# 神经酰胺修饰醇质体的制备与表征

贾利萍[1,2]，杨 成[1,2]，梁 蓉[*1,2]

（1. 江南大学 化学与材料工程学院，江苏 无锡 214122；2. 江南大学 合成与生物胶体教育部重点实验室，江苏 无锡 214122）

**摘要：**为了提高醇质体的稳定性，作者采用神经酰胺Ⅲ（ceramide Ⅲ，Cer3）修饰醇质体，首先考察了 Cer3 质量浓度对醇质体稳定性的影响，后将视黄醇棕榈酸酯（retinyl palmitate，RP）作为脂溶性活性物载入 Cer3 醇质体，研究了 RP-Cer3 醇质体的稳定性、稳定机制及体外释放性能。结果显示，当 Cer3 质量浓度为 1 mg/mL 时，Cer3 醇质体的稳定性最好。RP-Cer3 醇质体的 RP 质量浓度为 2 mg/mL 时，粒径为（68.4±1.1）nm，室温储存 120 d，外观和粒径均无明显变化。X 射线衍射和全反射傅里叶红外光谱表明 RP 被很好地包载于醇质体中，同时，红外光谱图也说明了 RP 与醇质体存在氢键相互作用。研究表明，Cer3 的加入会降低醇质体流动性从而提高其稳定性，且 RP-Cer3 醇质体具有较好的体外释放性能。

**关键词：**神经酰胺；醇质体；视黄醇棕榈酸酯；乙醇注入法

**中图分类号：**TS 202.1　**文章编号：**1673-1689(2023)04-0048-09　**DOI：**10.3969/j.issn. 1673-1689.2023.04.006

# Preparation and Characterization of Ceramide Modified Ethosomes

*JIA Liping*[1,2]，*YANG Cheng*[1,2]，*LIANG Rong*[*1,2]

（1. School of Chemical and Material Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. Key Laboratory of Synthetic and Biological Colloids, Ministry of Education, Jiangnan University, Wuxi 214122, China）

**Abstract:** In order to improve the stability of ethosomes, ceramide III (Cer3) was used to modify the ethosomes for the first time. The effect of Cer3 amount on the stability of ethosomes was investigated. Subsequently, retinyl palmitate (RP) was loaded into Cer3 ethosomes as a lipid-soluble active substance to investigate the stability, stabilization mechanism and *in vitro* release performance of RP-Cer3 ethosomes. The results showed that the best stability of Cer3 ethosomes was achieved at 1 mg/mL Cer3. When the RP content of RP-Cer3 ethosomes was 2 mg/mL, the particle size was (68.4 ±1.1) nm. The appearance and particle size insignificantly changed when stored at room temperature for 120 d. X-ray diffraction (XRD) and total reflection Fourier infrared (FTIR) indicated that RP was well encapsulated in the ethosomes, at the meanwhile, FTIR also indicated that there was hydrogen bond interaction between RP and the ethosomes. The results showed that the addition of Cer3 could reduce the fluidity of ethosomes and thus improve their stability, and RP-Cer3 ethosomes had better *in vitro* release performance.

**Keywords:** ceramide, ethosomes, retinol palmitate, ethanol injection method

**收稿日期：**2022-07-01

**基金项目：**国家重点研发计划资助项目（2016YFD0400801）。

*** 通信作者：**梁 蓉（1983—），女，博士，副教授，硕士研究生导师，主要从事胶体化学研究。E-mail：rongliang@jiangnan.edu.cn

食品加工通常伴随着复杂的条件,各类活性物质在这些条件下往往难以稳定存在,脂质体能够有效提高各类活性物的稳定性,在各种生物活性化合物的封装中起着重要作用[1]。醇质体(ethosomes)是一种新型脂质体,由低相对分子质量醇、水和磷脂组成,具有多层囊泡结构,能包封多类药物。相较于其他载体,醇质体无毒性、无刺激[2],且具有良好的流动性和生物利用度,在经皮给药和口服给药中都有重要应用,但其存在稳定性差的问题[3]。

为了解决醇质体稳定性差的问题,通常可以将醇质体中的乙醇替换成黏度较大的醇类如丙二醇[4]、丙三醇[5]等;也可以通过添加一些膜修饰剂如壳聚糖[6]来提高其稳定性。神经酰胺作为一种功能性食品和化妆品中的活性成分,具有提高免疫力以及修复皮肤屏障的作用[7],已有研究表明,神经酰胺可参与形成双层膜[8-10]。基于神经酰胺的脂质体[11]、神经酰胺共组装纳米载体[12]和神经酰胺的囊泡[13]也都已经被应用到皮肤给药当中。Imura 等研究了 Cer3 对脂质体的影响,结果表明随着 Cer3 的加入,DPPC 双层膜相变温度向高温移动,在一定程度上降低了脂质体的流动性[14]。载体的流动性越低,稳定性越高[15]。因此,作者将 Cer3 作为膜修饰剂加入醇质体,研究 Cer3 对于醇质体的影响,以期通过改变醇质体流动性来提高载体的稳定性。

为了进一步探究 Cer3 修饰醇质体的性能,需选择一种脂溶性活性物作为芯材。RP 是一种重要的维生素 A 衍生物,具有抗氧化、抗衰老和维持正常视功能及免疫功能的作用[16],因而被广泛应用于食品[17]、保健品[18]、饲料添加剂、化妆品[19]等方面。视黄醇类物质对哺乳动物至关重要,必须由食物提供[14]。由于视黄醇极其不稳定,食品中常以较为稳定的 RP 代替视黄醇。然而,RP 对氧化、光、热、水分和金属的不稳定性限制了其在食品加工中的应用,因此,作者将 RP 作为活性物制备 Cer3 修饰的 RP 醇质体。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

