

史凡, 杨红. 纳米结构脂质载体制备及在功能食品中的应用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(15): 1-6. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022120039

SHI Fan, YANG Hong. Research Progress in Preparation of Nanostructured Lipid Carriers and Its Application in Functional Foods[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(15): 1-6. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022120039

· 青年编委专栏—食品营养素包埋与递送 (客座主编: 黄强、蔡杰、陈帅) ·

纳米结构脂质载体制备及在功能食品中的应用研究进展

史 凡, 杨 红*

(首都医科大学燕京医学院, 北京 101300)

摘 要: 纳米结构脂质载体是食品工业中的新剂型, 作为功能食品的递送系统, 具有较高的载药量和包封率, 可有效增加脂溶性生物活性物质的生物利用度和稳定性, 提升食品营养价值和安全性, 并能控制包封材料的释放, 具有广阔的应用前景。本文综述了纳米结构脂质载体的结构特征分类 (缺陷型、无定型和复合型) 与常用制备方法, 即热或冷高压均质法、溶剂扩散法、溶剂蒸发法、溶剂注入/溶剂置换法、微乳法、乳化超声法、薄膜接触器法、相转化技术和超临界流体技术的工艺流程及优缺点; 总结了纳米结构脂质载体对功能食品领域中必需脂肪酸、类胡萝卜素、植物甾醇、脂溶性维生素、多酚类化合物等生物活性物质的保护与传递; 并对纳米结构脂质载体递送体系在食品领域存在的局限性及未来研究趋势进行了总结和探讨, 以为后续研究提供参考。

关键词: 纳米结构脂质载体, 功能食品, 生物活性物质, 递送系统, 制备工艺, 应用

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)15-0001-06

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022120039



本文网刊:

Research Progress in Preparation of Nanostructured Lipid Carriers and Its Application in Functional Foods

SHI Fan, YANG Hong*

(Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing 101300, China)

Abstract: Nanostructured lipid carriers is a new dosage form in food industry. As a delivery system for functional foods, it has a high drug loading and encapsulation rate, which can effectively increase the bioavailability and stability of fat-soluble bioactive substances, improve the nutritional value and safety of food, and control the release of encapsulating materials, so it has a broad application prospect. In this paper, the classification of structural characteristics (imperfect type, amorphous type and multiple type) and several common preparation methods of nanostructured lipid carriers are reviewed, including the process flow as well as the advantages and drawbacks of hot high-pressure homogenization, cold high-pressure homogenization, solvent emulsification diffusion method, solvent emulsification evaporation method, solvent injection/solvent displacement method, microemulsion technique, emulsification ultrasonic method, membrane contractor, phase inversion techniques and super critical fluid method. The protection and delivery of nanostructured lipid carriers for essential fatty acids, carotenoids, phytosterols, fat-soluble vitamins, polyphenols and other bioactive substances in functional food field are summarized. The limitations and future research trends of nanostructured lipid carriers delivery system in food industry are summarized and discussed, which would provide a theoretical basis for subsequent research.

Key words: nanostructured lipid carriers; functional foods; bioactive substances; delivery system; preparation techniques; application

收稿日期: 2022-12-15

作者简介: 史凡 (1988-), 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 纳米制剂与材料研究, E-mail: shifan@ccmu.edu.cn.

* 通信作者: 杨红 (1971-), 女, 硕士, 教授, 研究方向: 生物药剂学, E-mail: yanghong@ccmu.edu.cn.

随着现代生活水平的提高,社会公众更加注重食品和疾病预防之间的关系,能够延缓慢性疾病发生的新型功能性食品越来越受欢迎。功能食品是除基本营养价值外还提供更多对健康有益处的食品^[1]。如果单纯降低饮食中的脂肪,可能会导致脂溶性营养素缺乏,如人体必需的脂肪酸、类胡萝卜素、植物甾醇、脂溶性维生素等,因此有必要将这些生物活性化合物作为功能食品补充进人体^[2]。传统载体系统由于稳定性差、易泄漏、粒子易发生沉降聚集、有机溶剂残留或不适合工业化生产等问题^[3],在食品领域应用尚存在一定限制,但纳米结构脂质载体具有较高的载药量和包封率^[4],可较好地解决类似问题。

