



功能化脂质体及其在植物源天然产物递送中的应用*

王程蕴¹⁾ 兰欣悦²⁾ 顾家璇²⁾ 高欣茹³⁾ 朱龙佼²⁾ 李 军⁴⁾ 方 冰^{2)**}

许文涛^{2,3)**} 田洪涛^{1)**}

(¹⁾ 河北农业大学食品科技学院, 保定 071000; (²⁾ 中国农业大学营养与健康系, 食品精准营养与质量控制教育部重点实验室, 北京 100191;

(³⁾ 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083; (⁴⁾ 河北科技师范学院食品科技学院暨葡萄酒学院, 秦皇岛 066004)

摘要 植物源天然产物具有广泛的药理特性, 在药物发现中占据关键地位, 同时以植物膳食补充剂的形式满足人体营养需求。植物源天然产物功效强大, 但普遍存在溶解性低、稳定性差、缺乏靶向性、有毒副作用、有特殊气味等限制因素, 为临床药物转化带来了挑战。近年来, 纳米技术的发展为植物源天然产物的应用提供了新途径。其中, 脂质体是一种由两亲性物质合成的双分子层纳米囊泡, 具有高载药量、稳定性强等优势。与其他纳米颗粒相比, 脂质体易于制备和扩展, 它的扩展基于脂质体能被灵活修饰的表面特性。通过在脂质体表面修饰具备不同功能的元件可以使脂质体功能化, 这些功能体现在靶向递送、药物控释、局部释放、改善药代动力学等。使用不同类型的功能化脂质体负载植物源天然产物不仅可以增强天然产物的稳定性、提高靶向性、减少副作用, 还可以掩盖天然产物的刺激性气味, 提升大众的接受度。本综述围绕当前植物源天然产物面临的典型问题, 结合功能化脂质体在其中的具体应用做出总结。此外, 本文还将回顾功能化脂质体进入临床治疗所面临的机遇和挑战, 并探讨克服这些问题的机会, 以期更好地实现植物纳米药物的精准控制, 为相关领域研究人员及相关产业工作人员提供思路与启发。

关键词 天然产物, 功能化脂质体, 刺激响应, 靶向, 长循环

中图分类号 Q52, TQ041, R318.08

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0050

天然产物是植物、动物、微生物和矿物来源的分离提取物。一直以来, 天然产物通过调节多种生物靶标、激活各种信号和功能途径在营养健康及疾病治疗中发挥着关键作用, 并且在新药开发中也展现出巨大的潜力^[1]。在不同来源的天然产物中, 植物源天然产物因易于获取、来源丰富的优势引起了人们的广泛关注^[2]。植物疗法、植物性膳食补充剂和植物药物的全球趋势日益普及, 大多数人开始重视植物疗法带来的营养支持及健康需求^[3]。在瑞典的一项前瞻性研究中表明, 较高的水果和蔬菜摄入量和2型糖尿病风险以及糖尿病前期风险之间存在负相关^[4]; 还有研究表明, 水果和蔬菜摄入量越高, 死亡率越低, 但风险降低的条件是稳定在每天需摄入约5份水果和蔬菜^[5]; 中国居民膳食指南给出的每人每天果蔬的最佳摄入量为300~500 g蔬菜(绿叶蔬菜超过50%), 200~350 g水果

(不包含果汁)。以上研究结果说明, 正确摄入水果蔬菜确实有益于人体健康, 但这显然并不顺应当下快节奏的生活方式。因此, 以药丸、片剂或胶囊等剂量形式配制的膳食产品被开发出来, 这些产品是植物中有效化合物的浓缩, 含有多种营养素和其他成分, 包括但不限于维生素、矿物质、氨基酸、必

* 国家自然科学基金-国家重大科研仪器研制项目(21927812), 北京市科技新星计划(20230484463), 国家自然科学基金(32372442), 河北省重点研发计划(21372801D), 2115人才培养发展支持计划(00109012)和河北省果品加工技术创新中心基金(225676115H)资助项目。

** 通讯联系人。

田洪涛 Tel: 15931206727, E-mail: tht631022@163.com

许文涛 Tel: 010-62738793, E-mail: xuwentao@cau.edu.cn

方冰 Tel: 17701251699, E-mail: bingfang@cau.edu.cn

投稿日期: 2024-02-05, 接受日期: 2024-04-17

需脂肪酸、纤维以及各种植物和草药提取物。尽管诸如此类形式的产品一定程度上解决了上述问题,但环境稳定性低、非靶向副作用、溶解度差、易胃降解、难控释、特殊气味、生物利用度差等因素仍限制着植物源天然产物在临床上的应用^[6-7]。因此,选用合适方法提高植物源天然产物的物理和化学稳定性,提高植物源天然产物的生物利用率成为了大势所趋。

近年来,随着研究的不断深入,多种策略被开发用于提高天然产物的生物利用率。其中,纳米载体递送系统是当前最具吸引力的一种策略。在过去的研究中,大量的纳米材料(有机、无机等)被开发用于封装植物源天然产物以将其高效递送至特定的器官和细胞。截至目前,纳米技术已不仅局限于制药应用,还在纳米食品加工技术、纳米乳液(化妆品)领域争相发展^[8]。在多种纳米载体中,脂质体是目前市场占比最大的纳米载体,有大量脂质体相关产品蓄势待发。脂质体得以发展的原因之一是,它具有可观的安全性,制备脂质体的主要原料脂质被公认为是安全的食品添加剂,在递送药物的同时还可以作为天然成分提供额外的营养价值^[9]。另外,脂质体载药量高、稳定性强,能够增强被载药物的生物利用率,发展潜能巨大^[10]。在植物源天然产物的递送中,脂质体可以根据天然产物的不同性质灵活地将其封装在水性核心或者脂质双分子中,起到保护作用,弥补天然产物自身递送过程中存在的不足^[11]。此外,随着新型药物递送系统的不断发展,研究发现,通过各种功能元件的修饰,脂质体可以具备长循环、靶向、药物控释、成像等功能。这些功能的扩展使得脂质体更为全面地进行了植物源天然产物的体内递送。常被用于修饰脂质体的功能元件有核酸、抗体、肽以及刺激响应基团等。其中,核酸、抗体等靶向配体能够赋予脂质体主动靶向的功能^[12],同时掺入刺激响应基团与靶向配体能够实现药物靶向控释^[13-14]。基于诸如此类功能元件的修饰,靶向型、长循环型、刺激响应型脂质体应运而生。

本综述主要围绕当前植物源天然产物面临的典型问题展开,为更好说明功能化脂质体在植物源天然产物递送中发挥的作用,文章对当前的功能化脂质体进行了分类,并分别阐述了它们的构建策略。之后,本文列举了三类植物源天然产物存在的问题,结合功能化脂质体的应用,系统地概括了当前研究现状。最后,本文对该领域现有的技术及应用

障碍进行了探讨。

1 脂质体功能化策略

脂质体经过一代常规脂质体、二代长循环脂质体、三代主动靶向脂质体,目前已发展到四代智能(基于刺激响应型基因)脂质体。其中,常规脂质体是最基本的脂质体结构,利用天然或人工合成的磷脂与胆固醇合成的双分子层囊泡,用于药物递送,是最为传统的脂质体递送方式,现已有相关产品如 DaunoXome[®]、Onivyde[®]等^[15]被批准上市。尽管如此,脂质体灵活的表面修饰特性为其提供了发展成为更好、更高效、功能更强大的天然产物递送系统的无限潜能。目前的研究主要集中在对脂质体表面功能化,通过在脂质体表面修饰或者嵌入不同功能元件使其具备长循环、靶向、刺激响应功能,延长天然产物在体内的半衰期,赋予其靶向、控释、成像等能力提高植物源天然产物的生物利用率。本部分将对目前发展的三代功能化脂质体的构建方式进行系统梳理,以期后续受不同因素限制的天然产物递送提供最佳的、精准的个性化定制(表1)。

