DOI:10.12441/spyswjs.20230401001 [文章编号] 1673-1689(2024)12-0046-09

纳米乳液传递体系对柑橘川陈皮素生物利用度和生物转化的影响

王诗睿 赵 冲*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院,北京 100083)

摘要:【目的】川陈皮素(nobiletin,NOB)是柑橘属果皮中重要的多甲氧基黄酮类化合物之一,具有多种生物活性与健康功能,但水溶性差、易结晶。纳米乳液传递体系是提高脂溶性成分生物利用度的常用方式,作者旨在探究纳米乳液传递体系对NOB生物利用度和体内生物转化的影响,为提升NOB等柑橘黄酮的生物利用度和健康功效提供科学指导,同时为其在功能食品中的应用提供借鉴。**【方法】**构建NOB纳米乳液传递体系,以小鼠为动物模型,提取粪便进行代谢产物分析,并进行药代动力学分析与组织器官分布研究。**【结果】**小鼠粪便中共鉴定出6种代谢产物,其中NOB、4'-去甲基川陈皮素、3'-去甲基川陈皮素、3',4'-二去甲基川陈皮素为主要代谢产物;纳米乳液可以显著提高NOB的生物利用度,提高血药质量浓度、延长作用时间,曲线下面积(AUC_t)和最大血药质量浓度(C_{max})分别是未包埋NOB的5.8~14.4倍和1.9~3.6倍,半衰期延长2.5~4.9倍;组织器官分布研究表明,肝脏中的代谢产物浓度很低。**【结论】**纳米乳液提高NOB生物利用度的机理为:纳米乳液传递体系包埋的NOB通过淋巴循环进入血液可以避免肝脏首过效应;在小肠中,代谢产物主要以结合态的形式存在,而在盲肠和结肠中,肠道菌群将结合态代谢产物水解为游离态代谢产物。

关键词:川陈皮素;纳米乳液;生物利用度;生物转化

Effects of a Nano-Emulsion Delivery System on the Bioavailability and Biotransformation of Nobiletin in Citrus Peel

*WANG Shirui ZHAO Chong**

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

Abstract: [**Objective**] Nobiletin (NOB), an important polymethoxy-flavonoid in citrus peel, has a variety of biological activities and health-promoting effects. However, it has poor water solubility and it is prone to crystallization. Nano-emulsion delivery systems have been widely used to improve the bioavailability of lipophilic components. The effects of these systems on the bioavailability and biotransformation of NOB are studied, with the aim of providing guidance for improving the bioavailability and health-promoting effects of citrus flavonoids including NOB and promoting the application of NOB in functional food. [**Method**] A NOB-encapsulated nano-emulsion delivery system was established. Feces of mice were collected for the identification of metabolites, and then the pharmacokinetics and *in vivo* distribution of NOB were analyzed. [**Result**] Six metabolites were identified from mouse feces, among which NOB, 4' -demethylnobiletin, 3' -demethylnobiletin, and 3', 4' -didemethylnobiletin were the main metabolites. Pharmacokinetic analysis showed that the nano-emulsion significantly improved the bioavailability of NOB, increasing the blood mass concentration and prolonging the action time. The area under the curve (AUC_t) and the maximum blood mass

通信作者:赵冲(1987—),女,博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事解毒代谢物质的筛选及作用机理、功能性食品开发研究。E-mail:zhaoch0206@cau.edu.cn

收稿日期:2023-04-01 **修回日期:**2023-05-15

concentration (C_{max}) of NOB in the nano-emulsion were 5.8~14.4 and 1.9~3.6 times that of unencapsulated NOB. Moreover, the nano-emulsion system prolonged the half-life of NOB by 2.5~4.9 times. The *in vivo* distribution analysis of metabolites showed that the concentrations of metabolites in the liver were very low. [**Conclusion**] The NOB encapsulated in the nano-emulsion delivery system can enter the serum through lymphatic circulation, which avoids the liver first pass effect and may explain the improving effects of the nano-emulsion delivery system on the bioavailability of NOB. Metabolites mainly exist in the form of conjugation in the small intestine, while they are hydrolyzed into the free form by the gut microbiota in the cecum and colon.

Keywords: nobiletin; nano-emulsion; bioavailability; biotransformation

NOB是柑橘属果皮中重要的甲氧基黄酮类化合物[1]。从结构上来看，NOB黄酮骨架上存在的多个甲氧基基团使其极性低且呈近似平面的结构，具有较高的膜渗透性和膜转运能力，容易进入血液或穿透细胞，具有较强的营养健康功效[2-4]，因此受到广泛关注。例如，NOB可以调节IL-6/STAT3/foxo3a[5]、HNF4a-Claudin-7[6]、NF-κB/MAPK[7]等信号通路缓解炎症，激活LKB1-AMPK[8]和Nrf-2/HO-1/MMP[9]等通路保护心脑血管，通过抑制c-Jun激酶（JNK）防护急性肝损伤[10]，此外，NOB也用于阿尔茨海默病的临床治疗[11]。然而，多个甲氧基的存在使NOB分子呈现平面结构，具有水溶性差和易结晶的特点，导致其生物利用度低，因此急需开发有效的传递体系，提高其生物利用度和功效。

