

玉米醇溶蛋白作为纳米运载体的研究进展

喻祥龙,吴娅丽,杜守颖*,陆洋*

北京中医药大学中药学院,北京 100029

摘要:玉米醇溶蛋白(zein)是一种来源于玉米胚乳,具有良好的生物相容性、自组装特性的天然植物大分子,作为公认安全的食品级原料被广泛应用于食品、医药领域。基于玉米醇溶蛋白在不同溶剂中的溶解特性,可通过不同的方法途径使玉米醇溶蛋白完成自组装过程形成纳米粒。然而,玉米醇溶蛋白作为纳米载体材料在包封率、稳定性和药物释放等方面的性能仍然不够理想,因此国内外学者对其进行了改性研究,在克服上述问题的同时也使其具备新的特性,如pH响应性、护肝活性等。本文将从玉米醇溶蛋白的组成与性质,玉米醇溶蛋白纳米粒不同的制备方法及其原理,玉米醇溶蛋白作为纳米载体材料的物理化学改性等方面进行综述,为玉米醇溶蛋白的进一步开发利用提供理论依据和实际指导。

关键词:玉米醇溶蛋白;制备方法;纳米载体;改性

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)8-1438-10

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.8.021

Research progress of zein as nano-carrier

YU Xiang-long, WU Ya-li, DU Shou-ying*, LU Yang*

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Zein, a natural plant macromolecule derived from corn endosperm, with good biocompatibility and self-assembly characteristics has been widely used as safe food-grade raw materials in food and medicine fields. Based on the solubility characteristics of zein in different solvents, zein can be self-assembled to form nanoparticles through different methods. Zein nanoparticles are often used as a carrier for hydrophobic bioactive substances or as a stabilizers for Pickering emulsions. However, the performance of zein as a nano-carrier material in terms of encapsulation efficiency, stability, and drug release is still unsatisfying. Therefore, scholars have carried out modification studies on zein in order to overcome the above shortcomings while giving them new features, such as pH responsiveness, liver protection activity and so on. In this paper, we reviewed the composition and properties of zein, the different preparation methods of zein nanoparticles, and the physical and chemical modification of zein as a nanocarrier material. In a word, this paper provides theoretical foundation and experimental guidance for the further development of zein into nanocarrier.

Key words: zein; preparation method; nanocarrier; modification

玉米醇溶蛋白(zein),也称玉米朊,是一种天然植物大分子。玉米醇溶蛋白来源广泛、价格低廉、富含多种氨基酸,因其具有良好的生物相容性、自组装特性、骨诱导性以及生物可降解性,在食品、医药等领域有着广泛的研究和应用^[1-4]。近年来,玉米醇溶蛋白作为一种天然高分子材料在药物载体方面的优势已引起了人们广泛的关注。高分子药物载体能有

效地提高药物在体内的稳定性和生物利用度,同时具有提高药物选择性和长效性等优势。通过目前的文献报道可以看出,zein作为药物载体的研究目的主要集中在以下几个方面:一是为了提高难溶性药物的生物利用度、增加药物稳定性,以zein为载体材料研究设计了纳米粒;二是为了减少药物对正常组织器官部位的毒副作用,增加药物作用的选择性,研究设计了具有靶向作用的纳米给药系统。此外,由于玉米醇溶蛋白作为纳米载体材料在包封率、稳定性和药物释放等方面的性能仍然不够理想,因此国内外学者对其进行了改性研究,大致可分为

收稿日期:2020-02-11 接受日期:2020-06-17

基金项目:北京中医药大学中央高效基本科研业务费专项(2018-JYB-XJQ004)

*通信作者 E-mail:landocean28@163.com, dumenzidi123@163.com

物理改性和化学改性两大类,对玉米醇溶蛋白的改性主要集中在改善其亲水能力以及提高纳米粒体系的稳定性,但某些方法改性后的玉米醇溶蛋白拥有特殊的性能,如 pH 响应性^[5]。本文将从玉米醇溶蛋白的组成和性质,玉米醇溶蛋白纳米粒的不同制备方法及其原理,玉米醇溶蛋白作为纳米运载体材料的物理化学改性等方面进行综述,为玉米醇溶蛋白的进一步开发利用提供理论指导。

1 玉米醇溶蛋白的组成与性质

玉米醇溶蛋白存在于玉米的胚乳组织中,是蛋白质的主要储存形式,约占玉米中蛋白质总量的 80%。玉米醇溶蛋白平均分子量在 40 kDa 左右,主要由 α -zein、 β -zein、 γ -zein 和 δ -zein 四类蛋白组成。其中, α -zein 占玉米醇溶蛋白总量的 35%,是分子量为 22 和 24 kDa 两种蛋白的混合物。 β -zein 是一种具有高蛋氨酸的蛋白,分子量为 17 kDa。 γ -zein 含有半胱氨酸,分别由 18 和 27 kDa 两种分子量蛋白组成。 δ -zein 是分子量只有 10 kDa 的小分子蛋白,含量很少。 β -zein 和 δ -zein 都具有类似于 α -zein 的溶解特性。在结构上,玉米醇溶蛋白由大量非极性氨基酸组成,其平均疏水性约是纤维蛋白原和白蛋白等的 50 倍。大量不带电荷的氨基酸残基的存在使玉米醇溶蛋白本身不溶于水,但可溶于一定浓度的乙醇、阴离子表面活性剂、碱性溶液 (pH \geq 11) 或高浓度尿素溶液^[6-8]。此外,玉米醇溶蛋白分子结构中亲水部分和疏水部分区分明显,具有独特的自组装特性、凝胶性、成膜性、抗水、抗油性,并且具有良好的生物相容性、生物粘附性,这些独特的属性,使其在药物输送载体系统、可食性的材料制备等方面具有天然优势^[9]。

2 玉米醇溶蛋白作为纳米运载体的制备方法

2.1 反溶剂沉淀法

反溶剂沉淀法 (anti-solvent precipitation, ASP), 又称相分离法或液-液分散法^[10], 常用于玉米醇溶蛋白纳米粒的制备,其原理为:将玉米醇溶蛋白溶解于良溶剂中 (通常为 70% ~ 80% 乙醇水溶液), 由于玉米醇溶蛋白不溶于水, 因此以水为非溶剂, 将玉米醇溶蛋白溶液与水混合, 该过程使体系中的良溶剂浓度降低, 玉米醇溶蛋白溶解度随之降低, 进而从体系中析出, 由于自身的特性自组装成纳米粒^[11]。制备过程通常为:将玉米醇溶蛋白和难溶性药物溶解于 80% 左右的乙醇溶液中, 配置成一定浓度的母液备用; 将水溶性物质 (如多糖) 溶解于水溶液中, 在

