口服 CT 阴性造影剂白油纳米乳的制备工艺优化及体外成像评价

郭慧青[1]，顾艳丽[2]，杨晓光[3]，白慧忠[4]，朱爱军[5]，特木尔[5]，王朝阳[6*]

（1. 内蒙古医科大学附属医院公共卫生部，医院感染管理科，内蒙古呼和浩特 010050；2. 内蒙古医科大学药学院，内蒙古呼和浩特 010110；
3. 内蒙古呼和浩特市第一医院，内蒙古呼和浩特 010020；4. 武警内蒙古自治区总队医院医学影像科，内蒙古呼和浩特 010040；
5. 内蒙古普泽动保生物技术有限公司，内蒙古呼和浩特 010050；6. 内蒙古医科大学附属医院胃肠外科，内蒙古呼和浩特 010050）

摘要：为提高胃肠道小病变的计算机断层成像（CT）检出率，并解决现有口服 CT 造影剂成像效果不佳的问题，该研究采用高压均质法制备了一种以白油为油相的 O/W 型纳米乳作为口服阴性 CT 造影剂，并系统评价了其物理化学性质、稳定性与成像效果。通过伪三元相图法筛选表面活性剂，并用单因素法和中心复合设计 - 响应面法优化工艺处方。随后，从粒径、ζ 电位、形态、黏度及稳定性 5 个方面评价用优化工艺处方制备的白油纳米乳的质量，并通过测定 CT 值和离体猪肠模型，评价其体外成像性能。结果表明，该纳米乳的粒径均一，在酸、碱、离心及高温条件下稳定，但对强光和高湿敏感，需避光、防潮保存。制备的白油纳米乳 CT 值达 - 91.1 HU；在离体猪肠模型中，其对比度噪声比显著高于水，对肠壁的显示效果更优异。作为一种新型口服 CT 阴性造影剂，该白油纳米乳的制备工艺简单，常规条件下性质稳定，体外成像效果优异，为胃肠道微小病变的 CT 诊断提供了新的潜在选择。

关键词：白油；纳米乳；阴性造影剂；计算机断层扫描；制备；处方优化；质量评价

中图分类号：R981；R944　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）07-0797-08

引用：郭慧青, 顾艳丽, 杨晓光, 等. 口服CT阴性造影剂白油纳米乳的制备工艺优化及体外成像评价[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 797-804. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.008

Preparation Optimization and *in vitro* Imaging Evaluation of Oral Nanoemulsion with White Oil as a CT Negative Contrast Agent

GUO Huiqing[1], GU Yanli[2], YANG Xiaoguang[3], BAI Huizhong[4], ZHU Aijun[5], Temuer[5], WANG Zhaoyang[6*]

(*1. Dept. of Hospital Infection Management, Public Health Dept., the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050; 2. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110; 3. Hohhot First Hospital, Hohhot 010020; 4. Medical Imaging Dept., Armed Police Inner Mongolia Unit Hospital, Hohhot 010040; 5. Inner Mongolia Puze Animal Health Biotechnology Co., Ltd., Hohhot 010050; 6. Dept. of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050*)

ABSTRACT: In order to develop an oral negative computerized tomography (CT) contrast agent to improve the detection rate of small gastrointestinal lesions and overcome the poor imaging performance of existing contrast agents, an oral O/W nanoemulsion using white oil as the oil phase was prepared by high-pressure homogenization. Then, its physicochemical properties, stability, and imaging effects were systematically evaluated. First, the emulsifier was screened via pseudo-ternary phase diagrams, while formulation composition and preparation process were optimized by single-factor experiments and central composite design-response surface methodology. Subsequently, the nanoemulsion prepared by the optimized process was characterized for particle size, ζ potential, morphology, viscosity, and stability, and its *in vitro* imaging capability was further evaluated via CT values and using an *ex vivo* porcine intestinal model. The results showed that the nanoemulsion exhibited uniform particle size and good physical stability. It remained stable under acidic, alkaline, high-temperature, and centrifugal conditions, but was susceptible to intense light and high humidity, thus requiring light-proof and moisture-proof storage. The prepared white oil nanoemulsion achieved a CT value of - 91.1 HU. In the *ex vivo* porcine intestinal model, the nanoemulsion yielded a markedly higher contrast-to-noise ratio than water, enabling clearer visualization of the intestinal wall. As a novel oral negative CT contrast agent, this white oil nanoemulsion features a simple

preparation process, stable properties under conventional conditions, and excellent *in vitro* imaging performance, providing a promising alternative for CT diagnosis of small gastrointestinal lesions.

