

蛋白质基复合纳米递送体系的构建策略 与应用研究进展

徐小锦 熊向源 高洪霞 李资玲

(江西科技师范大学生命科学学院, 江西 南昌 330013)

摘要:近年来,蛋白质基纳米载体因其良好的生物相容性和优越的递送效率而受到广泛关注。然而,单一蛋白质载体存在环境敏感性高、靶向性不足及体内循环稳定性差等问题。文章聚焦蛋白质基纳米递送体系的最新研究进展,对常见的自组装技术、闪蒸纳米沉淀法、pH驱动法等构建策略进行了总结和归纳,阐明了不同方法在粒径控制、包封率等方面的优势与局限性,重点阐释了蛋白质与多糖、无机纳米材料、脂质及聚合物构成的复合体系的偶联机制、制备方法以及应用优势,并展望了蛋白质基复合递送系统未来可深入探索的研究方向。

关键词:蛋白质;纳米载体;制备方法;复合体系

Research progress on construction strategies and applications of protein-based composite nanodelivery systems

XU Xiaojin XIONG Xiangyuan GAO Hongxia LI Ziling

(School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang, Jiangxi 330013, China)

Abstract: In recent years, protein-based nanocarriers have attracted widespread attention for their excellent biocompatibility and superior delivery efficiency. However, single protein carriers suffer from some issues, such as high environmental sensitivity, insufficient targeting ability, and poor *in vivo* circulatory stability. The latest research progress of protein-based nanodelivery systems was analyzed, and common construction strategies were summarized and categorized, such as self-assembly technology, flash nanoprecipitation method, and pH-driven method; the advantages and limitations of different methods in particle size control and encapsulation efficiency were clarified. The coupling mechanisms, preparation methods, and application advantages of the composite systems composed of proteins and polysaccharides, inorganic nanomaterials, lipids, and polymers were discussed, and a prospect for the future research directions that can be further explored regarding protein-based composite delivery systems was given.

Keywords: protein; nanocarrier; preparation method; composite system

纳米载体是由天然或合成材料构建的纳米级颗粒,其核心优势在于尺寸小、比表面积大、易于表面修饰等,在食品及药物递送领域具有广阔的应用前景。自Bangham等^[1]发现磷脂双分子层自组装现象以来,纳米载体的研究经历了从初始的被动载药系统到靶向功能化载体,再到智能响应递送系统的跨越式发展。根据载体材

料的来源,现有纳米载体可分为无机类纳米材料、合成高分子、天然高分子及生物大分子四大类别^[2]。其中生物大分子纳米载体因兼具生物可降解性与功能可修饰性,在食品医药领域备受关注,特别是蛋白质基纳米载体,凭借其自然营养特性与结构可修饰性,已成为包封食品活性成分的理想选择^[3]。尽管蛋白质基载体在食品应用领

基金项目:国家自然科学基金(编号:22465016);江西省教育厅科学技术研究项目(编号:GJJ2401205);江西科技师范大学博士科研启动项目(编号:2023BSQD02)

通信作者:李资玲(1982—),女,江西科技师范大学副教授,博士。E-mail: 15825059@qq.com

收稿日期:2025-01-09 **改回日期:**2025-10-12

引用格式:徐小锦,熊向源,高洪霞,等.蛋白质基复合纳米递送体系的构建策略与应用研究进展[J].食品与机械,2026,42(1):202-212.

Citation: XU Xiaojin, XIONG Xiangyuan, GAO Hongxia, et al. Research progress on construction strategies and applications of protein-based composite nanodelivery systems[J]. Food & Machinery, 2026, 42(1): 202-212.

域优势显著,但其环境敏感性导致的胃液失活、黏膜渗透效率低下等问题严重制约产业化进程。最新研究^[4-5]表明,通过构建蛋白质与多糖、脂质等复合递送体系,可显著提升载体在复杂食品基质中的稳定性与靶向释放效能。然而,现有综述多聚焦单一蛋白质载体的制备优化,缺乏对复合体系构建策略、作用机制及规模化应用的分析。因此,对蛋白质基复合递送体系的研究现状进行总结,对突破单一载体性能瓶颈、开发新型纳米递送载体具有重要意义。文章系统综述常见的蛋白质纳米载体及其主要制备方法,并重点围绕蛋白质基复合纳米载体的研究展开分析,以期对纳米递送系统的发展提供参考和方向。

1 常见蛋白质纳米载体

1.1 植物蛋白纳米载体

1.1.1 玉米醇溶蛋白 玉米醇溶蛋白是从玉米中提取的植物蛋白,具有价格低廉、来源广泛等优势,在水中可自组装成纳米颗粒、胶束、纳米胶囊、纳米纤维等多种载体形式^[6]。研究^[7]表明,玉米醇溶蛋白可有效包封白藜芦醇、槲皮素、姜黄素等生物活性物质,并改善其溶解度与稳定性。基于这些特性,玉米醇溶蛋白纳米载体的研究涵盖了食品营养、药物递送、农业和环境保护等诸多领域。

1.1.2 大豆分离蛋白 大豆分离蛋白具有优良的乳化、发泡、胶凝等功能特性,在食品工业中得到了广泛的应用^[8]。有研究^[9]表明,大豆分离蛋白具有较高的负载能力,能够有效包封多种生物活性物质,如类胡萝卜素、姜黄素等,并且能有效提高它们的稳定性与生物可及性。此外,大豆分离蛋白的生物相容性较高,能够与生物体内的其他成分相互作用,极大地减少潜在毒性,这些特性对于食品和药物的安全性至关重要。

1.1.3 麦醇溶蛋白 麦醇溶蛋白是一种源自小麦的天然蛋白质,在水相中可自发形成胶体,具有良好的两亲性和自组装能力,是各类生物活性化合物的潜在递送载体^[10]。麦醇溶蛋白有良好的生物相容性、生物降解性、无毒以及较高的稳定性等。基于这些特性,麦醇溶蛋白可作为输送系统的候选物质,其疏水性与溶解性能够为被包装物质提供纳米颗粒的保护作用,从而实现被包装物质的控释^[11]。

1.2 动物蛋白纳米载体

1.2.1 白蛋白 白蛋白是血浆中含量最为丰富的蛋白质,可从诸多来源提取,例如人血清、牛血清、大鼠血清及蛋清等^[12]。白蛋白因其具有易得性、可生物降解性、低免疫原性等,适合作为药物递送载体^[13]。此外,白蛋白能够通过炎症介质结合以抑制炎症反应,进而在多种疾病状态下发挥保护作用,这使得白蛋白在临床上被视作一

种具有潜在应用价值的治疗剂^[14]。

1.2.2 酪蛋白 酪蛋白是一种来自牛奶的多功能蛋白质,富含几乎所有的必需氨基酸,具有重要的营养价值。作为天然蛋白质,酪蛋白具有开放松散的结构,在水性溶液中,能够自组装形成直径为 50~500 nm 的酪蛋白胶束^[15]。这些胶束具备一定的稳定性,能够在其内部包封诸如姜黄素、类胡萝卜素、水溶性维生素等疏水性成分,可作为疏水性物质的传递体系。此外,酪蛋白的生物相容性、可降解性、可吸收性、与药物的结合亲和力以及屏蔽能力使其成为药物递送的优良载体^[16]。