纳米结构脂质载体(Nanostructured lipid carriers, NLCs)是在固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLNs)的基础上发展起来的一种新型载体,采用混合脂质代替了 SLNs 中的固体脂质作为载体,将常温下为液态的脂质加入到固态脂质中^[5],晶体的混乱度增加,其承载药物的空间增大,使载体形成含纳米隔室的特殊脂质骨架^[6]。系列研究表明,NLCs 对营养成分和生物活性物质的包裹和运载具有明显的优势,包括保护敏感的生物活性物质免受外界因素影响,解决水溶性低、生物相容性差等问题^[7],增强稳定性而延长储存期限,改善在肠道的通透性并优化其生物利用度等^[8]。

目前,国内外在食品方面对 NLCs 的研究相对较少。本文系统梳理了 NLCs 的结构特征、制备方法,及其在功能食品中作为一种新型传递系统的应用现状,可为 NLCs 在功能食品中的进一步研究提供理论依据。

1 纳米结构脂质载体的结构特征

NLCs 采用固液混合脂质作为载体,不同比例的固液脂质,制备的 NLCs 结构不同^[9]。相比于 SLNs, NLCs 由于其不完整结晶与无定形状态,更有利于活性成分的包载。NLCs 包载活性成分的结构主要分 3 类^[10],即缺陷型(Imperfect type)、无定型(Amorphous type)和复合型(Multiple type),如图 1 所示。缺陷型 NLCs 通过加入不同类型的脂质分子,打破了分子间紧密的排列,破坏高度有序的结晶结构,从而

形成较大的空间容纳生物活性成分,提高溶解度,增加载药量。通常少量液态油与固体脂质相混合制备的 NLCs 为此种类型^[11]。无定形型 NLCs 在制备过程中,会加入冷却过程中不产生结晶结构的特殊脂质如肉豆蔻酸酯等,长时间维持固体的无定形状态,避免了脂质重结晶而导致活性物质泄露,可通过差示扫描量热仪验证纳米粒是否结晶^[12]。复合型 NLCs 的固体脂质中包含了十分微小的液态油纳米隔室,是由固体脂质混合大量的液体油而制成的,这种结构可显著提高生物活性成分在纳米粒子中的溶解度^[13]。生物活性物质在纳米载体中的分布能显著影响释放效果^[14],即 NLCs 的结构与环境不同,生物活性物质在纳米粒子中的分布不同,纳米粒子与角质层中类脂间的相互作用不同,生物活性物质的靶部位也就不同,进而对吸收产生不同的影响。

2 纳米结构脂质载体的制备方法

NLCs 的制备方法与 SLNs 相似,主要包括热或冷高压均质法、溶剂扩散法、溶剂蒸发法、溶剂注入/溶剂置换法、微乳法、乳化超声法、薄膜接触器法、相转化技术、超临界流体技术等^[15-16]。但是,这些方法大多都有缺点,例如热高压均质法在均质化过程中无法避免温度升高,不适用于对热敏感的药物^[17],溶剂扩散法、溶剂蒸发法和溶剂注入/溶剂置换法存在有机溶剂残留导致毒性问题等^[18],使 NLCs 在食品工业中的应用复杂化。在实际工业生产和研究中,通常根据活性物质、载体基质的性质以及所需的加工参数,选择合适的制备 NLCs 的方法。表 1 全面总结了各种方法的操作流程和主要优缺点。

3 纳米结构脂质载体在功能食品中的应用

由于生物活性物质的一些理化性质,如水溶性低,化学稳定性差,高熔点或生物利用度低,难以直接掺入食品中,需要合适的载体系统包裹。NLCs 特别适用于将亲脂性活性物质包载入食品和饮料中,在人体胃肠道消化过程中起到保护、增溶、缓控释以及提高生物利用度的作用^[29]。