Key Words: white oil; nanoemulsion; negative contrast agent; computed tomography; preparation; formulation optimization; quality evaluation

据统计[1]，结直肠癌与胃癌2024年的新发病例共占总病例数的14.5%，死亡病例中结直肠癌与胃癌共占总死亡病例的17.1%。由此可见，胃肠道肿瘤对人类健康已造成严重威胁。及时、有效地进行早期筛查可降低胃肠道肿瘤发病率，“早诊断，早治疗”也已成为肿瘤治疗时的共识[2]。计算机断层成像（computerized tomography，CT）是指通过口服或灌肠给药使造影剂充盈全胃肠道后进行扫描，再将扫描数据传送至工作站，利用二维和三维图像处理软件进行图像重建与处理，获得全胃肠道的二维和三维图像[3]，从而实现对胃肠道早期肿瘤的发现和诊断的方法。

为提高胃肠道小病变的CT检出率，并解决现有口服CT造影剂成像效果不佳的问题，本研究以白油为油相，采用高压均质法制备了一种O/W纳米乳型口服低密度造影剂。与硫酸钡混悬液相比，该造影剂可减少图像伪影，提高诊断准确率；与静脉注射的碘剂造影剂相比，可减轻毒性和过敏等不良反应；与常用的中性造影剂相比，其图像质量更高，诊断准确率也较高。此外，本研究优化了白油纳米乳的处方工艺，并考察了其稳定性及CT成像效果，以期为口服CT阴性造影剂的研发提供参考。

1　仪器与试药

APV-2000型高压均质机（北京同和友德科技有限公司）；B25型实验室高剪切乳化机（上海贝而特流体设备有限公司）；SB25-12 DTD型超声波清洗机（宁波新芝生物科技股份有限公司）；SLDS-Ⅰ型电导率仪（南京桑力电子设备厂）；SZ-100 V2型纳米颗粒分析仪（日本HORIBA公司）；250GS型药品恒温恒湿试验箱、150CGS型综合药品稳定性试验箱均购于北京兰贝石恒温技术有限公司；SD20型pH计（瑞士Mettler Toledo公司）；联影uCT780 64排螺旋CT机及配套工作站（上海联影医疗科技股份有限公司）；YP-WND4型旋转黏度计（山东优云谱光电科技有限公司）；HT 7800型透射电镜（日本日立公司）。

白油（内蒙古伊泰集团有限公司，IP95型，批号20240902）；无水乙醇（天津市津东天正精细化学试剂厂）；吐温-80（批号20240702）、司盘-80（批号20240510）均购于优索化工科技有限公司；聚甘油-10肉豆蔻酸酯（以下简称“Q-14s”，相对分子质量为1 000，批号006191）、聚甘油-2二油酸酯（以下简称“A-172E”，相对分子质量为900，批号008152）均购于日本太阳化学株式会社；植物油（益海嘉里金龙鱼粮油食品股份有限公司）；PBS（青岛雷隆特实验室科技有限公司，批号20240914）。

新鲜离体猪小肠1段，购于呼和浩特市万惠农贸批发市场。

2　方法与结果

2.1　白油纳米乳的制备工艺及优化

2.1.1　白油纳米乳的制备

参考文献[4]制备初乳。预试验结果表明，制备初乳时搅拌转速与搅拌时间不会显著影响粒径。因此，固定转速为1 000 r/min、搅拌30 min，以白油为油相，Q-14s、A-172E为复合表面活性剂，无水乙醇为助表面活性剂，蒸馏水为水相，制备均匀的初乳液。随后，选用处理量较大、能耗相对较低的高压均质法，对得到的初乳进行再次乳化（均质压力100 MPa，均质3次），得到纳米乳液。

2.1.2　伪三元相图法筛选表面活性剂

采用水滴定法构建伪三元相图以筛选表面活性剂。称取适量油相，与复合表面活性剂与助表面活性剂（K_m=2）的混合物分别按质量比1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5、6∶4、7∶3、8∶2、

收稿日期：2025-12-30
基金项目：内蒙古自治区科技计划项目（2020GG0122）
作者简介：郭慧青，主管药师，硕士，从事多重耐药菌防控及相关制剂开发工作。
通信作者：王朝阳，主任医师，博士，从事胃肠道疾病诊治工作。

9 ∶ 1 混合，保持总质量为 10 g，置 150 mL 具塞圆底烧瓶中，采用带加热板的磁力搅拌器，于 70 ℃、600 r/min 搅拌条件下，以 0.1 mL/min 的速度向各样品中滴加去离子水。当体系由浑浊状态转为澄清、透明的均相液体时，即判定为微乳形成终点，记录此时加入的水量，根据各组分的质量计算各滴定终点处的油、水及混合表面活性剂的质量分数。

