

中药皮肤靶向纳米制剂的研究进展

王兆宇^{1,2}, 杜茂波¹, 谷丽维^{1,2}, 刘淑芝^{1*}, 沈 硕^{1,2*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 中国中医科学院青蒿素研究中心, 北京 100700

摘要: 皮肤病是全球性的公共卫生问题, 严重影响着患者的身心健康。中药在皮肤病治疗方面历史悠久, 且中药经皮给药相较其它途径, 具有避免首过代谢、药物缓释递送等优势, 但部分中药活性成分难以高效透皮直达病灶。而纳米载体技术作为一种先进策略, 可增强药物透皮性, 实现精准靶向递送, 提升治疗效果。重点综述了靶向经皮给药策略的纳米制剂设计原则, 纳米药物的结构特点以及纳米靶向经皮给药中药制剂在多种皮肤病治疗中的应用。

关键词: 皮肤病; 中药经皮给药; 中药活性成分; 纳米载体; 纳米靶向制剂

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7557-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.033

Research progress on skin-targeting nano-preparations of traditional Chinese medicine

WANG Zhaoyu^{1,2}, DU Maobo¹, GU Liwei^{1,2}, LIU Shuzhi¹, SHEN Shuo^{1,2}

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Artemisinin Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Skin diseases are a global public health problem, which seriously affect the physical and mental health of patients. Traditional Chinese medicine has a long history in the treatment of skin diseases. Compared with other ways, transdermal administration of traditional Chinese medicine has the advantages of avoiding first-pass metabolism and drug sustained-release delivery, but some active components of traditional Chinese medicine are difficult to penetrate the skin directly to the lesion. As an advanced strategy, nanocarrier technology can enhance the transdermal permeability of drugs, achieve precise targeted delivery, and improve the therapeutic effect. This article focuses on the design principles of nano-preparations for targeted transdermal drug delivery strategies, the structural characteristics of nano-drugs, and the application of nano-targeted transdermal drug delivery traditional Chinese medicine preparations in the treatment of various skin diseases.

Key words: skin disease; transdermal administration of traditional Chinese medicine; active ingredients of traditional Chinese medicine; nanocarriers; nano-targeted preparation

皮肤是人体的第一道生理防线和最大的器官, 由表皮、真皮和皮下组织组成, 对维持机体正常生理状态起着至关重要的作用, 但当人体发生病变时, 皮肤会受到影响导致其结构和功能异常, 从而引发各种皮肤病^[1]。皮肤病是一种全球性的公共卫生疾病, 病种繁多, 病因多样, 可由感染、过敏、内分泌、遗传及微生物等多种原因导致。常见的皮肤病

包括特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD)、银屑病、痤疮和皮肤癌等^[2]。皮肤病严重影响患者的身体健康和容貌形象, 降低患者的生活质量, 给患者带来心理和经济负担。目前, 治疗皮肤病的方法主要包括药物治疗、激光治疗和手术治疗等, 其中, 外用药物被视为首选治疗方式^[3]。中药在皮肤病治疗方面具有悠久的历史和丰富的实践经验积累, 早在西

收稿日期: 2024-02-15

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A04307); 国家中医药管理局项目-中医传统制剂方法 (ZZYZK2012); 中国中医科学院优秀青年科技人才 (创新类) 培养专项 (ZZ13-YQ-108)

作者简介: 王兆宇, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新型给药系统。E-mail: wzy740125@163.com

*通信作者: 沈 硕, 男, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药新型给药系统研究。E-mail: sshen@icmm.ac.cn

刘淑芝, 女, 研究员, 博士生导师, 从事中药新型给药系统研究。E-mail: liushuhi2004@sina.com

周时期,《周礼》中便有矿物药治疗皮肤病的记载,随着时间推移,《五十二病方》《黄帝内经》《伤寒论》等古籍中的相关记述及近现代医师的实践应用也进一步证实了中药在皮肤病治疗中的重要地位^[4]。

中药经皮给药是指在中医药理论的指导下,以中药材为原料,采用适宜的方法和基质制成制剂后通过皮肤给药以达到局部或全身治疗目的的一种给药途径,避免了口服、吸入和静脉注射给药途径的许多缺点,具有避免首过代谢和药物缓释递送等特点,在治疗皮肤病方面具有优势^[5]。大多数经皮给药的目的是让药物进入真皮层,从而扩散到全身循环中,然而,对于多数皮肤病而言,经皮给药成功的关键主要取决于能否在皮肤的靶向部位达到治疗有效的药物浓度,并通过防止药物扩散到其他器官来保证其安全性。但是由于皮肤角质层的屏障机制和药物的不相容性,许多药物透皮时会有一定的困难,如使用乳液、软膏和乳霜等传统配方将药物输送到皮肤时,会由于吸收能力差、药物释放特性不一、选择性靶向能力差、药物分子在靶组织中滞留能力差等原因制约临床疗效。此时,为实现有效治疗效果,需增加药物涂抹剂量,然而这可能引发刺激、过敏等不良反应。此外,制剂的油膩感和黏性也会降低患者的依从性^[2,6]。

基于这些局限性,人们进行了一系列中药皮肤靶向纳米制剂的研究,通过采用局部靶向递药技术,增强了药物的经皮渗透能力,延长了药物在病变部位的滞留时间,并提高了中药有效成分的稳定性和生物利用度。此外,采用纳米载体还能在达到目标皮肤部位治疗药物水平的同时降低药物剂量,从而最大限度地减少不良反应。并且近年来随着对皮肤病分子机制的研究使得新靶点得以确定,这可为基于纳米载体的新型靶向疗法和个性化药物奠定基础^[7-9]。综上,本文对皮肤靶向纳米制剂的研究现状和开发策略进行了系统综述,并对中药皮肤靶向纳米制剂在几种常见的非传染性皮肤病的应用情况进行了系统梳理,相关内容旨在为皮肤病新型治疗中药外用剂型的研究与开发提供参考。

1 皮肤结构及其屏障功能

皮肤是人体的最外层,其表面积约为 18 m^2 ,约占成人总质量的 15%,是机体抵御外界病原体的第一道防线,其主要功能是保护人体免受不良环境的侵害和防止脱水^[10]。

