

# 食品级纳米乳液递送姜酮酚的体外生物可及率

谢甜<sup>1</sup>, 范伟<sup>1</sup>, 覃静萍<sup>2</sup>, 肖航<sup>3</sup>, 郭时印<sup>1</sup>, 唐忠海<sup>1\*</sup>

(1. 湖南农业大学 食品科学技术学院, 湖南 长沙 410000; 2. 湖南农业大学 生物科学技术学院, 湖南 长沙 410000; 3. 麻省大学 阿莫斯特分校食品科学系, 美国 马萨诸塞州阿莫斯特 01003)

**摘要:** 为解决姜酮酚辛辣刺激性强、口服生物利用度低的问题, 采用高压均质技术, 以菜籽油为载体油、吐温 80 为乳化剂, 制备了姜酮酚纳米乳液, 考察了菜籽油质量分数对乳液粒径、Zeta 电位、游离脂肪酸释放率和姜酮酚生物可及率的影响。结果表明, 随着菜籽油质量分数的提高, 纳米乳液粒径显著增大, Zeta 电位无明显变化。各乳液小肠消化阶段游离脂肪酸释放率接近 100%, 油脂基本完全消化, 当菜籽油质量分数过低 (5%) 时, 乳液过于黏稠, 油滴消化速度减缓。姜酮酚在不同纳米乳液 (菜籽油质量分数 5%、10%、15% 和 20%) 中的生物可及率均显著高于对照组 (未封装姜酮酚) (11.50%±0.20%), 分别为 61.90%±1.14%、66.80%±1.56%、80.50%±2.50% 和 86.20%±5.40%, 表明纳米乳液递送体系能有效提高姜酮酚的生物可及率, 且提升效率与菜籽油质量分数呈正相关。

**关键词:** 姜; 姜酮酚; 纳米乳液; 体外消化模型; 生物可及率; 食品用化学品

中图分类号: TS201.2 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2022) 09-1908-09

## *In vitro* bioaccessibility of paradol in food-grade nanoemulsion-based delivery system

XIE Tian<sup>1</sup>, FAN Wei<sup>1</sup>, QIN Jingping<sup>2</sup>, XIAO Hang<sup>3</sup>, GUO Shiyin<sup>1</sup>, TANG Zhonghai<sup>1\*</sup>

(1. College of Food Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410000, Hunan, China; 2. College of Bioscience and Biotechnology, Hunan Agricultural University, Changsha 410000, Hunan, China; 3. Department of Food Science, University of Massachusetts, Amherst MA 01003, USA)

**Abstract:** Nanoemulsions loaded with paradol were prepared by high pressure homogenization technology using rapeseed oil as oil phase and Tween 80 as emulsifier to improve the low oral bioavailability and pungent taste associated with paradol. The effects of rapeseed oil mass fraction on the particle size, Zeta potential, free fatty acid release rate of nanoemulsions and bioaccessibility of paradol were investigated. The result showed that the particle size of nanoemulsions increased significantly with the increase of rapeseed oil mass fraction, while Zeta potential had no obvious change. Meanwhile, free fatty acid release rate of different emulsions in simulated intestinal juice approached up to 100% with almost complete lipid digestion. Emulsion with low rapeseed oil mass fraction (5%) was too viscous resulting in slowdown of lipid digestion rate. The bioaccessibility of paradol encapsulated in nanoemulsions with different mass fraction of rapeseed oil (5%, 10%, 15% and 20%) were 61.90%±1.14%, 66.80%±1.56%, 80.50%±2.50% and 86.20%±5.40% respectively, significantly higher than that of the control group without encapsulation (11.50%±0.20%), which indicated that the nanoemulsion delivery system could effectively improve the bioaccessibility of paradol, and the improved efficiency was positively correlated with the mass fraction of rapeseed oil.

**Key words:** *Zingiber officinale* Rosc.; paradol; nanoemulsions; *in vitro* digestion models; bioaccessibility; food chemicals

姜酮酚 (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>) 是从生姜中提取, 分子结构与姜辣素、姜烯酚相似的芳香族酚<sup>[1]</sup>, 由 6-姜

烯酚 (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>) 转化而来<sup>[2]</sup>, 结构式如图 1 所示。研究表明, 姜酮酚具有抗炎活性<sup>[3]</sup>、促细胞凋亡作

收稿日期: 2022-03-29; 定用日期: 2022-05-16; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220253

基金项目: 国家自然科学基金 (31671858); 湖南省自然科学基金 (2019JJ40114)

作者简介: 谢甜 (1996—), 女, 硕士生, E-mail: 919383992@qq.com。联系人: 唐忠海 (1979—), 男, 教授, E-mail: tzhonghai@163.com。

用<sup>[4]</sup>、激活脂肪组织产热作用<sup>[5]</sup>、降血糖作用<sup>[6-7]</sup>、记忆改善作用<sup>[8]</sup>、自由基清除活性<sup>[9]</sup>等,是一种有潜力的药物。由于姜酮酚是一种脂溶性化合物,单独经口服摄入后,体内生物利用度很低;此外,姜酮酚具有的辛辣刺激特性在很大程度上限制了其在食品与医药领域的应用。

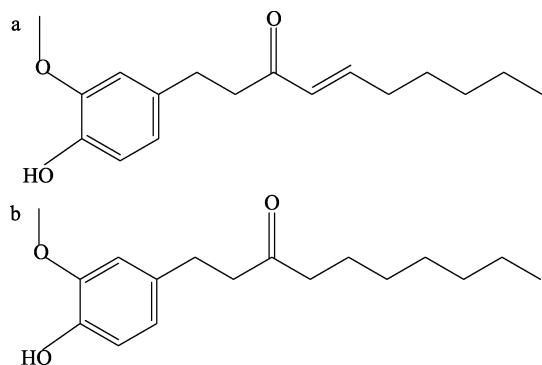


图1 6-姜烯酚(a)与姜酮酚(b)的化学结构式  
Fig. 1 Chemical structure of 6-shogaol (a) and paradol (b)

纳米乳液递送系统常用来包封、保护、运送疏水性生物活性物质,以满足提高其生物利用度的需求<sup>[10-12]</sup>。包埋于纳米乳液中的物质可以免受或减少空气、光线和外环境对其的氧化和水解<sup>[13]</sup>。另外,纳米乳液还具有缓释、靶向给药和减少刺激及药物毒性的特点<sup>[14]</sup>。例如: $\beta$ -胡萝卜素经玉米油纳米乳液运载,生物可及率(营养素经胃肠道消化,最终被运送至小肠上皮细胞的部分)提升至66.00%<sup>[15]</sup>;V<sub>E</sub>经长链甘油三酯纳米乳液包埋,生物可及率可达60.30%<sup>[11]</sup>;6-姜烯酚经柠檬精油-亚麻籽油纳米乳液包埋,生物可及率可达93.00%<sup>[16]</sup>。与传统乳液相比,纳米乳液具有粒径小、比表面积较大、可提高消化率、缩短溶解营养素胶束的形成时间、提升释放率、在黏液层更快扩散以及提高小肠上皮细胞通透性的优点<sup>[17]</sup>。纳米乳液提高营养素生物可及率的机制如下:(1)提高营养素在胃肠道的稳定性;(2)增加营养素在小肠液中的溶解度,脂溶性物质溶于混合胶束后,可运送至小肠上皮细胞吸收;(3)促进营养素在消化道的吸收;(4)降低营养素在肝脏首关代谢的损失<sup>[18]</sup>。目前,国内外关于姜酮酚的研究甚少,对姜酮酚纳米乳液的研究报道有限。不同活性成分性质存在差异,因此需要使用不同的纳米乳液体系进行包埋,并通过配方及工艺的优化获得更高的生物可及率<sup>[19]</sup>。现有纳米乳液相关研究中,一部分载体油在消化过程中的游离脂肪酸释放率不及100%<sup>[20]</sup>,且载体油质量分数对游离脂肪酸释放率有影响<sup>[21]</sup>,意味着营养素经纳米乳液包埋后,一部分不能释放进消化道被消化吸收,造成被包埋物的浪费,可能会对生物可及率产生一定的影响。因此,

