

磷脂对脂质体性能的影响评析

宋范范, 章绍兵, 田少君

(河南工业大学 粮油食品学院, 郑州 450001)

摘要:脂质体具有类似生物膜的双分子层结构, 是一种很有潜力的载体输送体系, 在食品、药品和化妆品领域有广泛的应用价值和广阔的发展前景。磷脂作为脂质体的重要构建膜材, 其自身的结构(脂肪酸链长度及饱和度、表面电荷)、来源、浓度及氧化和水解程度均会对脂质体的性能产生影响。总结了磷脂对脂质体性能的影响, 并明确了选择磷脂时需要考虑的因素, 可为脂质体的制备和应用提供参考。

关键词:磷脂; 脂质体; 载体输送体系; 性能

中图分类号:TS201.1; TQ645.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-7969(2020)05-0032-05

Effect evaluation and analysis of phospholipids on liposomes properties

SONG Fanfan, ZHANG Shaobing, TIAN Shaojun

(College of Food Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: As one of the great potential carrier delivery system, liposomes have a wide range of application value and broad development prospect in food, pharmaceuticals and cosmetics industries due to its bilayer structures similar to cell membrane. As the major membrane materials of liposomes, the structure (length of fatty acid chain and saturated degree, surface charge), source, concentration and the degree of oxidation and hydrolysis of phospholipids have influences on the liposomes properties. The effects of phospholipids on the liposomes properties were summarized, and the factors to be considered in the selection of phospholipids were clarified to provide references for the preparation and application of liposomes.

Key words: phospholipid; liposome; carrier delivery system; property

脂质体是由脂类两亲性物质如磷脂组成具有类细胞膜结构的一个闭合类球状囊泡, 由一层或多层磷脂包裹而成, 在模拟生物膜、药物载体、反应微环境中都有广泛的应用^[1-2]。脂质体具有生物相容性和缓释等特点, 是一种有发展前景的载体输送体系。脂质体一般由磷脂、胆固醇组成。作为两亲性物质, 磷脂具有较好的表面活性和生物相容性, 这使其在功能性食品、药品和化妆品领域有广泛的应用价值以及广阔的发展前景, 尤其是在载体输送体系的研究

和应用方面。自 Bangham 等^[3]发现磷脂在水中可自发形成脂质体后, 学者们已将磷脂作为脂质体最重要和研究最多的膜材。然而, 磷脂来源、种类及组成复杂多样, 不同的磷脂表现不同的理化特性, 且每种磷脂的亲水基团种类、脂肪酸链长度和饱和度又有很大不同^[4], 在一定程度上虽然为脂质体的制备提供了丰富的磷脂来源, 但同时也可能会对脂质体的一些理化特性指标和稳定性造成影响, 甚至对脂质体的功能性质产生影响。此外, 磷脂脂肪酸链的氧化和水解也会对脂质体的性能造成影响^[5]。因此, 有必要了解磷脂对脂质体性能的影响情况, 这对脂质体的应用至关重要。

1 脂质体的性能及评价指标

脂质体是由亲水性的极性头部和疏水性的非极性尾部构成^[6], 作为载体使用时, 亲水性芯材被包

收稿日期: 2019-09-06; 修回日期: 2020-01-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(31671887)

作者简介: 宋范范(1988), 女, 博士研究生, 研究方向为粮食、油脂与植物蛋白工程(E-mail) 495536703@qq.com。

通信作者: 田少君, 教授, 博士生导师(E-mail) shaojun_tian@haut.edu.cn。

裹在亲水性的腔隙内部,疏水性芯材会嵌在双层脂质膜中间,两亲性物质根据与脂质体亲和力的大小嵌在水相和油脂相中间^[7],单层脂质体的结构示意图如图1所示。

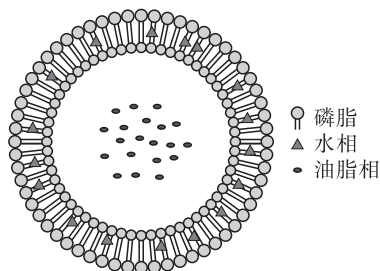


图1 单层脂质体结构示意图^[8]

脂质体性能评价指标一般包括理化特性和稳定性两个方面。脂质体的理化特性指标包括包封率、载量、微观结构、平均粒径、Zeta 电位等^[9-10]。脂质体的稳定性主要包括消化稳定性和贮藏稳定性,这关系到脂质体的品质、毒理学性质及生物有效利用率,是影响脂质体储存和应用的重要因素。