皮肤由表皮,真皮及皮下组织 3 层结构组成^[11]。

表皮是皮肤的最外层,主要由角质形成细胞、黑色素细胞、朗格汉斯细胞和默克尔细胞组成。根据角质形成细胞的分化阶段和特点可将表皮分为基底层、棘层、颗粒层、透明层和角质层。角质层由角蛋白填充的死细胞(角化细胞)组成^[12],是防止药物成分渗入皮肤的主要屏障。其屏障功能归因于亲水性角蛋白的独特排列,及与蛋白紧密相连的疏水性层状脂质^[13]。角质层和颗粒层的紧密连接形成的水密屏障,对大多数既相对分子质量大于 5×10^5 又亲水的药物分子来说是不可渗透的^[14]。该特性使得只有符合一定理化性质的药物(如低相对分子质量和适度的脂溶性)才易于突破皮肤屏障而发挥作用,但多数药物无法满足上述条件,这影响了药物的疗效发挥,限制了经皮给药制剂的发展^[15]。

表皮本身并无血液供应,由下层真皮的血管提供营养。第 2 层为真皮层,相对较厚(根据身体部位不同可达 $3 \sim 4\text{ mm}$),其细胞体积与表皮层相比较小。真皮是皮肤的重要组成部分,主要由纤维状蛋白质、基质和细胞组成。除此之外,真皮中还含有血管、淋巴管、神经、汗腺和毛囊皮脂腺单位等结构,可为经皮给药的纳米载体提供进入全身循环的机会。皮肤最深的一层是皮下层,由皮下脂肪和结缔组织组成,提供机械支持,在身体的骨骼肌肉和皮肤的真皮层之间起到桥梁作用^[16]。

2 纳米载体靶向经皮给药策略

实现精准治疗皮肤病的关键在于设计能够靶向传递到组织或细胞的药物输送系统,而纳米载体由于自身性质以及其表面的灵活修饰,在靶向给药方面具备巨大的潜力^[2]。通过纳米载体系统将药物定向递送至皮肤的特定部位,被认为是提高药物渗透效果的一种策略。纳米载体靶向给药主要分为被动靶向和主动靶向。

2.1 纳米载体被动靶向给药

被动靶向给药是基于纳米载体的组成、粒径、电荷等特征,通过生物体内各组织细胞的内吞、融合、吸附和材料交换,借助毛细血管的截留作用,或者利用病变组织毛细血管高透性的特征,实现药物传递至目标区域的过程。纳米载体本身具有一定的被动靶向能力,可随血液循环到达靶区,这个过程主要包括 2 种形式:一是纳米载体被网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)的单核/巨噬细胞摄取,后经过正常生理过程,使药物被动转运至肝、脾或淋巴结,一般情况下,这种被动靶向方式

在药物递送过程中是不希望发生的。二是由于肿瘤组织的脉管系统破损,导致渗漏增加且缺少有效的淋巴回流,从而产生增强的渗透和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应,纳米载体可以通过此效应被动靶向到肿瘤组织。除了肿瘤之外,对于一些具有大量紊乱的新生血管、高渗透内皮组织的疾病,比如感染、炎症等,药物都能通过 EPR 效应被动靶向至疾病部位^[17-18]。

2.2 纳米载体主动靶向给药

主动靶向是利用靶向配体与靶细胞表面过度表达的受体之间的高度亲和性,有选择性地药物输送至特定部位以发挥作用的过程。若将这些靶向配体连接到磷脂的 PEG 链端,由此制备而成的纳米载体,就形成了表面具有靶头修饰的纳米载体靶向药物递送系统,即主动靶向纳米载体。当载体进入血液循环后,靶头带领纳米载体主动趋近病变部位,靶头与受体发生特异性结合后,纳米载体被锚定,并于此处释放药物,这可实现药物对病变部位更高效率的靶向蓄积^[19]。与被动靶向相比,此过程能提高特异靶向性,减少对正常组织的伤害。常见的主动靶向配体包括蛋白、核酸配体、肽、糖或多糖以及小分子等^[18]。

3 纳米载体靶向经皮给药的研究

近年来,有关皮肤靶向给药的研究主要集中于药物的纳米载体,纳米药物所具备的独特优势也推动了医药领域对其进行深入研究。截至目前,诸如脂质体、纳米颗粒、纳米乳液、纳米晶体等纳米药物载体已在经皮给药方面展现出显著优势,并提升了药物在皮肤靶向递送方面的性能。

3.1 脂质体

3.1.1 脂质体结构及特点 1965年,英国学者 Bangham 和 Standish 通过电镜观察到磷脂在水中的行为后,首次提出脂质体的概念^[20]。脂质体是由一种或多种两亲性磷脂组成的具有类脂双分子层的自组装封闭球形系统。该材料与皮肤细胞膜结构类似,被称为“人工生物膜”。由于其特殊的分子排列结构,与其它药物传递系统相比,脂质体最大的优点是可以同时负载亲水性和疏水性物质,亲水性物质被包裹在囊泡的核心,疏水性物质被纳入脂质双分子层内。除此之外,脂质体还具有良好的生物相容性、靶向性、可降解性、无毒及无免疫原性,可以延长药物在体内的循环时间,降低药物的毒性等^[21]。

3.1.2 脂质体透皮机制 脂质体与表皮脂质的相似

性使其成为经皮给药的有力选择,其作用的主要方式是破裂后与角质层中的脂质融合,使角质细胞的间隙增大,从而使药物更易透过皮肤^[22]。脂质体还能通过增加角质层的湿润度和水合作用,改变角质细胞间的结构,使药物经过扩散后进入细胞间质,从而提高被脂质体包裹后的药物的透皮吸收率。此外,脂质体的磷脂双分子层结构有助于药物穿透皮肤屏障,促使脂质体载药分子进入体循环^[23]。

3.1.3 脂质体靶向性机制 脂质体作为药物载体不仅可以克服表皮角质层屏障,还可以将包封的药物靶向到相关治疗部位。1998年 Hoffman 等^[24]首次采用脂质体将药物靶向至皮肤毛囊。

普通脂质体本身具有一定的被动靶向性,可以通过被单核/巨噬细胞摄取后转运至靶向部位,也可以基于其高通透性和滞留效应靶向到肿瘤部位。然而,被动靶向存在组织细胞特异性较差的问题,难以实现药物的精准递送,导致治疗效果不佳,并可能引发多种不良反应^[25]。

