基于 Cur-NLCs 的多重响应性微球的构建与评价

刘 典，冯 进，李春阳*

（江苏省农业科学院 农产品加工研究所，江苏 南京 210014）

摘要：纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carriers，NLCs）是提高姜黄素（curcumin，Cur）口服生物利用度的有效手段，常规条件制备的 Cur-NLCs 分散液稳定性及其应用领域有待研究和开发。作者采用电喷法复合 Cur-NLCs 和磁性明胶，构建具有多重响应性的微球，研究含有不同质量分数磁性明胶的微球粒径、外观形态、微观形态、储存稳定性、多重响应性和释放特性。结果表明：所制备的微球表面粗糙，呈椭球形，且随着磁性明胶质量分数的增加，粒径从（231.67±2.82）μm 降低到（175.22±1.96）μm，呈减小趋势。微球在储存过程中稳定性良好，4 ℃条件下储存 28 d，Cur 保留率在 80 %以上。多重响应性研究显示，微球对磁性、温度、酸性和 NaCl 敏感。体外释放实验证明，微球具有 S 型 Cur 释放曲线，释放介质的 pH 和 NaCl 影响 Cur 的释放。研究表明，构建的微球是具有多重响应性且稳定性良好的智能递送体系，对拓展 Cur-NLCs 在食品工业中的应用以及智能递送系统的开发具有参考价值。

关键词：纳米结构脂质载体；姜黄素；微球；稳定性；多重响应性

中图分类号：TS 201.1　**文章编号：**1673-1689（2023）04-0031-10　**DOI：**10.3969/j.issn. 1673-1689.2023.04.004

Construction and Evaluation of Multiple Responsive Microspheres Based on Cur-NLCs

LIU Dian，　*FENG Jin*，　*LI Chunyang**

（Institute of Agro-product Processing, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210014, China）

Abstract: Nanostructured lipid carriers (NLCs) are an effective means to improve the oral bioavailability of curcumin (Cur), but the stability and application fields of Cur-NLCs prepared under conventional conditions need to be studied and explored. The gel microspheres with multiple responsiveness were constructed by the composite of Cur-NLCs and magnetic gelatin using electrospray. The particle size, appearance, micromorphology, storage stability, multiple responsiveness and release characteristics of the microspheres containing different mass fractions of magnetic gelatin were studied. The results showed that the prepared microspheres were rough ellipsoid, and the particle size decreased from （231.67±2.82）μm to （175.22±1.96）μm with the increase of magnetic gelatin mass fraction. Meanwhile, the microspheres had good stability during

收稿日期：2022-06-30

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（31801555）；江苏省农业科技自主创新基金项目（CX（20）2006）。

* **通信作者：**李春阳（1966—），男，博士，研究员，硕士研究生导师，主要从事农产品营养成分分离、鉴定及活性评价研究。

E-mail：lichunyang968@126.com

storage, and the retention rate of Cur was generally above 80% after 28 d storage at 4 ℃. Multiple response experiments showed that the microspheres were sensitive to magnetic, temperature, acidic pH and NaCl. The *in vitro* release test showed that the microsphere had an S-shaped Cur release curve, and the pH and NaCl of the release medium affected the release behavior of Cur. The research showed that the constructed microsphere could be an intelligent delivery system with multiple responsiveness and good stability, showing the practical significance for the expanded application of Cur-NLCs in the food industry and the development of intelligent delivery system.

Keywords: nanostructured lipid carrier, curcumin, microspheres, stability, multiple responsiveness

纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLCs)是姜黄素(curcumin, Cur)的良好输送载体, Cur 被包埋进脂质基质,受到界面层物理屏障保护,可避免外部不利环境产生的影响,极大改善 Cur 溶解性和化学稳定性[1-2]。脂质基质在小肠的脂解和胶束化能够促进 Cur 的靶向释放和肠道转运,有效提高 Cur 的生物利用度。相较于传统脂质递送体系, NLCs 采用固液混合脂质作为脂质基质, 可有效提高乳液的热力学稳定性,降低脂质基质的再结晶能力,在允许更高载药量的同时,避免了因储存过程中晶型转变而造成的纳米粒子稳定性降低的问题[3]。杨春荣等采用薄膜超声法制备了 Cur-NLCs,优化条件下制备的 NLCs 粒径分布集中,约为 130 nm, Cur 以无定形状态分布在脂质基质中, 包封率可达(96.70±0.15) %[4]。

常规条件下制备的 NLCs 以液体分散体形式存在,在储存过程中纳米颗粒易发生碰撞、絮凝和奥氏熟化,从而降低乳液的稳定性。高国太等追踪了 Cur-NLCs 分别在 4 ℃和室温(约 25 ℃)条件下的储存稳定性,结果显示在 3 个月的储存期内,NLCs 的粒径均呈现增大的趋势,尤其在室温条件下粒径增幅超过 190%,分散液中产生可见的絮状脂质[5]。液体形式的 NLCs 主要应用于饮料加工行业, 在一定程度上限制了 NLCs 在食品工业中的应用。

通过一定的技术手段, 将液体的 NLCs 转化为固体或类固体的形式, 比如块状凝胶或者微球,不仅能够有效拓展 NLCs 的应用, 且有助于提高其稳定性,延长产品货架期。此外,还能延长芯材的肠道释放过程,有助于提高芯材的生物利用度。微球是具有三维网络结构的颗粒化凝胶,相较于块状凝胶而言, 微球具有更好的分散性以及更大的比表面积,同时更好的水分散性和更快的响应性使微球在提高荷载药物的生物利用度方面更为有效[6]。

运用刺激-响应的智能材料设计智能响应递送系统,实现靶向设计和精准营养对接,强化靶向食品的创制,对推动健康食品精准制造以及功能食品的转型升级具有重要意义[7]。多重刺激响应体系,例如 pH/温度、温度/磁场、光/温度等响应体系,是对两种或多种信号组合做出响应的递送体系, 能够准确、高效地在靶部位释放营养因子,进一步改善营养因子的释放性能。Anirudhan 等开发了具有 pH/光双刺激响应性的胺化纳米葡聚糖和羧化纳米纤维素层层组装体系,用于对姜黄素的递送,药物释放实验和细胞毒性实验分别证实该体系对酸性环境和近红外光激发具有双重敏感性[8]。

