

## 木质素基载药微胶囊的研究进展

李雨<sup>1</sup>, 魏海英<sup>1</sup>, 喻照川<sup>1</sup>, 项舟洋<sup>2</sup>, 肖惠宁<sup>3</sup>, 刘超<sup>1,2\*</sup>

(1. 南京林业大学, 江苏省林业资源高效加工利用协同创新中心, 林产化学与材料国际创新高地, 江苏南京 210037; 2. 华南理工大学制浆造纸工程国家重点实验室, 广东广州 510640; 3. Department of Chemical Engineering, University of New Brunswick, Fredericton, NB, E3B 5A3, Canada)

**摘要:**近年来, 基于天然生物基材料的球形颗粒由于其独特的性质, 包括形状、结构和与其他材料结合的能力, 受到了越来越多的关注。木质素作为自然界中最丰富的芳香族聚合物, 具有抗菌、抗病毒以及生物相容性好等特性, 在医药、化妆品和食品领域的应用潜力巨大。以球形木质素颗粒作为载体在包覆药物活性成分治疗癌症等疾病或者包覆杀虫剂、抗菌剂等药物应用于农药的控释制剂等方面都取得了初步的研究成果。首先, 简要介绍了木质素基载药微胶囊的基本理化性质及释放影响因素; 接着, 概括了木质素基载药微胶囊的制备方法与对应的特点及优势, 为微胶囊的制备提供更多理论依据; 然后, 综述了具有生物医药应用型与化学农药应用型木质素基载药微胶囊的应用进展及亟需解决的关键问题; 最后, 展望了木质素基载药微胶囊的发展前景及进一步的工作重点。

**关键词:** 木质素; 微胶囊; 纳米材料; 载体; 生物质

**中图分类号:** TQ460.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 10-2112-13

## Research progress on lignin-based microcapsules for drug protection and release

LI Yu<sup>1</sup>, WEI Haiying<sup>1</sup>, YU Zhaochuan<sup>1</sup>, XIANG Zhouyang<sup>2</sup>, XIAO Huining<sup>3</sup>, LIU Chao<sup>1,2\*</sup>

(1. Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, Jiangsu China; 2. State Key Laboratory of Pulp and Paper Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, Jiangsu China; 3. Department of Chemical Engineering, University of New Brunswick, Fredericton, NB, E3B 5A3, Canada)

**Abstract:** In recent years, spherical particles based on natural bio-based materials have attracted increasing attention due to their unique properties, including shape, structure, and ability to bond with other materials. As the most abundant aromatic polymer in nature, lignin exhibits good antibacterial and antiviral properties as well as biocompatibility, indicating great application potential in the pharmaceutical, cosmetic and food fields. Preliminary research results showed that spherical lignin particles have been successfully used as drug carriers, such as encapsulating active ingredients for the disease treatment like cancer, and insecticides or antimicrobial agents for the controlled release of pesticides. Herein, the fundamental physicochemical properties and release influencing factors of lignin-based drug-loaded microcapsules were briefly introduced, followed by detailed discussions on the preparation methods, corresponding characteristics and advantages of lignin-based drug-loaded microcapsules. The progress on the application of lignin-based drug-loaded microcapsules in biopharmaceutical and chemical pesticide applications as well as the key problems that need to be addressed were further reviewed. Finally, the future development directions of lignin-based drug-loaded microcapsules were prospected.

**Key words:** lignin; microencapsulation; nanomaterials; carriers; biomass

收稿日期: 2022-11-21; 定用日期: 2023-02-02; DOI: 10.13550/j.jxhg.20221056

基金项目: 国家自然科学基金(22208161); 制浆造纸工程国家重点实验室开放基金项目(202213); 南京林业大学水杉学者科研启动基金项目(163105096)

作者简介: 李雨(1998—), 男, 硕士生, E-mail: liyu123@njfu.edu.cn. 联系人: 刘超(1993—), 男, 讲师, E-mail: chaoliulc@njfu.edu.cn.

微胶囊技术是一种利用高分子聚合物材料通过化学或物理方法将固体、液体或气体等活性组分包覆形成微小颗粒的技术, 而由此产生的微小颗粒即称为微胶囊<sup>[1-3]</sup>。微胶囊能有效地将药物与外界环境隔绝起来, 实现药物的靶向传递、抗光分解和控制释放等效果<sup>[4-5]</sup>。微胶囊中包裹的活性材料通常称为芯材, 选择的载体称为壁材, 其直径通常在微米范围内<sup>[6]</sup>。利用壁材的包覆可以改善芯材的稳定性, 延长芯材的反应时间, 从而达到对芯材的控制和释放<sup>[7-8]</sup>。因此, 微胶囊技术一经问世就引起了广泛的关注。

微胶囊技术不仅可以改变芯材物质的物理特性, 维持芯材物质的稳定和活性, 还具有缓释芯材物质的作用, 并且对易挥发物质具有隔离组分及降低挥发性的作用, 因此被广泛应用于农药、生物、化妆品、染料、香料、医药、涂料及黏合剂等多个领域<sup>[9-11]</sup>。微胶囊壁材的选择对微胶囊的制备工艺和最终产物的性能起着关键作用, 微胶囊的装载效率、缓释能力、稳定性主要取决于微胶囊壁材, 壁材是微胶囊制备过程中首要考虑的关键问题之一。目前, 关于微胶囊壁材来源的研究热点主要是无毒、生物相容性好、来源广泛的可再生天然高分子材料, 如壳聚糖<sup>[12]</sup>、纤维素<sup>[13]</sup>、木质素等<sup>[14]</sup>。

其中, 木质素是植物骨架的三大成分之一, 是自然界中含量仅次于纤维素的生物质资源, 是一种重要的可再生能源<sup>[15]</sup>。木质素分子中存在大量的抗氧化多元酚和芳香环, 对活性药物具有优异的抗氧化作用和亲和力, 利用木质素为载体制成的微胶囊在抗氧化和药物缓释领域具有巨大的应用潜力<sup>[16]</sup>。由于大多数药物尤其是化学农药不溶于水, 因此, 传统微胶囊制备过程中需要使用大量有机溶剂来溶解药物, 具有操作步骤繁琐、生产成本高昂、耗时较长的缺点<sup>[17-18]</sup>。以木质素基材料为壁材, 通过简单的方法制备载药微胶囊不仅可以解决载药微胶囊壁材难降解、成本高的问题, 而且可以减少对生物及自然环境的污染<sup>[19-21]</sup>。此外, 诸多研究表明, 以木质素基材料制备的载药微胶囊不仅可以不同程度地提高药物的控释、光稳定性等性能, 还能够提高药物作用效果<sup>[22-24]</sup>。

综上, 利用木质素作为壁材来制备载药微胶囊还处于初步研究阶段, 但木质素作为一种新型的药物缓释载体, 相对于传统微胶囊壁材有着诸多优势: (1) 木质素及其衍生物作为制浆造纸副产物, 价格低廉, 能有效减少微胶囊制剂成本; (2) 木质素中的多酚结构和发色基团具有清除自由基和吸收紫外线的功能, 可以制备潜在的光稳定性载药材料; (3) 木质素具有无毒、可再生、可生物降解等特性, 以木质素负载的农药会随着木质素的降解完全释

放, 且木质素降解的产物可起到堆肥的作用。随着木质素功能特性研究的不断深入和完善, 以木质素作为载体在生物医学材料、精细化学品等方面都取得了重要的研究成果。基于此, 本文综述了木质素基载药微胶囊的主要理化性质、制备方法和应用进展, 旨在为木质素在药物缓释领域的相关研究提供参考, 对扩大工业木质素的应用范围、提高其附加值具有重要的实际意义。

## 1 木质素基载药微胶囊

### 1.1 木质素的结构、性质及类别

广义上, 木质素是由 3 种不同的苯丙烷单元经脱氢聚合而成的非晶态、立体网络结构的生物大分子<sup>[25]</sup>, 其苯丙烷结构单元是通过—O—键和 C—C 键连接而成<sup>[26]</sup>, 普遍研究认为, 木质素是由紫丁香基丙烷 (S)、对羟基苯基丙烷 (H) 和愈创木基丙烷 (G) 3 种苯丙烷单元联结构成<sup>[27]</sup>。木质素的基本单体为对香豆醇、芥子醇和松柏醇<sup>[28]</sup>, 结构如图 1 所示。在木质化过程中, 这 3 种基本单体结构在不同的位置通过 C—C 键或—O—键结合, 在木质素大分子结构中产生不同类型的连接键。

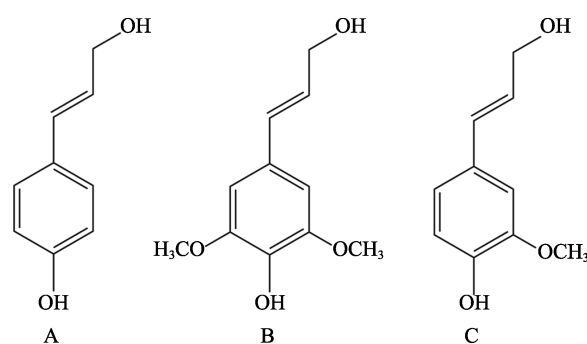


图 1 木质素的基本单体: 对香豆醇 (A)、芥子醇 (B) 和松柏醇 (C)<sup>[28]</sup>

Fig. 1 Lignin's basic monomers: *p*-Coumaryl alcohol (A), sinapyl alcohol (B) and coniferyl alcohol (C)<sup>[28]</sup>

据统计, 全球范围内, 每年由植物生长所合成的木质素多达  $1.5 \times 10^{11}$  t<sup>[29-30]</sup>。进入环境的木质素主要来自制浆造纸工业和生物乙醇炼制工业产生的副产物<sup>[31]</sup>。然而, 目前木质素的利用率仍然很低。除了作为燃料直接焚烧提供热能外, 木质素在工业领域, 如表面活性剂、聚合物助剂、染料着色剂、UV 稳定剂、化学肥料、黏合剂等方面的实际应用非常有限<sup>[32-34]</sup>。木质素的应用之所以受到限制, 其本质是由于其分子结构的复杂性和不确定性以及分子可及性低。对于不同来源的木质素, 对其改性来拓宽木质素的应用领域已成为提高木质素利用率最受欢迎的策略之一<sup>[35]</sup>。

