

环糊精超分子自组装包合机制研究进展

黄娟, 杨宇, 于海燕, 陈臣, 田怀香*

(上海应用技术大学香料香精技术与工程学院, 上海 201418)

摘要: 环糊精因其独特的“外亲水、内疏水”结构, 可作为一种优良的包合载体对性质活泼、易挥发、易氧化分解的活性组分进行保护, 从而达到提高其溶解度、稳定性和生物利用率的效果。本文从环糊精的结构与性质出发, 首先对其包合机理进行探究, 即分析主体环糊精与客体分子之间的相互作用和影响因素, 包括环糊精单体与客体之间的包合反应、环糊精单体之间的自组装行为以及该行为下所形成的超分子体系与客体分子的包合机制; 接着阐述有无表面活性剂存在的情况下环糊精界面稳定机制、表面活性剂与环糊精自组装形成复合乳化剂协同稳定客体机制等; 然后, 对环糊精包合物中客体分子的释放机制、缓释动力学模型及相应的影响因素进行解析; 最后, 从分子模拟及界面稳定机制方面对环糊精在超分子领域的研究进行展望, 以期后续研究提供参考。

关键词: 环糊精; 自组装; 包合机理; 界面稳定机制; 表面活性剂; 释放机制

Research Progress on the Inclusion Mechanism of Cyclodextrin-Based Supramolecular Self-Assemblies

HUANG Juan, YANG Yu, YU Haiyan, CHEN Chen, TIAN Huaixiang*

(School of Perfume and Aroma Technology, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

Abstract: Cyclodextrin, which has a unique “outer hydrophilic and inner hydrophobic” structure, can be used as an excellent carrier to protect volatile bioactive compounds that are susceptible to oxidative degradation for improved solubility, stability, and bioavailability. In this paper, we summarize the structures and properties of cyclodextrins and elucidate their inclusion mechanism with respect to the interactions between the host cyclodextrins and guest molecules and the factors influencing them including the inclusion reaction between cyclodextrin monomers and guests, the self-assembly behavior of cyclodextrin monomers, and the inclusion mechanism between the supramolecular system formed by this self-assembly behavior and guest molecules. Then, the mechanism for the interface stability of cyclodextrins in the presence and absence of surfactants and the mechanism by which composite emulsifiers formed from the self-assembly of cyclodextrins with a surfactant stabilize guests. Finally, the release mechanism and the kinetic models of sustained release of guest molecules from inclusion complexes of cyclodextrins as well as the factors affecting them are elucidated, and future research prospects of cyclodextrins in the supramolecular field are discussed in order to provide a reference for follow-up research.

Keywords: cyclodextrin; self-assembly; inclusion mechanism; interface stability mechanism; surfactant; release mechanism

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20211224-287

中图分类号: TS202.3

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2023)03-0258-11

引文格式:

黄娟, 杨宇, 于海燕, 等. 环糊精超分子自组装包合机制研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(3): 258-268. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20211224-287. <http://www.spkx.net.cn>

HUANG Juan, YANG Yu, YU Haiyan, et al. Research progress on the inclusion mechanism of cyclodextrin-based supramolecular self-assemblies[J]. Food Science, 2023, 44(3): 258-268. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20211224-287. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2021-12-24

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(31401535); 上海应用技术大学中青年教师科技发展基金项目(ZQ2021-4)

第一作者简介: 黄娟(1983—)(ORCID: 0000-0001-5657-1257), 女, 讲师, 博士, 研究方向为食品风味物质包埋。

E-mail: hjhuangjuan@126.com

*通信作者简介: 田怀香(1976—)(ORCID: 0000-0002-6097-809X), 女, 教授, 博士, 研究方向为食品风味。

E-mail: tianhx@sit.edu.cn

环糊精是一类天然存在的大环主体分子, 具有独特的“外亲水、内疏水”截锥状结构。其空腔可作为优良的包埋载体对不稳定、易挥发的化合物进行保护。不仅如此, 环糊精单体间与聚合物或者小分子均可通过非共价相互作用自组装形成超分子体, 该体系可根据外界刺激或者客体分子的不同而改变其自身结构以达到最大程度的键合, 进行可逆地自我形成和修复, 从而减少外界环境对其影响, 提高包含客体的水溶性、热稳定性及生物利用度等^[1-3]。自组装可定义为分子或者其他组装基元通过弱的相互作用自发地形成有序结构体的过程^[4]。自组装后的环糊精聚集体, 相对于其单体, 对客体分子具有更高的结合常数及更高的装载量^[5]。

环糊精自组装在各领域中应用广泛, 如在化学领域生产轮烷、聚轮烷等; 在材料领域可作为分子识别的“特殊功能分子开关器件”等; 在生物领域, 将环糊精衍生物有序组装在固体电极表面能够模拟生物膜的传输过程, 对研究选择性分子传输、分子识别及酶模拟具有重要意义; 在食品领域, 可作为易挥发、易氧化分解风味化合物的包埋载体, 提高其香气稳定性等^[6-8]。

本文旨在对超分子基自组装环糊精包合机制做一系统总结, 包括环糊精与客体分子之间的相互作用、环糊精单体自组装及自组装体与客体分子之间的相互作用及相应的影响因素, 在此基础上, 对环糊精包合物中客体分子的缓释机制进行解析, 为该方面的研究提供一定的理论参考。

1 环糊精的结构、性质与改性

环糊精作为一类环状低聚寡糖, 是直链淀粉经葡萄糖转移酶降解所得到的产物。常见的环糊精种类有3种, 根据其自身组成结构 α -1,4-糖苷键连接的D-吡喃葡萄糖单元数目进行区分。如图1所示, 常见的3种环糊精为 α -、 β -和 γ -环糊精, 分别含有6、7、8个吡喃葡萄糖单元^[9-10]。环糊精在空间上呈现出中空截锥的圆筒状, 内部由于C-H基团的屏蔽作用形成非极性疏水空腔, 而外部的极性伯羟基对水分子具有吸引作用, 使其具备了独特的“外亲水、内疏水”结构性质。该结构特性使环糊精具有分子识别功能, 可包埋不稳定易挥发的客体小分子, 提高这些小分子的稳定性或者水溶性, 使其在食品、香料、医药、化妆品等领域应用范围极为广泛^[11-14]。Aytac^[15]、Wang Zhan^[16]等将槲皮素与 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)进行包合, 利用静电纺丝制备成纳米膜, 使得槲皮素的抗氧化活性和光稳定性得到了显著的提高。

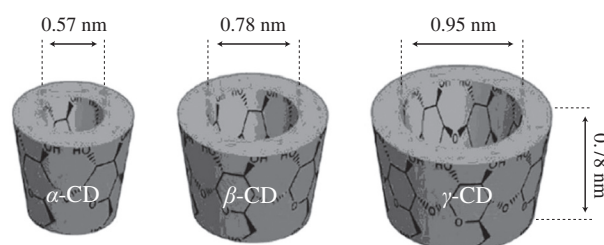


图1 3种常见环糊精的空腔结构及内径示意图^[9]

Fig. 1 Schematic diagrams of cavity structure and inner diameter of three common cyclodextrins^[9]

天然环糊精中 β -CD空腔大小适中、包合稳定性好、工业成本较低, 具有广泛的应用价值。但是, 其自身溶解性差的缺点也逐渐被研究者们所熟知, 并严重阻碍了环糊精的进一步应用^[17]。室温下, β -CD因其组成的葡萄糖单元数目为奇数, 在空间上呈现非对称的致密结构, 易结晶, 在水溶液中表现出明显的自聚集现象。这是因为其分子内部及分子与分子间的次面仲羟基在晶格中的强结合力相互作用形成完整的氢键, 呈现出相对刚性的结构, 进而阻止了它与周围水分子的水化行为, 从而表现出较低的水溶性^[18-19]。

基于目前工业应用中 β -CD表现出的不足, 对其分子结构进行修饰改性显得尤为必要。所谓改性, 就是在保持环糊精大环基本骨架不变的基础之上引入修饰基团, 一般C2、C3、C6上的羟基基团是重要的结构修饰点, 其中C6上的羟基最为活泼, 而C3上的羟基比C2上的反应性弱得多。例如羟丙基- β -CD (hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP- β -CD) 是 β -CD引入亲水基团羟丙基与次面6-羟基进行烷基化反应得到的产物, 该基团取代了 β -CD外侧的-OH, 打破了 β -CD分子内氢键的形成, 修饰后得到的HP- β -CD分子大量地聚集自组装形成超分子体系, 成为一种无定形、独特的非晶态化合物, 从而具备了更高的溶解性^[20-21]。

