

“几种重要食品资源提质利用” 特约专栏文章之三

DOI: 10.16210/j.cnki.1007-7561.2020.03.003

蛋黄卵磷脂的结构、提取、功能与脂质体研究进展

朱 帅¹, 黄梦玲¹, 吴倩倩¹, 杨瑞鹏², 张 敏², 刘 云¹

(1. 北京化工大学 生命科学与技术学院, 北京 100029;

2. 蜜儿乐儿乳业(上海)有限公司, 上海 200335)

摘要: 综述蛋黄卵磷脂的分子结构、提取方法、功能活性, 以及在脂质体方面的最新研究现状。蛋黄卵磷脂结构主要是以甘油为骨架, 通过酰基键与磷酸和脂肪酸连接而成的一种磷脂类两亲分子, 根据碱基基团的不同, 蛋黄卵磷脂包括了磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸和磷脂酰甘油等 6 种。目前, 提取蛋黄卵磷脂的方法主要有溶剂提取法和超临界萃取法; 蛋黄卵磷脂具有抗氧化、抗菌、抗炎、神经保护和心脑血管保护等功能的生理活性; 此外, 还简单介绍了蛋黄卵磷脂脂质体的种类和应用现状。为蛋黄卵磷脂产品的开发提供良好的参考。

关键词: 蛋黄卵磷脂; 分子结构; 提取方法; 功能活性; 脂质体

中图分类号: TS201.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7561(2020)03-0018-08

网络首发出版时间: 2020-04-17 11:06:53

网络首发出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3863.TS.20200417.1017.002.html>

State-of-the-art of egg yolk lecithin: molecular structure, extraction strategies, bio-activities and liposome application

ZHU Shuai¹, HUANG Meng-ling¹, WU Qian-qian¹, YANG Rui-peng², ZHANG Min², LIU Yun¹

(1. College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China; 2. Mille Dairy (Shanghai) Co. Ltd, Shanghai 200335, China)

Abstract: This review article addresses the state-of-the-art of egg yolk lecithin based on several aspects of molecular structures, extraction methods, functional activities and liposomes applications. Egg yolk lecithin are amphiphilic molecules, which structure is mainly composed of glycerol, phosphate acid and fatty acids through acyl group bond. According to lecithin base group, there are six kinds of lecithin, including phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PE), phosphatidylinositol (PI), phosphatidylserine (PS), phosphatidic acid (PA), and phosphatidylglycerol (PG). Organosolvent extraction and supercritical CO₂ extraction are the common approaches for egg yolk extraction. It has been investigated that egg yolk lecithin has many physiological biological activities, such as anti-oxidation, anti-microbial, anti-inflammatory, neuroprotection, and cardiocerebral vascular protection. Finally, the classification of lecithin liposomes and its application are briefly presented in this review article. We are undoubtedly sure that this review will pave the way towards R&D of egg yolk lecithin in future.

收稿日期: 2020-03-02

基金项目: 企业委托项目 (H2019167)

作者简介: 朱帅, 1997 年出生, 男, 硕士生, 研究方向为卵磷脂产品的开发与应用研究。

通讯作者: 刘云 (ORCID: 0000-0002-7521-3831), 男, 教授, 博导, 研究方向为功能食品和生物资源利用, E-mail: liuyun@mail.buct.edu.cn.

Key words: egg yolk lecithin; molecular structure; extraction methods; biological activity; liposomes

1 蛋黄卵磷脂的种类与分子结构

蛋黄卵磷脂是从蛋黄中提取并精制得到的天然磷脂混合物，为两亲分子（一端为亲水的含氮或磷的头，另一端为疏水（亲油）的长烃基链）。根据骨架醇种类的不同，蛋黄卵磷脂主要分两类：一类是以甘油醇为骨架，称为甘油磷脂（glycerophospholipids）；另一类是以鞘氨醇为骨架，称作鞘磷脂（sphingolipids）。

据报道，每百克蛋黄含有 9.442 g 磷脂、1 011 mg 胆固醇、0.83 mg 叶黄素、0.42 mg 玉米黄素、0.53 mg 角黄素和 0.11 mg β-胡萝卜素^[1]。蛋黄体积约为全蛋的 30%~32%，由脂肪（30%），蛋白质（15%），水分（50%）等化学组成。Gazolu-Rusanova 等利用 SDS-PAGE 分离出蛋黄蛋白质的种类和组成（如图 1 右）^[2]。经冷冻离心后，蛋黄分上清（plasma）和沉淀（granules）两部分。上清部分结构主要为聚集体形式，沉淀部分主要为球状（如图 1）。上清占蛋黄干物质重 77%~81%，沉淀占 19%~23%。上清中含 85% 低密度脂蛋白（LDL）和 15% 卵黄蛋白（livetins）。沉淀中含 70% 高密度脂蛋白（HDL）、16% 高磷蛋白（phosvitin）和 12% 低密度脂蛋白（LDL）^[3]。