1.2.3 明胶 明胶是通过在碱性或酸性介质中水解胶原蛋白及由热或酶降解胶原蛋白的方式来获得。在不同的 pH 值条件下,明胶呈现出不同的物理化学特性,明胶的等电点能够与药物分子的静电特性保持一致,这使得它可在碱性或酸性条件下加以应用。明胶的两亲性及电荷特性已被开发用于输送各类抗癌药物^[17]。明胶作为一种天然的生物聚合物,具有良好的生物相容性和可生物降解性,被广泛用于食品、制药、化妆品和医疗行业^[18]。

鉴于不同来源蛋白质载体性能的差异性,表 1 梳理了常见蛋白质基纳米载体的结构特性及优点。

2 蛋白质纳米载体制备方法

蛋白质基纳米载体的制备方法主要包括自组装法、闪蒸纳米沉淀法、纳米喷雾干燥法以及 pH 驱动法等。

2.1 自组装法

自组装法是指在接近热力学平衡的条件下,不同或相同蛋白质分子之间通过非共价相互作用自组装形成纳米结构,是制备蛋白质纳米载体的常用方法^[31]。自组装法具有诸多优势,如简单、高效,并且作用条件温和,更有利于维持蛋白质的功能特性等^[32]。蛋白质通过自组装形成多种形态,如水凝胶、胶束、囊泡及颗粒等,从而可以依据特定的功能需求来设计和制备所需的蛋白质纳米载体^[33]。Liu 等^[34]使用自组装法制备了豌豆蛋白纳米颗粒,有效提高了姜黄素的抗氧化活性和缓释性能。Fang 等^[35]通过自组装法构建了豌豆蛋白纳米颗粒,提高了叶酸的生物利用度。自组装法制备的蛋白质纳米载体具有良好的生物安全性,然而,该方法也存在一定的缺陷,例如可控性有限,难以精准控制结构,稳定性欠佳,易受环境因素影响等问题。

2.2 闪蒸纳米沉淀法

闪蒸纳米沉淀法是一种新兴的抗溶剂沉淀策略,被广泛应用于高效制备纳米载体。此方法通常在多入口涡流混合器或受限冲击射流混合器中运行,这类混合器可以将含有不同溶质的溶剂与反溶剂快速混合,具有连续沉淀、粒径可控以及载药效率高的优势^[36]。Bhutto 等^[28]利用闪蒸纳米沉淀法制备了包封 β -胡萝卜素的酪蛋白酸

表 1 常见蛋白质基纳米载体的构建及优点

Table 1 Construction and advantages of common protein-based nanocarriers

蛋白质	载体形式	微观形态	粒径/nm	包封物质	优点	文献
玉米醇溶蛋白	Tween 80 /Pluronic F127-玉米醇溶蛋白纳米颗粒	球形	115.8,102.3	胡椒碱	药物释放持续时间长	[19]
	玉米醇溶蛋白—甲基纤维素纳米缀合物	球形	190.0	姜黄素	具有 pH 响应性	[20]
大豆分离蛋白	大豆分离蛋白—果胶纳米复合物	块状	210.1	姜黄素	更高的热稳定性	[21]
	玉米醇溶蛋白—大豆分离蛋白纳米颗粒	球形	182.1	槲皮素	控释能力好	[22]
麦醇溶蛋白	聚氧乙烯(2)油基醚—麦醇溶蛋白纳米颗粒	球形	180.0	盐酸阿霉素	能够保留大量药物并持续释放	[23]
	空心麦醇溶蛋白纳米颗粒	核壳球形	236.2	白藜芦醇	高包埋率与载药量	[24]
白蛋白	壳聚糖—牛血清白蛋白纳米颗粒	球体	237.9	粉防己碱	高生物利用度	[25]
	人血清白蛋白纳米颗粒	球形	120.0	紫杉醇	更长的保留时间	[26]
酪蛋白	酪蛋白纳米颗粒	近球形	225.3	白杨素	高生物利用度	[27]
	酪蛋白酸钠纳米颗粒	球形	90.0	β -胡萝卜素	更高溶解度	[28]
明胶	明胶纳米颗粒	近球形	60.5	花青素	高生物活性	[29]
	黄芪胶—明胶复合纳米胶囊	球体	80.0	姜黄素	高生物利用度	[30]

纳纳米颗粒,有效提高了 β -胡萝卜素的溶解度,并实现了可控释放。Wang 等^[37]采用闪蒸纳米沉淀法成功制备了负载叶黄素的大豆分离蛋白纳米颗粒,有效提高了大豆分离蛋白纳米颗粒的载药量和稳定性。闪蒸纳米沉淀法可实现快速混合和连续生产,有利于不同物质的递送应用。然而,闪蒸纳米沉淀法也存在一定的局限性,如需使用有机溶剂、对设备要求高,并且能耗问题较为突出。

2.3 纳米喷雾干燥法

纳米喷雾干燥法是对传统喷雾干燥法的一种改进,其工作原理是通过喷嘴将含有生物活性物质的溶液不断雾化成小液滴,随后用热气体干燥生成纳米颗粒^[38]。纳米喷雾干燥法能够产生更小粒径的纳米载体,从而提高生物活性成分和药物的生物利用度^[39]。Plati 等^[40]采用纳米喷雾干燥法制备出用于包埋牛至精油的乳清蛋白—麦芽糖糊精纳米载体,该纳米载体对牛至精油的包封率达 98% 以上。Pérez-Masiá 等^[41]通过研究发现,采用纳米喷雾干燥法制备的用于包封叶酸的乳清蛋白微胶囊展现出更高的生物活性和稳定性。纳米喷雾干燥法能够在短时间内处理大量的蛋白质溶液,具有较高的生产效率,但该方法在生产过程中会涉及高温条件,这可能会对药物的稳

定性产生不利影响。因此,在制备装载极端热敏性化合物的药物传递系统时应谨慎使用。

2.4 pH 驱动法

pH 驱动法是基于蛋白质对 pH 变化敏感的特性,将蛋白质溶液的 pH 值先从中性环境调节至极端酸或碱性环境,之后再调回中性,在 pH 值调节过程中,会触发分子结构的改变以及分子间的相互作用,使蛋白质发生解离与再聚合,进而诱导纳米载体的形成^[42]。pH 驱动法已被应用于多种生物活性物质的包封,如姜黄素、槲皮素、柚皮素、柚皮苷和白藜芦醇^[43]等。Wang 等^[44]采用 pH 驱动法制备了用于包封阿魏酸、白藜芦醇和大黄酸的酪蛋白纳米载体,该纳米载体具有较高的包封率和良好的稳定性。pH 驱动法具有简单快速、成本低廉、无有机试剂引入以及无需热量输入等优点,是一种适用于工业化生产的新型载药技术。然而,通过 pH 驱动法制备的纳米载体容易聚集,甚至会形成不规则沉淀。在实际应用中,不但要选择溶解度随 pH 值变化的药物和载体材料,还需考虑高碱溶液是否会致使药物降解。

蛋白质基纳米载体不同制备方法的优缺点如表 2 所示。

表 2 蛋白质基纳米载体不同制备方法的优缺点

Table 2 Advantages and disadvantages of different preparation methods for protein-based nanocarriers