目前许多研究者在脂质体表面应用不同的物质来对其进行靶向修饰,以克服脂质体被动靶向性的局限,从而使脂质体拥有精准定位细胞或受体并释放药物的能力,且经修饰的脂质体可以提高药物的透皮给药效率,增加药物的皮肤滞留量。修饰脂质体的方法主要有:在膜材料中添加表面活性剂或其它可改变脂质体性能的物质来进行改善,在膜的表面嵌入靶向配体物质[如叶酸(folic acid, FA)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及转铁蛋白(transferrin, TF)],或者将配体与膜材料耦合,形成具有特殊功能的脂质体^[26]。

3.2 纳米颗粒

3.2.1 纳米颗粒结构及特点 纳米颗粒是将适宜的高分子材料制成粒径在1~1 000 nm的固态胶体分散体系,其作为给药系统有许多优点,如提高药物靶向性,增强药物溶解度与稳定性,控制药物释放等,主要分为有机(脂质基和聚合物)和无机2大类^[27]。

3.2.2 纳米颗粒透皮机制 纳米颗粒可以通过以下3种途径之一渗透皮肤,即跨细胞(细胞内)、细胞间和皮肤附件(毛囊等)。通过角质形成细胞的途径为跨细胞途径,通过脂质基质的途径则为细胞间途径;另外,附属物途径发生在汗腺、毛囊和皮脂腺等皮肤附件结构中。药物分子的理化性质决定了其可能通过何种途径穿透屏障^[14, 28]。

脂质纳米颗粒通过形成疏水闭塞膜,进而促进

药物在皮肤内的渗透。纳米颗粒具有适宜的粒子特性及黏附力，能在表皮上形成一层疏水膜，膜层的形成受脂质纳米颗粒的粒径和浓度影响，可呈现出封闭效应，有效抑制水分流失，导致角质层堆积减少，角质层间隙增大，从而增强药物成分在皮肤深层的渗透^[29]。聚合物纳米颗粒作用于皮肤后，并不会被动地透过角质层深入肌肤内部，而会积聚在肌肤的角质层表面、沟纹和毛囊开口处，同时作为药物储库，控制药物在皮肤深层的渗透^[30]。

3.2.3 纳米颗粒靶向性机制 纳米制剂在体内会被视为“外来物”而被巨噬细胞吞噬，导致其在靶组织中沉积量少，因此需要在其表面引入特定的靶向配体或物理促透剂，以便与特定的细胞表面受体结合。按靶向修饰类型可将配体材料分为被动、主动和物理靶向。被动靶向配体材料主要包括非离子表面活性剂、聚乙二醇等；主动靶向修饰材料包括聚山梨酯在内的表面活性剂、糖类、核酸等；物理靶向材料有超声波、电磁波等响应材料^[31]。

3.3 纳米乳

3.3.1 纳米乳结构及特点 纳米乳是一类由油相、水相、表面活性剂及辅助表面活性剂组成的亚微米级的胶体分散体系，其粒径为 10~100 nm，具有低毒性、无刺激性、长期稳定性，增强靶向作用等优点，适用于不同的给药途径。特别是经皮给药途径，是广大研究者研究纳米乳给药系统时的重点^[32]。

3.3.2 纳米乳透皮机制 纳米乳透皮机制主要有以下几种观点，纳米乳载体可通过增加活性药物的浓度梯度来增强皮肤渗透，且结构中存在作为渗透促进剂的表面活性剂，可增加皮肤渗透，促进药物的经皮吸收，缩短时滞^[32]。纳米乳具有两亲性，能够与皮肤角质层的脂质双层相容良好，促进角质层脂质双层流动性。通过改变角质层的脂质结构，提高药物渗透性。另有研究表明，纳米乳具有使角质层中脂质双分子层发生部分扭曲的能力，从而改变其连接的密度，导致角质层细胞结构变得更加松散，有利于药物更容易穿透角质层^[33]。此外，纳米乳剂具有超低的界面张力，能够与皮肤保持良好的接触，因此可以沉积在皮肤的皱纹和微观间隙中，进而促进经皮递送^[30]。

3.3.3 纳米乳靶向机制 纳米乳可被设计成具有目标特异性结合能力的载药系统，其本身表面没有靶向物质，能凭借趋化特性作用于组织，从而提高有效成分的被动靶向作用，但对纳米乳进行修饰后可

实现高选择性的主动靶向作用，经过修饰后的主动靶向纳米乳靶向性要优于被动靶向纳米乳^[34]。

3.4 纳米晶体

3.4.1 纳米晶体结构及特点 纳米晶体是仅由药物和稳定剂（即非离子聚合物或离子表面活性剂）组成的纳米结构，粒径为 100~1 000 nm。这类纳米药物最重要的优点是由于其只含纯药物分子，对表面活性剂的稳定要求较低，因此具有更高的药物载药量，可以在治疗部位实现更高的药物浓度。这一优势使得纳米晶体成为理想的药物递送系统^[30]。此外，纳米晶体的尺寸效应赋予了药物较大的比表面积，因此无需过多的助溶剂便能增加药物溶解度、黏附性。

3.4.2 纳米晶体透皮机制 纳米晶体可通过细胞机制、扩散电晕、黏附、毛囊靶向和被动扩散等途径，将“难以输送”的药物传递到皮肤深层，从而提高药物的生物相容性。由于药物的饱和溶解度增加，局部给药与表皮膜之间的浓度梯度增加，纳米晶体便会产生更高的被动扩散作用。此外，纳米晶体可以渗透于毛囊内，并分散到整个脂质层，这使得其可以携带水溶性药物进入皮肤内。局部应用的纳米晶体可以实现药物的即时释放或调节释放，为治疗深层和浅表皮肤疾病提供了巨大的机会^[35]。