2 磷脂对脂质体性能的影响

2.1 磷脂来源对脂质体性能的影响

较有实用价值的天然磷脂是大豆卵磷脂和蛋黄卵磷脂^[11],但这类磷脂纯度很难控制,在使用和储存期间稳定性差,容易分解成溶血磷脂,并有可能产生细胞毒性。Wang 等^[12]研究了脂质体的载运能力和不同来源的卵磷脂的关系。结果发现,蛋黄卵磷脂的包封率高于大豆卵磷脂,且前者的泄漏率较低,因此蛋黄卵磷脂具有更高的药物载运能力。此外,大豆卵磷脂中的不饱和脂肪酸含量高于蛋黄卵磷脂,故利用大豆卵磷脂作原料时,脂质体的质量会受到影响^[13]。除大豆卵磷脂和蛋黄卵磷脂外,从牛奶中获取的乳脂球膜磷脂也可作为脂质体的膜材,该磷脂的生物相容性更好,但这种磷脂价格较高。刘玮琳^[5]以大豆磷脂和乳脂球膜磷脂为原料制备了粗脂质体,并对脂质体的性能进行了比较。结果表明,乳脂球膜磷脂制备的脂质体在胃肠道消化过程中能够更好地保持膜结构的完整性。

除天然磷脂外,可以通过纯化技术、合成技术或改性技术^[14]对磷脂进行纯化、合成及结构调整等^[15],使其满足脂质体的性能需要。这类磷脂纯度高,但要用到有机试剂,产品可能存在安全隐患。为了避免包封药物被酶降解成没有活性的物质,Sérgio 等^[16]采用二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE)代替磷脂酰乙醇胺(PE)制备 pH 敏感型脂质体,DOPE 可以增强脂质体膜的疏水性,并促进与磷脂双分子层的相互作用。然而,利用 PE 制备脂质体时,其极性头

部会发生水合作用引起膜的融合。此外,剪切力敏感型脂质体也可以用这类磷脂来制备^[17-18]。柯琴等^[19]以 1,3-二棕榈酰胺磷脂酰胆碱(DPPC)制备了剪切力敏感型脂质体,该脂质体具备一定的剪切力敏感性,可达到使脂质体内含物在狭窄部位特异性释放的目的。

2.2 磷脂的脂肪酸链长度及饱和度对脂质体性能的影响

磷脂的脂肪酸链长度及饱和度直接决定了磷脂的相变温度,进而影响脂质体的包封率和稳定性。当温度升高至相变温度时,脂质双分子层中的脂肪酸链由有序变为无序,导致脂质体膜由“胶晶”态变为“液晶”态,膜的横切面增加,双分子层厚度减小,流动性增加,稳定性降低^[20]。因此,在脂质体制备时,应选择具有适宜链长和饱和度的磷脂。一般磷脂脂肪酸链越长相变温度越高,链越短则相变温度越低,如二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)相变温度为 -20°C ,而二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)及二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)分别为 $24, 41^{\circ}\text{C}$ ^[21-22]。短链脂肪酸的磷脂具有低的包装系数和相变温度,这有利于形成体积小的脂质体,并能够增强双分子层的流动性。田蒙蒙^[23]用不同链长脂肪酸(C16:0、C18:0、C20:0)制备的脂质体的平均粒径分别为 $(300 \pm 61) \text{ nm}$ 、 $(700 \pm 42) \text{ nm}$ 、 $(400 \pm 34) \text{ nm}$,用不同饱和度(C18:0、C18:1、C18:2、C18:3)制备的脂质体的平均粒径分别为 $(700 \pm 42) \text{ nm}$ 、 $(800 \pm 10) \text{ nm}$ 、 $(400 \pm 50) \text{ nm}$ 、 $(600 \pm 69) \text{ nm}$ 。Zhao 等^[24]研究了 DMPC、DPPC、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)和大豆卵磷脂(SPC)对脂质体的影响。结果表明,平均粒径、多分散指数、Zeta 电位分别呈以下趋势:DMPC < DPPC < DOPC < DSPC < SPC, DPPC < DMPC < DSPC < DOPC < SPC, DPPC < DPPC < DSPC < DOPC < SPC。Cavalcanti 等^[25]用 DPPC 制备玫瑰树碱脂质体,结果也发现脂质体的稳定性与磷脂的烷基链及相变温度有关。袁松^[26]以 DMPC、DPPC、DSPC、DOPC 制备了酒石酸茚啉诺啉脂质体,并比较了这几种磷脂对脂质体性能的影响,结果发现脂质体的粒径大小与磷脂脂肪酸链的链长呈正相关,与脂肪酸链的不饱和度呈负相关,且脂质体的水解速率与不饱和度呈正相关,与脂肪酸链的链长呈负相关。由于磷脂酰胆碱(PC)中的不饱和脂肪酸较多,容易氧化,使脂质体膜遭到破坏。张斌^[27]研究了 PC、DPPC、改性 PC 等不同饱和度的磷脂对脂质体性能的影响,结果表明,采用 DPPC 及改性 PC 构建的脂质体的氧化稳定性较高,脂质体