制备方法	优点	缺点	文献
自组合法	成本低廉,作用条件温和,制备方法简单	可控性有限,稳定性欠佳,易受环境影响	[32]
闪蒸纳米沉淀法	连续沉淀,粒径可控,载药效率高	对设备要求高,需使用有机溶剂,能耗问题较为突出	[36]
纳米喷雾干燥法	多功能性,生产效率高,粒径分布均匀	工艺复杂,能耗较高,特殊材料限制	[38]
pH 驱动法	成本低廉,无热量输入,无有机试剂引入	稳定性不高,响应范围狭窄,难以放大生产	[45]

3 蛋白质复合递送体系

单一蛋白质纳米载体递送体系在实际应用中存在固有缺陷,主要表现为环境稳定性不足,当暴露于恶劣的外部环境或进入人体后,外源性蛋白质易因构象改变而导致结构破坏或降解^[46]。为此,有研究者^[47]通过功能化修饰获得蛋白质基复合递送体系,使其具有更优越的功能特性。将蛋白质与多糖、无机纳米材料、脂质和聚合物等进行复合,利用不同材料的优势,制备出性能更为优良的纳米载体,有助于提高其包封能力和释放特性,进而构建具有多功能的递送系统。

3.1 蛋白质—多糖复合递送体系

3.1.1 协同效应与构建策略 多糖作为天然生物大分子,广泛分布于动植物以及微生物之中,主要包括壳聚糖、果胶、羧甲基纤维素等,其可再生、可生物降解性,使其成为理想的纳米载体^[48]。蛋白质具有两亲性且乳化性强,但对环境刺激(如 pH、盐、热和冷冻处理)的稳定性相对较差。相反,多糖对环境压力具有理想的稳定性,但乳化活性相对较差^[49]。通过蛋白质与多糖的复合可协同保留蛋白质的乳化性和多糖稳定性,实现药物负载能力、环境适应性和生物相容性的全面提升。蛋白质与多糖主要通过共价或者非共价相互作用结合,非共价相互作用主要包括疏水相互作用、静电相互作用以及氢键^[50]。目前主要通过热诱导、反溶剂沉淀、高压、pH 循环、静电络合等方法制备多糖—蛋白复合递送体系,如图 1 所示^[51]。该复合体系能有效提高蛋白质的乳化稳定性、溶解性、热稳定性以及凝胶性能^[52]。

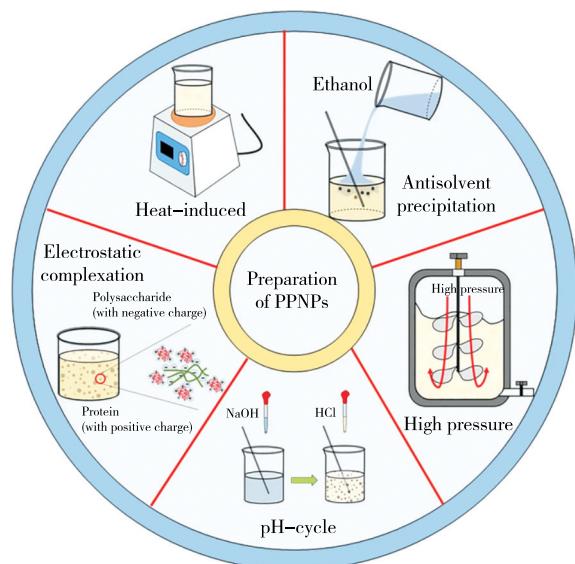


图 1 蛋白质—多糖纳米载体的制备方法^[51]

Figure 1 Preparation method of protein-polysaccharide nanocarriers

3.1.2 在活性物质和药物递送方面的应用 蛋白质—多糖复合体系在生物活性物质递送方面有很好的应用潜力,能够实现被包埋物质在胃肠道内的持续释放。研究^[53]发现,蛋白质—多糖复合体系能够减少姜黄素在胃肠道中的降解和代谢,增加在小肠中的吸收,进而提高姜黄素的生物利用度。此外,蛋白质—多糖复合体系能够有效拓宽纳米载体对环境刺激的适用范围。Liu 等^[54]制备的酪蛋白酸钠—岩藻多糖—玉米醇溶蛋白纳米颗粒成功扩大了载体的 pH 适用范围,使紫檀芪在更加宽泛的 pH 环境中负载和释放。Chen 等^[55]制备的羧基丁基壳聚糖寡糖—酪蛋白酸钠复合纳米颗粒能够在低 pH 环境下实现阿霉素的控释。Fu 等^[56]用牛血清白蛋白—葡萄糖复合物包封姜黄素后,在高温和高离子浓度下,其稳定性优于单一蛋白质基体系。蛋白质—多糖复合体系较单一蛋白质基纳米载体更加稳定,主要原因是多糖可通过位阻来阻止蛋白质聚集,如 Li 等^[57]研究发现,银耳多糖可以凭借静电相互作用沉积在玉米醇溶蛋白纳米颗粒的表面,从而提高玉米醇溶蛋白的亲水性,提高载体的稳定性;阳钰祺等^[58]构建了大米蛋白酶解物—黄原胶—姜黄素纳米输送体系,添加黄原胶能够进一步提高大米蛋白酶解物—姜黄素纳米粒子的包封能力和环境稳定性;Hu 等^[59]研究发现,马铃薯蛋白/壳聚糖复合体系不仅改善了蛋白质分散均匀性,还使体系抗氧化能力提升,并保持了良好的消化特性。蛋白质和多糖种类繁多,不同材料复合需要的制备条件不同,导致生产工艺复杂。此外,复合过程中温度、pH 值等因素都会影响最终效果,使得产品的稳定性难以控制。未来需要重点研究蛋白质与多糖之间的复合机制,优化制备流程,实现蛋白质和多糖复合体系稳定的大规模生产和实际应用。

3.2 蛋白质—无机纳米材料复合递送体系

3.2.1 协同效应与构建策略 无机纳米材料是由无机元素或化合物构成的纳米级物质,主要包括金属、金属氧化物、氮化物、硫化物等,其作为载体常见形式主要包括金属纳米粒、碳纳米材料、介孔二氧化硅纳米粒等^[21]。无机纳米颗粒具有优良的生物相容性、化学惰性以及结构稳定性等,其独特的光学特性和磁性使其在癌症治疗领域展现出显著优势。然而,无机纳米材料存在胶体稳定性不足、分散性差及潜在生物毒性等问题,通过蛋白质的功能化修饰可有效改善它们的物理化学特性并降低其毒副作用。蛋白质—无机纳米材料复合递送体系的优点如图 2 所示,包括改善生物相容性、增强黏膜穿透性、延长循环时间、增强细胞内化、提高胶体稳定性及靶向性等。无机纳米材料能够通过化学偶联、原位涂层、喷雾干燥法、静电纺丝、仿生矿化等方法实现与蛋白质的复合^[60]。

