

槲皮素及其递送体系的研究进展

舒心, 郭擎, 高彦祥*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: 槲皮素是一种广泛存在于食品中的生物活性物质, 具有抗氧化、抗炎症、抗肿瘤、预防心血管疾病等功效。为解决其水溶性差、稳定性低等问题, 前人已围绕着槲皮素的递送体系展开了大量研究。为此, 本文结合国内外研究进展, 从槲皮素的理化特性、生物活性、稳定性、体内代谢及其递送体系的角度进行了综述。并在此基础上对槲皮素及其递送体系的安全性进行了介绍, 旨在为拓展其在食品领域的应用提供相关理论依据。

关键词: 槲皮素; 理化特性; 生物活性; 稳定性; 吸收代谢; 递送体系; 安全性

Progress in Research on Quercetin and Its Delivery Systems

SHU Xin, GUO Qing, GAO Yanxiang*

(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: Quercetin, a natural bioactive substance that is widely found in foods, has a broad range of functions such as antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor functions, as well as preventive effect on cardiovascular diseases. Delivery systems for quercetin have been developed to tackle its poor water solubility and low stability. In this article, the physicochemical properties, biological activity, stability, human metabolism and delivery systems of quercetin are summarized. Furthermore, the safety aspects of quercetin and its delivery systems are also reviewed to provide a theoretical basis for expanding its applications in the food field.

Keywords: quercetin; physicochemical properties; biological activities; stability; absorption and metabolism; delivery systems; safety

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20201225-290

中图分类号: TS201.2

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2022) 07-0202-11

引文格式:

舒心, 郭擎, 高彦祥. 槲皮素及其递送体系的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(7): 202-212. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20201225-290. <http://www.spkx.net.cn>

SHU Xin, GUO Qing, GAO Yanxiang. Progress in research on quercetin and its delivery systems[J]. Food Science, 2022, 43(7): 202-212. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20201225-290. <http://www.spkx.net.cn>

槲皮素是一类存在于刺山柑、野樱莓、洋葱、生菜等食物中的生物类黄酮物质^[1]。作为一种活性成分, 槲皮素具有良好的抗氧化、抗炎症、抗肿瘤以及预防心血管疾病等功效, 其在食品、医药等领域具有广泛的应用前景^[2-5]。但在食品加工和贮藏过程中, 槲皮素及其衍生物易发生分解^[6]。其稳定性还易受pH值、温度、金属离子的影响^[7-8]。因此, 槲皮素在实际应用中仍有诸多限制。为了打破这些

限制, 递送体系如纳米颗粒、脂质体、乳液等通常被设计用于包埋槲皮素, 以减缓其在食品加工贮存过程中因受外界因素影响而发生降解的速率, 同时使其在消化过程中具有缓释效果。为此, 本文主要阐述了槲皮素的结构、理化与功能特性和体内代谢过程, 重点围绕着槲皮素递送体系展开分类综述, 同时对槲皮素的安全性进行探讨, 并对其递送体系的应用前景进行展望。

收稿日期: 2020-12-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31871842)

第一作者简介: 舒心 (1998—) (ORCID: 0000-0001-6239-5392), 女, 硕士研究生, 研究方向为功能配料与食品添加剂。

E-mail: shuxincau@126.com

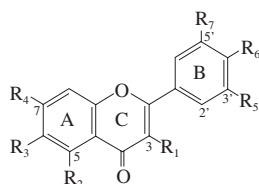
*通信作者简介: 高彦祥 (1961—) (ORCID: 0000-0003-2331-5956), 男, 教授, 博士, 研究方向为功能配料与食品添加剂。

E-mail: gyxcau@126.com

1 槲皮素概述

1.1 槲皮素及其衍生物的结构与理化性质

槲皮素 (3,5,7-三羟基-2-(3,4-二羟基苯基)-4H-苯并吡喃-4-酮) 具有典型的类黄酮结构^[9]。在植物体中, 槲皮素分子中的羟基常被其他基团取代, 与糖、醚或酚酸等物质结合^[10], 槲皮素及其常见衍生物的化学结构见图1^[10]。



系统命名(通用名)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
槲皮素	OH	OH	H	OH	OH	OH	H
槲皮素 3-O-鼠李糖苷 (槲皮苷)	O-Rha	OH	H	OH	OH	OH	H
槲皮素 3-O-鼠李糖-(1→6)-葡萄糖苷 (芦丁)	O-RG	OH	H	OH	OH	OH	H
槲皮素 3-O-葡萄糖苷 (异槲皮苷)	O-Glc	OH	H	OH	OH	OH	H
槲皮素 3-O-半乳糖苷 (金丝桃苷)	O-Gla	OH	H	OH	OH	OH	H
槲皮素 7-O-葡萄糖苷	OH	OH	H	O-Glc	OH	OH	H
槲皮素 3-O-鼠李糖-7-O-葡萄糖苷	O-Rha	OH	H	O-Glc	OH	OH	H
槲皮素 7-甲基醚 (鼠李黄素)	OH	OH	H	O-M	OH	OH	H
槲皮素 3'-甲基醚 (异鼠李黄素)	OH	OH	H	OH	O-M	OH	H
槲皮素 4'-甲基醚 (杨柳黄素)	OH	OH	H	OH	OH	O-M	H

注: Rha.鼠李糖; RG.鼠李糖-葡萄糖苷; Glc.葡萄糖; Gla.半乳糖; M.甲基。

图1 槲皮素及其衍生物的化学结构式^[10]

Fig. 1 Chemical structures of quercetin and its derivatives^[10]

槲皮素为平面型分子, 堆砌较紧密, 分子间引力较大, 不易被溶剂或溶质分散, 因此槲皮素在水中的溶解度极低^[11]。槲皮素衍生物的脂性/亲水性取决于分子中取代基的类型, 例如槲皮素羟基被甲基取代则亲脂性增加, 而糖基化则会增加其亲水性^[10]。槲皮素及其衍生物的理化性质见表1^[12]。

表1 槲皮素及其衍生物的理化性质^[12]

名称	相对分子质量	熔点/℃	油水分配系数	水溶性/(mg/mL)	物理状态	紫外-可见最大吸收波长/nm
槲皮素	302.23	314~316	1.48	0.001	黄色粉末	258、360
槲皮苷	448.38	174~179	0.90	0.024	黄色粉末	256、346
异槲皮苷	464.38	188~189	0.83	0.095	黄色粉末	257、362
金丝桃苷	464.38	227~230	0.43	NA	黄色粉末	256、358
芦丁	610.52	190~192	-2.02	0.034	浅黄色粉末	256、351
异鼠李黄素	316.26	305~307	2.79	0.037	黄色结晶	255、356

注: NA.文献中未见报道。

1.2 槲皮素的生物活性

1.2.1 抗氧化

作为一种黄酮类物质, 槲皮素的抗氧化作用主要通过清除活性氧自由基、螯合金属离子以及抑制低密度脂蛋白氧化损伤等方式实现^[13]。槲皮素的抗氧化活性可能与其特殊的结构相关, 特殊结构包括: 1) B环中的

邻苯二酚基团; 2) C环上与4-氧代基共轭的2,3-双键; 3) 杂环中C3、C5位的羟基^[14]。Kalantari等^[15]研究发现槲皮素对急性肝损伤的保护作用可能与其较强的清除自由基能力、抑制脂质过氧化效果和较强的抗氧化酶活性相关。Li Xiaohe等^[16]将槲皮素包埋在纳米纤维素基质中以提高槲皮素的抗氧化活性以及其在模拟体内消化过程中的稳定性。Manca等^[17]以吐温-80和泊洛沙姆188为稳定剂, 采用湿介质研磨法获得了槲皮素纳米悬浮制剂, 以提高槲皮素的溶解度和溶解速率, 进而促进其在皮肤层的积累。体外实验表明, 纳米悬浮液具有很高的生物相容性, 槲皮素能有效抵抗过氧化氢对角质形成细胞的氧化, 具有治疗皮肤疾病的应用潜力。