综上, 通过不同的化学反应, 可将环糊精改性成具有不同物理化学性质或功能的化合物, 极大地解决了工业生产中的诸多棘手问题, 例如水溶性差等。Wei Yongqin等^[22]在临床研究中发现, 光甘草定作为一种极为常见的活性成分, 水溶性差的缺点尤为明显, 与HP- β -CD包合形成包合物后, 其抗氧化活性得到了显著提高, 对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基的清除能力提高了9倍。与此同时, 对酪氨酸酶的抑制能力也提高了20倍, 溶解度也相较于 β -CD包合物大大提升。Celebioglu等^[23]采用静电纺丝技术制备甲硝唑/HP- β -CD包合物纳米纤维网, 以达到对活性成分甲硝唑快速溶出的目的, 结果表明包合物的形成对甲硝唑的水溶性具有显著的改善作用。

2 环糊精包合机制

包合物是一种独特的化合物形式,指其中一个分子被包裹在另一个分子或分子的聚集物中^[24]。 β -CD的包合机制在于它在固相或水溶液中可与各种类型的分子建立起特定的相互作用,构建非共价键实体,形成稳定的包合物。环糊精单体与客体分子之间、环糊精单体之间、环糊精聚集物与客体分子之间均可通过这种相互作用形成三维网络结构,完成包合过程。上述3种情况并非单独存在,而是共存于一个复杂的溶液体系中。

2.1 环糊精单体与客体分子之间的包合作用

2.1.1 包合机制

当客体分子的尺寸大小适配于环糊精空腔时,则单个的环糊精可作为壁材对客体分子进行包埋,形成包合物。该过程是一个处在分子水平上的反应,即分子取代反应,它是一个可逆的过程^[25]。环糊精与客体分子形成稳定的包合物并不是简单的一步反应,而是经历包结物过渡态的两步反应。以柠檬醛包合反应为例,如图2所示,一般情况下客体分子柠檬醛不能立即进入环糊精空腔,而是先与周围包裹的水分子发生解体,以一种理想游离状态存在于水溶液中,接着再与环糊精外部亲水层结合重组,最后进入环糊精空腔,与内部高能水进行分子取代,并通过范德华力和氢键作用使包合物达到稳定平衡^[26]。

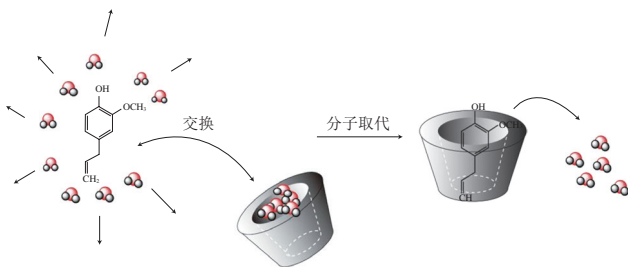
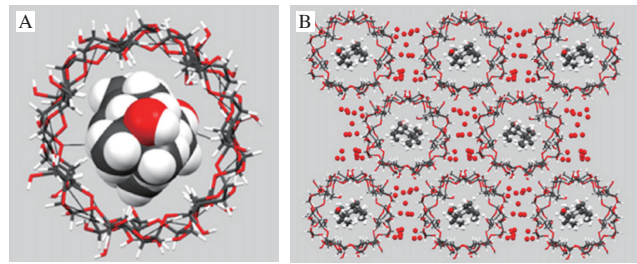


图2 环糊精与柠檬醛分子包合反应机制示意图

Fig. 2 Mechanism of inclusion reaction between cyclodextrin and citral

Ceborska等^[27]模拟了 β -CD与 α -松油醇的包合机制,图3A所示为单个主客体结合状态,在此基础上, β -CD与 α -松油醇在分子水平形成二聚体结构,在溶液中大量存在并形成均一、稳定的体系(图3B)。上述模拟结果很好地解释了环糊精“外亲水、内疏水”的结构特性,即环糊精形成的疏水性空腔在水相中可有效地包合小分子客体从而形成稳定的包合物,大幅改变客体分子的水溶性及对外界环境的反应程度,与此同时还伴随着能量的释放、空间张力的显著降低,这些变化使系统能量降低,将有利于包合物的形成^[28-29]。



A. β -CD/ α -松油醇二聚体分子模拟图; B. β -CD/ α -松油醇在溶剂中沿晶体学轴方向的堆积图。

图3 β -CD- α -松油醇包合机制分子模拟图^[27]

Fig. 3 Molecular simulation of the inclusion mechanism between β -cyclodextrin and α -terpinol^[27]

包合物的形成和解离受亲和常数 K 的控制, K 越高,包合物越稳定,解离越少。 K 的大小不仅取决于环糊精空腔与客体分子在几何形状、尺寸方面的匹配性,而且还与它们各自的性质密切相关。实际应用中,包合反应 K 约为100~5 000 L/mol时最合适。当 $K < 100$ L/mol时,包合物的性质极不稳定,分子与分子间结合力较弱,相互作用力较小,导致客体分子过早地释放和溶解性改善不明显;当 K 处在一个极高的水平(大于5 000 L/mol)时,包合物性质非常稳定,客体分子不易从环糊精腔释放出去或释放受阻^[30]。

2.1.2 影响包合物稳定性的因素

2.1.2.1 空间匹配性

客体分子与环糊精能否发生包合反应,起关键作用的不在于化学性质,而在于其几何因素,简而言之就是二者之间的空间匹配性。Yang Songlin等^[31]研究了紫衫素、槲皮素和桑色素水合物3种黄酮类化合物与 β -CD形成包合物的络合行为。结果发现, β -CD对活性成分的溶解性十分有限,而经改性后带有氨基或羟基的环糊精更有利于它与活性成分间氢键的形成,故选用带有氨基的环糊精衍生物丙二胺- β -CD进行包合。黄酮类化合物大多具有多个羟基,其尺寸与环糊精空腔的匹配度较高,通过分子模拟发现黄酮类化合物碳环已穿过丙二胺- β -CD的空腔,经环糊精包合的黄酮类化合物相比于未包合的黄酮类化合物其溶解度得到了极大改善,同时自身的抗氧化活性也得到了保护。

2.1.2.2 主客体分子间相互作用

客体分子与环糊精之间发生分子取代反应的主要驱动力是环糊精腔内高能水的释放。环糊精内部存在一个非极性孔,表面带有羟基,包合作用主要是通过客体分子与环糊精腔壁的疏水相互作用进行,除此之外还包括范德华力、氢键作用等。这些驱动力有时为单一作用力,即表现为主要驱动力,但大多数情况下是多种作用力同时存在,且相互协同作用,共同促进包合反应的完成^[32]。Periasamy等^[33]选用共沉淀法制备了 β -CD与4,4-亚苯基二异丙基双苯胺

(4,4'-(1,4-phenylenediisopropylidene)bisaniiline, PDB) 包合物, 利用傅里叶变换红外光谱对包合物的形成情况进行分析。结果显示, PDB中一级氨基的N—H拉伸峰仍出现在包合物谱图中, 对应波数 $3\,439.08\text{ cm}^{-1}$ 和 $3\,344.57\text{ cm}^{-1}$, 但该峰与 β -CD的宽峰带相互重合, 峰强度有较大幅度的降低, 由此证实苯胺基团被封装在包合物中的 β -CD空腔中, 与空腔中功能基团发生了相互作用, 且包合物形成过程中无新的化学键形成, 故PDB与 β -CD之间的相互作用是非共价。此外, 包合物更具非晶态性质, 相较于未包合PDB, β -CD与PDB包合物热稳定性大幅提高。

2.1.2.3 极性与电荷

在极性方面, 环糊精与客体分子之间作用强度随带电客体分子亲水性的增加而降低, 即表现为客体分子与环糊精水溶液的相互作用可看作一个“三元体系”, 其中水为极性溶剂, 环糊精空腔为非极性, 当客体分子引入一个带电基团或亲水基团后, 该客体分子与极性溶剂水的相互作用会增强, 相应地降低了它与环糊精分子的作用强度; 若客体分子为非极性基团或其极性小于水, 它就更倾向于与环糊精空腔作用, 形成稳定的包合物, 此现象可用竞争相互作用来解释^[34]。在带电方面, 当客体分子与环糊精带相反电荷时, 二者的结合作用较强, 即表现为环糊精可以提供更多的结合位点, 使得客体分子可以选择性地与最适配的位点进行反应, 从而提高包合物的稳定性^[26]。