利用 Origin 2019 软件绘制伪三元相图，比较 2 类复合表面活性剂［吐温 80 和司盘 80（质量比 6.3 ∶ 3.7），Q-14s 和 A-172E（质量比 1 ∶ 9）］所形成纳米乳的区域大小，选用成乳区域大者。结果（图 1）显示，以 Q-14s 和 A-172E（质量比 1 ∶ 9）组成的复合表面活性剂所形成的纳米乳区域较大，故后续试验均采用其作为表面活性剂。

2.1.3 中心复合设计 - 响应面法（central composite design-response surface methodology，CCD-RSM）优化方案

根据单因素考察结果，以表面活性剂混合物质量分数（*A*）、复合表面活性剂（Q-14s 和 A-172E，质量比 1 ∶ 9）与助表面活性剂（无水乙醇）的质量比（K_m，*B*）、均质时间（*C*）为考察因素，纳米乳粒径（Y_1）、PDI（Y_2）和黏度（Y_3）为指标，采用 CCD-RSM 优化处方 [5-6]。各因素取三水平（表 1），采用 Design Expert 8.0.6 软件设计试验（表 2）。分别对 Y_1、Y_2、Y_3 结果进行归一化处理，得到归一值，以其几何平均数为总评归一值（overall desirability，OD），OD 值越高表示纳米乳综合性质越优。

表 1 因素水平设计

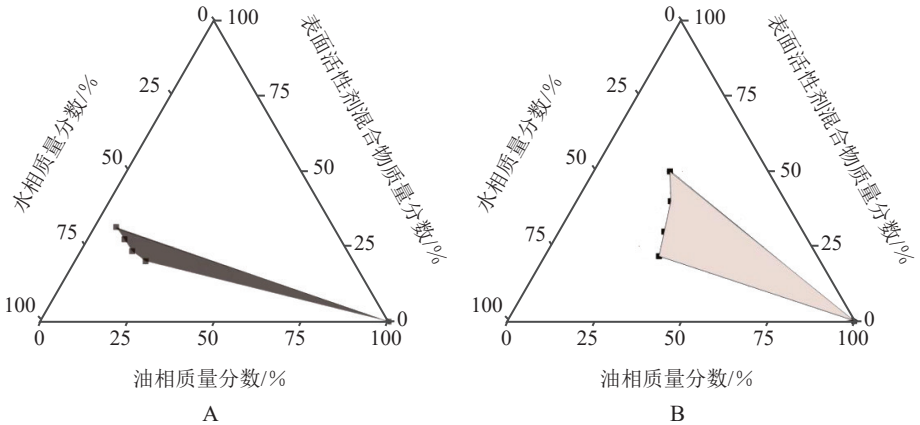
Tab.1 Design of Variables and Levels

水平	因素		
	A/%	*B*	*C*/min
- 1	10	1.29	1
0	13	2.15	2
1	16	3	3

各指标测定方法：取适量纳米乳，用去离子水稀释 100 倍后采用纳米颗粒分析仪测定粒径和 PDI；另取纳米乳 80 mL，置 100 mL 烧杯中，使用旋转黏度计测定黏度。

2.1.4 处方优化结果

通过 Design Expert 8.0.6 软件对所得数据进行拟合，得拟合方程 OD=0.62 - 0.08*A*+0.15*B* - 0.015*C* - 0.011*AB* - 0.03*AC* - 0.15*BC*+0.028A^2 - 0.044B^2 - 0.15C^2，R^2=0.738 6。方差分析表明，各因素对粒径、PDI 及黏度的影响程度依次为 *A*>*B*>*C*，其中 *A*、*B*、B^2 的影响显著（*P*<0.05）。经检验，所建模型具有显著性（*P*<0.05），说明该模型与实际情况吻合良好 [7]；模型失拟项不具有显著性（*P*>0.05），说明未知因素



表面活性剂混合物为：A—吐温 80 和司盘 80；B—Q-14s 和 A-172E。

图 1 不同表面活性剂的伪三元相图

Fig.1 Pseudo-ternary Phase Diagrams of Different Surfactants

表 2　中心复合面设计试验结果 [1)]

