温,过夜)去除残留有机溶剂。此后,向烧瓶中加入30 mL水,并在超声(室温,40 kHz,10 min)条件下使薄膜完全脱落,再将烧瓶放置于磁力搅拌器中搅拌(45℃恒温水浴,2 h),然后离心(5 000 r/min,5 min)除去大颗粒后得粗脂质体。粗脂质体经挤压器分别过200、100 nm的聚碳酸酯膜,最终得到Lip-CA,密封后于4℃避光保存。(2)空白脂质体(Lip-Blank):按上述方法制备不含CA的Lip-Blank。

2.1.2 CTS修饰脂质体 (1)CTS溶液的配制^[14]:用水配制1%乙酸溶液,用NaOH溶液调节pH至3.5;精密称取50 mg CTS,分多次加入到50 mL乙酸溶液中,边加边搅拌至完全溶解,于4℃保存,待用。(2)CTS修饰脂质体(CTS-Lip-CA)的制备^[13-14]:将“2.1.1”项下新鲜制备的Lip-CA用滴定管等体积滴入到CTS溶液中,边滴加边以800 r/min的转速搅拌2 h,然后透析除去未结合的CTS,即得CTS-Lip-CA,密封后于4℃避光保存。

2.1.3 BSA/CTS-Lip-CA (1)BSA溶液的配制:精密称取10 mg BSA溶于10 mL水中,室温搅拌至其完全溶解,密封,于4℃保存,备用。(2)BSA/CTS-Lip-CA的制备^[14]:取“2.1.2(2)”项下制备好的CTS-Lip-CA 5 mL,滴加到BSA溶液中,搅拌2 h,制成BSA/CTS-Lip-CA,密封后于4℃避光保存,备用。

2.2 脂质体的表征

2.2.1 粒径及Zeta电位测定 取适量脂质体混悬液,用水稀释至约1 mg/mL,使用马尔文动态光散射仪测定样品中脂质体的粒径和Zeta电位。每个样品平行测定3次。结果,Lip-Blank、Lip-CA、CTS-Lip-CA、BSA/CTS-Lip-CA的粒径分别为(108.5±0.9)、(125.2±1.3)、(148.6±2.1)、(177.8±4.0) nm,Zeta电位分别为(-20.4±1.5)、(-22.2±0.5)、(25.8±1.1)、(-15.6±1.5) mV。结果见图1。

2.2.2 形态观察 用适量水将新鲜制备的BSA/CTS-Lip-CA混悬液进行稀释,然后将其滴在铜网上,用2.0%磷钨酸染色,并用滤纸吸去多余的染液,将上完样的铜网置于滤纸上自然干燥后,采用透射电子显微镜观察粒子微观形态并拍照。结果显示,BSA/CTS-Lip-CA呈较规则的类球形,表面较为圆整,颗粒之间的尺寸接近,大小较为均匀。结果见图2。