使用纳米乳液对姜酮酚进行包埋,研究其生物可及率具有非常重要的意义。

为解决姜酮酚辛辣刺激性强、口服生物利用度低的问题,本研究拟采用在纳米乳液制备中使用率不高,但人体吸收率极高的菜籽油为载体油,吐温80为乳化剂,采用高压均质技术构建姜酮酚水包油型纳米乳液,并通过体外消化模拟观察菜籽油质量分数对乳液粒径、电位、游离脂肪酸释放率和生物可及率的影响,为提高姜酮酚类化合物的生物利用度提供思路。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

一级压榨双低菜籽油(GB1536),食品级,道道全粮油股份有限公司;吐温80,药用级,上海麦克林生化科技有限公司;姜酮酚样品(HPLC纯度 $\geq 95\%$ ),济南名可生物科技有限公司;姜酮酚标准品(HPLC纯度 $\geq 98\%$ ),上海源叶生物科技有限公司;乙腈(色谱纯)、乙酸乙酯(色谱纯)、CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(分析纯)、NaCl(分析纯),广州齐湘生物科技有限公司;一级去离子水,自制。

YMC-C18色谱柱(250 mm×46 mm×5  $\mu$ m),广州齐湘生物科技有限公司;SP8型激光共聚焦显微镜,德国Leica公司;Mastersizer 3000型激光粒度分析仪、Zetasizer Nano ZS 90型纳米粒度电位仪,武汉世纪珞珈科技有限公司;Nano台式实验型微射流均质机,诺泽流体科技(上海)有限公司;JM 50型真空浓缩仪,北京吉艾姆科技有限公司;1100型高效液相色谱仪,安捷伦科技(中国)有限公司;T18 digital ULTRA-TURRAX型艾卡分散机,德国IKA公司;雷磁PHSJ-4A实验室pH计,上海仪电科学仪器有限公司。

### 1.2 姜酮酚纳米乳液的制备

参照程喆等<sup>[22]</sup>及李朝阳等<sup>[20]</sup>的方法,具体配方如表1所示。

表1 纳米乳液制备配方  
Table 1 Formula of nanoemulsion preparation

纳米乳液	质量/g			
	菜籽油	吐温80	去离子水	姜酮酚样品
I	10.00	8.00	182.00	0.20
II	20.00	8.00	172.00	0.20
III	30.00	8.00	162.00	0.20
IV	40.00	8.00	152.00	0.20

25  $^{\circ}$ C时,将0.20 g姜酮酚样品溶于一定量菜籽油(菜籽油质量分数分别为5%、10%、15%、20%),此为油相;将8.00 g吐温80溶于去离子水中,加热

搅拌,使其完全溶解,此为水相;待水相冷却至室温,混合油相与水相,然后用台式实验型微射流均质机以  $1.2 \times 10^4$  r/min 搅拌 2 min,制得粗乳液,将粗乳液在  $1.0 \times 10^4$  Pa 压力下均质循环 3 次,即获得姜酮酚纳米乳液,最终乳液中姜酮酚质量浓度为 1 g/L。

### 1.3 性能测试、表征方法

#### 1.3.1 纳米乳液物理性质的测定

为降低光多重散射效应<sup>[15]</sup>,将纳米乳液用去离子水稀释 500 倍,使用纳米粒度电位仪检测纳米乳液的平均粒径与 Zeta 电位,设置颗粒折射率为 1.47,分散剂折射率为 1.33。

#### 1.3.2 姜酮酚纳米乳液的体外模拟消化

上述制备的乳液依次进行口腔、胃和小肠的体外模拟消化实验<sup>[23]</sup>。口腔阶段:在 20 mL 质量浓度为 1 g/L 姜酮酚纳米乳液中加入 20 mL 模拟唾液(黏蛋白质量浓度为 30 g/L),并用 0.10 mol/L 的 NaOH 标准溶液调节 pH 至 6.8,在 100 r/min、37 °C 下反应 10 min,获模拟唾液样品。胃阶段:取 20 mL 模拟唾液样品,加入 20 mL 模拟胃液,用 0.10 mol/L 的 NaOH 标准溶液调节 pH 至 2.5,在 100 r/min、37 °C 下反应 2 h,获模拟胃液样品。小肠阶段:取 30 mL 模拟胃液样品,加入 1.5 mL 小肠盐溶液(配方见表 2)、2.5 mL 质量浓度为 24 g/L 的胰脂肪酶磷酸缓冲盐溶液(PBS,浓度为 0.01 mol/L, pH=7.0)、3.5 mL 质量浓度为 53.6 g/L 的胆盐 PBS 悬浊液(PBS 浓度为 0.01 mol/L, pH=7.0),用 0.10 mol/L 的 NaOH 标准溶液调节 pH 至 7.0,在 100 r/min、37 °C 下反应 2 h,整个过程通过滴定维持 pH 为 7.0,从加入胰脂肪酶起,开始记录添加量(前期酶促反应速度过快,为保证实验准确性,前 10 min 以高浓度即 0.10 mol/L 的 NaOH 标准溶液、之后使用 0.02 mol/L 的 NaOH 标准溶液滴定)。消化后收集的唾液、胃液、小肠液采用激光粒度分析仪与纳米粒度电位仪进行粒径分布与 Zeta 电位测量,在使用一级去离子水稀释时,需调节至与消化液各阶段相应 pH 一致,即分别将稀释液 pH 调节至 6.8、2.5 和 7.0。使用激光粒度分析仪测量纳米乳液粒径分布,检测模式为球型模式。缓慢将纳米乳液滴加至约 400 mL 一级去离子水中,待稀释液遮光率至 8%,记录粒径分布数据<sup>[22]</sup>。

表 2 人工小肠盐溶液配方  
Table 2 Formula of artificial intestinal salt juice

化合物	添加量/g
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	18.377
NaCl	109.575

注:定容至 500 mL。

#### 1.3.3 乳液及消化液的微观结构观察

将纳米乳液、口腔消化液、胃消化液和小肠消化

液用一级去离子水稀释 500 倍,以质量浓度为 0.2 g/L 的尼罗红乙醇溶液染色,混合均匀,取约 10 μL 滴加在载玻片上,盖上盖玻片,将载玻片倒置于物镜下(×10),使用激光共聚焦显微镜对消化前后的纳米乳液进行微观结构观察<sup>[24]</sup>。

#### 1.3.4 游离脂肪酸释放率的测定

参照 SILVA 等<sup>[25]</sup>的方法,根据整个小肠模拟阶段 NaOH 标准溶液的滴加量计算在胰脂肪酶作用下水解的游离脂肪酸含量,进而测定释放出的脂肪酸与初始菜籽油添加量的比例,另用一级去离子水代替乳液设置一组空白对照,以尽量消除滴定后期因碳酸存在造成的干扰。脂肪酸释放率按式(1)进行计算:

$$\text{脂肪酸释放率}/\% = \frac{V \times c \times M}{2 \times m} \times 100 \quad (1)$$