形态保持较好,体外释放结果表明 DPPC 构建的脂质体在胃液中的稳定性最好。

2.3 磷脂的表面电荷对脂质体性能的影响

磷脂的表面电荷与其亲水性头部有关,表面所带电荷的多少对脂质体的性能也会产生影响^[28]。不同磷脂所带电荷正负性有所不同,故脂质体自身也会带有电荷。常见的磷脂中,PC 和 PE 为中性磷脂,磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酸(PA)等带有负电荷。同一种磷脂组成的脂质体间存在静电斥力,故能够维持脂质体悬浮液的稳定^[29]。脂质体按电荷性质亦可以分为中性脂质体、阴离子脂质体和阳离子脂质体^[30]。通过改变脂质体的磷脂亲水基团的种类,可以构建不同带电性的脂质体。用 PA 和 PS 等制备的脂质体带负电,用磷脂酰胺(SA)和胆固醇衍生物等组成的脂质体带正电,用 PC 和 PE 制备的脂质体不带电^[31]。一般来说,中性脂质体结构不稳定,如用二癸酰基磷脂酰胆碱(DDPC)和胆固醇制备的脂质体在数小时内就出现了相分离,从而影响脂质体的应用。故学者们多集中研究带电的脂质体以提高脂质体的稳定性。脂质体的表面电荷对其包封率、稳定性和靶向作用有很大影响, Kim 等^[32]发现正电荷脂质体对肠道给药有利,脂质体与肠道表面带负电荷的黏液层发生一定程度的交互作用。此外,有研究发现在应对金黄色葡萄球菌生物膜的治疗效果上,携带抗生素的正电荷脂质体比游离抗生素效果更好^[33],但该种脂质体也显示了一定的细胞毒性^[34]。由于负电荷脂质是真核细胞的自然组成部分,其毒性较低,因此已有研究将该脂质体应用在基因传递研究方面^[35]。

2.4 磷脂的浓度对脂质体性能的影响

磷脂的浓度会对脂质体的 Zeta 电位造成一定的影响,Zeta 电位决定了脂质体的表面电荷。通常认为 Zeta 电位大于 30 mV 或者小于 -30 mV 的脂质体是稳定的,因为大量表面电荷的存在可以阻止脂质体的聚集^[36]。Zhao 等^[24]采用超临界 CO₂ 技术制备了脂质体,并研究了磷脂浓度对脂质体的影响。结果发现,50 °C 的条件下,随着大豆卵磷脂浓度从 5 mmol/L 增加到 30 mmol/L,脂质体的 Zeta 电位从 -39.7 mV 降低到 -56.3 mV,同时平均粒径和分散指数出现波动。Guldiken 等^[37]在不同卵磷脂含量(1%、2%、4%)下制备了包埋花青素(从黑色萝卜提取)的脂质体。结果显示,在脂质体储存期间增加卵磷脂的浓度能够增加花青素的包封率,但超过某一浓度后可能会引起脂质氧化。当卵磷脂含量为 1% 时,脂质体在储存期间具有较高的氧化稳

定性。卵磷脂含量为 4% 时,不饱和脂肪酸的含量增高,导致脂肪氧化降解程度加大,会引起该脂质体的色度发生变化。此外, Gibis 等^[38]在研究磷脂含量对葡萄提取物脂质体的影响时,也发现在卵磷脂含量为 1% 时脂质体稳定性最好。