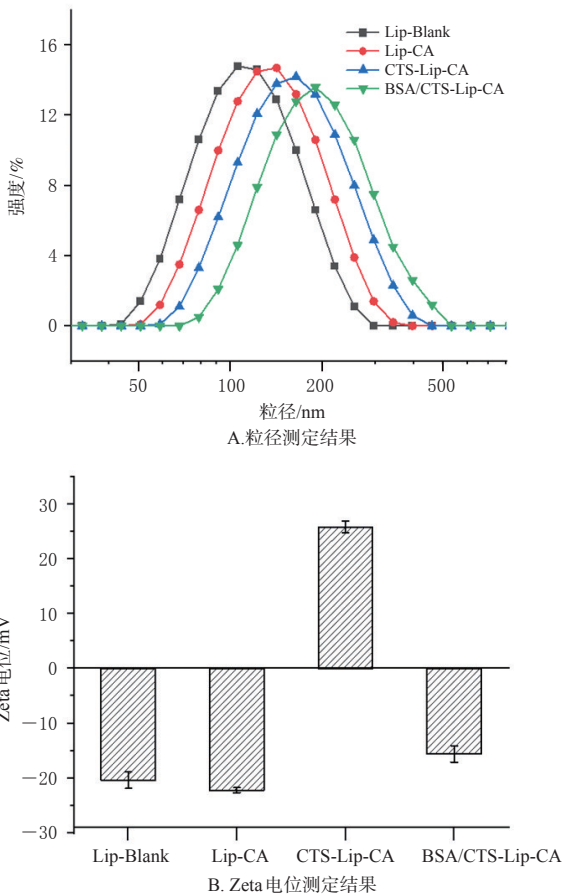


图1 脂质体的粒径和 Zeta 电位测定结果

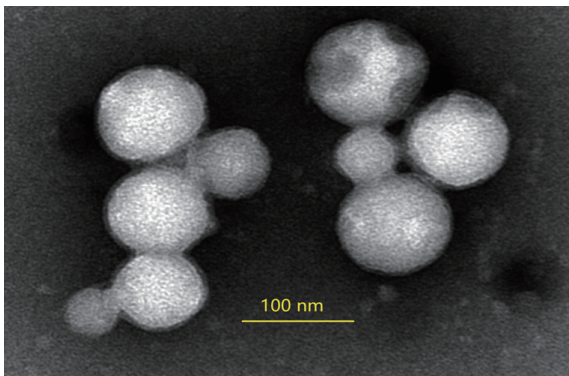


图2 BSA/CTS-Lip-CA 的透射电镜图

2.2.3 物相鉴别 采用傅里叶红外光谱法进行物相鉴别。取适量脂质体混悬液,采用真空冷冻干燥机制备冻干粉,然后将冻干粉、BSA 和 CTS 原料与干燥的溴化钾粉分别按质量比 1:100 混合,研细,压片,进行红外光谱分析(扫描范围为 4 000~400 cm^{-1})。结果,在 Lip-CA、CTS-Lip-CA 和 BSA/CTS-Lip-CA 的红外光谱图中,2 927、2 856 cm^{-1} 处均有吸收峰,该吸收峰是由磷脂双分子层 CH_2 的振动引起的,且这 2 个峰的峰形和位置在 3 种脂质体的红外图谱中均未发生偏移,说明 BSA 和 CTS 的修饰未对脂质体内部结构产生影响。CTS 在 3 421 cm^{-1} 处的吸收峰是由 O-H 和 N-H 的拉伸振动引起的,在 1 658 cm^{-1} 处的吸收峰是主氨基峰,在 1 602 cm^{-1} 处的吸收峰

是由 N-H 弯曲振动引起的^[15]。Lip-CA 在 1 068 cm^{-1} 处的吸收峰是由 PO_2^- 伸缩振动引起的。CTS-Lip-CA 在 1 066 cm^{-1} 处的吸收峰是由 Lip-CA 在 1 068 cm^{-1} 处的 PO_2^- 吸收峰蓝移引起的;且该吸收峰在 CTS-Lip-CA 中较 Lip-CA 中明显减弱,说明壳聚糖胺基与脂质体磷基发生了静电相互作用,表明 CTS 成功修饰到了脂质体表面^[16]。与 CTS-Lip-CA 比较,BSA/CTS-Lip-CA 在 1 540 cm^{-1} 处有酰胺 II 区带吸收峰,这是由 BSA 在 1 546 cm^{-1} 处的酰胺 II 区带吸收峰蓝移引起的^[17]。由上述结果可知,CTS 与 BSA 已成功修饰到脂质体表面。结果见图 3。