2.1.2.4 外源添加物

除分子大小、客体与环糊精的相互作用外, 影响包合物稳定性的因素还有外源添加物。即通过添加各种外源添加物, 例如水溶性聚合物、酸或碱、阴离子有机盐类等, 增加 K 来提高包合效率或提高包合物的溶解度^[34-35]。但是, 考虑到聚合物的线性特征, 它可能同时具备与环糊精本身发生包合反应的能力, 这就导致它与客体分子之间存在相互竞争关系。任敏等^[36]研究发现, 当客体分子与主体包合达到相对平衡时, 添加其他竞争性客体分子或其他有机溶剂, 会使两种客体分子产生竞争, 原客体分子被取代, 完成非自发性释放, 若在包合过程中发生, 则会导致 K 的降低。Cai Chang等^[37]在制备 E -白皮杉醇/HP- β -CD包合物时, 发现由于主体环糊精和客体分子之间的疏水相互作用, 它们之间会发生自发性包合, 当在反应体系中加入不同种类的醇作为助溶剂时, 由于醇会引起溶液极性降低, E -白皮杉醇分子在溶剂中的溶解度有所增大, 此时引发的竞争性相互作用使得客体分子与水分子之间氢键作用力减弱, 水化层被破坏, 导致客体分子与环糊精的包合率降低, K 减小。

2.2 环糊精单体自组装构筑超分子体系

环糊精作为一类环状寡糖, 其单体之间可以共价

或非共价键特异性连接。正是由于这一性质, 环糊精可作为构建超分子复合物的基础, 即多个环糊精分子在水动力平衡下, 通过分子间弱相互作用力即非共价键相互作用, 一定条件下叠加或正协同转化作为强结合能, 依靠键合位点之间的识别实现“程序化”自组装, 自发地形成复杂有序且具有特定功能的分子聚集体, 该体系即为超分子体系, 能够在温和的条件下进行可逆的分子组装^[38-40]。

经分子组装而成的超分子体系, 可以在分子水平上对其分子结构进行精确的控制, 从而使得超分子聚合物具有完全不同于原组成分子的许多独特的结构特征和新的物理化学性质, 可形成超晶格晶体、胶束、反胶束、囊泡、液晶等超分子形态。例如 β -CD在自组装的过程中由于强烈的 π 堆积, 其空间结构可能会发生扭曲, 此时在固相或水溶液中以一种非晶态的、类似胶束状的化合物形式存在。这一特性将有助于环糊精分子结构的设计, 打破主客体空间匹配度的局限性, 为后期环糊精自组装体系包裹外来客体分子并与之结合提供便利^[41-43]。刘瑞宁等^[44]通过对 β -CD改性合成了全-6-脱氧-6-(4-甲酰苯基)- β -CD, 利用X射线衍射技术对其在固相中的自组装行为进行分析, 发现环糊精小口端所有的6-位羟基均被甲酰苯基取代后, 环糊精小口端原有的氢键带消失, 但大口端的氢键网络依然存在, 使得环糊精分子依然保持原有的截锥状结构。苯甲酰基基团沿着 β -CD的侧壁伸展, 分子呈冠状, 两分子之间形成了头-对-头的二聚体, 此时一维通道结构形成, 接着相邻分子之间通过氢键连接, 最终形成了具有多孔隙的三维有机框架结构, 且具有两性特征。内部甲酰苯基构成疏水层, 外部羟基之间通过氢键作用构成亲水层, 使得更多的水分子集中到其周围, 增强了结构的稳定性, 该研究为基于环糊精构筑超分子功能材料提供了新的设计思路。

2.3 环糊精自组装体系与客体分子之间的相互作用

2.3.1 作用机制

客体分子与环糊精进行包合反应时, 其包合物一旦形成, 通常认定它们处于一种理想状态, 即各包合物之间相互独立。但是, 大量的研究表明, 对于一个复杂得多的系统来说, 这显然是一个过度简化的过程。换言之, 环糊精既能通过分子取代形成包合物; 也能够通过自身多个单体之间的自组装形成一种非晶态的、类似胶束状的高分子质量聚合物与客体之间进行包合, 与外壁上特定的功能基团和客体分子之间发生分子识别结合。该体系与环糊精单体包合物可在水溶液中共存^[45-46]。

环糊精超分子自组装的包合机理大致如图4所示, 大量的环糊精单体聚集, 分子端通过氢键作用相互靠近单体之间发生聚合, 该反应首先发生在相邻的两个单体环糊精之间, 形成纳米结构域, 此过程为链引发; 紧接着, 结构域之间进一步引发更多的单体聚合形成空间上的

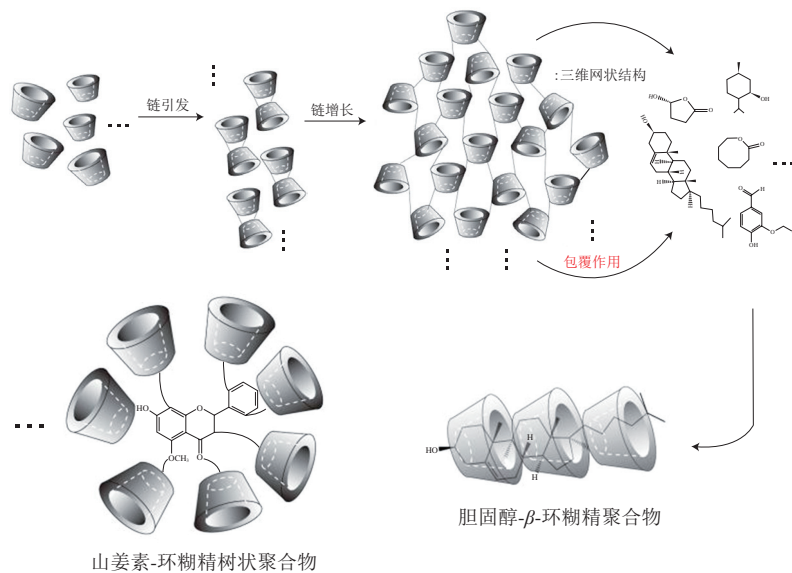


图4 环糊精超分子构筑超分子体系包含机理示意图

Fig. 4 Inclusion mechanism for the formation of cyclodextrin-based supramolecular system

三维网络结构，此过程为链增长。与链增长相比，链引发阶段所消耗的单体数量较少，故单体的转化绝大部分是在链增长阶段完成的。这种三维空隙能够通过外部化学基团对客体分子进行分子识别并将其截留在空隙中，增加了分子与分子间的空间位阻，使其分子碰撞减缓，达到了稳定包合的效果^[47-49]。由于非共价键具有可逆性，超分子聚合物的聚合和解离可以非常容易地发生，这就赋予了该类分子优异的热加工性、自我修复的能力以及对环境变化的刺激响应性。

环糊精单体间连接作用力基于非共价相互作用，相较于共价键力，非共价键力的键能虽小，但相关研究表明，为了构造高稳定性的分子识别模式或组装体系，多重非共价键之间相互作用所形成的正协同效应在整个体系中所起到的作用不容小觑。其中，氢键作用在众多非共价键中占据重要地位，即环糊精分子自组装的动力很大程度上归因于氢键作用。该作用力不仅存在于分子与分子间，还存在于分子内部。浓度或温度的变化对分子内氢键影响不大，对分子间氢键则影响很大^[50]。当包合物体系受到外部刺激时，包合于环糊精疏水性空腔的客体分子将会因为氢键作用得到很好的保护，而外部连接的客体分子将会因氢键断裂形成游离态或因分子运动加剧形成团聚体。超分子聚合物体系的稳定性，即氢键作用力强弱与浓度显著相关^[51]。Daoud-Mahammed等^[52]研究了疏水改性葡聚糖和 β -CD聚合物结合的新型超分子纳米组装体的稳定性，在低浓度时，悬浮液在贮存过程中平均粒径虽变化不大，但分子运动随着作用时间的延长，聚集程度逐渐明显，分子间相互作用力加强，使得粒径

趋于不稳定，平均粒径也相对应逐渐增大。Garcia-Padial等^[53]研究天然酚类抗氧化剂酪醇和咖啡酸在不同环糊精聚合物中的吸附和释放作用时，加入交联剂环氧氯丙烷制备得到不溶性环糊精聚合物，由于双键和芳香环的共轭作用， α -环糊精聚合物更有利于客体分子的包合。包合过程中涉及到聚合物网络结构的吸附及环糊精个体空腔的包裹作用，同时氢键与范德华力的相互作用使得包合过程中的焓变化波动较大，通过计算等位吸附热，发现酪醇的等位热较高，释放速率也相应较快。

2.3.2 影响包合物稳定性的因素

2.3.2.1 分子结构及聚合度

分子结构不同的客体分子，其自身所带有的基团与环糊精聚合物之间可发生分子识别作用^[54]。Qiao Xing等^[55]通过多种化学方法将虾青素 (astaxanthin, Asta) 与多不饱和脂肪酸酯化后，发现酯化后的虾青素酯 (astaxanthin ester, Asta-E) 比游离态具有更高的溶解性、生物利用度和抗氧化活性。接着将多种链长的Asta-E分子与HP- β -CD的进行包合并进行表征，结果表明，与长链二十二碳六烯脂肪酸 (C_{22:6}) 结合的Asta-E (Asta-C_{22:6}) 中含有大量的双键，导致其空间位阻减小，表现出更高的抗热降解活性，在高温下不易分解。除此之外还发现与包合前相比，包合后的Asta-C_{22:6}表现出对HepG2细胞较高的抗增殖活性。Hu Yao等^[56]通过超声辅助重结晶的方法成功制备了环糊精/脱支淀粉-纳米颗粒 (cyclodextrin/debranched starch nanoparticles, CD/DBS-NPs)，通过机理分析发现 β -CD可与直链淀粉

