

透明质酸疏水自组装纳米粒的制备及其负载虎杖苷的抗氧化活性研究

杨晨, 杨月蕙, 杨思敏, 彭效明, 管洁, 居瑞军*

(恩泽生物质精细化工北京市重点实验室, 北京石油化工学院, 北京 102617)

摘要:通过透明质酸与硬脂酸的酯化反应合成透明质酸硬脂酸酯(HASA)。采用薄膜水化法制备 HASA 空白与载药纳米粒,将虎杖苷包入纳米粒中,通过引入薄荷醇提高纳米粒跨越血脑屏障能力,最终制备出 HASA/PD-Men。利用透射电镜(TEM)、粒度仪对空白纳米粒和 HASA/PD-Men 的形态及粒径进行分析,并利用 HT22 细胞模型考察了纳米粒对细胞存活率的影响。结果表明,HASA/PD-Men 在 1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下不具有细胞毒性,且在相同浓度下显著上调了抗氧化基因 Nrf2、SOD 和 HO-1 的表达,显示出较强的抗氧化和神经保护潜力。HASA/PD-Men 在保护神经细胞以及治疗脑部疾病中具有潜在的应用价值。

关键词:透明质酸;虎杖苷;抗氧化活性;纳米载体;神经保护

中图分类号:R943

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2025)06-0164-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2025.06.028

Preparation of hydrophobic self-assembled hyaluronic acid-based nanoparticles and study on their antioxidant activity in loading with polydatin

YANG Chen, YANG Yue-hui, YANG Si-min, PENG Xiao-ming, GUAN Jie, JU Rui-jun*

(Beijing Key Laboratory of Enze Biomass Fine Chemicals, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China)

Abstract: Hyaluronic acid stearate (HASA) is synthesized through the esterification between hyaluronic acid and stearic acid. HASA blank and drug-loaded nanoparticles are prepared via thin film hydration method. Polydatin is encapsulated into the nanoparticles, and the ability of the nanoparticles to cross the blood-brain barrier is improved by adding menthol, and finally HASA/PD-Men are prepared. The morphology and particle size of blank HASA nanoparticles and HASA/PD-Men are analyzed by means of transmission electron microscopy (TEM) and particle size analyzer, and the influence of nanoparticles on cell survival rate is evaluated by using HT22 cell model. Results show that HASA/PD-Men has not cytotoxicity at 1 $\mu\text{mol/L}$, and significantly regulates up the expression of antioxidant genes such as Nrf2, SOD and HO-1 at the same concentration, showing strong antioxidant and neuro-protection potential. HASA/PD-Men has potential applications in the protection of nerve cells and the treatment of brain diseases.

Key words: hyaluronic acid; polydatin; antioxidant activity; nanocarrier; neuro-protection

神经元是人体中最易受氧化应激影响的细胞之一。氧化应激由细胞代谢产生的活性氧(ROS)过度积累引起,导致神经细胞功能受损,增加神经退行性疾病的患病风险^[1-3]。虎杖苷作为一种提取物来源于中药虎杖,是一种天然的抗氧化剂,具有清除自由基和调节抗氧化酶活性的潜力^[4]。水溶性差和体内代谢快是限制虎杖苷临床应用的主要问题,通过将其制成纳米制剂可以解决上述问题,但传统的纳米制剂中会添加表面活性剂,使得纳米粒存在一定的细胞毒性。因此,开发低毒性虎杖苷纳米制剂很有必要。

透明质酸(HA)是一种由 D-葡萄糖醛酸和 N-

乙酰氨基葡萄糖单元构成的多糖,因其优异的生物相容性和丰富的修饰位点,广泛用于药物递送领域。冯旭晨等^[5]用单油酸甘油酯修饰 HA 制备出一种两亲性聚合物,并用其负载阿霉素构建载药纳米粒,该纳米粒具有一定的 pH 敏感性及靶向抗肿瘤能力。透明质酸基纳米载体可以结合肿瘤细胞表面 CD44 受体,使得药物的靶向性增强、毒性减少。陈诗端^[6]利用酯化反应将 HA 与青蒿琥酯结合,通过自组装形成纳米粒,体内实验证明该纳米粒可以通过 CD44 受体的特异性进入肿瘤细胞内,诱导肿瘤细胞凋亡。