2.5 磷脂氧化和水解对脂质体性能的影响

在脂质体的制备、储存及实际应用中都可能发生氧化分解反应。磷脂常含有不饱和的脂肪酸链,不饱和度越高,磷脂越容易氧化,进而导致脂质体双分子层膜的结构改变、渗透性升高,影响包封率和作用效果^[39]。温度、辐射、氧气、金属离子、光源、包装材料等^[40]都会极大地促进磷脂氧化,磷脂氧化后其脂肪酸链断裂降解,使其倾斜于水相,导致双分子层膜上脂肪酸链的几何折叠规则发生剧烈改变^[41]。耿亚男^[29]以 SPC 为原料制备脂质体并研究了氧化对脂质体膜性质的影响,结果表明,随着 Fenton 试剂加入,脂质体的粒径先增大后减小,且分布更加不均匀,Zeta 电位值会略微减小,脂质体膜的微极性略有增加,包埋率下降,膜的相对流动性下降。此外,磷脂的水解作用也影响脂质体稳定性,尤其是在磷脂酶、脂肪酶或胆固醇酶等存在时,磷脂更易发生水解,且水解产物大量堆积后可能会导致脂质体的聚集,从而使其粒径变大,致使包埋物泄漏,甚至产生毒副作用^[42-43]。

3 结束语

脂质体作为一种具有类细胞结构的两亲性运载体系,已在食品强化剂和营养增补剂市场中占据很重要的地位。然而,脂质体的实际应用也遇到了一些问题和瓶颈,如脂质体储存稳定性方面,由于脂质体自身是一个动态的热力学不稳定体系,加之构成膜材的磷脂可能含有不饱和脂肪酸,使脂质体在制备、储存及运输过程中极易发生膜崩溃及降解,从而影响脂质体的理化特性和稳定性等性能。此外,脂质体对某些芯材的包封率也并不理想。磷脂作为脂质体的膜材,其自身的结构(脂肪酸链长度及饱和度、表面电荷)、来源、浓度及氧化和水解程度会对脂质体的理化特性和稳定性产生影响,进而影响脂质体的性能。故在脂质体的制备过程中,要综合考虑磷脂的影响因素,选择合适的膜材磷脂及其他辅助试剂对脂质体进行构建或修饰,以改善脂质体的理化特性、稳定性和消化特性等性能。本文将磷脂对脂质体理化特性和稳定性的影响进行了总结,以期扩大脂质体在功能性食品、药品和化妆品领域的应用价值提供研究思路。

参考文献:

- [1] SABÍN J, PRIETO G, RUSO J M, et al. Size and stability of liposomes: a possible role of hydration and osmotic forces [J]. *Eur Phys J E*, 2006, 20(4): 401–408.
- [2] NOGUEIRA E, GOMES A C, PRETO A, et al. Design of liposomal formulations for cell targeting[J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2015, 136: 514–526.
- [3] BANGHAM A D, STANDISH M M, WATKINS J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids[J]. *J Mol Biol*, 1965, 13(1): 238–252.
- [4] LIAN T, HO R J Y. Trends and developments in liposome drug delivery systems[J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90(6): 667–680.
- [5] 刘玮琳. 脂质体的结构和消化稳定性及其形成机理[D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [6] LAOUINI A, JAAFAR – MAALEJ C, LIMAYEM – BLOUZA I, et al. Preparation, characterization and applications of liposomes: state of the art[J]. *J Colloid Sci Biotechnol*, 2012, 1(2): 147–168.
- [7] HONG M S, LIM S J, LEE M K, et al. Prolonged blood circulation of methotrexate by modulation of liposomal composition[J]. *Drug Deliv*, 2001, 8(4): 231–237.
- [8] LI J, WANG X, ZHANG T, et al. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems [J]. *Asian Pharmaceut Sci*, 2015, 10: 81–98.
- [9] DANAEI M, KALANTARI M, RAJI M, et al. Probing nanoliposomes using single particle analytical techniques: effect of excipients, solvents, phase transition and zeta potential[J/OL]. *Heliyon*, 2018, 4(12): e01088[2019–09–06]. <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01088>.
- [10] 刘玮琳, 魏富强, 韩剑众. 脂质体在食品中的应用及体外消化研究进展[J]. *食品科学*, 2015, 36(23): 295–300.
- [11] TATTRIE N H, BENNETT J R, CYR R. Maximum and minimum values for lecithin classes from various biological sources[J]. *Can J Biochem*, 1968, 46(8): 819–824.
- [12] WANG J B, SUNY Z. The relationship between drug carrying ability of liposomes and phosphatidylcholines [J]. *Fine Chem*, 2008, 25(3): 256–259.
- [13] NARA E, MIYASHITA K, OTA T. Oxidative stability of liposomes prepared from soybean PC, chicken egg PC, and salmon egg PC [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(10): 1736–1738.
- [14] PALTAUF F, HERMETTER A. Phospholipids—natural, semisynthetic, synthetic [M]//*Phospholipids*. Boston, MA: Springer, 1990: 1–12.
- [15] EIBL H. Synthesis of glycerophospholipids [J]. *Chem Phys Lipids*, 1980, 26(4): 405–429.
- [16] SÉRGIO S, SLEPUSHKIN V, NEJAT D, et al. On the mechanism of internalisation and intracellular delivery mediated by pH sensitive liposomes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1515(1): 23–37.
- [17] KORIN N, KANAPATHIPILLAI M, MATTHEWS B D, et al. Shear – activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels [J]. *Science*, 2012, 337: 738–742.
- [18] HOLME M N, FEDOTENKO I A, ABEGG D, et al. Shear – stress sensitive lenticular vesicles for targeted drug delivery[J]. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 536–543.
- [19] 柯琴, 王平原, 缪云秋, 等. 功能性磷脂的合成及剪切力敏感型脂质体的制备[J]. *药学学报*, 2017(7): 166–173.
- [20] TAYLOR K M G, MORRIS R M. Thermal analysis of phase transition behaviour in liposomes [J]. *Thermochim Acta*, 1995, 248(3): 289–301.
- [21] IKEDA A, KAWAI Y, KIKUCHI J, et al. Formation and regulation of fullerene – incorporation in liposomes under the phase transition temperature [J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9(8): 2622–2627.
- [22] GABER M H, HONG K, HUANG S K, et al. Thermo-sensitive sterically stabilized liposomes: formulation and in vitro studies on mechanism of doxorubicin release by bovine serum and human plasma [J]. *Pharmaceut Res*, 1995, 12(10): 1407–1416.
- [23] 田蒙蒙. 不同壁材和芯材脂质体的消化特性及其对Caco-2细胞的影响[D]. 郑州: 河南工业大学, 2018.
- [24] ZHAO L, TEMELLI F, CURTIS J M, et al. Preparation of liposomes using supercritical carbon dioxide technology: effects of phospholipids and sterols [J]. *Food Res Int*, 2015, 77: 63–72.
- [25] CAVALCANTI L P, TORRIANI I L. Thermotropic phase behavior of DPPC liposome systems in the presence of the anti – cancer agent ‘Ellipticine’ [J]. *Eur Biophys J*, 2006, 36(1): 67–71.
- [26] 袁松. 卵磷脂与脂质体定量结构功能关系研究[D]. 北京: 中国药品生物制品检定所, 2011.
- [27] 张斌. 不同磷脂膜材对脂质体稳定性的影响[D]. 郑州: 河南工业大学, 2016.
- [28] SEELIG J, MACDONALD P M, SCHERER P G. Phospholipid head groups as sensors of electric charge in membranes [J]. *Biochemistry*, 1987, 26(24): 7535–7541.
- [29] 耿亚男. 磷脂氧化对脂质体性质的影响[D]. 江苏无锡: 江南大学, 2013.
- [30] 杨芳. 樟树籽油纳米脂质体制备工艺及其性质的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [31] 张斌, 谷克仁, 潘丽, 等. 脂质体的性质及制备方法的研究进展[J]. *粮食与油脂*, 2015, 28(10): 17–20.