乳液是将一种或多种液体以液滴形式分散在与其不相溶的相中构成的一类胶体分散体系，是目前食品乳化工艺中研究最为深入、应用最为广泛的一类递送体系，常用于解决食品中营养元素稳定性差、生物利用度低的问题[12-14]。与普通乳液相比，纳米乳液传递体系具有粒径小、负载率高、热稳定性和储存稳定性好等优点[15-17]，在食品、药品和日用品行业有广泛应用，是提高功能成分生物利用度的优良载体[18-20]。多项研究表明，体内生物利用度和生物转化效率是功能成分发挥功效的重要影响因素[21-22]。目前主要利用体外模型对亲脂活性成分在乳液传递体系中的生物利用度进行考察，但由于体内环境更为复杂，体外模型难以模拟动物体内真实的生理过程，限制了对NOB功效及作用机理的研究。

基于此，分别以玉米油和吐温-80为油相和乳化剂，通过条件优化构建稳定的NOB纳米乳液传递体系，并以小鼠为动物模型，考察纳米乳液传递体系对NOB体内生物利用度和生物转化的影响，为提升NOB等柑橘黄酮的生物利用度和健康功效提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

NOB：作者所在课题组合成，合成方法参考Zheng等[23]的研究；玉米油：北京市超市；吐温-80（食品级）：源叶生物技术有限公司；乙腈、甲酸、乙酸乙酯（色谱级）：美国Thermo Fischer Scientific公司；β-*D*-葡萄糖醛酸酶/硫酸酯酶：Sigma-Aldrich（上海）贸易有限公司；磷酸盐缓冲液：北京索莱宝科技有限公司；去离子水：作者所在课题组自制。

1.2 仪器与设备

高压均质机：APV-2000型，德国SPX公司；激光粒度仪：Zetasizer Nano-ZS90型，意大利Niro-Soavi公司；高效液相色谱仪（HPLC）：Ultramate 3000型，美国Thermo Fischer Scientific公司；液相色谱-质谱联用仪（LC-MS）：NCS-3500RS型，美国Thermo Fischer Scientific公司；反相酰胺柱（15 cm×4.6 mm×3 μm）：美国Sigma-Aldrich公司。

1.3 方法

1.3.1 纳米乳液传递体系的构建

以磷酸盐缓冲液（pH 7.00）为水相、玉米油为油相，油水体积比为1∶4，分别以质量分数1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%的吐温-80为乳化剂构建乳液体系。制备过程如下：先将吐温-80溶于水相，然后同时将油相与水相混合，利用高速剪切仪在12 000 r/min条件下剪切3 min，得到粗乳；利用高压均质机在600 MPa条件下将粗乳均质3次，得到乳液，获得能够制备纳米乳液的吐温-80最少用量。向5 mL玉米油中加入过量的NOB（约20 mg），60 ℃超声2 h，恢复到室温后于10 000 *g*离心10 min，上清液用乙腈稀释200倍。通

过HPLC分析确定NOB在玉米油中的溶解度。按最大溶解量将NOB加入玉米油中溶解，以能够制备纳米乳液的最少量吐温-80为乳化剂，按照上述步骤制备包埋NOB的乳液体系，备用。

1.3.2 纳米乳液粒径和电位的测定

采用激光粒度仪测定乳液粒径和Zeta电位。为减少多重光散射，样品在分析测试前用去离子水稀释500倍。测试条件为：波长658 nm，电压30 mV，散射角90°，温度（25±1）℃，样品重复测定3次，结果以平均值和PDI值表示。

1.3.3 包埋量的测定

取NOB标准品用DMSO定容至1.00 mL，制得浓度为50 mmol/L的标准品母液备用。分别取标准品母液10 μL，用甲醇（色谱级）定容到1 mL。每个标准品浓度稀释为10、20、40、80、160、320 μmol/L。采用HPLC进行分析，液相色谱条件为：流动相为乙腈（A）和体积分数0.1%的甲酸水溶液（B），洗脱时流动相A的体积分数60%，B的体积分数40%，流量1 mL/min，柱温30 ℃，检测波长330 nm，进样量10 μL。将制得的乳液于223 *g*离心20 min，取0.1 mL上清液定容到10 mL，在相同条件下进行HPLC检测。

1.3.4 动物试验

选取120只8周龄的C57BL/6雄性小鼠，正常饮水进食。饲养环境温度控制在（25±1）℃，相对湿度控制在50%，光照条件为12 h有光，12 h黑暗，在此环境下适应饲养一周。试验前小鼠禁食12 h。120只小鼠被随机分成3组，每组40只，采用直接灌胃法分别喂食等剂量的100 mg/kg NOB乳液、CMC-Na悬浮液和玉米油溶液。分别在喂药后的15、30 min和1、2、4、8、12、24 h收集血液，用CO_2使小鼠窒息后立即取胃、肠道（十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠）、肝脏和肾脏，其中肠道需要收集内容物和肠道组织。

1.3.5 样品处理

将收集到的血液样品在4 ℃下以14 000 *g*离心10 min，收集上清液，于−80 ℃冷藏备用。解冻后取400 μL样品，加入1 200 μL乙酸乙酯，涡旋10 min，室温下以10 000 *g*离心30 min，收集上清液，氮气吹干。在冻干样品中按照1 g∶3 mL∶4 mL加入pH 5.5的磷酸缓冲液和甲醇，分别取2份400 μL的上清液于2个1 mL离心管中，分别加入20 μL葡萄糖醛酸酶/硫酸酯酶（37 ℃水浴45 min）和20 μL PBS，蒸干至体积少于原来的1/2。每份蒸干样品中加入8倍体积的乙酸乙酯，涡旋使代谢产物能够完全溶解于乙酸乙酯层中。将有机层完全移出，保证该过程中不掺入水相，蒸干，加入150 μL乙腈，用于HPLC分析。