神经酰胺Ⅲ(ceramide Ⅲ,Cer3):上海言臻贸易有限公司产品;卵磷脂(phosphatidylcholine 60,PC60):河北美业维斯生物技术有限公司产品;视黄醇棕榈酸酯(retinyl palmitate,RP):荷兰帝斯曼(中国)有限公司产品;胆固醇(纯度 99%):北京伊诺凯科技有限公司产品;甲醇、乙醇(HPLC 级):上海泰坦科技有限公司产品。

### 1.2 仪器与设备

VORTEX1 漩涡振荡器:德国 IKA 公司产品;DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器:巩义市予华仪器有限责任公司产品;Zeta PALS 型电位及纳米粒度分析仪:美国 Brookhaven Instruments corporation 公司产品;SPX-250 IC 微电脑人工气候箱:上海博迅实业有限公司产品;D8 X 射线衍射仪:德国布鲁克 AXS 有限公司产品;Nicolet iS50 FT-IR 全反射傅里叶红外光谱仪、超高效液相色谱仪:美国赛默飞世尔科技公司产品;204 F1 差示扫描量热仪:德国耐驰仪器制造有限公司产品。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 醇质体的制备** 空白醇质体和空白 Cer3 醇质体的制备见图 1。采用乙醇注入法[20]制备了空白醇质体和空白 Cer3 醇质体。称取一定量的 PC60、胆固醇于 50 mL 烧杯中,接着加入适量乙醇,将该混合物置于 60 ℃水浴锅中加热至澄清透明,得有机相 A;取另一 50 mL 烧杯,取适量乙醇溶液($V_{乙醇}$:$V_{水}$=1:2)倒入其中,在 60 ℃下水浴加热,即为水相 B;用 1 mL 注射器吸取有机相 A 缓慢匀速地注入水相 B 即得空白醇质体。空白 Cer3 醇质体的制备与空白醇质体相同,不同之处在于,有机相 A 中需要加入适量的 Cer3 共同加热溶解。醇质体中 Cer3 的质量浓度依次为 0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 mg/mL。

不同 RP 质量浓度的 RP-Cer3 醇质体制备参照上述方法,使醇质体中 Cer3 质量浓度固定为 1 mg/mL,将称量的 RP 加入有机相 A 共同加热溶解,使醇质体中 RP 的质量浓度依次为 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、5.0 mg/mL。

**1.3.2 醇质体的粒径测定** 吸取 150 μL 醇质体于 10 mL 离心管中,加入 5 mL 去离子水进行稀释,然后于 VORTEX1 旋涡振荡器上振荡 10 s,使其混合均匀。在 25 ℃下使用 Zeta 电位及纳米粒度分析仪进行测量,每个样品平行测 3 次。

**1.3.3 醇质体的储藏稳定性研究** 将 1.3.1 条件下制备的醇质体分别置于 25 ℃和 50 ℃下储藏,每隔若干天记录其外观变化并取适量醇质体在 Zeta 电位及纳米粒度分析仪中进行粒径测量,用 Origin 软件分析其粒径变化。

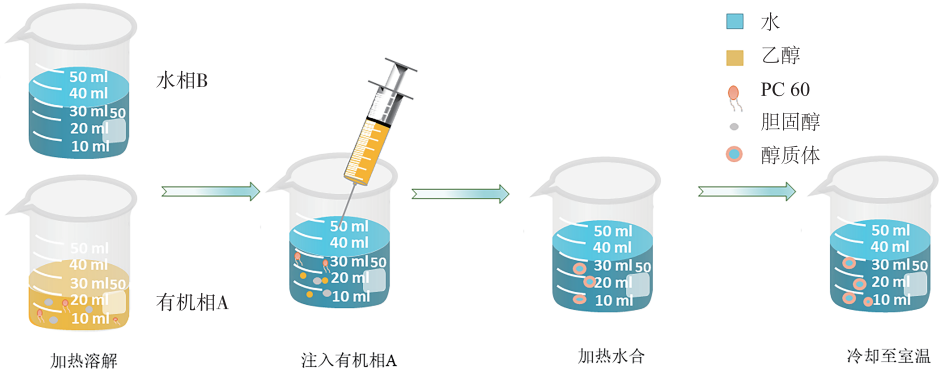



**图 1　醇质体的制备流程**

**Fig. 1　Preparation of ethosomes**

**1.3.4　醇质体的流变特性**　采用流变仪对含不同 Cer3 质量浓度(2.0~4.0 mg/mL)的醇质体进行稳态流变测试。测试在 25 ℃下进行，测量选择直径为 60 mm 的铝板,剪切速率为 0.01~1 000 $s^{-1}$。

**1.3.5　RP-Cer3 醇质体的 X 射线衍射表征**　取适量 RP、RP 醇质体、RP-Cer3 醇质体进行 X 射线衍射分析,检测条件如下:Cu 靶 Kα 射线源,电流为 40 mA,电压为 40 kV,扫描角度(2$\theta$)为 5°~50°,扫描速率为 5 °/min。

**1.3.6　醇质体的全反射傅里叶红外光谱表征**　扫描空气背景峰后，用巴氏滴管分别吸取一定量的 RP、空白醇质体、RP 醇质体、空白 Cer3 醇质体和 RP-Cer3 醇质体滴加在全反射傅里叶红外光谱仪的激光探头上,并使其覆盖激光探头,在 4 000~600 $cm^{-1}$ 连续扫描 16 次,即得到 RP、空白醇质体、RP 醇质体、空白 Cer3 醇质体和 RP-Cer3 醇质体的红外光谱图。