木质素结构中含有大量的官能团(如甲氧基、羟基、苯基等)<sup>[36]</sup>,这些官能团的种类和分布与木质素的来源和提取分离方法密切相关。木质素按照植物来源的不同,可以划分为禾本科木质素、阔叶材木质素以及针叶材木质素<sup>[37]</sup>;根据生产需要与生产工艺的不同,木质素的来源一般又分为两大类(如图 2 所示):一类是实验室生产提纯的木质素,生产规模较小,又可细分为纤维素酶解木质素(CEL)、磨木木质素(MWL)和酶解/温和酸解木质素(EMAL)<sup>[38]</sup>;另一种是由工业生产的木质素,一般是制浆造纸工

业过程中的副产物<sup>[39]</sup>。由于制浆工艺流程的不同,工业木质素又主要分为 4 种不同的类型,分别为木质素磺酸盐、硫酸盐木质素、烧碱木质素和有机溶剂木质素<sup>[40]</sup>。不同来源木质素的性质、结构和功能基团都存在不同的差异。木质素功能基团的存在使其具有诸多化学特性,并可进行氧化、还原、磺化、缩聚或接枝共聚等改性修饰反应,有利于微胶囊的制备<sup>[41]</sup>。此外,木质素还具有良好的生物相容性、易被各种生物酶降解等特性,使其作为药物载体或微胶囊壁材在药物缓释领域具有独特的优势<sup>[42]</sup>。

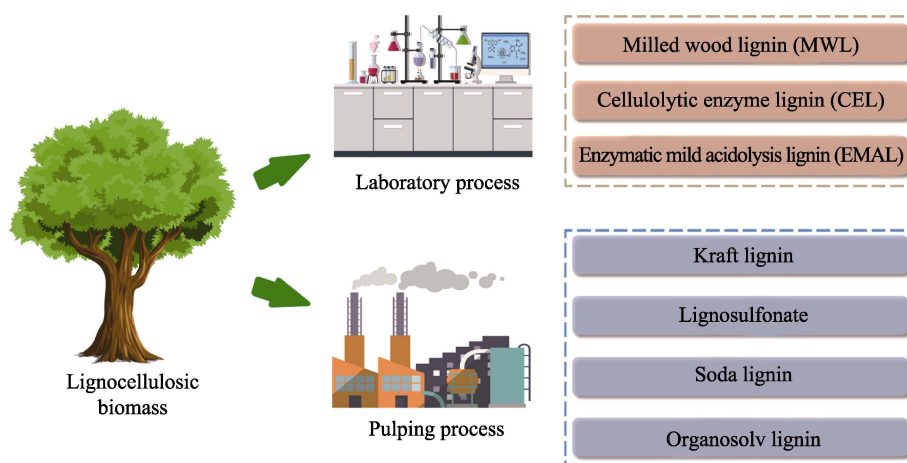


图 2 不同规模方法制备木质纤维素示意图

Fig. 2 Schematic diagram of lignocellulose preparation by different scale methods

## 1.2 木质素基载药微胶囊特性及释放影响因素

木质素是一种具有立体网状结构的天然高分子,含有各种功能基团,可以与芯材(药物)发生交联作用,在药物控制释放方面具有很大应用潜力<sup>[43]</sup>。将木质素及其衍生物作为微胶囊壁材可以有效地解决药物释放稳定性、微胶囊壁材难降解等问题<sup>[44-45]</sup>。同时,木质素的光稳定性机制与受阻酚类似,其主要原因在于分子结构中大量的酚羟基可以有效地清除光氧分解中产生的活性自由基<sup>[46-47]</sup>。所以,相较于传统载体材料(如合成高分子与半合成高分子材料)制成的载药微胶囊而言,木质素的加入使微胶囊材料具有优异的抗紫外光降解能力,在某些光敏性医药及生物杀虫剂中,能有效保护药物降解<sup>[48-49]</sup>。此外,木质素磺酸盐由于其与药物兼容性好、适用性广、来源丰富,作为阴离子表面活性剂可以包覆在化学农药颗粒表面,利用静电作用和空间位阻的影响可避免化学农药颗粒之间由于范德华力等分子间作用力而引起沉降和絮凝<sup>[50-51]</sup>。

木质素基载药微胶囊是利用微胶囊制备技术,将液体、固体的药物采用包埋方法包覆在木质素基壁材中形成微胶囊的囊状制剂<sup>[52]</sup>。由于药物活性成分作为芯材被包裹在木质素基密闭或半密闭性的壁材料中,与农药原药及传统微胶囊相比,木质素基

微胶囊制剂的释放影响因素也有所不同,主要影响因素有以下 4 个:(1)微胶囊壁材自身稳定性。微胶囊壁材的抗氧化性、抗紫外及光稳定性等因素都会影响材料自身稳定性,从而影响载药微胶囊的释放特性。例如:蛋白质、果胶类材料虽具有一定的抗氧化性,但在制备微胶囊时容易发生结块现象且具有一定致敏性,经常会导致芯材药物在不希望的位置或时间提前被释放<sup>[53]</sup>。由于木质素自身含碳量高,抗氧化、抗紫外和光稳定性好,将其用于载药微胶囊的壁材,可以提高易分解、易氧化、光稳定性差药物分散稳定性与释放周期<sup>[54]</sup>;(2)木质素自身特性。木质素的相对分子量、官能团种类及数量都会影响木质素基载药微胶囊的释放。如 FERRAZ 等<sup>[55]</sup>使用 6 种木质素包覆除草剂进行控制释放。结果表明,药物扩散释放速率与木质素的相对分子量与木质素的官能团(如羟基和脂族羟基)有关,可以通过调控官能团含量控制药物释放速率;(3)微胶囊材料释放环境。与其他材料相比,木质素基材料具有无毒、绿色、生物相容性好、可降解等优势,因此,木质素基材料作为壁材适用的范围更广,已有研究表明,以木质素为壁材制备的微胶囊在模拟人体环境与热带恶劣自然环境都具有延长药效周期的效果<sup>[21,56]</sup>;另外,周斌等<sup>[57]</sup>研究发现,

环境体系 pH 与体系盐浓度都会影响壳聚糖/木质素磺酸钠微胶囊的释放速率, 外界环境的 pH 与盐浓度会影响分子链上的电荷密度, 从而影响微胶囊壁材的厚度, 进而影响微胶囊芯材药物的释放速率; (4) 微胶囊的制备条件。根据载药微胶囊的制备原理及木质素不同的化学特性, 可以对微胶囊/颗粒的核壳结构、尺寸、形状进行微调控, 从而控制芯材的载药量、封装率及释放速率, 以满足不同的适用条件<sup>[58-59]</sup>。

## 2 木质素基载药微胶囊的制备方法

目前利用木质素制备载药微胶囊的方法大致可以分为 Pickering 乳化法、物理超声法、静电自组合法以及界面聚合法。不同来源与方法制备的木质素基载药微胶囊存在不同的特点。

### 2.1 Pickering 乳化法制备木质素基载药微胶囊

Pickering 乳化法制备木质素微胶囊是指将微胶囊的芯材活性物质溶解于分散相中, 以木质素为主要壁材制备的纳米胶体粒子乳液, 胶体粒子吸附在乳液液滴周围, 并通过一定方法 (如物理凝胶法、静电沉积法、化学交联法等) 交联, 即可形成连续

稳定的壳层<sup>[60]</sup>。木质素是一类具有两亲性的天然大分子物质, 其自身的 C6-C3 疏水骨架显示出独特的憎水性, 而酚羟基等弱电离基团显示出一定的亲水性<sup>[61]</sup>。吴文娟等<sup>[62]</sup>研究表明, 胺基改性的木质素在乳化沥青材料中具有优良的应用潜力, 其作用机理是将胺类化合物接枝改性到木质素上, 从而形成木质素阳离子乳化剂。在此背景下, 采用木质素 Pickering 乳化法制备微胶囊具有灵活性高、无毒、成本低、可再生等特点。因此, 采用 Pickering 乳化法制备微胶囊, 是将天然可再生高分子材料作为微胶囊壁材制备载药微胶囊的一种非常有效的方法。

王盛文<sup>[63]</sup>将木质素与十二烷基硫酸钠 (SDS) 结合, 制备了一种具有良好热稳定性的不规则碎片状纳米粒子 (LSNP)。LSNP 不但能乳化强极性的油相, 而且对相对弱极性的油相也具有乳化作用, 使乳液的稳定性得到了极大的改善。以 LSNP 稳定的 Pickering 乳液作为模板通过离子交联耦合界面聚合法成功将阿维菌素包埋在木质素微胶囊 (LMC) 中, 最后在油水界面形成木质素/聚脲复合微胶囊 (LPMC), 如图 3a 所示, 其中, EH 代表交联剂乙二胺。