血脑屏障(BBB)是一种生物屏障,可以选择性

收稿日期:2024-08-29;修回日期:2025-04-07

基金项目:国家自然科学基金项目(21406015);北京市教委科技计划一般项目(KM202210017011, KM202310017009);北京石油化工学院校内学科平台建设项目(2019XK006);北京石油化工学院交叉科研探索项目(BIPTCSF-2023008);北京石油化工学院致远科研基金(2023013);北京市科协青年人才托举工程项目(BYESS2023259);大学生创新创业训练计划项目(2024J00293, 2024J00276)

作者简介:杨晨(2000-),男,硕士生,研究方向为天然产物与药物递送, yangchen2000521@126.com;居瑞军(1986-),男,博士,副教授,研究方向为天然产物与药物递送,通讯联系人, juruijun@bipt.edu.cn。

地过滤掉血浆中的溶质,在保护大脑的同时,也限制了药物的进入。研究发现,芳香类化合物具有引药上行的功效,可以增强 BBB 的通透性。Liang 等^[7]制备了薄荷醇修饰的 BSA 纳米粒,这种纳米粒具有跨越 BBB 的能力,使得药物特异性地积累在脑胶质瘤细胞内。

笔者以透明质酸疏水自组装纳米粒(HASA)为纳米递送载体、虎杖苷为抗氧化药物、薄荷醇为芳香剂,制备一种同时负载虎杖苷与薄荷醇的复合纳米粒,以此来改善虎杖苷的溶解性,提高跨越 BBB 能力,并用小鼠海马神经元细胞(HT22)评价其抗氧化能力及其相关作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

主要试剂:透明质酸钠(HA)、虎杖苷(Polydatin),大连美伦生物技术有限公司生产;硬脂酸(Stearic Acid),天津永大化学试剂有限公司生产;*N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC),北京百灵威科技有限公司生产;4-二甲氨基吡啶(DMAP)、薄荷醇(Menthol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、DMSO,上海阿拉丁生化科技有限公司生产;三乙胺、吐温 80,国药集团化学试剂有限公司生产;DMEM 培养基、磷酸盐缓冲溶液,中生奥邦生物科技研究有限公司生产;逆转录试剂盒,武汉赛维尔生物科技有限公司生产。

细胞系:小鼠神经元细胞 HT22 细胞,中生奥邦生物科技研究有限公司生产。

主要仪器:R-1005 型旋转蒸发仪,郑州长城科工贸有限公司生产;JY96-IIIN 超声波粉碎机,东莞洛泰精密仪器有限公司生产;JEM-2100F 型透射电子显微镜,日立高新技术公司生产;Thermo Nicolet IS5 傅里叶变换红外光谱仪,美国 Thermo Fisher 公司生产;Bruker AVANCE III 400M 核磁共振光谱仪,德国 Bruker 公司生产;Waters Alliance e2695 高效液相色谱仪,美国 Waters 公司生产;NanoBrook 90Plus Zeta 粒度仪,美国 Brookhaven 公司生产;InfiniteF50 酶标仪,瑞士 Tecan 公司生产;聚合酶链反应仪(PCR),伯乐生命医学产品有限公司生产。

1.2 透明质酸硬脂酸酯(HASA)的合成与表征

HASA 的合成过程参考文献[8]并稍作改进。精密称量硬脂酸(1 420 mg)、*N,N'*-二环己基碳二亚胺(1 030 mg)和 4-二甲氨基吡啶(48.8 mg)加入到 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中超声溶解,加入 1 mL 三乙胺调节 pH。取 HA(500 mg)溶解于

50 mL 纯水中,加入 2 g 吐温 80,搅拌均匀。在 30℃ 条件下,将有机溶液逐滴加入到 HA 溶液中反应 48 h。反应结束后,过滤所得溶液,并将滤液转移至透析袋中(截留分子质量为 8 000~14 000 Da),用纯水透析 48 h,每 8 h 换水。透析液经 95%乙醇溶液沉淀,4℃ 条件下静置过夜,收集沉淀后冷冻干燥得到 HASA。通过傅里叶红外光谱仪(FT-IR)及核磁共振光谱仪(NMR)对产物结构进行分析。

1.3 HASA 自组装纳米粒的制备

精密称量 10 mg 的 HASA 溶解于 30 mL 纯甲醇溶液,并将溶液转移至 50 mL 圆底烧瓶中。温度为 40℃、压力为 0.01 MPa 条件下旋转蒸发 40 min,于烧瓶底部形成均匀的白色薄膜。随后加入 5 mL 纯水,旋转加热 40 min 使薄膜完全溶解,超声探头处理 5 min,得到 HASA 自组装纳米粒。制备好的溶液置于 4℃ 保存。