搅拌状态下将乙醇溶液加入到水溶液中或将水溶液加入到乙醇溶液中, 即得自组装而成的玉米醇溶蛋白纳米粒^[12-14]。Li 等^[15] 将 50 mg 玉米醇溶蛋白溶解于 5 mL 80% 乙醇溶液中, 在搅拌状态下用蠕动泵将 15 mL 去离子水滴加入玉米醇溶蛋白溶液中, 并以 1 200 rpm 的速度持续搅拌 3 h 确保乙醇完全蒸发, 得到玉米醇溶蛋白纳米粒。Li 等^[16] 分别用 75% 乙醇溶液和去离子水配置 2% (W/V) 玉米醇溶蛋白溶液和 0.6% (W/V) 可溶性大豆多糖溶液 (pH 4.0), 作为母液备用。将 2 mL 玉米醇溶蛋白母液在搅拌状态下滴加入 38 mL 可溶性大豆多糖溶液中, 持续搅拌 20 min, 制备所得玉米醇溶蛋白和可溶性大豆多糖 (SSPS) 纳米复合物, 粒径大小约为 200 nm, 多分散指数 (PDI) 小于 0.2, 且在 pH 2.0 ~ 8.0 时不产生沉淀, 该纳米复合物可用作食品生物活性分子的递送载体。此外, 有研究表明, 使用反溶剂沉淀法制备玉米醇溶蛋白纳米颗粒过程中给予热处理 (70 °C), 可使制备所得纳米颗粒粒径更小、分布更均匀^[17]。另一项研究表明, 将制备所得的玉米醇溶蛋白纳米粒进行热处理 (90 °C), 当 pH 值为 7.0 时玉米醇溶蛋白纳米粒会发生聚集, 导致粒径增大^[18]。因此, 对玉米醇溶蛋白纳米粒给予不同温度的热处理并控制 pH 值、时间等因素或可用于控制玉米醇溶蛋白纳米粒的粒径大小。ASP 法制备玉米醇溶蛋白纳米粒因其操作简单而得到广泛应用。然而, ASP 法在制备过程中需要使用大量乙醇, 有易燃易爆的风险, 且在生成玉米醇溶蛋白纳米颗粒之后又需将乙醇去除, 该过程增加了工业成本, 不利于工业化生产。

2.2 乳化溶剂蒸发法

乳化溶剂蒸发法将与水互溶的溶剂作为水相, 以与水不互溶的溶剂作为油相, 将水相与油相混合予以搅拌形成纳米乳 (粒), 随后利用旋转蒸发仪除去油相等有机溶剂, 使体系中极性发生变化, 进而诱导玉米醇溶蛋白进行自组装, 得到纳米复合物^[19,20]。Wei 等^[21] 采用乳化溶剂蒸发法制备了玉米醇溶蛋白和藻酸丙二醇酯复合体, 其粒径约为 900 nm, 当玉米醇溶蛋白:藻酸丙二醇酯为 1:3 时对 β -胡萝卜素包封率最高, 该纳米复合物体系能改善 β -胡萝卜素的稳定性, 使其在胃肠道中缓慢释放。Wei 等^[22] 在其随后的另一项研究中, 采用乳化溶剂蒸发法制备了载有辅酶 Q10 的玉米醇溶蛋白-藻酸丙二醇酯-鼠李糖脂三元复合纳米粒, 将玉米醇溶蛋

白、藻酸丙二醇酯、鼠李糖脂先后溶解于 70% 乙醇溶液,将辅酶 Q10 溶解于乙酸乙酯,在均质器搅拌状态下将乙醇溶液与乙酸乙酯溶液进行混合,随后应用旋转蒸发器除去乙醇及乙酸乙酯,得到纳米复合物,其粒径在 80~344 nm 以内。研究表明鼠李糖脂的加入,改善了纳米复合体的理化稳定性、生物相容性以及辅酶 Q10 的包封率。Dai 等^[23] 使用乳化溶剂蒸发法制备了玉米醇溶蛋白和藻酸丙二醇酯复合体系作为 Pickering 乳液的稳定剂,当玉米醇溶蛋白与藻酸丙二醇酯质量比为 10:1 时,制备得复合体粒径为 346 nm,具有合适的界面润湿性,可以有效的稳定 Pickering 乳液。另有研究表明,乳化溶剂蒸发法制备所得玉米醇溶蛋白纳米复合物的粒径大小与其浓度呈正相关,随着玉米醇溶蛋白浓度的增加,粒径变大,易引起颗粒粘连^[24],因此制备粒径适宜的玉米醇溶蛋白纳米复合体需要对载体材料的质量比进行优化筛选。乳化溶剂蒸发法可制备高浓度的玉米醇溶蛋白复合体,但仍需应用乙醇等有机溶剂且所得复合体纳米粒径较大,贮藏稳定性较差。

2.3 pH 偏移法

pH 偏移法又称一步法或 pH 循环法。由于玉米醇溶蛋白可溶于碱性溶液 (pH 11.3~12.7),但难溶于中性或酸性溶液。因此,将玉米醇溶蛋白的碱性溶液用盐酸调节至中性 (pH 7.0),在溶液由碱性向中性变化过程中,玉米醇溶蛋白因溶解度逐渐降低而析出并自组装成纳米粒^[25]。Zhang^[26] 采用 pH 偏移法制备了玉米醇溶蛋白/酪蛋白酸钠/海藻酸钠纳米复合物用于包埋蜂胶,结果表明 pH 偏移法制备所得纳米复合物相比于反溶剂法制备所得纳米复合物粒径及 zeta 电势更小、包封率及载药量更高,并具有很好的 pH 稳定性,在 pH 值 2~8 之间保持稳定,能控制蜂胶在胃肠中的释放,显著提高蜂胶的生物利用度,该体系可用于疏水性物质,如姜黄素、百里香酚、芦丁等的包埋。研究表明,使用盐酸溶液滴定酸化时,由于滴定过程中氢离子不能在体系中分散均匀,易使蛋白质颗粒发生聚集。而 D-葡萄糖酸- δ -内酯 (GDL) 在碱溶液中水解可缓慢释放氢离子,从而逐渐降低体系的 pH 值,与盐酸溶液滴定酸化相比该方法制备所得玉米醇溶蛋白纳米粒粒径更小、分布更均匀^[27]。Sun^[28] 利用藻酸丙二醇酯在可在碱性溶液中部分水解释放氢离子的特性,制备了玉米醇溶蛋白-藻酸丙二醇酯-酪蛋白酸钠三元纳米复合物,可作为高含油量 Pickering 乳液稳定