相互作用, 干扰直链淀粉的成核和重结晶过程, 进而通过氢键形成全新的结构。通过选用不同聚合度的DBS制备CD/DBS-NPs, 在不同的超声处理时间下, 揭示了CD/DBS-NPs颗粒结构与装载橘皮素能力的相关性。结果显示, CD/DBS-NPs中橘皮素的最大载药量为 $(17.91 \pm 0.03) \mu\text{g}/\text{mg}$, 最大包埋效率达到了 $(83.20 \pm 0.15)\%$ 。扫描电子显微镜观察到所制备的纳米颗粒具有球形或方形的形态特征, 聚合度较低的DBS分子质量较小, 构象紊乱程度较轻, 可以增加其与超声产生振荡气泡的亲合力, 从而形成完美的晶体结构。加上超声处理下分子碰撞增强, 使得DBS和 β -CD在CD/DBS-NPs的形成过程中更易形成氢键, 其包含稳定性大大提高。

2.3.2.2 取代基

Fan Zhi等^[57]通过氨基取代羟基的方法, 考察了取代基团对单改性-环糊精自组装行为的影响, 发现分子间的弱相互作用是决定自组装行为的关键因素。羟基(-OH)作为一种亲水基团, 它的取代对环糊精聚合反应的进行有直接的影响。 β -CD在水溶液中会进行自发缔合, 自聚集之后其溶解度会大幅下降, 在水溶液中会形成沉淀, 不利于包合作用的进行, 客体分子的生物利用率也会显著降低。此时引入水溶性修饰基团-OH进行取代, 能够使 β -CD的溶解度增强, 不易形成自聚集沉降现象, 但当引入HP- β -CD质量分数超过50%时, 溶液的黏度显著增加。由此可知, HP- β -CD的自聚集不仅取决于其一OH的取代, 还与其在水溶液中的浓度有极大的关联。但是, 只有当浓度足够大时, 才可发生黏度增大和沉降现象, 低浓度时不显著, 故把握环糊精在溶液中的浓度非常关键^[58]。

2.3.2.3 外源添加物

外源添加物如离液剂、羧酸类物质等可通过改变或破坏氢键的次级键结构, 促进或抑制环糊精的自组装行为, 与客体分子进行包合, 在保证原有晶型不发生改变的前提下, 增强环糊精的溶解度。其中离液剂, 又称促溶剂, 包括尿素、电解质或碱性缓冲液等^[59]。González-Gaitano等^[60]利用光子相关光谱研究NaCl、尿素、NaOH这3种添加剂对环糊精溶液的分散效果, 结果发现, 所有3种添加剂都一定程度上削弱了聚集体中将环糊精分子结合在一起的分子作用力。He Yifeng等^[61]发现天然的环糊精在水溶液中易形成200~300 nm的聚集体, 并伴有非缔合单体, 且该聚集体无法通过0.1 mm的过滤器, 即便通过0.1 mm, 甚至0.02 mm的过滤膜, 聚集体也会在快速聚合动力学作用下再次形成, 尿素的加入或极高的pH值会诱导聚集体的溶解。

大量研究表明, 在弱酸和碱性药物的作用下, 利用pH值可调控环糊精聚合反应的进程, 提高其溶解度。其原理是在不同pH值条件下, 客体分子自身携带的特定基团

能够与 H^+ 发生特异性结合, 进而调节其单体分子状态, 最终调控环糊精自组装和解离的进程。例如加入羧酸类物质可改变溶液的pH值, 由于空间位阻效应, 该类物质通过与客体分子发生竞争性相互作用, 与环糊精分子外部上的一OH基团形成氢键, 降低其与客体分子的络合能力, 使得 K 也相应减小^[62-63]。

2.4 基于主客体相互作用环糊精构筑Pickering乳液界面稳定机制

环糊精稳定疏水性客体分子的基本原理在于环糊精本身可作为一种固体颗粒吸附在液-液两相界面, 稳定油相液滴。研究者们通过一定的实验均已证实, 当环糊精颗粒接触角小于 90° 时即可形成O/W型乳液。关于环糊精稳定油相界面稳定机制, 主要有以下两种类型: 1) 环糊精微晶稳定: 环糊精颗粒本身具有一定乳化特性, 自组装形成超分子体系在液-液两相界面处形成微晶, 稳定油相液滴; 2) 环糊精与客体分子形成包合物稳定, 该包合物具有一定界面活性, 形成后继续向连续相转移, 吸附到油-水界面形成液晶态的界面膜, 接着发生弯曲包合油相, 形成O/W型乳液^[64-65]。在第2种机制中, 如图5所示, 环糊精稳定油相自组装结构会随着环糊精浓度变化而变化, 即在低环糊精浓度下, 稳定油相的主要是分子吸附的环糊精-客体分子包合物; 而高环糊精浓度下, 则是环糊精-客体分子包合物微晶^[67]。

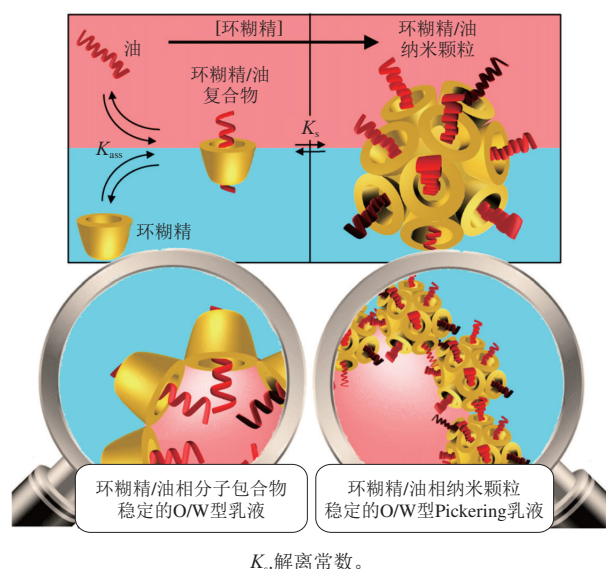


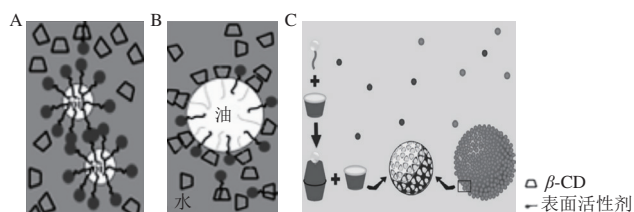
图5 不同浓度下环糊精自组装稳定疏水性客体分子机制^[66]
 Fig.5 Molecular mechanism of hydrophobic guest stabilization by self-assembly of cyclodextrins at different concentrations^[66]

2.5 环糊精与表面活性剂自组装协同稳定客体

天然环糊精的表面含有大量的羟基, 界面活性较低, 乳化性能有限。在形成乳液的过程中具有快速聚集和絮凝等缺陷, 导致制备而成的环糊精包合物乳液在放置一段时间后易发生明显的油-水分层现象, 稳定性

较差^[68]。为了改善环糊精乳液的絮凝稳定性,可通过加入表面活性剂构筑复合型乳化剂来降低油水界面张力,从而提高乳液的稳定性。

表面活性剂是一类能够吸附在气-液、液-液及固-液等两相界面处的有机化合物,具有显著降低界面张力的能力^[69-71]。从其结构上来看,它具有两亲性,即自身带有固定的亲水亲油基团,能够在溶液表面与环糊精疏水性空腔进行选择结合,进行有序而定向的排列^[72]。当不同种类及性质的表面活性剂共存时,其乳化性能既可能呈现协同增效作用,也可能呈现相互竞争吸附的反作用,这与乳化剂的界面活性明显相关^[73-75]。对于表面活性剂协同稳定机制,主要有以下几种观点:1)竞争吸附^[76]:指在环糊精与表面活性剂同时存在条件下,具有更高表面活性的乳化剂(单独的乳化剂或者环糊精与乳化剂形成的包合物)会将环糊精分子由界面处替代下来,进而稳定油相液滴(图6A);2)合作吸附:指油相先于表面活性加入环糊精溶液中,在环糊精与油相分子已经形成包合物微晶稳定油相的前提下,表面活性剂与包合物合作共同吸附在两相界面,稳定液滴(图6B);3)环糊精与表面活性剂自组装形成微晶,包埋客体(图6C)^[77]。