1.2.2 抗炎症

炎症是机体对各类型病理刺激和组织损伤的反应, 也是造成肥胖、2型糖尿病等慢性疾病的主要原因之一^[18]。槲皮素能通过抑制炎症细胞因子表达和炎症酶活性, 起到抗炎效果。例如, 槲皮素能提高巨噬细胞的吞噬功能、抑制细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 和炎症介质环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) -2的分泌, 发挥抗炎作用^[19]。COX的异常表达通常都是由炎症引起的, 而槲皮素能通过阻断磷脂酰肌醇-3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 信号通路来抑制大鼠肝上皮细胞中COX-2的表达和前列腺素 (prostaglandin, PG) E2的分泌^[20]。在正常外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中, 槲皮素能上调Th-1源性干扰素 (interferon, IFN) - γ 、下调Th-2源性IL-4基因的表达和蛋白分泌, 以实现免疫刺激反应^[21]。Yu Weihe等^[22]在研究中将海藻酸钠/生物玻璃水凝胶与具有热响应性质的海藻酸钠/琼脂糖/槲皮素水凝胶混合, 获得了可注射型槲皮素-生物玻璃水凝胶。水凝胶可维持正常软骨细胞表型, 还能通过下调诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) -13、MMP-1在退化软骨细胞中的表达, 促进巨噬细胞M2极化, 减轻炎症反应, 减缓软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解, 对促进软骨组织再生和软骨修复有重要意义。

1.2.3 抗肿瘤

槲皮素还具有很强的促细胞凋亡、抑制转移、调节细胞周期和抑制肿瘤血管生成的作用。例如, 槲皮素能通过调节凋亡蛋白在A375SM黑色素瘤细胞中的表达来诱导细胞凋亡^[23]。此外, 槲皮素能通过调节MMPs和组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) 的表达, 抑制CT26细胞的迁移和侵袭能力, 降低CT26细胞在体内模型中的肺转移^[24]。通过抑制信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路, 槲皮素可抑制肺腺癌A549细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[25]。槲皮素能调节人骨肉瘤细胞的细胞周期,

使其阻滞在G1/S阶段,并促使caspase-3激活、聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)裂解,最终导致细胞凋亡^[26]。槲皮素-纳米金颗粒通过靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)信号通路,抑制乳腺癌细胞的上皮间转化以及血管生成和转移,发挥抗肿瘤效果^[27]。Pedro等^[28]以pH响应型两性壳聚糖纳米颗粒包封槲皮素,细胞毒性评估表明纳米颗粒无细胞毒性,体外红细胞诱导溶血表明纳米颗粒具有良好的血液相容性,负载槲皮素的纳米颗粒可以抑制MCF-7细胞的生长。

1.2.4 预防心血管疾病

槲皮素还能起到抗动脉粥样硬化、防止心肌缺血再灌注损伤、激活氧化应激、减少炎症标记物、扩张血管等效果,以预防心血管疾病的发生^[29-30]。槲皮素能有效抑制高脂诱导小鼠主动脉粥样硬化斑块面积,降低斑块内巨噬细胞(macrophage-3, Mac-3)和氧化低密度脂蛋白(oxidation low lipoprotein, ox-LDL)的阳性表达,缓解动脉粥样硬化症状^[31]。周秀等^[32]研究表明,槲皮素可显著降低自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血压值,通过改善心肌纤维化程度,降低血清Toll样受体4(toll like receptor 4, TLR4)、核因子(nuclear factor, NF)- κ B p65以及心肌组织TLR4蛋白和mRNA的表达,进而改善自发性高血压大鼠的心室重构。槲皮素还能通过上调沉默信息调控因子1(silent information regulator 1, SIRT1)的表达发挥降低心肌缺血/再灌注后微血管通透性的作用^[33]。此外槲皮素还能通过上调抗氧化酶血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HMOX1)的表达,激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular-signal-regulated kinase, ERK)/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/HMOX1通路来减轻氧化应激诱导的内皮细胞损伤,对心血管起到保护效果^[34]。通过抑制NOD样受体家族含PYRIN结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体蛋白(NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和caspase-1)及IL-1 β 的表达,槲皮素还能显著降低糖尿病心肌病大鼠的炎症水平,进而减轻了心肌细胞的损伤^[35]。

1.3 槲皮素的稳定性

槲皮素的稳定性受氧浓度、pH值、温度、抗氧化剂以及金属离子等因素的影响。研究发现,槲皮素在碱性条件下降解速率更快^[36],其在pH 13溶液中降解率高达50%,而通过将其包埋在不同类型精油(薄荷油、丁香油和迷迭香油)微乳液中后,槲皮素在pH 13下的保留率分别提高至57%、91%、88%^[7]。温度对槲皮素的稳定性也有显著影响,常压(100 °C、50 min)或高压热处理

(121 °C、10 min)可造成菜豆中槲皮素的破坏,损失率可达70%^[37]。Borghetti等^[38]发现槲皮素在固体状态下的热稳定性依赖于其水化程度,这是槲皮素晶格水化程度不同、其晶体结构间的差异造成的。槲皮素还能与金属离子反应形成槲皮素-金属配合物,对其活性产生影响。Ravichandran等^[39]发现Cd²⁺主要与槲皮素C环中第3位上的羟基和羰基发生相互作用,形成金属螯合物,进而使槲皮素的抗氧化活性降低。Cu²⁺、Ni²⁺、Co²⁺、Fe²⁺、Zn²⁺等金属离子也会对槲皮素的稳定性产生影响^[40]。此外,槲皮素能氧化形成各种槲皮素醌类的氧化产物,而抗坏血酸、儿茶素、山柰酚等抗氧化剂也会影响槲皮素的活性及稳定性^[41-44]。

2 槲皮素的吸收、代谢及其生物利用率

2.1 吸收与代谢

槲皮素的体内吸收和代谢过程如图2所示。在口腔中,槲皮素能与唾液蛋白相互作用,形成可溶性槲皮素-蛋白质二元聚集体^[45]。在胃部强酸性环境中,槲皮素骨架结构被破坏可分解为酚酸等物质^[46]。小肠是槲皮素吸收的主要部位,槲皮素糖苷在小肠内经 β -糖苷酶水解成苷元后被小肠上皮细胞吸收^[47]。槲皮素及其衍生物的吸收效果受糖苷类型、所在食品基质环境等因素的影响^[48-49]。经吸收后,槲皮素在小肠、结肠、肝脏和肾脏等器官中经生物转化酶(如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶、儿茶酚-O-甲基转移酶、磺基转移酶等)生成葡萄糖醛酸化、O-甲基化、硫酸盐等形式的代谢产物^[50]。在小肠中,槲皮素经糖醛酸化、O-甲基化后,经肝门静脉转运至肝脏。在肝脏中,槲皮素进一步代谢,产生的槲皮素衍生物和未代谢的槲皮素通过肝脏门静脉释放到血液循环中^[12,51]。在肠道中,槲皮素在微生物和肠道黏膜上皮细胞酶类的作用下可发生环裂变,其结构骨架被破坏,形成酚酸等物质,随后被吸收、转化或排出^[52]。3-羟基苯乙酸、苯甲酸和马尿酸等槲皮素的主要代谢产物最终经粪便、尿液、呼吸等途径从体内排出^[53-55]。

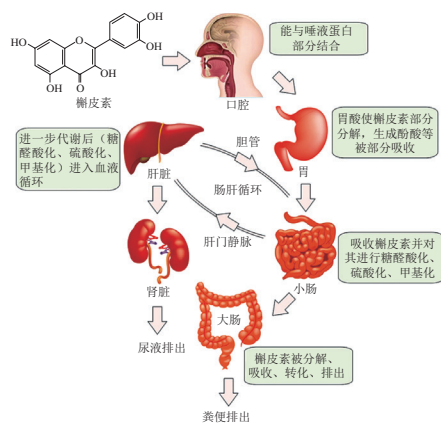


图2 槲皮素体内吸收代谢过程

Fig. 2 Human absorption and metabolism of quercetin *in vivo*

2.2 生物利用率

槲皮素在血液中的代谢速度快,半衰期短。槲皮素摄入30 min后血浆中可检测到其代谢产物,但在24 h内会大量排出^[56]。人体在短时内食用富含槲皮素的食物后,槲皮素及其代谢物在血浆中总浓度约72~193 nmol/L^[57-59]。槲皮素反复摄入可显著提高其生物利用率。Moon等^[60]测定了周期性摄入洋葱后槲皮素偶联物在人血浆中的积累情况。结果表明,参与者每日从洋葱片中摄入槲皮素93.6 mg,一周后空腹血浆中槲皮素的葡萄糖醛酸和硫酸盐形式代谢物浓度由0.04 μ mol/L升高至0.63 μ mol/L ($P<0.05$)。Guo Yi等^[61]研究发现,连续3 d每日摄入槲皮素1 095 mg后血浆槲皮素总浓度可达1 430 nmol/L。此外,食品基质对槲皮素的生物利用率也起着重要作用。将槲皮素(10 mg/70 kg m_b)溶解在蔬菜匀浆、葡萄汁和酒中,实验对象口服0.5 h后血清槲皮素质量浓度分别为10.8、25.3 ng/L和12.7 ng/L^[62]。服用含22 mg槲皮素二水合物明胶胶囊后,槲皮素在人体血浆中最高浓度为109 nmol/L^[57]。