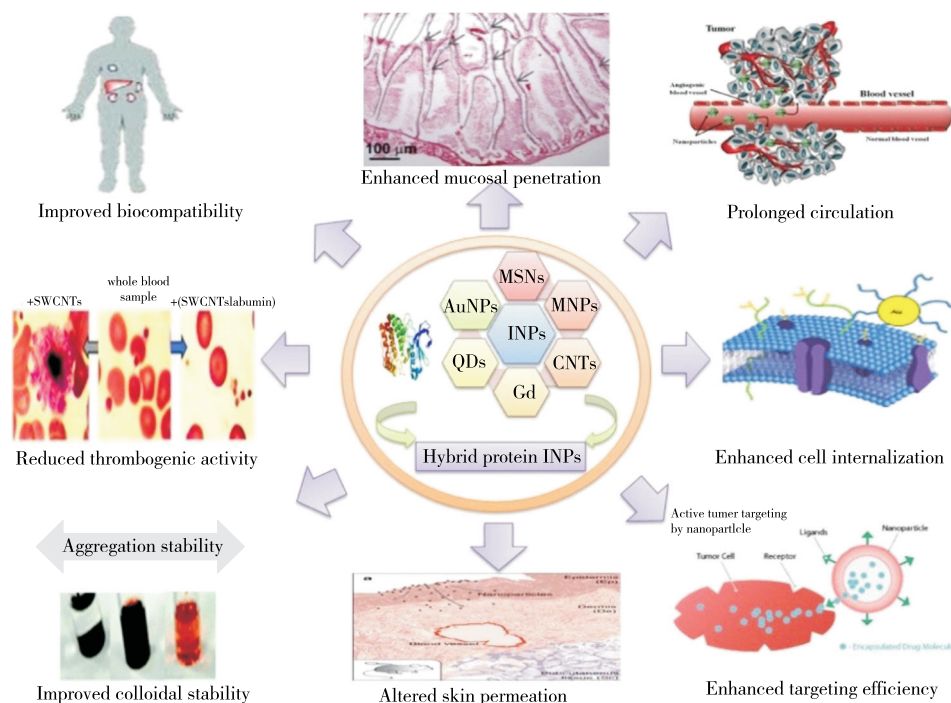
图 2 蛋白质—无机纳米材料功能示意图^[60]

Figure 2 Functions of protein-inorganic nanomaterials

3.2.2 在活性物质和药物递送方面的应用 无机纳米颗粒通过与蛋白质的功能化结合可以显著改善复合体系的生物相容性,主要机制包括减少游离金属离子的释放、增强水分散性、降低免疫毒性等。在无机纳米粒子表面涂覆蛋白质,通过阻碍其与生物环境发生反应以及减少游离金属离子的泄漏,从而显著提高无机纳米粒子的生物相容性。Deng等^[61]用丝素蛋白包覆四氧化三铁磁性纳米颗粒,通过减少纳米颗粒中铁的释放以及活性氧的产生,进而促进 SK-N-MC 神经母细胞瘤细胞的分化,显示出良好的神经细胞相容性。Cirillo等^[62]将碳纳米管掺入明胶—儿茶素偶联物中提高了水分散性,同时对正常细胞的负面影响最小。Misak等^[63]发现在白蛋白磁性纳米杂化物中,白蛋白含量可增加细胞活力,蛋白质壳显著降低了对无机纳米颗粒的自身免疫反应。此外,蛋白质涂层还能够通过减少无机分子的聚集从而提高胶体的稳定性。Huang等^[64]的研究发现酪蛋白包被的铁氧化物纳米颗粒可保持数月的稳定状态,这种高稳定性部分归因于酪蛋白的羧基所提供的高负电荷达到静电稳定。蛋白质—无机纳米材料复合体系被广泛应用于抗癌治疗、抗菌治疗等。Xie等^[65]制备了负载甲氨蝶呤的牛血清白蛋白—二氧化锰纳米载体,用于甲状腺间变性癌的诊断和治疗,该载体具有良好的 pH 响应性、药物释放和成像性能。Zhao等^[66]采用牛血清白蛋白—硫化铜纳米颗粒作为光热试剂,发现牛血清白蛋白—硫化铜纳米颗粒在激光

照射下可以有效减少耐药菌对小鼠引起的皮下脓肿,并且在体内不会引起任何严重的副作用和器质性损伤。尽管蛋白质—无机纳米材料复合体系在物质递送方面展现出优势,但其应用仍面临两大挑战:① 蛋白质—无机纳米材料的结构均匀性与性能稳定性是至关重要的因素,需要对纳米材料进行精心设计和修饰,以实现精准的器官靶向;② 要明确纳米材料在体内的代谢途径和降解机制,以便实现蛋白质—无机纳米材料的广泛应用。

3.3 蛋白质—脂质复合递送体系

3.3.1 协同效应与构建策略 脂质作为生物体内天然存在的两亲性大分子,可通过自组装形成稳定的双分子层结构,具有优异的生物可降解性、生物相容性及乳化性,是生物活性物质的重要载体^[67]。基于脂质的递送体系主要包括脂质体、乳液、纳米乳液以及纳米结构脂质载体等^[68]。然而,这些体系在实际应用中面临热力学不稳定、脂质氧化降解以及负载物质的泄漏等问题,限制其在食品医药领域的应用。脂蛋白偶联技术通过整合脂质和蛋白质的优点,构建出性能更加优越的复合递送体系。在脂质纳米载体上包裹可生物降解的蛋白质,如白蛋白、明胶、丝素蛋白以及转铁蛋白等,可形成亲水性冠层,通过表面电荷的屏蔽效应与空间位阻作用,显著提高复合体系的稳定性。常见的蛋白质—脂质的偶联技术包括化学偶联法、高压均质法、脱溶剂法、脂膜水合及静电偶联法,具体如图 3 所示^[69]。其中化学偶联法主要通过稳定的共

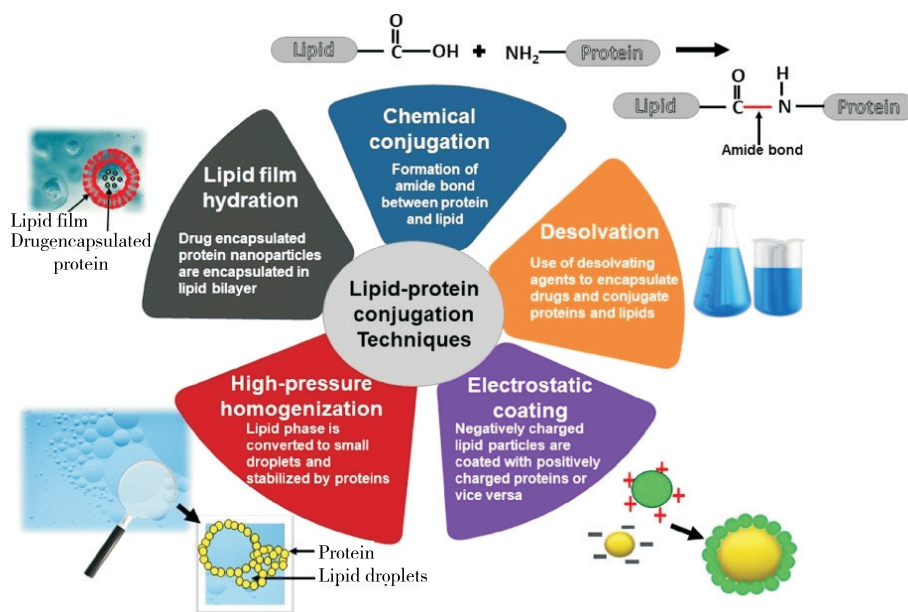
图3 蛋白质—脂质的偶联技术^[69]