甘油卵磷脂的结构特点是，甘油 sn-1 和 sn-2 上的羟基被饱和或者不饱和脂肪酸酯化，sn-3 上

的羟基被磷酸酯化，磷酸又与碱基连接，依据碱基基团的不同，甘油卵磷脂主要种类包括磷脂酰胆碱（phosphatidylcholine, PC）、磷脂酰乙醇胺（phosphatidylethanolamine, PE）、磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol, PI）、磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine, PS）、磷脂酸（phosphatidic acid, PA）和磷脂酰甘油（phosphatidylglycerol, PG）。除以上 6 种以外，甘油磷脂分子中甘油 Sn-1 位的脂酰基被长链醇取代形成乙烯醚，则称为缩醛磷脂（plasmalogen glycerophospholipid）。甘油磷脂分子中磷酰基被磷酸酯基取代，称为磷酸脂（phosphonolipid）。利用磷脂酶和特异性脂肪酶水解甘油卵磷脂，将产生溶血磷脂酰胆碱。Gazolu-Rusanova 等研究表明，溶血磷脂酰胆碱油/水界面和液体膜特性起着非常重要的作用^[2]。甘油磷脂的结构与种类见图 2。

鞘磷脂（sphingolipid）由神经鞘氨醇（sphingosine，简称鞘氨醇或神经醇）、脂肪酸、磷酸与含氮碱基组成。脂酰基与神经醇的氨基以酰胺键相连，所形成的脂酰鞘氨醇又称神经酰胺；神经醇的伯醇基与磷脂酰胆碱（或磷脂酰乙醇胺）以磷酸酯键相连。在神经鞘磷脂中发现的脂肪酸有软脂酸、硬脂酸、掬焦油酸、神经烯酸等。鞘氨醇和神经鞘磷脂的分子结构如图 3 所示。

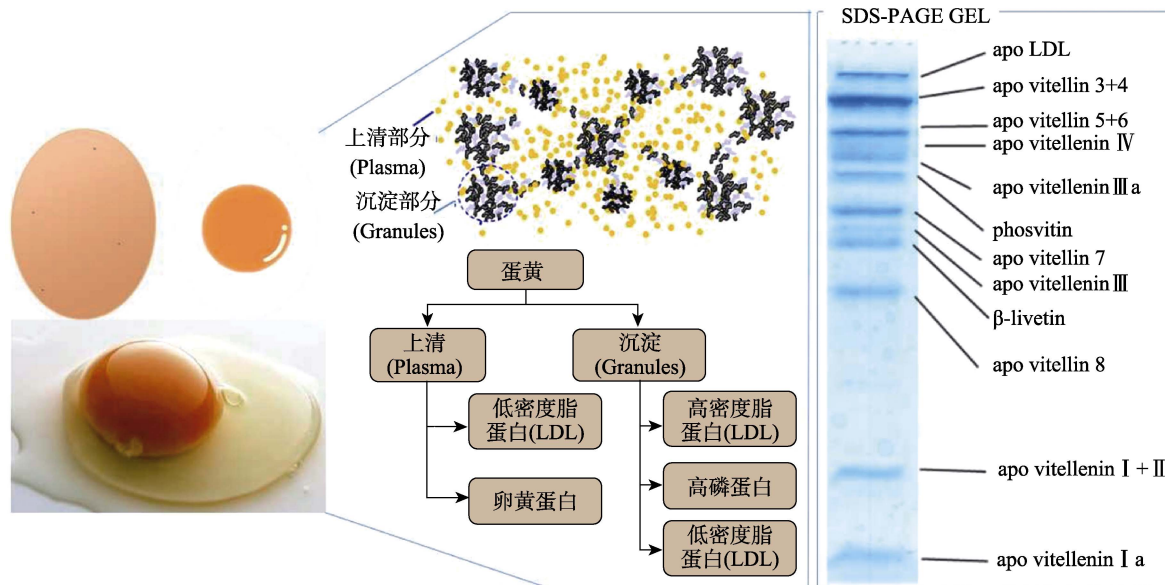


图 1 蛋黄结构与组成成分^[2-3]