3 槲皮素递送体系

食品胶体递送体系能有效地对生物活性物质进行包埋,在改善功能因子分散状态、稳定性,提高生物利用率等方面极具应用潜力。根据体系主成分的不同,槲皮素递送体系可分为表面活性剂基、乳液基、生物聚合物基递送体系3类,常见类型有胶束、脂质体、乳液、固体脂质颗粒、生物聚合物纳米颗粒等(图3)^[63-64]。



图3 槲皮素递送体系示意图^[63-64]

Fig. 3 Different types of delivery systems for quercetin^[63-64]

3.1 表面活性剂基递送体系

表面活性分子的功能取决于其亲水端和疏水端的性质及其所在环境条件。因此,利用不同类型的表面活性分子可以制备出多种结构和功能特性递送体系。表面活性剂递送体系的主要类型有胶束、微乳液、脂质体等^[65-67]。

3.1.1 胶束和微乳液

在合适的环境条件下,表面活性剂和其他组分在水溶液中会自发形成一种热力学稳定的胶束或乳液体系^[68-69]。

胶束通常只由表面活性剂构成,而微乳液中还含有油相。在水溶剂中,胶束($d<20$ nm)和微乳液($d<100$ nm)通常以小球状颗粒的形式存在,疏水性核由非极性表面活性剂尾和油相组成,而表面活性剂的极性头与环境水分子接触形成亲水外壳^[64]。胶束或微乳液可将脂溶性的槲皮素包埋在其疏水核中,起到很好的保护效果。Shen Feng等^[70]以硫辛酸(alpha lipoic acid, ALA)和壳聚糖(chitosan, CS)为原料,合成了CS-ALA接枝聚合物,当CS-ALA在水中的质量浓度超过临界胶束质量浓度(0.007 6 mg/mL)时可自组装成球形纳米胶束并将槲皮素包埋在内部,胶束能显著提高槲皮素的水分散性、光热稳定性和抗氧化活性。Rogerio等^[71]以大豆卵磷脂、蓖麻油、12-羟基硬脂酸-聚乙二醇共聚物为原料,制备了负载槲皮素的水包油型微乳液,微乳液的摄入可有效抑制小鼠体内NF- κ B活性、P-selectin的表达和肺部黏液的产生,具有良好的抗炎症效果。

3.1.2 脂质体

脂质体是由单层或多层脂质双分子膜以同心圆的形式包封组成的类球形囊泡体系^[72]。通过选择合适的原料(如磷脂、胆固醇、磷脂酰胆碱、吐温等)、采用不同的制备方法(如溶剂蒸发法、反溶剂沉淀法、微射流法),可以获得不同结构尺寸和功能特性的脂质体^[73-74]。由于不同区域极性存在差异,脂质体可以实现亲水性和疏水性物质的同时装载。Toniazzi等^[75]以磷脂为原料,采用乙醇注入法制备了负载槲皮素的脂质体,并以蔗糖作为保护剂,槲皮素包封在冻干脂质体中经100 d贮藏未发生降解。

脂质体作为一种载体,具有细胞膜结构,且生物相容性高、免疫原性低,可保护活性物质、延缓释放。但脂质体也易受高温、强酸/碱性和离子强度的影响,其稳定性较差、结构易发生崩溃^[76],而通过生物聚合物涂层、加入稳定剂(如胆固醇或甘油)或阳/阴离子物质可提高其结构的稳定性^[77-78]。Caddeo等^[79]将槲皮素和白藜芦醇共荷载于由磷脂和油酸构成的脂质体中,并以琥珀酰化的壳聚糖对其加以保护,最终获得了球形、单泡、双层膜结构的琥珀酰壳聚糖-脂质体(平均粒度(81.6 ± 3.0) nm、Zeta-电位(41.4 ± 6.8) mV)。脂质体中槲皮素、白藜芦醇的包埋率分别为(78.0 ± 3.3)%、(70.0 ± 5.5)%。琥珀酰壳聚糖的加入不仅提高了脂质体的物理稳定性,多酚类物质在模拟肠道环境中的释放程度也有所提高。

3.2 乳液基递送体系

为提高乳液在加工贮藏过程的稳定性和对脂溶性活性物质的保护效果,人们开发设计了不同结构类型的乳液基递送体系,如乳液/纳米乳液、多重乳液、固体脂质颗粒/纳米脂质载体等。

3.2.1 乳液/纳米乳液

乳液由两种及以上不混溶的液体（通常是油和水）组成，根据尺寸的不同又可进一步分为乳液（100 nm~100 μm）和纳米乳液（<100 nm）^[72,80]。乳液和纳米乳液是热力学不稳定体系，在贮存过程中易发生絮凝、聚结、乳析等现象^[81]。因此，乳液中通常会加入乳化剂，其吸附在油-水界面上可降低不相溶液体间的界面张力，进而使得乳液在一定时间内保持动力学稳定，防止贮存过程中液滴的聚集^[80]。乳液/纳米乳液的制备方法可分为高能耗法和低能耗法两大类。高能耗法通过设备（高压均质器、微射流器和超声仪）产生的强大能量使油水两相充分混合^[82]。低能耗法主要依靠乳化剂、油和水三者在特定条件下（如相转变乳化、自发乳化等）自发形成乳液^[83]。常用的食品乳化剂类型有蛋白、多糖、磷脂、小分子表面活性剂等。大量研究表明，乳液/纳米乳液可用作槲皮素及其他疏水性活性物质的递送体系，活性成分的稳定性及生物利用率显著提高（表2）。

表2 乳液在槲皮素递送体系中的应用

Table 2 Application of emulsions in delivery systems for quercetin

乳化剂类型	油相类型	制备方法	表征（粒径或包埋率）	效果	参考文献
米糠蛋白	大豆油	高速分散+高压均质	粒径：(219.7±2.1) nm； 包埋率：(98.12±0.07) %	纳米乳液在低盐离子浓度和碱性条件下具有良好的稳定性；槲皮素的生物利用度提高、细胞毒性降低、细胞穿透率增加	[84]
吐温-80、 聚氧乙烯月桂醇30	大豆油	乳液转相点法	吐温-80：(169.00±2.30) nm； 聚氧乙烯月桂醇30：(209.0±2.3) nm	槲皮素纳米乳液在鸡肉酱产品中具有良好的稳定性和抗氧化活性	[85]
酪蛋白酸盐（caseinate, CS）、乳清分离蛋白（whey protein isolate, WPI）、大豆分离蛋白（soy protein isolate, SPI）	玉米油	高速剪切+高压微射流	CS：(233±12) nm； WPI：(201.6±6.7) nm； SPI：(262.6±4.2) nm	提高槲皮素的水溶性与生物利用率	[86]
改性淀粉（HI-Cap-100）	葵花籽油	高速混合+高压均质	粒径：(110±20) nm	乳液在不同离子强度（0.1~1.0 mol/L NaCl）和pH值（2~7）下具有更好的稳定性，槲皮素溶解度提高	[87]
乳化剂：辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、吐温-80（1:1, m/m）； 助乳化剂：聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇400（1:1, m/m）	丙二醇单辛酸酯+油酸聚乙二醇甘油酯（1:1, m/m）	水相滴定法	粒径：(9.30±0.17) nm	纳米乳液中的槲皮素通过人工肠膜和Caco-2细胞单层的渗透率分别比槲皮素水性分散体高出188倍和3.37倍；口服生物利用度是游离槲皮素的33.51倍	[88]
梨小豆蛋白	中链甘油三酯（medium chain triglyceride, MCT）	高速混合+高压均质	MCT 5%（体积分数）时， 乳液粒径：(152.80±1.73) nm， 包埋率：(84.20±2.14) %	以MCT为油相时纳米乳具有更好的稳定性，槲皮素生物利用度更高	[89]
甜菜果胶	玉米油	高速剪切+高压微射流	粒径：(0.56±0.01) μm	乳液在酸性（pH 4.5）条件下表现出优越的贮藏稳定性和热稳定性	[90]

3.2.2 多重乳液

多重乳液是指在有限空间内，分散液滴中包含有更细小分散液滴所形成的多相分隔型乳液^[91]。根据连续相存在顺序的不同，多重乳液又可分为水包油包水（water-

in-oil-in-water, W/O/W）或油包水包油（oil-in-water-in-oil, O/W/O）两种类型^[92]。相比于传统乳液，多重乳液递送体系可将疏水和亲水物质分别包埋在油、水两相中，实现多活性组分的同时递送。对于多重乳液而言，其结构更为复杂（图3）。因此，选择合适的油水相和乳化剂类型、浓度以及乳液制备方法对提高多重乳液的稳定性和功能特性而言尤为重要。