**1.3.7　醇质体的差示扫描量热分析**　分别准确称取 5~10 mg 空白醇质体、空白 Cer3 醇质体、RP 醇质体、RP-Cer3 醇质体置于 40 μL 的铝坩埚中,用尖头镊子将铝坩埚放入 DSC 仪器中待测,以空白铝坩埚作为对照。加热温度范围为-30~50 ℃,升温速率为 5 ℃/min,氮气流量为 5 mL/min。利用差示扫描量热仪自带的软件分析相变温度并计算焓变,导出数据后利用 Origin 进行数据分析。

**1.3.8　RP-Cer3 醇质体的体外释放曲线**　参考赵静等的方法并适当修改[21],采用动态透析法考察 RP-Cer3 醇质体的体外释放特征。取 2 mL RP-Cer3 醇质体(RP 质量浓度均为 2 mg/mL) 置于预处理过的透析袋中,将其投入 200 mL 的释放介质(体积分数 33% 的乙醇溶液与 pH 为 6.8 的 PBS)中。释放介质温度为 37 ℃,转速 400 r/min。分别于不同时间点取出 1 mL 释放介质,同时补充等体积的释放介质,重复实验 3 次。用高效液相色谱法测定并计算所取释放介质中的 RP 含量,计算累积释放率。

$$R=Q_t/Q\times100\%$$

式中:$R$ 为累积释放率,%;$Q_t$ 为 $t$ 时药物释放量,mg;$Q$ 为投药总质量,mg; 以取样时间为横坐标,以药物累积释放率为纵坐标,绘制体外释放曲线。

**1.3.9　数据处理**　各组实验均重复 3 次，采用均值±标准差表示实验结果。采用 GraphPad Prism 8.0.2 软件中的单因素 ANOVA 等方法进行数据分析(相关性系数 $P$<0.05)。

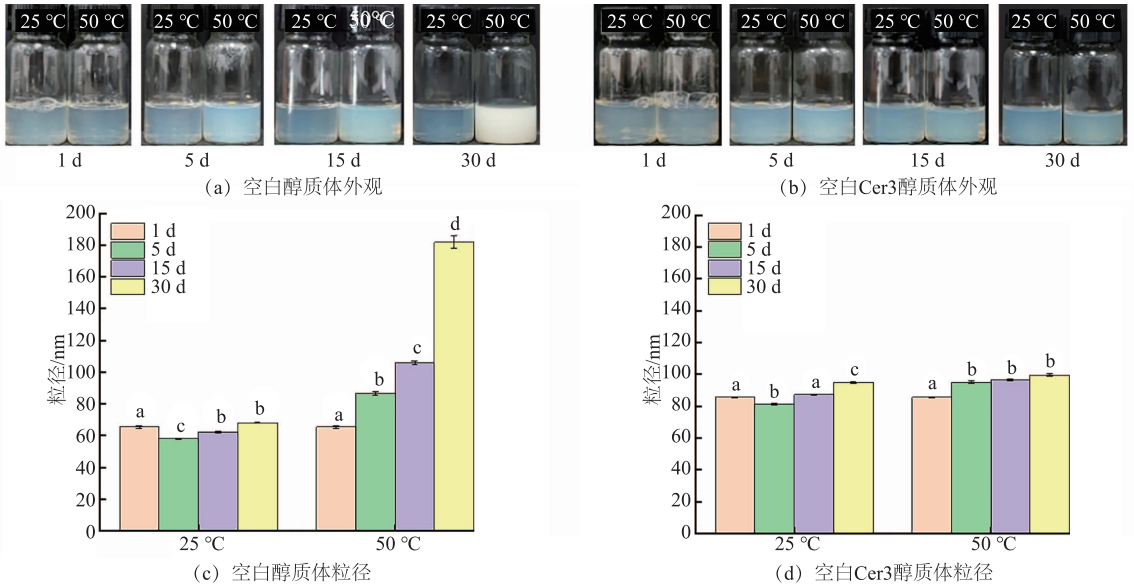
## 2　结果与分析

### 2.1　空白醇质体与空白 Cer3 醇质体的储藏稳定性

分别对 25、50 ℃下空白醇质体和空白 Cer3 醇质体外观和粒径随时间的变化进行了测定和分析,结果见图 2。在 25 ℃下储藏 30 d,空白醇质体和空白 Cer3 醇质体的外观和粒径均无明显变化，而在 50 ℃下储藏 30 d,空白醇质体由泛着蓝光的澄清透明溶液变得逐渐浑浊,粒径也由(65.4±0.9) nm 增加至(181.7±3.9) nm,空白 Cer3 醇质体的外观和粒径都未发生明显变化。以上结果表明,Cer3 的加入有利于提高醇质体的热稳定性。为了进一步探究 Cer3 对醇质体的影响，考察了 Cer3 质量浓度对醇质体储藏稳定性的影响。

### 2.2　Cer3 质量浓度对空白 Cer3 醇质体的影响及黏度变化

如图 3 所示,随着 Cer3 质量浓度的增加,空白




组内的不同上标字母代表有显著差异($P$<0.05)。

**图 2　空白醇质体和空白 Cer3 醇质体的外观与粒径变化**

**Fig. 2　Appearance change and particle size change of blank ethosomes and blank Cer3–ethosomes**

Cer3 醇质体的外观由澄清透明变为乳白色凝胶状固体,其粒径也随之增加。在 50 ℃下储藏 30 d 后,当 Cer3 的质量浓度为 0 和 0.5 mg/mL 时,醇质体均由澄清透明逐渐变浑浊,粒径分别由(62.8±0.7) nm 增加至 (453.4±29.5) nm,(66.5±1.5) nm 增加至 (207.5±4.7) nm;当 Cer3 质量浓度为 1.0 mg/mL 或 2.0 mg/mL 时,其外观和粒径都基本不变。当 Cer3 质量浓度≥4.0 mg/mL,随着储存时间延长逐渐有白色物质析出,且其粒径也增加至超出纳米粒度仪测量范围,说明当 Cer3 质量浓度≥4.0 mg/mL 时,醇质体不稳定。当Cer3 质量浓度为 1.0 mg/mL 时,醇质体的稳定性最佳。