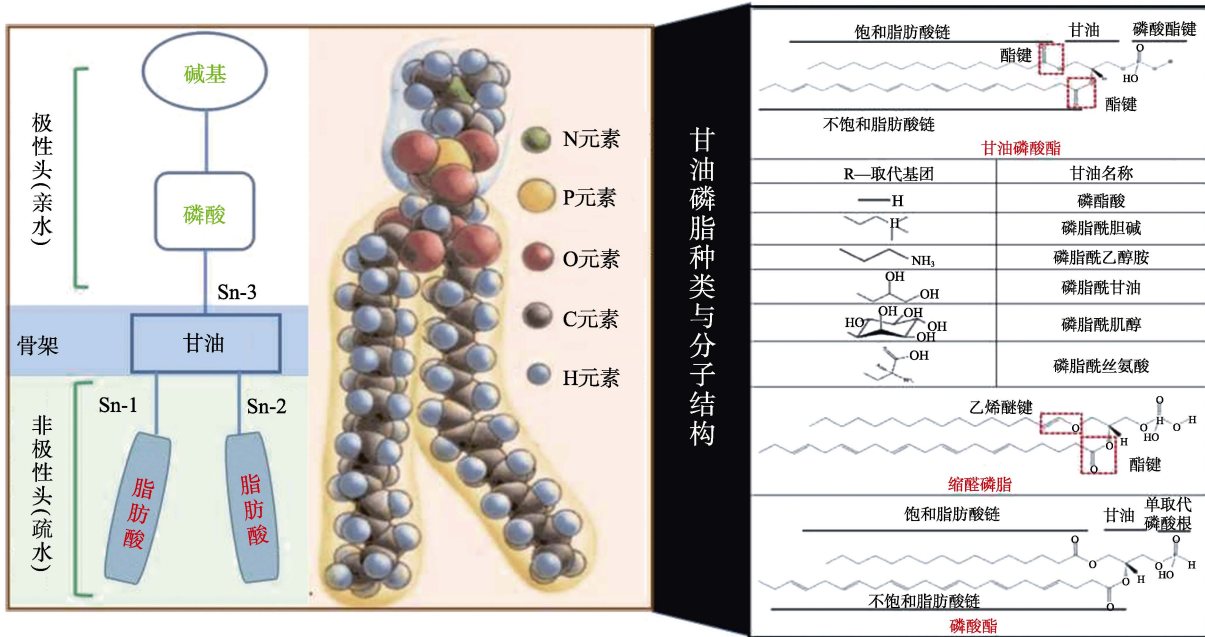


图 2 甘油磷脂种类与分子结构^[4]

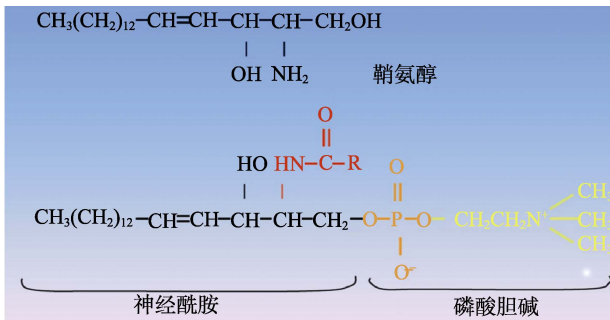


图 3 鞘氨醇和神经鞘磷脂的分子结构

Ali 等^[5]采用超高效液相色谱耦合四极杆飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF-MS) 分析了鸭蛋、鸡蛋和鹌鹑蛋中卵磷脂的分子结构, 结果表明, 上述 3 种不同来源禽蛋中主要卵磷脂结构为磷脂酰胆碱(16:0/18:1), 磷脂酰胆碱(18:0/20:4^{Δ5,8,11,14}), 磷脂酰肌醇(18:0/18:2^{Δ9,12}), 磷脂酰丝氨酸(18:0/18:2^{Δ9,12}), 鞘磷脂(16:0/18:1^{Δ9}) 和溶血磷脂酰胆碱(16:0) 等 6 种。研究表明, 对卵磷脂结构进行改性, 可以提高卵磷脂的理化特性^[6-8]。Asomaning and Curtis 采用 sn-1,3 特异性脂肪酶改性鸡蛋卵磷脂, 大大提高了卵磷脂的乳化性和营养价值, 且脂肪酶重复使用 10 次, 活力仍保持 63%^[9]。

2 蛋黄卵磷脂的提取方法

2.1 溶剂提取法

有机溶剂提取法是提取蛋黄卵磷脂的常用方

法, 具有生产周期短、生产能力大、易于实现规模化量产等优点。Kovalcuks & Duma 报道了蛋黄卵磷脂在极性溶剂乙醇和非极性溶剂正己烷中的分配系数, 结果表明, 97.89% PC 和 99.81% PE 溶解在乙醇中, 只有 2.11% PC 和 0.19% PE 溶解在正己烷中^[10]。因此, 根据相似相溶原理, 一般采用两步法提取蛋黄卵磷脂, 首先采用非极性溶剂(如正己烷、乙醚、氯仿、丙酮等)从蛋黄中脱去油脂, 然后利用极性溶剂(如乙醇、丁醇等)从脱后的蛋黄残渣中提取卵磷脂。也有文献报道, 采用混合溶剂从蛋黄中提取总脂, 然后用丙酮沉淀卵磷脂。根据蛋黄原料形态(鲜蛋黄和蛋黄粉)不同, 溶剂提取卵磷脂工艺流程稍有不同。2005 年, Palacios & Wang 开发了一种利用乙醇从新鲜鸡蛋中提取卵磷脂的方法(如图 4), 文献作者首先采用正己烷提取新鲜蛋黄中的中性脂, 然后采用乙醇提取和丙酮沉淀卵磷脂, 纯度达 95%^[11]。同年, Palacios & Wang 开发了以蛋黄粉为原料, 采用乙醇直接提取和丙酮脱油/乙醇提取卵磷脂两种工艺技术(如图 5), 结果表明, 蛋黄粉不脱油, 乙醇直接提取, 提取物得率 23.9%, 卵磷脂纯度为 36.7%; 采用丙酮先脱除中性脂, 然后乙醇提取, 提取物得率 13.5%, 卵磷脂纯度为 53.3%。最近, Su 等开发了只采用乙醇溶剂提取蛋黄卵磷脂工艺, 65 °C 提取 1 h 后分离, 乙醇提