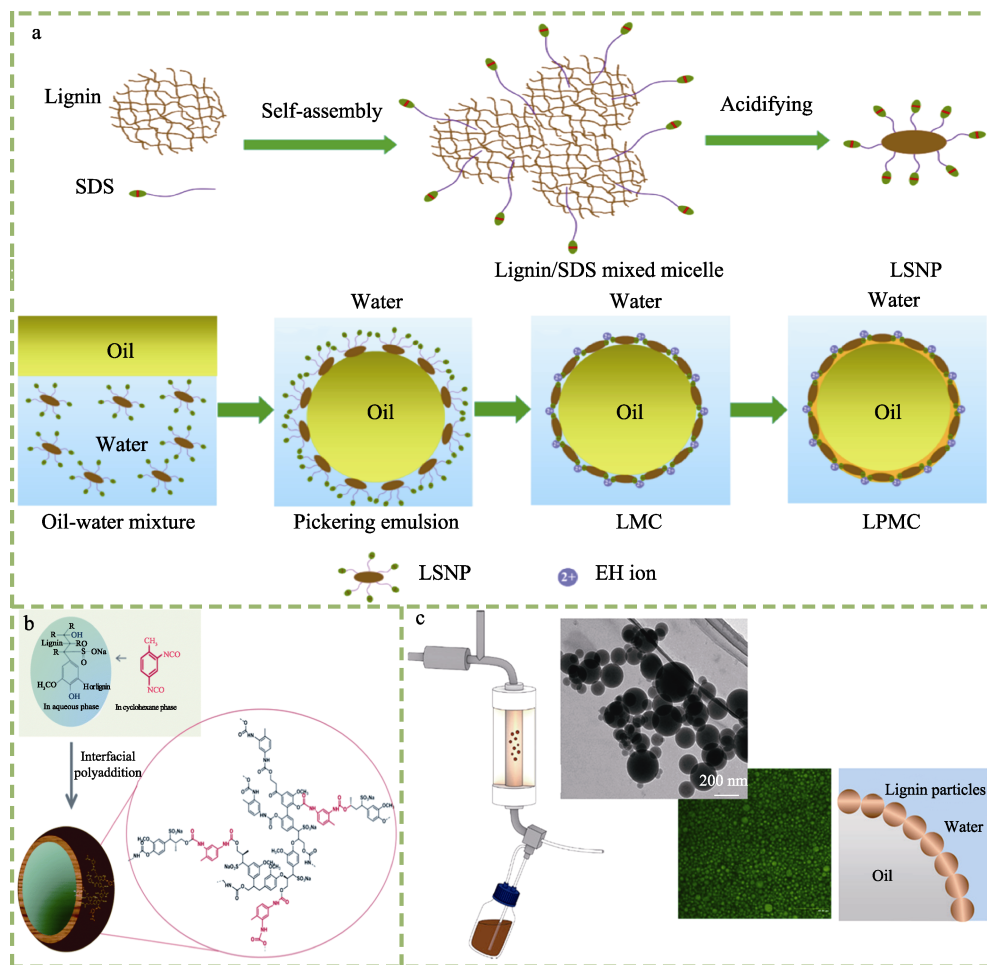


图 3 利用 LSNP 制备 LPMC 示意图<sup>[63]</sup> (a); 木质素纳米微胶囊的制备示意图<sup>[64]</sup> (b); 球形木质素颗粒的制备示意图<sup>[65]</sup> (c)  
Fig. 3 Schematic diagram of LPMC preparation by LSNP<sup>[63]</sup> (a); Schematic diagram of the preparation of lignin microcapsules<sup>[64]</sup> (b); Schematic diagram of the preparation of spherical lignin particles<sup>[65]</sup> (c)

研究表明,微胶囊的包封率和载药量分别为 85.4%和 4.7%,LPMC 具有优异的缓释和抗光解性能。此研究为木质素在药物缓释领域提供了一种更加简便、环保、绿色的制备水分散性载药微胶囊的方法。

YIAMSAWAS 等<sup>[64]</sup>利用木质素或木质素磺酸钠(SL)与 NaCl 在水中溶解形成分散相,然后与含有聚甘油蓖麻醇酸酯(PGPR)的环己烷作为乳化剂混合。先在室温下进行预乳化,再经过超声作用,获得稳定的微乳液。在微乳液中加入交联剂甲苯二异氰酸酯,使木质素或 SL 在油/水界面处交联,最后形成直径为 150~200 nm 的木质素基纳米胶囊,这种纳米微囊可以应用于对亲水性药物材料的包封,如图 3b 所示。此外,研究人员还以漆酶为模型酶和从天然真菌中提取的混合酶对木质素纳米微胶囊进行了酶促降解,微胶囊可以进行长期释放,但具体装载药物与缓释效果还需要进一步探究。

AGO 等<sup>[65]</sup>首次利用气溶胶流动式反应器合成具有给定固有亲水性的球形木质素颗粒,粒径为 30~2000 nm。球形木质素颗粒在水或矿物油中进行剪切重分散后,仍表现出良好的机械完整性。球形木质素有效地稳定了水包油(O/W) Pickering 乳液,乳液液滴大小具体取决于用于乳化的木质素颗粒的大小。其性质与木质素类型、浓度有关,并且可用于稳定乳化剂和负载化学农药,如图 3c 所示。该团队提供了一种新的、可扩展的制造方法来生产具有尺寸可控和产率较高的球形木质素颗粒,为木质素球形颗粒在生物医药与化学农药微胶囊领域提供了应用的可能性。

## 2.2 超声辅助法制备木质素基载药微胶囊

木质素分子中含有大量酚羟基,可在超声辐射作用下生成酚类自由基,促进木质素的分子间发生交联聚合<sup>[66]</sup>。超声辐射能量可以用来提高提取木质素的效率和纯度,也可以用来分离木质素样品和大的相对分子质量木质素。与传统制备方法相比,通过物理超声技术制备的载药微胶囊具有长期的稳定性、稀释稳定性、负载效率高、表面活性剂的毒性较小、受控药物释放灵活、制备方便等优点。在生产成本,处理和维持方面,物理超声技术比其他技术更具有优势。CHEN 等<sup>[67]</sup>利用超声辅助界面微乳液聚合技术,成功制备出具有 pH 响应型的木质素纳米胶囊,制备流程如图 4a 所示。木质素纳米胶囊的粒径在 50~300 nm 之间,这种新型的纳米胶囊能够轻松地负载疏水香豆素-6,其包封率为 0.713 mmol/g。在 pH=7.4 时,木质素纳米胶囊的药物释放曲线接近线性,而在 pH=4 时,药物释放符合 Korsmeyer-Peppas

曲线。利用超声辅助法来合成木质素基纳米胶囊不仅提供了一种简单绿色的方法来利用高附加值的木质素材料,而且应用在疏水性物质(如药物、精油、抗氧化剂等)的可控传递方面也有很大潜力。

TORTORA 等<sup>[68]</sup>利用超声波(US)法成功制备了包覆香豆素的 LMC,如图 4b 所示,微胶囊呈均匀球形,平均尺寸直径在 0.3~1.1  $\mu\text{m}$  之间。同时,通过对微胶囊的体外释放实验,发现微胶囊在水中能维持较长时间的稳定性,而且不会有显著的释放。在 SDS 水溶液中,微胶囊可以在 60 min 内完全释放,添加的 SDS 会降低 LMC 的疏水性,导致香豆素的快速释放。通过比较发现,药物释放完全受释放介质条件的影响,而不是受 LMC 结构的影响。LMC 的生物相容性研究为其在生物医学领域的潜在用途提供了丰富的理论支撑,但具体的释放条件还有待进一步探究。

谭善元<sup>[69]</sup>采用超声波空化法,分别制备了两种木质素微胶囊:咪鲜胺-木质素(AL-PCZ)和咪鲜胺-抑霉唑(AL-PCZ-IMZ),制备流程如图 4c 所示。结果表明,AL-PCZ 超声处理时间为 3 min,超声功率为 720 W,微胶囊的包封率为 89.1%,载药率为 90.5%;AL-PCZ-IMZ 的超声波处理时间为 1 min,超声波功率为 480 W,其包封率为 60.5%,载药率为 69.3%。AL-PCZ 与 AL-PCZ-IMZ 均呈均匀的球状,粒径分别在 150~500 与 200~350 nm 之间,能有效地抗紫外光照射,减缓释放速率,增长药效期。两种微胶囊在分散、储存、扩大杀菌谱、缓释、延长药效期和降低抗药性方面都比普通商业微胶囊具有一定的优势。但是由于制备的 AL-PCZ 与 AL-PCZ-IMZ 的壁材较薄,释放稳定性与安全性还有待提高。

PIOMBINO 等<sup>[70]</sup>利用木质素磺酸盐为胶囊壁材,以具有抗菌、抗氧化、抗真菌、抗寄生虫作用的麝香草酚及其衍生物为胶囊芯材,通过持续超声的方法制备了含有麝香草酚及其衍生物的木质素微胶囊(SLS-MCs),如图 4d 所示。结果表明,几类木质素微胶囊形状均为球形结构,粒径在 3.2~3.4  $\mu\text{m}$  之间。GC-MS 测得微胶囊的包封率均在 40%以上,其中麝香草酚衍生物(T)的包封率高达 76%,在 pH=5.4 的醋酸盐缓冲液中进行了解放研究,微胶囊具有优异的缓释释放效果。SLS-MCs 的制备利用了一种本身可以起到抗氧化剂作用的寡聚外壳系统,以保护作为低的相对分子质量移动抗氧化剂和抗微生物剂的麝香草酚及其衍生物,并且这一新系统为木质素在生物医学领域的应用提供了一定的理论支撑,但具体缓释释放量与药物包封率还需要进一步深入研究。

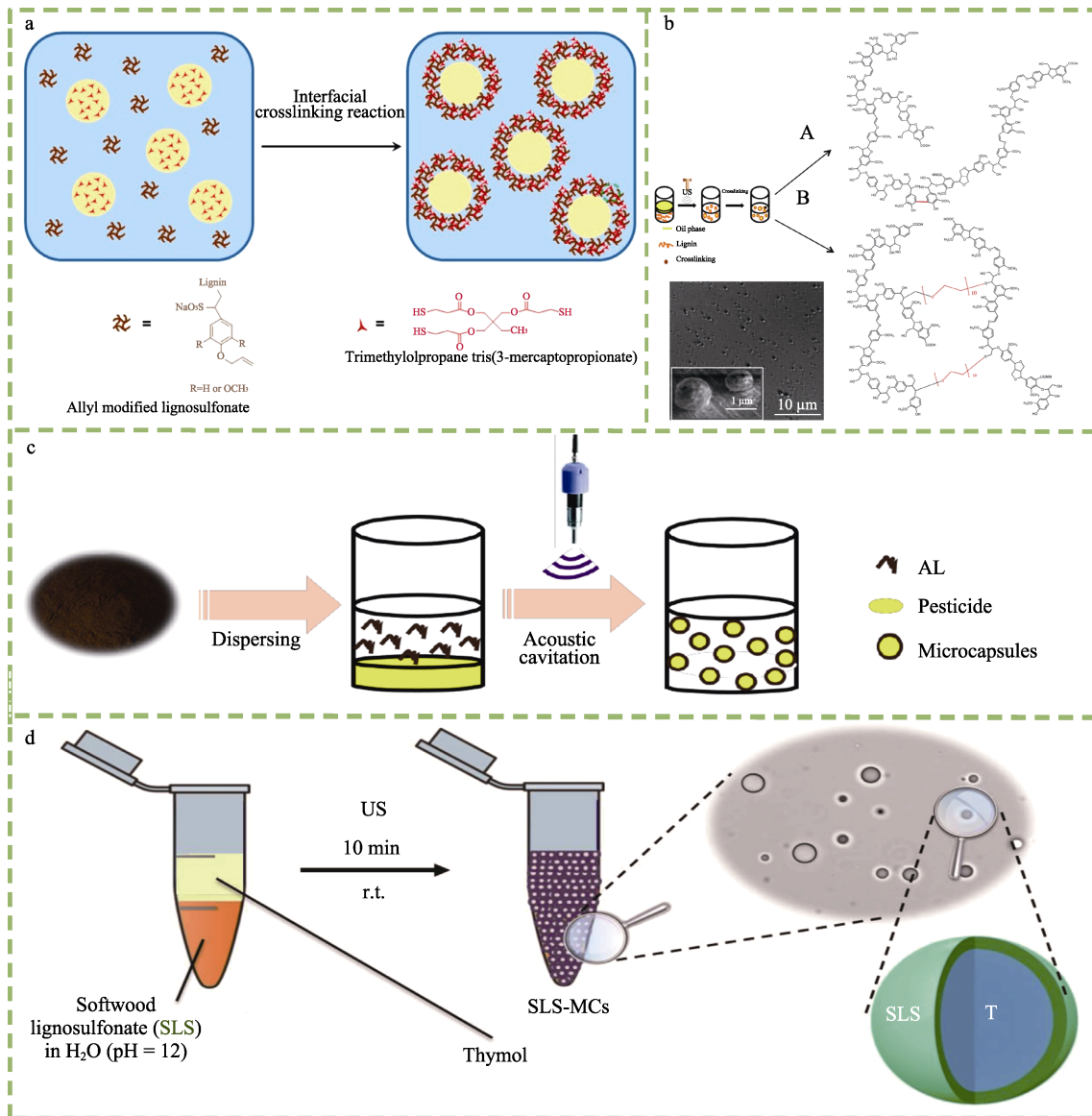


图 4 pH 响应型木质素基纳米胶囊制备示意图<sup>[67]</sup>( a ); 超声波法制备包裹香豆素的木质素微胶囊示意图<sup>[68]</sup>( b ); AL-PCZ 与 AL-PCZ-IMZ 的制备过程示意图<sup>[69]</sup>( c ); SLS-MCs 的制备示意图<sup>[70]</sup>( d )