Chouaibi等^[93]采用两步法制备了W/O/W型多重乳液，并探究了不同油相（橄榄油、辣椒籽和葵花籽油）对多重乳液中槲皮素释放效果的影响。受油相组成和性质的影响，辣椒籽油对槲皮素的包封效果最好；同时稠度较高的油相可延迟内部水相的扩散排出，因此在贮藏过程中（5℃、30 d），红辣椒籽油中的槲皮素释放率（5.89%）比葵花籽油（8.64%）和橄榄油（7.85%）中的更低。Silva等^[94]将橄榄油、亚麻籽油和鱼油作为混合油相（70:20:10, V/V），以聚甘油聚蓖麻酸酯（polyglycerol ester of polyricinoleic acid, PGPR）和酪蛋白酸钠作为亲油亲水乳化剂，采用两步法制备了W₁/O/W₂多重乳液，并分别将没食子酸和槲皮素分别封装于内部水相（W₁）和外部水相（W₂）中，结果表明双重乳液在贮存条件下（4℃、28 d）具有良好的物理稳定性，槲皮素和没食子酸的加入也使双重乳液的氧化稳定性显著提高。

3.2.3 固体脂质颗粒/纳米结构脂质载体

固体脂质纳米颗粒（solid lipid nanoparticles, SLNs）与O/W型纳米乳液的结构非常相似，其与纳米乳液的区别主要在于SLNs中的脂相为结晶/部分结晶的固体而非液态^[76]。SLNs通常指脂相完全结晶的体系，而纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carriers, NLCs）通常指脂相部分结晶或非晶态的体系^[95]。作为疏水性活性物质的递送体系，SLNs和NLCs具有生物相容性好、生物利用度高、可控释等优点^[96-97]。Li Houli等^[98]以单硬脂酸甘油酯、大豆卵磷脂、吐温-80、聚乙二醇400为原料，采用乳化-低温固化法制备了包埋有槲皮素的固体脂质颗粒（quercetin-loaded solid lipid nanoparticles, QT-SLNs）。在透射电子显微镜下观察到QT-SLNs呈球形，平均直径为155.3 nm，槲皮素包埋率为91.1%。与槲皮素混悬液相比，QT-SLNs在大鼠体内的相对生物利用度提高了5.7倍。Bose等^[99]采用超声探针技术，制备了一种以甘油二山萘酸酯为固体脂质的SLNs用于槲皮素的局部给药。SLNs在2~8℃下贮存8周后仍保持良好的物理稳定性，并对槲皮素起到了缓释的效果。

通常，在SLNs中包埋活性物质是通过将其溶解在液体脂质中，再经均质、冷却实现的。然而在冷却的过程中，由于脂质晶型的转变，生物活性物质可能会

从固体脂质中排出,造成其稳定性的降低^[95]。通过制备具有不同熔点的脂质混合物或使用在冷却后形成非晶态凝固相的NLCs可解决这一问题。因NLCs脂质核心无法形成高度有序的晶体结构,活性物质仍能有效地包埋在脂质相中^[100]。为探究脂质物理状态和组成对脂基纳米载体形成和性能的影响,Aditya等^[101]以固体脂质(Imwitor 900 K)和液体脂质(如MCT)为原料制备获得了SLN、NLC和脂质纳米乳液(lipid nanoemulsions, LNE)3种不同类型的脂质递送体系。负载槲皮素后,SLN、NLC、LNE的粒径分别为(127±10)、(34±6)、(82±9) nm,负载率均达90%以上。体外模拟消化实验表明,递送体系对槲皮素的消化起到了一定的控释效果。SLN、NLC、LNE中槲皮素的生物利用度分别为39.7%、52.7%和58.4%,显著高于游离槲皮素对照组(7%)。Huang Juan等^[102]以亚麻籽油和单硬脂酸甘油酯作为油相,将槲皮素包埋在其中,获得了平均粒径小于100 nm的球形NLCs。X射线衍射结果显示,NLCs的脂质核中晶体排列更无序,槲皮素在NLCs中为非晶态。加速氧化实验结果表明,与传统的亚麻籽油乳液相比,槲皮素使NLCs中脂质氧化水平显著降低。此外,NLCs对槲皮素起到了缓释的效果,槲皮素的贮藏稳定性(25℃、3个月)也显著提高。

3.3 生物聚合物基递送体系

胶体递送体系的构建也可选用蛋白、多糖等食品级生物聚合物,通过分子内的自主装或分子间的共组装,形成一定的空间结构的递送体系,用于疏水性生物活性物质的包埋递送。常见的递送体系类型包括纳米颗粒、微凝胶等^[103]。

3.3.1 生物聚合物纳米颗粒

生物聚合物的类型非常广泛,食品级纳米颗粒递送体系制备时通常可选用蛋白质(酪蛋白、乳球蛋白、明胶、大豆球蛋白、卵清蛋白)、多糖(果胶、卡拉胶、壳聚糖、海藻酸钠、黄原胶)等物质^[104]。纳米颗粒的制备根据所使用的方法可划分为自上而下法和自下而上法^[104]。自上而下法是指大颗粒(固体或液体)在剪切、撞击等力的作用下产生破碎,得到合适尺寸小颗粒的一类方法,主要包括高速剪切、研磨、均质、微射流法等^[104-105]。自下而上法则是通过环境因子诱导(如pH值、离子强度、溶剂极性),使生物聚合物分子间实现自组装或共组装,进而形成递送体系的一系列方法的统称,常见的有反溶剂沉淀法、复凝聚法、喷雾干燥法等^[104-105]。大量的实验研究表明,蛋白质、多糖及其复合物等均可用于槲皮素包埋(表3),纳米颗粒递送体系构建时所选择的原料、制备方法不同,会对纳米颗粒的形成、递送体系的理化性质、功能特性、稳定性产生影响。

表3 生物聚合物纳米颗粒在槲皮素递送体系中的应用
Table 3 Application of biopolymer nanoparticles in delivery systems for quercetin

原料	制备方法	颗粒尺寸	效果	参考文献
β -乳球蛋白	反溶剂沉淀法	250.9~268.8 nm	负载率可达13.9%; 结晶度降低, 纳米颗粒对槲皮素起到控释效果	[106]
壳聚糖盐酸盐+ 羧甲基壳聚糖	复凝聚法	(386.3±10.1) nm	包埋率最高达(70.0±5.3)%; 在不同类型的食品基质中纳米复合颗粒均可对槲皮素在模拟胃肠道中的消化起到缓释效果	[107]
玉米醇溶蛋白+ 可溶性大豆多糖	反溶剂沉淀法	(210.9±1.4) nm	包埋率可达82.5%; 复合纳米颗粒中槲皮素的光化学稳定性和2,2'-联氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)阳离子自由基清除能力显著增强	[108]
豌豆分离蛋白+ 牧豆树胶	复凝聚法	(134±7) nm	包埋率为(89.83±0.24)%; 复合颗粒对槲皮素的光降解具有较强的保护作用	[109]
卵磷脂+ 壳聚糖	注入法	(240.81±10.82) nm	包埋率为(98.31±0.01)%; 贮藏条件下纳米复合颗粒中槲皮素保持稳定, 且无细胞毒性	[110]
壳聚糖+ 海藻酸钠+ 京尼平	复凝聚法	1 362 nm	包埋率最高为69.53%, 微胶囊中的槲皮素具有较好的热稳定性、流动性和溶解性	[111]

3.3.2 生物聚合物微凝胶

在共价/非共价力(静电相互作用、疏水相互作用、氢键等)的作用下,颗粒间可交联形成具有一定三维网络空间结构的微凝胶体系^[112-113]。为能实现疏水性生物活性的包埋负载,微凝胶的制备需先将疏水物质与其载体(如生物聚合物纳米颗粒、脂滴、乳液、脂质体等)复合,再通过改变溶液或环境条件使颗粒间产生交联形成微凝胶^[114]。