作者通过复合 Cur-NLCs 和磁性明胶, 运用电喷法制备多重响应性微球,考察了微球对温度、磁性、pH 和 NaCl 浓度的响应性及其对 Cur 释放的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

Cur-NLCs 按照前期工作中 C-NLC20 的实验方法进行制备[9];明胶、$FeCl_2$、$FeCl_3$、吐温-20:上海源叶生物科技有限公司产品;三硬脂酸甘油酯、卡尔科弗卢尔荧光增白剂:美国 Sigma-Aldrich 公司产品;尼罗红、尼罗蓝:上海阿拉丁试剂有限公司产品。

1.2 仪器与设备

Nicolet iS50 傅里叶红外变换光谱仪:美国赛默飞世尔科技公司产品;电喷雾装置由静电纺丝高压电源和 CTN-W100 注射器泵组成:分别为天津东文高压电源股份有限公司和北京东方诚益通科技公司产品;BT 9300S 激光粒度分析仪: 丹东百特仪器有限公司产品;DDS-307 电导率仪: 上海仪电科学仪器股份有限公司产品;MCR302 混合流变仪:奥地

利安东帕公司产品;EVO-LS10 扫描电子显微镜:德国 Zeiss 公司产品;Ultra View VoX 转盘式激光共聚焦显微镜:美国 PerkinElmer 公司产品。UV-6100 紫外分光光度计:上海元析仪器有限公司产品。

1.3 磁性明胶的制备

将 12 g 明胶分散在去离子水中,在室温下搅拌溶解,水合过夜。加入 3 mL 含有 1.8 mol/L $FeCl_3$ 和 0.9 mol/L $FeCl_2$ 的盐溶液,搅拌 1 h 使混合溶液分散均匀,随后将混合溶液置于 6 孔板中并在 4 ℃下固化。将固化的凝胶块用半透膜包裹,置于 144 mmol/L NaOH 溶液中反应。24 h 后,取出凝胶块,水浴融化,用 1 mol/L HCl 调节 pH 至 7,冻干即得磁性明胶。

1.4 FTIR 分析

将充分干燥后的明胶与磁性明胶样品分别在玛瑙研钵中与光谱级的溴化钾(KBr)粉末充分混合,压成透明薄片。通过红外光谱仪记录 FTIR 谱图,测量波长范围为 4 000~500 cm^{-1},分辨率为 4 cm^{-1},使用 OMNIC 8.0 软件进行分析。

1.5 微球的制备

将制备的磁性明胶用搅拌器在搅拌条件下分散在 40 ℃去离子水中,制备质量浓度分别为 0、20、40、60、80、100 mg/mL 的复合物溶液。将复合物溶液和 NLCs 按体积比 1:1 混匀,得到 5 mL 微球原液。微球采用静电喷雾的方法制备,设置电压为 10 kV,喷雾针尖距氯化钙液面 3 cm,溶液流量为 15 mL/h,控制时间 5 min,将微球原液喷入 20 mg/mL $CaCl_2$ 溶液中,制备微球。电喷结束后,微球在 $CaCl_2$ 溶液中固化 30 min,随后滤出,并用去离子水洗掉微球表面的 $CaCl_2$ 溶液,最后将微球密封 4 ℃保存。根据微球原液中磁性明胶的质量浓度,将样品分别命名为 Beads-0、Beads-1、Beads-2、Beads-3、Beads-4、Beads-5。

1.6 微球的表征

1.6.1 粒径分析 取新制备的微球,在室温下平衡 1 h,使用激光粒度分析仪分析微球粒径。

1.6.2 微球原液剪切黏度测定 用混合流变仪在 25 ℃、0.1~100 s^{-1} 的剪切速率下分析新制备的微球原液的剪切黏度。所得数据采用幂律模型建模。

$$\tau=K\gamma^n \tag{1}$$

式中:τ 为剪切应力,Pa;γ 为剪切速率,s^{-1};n 为流动特性指数;K 为稠度系数,Pa·s^n。

1.6.3 微球原液电导率测定 取等量新制备的微球原液,在室温下平衡 1 h,利用电导率仪测定其电导率。

1.6.4 微观结构测定 吸取少量微球样品滴于硅片(1 mm×1 mm)上,待其自然干燥后,在微球表面喷金,使用 SEM 记录微球样品的表面形态图像。

取 200 μL 尼罗红(1 mg/mL,在 488 nm 激发)、尼罗蓝(1 mg/mL,在 633 nm 激发)混合荧光染液和 50 μL 卡尔科弗卢尔荧光增白剂(在 400 nm 激发),对 5 mL 新制备的微球原液进行荧光染色,再按照上述方法制备微球样品,使用 CLSM 对其进行观察。

1.7 稳定性分析

取等量新制备的微球样品于 4 ℃条件下密封保存 28 d,并分别在第 0、7、14、28 d 取等量微球样品,测量 Cur 质量分数。

微球中 Cur 质量分数用分光光度法测量,具体测量方法如下:取 10 mg 冻干后的微球用 5 mL 乙酸乙酯重复提取 3 次,将提取液合并,采用紫外分光光度计在 425 nm 处测量提取液吸光度,再根据预制的标准曲线换算得到 Cur 的质量分数。

根据在预定时间点测得的 Cur 质量分数,按照下列公式计算 Cur 在储存过程的保留率:

$$R=\frac{W_t}{W_0}\times 100\% \tag{2}$$

微球中 Cur 的降解遵循一级动力学,按式(3)计算:

$$\ln\frac{W_t}{W_0}=-kt \tag{3}$$

式中:R 为保留率,%;W_t 为预定时间点微球中 Cur 质量分数,%;W_0 为第 0 天微球中 Cur 质量分数,%。

利用公式(4)计算Cur 降解的半衰期 $t_{1/2}$:

$$t_{1/2}=\ln\frac{2}{k} \tag{4}$$

1.8 多重响应性分析

1.8.1 磁响应性 吸取 1 g 新制备的微球分散于相同规格的含有 20 mL 去离子水的玻璃样品瓶中,振摇使其分散均匀,在玻璃瓶侧方施加恒定磁场,并以此时间点为起点,每 5 s 在固定位置吸取分散液 200 μL,并按照 1.7 的方法计算微球分散液在 40 s 内 Cur 保留率的变化。