剂。相比于反溶剂法和乳化溶剂蒸发法,pH 偏移法避免了有机试剂和特殊制备设备的使用,更加安全、简便;传统方法需要用盐酸溶液不断的滴定,使体系的 pH 值下降,这一过程增加了时间成本,且易使蛋白质颗粒聚集,因此通过酯类化合物在碱溶液中水解缓慢释放氢离子从而降低体系 pH 值的方法更适合纳米粒的制备。

2.4 电喷雾法/静电纺丝法

电喷雾法通过使用高压静电场在玉米醇溶蛋白及药物溶液内部施加压力,破坏液体的表面张力,在表面形成超薄液滴,随后液滴被喷射而出,液滴中的溶剂在室温下蒸发,由于库仑斥力作用玉米醇溶蛋白随之形成干燥胶囊^[29,30]。研究表明,玉米醇溶蛋白在乙醇水溶液中表现出牛顿流体行为,在电喷雾法制备纳米粒过程中发生反弹,形成均匀、致密球状纳米胶囊^[30]。Bhushani 等^[31] 应用电喷雾技术制备了封装绿茶儿茶素的玉米醇溶蛋白纳米胶囊,当玉米醇溶蛋白溶液的浓度为 5% (W/W),所得纳米胶囊为 157 nm 的球形单分散纳米粒,该纳米胶囊显著改善了绿茶儿茶素的体外胃肠道稳定性和 Caco-2 细胞单层通透性。此外电喷雾法也可用于水溶性成分的封装,Agustin 等^[32] 报道了电喷雾法制备没食子酸/玉米醇溶蛋白纳米粒,在高电压 (15 kV)、低流速 (0.1 mL/h) 和短距离 (10 cm) 条件下可制备出粒径较小的纳米粒。电喷雾法可直接制备得到固体纳米粒,相比于喷雾干燥法不需要加热,适用于挥发油、热不稳定性成分纳米粒的制备,所得纳米颗粒粒径更小,且制备方法简便,适合工业化生产。

静电纺丝法与电喷雾法的原理及制备仪器相同,不同之处在于静电纺丝法会在静电场的作用下形成泰勒锥,从而形成丝状纳米纤维^[33]。静电纺丝法制备所得玉米醇溶蛋白纳米纤维不仅保有了玉米醇溶蛋白本身的优良特性,还具有纤维直径小、孔隙率大、比表面积大、透气性强、柔韧性好等特点,被广泛应用于组织工程支架、食品抑菌、过滤膜、药物递送、生物技术等领域^[33-35]。

2.5 其他方法

此外,一些新兴方法如连续双通道微流化法、超临界流体技术、超声辅助反溶剂法、微流控技术等也可用于制备玉米醇溶蛋白纳米粒^[36-39]。连续双通道微流化法制备玉米醇溶蛋白纳米粒的原理与反溶剂法相同。研究表明,连续双通道微流化方法将溶剂相的玉米醇溶蛋白乙醇溶液与反溶剂相的酪蛋白

水溶液高速碰撞,可产生强烈的剪切、湍流和空化力,确保两相溶液的充分混合和溶解,在不同条件下可制备出粒径在 120 ~ 1 000 nm 以内的玉米醇溶蛋白粒,由于该方法可持续形成纳米粒,可用于工业化生产^[36]。此外,超声辅助反溶剂法借助内置超声反溶剂渗析技术也可实现连续化的生产,制备粒径可控的单分散纳米粒,具有良好的工业应用前景^[38]。

3 玉米醇溶蛋白的改性

由于玉米醇溶蛋白具有良好的生物相容性、两亲性、自组装性,常被用作运载体材料包封疏水性物质以改善其水溶性、稳定性以及吸收特性等,广泛应用于食品、医药等领域。但其作为运载体材料仍然存在一些问题,例如:包封率低、水溶性差、药物突释、较差的稳定性及冻干后再分散性较差等,这些不利的因素使其在实际应用中受到限制^[40-42]。因此国内外不少学者开始关注玉米醇溶蛋白的改性修饰,从而提高其功能性质,扩展应用场景。目前,对玉米醇溶蛋白的改性研究可大致分为物理改性和化学改性两大类。

3.1 物理改性

3.1.1 与多糖复合

由于玉米醇溶蛋白纳米粒子的高疏水性在进入人体后很容易被免疫系统攻击,从而降低药物的生物利用率。而多糖具有很好的水溶性,能够与玉米醇溶蛋白通过静电、疏水、氢键等作用力相结合,此外,通过改变多糖的类型、离子强度、浓度、环境 pH 值以及温度等因素可以调控蛋白质-多糖复合物的性质^[26]。因此,为了进一步提高运载体体系的效率,研究人员利用玉米醇溶蛋白与多糖间的相互作用,制备出玉米醇溶蛋白-多糖自组装复合载体,用以平衡纳米粒子的亲水-疏水性,减少免疫系统的攻击,同时研究发现多糖的引入可提高药物的包封率。Liang^[43]以玉米醇溶蛋白为主要基材,以疏水性药物紫杉醇或疏水性营养素姜黄素为模型负载物,通过自组装的方式分别与两种不同形式的多糖(阴离子多糖-羧甲基纤维素钠和阳离子多糖-季铵盐壳聚糖)自组装形成纳米复合体,提高了药物的包封率和稳定性。其中,玉米醇溶蛋白/羧甲基纤维素钠纳米运载体带负电荷,而玉米醇溶蛋白/季铵盐壳聚糖纳米运载体带正电荷。因此,在药物运载体系统设计中可根据用药目的,将玉米醇溶蛋白与不同类型的多糖复合形成带有不同电性的纳米运载体。此外,玉米醇溶蛋白-多糖复合物还能改善单一蛋白载

体在胃肠道下的稳定性,Chang 等^[44]使用酪蛋白酸盐,玉米醇溶蛋白和三种多糖(果胶,羧甲基纤维素和阿拉伯树胶),研究了蛋白质-多糖纳米复合体的形成。结果表明应用果胶及羧甲基纤维素所得酪蛋白-玉米醇溶蛋白-多糖复合物纳米颗粒,粒径较小(160 ~ 210 nm)且分布均匀,外观呈球形,包封率高达 80%,具有较慢的释放速度及良好的抗氧化活性,喷雾干燥形成粉末后在水中分散性良好,并可在模拟胃肠道条件中保持完整性,表明该体系用于口服给药具有良好的前景。