Liu Kang等^[115]以WPI和莲藕支链淀粉(lotus root amylopectin, LRA)为原料,制备了负载有槲皮素的水凝胶(WPI-槲皮素-LRA)。结果表明,在pH 7.0、WPI与LRA质量比为1:2的条件下可形成稳定的微凝胶颗粒(平均尺寸179.5 nm、Zeta电位-18.6 mV),槲皮素包埋效率高达92.4%; WPI-LRA水凝胶能显著提高槲皮素的贮存稳定性、光化学稳定性与生物利用度。Li Dan等^[116]以部分酶解后获得的两亲性溶菌酶(lysozyme, Lys)为原料,对槲皮素进行封装,获得了具有类胶束结构的纳米颗粒(lys-nanoparticles, LNP)。在静电相互作用下,槲皮素/LNP吸附到氧化淀粉(oxidized starch microgels, OSM)上,形成了pH响应型槲皮素/LNP/OSM复合凝胶体系。OSM外壳可保护槲皮素/LNP不受胃部强酸环境的破坏,且其在肠道中展现了良好的黏附特性,槲皮素/LNP在肠道中的滞留时间延长。槲皮素在肠道环境下实现持续释放,其吸收效果也得到了显著的改善。

4 槲皮素及其递送体系的安全性评价

随着研究的不断深入,槲皮素及其递送体系在食品领域的应用也在不断拓展,其使用的安全性也成为了

人们关注的重点。据估计,人们日常饮食中槲皮素最高摄入量约为250 mg/d,而在膳食补充剂中,槲皮素每天的服用推荐剂量在1 000 mg(通常为500 mg)内^[117]。慢性毒性实验研究表明,给予实验大鼠0.1%、1%和4%的槲皮素两年后(相当于40、400、1 900 mg/kg $m_b \cdot d$),雄性鼠中观察到肾小管局灶性上皮增生,慢性肾病的发病率随槲皮素摄入量的增加而略有增加,1%和4%槲皮素剂量会增加肾腺瘤的发病率^[118]。此外,其他实验研究结果表明,大鼠摄入槲皮素后出现了体质量减轻、盲肠非肿瘤性息肉增生发生率增加、雄性鼠甲状旁腺增生、尿液中检测出草酸钙晶体等症状^[117,119]。槲皮素在多种细胞和组织中有良好的抗氧化效果,但其自身被氧化后可转化为O-半醌、O-醌等反应性氧化产物,可能与硫醇发生反应,导致蛋白功能丧失和细胞毒性作用^[120]。槲皮素抗氧化或促氧化作用的发生可能取决于槲皮素的剂量、暴露时间和细胞氧化还原状态。在摄入相对低剂量的槲皮素(150 mg/d) 6周后,超重或肥胖个体的肝肾功能指标、血清指标参数等均在正常范围内^[121]。王涛^[122]通过小鼠体质量、脏器指数、血生化指标以及主要脏器形态学等指标来综合评价以银杏纳米淀粉作为口服槲皮素载体的体内安全性,均未见显著异常,表明无毒副作用。

体外实验研究表明,槲皮素可引起细胞突变、染色体畸变、DNA单链断裂^[117]。这可能是由于槲皮素可氧化为邻醌和醌甲氧基等活性代谢物并与DNA形成加合物^[123-124]。相比之下,槲皮素的体外基因毒性作用无法在体内实验中得到证实。研究认为,由于槲皮素氧化产物与DNA形成加合物的化学稳定性差,因此槲皮素在体内引发基因毒性的可能性较低,也就是说缺乏基因毒性^[123-124]。冯香安等^[125]对槲皮素作为饲料添加剂的安全性进行了评价,结果表明,槲皮素半致死剂量大于10 g/kg m_b ,小鼠骨髓细胞微核实验结果为阴性,槲皮素各剂量组动物未见细胞毒性作用,小鼠精子畸形实验结果表明槲皮素剂量组与阴性对照组相比小鼠精子畸形率无显著差异($P>0.05$),是一种安全的饲料添加剂。另一项体外细胞实验证明,采用卵磷脂-壳聚糖对槲皮素进行负载的纳米颗粒不仅能改善槲皮素的水溶性和稳定性,且对小鼠成纤维细胞L-929和人外周血单核细胞PBMC无毒性,不影响细胞的正常代谢^[110]。

5 结 语

槲皮素及其衍生物是一类广泛存在于葡萄、苹果等天然食品中的类黄酮物质。大量的实验研究表明槲皮素具有广泛的生物学效应(抗氧化、抗炎症、抗肿瘤等),但同时它又具有水溶性差,稳定性易受氧浓度、pH值、温度、抗氧化剂以及金属离子等因素影响的特点,其在功能食品中的应用也因此受到了很大限制。

通过构建食品胶体递送体系,能显著改善槲皮素的水溶性,对其起到很好的保护稳定效果,提高其生物利用率。常见的递送体系类型有乳液、生物聚合物颗粒、胶束、脂质体等。每种类型递送体系的组成结构、功能特性、应用范围各不相同,各具其优缺点。对于复杂的食物基质,需根据实际应用需求选择合适的递送体系。因此,新型递送体系的开发仍将是该领域的研究重点。在此基础上,递送体系加入食物基质后能否保持对槲皮素的保护效果、是否会对终产品性质产生不良影响仍有待明晰。此外,能将槲皮素递送体系应用于工业化生产的技术仍不够成熟。相信随着科学技术的不断发展,以槲皮素作为功能因子的递送体系将得到更多的研究与应用。

参考文献:

- [1] BISCHOFF S C. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease[J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2008, 11(6): 733-740. DOI:10.1097/MCO.0b013e32831394b8.
- [2] LESJAK M, BEARA I, SIMIN N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 40: 68-75. DOI:10.1016/j.jff.2017.10.047.
- [3] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8): 221-224. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2018.08.061.
- [4] REN K W, LI Y H, WU G, et al. Quercetin nanoparticles display antitumor activity via proliferation inhibition and apoptosis induction in liver cancer cells[J]. *International Journal of Oncology*, 2017, 50(4): 1299-1311. DOI:10.3892/ijo.2017.3886.
- [5] PATEL R V, MISTRY B M, SHINDE S K, et al. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 155: 889-904. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.06.053.
- [6] VAN DER SLUIS A A, DEKKER M, VAN BOEKEL M. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple juice. 3. Stability during storage[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53(4): 1073-1080. DOI:10.1021/jf040270r.
- [7] LÜ X, LIU T T, MA H P, et al. Preparation of essential oil-based microemulsions for improving the solubility, pH stability, photostability, and skin permeation of quercetin[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(8): 3097-3104. DOI:10.1208/s12249-017-0798-x.
- [8] YI B, KA H, KWON Y, et al. Oxidative stability in oil-in-water emulsions with quercetin or rutin under iron catalysis or riboflavin photosensitization[J]. *Journal of Food Science*, 2017, 82(4): 890-896. DOI:10.1111/1750-3841.13681.
- [9] D'ANDREA G. Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications?[J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 256-271. DOI:10.1016/j.fitote.2015.09.018.
- [10] MATERSKA M. Quercetin and its derivatives: chemical structure and bioactivity: a review[J]. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 2008, 58(4): 407-413.
- [11] 刘建垒, 邢效娟, 周瑞, 等. 牛血清白蛋白与槲皮素及花青素相互作用方式及其纳米颗粒特征比较[J]. *食品科学*, 2017, 38(5): 7-13. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201705002.
- [12] WANG W Y, SUN C X, MAO L K, et al. The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: a