Figure 3 Protein-lipid coupling technologies

价键连接,而其他方法则主要是基于静电相互作用、疏水相互作用实现复合。

3.3.2 在活性物质和药物递送方面的应用 蛋白质—脂质复合递送系统可用于共同递送多种生物活性物质。Liu等^[70]构建的鼠李糖脂—玉米醇溶蛋白—表没食子儿茶素没食子酸酯核壳纳米颗粒,可同时包埋姜黄素和白藜芦醇,显著提高了姜黄素和白藜芦醇的生物可及性。在复合体系中脂质体的加入可以改善蛋白质纳米颗粒的稳定性,如Liu等^[46]发现添加不同浓度的脂质体可降低负载姜黄素的酪蛋白纳米颗粒的疏水性,提高其对环境耐受性。此外,蛋白质—脂质复合体系在药物递送系统也显示出诸多优势,如增加靶向递送、降低毒性及增加生物利用度等^[71]。Chen等^[72]对丁香精油脂质体表面进行酪蛋白和空肠梭菌抗体的修饰,显著提高了精油脂质体的稳定性,增强了其对空肠梭菌的靶向性,对开发高效、耐用的食品抗菌剂具有重要的参考价值。Zhou等^[73]构建的磷脂—白蛋白纳米颗粒在保留抗肿瘤效率的同时,显著降低了吡柔比星在骨髓抑制、心脏毒性、肾毒性和胃肠道方面的毒性。Pan等^[74]构建的乳清分离蛋白—脂质体复合体系显著提高了虾青素的生物利用度。目前,MBP-426、2B3-101等蛋白质—脂质纳米制剂正在进行临床试验,Epaxal®、Inflexal-V®、Curosurf®等已经在临床使用^[75]。未来,通过工艺优化和设计,该体系有望在功能性食品开发与靶向药物治疗实现突破性应用。

3.4 蛋白质—聚合物复合递送体系

3.4.1 协同效应与构建策略 聚合物是由重复结构单元

通过共价键连接而成的高分子化合物,其分子结构可设计性强,尺寸易于调控,并能通过功能化修饰实现主动靶向,是构建纳米复合体系的理想材料^[76]。聚合物修饰技术通过将聚合物与蛋白质偶联,可显著提升复合体系的稳定性,延长体内循环时间。蛋白质分子表面的羟基、氨基及羧基等官能团为聚合物偶联提供了作用位点^[77]。目前,蛋白质—聚合物复合体系主要通过自由基聚合法以及自组装法制备而成。其中,自由基聚合法包括3种策略:① Grafting-to法,即将预合成的聚合物链通过化学反应偶联至蛋白质的表面;② Grafting-from法,即在蛋白质表面修饰引发剂,通过引发单体聚合以达到缀合目的;③ Grafting through法,先制备可用于聚合的蛋白质单体,然后与其他单体进行聚合,该方法能够缀合多个蛋白质并贯穿于整个聚合物主链。控制自由基聚合合成高分子生物偶联物的3种主要方法如图4所示^[78]。

自组装法通过非共价相互作用构建蛋白质—聚合物复合体系,包括静电相互作用、氢键、疏水作用等^[79]。蛋白质—聚合物复合体系可以通过自组装形成多级有序的结构,如胶束、囊泡、双分子层、片层、正六面体等,其结构示意图如图5所示^[80]。

3.4.2 在活性物质和药物递送方面的应用 蛋白质—聚合物复合体系具有可设计性,通过调节蛋白质和聚合物的参数可调控复合体系的结构与性能。调节蛋白质表面电荷是引导蛋白质—聚合物偶联物自组装的有效策略。Lam等^[81]将绿色荧光蛋白突变为净电荷分别为0, -8, -21的绿色荧光蛋白变体,与聚N-异丙基丙烯酰胺偶联。

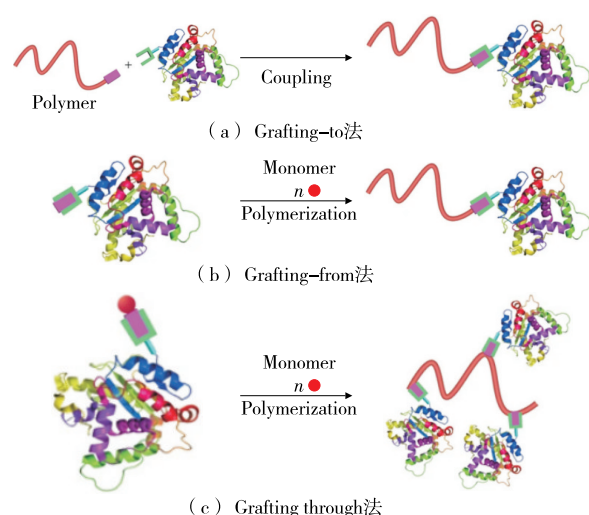


图4 控制自由基聚合合成高分子生物偶联物的3种主要方法^[78]

Figure 4 Three main methods of synthesizing polymeric bioconjugates via controlled radical polymerization

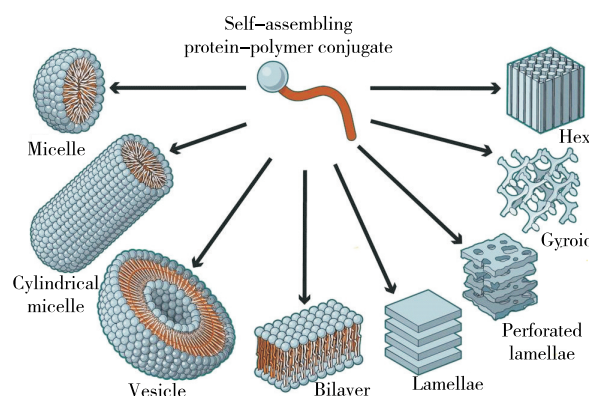


图5 蛋白质—聚合物复合体系结构示意图^[80]

Figure 5 Schematic diagram of protein-polymer composite system structure

其中,绿色荧光蛋白(—21)—聚*N*-异丙基丙烯酰胺能够通过蛋白质与二价阳离子的相互作用增强其结构有序性。此外,聚合物链长度会对蛋白质—聚合物复合体系自组装行为产生影响。Liu等^[82]通过调控聚(2-羟丙基甲基丙烯酸酯)的相对分子质量,使牛血清白蛋白复合物可以分别形成胶束、蠕虫及囊泡等不同结构。蛋白质—聚合物复合体系兼具聚合物的稳定性与生物分子的多样性、特异性和功能性^[80]。蛋白质与聚合物复合后,其物理化学性质会发生显著变化,主要体现在其溶解性、稳定性、生物活性及体内分布及循环时间等方面。Vivero-Lopez等^[83]制备的Pluronic F127与酪蛋白的混合胶束有效提高了白藜芦醇的溶解度和贮藏稳定性。Abuchowski等^[84]制备了聚乙二醇—蛋白质偶联物,显著降低了免疫

原性,延长了蛋白质的体内循环时间。Ye等^[85]制备了Pluronic/玉米醇溶蛋白复合体系,该系统提高了单一玉米醇溶蛋白颗粒的亲水性及稳定性,具有一定的缓释作用,显著改变了药物的体外释放行为。目前,聚合物偶联IL-2、精氨酸脱氨酶、抗CD40的抗原结合域等分别在临床Ⅱ期及Ⅲ期的试验过程中,聚合物偶联抗血友病因子已进入市场^[86]。未来通过对蛋白质—聚合物自组装行为及相互作用机制的深入研究,有望开发更多智能化的载体用于递送食品和药物。