式中:  $V$  为滴定过程中消耗的 NaOH 标准溶液体积, L;  $c$  为 NaOH 标准溶液浓度, mol/L;  $M$  为菜籽油的平均摩尔质量, 940 g/mol;  $m$  为初始菜籽油质量, g。

#### 1.3.5 姜酮酚在纳米乳液中的生物可及率

参照 SUN 等<sup>[17]</sup>及 LEVITA 等<sup>[26]</sup>的方法,小肠消化阶段结束后,取全部小肠消化液于 37 °C、13523 g 离心 30 min,离心结束后,溶液可分为 3 层,下层为未被消化不透明沉淀,中层为透明或稍显浑浊<sup>[15]</sup>的胶体,上层呈油状或奶油状。取中间相,即溶有姜酮酚的胶束相,添加小肠消化液 4 倍体积乙酸乙酯,混合,室温振荡 5 min, 13523 g 离心 10 min,重复 2 次,合并 3 次上清液,于真空浓缩仪中挥干乙酸乙酯,沉淀用乙腈溶解,定容至 1 mL,使用高效液相色谱于 284 nm 波长下测量其响应值(峰面积,  $y$ ),根据  $y=7064.7x-0.6137$  ( $R^2=0.9997$ ) 得到  $m_1$  ( $x$  为姜酮酚的质量浓度, mg/L),其生物可及率的计算如式(2)所示:

$$\text{生物可及率}/\% = \frac{m_1}{m_0} \times 100 \quad (2)$$

式中:  $m_1$  为胶束中姜酮酚的质量, mg;  $m_0$  为初始姜酮酚的质量, mg。

#### 1.3.6 乳液粒径储存稳定性

将 4 种纳米乳液(I~IV)置于 25 °C 恒温箱中,于第 5、10、15、20、25、30 d 测定其平均粒径,观察其粒径储存稳定性<sup>[24]</sup>。

### 1.4 数据处理

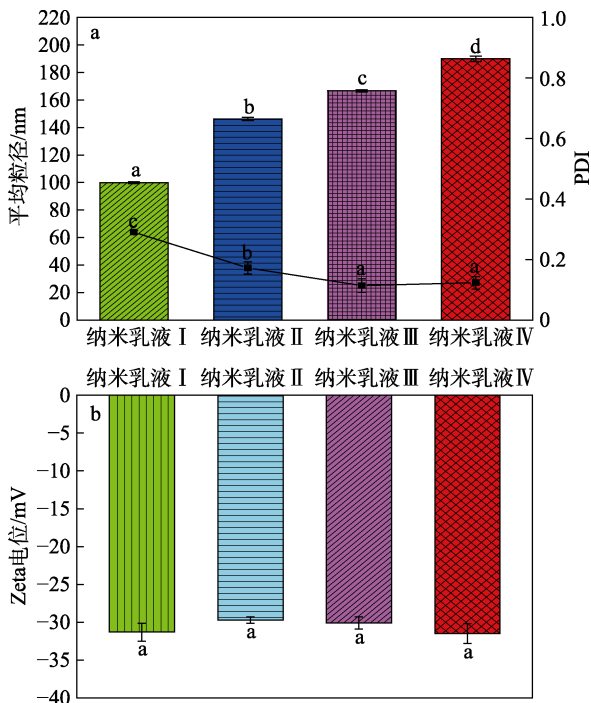
各数据以“平均数±标准差”表示,使用 Origin2021、Excel2010 作图, SPSS Statistics23 软件进行数据处理分析。

## 2 结果与讨论

### 2.1 纳米乳液粒径与 Zeta 电位测量

平均粒径是衡量乳液是否为纳米乳液的直接及

关键指标,纳米乳液平均粒径为20~200 nm,多分散指数(PDI)在0~0.3之间,PDI是反应纳米乳液中粒径均一度的重要参数,通常认为其数值越小,颗粒分布越集中<sup>[20]</sup>。对姜酮酚纳米乳液平均粒径与Zeta电位进行了测试,结果如图2所示。由图2a可知,纳米乳液平均粒径随着菜籽油质量分数的增加呈增大趋势,且具有显著性差异( $p<0.05$ ),分别为(99.88±0.71)、(146.15±1.21)、(166.60±0.78)和(186.87±0.90) nm,说明菜籽油在乳液中的质量分数对纳米乳液粒径具有显著影响。纳米乳液Ⅲ和Ⅳ的粒子分布更集中。由于吐温80在均质过程中迅速吸附到油滴表面并形成保护层以维持乳液空间结构,初始纳米乳液粒径较小,对重力分离有一定的稳定性<sup>[17]</sup>。乳液是由至少两种不相溶的液体(通常是油和水)以一方分散在另一方中的形式组成的胶态分散体<sup>[27-28]</sup>,其中,将油(分散相)分布在水(连续相)中的体系称为水包油型乳液。纳米乳液的粒径大小取决于其组成,包括被包埋的营养素、载体油、乳化剂的种类等。对水包油型纳米乳液而言,纳米乳液中颗粒的半径为油滴核半径与壳层厚度之和<sup>[29]</sup>。因此,在其他条件保持不变(载体油与乳化剂的种类)的情况下,纳米乳液的粒径大小与载体油的质量分数有关。



注:不同字母代表差异显著( $p<0.05$ ),下同。

图2 姜酮酚纳米乳液平均粒径(a)与Zeta电位(b)  
Fig. 2 Mean particle size (a) and Zeta potential (b) of paradol-loaded nanoemulsions

由于离子性乳化剂、矿物质以及生物聚合物吸附于液滴表面,纳米乳液往往带有一定电荷,电荷的正负与大小对于纳米乳液的功能性及稳定性具有

重要意义,比如聚集稳定性、与其他食物成分的相互作用以及黏附在生物表面(如舌头、黏膜层或胃肠道内的其他位置)的能力。纳米乳液的电特性可以通过选择特定的乳化剂来调控,本研究使用的吐温80(聚山梨酯80)是非离子乳化剂,理论不带电荷,即乳液液滴呈电中性。如图2b所示,纳米乳液I~IV的Zeta电位均为负值,且菜籽油质量分数对其没有显著影响,该结果与MA等<sup>[30]</sup>和江连洲等<sup>[24]</sup>的相关研究结果基本一致。有关资料显示<sup>[17,31]</sup>,非离子乳化剂会吸附环境周围带负电的物质,如游离脂肪酸和其他带负电的杂质,并具有优先吸附羟基离子的特性,所以乳液液滴带负电荷。当使用其他载体油,吐温20或吐温80为乳化剂制备纳米乳液时,乳液液滴均呈电负性<sup>[15,17,30,32-33]</sup>。吐温80与吐温20属同类乳化剂,所以吐温系列化合物可能具有吸附带负电杂质的性质。