Tab.2　Results of Central Composite Designs Tests

编号	*A*/%	*B*	*C*/min	Y_1/nm	Y_2	Y_3/(mPa·s)	OD 值
1	- 1	- 1	- 1	118.17	0.077	2 664.60	0.449 5
2	- 1	- 1	1	120.10	0.120	3 964.17	0.238 0
3	1	- 1	- 1	94.77	0.071	266.80	0.847 2
4	1	- 1	1	96.67	0.077	159.97	0.818 4
5	- 1	1	- 1	107.33	0.100	630.53	0.609 4
6	- 1	1	1	100.97	0.122	1 580.53	0.502 0
7	1	1	- 1	80.17	0.128	90.87	0.630 2
8	1	1	1	98.73	0.148	86.13	0.255 1
9	0	0	- 1.682	95.97	0.099	779.37	0.698 8
10	0	0	1.682	97.70	0.134	432.03	0.478 0
11	- 1.682	0	0	129.60	0.104	4 953.03	0
12	1.682	0	0	74.70	0.112	407.90	0.768 0
13	0	- 1.682	0	128.57	0.145	4 461.27	0.048 2
14	0	1.682	0	93.60	0.150	209.27	0.139 2
15	0	0	0	99.57	0.143	405.80	0.356 4
16	0	0	0	96.90	0.096	415.00	0.725 4
17	0	0	0	100.07	0.100	435.13	0.682 5
18	0	0	0	95.97	0.112	537.50	0.644 1
19	0	0	0	95.97	0.108	170.10	0.683 9
20	0	0	0	95.83	0.105	356.37	0.691 5

注：[1)] 各指标测定结果的 RSD 均小于 3%（*n*=3）。

对模型拟合结果干扰小，模型误差较小。响应曲面图（图 2）显示，表面活性剂混合物的质量分数和 K_m 对纳米乳的粒径和 PDI 影响大，随着表面活性剂占比和 K_m 的增加，纳米乳粒径先减后增；固定表面活性剂用量时，均质时间对粒径和 PDI 的影响较小；同时调整 K_m 值与表面活性剂用量，则会对其产生显著影响。

以 OD 值最高为目标，得优化处方为表面活性剂混合物质量分数为 16%，K_m 为 2.15，均质时间为 1.00 min，此条件下理论 OD 值为 0.879。结合单因素试验结果，油相质量分数设置为 35%。

2.1.5　验证试验

以上述优化处方，按“**2.1.1**”项下方法制备 3 个批次的白油纳米乳，并进行表征。结果显示，其平均粒径为（82.60±0.54）nm，PDI 为 0.081±0.021，黏度为（556.1±1.0）mPa·s，OD 值为 0.877，与模型预测的 OD 值（0.879）相近，证明模型预测有效。下文各试验中除特殊说明外均使用以优化处方制备的白油纳米乳。

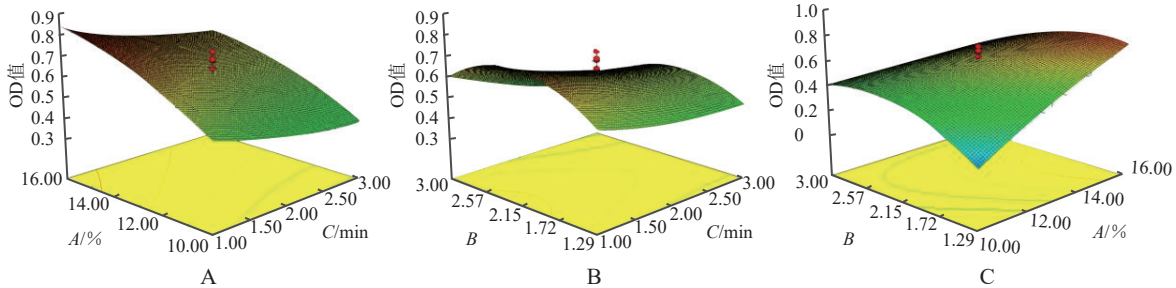
2.2　白油纳米乳的初步质量评价及稳定性研究

2.2.1　白油纳米乳类型

室温下，白油纳米乳为淡蓝色澄清半透明的液体，流动性良好，经激光束照射可产生丁达尔效应。本试验采用水稀释法[8]鉴别所得白油纳米乳的类型，结果表明其为 O/W 型。

2.2.2　粒度分布与 ζ 电位

粒度分布是判断白油纳米乳是否稳定的重要指标之一。本试验采用纳米颗粒分析仪检测制品粒径。取白油纳米乳适量，用去离子水稀释 1 000 倍，以消除样品的多重散射现象[9]，于 25 ℃检测其平均粒径和 PDI。结果显示，白油纳米乳平均粒径为（84.60±0.55）nm，PDI 为 0.081±0.036（*n*=3），说明制备的白油纳米乳符合纳米乳剂型要求[10]。