Fig. 4 Scheme of preparing pH-responsive lignin based microcapsules<sup>[67]</sup> (a); Schematic diagram of preparation of lignin microcapsules encapsulated with coumarin by ultrasonic method<sup>[68]</sup> (b); Schematic diagram of preparation process of AL-PCZ and AL-PCZ-IMZ<sup>[69]</sup> (c); Schematic diagram of SLS-MCs preparation<sup>[70]</sup> (d)

### 2.3 静电自组装法制备木质素基载药微胶囊

自组装技术是指分子能够自发地通过非共价键的弱相互作用力(氢键、范德华力、静电力、疏水作用力、 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用、阳离子吸附作用)的协同作用发生自组装,由简单到复杂,由无序到有序结构的一种技术,但并不是所有分子都能够发生自组装反应,自组装的产生需要两个条件:自组装的动力以及导向作用<sup>[71]</sup>。由于木质素是两亲性大分子聚合物,可以对其进行自组装改性<sup>[72]</sup>,改性后的木质素在载药微胶囊领域有着巨大的应用前景。LI 等<sup>[73]</sup>采用 SL 和十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)通过静电自组装技术制备了装载阿维菌素(AVM)的均匀胶体球(AVM@SL-CTAB),如图 5a 所示。AVM@SL-

CTAB 的包封率达到  $62.58\% \pm 0.06\%$ ,在 70 h 后仍在释放,累积释放量为  $49.96\% \pm 1.13\%$ 。通过调节壁材与芯材的掺杂比例,可以控制 AVM@SL-CTAB 的释放过程,光解半衰期( $DT_{60}$ )增加了 7.35 倍,对 AVM 起到了良好的光保护作用。该木质素基载药微胶囊的制备成本低、工艺简单,不仅可以扩大生物木质素的高值化利用,而且为抗光降解的光敏性农药提供了一种绿色保护途径,实现了控释。其中,C-AVM 为商用 AVM 微胶囊;O-AVM 为 AVM 原药;AVM+SL-CTAB 为 AVM 和 SL+CTAB 的粉末混合物;AVM@SL-CTAB 为载药微胶囊;Two-Films 为 O-AVM、AVM+SL-CTAB、C-AVM 和形成第一层 AVM 薄膜后再覆盖一层 SL-CTAB 薄膜的样品。

王晓静<sup>[59]</sup>以天然高分子聚合物壳聚糖 (CS) 和 SL 为微胶囊壁材, 采用层层自组合法, 以光稳定性较差的除草剂药物氨氯吡啶酸 (PLR) 为芯材, 成功制备了 PLR/(CS/SL) 载药微胶囊, 如图 5b 所示。组装 12 层时, PLR/(CS/SL) 的载药量和包封率分别为 97.4% 和 86.2%。层层自组合法 (LbL) 制备的 PLR/(CS/SL) 不仅可以有效降低除草剂 PLR 的释放速率、延长药效周期、减少农业污染; 同时, 也为木质素自组装技术在生物农药与化学肥料微胶囊化

领域的研究与应用提供了理论支持。

ZHOU 等<sup>[74]</sup>在聚乙二醇长链上接枝了 SL, 制备了木质素聚氧乙烯醚 (SL-PEG)。同时将所得的 SL-PEG 与 CTAB 以不同质量比配制, 制备了不同木质素基阳/阴离子表面活性剂 (CA-SLs), 不同 CTAB/SL-PEG 比例的 CA-SLs 在溶液中的聚集模型如图 5c 所示。该方法可用于包裹农药制剂, 制成的载药微胶囊具有优异的表面活性和界面吸附性能。

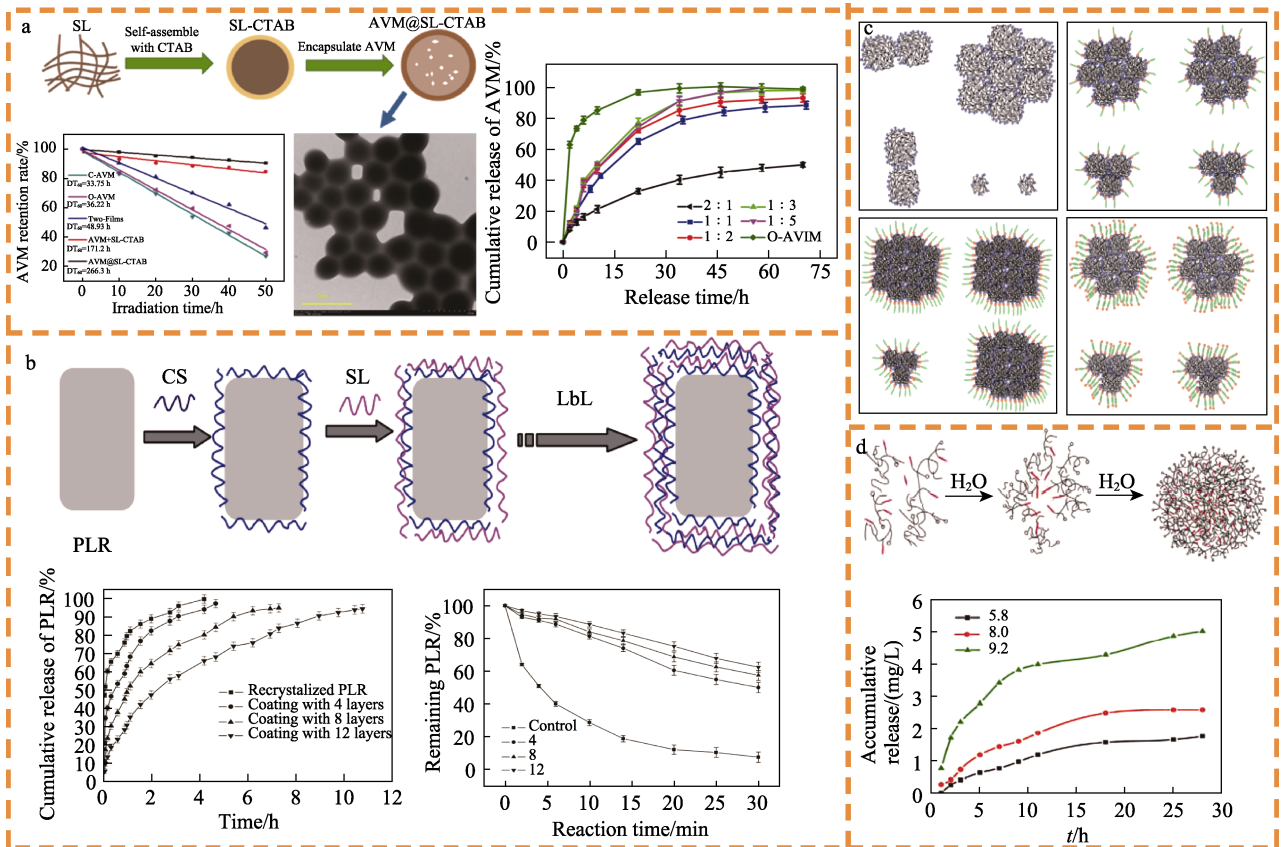


图 5 AVM@SL-CTAB 的制备示意图与不同质量比壁材与芯材的缓释示意图<sup>[73]</sup> (a); PLR/(CS/SL) 制备示意图与不同组装层数的缓释与光解示意图<sup>[59]</sup> (b); 不同 CTAB/SL-PEG 比例的 CA-SLS 在溶液中聚集模型示意图<sup>[74]</sup> (c); 载药微胶囊制备示意图和不同 pH 下载药微胶囊的体外释放曲线<sup>[75]</sup> (d)

Fig. 5 Schematic diagram of AVM@SL-CTAB preparation and different mass ratios of wall to core slow release<sup>[73]</sup> (a); Schematic diagram of preparation of PLR/(CS/SL) with different assembled layers for slow release and photolysis<sup>[59]</sup> (b); Schematic diagram of aggregation model of CA-SLS with different ratios of CTAB/SL-PEG in solution<sup>[74]</sup> (c); Schematic diagram of preparation of drug-carrying microcapsules and *in vitro* release profiles of drug-carrying microcapsules under different pH conditions<sup>[75]</sup> (d)

邓勇红等<sup>[75]</sup>利用制浆造纸工业副产品中的碱木质素 (AL) 成功制备了木质素基偶氮聚合物 (AL-azo-COOEt), 并在此基础上, 采用自组装胶体化技术成功制备了内疏水外亲水的规则载药微球。将阿维菌素包裹在该载药微球中得到微胶囊, 如图 5d 所示, 其包封率高达 61.49%。另外, 微胶囊的抗光降解能力也明显优于原药和商品阿维菌素胶囊, 药物释放速率较低, 有利于药效发挥。同时在包覆疏水性药物方面木质素偶氮聚合物也具有较好的应用前景。

综上, 以 Pickering 乳化法制备的木质素基载药微胶囊可以保证药物制剂形成的悬浮乳液体系在长时间的贮存和使用过程中始终保持均匀稳定的状态, 不仅可以有效地乳化脂溶性药物, 赋予药物抗光解及热稳定性, 同时提供了缓释效果<sup>[76]</sup>。但是制备过程通常需要配合添加其他助剂, 生产成本较高, 产率还有待进一步提高。超声辅助法制备的木质素基载药微胶囊具有尺寸分布相对均匀、粒径较小、包封率高的优势; 有些木质素经过超声作用被赋予