胃肠道样品：收集肠道内容物并用5 mL生理盐水洗涤；去除内容物和肠系膜，切碎并用生理盐水洗涤后冻干，−80 ℃冷藏。按照1 g∶3 mL∶4 mL将冻干样品与pH 5.5的磷酸缓冲液和甲醇混合，分别取2份400 μL的上清液于2个1 mL离心管中，各加入20 μL葡萄糖醛酸酶/硫酸酯酶（37 ℃水浴45 min）和20 μL PBS，蒸干至体积少于原来的1/2。每份蒸干样品中加入8倍体积的乙酸乙酯，涡旋使代谢产物能够完全溶解于乙酸乙酯层中。将有机层完全移出，保证该过程中不掺入水相，蒸干，加入150 μL乙腈，用于HPLC分析。

其他组织样品：摘除小鼠各组织后立即用生理盐水冲洗并擦干，置于−80 ℃冰箱备用。按照1 g∶3 mL∶4 mL将冻干样品与pH 5.5的磷酸缓冲液和甲醇混合，分别取2份400 μL的上清液于2个1 mL离心管中，各加入20 μL葡萄糖醛酸酶/硫酸酯酶（37 ℃水浴45 min）和20 μL PBS，蒸干至体积少于原来的1/2。每份蒸干样品中加入8倍体积的乙酸乙酯，涡旋使代谢产物能够完全溶解于乙酸乙酯层中。将有机层完全移出，保证该过程中不掺入水相，蒸干，加入150 μL乙腈，用于HPLC分析。

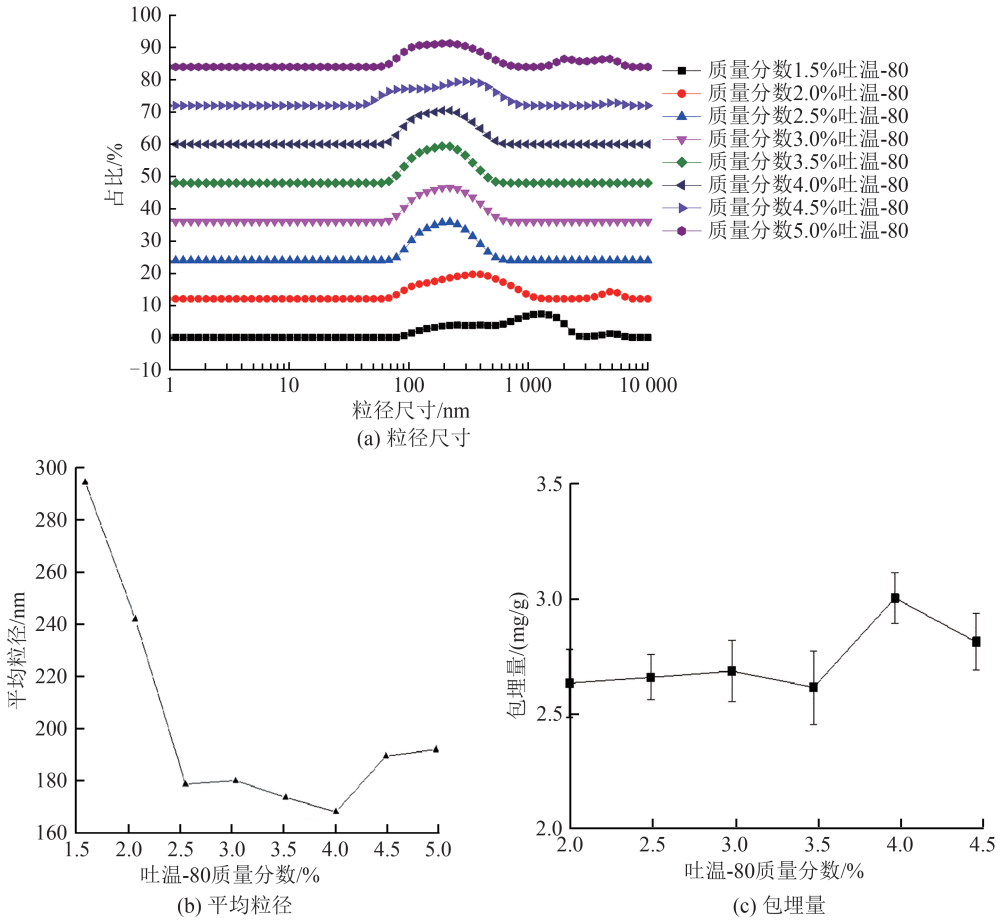
1.3.6 NOB代谢产物的分析

利用HPLC和LC-MS绘制NOB及各代谢产物的标准曲线，并对不同组织样品中NOB及其代谢产物进行定性、定量分析。色谱柱采用反相酰胺柱（15 cm×4.6 mm×3 μm）；流动相A为乙腈，B为体积分数0.1%甲酸水溶液，洗脱程序：0 min体积分数55% A，5 min体积分数100% A，并保持10 min。质谱条件：电喷射电离（ESI），正离子模式，进质谱检测器前洗脱液流量降至0.4 mL/min，鞘气流量25 L/min，辅助气流量8 L/min，毛细管温度360 ℃，辅助气加热温度350 ℃，S-lens射频水平为50.0，雾化气体压力为0.31 MPa，流量为6.00 L/min，电喷射电压为4 000 V，目标物*m*/*z*为400，扫描范围为*m*/*z* 100~1 000，缓释气体和鞘气均为氮气（纯度>99.99%）。