蛋白质复合递送体系整合了不同材料的优势,展现出更为全面的性能,如图6所示。蛋白质—多糖体系通过氢键与静电相互作用显著增强蛋白质环境稳定性,并赋予多糖界面乳化功能特性;蛋白质—无机纳米材料体系借助表面修饰技术改善纳米颗粒的生物相容性及胶体稳定性;蛋白质—脂质体系通过疏水相互作用形成稳定的核壳结构,提升递送系统的整体稳定性;蛋白质—聚合物体系则通过共价偶联或自组装行为实现聚合物骨架稳定性与生物分子功能多样性的协同优化。

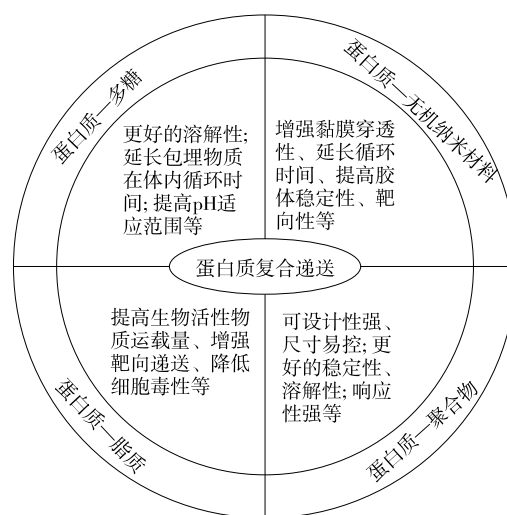


图6 蛋白质复合递送体系优势图^[53, 80, 87-88]

Figure 6 Diagram of advantages of protein composite delivery system

4 结语

蛋白质基纳米递送体系在生物活性成分递送领域具有重要的研究价值。文章总结了自组装、闪蒸纳米沉淀及pH驱动等制备技术的原理与应用,概述了蛋白质复合体系的构建策略、作用机制及在活性成分递送方面的应用现状。然而,蛋白质基纳米递送体系研究仍面临许多挑战,如复合体系在复杂生理环境中的构象稳定性、规模化制备的工艺一致性以及体内代谢行为等仍需深入探

索。因此,未来研究可以结合蛋白质工程、微流控技术和计算模拟技术等,推动蛋白质基递送系统向智能化、精准化方向发展,为食品科学和生物医药领域提供更具效力的技术解决方案。

参考文献

- [1] BANGHAM A D, HORNE R W. Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1964, 8(5): 660-668.
- [2] 王明宇. 基于蛋白质的智能型抗肿瘤药物纳米递送系统的设计及性能研究[D]. 无锡: 江南大学, 2021: 1.
WANG M Y. Design and properties study of protein-based intelligent anti-tumor drug nano-delivery system[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2021: 1.
- [3] 陈杨玲, 焦叶, 崔波, 等. 蛋白基植物多酚纳米输送载体研究进展[J]. *食品与机械*, 2022, 38(4): 8-14.
CHEN Y L, JIAO Y, CUI B, et al. Research progress of protein-based plant polyphenol nano-delivery carriers[J]. *Food & Machinery*, 2022, 38(4): 8-14.
- [4] LIU Y X, LIU Y, ZHONG M M, et al. Protein-polysaccharide complexes for O/W emulsions: structural engineering and their relevance to food stability and safety [J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2025, 24(5): 70289.
- [5] TRUSOVA V, MALOVYTSIA U, VUS K, et al. Amyloid-liposome composites as hybrid platforms for doxorubicin delivery[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2025, 1867(5/6): 184426.
- [6] LIU X X, ZHANG M H, ZHOU X L, et al. Research advances in zein-based nano-delivery systems[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2024, 11: 1379982.
- [7] LIU G J, AN D Y, LI J J, et al. Zein-based nanoparticles: preparation, characterization, and pharmaceutical application[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1120251.
- [8] CHUA J Y, LIU S Q. Soy whey: more than just wastewater from tofu and soy protein isolate industry[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2019, 91: 24-32.
- [9] LI J M, CHEN Z. Fabrication of heat-treated soybean protein isolate-EGCG complex nanoparticle as a functional carrier for curcumin[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2022, 159: 113059.
- [10] CARPENTIERI S, FERRARI G, DONSI F. All-natural wheat gliadin-gum arabic nanocarriers for encapsulation and delivery of grape by-products phenolics obtained through different extraction procedures[J]. *Food Chemistry*, 2023, 424: 136385.
- [11] VOCI S, FRESTA M, COSCO D. Gliadins as versatile biomaterials for drug delivery applications[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 329: 385-400.
- [12] LEI C, LIU X R, CHEN Q B, et al. Hyaluronic acid and albumin based nanoparticles for drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 331: 416-433.
- [13] TINCU C E, ANDRIȚOIU C V, POPA M, et al. Recent advancements and strategies for overcoming the blood-brain barrier using albumin-based drug delivery systems to treat brain cancer, with a focus on glioblastoma[J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 15(19): 3969.
- [14] VAN DE WOUW J, JOLES J A. Albumin is an interface between blood plasma and cell membrane, and not just a sponge[J]. *Clinical Kidney Journal*, 2022, 15(4): 624-634.
- [15] HUPPERTZ T, GAZI I, LUYTEN H, et al. Hydration of casein micelles and caseinates: implications for casein micelle structure[J]. *International Dairy Journal*, 2017, 74: 1-11.
- [16] SEMWAL R, JOSHI S K, SEMWAL R B, et al. Recent developments and potential for clinical use of casein as a drug carrier[J]. *Current Drug Delivery*, 2023, 20(3): 250-260.
- [17] STAGNOLI S, GARRO C, ERTEKIN O, et al. Topical systems for the controlled release of antineoplastic drugs: oxidized alginate-gelatin hydrogel/unilamellar vesicles[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2023, 629: 1066-1080.
- [18] SHERAFATI CHALESHTORI A, MARZHOSEYNI Z, SAEEDI N, et al. Gelatin-based nanoparticles and antibiotics: a new therapeutic approach for osteomyelitis[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2024, 11: 1412325.
- [19] SIVASANKAR K, PATHAK A, JAIN K. Effect of Tween 80 and Pluronic 127 on the stabilization of zein nanocarriers for the delivery of piperine[J]. *Food Research International*, 2024, 197: 115202.
- [20] ABAZA S F, ELBIALY N S, MOHAMED N. Binary nanoconjugation of zein-methylcellulose for improving curcumin properties: solubility, controlled release and anticancer activity[J]. *Polymer International*, 2025, 74(2): 118-126.
- [21] FU L J, TAN S, SI R R, et al. Characterization, stability and antioxidant activity of curcumin nano complexes with soy protein isolate and pectin[J]. *Current Research in Food Science*, 2023, 6: 100530.
- [22] SUN Z L, LI D, LIN P Y, et al. Preparation, characterization, and binding mechanism of quercetin-loaded composite nanoparticles based on zein-soybean protein isolate[J]. *Food Chemistry*, 2025, 463: 141359.
- [23] VOCI S, GAGLIARDI A, AMBROSIO N, et al. Gliadin nanoparticles containing doxorubicin hydrochloride: characterization and cytotoxicity[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 180.
- [24] LI D D, WEI Z H, LI X L. Development, characterization and resveratrol delivery of hollow gliadin nanoparticles: advantages over solid gliadin nanoparticles[J]. *Foods*, 2023, 12