1.8.2 温度响应性 以 Beads-0、Beads-1、Beads-3 和 Beads-5 为代表研究微球的温度响应性。将1 g 新制备的微球分散于 20 mL 去离子水中。利用混合

流变仪,在恒定频率(1 Hz)和应变(0.1%)及 2 ℃/min 的升温速率下,记录微球分散液从 5 ℃加热到 90 ℃储能模量(G')和损耗模量(G'')的变化。

1.8.3 酸性和 NaCl 响应性 取 1 g 新制备的微球于 20 mL 预制的分散液(Ⅰ:pH 3,无 NaCl;Ⅱ:pH 7,无 NaCl;Ⅲ:pH 7,NaCl 0.5 mol/L;Ⅳ:pH 7,NaCl 1 mol/L;Ⅴ:pH 7,NaCl 2 mol/L)中,静置 1 h,在维持 pH 和 NaCl 浓度恒定条件下测量微球的粒径变化,并用光学显微镜记录微球的形态学差异。

1.9 体外释放

吸取 1 g 新制备的微球分散液于 20 mL 含有质量分数 0.5%吐温-20 的预制分散液(Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ)中进行 Cur 释放,释放总时长 120 min。记录起点和终点微球稀释液的外观变化,并按 1.7 中的方法分别计算微球样品中 Cur 的总质量分数以及不同时间点释放介质中 Cur 的质量分数。按照下列公式计算 Cur 的释放率:

$$A=\frac{W_{\text{medium}}}{W_{\text{total}}}\times 100\% \quad (5)$$

式中:A 为释放率,%;W_{total} 为微球中 Cur 的总质量分数,%;W_{medium} 为时间 t 时释放介质中 Cur 的质量分数,%。消化动力学采用 Logistic 模型进行拟合:

$$A=A_2+(A_1-A_2)/\left(1+\left(\frac{t}{t_0}\right)^{p}\right)\times 100\% \quad (6)$$

式中:A_1 和 A_2 分别代表初始释放率和平衡释放率,%;t 表示释放时间,h;t_0 代表中心点释放时间,h;p 表示最快释放点的斜率。

1.10 数据分析

所有数据均以 3 个独立实验的平均值±标准差(SD)表示。利用单因素方差分析(ANOVA)和 Dunnett 后验或双尾 P 值的 t 检验来分析差异。图表中不同小写字母表示差异显著($P<0.05$)。

2 结果与分析

2.1 磁性明胶的制备

由图 1 可见,明胶谱图中 3 267.3 cm^{-1} 处归属于酰胺 A 的宽峰,2 970.3 cm^{-1} 处归属于酰胺 B 的峰向一个较低的波数移动,表明由于羟基的参与形成了强氢键。1 624.7 cm^{-1} 和 1 522.5 cm^{-1} 处的吸收峰分别归属于明胶酰胺键中的 C=O 伸缩振动(酰胺Ⅰ)和 N—H 弯曲振动(酰胺Ⅱ),在形成磁性明胶后发生明显蓝移,可能归因于金属离子对 C 上孤对电子的吸引造成化学键加强。FTIR 谱图的变化标志着明胶-Fe_3O_4 复合物的形成。这不同于前人报道的结果[10-11],在其研究中,磁性明胶的 FTIR 谱图与明胶谱图并无明显差异,可能是前人研究中预先合成 Fe_3O_4,再与明胶简单混合的方法并不涉及键的变化。

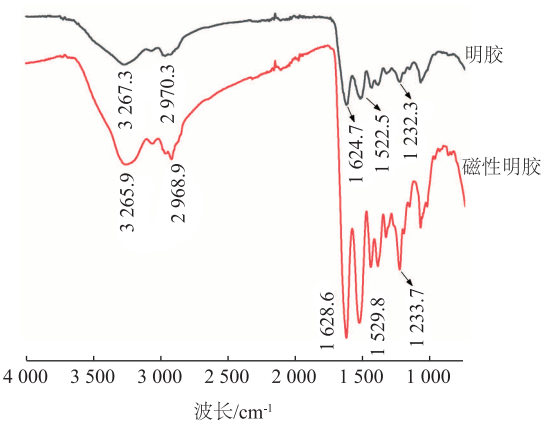


图 1 明胶与磁性明胶的 FTIR 图谱

Fig. 1 FTIR of gelatin and magnetic gelatin

2.2 微球的表征

微球的外观形态和 $D_{(4,3)}$值见图 2。所有微球均为肉眼可见的细小颗粒,随着体系中磁性明胶质量浓度的提高,微球颜色由淡黄色向褐色转变。粒径分析显示所有微球均为单峰分布,$D_{(4,3)}$值在(175.22±1.96) μm 到 (231.67±2.82) μm 内呈下降到平缓的趋势,这与微球原液的性质有关。

原液的黏度和导电性是决定电喷微球粒径的两个重要因素,Klokk 等研究显示电喷藻酸盐微球的粒径与离子浓度成反比,与藻酸盐黏度成正比[12]。图 3(a)显示了微球原液的剪切黏度变化,所有黏度均随着剪切速率的增加而降低,具有剪切稀化特性。对剪切黏度曲线进行幂律模型拟合,拟合参数见图 3(b),流动特性指数 n 均小于 1,且 n 的排序为:Beads-0>Beads-1>Beads-2>Beads-3>Beads5>Beads-4,稠度系数 K 则随着磁性明胶质量浓度增加而增加,说明体系的黏度随加入的磁性明胶质量浓度的增加而增加,这是更密集的链相互作用导致更为明显的非牛顿行为[13]。另一方面,对原液的电导率研究表明(见图 3(c)),电导率随磁性明胶质量浓度提高而增大,这与体系中铁的增加密切相关。原液黏度和电导率从正反两个方面作用,决定了电喷微球的粒径。