2　结果与讨论

2.1　纳米乳液传递体系的构建与表征

首先构建纳米乳液传递体系，考虑到后续动物试验剂量，选取玉米油为油相，以油、水体积比1∶4构建纳米乳液传递体系，以期提高NOB的溶解量和包埋量。首先考察乳化剂吐温-80质量分数（1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%和5.0%）对乳液的影响。结果见图1（a）和1（b），当吐温-80的质量分数（1.5%和2.0%）较低时，乳液粒径呈现多峰分布且粒径（>241 nm）较大；随着吐温-80质量分数（2.5%、3.0%、3.5%和4.0%）升高，乳液的粒径分布较为均匀且粒径逐渐减小，均为纳米乳液；当吐温-80的质量分数继续升高时，乳液粒径开始呈现双峰分布且粒径变大。进一步考察不同质量分数吐温-80构建的纳米乳液传递体系对NOB包埋量的影响，结果见图1（c）。质量分数为2.0%~3.5%时，NOB的包埋量为2.70~2.75 mg/g，且呈缓慢上升的趋势。综合考虑小鼠的最大灌胃溶液体积、灌胃量（100 mg/kg）以及乳液性质，最终选择质量分数2.5%的吐温-80为优选乳化剂，构建稳定的NOB纳米乳液传递体系。



(a) 粒径尺寸　(b) 平均粒径　(c) 包埋量

图1　不同质量分数吐温-80所构建的纳米乳液传递体系的表征

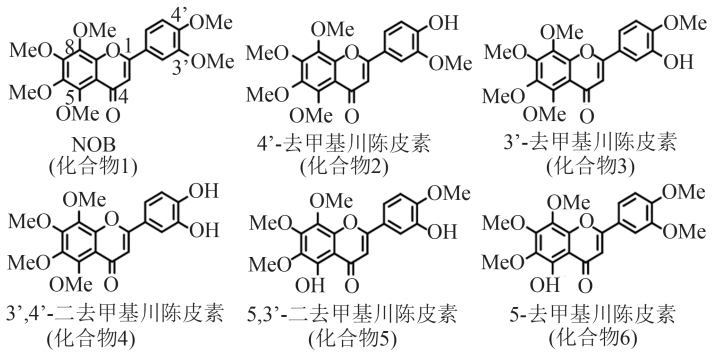
Fig. 1　Characterization of nano-emulsion delivery systems constructed with different mass fraction of Tween-80

2.2　NOB代谢产物的LC-MS分析

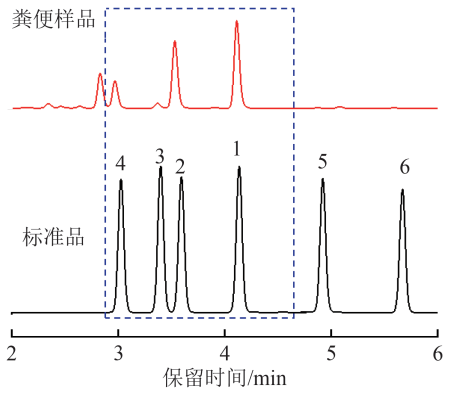
如图2所示，通过LC-MS对样品中NOB的代谢产物及其结构进行分析，共发现6个代谢产物。通过与标准品进行比对，初步确定化合物1~6分别为NOB、4’-去甲基川陈皮素、3’-去甲基川陈皮素、3’,4’-二去甲基川陈皮素、5,3’-二去甲基川陈皮素、5-去甲基川陈皮素，保留时间分别为4.330、3.737、3.577、3.107、4.998、5.817 min。其中化合物1~4为主要代谢产物，因此在后续研究中主要关注这4个化合物。