- (13): 2 436.
- [25] RADWAN S E, EL-MOSLEMANY R M, MEHANNA R A, et al. Chitosan-coated bovine serum albumin nanoparticles for topical tetrandrine delivery in glaucoma: in vitro and in vivo assessment[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 1 150-1 163.
- [26] ZHANG Y H, WANG J, XING H L, et al. Redox-responsive paclitaxel-pentadecanoic acid conjugate encapsulated human serum albumin nanoparticles for cancer therapy[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 635: 122761.
- [27] TANG H Q, DONG L Y, XIA X, et al. Preparation, optimization, and anti-pulmonary infection activity of casein-based chrysin nanoparticles[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, 19: 5 511-5 522.
- [28] AHMED BHUTTO R, FU Z N, WANG M W, et al. Facile controlling internal structure of β -carotene-loaded protein nanoparticles by flash nanoprecipitation[J]. *Materials Letters*, 2021, 304: 130523.
- [29] CARMELO-LUNA F J, MENDOZA-WILSON A M, RAMOS-CLAMONT MONTFORT G, et al. Synthesis and experimental/computational characterization of sorghum procyanidins-gelatin nanoparticles[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 42: 116240.
- [30] SUN J P, DU J Q, LIU X B, et al. Chondroitin sulfate-modified tragacanth gum-gelatin composite nanocapsules loaded with curcumin nanocrystals for the treatment of arthritis[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 270.
- [31] ZHANG Y F, ZHANG Y N, DING R, et al. Self-assembled nanocarrier delivery systems for bioactive compounds[J]. *Small*, 2024, 20(26): 2310838.
- [32] ZHONG Q Y, ZENG J Q, JIA X B. Self-assembled aggregated structures of natural products for oral drug delivery[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, 19: 5 931-5 949.
- [33] TOMADONI B, CAPELLO C, VALENCIA G A, et al. Self-assembled proteins for food applications: a review[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2020, 101: 1-16.
- [34] LIU H H, WANG Z J, XU J J, et al. Self-assembled pea vicilin nanoparticles as nanocarriers for improving the antioxidant activity, environmental stability and sustained-release property of curcumin[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2024, 104(4): 2 467-2 476.
- [35] FANG C H, KANEMARU K, CARVALHO W S P, et al. Self-assembled poloxamer-legumin/vicilin nanoparticles for the nanoencapsulation and controlled release of folic acid[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 268: 131646.
- [36] HUGHES K A, MISRA B, MAGHAREH M, et al. Flash nanoprecipitation allows easy fabrication of pH-responsive acetalated dextran nanoparticles for intracellular release of payloads[J]. *Discoveries in Nanotechnology*, 2024, 19(1): 4.
- [37] WANG X M, WANG M W, ZHAO H Y, et al. Flash nanoprecipitation enables regulated formulation of soybean protein isolate nanoparticles[J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, 131: 107798.
- [38] GERANPOUR M, ASSADPOUR E, JAFARI S M. Recent advances in the spray drying encapsulation of essential fatty acids and functional oils[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2020, 102: 71-90.
- [39] MAZAYEN Z M, GHONEIM A M, ELBATANONY R S, et al. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market[J]. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 8 (1): 12.
- [40] PLATI F, PAPI R, PARASKEVOPOULOU A. Characterization of oregano essential oil (*Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum*) particles produced by the novel nano spray drying technique[J]. *Foods*, 2021, 10(12): 2 923.
- [41] PÉREZ-MASIÁ R, LÓPEZ-NICOLÁS R, PERIAGO M J, et al. Encapsulation of folic acid in food hydrocolloids through nanospray drying and electrospraying for nutraceutical applications[J]. *Food Chemistry*, 2015, 168: 124-133.
- [42] HAN M Q, LIU K L, LIU X, et al. Research progress of protein-based bioactive substance nanoparticles[J]. *Foods*, 2023, 12(16): 2 999.
- [43] CSUTI A, ZHENG B J, ZHOU H L. Post pH-driven encapsulation of polyphenols in next-generation foods: principles, formation and applications[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2024, 64(33): 12 892-12 906.
- [44] WANG X, CHEN C, BAO Y L, et al. Encapsulation of three different types of polyphenols in casein using a customized pH-driven method: preparation and characterization[J]. *Food Research International*, 2024, 189: 114547.
- [45] ANDRÉ DE ALMEIDA CAMPOS L, FRANCISCO SILVA NETO A, CECÍLIA SOUZA NORONHA M, et al. Zein nanoparticles for drug delivery: preparation methods and biological applications[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 635: 122754.
- [46] LIU M Q, PENG S F, MCCLEMENTS D J, et al. Enhancing stability of curcumin-loaded casein nanoparticles by adding liposomal nanoparticles[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2023, 189: 115405.
- [47] LU X N, QIAN S, WU X H, et al. Research progress of protein complex systems and their application in food: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 265: 130987.
- [48] THIVYA P, GURURAJ P N, REDDY N B P, et al. Recent advances in protein-polysaccharide based biocomposites and their potential applications in food packaging: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 268 (2): 131757.