1.4 虎杖苷与薄荷醇载药纳米粒(HASA/PD-Men)的制备

精密称量 10 mg HASA 溶解于 20 mL 纯甲醇溶液,随后加入虎杖苷(0.4 mg)与薄荷醇(0.1 mg)的甲醇溶液,使总体积为 30 mL。将混合溶液转移至圆底烧瓶,温度为 40℃、压力为 0.01 MPa 条件下旋转蒸发 40 min,于烧瓶底部形成均匀的白色薄膜。加入 5 mL 纯水,旋转加热 40 min 使薄膜完全溶解,超声探头处理 5 min,得到 HASA/PD-Men 自组装纳米粒。制备好的溶液置于 4℃ 保存。

1.5 纳米粒的形态表征

通过粒度分析仪测定 HASA 空白及载药纳米粒的粒径及多分散指数(PDI)。通过透射电子显微镜(TEM)观察空白纳米粒 HASA 的形态,取 30 μL 新制备的纳米粒溶液滴于铜网上,静置并挥干水分,滴加磷钨酸溶液染色,并在红外灯下烘干 10 min,上镜观察。

1.6 虎杖苷含量测定

利用高效液相色谱仪(HPLC)分析虎杖苷的含量,色谱条件为:C18 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流速为 1 mL/min,流动相 A 为 23%乙腈,流动相 B 为 77%纯水,柱温为 30℃,检测波长为 306 nm,进样量为 10 μL,运行时间为 20 min。

标准品溶液的制备及检测:准确称取 10.07 mg 虎杖苷标准品溶解于 10 mL 甲醇中,梯度稀释,得到质量浓度为 1.12~56 μg/mL 的标准品溶液。标准品溶液按上述色谱条件打入液相。以标准品溶液质量浓度为自变量 X (μg/mL),峰面积为因变量 Y ,建

立标准曲线。

样品溶液制备及检测:取 1 mL 载药纳米粒溶液,按体积比 1:1 加入甲醇裂解,用 0.45 μm 滤膜过滤,滤液部分按上述色谱条件打入液相。将所得的峰面积带入标准曲线,计算样品溶液中虎杖苷质量。

1.7 包封率与载药量测定

以虎杖苷为抗氧化药物,采用离心法测定载药纳米粒的包封率。取 1 mL 载药纳米粒溶液,加入 1 mL 甲醇裂解,测定虎杖苷总质量(m)。另取 1 mL 载药纳米粒溶液,12 000 r/min 离心 30 min,收集上清液,测定游离虎杖苷的质量(m_0)。虎杖苷的包封率和载药量的计算式分别为:

$$\text{虎杖苷的包封率} = [(\text{虎杖苷总质量} -$$

$$\text{游离虎杖苷质量}) / \text{虎杖苷质量}] \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{载药量} = [(\text{虎杖苷总质量} - \text{游离虎杖苷质量}) /$$

$$\text{载体与药物质量和}] \times 100\% \quad (2)$$

1.8 细胞存活率测试

选用 HT22 细胞为模型,利用 MTT 法评估空白纳米粒、HASA/PD-Men、虎杖苷及薄荷醇的细胞毒性。将细胞接种于 96 孔板,细胞数为 10 000 个/孔,将孔板放入培养箱,培养条件为 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 。24 h 后取出,向每个孔中加入含有不同浓度药物的培养基,再次放入培养箱中。24 h 后取出,加入 0.5% MTT 溶液,孵育 4 h,溶液吸出后加入 DMSO 溶液溶解结晶,于 490 nm 处检测吸光度。细胞存活率计算式为:

$$\text{细胞存活率} = [(\text{样品孔吸光度} - \text{空白吸光度}) /$$

$$(\text{对照孔吸光度} - \text{空白吸光度})] \times 100\% \quad (3)$$

1.9 抗氧化 mRNA 表达测试

使用 Trizol 法提取细胞总 RNA,并将其逆转录为 cDNA。通过 RT-qPCR 分析 Nrf2、SOD、HO-1 等抗氧化基因的表达变化,以 GAPDH 作为内参进行定量。

1.10 统计学分析

通过 Graphpad prism 软件分析细胞存活率与抗氧化 mRNA 表达测试结果,结果用平均数 \pm 标准差表示。2 组数据对比采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 HASA 合成与表征