A.竞争吸附(阻断); B.合作吸附(混合); C.环糊精与表面活性剂自组装。

图6 环糊精与表面活性剂相互作用机制示意图^[76-77]

Fig. 6 Schematic diagram of the interaction mechanism between cyclodextrins and surfactants^[76-77]

Piot等^[78]选用天然来源的聚甘油-3-双异硬脂酸酯(polyglyceryl-3-diisostearate, PG3D)与 β -CD构成复合乳化剂,稳定葵花籽油及甜杏仁油,发现PG3D与 β -CD之间存在协同作用,PG3D因其疏水表面的高湿润性,所形成的复合乳化剂对水分子具有更高的亲合性,可在油-水界面进行自组装,形成不溶性的胶体颗粒从而降低其界面张力,相对于只有 β -CD稳定时,复合乳化剂表现出更加优越的性能,能够有效降低乳液粒径。Li Xue等^[79]选用大豆卵磷脂与吐温80两种乳化剂,考察其在 α -环糊精-中链脂肪酸微晶稳定Pickering乳液的作用机制,发现表面活性剂的加入同样可以起到协同稳定油相的作用,且具有双向效应,即在不同表面活性剂浓度下稳定机制不同。主要表现为:对于吐温80,在低浓度下与 α -环糊精在油-水界面主客体相互作用形成胶体颗粒吸附到乳液滴表面导致界面张力的降低,高浓度下由于吐温80与 α -环糊精自组装在连续相中引起黏度增加使乳液稳定性提高。

刘幻幻^[80]研究环糊精在油水界面行为及其乳液性质稳定时,考察了酪蛋白酸钠(sodium caseinate, SC)的加入浓度、加入次序对油-水界面稳定机制的影响,发现当有SC存在且浓度较低时,在油-水界面会阻碍 β -CD的吸附作用,但又由于SC的吸附量不够,液滴未形成完全覆盖,会出现暂时性的乳液聚结,导致液滴絮凝、粒径增大;当SC浓度逐渐增大时,对油相具有更高的亲合性,可形成完全覆盖,乳液恢复稳定,粒径减小。

2.6 环糊精包合过程中分子模拟

分子模拟作为一种新兴技术正以其高效、直观、经济、快速等优点在食品领域逐渐受到关注。该技术能够很好地预测环糊精聚集体纳米颗粒平衡态自组装的缔合模式和亲和程度,可深入探究主客体之间分子反应的机理,如范德华力、氢键和疏水相互作用,为食品科学研究提供更多的微观基础数据,大大提高了科研速度和效率^[81-83]。

杨俊丽等^[84]制备了高丽槐素(maackiain, MAA)与HP- β -CD包合物,并对其进行了表征和分子对接模拟。通过分子对接和核磁共振氢谱对MAA与HP- β -CD包合物的行为机制进行对比研究,发现两者的结果一致。即MAA分子贯穿于HP- β -CD的空腔内,整个分子的A、B、C环被空腔包合,且MAA以D环从HP- β -CD的小口端进入空腔,这可能是由于D环上有一个羟基且氢质子较多,有利于包合物的形成,使包合物更稳定。此时MAA与HP- β -CD以1:1的物质的量比形成包合物,经过包合后,MAA的溶解度从0.35 mg/mL提高到3.2 mg/mL,增加了将近10倍。Fourtaka等^[85]借助X射线晶体学和分子动力学模拟对天然及甲基化环糊精与柠檬醛异构体包合的分子结构进行分析,发现在模拟的水环境中,柠檬醛与不同类型环糊精亲和力差异较大,形成包合物的结构稳定性各不相同;此外,虽然都形成了“头对头”的二聚体,形态上具有高度无序的结构,但是Z-柠檬醛相较于E-柠檬醛具有更“弯曲”的构象,这与连接主-客体的相互作用力显著相关^[86]。由此可见,借助分子模拟,不仅可以获得实验不易获得的参数,如主客体化学计量比、结合构象及结合能等,还可通过合适的数据分析方法,从主客体的化学角度分析包合物的稳定性、包合过程中相互作用力等重要信息,更有利于理解包合反应过程。准确把握分子模拟软件的适用范围,可为选择适合环糊精包合过程的分子模拟技术提供便利。

3 环糊精包合物释放机制

环糊精对客体分子进行包合后,其中空的截锥状结构相当于一层保护膜。但是,这层膜并不是密不透风的,其仅仅是对客体分子起到缓慢释放的作用,对其分子结构及物理化学性质不构成任何影响^[87]。包合物的

释放机制如图7所示, 通过外界给予的刺激(如pH值变化、高温高湿、加入外源添加物等)对环糊精单体之间、腔内容体与腔壁之间所连接的氢键等一系列非共价键力进行破坏, 内部分子得到解体并释放到溶液中^[88]。杨黎燕等^[89]以 β -CD为原料, 采用反相乳液法制备 β -CD聚合物微球, 通过饱和水溶液法得到薄荷油- β -CD聚合物, 经包合物释放性能实验发现, 整个过程薄荷油释放平缓, 且薄荷油在第10天时保留率高达80.15%, 与单纯的 β -CD包合方法相比, 对环糊精进行改性聚合后形成的微球大幅增强了薄荷油的缓释性能, 对薄荷油的保护作用亦更加显著。

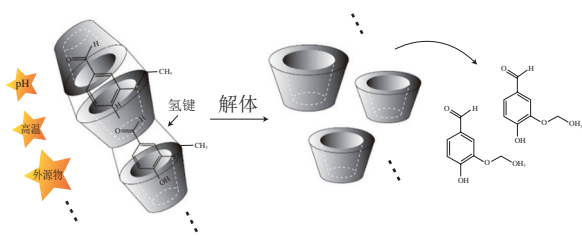


图7 环糊精-客体包合物释放机制示意图

Fig. 7 Schematic diagram of the release mechanism of cyclodextrin-guest inclusion complex

3.1 包合物释放动力学模型

微胶囊控制释放系统是由芯材和高分子壁材组成, 通过改变芯材和壁材的组成方式或外界环境(例如温度、相对湿度等)获得所需的缓释效果。包合物的缓释过程是一个非稳态过程, 此过程不仅有客体分子的释放, 同时还伴随着少量水分子的释放作为能量供应。在同样的外界条件下, 常用的释放动力学模型有很多, 若拟合曲线与释放过程特征基本一致则表明该模型具有较好拟合效果^[90-92]。表1列举了一些常见的释放动力学模型及其函数形式对应的释放机理类型。

表1 常用的包合物释放动力学模型

Table 1 Commonly used kinetic models for release of inclusion complexes

释放动力学模型	函数方程	释放机理
零级释放模型	$Q = a + bt$	恒速释放
一级释放模型	$\ln(Q_{\infty} - Q) = A + bt$	一级释放
Higuchi模型	$Q = bt^{1/2}$	Fick释放
Peppas模型	$Q = bt^n$	扩散
Logistic模型	$Q = a/[1 + \exp(b - kt)]$	S型模型
Weibull模型	$Q = 1 - \exp[-(t - T_0)^b/a]$	经验性公式

3.2 影响包合物释放速率的因素

3.2.1 芯壁比

包合物中客体分子从微胶囊中释放时, 其扩散阻力主要来源于壁材所形成膜层的致密度。随着壁材厚度的增加, 即环糊精浓度的提高, 客体分子释放进一步减缓。换言之, 壁材含量越高, 半透膜的形成速度越快, 风味物质释放越少。但是, 为达到缓释的目的, 增加环糊精浓度、提高芯壁比的同时, 也要考虑到环糊精的

浓度越高, 其在水溶液中的黏度也会随之增大, 造成溶解度大幅下降。在降温过程中亦会有环糊精胶束的析出, 破坏客体分子的界面吸附过程, 造成颗粒之间的凝聚, 不利于包合物的稳定^[93]。

3.2.2 温度及湿度

当包合的客体分子为挥发性化合物组分时, 由于客体分子与外界环境之间总是处于不停的物质交换及流动中, 它们的释放通常不会在空气中持续很长时间, 尤其是在高温和高湿条件下^[94]。Choi等^[95]采用水溶性聚合物环糊精和水溶性聚合物-聚己内酯封装鱼油, 考察了冻干鱼油包覆物在不同相对湿度和贮藏温度下的稳定性, 确定了鱼油的释放速率。结果发现, 冷冻干燥后处于低温低湿下的冻干鱼油复合物在鱼油和混合壁材(水溶性聚合物环糊精和聚己内酯)质量比10:20条件下3 d内可在壁材内保留高达97%的鱼油。Yin Hao等^[92]在制备了HP- β -CD-1,8-桉树脑包合物后, 对1,8-桉树脑释放特性进行研究, 结果发现, 温度和相对湿度对其释放均有显著影响, 即温度越高、相对湿度越大, 释放速率越快。释放过程中, 加大相对湿度, 环糊精对水的吸收导致了环糊精分子结构的改变, 结构进一步瓦解加快了内部客体分子的释放进程, 增加了环糊精在溶液中的溶解度, 温度的升高亦能达到相同的效果, 但作用机制不同, 此过程与分子运动的加剧紧密相关。