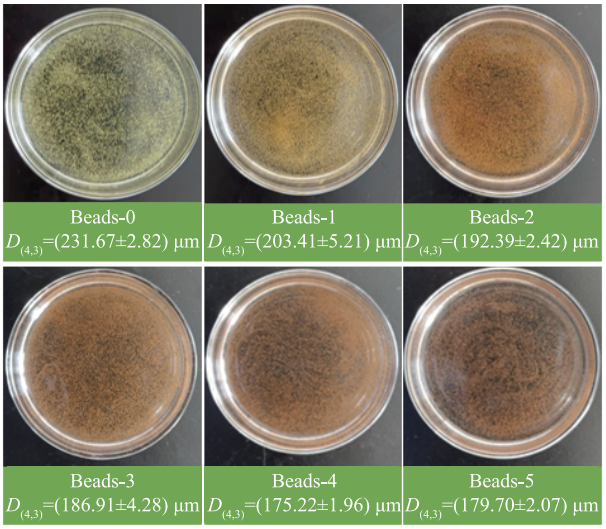
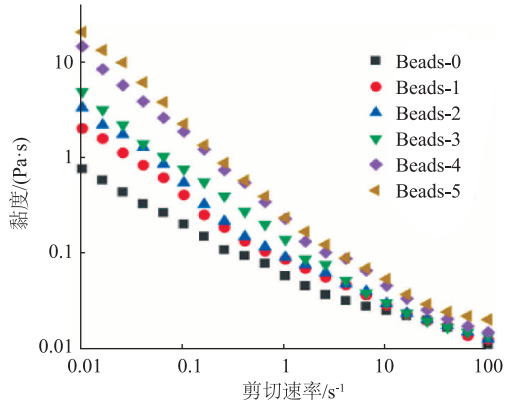


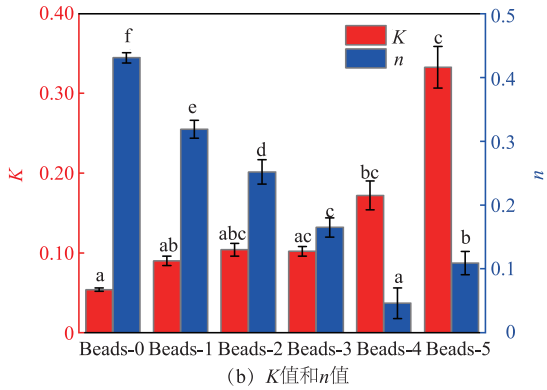
图 2　微球的外观形态及其对应的 $D_{(4,3)}$值

Fig. 2　Appearance of microspheres and the corresponding $D_{(4,3)}$ values

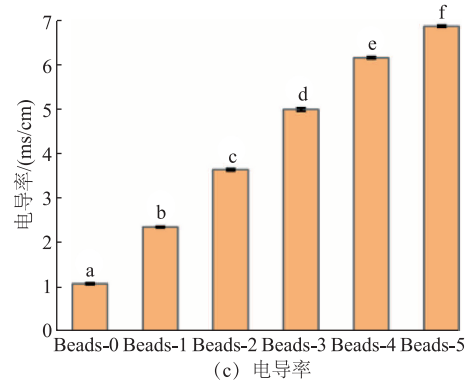
微球的 SEM 图像见图 4(a)，所有微球样品均为表面粗糙的近椭圆形颗粒。磁性明胶质量浓度较低时，微球表面具有可见的凹陷，这可能是由于自然干燥导致的凝胶结构塌陷，这种现象随着磁性明胶凝胶结构的增强而消失。图 4(b)显示了微球的



(a) 剪切黏度



(b) K值和n值



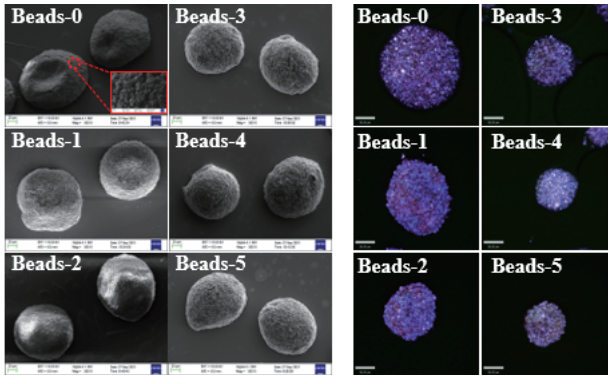
(c) 电导率

不同小写字母表示差异显著(P<0.05)。

图 3　微球原液的剪切黏度、其对应的 K 值和 n 值以及电导率

Fig. 3　Shear viscosity, the corresponding K and n values and the conductivity of the microsphere raw solution

CLSM 图像，蛋白质的绿色荧光、多糖的蓝色荧光和脂质的红色荧光在微球表面完美重合，说明 NLCs 和磁性明胶在微球结构中均匀分布。



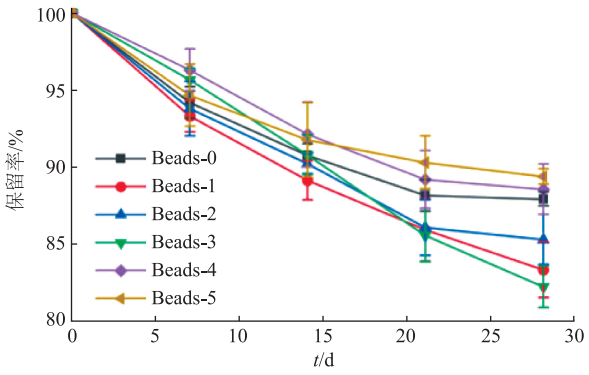
(a) SEM图　(b) CLSM图

图 4　微球的 SEM 和 CLSM 图像

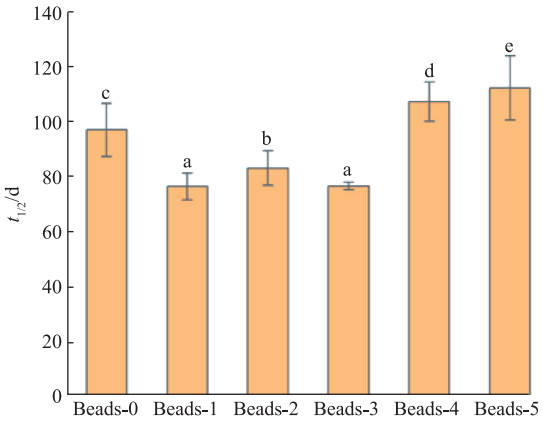
Fig. 4　SEM image and CLSM image of microspheres