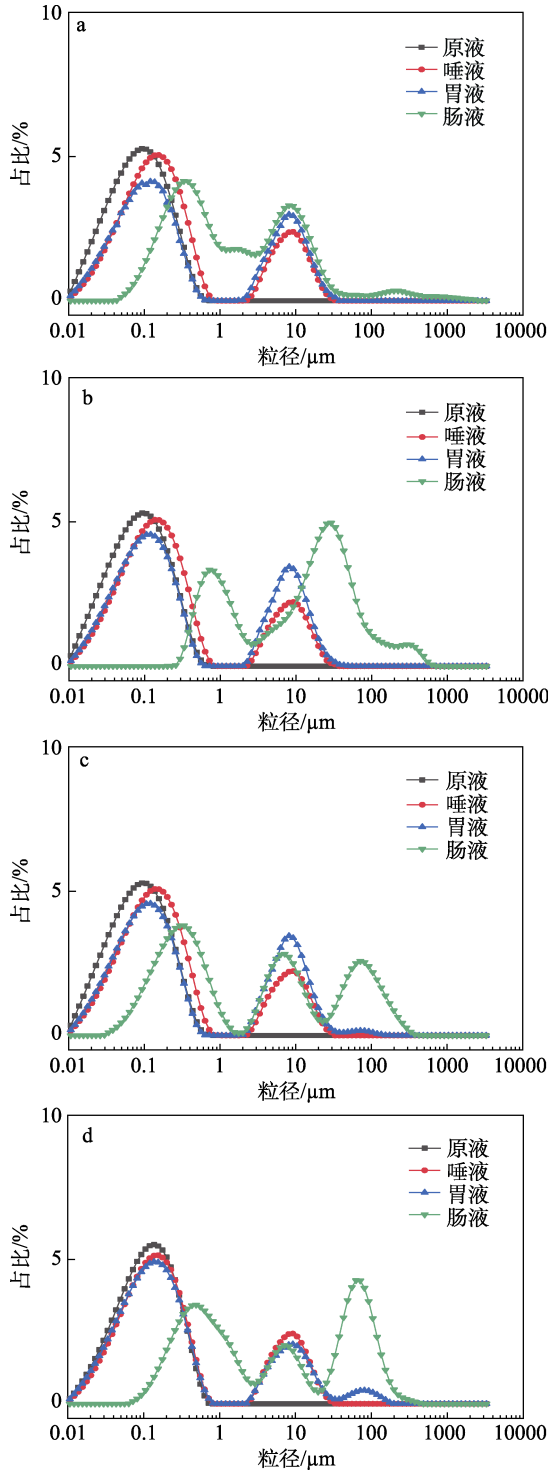
## 2.2 姜酮酚纳米乳液在体外消化过程中粒径分析

为探究纳米乳液在体外消化过程中的粒径变化,对各消化阶段的乳液粒径分布进行了测量,结果如图3所示。由图3可知,随着消化时间的递进,纳米乳液粒径呈增大趋势,由原液中的单峰分布开始,至口腔阶段开始出现第二峰,胃阶段第二峰占比增大,小肠阶段第二峰占比继续增大(纳米乳液I和II)或出现第三峰(纳米乳液III和IV),粒径分布整体增大,该规律适用于纳米乳液I~IV。具体变化情况如下:

口腔阶段:唾液中盐离子和黏蛋白的存在产生了静电屏蔽效应。另外,离子结合过程导致Zeta电位绝对值降低,即液滴间的静电排斥力被削弱<sup>[34]</sup>,乳液液滴产生絮凝作用<sup>[35]</sup>。黏蛋白由于某种桥接或消耗机制会催化液滴絮凝过程<sup>[36-37]</sup>,表现为液滴增大,开始出现双峰粒径分布现象,其他研究也表明,将乳液与盐离子混合时,会导致广泛絮凝作用,产生液滴聚集现象<sup>[38]</sup>。

胃阶段:此阶段的强酸性环境不仅没有将口腔阶段产生的聚集体降解,反而导致乳液液滴进一步聚集,原因在于盐离子与大量 $H^+$ 的存在导致Zeta电位绝对值进一步降低,粒子间静电排斥作用再度削弱,液滴进一步聚集。

小肠阶段:三酰甘油被胰脂肪酶水解为长链游离脂肪酸、单酰甘油,因乳液液滴界面、油相组成改变和液滴合并,引起油滴粒子体积增大,而且消化产物也会混合形成胶体结构,如混合胶束(小)、囊泡(大)和钙盐(大)<sup>[39]</sup>,彻底破坏乳液结构,并降低其对絮凝、合并等聚集现象的稳定性<sup>[17]</sup>,乳液液滴平均粒径大幅增加。



a—纳米乳液 I；b—纳米乳液 II；c—纳米乳液 III；d—纳米乳液 IV  
 图 3 姜酮酚纳米乳液在体外消化过程中的粒径分布  
 Fig. 3 Particle size distributions of paradol-loaded nanoemulsions during *in vitro* digestion

### 2.3 姜酮酚纳米乳液体外消化过程中电位测量

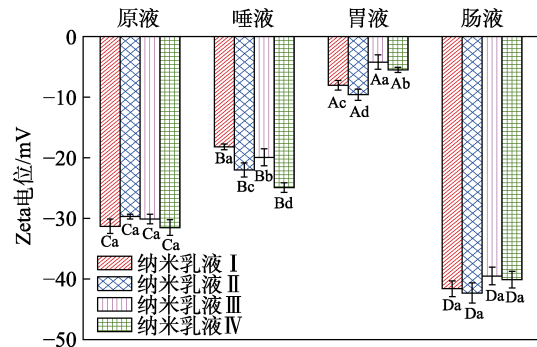
纳米乳液在体外消化阶段 Zeta 电位的变化如图 4 所示。由图 4 可知，纳米乳液 I~IV 电位自原液起，Zeta 电位绝对值在唾液和胃液中降低，在肠液中升高，且该规律适用于 4 种纳米乳液。

口腔阶段：矿物离子屏蔽了脂质颗粒之间的静

电排斥作用（即由于静电屏蔽效应导致液滴 Zeta 电位绝对值下降）。

胃阶段：大量 H<sup>+</sup> 的存在、其他表面活性物质的竞争性代替以及其他带电物质的共吸附作用使液滴外部吐温 80 分子所携带的负电荷被大量中和，同时，胃中存在的盐离子也因为静电屏蔽效应和离子结合影响进一步导致 Zeta 电位绝对值下降<sup>[40]</sup>。

小肠阶段：胆汁盐、磷脂、溶血卵磷脂以及脂肪水解生成的游离脂肪酸这些携带负电荷物质的存在，导致液滴 Zeta 电位绝对值上升。



注：不同大写字母表示同一配方消化阶段差异显著 ( $p < 0.05$ )，不同小写字母表示消化阶段不同配方案差异显著 ( $p < 0.05$ )。

图 4 纳米乳液在体外消化阶段 Zeta 电位的变化  
 Fig. 4 Change in Zeta potential of paradol-loaded nanoemulsions during *in vitro* digestion