4 结语

在食品领域, 环糊精因其无毒、低成本、包合性能优良等优点被越来越广泛地应用于不稳定风味物质的包埋中。借助计算机模拟技术能够很好地预测环糊精聚集集体纳米颗粒平衡态自组装的缔合模式和亲和程度, 可深入探究主客体之间分子反应的机理, 有助于阐明主体包覆客体分子的能力, 尤其是氢键和疏水相互作用, 这将为环糊精化学在超分子领域的研究提供更多的思路。鉴于单独环糊精包埋客体存在低稳定性、低装载量等缺点, 可通过加入表面活性剂解决。表面活性剂通过在液-液两相界面吸附, 其本身带有的亲水亲油基团在溶液的表面进行定向排列, 可达到降低油-水两相界面张力的效果。其原理在于, 在包合过程中, 环糊精首先与表面活性剂结合, 自组装形成纳米晶体, 再与客体分子进行二次组装, 形成超分子体系。这不仅使环糊精在形态、结构上更加稳定, 与此同时还增强了客体在包合物中的缓慢释放性能。超分子态的环糊精体系保留了环糊精原本的包合性质, 其机械强度、稳定性、化学性能可调性也大幅提升, 为风味物质截留、香气缓释等方面的研究提供了更多更广阔的空间。与此同时, 环糊精与表面活性剂协同稳定客体分子包埋机制也值得进一步深入研究。

参考文献:

- [1] YILDIZ Z I, CELEBIOGLU A, KILIC M E, et al. Menthol/cyclodextrin inclusion complex nanofibers: enhanced water-solubility and high-temperature stability of menthol[J]. Journal of Food Engineering, 2018, 224: 27-36. DOI:10.1016/j.jfoodeng.2017.12.020.
- [2] BOLES M A, ENGEL M, TALAPIN D V. Self-assembly of colloidal nanocrystals: from intricate structures to functional materials[J]. Chemical Review, 2016, 116(18): 11220-11289. DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00196.
- [3] 安娜. 基于功能单体构筑的超分子纳米载体及其生物医用研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2021: 1-95.
- [4] 朱有亮, 吕中元. 超分子和高分子自组装的动力学模拟研究[J]. 高分子学报, 2021, 52(8): 884-897. DOI:10.11777/j.jissn1000-3304.2021.21090.
- [5] XIAO Z, ZHANG Y, NIU Y, et al. Cyclodextrins as carriers for volatile aroma compounds: a review[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 269: 118292. DOI:10.1016/j.carbpol.2021.118292.
- [6] ASTRAY G, MEJUTO J C, SIMAL-GANDARA J. Latest developments in the application of cyclodextrin host-guest complexes in beverage technology processes[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 106: 105886. DOI:10.1016/j.foodhyd.2020.105882.
- [7] MUÑOZ-SHUGULÍ C, VIDAL C P, CANTERO-LÓPEZ P, et al. Encapsulation of plant extract compounds using cyclodextrin inclusion complexes, liposomes, electrospinning and their combinations for food purposes[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 108: 177-186. DOI:10.1016/j.tifs.2020.12.020.
- [8] TIAN Q, ZHOU W, CAI Q, et al. Concepts, processing, and recent developments in encapsulating essential oils[J]. Chinese Journal of Chemical Engineering, 2021, 30: 255-271. DOI:10.1016/j.cjche.2020.12.010.
- [9] CIOBANU A, LANDY D, FOURMENTIN S. Complexation efficiency of cyclodextrins for volatile flavor compounds[J]. Food Research International, 2013, 53(1): 110-114. DOI:10.1016/j.foodres.2013.03.048.
- [10] LU Y, SUN G. Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin encapsulated stationary phase based on silica monolith particles for enantioseparation in liquid chromatography[J]. Journal of Separation Science, 2021, 44(3): 735-743. DOI:10.1002/jssc.202000978.
- [11] HAGELE J S, HUBNER E M, SCHMID M G. Determination of the chiral status of different novel psychoactive substance classes by capillary electrophoresis and beta-cyclodextrin derivatives[J]. Chirality, 2020, 32(9): 1191-1207. DOI:10.1002/chir.23268.
- [12] XU X, PENG S, BAO G, et al. β -cyclodextrin inclusion complexes with vitamin A and its esters: a comparative experimental and molecular modeling study[J]. Journal of Molecular Structure, 2021, 1223: 129001. DOI:10.1016/j.molstruc.2020.129001.
- [13] MANTA K, PAPAKYRIAKOPOULOU P, CHOUNTOULESI M, et al. Preparation and biophysical characterization of quercetin inclusion complexes with beta-cyclodextrin derivatives to be formulated as possible nose-to-brain quercetin delivery systems[J]. Molecular Pharmaceutics, 2020, 17(11): 4241-4255. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00672.
- [14] KFOURY M, AUEZOVA L, GREIGE-GERGES H, et al. Development of a total organic carbon method for the quantitative determination of solubility enhancement by cyclodextrins: application to essential oils[J]. Analytica Chimica Acta, 2016, 918: 21-25. DOI:10.1016/j.aca.2016.03.013.
- [15] AYTAC Z, KUSKU S I, DURGUN E, et al. Quercetin/beta-cyclodextrin inclusion complex embedded nanofibres: slow release and high solubility[J]. Food Chemistry, 2016, 197: 864-871. DOI:10.1016/j.foodchem.2015.11.051.
- [16] WANG Zhan, ZOU Wei, LIU Lingyi, et al. Characterization and bacteriostatic effects of beta-cyclodextrin/quercetin inclusion compound nanofilms prepared by electrospinning[J]. Food Chemistry, 2021, 338: 127980. DOI:10.1016/j.foodchem.2020.127980.
- [17] DE SANTANA N A, DA SILVA R C S, FOURMENTIN S, et al. Synthesis, characterization and cytotoxicity of the *Eugenia brejoensis* essential oil inclusion complex with β -cyclodextrin[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020, 60: 101876. DOI:10.1016/j.jddst.2020.101876.
- [18] HU J, DU P, LIU S, et al. Comparative study on the effect of two drying methods on the guest encapsulation behavior of osmanthus flavor-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex[J]. Flavour and Fragrance Journal, 2020, 36(1): 84-98. DOI:10.1002/ffj.3619.
- [19] LI Q, PU H, TANG P, et al. Propyl gallate/cyclodextrin supramolecular complexes with enhanced solubility and radical scavenging capacity[J]. Food Chemistry, 2018, 245: 1062-1069. DOI:10.1016/j.foodchem.2017.11.065.
- [20] BENITA S. Microencapsulation: methods and industrial applications[M]. Boca Raton: CRC Press, 2005: 1-781.
- [21] SILVA I R, KRONENBERGER T, GOMES E C L, et al. Improving the solubility of an antifungal thiazolyl hydrazone derivative by cyclodextrin complexation[J]. European Journal of Pharmaceutical Science, 2021, 156: 105575. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105575.
- [22] WEI Yongqin, ZHANG Jin, ZHOU Yan, et al. Characterization of glabridin/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex with robust solubility and enhanced bioactivity[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 159: 152-160. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.11.093.
- [23] CELEBIOGLU A, UYAR T. Fast dissolving oral drug delivery system based on electrospun nanofibrous webs of cyclodextrin/ibuprofen inclusion complex nanofibers[J]. Molecular Pharmaceutics, 2019, 16(10): 4387-4398. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.9b00798.
- [24] MARQUES H. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles[J]. Flavour and Fragrance Journal, 2010, 25(5): 313-326. DOI:10.1002/ffj.2019.
- [25] 肖作兵, 吕翠翠, 冯涛. β -环糊精/香精包合物研究进展[J]. 粮食与油脂, 2010, 3: 1-6. DOI:10.3969/j.issn.1008-9578.2010.03.001.
- [26] CHEIRSILP B, RAKMAI J. Inclusion complex formation of cyclodextrin with its guest and their applications[J]. Biology, Engineering and Medicine, 2017, 2(1): 1-6. DOI:10.15761/bem.1000108.
- [27] CEBORSKA M, SZWED K, ASZTEMBORSKA M, et al. Study of β -cyclodextrin inclusion complexes with volatile molecules geraniol and α -terpineol enantiomers in solid state and in solution[J]. Chemical Physics Letters, 2015, 641: 44-50. DOI:10.1016/j.cplett.2015.10.018.
- [28] XIAO Z, FENG N, ZHU G, et al. Preparation and application of citral-monochlorotriazine- β -cyclodextrin inclusion complex nanocapsule[J]. The Journal of the Textile Institute, 2015, 107(1): 64-71. DOI:10.1080/00405000.2014.1000579.
- [29] ZHU G, FENG N, XIAO Z, et al. Production and pyrolysis characteristics of citral-monochlorotriazinyl- β -cyclodextrin inclusion complex[J]. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2015, 120(3): 1811-1817. DOI:10.1007/s10973-015-4498-z.
- [30] 何仲贵. 环糊精包合物技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1-310.
- [31] YANG Songlin, ZHAO Lijuan, CHI Shaoming, et al. Inclusion complexes of flavonoids with propyleneimine modified β -cyclodextrin: preparation, characterization and antioxidant[J]. Journal of Molecular Structure, 2019, 1183: 118-125. DOI:10.1016/j.molstruc.2019.01.046.
- [32] ASTRAY G, MEJUTO J C, MORALES J, et al. Factors controlling flavors binding constants to cyclodextrins and their applications in foods[J]. Food Research International, 2010, 43(4): 1212-1218. DOI:10.1016/j.foodres.2010.02.017.