2.3　不同体系下NOB的药代动力学特点

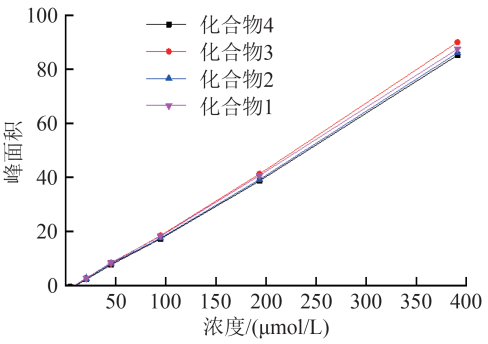
如图3所示，血清药代动力学分析发现，3种不



(a) NOB及其代谢产物的化学结构



(b) NOB及其代谢产物的HPLC分析



标准曲线的浓度范围为12.5~400.0 μmol/L。

(c) NOB及其主要代谢产物的标准曲线

图 2　NOB 及其代谢产物的 LC-MS 分析

Fig. 2　LC-MS analysis of NOB and its metabolites

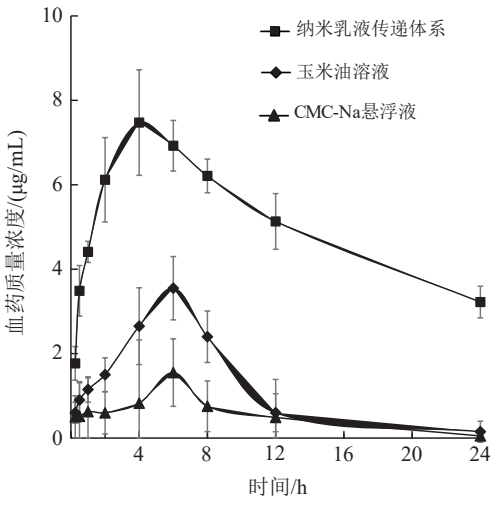


图 3　不同体系中 NOB 的血药质量浓度

Fig. 3　Blood mass concentration of NOB in different systems

同的体系（纳米乳液传递体系、玉米油溶液、CMC-Na悬浮液）中，纳米乳液传递体系组小鼠血清中NOB的血药质量浓度最高，其次为玉米油溶液和CMC-Na悬浮液。如表1所示，纳米乳液传递体系包埋的NOB在3.89 h达到最大质量浓度（C_{max}），为7.18 μg/mL，半衰期为16.11 h，平均驻留时间（MRT）为24.40 h，曲线下面积（AUC_t）为122.27 μg/（mL·h）；玉米油溶液中，NOB在5.49 h达到C_{max}，为3.75 μg/mL，半衰期为6.47 h，MRT为9.01 h，AUC_t为32.75 μg/（mL·h）；CMC-Na悬浮液中，NOB在5.52 h达到C_{max}，为1.98 μg/mL，半衰期为3.30 h，MRT为9.05 h，AUC_t为13.12 μg/（mL·h）。从以上结果可知，纳米乳液传递体系可以显著提高血药质量浓度并延长作用时间，从而提高生物利用度。