了新的化学特性, 同时当超声波能量通过液体时, 液体中会产生中空化现象, 有利于药物包封, 制备简单绿色, 适用于装载大部分药物<sup>[77]</sup>。该方法不仅可以有效解决药物制剂生产中大量应用有机溶剂、微胶囊的载药率、包封率低的问题, 而且有效缓解了农药光降解、药效时间短等问题。但是超声能量容易引起样品温度升高, 在工业生产中, 散热与声能传递困难, 其在大规模行业生产应用的问题还有待进一步解决。静电自组装法制备的木质素基载药微胶囊具有大小均一规整、热力学稳定、释放可控性等特点, 另外, 该方法所制的载药微球比其他方法制备的载药微球具有更高的释放稳定性及可控的释放周期<sup>[78]</sup>。尽管静电自组装法和与其他方法都可以制备出粒径均匀的载药微胶囊, 但与其他制备工艺相比, 需要对样品改性并配合表面活性剂使用, 对技术操作也相对较高, 容易成为影响其应用的不利因素。

### 3 木质素基载药微胶囊的应用类别

以木质素为原料开发载药微胶囊, 不仅解决了易分解药物的特殊应用功能, 也可以进行生物药物的定向装载释放。根据木质素基载药微胶囊的功能特性, 可分为生物医药型木质素微胶囊和化学农药型木质素微胶囊等。

#### 3.1 生物医药型木质素微胶囊

木质素的引入不仅提高了药物的缓释性能, 而且丰富了生物药物的特殊功能。木质素具有良好的生物相容性、生物降解性和可再生性等特性, 木质素基纳米载体已成功应用于给药系统, 并广泛用于化妆品和生物医学的研究中<sup>[79]</sup>。同时, 其较高的抗氧化性和抗菌活性也扩大了木质素的潜在应用<sup>[80]</sup>。

KIM 等<sup>[81]</sup>以 SL 和壳聚糖 (CS) 为原料来制备纳米球, 如图 6a 所示, 微球的平均粒径在 230 nm 左右。

木质素磺酸盐掺入壳聚糖纳米粒子后, 对溶菌酶的降解以及与人类细胞的生物相容性和抗菌活性都有更好的稳定性。该纳米微球能够包覆亲水性蛋白质——核糖核酸酶 A, 用于化妆品和生物医学的药物输送系统。对载药纳米微球进行体外释放研究表明, 在制备过程中核糖核酸酶 A 浓度较低时, 会在短时间内完全释放, 而核糖核酸酶 A 浓度较高时, 可以缓慢释放。

LI 等<sup>[82]</sup>在乙醇/水混合溶剂中, 利用 AL 与十二烷基苯磺酸钠 (SDBS) 自组装成木质素复合胶束, 如图 6b 所示。以布洛芬 (IBU) 为药物模型, 包封率为 74.44%。在模拟胃液 (SGF, pH 1.2) 中, IBU 可保存 75% 以上, 在模拟肠液 (SIF, pH 7.4) 中, IBU

可平稳释放 90% 以上。该研究为制备口服给药载体提供了一种新策略, 为其在生物医药中的应用提供了理论依据。RASCHIP 等<sup>[83]</sup>利用木质素与黄原胶为载体成功制备香草醛载药凝胶胶囊。结果表明, 提高黄原胶的用量与凝胶胶囊的释放速率成负相关, 当黄原胶与木质素质量比为 7:3 时, 在 100 min 内香草醛释放量为 15%。这是由于随着黄原胶用量的增加, 凝胶分子间作用力也会增强, 同时木质素起到了抗氧化剂的作用。木质素凝胶胶囊的制备在药物控释, 特别是治疗胃炎类药物方面具有很大的应用潜力。

FIGUEIREDO 等<sup>[84]</sup>研制出 3 种木质素纳米粒子 (LNPs), 分别是: 纯木质素纳米粒子 (pLNPs)、铁(III)复合木质素纳米粒子 (Fe-LNPs) 以及注入  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  的木质素纳米粒子 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -LNPs); 它们呈圆形形状、尺寸分布窄, 分散性低, 在  $\text{pH} < 7.4$  时具有良好的稳定性。在负载药物方面, pLNPs 对水溶性较差的药物和细胞毒性药物具有高效的负载能力, 如 Sorafenib 和 Benzazulene (BZL) 等抗肿瘤模型药物。另外,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -LNPs 的超顺磁性行为在癌症治疗和诊断方面展示出广阔前景, 如磁靶向和磁共振成像等, 体现出木质素在药物递送和生物医学领域的巨大潜力。

#### 3.2 化学农药型木质素微胶囊

近年来, 木质素的应用潜力不断被挖掘, 在农业领域的应用技术也不断被拓展<sup>[85]</sup>。自 20 世纪以来, 国内外已将木质素应用于缓释氮肥的研究<sup>[86]</sup>, 并在此基础上进一步拓宽了研究领域。其中木质素在载药微球领域的应用也是其在农业领域的一个至关重要的应用方向<sup>[87]</sup>。

LIU 等<sup>[20]</sup>以一种快速、低成本的方法, 利用天然、环保的木质素衍生物自组装制备烷基链耦合木质素磺酸基聚合物包 AVM, 制成微胶囊 (AVM@ALS), 如图 7a 所示, 其中, AVM-EC 为 AVM 乳化浓缩物; AVM-Tech 为 AVM 商品产品胶囊。结果表明, AVM@ALS 微胶囊具有显著的 AVM 负载能力 (负载量达 57.01%), 具有优异的缓释性能及抗紫外线特性。其制备过程简单、成本低, 与天然材料相结合, 使用包衣法为农药高效利用领域开辟了新途径。但 AVM@ALS 微胶囊在 241 h 内的累积释放量仅为 27.6%, 具体释放平衡时间与平衡量还有待探究。

YEARLA 等<sup>[88]</sup>利用纳米沉淀法, 以亚硫杆菌木质素为基质装载敌敌畏药物并对其进行优化, 制备了一种稳定的除草剂“diuron 纳米制剂”(ODNF)。用油菜测试了 ODNF 释放的生物药效, 与未添加 ODNF 的土壤中生长的油菜幼苗相比, 在添加 ODNF

的土壤中生长的油菜幼苗分别出现了叶片褪绿和死亡  
的迹象，如图 7b 所示，展现出木质素作为农药控

释纳米制剂在降低除草剂有害效应的巨大潜力。其  
中，BD 是除草剂；CDF 是一种商品杀虫剂。

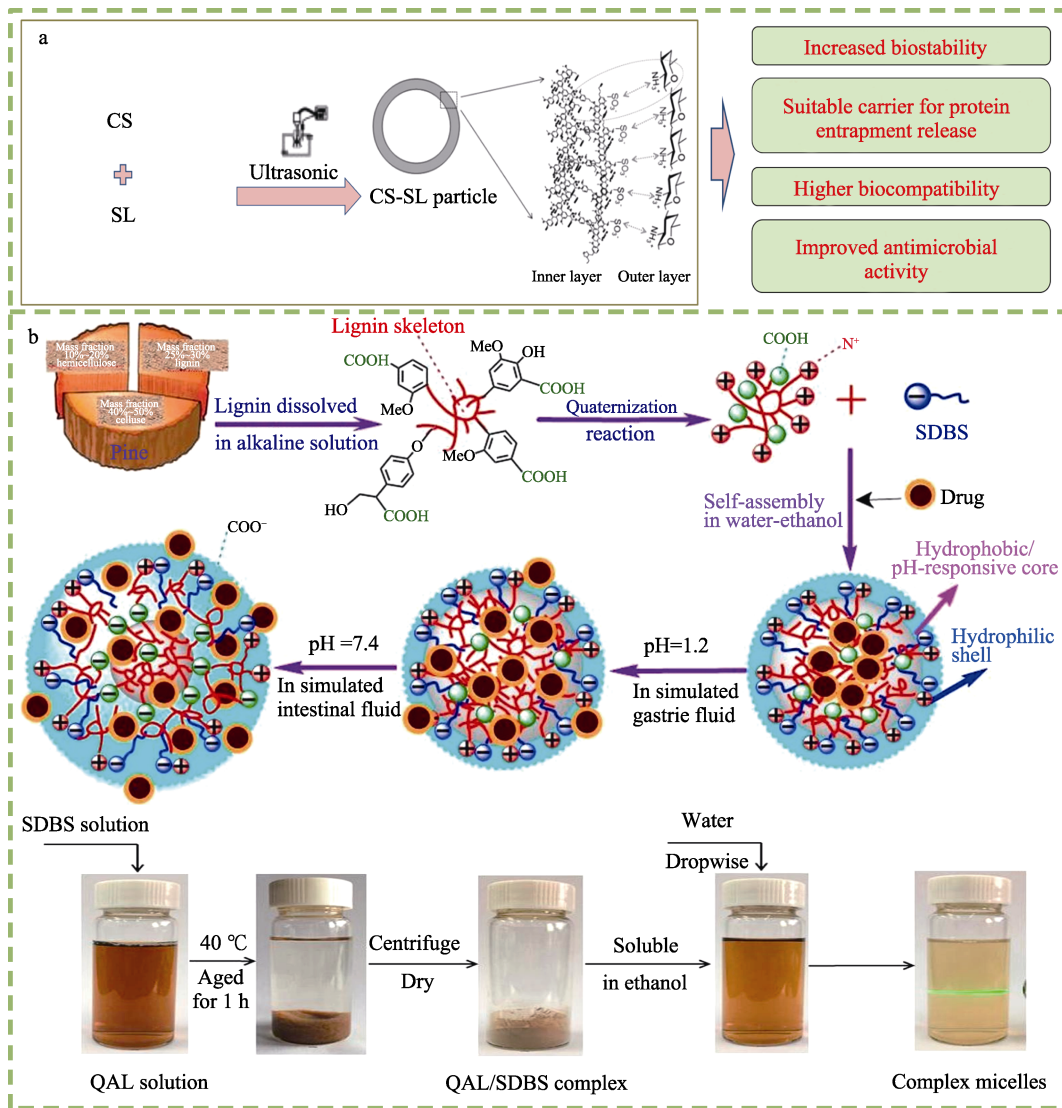


图 6 木质素磺酸钠和壳聚糖载药微胶囊的制备示意图<sup>[81]</sup> (a); 木质素胶体球药物微胶囊的制备示意图和木质素基复合胶束的数码照片<sup>[82]</sup> (b);