硬脂酸中的羧基与 HA 中 *N*-乙酰氨基葡萄糖单元的羟基发生酯化反应,生成透明质酸硬脂酸酯(HASA)。HA 与 HASA 的红外吸收光谱图如图 1

所示。从图 1 中可以看出,HASA 在 1 735 cm^{-1} 处出现新的吸收峰^[9],归属于羰基的伸缩振动,说明反应生成了酯基。与未修饰的 HA 相比,HASA 在 2 800~2 950 cm^{-1} 区域的 C—H 伸缩振动吸收峰显著增强,表明成功引入了长链烷基基团^[10]。

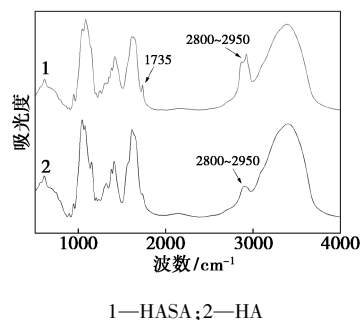


图 1 HASA 与 HA 的 FT-IR 光谱对比

HASA 与 HA 的 $^1\text{H-NMR}$ 图如图 2 所示。从图 2 中可以看出,HA 中 δ 2.02 ppm 为甲基的质子峰, δ 3.2~4.0 ppm 属于多糖碳骨架上的质子。HASA 中 δ 0.87 ppm 处出现了新峰,属于硬脂酸链末端的甲基氢信号^[11], δ 1.27 ppm 处则对应于硬脂酸链中的亚甲基氢信号。结果说明硬脂酸成功接枝到 HA 分子上。

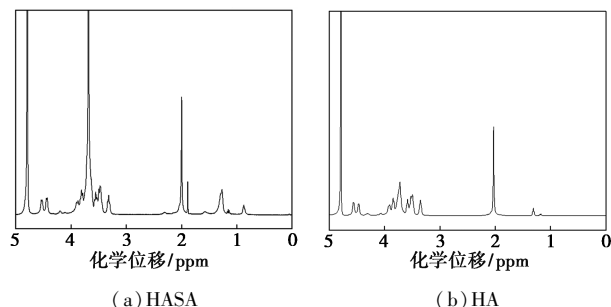


图 2 HASA 与 HA 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图

2.2 纳米粒的粒径与形态

通过薄膜水化法制备 HASA 自组装纳米粒,利用粒度分析仪测定了空白纳米粒的平均粒径和 *PDI*,结果如表 1 所示。从表 1 中可以看出,空白纳米粒的平均粒径为 234 nm,*PDI* 为 0.249,表明纳米粒分布均匀,具有良好的分散性。

表 1 纳米粒的粒径和 *PDI* 测量结果

样品	平均粒径/nm	<i>PDI</i>
HASA	234	0.249
HASA/PD	276	0.255
HASA/PD-Men	388	0.187

HASA 纳米粒的 TEM 图像与粒径分布如图 3 所示。从图 3 中可以看出,空白纳米粒呈规则的球

形结构,粒径约为 15 nm。这与粒度分析仪测得的粒径有所不同,这是由于 TEM 分析时样品处于干燥状态,而粒度分析仪测量的是溶液中的水合状态。此外,TEM 图显示纳米粒表面光滑,无明显聚集现象,进一步验证了纳米粒的高均一性。

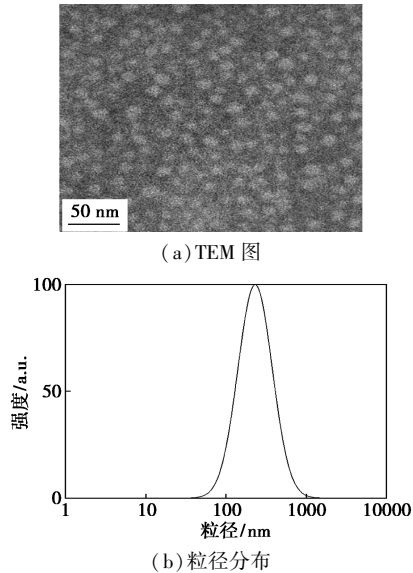


图 3 HASA 纳米粒的 TEM 图像与粒径分布图

与空白纳米粒相比,HASA/PD-Men 的平均粒径增大,分别为 276 nm 和 388 nm。说明药物的包封增加了纳米粒的疏水核心尺寸,同时也影响了形态和稳定性。*PDI* 的略微变化也暗示了药物包封对纳米粒分散性的影响。