1.1 长循环脂质体

长循环脂质体是指通过表面修饰使药物能够隐藏在身体的防御系统之外,延长药物体内循环半衰期的脂质体^[16-17]。长循环脂质体可以通过在脂质体表面涂覆一层低聚糖、糖蛋白、多糖和合成聚合物的亲水层来制备,以使脂质体对单核吞噬细胞系统的清道夫细胞“不可见”。在脂质体双层中掺入脂质锚定的聚乙二醇(PEG)可将其循环时间延长至少10倍^[18]。因此,长循环脂质体能够用于规避天然产物递送过程中面临的复杂环境因素及体内影响。为在常规脂质体的基础上增加其稳定性,研究人员已开发出多种涂层材料对脂质体的磷脂双层进行改性^[19]。目前,常用于构建长循环脂质体的涂层有糖类及其衍生物(如壳聚糖、海藻酸盐、淀粉等)^[20]、聚合物(PEG等)和蛋白质(明胶等)^[21]。这些物质涂覆脂质体的方式可以分为静电吸附、疏水相互作用以及共价结合。一个典型的通过静电吸附方式构建长循环脂质体用到的材料为壳聚糖,这归因于壳聚糖通常带正电荷,使其可以通过分子间静电相互作用与带负电荷的大分子形成聚电解质络合物。Jang等^[22]利用静电作用在载有姜黄素的表面吸附壳聚糖和海藻酸盐,结果表明,经壳聚糖和海藻酸盐涂覆的脂质体相较于游离姜黄素

在体内的药代动力学提高了109倍, 极大程度上改善了植物源天然产物体内应用面临的问题。

此外, 有研究表明, 长循环脂质体的制备还可以通过直接使用改性材料修饰的磷脂分子获得。该方法主要适用于PEG构建功能化脂质体, 通过这种方式得到的PEG化脂质体还被用于通过形成化学键将其他功能元件附着到脂质体上^[23]。

1.2 靶向型脂质体

靶向型脂质体指在脂质体表面修饰可以主动靶向的配体, 这些配体能够被组织靶细胞上过表达的同源受体识别, 进行位点特异性靶向^[24]。

尽管长循环脂质体解决了天然产物溶解性低、稳定性差等问题, 其非靶向副作用、大众难以接受的特殊刺激性气味以及低病灶药物富集浓度仍严重制约着它们的临床应用^[11]。如何实现天然产物的靶向递送成了研究关键。在靶向型脂质体的应用中, 脂质体自身可以通过增强的通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR效应)被动靶向肿瘤组织或炎症组织, 但其效果有限。有关增强脂质体靶向性的研究主要还是集中在对脂质体灵活的表面特性进行修饰从而实现主动靶向。用于提供主动靶向的功能元件主要有抗体、多肽和核酸适配体等生物亲和配体。Liu等^[11]采用硫酸软骨素修饰载有小檗碱和厚朴酚的脂质体, 用于特异性结合CD44受体高表达的A549细胞, 从而提高肿瘤靶向性和协同抗癌性影响, 该系统显著抑制了A549荷瘤裸鼠的肿瘤生长和毒副作用, 最高抑瘤率高达81.48%。Jin等^[25]在脂质体内将单性酚与人参皂苷化合物结合使用, 旨在提高肺癌治疗的疗效, 结果在A549人肺腺癌细胞中的体外研究表明, 脂质体中的人参皂苷化合物和小白菊内酯共递相较于仅使用人参皂苷化合物或小白菊内酯(抑制率分别为7%和12.2%)获得更高的抑制比(47.66%)。更值得一提的是, 部分天然产物也对相应的受体表现出很强的亲和力。比如Chitgupi等^[26]构建了肿瘤微环境响应性叶酸和光敏卟啉磷脂共修饰的负载阿霉素的脂质体有效靶向肿瘤细胞。

诸如抗体、多肽等配体构建靶向脂质体的策略多种多样。以功能核酸为例, 它包括适配体、核酸核酶、发光核酸、核酸药物等, 是一类具有特殊结构、执行特定生物功能的核酸分子及核酸类似物的统称^[27]。核酸功能化脂质体的制备主要包括生物共轭、疏水相互作用、吸附作用以及功能核酸自组

装。核酸带负电, 为其采用静电吸附构建功能化脂质体提供了便利。采用静电吸附制备核酸靶向脂质体应优先选用带正电荷的脂质成分, 如1,2-二油酰基-3-三甲基铵丙烷^[28]、十二烷基二甲基溴化铵^[29]构建表面电荷为正的阳离子脂质体, 进而吸附核酸。此外, 静电吸附还可以通过在相邻脂质分子的磷酸基团之间插入阳离子实现。

除静电吸附外, 配体还可以通过疏水相互作用与脂质体偶联。由于脂质体的亲水内核和疏水分子层结构, 疏水分子(如胆固醇、生育酚)可以通过疏水作用插入到脂质体的疏水区域。基于此特性, 靶向配体可以通过在末端修饰胆固醇作为疏水键锚定到脂质体的疏水分子层中。该方法相较于静电吸附稳定性较强, 操作也相对更复杂^[30]。另外一种常用方法为配体偶联脂质体, 即在配体上修饰各种特定基团与修饰对应基团的磷脂稳定结合。常用的连接配体和脂质体的主要化学键有硫醇键^[31]、酰胺键^[32]、胺键以及氢键等。Li等^[33]开发了马来酰亚胺功能化脂质体, 它可以与内源性白蛋白的硫醇基偶联以提高脂质体的肿瘤靶向效率。

1.3 刺激响应型脂质体(智能脂质体)

刺激响应型脂质体是指在脂质体(或组成构件)的表面附着可用于赋予脂质体刺激反应或“智能”特性的化学基团, 使脂质体能够对各种刺激做出反应。这些“智能脂质体”可以根据各种生理依赖性进行触发药物释放^[24]。

随着研究的不断深入, 刺激响应型脂质体被大量开发。药物可控释放、成像、靶向、细胞和/或组织快速摄取等均可通过刺激响应基团的修饰实现。刺激响应型脂质体有内外刺激之分。内部刺激包括内环境pH、温度; 外部刺激包括光、超声、磁等。其中, 光在时空控制方面表现出良好性能、pH敏感和温度敏感材料在不同环境中的结构转变在药物控释方面展现出潜力、磁性纳米颗粒的独特单畴结构和超顺磁性已在临床上多有应用。

刺激响应型脂质体的构建策略可分为通过改性构建刺激响应磷脂和掺杂刺激响应性材料两大类。其中, 通过改性构建刺激响应磷脂多适用于温度敏感脂质体、光敏感脂质体以及pH敏感脂质体的构建。pH敏感磷脂的构建大部分基于磷脂酰乙醇胺的参与, 它是一种天然的不饱和磷脂, 能够在生理环境中与pH敏感分子电离出羧基, 产生亲水性头基和相对较小的疏水性烃链, 自发地组装成双层相^[34]。光改性磷脂如偶氮苯衍生物在紫外线照射

下能完成可逆的反-顺式转变进而产生光异构化行为释放药物^[35]。温度响应脂质体的构建材料一般选用具有低临界溶液温度的二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱构建,此类材料在较高的温度下发生转变实现药物的可控释放^[36]。

掺杂刺激响应性材料是制备刺激响应型脂质体的另一种构建策略。该方法与前面其他元件描述中的结合方式类似,利用疏水作用力、官能团锚定及表面涂层实现。在光响应脂质体的构建中,光敏剂不仅可以通过疏水作用掺杂到脂质双层中经触发释放发挥作用,还能利用分散在水介质中的亲水性金纳米颗粒将其包裹在脂质体的水核心中发挥作用。除此之外,光敏剂通过与聚合物偶联附着在脂质体表面也早有研究^[37]。

pH响应材料掺入脂质体的构建策略是将聚合物锚定在脂质体双层膜上,常见的偶联官能团有:弱碱性、酸性基团以及含有弱碱性和酸性基团的两

性离子基团。其中,弱酸基团如油酸、亚油酸被报道具有更强的pH敏感性^[38]。

构建pH响应脂质体的材料并非只有刺激响应基团,还有诸如pH响应肽、叶酸等在较低的pH值下触发药物释放的功能元件同样能发挥优良效果^[39]。

磁响应脂质体的制备通过利用磁性纳米颗粒(Fe_3O_4)的亲水性或疏水性使其掺入脂质体制得^[40]。在天然产物的应用中,采用磁纳米颗粒构建的脂质体不仅可以提供磁靶向、磁成像,其由交变磁场引发的磁热疗在肿瘤治疗的协同治疗中也占据重要地位。

功能化脂质体是当前脂质体发展的大势所向,但部分离子表面活性剂和生物聚合物通常不适合食品级应用,因为表面活性剂具有毒性和诱导生物聚合物凝胶化的倾向^[9]。因此,功能化脂质体成分、材料、特征和构建方式的选择尤为重要。

Table 1 Characterization of different types of functional liposomes

表1 不同类型功能脂质体的特性

功能化脂质体类型	优点	缺点	应用领域
长循环脂质体	增强稳定性,改善药代动力学	未能实现目标部位的药物聚集,表面修饰剂体内脱离方式不可预测,不能保证药物在目标部位释放 ^[41]	规避药物递送过程中面临的复杂环境因素,延长药物体内滞留时间
靶向型脂质体	提高靶向性	配体-受体相互作用的一致性有待考究,靶向分子的加入会破坏脂质体的隐身特性,临床应用程度低 ^[41]	药物精准递送,药物靶点富集
刺激响应型脂质体	智能响应、药物控释、体内成像	临床实验效果不佳 ^[42]	触发药物释放,目标部位精准治疗,增加治疗在空间和时间上的可控性