3.1 必需脂肪酸

ω -3 脂肪酸是主要的必需脂肪酸,在人类饮食中有益于保持大脑和心血管健康,在调节脂质代谢、减

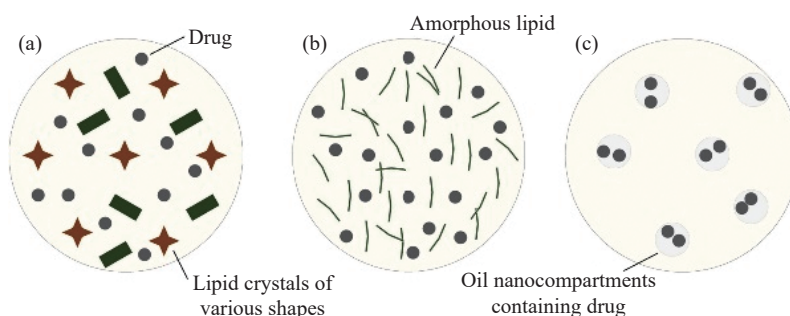


图 1 NLCs 类型

Fig.1 NLCs types

注: (a)缺陷型, (b)无定型, (c)复合型^[10]。

表 1 NLCs 的制备方法
Table 1 Methods for the production of NLCs

制备方法	制备流程	优缺点
热高压均质法 ^[19]	a. 将熔融的混合脂质混合, 分散于含有表面活性剂的水相中, 获得预乳液。 b. 立即用高压(100~2000 MPa)推动预乳液通过狭缝, 在突然减压膨胀和高速冲击碰撞的双重作用下, 将液滴破碎至纳米粒径范围内。 c. 冷却至室温, 形成的纳米乳液重结晶形成NLCs。	优点: 制备的粒子粒径小, 分布窄, 且避免使用有机溶剂, 操作简便, 易于控制, 成本低, 稳定性好, 适于工业化生产。 缺点: 均质化过程中无法避免温度升高, 可能导致药物降解, 不适用于对热敏感的药物。增加均质循环次数会使颗粒聚结, 导致粒径增加。
冷高压均质法 ^[20]	a. 熔融态脂质混合物在液氮或干冰下固化, 使用球磨机或研钵快速研磨, 形成微粒。 b. 将形成的微粒分散于冷的含有表面活性剂溶液中, 在室温或低于室温的条件下使用高压均质机减少粒径。	优点: 适用于对热敏感的药物。 缺点: 微粒影响分散质量, 需要大量的表面活性剂。
溶剂扩散法 ^[21]	a. 使用与水混溶的有机溶剂, 例如甲醇、乙醇、丙酮和四氢呋喃等。混合脂质通过超声处理, 溶解在有机溶剂中, 并保持高温。 b. 将有机相分散到相同温度的水相中, 在室温下持续搅拌, 冷却和蒸发有机溶剂, 获得NLCs。	优点: 快速简便, 对仪器要求低。 缺点: 不适合工业化生产, 有机溶剂残留。
溶剂蒸发法 ^[22]	a. 使用与水不混溶的有机溶剂(如氯仿、环己烷等)溶解混合脂质。 b. 在连续搅拌下将有机相注入含有表面活性剂的水相中乳化。 c. 蒸发除掉有机溶剂后, 脂质沉淀析出, 形成NLCs。	优点: 所需能量低, 适用于热敏性药物。 缺点: 有机溶剂残留。
溶剂注入/溶剂置换法 ^[23]	a. 混合脂质溶解在与水混溶的溶剂中。 b. 通过注射针快速注入含有表面活性剂的水溶液中, 形成NLCs。	优点: 易于处理且生产过程快速。 缺点: 有机溶剂残留。
微乳法 ^[24]	a. 先将混合脂质加热熔融, 再将药物、表面活性剂、水加入到熔融脂质中, 制成温热的微乳状液。 b. 立即在搅拌条件下将微乳分散于冷水中, 形成纳米乳液, 重结晶后形成NLCs。	优点: 操作简便, 避免使用有机溶剂, 分散过程不需额外的能量, 易于实现规模化生产。 缺点: 使用大量的水, NLCs被过度稀释, 导致药物含量低。
乳化超声法 ^[25-26]	a. 将混合脂质等加热形成熔融体, 作为有机相, 将加入表面活性剂等物质的水溶液作为水相。 b. 水相与有机相在机械搅拌下混合形成初乳, 用带有探头的超声仪进行超声分散。	优点: 操作简便快速, 避免使用有机溶剂。 缺点: 不适于热敏性药物, 在超声处理过程中易发生探头金属离子污染。
薄膜接触器法 ^[27]	a. 熔融的脂质在压力作用下通过不同孔径的多孔膜, 形成小的脂质滴。 b. 同时水相在薄膜舱循环, 并从孔中带出脂质滴, 室温冷却后形成SLNs。	优点: 方法和设备简单。 缺点: 不适合工业化生产。
相转化技术 ^[28]	a. 在搅拌下形成脂质、药物、水和表面活性剂的混合物 b. 经三个加热和冷却循环(85~60~85 ℃), 用冷水(0 ℃)稀释, 通过相转化形成NLCs。	优点: 适用于热敏性药物, 避免使用有机溶剂。 缺点: 过程繁琐。
超临界流体技术 ^[13]	a. 药物与脂质被熔融, 在超临界流体中增溶, 形成气体饱和悬浮液或溶液。 b. 通过喷嘴雾化, 气体减压并蒸发, 形成固体NLCs。	优点: 所得颗粒为干燥粉末, 避免使用溶剂。 缺点: 方法昂贵。