3.1.2 与表面活性剂复合

表面活性剂具有强大的增溶作用,能够与疏水性球蛋白结合从而提高水不溶性蛋白的亲水能力,一些小分子表面活性剂可以降低表面疏水性,增加静电,防止玉米醇溶蛋白纳米粒子的聚集和空间排斥,常用于改善玉米醇溶蛋白纳米粒子的包封率、物理稳定性及某些功能特性^[26,45]。卵磷脂是一种具有良好生物相容性的表面活性剂。Gao 等^[46]构建了玉米醇溶蛋白-卵磷脂复合纳米粒用于包裹表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG),结果表明,EGCG 包封率从玉米醇溶蛋白纳米粒的 46.3% 提高到了玉米醇溶蛋白-卵磷脂复合纳米粒的 73.2%。玉米醇溶蛋白-卵磷脂-EGCG 复合纳米粒在光照、热稳定性、酸碱稳定性等实验中均表现出良好的稳定性,并提高了 EGCG 的抗氧化能力,表明玉米醇溶蛋白-卵磷脂复合体有利于活性成分的保护和长效利用。Sun 等^[47]对 pH 7.0 下不同浓度的藻酸丙二醇酯(PGA)与玉米醇溶蛋白形成的二元配合物进行了研究,结果表明,PGA 的存在增强了玉米醇溶蛋白胶体体系的物理稳定性和热稳定性,但随着 PGA 掺入比例的增加,玉米醇溶蛋白颗粒的尺寸从纳米级增加到微米级,当玉米醇溶蛋白与 PGA 之间以 2:1 和 1:1 的质量比相互作用后观察到直径的团块和不规则形状的聚集体,从而导致玉米醇溶蛋白胶体分散体的浊度大大提高。因此,应控制玉米醇溶蛋白与表面活性剂的质量比,原则上以玉米醇溶蛋白为主材料,尽可能减少表面活性剂的用量,避免制备所得复合体粒径过大或发生聚集。Hu 等^[48]首先通过反溶剂沉淀法制备玉米醇溶蛋白纳米粒,随后进行静电沉积以形成藻酸盐壳,所得纳米粒具有 80 nm 的核及 40 nm 的壳。实验表明,该纳米复合体系具有相对良好的稳定性:当 pH 值为 3 ~ 8 时稳定性良好,但由于电荷损失,当 pH 值为 2 时发生聚集。

此外该纳米复合体系还具有很强的离子稳定性和热稳定性(pH 7.0)。从粒径控制上看,将玉米醇溶蛋白制备成纳米粒后,再通过适宜的方法在其表面形成一层壳,这样的制备过程能得到粒径更小、更均一的纳米复合体,并可避免纳米复合体的聚集。

3.1.3 与蛋白复合

玉米醇溶蛋白的等电点为 pH 5~6,在中性及生理环境下不稳定易发生聚集。针对这些问题,Sabra 等^[49]以玉米醇溶蛋白为核心材料包裹雷帕霉素和沃戈宁,之后以玉米醇溶蛋白纳米粒为核心,在其上附着亲水乳铁蛋白形成壳状电晕,用以增强肿瘤靶向,并延长纳米载体的全身循环,再辅以戊二醛交联以减小粒径并改善胶束稳定性。该纳米复合体系能够相对较快的释放出沃戈宁,随后雷帕霉素从玉米醇溶蛋白核心缓慢释放。这种释放顺序可能有助于沃戈宁抑制外排泵,从而使肿瘤细胞对雷帕霉素更加敏感。有趣的是,由于乳铁蛋白壳的刷状结构,纳米胶束表现出良好的血液相容性以及良好的血清稳定性。该纳米递送系统中的雷帕霉素和沃戈宁在 MCF-7 乳腺癌细胞和 Ehrlich 腹水肿瘤动物模型中表现出协同抗肿瘤作用。

为了克服单一玉米醇溶蛋白载体冻干后再分散性及稳定性较差的问题,在不使用乙醇等其他有机溶剂的情况下制备玉米醇溶蛋白纳米粒,实现“绿色生产”。Wang 等^[50]通过低能自乳化技术,以玉米醇溶蛋白和酪蛋白酸盐(NaCas)作为共乳化剂制备纳米乳液,将玉米醇溶蛋白或 NaCas 溶解于碱溶液中(pH 11.5),随后将热碱中去质子化的丁香酚以不同的质量比在 pH 11.5 下添加到 NaCas/玉米醇溶蛋白混合物中,辅以搅拌(600 rpm),然后将 pH 中和至 7.0,所得纳米复合体粒径为 109~139 nm,外观呈球形,包封率达 84.24%,该体系能在室温下储存超 30 天,经过喷雾干燥或冷冻干燥后仍具有较好的分散性。

3.1.4 与多酚复合

多酚是植物体内重要的次级代谢产物,富含羟基,具有抗氧化、抗衰老等功能活性,能够与富含脯氨酸的玉米醇溶蛋白发生氢键、疏水及静电相互作用。因此多酚与玉米醇溶蛋白的纳米复合体具有很好的稳定性及更强的抗氧化能力^[26,51]。玉米醇溶蛋白-多酚复合物多用于提高 Pickering 乳液的稳定性。Liu 等^[52]将玉米醇溶蛋白水解得到玉米醇溶蛋白肽,水解后玉米醇溶蛋白的极性基团和疏水性残

基暴露更加彻底,更容易发生自组装。随后构建玉米醇溶蛋白肽-丁香酚纳米复合粒子用于制备 Pickering 乳液,由于丁香酚的加入,玉米醇溶蛋白分子间作用力减弱,自组装效果变差,但已存在的自组装体系,由于竞争的存在更为稳定,因此具有更好的乳化稳定性和乳液稳定性。Zou 等^[53]通过反溶剂法制备了玉米醇溶蛋白/鞣酸纳米复合颗粒,用于 Pickering 乳液的制备。经圆二色谱和小角 X 射线散射仪分析,表明鞣酸与玉米醇溶蛋白结合后,其构象发生了变化,但未改变其超分子结构。鞣酸的加入可以调控玉米醇溶蛋白的表面湿润性,增强了界面反应性,但其表面电荷并没有减少。玉米醇溶蛋白/鞣酸纳米复合颗粒能稳定油滴并能够诱导油滴和蛋白颗粒之间形成连续的网络,从而形成稳定的 Pickering 乳液。