Busto 等发现疏水脂质胆固醇和神经酰胺可与某些磷脂共同形成双分子层[22],因此作者提出在 Cer3 醇质体中 Cer3、PC60 和胆固醇共同形成了双层膜。当 Cer3 质量浓度比较低时(低于 1 mg/mL),穿插在磷脂膜中的 Cer3 不足以改变原双层膜的结构,对膜的稳定性影响较小;而当 Cer3 质量浓度为

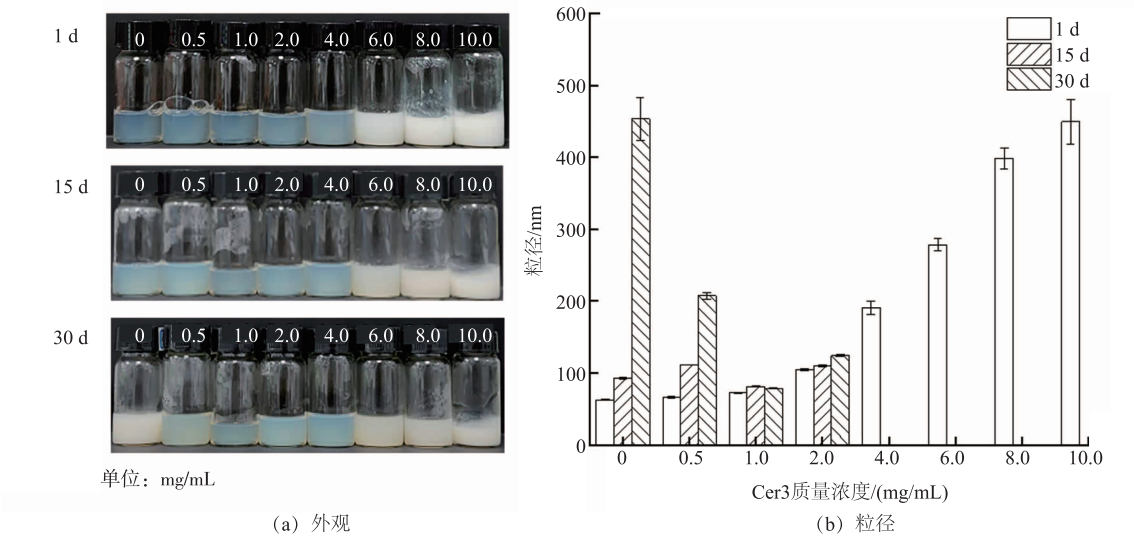



**图 3　50 ℃下 Cer3 质量浓度对空白 Cer3 醇质体外观与粒径的影响**

**Fig. 3　Effect of Cer3 content on the appearance and particle size of blank Cer3–ethosomes**

1.0~2.0 mg/mL,双层膜中的磷脂、胆固醇和 Cer3 能够形成稳定的三元体系,从而使膜的稳定性得到提高。当 Cer3 质量浓度进一步提高,大量的 Cer3 与双层膜脂质相互作用则会破坏原本双层膜的有序排列,使其稳定性被破坏,而这和胆固醇与磷脂双分子层间的作用机理类似[23]。

Cer3 质量浓度高于 2 mg/mL 时,醇质体易浑浊。为研究 25 ℃时 Cer3 质量浓度对醇质体的影响,制备了含不同 Cer3 质量浓度 (2.0~4.0 mg/mL)的 Cer3 醇质体。如图 4 所示,Cer3 醇质体在 25 ℃下外观变化明显,且粒径会随质量浓度增加而增加,与 50 ℃下的结果一致。对储存 14 d 的 Cer3 醇质体进行黏度测量,结果表明 Cer3 醇质体的黏度随着 Cer3 质量浓度的增加而增加。这主要是 Cer3 层具有高表面黏度和高剪切模量,使其能够抵抗剪切变形[24]。因此,在富含神经酰胺的膜中,其黏度会随 Cer3 增加而增加。

将 25 ℃下储藏 14 d 后浑浊的 Cer3 醇质体在 50 ℃下加热 1 h,Cer3 醇质体又会重新变得澄清透明。有研究表明[25],神经酰胺具有长疏水链,极性极低,疏水性很强。Cer3 醇质体中 Cer3 质量浓度较高时,由于其易通过自组装形成孤立的结晶相,神经酰胺在液体介质中经常发生重结晶或明显的聚集现象[26],Cer3 醇质体由于重结晶变得浑浊,当再次加热,由于温度升高,重结晶的 Cer3 再次溶解,醇质体经过加热后又重新水合,因而 Cer3 醇质体重新变得澄清透明。

### 2.3 RP 质量浓度对 RP–Cer3 醇质体的影响

为了进一步探究 Cer3 修饰醇质体的性能,将 RP 作为脂溶性活性物载入醇质体,并考察了 RP 质量浓度对其粒径及 25 ℃下储藏稳定性的影响。图 5 表明随着 RP 质量浓度的增加,RP–Cer3 醇质体的外观逐渐由淡黄色澄清透明液体变为黄色半透明液体;当 RP 质量浓度为 2.0 mg/mL 时,粒径最小为 (68.4±1.1) nm。RP–Cer3 醇质体的粒径随 RP 质量浓度变化并不明显,当活性物深埋于疏水核心区