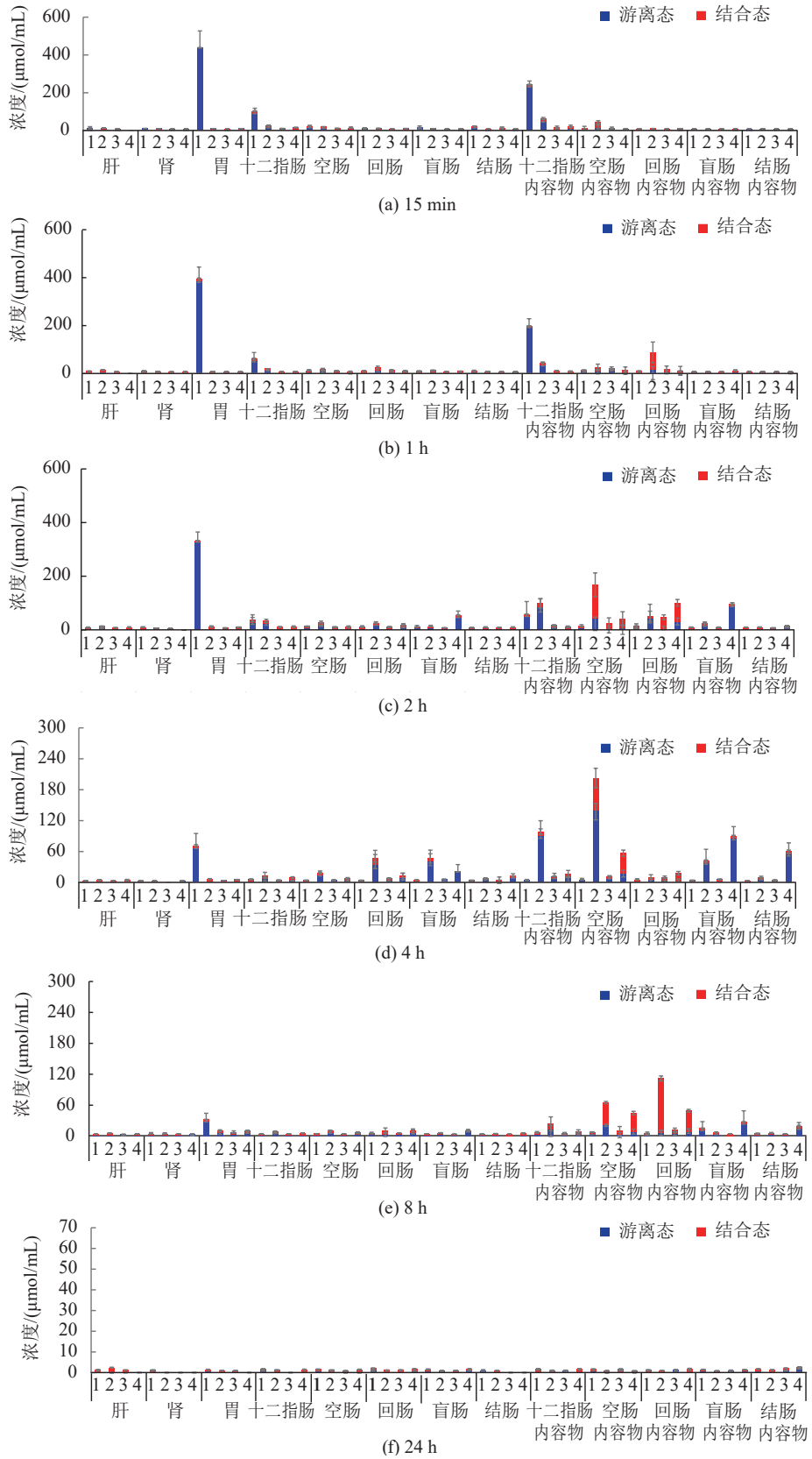
表 1　不同体系下 NOB 的药代动力学参数

Table 1　Pharmacokinetic parameters of NOB in different systems

体系名称	t_{max}/h	C_{max}/（μg/mL）	半衰期/h	AUC_t/（μg/（mL·h））	MRT/h
CMC-Na悬浮液	5.52	1.98	3.30	13.12	9.05
玉米油溶液	5.49	3.75	6.47	32.75	9.01
纳米乳液传递体系	3.89	7.18	16.11	122.27	24.40

2.4　纳米乳液传递体系包埋NOB的生物转化效果

进一步考察各代谢产物的体内代谢分布情况。如图4所示，灌胃后的15 min，NOB主要以原



1—NOB；2—4’-去甲基川陈皮素；3—3’-去甲基川陈皮素；4—3’,4’-二去甲基川陈皮素。

图 4　NOB 及其代谢产物的组织器官动态分布

Fig. 4　Dynamic distribution of NOB and its metabolites in tissue and organs

型化合物形式存在于胃和十二指肠中，此时在十二指肠和空肠内容物中已经有一定量的4’-去甲基川陈皮素，且十二指肠中以游离态为主，空肠内容物中以结合态为主；1 h时，回肠内容物中4’-去甲基川陈皮素的浓度为70.3 μmol/mL；2 h时，代谢产物逐渐多样化，3’-去甲基川陈皮素和3’,4’-二去甲基川陈皮素开始出现，同时代谢产物已经进入盲肠，而小肠中以结合态为主，盲肠中以游离态为主；4 h时，胃中代谢产物浓度急剧下降，各种代谢产物主要进入大肠；8 h时，各代谢产物浓度降低，主要分布于空肠和回肠中，且以结合态为主，而结肠中以游离态为主；24 h时，仍有较多种类代谢产物，但是浓度很低。从以上分析可以看出，肝脏中的代谢产物浓度很低但是却有较高的血药质量浓度，推测纳米乳液传递体系包埋的NOB从口腔摄入后，经过小肠消化、吸收及部分代谢后，通过淋巴循环进入血液，这可能是纳米乳液传递体系提高NOB生物利用度的机理。由于淋巴循环转运可以避免肝脏的首过效应，因此推测纳米乳液传递体系包埋的NOB发生Ⅰ相和Ⅱ相代谢的主要场所是小肠，从而对物质生物利用度产生影响[24-25]。同时，该结果再次印证了盲肠和结肠内的肠道菌群作用可以使结合态代谢产物发生水解，形成游离态代谢产物。纳米乳液传递体系包埋NOB的体内生物转化过程见图5。