3.1.5 与无机物复合

多酚含有大量的酚羟基能够通过疏水和氢键作用与蛋白质相结合,而其大量的邻酚羟基可以通过配位键与金属离子结合在蛋白质分子形成一层包被膜,从而使蛋白质分子具备新的特性。为了提高抗癌药物的疗效、降低毒副性,赋予运载体定向释放的性质,Liang^[43]在已制备好的玉米醇溶蛋白纳米粒子表面通过金属-蛋白质螯合作用形成一层单宁酸-金属离子包被膜,通过膜的 pH-响应性崩解,赋予纳米粒子 pH-响应性释药的性质,且包被于纳米粒子表面的单宁酸可以原位还原金纳米粒子,因此该体系还可以联合光热治疗,为癌症疗法提供了新思路。但该体系并没有设计靶头,因此可以在该体系中引入靶向配体,使其肿瘤靶向效率进一步提高。

ZnO 是一种大小为 10~30 nm 的针状纳米材料,可以通过脂质过氧化作用选择性杀死人源白血病 HL60 癌细胞,而不伤害正常细胞。Wang 等^[54]合成了棒状玉米醇溶蛋白共轭的 ZnO/Cd(OH)Cl 分级纳米复合材料,实验证明,纳米复合材料通过脂质过氧化介导的膜分解途径表现出对肿瘤细胞的高效杀伤能力。BALB/c 小鼠的安全性研究未观察到注射过敏反应、溶血和细胞毒性。而纳米复合材料在肝脏和肾脏中存在蓄积,这将有助于靶向治疗这些区域性癌症。Hu^[55]制备了适用于多酶共固定磁性纳米复合材料,首先制备玉米醇溶蛋白/Fe₃O₄ 磁性纳米粒子并在该纳米粒子表面包覆聚多巴胺层,该纳米复合体具有良好的超顺磁性、复溶性和稳

定性,并保有 Fe_3O_4 的晶体结构。对该纳米复合体进行巯基聚乙二醇羧基修饰后,用于共固定化葡萄糖氧化酶和辣根过氧化物酶,固定化后两酶的酶活保留率可达 70% 以上,表明该复合体系是固定化多酶的良好载体。此外,该体系具有超顺磁性,因此可给予外部磁场,引导纳米粒子实现靶向给药。

3.2 化学改性

3.2.1 糖基化改性

为了改善玉米醇溶蛋白的水溶性、稳定性,将其与亲水性多糖以共价键的方式结合,得到兼具两者功能特性的产物,这就是玉米醇溶蛋白的糖基化改性。目前,糖基化改性主要包括美拉德途径和转谷氨酰胺酶催化两条途径。其中,美拉德反应应用较多,但其存在反映温度高、耗时长、易产生致癌、致突变产物及糖化程度不易控制等缺点。转谷氨酰胺酶途径相对而言反应特异性强、反应条件温和、反应产物更加安全^[26,56]。Qu 等^[56]以含有伯胺基团的 *D*-氨基半乳糖为酰基受体,通过谷氨酰胺转氨酶催化途径对玉米醇溶蛋白进行糖基化改性。结果表明,糖基化改性对玉米醇溶蛋白结构性质影响较小,而热稳定性、抗氧化活性和乙醇脱氢酶激活率均显著提高,提示糖基化改性后的玉米醇溶蛋白具有护肝活性。Kang 等^[57]利用木糖和葡萄糖两种还原糖分别对玉米醇溶蛋白进行糖接枝改性,改性后的玉米醇溶蛋白产物用于虾青素的包埋。结果表明,改性后玉米醇溶蛋白发生了一定程度的展开,对虾青素的包封率提高了 10%,并显著提高了虾青素的热稳定性。李海明^[58]系统的研究了还原糖对玉米醇溶蛋白进行接枝改性的接枝条件对接枝效果的影响。研究发现,当溶剂为 80% (V/V) 乙醇,玉米醇溶蛋白浓度为 20% (W/V),糖与蛋白质质量比为 2:1,反应温度 115 °C,反应时间为 30 min,反应 pH 值为 8.0 时为最优葡萄糖-玉米醇溶蛋白接枝条件,接糖量为 2.59%。玉米醇溶蛋白糖接枝改性后亲水性显著提高,等电点向酸方向偏移,采用反溶剂法制备所得纳米粒粒径为 63 nm,相比未改性玉米醇溶蛋白制备所得纳米粒粒径更小。应用喷雾造粒法制备改性玉米醇溶蛋白-虾青素复合纳米粒,场发射扫描电镜显示所得复合纳米粒可能为空心塌陷粒子,差示量热扫描仪表明复合纳米粒为均一的复合体系,虾青素均匀分布在复合纳米粒中,而不是典型的核-壳结构。

3.2.2 磷酸化改性

磷酸化修饰是蛋白质改性的常用方法之一,磷酸盐可以选择性的与蛋白质侧链上的赖氨酸、丝氨酸、苏氨酸等活性基团反应,磷酸化修饰后的蛋白质溶解、凝胶、黏度、乳化等特性得到改善^[59]。磷酸化主要可以通过酶促反应和化学修饰两种途径达成,酶促磷酸化可以在较为温和的条件下实现蛋白质的功能改性,但不能带来足够的磷酸基团;而化学修饰法可以对蛋白质进行更程度的磷酸化且成本较低^[60]。Yang 等^[60]应用三聚磷酸钠对玉米醇溶蛋白进行了磷酸化修饰,结果表明玉米醇溶蛋白的磷酸化归因于色氨酸和酪氨酸残基的相互作用,磷酸化后的玉米醇溶蛋白物理稳定性得到改善。Hao 等^[61]应用三聚磷酸钠对玉米醇溶蛋白进行了磷酸化修饰,应用磷酸化后玉米醇溶蛋白作为载体材料包封阿维菌素用作农药。结果表明,磷酸化后玉米醇溶蛋白对阿维菌素的包封率达 81.52%,所得纳米粒粒径在 174 ~ 278 nm 之间,具有极好的稳定性和抗紫外线性,并增强了液体与叶面之间的黏附能力,从而减少了农药的流失。此外,磷酸化后的玉米醇溶蛋白具有 pH 响应性,pH 响应行为归因于磷酸盐的质子化和去质子化,从而在酸性条件下实现了相对较快的释放。

3.2.3 去酰胺改性

去酰胺化是指将玉米醇溶蛋白中的中性氨基酸(天冬酰胺和谷氨酰胺)水解为亲水性氨基酸(天冬氨酸和谷氨酸),从而改善其亲水性,同时使蛋白质的结构展开,提高蛋白质的功能性质^[26]。去酰胺化可以通过化学法、物理法、酶解法实现。Hong^[62]分别采用以上三种方法对玉米醇溶蛋白进行了去酰胺化改性。化学法改性中,以酒石酸、苹果酸和柠檬酸三种酸分别作为改性剂,结果表明,当酸改性剂的用量在 20% ~ 25% 之间,反应时间在 5 ~ 5.5 h 之间,温度在 80 ~ 85 °C 之间时能得到最佳改性效果,此时玉米醇溶蛋白在水中溶解度最高为 14.73%;而应用木瓜蛋白酶进行酶解法改性,改性后玉米醇溶蛋白在水中溶解度达 34.9%,且反应条件更加温和:反应时间 2 h,pH 10.0,温度 30 °C,酶用量 2.0%;采用微波法进行物理改性,改性后玉米醇溶蛋白在水溶解度为 13.9%。由此可见酶解法相比于化学法和物理法而言具有改性更完全、反应条件更温和等优势。Dong^[63]采用化学法对玉米醇溶蛋白进行了去酰胺化改性,注重探讨改性后玉米醇溶蛋白结