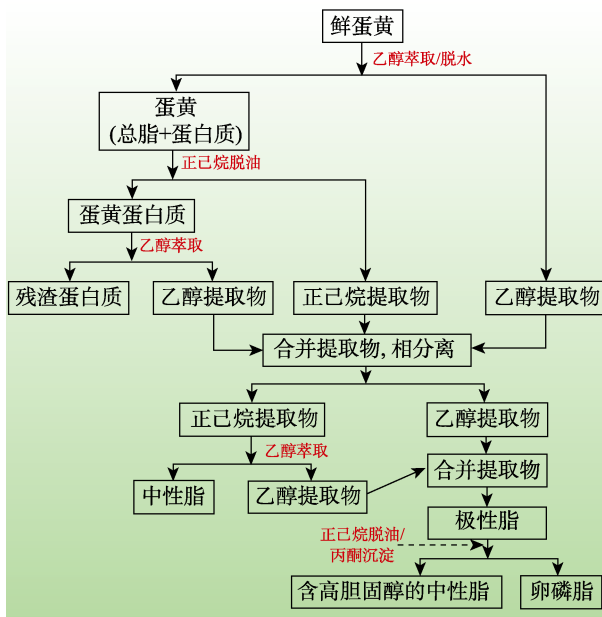


图 4 以新鲜蛋黄为原料溶剂法提取卵磷脂的工艺流程^[2]

取液于 4 °C 下低温结晶, 除去甘油三酯, 然后 50 °C 条件下用 β-环糊精包埋, 除去胆固醇, 离心分离, 获得纯度为 51.47% 的卵磷脂^[12]。Puertas & Vázquez 综述蛋黄卵磷脂提取过程中胆固醇的去

除方法^[13]。Chen 等对乙醇提取蛋黄粉中卵磷脂工艺进行优化, 最佳工艺参数为乙醇浓度 91.1%, 提取温度 39.5 °C, 卵磷脂提取物中 PC 含量为 75.59%。采用 MALDI TOF-MS 方法鉴定出 9 种 PC 结构。文献作者指出, PC 通过调节乙酰胆碱脂酶和单氨氧化酶活性, 以及丙二醛水平, 来抑制东莨菪碱诱导的细胞神经毒性和氧化应激损伤^[14]。Sun 等采用乙醇提取蛋黄粉和正己烷二次提取蛋黄残渣工艺, 提取磷脂酰乙醇胺 (PE), 最佳工艺参数为乙醇浓度为 98%, 乙醇/正己烷比率 4.6 : 1, 提取温度 40.7 °C, 所得 PE 浓度为 58.94 μg/mL。采用 MALDI TOF-MS 方法鉴定出 6 种 PE 结构。另外, 作者采用电子自旋光谱仪研究了 TLC 纯化后 PE 的抗氧化活性, 浓度为 6 mg/mL 的 PE 清除自由基 DPPH 能力为 69.15%^[15]。Wang 等研究不同浓度的乙醇和丁醇提取蛋黄卵磷脂效果, 结果表明, 在总脂提取过程中丁醇更有效, 而 75%乙醇提取卵磷脂得率和纯度最高^[16]。

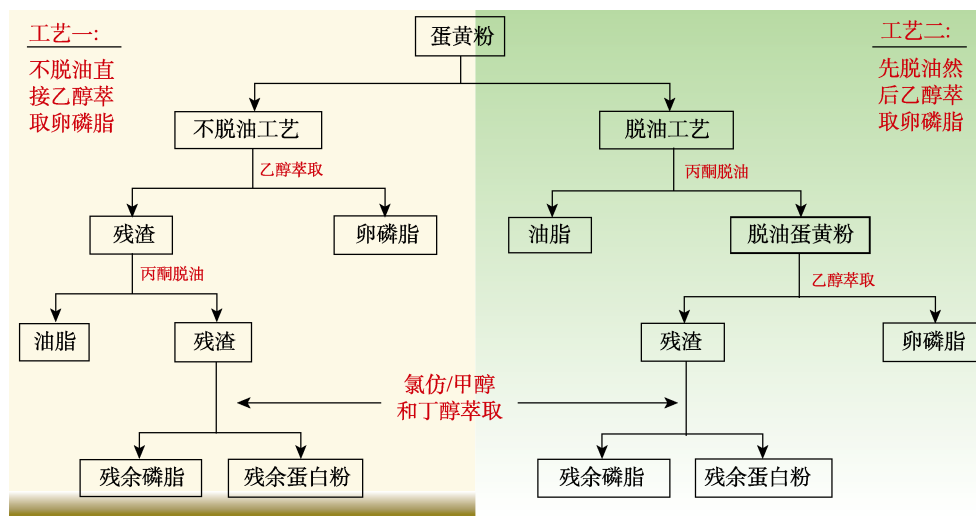


图 5 以干燥蛋黄粉为原料溶剂法提取卵磷脂的工艺流程^[2]

2.2 超 (亚) 临界萃取法

相比溶剂法, 超 (亚) 临界 CO₂ 萃取卵磷脂是一种绿色安全的生产技术, 且 CO₂ 临界流体的密度很容易通过改变压力和温度来调节。Su 等研究亚临界丙酮萃取蛋黄油脂及其残渣蛋白的特性, 结果表明, 亚临界萃取不仅可以获得高品质油脂, 而且对残渣蛋白的乳化性质和溶解度没有影响^[17]。Navidghasemizad 等报道了在压力 48.3 MPa,