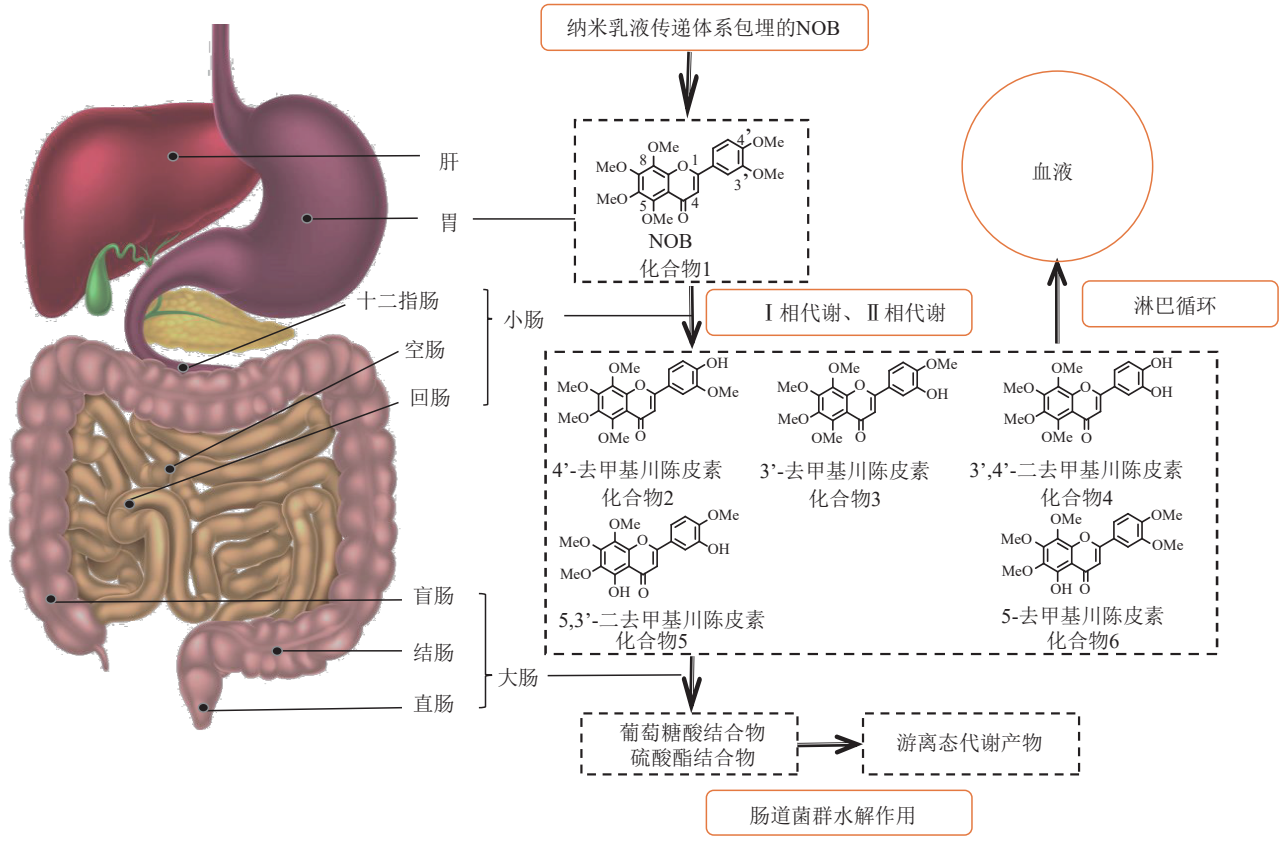


图5 纳米乳液传递体系包埋NOB的主要体内生物转化过程

Fig. 5 Main *in vivo* biotransformation process of NOB embedded in the nano-emulsion delivery system

3 结论

首先对乳化剂质量分数进行优化，选择质量分数2.5%的吐温-80为最优乳化剂，并以此构建了稳定的NOB纳米乳液传递体系。以小鼠为动物模型，通过LC-MS分析发现，小鼠粪便中主要有NOB、4’-去甲基川陈皮素、3’-去甲基川陈皮素、3’,4’-二去甲基川陈皮素等代谢产物；血清药代动力学分析结果证实了纳米乳液传递体系可以显著提高血药质量浓度并延长作用时间，从而提高生物利用度；进一步对各代谢产物的体内分布

进行考察，阐明了纳米乳液传递体系主要通过淋巴转运提高NOB生物利用度，并证明了肠道菌群可以将结合态代谢产物水解为游离态。该研究为NOB等柑橘黄酮生物利用度和健康功效的提升提供了参考，并为其在功能食品中的应用提供思路。

参考文献

[1] SHAKOUR Z T，FAYEK N M，FARAG M A. How do biocatalysis and biotransformation affect *Citrus* dietary flavonoids chemistry and bioactivity? A review[J]. Critical Reviews in Biotechnology，2020，40（5）：689-714.

[2] 张雅欣，马路凯，吴晖，等. 金柚柚皮多甲氧基黄酮化合物的提取分离及其油脂抗氧化稳定性[J]. 现代食品科技，2023，39(5)：89-98.
ZHANG Y X，MA L K，WU H，et al. Extraction and isolation of polymethoxylated flavonoids from pomelo peels and the antioxidant stability of its oils[J]. Modern Food Science and Technology，2023，39(5)：89-98.（in Chinese）

[3] 李阳，曹婷，安琪，等. 柑橘中黄酮类化合物的提取技术、功能特性及应用研究进展[J]. 食品工业科技，2022，43(9)：439-446.
LI Y，CAO T，AN Q，et al. Advance on extraction technology，functional properties and application of flavonoids in *Citrus*[J]. Science and Technology of Food Industry，2022，43(9)：439-446.（in Chinese）

[4] 宋博. 柑橘类黄酮PMFs的生物节律紊乱调节能力及其机理研究[D]. 杭州：浙江大学，2021.

[5] RONG X，XU J，JIANG Y，et al. *Citrus* peel flavonoid nobiletin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation by activating IL-6/STAT3/FOXO3a-mediated autophagy[J]. Food & Function，2021，12(3)：1305-1317.

[6] WEN X，ZHAO H，WANG L W，et al. Nobiletin attenuates DSS-induced intestinal barrier damage through the HNF4α-claudin-7 signaling pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2020，68（16）：4641-4649.

[7] YANG G L，LIN C C，YANG Y W，et al. Nobiletin prevents trimethylamine oxide-induced vascular inflammation *via* inhibition of the NF-κB/MAPK pathways[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2019，67(22)：6169-6176.

[8] TUNG Y C，LI S M，HUANG Q R，et al. 5-demethylnobiletin and 5-acetoxy-6，7，8，3’，4’-pentamethoxyflavone suppress lipid accumulation by activating the LKB1-AMPK pathway in 3T3-L1 preadipocytes and high fat diet-fed C57BL/6 mice[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2016，64（16）：3196-3205.

[9] POTUE P，WUNPATHE C，MANEESAI P，et al. Nobiletin alleviates vascular alterations through modulation of Nrf-2/HO-1 and MMP pathways in l-NAME induced hypertensive rats[J]. Food & Function，2019，10（4）：1880-1892.

[10] LI M M，ZHAO H，WU J Y，et al. Nobiletin protects against acute liver injury *via* targeting c-Jun N-terminal kinase（JNK）-induced apoptosis of hepatocytes[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2020，68(27)：7112-7120.