构变化与功能性提高方面的关系,并对改性溶剂的影响进行了研究。其以十二烷基磺酸钠和碱为改性剂研究了不同极性介质(水和70%乙醇)对玉米醇溶蛋白改性的影响。结果表明,以极性较强的水作为介质改性所得玉米醇溶蛋白在水中的分散性优于以70%乙醇作为介质改性所得蛋白。同时不同极性的介质对改性后玉米醇溶蛋白的结构形态有所影响,在弱极性介质中,玉米醇溶蛋白形成球状颗粒,具有较大粒径;而在强极性介质中球状结构被破坏,形成无规则的颗粒,粒径较小。从不同的改性剂来看,碱改性能够改善玉米醇溶蛋白的亲水性,且改性效果优于十二烷基磺酸钠,而这可能与碱改性的玉米醇溶蛋白具有较强的 α -螺旋恢复能力有关。

3.2.4 羧甲基化改性

玉米醇溶蛋白中富含苏氨酸、丝氨酸和缬氨酸,其中羟基为玉米醇溶蛋白的改性提供了反应位点,羟基能够在催化剂的作用下羧甲基化,从而改善玉米醇溶蛋白的亲水性并增强其在酸中的不溶性和碱中的溶解性^[64]。Yin等^[64]应用氯乙酸在弱碱性条件下对玉米醇溶蛋白进行改性,得到羧甲基玉米醇溶蛋白。实验证明,羧甲基玉米醇溶蛋白具有pH响应性,能够在pH 6.8的磷酸盐缓冲液中快速大量释放负载的模型药物;动物实验进一步证明羧甲基玉米醇溶蛋白在胃中不溶解释放药物,而在肠中能溶解释放药物,因此羧甲基玉米醇溶蛋白可作为新型pH响应性生物材料用于肠溶制剂等。

3.2.5 嵌段共聚物

将亲水性链段通过共价键偶联至玉米醇溶蛋白上得到两亲性嵌段共聚物,由于亲水性链段的存在,嵌段共聚物的亲水性增加,其作为一种新的纳米运载体材料具有更加优良的性质。Song等^[65]合成了一种新型嵌段共聚物:甲氧基聚乙二醇(mPEG)接枝的玉米醇溶蛋白(mPEG-g- α -玉米醇溶蛋白)。该聚合物可在水中自组装形成核壳纳米粒,粒径为90 nm,其临界胶束浓度为0.02 mg/mL,对细胞毒性低,生物相容性良好。用其包裹模型药物在37℃下体外释放符合零级释放曲线。Song^[66]采用聚2-(二甲氨基)甲基丙烯酸乙酯(PDMAEMA)和玉米醇溶蛋白进行接枝反应,得到了具有pH响应性的接枝共聚物(PDMA-g- α -zein)。该聚合物具有较高的内化效率和良好的血清稳定性,并能维持长时间的稳定循环稳定性,相比mPEG-g- α -玉米醇溶蛋白具有更好的生物相容性。

4 总结与展望

玉米醇溶蛋白由于其特殊的物理化学性质成为理想的药物递送材料,用于包裹疏水性药物,提高药物水溶性和稳定性,具有广阔的应有前景。目前,玉米醇溶蛋白纳米粒的制备方法主要有反溶剂法、pH偏移法、乳化溶剂蒸发法、电喷雾法等,每种方法各有优劣。其中反溶剂法为应用最多的方法,具有操作简便,无需特殊仪器等优点,但需要用到乙醇等有机试剂。pH偏移法最大的优点是不需要使用有机溶剂,但增加了时间成本。乳化溶剂蒸发法可制备高浓度的纳米颗粒,但需要用到特殊设备及有机溶剂。而电喷雾法可直接得到干燥的纳米颗粒,并可用于水溶性成分纳米粒制备,但需要用到特殊仪器设备。实验中可根据不同目的选用合适的制备方法。

单一的玉米醇溶蛋白作为药物的载体材料,具有包封率低、物理稳定性差、药物突释、水溶性差、冻干复溶性差等问题,为了改善此类问题,需要对玉米醇溶蛋白进行改性修饰。目前,常用的改性方法可分为物理方法和化学方法。物理方法主要通过引进新的载体材料与玉米醇溶蛋白形成纳米复合体,从而克服相关问题。而化学方法主要通过化学反应将玉米醇溶蛋白某些基团功能化或通过共价键结合某些链段形成聚合物。对玉米醇溶蛋白进行改性修饰,不仅可以改善其水溶性差、包封率低、稳定性差等缺点,还可以通过适当方法使玉米醇溶蛋白纳米粒具备特殊的性质,如pH响应性、靶向性等。通过物理改性,可以选用具有pH响应特性的材料与玉米醇溶蛋白组成纳米复合运载体,使整个药物递送系统在特定pH值下快速释放药物;而选用磁性材料与玉米醇溶蛋白组成纳米复合体,可在外部给予磁场引导实现靶向治疗,在此基础上还可联合光热治疗;此外,选用温敏性材料与玉米醇溶蛋白组成纳米复合体,使整个药物运载体体系能对不同温度做出响应,实现特殊的给药目的。化学改性通过改变玉米醇溶蛋白的某些化学基团,从而获得了一些额外的性质,如糖基化后具有护肝活性,磷酸化、羧甲基化后具有pH响应性等,但化学改性后玉米醇溶蛋白的性质改变是否仅限于此,目前研究关注较少,有待进一步的深入研究;此外,可通过化学反应给玉米醇溶蛋白接上靶向配体,使其具备靶向能力。采取适当的改性方法可以提高玉米醇溶蛋白的功能性质,将其应用于食品、医药领域具有很好的潜力。但