2.3　稳定性分析

微球的稳定性通过追踪其在 4 ℃储存 28 d 过程中 Cur 保留率变化来评价，结果见图 5。微球中姜黄素保留率均略有下降，但在储存终点时仍具有较高的水平(>80%)，且保留率大小依次为 Beads-5>Beads-4>Beads-0>Beads-2>Beads-1>Beads-3。对保留率进行一级动力学拟合，结果见图 5(b)，其中 Beads-4 和 Beads-5 具有最大的 $t_{1/2}$ 值，证明微球的储存稳定性良好，而且高质量浓度的磁性明胶能够提供密集的交联网络，保护 Cur 免受外界环境的破坏。



(a) Cur的降解动力学



(b) $t_{1/2}$

图 5　微球储存过程中 Cur 的降解动力学及相应的 $t_{1/2}$ 值

Fig. 5　Degradation kinetics of Cur in microspheres and the corresponding $t_{1/2}$ values

2.4　多重响应性分析

通过量化恒定磁场中微球分散液固定位置 Cur 保留率的变化评估了微球的磁性响应行为（见图 6），结果显示 Beads-0 的保留率略小于 100%，说明 Beads-0 对磁场不敏感，保留率的降低可能是微球自然沉降的结果。随着磁性明胶质量浓度的增加，保留率下降幅度均明显增加，Beads-1~Beads-5 在终点时的保留率分别为（17.02±2.47)%、(5.49±2.98)%、(2.61±2.09)%、(0.50±0.74)%和 0，尤其是 Beads-4 和 Beads-5，仅用 10 s 左右就降低到平衡值，说明绝大部分微球都迅速被磁场吸附，证明微球具有磁性响应性，且随体系中的磁性明胶质量浓度增加而增强。

采用流变仪分析了不同微球样品在恒定频率和应变条件下 G' 和 G'' 随温度的变化情况，结果如图 7 所示。显而易见，体系中添加磁性明胶的微球体系，如 Beads-1、Beads-3 和 Beads-5，随着温度升

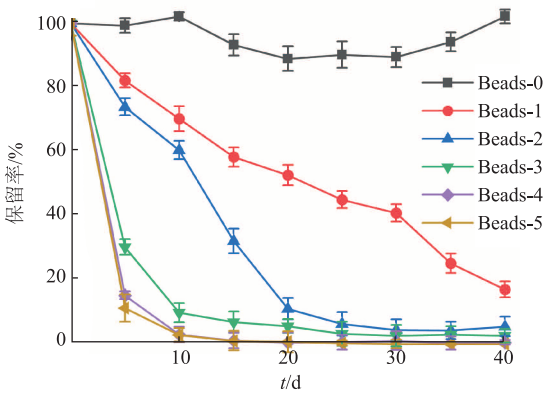


图 6　恒定磁场中微球分散液固定位置 Cur 保留率的变化

Fig. 6　Variation of Cur retention at fixed positions of microsphere dispersions in a constant magnetic field

高 G' 和 G'' 均出现突变趋势，而这在未添加磁性明胶的 Beads-0 中则并未观察到，其主要原因是：随着温度升高，磁性明胶组分融化成液态，导致样品的均一性受到影响，从而产生模量的突变。此外，Beads-1 和 Beads-3 的模量突变温度约为 50 ℃，而 Beads-5 则相对更低，以上均说明磁性明胶赋予了微球一定的温度响应性，且响应温度与体系中磁性明胶质量浓度相关。

在前期研究中已经证实所制备的 Cur-NLCs 对酸性和 NaCl 具备一定的敏感性，主要来源为 NLCs 中多糖组分 BWSP-1[9]。BWSP-1 分子链的游离羧基在酸性条件下质子化造成链间静电斥力变化，影响微球结构致密性。NaCl 对微球结构的影响主要是 Na^+ 将 Ca^{2+} 取代造成的交联结构破坏，从而使微球结构崩解。因此微球对酸性和 NaCl 均具有一定的敏感性。图 8 记录了微球样品在分散液Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ（pH 7，NaCl 浓度分别为 0、0.5、1.0、2.0 mol/L）中的粒径变化。当分散液中存在 NaCl 时，微球单峰分布被破坏，证明微球结构崩塌。Beads-0、Beads-1、Beads-2 和 Beads-3 均在 100 μm 以下分布，且 NaCl 浓度对分布曲线影响不明显。Beads-4、Beads-5 粒度分布曲线随 NaCl 浓度变化而变化，说明其对不同浓度 NaCl 具有响应性差异。光学显微镜观察结果有力支持了这一推论（见图9）。造成该差异的原因一方面是因高浓度 Na^+ 的电荷屏蔽作用削弱了其对交联结构的破坏，使微球结构得以保存。另一方面磁性明胶的质量浓度增加，在微球内部形成更

为密集的交联网络抑制了Na^+向微球内部的渗透，保护了微球结构的完整性。

微球在分散液Ⅰ(pH 3、无 NaCl)中的光学显微镜图像显示微球粒径减小且具有更深的颜色，说明 pH 降低引起微球结构收缩。表 1 展示了该条件下微球的粒径和相较于分散液Ⅲ条件下的收缩幅度。