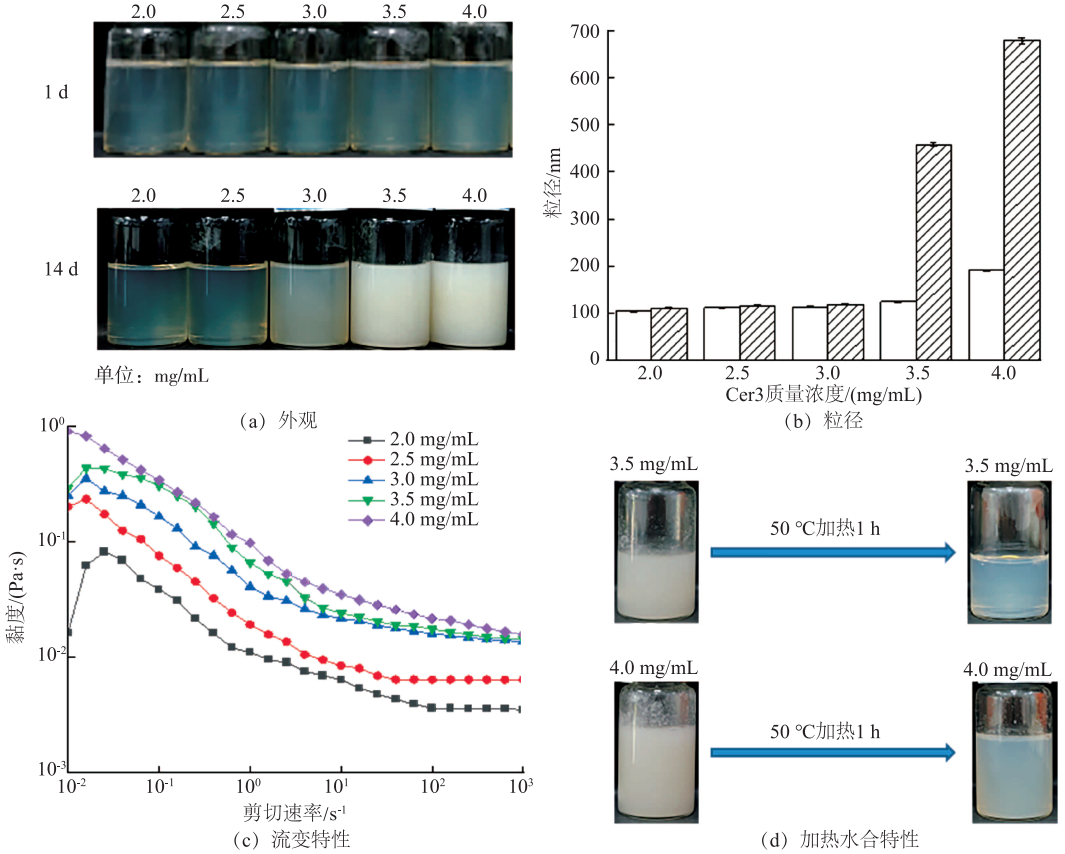



**图 4　25 ℃下 Cer3 质量浓度对 Cer3 醇质体的外观、粒径、流变特性与加热水合特性的影响**

**Fig. 4　Effect of Cer3 mass concentration on the appearance, particle size, rheological properties and heated hydration properties of Cer3–ethosomes at 25 ℃**

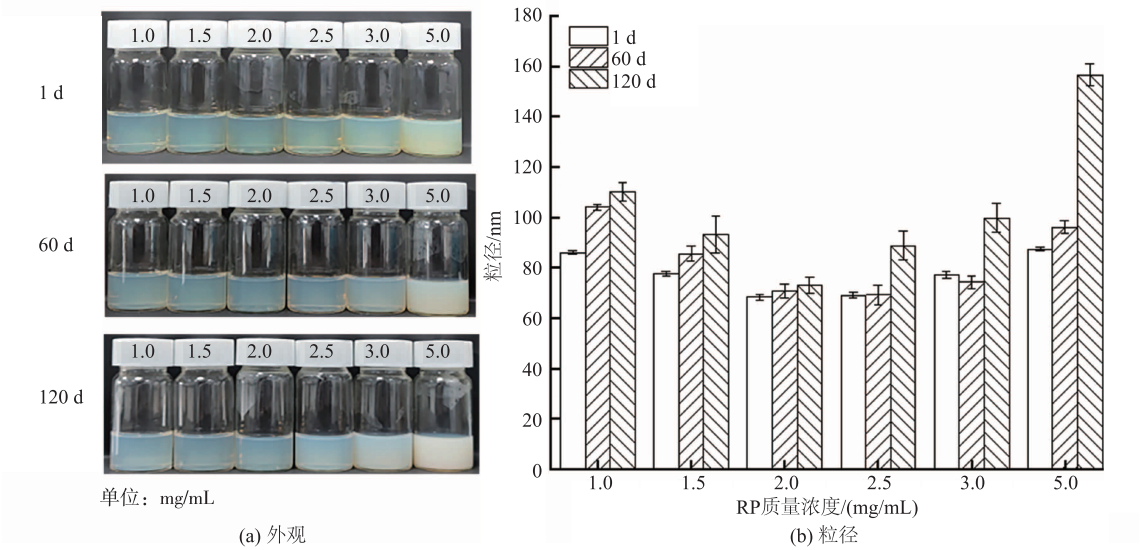



**图 5　室温下 RP 质量浓度对 RP–Cer3 醇质体外观与粒径的影响**

**Fig. 5　Effect of RP content on the appearance and particle size of RP–Cer3 ethosomes**

时,对脂质双分子层的体积影响很小,即表现为粒径变化不明显[27],因此作者认为 RP 主要位于双分子层的疏水核心区。

在 25 ℃下储藏 120 d,当 RP 质量浓度≥2.5 mg/mL 时,RP–Cer3 醇质体随储藏时间增加逐渐变得混浊,而其他质量浓度下醇质体的外观和粒径并未发生明显变化。当 RP 质量浓度为 2.0 mg/mL 时,粒径变化最小,储藏稳定性最好。这是因为当 RP 质量浓度 0~3.0 mg/mL 时,RP 被包载于脂质双分子层的疏水链之间,未对双分子层产生大的影响;而当 RP 质量浓度较大时,醇质体粒径会随储藏时间增加发生融合,从而使载体变得不稳定[25]。