目前较多研究仅停留在对玉米醇溶蛋白的改性上,将其作为一种新的材料应用于纳米运载体系统并进行生物评价的研究较少,值得进一步的深入研究。

参考文献

- 1 Wang D. Research Progress on Hydrophilic modification of zein and carrier application [J]. *Anhui Chem Ind (安徽化工)*, 2018, 44(6):14-15.
- 2 Penalva R, et al. Zein- based nanoparticles improve the oral bioavailability of resveratrol and its anti-inflammatory effects in a mouse model of endotoxic shock [J]. *J Agr Food Chem*, 2015, 63:5603-5611.
- 3 Singh S, et al. Microwave-assisted micro-encapsulation of phase change material using zein for smart food packaging applications [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2017:1-9.
- 4 Li M, et al. Biocompatibility of zein scaffold and its application in periodontal defect repair [J]. *Chin J Tissue Eng Res (中国组织工程研究)*, 2016, 20:3726- 3731.
- 5 Dong H. Research progress on modification of hydrophilic zein [J]. *Chin J Coloids Polym (胶体与聚合物)*, 2019, 37(4):184-187.
- 6 Li F. Preparation, characterization of zein-based nano/microparticles and their biocompatibility and immunogenicity evaluation [D]. Changchun: Jilin University (吉林大学), 2018.
- 7 Sousa FFO, et al. Use of ¹H NMR STD, WaterLOGSY, and Langmuir monolayer techniques for characterization of drug-zein protein complexes [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85:790-798.
- 8 Zhao Y, et al. The progress of corn gliadin [J]. *Cereals Oils (粮食与油脂)*, 2015, 28(1):11-15.
- 9 Wang LJ. Fabrication of zein colloid particles and their applications [D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2014.
- 10 Soltani S, et al. Two-step sequential cross-linking of sugar beet pectin for transforming zein nanoparticle-based Pickering emulsions to emulgels [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 136:738-743.
- 11 Zhong QX, et al. Zein nanoparticles produced by liquid - liquid dispersion [J]. *Food Hydrocolloid*, 2009, 23: 2380-2387.
- 12 Tang YW, et al. Regulation of zein-polyphenol nanoparticles on the stability of pickering emulsion [J]. *Food Ferment Ind (食品与发酵工业)*, 2019, 45(11):280-285.
- 13 Wang LJ. Fabrication of zein colloid particles and their applications [D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2014.
- 14 Li KK. Development of synthesizing zein nanoparticles and its antimicrobial films [D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2013.
- 15 Li F, et al. Size-controlled fabrication of zein nano/microparticles by modified anti-solvent precipitation with/without sodium caseinate [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12:8197-8209.
- 16 Li H, et al. Fabrication of stable zein nanoparticles coated with soluble soybean polysaccharide for encapsulation of quercetin [J]. *Food Hydrocolloid*, 2019, 87:342-351.
- 17 Wang L, et al. Heat-induced self-assembly of zein nanoparticles: fabrication, stabilization and potential application as oral drug delivery [J]. *Food Hydrocolloid*, 2019, 90:403-412.
- 18 Hu K, et al. Fabrication of surfactant-stabilized zein nanoparticles: A pH modulated antisolvent precipitation method [J]. *Food Res Int*, 2014, 64:329-335.
- 19 Zhang JR, et al. Effect of different wall materials on the preparation of antarctic krill oil nanoemulsion by emulsifying solvent evaporation method [J]. *J Dalian Polytech Univ (大连工业大学学报)*, 2018, 37:157-162.
- 20 Sun CX, et al. Progress in preparation method, structural characterization and functional properties of zein-polysaccharide nanocomposites [J]. *Food Sci (食品科学)*, 2019, 1-12.
- 21 Wei Y, et al. Structure, physicochemical stability and *in vitro* simulated gastrointestinal digestion properties of β -carotene loaded zein-propylene glycol alginate composite nanoparticles fabricated by emulsification-evaporation method [J]. *Food Hydrocolloid*, 2018, 81:149-158.
- 22 Wei Y, et al. Enhanced stability, structural characterization and simulated gastrointestinal digestion of coenzyme Q10 loaded ternary nanoparticles [J]. *Food Hydrocolloid*, 2019, 94:333-344.
- 23 Dai L, et al. Composite zein-propylene glycol alginate particles prepared using solvent evaporation: characterization and application as pickering emulsion stabilizers [J]. *Food Hydrocolloid*, 2018, 85:281-290.
- 24 Karthikeyan K, et al. Development and characterization of zein-based micro carrier system for sustained delivery of aceclofenac sodium [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2012, 13(1):143-149.
- 25 Morris L. Purification and recovery of zein; US2733234 A [P]. 1956-01-31.
- 26 Zhang H. Fabrication and properties of zein based propolis delivery system by anti-solvent precipitation and pH shifting [D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University (浙江工商大学), 2019.
- 27 Sun CX, et al. Effects of acidification by glucono-delta-lactone or hydrochloric acid on structures of zein-caseinate nanocomplexes self-assembled during a pH cycle [J]. *Food*