2 功能化脂质体在天然产物递送中的应用

天然产物种类繁多,其功效及递送过程中存在的问题同样繁多。几个典型的例子:因具备强抗氧化能力被人们熟知并开发应用的花青素广泛存在于植物的根、茎、叶、花、果实中,而极易受环境如光、pH、金属离子影响的特点限制了其在各领域的应用^[43];同样的,大蒜素被报道具有许多有效的有益生物功能如抗肥胖、抗炎等,但其独特的气味并非大众都能接受,大大限制了它的应用范围^[44];更值得注意的是,诸如吗啡、小檗碱等植物化合物存在毒性,对人体存在全身副作用。综上所述,面对功效及挑战都复杂多样的天然产物,需开发设计对应的功能化脂质体与之相配,协同应

用,以扩大功效,规避风险。

本部分针对当前植物源天然化合物存在的三种典型问题展开讨论,本着推进功能化脂质体精准定制的目的,对作用在不同天然产物递送中的功能化脂质体进行了归纳总结。

2.1 功能化脂质体增强植物源天然产物的稳定性

植物源天然产物根据其结构可以分为黄酮类、生物碱类、萜类、酚类、糖苷类、香豆素类等。其中大部分都存在水溶性低、生物利用度差和稳定性不佳等缺点^[45],诸如前文提到的水溶性天然色素花青素,既可作为天然抗氧化剂,也可作为天然着色剂,但易受环境因素的影响,稳定性差。针对此类物质,增强稳定性是应用的关键。功能化脂质体中,长循环脂质体在解决此类问题时展现出不可替

代的优势。以花青素为例, 为提高花青素在光照和高温下的稳定性, Chen 等^[46] 使用海藻酸钠涂覆脂质体构建长循环脂质体递送花青素, 显著提高了花青素在光热环境中的稳定性, 经脂质体包埋的花青素自然条件下放置 90 d 仍保持稳定。姜黄植物的根中提取的姜黄素具有抗氧化、抗炎、降脂等生物功能, 有被用作食品、补充剂和药品中营养保健品的潜力, 但其同样受体内的低溶解度、稳定性和生物利用度的限制。对此, 研究人员制备了一种姜黄素酪蛋白纳米颗粒, 并通过添加脂质体进一步提高其稳定性, 实验结果表明, 通过脂质体对姜黄素进行包封, 在酸碱条件及长期稳定性测试中, 姜黄素脂质体的粒径, 包埋率均无展现出明显变化, 说明脂质体的保护提高了姜黄素对环境胁迫的抵抗力^[47]。木犀草素是一种 3',4',5,7-四羟基类黄酮, 因其多种功能而被用于药品和功能性食品中。然而, 加热和氧化会使其失去生物活性, Huang 等^[48] 使用乳清蛋白分离物包被载有木犀草素的脂质体, 增强了木犀草素的热稳定性和抗氧化活性, 为其在食品系统中的应用提供了方向。最近研究表明, 芦丁可以调节脂肪组织和肝脏中的氧化应激、脂肪生成以及脂质代谢, 但其应用受到溶解性低稳定性差等问题的限制。为突破此限制, 研究人员使用脂质体改善了脂肪细胞中芦丁的水溶性和细胞摄取, 并通过微针的形式将药物局部递送至脂肪, 相较于传统游离药物显著增强了脂肪褐变相关基因 *UCP1* 的表达, 展

现出优良的抗肥胖功效^[49]。香叶木素是一种主要从柑橘类水果中分离出来的生物类黄酮, 已被研究为治疗神经退行性疾病的药物。然而, 香叶木素的水溶性差限制了其在各个领域的应用。Sun 等^[50] 研发了一种新型乳铁蛋白修饰的长循环脂质体, 经该脂质体包裹的香叶木素体外实验表现出超过 24 h 的缓释, 体内研究呈现出半衰期延长, 展现出长循环脂质体的良好的应用前景 (图 1)。

除改善药物自身稳定性外, 长循环脂质体表现出良好的抗胃酸效果。茶多酚具有抗菌和抗炎特性, 但口服生物利用率差。Deng 等^[51] 使用 CaCO_3 在装载茶多酚的脂质体表面形成络合物, 利用 CaCO_3 迅速消耗胃中的质子, 引起局部酸性环境的暂时物理变化, 使 pH 值升高至中性, 防止茶多酚在酸性条件下分解, 提高了茶多酚的抗菌功效。此外, 在 Caddeo 等^[52] 的研究中, 开发了一种由丙烯酸树脂包被的长循环脂质体, 以安全地通过胃肠道运输白藜芦醇和青蒿素并靶向肠道。在 2023 年的一项研究中, 来自短促生乳杆菌的 S-层蛋白 B (SlpB) 被开发出来用于构建长循环脂质体。研究结果表明, SlpB 涂层可以提高脂质体在胃肠道中的稳定性, 并促进脂质体被特异性摄取到派尔集合淋巴结 (peyer patch) 中, 生物利用度增加了 427.65 倍^[53]。综上所述, 长循环脂质体有效改善了植物源天然产物递送过程中稳定性差的缺点, 并有望克服人体复杂胃肠道环境实现多领域应用。

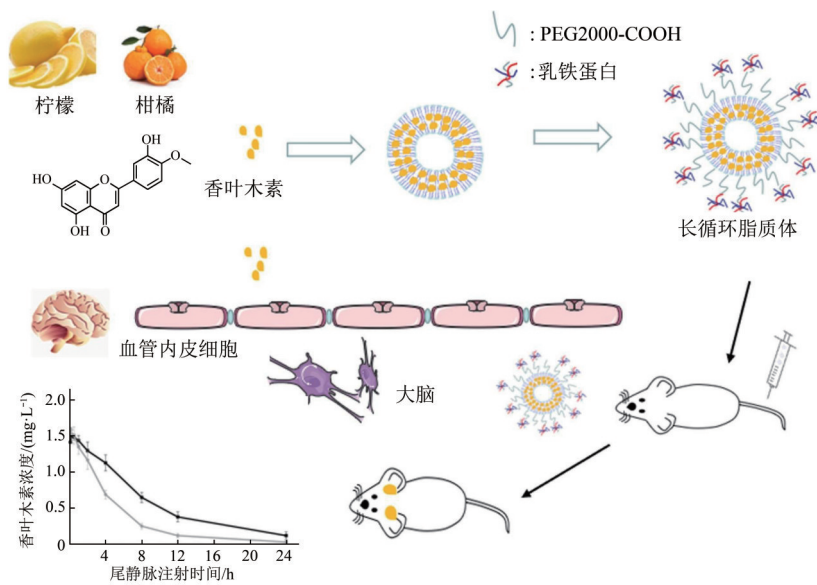


Fig. 1 Preparation of lactoferrin-modified long-circulating liposomes containing geranylgeranylgeranyl and their pharmacokinetic studies^[49]

图1 载有香叶木素的乳铁蛋白修饰的长循环脂质体的制备及其药代动力学研究^[49]

2.2 功能化脂质体减少植物源天然产物副作用

除水溶性低、稳定性差等问题，部分植物源天然产物如生物碱还存在成瘾等副作用甚至毒性。生物碱是一组主要含有碱性氮原子的天然化合物，具有广泛的药理活性，包括抗菌、抗癌、抗糖尿病、镇痛及抗菌^[54-55]。尽管显示出强大的功能，但其非靶向全身毒性仍是不可忽视的问题。功能化脂质体如靶向脂质体及刺激响应型脂质体能够基于不同的环境影响触发受控的药物释放，在一定程度上减少药物毒性，并提高天然产物的生物利用率。Gómez-Murcia等^[56]将吗啡包裹在脂质体中并进行了奖励和厌恶记忆的研究，证明了经脂质体包裹的吗啡相较于游离吗啡不仅产生更长的镇痛作用，而

且可以将吗啡转变成潜在的成瘾性较小的药物，减少其在临床应用中的副作用。同样的，小檗碱一直以来因其低生物利用度和常规给药的不良反应限制了其临床应用，Wu等^[57]利用脂质体对小檗碱进行包封，并采用乳铁蛋白对其进行修饰，赋予负载小檗碱的脂质体靶向性，增强了其在阿尔茨海默病中的神经保护作用。除此之外，Long等^[58]制备的冰片-黄芩苷脂质体，利用冰片赋予脂质体靶向性，促进黄芩苷穿透血脑屏障，增强了其治疗脑缺血再灌注损伤的效果（图2）。功能化脂质体的应用为不适用于全身治疗的天然产物提供了途径，一定程度上解决了植物源天然产物带来的副作用。此外，靶向型脂质体及部分刺激响应型脂质体的应用还会