A—*A*、*C* 对 OD 值的影响；B—*B*、*C* 对 OD 值的影响；C—*A*、*B* 对 OD 值的影响。

图 2　各因素对 OD 值影响的三维响应曲面图

Fig.2　Three-dimensional Response Surface Plots of the Effects of Various Factors on OD Values

取白油纳米乳适量，用去离子水稀释 10 倍，置纳米颗粒分析仪中，使用石墨电极测定ζ电位，结果显示其ζ电位为（－58.8±2.4）mV（n=3），提示该纳米乳状态稳定。

2.2.3 黏度

取 3 批新制的优化白油纳米乳，采用旋转黏度计测定其黏度，平行 3 次，取均值。结果显示，3 批白油纳米乳的平均黏度分别为（500.7±0.24）、（554.67±0.48）和（513.67±1.03）mPa·s。

2.2.4 微观结构

取白油纳米乳适量，用去离子水稀释 1 000 倍，滴在覆有支持膜的铜网上，静止 12 min 蒸干，滴加 3%磷钨酸溶液，负染 15 min，自然挥干，在透射电镜下观察白油纳米乳的形态。结果（图 3）显示，白油纳米乳呈圆球形，分布均匀。

2.2.5 影响因素试验

参考文献[11]进行影响因素试验。取白油纳米乳适量，置开口的洁净容器中，放入恒温恒湿试验箱中，分别在高温［60 ℃、相对湿度（relative humidity，RH）（25±5）%］、高湿［25 ℃、RH（75±5）%］、光照［25 ℃、RH（25±5）%、（4 500±500）lx］条件下放置 10 d，于 0、5、10 d 时取样检测。

结果（表 3）显示，白油纳米乳在高温条件下放置 10 d 后，外观无明显变化，为澄清、透明的液体，未发生分层和絮凝，粒径和 PDI 未见明显；在光照和高湿条件下放置，其外观透明度降低，虽未见无分层和絮凝，但粒径和 PDI 呈增大趋势。上述结果表明温度对白油纳米乳的影响较小，高湿和强光照射的影响较大。综上所述，白油纳米乳贮存时应保持干燥，并避免长时间强光照射。

表 3 影响因素试验考察结果 [1)]

Tab.3 Results of Forced-degradation Tests

条件	时间 / d	外观	有无分层或絮凝	粒径 /nm	PDI
（25±5）% RH/ 60 ℃	0	澄清、半透明	无	84.2	0.082
	5	澄清、透明	无	77.4	0.069
	10	澄清、透明	无	75.6	0.072
75% RH/ 25 ℃	0	澄清、半透明	无	84.2	0.082
	5	透明度降低	无	97.2	0.098
	10	透明度降低	无	104.9	0.107
25 ℃ /（25±5）RH/（4 500±500）lx	0	澄清、半透明	无	84.2	0.082
	5	透明度降低	无	99.8	0.095
	10	透明度降低	无	109.2	0.116

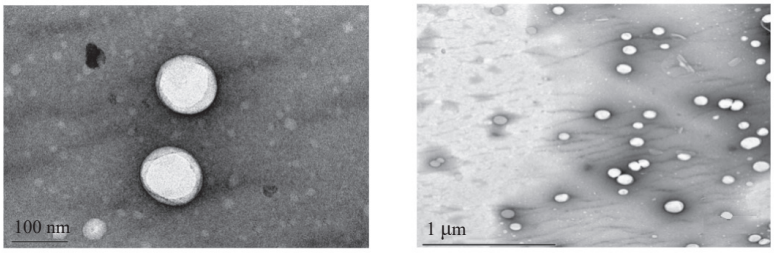
注：[1)] 粒径和 PDI 测定结果的 RSD 均小于 3%（n=3）。

2.2.6 白油纳米乳的离心稳定性

参考文献[12]检测白油纳米乳的离心稳定性。取白油纳米乳适量，分为 2 份，分别低速离心（约 2 100×g）20 min 和高速离心（约 19 000×g）20 min。结果显示，低速和高速离心后白油纳米乳均为半透明的均匀乳液，未观察到分层、析油现象，说明白油纳米乳在低速和高速离心下性质均稳定。

2.2.7 白油纳米乳的 pH 稳定性

分别配制 pH 值为 2、3、4、5、6、7、8 和 9 的 PBS。取新制的白油纳米乳 200 μL，分别用不同 pH 值的 PBS 稀释 100 倍，于室温（25 ℃）平衡 4 h，测得其粒径分别为 89.7、91.3、88.1、92.9、90.1、96.7、94.8 和 92.5 nm，RSD（n=3）均小于 3 %，提