Fig. 6 Schematic diagram of preparation of sodium lignosulfonate and chitosan drug-loaded microcapsules<sup>[81]</sup> (a); Schematic diagram of preparation of lignin-based colloidal microspheres drug microcapsules and digital photos of lignin-based composite micelles<sup>[82]</sup> (b)

王素雅<sup>[89]</sup>以碱木质素 (AL) 为原料，利用磺甲基化的方法获得了具有不同磺酸基含量的磺化碱木质素 (SAL)，并在 SAL 分子的羟基上接枝聚氧乙烯 (PEG) 链，从而制备出水溶性良好、不同交联度和相对分子质量各异的 SAL-PEG。同时利用 SAL-PEG 和聚乙烯亚胺 (PEI) 作为微胶囊壁材来包裹 AVM 成功制备了载药微胶囊 (SAL-PEG/PEI 的 AVM-CS)，如图 7c 所示。经过测试，该微胶囊已达到商业化 AVM 胶囊的水平，同时为木质素的商业高值化利用提供了一定的理论基础。

综上，木质素是常用的构建载体药物的微胶囊

材料。由于木质素粒子除具有纳米粒子的一般特性，还具有抗菌、抗氧化、可生物降解和无细胞毒性的特点。此外，木质素分子上官能团为纳米木质素的功能化修饰提供可能。因此，可根据木质素本身性质特点将其利用在不同的载药领域，如表 1 所示。

在生物医药方面，木质素基载药微胶囊具有较大的比表面积和结构易修饰等特性，在药物输送和示踪标测方面具有良好的应用前景，同时在药物催化负载等方面也具有一定的研究价值<sup>[90]</sup>。而木质素在作为农药微胶囊壁材时，三维网状疏水性结构具有较大的比表面积，容易附着在杀虫、生长素药物

的表面, 利用其基团之间的相互作用, 从而避免了农药颗粒的聚集和沉淀, 其对紫外线的吸收作用可以稳定氧敏感或光敏性药物<sup>[91]</sup>。木质素微胶囊除了

应用于医药与农药外, 在微生物和工业应用方面也存在显著的应用潜力, 如感官/保护性环境材料, 以酶或细胞合成材料等<sup>[91]</sup>。

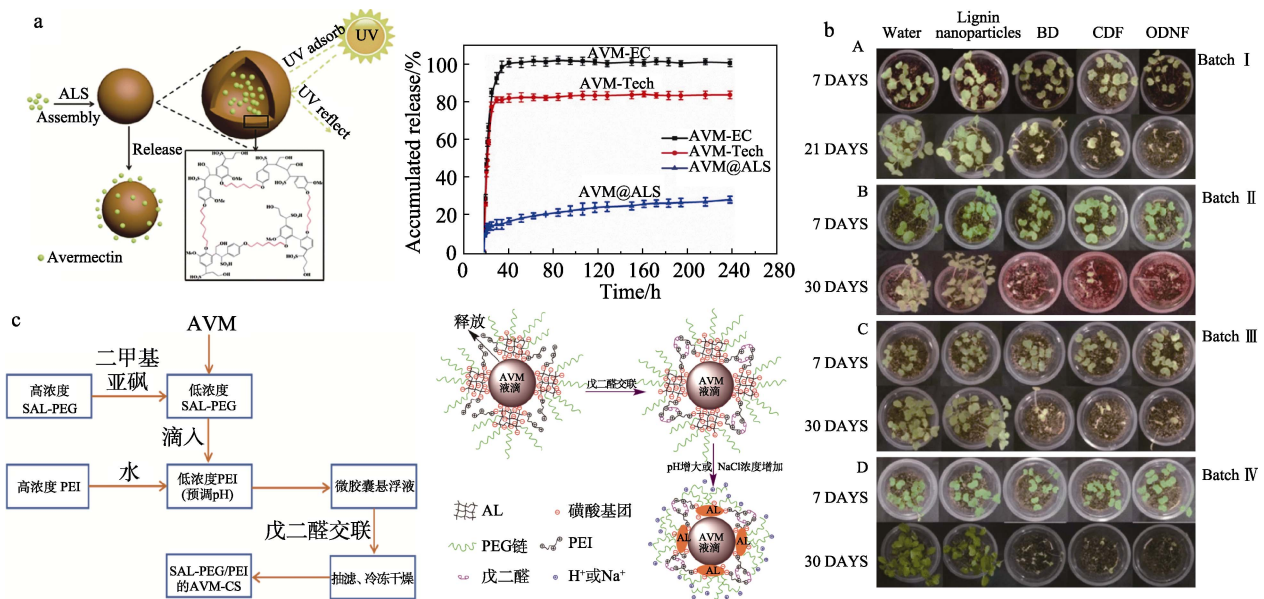


图 7 AVM@ALS 的制备示意图和缓释曲线<sup>[20]</sup> (a); 油菜幼苗经过 ODNF 和其他方式处理的数码照片<sup>[88]</sup> (b); 载药微胶囊的制备流程图和缓释性能影响示意图<sup>[89]</sup> (c)

Fig. 7 Schematic diagram of AVM@ALS preparation and slow release curve<sup>[20]</sup> (a); Digital photos of rape seedlings treated by ODNF and other means<sup>[88]</sup> (b); Preparation flow chart of drug-carrying microcapsules and schematic diagram of effect of sustained release performance<sup>[89]</sup> (c)

表 1 木质素基材料包覆活性物质

Table 1 Lignin-based materials used for the entrapment of active substances

材料	活性物质	包封率/%	类型	参考文献
麦草碱木质素	布地奈德	35	呼吸系统用药	[92]
硫酸盐木质素	索拉非尼和苯唑啉	68 和 77	抗肿瘤、癌症药物	[84]
碱木质素	加替沙星和盐酸多柔比星	37 和 90	抗癌、抗菌药物	[93]
碱木质素	白藜芦醇	< 95	抗炎、抗癌及心血管保护药物	[94]
碱木质素	布洛芬	74	镇痛抗炎药物	[82]
云杉木质素、有机溶剂木质素	阿特拉津	< 78	农用除草剂	[95]
酚化改性碱木质素	阿维菌素	> 90	广谱杀虫剂	[96]
木质素磺酸钠	脱落酸	90	植物生长激素	[97]
亚硫杆菌木质素	敌草隆	74	农用除草剂	[88]
烷基链耦合木质素磺酸盐	阿维菌素	50	广谱杀虫剂	[20]
有机溶剂木质素	络氨酸酶	69	氧化酶类	[98]
硫酸盐木质素	脂肪酶、角质酶	96	催化、水解酶类	[99]

#### 4 结束语与展望

加强木质素高值化利用研究, 创新木质素基新材料产业发展, 降低化石能源的消耗, 是实现中国碳中和目标的重要手段。木质素作为一种天然高分子材料, 具有绿色环保、廉价易得和生物降解性高等优点。同时, 结合木质素原料来源及结构特点, 通过不同的功能设计可以将其应用于纳米载药领域。以木质素为载体制备功能性载药微胶囊具有自

己独特的优势, 例如: 木质素分子中含有芳香环结构, 与疏水性药物具有潜在的相容性, 有利于负载或包覆药物; 木质素分子中含有多元酚结构和发色基团, 有利于提高载药材料的光稳定性; 木质素分子可以进行多种化学修饰, 提高木质素的黏附性、亲疏水性和光稳定性等性质, 可以拓展其在功能性载药材料中的应用。从木质素基载药微胶囊的研究进展, 可以清晰地看出, 功能性木质素基载药材料、制备工艺和应用领域的丰富性, 载药微粒的形状、

结构和尺寸的多样性以及化学、材料学、生物医学、农学等多学科交叉的重要性。

尽管木质素在药物负载和控释方面具有明显优势,但目前也面临诸多挑战。有关木质素材料与芯材药物的结合机理、微胶囊抗光解、控制释放耐久性评价等研究目前尚处于起步阶段。因此,在载药微胶囊的制备和药物控释应用中,仍存在一些问题亟需解决:(1)尽管木质素在生物医学、农学应用方面表现出良好的潜力,但其宽泛的相对分子质量分布和极其复杂的分子结构为其深入研究、标准化和规模化生产带来了巨大障碍。通过对木质素进行精确分级和详细的结构表征,优选均匀的木质素分子制备木质素基功能材料,可有效解决这一障碍,因此,木质素的化学和加工技术仍需不断发展;(2)目前,木质素基载药微胶囊的研究主要集中在实验室阶段,尚未规模化生产,同时存在制备工艺复杂、微胶囊产率低等问题,距离实际应用还有很大差距。仍需探索易制备、易扩大生产和多功能化的成熟技术,降低微胶囊生产成本,提高载药微胶囊的竞争力;(3)木质素基载药微胶囊的包封率与载药率相较市场商品微胶囊有待提高,由于其释放条件与实际生产适用是否相吻合还需要进一步探究,需进一步提高木质素基载药微胶囊包封与控释的稳定性;(4)木质素基载药微胶囊的应用场景有限,主要用于农业生产的杀虫、除草、植物生长激素和极少数用于生物体内的药物控释等,应进一步扩大木质素基载药微胶囊的应用,如设计智能的木质素基响应型药物控释剂,实现精准靶向给药,用于精准响应病虫害、癌症治疗等前沿领域;(5)木质素基载药微胶囊相关标准化研究仍需完善,规范木质素基载药微胶囊结构、形貌、尺寸、功能特性及释放耐久性性能的评价方法,引领木质素基载药微胶囊在生物基材料领域有序健康发展。