## 2.4　RP–Cer3 醇质体的 X 射线衍射表征

为进一步研究 RP 在醇质体中的状态,采用 X 射线衍射对 RP、RP 醇质体和 RP–Cer3 醇质体进行了分析。RP 在常温下通常以淡黄色结晶或液态形式存在,熔点在 28~29 ℃。如图 6 所示,液态的 RP 在 19.63°出现非常强的单吸收峰,而 RP 醇质体和 RP–Cer3 醇质体中,RP 在 19.63°的特征峰消失,这说明 RP 是以无定形状态存在。

## 2.5　醇质体的全反射傅里叶红外光谱表征

全反射傅里叶红外光谱可用来研究被包裹药物与脂质间的相互作用[26]。图 7 为 RP、空白醇质体、空白 Cer3 醇质体、RP 醇质体和 RP–Cer3 醇质体的全反射傅里叶红外光谱图。RP 在 2 921.22 $cm^{-1}$ 和

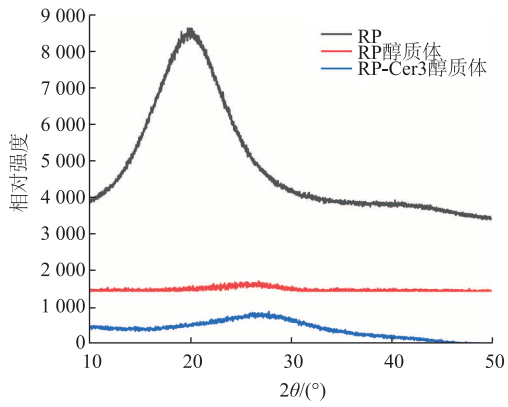



**图 6　RP 纯品和 RP–Cer3 醇质体的 X 射线衍射图谱**

**Fig. 6　X–ray diffraction patterns of RP and RP–Cer3 ethosomes**

2 851.75 $cm^{-1}$ 处是亚甲基(—$CH_2$—)的不对称伸缩振动和对称伸缩振动,且强度较强;在 1 735.43 $cm^{-1}$ 和 1 160 $cm^{-1}$ 的两个吸收峰是 RP 酯基的C═O 和 C—O 的伸缩振动,而 964.74 $cm^{-1}$ 处则为 RP 烯烃侧链上的 C—H 变形振动。而包载后,RP 的特征峰消失,说明 RP 被很好地包载于载体,这与前面的 X 射线衍射结果相一致。

通过对比发现,空白载体与包载药物载体峰形相似,说明药物与醇质体之间没有新的化学键生成。而空白醇质体、RP 醇质体、空白 Cer3 醇质体和 RP–Cer3 醇质体在 3 300 $cm^{-1}$ 附近都出现了强吸收

峰,这是脂质载体所特有的峰[28],通过对比空白醇质体与包载药物醇质体可以发现,药物会使载体的特征吸收峰向更低波数移动,峰形变得更宽,这说明药物与醇质体之间存在氢键作用。

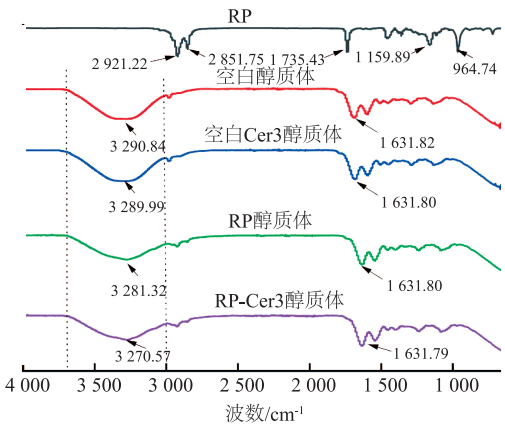



**图 7　药物与载体的全反射傅里叶红外光谱图**

**Fig. 7　Total reflection Fourier transform infrared spectrum of drug and carrier**

而对比 RP 醇质体和 RP–Cer3 醇质体可以发现,RP–Cer3 醇质体在 3 300 $cm^{-1}$ 处的吸收峰向更低的波数移动。而 Cer3 分子含有羟基官能团、酰胺键,能够形成广泛的氢键[27],说明脂质膜中的 Cer3 能使醇质体的氢键作用增强。

## 2.6　醇质体的 DSC 分析

采用 DSC 研究了醇质体的热致相变情况。表 1 为 RP 和醇质体的量热参数,图 8 为空白醇质体、空白 Cer3 醇质体、RP 醇质体和 RP–Cer3 醇质体的 DSC 曲线。

通过对比空白醇质体和空白 Cer3 醇质体可以发现,醇质体的主相变温度由(–5.63±0.04) ℃升至(–0.60±0.03) ℃,主相变焓由(88.48±0.63) J/g 升至(98.84±0.46) J/g,这与前人的研究结果相一致[14],加入 Cer3 可以提高醇质体脂质膜的相变温度,说明 Cer3 的加入使醇质体的流动性降低,这也与高温储存的稳定性结果相一致。