- [33] PERIASAMY R, KOTHAINAYAKI S, SIVAKUMAR K. Host-guest inclusion complex of β -cyclodextrin and 4,4'-(1,4-phenylenediisopropylidene)bisaniline: spectral, structural and molecular modeling studies[J]. Journal of Molecular Structure, 2021, 1224: 129050. DOI:10.1016/j.molstruc.2020.129050.
- [34] EREM BILENSOY. Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: current and future industrial applications[M]. New York: John Wiley & Sons, 2011: 3-18.
- [35] SIVA S, LI C, CUI H, et al. Encompassment of isoeugenol in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin using ultrasonication: characterization, antioxidant and antibacterial activities[J]. Journal of Molecular Liquids, 2019, 296: 111777. DOI:10.1016/j.molliq.2019.111777.
- [36] 任敏, 孙希阳, 贺丰洋, 等. β -环糊精包合物的研究进展[J]. 山东化工, 2020, 49(18): 77-78. DOI:10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2020.18.029.
- [37] CAI Chang, LIU Min, YAN Hui, et al. A combined calorimetric, spectroscopic and molecular dynamic simulation study on the inclusion complexation of (*E*)-piceatannol with hydroxypropyl- β -cyclodextrin in various alcohol + water cosolvents[J]. The Journal of Chemical Thermodynamics, 2019, 132: 341-351. DOI:10.1016/j.jct.2019.01.009.
- [38] 李琳琳, 段尊斌, 朱丽君, 等. 基于修饰的 β -环糊精的超分子体系研究及应用进展[J]. 应用化学, 2017, 34(2): 123-138. DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2017.02.160282.
- [39] 姜兴黎, 李冰, 张继瑜. 环糊精包合物超分子体系的制备与表征研究进展[J]. 动物医学进展, 2021, 42(3): 96-101. DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2021.03.020.
- [40] CHEN X, LI H, XU W, et al. Self-assembling cyclodextrin-based nanoparticles enhance the cellular delivery of hydrophobic allicin[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(40): 11144-11150. DOI:10.1021/acs.jafc.0c01900.
- [41] YU J, ZHANG Y-H, CHEN F, et al. White-light emission system based on cyclodextrin/surfactant supramolecular assembly[J]. Dyes and Pigments, 2020, 183: 108748. DOI:10.1016/j.dyepig.2020.108748.
- [42] JEEVAN A, JEEVAN A K, KRISHNAN S, et al. Structural deformation to beta-cyclodextrin due to strong π -stacking in the self-assembly of inclusion complex[J]. Chemistryselect, 2020, 5(47): 14966-14970. DOI:10.1002/slct.202004488.
- [43] 王后臣, 周利, 刘洋, 等. 超分子聚集体构筑单元的分子设计及其自组装研究进展[J]. 应用化学, 2021, 38(6): 615-621. DOI:10.19894/j.issn.1000-0518.200298.
- [44] 刘瑞宁, 周勇颖, 柴瑞麟, 等. 基于全-6-脱氧-6-(4-甲氧苄基)- β -环糊精的一维自组装通道结构构筑的有机框架结构[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版), 2020, 51(1): 78-84. DOI:10.13484/j.nmgdxzbk.20200110.
- [45] LOFTSSON T, MÁSSON M R M, BREWSTER M E. Self association of cyclodextrin and cyclodextrin complexes[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004, 93(5): 1091-1099. DOI:10.1002/jps.20047.
- [46] CHUN J Y, YOU S K, LEE M Y, et al. Characterization of β -cyclodextrin self-aggregates for eugenol encapsulation[J]. International Journal of Food Engineering, 2012, 8(2): 1-19. DOI:10.1515/1556-3758.2590.
- [47] SINGH R P, HIDALGO T, CAZADE P A, et al. Self-assembled cationic beta-cyclodextrin nanostructures for siRNA delivery[J]. Molecular Pharmaceutics, 2019, 16(3): 1358-1366. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b01307.
- [48] LIU Y, CHEN Y, LI L, et al. Molecular recognition studies on supramolecular systems 34. Synthesis of aromatic diamino-bridged bis(β -cyclodextrin)s and their inclusion complexation with dye molecules[J]. Supramolecular Chemistry, 2002, 14(4): 299-307. DOI:10.1080/10610270290029362.
- [49] KFOURY M, LANDY D, FOURMENTIN S. Characterization of cyclodextrin/volatile inclusion complexes: a review[J]. Molecules, 2018, 23(5): 1-23. DOI:10.3390/molecules23051204.
- [50] 陈传峰, 杨勇. 超分子组装: 结构与功能[M]. 北京: 科学出版社, 2014: 1-465.
- [51] 王廷廷, 解丰源, 王晶, 等. 单-[6-氧-6-(4-氯苯)]- β -环糊精形成螺旋柱状超分子的自组装行为[J]. 天津科技大学学报, 2020, 35(3): 22-26. DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20180344.
- [52] DAOUD-MAHAMMED S, COUVREUR P, GREF R. Novel self-assembling nanogels: stability and lyophilisation studies[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 332(1/2): 185-191. DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.09.052.
- [53] GARCIA-PADIAL M, MARTINEZ-OHARRIZ M C, ISASI J R, et al. Sorption and release of natural phenolic antioxidants in different cyclodextrin polymers[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(24): 4905-4910. DOI:10.1021/acs.jafc.7b01591.
- [54] YANG Y, GAO J, MA X, et al. Inclusion complex of tamibarotene with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: preparation, characterization, *in-vitro* and *in-vivo* evaluation[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 12(2): 187-192. DOI:10.1016/j.ajps.2016.08.009.
- [55] QIAO Xing, YANG Lu, HU Xinxin, et al. Characterization and evaluation of inclusion complexes between astaxanthin esters with different molecular structures and hydroxypropyl- β -cyclodextrin[J]. Food Hydrocolloids, 2021, 110: 106208. DOI:10.1016/j.foodhyd.2020.106208.
- [56] HU Yao, QIN Yang, QIU Chao, et al. Ultrasound-assisted self-assembly of β -cyclodextrin/debranched starch nanoparticles as promising carriers of tangeretin[J]. Food Hydrocolloids, 2020, 108: 106021. DOI:10.1016/j.foodhyd.2020.106021.
- [57] FAN Zhi, GUO Minjie, DONG Bin, et al. Different self-assembly behaviors of mono-modified β -cyclodextrin substituted by benzoic acid derivatives[J]. Science China Chemistry, 2010, 53(5): 1089-1094. DOI:10.1007/s11426-010-0144-6.
- [58] YILDIZ Z I, KILIC M E, DURGUN E, et al. Molecular encapsulation of cinnamaldehyde within cyclodextrin inclusion complex electrospun nanofibers: fast-dissolution, enhanced water solubility, high temperature stability, and antibacterial activity of cinnamaldehyde[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(40): 11066-11076. DOI:10.1021/acs.jafc.9b02789.
- [59] ABU-DAHAB R, ODEH F, ISMAIL S I, et al. Preparation, characterization and antiproliferative activity of thymoquinone- β -cyclodextrin self assembling nanoparticles[J]. Pharmazie, 2013, 68: 939-944. DOI:10.1691/ph.2013.3033.
- [60] GONZÁLEZ-GAITANO G, RODRÍGUEZ P, ISASI J R, et al. The aggregation of cyclodextrins as studied by photon correlation spectroscopy[J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2002, 44: 101-105. DOI:10.1023/A:1023065823358.
- [61] HE Yifeng, FU Pei, SHEN Xinghai, et al. Cyclodextrin-based aggregates and characterization by microscopy[J]. Micron, 2008, 39(5): 495-516. DOI:10.1016/j.micron.2007.06.017.
- [62] SAMUELSEN L, HOLM R, SCHONBECK C. Certain carboxylic acid buffers can destabilize beta-cyclodextrin complexes by competitive interaction[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2020, 589: 119774. DOI:10.1016/j.ijpharm.2020.119774.
- [63] CIRRI M, MAESTRELLI F, CORTI G, et al. Simultaneous effect of cyclodextrin complexation, pH, and hydrophilic polymers on naproxen solubilization[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006, 42(1): 126-131. DOI:10.1016/j.jpba.2005.11.029.
- [64] TIAN Y, YUAN C, CUI B, et al. Pickering emulsions stabilized by beta-cyclodextrin and cinnamaldehyde essential oil/beta-cyclodextrin composite: a comparison study[J]. Food Chemistry, 2022, 377: 131995. DOI:10.1016/j.foodchem.2021.131995.