3.4.3 纳米晶体靶向机制 纳米晶体的被动靶向与其他纳米载体相同，可基于 EPR 效应发挥作用^[36]。研究人员为增加纳米晶体在体内的循环时间，便开发了表面修饰聚乙二醇、磷脂等的长循环纳米晶体，进而提高了靶部位药物蓄积浓度，这是纳米晶体被动靶向给药系统的关键突破口。聚乙二醇等修饰的纳米晶体被动靶向能力虽然有显著提高，但特异性低，治疗效果并不理想，因此主动靶向给药逐渐兴起。纳米晶体经粒径控制、表面改性或修饰后，具有主动靶向性并蓄积于靶组织，发挥对靶组织的治疗作用^[37]。

3.5 各类纳米经皮递送载体的优缺点

不同纳米载体在经皮递送方面均有各自的优势和不足。本文对各类纳米剂型作为经皮给药载体的技术特点（表 1）进行了归纳总结，可见纳米载体在药物皮肤靶向递送，药物控释和促进药物经皮渗透等具有优势，相关技术有力推动了经皮给药制剂的发展。同时应加大对纳米经皮递送载体的研究，弥补其自身的不足，从而加快纳米经皮制剂的临床转化应用。

表 1 不同纳米剂型作为经皮给药载体的优势和不足

Table 1 Advantages and disadvantages of different nanoforms as transdermal drug delivery carriers

序号	剂型	优势	不足
1	脂质体	生物相容性、靶向性、可降解性、延长药物体内循环时间、降低药物毒性、可携带亲水和疏水性药物	易被代谢、易泄露药物、化学性质不稳定 ^[23]
2	脂质纳米粒	生物相容性、生物可降解性、靶向性	载药量小、稳定性差 ^[27]
3	聚合物纳米粒	生物利用度高、控释特性、靶向性	制备工艺复杂 ^[27]
4	无机纳米粒	高载药量、靶向性、具有独特可调的尺寸形状	易降解、部分金属粒子具有长期毒性 ^[27]
5	纳米乳	促渗作用、使药物免受降解、药物控释、稳定性好、靶向性、减少药物刺激性和副作用 ^[38]	粒径易发生变化 ^[23]
6	纳米晶体	提高治疗药物浓度、靶向性、增加药物溶解度、高载药量 ^[35]	具有一定细胞毒性、设备昂贵，增加药物成本、纳米晶体的制备和稳定性易根据分子药物结构变化 ^[39]

4 中药皮肤靶向纳米制剂治疗皮肤病的应用

皮肤病可分为由细菌、真菌或病毒引起的传染性皮肤病和非传染性皮肤病。这里简要探讨了中药皮肤靶向纳米制剂通过经皮给药治疗几种常见非传染性皮肤病的应用。

4.1 AD

AD 是以皮肤干燥、瘙痒、起红斑为主要特征的慢性炎症性皮肤病，发病机制目前尚未完全阐明，一般认为遗传因素、免疫失调、菌群紊乱、环境有害刺激和皮肤屏障完整性受损等都参与 AD 的发生发展并协调疾病表型。目前对 AD 的治疗主要在修复皮肤屏障、减少炎症反应、细菌感染及皮肤水化等方面^[40]。

4.1.1 被动靶向经皮给药应用 被动靶向策略是利用机体内不同组织、器官或细胞对微粒的滞留性差异来实现靶向富集^[9]。纳米乳可增强药物被动靶向性，提高药物皮肤滞留量，改善治疗效果。陈光宇等^[41]以自制湿疹纳米乳膏治疗慢性湿疹，并研究湿疹纳米乳膏体外透皮及皮肤靶向特性。结果发现，与普通乳膏相比，纳米乳膏可靶向聚集在真皮层，且药物滞留时间更长、药效更优。Yang 等^[42]研究发现，雷公藤甲素 (triptolide, TPL) 纳米乳凝胶在皮肤的累积量比 TPL 凝胶更高，显著改善了小鼠耳部皮炎/湿疹的炎症和红斑水肿症状，并降低了 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 的表达，表明其可作为中药经皮给药系统中有前景的新型、低毒、长效制剂。Nene 等^[43]开发了负载白藜芦醇的纳米乳凝胶。研究表明，纳米乳凝胶中白藜芦醇的皮肤滞留量显著高于普通白藜芦醇凝胶，且小鼠模型中的特异性皮炎皮

肤状况也得到了显著改善。

4.1.2 主动靶向经皮给药应用 中药经皮纳米制剂对于 AD 的治疗已有一定应用，但主动靶向中药经皮纳米制剂在治疗 AD 方面的研究仍然较少。目前大多为激素类主动靶向皮肤纳米制剂。主动靶向给药依赖于配体-受体结合，需通过对纳米载体进行修饰使药物选择性的趋于病灶部位。透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 是一种糖胺聚糖，利用 HA 作为纳米载体表面修饰部分，可获得新一代精准药物，以增加靶部位药物积累。Zhuo 等^[44]制备出用于局部经皮给药的载他克莫司 (tacrolimus, TAC) 的 HA/壳聚糖纳米粒。HA/壳聚糖纳米粒表现出有效的真皮靶向作用，显著提高了 TAC 在表皮和真皮中的留存率及治疗效果。通过临床前评估显示，该纳米粒显示出优异的抗皮炎活性。

4.2 银屑病

银屑病是一种慢性炎症性疾病，典型表现为鳞屑性红斑或斑块。诱发因素较多，包括皮肤创伤，毒素感染和遗传等^[45]。研究表明，银屑病发病机制与天然 T 细胞分化、血管增生迁移以及角质形成细胞增殖等有关，但其具体发病机制仍在研究探索^[46]。银屑病的治疗目标是减轻炎症和修复皮肤的表皮屏障。当前治疗银屑病的方法包括药物治疗、人工光线治疗以及中医中药治疗等^[47]。

4.2.1 被动靶向经皮给药应用 免疫与遗传学研究已证实银屑病的发病机制主要与“白细胞介素-23/辅助性 T 细胞 17 (IL-23/Th17)”通路有关，这一过程中分泌出的细胞因子 (如 IL-17) 可刺激角质形成细胞异常增殖和分化受损^[48]。Liu 等^[49]研制出可有