- solvent mixtures of ethanol + water and methanol + water from (293.2 to 318.2) K[J]. *J Mol Liq*, 2016, 216: 370 – 376.
- [13] WU J, WANG J, ZHAO H. Commentary regarding “solubilities of evodiamine in twelve organic solvents from $T = (283.2 \text{ to } 323.2) \text{ K}$ ” [J]. *J Chem Thermodyn*, 2019, 129: 145 – 147.
- [14] ACREEJR W E. Comments concerning “solubility and dissolution thermodynamic properties of 1, 6 - bis [3 - (3, 5 - di - tert - butyl - 4 - hydroxyphenyl) propionamido] hexane in pure solvents and binary solvent mixtures” [J]. *J Mol Liq*, 2018, 256: 380 – 381.
- [15] TAO B, LI X, YAN M, et al. Solubility of dibenzothio-*phene* in nine organic solvents; experimental measurement and thermodynamic modelling [J]. *J Chem Thermodyn*, 2019, 129: 73 – 82.
- [16] BALUJA S. Measurement and correlation of cholesterol solubility in some glycol ethers at (298.15 to 318.15) K [J]. *J Anal Pharm Res*, 2018, 7(2): 155 – 158.
- [17] ZHANG Z, SHIM Y Y, MA X, et al. Solid fat content and bakery characteristics of interesterified beef tallow - palm mid fraction based margarines [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(22): 12390 – 12399.
- [18] SILVA R C, COTTING L N, POLTRONIERI T P, et al. The effects of enzymatic interesterification on the physical - chemical properties of blends of lard and soybean oil [J]. *Food Sci Technol*, 2009, 42(7): 1275 – 1282.
- [19] ÖZTÜRK M, DURU M E, İNCE B, et al. A new rapid spectrophotometric method to determine the rosmarinic acid level in plant extracts [J]. *Food Chem*, 2010, 123(4): 1352 – 1356.
- [20] 丁肖肖, 叶翠平, 李文英, 等. 吡啶在四种溶剂中的溶解度测定及关联 [J]. *太原理工大学学报*, 2017, 48(3): 371 – 375.
- [21] REMINI H, MERTZ C, BELBAHI A, et al. Degradation kinetic modelling of ascorbic acid and colour intensity in pasteurised blood orange juice during storage [J]. *Food Chem*, 2015, 173: 665 – 673.
- [22] DOHÁNYOSOVÁ P, DOHNAL V, FENCLOVÁ D. Temperature dependence of aqueous solubility of anthracenes; accurate determination by a new generator column apparatus [J]. *Fluid Phase Equilib*, 2003, 214(2): 151 – 167.
- [23] ALMARRI F, HAQ N, ALANAZI F K, et al. An environmentally benign HPLC - UV method for thermodynamic solubility measurement of vitamin D3 in various (transcutol + water) mixtures [J]. *J Mol Liq*, 2017, 242: 798 – 806.
- [24] SHAKEEL F, HAQ N, SIDDIQUI N A, et al. Solubility and thermodynamics of vanillin in Carbitol - water mixtures at different temperatures [J]. *Food Sci Technol*, 2015, 64(2): 1278 – 1282.
-
- (上接第35页)
- [32] KIM H J, LEE C M, LEE Y B, et al. Preparation and mucoadhesive test of CSA - loaded liposomes with different characteristics for the intestinal lymphatic delivery [J]. *Biotechnol Bioprocess Eng*, 2005, 10(6): 516 – 521.
- [33] CORACA - HUBER D C, FILLE M, HAUSDORFER J, et al. Efficacy of antibacterial bioactive glass S53P4 against *S. aureus*, biofilms grown on titanium discs in vitro [J]. *J Orthop Res*, 2013, 32(1): 175 – 177.
- [34] 孙霁, 陈琰, 鲁莹, 等. 阴离子脂质体 - 阳离子脂质体复合物介导的基因转染 [J]. *药学实践杂志*, 2011, 29(4): 265 – 268.
- [35] 刘可, 余录. 载基因阴离子脂质体的制备及特征研究 [J]. *泸州医学院学报*, 2007(3): 228 – 230.
- [36] MIDMOREA B R, DIGGINSB D, HUNTERA R J. The effect of temperature and ion type on the effective charge in polystyrene latices [J]. *J Colloid Interface Sci*, 1989, 129(1): 153 – 161.
- [37] GULDIKEN B, GIBIS M, BOYACIOGLU D, et al. Physical and chemical stability of anthocyanin - rich black carrot extract - loaded liposomes during storage [J]. *Food Res Int*, 2018, 108: 491 – 497.
- [38] GIBIS M, RAHN N, WEISS J. Physical and oxidative stability of uncoated and chitosan - coated liposomes containing grape seed extract [J]. *Pharmaceutics*, 2013, 5(3): 421 – 433.
- [39] 杨贝贝. 甾醇对卵磷脂脂质体性质的影响 [D]. 江苏无锡: 江南大学, 2013.
- [40] MEGLI F M, RUSSO L. Different oxidized phospholipid molecules unequally affect bilayer packing [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(1): 143 – 152.
- [41] 张明成. 油脂氧化机理及抗氧化措施的介绍 [J]. *农业机械*, 2011(8): 49 – 52.
- [42] MOOG R, BRANDL M, SCHUBERT R, et al. Effect of nucleoside analogues and oligonucleotides on hydrolysis of liposomal phospholipids [J]. *Int J Pharm*, 2000, 206(1): 43 – 53.
- [43] SAETERN A M, SKAR M, BRAATEN A, et al. Camptothecin - catalyzed phospholipid hydrolysis in liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2005, 288(1): 73 – 80.