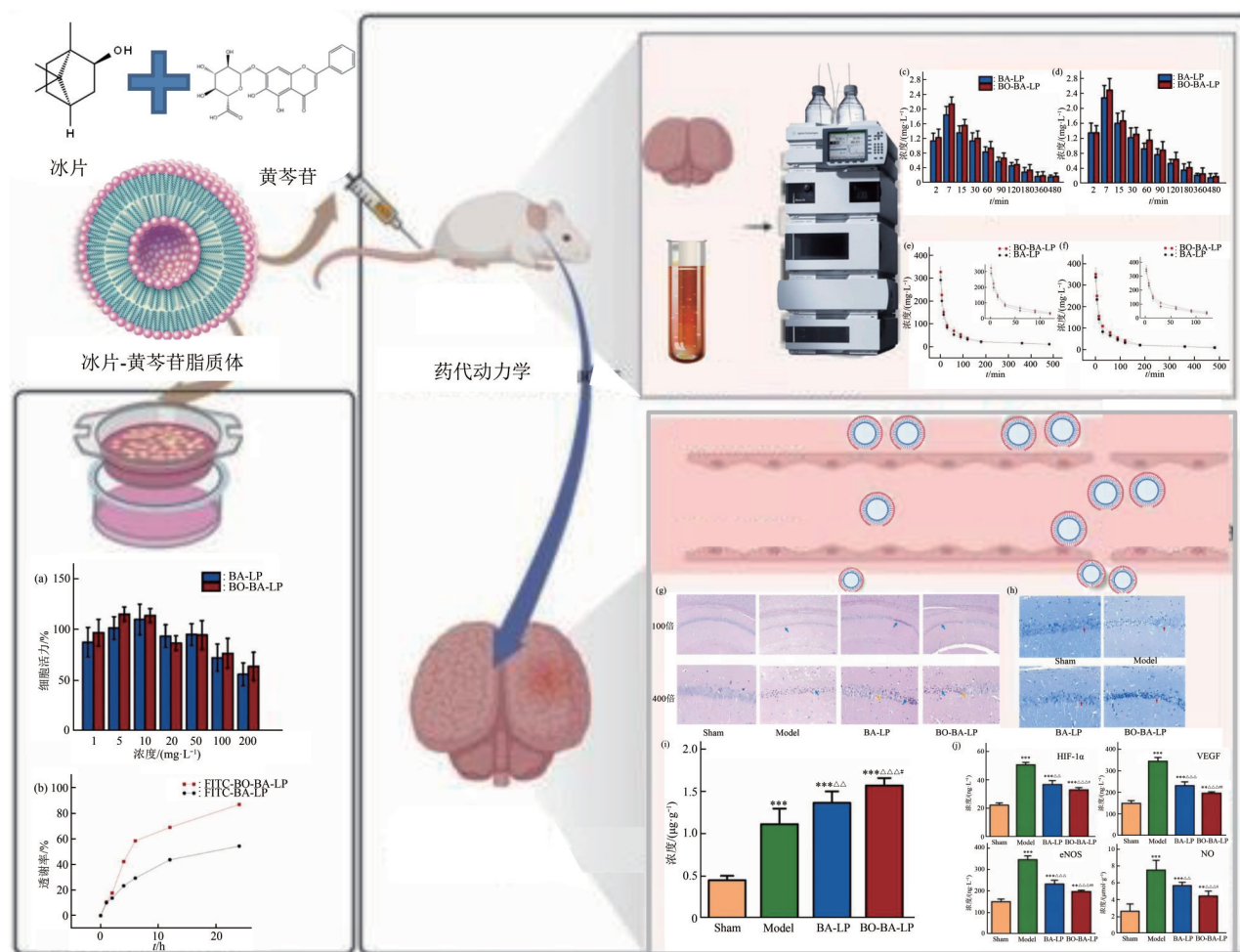


Fig. 2 Preparation of brain-targeted icariin-baicalin liposomes and their application to improve blood-brain barrier integrity^[58]

图2 脑靶向冰片-黄芩苷脂质体的制备及其改善血脑屏障完整性的应用^[58]

(a) BO-BA-LP和BA-LP对细胞活力的影响。(b) BA在不同时间对BBB的体外透射率。(c) 正常小鼠中BA的血浆浓度-时间曲线。(d) 模型小鼠中BA的血浆浓度-时间曲线。(e) 施加BA-LP不同时间后正常小鼠体内的BA浓度变化。(f) 施加BO-BA-LP不同时间后模型小鼠体内的BA浓度变化。(g) 小鼠HE染色结果。(h) 小鼠的Nissl染色结果。(i) EB在每组脑组织中的浓度。(j) 各组脑组织中HIF- α 、VEGF、eNOS、NOs水平。BA-LP: 黄芩苷-脂质体; BO-BA-LP: 冰片-黄芩苷-脂质体; Sham: 假模组; Model: 对照组。

使天然产物聚集在病灶或经病灶特殊环境触发释放药物, 达到局部治疗的效果, 降低全身非靶向毒性的同时提高了其生物利用率。例如, Kar 等^[32] 通过将槲皮素封装在含有氧化铁纳米粒子的脂质体中, 利用刺激响应型脂质体具备的药物控释功能以及脂质体自身的包埋能力增强了槲皮素的亲水性并提高了其抗氧化潜力。除上述副作用外, 植物源天然产物难以令人接受的苦味、刺激性气味限制了其在各领域的应用。Lu 等^[59] 使用电子舌头和人类感官测试对装载有木犀草素的乳清蛋白分离物包被脂质体进行了苦味掩蔽评估。结果表明, 经过对比苦味值, 乳清蛋白分离物包被脂质体的苦味减退效果最为显著, 降低了75%。这表明脂质体是有效递送生物活性苦味物质潜在候选者。

2.3 功能化脂质体协同植物源天然产物治疗疾病

如上所述, 植物源天然产物的应用不单局限于食品、保健品领域, 还广泛用于治疗目的, 如抗肿瘤、抗菌、抗炎等。包括植物纳米药物在内的药用植物一直是药物发现的主要资源^[60]。随着研究的不断发展, 新的治疗策略和诊断工具被开发用于疾病治疗。如肿瘤治疗方法有单一疗法、化学疗法、放射疗法, 以及热疗; 细菌感染可以通过光刺激激发活性氧释放破坏细菌的元素成分起到抗菌的作用。在这些治疗策略和诊断工具中, 新一代脂质体占据一席之地。如, 通过超顺磁纳米粒子构建制得的磁性脂质体不仅可以根据磁靶向将药物靶向和选择性递送至患病器官和组织, 还具备暴露于交变磁场时产生高热杀死肿瘤细胞。举个例子, 白桦脂酸作为一种天然的五环羽扇豆型三萜, 在选择性抗肿瘤活性方面表现出显著的功效^[61], Farcas 等^[62] 利

用磁纳米颗粒的超顺磁性及加热能力, 将磁纳米粒子及白桦脂酸掺入脂质体中。当乳腺癌细胞暴露于负载白桦脂酸的磁响应脂质体时, 热疗会协同白桦脂酸增强抗肿瘤活性。此外, 植物源天然化合物抗菌方面的应用同样展现出优良的协同效应, Dayyih 等^[63] 通过将近红外染料和金丝桃素β环糊精复合物封装在热敏脂质体中, 在光热触发释放药物的同时利用光敏剂释放活性氧类, 破坏细菌的元素成分, 利用金丝桃素的抗菌性协同光动力疗法, 消除了革兰氏阳性腐生葡萄球菌(图3)。诸如此类智

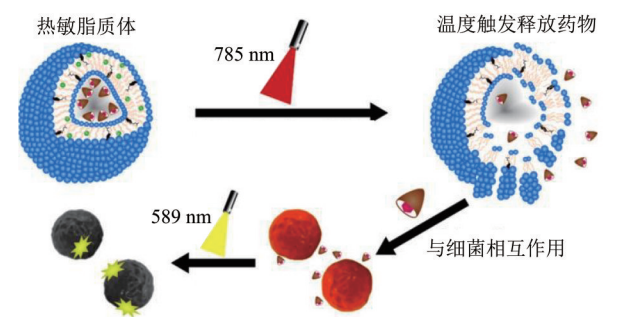


Fig. 3 Schematic diagram of light-triggered thermoresponsive liposomes for antimicrobial photodynamic therapy^[63]