效靶向编码小鼠 IL-17A 受体 (IL17ra) 基因的脂质体球形核酸 (IL17RAL-SNAs), 显著改善了银屑病的发展。补骨脂素可用于治疗银屑病, 但经皮给药时皮内滞留量及透皮效果不佳, 应用脂质体技术可弥补这些缺陷, 并将药物靶向真皮, 从而改善药效。Doppalapudi 等^[50]制备了载补骨脂素的电荷脂质体。真皮分布及体外皮肤渗透研究表明, 脂质体载体经皮渗透率高于补骨脂素溶液, 且局部应用补骨脂素脂质体凝胶可降低银屑病症状和关键银屑病细胞因子 [如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、和白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22)] 的水平。壳聚糖因其独特的理化性质常被用于纳米载体的制备。Shandil 等^[51]配制了基于壳聚糖和吐温 80 涂层的纳米颗粒, 以负载没食子酸和芦丁治疗银屑病。纳米颗粒中的壳聚糖与吐温 80 有助于增强药物在皮肤中的吸收。体外研究已证明, 其对靶部位的渗透显著增强, 且两药联合的纳米颗粒表现出更优的抑制效果。表明双重载药纳米体系在银屑病治疗方面具有巨大潜力。

4.2.2 主动靶向经皮给药应用 姜黄素是治疗银屑病的活性成分。CD44 蛋白是一种跨膜糖蛋白, 在炎症性银屑病皮肤表皮中过度表达, 可作为炎症皮肤病的潜在治疗靶点, HA 作为靶向配体可与其特异性结合。Zhang 等^[52]开发了一种由 HA 修饰表面的载姜黄素丙二醇化脂质体 (HA-ES), 靶向 CD44 蛋白治疗银屑病。研究表明, HA-ES 显著增强姜黄素的经皮渗透和皮内滞留量, 表现出较好的局部靶向递送及治疗效果。且表面形成的 HA 凝胶网络减少姜黄素的渗漏, 增强制剂稳定性。生物短肽 TD 有助于增强药物透皮性, 在经皮递送领域展现出巨大的研究潜力。基于 TD 修饰的姜黄素脂质体及纳米凝胶, 相较于普通脂质体显著提高了姜黄素在治疗银屑病过程中的皮肤渗透性和抑制效果, 展现出临床应用潜力和价值^[53]。

4.3 痤疮

痤疮是一种慢性炎症性疾病, 好发于额头、面部、胸部、背部等皮脂腺分布较多或皮脂代谢活跃的部位^[54]。其发生可能是以下 4 种情况相互作用的结果: 皮脂腺增生, 细菌酶活性失调, 毛囊皮脂腺管障碍和脂质的生化变化^[56]。现阶段临床治疗痤疮主要采取口服药物治疗 (如激素、抗生素、异维 A 酸等)、外用半固体制剂 (搽剂、乳膏、凝胶、泡沫

剂)、物理疗法 (如激光、红蓝光等) 等, 不同治疗方案疗效不一^[54,57]。

4.3.1 被动靶向经皮给药应用 纳米制剂发挥被动靶向作用时, 单核吞噬系统中的炎症细胞能够摄取或结合纳米制剂, 并将其导向炎症疾病的炎症区域, 从而实现对相关炎症疾病的精准靶向治疗^[58]。Folle 等^[59]开发并优化了一种包封天然化合物百里香酚的纳米结构载体。此载体能促进药物靶向并留存在毛囊附近, 延长药物释放时间, 提高治疗痤疮的效果。Lu 等^[60]开发了负载丹皮酚和积雪草苷的纳米乳液以提高中药活性成分递送效率, 促进敏感皮肤的修复和抗炎作用。数据显示, 该制剂可显著降低面部皮肤非炎性痤疮数量和炎性痤疮数量。Lai 等^[61]研制出维 A 酸纳米晶体制剂用于治疗痤疮, 总体研究表明该纳米混悬液可增强维 A 酸的光稳定性和皮肤靶向性, 促进经皮给药治疗效果。

4.3.2 主动靶向经皮给药应用 痤疮治疗的目标不仅是缓解现有的粉刺和炎症损害, 还包括预防和处理瘢痕等后遗症。丹参中的丹皮酚、丹酚酸 B 等活性成分在临床中常被用于治疗痤疮瘢痕。应用修饰后的纳米载药体系, 能主动将中药有效成分靶向至病灶部位, 从而提高疗效。Shi 等^[62]研制出贝伐珠单抗修饰的丹皮酚靶向脂质体, 特异性结合血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。当免疫脂质体透皮给药后, 可主动靶向瘢痕组织, 并释放丹皮酚, 作用于皮肤病灶, 减少成纤维细胞和肌成纤维细胞的增殖, 从而达到高效且稳定的治疗效果, 吴艳婷等^[63]构建了聚乙二醇和细胞穿膜肽 TAT 共同修饰的丹酚酸 B 脂质体经皮给药体系, 用于主动靶向治疗瘢痕。体外释放、透皮实验及细胞实验显示出该脂质体具有可控的入胞能力, 可高效透皮并具备良好的皮肤滞留效果, 对瘢痕细胞具有明显抑制作用。此外, 皮肤附属器毛囊也可作为药物输送的靶点用于治疗痤疮。Gokce 等^[64]利用氨基修饰带正电荷的树枝状聚合物纳米载体递送阿达帕林, 通过与细胞膜上带负电荷的分子相互作用, 可将药物成功靶向递送至毛囊部位, 提高痤疮的治疗效果。

4.4 皮肤癌

皮肤癌是一种因皮肤细胞异常生长引起的肿瘤性疾病, 可危及生命, 最常见的征象是皮肤外观的改变, 如形成疮疡、大的棕褐色斑点伴较深的斑点、疼痛性病变即瘙痒或灼伤等。主要分为基底细胞癌、

鳞状细胞癌和黑色素瘤^[65]。皮肤癌的常规疗法通常包括手术切除、放射疗法、冷冻及光动力疗法、激光疗法，局部药物物理腐蚀疗法和化学疗法等。

4.4.1 被动靶向经皮给药应用 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 是一种水溶性聚醚化合物，广泛应用于医药领域。虽不能用于主动靶向癌细胞，但可优化纳米载体被动靶向作用。Abdel 等^[66]开发了 PEG 修饰的载姜黄素脂质纳米载体，并结合光动力疗法治疗皮肤癌。选择 PEG 作为表面修饰剂，是因为其可以逃避免疫系统的吞噬作用，使纳米载体不被网状内皮系统摄取，延长载体的循环时间，从而有利于纳米载体到达作用部位。研究表明，与游离姜黄素相比，PEG 纳米载体增加了药物在靶部位的渗透和蓄积，可提高治疗有效性，降低因靶向递送产生的不良反应。证实了使用功能化脂质纳米载体靶向给药治疗皮肤癌的可能性。