### 2.4 乳液消化前后微观结构变化

图 5 为姜酮酚纳米乳液体外消化前后微观结构。

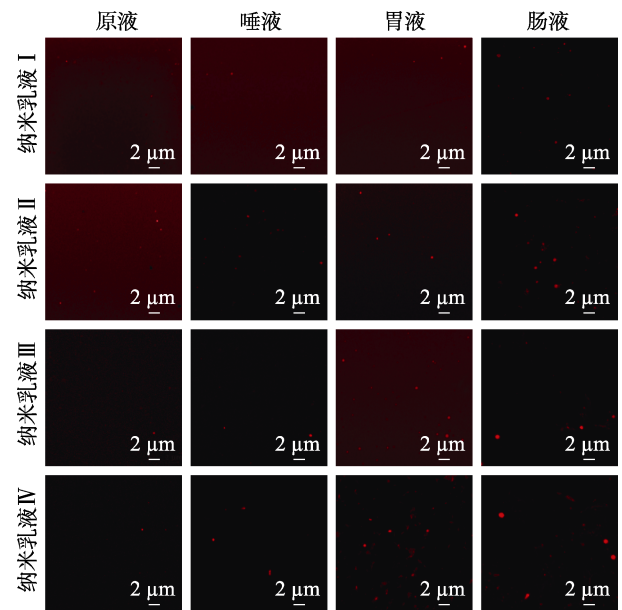


图 5 姜酮酚纳米乳液体外消化前后微观结构  
 Fig. 5 Microstructure of paradol-loaded nanoemulsions before and after simulated gastrointestinal digestion

如图 5 所示，尼罗红可将油脂颗粒染色，在激

光共聚焦显微镜下观察到,纳米乳液各个消化阶段变化规律基本与粒径分布测量结果一致,可证明该研究方法真实可靠。

口腔阶段,由于 Zeta 电位绝对值下降,颗粒间斥力减小,液滴有轻微聚集现象<sup>[41]</sup>,黏蛋白与盐离子的引入也会加剧絮凝<sup>[40]</sup>;胃阶段, H<sup>+</sup> 的大量引入大幅减小 Zeta 电位绝对值,颗粒间斥力进一步减小,聚集情况加重,粒径增大<sup>[40]</sup>;小肠阶段,乳液结构被破坏,无法维持稳定性,液滴大量聚集<sup>[14,39,42]</sup>。

## 2.5 纳米乳液在小肠阶段游离脂肪酸释放率的变化

图 6 为小肠消化阶段游离脂肪酸释放率的变化。

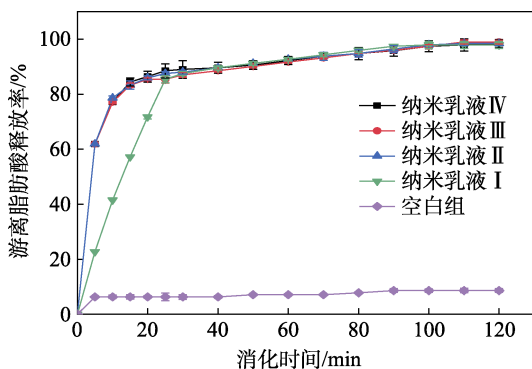


图 6 小肠消化阶段游离脂肪酸释放率变化

Fig. 6 Change of free fatty acids release rate during intestinal digestion

如图 6 所示,加入胰脂肪酶后,脂肪迅速开始水解,一分子三酰甘油水解为一分子单酰甘油和两分子游离脂肪酸,前 30 min 内可释放出 80% 左右游离脂肪酸,此后游离脂肪酸释放速率减缓并趋于稳定,说明脂肪水解反应主要集中在前 30 min。消化结束后,游离脂肪酸释放率均接近 100%,乳液 I~IV 游离脂肪酸释放率依次为 97.90%±1.27%、98.40%±0.75%、99.00%±0.69% 和 98.40%±1.51% ( $p>0.05$ ),说明菜籽油质量分数对于脂肪消化程度没有明显影响。当菜籽油质量分数为 5% 时(纳米乳液 I),前 30 min 内纳米乳液游离脂肪酸释放速率相对较慢,可能是由于该配方中的乳化剂含量过高(质量分数 4%),在消化初期影响了脂肪酶与油脂的接触。油脂质水解程度及速率与其种类及含量都有关系,且先快后慢的水解规律适用于各类脂肪酸<sup>[21]</sup>。长链脂肪酸由于在脂肪酶水解三酰甘油的过程中易吸附到液滴表面,从而妨碍了水解反应,导致反应变慢<sup>[43]</sup>。LV 等<sup>[44]</sup>研究表明,酶促脂解反应中,纳米乳液体系液滴的较小粒径与较大比表面积比其他运载体系具有更高的油脂消化程度,载体油被完全消化也是食品纳米乳液制备的一个必要条件。

现有纳米乳液相关研究中,一部分载体油在消化过程中游离脂肪酸的释放率 $<100%$ <sup>[20]</sup>,且载体油质量分数对游离脂肪酸的释放率有影响<sup>[21]</sup>,导致部分被纳米乳液包埋的营养素在消化道内不能被释放,造成包埋物的浪费,对生物可及率产生一定的影响。根据实验结果,本研究选用的菜籽油在很大程度上避免了营养素的浪费。

## 2.6 纳米乳液递送姜酮酚在体外消化中的生物可及率

图 7 为姜酮酚在不同纳米乳液中的生物可及率。如图 7 所示,姜酮酚在纳米乳液 I~IV 中的生物可及率分别为 61.90%±1.14%、66.80%±1.56%、80.50%±2.50% 和 86.20%±5.40%,比对照组中游离姜酮酚 11.50%±0.20% 的生物可及率有较大的提高 ( $p>0.05$ ),且随菜籽油质量分数的增大,生物可及率逐渐增大。推测当菜籽油质量分数为 20% 时(纳米乳液 IV),纳米乳液在最后的小肠消化阶段,形成更多的胶束,从而能溶解更多的姜酮酚,获得更高的生物可及率<sup>[32,45-46]</sup>。前期实验曾以更高质量分数菜籽油制备乳液,经检测,其平均粒径在 200 nm 以上,即为普通乳液,不具备纳米乳液粒径小且比表面积较大,以及提高消化率、缩短形成溶解营养素的胶束时间、提升游离脂肪酸释放率、在黏液层更快扩散和提高小肠上皮细胞通透性的优点<sup>[17]</sup>,所以不再进行体外消化模拟实验。

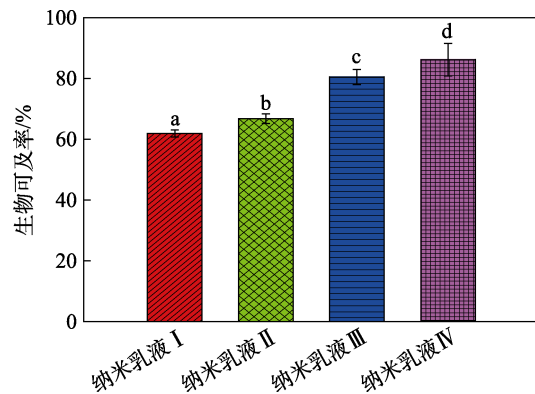


图 7 姜酮酚在不同纳米乳液中的生物可及率

Fig. 7 Bioavailability of paradol incorporated in different nanoemulsion systems

外源物质的生物利用度通常是指摄入生物活性物质时,最终能以活化形态进入体循环的部分。对于亲脂性活性成分而言,生物利用度可简略表示为  $F_M$ 、 $F_B$  和  $F_A$  三者的乘积。其中,  $F_M$  是指生物活性成分在通过胃肠道消化时被代谢成活性状态的部分;  $F_B$  是指生物活性成分从食物基质中释放至消化液有机会被吸收的部分;  $F_A$  是释放的成分通过肠道上皮细胞被吸收的部分<sup>[18,29]</sup>。