温度 70 °C, CO₂ 流速 1 L/min 条件下, 萃取蛋黄卵磷脂, 探讨水分添加对卵磷脂萃取效果的影响, 结果表明, 压力 48.3 MPa 和温度 70 °C 条件下, 超临界 CO₂ 从新鲜蛋黄中萃取得到纯度为 87% 的卵磷脂^[18]。Haq & Chun 报道以 90%乙醇为夹带剂, 超临界 CO₂ 萃取卵磷脂, 在 40 °C、27.5MPa 和 10%乙醇夹带剂条件下, 卵磷脂得率为 6.9%, 纯度 80.4%^[19]。卵磷脂在超临界 CO₂ 中的溶解度

随压力和温度的升高而增大。Jash 等研究压力为 12.4~17.2 MPa 和温度为 313~353 K 条件下,卵磷脂在超临界 CO₂ 中的溶解度,结果表明,卵磷脂在 333 K 和 12.4 MPa 条件下溶解度最高 ($y^2=5.08 \times 10^{-6}$),是最低条件下 (313 K 和 17.2 MPa) 的 2.2 倍^[20]。Guclu-Ustundag & Temelli 综述油脂中游离脂肪酸、甘油一酯、甘油二酯、甘油三酯和脂肪酸酯在超临界 CO₂ 中的溶解度^[21],文献作者还研究了磷脂和共溶剂在超临界 CO₂ 中的溶解行为^[22]。Savoire 等报道超临界 CO₂ 流体二步法萃取卵磷脂工艺,首先采用超临界 CO₂ 和 7%乙醇共溶剂萃取出中性脂质,然后采用 CO₂ 和 30%乙醇共溶剂萃取卵磷脂^[4]。

3 蛋黄卵磷脂的生理功能活性

研究表明,蛋黄卵磷脂具有很多非常重要的生理功能,如抗氧化活性、抗菌活性、抗炎活性、改善脂肪代谢、保护视网膜、改善心血管管理,以及益智健脑等^[23-24] (如图 6)。下面就简单介绍蛋黄卵磷脂抗氧化、抗菌、抗炎、神经保护和心脑血管保护等功能活性。



图 6 蛋黄卵磷脂的生理功能活性

3.1 抗氧化活性

早在 1992 年,King 等报道蛋黄卵磷脂具有抗氧化活性,延缓食用鲑鱼油的氧化降解,同时,还证明添加 N 元素可以增强卵磷脂的抗氧化活性^[25]。研究表明,蛋黄卵磷脂结构上脂肪酸的不

饱和程度与其抗氧化活性成正相关^[26]。磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺侧链羟胺基有较强的抑制油脂过氧化能力,表明蛋黄卵磷脂侧链羟胺基对于卵磷脂抗氧化活性非常重要^[27]。蛋黄卵磷脂的抗油脂氧化已应用于油脂生产中,实验表明卵磷脂在油中含量大于 0.2%可明显提高菜籽油、葵花籽油、鱼油等的抗氧化作用。

3.2 抗菌活性

蛋黄卵磷脂抗菌活性是指卵磷脂形成纳米级脂质体或者胶束,包埋抗菌活性物质,通过卵磷脂脂质体与微生物细胞结合,释放抗菌活性物质,从而达到杀死微生物或抑制微生物细胞生长的目的^[23]。研究表明,天然蛋黄卵磷脂表面 zeta 电位为-10 到+10 之间^[28],需要对卵磷脂表面阴阳离子功能化,提高 zeta 电位 $\geq +30$ 或者 zeta 电位 ≤ -30 ,才能稳定卵磷脂脂质体,增加与微生物相互作用。

3.3 抗炎活性

蛋黄卵磷脂抗炎活性机理是由于卵磷脂摄取,改变炎症因子 NF- κ B 和 MAPK 的代谢途径,卵磷脂抑制炎症因子的上调^[29]。卵磷脂结构脂肪酸链的不饱和程度与抗炎活性呈正相关。值得一提的是,卵磷脂代谢产物胆碱,被肠道微生物氧化成三甲胺,之后在肝脏中代谢后生成三甲胺-N-氧化物 (TMAO)。这些代谢产物与心血管疾病相关。因此,蛋黄卵磷脂的缓慢吸收、肠道特定微生物菌群和血清 TMAO 水平之间的联系,至今仍未十分清楚。

3.4 神经保护功能

阿尔茨海默症是一种神经性退行性疾病,使人体丧失记忆和缺乏认知。摄食蛋黄卵磷脂可以提高人体记忆和认识功能,延缓神经退行性疾病的发生,尤其是蛋黄卵磷脂结构中的不饱和脂肪酸链起到间接保护作用。研究者认为,蛋黄卵磷脂可以通过抑制乙酰胆碱酯酶活性和下调氧化产物浓度,起到神经保护作用。Che 等报道 0.2 mg/mL 蛋黄卵磷脂能保护 PC12 细胞^[30],Chung 等指出,333 mg/mL 蛋黄卵磷脂能提高老鼠体内乙酰胆碱浓度和认知功能^[31],Lim 等则认为,5 g/100 g 膳食能很好地提高老鼠的认知能力和大脑功能^[32]。