#### 参考文献:

- [1] BOLLHORST T, REZWAN K, MAAS M. Colloidal capsules: Nano- and microcapsules with colloidal particle shells[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(8): 2091-2126.
- [2] PENG W W, YAN X X. Preparation of tung oil microcapsule and its effect on wood surface coating[J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(8): 1536.
- [3] WONG C Y, AL-SALAMI H, DASS C R. Microparticles, microcapsules and microspheres: A review of recent developments and prospects for oral delivery of insulin[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 537(1): 223-244.
- [4] CHENG J L (程敬丽), ZHANG J D (张家栋), LIANG M M (梁敏敏), *et al.* Preparation and characterization of pyriproxyfen-ethyl cellulose microcapsule[J]. *Agrochemicals (农药)*, 2021, (12): 882-886.
- [5] DU G H, HU J F, ZHOU J H, *et al.* The study on the mechanical properties of PU/MF double shell self-healing microcapsules[J]. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2020, 28(5): 1459-1473.
- [6] YOO Y, MARTINEZ C, YOUNGBLOOD J P. Sustained dye release using poly(urea-urethane)/cellulose nanocrystal composite microcapsules [J]. *Langmuir: The ACS Journal of Surfaces and Colloids*, 2017, 33(6): 1521-1532.
- [7] OU M H (欧敏华), ZHANG Y D (张永德), LUO X G (罗学刚), *et al.* Fabrication of electrostatic self-assembly chitosan hollow microcapsules and study of its loading and releasing properties[J]. *Chemical Industry and Engineering Progress (化工进展)*, 2017, 36(5): 1848-1854.
- [8] ABULATEEF S R, ALKAWAREEK M Y, ALKILANY A M. Tunable sustained release drug delivery system based on mononuclear aqueous core-polymer shell microcapsules[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 558: 291-298.
- [9] LIANG B (梁博), SHAO J P (邵俊鹏), YANG S (杨帅), *et al.* Preparation and slow release properties of camellia oil microcapsules[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2020, 37(12): 2541-2553.
- [10] BAH M G, BILAL H M, WANG J. Fabrication and application of complex microcapsules: A review[J]. *Soft Matter*, 2020, 16(3): 570-590.
- [11] MENG Q Y, ZHONG S L, WANG J, *et al.* Advances in chitosan-based microcapsules and their applications[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 300: 120265.
- [12] LI Z J (李振杰), XIONG Y M (熊亚妹), LIU Y S (刘远上), *et al.* Study on the preparation of sweet orange oil nanocapsules by complex coacervation[J]. *Journal of Light Industry (轻工学报)*, 2022, 37(2): 44-50.
- [13] LI J (李君), CHENG M M (程妹妹), MENG Y J (孟玉洁), *et al.* Research status of the preparation of microcapsule via Pickering emulsion template stabilized by cellulose nanocrystals[J]. *Chemical Research (化学研究)*, 2021, 32(2): 183-188.
- [14] PANG Y X, SUN Y N, LUO Y L, *et al.* Preparation of novel all-lignin microcapsules via interfacial cross-linking of Pickering emulsion[J]. *Industrial Crops and Products*, 2021, 167: 113468.
- [15] JIANG T D (蒋挺大). *Lignin*[M]. Beijing: Chemical Industry Press (化学工业出版社), 2009.
- [16] HUANG Y M, HU Q, CUI G Q, *et al.* Release-controlled microcapsules of thiamethoxam encapsulated in beeswax and their application in field[J]. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 2020, 55(4): 342-254.
- [17] SHI R F (石如芳), LUO Q P (罗秋平), HUANG J M (黄锦密), *et al.* Research progress on preparation and application of microcapsules[J]. *Guangzhou Chemical Industry (广州化工)*, 2022, 50(14): 17-20.
- [18] GRAY A, EGAN S, BAKALIS S, *et al.* Determination of microcapsule physicochemical, structural, and mechanical properties[J]. *Particuology*, 2016, 24: 32-43.
- [19] PICCININO D, CAPECCHI E, BOTTA L, *et al.* Layer-by-layer preparation of microcapsules and nanocapsules of mixed polyphenols with high antioxidant and UV-shielding properties[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(9): 3883-3893.
- [20] LIU Z Q, QIE R T, LI W, *et al.* Preparation of avermectin microcapsules with anti-photodegradation and slow-release by the assembly of lignin derivatives[J]. *New Journal of Chemistry*, 2017, 41(8): 3190-3195.
- [21] RAO J, CHANDRANI A N, POWAR A, *et al.* Release behavior of oxyfluorfen polyurea capsules prepared using PVA and kraft lignin as emulsifying agents and phytotoxicity study on paddy[J]. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 2021, 14(2): 204-220.
- [22] ZHANG A C, WU X W, OUYANG X P, *et al.* Preparation of light-colored lignosulfonate sunscreen microcapsules with strengthened UV-blocking and adhesion performance[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2022, 10(29): 9381-9388.
- [23] WU C C (吴纯纯), XU J F (徐佳锋), HAN W S (韩伟胜), *et al.* Application of lignin in preparation of slow/controlled-release fertilizer[J]. *Modern Agricultural Science and Technology (现代农业科技)*, 2021, (6): 176-182.

- [24] CHEN J T, WANG M, QIAN Y, *et al.* Ultrasonic cavitation driven fabrication of organic solvent free lignin/prochloraz nano capsules to promote resistance to photolysis and rain wash, and provide extended release performance[J]. *Holzforschung*, 2021, 75(9): 869-877.
- [25] LAHIVE C W, DEUSS P J, LANCEFIELD C S, *et al.* Advanced model compounds for understanding acid-catalyzed lignin depolymerization: Identification of renewable aromatics and a lignin-derived solvent[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(28): 8900-8911.
- [26] WANG H L, PU Y Q, RAGAUSKAS A, *et al.* From lignin to valuable products-strategies, challenges, and prospects[J]. *Bioresource Technology*, 2019, 271: 449-461.
- [27] MANSOURI N E E, SALVADÓ J. Structural characterization of technical lignins for the production of adhesives: Application to lignosulfonate, kraft, soda-anthraquinone, organosolv and ethanol process lignins[J]. *Industrial Crops and Products*, 2006, 24(1): 8-16.
- [28] CAO L C, YU I K M, LIU Y Y, *et al.* Lignin valorization for the production of renewable chemicals: State-of-the-art review and future prospects[J]. *Bioresource Technology*, 2018, 269: 465-475.
- [29] MA H Z, FU P L, ZHAO J H, *et al.* Pretreatment of wheat straw lignocelluloses by deep eutectic solvent for lignin extraction[J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7955.
- [30] ZHOU Y H (周姚红), ZHANG X H (张晓华), XIONG W M (熊万明). Research progress of preparation of aromatic aldehydes by catalytic oxidation of lignin[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(03): 442-453.
- [31] ZEVALLOS TORRES L A, LORENCI WOJCIECHOWSKI A, DE ANDRADE TANOBE V O, *et al.* Lignin as a potential source of high-added value compounds: A review[J]. *Journal of Cleaner Production*, 2020, 263: 121499.
- [32] GAO X (高鑫), MA Y J (马蕴杰), YANG A Y (杨爱英), *et al.* Research progress in extraction and application of lignin[J]. *Liaoning Chemical Industry (辽宁化工)*, 2021, 50(1): 38-41, 45.
- [33] LUO T (罗通), LYU G J (吕高金), WANG C (王超), *et al.* Modification of industrial lignin and its application in composite materials: A review[J]. *China Pulp & Paper (中国造纸)*, 2020, 39(9): 60-67.
- [34] LIU C, LI Y, ZHUANG J S, *et al.* Conductive hydrogels based on industrial lignin: Opportunities and challenges[J]. *Polymers*, 2022, 14(18): 3739.
- [35] FIGUEIREDO P, LINTINEN K, HIRVONEN J T, *et al.* Properties and chemical modifications of lignin: Towards lignin-based nanomaterials for biomedical applications[J]. *Progress in Materials Science*, 2018, 93: 233-269.
- [36] HUANG C X (黄曹兴), HE J (何娟), LIANG C (梁辰), *et al.* Progress in applications of high value-added lignin materials[J]. *Journal of Forestry Engineering (林业工程学报)*, 2019, 4(1): 17-26.
- [37] WEI W (魏薇). Cellulose solvent-based lignocellulose pretreatments and its enzymatic saccharification[D]. Zhenjiang: Jiangsu University (江苏大学), 2017.
- [38] ZHU J D, YAN C Y, ZHANG X, *et al.* A sustainable platform of lignin: From bioresources to materials and their applications in rechargeable batteries and supercapacitors[J]. *Progress in Energy and Combustion Science*, 2020, 76: 100788.
- [39] TU H F (涂洪峰). The effect of different pretreatment methods on enzymatic hydrolysis of different cellulosic materials[D]. Wuhan: Hubei University of Technology (湖北工业大学), 2016.
- [40] SCHORR D, DIOUF P N, STEVANOVIC T. Evaluation of industrial lignins for biocomposites production[J]. *Industrial Crops and Products*, 2014, 52: 65-73.
- [41] WANG X H (王晓红), ZHAO Q (赵谦). Application of lignin from pulping black liquor in agriculture[J]. *Biomass Chemical Engineering (林产化工通讯)*, 2004, (2): 36-40.
- [42] GARCÍA M C, DÍEZ J A, VALLEJO A, *et al.* Use of kraft pine lignin in controlled-release fertilizer formulations[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 1996, 35: 245-249.
- [43] VERDINI F, GAUDINO E C, CANOVA E, *et al.* Lignin as a natural carrier for the efficient delivery of bioactive compounds: From waste to health[J]. *Molecules*, 2022, 27(11): 3598.
- [44] BEISL S, FRIEDL A, MILTNER A. Lignin from micro- to nanosize: Applications[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(11): 2367.
- [45] WIJAYA C J, ISMADJI S, GUNAWAN S. A review of lignocellulosic-derived nanoparticles for drug delivery applications: Lignin nanoparticles, xylan nanoparticles, and cellulose nanocrystals[J]. *Molecules*, 2021, 26(3): 676.
- [46] JIANG Y, WANG Z H, ZHOU L, *et al.* Highly efficient and selective modification of lignin towards optically designable and multifunctional lignocellulose nanopaper for green light-management applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 206: 264-276.
- [47] PAULSSON M, PARKAS J. Review: Light-induced yellowing of lignocellulosic pulps-Mechanisms and preventive methods[J]. *Bioresources*, 2012, 7(4): 5995-6040.
- [48] AADIL K R, BARAPATRE A, SAHU S, *et al.* Free radical scavenging activity and reducing power of Acacia nilotica wood lignin[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2014, 67: 220-227.
- [49] CHEN B (陈彬), WANG Z K (王宗抗), ZHANG M (张敏), *et al.* Research progress of microcapsule wall material[J]. *Phosphate & Compound Fertilizer (磷肥与复肥)*, 2020, 35(8): 50-52.
- [50] SUDARMOYO, SWADESI B, ANDINI A N, *et al.* Laboratory study: The development of a sodium lignosulfonate (SLS) surfactant formulation for light oil reservoir to improve oil recovery[J]. *AIP Conference Proceedings*, 2018, 1977(1): 030033.
- [51] HUANG Y M, LI X Y, XIONG Q P, *et al.* Preparation and insecticidal activity evaluation of emamectin-Lignin sulfonic acid conjugate with antiphotolysis property[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(33): 29046-29053.
- [52] GUO M H (郭明辉), BAI L L (白璐璐), SHEN T W (申婷文), *et al.* Research advance in chitosan/lignin composite[J]. *World Forestry Research (世界林业研究)*, 2016, 29(5): 33-36.
- [53] CAO J A (曹金安), WANG J P (王景平), XU Y L (徐友龙), *et al.* Application of natural biodegradable polymer wall materials in Micro-capsules[J]. *Materials Reports (材料导报)*, 2023, (18): 1-36.
- [54] LI X, WANG Y B, WANG B J, *et al.* Antibacterial phase change microcapsules obtained with lignin as the Pickering stabilizer and the reducing agent for silver[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 144: 624-631.
- [55] FERRAZ A, SOUZA J A, SILVA F T, *et al.* Controlled release of 2,4-D from granule matrix formulations based on six lignins[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1997, 45(3): 1001-1005.
- [56] RAHDAR A, SARGAZI S, BARANI M, *et al.* Lignin-stabilized doxorubicin microemulsions: Synthesis, physical characterization, and *in vitro* assessments[J]. *Polymers*, 2021, 13(4): 641.
- [57] ZHOU B (周斌), ZHAO J (赵静). Microencapsulation and Release kinetics of abamectin by layer-by-layer polyelectrolyte self-assembly [J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2008, (7): 625-627, 635.
- [58] WANG M, ZHAO Y D, LI J B. From hollow lignin microsphere preparation to simultaneous preparation of urea encapsulation for controlled release using industrial kraft lignin *via* slow and exhaustive acetone-water evaporation[J]. *Holzforschung*, 2020, 74(1): 77-87.
- [59] WANG X J (王晓静). Preparation and properties of chitosan/sodium lignosulfonate microcapsules formulated by layer-by-layer self-assembly[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology (北京化工大学), 2013.
- [60] LUO Y L (罗艳玲). Application of lignin particles in the preparation of Pickering emulsions and microcapsules[D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2019.
- [61] WANG R Z (王瑞珍), SONG L M (宋留名), LIU P (刘朋), *et al.* Study of lignin-based surfactant[J]. *Biomass Chemical Engineering*