- review[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 56: 21-38. DOI:10.1016/j.tifs.2016.07.004.
- [13] 刘晟文, 刘建英. 槲皮素药理学作用的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志, 2020, 13(1): 104-106. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.01.026.
- [14] FERREIRA R D Q, GRECO S J, DELARMELINA M, et al. Electrochemical quantification of the structure/antioxidant activity relationship of flavonoids[J]. Electrochimica Acta, 2015, 163: 161-166. DOI:10.1016/j.electacta.2015.02.164.
- [15] KALANTARI H, FORUOZANDEH H, KHODAYAR M J, et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Capparis spinosa* L. fractions and quercetin on tert-butyl hydroperoxide-induced acute liver damage in mice[J]. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2018, 8(1): 120-127. DOI:10.1016/j.jtcme.2017.04.010.
- [16] LI Xiaohe, LIU Yongzhuang, YU Yanyan, et al. Nanoformulations of quercetin and cellulose nanofibers as healthcare supplements with sustained antioxidant activity[J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 207: 160-168. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.11.084.
- [17] MANCA M L, LAI F, PIREDDU R, et al. Impact of nanosizing on dermal delivery and antioxidant activity of quercetin nanocrystals[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020, 55: 101482. DOI:10.1016/j.jddst.2019.101482.
- [18] CHEN S, JIANG H M, WU X S, et al. Therapeutic effects of quercetin on inflammation, obesity, and type 2 diabetes[J]. Mediators of Inflammation, 2016, 2016: 9340637. DOI:10.1155/2016/9340637.
- [19] 倪湾, 李敬双, 于洋. 洋葱槲皮素对脂多糖诱导的小鼠腹腔巨噬细胞炎症反应抑制作用[J]. 食品工业科技, 2017, 38(23): 284-288. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2017.23.052.
- [20] LEE K M, HWANG M K, LEE D E, et al. Protective effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(9): 5815-5820. DOI:10.1021/jf903698s.
- [21] NAIR M P N, KANDASWAMI C, MAHAJAN S, et al. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2002, 1593(1): 29-36. DOI:10.1016/S0167-4889(02)00328-2.
- [22] YU Weihang, ZHU Yanlun, LI Haiyan, et al. Injectable quercetin-loaded hydrogel with cartilage-protection and immunomodulatory properties for articular cartilage repair[J]. ACS Applied Bio Materials, 2020, 3(2): 761-771. DOI:10.1021/acsabm.9b00673.
- [23] KIM S, YOO E, WOO J, et al. Antitumor and apoptotic effects of quercetin on human melanoma cells involving JNK/P38 MAPK signaling activation[J]. European Journal of Pharmacology, 2019, 860: 172568. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172568.
- [24] KEE J, HAN Y, KIM D, et al. Inhibitory effect of quercetin on colorectal lung metastasis through inducing apoptosis, and suppression of metastatic ability[J]. Phytomedicine, 2016, 23(13): 1680-1690. DOI:10.1016/j.phymed.2016.09.011.
- [25] 李华洋, 许婧, 那辉, 等. 槲皮素通过STAT3信号通路抑制肺癌A549细胞迁移和侵袭[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(3): 262-266. DOI:10.13220/j.cnki.jipr.2017.03.009.
- [26] SUH D K, LEE E J, KIM H C, et al. Induction of G1/S phase arrest and apoptosis by quercetin in human osteosarcoma cells[J]. Archives of Pharmacal Research, 2010, 33(5): 781-785. DOI:10.1007/s12272-010-0519-4.
- [27] BALAKRISHNAN S, BHAT F A, RAJA S P, et al. Gold nanoparticle-conjugated quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness via EGFR/VEGFR-2-mediated pathway in breast cancer[J]. Cell Proliferation, 2016, 49(6): 678-697. DOI:10.1111/cpr.12296.
- [28] PEDRO R D O, PEREIRA S, GOYCOOLEA F M, et al. Self-aggregated nanoparticles of *N*-dodecyl, *N*'-glycidyl (chitosan) as pH-responsive drug delivery systems for quercetin[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2018, 135: 456782. DOI:10.1002/app.45678.
- [29] 梁艳玲, 蒋威. 槲皮素的心血管保护作用研究进展[J]. 解剖学研究, 2018, 40(5): 444-448. DOI:10.3969/j.issn.1671-0770.2018.05.016.
- [30] 翟广玉, 颜子童, 渠文涛, 等. 槲皮素: 有益于健康的天然化合物[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(7): 118-122. DOI:10.3969/j.issn.1005-6521.2015.07.032.
- [31] 刘亮. 槲皮素对动脉粥样硬化的保护作用及其机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014: 1-12.
- [32] 周秀, 刘静, 李家富. 槲皮素对自发性高血压大鼠血压、肠道菌群及心室重构的影响及机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(9): 1449-1455. DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.9.001.
- [33] 刘振华, 张艳红, 董杰, 等. 槲皮素通过上调SIRT1降低心肌缺血/再灌注微血管通透性[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(4): 644-651. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2020.04.009.
- [34] TIAN R, YANG Z Y, LU N H, et al. Quercetin, but not rutin, attenuated hydrogen peroxide-induced cell damage via heme oxygenase-1 induction in endothelial cells[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2019, 676: 108157. DOI:10.1016/j.abb.2019.108157.
- [35] 李雪莲, 李智洋, 李宾公, 等. 槲皮素抑制糖尿病大鼠炎症小体激活并减轻心肌损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(8): 1345-1351. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2019.08.001.
- [36] ZHENG Y, HAWORTH I S, ZUO Z, et al. Physicochemical and structural characterization of quercetin-beta-cyclodextrin complexes[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, 94(5): 1079-1089. DOI:10.1002/jps.20325.
- [37] RANILLA L G, GENOVESE M I, LAJOLO F M. Effect of different cooking conditions on phenolic compounds and antioxidant capacity of some selected Brazilian bean (*Phaseolus vulgaris* L.) cultivars[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(13): 5734-5742. DOI:10.1021/jf900527v.
- [38] BORGHETTI G S, CARINI J P, HONORATO S B, et al. Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state[J]. Thermochimica Acta, 2012, 539: 109-114. DOI:10.1016/j.tca.2012.04.015.
- [39] RAVICHANDRAN R, RAJENDRAN M, DEVAPIRIAM D. Antioxidant study of quercetin and their metal complex and determination of stability constant by spectrophotometry method[J]. Food Chemistry, 2014, 146: 472-478. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.09.080.
- [40] LIU Y Z, GUO M Q. Studies on transition metal-quercetin complexes using electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Molecules, 2015, 20(5): 8583-8594. DOI:10.3390/molecules20058583.
- [41] BOOTS A W, KUBBEN N, HAENEN G R M M, et al. Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: implication for quercetin supplementation[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, 308(3): 560-565. DOI:10.1016/S0006-291X(03)01438-4.
- [42] CHOUERI L, CHEDEA V S, CALOKERINOS A, et al. Antioxidant/pro-oxidant properties of model phenolic compounds. Part II: studies on mixtures of polyphenols at different molar ratios by chemiluminescence and LC-MS[J]. Food Chemistry, 2012, 133(3): 1039-1044. DOI:10.1016/j.foodchem.2012.01.057.
- [43] LI F, JIN H M, XIAO J, et al. The simultaneous loading of catechin and quercetin on chitosan-based nanoparticles as effective antioxidant