HASA/PD-Men 的高包封率和适宜的载药量说明,HASA 有效地隔离了疏水性药物与外界环境,这对于提高药物的生物利用度和延长药效持续时间具有重要作用。

2.3 虎杖苷含量测定与包封率载药量检测

利用 HPLC 测定 HASA/PD-Men 中虎杖苷的质量。标准曲线的峰面积(y)与浓度(x)呈良好的线性关系,回归方程为 $y = 267\ 315x - 320\ 991$,线性范围为 1.12~56 $\mu\text{g}/\text{mL}$,相关系数 $R^2 = 0.999\ 8$ 。

以虎杖苷为抗氧化药物,采用离心法测定包封率和载药量,结果如表 2 所示。从表 2 中可以看出,HASA/PD 的包封率为 96.02%,载药量为 4.64%;而 HASA/PD-Men 的包封率为 95.25%,载药量为 3.66%。高包封率和载药量显示出 HASA/PD-Men 在包封疏水性药物方面的有效性和稳定性。

表 2 HASA/PD 与 HASA/PD-Men 的包封率和载药量

样品	包封率/%	载药量/%
HASA/PD	96.02	4.64
HASA/PD-Men	95.25	3.66

2.4 细胞存活率测试

用 MTT 法对 HT22 细胞进行细胞毒性实验,评估不同浓度的虎杖苷、薄荷醇、空白纳米粒及 HASA/PD-Men 对 HT22 细胞存活率的影响,结果如表 3~6 所示。从表 6 中可以看出,当 HASA/PD-Men 中虎杖苷浓度达到 16 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时,细胞存活率超过 85%;而相同浓度的空白纳米粒及虎杖苷中,细胞存活率分别在 85%、95% 以上。表明 HASA/

表 3 不同浓度的虎杖苷对 HT22 细胞存活率的影响

虎杖苷浓度/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	细胞存活率/%	SD
0.15	0.965	0.0348
0.35	0.905	0.0212
0.625	0.882	0.0097
1.25	0.858	0.0447
2.5	0.856	0.0508
5	0.842	0.0424
10	0.839	0.0463

表 4 不同浓度薄荷醇对 HT22 细胞存活率的影响

薄荷醇浓度/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	细胞存活率/%	SD
0.15	0.938	0.0552
0.35	0.914	0.0376
0.625	0.902	0.0410
1.25	0.886	0.0526
2.5	0.889	0.0444
5	0.816	0.0495
10	0.811	0.0338

表 5 不同浓度空白纳米粒对 HT22 细胞存活率的影响

空白纳米粒浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	细胞存活率/%	SD
0.79	0.940	0.0704
1.57	0.914	0.0351
3.15	0.908	0.0294
6.25	0.845	0.0659
12.5	0.834	0.0447
25	0.827	0.0468
50	0.824	0.0584
100	0.820	0.0350

表 6 不同浓度 HASA/PD-Men 对 HT22 细胞存活率的影响

HASA/PD-Men 浓度/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	细胞存活率/%	SD
0.5	0.998	0.0299
1	0.998	0.0477
2	0.958	0.0888
4	0.909	0.0190
8	0.886	0.0412
16	0.876	0.0444
32	0.869	0.0476
64	0.829	0.0485

PD-Men 在 16 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度范围内对细胞无显著毒性, 显示出良好的安全性。

2.5 抗氧化 mRNA 表达测试

为了进一步探讨 HASA/PD-Men 的抗氧化作用机制, 利用 RT-qPCR 分析 Nrf2、SOD、HO-1 等抗氧化相关基因的表达水平, 结果如表 7 所示。从表 7 中可以看出, 与对照组相比, 在低至中等浓度下, HASA/PD-Men 显著上调了 Nrf2、SOD 和 HO-1 的 mRNA 表达水平, 显示出显著的抗氧化基因激活效应。尤其是在 1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时, 这些基因表达达到峰值, 表明该浓度下的 HASA/PD-Men 具有最佳的抗氧化效果。

表 7 不同浓度 HASA/PD-Men 对 Nrf2、SOD、HO-1 基因表达的影响

基因类型	HASA/PD-Men 浓度/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	细胞存活率/ %	SD
Nrf2	0	1.000	0.2950
	0.1	1.273	0.2520
	1	2.015	0.3290
	10	1.182	0.2060
SOD	0	1.000	0.0743
	0.1	1.267	0.0577
	1	0.950	0.0659
	10	0.945	0.0955
HO-1	0	1.000	0.1050
	0.1	1.985	0.1930
	1	0.682	0.0913
	10	0.626	0.0776