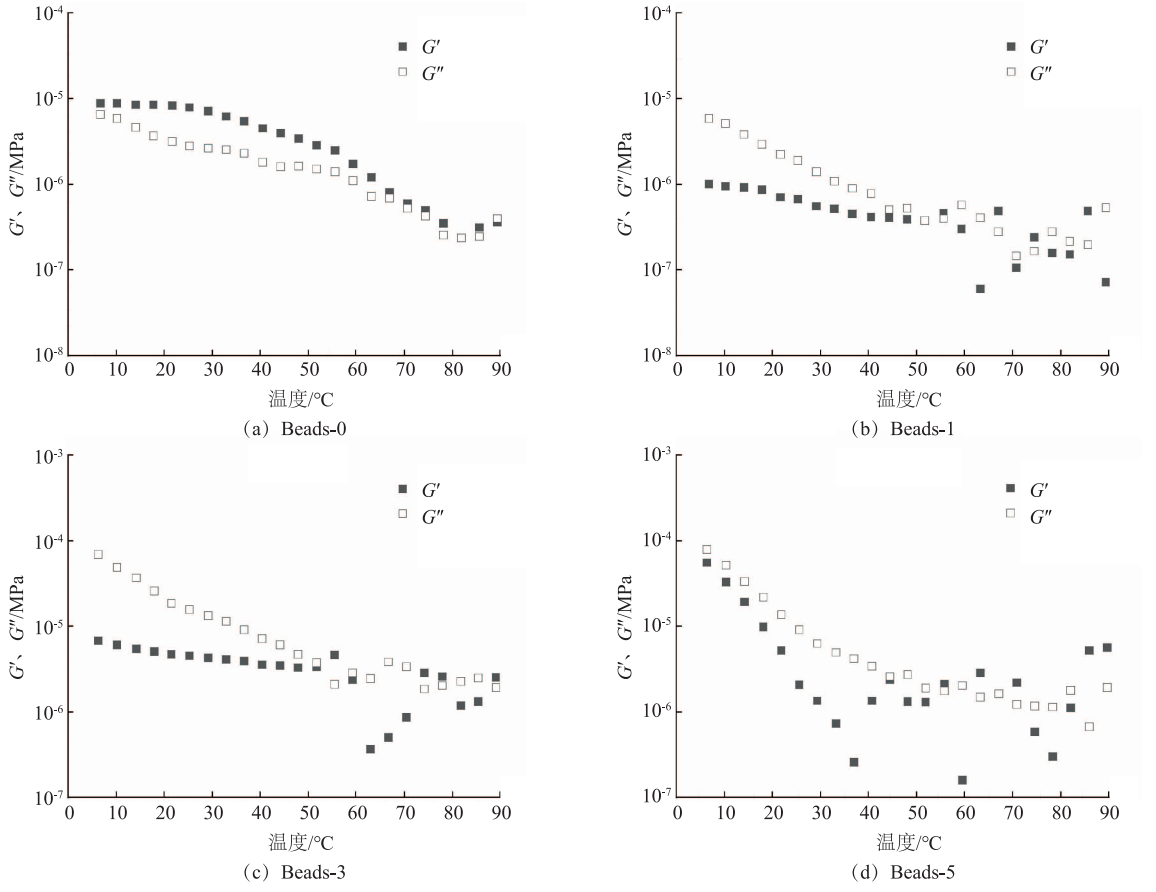
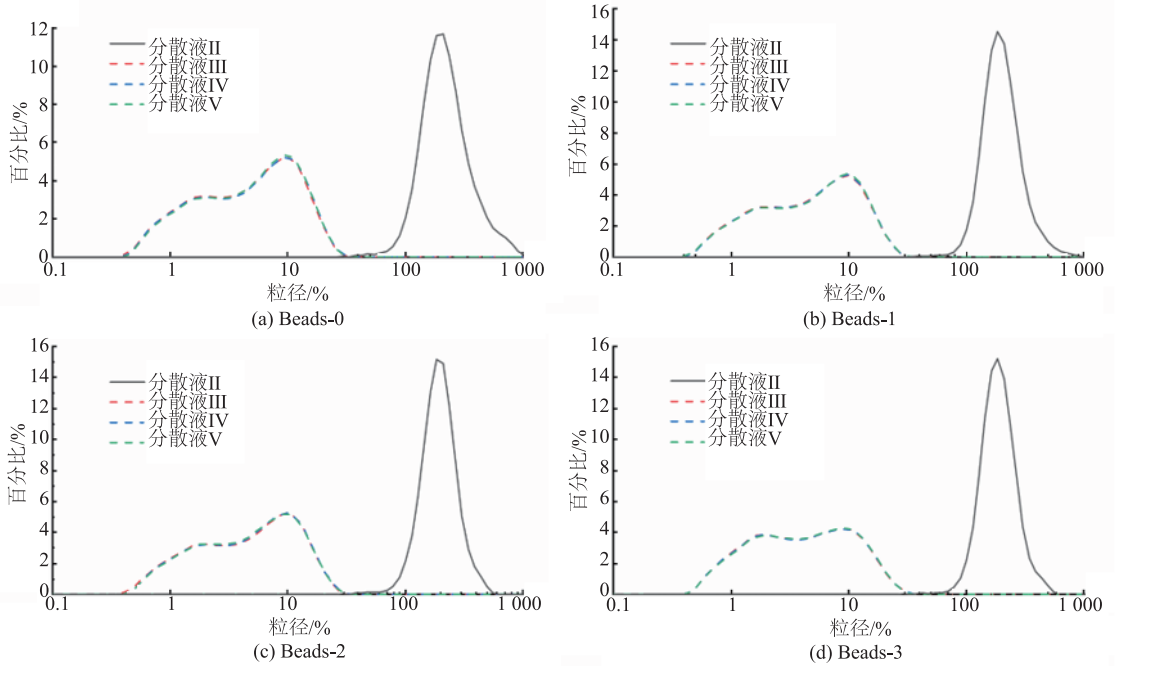


图 7　微球样品在恒定频率和应变条件下 G' 和 G'' 随温度的变化

Fig. 7　Variation of G' and G'' with temperature for microsphere samples at constant frequency and strain



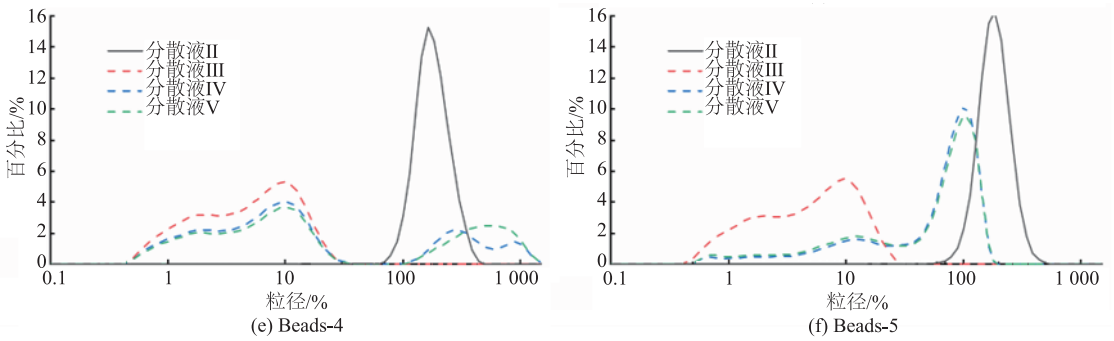


图 8　微球样品在不同分散液中的粒径变化

Fig. 8　Particle size variation of microsphere samples under different dispersions