- and antibacterial agent[J]. Food Research International, 2018, 111: 351-360. DOI:10.1016/j.foodres.2018.05.038.
- [44] SAW C L L, GUO Y, YANG A Y, et al. The berry constituents quercetin, kaempferol, and pterostilbene synergistically attenuate reactive oxygen species: involvement of the Nrf2-ARE signaling pathway[J]. Food and Chemical Toxicology, 2014, 72: 303-311. DOI:10.1016/j.fct.2014.07.038.
- [45] MANACH C, SCALBERT A, MORAND C, et al. Polyphenols: food sources and bioavailability[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2004, 79(5): 727-747. DOI:10.1093/ajcn/79.5.727.
- [46] WELDIN J, JACK R, DUGAW K, et al. Quercetin, an over-the-counter supplement, causes neuroblastoma-like elevation of plasma homovanillic acid[J]. Pediatric and Developmental Pathology, 2003, 6(6): 547-551. DOI:10.1007/s10024-003-5061-7.
- [47] ADER P, WESSMANN A, WOLFFRAM S. Bioavailability and metabolism of the flavonol quercetin in the pig[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2000, 28(7): 1056-1067. DOI:10.1016/S0891-5849(00)00195-7.
- [48] SCHOLZ S, WILLIAMSON G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols *in vivo*[J]. International Journal for Vitamin & Nutrition Research, 2007, 77(3): 224-235. DOI:10.1024/0300-9831.77.3.224.
- [49] GUO Y, MAH E, DAVIS C G, et al. Dietary fat increases quercetin bioavailability in overweight adults[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2013, 57(5): 896-905. DOI:10.1002/mnfr.201200619.
- [50] DAY A J, BAO Y, MORGAN M R A, et al. Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2000, 29(12): 1234-1243. DOI:10.1016/S0891-5849(00)00416-0.
- [51] MUROTA K, TERAOKA J. Quercetin appears in the lymph of unanesthetized rats as its phase II metabolites after administered into the stomach[J]. FEBS Letters, 2005, 579(24): 5343-5346. DOI:10.1016/j.febslet.2005.08.060.
- [52] KIM D, KIM S, PARK S, et al. Metabolism of quercitrin by human intestinal bacteria and its relation to some biological activities[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 1999, 22(7): 749-751. DOI:10.1248/bpb.22.749.
- [53] YOUNG J F, NIELSEN S E, HARALDSDÓTTIR J, et al. Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 1999, 69(1): 87-94. DOI:10.1093/ajcn/69.1.87.
- [54] GUO Y, BRUNO R S. Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2015, 26(3): 201-210. DOI:10.1016/j.jnutbio.2014.10.008.
- [55] ABRAHAMSE S L, KLOOTS W J, VAN AMELSVVOORT J M M. Absorption, distribution, and secretion of epicatechin and quercetin in the rat[J]. Nutrition Research, 2005, 25(3): 305-317. DOI:10.1016/j.nutres.2004.10.013.
- [56] DABEEK W M, MARRA M V. Dietary quercetin and kaempferol: bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans[J]. Nutrients, 2019, 11: 228810. DOI:10.3390/nu11102288.
- [57] PETERSEN B, EGERT S, BOSY-WESTPHAL A, et al. Bioavailability of quercetin in humans and the influence of food matrix comparing quercetin capsules and different apple sources[J]. Food Research International, 2016, 88: 159-165. DOI:10.1016/j.foodres.2016.02.013.
- [58] NGUYEN M A, STAUBACH P, WOLFFRAM S, et al. The influence of single-dose and short-term administration of quercetin on the pharmacokinetics of midazolam in humans[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 104(9): 3199-3207. DOI:10.1002/jps.24500.
- [59] PFEUFFER M, AUINGER A, BLEY U, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2013, 23(5): 403-409. DOI:10.1016/j.numecd.2011.08.010.
- [60] MOON J, NAKATA R, OSHIMA S, et al. Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women[J]. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2000, 279(2): R461-R467. DOI:10.1152/ajpregu.2000.279.2.R461.
- [61] GUO Yi, MAH E, BRUNO R S. Quercetin bioavailability is associated with inadequate plasma vitamin C status and greater plasma endotoxin in adults[J]. Nutrition, 2014, 30(11/12): 1279-1286. DOI:10.1016/j.nut.2014.03.032.
- [62] GOLDBERG D M, YAN J, SOLEAS G J. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects[J]. Clinical Biochemistry, 2003, 36(1): 79-87. DOI:10.1016/S0009-9120(02)00397-1.
- [63] MCCLEMENTS D J. Encapsulation, protection, and release of hydrophilic active components: potential and limitations of colloidal delivery systems[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2015, 219: 27-53. DOI:10.1016/j.cis.2015.02.002.
- [64] JOYE I J, DAVIDOV-PARDO G, MCCLEMENTS D J. Nanotechnology for increased micronutrient bioavailability[J]. Trends in Food Science & Technology, 2014, 40(2): 168-182. DOI:10.1016/j.tifs.2014.08.006.
- [65] 肖丽, 叶发银, 赵国华. 两亲性多糖的制备及其自聚集胶束的特性研究进展[J]. 食品科学, 2017, 38(1): 263-268. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201701044.
- [66] 张婷, 赵苏安, 王贺. 食品级微乳液的制备及其稳定性研究进展[J]. 农产品加工, 2019(16): 67-70. DOI:10.16693/j.cnki.1671-9646(X).2019.08.056.
- [67] 邵克东, 赵苏茂, 杨紫恒, 等. 高压均质对脂质体囊泡特性和稳定性的影响[J]. 食品科学, 2019, 40(17): 169-177. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180916-158.
- [68] DILEK K A A T. Micelles as delivery system for cancer treatment[J]. Current Pharmaceutical Design, 2017, 23(35): 5230-5241. DOI:10.2174/1381612823666170526102757.
- [69] SPERNATH A, ASERIN A. Microemulsions as carriers for drugs and nutraceuticals[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2006, 128/129/130: 47-64. DOI:10.1016/j.cis.2006.11.016.
- [70] SHEN Feng, ZHONG Haoqun, GE Wenjiao, et al. Quercetin/chitosan-graft-alpha lipoic acid micelles: a versatile antioxidant water dispersion with high stability[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 234: 115927. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.115927.
- [71] ROGERIO A P, DORA C L, ANDRADE E L, et al. Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice[J]. Pharmacological Research, 2010, 61(4): 288-297. DOI:10.1016/j.phrs.2009.10.005.
- [72] CHAW S Y, NOVERA W, CHACKO A, et al. *In vivo* fate of liposomes after subconjunctival ocular delivery[J]. Journal of Controlled Release, 2021, 329: 162-174. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.11.053.
- [73] TAN C, FENG B, ZHANG X M, et al. Biopolymer-coated liposomes by electrostatic adsorption of chitosan (chitosomes) as novel delivery systems for carotenoids[J]. Food Hydrocolloids, 2016, 52: 774-784. DOI:10.1016/j.foodhyd.2015.08.016.
- [74] TAKAHASHI K, YOGO M, ISHIBASHI S. Stand development and regeneration during a 33-year period in a seral *Picea glehnii* forest, northern Japan[J]. Ecological Research, 2006, 21(1): 35-42. DOI:10.1007/s11284-005-0093-2.

- [75] TONIAZZO T, PERES M S, RAMOS A P, et al. Encapsulation of quercetin in liposomes by ethanol injection and physicochemical characterization of dispersions and lyophilized vesicles[J]. Food Bioscience, 2017, 19: 17-25. DOI:10.1016/j.fbio.2017.05.003.
- [76] KHARAT M, MCCLEMENTS D J. Recent advances in colloidal delivery systems for nutraceuticals: a case study: delivery by design of curcumin[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2019, 557: 506-518. DOI:10.1016/j.jcis.2019.09.045.
- [77] MOZAFARI M R, JOHNSON C, HATZIANTONIOU S, et al. Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology[J]. Journal of Liposome Research, 2008, 18(4): 309-327. DOI:10.1080/08982100802465941.
- [78] PANYA A, LAGUERRE M, LECOMTE J, et al. Effects of chitosan and rosmarinic esters on the physical and oxidative stability of liposomes[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(9): 5679-5684. DOI:10.1021/jf100133b.
- [79] CADDEO C, PONS R, CARBONE C, et al. Physico-chemical characterization of succinyl chitosan-stabilized liposomes for the oral co-delivery of quercetin and resveratrol[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 157: 1853-1861. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.11.072.
- [80] MCCLEMENTS D J, RAO J. Food-grade nanoemulsions: formulation, fabrication, properties, performance, biological fate, and potential toxicity[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2011, 51(4): 285-330. DOI:10.1080/10408398.2011.559558.
- [81] ARAIZA-CALAHORRA A, AKHTAR M, SARKAR A. Recent advances in emulsion-based delivery approaches for curcumin: from encapsulation to bioaccessibility[J]. Trends in Food Science & Technology, 2018, 71: 155-169. DOI:10.1016/j.tifs.2017.11.009.
- [82] 曾庆哈, 陈帅, 高彦祥. 姜黄素乳液的研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(1): 341-348. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2020.01.056.
- [83] SOLANS C, SOLÉ I. Nano-emulsions: formation by low-energy methods[J]. Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2012, 17(5): 246-254. DOI:10.1016/j.cocis.2012.07.003.
- [84] CHEN W Y, JU X R, ALUKO R E, et al. Rice bran protein-based nanoemulsion carrier for improving stability and bioavailability of quercetin[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 108: 106042. DOI:10.1016/j.foodhyd.2020.106042.
- [85] DE CARLI C, MORAES-LOVISON M, PINHO S C. Production, physicochemical stability of quercetin-loaded nanoemulsions and evaluation of antioxidant activity in spreadable chicken pâtés[J]. LWT-Food Science and Technology, 2018, 98: 154-161. DOI:10.1016/j.lwt.2018.08.037.
- [86] CHEN X, MCCLEMENTS D J, ZHU Y Q, et al. Enhancement of the solubility, stability and bioaccessibility of quercetin using protein-based excipient emulsions[J]. Food Research International, 2018, 114: 30-37. DOI:10.1016/j.foodres.2018.07.062.
- [87] IQBAL R, MEHMOOD Z, BAIG A, et al. Formulation and characterization of food grade O/W nanoemulsions encapsulating quercetin and curcumin: insights on enhancing solubility characteristics[J]. Food and Bioprocess Technology, 2020, 123: 304-311. DOI:10.1016/j.fbp.2020.07.013.
- [88] PANGENI R, KANG S, OAK M, et al. Oral delivery of quercetin in oil-in-water nanoemulsion: *in vitro* characterization and *in vivo* anti-obesity efficacy in mice[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 38: 571-581. DOI:10.1016/j.jff.2017.09.059.
- [89] 李朝阳, 窦中友, 张丽萍, 等. 载体油对槲皮素纳米乳液理化稳定性和生物利用度的影响[J]. 食品科学, 2021, 42(12): 85-90. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200609-125.
- [90] 卢薇, 黄晓梅, 韦翠兰, 等. 小麦蛋白酶解产物/槲皮素/甜菜果胶复合乳液的构建及表征[J]. 现代食品科技, 2019, 35(11): 193-198. DOI:10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.11.027.
- [91] SILVA B F B, RODRÍGUEZ-ABREU C, VILANOVA N. Recent advances in multiple emulsions and their application as templates[J]. Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2016, 25: 98-108. DOI:10.1016/j.cocis.2016.07.006.
- [92] NASEEMA A, KOVOORU L, BEHERA A K, et al. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2021, 287: 102318. DOI:10.1016/j.cis.2020.102318.
- [93] CHOUAIBI M, MEJRI J, REZIG L, et al. Experimental study of quercetin microencapsulation using water-in-oil-in-water (W1/O/W2) double emulsion[J]. Journal of Molecular Liquids, 2019, 273: 183-191. DOI:10.1016/j.molliq.2018.10.030.
- [94] SILVA W, TORRES-GATICA M F, OYARZUN-AMPUERO F, et al. Double emulsions as potential fat replacers with gallic acid and quercetin nanoemulsions in the aqueous phases[J]. Food Chemistry, 2018, 253: 71-78. DOI:10.1016/j.foodchem.2018.01.128.
- [95] GORDILLO-GALEANO A, MORA-HUERTAS C E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: a review emphasizing on particle structure and drug release[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2018, 133: 285-308. DOI:10.1016/j.ejpb.2018.10.017.
- [96] 刘会晓, 孙清瑞, 熊文慧, 等. 番茄红素纳米结构脂质体的制备[J]. 中国油脂, 2018, 43(3): 65-69. DOI:10.3969/j.issn.1003-7969.2018.03.015.
- [97] MEHNERT W, MÄDER K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 47(2): 165-196. DOI:10.1016/S0169-409X(01)00105-3.
- [98] LI Houli, ZHAO Xiaobin, MA Yukun, et al. Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles[J]. Journal of Controlled Release, 2009, 133(3): 238-244. DOI:10.1016/j.jconrel.2008.10.002.
- [99] BOSE S, DU Y, TAKHISTOV P, et al. Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 441(1): 56-66. DOI:10.1016/j.ijpharm.2012.12.013.
- [100] MÜLLER R H, RADTKE M, WISSING S A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, 54: S131-S155. DOI:10.1016/S0169-409X(02)00118-7.
- [101] ADITYA N P, MACEDO A S, DOKTOROVOVA S, et al. Development and evaluation of lipid nanocarriers for quercetin delivery: a comparative study of solid lipid nanoparticles (SLN), nanostructured lipid carriers (NLC), and lipid nanoemulsions (LNE)[J]. LWT-Food Science and Technology, 2014, 59(1): 115-121. DOI:10.1016/j.lwt.2014.04.058.
- [102] HUANG Juan, WANG Qiang, LI Tong, et al. Nanostructured lipid carrier (NLC) as a strategy for encapsulation of quercetin and linseed oil: preparation and *in vitro* characterization studies[J]. Journal of Food Engineering, 2017, 215: 1-12. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2017.07.002.
- [103] JOYE I J, MCCLEMENTS D J. Biopolymer-based nanoparticles and microparticles: fabrication, characterization, and application[J]. Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2014, 19(5): 417-427. DOI:10.1016/j.cocis.2014.07.002.
- [104] JONES O G, MCCLEMENTS D J. Functional biopolymer particles: design, fabrication, and applications[J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2010, 9(4): 374-397. DOI:10.1111/j.1541-4337.2010.00118.x.