Nrf2 是细胞内主要的抗氧化应答调节因子, 其激活能增强细胞的抗氧化能力, 减少 ROS 引起的细胞损伤^[12]。HASA/PD-Men 在 1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下显著上调了 Nrf2 的表达, 这是由于纳米粒释放的虎杖苷有效地激活了 Nrf2 通路, 增强了细胞的抗氧化防御能力。SOD 是一种抗氧化酶, 可以将细胞代谢产生的活性氧转化为过氧化氢, 从而减少 ROS 对细胞的损伤^[13]。HO-1 通过代谢产生具有抗氧化能力的产物, 如胆红素和一氧化碳, 进一步保护细胞免受氧化应激的影响^[14]。结果表明, HASA/PD-Men 能够通过多重途径增强细胞的抗氧化能力, 具有潜在的神经保护作用。

3 结论

成功合成了透明质酸钠硬脂酸酯 (HASA), 通过 FT-IR 和 NMR 表征结果确认了硬脂酸的成功接

枝。采用薄膜分散法制备 HASA 空白纳米粒与载药纳米粒 HASA/PD-Men, 利用粒度仪与透射电镜 TEM 对纳米粒进行表征, 发现其结构呈现球形且分布均匀。通过离心法检测 HASA/PD-Men 的包封率与载药量分别为 95.25%、3.6%。细胞分子生物学实验表明, HASA/PD-Men 在 1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下不具有细胞毒性, 展现出显著的抗氧化活性, 上调了 Nrf2、SOD 和 HO-1 等关键抗氧化基因的表达。该纳米载药系统展示了良好的抗氧化潜力, 为保护神经细胞提供了新的可能。

参考文献

- [1] Neil R S. Energy metabolism, oxidative stress and neuronal degeneration in alzheimer's disease [J]. *Neurodegeneration*, 1996, 5(4): 435-440.
- [2] Ramos-González E J, Bitzer-Quintero O K, Ortiz G, et al. Relationship between inflammation and oxidative stress and its effect on multiple sclerosis [J]. *Neurología*, 2024, 39(3): 292-301.
- [3] Rimil G R, Pravat K M, Joseph C M. Oxidative stress occurs prior to amyloid A β plaque formation and tau phosphorylation in alzheimer's disease: Role of glutathione and metal ions [J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2023, 14(17): 2944-2954.
- [4] 靳亚静, 党玲玲, 陈希瑜, 等. 虎杖苷抗氧化活性研究进展 [J]. *天津中医药大学学报*, 2024, 43(4): 333-340.
- [5] 冯旭晨, 武毓琦, 郭琳, 等. 载阿霉素透明质酸聚合物纳米粒的构建及其体外性质研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(6): 1232-1238.
- [6] 陈诗端. CD44 受体靶向的青蒿琥酯-透明质酸纳米载药系统的制备与性能研究 [D]. 厦门: 厦门大学材料工程学院, 2020.
- [7] Liang J M, Zhu Y, Gao C F, et al. Natural brain penetration enhancer-modified albumin nanoparticles for glioma targeting delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(36): 30201-30213.
- [8] 石梦琳, 刘力嘉, 尚亚卓, 等. 疏水改性透明质酸的制备及性能 [J]. *日用化学工业*, 2020, 50(11): 776-782.
- [9] Simona S, Luciano G, Giacomo G, et al. Hydrophobically modified pullulans: Characterization and physicochemical properties [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2004, 108(49): 18876-18883.
- [10] 王静宇, 宋丹丹, 包永明. 普鲁兰多糖的硬脂酸修饰及其作为纳米药物载体的研究 [J]. *化学学报*, 2012, 70(10): 1193-1200.
- [11] 杨维宇, 张艳, 李芬芬, 等. 硬脂酸修饰的燕麦多糖自聚集胶束的制备及其特性初探 [J]. *中国食品学报*, 2021, 21(4): 46-54.
- [12] Chen L L, Chen Z X, Xu Z Q, et al. Polydatin protects Schwann cells from methylglyoxal induced cytotoxicity and promotes crushed sciatic nerves regeneration of diabetic rats [J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(8): 4592-4604.
- [13] 刘童, 李其龙, 吕坤茨, 等. SOD3 免疫调节作用的研究进展 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2024, 54(7): 1197-1210.
- [14] Roberto M, Colin J G, Roberto F. Regulation of heme oxygenase-1 by redox signals involving nitric oxide [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4(4): 615-624. ■