研究发现, 营养素需溶解于胃肠道消化液中, 才能被运送至小肠上皮细胞, 获得被吸收的机会, 脂溶性活性物生物利用度较低的重要原因在于其极低的胃肠道水溶液溶解度。包埋活性物质的纳米乳液载体通过消化道, 到达小肠并经小肠消化后, 水解生成游离脂肪酸, 与磷脂、胆盐共同形成可溶解的混合胶束(或其他相关胶体形式<sup>[47-48]</sup>), 混合胶束溶解营养素后, 携带营养素穿过黏液层到达小肠上皮细胞, 胶束中营养素与原始含量的比值, 称为生物可及率, 即生物可利用率<sup>[17,39,49]</sup> ( $F_B$ )。

纳米乳液提高营养素生物可及率的核心机制便是通过小肠消化阶段形成的混合胶束提高脂溶性活性物质的溶解度, 改善化合物因难溶于消化液而造成的生物利用度低下问题。另外, 纳米乳液极小的颗粒可以通过细胞旁或细胞外的机制直接穿过上皮细胞层, 提升吸收效率<sup>[18,27]</sup>。

纳米乳液运载系统能显著提高脂溶性生物活性物质的生物可及率<sup>[11,16-17,20,50-51]</sup>。同时也有研究说明, 生物可及率的提升与以下因素有关: (1) 化合物自身性质, 如白藜芦醇由于较低的脂溶性与水溶性, 纳米乳液对其口服利用度的提升效果不明显<sup>[17]</sup>; (2) 载体油的种类<sup>[21]</sup>, 中链甘油三酯对姜黄素的包埋效果要比长链甘油三酯好, 但在  $V_E$ 、 $\beta$ -胡萝卜素、辅酶 Q 的研究中却得到了相反的结果<sup>[11,15,52]</sup>; (3) 运载体系的粒径, 粒径较小的纳米乳液有更高的生物可及率<sup>[51]</sup>; (4) 乳化剂的选择, 甘油三酯的消化与乳化剂的亲水-亲油平衡值有关, 因而乳化剂的选择会影响到小肠阶段脂肪的消化, 从而通过影响营养物质在胶束中的溶解而对生物可及率产生影响<sup>[53]</sup>。另外, 混合胶束的结构和溶解能力与胆汁盐、磷脂以及脂肪的类型(如游离脂肪酸、单酰甘油)也有一定关联。

### 2.7 纳米乳液储存稳定性

将 4 种纳米乳液进行了常温(25 °C) 30 d 的储存实验, 其间平均粒径变化如图 8 所示。

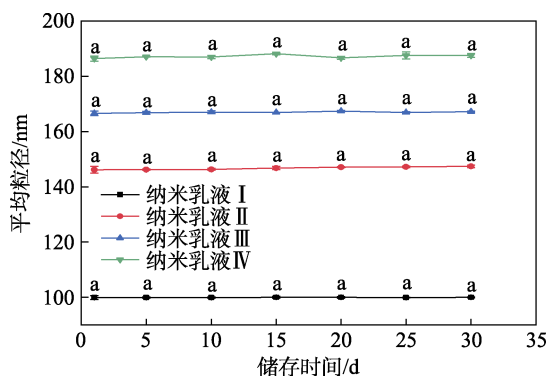


图 8 储存时间对姜酮酚纳米乳液平均粒径的影响

Fig. 8 Influence of storage time on mean particle size of paradol-loaded nanoemulsions

由图 8 可知, 平均粒径无明显变化 ( $p>0.05$ ), 且未发生破乳现象, 说明稳定性相对良好。文献<sup>[16,33]</sup>研究表明, 纳米乳液在低温(4 °C)和常温储存下, 粒径稳定性良好。但高温易导致乳液体系分子运动加剧, 液滴碰撞几率增加, 更容易发生絮凝现象<sup>[33]</sup>。所以若有需要, 纳米乳液须在常温或低温且恒定温度下储存, 以避免破乳现象的发生, 出现破乳现象的乳液不可再用于后续实验, 须重新制备。

乳液是一种热力学不稳定体系, 因此在一段时间后会由于一系列物理化学机制导致结构分解, 此为破乳现象, 不稳定机制包括重力分离、液滴聚集(包括絮凝、合并)以及奥氏熟化<sup>[54]</sup>。

## 3 结论

本研究以吐温 80 为乳化剂、菜籽油为载体油, 采用高压均质法常规工艺制备了姜酮酚纳米乳液, 考察了菜籽油质量分数对乳液粒径、Zeta 电位、游离脂肪酸释放率和生物可及率的影响, 探究载体油质量分数对纳米乳液各理化性质的影响机制。结果表明:

(1) 在乳化剂质量分数一定时, 乳液粒径随载体油质量分数增加而增大, Zeta 电位则无明显差异。

(2) 当菜籽油质量分数过小, 即乳化剂过量时, 乳液较黏稠, 会减缓小肠阶段脂肪颗粒的消化速度, 但不影响最终的消化程度, 且各配方游离脂肪酸释放率均接近 100%, 说明该包埋体系不会因无法水解造成营养素无法释放而导致浪费, 甚至影响生物可及率。

(3) 菜籽油质量分数的增大会提升混合胶束的浓度, 从而获得更高的生物可及率, 菜籽油质量分数为 20%时, 纳米乳液 IV 能获得更高的生物可及率 ( $86.20\% \pm 5.40\%$ ); 除对生物可及率的显著提高以外, 纳米乳液包埋体系, 对姜酮酚的辛辣刺激有一定的缓释作用, 能改善该物质的适口性。

另外, 还需要使用多种载体油及乳化剂构建纳米乳液, 筛选出对姜酮酚生物可及率提升效果更好的制备工艺与配方。

### 参考文献:

- [1] SETOFUCHI S, WATASTE D, NAGATA-AKAHO N, *et al.* Pharmacokinetics of paradol analogues orally administered to rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(9): 1932-1937.
- [2] KIM H J, KIM I S, REHMAN S U, *et al.* Effects of 6-paradol, an unsaturated ketone from gingers, on cytochrome P450-mediated drug metabolism[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(8): 1826-1830.
- [3] ILIC N M, DEY M, POULEV A A, *et al.* Anti-inflammatory activity of grains of paradise (*Aframomum melegueta* Schum) extract[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(43): 10452-10457.
- [4] MARIADOSS A V, KATHIRESAN S, MUTHUSAMY R, *et al.* Protective effects of [6]-paradol on histological lesions and