图3 光触发热响应脂质体的抗菌光动力疗法示意图^[63]

能系统构建在疾病的治疗中具有极好的应用潜力。但此类智能系统目前仍处于实验室阶段, 其向临床转化还需要一定的时间。

下面对作用于不同天然产物的脂质体类型、构建元件及应用进行了汇总(表2)。

Table 2 Applications of functionalized liposomes in natural products					
表2 功能化脂质体在天然产物中的应用					
功能	功能化脂质体	功能元件	植物源天然产物	应用	参考文献
增强稳定性	长循环脂质体	牛血清白蛋白	姜黄素	理化稳定性分析	[64]
	长循环脂质体	透明质酸	胡椒碱	抗肿瘤(皮肤癌)	[65]
	脂质体	/	白藜芦醇	理化稳定性分析	[66]
	pH响应型脂质体	γ-聚谷氨酸	高良姜	抗菌	[67]
	长循环脂质体	海藻酸钠	花青素	抗氧化	[46]
	脂质体	/	甘蔗叶多糖	抗氧化、抗菌	[68]
	长循环脂质体	酪蛋白	姜黄素	理化稳定性分析	[47]
	长循环脂质体	乳清分离蛋白	木犀草素	抗氧化	[69]
	长循环脂质体	黑木耳多糖	人参皂苷Rh2	抗氧化	[70]
	长循环脂质体	月桂酸钠	核桃青皮提取物	理化稳定性分析	[71]
	靶向型脂质体	叶酸	槲皮素	抗肿瘤	[72]

续表2					
功能	功能化脂质体	功能元件	植物源天然产物	应用	参考文献
减少副作用	pH响应型靶向脂质体	酸度触发性膜	桔梗皂苷	抗肿瘤	[73]
	长循环靶向脂质体	透明质酸、三苯基膦	雷公藤红素	抗肿瘤	[74]
	靶向型脂质体	转铁蛋白	雷公藤甲素	抗肿瘤	[75]
	靶向型脂质体	叶酸	姜黄素	抗肿瘤	[76]
	靶向型脂质体	烷基葡糖苷	雷公藤红素	抗肿瘤	[77]
	靶向型脂质体	精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸	姜黄素和胡椒碱	抗肿瘤	[78]
	双靶向脂质体	甘草次酸、半乳糖	姜黄素和辣椒素	抗肿瘤	[79]
	靶向型脂质体	低分子量岩藻依聚糖	盐酸小檗碱	抗炎	[11]
	光响应脂质体	脱镁叶绿酸 a	高良姜精油	抗菌、减少毒性	[80]
	光响应脂质体	Pd纳米片	白桦脂酸	光热疗法协同抗癌	[81]
协同疾病治疗	聚乙二醇脂质体	米托蒽醌	紫草素	化学免疫疗法协同抗癌	[82]
	光响应脂质体	IR-775	猪桔	光热疗法协同抗癌	[83]
	光响应脂质体	IR780	β-榄香烯	光热疗法协同抗癌	[84]
	光响应脂质体	谷胱甘肽	白桦脂酸	光热疗法协同抗癌	[85]
	磁响应脂质体	铁氧体镁	槲皮素	磁热疗法协同抗癌	[86]
	热敏磁响应脂质体	1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱、 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸-rac- 甘油、Fe ₃ O ₄	紫杉醇	磁热疗法协同抗癌	[87]
	磁响应脂质体	FeCl ₃ ·6H ₂ O、Fe(NH ₄) ₂ (SO ₄) ₂ ·6H ₂ O	紫杉醇	磁热疗法协同抗癌	[88]

3 总结与展望

植物源天然产物在人体健康方面比合成活性药物更具优势，但由于存在递送问题，无法发挥出它的真实功效。随着目前研究的总体重点从小分子转移到生物分子，纳米递送系统如脂质体的多功能使用变得更加主流。然而，这一领域的研究本身就比较复杂，制作成本也比较昂贵。首先，安全性和毒性评估是药物输送领域不可避免的问题。脂质体表面的 PEG 会干扰癌细胞和药物的结合。阳离子脂质体会诱导正常组织的氧化损伤和细胞毒性^[89]；其次，脂质体批次间差异、稳定性、均一性、载药量、药物释放情况以及生产和放大的空间还有待改进；最后，药物及纳米载体的成本也在一定程度上限制了这种生物药物向临床应用的转化。

概括上述三类问题，当前该领域存在的主要问题依旧是装载不同药物的功能化脂质体向临床应用的转变，这也是当前纳米递送领域的通病。在已发表的脂质体安全性进展综述中提到，功能元件的应用提高了脂质体的靶向能力、半衰期以及安全性，但其中一些功能化脂质体仍然不是完全无毒的^[90]。开发利用生物相容性高的原料代替传统毒性材料可以降低功能化脂质体的毒性，比如 N-三甲基壳聚糖和壳聚糖已被证明对多种细胞无毒，由此构建的

纳米材料对功能化脂质体的安全性评价具有重要价值^[91]。而对于脂质体质量、性能、扩大生产、特性等方面已有大量文章梳理归纳，诸如微流控等自动化和标准化的脂质体生产技术逐渐取代了复杂的传统制备工艺，以提高生产效率并确保产品质量的一致性^[92-95]。就成本方面，植物源天然产物易于获取，并且种类多、数量大，以此作为原料已经从根本上解决了该问题。然而，就文中提到的功能化脂质体，其原料并非只有传统的卵磷脂和胆固醇，诸如核酸、抗体、pH 响应磷脂等功能元件均需财力支撑，这也给研究甚至产品的转化带了一定的挑战。此类问题无法避免，但不可否认，功能化脂质体利大于弊。正如前文所述，功能化脂质体为植物源天然产物递送提供的靶向、药物控释、成像等功能在临床前原理验证中已取得了很好的治疗效果。通过解决上述问题，功能化脂质体有望在未来更高效、更安全、更智能，从而为植物源天然产物疾病的治疗提供更多新的可能性。

参 考 文 献

[1] Vanti G. Recent strategies in nanodelivery systems for natural products: a review. *Environ Chem Lett*, 2021, **19**(6): 4311-4326

[2] Chen C, Wang J, Sun M, *et al.* Toward the next-generation phytonanomedicines: cell-derived nanovesicles (CDNs) for natural product delivery. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, **145**: 112416