- [105] MATALANIS A, JONES O G, MCCLEMENTS D J. Structured biopolymer-based delivery systems for encapsulation, protection, and release of lipophilic compounds[J]. Food Hydrocolloids, 2011, 25(8): 1865-1880. DOI:10.1016/j.foodhyd.2011.04.014.
- [106] CHAVOSHPOUR-NATANZI Z, SAHIHI M. Encapsulation of quercetin-loaded β -lactoglobulin for drug delivery using modified anti-solvent method[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 96: 493-502. DOI:10.1016/j.foodhyd.2019.05.051.
- [107] YAN L, WANG R R, WANG H M, et al. Formulation and characterization of chitosan hydrochloride and carboxymethyl chitosan encapsulated quercetin nanoparticles for controlled applications in foods system and simulated gastrointestinal condition[J]. Food Hydrocolloids, 2018, 84: 450-457. DOI:10.1016/j.foodhyd.2018.06.025.
- [108] LI H, WANG D F, LIU C Z, et al. Fabrication of stable zein nanoparticles coated with soluble soybean polysaccharide for encapsulation of quercetin[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 87: 342-351. DOI:10.1016/j.foodhyd.2018.08.002.
- [109] CUEVAS-BERNARDINO J C, LEYVA-GUTIERREZ F M A, VERNON-CARTER E J, et al. Formation of biopolymer complexes composed of pea protein and mesquite gum: impact of quercetin addition on their physical and chemical stability[J]. Food Hydrocolloids, 2018, 77: 736-745. DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.11.015.
- [110] VALENCIA M S, DA SILVA JÚNIOR M F, XAVIER JÚNIOR F H, et al. Bioactivity and cytotoxicity of quercetin-loaded, lecithin-chitosan nanoparticles[J]. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 2021, 31: 101879. DOI:10.1016/j.bcab.2020.101879.
- [111] 廖霞, 杨小兰, 李瑶, 等. 响应面法优化复凝聚法制备槲皮素微胶囊工艺及其理化性质[J]. 食品科学, 2016, 37(22): 20-27. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201622004.
- [112] MCCLEMENTS D J. Advances in nanoparticle and microparticle delivery systems for increasing the dispersibility, stability, and bioactivity of phytochemicals[J]. Biotechnology Advances, 2020, 38: 107287. DOI:10.1016/j.biotechadv.2018.08.004.
- [113] 陈鸿强, 仇丹, 郑红霞, 等. 食品微凝胶的制备、表征与应用[J]. 中国食品添加剂, 2019, 30(12): 171-180. DOI:10.19804/j.issn1006-2513.2019.12.018.
- [114] MCCLEMENTS D J. Designing biopolymer microgels to encapsulate, protect and deliver bioactive components: physicochemical aspects[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2017, 240: 31-59. DOI:10.1016/j.cis.2016.12.005.
- [115] LIU Kang, ZHA Xueqiang, SHEN Wendi, et al. The hydrogel of whey protein isolate coated by lotus root amylopectin enhance the stability and bioavailability of quercetin[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 236: 116009. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.116009.
- [116] LI Dan, LIU Ailian, LIU Meiyu, et al. The intestine-responsive lysozyme nanoparticles-in-oxidized starch microgels with mucoadhesive and penetrating properties for improved epithelium absorption of quercetin[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 99: 105309. DOI:10.1016/j.foodhyd.2019.105309.
- [117] ANDRES S, PEVNY S, ZIEGENHAGEN R, et al. Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(1): 1700447. DOI:10.1002/mnfr.201700447.
- [118] DUNNICK J K, HAILEY J R. Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods[J]. Fundamental and Applied Toxicology, 1992, 19(3): 423-431. DOI:10.1016/0272-0590(92)90181-G.
- [119] DIVI R L, DOERGE D R. Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids[J]. Chemical Research in Toxicology, 1996, 9(1): 16-23. DOI:10.1021/tx950076m.
- [120] RUSSO M, SPAGNUOLO C, TEDESCO I, et al. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies[J]. Biochemical Pharmacology, 2012, 83(1): 6-15. DOI:10.1016/j.bcp.2011.08.010.
- [121] EGERT S, BOSY-WESTPHAL A, SEIBERL J, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study[J]. The British Journal of Nutrition, 2009, 102(7): 1065-1074. DOI:10.1017/S0007114509359127.
- [122] 王涛. 银杏纳米淀粉/槲皮素药物装载体系的构建及抗肿瘤活性研究[D]. 南京: 南京林业大学, 2020: 68-77.
- [123] RIETJENS I M, BOERSMA M G, VAN DER WOUDE H, et al. Flavonoids and alkenylbenzenes: mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk[J]. Mutation Research, 2005, 574(1/2): 124-138. DOI:10.1016/j.mrfmm.2005.01.028.
- [124] VAN DER WOUDE H, ALINK G M, VAN ROSSUM B E, et al. Formation of transient covalent protein and DNA adducts by quercetin in cells with and without oxidative enzyme activity[J]. Chemical Research in Toxicology, 2005, 18(12): 1907-1916. DOI:10.1021/tx050201m.
- [125] 冯香安, 李垚, 刘莹, 等. 槲皮素作为饲料添加剂的急性毒性和致突变性评价[J]. 动物营养学报, 2012, 24(12): 2469-2475. DOI:1006-267X(2012)12-2469-07.