- immunohistochemical gene expression in DMBA induced hamster buccal pouch carcinogenesis[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*: APJCP, 2013, 14(5): 3123-3129.
- [5] IWAMI M, MAHMOUD F A, SHIINA T, *et al.* Extract of grains of paradise and its active principle 6-paradol trigger thermogenesis of brown adipose tissue in rats[J]. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 2011, 161(1/2): 63-67.
- [6] WEI C K, TSAI Y H, KORINEK M, *et al.* 6-Paradol and 6-shogaol, the pungent compounds of ginger, promote glucose utilization in adipocytes and myotubes, and 6-paradol reduces blood glucose in high-fat diet-fed mice[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(1): 168.
- [7] MOHAMMED A, GBONJUBOLA V A, KOORBANALLY N A, *et al.* Inhibition of key enzymes linked to type 2 diabetes by compounds isolated from *Aframomum melegueta* fruit[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2017, 55(1): 1010-1016.
- [8] YAMAGUCHI K, MITSUNAGA T, YAMAUCHI K. 6-Paradol and its glucoside improve memory disorder in mice[J]. *Food & Function*, 2020, 11(11): 9892-9902.
- [9] SHIVRAJ H N, SE W P. Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds[J]. *Industrial Crops and Products*, 2015, 70: 238-244.
- [10] ZHENG J K, LI Y, SONG M Y, *et al.* Improving intracellular uptake of 5-demethyltangeretin by food grade nanoemulsions[J]. *Food Research International*, 2014, 62: 98-103.
- [11] YANG Y, MCCLEMENTS D J. Vitamin E bioaccessibility: Influence of carrier oil type on digestion and release of emulsified  $\alpha$ -tocopherol acetate[J]. *Food Chemistry*, 2013, 141(1): 473-481.
- [12] LI D Q (李德强), ZHANG J Q (张佳琪), LI J (李君), *et al.* Progress of pectin modification and its application in drug delivery carriers[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(11): 2171-2180.
- [13] ZHANG Y, SHANG Z H, GAO C H, *et al.* Nanoemulsion for solubilization, stabilization, and *in vitro* release of pterostilbene for oral delivery[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(4): 1000-1008.
- [14] JIANG S P, HE S N, LI Y L, *et al.* Preparation and characteristics of lipid nanoemulsion formulations loaded with doxorubicin[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, 8: 3141-3150.
- [15] QIAN C, DECKER E A, XIAO H, *et al.* Nanoemulsion delivery systems: Influence of carrier oil on  $\beta$ -carotene bioaccessibility[J]. *Food Chemistry*, 2012, 135(3): 1440-1447.
- [16] KOU X R (寇兴然). High effective preparation of shogaols and mechanistic study of nanoemulsion improving their absorption[D]. Wuxi: Jiangnan University (江南大学), 2018.
- [17] SUN Y, XIA Z Y, ZHENG J K, *et al.* Nanoemulsion-based delivery systems for nutraceuticals: Influence of carrier oil type on bioavailability of pterostilbene[J]. *Journal of Functional Foods*, 2015, 13: 61-70.
- [18] YAO M F, MCCLEMENTS D J, XIAO H. Improving oral bioavailability of nutraceuticals by engineered nanoparticle-based delivery systems[J]. *Current Opinion in Food Science*, 2015, 2: 14-19.
- [19] WANG Y X (王珂璇). Fabrication and characterization of nanoemulsion system for ceramide[D]. Wuxi: Jiangnan University (江南大学), 2021.
- [20] LI C Y (李朝阳), DOU Z Y (窦中友), ZHANG L P (张丽萍). Effect of carrier oil on physicochemical stability and bioavailability of quercetin nanoemulsion[J]. *Food Science (食品科学)*, 2021, 42(12): 85.
- [21] KASHIFA A, LI Y, MCCLEMENTS D J, *et al.* Nanoemulsion- and emulsion-based delivery systems for curcumin: Encapsulation and release properties[J]. *Food Chemistry*, 2012, 132(2): 799-807.
- [22] CHENG Z (程喆), PAN S Y (潘思轶). Digestion characteristics of naringin-loaded nanoemulsion delivery systems[J]. *Food Science (食品科学)*, 2020, 41(20): 7-13.
- [23] MAYER S, WEISS J, MCCLEMENTS D J. Vitamin E-enriched nanoemulsions formed by emulsion phase inversion: Factors influencing droplet size and stability[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2013, 402: 122-130.
- [24] JIANG L Z (江连洲), MA C F (马春芳), LIU B H (刘宝华), *et al.* Formation and stability of fish oil enriched biocompatible nano-emulsion[J]. *Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery (农业机械学报)*, 2018, 49(10): 387-395.
- [25] SILVA H D, POEJO J, PINHEIRO A C, *et al.* Evaluating the behaviour of curcumin nanoemulsions and multilayer nanoemulsions during dynamic *in vitro* digestion[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 48: 605-613.
- [26] LEVITA J, SYAFITRID M, SUPU R D, *et al.* Pharmacokinetics of 10-gingerol and 6-shogaol in the plasma of healthy subjects treated with red ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) suspension[J]. *Biomedical Reports*, 2018, 9(6): 474-482.
- [27] MCCLEMENTS D J. Edible nanoemulsions: Fabrication, properties, and functional performance[J]. *Soft Matter*, 2011, 7(6): 2297-2316.
- [28] ZHANG Z Y, JIANG Q Y, SUN N, *et al.* Progress on preparation and application of stimuli-responsive Pickering emulsion[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(2): 259-268.
- [29] MCCLEMENTS D J, RAO J J. Food-grade nanoemulsions: Formulation, fabrication, properties, performance, biological fate, and potential toxicity[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2011, 51(4): 285-330.
- [30] MA P H, ZENG Q H, TAI K D, *et al.* Preparation of curcumin-loaded emulsion using high pressure homogenization: Impact of oil phase and concentration on physicochemical stability[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2017, 84: 34-46.
- [31] LI Y, XIAO H, MCCLEMENTS D J. Encapsulation and delivery of crystalline hydrophobic nutraceuticals using nanoemulsions: Factors affecting polymethoxyflavone solubility[J]. *Food Biophysics*, 2012, 7(4): 341-353.
- [32] YAO M F, XIAO H, MCCLEMENTS D J. Delivery of lipophilic bioactives: Assembly, disassembly, and reassembly of lipid nanoparticles[J]. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2014, 5(1): 53-81.
- [33] ZENG Q H (曾庆哈), MA P H (马培华), TAI K D (邵克东), *et al.* Effect of different emulsifier type on physicochemical stability of curcumin emulsion[J]. *Journal of Nuclear Agricultural Sciences (核农学报)*, 2019, 33(3): 330-336.
- [34] FAN Y (樊晔), WANG Q Y (王俏瑶), FANG Y (方云). Van der Waals emulsions stabilized solely by hydrophilic nano-silica particles[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(8): 1570-1575.
- [35] SINGH H, SARKAR A. Behaviour of protein-stabilised emulsions under various physiological conditions[J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2011, 165(1): 47-57.
- [36] SILLETTI E, VINGERHOEDS M H, NORDE W, *et al.* The role of electrostatics in saliva-induced emulsion flocculation[J]. *Food Hydrocolloids*, 2007, 21(4): 596-606.
- [37] VINGERHOEDS M H, BLIJDENSTEIN T B J, ZOET F D, *et al.* Emulsion flocculation induced by saliva and mucin[J]. *Food Hydrocolloids*, 2005, 19(5): 915-922.
- [38] RAO J J, MCCLEMENTS D J. Food-grade microemulsions, nanoemulsions and emulsions: Fabrication from sucrose monopalmitate & lemon oil[J]. *Food Hydrocolloids*, 2011, 25(6): 1413-1423.
- [39] RAO J J, DECKER E A, XIAO H, *et al.* Nutraceutical nanoemulsions: Influence of carrier oil composition (digestible versus indigestible oil) on  $\beta$ -carotene bioavailability[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2013, 93(13): 3175-3183.
- [40] QAZI H J, YE A Q, ACEVEDO-FANI A, *et al.* *In vitro* digestion of curcumin-nanoemulsion-enriched dairy protein matrices impact of the type of gel structure on the bioaccessibility of curcumin[J]. *Food Hydrocolloids*, 2021, 117: 106692.
- [41] ZHENG B J, PENG S F, ZHANG X Y, *et al.* Impact of delivery system type on curcumin bioaccessibility: Comparison of curcumin-loaded nanoemulsions with commercial curcumin