3.5 心血管保护功能

流行病学研究表明, 高血压是造成心血管疾病如猝死和冠状动脉心脏病的主要因子。蛋黄卵磷脂通过抑制血管紧张素转换酶 (ACE) 来降低血压^[33]。Skórkowska-Telichowska 等指出每天给代谢综合症患者喂食 15 mL 卵磷脂, 一天 3 次, 症状明显好转^[34]。此外, 每天摄食 1.2 mmol/L 蛋黄卵磷脂, 可以有效抑制胆固醇吸收和转运, 预防肥胖症发生^[35]。

4 蛋黄卵磷脂脂质体

蛋黄卵磷脂脂质体作为药物载体, 具有鲜明的靶向性, 是最新的第四代给药系统中的一个重要制剂。蛋黄卵磷脂结构上的脂肪酸组成与种类对于脂质体性质影响较大, 比如, 卵磷脂结构中的饱和脂肪酸可以增强脂质体膜的坚固性和非渗透性, 卵磷脂结构中的不饱和脂肪酸, 可以使脂

质体具有较低的相转变, 有很好的流动性和低的粘滞性。截止目前, 蛋黄卵磷脂脂质体种类包括常规脂质体^[36-38]、PEG 修饰脂质体^[39-41]、多功能脂质体^[42-44]和配体靶标脂质体^[45-47]等 4 种(图 7), 每一种脂质体都有自己的优势和应用领域。Kondratowicz 等制备 5 种蛋黄卵磷脂脂质体, 比较它们的结构和机械特性, 结果表明, 不仅脂质体主要组成成分(如卵磷脂、甘油酯、胆固醇)种类及其比例, 对脂质体结构特性影响较大, 而且微量成分(如生育酚和胡萝卜素)也有较大影响^[48]。Trucillo 等采用超临界 CO₂ 辅助方法成功制备了卵磷脂/胆固醇和卵磷脂/磷脂酰乙醇胺两种脂质体, 平均纳米尺寸为 200 nm, 用于包埋茶叶碱, 包埋率为 98%。研究表明, 脂质体中添加部分胆固醇和磷脂酰乙醇胺, 可以减缓茶叶碱的释放效率^[49]。

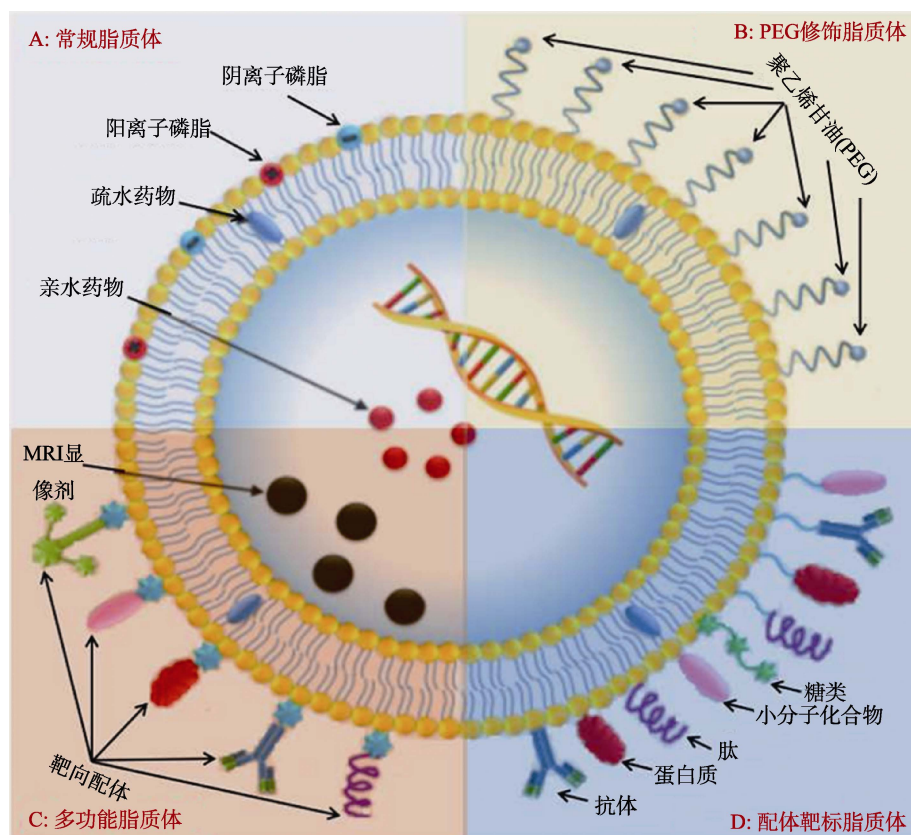


图 7 蛋黄卵磷脂脂质体种类结构示意图^[34]

参考文献:

- [1] KOVALCUKS A, DUMA M. Distribution of phospholipids, cholesterol and carotenoids in two-solvent system during egg yolk oil solvent extraction[J]. International Scholarly and Scientific Research & Innovation, 2016, 10(5): 323-328.
- [2] GAZOLU-RUSANOVA D, MUSTAN F, VINAROV Z, et al. Role of lysophospholipids on the interfacial and liquid film properties of enzymatically modified egg yolk solutions[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 99: 105319-105332.
- [3] ANTON M. Egg yolk: structures, functionalities and processes[J].