A B

放大倍数：A—×200 000；B—×15 000。

图 3 白油纳米乳的 TEM 照片

Fig.3 TEM Images of White Oil Nanoemulsion

示该白油纳米乳的 pH 稳定性良好。

2.3 白油纳米乳的 CT 成像研究

2.3.1 CT 值的测定方法

分别取油相质量分数为 10%、15%、20%、25%、30%、35%的白油纳米乳 50 mL，各置 50 mL 离心管中，放入装有自来水 400 mL 的 500 mL 烧杯中，用胶带固定，防止样品漂移，使用“腹部条件”对浸没于水的部分进行 CT 平扫[13]。为避免边缘效应，取各层扫描图像中心处截面积约为 50 mm^2 的范围，且距离离心管壁至少 2 mm 处作为兴趣区（region of interest，ROI），测量离心管内液体的 CT 值。

2.3.2 CT 值测定结果

按“**2.1.1**”项下方法，以表 4 所示处方制备白油纳米乳，按“**2.3.1**”项下方法检测。结果（表 4）表明 CT 值随着油相质量分数增加而减小。使用 GraphPad Prism 8 对 CT 值和油相质量分数作图，结果说明在优化工艺参数下，白油纳米乳造影剂的 CT 值随含油量增加而降低。

表 4　CT 值测定结果 [1)]

Tab.4　CT Value Measurement Results

油相质量分数/%	表面活性剂质量分数/%	乙醇质量分数/%	CT 值/HU
10	20	10	- 36.6
15	20	10	- 46.1
20	20	10	- 59.0
25	20	10	- 70.7
30	20	10	- 82.5
35	20	10	- 91.1

注：[1)] 处方中不足 100%的部分用蒸馏水补足；CT 值测定结果的 RSD 均小于 3%（n=3）。

2.4 白油纳米乳体外造影试验

2.4.1 肠段准备

取肠壁组织完好的新鲜离体猪小肠段，分为 3 段；将一端用扎带扎紧，分别灌入自来水、空气和自制的优化白油纳米乳为造影剂，使肠段充盈，另一端同法扎紧。为保持肠腔的扩张程度基本一致，灌入的 3 种造影剂体积都约为 200 mL。将 3 段猪肠浸入食用油中，进行 CT 平扫[14-15]，比较 3 种造影剂在二维 CT 图像上对于肠壁的显示效果。

2.4.2 扫描方法及参数

为评估阴性造影剂在不同扫描参数下对肠壁成像效果的影响，本研究将灌注有白油纳米乳、水及空气的离体猪肠段固定于同一扫描视野内，进行同批次扫描成像。

扫描条件：管电压 100、120 kV；管电流时间积 自动 mAs；*层厚* 常规 5 mm+ 薄层重建 0.625 mm；*窗宽窗位* 腹部窗（宽 350 HU，长 40 HU）；*重建算法* 标准算法。

ROI 勾画：*肠腔内容物* ROI 1 避开肠壁和可能存在的微小气泡，在每段肠管的中心画面积约 50 mm^2 圆形 ROI，测量平均 CT 值及其 SD 值；*肠壁* ROI 2 由于肠壁较薄，在薄层图像上尽量贴合肠壁画小圆形 ROI，测量肠壁 CT 值；*背景噪声* ROI 3 在盆内的食用油区域（远离肠管处）放置大圆形 ROI，测量平均 CT 值及其 SD 值。

按下式计算对比度噪声比（contrast-to-noise ratio，CNR）。

$$CNR=\left|CT_{wall}-CT_{lumen}\right|/SD_{background}$$

式中：CT_{wall} 为肠壁 CT 平均值；CT_{lumen} 为肠腔内容物平均 CT 值；$SD_{background}$ 为背景 SD 值，用于评估肠壁与肠腔内容的对比程度。

2.4.3 体外成像结果

从定性图像观察与定量 CNR 分析（表 5）2 个方面评价成像结果。在 2 种管电压（120 和 100 kV）条

表 5　不同造影剂在离体猪肠模型中的 CNR 值（n=3）

Tab.5　CNR Values of Different Contrast Agents in an *ex vivo* Porcine Intestine Model（n=3）