- [3] Che C T, Zhang H. Plant natural products for human health. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(4): E830
- [4] Barouti A A, Tynelius P, Lager A, *et al.* Fruit and vegetable intake and risk of prediabetes and type 2 diabetes: results from a 20-year long prospective cohort study in Swedish men and women. *Eur J Nutr*, 2022, **61**(6): 3175-3187
- [5] Wang D D, Li Y, Bhupathiraju S N, *et al.* Fruit and vegetable intake and mortality: results from 2 prospective cohort studies of US men and women and a meta-analysis of 26 cohort studies. *Circulation*, 2021, **143**(17): 1642-1654
- [6] Islam Shishir M R, Karim N, Gowd V, *et al.* Liposomal delivery of natural product: a promising approach in health research. *Trends Food Sci Technol*, 2019, **85**: 177-200
- [7] Yap K M, Sekar M, Fuloria S, *et al.* Drug delivery of natural products through nanocarriers for effective breast cancer therapy: a comprehensive review of literature. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 7891-7941
- [8] Meena J, Gupta A, Ahuja R, *et al.* Inorganic nanoparticles for natural product delivery: a review. *Environ Chem Lett*, 2020, **18**(6): 2107-2118
- [9] Hessel V, Escribà-Gelonch M, Schmidt S, *et al.* Nanofood process technology: insights on how sustainability informs process design. *ACS Sustain Chem Eng*, 2023, **11**(31): 11437-11458
- [10] Tan X, Liu Y, Wu X, *et al.* Layer-by-layer self-assembled liposomes prepared using sodium alginate and chitosan: insights into vesicle characteristics and physicochemical stability. *Food Hydrocoll*, 2024, **149**: 109606
- [11] Liu L, Xing R, Xue J, *et al.* Low molecular weight fucoidan modified nanoliposomes for the targeted delivery of the anti-inflammation natural product berberine. *Int J Pharm*, 2023, **642**: 123102
- [12] Jain Singhai N, Maheshwari R, Khatri K. New insights in aptamer-targeted nanoliposomes for the treatment of breast cancer. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, **87**: 104880
- [13] Lei L, Wang X, Zhou Y, *et al.* Tissue and cell dual-penetrating dendritic lipopeptide liposomes for hypertrophic scar treatment. *Adv Funct Materials*, 2024, **34**(11): 2313036
- [14] Wang C, Dong Z, Zhang Q, *et al.* Stimulus-responsive nano liposome for enhancing the anti-tumour effect of a novel peptide Dermaseptin-PP. *IET Nanobiotechnol*, 2023, **17**(4): 352-359
- [15] Giordani S, Marassi V, Zattoni A, *et al.* Liposomes characterization for market approval as pharmaceutical products: analytical methods, guidelines and standardized protocols. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, **236**: 115751
- [16] Miao Z, Zhang L, Gu M, *et al.* Preparation of fraxetin long circulating liposome and its anti-enteritis effect. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(3): 110
- [17] Smita B, Sukanya N. Advances in liposomal drug delivery system: fascinating types and potential applications. *Int J Appl Pharm*, 2017, **9**(3): 1
- [18] Kiibanov A L, Huang L. Long-circulating liposomes: development and perspectives. *J Liposome Res*, 1992, **2**(3): 321-334
- [19] Pasarin D, Ghizdareanu A I, Enascuta C E, *et al.* Coating materials to increase the stability of liposomes. *Polymers*, 2023, **15**(3): 782
- [20] Sahu A K, Mishra J, Mishra A K. Introducing Tween-curcumin niosomes: preparation, characterization and microenvironment study. *Soft Matter*, 2020, **16**(7): 1779-1791
- [21] Takata H, Shimizu T, Yamade R, *et al.* Anti-PEG IgM production induced by PEGylated liposomes as a function of administration route. *J Control Release*, 2023, **360**: 285-292
- [22] Jang G H, Kim Y M, Kim D H, *et al.* A chitosan/alginate coated nano-liposome to improve intestinal absorption of curcumin for oral administration. *Food Sci Biotechnol*, 2024, **33**(7): 1707-1714
- [23] Jaradat E, Weaver E, Meziane A, *et al.* Synthesis and characterization of paclitaxel-loaded PEGylated liposomes by the microfluidics method. *Mol Pharm*, 2023, **20**(12): 6184-6196
- [24] Zangabad P S, Mirkiani S, Shahsavari S, *et al.* Stimulus-responsive liposomes as smart nanoplatfoms for drug delivery applications. *Nanotechnol Rev*, 2018, **7**(1): 95-122
- [25] Jin X, Zhou J, Zhang Z, *et al.* The combined administration of parthenolide and ginsenoside CK in long circulation liposomes with targeted tLyp-1 ligand induce mitochondria-mediated lung cancer apoptosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, **46**(sup3): S931-S942
- [26] Chitgupi U, Qin Y, Ghosh S, *et al.* Folate-targeted nanoliposomal chemophototherapy. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(10): 2385
- [27] Xu W, He W, Du Z, *et al.* Functional nucleic acid nanomaterials: development, properties, and applications. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, **60**(13): 6890-6918
- [28] Miatmoko A, Asmoro F H, Azhari A A, *et al.* The effect of 1, 2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane (DOTAP) addition on the physical characteristics of β -ionone liposomes. *Sci Rep*, 2023, **13**: 4324
- [29] Roces C B, Khadke S, Christensen D, *et al.* Scale-independent microfluidic production of cationic liposomal adjuvants and development of enhanced lymphatic targeting strategies. *Mol Pharm*, 2019, **16**(10): 4372-4386
- [30] Preiss M R, Hart A, Kitchens C, *et al.* Hydrophobic nanoparticles modify the thermal release behavior of liposomes. *J Phys Chem B*, 2017, **121**(19): 5040-5047
- [31] Selmani A, Seibert E, Tetyczka C, *et al.* Thiolated chitosan conjugated liposomes for oral delivery of selenium nanoparticles. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(4): 803
- [32] Kar S, Das S S, Singh S K. Quercetin-encapsulated magnetoliposomes: fabrication, optimization, characterization, and antioxidant studies. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2023, **125**(12). DOI: 10.1002/ejlt.202300112
- [33] Li H, Tang C, Tang Q, *et al.* Maleimide-functionalized liposomes for tumor targeting *via in situ* binding of endogenous albumin. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, **17**(12): 2382-2390
- [34] Monteiro L O F, Lopes S C A, Barros A L B, *et al.* Phase behavior of dioleoylphosphatidylethanolamine molecules in the presence of components of pH-sensitive liposomes and paclitaxel. *Colloids*

- Surf B Biointerfaces, 2016, **144**: 276-283
- [35] Konno T, Hasuda H, Ishihara K, *et al.* Photo-immobilization of a phospholipid polymer for surface modification. *Biomaterials*, 2005, **26**(12): 1381-1388
- [36] Huang X, Li M, Bruni R, *et al.* The effect of thermosensitive liposomal formulations on loading and release of high molecular weight biomolecules. *Int J Pharm*, 2017, **524**(1/2): 279-289
- [37] Dave N, Liu J. Protection and promotion of UV radiation-induced liposome leakage via DNA-directed assembly with gold nanoparticles. *Adv Mater*, 2011, **23**(28): 3182-3186
- [38] Naziris N, Saitta F, Chrysostomou V, *et al.* pH-responsive chimeric liposomes: from nanotechnology to biological assessment. *Int J Pharm*, 2020, **574**: 118849
- [39] Han Q, Wang W, Jia X, *et al.* Switchable liposomes: targeting-peptide-functionalized and pH-triggered cytoplasmic delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(29): 18658-18663
- [40] Martínez-González R, Estelrich J, Busquets M A. Liposomes loaded with hydrophobic iron oxide nanoparticles: suitable T₂ contrast agents for MRI. *Int J Mol Sci*, 2016, **17**(8): E1209
- [41] Deodhar S, Dash A K. Long circulating liposomes: challenges and opportunities. *Ther Deliv*, 2018, **9**(12): 857-872
- [42] Lee Y, Thompson D H. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2017, **9**(5): 10.1002/wnan.1450
- [43] Chi J, Ge J, Yue X, *et al.* Preparation of nanoliposomal carriers to improve the stability of anthocyanins. *LWT*, 2019, **109**: 101-107
- [44] Deng Y, Ho C T, Lan Y, *et al.* Bioavailability, health benefits, and delivery systems of allicin: a review. *J Agric Food Chem*, 2023, **71**(49): 19207-19220
- [45] Moosavi M A, Haghi A, Rahmati M, *et al.* Phytochemicals as potent modulators of autophagy for cancer therapy. *Cancer Lett*, 2018, **424**: 46-69
- [46] Chen J, Fang W, Liu W, *et al.* Microcapsules and nanoliposomes based strategies to improve the stability of blueberry anthocyanins. *Molecules*, 2023, **28**(21): 7344
- [47] Liu M, Peng S, McClements D J, *et al.* Enhancing stability of curcumin-loaded casein nanoparticles by adding liposomal nanoparticles. *LWT*, 2023, **189**: 115405
- [48] Huang M, Su E, Zheng F, *et al.* Encapsulation of flavonoids in liposomal delivery systems: the case of quercetin, kaempferol and luteolin. *Food Funct*, 2017, **8**(9): 3198-3208
- [49] Blüher M, Aras M, Aronne L J, *et al.* New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2023, **25**(8): 2058-2072
- [50] Sun W X, Zhang C T, Yu X N, *et al.* Preparation and pharmacokinetic study of diosmetin long-circulating liposomes modified with lactoferrin. *J Funct Foods*, 2022, **91**: 105027
- [51] Deng G, Wu Y, Song Z, *et al.* Tea polyphenol liposomes overcome gastric mucus to treat helicobacter pylori infection and enhance the intestinal microenvironment. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(11): 13001-13012
- [52] Caddeo C, Gabriele M, Nácher A, *et al.* Resveratrol and artemisinin eudragit-coated liposomes: a strategy to tackle intestinal tumors. *Int J Pharm*, 2021, **592**: 120083
- [53] Tan Z L, Yamamoto N. *In vivo* stability and biodistribution of liposome coated with slpB from *Levilactobacillus brevis*. *bioRxiv*, 2023. doi: 10.1101/2023.04.06.533723
- [54] Olofinson K, Abrahamse H, George B P. Therapeutic role of alkaloids and alkaloid derivatives in cancer management. *Molecules*, 2023, **28**(14): 5578
- [55] Singh S, Bansal A, Singh V, *et al.* Flavonoids, alkaloids and terpenoids: a new hope for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, **21**(1): 941-950
- [56] Gómez-Murcia V, Ribeiro Do Couto B, Gómez-Fernández J C, *et al.* Liposome-encapsulated morphine affords a prolonged analgesia while facilitating extinction of reward and aversive memories. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 1082
- [57] Wang L, Zhou B Q, Li Y H, *et al.* Lactoferrin modification of berberine nanoliposomes enhances the neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*, 2023, **18**(1): 226-232
- [58] Long Y, Liu S, Wan J, *et al.* Brain targeted borneol-baicalin liposome improves blood-brain barrier integrity after cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting HIF-1 α /VEGF/eNOS/NO signal pathway. *Biomed Pharmacother*, 2023, **160**: 114240
- [59] Lu H, Wang J, Huang M, *et al.* Bitterness-masking assessment of luteolin encapsulated in whey protein isolate-coated liposomes. *Food Funct*, 2023, **14**(7): 3230-3241
- [60] Xie Y, Ma C, Yang X, *et al.* Phytonanomaterials as therapeutic agents and drug delivery carriers. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **176**: 113868
- [61] Chen X, Lu S, Gong F, *et al.* Research on the synthesis of nanoparticles of betulinic acid and their targeting antitumor activity. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, **110**(8): 1789-1795
- [62] Farcas C G, Dehelean C, Pinzaru I A, *et al.* Thermosensitive betulinic acid-loaded magnetoliposomes: a promising antitumor potential for highly aggressive human breast adenocarcinoma cells under hyperthermic conditions. *Int J Nanomedicine*, 2020, **15**: 8175-8200
- [63] Dayyih A A, Gutberlet B, Preis E, *et al.* Thermoresponsive liposomes for photo-triggered release of hypericin cyclodextrin inclusion complex for efficient antimicrobial photodynamic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(28): 31525-31540
- [64] Wei X Q, Ba K. Construction a long-circulating delivery system of liposomal curcumin by coating albumin. *ACS Omega*, 2020, **5**(27): 16502-16509
- [65] El-Zahaby S A, Abdelhady S A, Ali M A, *et al.* Limosomes versus hyalurolimosomes loaded with piperine for management of skin cancer. *Int J Pharm*, 2024, **650**: 123730
- [66] Li Y, Sun K, Chen S, *et al.* Nano-resveratrol liposome: physicochemical stability, *in vitro* release, and cytotoxicity. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, **195**(10): 5950-5965
- [67] Liang W, Ge X, Lin Q, *et al.* pH-responsive liposomes for