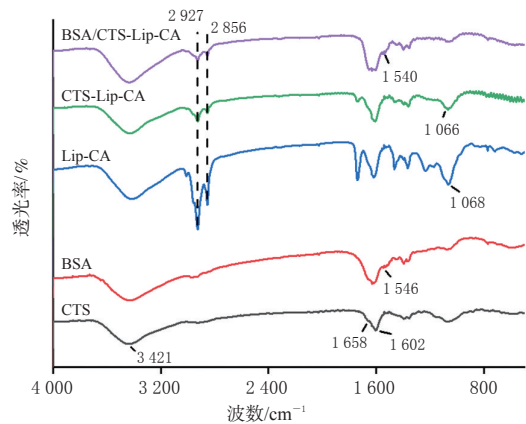


图3 CTS、BSA、Lip-CA、CTS-Lip-CA 和 BSA/CTS-Lip-CA 的红外光谱图

2.3 脂质体中 CA 包封率的测定

CA 包封率的测定参考 Wang 等^[18]的方法。采用聚山梨酯增溶法测定 CA 总含量^[19]:取 0.5 mL 脂质体于离心管中,加 1 mL 10% 聚山梨酯 80 乙醇溶液,涡旋振荡 30 s,用水定容至 10 mL。采用紫外-可见分光光度计在 285 nm 波长下测定溶液吸光度,根据前期绘制的标准曲线 $[y=0.159 \times 10^{-6}x+0.0018 (R^2=0.9994)]$,式中 x 表示 CA 的含量 (mol/L), y 表示溶液的吸光度]计算脂质体中 CA 的总含量。采用有机溶剂萃取法测定混悬液中游离 CA 的含量^[20]:取 0.5 mL 脂质体于离心管中,加入 3 mL 石油醚,涡旋振荡 1 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,重复以上操作 2 次,收集上清液;以无水乙醇定容至 10 mL,采用紫外-可见分光光度计在 285 nm 波长下测定溶液吸光度,根据前期绘制的标准曲线 $[y=0.112 \times 10^{-5}x+0.0454 (R^2=0.9997)]$,式中 x 表示 CA 的含量 (mol/L), y 表示溶液的吸光度]计算样品溶液中游离 CA 的含量。按照下列公式计算 CA 的包封率:包封率 (%) = (CA 总含量 - 游离 CA 含量) / CA 总含量 $\times 100\%$ 。结果显示, Lip-CA、CTS-Lip-CA、BSA/CTS-Lip-CA 对 CA 的包封率分别为 62.19%、65.48% 和 63.21%,说明 CTS 和 BSA 的修饰不会影响脂质体对 CA 的包封作用。这与刘欣等^[21]将 CTS 和海藻酸钠修饰到脂质体表面所得结果相似。

2.4 体外药物释放特性考察

采用动态膜透析法考察CA的体外释药行为。取Lip-CA、CTS-Lip-CA和BSA/CTS-Lip-CA各3份,分别置于预处理过的透析袋中,扎紧,将其放至含有25 mL释放介质(0.5%聚山梨酯80溶液)的透析管中,然后将该管放置于恒温振荡器内,将释放介质的温度控制在37 ℃,转速控制为100 r/min。在振荡0.5、1、2、3、4、6、8、10、24、48 h时,精密吸取透析液2.0 mL(同时向透析管内补充等体积的释放介质),采用紫外-可见分光光度计测定溶液的吸光度,然后按照前期建立的标准曲线 $[y=0.375 \times 10^{-6}x+0.162 (R^2=0.9992)]$,式中 x 表示CA的含量(mol/L), y 表示溶液的吸光度]计算溶液中CA的含量,按照文献[22]方法计算得到各脂质体在不同时间点的CA的累积释放量(Q),并绘制体外释放曲线。结果见图4。

结果显示,在10 h时,Lip-CA、CTS-Lip-CA、BSA/CTS-Lip-CA中CA的 Q 分别为82.9%、74.1%、72.9%,说明脂质体表面修饰CTS、BSA后,可进一步提升脂质体对CA的缓释效果。

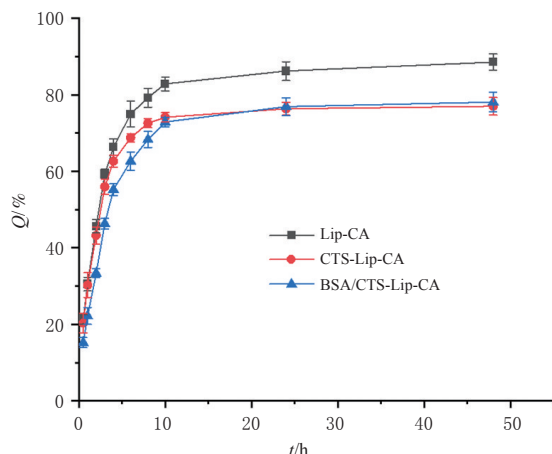


图4 Lip-CA、CTS-Lip-CA、BSA/CTS-Lip-CA的体外释放曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.5 储存稳定性考察

2.5.1 脂质体粒径在储存期间的变化

将新鲜制备的脂质体样品于4 ℃下避光保存,分别在样品储存0、5、10、15、20、25、30 d时取样,按“2.2.1”项下方法测量脂质体的粒径。结果,Lip-CA在储存0 d时的粒径最小 $[(126.8 \pm 0.9) \text{ nm}]$,在储存30 d时的粒径最大 $[(134.2 \pm 2.1) \text{ nm}]$;CTS-Lip-CA在储存5 d时的粒径最小 $[(146.5 \pm 1.0) \text{ nm}]$,在储存30 d时的粒径最大 $[(151.7 \pm 0.4) \text{ nm}]$;BSA/CTS-Lip-CA在储存30 d时的粒径最小 $[(164.8 \pm 1.5) \text{ nm}]$,在储存15 d时的粒径最大 $[(172 \pm 1.2) \text{ nm}]$ 。以上结果说明,在实验考察的30 d内,3种脂质体样品均有较好的粒径稳定性。结果见图5。