而主相变半峰宽的值增大,说明醇质体的相变

**表 1　RP 和醇质体量热参数($n$=3)**

**Table 1　Calorimetric parameters of RP and ethosomes ($n$=3)**

| 样品 | 主相变温度/℃ | 主相变半峰宽/℃ | 主相变焓/(J/g) |
|---|---|---|---|
| 空白醇质体 | –5.63±0.04 | 7.08±0.01 | 88.48±0.63 |
| Cer3 醇质体 | –0.60±0.03 | 8.66±0.03 | 98.84±0.46 |
| RP 醇质体 | –6.92±0.05 | 9.03±0.03 | 82.14±0.35 |
| RP–Cer3 醇质体 | –4.57±0.03 | 10.63±0.06 | 85.63±0.32 |

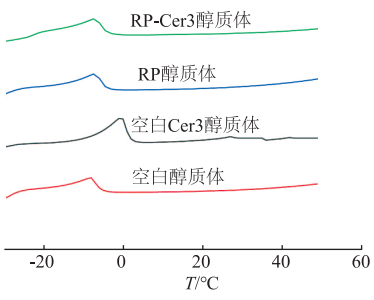



**图 8　醇质体的 DSC 曲线、醇质体主相变温度变化和醇质体主相变焓变化**

**Fig. 8　DSC curves of ethosomes, main phase transition temperature changes and main phase transition enthalpy changes**

协同性随着 Cer3 的加入而降低,这是由于 Cer3 具有羟基官能团、酰胺键,能够形成广泛的氢键,这有助于其在平面内相分离成富含神经酰胺的区域[27],从而导致相变协同性的降低,结果说明 Cer3 可以使脂质膜产生分相现象,会出现富含 Cer3 的富集相和贫瘠相,已有研究表明 Chol 和 Cer 都会诱导结构域的产生[29],这对细胞膜或生物膜的生理特性具有重要意义[17]。

已有研究表明脂质体主相变的变化与其分子中碳氢链的变化有关,当外源性药物进入脂质体的疏水尾链区域后会引起主相变温度和主相变焓的降低[30]。当 RP 载入空白醇质体时,RP 醇质体的主相变温度从(–5.63±0.04) ℃下降到(–6.92±0.05) ℃,主相变焓从(88.48±0.63) J/g 下降至(82.14±0.35) J/g,都发生了非常明显的下降,说明 RP 与脂质膜的疏水链发生作用,RP 为脂溶性物质,具有较长的脂肪烃侧链,且被包裹在脂质双分子层的疏水链之间,因此会与疏水尾链产生相互作用,这与全反射傅里叶红外光谱结果一致。

当 RP 载入 Cer3 空白醇质体时，RP–Cer3 醇质体的主相变温度和主相变焓也都降低，这也符外源性药物对脂质体的影响。载入药物会使主相变的半峰宽增加，降低醇质体脂质膜的相变协同性，而这也与前人的研究相一致[31]。由以上 DSC 数据，可以得出 Cer3 的加入可以提高空白醇质体和载药醇质体的相变温度，使其耐热性能变好，稳定性得到提高。

### 2.7 RP–Cer3 醇质体的体外释放曲线

RP–Cer3 醇质体在透析介质（体积分数为 33% 乙醇溶液与 pH 6.8 PBS）中的体外释放曲线见图 9。醇质体在前 1 h 时进行了突释，释放率约为 40%，4 h 时释放率达到最大，接近 90%。在 4~8 h，药物的释放率接近平缓，说明携带药物的醇质体囊泡易在体外模拟释放实验中将 RP 药物释放出来，且 RP 未发生变质。

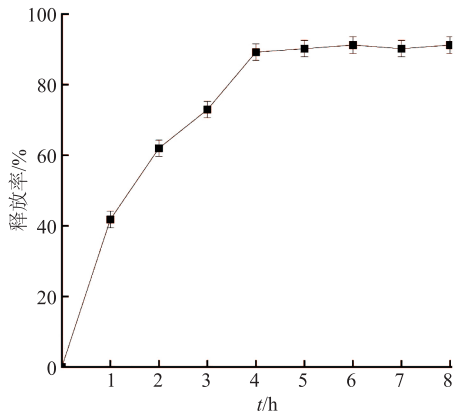



**图 9 醇质体在 PBS(pH=6.8)中的体外释放曲线**

**Fig. 9 *In vitro* release curve of ethosomes in PBS (pH=6.8)**

## 3 结 语

作者将 Cer3 用来修饰醇质体以提高其稳定性，通过考察 Cer3 质量浓度对空白载体的影响，得出当 Cer3 质量浓度为 1 mg/mL 时，载体的稳定性最好；通过考察 RP 质量浓度，得出最佳载药量为 2 mg/mL；通过 X 射线衍射和全反射傅里叶红外光谱分析，表明 RP 被很好地包载于载体中。DSC 分析表明，Cer3 的加入降低醇质体的流动性，从而提高其稳定性。通过对 RP–Cer3 醇质体的体外释放性能的探究，表明 RP–Cer3 醇质体具有较好的体外释放性能，这将有利于其在抗氧化领域的应用。神经酰胺修饰醇质体将有利于克服易降解或易结晶析出活性物的实际应用难题，该载体良好的热稳定性也为食品加工提供了可能。

## 参考文献：

[1] AJEESHKUMAR K K，ANEESH P A，RAJU N，et al. Advancements in liposome technology：preparation techniques and applications in food，functional foods，and bioactive delivery：a review[J]. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**，2021，20(2)：1280-1306.

[2] 张震，王一飞，王治平. 白藜芦醇纳米醇质体体外抗氧化作用的研究[J]. 广东化工，2018，45(366)：30-31.

[3] TOUITOU E，DAYAN N，BERGELSON L，et al. Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery：characterization and skin penetration properties[J]. **Journal of Controlled Release**，2000，65(3)：403-418.