轻炎症反应、降低自身免疫性疾病及癌症风险等方面发挥重要的作用^[30], 主要包括二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。 ω -3 脂肪酸不能被人体合成, 必须从食物中摄取, 但由于其易于氧化降解, 易变质且产生不良气味, 限制了其在功能性食品的应用^[31], 因此需要选择合适的封装方式, 保护它们免受氧化降解, 掩盖不良气味。磷虾油中富含长链 ω -3 多不饱和脂肪酸, Zhu 等^[32] 使用棕榈油硬脂作为固体脂质, 卵磷脂作为表面活性剂, 制备了含有高含量磷虾油的 NLCs, 包封率高达 96%。研究结果显示, 载体化的磷虾油暴露于紫外线后受光的氧化减弱, 物理和化学稳定性提高, 克服了将磷虾油用于功能性饮料等食品的局限性。另外有研究发现, 同时包载两种或多种双亲性物质, 更有助于提高 NLCs 的稳定性, Shahparast 等^[33] 选取了富含 ω -3 脂肪酸的鱼油和 α -生育酚两种活性物质作为包埋对象, 采用熔融后乳化超声法制备出二者共包封的 NLCs, 研究显示载体化的 α -生育酚具有更好的抗氧化活性, 有效延缓了 ω -3 脂肪酸的氧化。

3.2 类胡萝卜素

类胡萝卜素是一类种类繁多、具有多种功能的天然色素, 含丰富类胡萝卜素的食品和饮料可以减少

某些慢性疾病的发生^[34]。但是, 由于类胡萝卜素较高的疏水性, 在人体消化环境中溶解度差, 容易析出结晶, 降低了机体对它的吸收^[35], 在很大程度上限制了类胡萝卜素在功能食品领域的应用^[36]。研究发现, 构建合适的纳米载体可有效改善类胡萝卜素的生物利用度并起到缓释作用, Rohmah 等^[37] 采用热高压均质法制备了载有 β -胡萝卜素的 NLCs。通过体外胃肠消化模型发现, NLCs 增强了 β -胡萝卜素的生物利用度和抗氧化活性, 可用于递送 β -胡萝卜素等亲脂生物活性物质至饮料食品中。Shu 等^[38] 采用超高压均质法, 由鼠李糖脂作乳化剂制备了载有叶黄素的 NLCs, 包封率可达 94.73%。在体外胃肠消化研究中, NLCs 中叶黄素的释放率在 3 h 时为 50.87% $\pm$ 1.72%, 表现出较好的稳定性, 并持续释放叶黄素, 相比游离叶黄素的生物利用度(5.29% $\pm$ 0.70%), 载体化的叶黄素生物利用度可达到 23.01% $\pm$ 0.62%。

3.3 植物甾醇

植物甾醇是一种存在于植物中的天然活性物质, 因其与胆固醇有着极为相似的结构, 可通过抑制饮食中胆固醇的吸收进而降低人体内总胆固醇和低密度脂蛋白的含量, 被认为是治疗和预防高血脂症的最佳天然物质^[39]。但由于植物甾醇不溶于水, 熔点

高,且加入食品过程中易氧化^[40],不易在食品中应用。研究发现,构建合适的纳米载体可增加植物甾醇的水溶性,提高其稳定性,Valeria等^[41]以高油酸葵花籽油、全氢化菜籽油和克拉姆贝油为原料,采用高压均质法制备植物甾醇 NLCs。在 60 d 的稳定性研究中,植物甾醇 NLCs 的粒径变化范围为 148.23~342.10 nm,多分散指数变化范围为 0.275~0.481,Zeta 电位变化范围为-22.27~-29.70 mV,表现出较好的物理稳定性。怀其彤等^[42]通过高压均质法采用核桃油为液体脂质制备用于封装、保护植物甾醇 NLCs,物理稳定性试验结果发现植物甾醇和核桃油复配的 NLCs 在 4℃ 下储藏 28 d 稳定性良好,使用时可以在 5~100 倍之间进行稀释,具有良好的稀释稳定性,且添加 2% 的蔗糖可以提高冻干稳定性。