2.5.2 脂质体中CA保留率在储存期间的变化

将新鲜制备的脂质体样品于4 ℃下避光保存,在样品储存0、5、

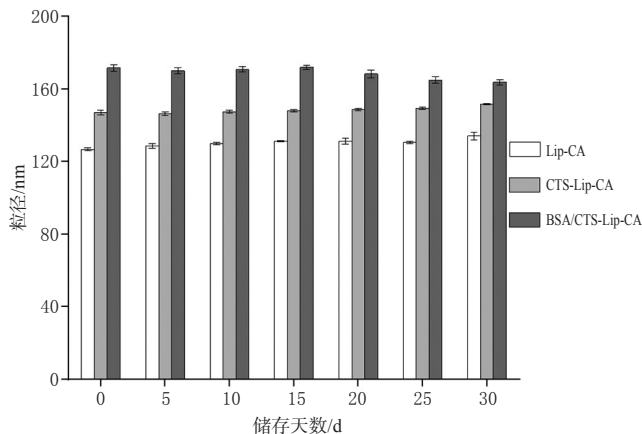


图5 脂质体粒径在储存期间的变化($\bar{x} \pm s, n=3$)

10、15、20、25、30 d时取样,按“2.3”项下方法测定脂质体中CA的包埋量(CA总含量-游离的CA含量),并按照以下公式计算CA保留率:保留率(%)=储存 n 天后脂质体中CA包埋量/储存0 d时的CA含量 $\times 100\%$ 。结果显示,在储存30 d后,Lip-CA的CA保留率从92.0%减少到65.4%,CTS-Lip-CA的CA保留率从97.2%减少到82.5%,BSA/CTS-Lip-CA的CA保留率从98.5%减少到90.2%。以上结果说明,经过CTS和BSA的修饰,可以提高脂质体在储存过程中对CA的保留率。结果见图6。

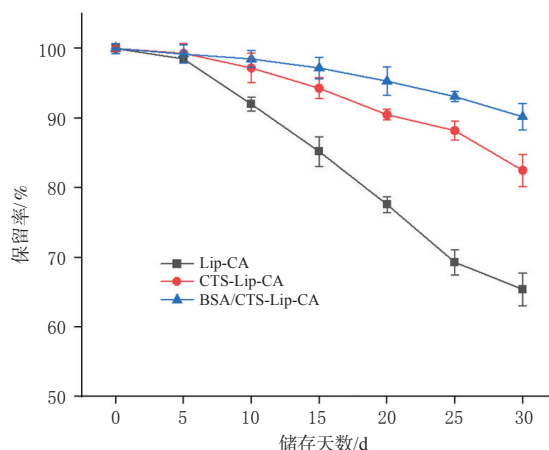


图6 CA保留率在储存期间的变化($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

本研究分别通过静电作用,先将带正电的CTS涂层到带负电的Lip-CA表面,再将带负电的BSA涂层到CTS-Lip-CA表面,最终成功制备得到BSA/CTS-Lip-CA。所有脂质体样品的粒径分布图均显示为单峰,再结合红外光谱分析结果,说明CTS和BSA成功修饰到了脂质体表面,且脂质体结构未发生坍塌、聚集等变化,同时也无CTS或BSA分子聚集体形成。透射电镜观察结果显示,BSA/CTS-Lip-CA呈较规则的球形,但粒径小于马尔文动态光散射仪测得的数值(177.8 nm),这可能是由于透射电镜检测时要求产品处于脱水干燥状态,所以导致拍摄出的样品粒径小于仪器所测数值。

药物体外释放结果显示, Lip-CA、CTS-Lip-CA、BSA/CTS-Lip-CA 在 10 h 的 Q 分别为 82.9%、74.1%、72.9%,说明本实验所制备的 BSA/CTS-Lip-CA 对 CA 的体外释放展现出了一定的缓释效果。此外, BSA/CTS-Lip-CA 在 30 d 考察期内的粒径无明显变化,且其 CA 的保留率高于 Lip-CA,说明 BSA 和 CTS 修饰到脂质体表面后,对脂质体表面有一定的封闭作用,可有效阻止所载药物在储存过程中的渗漏。但是,本研究所制备的双层修饰脂质体中 CA 的包封率偏低(63%左右),这可能是因为在实验过程中有少部分 CA 被氧化,最终导致 CA 包封率较低。此外,本研究只考察了脂质体样品的储存稳定性,未能充分展现出脂质体产品的稳定性能。

综上所述,本研究所制 BSA/CTS-Lip-CA 对 CA 的释放有一定缓释效果,并在一定程度上提升了药物的储存稳定性。本课题组将在后续实验中对 BSA、CTS 双层修饰脂质体的制备条件进一步优化,并全面考察其在不同 pH、盐浓度、稀释倍数和离心力等条件下的稳定性。

参考文献

[1] WU C N, ZHUANG Y W, JIANG S, et al. Cinnamaldehyde induces apoptosis and reverses epithelial-mesenchymal transition through inhibition of Wnt/ β -catenin pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 58-74.