- Hydrocolloid, 2018, 82: 173-185.
- 28 Sun CX. Fabrication, characterization and application of zein-based composite colloidal particles [D]. Beijing: China Agricultural University (中国农业大学), 2018.
- 29 Miguel GA, et al. Oxidative stability and physical properties of mayonnaise fortified with zein electrospayed capsules loaded with fish oil [J]. *J Food Eng*, 2019, 263: 348-358.
- 30 Rodríguez-Félix F, et al. Preparation and characterization of quercetin-loaded zein nanoparticles by electrospaying and study of in vitro bioavailability [J]. *J Food Sci*, 2019, 84: 2883-2897.
- 31 Bhushani JA, et al. Nanoencapsulation of green tea catechins by electrospaying technique and its effect on controlled release and in-vitro permeability [J]. *J Food Eng*, 2017, 199: 82-92.
- 32 Do Evangelho JA, et al. Thermal and irradiation resistance of folic acid encapsulated in zein ultrafine fibers or nanocapsules produced by electrospinning and electrospaying [J]. *Food Res Int*, 2019, 124 (SI): 137-146.
- 33 Wang YJ. Preparation of wheat gliadin nanofibers by electrospinning and characteristic [D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2017.
- 34 Li J, et al. Preparation of zein-based nanofiber antibacterial membrane by electrospinning [J]. *Food Ferment Ind (食品与发酵工业)*, 2019, 45 (10): 104-109.
- 35 He ML, et al. Characterization of morphology and properties of electrospun zein micro/nanofibers [J]. *J Donghua Univ (东华大学学报: 自科版)*, 2017, 43: 316-321.
- 36 Ebert S, et al. Continuous production of core-shell protein nanoparticles by antisolvent precipitation using dual-channel microfluidization: caseinate-coated zein nanoparticles [J]. *Food Res Int*, 2017, 92: 48-55.
- 37 Li SN, et al. Preparation of zein nanoparticles by using solution-enhanced dispersion with supercritical CO₂ and elucidation with computational fluid dynamics [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 3485-3494.
- 38 Feng JL. Study of Zein self-assembly using ultrasonic antisolvent membrane dialysis process [D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2017.
- 39 Feng Y, et al. Co-assembly of nisin and zein in microfluidics for enhanced antilisterial activity in Queso Fresco [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2019, 111: 355-362.
- 40 Zhao XJ. The Preparation, mechanism and application studies of natamycin nanodispersion system [D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University (浙江工商大学), 2019.
- 41 Jiao Y, et al. Preparation and characterization of lutein loaded in zein nanoparticles [J]. *Food Mach (食品与机械)*, 2019, 35 (7): 7-12.
- 42 Tian YF, et al. Preparation and properties of sulforaphane-zein nano-aqueous dispersion [J]. *Food Ferment Ind (食品与发酵工业)*, 2019, 45 (1): 121-127.
- 43 Liang HS. Fabrication and biological evaluation of multifunctional zein based delivery system [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University (华中农业大学), 2017.
- 44 Chang C, et al. Caseinate-zein-polysaccharide complex nanoparticles as potential oral delivery vehicles for curcumin: effect of polysaccharide type and chemical cross-linking [J]. *Food Hydrocolloid*, 2017, 72: 254-62.
- 45 Deng ZD, et al. Preparation and antioxidant properties of zein-lecithin-quercetin nanoparticles [J]. *Food Ferment Ind (食品与发酵工业)*, 2019, 45 (23): 103-108.
- 46 Gao J, et al. Preparation and stability analysis of zein-lecithin composite nanoparticles transported EGCG system [C]. *Food Summit in China 2019 & 16th Annual meeting of CIFST (中国食品科学技术学会第十六届年会暨第十届中美食品业高层论坛论文摘要集)*, 2019: 330-331.
- 47 Sun CX, et al. Formation and characterization of the binary complex between zein and propylene glycol alginate at neutral pH [J]. *Food Hydrocolloid*, 2017, 64: 36-47.
- 48 Hu K, et al. Fabrication of biopolymer nanoparticles by antisolvent precipitation and electrostatic deposition: zein-alginate core/shell nanoparticles [J]. *Food Hydrocolloid*, 2015, 44: 101-108.
- 49 Sabra SA, et al. Self-assembled amphiphilic zein-lactoferrin micelles for tumor targeted co-delivery of rapamycin and wogonin to breast cancer [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 128: 156-169.
- 50 Wang L, et al. Eugenol nanoemulsion stabilized with zein and sodium caseinate by self-assembly [J]. *J Agr Food Chem*, 2017, 65 (14): 2990-2998.
- 51 Tang YW, et al. Regulation of zein-polyphenol nanoparticles on the stability of pickering emulsion [J]. *Food Ferment Ind (食品与发酵工业)*, 2019, 45 (11): 280-285.
- 52 Liu RQ, et al. Preparation and properties of Pickering emulsion stabilized by zein peptide-eugenol nanocomposite particle [J]. *Cereals Oils (粮食与油脂)*, 2019, 32 (3): 45-49.
- 53 Zou Y, et al. Pickering emulsion gels prepared by hydrogen-bonded zein/tannic acid complex colloidal particles [J]. *J Agr Food Chem*, 2015, 63: 7405-7414.
- 54 Wang HJ, et al. Green self-assembly of zein-conjugated ZnO/Cd(OH)Cl hierarchical nanocomposites with high cytotoxicity and immune organs targeting [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24387.
- 55 Hu SS. Core-shell magnetic nanocomposites: fabrication and

- enzyme immobilization[D]. Wuxi:Jiangnan University(江南大学),2019.
- 56 Qu Y, et al. Effects of D-galactosamine modification on structural properties and biological activities of zein[J]. Chin Oils Fats(中国油脂),2019,44:75-80.
- 57 Kang XF, et al. Encapsulation of astaxanthin in zein-saccharide graft reaction products[J]. Food Sci(食品科学),2018,39(7):168-173.
- 58 Li HM. Grafting modification of zein and its application[D]. Hangzhou:Zhejiang University(浙江大学),2016.
- 59 Luo J, et al. Phosphorylation of zein and its structure[J]. Mod Food Sci Tech(现代食品科技),2015,31(8):88-94.
- 60 Yang SF, et al. Effect of sodium tripolyphosphate incorporation on physical, structural, morphological and stability characteristics of zein and gliadin nanoparticles[J]. Int J Biol Macromol,2019,136:653-660.
- 61 Hao Li, et al. Phosphorylated zein as biodegradable and aqueous nanocarriers for pesticides with sustained-release and anti-UV properties [J]. J Agr Food Chem, 2019, 67: 9989-9999.
- 62 Hong Y. Improvement of zein solubility in water[D]. Changchun:Jilin Agricultural University(吉林农业大学),2013.
- 63 Dong SR. Relationships between structural morphology and functional properties of modified zein[D]. Harbin:Northeast Agricultural University(东北农业大学),2017.
- 64 Yin HY, et al. Preparation, characterization and application of a novel biodegradable macromolecule: carboxymethyl zein [J]. Int J Biol Macromol,2015,72:480-486.
- 65 Song RG, et al. Preparation and characterization of mPEG-g- α -zein biohybrid micelles as a nano-carrier [J]. J Appl Polym Sci,2015,132(38):42555.
- 66 Song RG. Study on the modification and physicochemical properties of α -zein[D]. Changchun:Jilin University(吉林大学),2016.

《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委(以姓氏笔划为序)

Members

王红兵	戈惠明	尹文兵	尹 胜	吕兆林	刘相国
WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LV Zhaolin	LIU Xiangguo
孙昊鹏	孙桂波	李良成	李国友	邱 莉	汪海波
SUN Haopeng	SUN Guibo	LI Liangcheng	LI Guoyou	QIU Li	WANG Haibo
沐万孟	张炳火	陈益华	林昌俊	欧阳杰	易华西
MU Wanmeng	ZHANG Binghuo	CHEN Yihua	LIN Changjun	OU Yangjie	YI Huaxi
罗应刚	周 文	胡友财	袁 涛	夏永刚	高慧敏
LUO Yinggang	ZHOU Wen	HU Youcai	YUAN Tao	XIA Yonggang	GAO Huimin
唐金山	黄胜雄	韩秀珍	韩淑燕	曾克武	蓝蔚青
TANG Jinshan	HUANG Shengxiong	HAN Xiuzhen	HAN Shuyan	ZENG Kewu	LAN Weiqing
廖晨钟	薛永波				
LIAO Chenzhong	XUE Yongbo				