3.4 脂溶性维生素

脂溶性维生素主要包括维生素 A、D、E、K 4 种^[43],与人类的健康密切相关^[44],但水溶性差且容易被氧化破坏,口服生物利用度较低^[45],因此通过纳米制剂技术将其封装稳定化,具有重要的意义。Akram 等^[46]通过热均质法制备了载有维生素 A 棕榈酸酯的 NLCs。以 Preciol 作为固体脂质,辛基辛酸酯为液相脂质,泊洛沙姆作为表面活性剂,制备的 NLCs 包封率为 98.5%,能够在 25℃ 下稳定保存两个月,提高了维生素 A 在水溶液中的分散性与稳定性。Sung 等^[47]使用油酸和单硬脂酸甘油酯通过热高压均质化成功地制备了载有维生素 D₃ 的 NLCs。稳定性实验(20 d)显示维生素 D₃ NLCs 仍具有较高的包封率(85.6%),说明载体化的维生素 D₃ 均匀分散在脂质基质中,在贮藏过程保持稳定未发生絮凝或沉降。模拟胃肠道消化实验中,维生素 D₃ NLCs 在模拟胃液中能够保持稳定,在模拟肠液中消化 8 h 后维生素 D₃ 可释放 90% 以上,显示出维生素 D₃ NLCs 的缓控释效果。

3.5 多酚类化合物

多酚类化合物是一类复杂的具有多个酚羟基的次级代谢产物,是植物体内非常重要的生物活性化合物^[48],具有很强的抗氧化性、抑菌性、抗癌性、抗炎性及抗肥胖作用^[49],且对调节血糖血脂均具有较高的生理活性^[50]。但由于不稳定性与亲脂性^[51],限制了多酚类化合物的广泛应用。Izza 等^[52]研究了多酚(白藜芦醇、山奈酚和槲皮素)载入 NLCs 的稳定性和抗氧化活性,制备的样品粒径和分布均适合口服递送系统应用,且保存 2 个月后表现出良好的稳定性。通过测定对自由基的清除能力,发现与游离多酚相比,载体化多酚的抗氧化活性明显提高。Huang 等^[53]通过高压均质技术将槲皮素和亚麻籽油共同包载于 NLCs 中,研究表明槲皮素在由亚麻籽油和表面活性剂组成的亲水性基质中的溶解度提高了至少 1300 倍,在 25℃ 下可稳定存储 3 个月以上,同时亚麻籽油的添加也改善了槲皮素的体外抗氧化活性。

3.6 其他营养素

除以上生物活性化合物外,仍有大量研究证明 NLCs 在功能食品中的广泛应用,例如使用由棕榈酸十六烷基酯和椰子油制备的 NLCs 作为载体可以提高辅酶 Q10 对皮肤的抗炎活性^[54]。用可可脂和橄榄油制备的豆蔻精油 NLCs,能够提高豆蔻精油的物理化学稳定性及抗菌活性等^[55]。采用椰子中碳甘油三酯制备的姜黄素 NLCs,改善水溶性,提高生物利用度和储存稳定性^[56]。

4 结论与展望

总而言之,NLCs 作为一种新型传递系统,在功能食品的应用具有明显优势,包括保护包埋在内的生物活性物质,抵抗外界因素干扰,控制释放,以及提高生物利用度等。除此之外,NLCs 也具备一些其他传统剂型无法替代的优势:a.制备材料可选自 FDA 和/或 EMA 批准的食品级表面活性剂和脂质,具有较好的生物相容性和可降解性,不会对人体造成毒害作用^[57]。b.制备过程中可以喷雾干燥或冻干,避免发生沉降及分层现象,增加稳定性延长储存期限。c.在释放调节方面更具有灵活性,适用于与定时或定位有关的快速释放、持续释放、延迟释放和定位释放等。由于 NLCs 在包封营养成分和生物活性物质上凸显的优势,使越来越多的研究者意识到在功能食品领域,NLCs 巨大的应用潜力和发展前景。

然而 NLCs 在功能食品中的研究还处于一个相对初级的发展阶段,在理论和应用方面都需要进行更深入的研究,例如:a.与掺入食品的相容性,对其外观、风味、质地和保质期没有不利影响。b.在选材方面必须仔细选择和优化固体脂质,去除或减少不利于人类健康的饱和脂肪酸、胆固醇等食品成分。c. NLCs 应用到功能性食品,食品原材料制备成纳米级别时,相应的物理和化学性质以及在胃肠道中的传递过程也会有所改变,因此对其安全性的研究也是后续需要完善解决的问题。d.NLCs 的产业化效果不理想,目前只有高压均质法可以大批量生产,其他制备方法还只是停留在实验室水平,无法实现从基础研究到产业化的顺利转化,因此更加简便高效的制备方法仍需进一步探索。