- supplements[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(41): 10816-10826.
- [42] MUN S H, DECKER E A, MCCLEMENTS D J. Influence of emulsifier type on *in vitro* digestibility of lipid droplets by pancreatic lipase[J]. *Food Research International*, 2007, 40(6): 770-781.
- [43] SEK L, ORTER C J H, KAUKONEN A M. Evaluation of the *in vitro* digestion profiles of long and medium chain glycerides and the phase behaviour of their lipolytic products[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2001, 54: 29-41.
- [44] LV M W, CAO Y, HO C T, *et al.* Development of organogel-derived capsaicin nanoemulsion with improved bioaccessibility and reduced gastric mucosa irritation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(23): 4735-4741.
- [45] HUO T Y, FERRUZZI M G, SCHWARTZ S J. Impact of fatty acyl composition and quantity of triglycerides on bioaccessibility of dietary carotenoids[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55: 8950-8957.
- [46] THAKKAR S K, MAZIYA-DIXON B, DIXON A G O, *et al.*  $\beta$ -Carotene micellarization during *in vitro* digestion and uptake by caco-2 cells is directly proportional to  $\beta$ -carotene content in different genotypes of cassava[J]. *The Journal of Nutrition*, 2007, 137(10): 2229-2233.
- [47] POUTON C W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 29(3/4): 278-287.
- [48] MCCLEMENTS D J, DECKER E A, PARK Y. Controlling lipid bioavailability through physicochemical and structural approaches[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2009, 49(1): 48-67.
- [49] WANG Z J (王中江), ZHANG X Y (张潇元), CHE J L (车佳玲). Investigation on digestion law and stability of peppermint oil nanoemulsion[J]. *Transactions of the Chinese Society for Agricultural Machinery (农业机械学报)*, 2018, 49(10): 381-386, 426.
- [50] OZTURK B, ARGIN S, OZILGEN M, *et al.* Nanoemulsion delivery systems for oil-soluble vitamins: Influence of carrier oil type on lipid digestion and vitamin D<sub>3</sub> bioaccessibility[J]. *Food Chemistry*, 2015, 187: 499-506.
- [51] SALVIA-TRUJILLO L, QIAN C, MARTIN-BELLOSO O, *et al.* Influence of particle size on lipid digestion and  $\beta$ -carotene bioaccessibility in emulsions and nanoemulsions[J]. *Food Chemistry*, 2013, 141(2): 1472-1480.
- [52] CHO H T, SALVIA-TRUJILLO L, KIM J, *et al.* Droplet size and composition of nutraceutical nanoemulsions influences bioavailability of long chain fatty acids and coenzyme Q10[J]. *Food Chemistry*, 2014, 156: 117-122.
- [53] SPERANZA A, CORRADINI M G, HARTMAN T G, *et al.* Influence of emulsifier structure on lipid bioaccessibility in oil-water nanoemulsions[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(26): 6505-6515.
- [54] MCCLEMENTS D J. *Food emulsions principles, practices, and techniques*, 3rd[M]. Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2016.
- (上接第 1756 页)
- [43] TERASAWA N, MONOBE H, KIYOHARA K, *et al.* Fluorination effect of the peripheral chains on the mesomorphic properties in discotic liquid crystals of hexasubstitutedtriphenylene[J]. *Chemistry Letters*, 2003, 32(3): 214-215.
- [44] UMESH C P, MARCELIS A T M, ZUILHOF H. Fluorine-containing triphenylenes. Liquid crystalline properties and surface ordering[J]. *Liquid Crystals*, 2014, 41(12): 1911-1922.
- [45] UMESH C P, MARCELIS A T M, ZUILHOF H. Ordering properties of columnar discotic triazines containing three pendant triphenylenes with four or five fluorinated tails[J]. *Liquid Crystals*, 2015, 42(10): 1450-1459.
- [46] UMESH C P, GANGARAPU S, MARCELIS A T M, *et al.* Discotic liquid crystalline tris(hexahexyloxytriphenylene)triazines with separate columns of triphenylene and triazine cores[J]. *Liquid Crystals*, 2014, 41(12): 1862-1872.
- [47] SOSA-VARGAS L, NEKELSON F, OKUDA D, *et al.* Liquid crystalline and charge transport properties of novel non-peripherally octasubstituted perfluoroalkylated phthalocyanines[J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2015, 3(8): 1757-1765.
- [48] BELVISO S, CAMMAROTA F, ROSSANO R, *et al.* Effect of polyfluorination on self-assembling and electronic properties of thioalkyl-porphyrines[J]. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2015, 19: 1-11.
- [49] HOUTEM M H C J V, BENASKAR F, FITIE C F C, *et al.* Helical self-assembly and co-assembly of fluorinated, preorganized discotics [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, 10(30): 5898-5908.
- [50] QIAN K, QIAO R, CHEN S, *et al.* Enhanced permittivity in polymer blends *via* tailoring the orderliness of semiconductive liquid crystalline polymers and intermolecular interactions[J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2020, 8(25): 8440-8450.
- [51] ANDRÉ V, GILIANDRO F, WALLISON C, *et al.* Nematic triphenyltriazine triesters and the induction of the columnar mesophase by fluorine substitution[J]. *Chemistry—A European Journal*, 2021, 27, 9003-9010.
- [52] KOUWER P H J, PICKEN S J, MEHL G H. Local lamellar organisation of discotic mesogens carrying fluorinated tails[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2007, 17(39): 4196-4203.
- [53] CIASTEK-ISKRZYCKA S, GERDING J, KASZYŃSKI P, *et al.* Mesogenic behaviour of isomeric bent-core 6-oxoverdazyls: 1, 3-*vs* 1, 5-substitution pattern[J]. *Liquid Crystals*, 2018, 45(9): 1366-1376.
- [54] CIASTEK S, SZYMAŃSKA K, KASZYŃSKI P, *et al.* Smectic behaviour of methyl 4-alkoxybenzoates with a partially fluorinated alkyl chain[J]. *Liquid Crystals*, 2017, 45(1): 11-21.
- [55] PARK J, LEE C W, PARK J H, *et al.* Capacitive organic anode based on fluorinated-contorted hexabenzocoronene: Applicable to lithium-ion and sodium-ion storage cells[J]. *Advanced Science*, 2018, 5(12): 1801365.
- [56] MUHAMMAD I, YOUNIS U, XIE H, *et al.* Triphenylene and tetracene based porous sheet: Stability and electronic properties[J]. *Computational Materials Science*, 2020, 176: 109529.
- [57] DING K, WANG Y, SHAN T, *et al.* Propeller-like acceptors with difluorideperylene diimides for organic solar cells[J]. *Organic Electronics*, 2020, 78: 105569.
- [58] ZHOU Q, GAO Y, CAI C, *et al.* Dually-passivated perovskite solar cells with reduced voltage loss and increased super oxide resistance[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021, 60(15): 8303-8312.
- [59] CAO L Y, LI J J, ZHU Z Q, *et al.* Stable and efficient near-infrared organic light-emitting diodes employing a platinum(II) porphyrin complex[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(50): 60261-60268.
- [60] LI H F, CHEN J L, YI L F, *et al.* Easily synthesized pyrene-based nonfullerene acceptors for efficient organic solar cells[J]. *Synthetic Metals*, 2021: 116904.
- [61] KITAMURA T, OUYO T, HIRAI Y, *et al.* Organic electroluminescent element, compound and material for organic electroluminescent element capable of being used therefor, light emitting device, display device, and illumination device, each using the element: US10903428B2[P]. 2021-01-26.