[11] 常姗，赵跃恒，史瑞玲，等. 川陈皮素对阿尔茨海默病小鼠海马区神经细胞的修复作用及对p38MAPK/NF-κB通路的影响[J]. 华南国防医学杂志，2021，35(6)：407-411.
CHANG S，ZHAO Y H，SHI R L，et al. Repairing effect of nobiletin on the nerve cells in the hippocampus of Alzheimer’s disease mice and its effect on the p38MAPK/NF-κB pathway[J]. Military Medical Journal of South China，2021，35(6)：407-411.（in Chinese）

[12] 汪师帅，朱蝶. 肉桂精油乳液的制备及抑菌性[J]. 食品与生物技术学报，2020，39(9)：84-88.
WANG S S，ZHU D. Preparation and antibacterial activity of cinnamon essential oil emulsion[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2020，39(9)：84-88.（in Chinese）

[13] 刘兴丽，魏莹莹，张艳艳，等. 脱酰胺马铃薯蛋白乳液的制备及其微流变特性[J]. 食品科学，2023，44(2)：94-100.
LIU X L，WEI Y Y，ZHANG Y Y，et al. Preparation and microrheological properties of deaminated potato protein emulsion[J]. Food Science，2023，44(2)：94-100.（in Chinese）

[14] 马永强，黎晨晨，王鑫，等. 番茄红素微乳液制备及降解动力学研究[J]. 包装工程，2023，44(5)：139-148.
MA Y Q，LI C C，WANG X，et al. Preparation and degradation kinetics of lycopene microemulsion[J]. Packaging Engineering，2023，44（5）：139-148.（in Chinese）

[15] DU X Q，HU M，LIU G N，et al. Development and evaluation of delivery systems for quercetin：a comparative study between coarse emulsion，nano-emulsion，high internal phase emulsion，and emulsion gel[J]. Journal of Food Engineering，2022，314：110784.

[16] SINGH Y，MEHER J G，RAVAL K，et al. Nanoemulsion：concepts，development and applications in drug delivery[J]. Journal of Controlled Release，2017，252：28-49.

[17] 闫馨月，贾亦佳，孙诗艳，等. 火麻油复合纳米乳液的制备及稳定性研究[J]. 食品与生物技术学报，2022，41(6)：84-90.
YAN X Y，JIA Y J，SUN S Y，et al. Preparation and stability of hemp seed oil composite nano-emulsion[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2022，41(6)：84-90.(in Chinese)

[18] 李瑶瑶，黄英瑶，翟瑞意，等. 柠檬醛纳米乳液对鲅鱼鱼糜凝胶品质及贮藏稳定性的影响[J]. 食品安全质量检测学报，2022，13(24)：7842-7850.
LI Y Y，HUANG Y Y，ZHAI R Y，et al. Effects of citral nano emulsion on the quality and storage stability of *Spanish mackerel* surimi gel[J]. Journal of Food Safety & Quality，2022，13(24)：7842-7850.(in Chinese)

[19] 郑淼，张竞文，荆高祥，等. 纳米肉桂油乳液的制备及其对阪崎克罗诺杆菌抑菌性的研究[J]. 中国乳品工业，2023，51(1)：4-8，25.
ZHENG M，ZHANG J W，JING G X，et al. Preparation of nano-cinnamon oil emulsion and its activity inhibition on *Cronobacter sakazaki*[J]. China Dairy Industry，2023，51(1)：4-8，25.(in Chinese)

[20] 蔡国强，徐雯雯，权琰，等. 一种基于生育酚及其衍生物的超分子纳米乳液及其制备方法和应用：CN202211132396.6[P]. 2023-01-03.

[21] 刘昌顺，胡艳楠，夏婷，等. 香连丸中8种功效成分在小鼠体内的组织分布[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2021，23(3)：686-692.
LIU C S，HU Y N，XIA T，et al. Tissue distribution of eight bioactive components after oral administration of Xianglian pill in mice[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology，2021，23(3)：686-692.(in Chinese)

[22] 刘昌顺，晋臻，陈飞龙，等. 葛根芩连汤中14种功效成分在大鼠体内的组织分布[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(10)：93-101.
LIU C S，JIN Z，CHEN F L，et al. Tissue distribution of 14 bioactive components after oral administration of Gegen Qinlian Tang in rats[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae，2019，25(10)：93-101.(in Chinese)

[23] ZHENG J K，BI J F，JOHNSON D，et al. Analysis of 10 metabolites of polymethoxyflavones with high sensitivity by electrochemical detection in high-performance liquid chromatography[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2015，63(2)：509-516.

[24] 苏远，张蒙蒙，姚婷婷，等. 基于药代动力学特征定量评估金丝桃素肝肠首过效应[J]. 安徽医专学报，2022，21(2)：82-84，87.
SU Y，ZHANG M M，YAO T T，et al. Quantitative evaluation the hepatic and intestinal first pass effect of hypericin based on pharmacokinetic characteristics[J]. Journal of Anhui Medical College，2022，21(2)：82-84，87.(in Chinese)

[25] 李宁，沈璐，牛丽君，等. 肝肠首过效应对五味子醇甲在大鼠体内生物利用度的影响[J]. 南京中医药大学学报，2022，38(3)：228-235.
LI N，SHEN L，NIU L J，et al. Impact of hepatic-intestinal first-pass effect on the bioavailability of schizandrin in rats[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine，2022，38(3)：228-235.(in Chinese)

（责任编辑：史润东东）