曹发昊等^[67]研究出党参总皂苷纳米乳考察其透皮吸收性能，并以黑素瘤 B16 细胞为靶细胞观察其抗黑素瘤细胞作用。结果证实，党参总皂苷纳米乳透皮渗透量和稳态渗透速率均优于党参总皂苷水溶液，且该纳米乳能促使黑素瘤细胞数量减少，提高对黑素瘤细胞增殖的抑制率。

5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 是较为典型的抗癌药物，可与中药有效成分联用治疗皮肤癌。载 5-FU、大麻二酚^[68]及载 5-FU、白藜芦醇^[69]的双重载药脂质纳米系统在表皮和真皮层均具有出色的药物吸收和沉积能力，且对于皮肤癌均有较优的治疗效果。除此之外，中药活性成分也可以作为渗透剂用于纳米载体的构建以提高药物透皮性。甘草甜素是一种天然渗透增强剂，已被证实与 5-FU 在抑制黑色素瘤细胞增殖和诱导凋亡方面表现出协同作用，因此，Gupta 等^[70]开发了基于甘草甜素的载 5-FU 的纳米乳凝胶。总体研究结果表明，与 5-FU 纳米乳凝胶相比，基于甘草甜素的纳米制剂的药物透皮性显著增强，抗黑色素瘤效果更佳。

4.4.2 主动靶向经皮给药应用 利用靶体对脂质纳米粒进行表面修饰，可增加药物向靶部位的递送，提高治疗效果。4-羧基苯硼酸 (4-carboxyphenyl boronic acid, 4-cPBA) 可主动靶向癌细胞上过表达的唾液酸受体，用其修饰后的纳米载体能有效地将抗癌剂递送至癌细胞。小檗碱 (berberine, BBR) 是治疗皮肤癌的有力选择，但由于其理化特性导致临床应用受到限制。因此，Solanki 等^[71]合成了 4-cPBA

修饰的普鲁兰硬脂酸偶联物纳米粒，用于递送 BBR 以治疗皮肤癌。结果表明，与 BBR 和非靶向制剂相比，靶向纳米粒可在模拟皮肤层的条件下持续释放，表现出优异的胶体稳定性且显示出更高的抗癌活性。

紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 是天然抗癌药物，由于溶解度差导致其在黑色素瘤治疗的临床应用中受到限制^[72]。由细胞穿透肽 (CPP) R8H3 修饰的传递体寡肽水凝胶 (PTX-CT)，可增强紫杉醇的经皮递送，从而用于局部黑色素瘤的治疗。研究表明，PTX-CT 具有良好的变形能力，可有效增强药物透皮。并且，CPP 的修饰能增强药物靶向能力。同时，细胞实验显示出 PTX-CT 对 B16F10 细胞的毒性作用较其它 PTX 制剂更强。动物实验则证明 PTX-CT/凝胶具有良好的抗肿瘤效果，且小鼠部分生理指标较盐水组无明显改变，表明 PTX-CT/凝胶制剂是用于经皮给药的安全且有效的策略^[73]。

5 结论

中药经皮给药在治疗皮肤病方面与其它给药途径相比具有独特优势，但传统中药经皮制剂存在靶向性不佳、渗透效果差、用药范围局限、皮肤滞留能力差等问题，制约临床疗效。因此，人们研发出纳米载体来进行经皮递药。且随着纳米技术的不断进步，纳米靶向经皮递送制剂已成为现代制剂研究的热点。目前，纳米载体已被成功用于促进大分子、亲水性药物经皮渗透，延长药物释放，克服皮肤屏障并靶向递送药物至皮肤特定部位。纳米载体技术提高了中药经皮给药的应用潜力，对于严重的皮肤疾病显示出比普通中药经皮给药制剂更好的治疗效果。

纳米经皮递药系统的优势虽已在部分体外及动物研究中得到充分证实，但制约其发展和临床应用的瓶颈问题仍需人们去深入探讨。首先，不同的纳米制剂均具有独特的依赖于纳米尺寸和纳米结构的生物学效应，加之新型功能性纳米材料的发展，使得纳米经皮制剂具有了更多的生物学特性；因此，为推进新型纳米经皮药物的转化应用，需要建立一套完备的纳米经皮制剂生物安全性评价体系，从而保障新型经皮药物临床应用的安全可靠。其次，纳米经皮制剂的制备工艺相对复杂，质量稳定性控制难度大，制备成本高，规模化生产受到一定的挑战；因此，为推动纳米经皮制剂的产业化发展，结合规模化生产的需要，完善纳米经皮药物制备工艺、开

发新型高精度纳米经皮制剂设备至关重要。纳米载体在中药经皮给药治疗皮肤病方面已有诸多研究。然而,由于中药成分复杂、性质各异,且疾病治疗通常涉及多成分和多靶点的协同作用;因此,在开发中药纳米载药系统时,需探索如何高效、稳定的将中药复杂成分同步装载到纳米载体中,并经皮靶向递送至病变部位,以期提高药物的经皮治疗效果。并且,目前主动靶向经皮给药的中药纳米制剂研究相对较少,这一领域具有广阔的探索空间和应用潜力。通过将主动靶向技术应用于经皮给药系统,可以显著提升中药制剂在皮肤病变区域的药物浓度和治疗效果。