随着食品工业领域更多相关研究的开展,相信 NLCs 在功能食品中将会得到更加广泛的应用。

参考文献

- [1] RUMANA Y, NAOMI K F, THOMAS T W. Establishing health benefits of bioactive food components: A basic research scientist's perspective[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2017, 44: 109-114.
- [2] PAUL D V, MARIJKE M F, MILICA S, et al. Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components[J]. *International Dairy Journal*, 2010, 20: 292-302.
- [3] NOBARI A F A, PEZESHKI A, GHANBARZADEH B, et al. Nanostructured lipid carriers: Promising delivery systems for encapsulation of food ingredients[J]. *Journal of Agriculture and Food Re-*

search, 2020, 2: 100084.

[4] FARDIN T, MOHAMMAD S, JALEH V, et al. Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules[J]. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 2013, 19: 29–43.

[5] 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.

[6] NGUYEN V H, THUY V N, VAN T V, et al. Nanostructured lipid carriers and their potential applications for versatile drug delivery via oral administration[J]. *OpenNano*, 2022, 8: 100064.

[7] BELOQUI A, SOLINÍS M Á, RODRÍGUEZ-GASCÓN A, et al. Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2016, 12(1): 143–161.

[8] 朱子昊, 卢晓明. 纳米结构脂质载体的制备、表征及其在食品领域的研究进展[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(12): 311–322.

[ZHU Z H, LU X M. Preparation and characterization of nanostructured lipid carriers and their research progress in food[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2021, 21(12): 311–322.]

[9] APOSTOLOU M, ASSI S, FATOKUN A A, et al. The effects of solid and liquid lipids on the physicochemical properties of nanostructured lipid carriers[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 110(8): 2859–2872.

[10] ANNITA K, ANASTASIA D. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers of natural products as promising systems for their bioactivity enhancement: The case of essential oils and flavonoids[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2021, 630: 127529.

[11] ELMOWAFY M, AL-SANEA M M. Nanostructured lipid carriers (NLCs) as drug delivery platform: Advances in formulation and delivery strategies[J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2021, 29(9): 999–1012.

[12] ANA B, ANA D P, ARANTXAZU I, et al. Nanostructured lipid carriers as oral delivery systems for poorly soluble drugs[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2017, 42: 144–154.

[13] POOVI G, DAMODHARAN N. Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery[J]. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2017, 6: 37–56.

[14] VEDANTI R S, PRAVIN P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2019, 51: 255–267.

[15] GOMAA E, FATHI H A, EISSA N G, et al. Methods for preparation of nanostructured lipid carriers[J]. *Methods (San Diego, Calif)*, 2022, 199: 3–8.

[16] 刘清霞, 徐梦漪, 温子敏, 等. 纳米结构脂质载体制备方法及其在化妆品中的应用研究进展[J]. *日用化学工业*, 2019, 49(10): 681–687. [LIU Q X, XU M Y, WEN Z M, et al. Progress in preparation of nanostructured lipid carriers and its application in cosmetics[J]. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, 2019, 49(10): 681–687.]

[17] BARROSO L, VIEGAS C, VIERIA J, et al. Lipid-based carriers for food ingredients delivery[J]. *Journal of Food Engineering*, 2021, 295: 110451.

[18] ALDEMAR G, CLAUDIA E M. 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.

[19] LUISA L F, APARECIDA S M, GRIMALDI R, et al. Optimization of high pressure homogenization conditions to produce nanostructured lipid carriers using natural and synthetic emulsifiers[J]. *Food Research International*, 2022, 160: 111746.

[20] VAN-AN D, THI-THAO-LINH N, HAN-JOO M, et al. Nanostructured lipid carriers containing ondansetron hydrochloride by cold high-pressure homogenization method: Preparation, characterization, and pharmacokinetic evaluation[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2019, 53: 101185.

[21] HARSHAD S, VANDANA P. Long chain lipid based tamoxifen NLC. Part I: Preformulation studies, formulation development and physicochemical characterization[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 454(1): 573–583.