- (生物质化学工程), 2020, 54(3): 61-68.
- [62] WU W J (吴文娟), YI Y G (宜勇钢), WANG C (王琛), *et al.* Research progress on application of lignin in asphalt[J]. Transactions of China Pulp and Paper (中国造纸学报), 2017, 32(4): 60-65.
- [63] WANG S W (王盛文). Preparation of lignin/sodium dodecyl sulfate composite nanoparticles and their application in microcapsules[D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2018.
- [64] YIAMSAWAS D, BAIER G, THINES E, *et al.* Biodegradable lignin nanocontainers[J]. RSC Advances, 2014, 4(23): 11661-11663.
- [65] AGO M, HUAN S Q, BORGHEI M, *et al.* High-throughput synthesis of lignin particles (30 nm to 2  $\mu\text{m}$ ) via aerosol flow reactor: Size fractionation and utilization in Pickering emulsions[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(35): 23302-23310.
- [66] SCHIEPPATI D, DREUX A, GAO W J, *et al.* Ultrasound-assisted carboxymethylation of LignoForce kraft lignin to produce biodispersants[J]. Journal of Cleaner Production, 2022, 366: 132776.
- [67] CHEN N S, DEMPERE L A, TONG Z. Synthesis of pH-responsive lignin-based nanocapsules for controlled release of hydrophobic molecules[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2016, 4: 5204-5211.
- [68] TORTORA M, CAVALIERI F, MOSESSO P, *et al.* Ultrasound driven assembly of lignin into microcapsules for storage and delivery of hydrophobic molecules[J]. Biomacromolecules, 2014, 15(5): 1634-1643.
- [69] TAN S Y (谭善元). Preparation of prochloraz/lignin microcapsules by ultrasonic cavitation and their application performance exploration[D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2019.
- [70] PIOMBINO C, LANGE H, SABUZI F, *et al.* Lignosulfonate microcapsules for delivery and controlled release of thymol and derivatives[J]. Molecules, 2020, 25(4): 866.
- [71] ZHANG Q (张强), DING W (丁巍), YANG Z X (杨占旭), *et al.* The development and application of self-assembly[J]. Applied Chemical Industry (应用化工), 2017, 46(3): 555-558.
- [72] BARTZOKA E D, LANGE H, THIEL K, *et al.* Coordination complexes and one-step assembly of lignin for versatile nanocapsule engineering[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2016, 4(10): 5194-5203.
- [73] LI Y X, ZHOU M S, PANG Y X, *et al.* Lignin-based microsphere: Preparation and performance on encapsulating the pesticide avermectin[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2017, 5(4): 3321-3328.
- [74] ZHOU M S, WANG W L, YANG D J, *et al.* Preparation of a new lignin-based anionic/cationic surfactant and its solution behaviour[J]. RSC Advances, 2015, 5(4): 2441-2448.
- [75] DENG Y H (邓永红), LIU Y F (刘友法), ZHANG W J (张伟健), *et al.* Formation of colloidal spheres from a lignin-based azo polymer[J]. Acta Physico-Chimica Sinica (物理化学学报), 2015, 31(3): 505-511.
- [76] GENG L, PAN Y L, CHEN L F, *et al.* Investigated on the emulsification influenced by emulsifier[J]. DEStech Transactions on Engineering and Technology Research, 2017, 2(19): 396-403.
- [77] LI A (李奥), PENG K D (彭凯迪), FENG W (冯伟), *et al.* Optimization of process parameters on the preparation of nutritional oil nano-emulsion for infant formula using ultrasound[J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils (中国粮油学报), 2017, 32(3): 110-117.
- [78] TANG Q Q, ZHOU M S, QIU X Q, *et al.* Effects of cationic cetyltrimethylammonium bromide on the aggregation behavior of sodium lignosulfonate (NaLS) in concentrated solutions and preparation of uniform lignosulfonate-based colloidal spheres[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(35): 9451-9460.
- [79] GAGOSIAN V S C, CLARO F C, SCHWARZER A C D A P, *et al.* The potential use of kraft lignins as natural ingredients for cosmetics: Evaluating their photoprotective activity and skin irritation potential[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 222: 2535-2544.
- [80] CHEN J S, AN L L, BAE J H, *et al.* Green and facile synthesis of aminated lignin-silver complex and its antibacterial activity[J]. Industrial Crops and Products, 2021, 173: 114102.
- [81] KIM S, FERNANDES M M, MATAMÁ T, *et al.* Chitosan-lignosulfonates sono-chemically prepared nanoparticles: Characterisation and potential applications[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2013, 103: 1-8.
- [82] LI Y Y, QIU X Q, QIAN Y, *et al.* pH-responsive lignin-based complex micelles: Preparation, characterization and application in oral drug delivery[J]. Chemical Engineering Journal, 2017, 327: 1176-1183.
- [83] RASCHIP I E, HITRUC E G, OPREA A M, *et al.* *In vitro* evaluation of the mixed xanthan/lignin hydrogels as vanillin carriers[J]. Journal of Molecular Structure, 2011, 1003(1): 67-74.
- [84] FIGUEIREDO P, LINTINEN K, KIRIAZIS A, *et al.* *In vitro* evaluation of biodegradable lignin-based nanoparticles for drug delivery and enhanced antiproliferation effect in cancer cells[J]. Biomaterials, 2017, 121: 97-108.
- [85] AZADI P, INDERWILDI O R, FARNOOD R, *et al.* Liquid fuels, hydrogen and chemicals from lignin: A critical review[J]. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 2013, 21: 506-523.
- [86] LU J J, CHENG M Y, ZHAO C, *et al.* Application of lignin in preparation of slow-release fertilizer: Current status and future perspectives[J]. Industrial Crops and Products, 2022, 176: 114267.
- [87] YIAMSAWAS D, BAIER G, THINES E, *et al.* Biodegradable lignin nanocontainers[J]. RSC Advances, 2014, 4(23): 11661-11663.
- [88] YEURLA S R, PADMASREE K. Exploitation of subabul stem lignin as a matrix in controlled release agrochemical nanoformulations: A case study with herbicide diuron[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2016, 23(18): 18085-18098.
- [89] WANG S Y (王素雅). Solution behavior of sulfonated alkali lignin polyethenoxy ether and its applications in two pesticide formulations[D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2016.
- [90] ZHOU Y (周宇). Structural regulation of enzymatic hydrolysis lignin-based hollow nanoparticles and its drug carrying ability[D]. Chinese Academy of Forestry (中国林业科学研究院), 2019.
- [91] SIPPONEN M H, LANGE H, CRESTINI C, *et al.* Lignin for nano-and microscaled carrier systems: Applications, trends, and challenges[J]. ChemSusChem, 2019, 12(10): 2039-2054.
- [92] SIPPONEN M H, LANGE H, AGO M, *et al.* Understanding lignin aggregation processes. A case study: Budesonide entrapment and stimuli controlled release from lignin nanoparticles[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2018, 6(7): 9342-9351.
- [93] CHEN L, ZHOU X, SHI Y, *et al.* Green synthesis of lignin nanoparticle in aqueous hydrotropic solution toward broadening the window for its processing and application[J]. Chemical Engineering Journal, 2018, 346: 217-225.
- [94] DAI L, LIU R, HU L Q, *et al.* Lignin nanoparticle as a novel green carrier for the efficient delivery of resveratrol[J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2017, 5(9): 8241-8249.
- [95] TAVERNA M E, BUSAITO C A, LESCANO M R, *et al.* Microparticles based on ionic and organosolv lignins for the controlled release of atrazine[J]. Journal of Hazardous Materials, 2018, 359: 139-147.
- [96] YU X N, CHEN S S, WANG W C, *et al.* Empowering alkali lignin with high performance in Pickering emulsion by selective phenolation for the protection and controlled-release of agrochemical[J]. Journal of Cleaner Production, 2022, 339: 130769.
- [97] WANG J, FAN Y X, WANG H L, *et al.* Promoting efficacy and environmental safety of photosensitive agrochemical stabilizer via lignin/surfactant coacervates[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 430: 132920.
- [98] CAPECCHI E, PICCININO D, DELFINO I, *et al.* Functionalized tyrosinase-lignin nanoparticles as sustainable catalysts for the oxidation of phenols[J]. Nanomaterials, 2018, 8(6): 438.
- [99] SIPPONEN M H, FAROOQ M, KOIVISTO J, *et al.* Spatially confined lignin nanospheres for biocatalytic ester synthesis in aqueous media[J]. Nature communications, 2018, 9(1): 1-7.