- controlled release of *Alpinia galanga* essential oil: investigating characteristics, stability, control release behavior, and functionality. *Ind Crops Prod*, 2024, **209**: 117978
- [68] Jiang F, Wang F, Sheng Y, *et al.* Characterization, bioactivity, sustained release capacity and digestive stability of acidic sugarcane leaf polysaccharide liposomes. *Food Biosci*, 2024, **57**: 103364
- [69] Huang M, Lu H, Ahmad M, *et al.* WPI-coated liposomes as a delivery vehicle for enhancing the thermal stability and antioxidant activity of luteolin. *Food Chem*, 2024, **437**(Pt 1): 137786
- [70] Wang M, Li Q, Li S, *et al.* Influence of *Auricularia cornea* polysaccharide coating on the stability and antioxidant activity of liposomes ginsenoside Rh₂. *Foods*, 2023, **12**(21): 3946
- [71] Barekat S, Nasirpour A, Keramat J, *et al.* Formulation, characterization, and physical stability of encapsulated walnut green husk (*Juglans regia* L.) extract in phosphatidylcholine liposomes. *J Dispers Sci Technol*, 2023: 1-14
- [72] Chang C, Han D, Ji Y, *et al.* Folate-chitosan coated quercetin liposomes for targeted cancer therapy. *Curr Pharm Biotechnol*, 2024, **25**(7): 924-935
- [73] Cho E, Mun S J, Jeon M, *et al.* Tumor-targeted liposomes with platycodin D2 promote apoptosis in colorectal cancer. *Mater Today Bio*, 2023, **22**: 100745
- [74] Xiao S, Huang S, Yang X, *et al.* The development and evaluation of hyaluronic acid coated mitochondrial targeting liposomes for celastrol delivery. *Drug Deliv*, 2023, **30**(1): 2162156
- [75] Zhao X, Yang Y, Su X, *et al.* Transferrin-modified triptolide liposome targeting enhances anti-hepatocellular carcinoma effects. *Biomedicines*, 2023, **11**(10): 2869
- [76] Li W, Xiong X, Gong Y, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of folated pluronic F87/TPGS Co-modified liposomes for targeted delivery of curcumin. *Curr Drug Deliv*, 2024, **21**(4): 592-602
- [77] Luo P, Zhang Q, Shen S, *et al.* Mechanistic engineering of celastrol liposomes induces ferroptosis and apoptosis by directly targeting VDAC2 in hepatocellular carcinoma. *Asian J Pharm Sci*, 2023, **18**(6): 100874
- [78] Wang Y, Huang X, Chen H, *et al.* The antitumour activity of a curcumin and piperine loaded iRGD-modified liposome: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Molecules*, 2023, **28**(18): 6532
- [79] Qi C, Wang D, Gong X, *et al.* Co-delivery of curcumin and capsaicin by dual-targeting liposomes for inhibition of aHSC-induced drug resistance and metastasis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(14): 16019-16035
- [80] Ge X, Hu Y, Shen H, *et al.* Pheophorbide-a as a light-triggered liposomal switch: for the controlled release of *Alpinia galanga* (*A. galanga*) essential oil and its stability, antioxidant, and antibacterial activity assessment. *J Agric Food Chem*, 2023, **71**(3): 1667-1678
- [81] Liu Y, Zhang X, Luo L, *et al.* Self-assembly of stimuli-responsive Au-Pd bimetallic nanoflowers based on betulinic acid liposomes for synergistic chemo-photothermal cancer therapy. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, **4**(8): 2911-2921
- [82] Li J, Zhou S, Yu J, *et al.* Low dose shikonin and anthracyclines coloaded liposomes induce robust immunogenetic cell death for synergistic chemo-immunotherapy. *J Control Release*, 2021, **335**: 306-319
- [83] Pebam M, Ali M S, Khatun S, *et al.* IR-775 - Hyptis loaded bioactive nanoparticles for enhanced phyto-photothermal therapy of breast cancer cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, **44**: 103872
- [84] Han N, Shi Q, Wang X, *et al.* Liposome co-loaded with β -elemene and IR780 for combined chemo-phototherapy. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, **68**: 103122
- [85] Liu Y, Zhang X, Liu Z, *et al.* Gold nanoshell-based betulinic acid liposomes for synergistic chemo-photothermal therapy. *Nanomater*, 2017, **13**(6): 1891-1900
- [86] Elbeltagi S, Saeedi A M, Eldin Z E, *et al.* Biosynthesis, characterization, magnetic hyperthermia, and *in vitro* toxicity evaluation of quercetin-loaded magnetoliposome lipid bilayer hybrid system on MCF-7 breast cancer. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2024, **1868**(3): 130543
- [87] Kulshrestha P, Gogoi M, Bahadur D, *et al.* *In vitro* application of paclitaxel loaded magnetoliposomes for combined chemotherapy and hyperthermia. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, **96**: 1-7
- [88] Ribeiro R F L, Ferreira R V, Pedersoli D C, *et al.* Cytotoxic effect of thermosensitive magnetoliposomes loaded with gemcitabine and paclitaxel on human primary breast cancer cells (MGSO-3 line). *J Nanopart Res*, 2020, **22**(7): 172
- [89] Li S, Wang W, Yu X. A perspective of engineered lipids and liposomes: chemical design and functional application based on therapeutic safety. *Chem Mater*, 2023, **35**(12): 4587-4597
- [90] He K, Tang M. Safety of novel liposomal drugs for cancer treatment: advances and prospects. *Chem Biol Interact*, 2018, **295**: 13-19
- [91] Guo X X, He W, Zhang X J, *et al.* Cytotoxicity of cationic liposomes coated by *N*-trimethyl chitosan and their *in vivo* tumor angiogenesis targeting containing doxorubicin. *J Appl Polym Sci*, 2013, **128**(1): 21-27
- [92] Collier MA, Bachelier E M, Ainslie K M. Electrosprayed myocet-like liposomes: an alternative to traditional liposome production. *Pharm Res*, 2017, **34**(2): 419-426
- [93] Eliassen R, Andresen T L, Larsen J B. PEG-lipid post insertion into drug delivery liposomes quantified at the single liposome level. *Adv Materials Inter*, 2019, **6**(9): 1801807
- [94] Kondratowicz A, Weiss M, Juzwa W, *et al.* Characteristics of liposomes derived from egg yolk. *Open Chem*, 2019, **17**(1): 763-778
- [95] Qi X, Wang J, Chen C, *et al.* Optimal design of micromixer for preparation of nanoliposomes. *Chem Eng Process Process Intensif*, 2024, **196**: 109677