[22] LIU D F, JIANG S M, SHEN H, et al. Diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles prepared by emulsion/solvent evaporation method[J]. *Journal of Nanoparticle Research*, 2011, 13(6): 2375–2386.

[23] OLIVEIRA D, MICHELON M, FIGUEIREDO F G, et al. β -Carotene-loaded nanostructured lipid carriers produced by solvent displacement method[J]. *Food Res Int*, 2016, 90: 139–146.

[24] JOSHI M, PATRAVALE V. Nanostructured lipid carrier (NLC) based gel of celecoxib[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 346(1-2): 124–132.

[25] WANG W X, CHEN L N, HUANG X Y, et al. Preparation and characterization of minoxidil loaded nanostructured lipid carriers[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(2): 379–385.

[26] 马永强, 修伟业, 黎晨晨, 等. 星点设计-响应面法优化番茄红素纳米结构脂质载体的制备[J]. *食品科学*, 2021, 42(3): 121–127. [MA Y Q, XIU W Y, LI C C, et al. Optimization of preparation process for lycopene-loaded nanostructured lipid carrier by central composite design-response surface methodology[J]. *Food Science*, 2021, 42(3): 121–127.]

[27] CATHERINE C, ASSMA E, HATEM F. Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contactor[J]. *Journal of Controlled Release*, 2005, 108(1): 112–120.

[28] SUN M, NIE S F, PAN X, et al. Quercetin-nanostructured lipid carriers: Characteristics and anti-breast cancer activities *in vitro* [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 113: 15–24.

[29] LÜDTKE F L, STAHL M A, GRIMALDI R, et al. High oleic sunflower oil and fully hydrogenated soybean oil nanostructured lipid carriers: Development and characterization[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2022, 654: 130039.

[30] DARIUSH M, JASON H W. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 58(20): 2047–2067.

[31] ZHANG Z P, ERIC A D, DAVID J M. Encapsulation, protection, and release of polyunsaturated lipids using biopolymer-based hydrogel particles[J]. *Food Research International*, 2014, 64: 520–526.

[32] ZHU J J, ZHUANG P, LUAN L L, et al. Preparation and characterization of novel nanocarriers containing krill oil for food application[J]. *Journal of Functional Foods*, 2015, 19: 902–912.

[33] SHAHPARAST Y, ESKANDANI M, RAJAEI A, et al. Preparation, physicochemical characterization and oxidative stability