综上,虽然中药纳米经皮制剂的产业化发展仍有一些问题需要克服,但纳米经皮制剂是中药新型外用药的重要发展方向,研发过程中需要加强学科交叉研究,以解决当前中药纳米经皮制剂存在的不足。相信随着纳米经皮制剂技术研究的不断深入,其将会在中药新型外用药研究和开发中得到更加广泛的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xia Q, Li D Y, Yu T T, *et al.* *In vivo* skin optical clearing for improving imaging and light-induced therapy: A review [J]. *J Biomed Opt*, 2023, 28(6): 060901.
- [2] Qu F, Geng R, Liu Y J, *et al.* Advanced nanocarrier- and microneedle-based transdermal drug delivery strategies for skin diseases treatment [J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3372-3406.
- [3] 陆亚琪. 中药外用制剂在皮肤科的应用与展望 [J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(09): 210-212.
- [4] 成小红. 皮肤病外用中药制剂的发展和展望 [J]. 中国处方药, 2022, 20(05): 159-161.
- [5] 申宝德, 沈成英, 徐玲霞, 等. 纳米混悬凝胶剂在中药经皮给药中的应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 5012-5018.
- [6] Raina N, Rani R, Thakur V K, *et al.* New insights in topical drug delivery for skin disorders: From a nanotechnological perspective [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(22): 19145-19167.
- [7] Ramanunni A K, Wadhwa S, Gulati M, *et al.* Nanocarriers for treatment of dermatological diseases: Principle, perspective and practices [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 890: 173691.
- [8] Güngör S, Kahraman E. Nanocarriers mediated cutaneous drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 158: 105638.
- [9] 高彩芳, 夏加璇, 朱颖, 等. 纳米技术在改善中药有效成分成药性中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2754-2762.
- [10] Hänel K H, Cornelissen C, Lüscher B, *et al.* Cytokines and the skin barrier [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(4): 6720-6745.
- [11] Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin [J]. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(4): 390-399.
- [12] Bouwstra J A, Honeywell-Nguyen P L. Skin structure and mode of action of vesicles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(Suppl 1): S41-S55.
- [13] Phatale V, Vaiphei K K, Jha S, *et al.* Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches [J]. *J Control Release*, 2022, 351: 361-380.
- [14] Palmer B C, DeLouise L A. Nanoparticle-enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1719.
- [15] 丁嘉信, 李荣荣, 王艳莉, 等. 经皮给药系统及技术研究进展 [J]. 中国医药科学, 2023, 13(15): 39-42.
- [16] Chambers E S, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing [J]. *Immunology*, 2020, 160(2): 116-125.
- [17] 逯敏飞, 程永清, 李丽君, 等. 被动靶向药物载体的研究进展 [J]. 材料导报, 2005, 19(9): 108-110.
- [18] 鞠曹云, 张灿. 新型纳米靶向给药系统载体材料的设计 [J]. 药学进展, 2016, 40(4): 250-260.
- [19] 梅兴国, 李明媛, 高广宇, 等. 浅析纳米载体靶向药物递送系统: 误区、壁垒与对策 [J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(11): 1249-1258.
- [20] Bangham A D, Standish M M, Watkins J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids [J]. *J Mol Biol*, 1965, 13(1): 238-252.
- [21] Li J, Wang X L, Zhang T, *et al.* A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, 10(2): 81-98.
- [22] Dymek M, Sikora E. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems - the current state [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 309: 102757.
- [23] 金媛媛, 周栩妍, 陈江丽, 等. 新型给药系统在经皮给药中的研究进展 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(12): 1477-1480.
- [24] Cotsarelis G. The hair follicle as a target for gene therapy [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129(5 Pt 2): 841-844.
- [25] 劳杰铿, 杨紫瑜, 林华庆. 透明质酸修饰的脂质体用于经皮给药的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(11): 1562-1568.
- [26] 黄思成, 柯瑾, 金文彬, 等. 脂质体修饰性材料应用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(19): 2567-2572.

- [27] Diaz M J, Ntarelli N, Aflatooni S, *et al.* Nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer: A systematic review [J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(8): 7112-7131.
- [28] Pinto F, Fonseca L P, de Barros D P C. Dermal delivery of lipid nanoparticles: Effects on skin and assessment of absorption and safety [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1357: 83-114.
- [29] Eroğlu C, Sinani G, Ulker Z. Current state of lipid nanoparticles (SLN and NLC) for skin applications [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(21): 1632-1644.
- [30] Cláudia Paiva-Santos A, Gama M, Peixoto D, *et al.* Nanocarrier-based dermatopharmaceutical formulations for the topical management of atopic dermatitis [J]. *Int J Pharm*, 2022, 618: 121656.
- [31] 庄泽槟, 刘冬榕, 姚碧金, 等. 基于细胞亲和的抗瘢痕纳米经皮给药制剂研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(13): 4359-4366.
- [32] Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Potential of nanoparticles as permeation enhancers and targeted delivery options for skin: Advantages and disadvantages [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3271-3289.
- [33] 高玉红, 杨东来, 徐美佳, 等. 纳米乳的研究进展 [J]. *饲料博览*, 2014(3): 35-38.
- [34] 邹灵辉, 丁文雅, 黄秋艳, 等. 纳米乳在中药制剂领域的应用优势及其研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 217-226.
- [35] Parveen N, Abourehab M A S, Thanikachalam P V, *et al.* Nanocrystals as an emerging nanocarrier for the management of dermatological diseases [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 225: 113231.
- [36] Liu Y, Huang L, Liu F. Paclitaxel nanocrystals for overcoming multidrug resistance in cancer [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(3): 863-869.
- [37] 唐克琴, 林华庆, 李舒虹, 等. 靶向肿瘤纳米晶体的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2020, 51(4): 418-424.
- [38] 邢桂英, 邵林军. 纳米载体在中药制剂经皮给药应用中的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2020, 35(1): 101-105.
- [39] Chang T L, Zhan H L, Liang D N, *et al.* Nanocrystal technology for drug formulation and delivery [J]. *Front Chem Sci Eng*, 2015, 9(1): 1-14.
- [40] Kahraman E, Aydılek N, Güngör S. Recent approaches on novel topical delivery systems for atopic dermatitis treatment [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2020, 14(3): 191-200.
- [41] 陈光宇, 刘平安, 谢梦洲, 等. 湿疹纳米乳膏和湿疹乳膏体外透皮特性比较 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(04): 1765-1769.
- [42] Yang M, Gu Y, Yang D, *et al.* Development of triptolide-nanoemulsion gels for percutaneous administration: physicochemical, transport, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics [J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 88.
- [43] Nene S, Devabattula G, Vambhurkar G, *et al.* High mobility group box 1 cytokine targeted topical delivery of resveratrol embedded nanoemulgel for the management of atopic dermatitis [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, DOI: 10.1007/s13346-024-01565-2.
- [44] Zhuo F, Abourehab M A S, Hussain Z. Hyaluronic acid decorated tacrolimus-loaded nanoparticles: Efficient approach to maximize dermal targeting and anti-dermatitis efficacy [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 197: 478-489.
- [45] Bakshi H, Nagpal M, Singh M, *et al.* Treatment of psoriasis: A comprehensive review of entire therapies [J]. *Curr Drug Saf*, 2020, 15(2): 82-104.
- [46] 成佳蓉, 史丙俊, 毛涵, 等. 中医外治法治疗银屑病的进展 [J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(8): 98-102.
- [47] 葛李洋, 林世颖, 陈宏翔. 银屑病治疗中系统用药和外用药物应用 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2023, 15(5): 19-24.
- [48] 刘婧雯, 朱蕾. 银屑病发病机制及药物研究新进展 [J]. *药科学报*, 2023, 58(10): 2942-2951.
- [49] Liu H M, Kang R S, Bagnowski K, *et al.* Targeting the IL-17 receptor using liposomal spherical nucleic acids as topical therapy for psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(2): 435-444.
- [50] Doppalapudi S, Jain A, Chopra D K, *et al.* Psoralen loaded liposomal nanocarriers for improved skin penetration and efficacy of topical PUVA in psoriasis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 96: 515-529.
- [51] Shandil A, Yadav M, Sharma N, *et al.* Targeting keratinocyte hyperproliferation, inflammation, oxidative species and microbial infection by biological macromolecule-based chitosan nanoparticle-mediated gallic acid-rutin combination for the treatment of psoriasis [J]. *Polym Bull (Berl)*, 2019, 77(9): 1-26.
- [52] Zhang Y T, Xia Q, Li Y Y, *et al.* CD44 assists the topical anti-psoriatic efficacy of curcumin-loaded hyaluronan-modified ethosomes: A new strategy for clustering drug in inflammatory skin [J]. *Theranostics*, 2019, 9(1): 48-64.
- [53] 余璠. 生物肽修饰的姜黄素纳米载体高效透皮治疗银屑病 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2021.
- [54] 石英. 水杨酸联合米诺环素治疗痤疮的临床效果及复发情况 [J]. *临床合理用药*, 2023, 16(17): 121-124.
- [55] 高锦, 徐楠. 寻常痤疮的全程管理 [J]. *皮肤科学通报*, 2024, 41(1): 93-99.
- [56] Ramkar S, Sah A K, Bhuwane N, *et al.* Nano-lipidic