- Journal of the Science of Food and Agriculture, 2013, 96(12): 2871-2880.
- [4] SAVOIRE R, SUBRA-PATERNAULT P, BARDEAU T, et al. Selective extraction of phospholipids from food by-products by supercritical carbon dioxide and ethanol and formulating ability of extracts[J]. Separation and Purification Technology, 2020, 238: 116394.
- [5] ALI A H, ZOU X, LU J, et al. Identification of phospholipids classes and molecular species in different types of egg yolk by using UPLC-Q-TOF-MS[J]. Food Chemistry, 2017, 221: 58-66.
- [6] VAN NIEUWENHUYZEN W, TOMAS M C. Update on vegetable lecithin and phospholipid technologies[J]. European Journal of Lipid Science and Technology, 2008, 110(5): 472-486.
- [7] CHOJNACKA A, GLADKOWSKI W, KIELBOWICZ G, et al. Lipase-catalyzed interesterification of egg-yolk phosphatidylcholine and plant oils[J]. Grasas Y Aceites, 2014, 65(4): 10.
- [8] DOIG S D, DIKS R M M. Toolbox for modification of the lecithin head group[J]. European Journal of Lipid Science and Technology, 2003, 105(7): 368-376.
- [9] ASOMANING J, CURTIS J M. Enzymatic modification of egg lecithin to improve properties[J]. Food Chemistry, 2017, 220: 385-392.
- [10] ALEKSANDRS K, MARA D. Distribution of phospholipids, cholesterol and carotenoids in two-solvent system during egg yolk oil solvent extraction[J]. International Scholarly and Scientific Research & Innovation, 2016, 10(5): 323-328.
- [11] LUZ E, PALACIOS, TONG W. Egg-yolk lipid fractionation and lecithin characterization[J]. Journal of the American Oil Chemists' Society, 2005, 82(8): 571-578.
- [12] SU Y, TIAN Y, YAN R, et al. Study on a novel process for the separation of phospholipids, triacylglycerol and cholesterol from egg yolk[J]. Journal of Food Science and Technology, 2015, 52: 4586-4592.
- [13] PUERTAS G, VÁZQUEZ M. Advances in techniques for reducing cholesterol in egg yolk: a review[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2018, 59: 2276-2286.
- [14] CHEN J, LIN S, SUN N, et al. Egg yolk phosphatidylcholine: extraction, purification and its potential neuroprotective effect on PC12 cells[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 56: 372-383.
- [15] SUN N, CHEN J, BAO Z, et al. Egg yolk phosphatidylethanolamine: extraction optimization, antioxidative activity, and molecular structure profiling[J]. Journal of Food Science, 2019, 84(5): 1002-1011.
- [16] WANG H, YAO L, LEE S L, et al. Extraction of phospholipids from egg yolk flakes using aqueous alcohols[J]. Journal of the American Oil Chemists' Society, 2017, 94: 309-314.
- [17] SU Y, JI M, LI J, et al. Subcritical fluid extraction treatment on egg yolk: Product characterization[J]. Journal of Food Engineering, 2020, 274: 109805-109813.
- [18] NAVIDGHASEMIZAD S, TEMELLI F, WU J. Moisture impact on extractability of phospholipids from leftover egg yolk after enzymatic treatment using supercritical carbon dioxide[J]. Food Bioprod Process, 2015, 94: 473-481.
- [19] HAQ M, CHUN B S. Characterization of phospholipids extracted from Atlantic salmon byproduct using supercritical CO₂ with ethanol as co-solvent[J]. Journal of Cleaner Production, 2018, 178: 186-195.
- [20] JASH A, HATAMI T, RIZVI S S H. Phosphatidylcholine solubility in supercritical carbon dioxide: Experimental data, thermodynamic modeling, and application in bioactive-encapsulated liposome synthesis[J]. The Journal of Supercritical Fluids, 2020, 158: 104720-104729.
- [21] GUCLU-USTUNDAG O, TEMELLI F. Correlating the solubility behavior of fatty acids, mono-, di-, and triglycerides and fatty acid esters in supercritical carbon dioxide[J]. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2000, 39: 4756-4766.
- [22] GUCLU-USTUNDAG O, TEMELLI F. Solubility behavior of ternary systems of lipids, cosolvents and supercritical carbon dioxide[J]. Journal of Supercritical Fluids, 2005, 36: 1-15.
- [23] WANG D Y, VAN DER MEI H C, REN Y, et al. Lipid-based antimicrobial delivery-systems for the treatment of bacterial infections[J]. Frontiers in Chemistry, 2020, 7: 872.
- [24] XIAO N, ZHAO Y, YAO Y, et al. Biological activities of egg yolk lipids: A review[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, doi: 10.1021/acs.jafc.9b06616.
- [25] KING M F, BOYDLC, SHELDONBW. Antioxidant properties of individual phospholipids in a salmon oil model system[J]. Journal of the American Oil Chemists' Society, 1992, 69: 545-551.
- [26] YOUNG D, NAUF, PASCOS, et al. Identification of hen egg yolk-derived phospholipids and their effects on gene expression profiling against oxidative stress-induced Caco-2 cells[J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2011, 59: 9207-9218.
- [27] SAITO H, ISHIHARA K. Antioxidant activity and active sites of phospholipids as antioxidants[J]. Journal of the American Oil Chemists' Society, 1997, 74: 1531-1536.
- [28] SMITH M C, CRIST R M, CLOGSTON J D, et al. Zeta potential: a case study of cationic, anionic, and neutral liposomes[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2017, 409: 5779-5787.
- [29] TREEDE I, BRAUN A, SPARLA R, et al. Anti-inflammatory effects of phosphatidylcholine[J]. The Journal of biological chemistry, 2007, 282: 27155-27164.
- [30] CHE H, FU X, ZHANG L, et al. Neuroprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched phosphatidylserine against oxidative damage in PC12 cells[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2018, 74(38): 657-668.
- [31] CHUNG S Y, MORIYAMA T, UEZU E, et al. Administration of