- [49] SUN X H, WANG H, LI S N, et al. Maillard-type protein-polysaccharide conjugates and electrostatic protein-polysaccharide complexes as delivery vehicles for food bioactive ingredients: formation, types, and applications[J]. *Gels*, 2022, 8(2): 135.
- [50] FALSAFI S R, ROSTAMABADI H, SAMBORSKA K, et al. Protein-polysaccharide interactions for the fabrication of bioactive-loaded nanocarriers: chemical conjugates and physical complexes[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 178: 106164.
- [51] YANG H, WANG S N, YANG L N, et al. Preparations, application of polysaccharide-protein nanoparticles and their assembly at the oil-water interface[J]. *Food Science and Biotechnology*, 2024, 33(1): 13-22.
- [52] 张迪, 付美玲, 费丛璇, 等. 多糖-植物蛋白复合物的制备及特性研究进展[J]. *食品与机械*, 2024, 40(4): 227-232.
- ZHANG D, FU M L, FEI C X, et al. Research progress on preparation and characteristics of polysaccharide plant protein complex[J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(4): 227-232.
- [53] JIANG M Y, GAN Y L, LI Y L, et al. Protein-polysaccharide-based delivery systems for enhancing the bioavailability of curcumin: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 250: 126153.
- [54] LIU Q Y, QIN Y, CHEN J J, et al. Fabrication, characterization, physicochemical stability and simulated gastrointestinal digestion of pterostilbene loaded zein-sodium caseinate-fucoidan nanoparticles using pH-driven method[J]. *Food Hydrocolloids*, 2021, 119: 106851.
- [55] CHEN C, ZHANG W B, WANG P J, et al. Thermo-responsive composite nanoparticles based on hydroxybutyl chitosan oligosaccharide: fabrication, stimulus release and cancer therapy[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 276: 133842.
- [56] FU J J, SUN C, TAN Z F, et al. Nano complexes of curcumin and glycated bovine serum albumin: the formation mechanism and effect of glycation on their physicochemical properties[J]. *Food Chemistry*, 2022, 368: 130651.
- [57] LI D D, WEI Z H, SUN J L, et al. Tremella polysaccharides-coated zein nanoparticles for enhancing stability and bioaccessibility of curcumin[J]. *Current Research in Food Science*, 2022, 5: 611-618.
- [58] 阳钰祺, 颜培洲, 程云辉, 等. 大米蛋白酶解物-黄原胶纳米载体的制备及性质研究[J]. *食品与机械*, 2024, 40(5): 37-42, 136.
- YANG Y Q, YAN P Z, CHENG Y H, et al. Preparation and properties of rice protein hydrolysate-xanthan gum nanocarriers[J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(5): 37-42, 136.
- [59] HU C, ZHANG W N. Micro/nano emulsion delivery systems: effects of potato protein/chitosan complex on the stability, oxidizability, digestibility and β -carotene release characteristics of the emulsion[J]. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2022, 77: 102980.
- [60] ELZOGHBY A O, HEMASA A L, FREAG M S. Hybrid protein-inorganic nanoparticles: from tumor-targeted drug delivery to cancer imaging[J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 243: 303-322.
- [61] DENG M, HUANG Z B, ZOU Y W, et al. Fabrication and neuron cytocompatibility of iron oxide nanoparticles coated with silk-fibroin peptides[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 116: 465-471.
- [62] CIRILLO G, VITTORIO O, HAMPEL S, et al. Incorporation of carbon nanotubes into a gelatin-catechin conjugate: innovative approach for the preparation of anticancer materials [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 446(1/2): 176-182.
- [63] MISAK H E, ASMATULU R, GOPU J S, et al. Albumin-based nanocomposite spheres for advanced drug delivery systems[J]. *Biotechnology Journal*, 2014, 9(1): 163-170.
- [64] HUANG J, WANG L Y, LIN R, et al. Casein-coated iron oxide nanoparticles for high MRI contrast enhancement and efficient cell targeting[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(11): 4 632-4 639.
- [65] XIE Z R, JIA Q S, WU S, et al. pH-responsive MTX-BSA@MnO₂-Cy5.5 for NIRF/MR imaging guided chemotherapy of anaplastic thyroid carcinoma[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2023, 88: 104960.
- [66] ZHAO Y, ZHAO J J, GUO J X, et al. Transdermal photothermal sterilization and abscess elimination research of BSA-CuS nanoparticles in vivo[J]. *Chemmedchem*, 2022, 17(3): 202100570.
- [67] BARROSO L, VIEGAS C, VIEIRA J, et al. Lipid-based carriers for food ingredients delivery[J]. *Journal of Food Engineering*, 2021, 295: 110451.
- [68] ASSADPOUR E, MAHDI JAFARI S. A systematic review on nanoencapsulation of food bioactive ingredients and nutraceuticals by various nanocarriers[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(19): 3 129-3 151.
- [69] DISSANAYAKE T, SUN X H, ABBEY L, et al. Recent advances in lipid-protein conjugate-based delivery systems in nutraceutical, drug, and gene delivery[J]. *Food Hydrocolloids for Health*, 2022, 2: 100054.
- [70] LIU F G, MA D, LUO X, et al. Fabrication and characterization of protein-phenolic conjugate nanoparticles for co-delivery of curcumin and resveratrol[J]. *Food Hydrocolloids*, 2018, 79: 450-461.
- [71] LI P C, CHEN S C, HSUEH Y J, et al. Gelatin scaffold with multifunctional curcumin-loaded lipid-PLGA hybrid microparticles for regenerating corneal endothelium[J].

- Materials Science and Engineering: C, 2021, 120: 111753.
- [72] CHEN X C, YANG H Y, LI C Z, et al. Enhancing the targeting performance and prolonging the antibacterial effects of clove essential oil liposomes to *Campylobacter jejuni* by antibody modification[J]. Food Research International, 2023, 167: 112736.
- [73] ZHOU J, ZHANG X M, LI M, et al. Novel lipid hybrid albumin nanoparticle greatly lowered toxicity of pirarubicin[J]. Molecular Pharmaceutics, 2013, 10(10): 3 832-3 841.
- [74] PAN L, LI H, HOU L F, et al. Gastrointestinal digestive fate of whey protein isolate coated liposomes loading astaxanthin: lipolysis, release, and bioaccessibility[J]. Food Bioscience, 2022, 45: 101464.
- [75] MONCALVO F, MARTINEZ ESPINOZA M I, CELLESI F. Nanosized delivery systems for therapeutic proteins: clinically validated technologies and advanced development strategies [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2020, 8: 89.
- [76] DING L, AGRAWAL P, SINGH S K, et al. Polymer-based drug delivery systems for cancer therapeutics[J]. Polymers, 2024, 16(6): 843.
- [77] SHEN Y, LEVIN A, KAMADA A, et al. From protein building blocks to functional materials[J]. ACS Nano, 2021, 15(4): 5 819-5 837.
- [78] COBO I, LI M, SUMERLIN B S, et al. Smart hybrid materials by conjugation of responsive polymers to biomacromolecules [J]. Nature Materials, 2015, 14(2): 143-159.
- [79] BIEDERMANN F, RAUWALD U, ZAYED J M, et al. A supramolecular route for reversible protein-polymer conjugation[J]. Chemical Science, 2011, 2: 279-286.
- [80] STEVENS C A, KAUR K, KLOK H A. Self-assembly of protein-polymer conjugates for drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2021, 174: 447-460.
- [81] LAM C N, YAO H, OLSEN B D. The effect of protein electrostatic interactions on globular protein-polymer block copolymer self-assembly[J]. Biomacromolecules, 2016, 17(9): 2 820-2 829.
- [82] LIU X Y, GAO W P. In situ growth of self-assembled protein-polymer nanovesicles for enhanced intracellular protein delivery[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(3): 2 023-2 028.
- [83] VIVERO-LOPEZ M, SPARACINO C, QUELLE-REGALDIE A, et al. Pluronic®/casein micelles for ophthalmic delivery of resveratrol: *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* tests[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2022, 628: 122281.
- [84] ABUCHOWSKI A, MCCOY J R, PALCZUK N C, et al. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase[J]. Journal of Biological Chemistry, 1977, 252(11): 3 582-3 586.
- [85] YE L P, HUANG W Q, DENG Y H, et al. Development of a pluronic-zein-curcumin drug delivery system with effective improvement of hydrophilicity, stability and sustained-release [J]. Journal of Cereal Science, 2022, 104: 103412.
- [86] 万江, 张景泽, 陈虹伶, 等. 聚合物修饰蛋白质的功能化及其应用[J]. 化学进展, 2024, 36(3): 416-429.
- WAN J, ZHANG J Z, CHEN H L, et al. Functionalization and application of polymer-modified proteins[J]. Progress in Chemistry, 2024, 36(3): 416-429.
- [87] ZHANG D G, PAN Y J, CHEN B Q, et al. Protein-guided biomimetic nanomaterials: a versatile theranostic nanoplatform for biomedical applications[J]. Nanoscale, 2024, 16(4): 1 633-1 649.
- [88] SAFAEIAN LAEIN S, KATOZIAN I, MOZAFARI M R, et al. Biological and thermodynamic stabilization of lipid-based delivery systems through natural biopolymers; controlled release and molecular dynamics simulations[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 64(22): 7 728-7 747.