[4] ALSHEHRI S，HUSSAIN A，ALTAMIMI M A，et al. *In vitro*，*ex vivo*，and *in vivo* studies of binary ethosomes for transdermal delivery of acyclovir：a comparative assessment[J]. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**，2021，62：1-8.

[5] LU J，GUO T，FAN Y，et al. Recent developments in the principles，modification and application prospects of functionalized ethosomes for topical delivery[J]. **Current Drug Delivery**，2021，18(5)：570-582.

[6] YANG X，WANG X，HONG H，et al. Galactosylated chitosan-modified ethosomes combined with silk fibroin nanofibers is useful in transcutaneous immunization[J]. **Journal of Controlled Release**，2020，327：88-99.

[7] 蒲云峰，张伟敏. 钟耕. 神经酰胺功能和应用[J]. 粮食与油脂，2005，7：14-16.

[8] GRAY G M，WHITE R J. Epidermal lipid liposomes：a novel non-phospholipid membrane system[J]. **Biochemical Society Transactions**，1979，7(5)：1129-1131.

[9] WERTZ P W，ABRAHAM W，LANDMANN L，et al. Preparation of liposomes from stratum corneum lipids[J]. **Journal of Investigative Dermatology**，1986，87(5)：582-584.

[10] YANG X，TANG Y，WANG M，et al. Co-delivery of methotrexate and nicotinamide by cerosomes for topical psoriasis treatment with enhanced efficacy[J]. **International Journal of Pharmaceutics**，2021，605：120826.

[11] FATHI-AZARBAYJANI A，NG K X，CHAN Y W，et al. Lipid vesicles for the skin delivery of diclofenac：cerosomes vs. other

lipid suspensions[J]. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**,2015,5(1):25-30.
[12] LEE J B,SUNG M,NOH M,et al. Effective association of ceramide-coassembled lipid nanovehicles with stratum corneum for improved skin barrier function and enhanced skin penetration[J]. **International Journal of Pharmaceutics**,2020,579:119162.
[13] ABDELGAWAD R,NASR M,MOFTAh N H,et al. Phospholipid membrane tubulation using ceramide doping "Cerosomes": characterization and clinical application in psoriasis treatment[J]. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**,2017,101:258-268.
[14] IMURA T,SAKAI H,YAMAUCHI H,et al. Preparation of liposomes containing Ceramide 3 and their membrane characteristics [J]. **Colloids and Surfaces B:Biointerfaces**,2001,20(1):1-8.
[15] PENG S,ZOU L,LIU W,et al. Hybrid liposomes composed of amphiphilic chitosan and phospholipid:preparation,stability and bioavailability as a carrier for curcumin[J]. **Carbohydrate Polymers**,2017,156:322-332.
[16] 邱树虹,王永军. 维生素 A 棕榈酸酯冻干脂质体的制备及稳定性[J]. 中国药剂学杂志,2016,14(2):43-51.
[17] LOVEDAY S M,SINGH H. Recent advances in technologies for vitamin A protection in foods[J]. **Trends in Food Science and Technology**,2008,19(12):657-668.
[18] SAUVANT P,CANSELL M,SASSI A H,et al. Vitamin A enrichment:caution with encapsulation strategies used for food applications[J]. **Food Research International**,2012,46(2):469-479.
[19] JEON H S,SEO J E,KIM M S,et al. A retinyl palmitate-loaded solid lipid nanoparticle system:effect of surface modification with dicetyl phosphate on skin permeation *in vitro* and anti-wrinkle effect *in vivo*[J]. **International Journal of Pharmaceutics**,2013,452(1):311-320.
[20] GARG V,SINGH H,BIMBRAWH S,et al. Ethosomes and transfersomes:principles,perspectives and practices[J]. **Current Drug Delivery**,2017,14(5):613-633.
[21] 赵静,李嫄,李开玲,等. 姜黄素醇质体的体外释放及在体胃肠吸收研究[J]. 重庆医科大学学报,2019,44(3):275-281.
[22] BUSTO J V,GARCIA-ARRIBAS A B,SOT J,et al. Lamellar gel phases of ternary lipid composition containing ceramide and cholesterol[J]. **Biophysical Journal**,2014,106(3):621-630.
[23] DE MEYER F,SMIT B. Effect of cholesterol on the structure of a phospholipid bilayer[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**,2009,106(10):3654-3658.
[24] CASTRO B M,PRIETO M,SILVA L C. Ceramide:a simple sphingolipid with unique biophysical properties[J]. **Progress in Lipid Research**,2014,54:53-67.
[25] SHAN Z, JOHNSTON L. Ceramide-enriched microdomains in planar membranes[J]. **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, 2010,15(16):489-498.
[26] YOON J,NOH M,LEE J B,et al. Highly sustainable and completely amorphous hierarchical ceramide microcapsules for potential epidermal barrier[J]. **Polymers**,2020,12(9):1-12.
[27] 谭晨. 类胡萝卜素脂质体的研究[D]. 无锡:江南大学,2006.
[28] 谢桂杰,梁蓉,杨成. 固体脂质对辅酶 Q10 脂质纳米囊透皮性能的影响[J]. 精细化工,2020,37(6):1242-1248.
[29] CASTRO B M,PRIETO M,SILVA L C. Ceramide:a simple sphingolipid with unique biophysical properties[J]. **Progress in Lipid Research**,2014,54:53-67.
[30] GONZAALEZ-RAMIIREZ E J,ARTETXE I,GARCIIA-ARRIBAS A B,et al. Homogeneous and heterogeneous bilayers of ternary lipid compositions containing equimolar ceramide and cholesterol[J]. **Langmuir**,2019,35(15):5305-5315.
[31] 何玉珏. 丹皮酚及其两种同分异构体与 DPPC 脂质体相互作用研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.

(责任编辑:史润东东)