[2] 宋宗辉,张艺雯,王玲洁,等.肉桂醛的药理活性及其研究进展[J].*解放军药学学报*, 2018, 34(6): 550-554.

[3] 李好样,董金龙.从肉桂皮中提取肉桂油并鉴定其主要成分[J].*光谱实验室*, 2010, 27(5): 2020-2022.

[4] FILIPCZAK N, PAN J Y, YALAMARTY S S K, et al. Recent advancements in liposome technology[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 4-22.

[5] GUIMARÃES D, CAVACO-PAULO A, NOGUEIRA E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications[J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120571.

[6] MONTEIRO N, MARTINS A, REIS R L, et al. Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine[J]. *J R Soc Interface*, 2014, 11(101): 20140459.

[7] YOKOE J I, SAKURAGI S, YAMAMOTO K, et al. Albumin-conjugated PEG liposome enhances tumor distribution of liposomal doxorubicin in rats[J]. *Int J Pharm*, 2008, 353(1/2): 28-34.

[8] ABU LILA A S, NAWATA K, SHIMIZU T, et al. Use of polyglycerol (PG), instead of polyethylene glycol (PEG), prevents induction of the accelerated blood clearance phenomenon against long-circulating liposomes upon repeated administration[J]. *Int J Pharm*, 2013, 456(1): 235-242.

[9] YANG Q, MA Y L, ZHAO Y X, et al. Accelerated drug release and clearance of PEGylated epirubicin liposomes following repeated injections: a new challenge for sequential

low-dose chemotherapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 1257-1268.

[10] FURUMOTO K, YOKOE J I, OGAWARA K I, et al. Effect of coupling of albumin onto surface of PEG liposome on its *in vivo* disposition[J]. *Int J Pharm*, 2007, 329(1/2): 110-116.

[11] YOKOUCHI Y, TSUNODA T, IMURA T, et al. Effect of adsorption of bovine serum albumin on liposomal membrane characteristics[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2001, 20(2): 95-103.

[12] BERN M, KNUDSEN SAND K M, NILSEN J, et al. The role of albumin receptors in regulation of albumin homeostasis: implications for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2015, 211: 144-162.

[13] MADY M M, DARWISH M M, KHALIL S, et al. Biophysical studies on chitosan-coated liposomes[J]. *Eur Biophys J*, 2009, 38(8): 1127-1133.

[14] CUOMO F, COFELICE M, VENDITTI F, et al. *In-vitro* digestion of curcumin loaded chitosan-coated liposomes[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 168: 29-34.

[15] CHENG L C, MA H, SHAO M K, et al. Synthesis of folate-chitosan nanoparticles loaded with ligustrazine to target folate receptor positive cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1101-1108.

[16] ZHOU F, XU T, ZHAO Y J, et al. Chitosan-coated liposomes as delivery systems for improving the stability and oral bioavailability of acteoside[J]. *Food Hydrocoll*, 2018, 83: 17-24.

[17] WANG J Z, DING Y, ZHOU W. Albumin self-modified liposomes for hepatic fibrosis therapy via SPARC-dependent pathways[J]. *Int J Pharm*, 2020, 574: 118940.

[18] WANG X W, CHENG F Y, WANG X J, et al. Chitosan decoration improves the rapid and long-term antibacterial activities of cinnamaldehyde-loaded liposomes[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 168: 59-66.

[19] XIA S Q, XU S Y, ZHANG X M. Optimization in the preparation of coenzyme Q10 nanoliposomes[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(17): 6358-6366.

[20] TAN C, XUE J, LOU X W, et al. Liposomes as delivery systems for carotenoids: comparative studies of loading ability, storage stability and *in vitro* release[J]. *Food Funct*, 2014, 5(6): 1232-1240.

[21] 刘欣,罗志刚,李小林.海藻酸钠-壳聚糖表面修饰维生素 C/ β -胡萝卜素复合脂质体的制备[J].*现代食品科技*, 2020, 36(11): 163-169.

[22] 刘玉兰.肉桂醛脂质体的制备及理化性质研究[D].长春:吉林大学, 2019.

(收稿日期:2021-11-11 修回日期:2022-03-09)

(编辑:林 静)