造影剂类型	肠腔内 CT 值		肠壁 CT 值		差值		背景 SD 值		CNR 值	
	120 kV	100 kV	120 kV	100 kV	120 kV	100 kV	120 kV	100 kV	120 kV	100 kV
白油纳米乳	- 84.2±2.2	- 89.4±4.5	1±0.6	- 23±1.7	- 85.2	- 66.4	5.6	6.5	15.21	10.22
水	6.7±0.9	3.4±5.7	14±1.9	0±2.3	- 7.3	3.4	5.6	6.5	1.30	0.52
空气	991.0±3.4	- 991.9±3.6	- 83.8±2.9	- 52±4.4	- 907.2	- 939.9	5.6	6.5	162.00	144.60

件下，灌注白油纳米乳的肠段，其肠壁轮廓清晰、连续，与肠腔内容物（造影剂）之间存在显著的密度差异，易于辨认。相比之下，灌注水的肠段，肠壁与肠腔内容物之间的密度对比明显减弱，肠壁边界模糊；灌注空气的肠段，虽然肠腔与肠壁的密度差值较大，但气体易在肠腔中形成不规则分布，且与肠壁贴合性差，易产生放射状伪影和容积效应，导致肠壁显示不连续、边缘模糊，无法准确反映肠壁的真实形态与结构。

由表 5 可见，在 120 kV 管电压下，白油纳米乳处理组的 CNR 值达到 15.21，显著高于水处理组的 1.30；在 100 kV 管电压下，白油纳米乳处理组的 CNR 值为 10.22，同样显著优于水处理组的 0.52。空气处理组在 120、100 kV 管电压下的 CNR 值分别为 162.00、144.60，数值绝对值远大于白油纳米乳处理组。其原因是空气的 CT 值非常低（约 - 990 HU），与肠壁形成极大的密度差值，从而计算出很高的 CNR 值，但该值仅体现密度差值的量化结果，无法反映成像的临床有效性。临床胃肠道 CT 成像中，造影剂的核心价值是清晰、真实地显示肠壁的解剖结构与细微病变，而非单纯追求密度差值的最大化，空气因易产生伪影、与肠壁贴合性差的固有缺陷，其高 CNR 数值不具备实际的临床诊断价值。白油纳米乳的 CNR 值均约为水组的 10 倍，表明其在保证肠壁清晰显影的前提下，能提供适宜且稳定的肠壁 - 肠腔密度对比，既避免了水处理组对比度不足的问题，又克服了空气处理组高对比度伴随的伪影干扰。此外，不同管电压对 CNR 值有一定影响：对于白油纳米乳，120 kV 条件下的 CNR 值略高于 100 kV 条件，提示其在临床腹部 CT 扫描常用的 120 kV 条件下可能展现较佳的对比效能。

综合定性与定量的结果，本研究制备的白油纳米乳作为口服 CT 阴性造影剂，在离体猪肠模型中表现出优异的体外成像性能。白油纳米乳对肠壁的整体显示能力显著优于水和空气，能在无明显伪影的前提下，显著增强肠壁与肠腔内容物之间的有效对比度，使肠壁显示清晰、连续，成像效果更符合临床胃肠道 CT 诊断的实际需求，提示白油纳米乳作为一种新型、高效口服 CT 阴性造影剂，具有潜在的临床应用价值。

3 总结与讨论

由于本研究旨在最大化油相占比以获取更低的 CT 值和更优的成像对比度，因此在固定油相质量分数后，体系变量简化，传统相图法不再适用，故最终选用单因素结合 CCD-RSM 优化白油纳米乳处方。最终得优化处方为表面活性剂混合物质量分数为 16%，K_m 为 2.15，均质时间为 1.00 min。此外，CCD 试验结果显示，PDI 对综合评价指标影响显著，而模型对黏度变化的敏感度相对较低。但鉴于口服制剂对黏度仅要求不影响口感，故该偏差不影响处方的最终确立。以此优化处方制备的白油纳米乳在不同 pH 条件下粒径保持稳定。这主要归因于复合表面活性剂（聚甘油脂肪酸酯）的非离子特性。该类表面活性剂通过聚甘油链形成的水化层产生空间位阻效应维持体系稳定，而非依赖易受 pH 影响的静电排斥作用。由于其分子结构中缺乏易受 H^+/OH^- 影响的电离基团，界面膜在不同酸碱环境下均未发生显著改变。这种耐酸碱特性使其在胃肠道复杂的 pH 环境中具有明显优势。

影响因素试验结果显示白油纳米乳对高湿（75% RH）环境较为敏感。该体系在表征时经高倍稀释仍保持稳定，因为稀释仅增加连续相体积，不破坏油水界面的空间位阻膜。但在高湿环境下，一方面处方中的助表面活性剂无水乙醇易挥发散失，导致界面膜强度下降，引发乳滴聚结；另一方面，聚甘油脂肪酸酯类非离子表面活性剂富含羟基，其稳定作用依赖水化层产生的空间位阻，高湿环境可能使其水合状态发生改变，导致界面膜致密性下降。两者协同作用，最终表现为粒径增大和透明度降低，提示本品需密封防潮保存