- [65] WU L, LIAO Z, LIU M, et al. Fabrication of non-spherical Pickering emulsion droplets by cyclodextrins mediated molecular self-assembly[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2016, 490: 163-172. DOI:10.1016/j.colsurfa.2015.11.036.
- [66] LECLERCQ L, NARDELLO-RATAJ V. Pickering emulsions based on cyclodextrins: a smart solution for antifungal azole derivatives topical delivery[J]. European Journal Pharmaceutical Sciences, 2016, 82: 126-137. DOI:10.1016/j.ejps.2015.11.017.
- [67] MATHAPA B G, PAUNOV V N. Cyclodextrin stabilised emulsions and cyclodextrinosomes[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2013, 15(41): 17903-17914. DOI:10.1039/c3cp52116h.
- [68] 江南大学. 一种基于环糊精的复合乳化剂及其制备方法和应用: CN110916163A[P]. 2019-12-14[2020-03-27]. <https://cp.rs.patentstar.com.cn>.
- [69] 黄兆慧. 功能表面活性剂离子液晶的构筑与性能研究[D]. 济南: 山东大学, 2021: 1-247.
- [70] 赵继华, 方建. 胶体界面化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2019: 1-260.
- [71] BU X, JI N, DAI L, et al. Self-assembled micelles based on amphiphilic biopolymers for delivery of functional ingredients[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 114: 386-398. DOI:10.1016/j.tifs.2021.06.001.
- [72] ZHOU C, CHENG X, ZHAO Q, et al. Self-assembly of nonionic surfactant Tween 20@ β -CD inclusion complexes in dilute solution[J]. Langmuir, 2013, 29(43): 13175-13182. DOI:10.1021/la403257v.
- [73] CHEONG A M, TAN K W, TAN C P, et al. Kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) seed oil-in-water Pickering nanoemulsions stabilised by mixture of sodium caseinate, Tween 20 and β -cyclodextrin[J]. Food Hydrocolloids, 2016, 52: 934-941. DOI:10.1016/j.foodhyd.2015.09.005.
- [74] 孔维恺忻, 鄢允奇, 蔡文康, 等. 十二烷基硫酸钠和吐温20复配体系对姜黄素的增溶和保护作用[J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(1): 227-231. DOI:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.01.035.
- [75] LIU Z, LI Y, GENG S, et al. Fabrication of food-grade Pickering high internal phase emulsions stabilized by the mixture of beta-cyclodextrin and sugar beet pectin[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 182: 252-263. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.04.002.
- [76] XU H N, LIU H H, ZHANG L. Blocking and blending: different assembly models of cyclodextrin and sodium caseinate at the oil/water interface[J]. Langmuir, 2015, 31(33): 9061-9069. DOI:10.1021/acs.langmuir.5b02111.
- [77] XIAO Z, LIU Y, NIU Y, et al. Cyclodextrin supermolecules as excellent stabilizers for Pickering nanoemulsions[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2020, 588: 124367. DOI:10.1016/j.colsurfa.2019.124367.
- [78] PIOT S, MENTINK L, PENSÉ-LHÉRITIER A M. Characterization of oil-in-water Pickering emulsions stabilized by β -cyclodextrin systems[J]. Journal of Dispersion Science and Technology, 2021, 148: 110606. DOI:10.1080/01932691.2021.2013863.
- [79] LI Xue, LI Haiyan, XIAO Qun, et al. Two-way effects of surfactants on Pickering emulsions stabilized by the self-assembled microcrystals of alpha-cyclodextrin and oil[J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2014, 16(27): 14059-14069. DOI:10.1039/c4cp00807c.
- [80] 刘幻幻. 环糊精的油水界面行为及其稳定乳液性质[D]. 无锡: 江南大学, 2016: 1-63.
- [81] 王娟娟, 李海平. 分子模拟技术在食品分子互作中的应用研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(14): 292-302. DOI:10.13995/j.cnki.11-1802/ts.029564.
- [82] ZHAO Q, GAO H, SU Y, et al. Experimental characterization and molecular dynamic simulation of ketoprofen-cyclodextrin complexes[J]. Chemical Physics Letters, 2019, 736: 1-19. DOI:10.1016/j.cplett.2019.136802.
- [83] HUANG T, ZHAO Q, SU Y, et al. Investigation of molecular aggregation mechanism of glipizide/cyclodextrin complexation by combined experimental and molecular modeling approaches[J]. Asian Journal Pharmaceutical Sciences, 2019, 14(6): 609-620. DOI:10.1016/j.ajps.2018.10.008.
- [84] 杨俊丽, 杨云汉, 杜瑶, 等. 高丽槐素与羟丙基- β -环糊精包合行为及其分子模拟研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(15): 1889-1895. DOI:10.3969/j.issn.1003-3734.2019.15.018.
- [85] FOURTAKA K, CHRISTOFORIDES E, TZAMALIS P, et al. Inclusion of citral isomers in native and methylated cyclodextrins: structural insights by X-ray crystallography and molecular dynamics simulation analysis[J]. Journal of Molecular Structure, 2021, 1234: 130169. DOI:10.1016/j.molstruc.2021.130169.
- [86] WONGPITUK P, NUTHO B, PANMAN W, et al. Structural dynamics and binding free energy of neral-cyclodextrins inclusion complexes: molecular dynamics simulation[J]. Molecular Simulation, 2017, 43(13): 1356-1363. DOI:10.1080/08927022.2017.1356458.
- [87] ZHU G, XIAO Z, ZHOU R, et al. Kinetics and release characteristics of menthyl acetate from its β -cyclodextrin inclusion complex by thermogravimetric analysis[J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2016, 84(3/4): 219-224. DOI:10.1007/s10847-016-0599-y.
- [88] ZHU G, ZHU G, XIAO Z. A review of the production of slow-release flavor by formation inclusion complex with cyclodextrins and their derivatives[J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2019, 95(1/2): 17-33. DOI:10.1007/s10847-019-00929-3.
- [89] 杨黎燕, 张雪娇, 章树铨, 等. 薄荷油 β -环糊精聚合物的制备及性能研究[J]. 化工科技, 2016, 24(2): 9-13. DOI:10.16664/j.cnki.issn1008-0511.2016.02.003.
- [90] JAIN A, JAIN S K. *In vitro* release kinetics model fitting of liposomes: an insight[J]. Chemistry and Physics of Lipids, 2016, 201: 28-40. DOI:10.1016/j.chemphyslip.2016.10.005.
- [91] VORA L, SITA V G, VAVIA P. Zero order controlled release delivery of cholecalciferol from injectable biodegradable microsphere: *in-vitro* characterization and *in-vivo* pharmacokinetic studies[J]. European Journal of Pharmaceutical Science, 2017, 107: 78-86. DOI:10.1016/j.ejps.2017.06.027.
- [92] YIN Hao, WANG Chenxiao, YUE Jin, et al. Optimization and characterization of 1,8-cineole/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex and study of its release kinetics[J]. Food Hydrocolloids, 2021, 110: 106159. DOI:10.1016/j.foodhyd.2020.106159.
- [93] YANG Z, XIAO Z, JI H. Solid inclusion complex of terpinen-4-ol/ β -cyclodextrin: kinetic release, mechanism and its antibacterial activity[J]. Flavour and Fragrance Journal, 2015, 30(2): 179-187. DOI:10.1002/ffj.3229.
- [94] 徐晶, 刘欢, 夏光辉, 等. β -环糊精包埋柠檬醛微胶囊工艺优化及其缓释性能[J]. 食品科学, 2014, 35(14): 82-86. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201414016.
- [95] CHOI M J, RUKTANONCHAI U, MIN S G, et al. Physical characteristics of fish oil encapsulated by β -cyclodextrin using an aggregation method or polycaprolactone using an emulsion-diffusion method[J]. Food Chemistry, 2010, 119(4): 1694-1703. DOI:10.1016/j.foodchem.2009.09.052.