- phosphatidylcholine increases brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia[J]. *The Journal of Nutrition*, 1995, 125: 1484-1489.
- [32] LIM S Y, SUZUKI H. Intakes of dietary docosahexaenoic acid ethyl ester and egg phosphatidylcholine improve maze-learning ability in young and old mice[J]. *The Journal of Nutrition*, 2000, 130(6): 1629-1632.
- [33] NOWACKI D, MARTYNOWICZ H, SKOCZYŃSKA A, et al. Lecithin derived from ω -3 PUFA fortified eggs decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *Scientific Reports*, 2019, 7: 12373.
- [34] SKÓRKOWSKA-TELICHOWSKA K, KOSIŃSKA J, CHWOJNICKA M, et al. Positive effects of egg-derived phospholipids in patients with metabolic syndrome[J]. *Advances in Medical Sciences*, 2016, 61(1): 169-174.
- [35] YANG F, CHEN G, MA M, et al. Egg-yolk sphingomyelin and phosphatidylcholine attenuate cholesterol absorption in caco-2 cells[J]. *Lipids*, 2018, 764(53): 217-233.
- [36] ROY A S, DAS S, SAMANTAA. Design, formulation and evaluation of liposome containing isoniazid[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 10: 52-56.
- [37] DENG W, CHEN W, CLEMENT S, et al. Controlled gene and drug release from a liposomal delivery platform triggered by X-ray radiation[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2713.
- [38] GUPTA A S, KSHIRSAGAR S J, BHALEKAR M R, et al. Design and development of liposomes for colon targeted drug delivery[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2013, 12(1): 146-160.
- [39] WANG X, SONG Y, SU Y, et al. Are PEGylated liposomes better than conventional liposomes? A special case for vincristine[J]. *Drug Delivery*, 2016, 23(4): 1092-1100.
- [40] OSMAN G, RODRIGUEZ J, CHAN S Y, et al. PEGylated enhanced cell penetrating peptide nanoparticles for lung gene therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2018, 285: 35-45.
- [41] BISWAS S, DODWADKAR N S, DESHPANDE P P, et al. Liposomes loaded with paclitaxel and modified with novel triphenylphosphonium-PEG-PE conjugate possess low toxicity, target mitochondria and demonstrate enhanced antitumor effects in vitro and in vivo[J]. *Journal of Controlled Release*, 2012, 159: 393-402.
- [42] GUAN J, SHEN Q, ZHANG Z, et al. Enhanced immunocompatibility of ligand-targeted liposomes by attenuating natural IgM absorption[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2982.
- [43] FATHI S, OYELERE A K. Liposomal drug delivery systems for targeted cancer therapy: Is active targeting the best choice?[J]. *Future medicinal chemistry*, 2016, 8(17): 2091-2112.
- [44] ELOY J O, PETRILLI R, TREVIZAN L N F, et al. Immunoliposomes: A review on functionalization strategies and targets for drug delivery[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, 159: 454-467.
- [45] WEI X, ZHAN C, SHEN Q, et al. AD-peptide ligand of nicotine acetylcholine receptors for brain-targeted drug delivery[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54: 3023-3027.
- [46] BOBO D, ROBINSON K J, ISLAM J, et al. Nanoparticle-based medicines: A review of FDA-approved materials and clinical trials to date[J]. *Pharmaceutical research*, 2016, 33(10): 2373-2387.
- [47] LENT T, CAO V D, NGUYEN T N Q. Soy lecithin-derived liposomal delivery systems: surface modification and current applications[J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20: 4706-4733.
- [48] KONDRATOWICZ A, WEISS M, JUZWA W, et al. Characteristics of liposomes derived from egg yolk[J]. *Open Chemistry*, 2019, 17(1): 763-778.
- [49] TRUCILLO P, CAMPARDELLI R, REVERCHON E. Supercritical CO₂ assisted liposomes formation: Optimization of the lipidic layer for an efficient hydrophilic drug loading[J]. *Journal of CO₂ Utilization*, 2017, 18: 181-188. 