CT 成像结果显示，本研究制备的白油纳米乳作为口服阴性造影剂具有独特优势。白油主要由低密度的异构烷烃组成，因此其 CT 值呈现为负值。通过处方优化实现的高油相占比，赋予了纳米乳较低的密度背景，从而在软组织密度的肠壁与低密度的肠腔之间构建了显著的“密度窗”。与临床常用的中

性造影剂水相比，白油纳米乳克服了水与肠壁密度差异小、导致肠壁轮廓模糊的缺陷；与空气等极低密度造影剂相比，纳米乳剂型兼具了“低密度”与“流体顺应性”的双重优势，既能提供充足的阴性对比度，又能均匀充盈肠腔、紧密贴合肠壁，有效避免了气体分布不规则及容积效应带来的放射状伪影。这种从处方设计（高油相占比）到物理性质（低密度流体）再到成像效果（高对比、无伪影）的内在关联，验证了本研究处方优化策略的合理性。综上，该白油纳米乳制备工艺简单、理化性质稳定、体外成像效果优异，有望为胃肠道微小病变的早期 CT 诊断提供一种新的潜在选择。

参考文献：

[1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2024, **74**(1): 12-49.

[2] Nie X K, Li Q Q, He Y, *et al*. Engineered bacterial extracellular vesicles for gastrointestinal diseases [J]. *J Control Release*, 2025, **385**: 113972.

[3] Rosario-berríos D N, Pang A, Liu L P, *et al*. The effect of the size of gold nanoparticle contrast agents on CT imaging of the gastrointestinal tract and inflammatory bowel disease [J]. *Bioconjug Chem*, 2025, **36**(2): 233-244.

[4] Perez A S, Morikawa A T, Maranhão R C, *et al*. Structural characterization of cholesterol-rich nanoemulsion (LDE) [J]. *Chem Phys Lipids*, 2024, **263**: 105418.

[5] 史春爽, 张宁, 刘玥, 等. 实验设计在自微乳化给药系统处方优化中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1329-1335.

[6] Bai L, Geng S, Zhou Y X, *et al*. Ultrasound-assisted fabrication and stability evaluation of okra seed protein stabilized nanoemulsion [J]. *Ultrason Sonochem*, 2024, **104**: 106807.

[7] Song R T, Lin Y Q, Li Z Z. Ultrasonic-assisted preparation of eucalyptus oil nanoemulsion: process optimization, *in vitro* digestive stability, and anti-*Escherichia coli* activity [J]. *Ultrason Sonochem*, 2022, **82**: 105904.

[8] Ma X J, Lv J C, Fu J L, *et al*. Characterization of phenethyl isothiocyanate nanoemulsion loaded pectin/chitosan composite film and application in beef preservation [J]. *Food Chem*, 2025, **490**: 145030.

[9] Roselan M A, Ashari S E, Faujan N H, *et al*. An improved nanoemulsion formulation containing kojic monooleate: optimization, characterization and *in vitro* studies [J]. *Molecules*, 2020, **25**(11): 2616.

[10] Anton N, Benoit J P, Saulnier P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates: a review [J]. *J Control Release*, 2008, **128**(3): 185-199.

[11] Llinares R, Ramírez P, Carmona J A, *et al*. Assessment of fennel oil microfluidized nanoemulsions stabilization by advanced performance xanthan gum [J]. *Foods*, 2021, **10**(4): 693.

[12] Abdulwahab S, Suardi N, Dheyab M A, *et al*. Functional green nanoemulsions with biosurfactants: synthesis, surface engineering and advanced food, cosmetic, agricultural and biomedical applications [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2025, **346**: 103685.

[13] Ding H, Fang Y Y, Fan W J, *et al*. Computed tomography enterography-based radiomics for assessing mucosal healing in patients with small bowel Crohn's disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2025, **31**(3): 321-325.

[14] Che X L, Yang C M, Pan L P, *et al*. Achieving safe and high-performance gastrointestinal tract spectral CT imaging with small-molecule lanthanide complex [J]. *Biomater Res*, 2023, **27**(1): 119.

[15] Jin M, Ling Y Y, Jin L M, *et al*. Cell membrane-functionalized bismuth oxyiodide nanodots as potential contrast agent for gastrointestinal tract imaging [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, **245**: 114235.