- carriers as a tool for drug targeting to the pilosebaceous units [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(27): 3251-3268.
- [57] 吴东宇, 柴旭煜. FDA 新批准的痤疮药物及研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2023, 44(4): 384-396.
- [58] 曾诚, 谭梅娥, 何承辉, 等. 纳米制剂在心肌缺血区域的靶向机制及应用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(16): 1759-1763.
- [59] Folle C, Marqués A M, Díaz-Garrido N, *et al.* Gel-dispersed nanostructured lipid carriers loading thymol designed for dermal pathologies [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1225-1248.
- [60] Lu W, Luo D, Chen D, *et al.* Systematic study of paeonol/madecassoside co-delivery nanoemulsion transdermal delivery system for enhancing barrier repair and anti-inflammatory efficacy [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5275.
- [61] Lai F, Pireddu R, Corrias F, *et al.* Nanosuspension improves tretinoin photostability and delivery to the skin [J]. *Int J Pharm*, 2013, 458(1): 104-109.
- [62] Shi J, Wu Y, Guo S, *et al.* The efficacy of anti-VEGF antibody-modified liposomes loaded with paeonol in the prevention and treatment of hypertrophic scars [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(3): 439-455.
- [63] 吴艳婷, 郭思旖, 时军, 等. 穿膜肽 TAT 修饰载丹酚酸 B 脂质体的制备及其抑制人皮肤成纤维细胞增殖与迁移初步研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(1): 59-68.
- [64] Gokce B B, Boran T, Calik F E, *et al.* Dermal delivery and follicular targeting of adapalene using PAMAM dendrimers [J]. *Drug Delivery Transl Res*, 2021, 11: 626-646.
- [65] Jain R, Sarode I, Singhvi G, *et al.* Nanocarrier based topical drug delivery- a promising strategy for treatment of skin cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(36): 4615-4623.
- [66] Abdel Fadeel D A, Kamel R, Fadel M. PEGylated lipid nanocarrier for enhancing photodynamic therapy of skin carcinoma using curcumin: *In-vitro/in-vivo* studies and histopathological examination [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10435.
- [67] 曹发昊, 张百胜, 马家宁, 等. 党参总皂苷纳米乳体外透皮性能及抗黑素瘤细胞研究 [J]. *安徽农业科学*, 2018, 46(34): 1-4.
- [68] Hasan N, Imran M, Sheikh A, *et al.* Advanced multifunctional nano-lipid carrier loaded gel for targeted delivery of 5-fluorouracil and cannabidiol against non-melanoma skin cancer [J]. *Environ Res*, 2023, 233: 116454.
- [69] Iqbal M K, Iqbal A, Imtiaz K, *et al.* Combinatorial lipid-nanosystem for dermal delivery of 5-fluorouracil and resveratrol against skin cancer: Delineation of improved dermatokinetics and epidermal drug deposition enhancement analysis [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 163: 223-239.
- [70] Gupta N, Gupta G D, Razdan K, *et al.* Development of nanoemulgel of 5-fluorouracil for skin melanoma using glycyrrhizin as a penetration enhancer [J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(4): 101999.
- [71] Solanki R, Parmar B, Jadav M, *et al.* Berberine encapsulated phenylboronic acid-conjugated pullulan nanoparticles: Synthesis, characterization and anticancer activity validated in A431 skin cancer cells and 3D spheroids [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 273(Pt 1): 132737.
- [72] Sharma P, Kaul S, Jain N, *et al.* Enhanced skin penetration and efficacy: First and second generation lipoidal nanocarriers in skin cancer therapy [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2024, 25(6): 170.
- [73] Jiang T, Wang T, Li T, *et al.* Enhanced transdermal drug delivery by transfersome-embedded oligopeptide hydrogel for topical chemotherapy of melanoma [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(10): 9693-9701.

[责任编辑 王文倩]