- ty of omega-3 fish oil/ α -tocopherol-co-loaded nanostructured lipidic carriers[J]. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2019, 9(3): 393–400.
- [34] RASHIDA A, ELSAYED M A, HUMAYOUN A, et al. Dietary sources of lutein and zeaxanthin carotenoids and their role in eye health[J]. *Nutrients*, 2013, 5(4): 1169–1185.
- [35] MAPELLI-BRAHM P, MARGIER M, DESMARCHELIER C, et al. Comparison of the bioavailability and intestinal absorption sites of phytoene, phytofluene, lycopene and β -carotene[J]. *Food Chemistry*, 2019, 300: 125232.
- [36] 李新甜, 徐亚元, 张钟元, 等. 基质结构对纳米结构脂质载体中叶黄素生物利用度的调控机制[J]. *食品科学*, 2022, 43(12): 130–138. [LI X T, XU Y Y, ZHANG Z Y, et al. Regulatory effect of matrix structures on bioaccessibility of lutein loaded into nanostructured lipid carriers[J]. *Food Science*, 2022, 43(12): 130–138.]
- [37] ROHMAH M, RAHMADI A, RAHARJO S. Bioaccessibility and antioxidant activity of β -carotene loaded nanostructured lipid carrier (NLC) from binary mixtures of palm stearin and palm olein[J]. *Heliyon*, 2022, 8(2): e08913.
- [38] SHU X, ZHANG L, LIAO W, et al. Nanostructured lipid carriers (NLCs) stabilized by natural or synthetic emulsifiers for lutein delivery: Improved physicochemical stability, antioxidant activity, and bioaccessibility[J]. *Food Chemistry*, 2023, 403: 134465.
- [39] MAKHMUDOVA U, SCHULZE P C, LUTJOHANN D, et al. Phytosterols and cardiovascular disease[J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2021, 23(11): 68.
- [40] CAO W J, OU S Y, LIN W F, et al. Food protein-based phytosterol nanoparticles: Fabrication and characterization[J]. *Food Funct*, 2016, 7(9): 3973–3980.
- [41] VALERIA DA S S, BRUNO B B, ALAN Á S, et al. Nanostructured lipid carriers loaded with free phytosterols for food applications[J]. *Food Chemistry*, 2019, 298: 125053.
- [42] 怀其彤, 刘琳, 张嘉欣, 等. 植物甾醇和核桃油复配的纳米结构脂质载体的制备及其稳定性研究[J/OL]. *食品工业科技*: 1–12 [2023-02-09]. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022100279. [HUAI Q T, LIU L, ZHANG J X, et al. Preparation and stability of nanostructured lipid carriers loading phytosterols with walnut oil[J/OL]. *Science and Technology of Food Industry*: 1–12 [2023-02-09]. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022100279]
- [43] FANALI C, DORAZIO G, FANALI S, et al. Advanced analytical techniques for fat-soluble vitamin analysis[J]. *TRAC-Trend Anal Chem*, 2017, 87: 82–97.
- [44] KONG L Y, WANG J Q, GAO Q P, et al. Simultaneous determination of fat-soluble vitamins and carotenoids in human serum using a nanostructured ionic liquid based microextraction method[J]. *Journal of Chromatography A*, 2022, 1666: 462861.
- [45] BENGU O, SANEM A, MUSTAFA O, et al. Nanoemulsion delivery systems for oil-soluble vitamins: Influence of carrier oil type on lipid digestion and vitamin D 3 bioaccessibility[J]. *Food Chemistry*, 2015, 187: 499–506.
- [46] AKRAM P, BABAK G, MARYAM M, et al. Encapsulation of vitamin A palmitate in nanostructured lipid carrier (NLC)-effect of surfactant concentration on the formulation properties[J]. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2014, 4(6): 563–568.
- [47] SUNG J P, CORALIA V G, GYE H S, et al. Development of nanostructured lipid carriers for the encapsulation and controlled release of vitamin D3[J]. *Food Chemistry*, 2017, 225: 213–219.
- [48] 张杰, 党斌, 杨希娟. 植物多酚的生理活性、抑菌机理及其在食品保鲜中的应用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(24): 460–468. [ZHANG J, DANG B, YANG X J. Research progress on physiological activity, antibacterial mechanism of plant polyphenols and its application in food preservation[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2022, 43(24): 460–468.]
- [49] 宋海昭, 汪芳, 沈新春. 植物多酚干预肥胖发生作用机制的研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(21): 7721–7728. [SONG H Z, WANG F, SHEN X C. Research progress on the anti-obesity effect and mechanism of plant polyphenols[J]. *Journal of Food Safety and Quality*, 2020, 11(21): 7721–7728.]
- [50] 黄修晴, 初众, 房一明, 等. 植物多酚降血糖机制的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(18): 461–469. [HUANG X Q, CHU Z, FANG Y M, et al. Research progress on hypoglycemic mechanism of plant polyphenols[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2021, 42(18): 461–469.]
- [51] 王小霞, 张智强. 鞣花酸纳米结构脂质载体处方优化和口服生物利用度研究[J]. *中草药*, 2021, 52(13): 3862–3871. [WANG X X, ZHANG Z Q. Formulation optimization of ellagic acid nanostructured lipid carriers and oral bioavailability study[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2021, 52(13): 3862–3871.]
- [52] IZZA N, WATANABE N, OKAMOTO Y, et al. Characterization of entrapment behavior of polyphenols in nanostructured lipid carriers and its effect on their antioxidative activity[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2022, 134(3): 269–275.
- [53] HUANG J, WANG Q, LI T, 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.
- [54] NAHID A, KOBRA R, ALI R M. Therapeutic anti-inflammatory potential of different formulations based on coenzyme Q10-loaded nanostructured lipid carrier: *In vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* evaluations[J]. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2018, 120(11): 1800232–1800232-10.
- [55] FATEMEH K N, BABAK G, HAMED H, et al. Food grade nanostructured lipid carrier for cardamom essential oil: Preparation, characterization and antimicrobial activity[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 40: 1–8.
- [56] HYUN J E, YI H, HONG G, et al. Digestion stability of curcumin-loaded nanostructured lipid carrier[J]. *LWT*, 2022, 162: 113474.
- [57] DA SILVA M G, DE GODOI K R R, GIGANTE M L, et al. Developed and characterization of nanostructured lipid carriers containing food-grade interesterified lipid phase for food application[J]. *Food Research International*, 2022, 155: 111119.