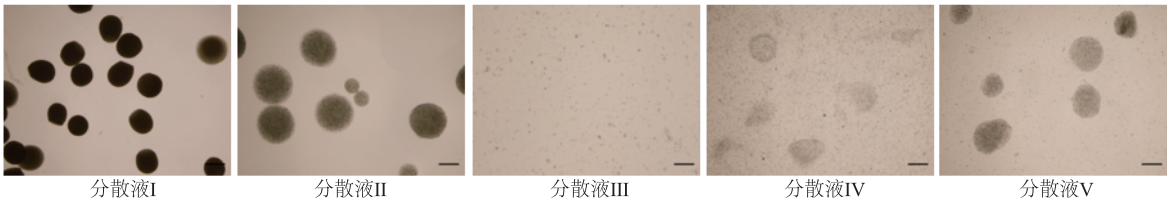
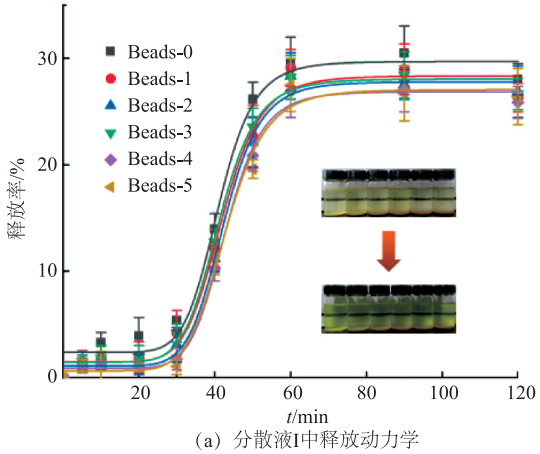
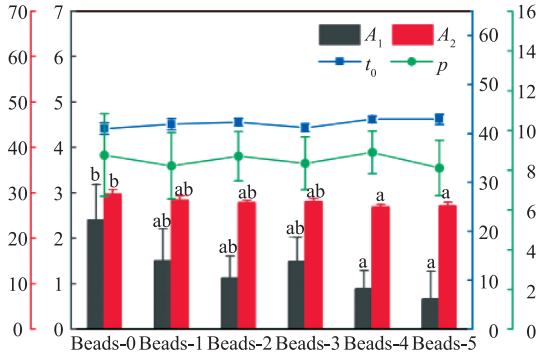


图 9　Beads-4 在不同分散液中的光学显微镜图像

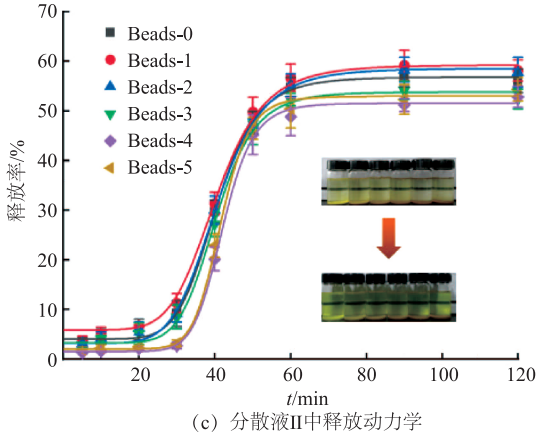
Fig. 9　Microscope images of Beads-4 under different dispersions



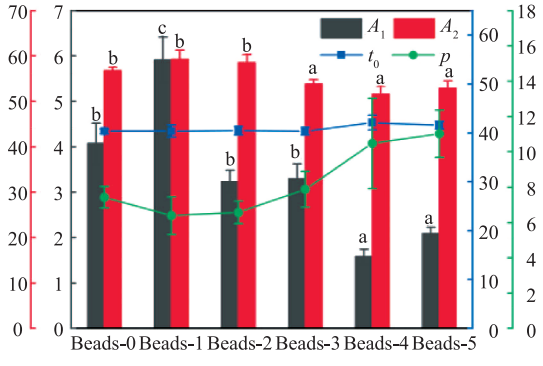
（a）分散液I中释放动力学



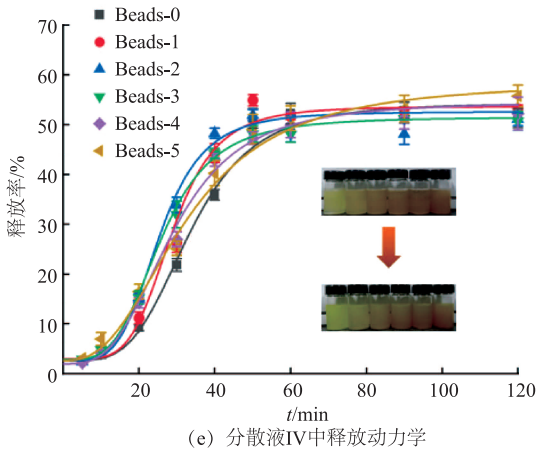
（b）分散液I中Logistic拟合参数



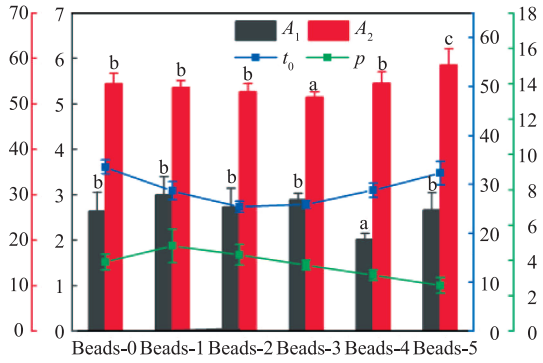
（c）分散液II中释放动力学



（d）分散液II中Logistic拟合参数



（e）分散液Ⅳ中释放动力学



（f）分散液Ⅳ中Logistic拟合参数

图 10　微球样品在不同分散液中 Cur 的释放动力学及其对应的 Logistic 拟合参数

Fig. 10　Release kinetics and the corresponding Logistic fit parameters of microsphere samples in different dispersions

结果显示，微球粒径的收缩程度与体系中磁性明胶质量浓度成反比，究其原因，是磁性明胶在微球内部所提供的空间位阻和其形成的交联结构抑制了微球的收缩。

表 1　分散液Ⅰ中微球的 $D_{(4,3)}$ 值和粒径收缩百分比

Table 1　$D_{(4,3)}$ values and the particle size shrinkage percentage of microspheres under the conditions of dispersion I