Application of Functionalized Liposomes in The Delivery of Natural Products^{*}

WANG Cheng-Yun¹⁾, LAN Xin-Yue²⁾, GU Jia-Xuan²⁾, GAO Xin-Ru³⁾, ZHU Long-Jiao²⁾, LI Jun⁴⁾,
FANG Bing^{2)**}, XU Wen-Tao^{2,3)**}, TIAN Hong-Tao^{1)**}

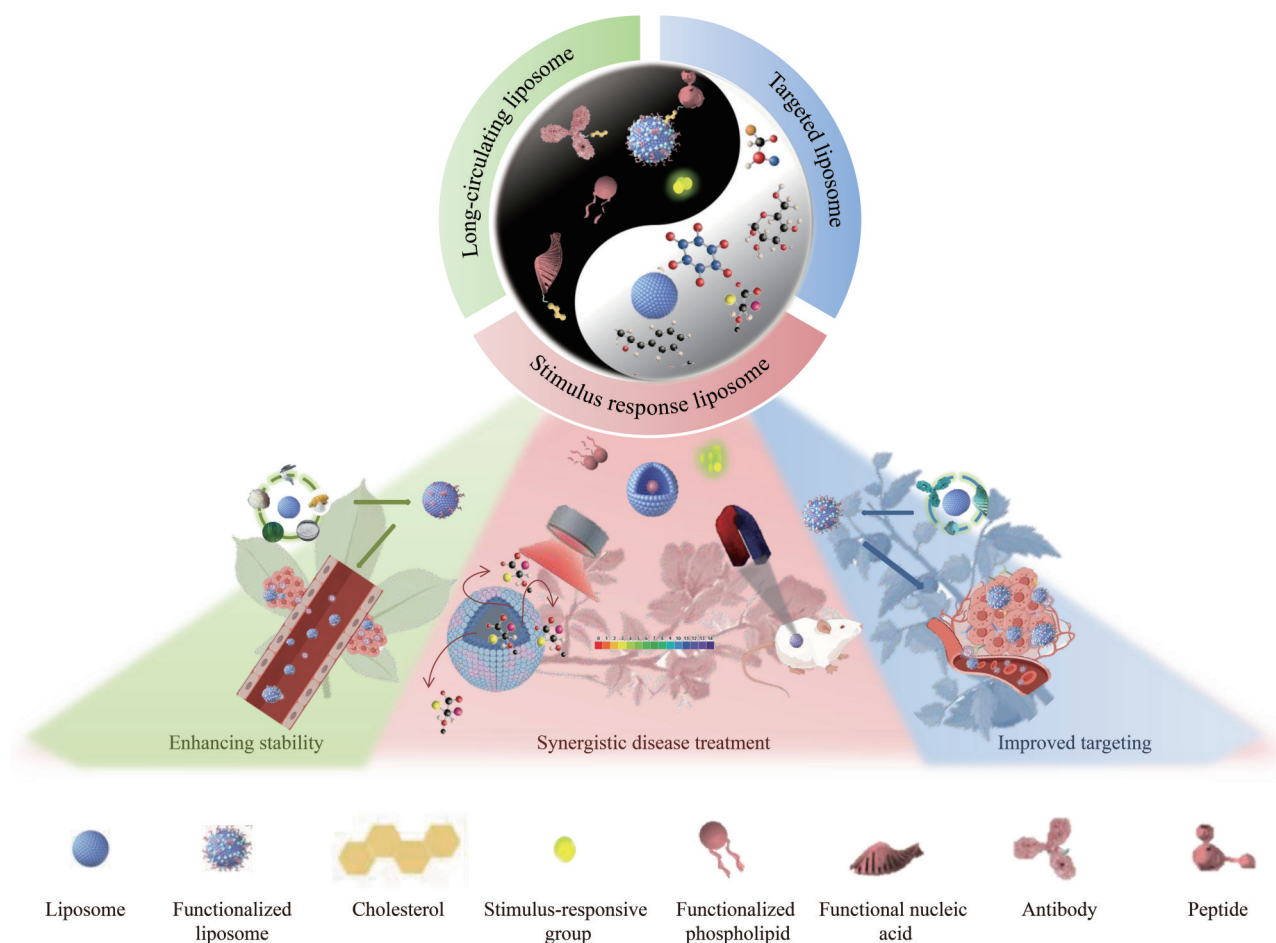
⁽¹⁾College of Food Science and Technology, Hebei Agricultural University, Baoding 071000, China;

²⁾Key Laboratory of Precision Nutrition and Food Quality, Beijing Laboratory for Food Quality and Safety, Department of Nutrition and Health, China Agricultural University, Beijing 100191, China;

³⁾School of Food Science and Nutrition Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China;

⁴⁾Faculty of Food Science and Technology and Faculty of Wine, Hebei Normal University Of Science & Technology, Qinhuangdao 066004, China)

Graphical abstract



^{*} This work was supported by grants from Major Instrument Project of National Natural Science Foundation of China (21927812), Beijing Nova Program (20230484463), The National Natural Science Foundation of China (32372442), Hebei Province Key R&D Program (21372801D), 2115 Talent Training Plan of China Agricultural University (00109012) and Hebei Provincial Fruit Processing Technology Innovation Center Fund (225676115H).

^{**} Corresponding author.

TIAN Hong-Tao. Tel: 86-15931206727, E-mail: tht631022@163.com

XU Wen-Tao. Tel: 86-10-62738793, E-mail: xuwentao@cau.edu.cn

FANG Bing. Tel: 86-17701251699, E-mail: bingfang@cau.edu.cn

Received: February 5, 2024 Accepted: April 17, 2024

Abstract Plant natural products have a wide range of pharmacological properties, not only can they be used as plant dietary supplements to meet the nutritional needs of the human body in the accelerated pace of life, but also occupy an important position in the research and development of therapeutic drugs for the treatment of tumors, inflammation and other diseases, and have been widely accepted by the public due to their good safety. However, despite the above advantages of plant natural products, limiting factors such as low solubility, poor stability, lack of targeting, high toxicity and side effects, and unacceptable odor have greatly impeded their conversion to clinical applications. Therefore, the development of new avenues for the application of new natural products has become an urgent problem to be solved at present. In recent years, with the continuous development of research, various strategies have been developed to improve the bioavailability of natural products. Among them, nanocarrier delivery system is one of the most attractive strategies at present. In past studies, a large number of nanomaterials (organic, inorganic, *etc.*) have been developed to encapsulate plant-derived natural products for their efficient delivery to specific organs and cells. Up to now, nanotechnology has not only been limited to pharmaceutical applications, but is also competing in the fields of nanofood processing technology and nanoemulsions. Among the various nanocarriers, liposomes are the largest nanocarriers with the largest market share at present. Liposomes are bilayer nanovesicles synthesized from amphiphilic substances, which have advantages such as high drug loading capacity and stability. Attractively, the flexible surface of liposomes can be modified with various functional elements. Functionalized modification of liposomes with different functional elements such as antibodies, nucleic acids, peptides, and stimuli-responsive moieties can bring out the excellent drug delivery function of liposomes to a greater extent. For example, the modification of functional elements with targeting function such as nucleic acids and antibodies on the surface of liposomes can deliver natural products to the target location and improve the bioavailability of drugs; the modification of stimulus-responsive groups such as photosensitizers, magnetic nanoparticles, pH-responsive groups, and temperature sensitizers on the surface of liposomes can achieve controlled release of drugs, localized targeting, and synergistic thermotherapy. In addition to the above properties, by using functionalized liposomes to encapsulate natural products with irritating properties can also effectively mask the irritating properties of natural products, improve public acceptance, and increase the possibility of application of irritating natural products. There are various strategies for modifying liposomes with functional elements, and the properties of functionalized liposomes constructed by different construction strategies differ. The commonly used construction strategies for functionalized liposomes include covalent modification and non-covalent modification. These two types of construction strategies have their own advantages and disadvantages. Covalent modification has better stability than non-covalent modification, but its operation is cumbersome. With the above background, this review focuses on the three typical problems faced by plant natural products at present, and summarizes the specific applications of functionalized liposomes in them. In addition, this paper summarizes the construction strategies for building different types of functionalized liposomes. Finally, this paper will also review the opportunities and challenges faced by functionalized liposomes to enter clinical therapy, and explore the opportunities to overcome these problems, with a view to better realizing the precise control of plant nanomedicines, and providing ideas and inspirations for researchers in related fields as well as relevant industrial staff.

Key words natural product, functionalized liposomes, stimulus response, target, long cycle

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0050