微球类型	$D_{(4,3)}$/μm	粒径收缩百分比/%
Beads-0	139.72±1.26^{a}	39.70±1.78^{d}
Beads-1	145.12±4.85^{b}	28.67±2.11^{c}
Beads-2	167.64±3.29^{e}	12.89±1.01^{b}
Beads-3	155.63±3.87^{bc}	16.75±1.87^{b}
Beads-4	149.98±1.84^{b}	14.45±1.19^{b}
Beads-5	170.13±2.08^{e}	5.34±0.72^{a}

注：每列中上标不同字母表示差异显著（P<0.05）。

2.5　Cur 的释放

微球释放起点和终点的外观形态变化和释放动力学体现了释放介质中 Cur 含量的变化（见图 10）。在分散液Ⅰ和Ⅱ中，释放介质颜色加深，说明微球中的 Cur 被释放了出来。Cur 的释放动力学曲线呈 S 形，这是因为微球表面的 NLCs 迅速释放 Cur，而位于内部的 Cur 需要释放介质缓慢渗透才能得以释放。特殊情况出现在分散液Ⅳ中，微球结构崩解，Cur 被更快地释放出来，这与响应性分析的结果类似。

对释放曲线运用 Logistic 模型进行拟合，该模型用于拟合具有复杂崩解和溶解条件的药物释放。所有释放条件下，初始释放速率 A_1 大致趋势为随着磁性明胶比例增加而降低，可能是由于磁性明胶在微球表面的分布减少了直接暴露于释放介质的 NLCs 颗粒数量，至于 A_1 出现增大的情况，可能归结于微球粒径减小导致的比表面积增大，造成更高的释放率。在能够保持微球结构的释放过程中，平衡释放率 A_2 随磁性明胶质量浓度增加而降低，原因在于磁性明胶密集交联网络对释放介质渗透的抑制。而在分散液Ⅳ条件下，微球结构的崩解，聚合物网络对释放介质的渗透抑制不再成为影响 A_2 变化的主要因素。在该条件下，微球的半数释放时间 t_0 随磁性明胶增加呈先降低后增加的趋势，说明低质量浓度的磁性明胶可能对微球结构的崩解具有促进作用，使 Cur 更快的释放出来，这在最快释放速率 p 的变化趋势中也得以体现。

此外，根据对微球在该环境下形貌的观察分析，推测在微球结构崩解的分散液Ⅳ中，Cur-NLCs 暴露于释放介质，应该具有比分散液Ⅱ更快的释放速率 p 和更高的释放平衡值 A_2，但实验结论正好相反，这可能与微球结构崩解后 NLCs 在释放介质中的絮凝有关，这在前期研究中已经证实存在絮凝现象[9]。而 NLCs 颗粒在释放过程中广泛聚集形成的空间位阻抑制了释放介质向内部的扩散，相较于微球的网络孔道，其在阻碍释放介质的渗透上更为有效，所以在释放终点时，絮凝的 NLCs 中仍有更多的 Cur 未被释放出来。

3 结 语

利用 NLCs 复合磁性明胶，运用电喷法制备了多重响应性微球。其表征结果显示,微球为表面粗糙的椭圆颗粒,其粒径随磁性明胶质量浓度增加呈现减小的趋势。储存稳定性分析表明微球在储存过程中稳定性良好。同时,微球具有磁场、温度、酸性和 NaCl 多重响应性。在体外释放试验中,微球显示出 S 型的 Cur 释放曲线,释放介质的 pH 和 NaCl 浓度影响着 Cur 的释放行为。

参考文献:

[1] BARROSO L,VIEGAS C,VIEIRA J,et al. Lipid-based carriers for food ingredients delivery[J]. **Journal of Food Engineering**,2021,295:1-8.

[2] WANG G,WANG J,WU W,et al. Advances in lipid-based drug delivery:enhancing efficiency for hydrophobic drugs[J]. **Expert Opinion on Drug Delivery**,2015,12(9):1-25.

[3] BUMMER P M. Physical chemical considerations of lipid-based oral drug delivery-solid lipid nanoparticles[J]. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**,2004,21(1):1-19.

[4] 杨春荣,王莹,慎爱民,等. 姜黄素长循环纳米结构脂质载体的处方优化及理化性质研究[J]. 沈阳药科大学学报,2015,32(2):100-106.

[5] 高国太,周蕾. 姜黄素纳米结构脂质载体的制备及其理化性质考察[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(1):3-5.

[6] SOLEIMANPOUR M,TAMADDON A M,KADIVAR M,et al. Fabrication of nanostructured mesoporous starch encapsulating soy-derived phytoestrogen(genistein) by well-tuned solvent exchange method[J]. **International Journal of Biological Macromolecules**,2020,159:1031-1047.

[7] SANGSEN Y,WIWATTANAWONGSA K,LIKHITWITAYAWUID K,et al. Modification of oral absorption of oxyresveratrol using lipid based nanoparticles[J]. **Colloids and Surfaces B:Biointerfaces**,2015,131:182-190.

[8] ANIRUDHAN T S,SEKHAR C V,SHAINY F,et al. Effect of dual stimuli responsive dextran/nanocellulose polyelectrolyte complexes for chemophotothermal synergistic cancer therapy[J]. **International Journal of Biological Macromolecules**,2019,135:776-789.

[9] LI C,LIU D,HUANG M,et al. Interfacial engineering strategy to improve the stabilizing effect of curcumin-loaded nanostructured lipid carriers[J]. **Food Hydrocolloids**,2022,127:1-9.

[10] MARIN T,MONTOYA P,ARNACHE O,et al. Development of magnetite nanoparticles/gelatin composite films for triggering drug release by an external magnetic field[J]. **Materials and Design**,2018,152:78-87.

[11] TANG P,SHEN J,HU Z,et al. High-efficient scavenging of U(VI) by magnetic Fe_3O_4@gelatin composite[J]. **Journal of Molecular Liquids**,2016,221:497-506.

[12] KLOKK T I,MELVIK J E. Controlling the size of alginate gel beads by use of a high electrostatic potential[J]. **Journal of Microencapsulation**,2002,19(4):415-424.

[13] LEVIC S,LIJAKOVIC I P,DORDEVIC V,et al. Characterization of sodium alginate/*D*-limonene emulsions and respective calcium alginate/*D*-limonene beads produced by electrostatic extrusion[J]. **Food Hydrocolloids**,2015,45:111-123.

(责任编辑:史润东东)