

柔性脂质体在经皮给药系统中的研究进展

王维, 黄巧玲^{*}(杭州市第三人民医院药学部, 杭州 310009)

摘要: 柔性脂质体是一种新兴的透皮给药载体, 具备高度变形性和优良渗透性, 能够用于包载各类功能不同的小分子及大分子药物以增加药物的透皮量和皮肤滞留量, 提高药物的局部药效和给药顺应性。本文主要综述柔性脂质体的特点、透皮机制及影响其透皮的因素, 并着重介绍近年来柔性脂质体在经皮给药系统中的应用, 阐明柔性脂质体广阔的应用前景。

关键词: 柔性脂质体; 经皮给药系统; 研究进展

中图分类号: R944.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)04-0495-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.04.021

引用本文: 王维, 黄巧玲. 柔性脂质体在经皮给药系统中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(4): 495-502.

Research Progress of Flexible Liposome in Transdermal Drug Delivery System

WANG Wei, HUANG Qiaoling^{*} (Department of Pharmacy, Hangzhou Third Hospital, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: Flexible liposome is a new type of transdermal drug delivery carrier with high deformability and excellent permeability. It can be used to encapsulate various kinds of small molecules and macromolecular drugs with different functions to increase their transdermal and skin retention, and improve their local efficacy and drug delivery compliance. In this paper, the characteristics and transdermal mechanism of flexible liposome were reviewed. The factors affecting the transdermal transmission of flexible liposomes were also presented. Finally, the application of flexible liposome in transdermal drug delivery system was emphatically introduced to elucidate the broad application prospect of flexible liposomes.

KEYWORDS: flexible liposome; transdermal drug delivery system; research progress

近年来, 经皮给药系统因其能够增加局部药物浓度以增强药效, 降低药物不良反应; 为药物提供稳定的理化环境, 减少降解; 提高给药顺应性和便利性等优良特性越来越受到研究者的重视^[1]。其中, 柔性脂质体作为一种新型药物载体, 在经皮给药领域受到了较大关注^[2]。柔性脂质体又称传递体, 是一种主要由磷脂和膜软化剂组成, 处方中不加或少加胆固醇的新型脂质体, 常用的膜软化剂为单链表面活性剂, 如胆酸钠、去氧胆酸钠、吐温-80 等^[3-4]。膜软化剂的存在扰乱了脂质体的磷脂双分子层结构, 增加了膜的流动性和柔性, 使得柔性脂质体能够在外用后通过挤压变形作用等机制穿过角质层, 到达真皮层甚至进入血液循环^[5-6]。柔性脂质体不仅拥有传统脂质体低毒性、高生物相容性、优异的缓释作用等优良性质, 而且能在给药后显著提高药物的透皮量和滞留量, 是一种较为理想的经皮给药载体^[7]。

1 柔性脂质体的透皮机制

皮肤表面有角化细胞和脂质组成的角质层, 其被认为是柔性脂质体透皮的主要障碍。一般柔性脂质体的透皮机制可分为 3 个途径^[8]: 细胞内途径(融合机制), 细胞间途径(穿透机制)和皮肤附属器途径, 见图 1。柔性脂质体的水合作用也是一种促进其经皮渗透的机制之一。

1.1 水合作用

柔性脂质体有较强的亲水性和渗透性。应用于皮肤时, 通过水合作用, 其使角质细胞间结构改变, 脂质双层中疏水性尾部排列紊乱, 皮肤角质层膨胀至疏松多孔状态, 皮肤中药物的透皮速率增加至原先的 4~5 倍, 甚至可提高表皮温度, 加速血液循环^[9]。上个世纪 90 年代, Hofland 等^[10]就已发现一些磷脂酰胆碱含量较高的脂质体能够在皮肤表面作用较长时间并破坏角质层脂质的有序排列, 改变角化细胞形状从而改变皮肤角质层

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY503); 杭州市科技发展计划项目(20191203B114)

作者简介: 王维, 男, 副主任药师 Tel: 13777476467 E-mail: wangzi0209@163.com *通信作者: 黄巧玲, 女, 主任药师 Tel: 13600529925 E-mail: HQL6512@163.com

结构, 这些特性有利于脂质体携带药物透过皮肤屏障。

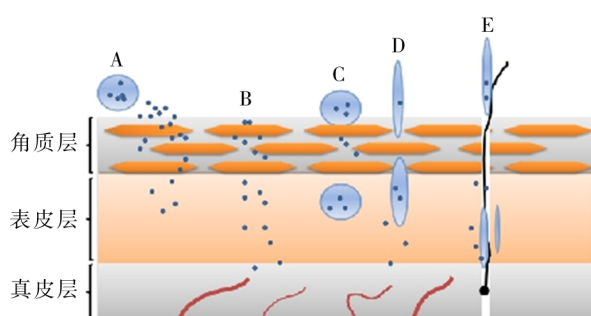


图1 柔性脂质体的透皮机制

A-药物的自由扩散; B-脂质体的渗透增强作用; C-融合机制; D-穿透机制; E-皮肤附属器透皮。

Fig. 1 Transdermal mechanisms of flexible liposomes

A-free diffusion of drugs; B-the penetration enhancing process of liposome components; C-fusion mechanism; D-penetration mechanism; E-the skin appendage path.

1.2 穿透机制

柔性脂质体具有优良的变形性, 有研究表明, 柔性脂质体在一定条件下能完整穿过比自身小数倍的皮肤孔道并保持穿透前后粒径等理化性质基本不变^[11]。柔性脂质体透皮的主要驱动力是水合梯度以及由此产生的渗透压差^[12]。经水合作用等脂质体渗透增强机制作用后, 角质层细胞间隙可扩张至 20~30 nm, 柔性脂质体在水合梯度的驱动下挤压变形穿过角质层间隙。值得注意的是, 在封闭式给药中由于水合梯度的消失, 柔性脂质体并不能高效地通过变形穿透机制透皮^[13]。柔性脂质体变形能力较强的原因可能由于其含有的胆酸钠等表面活性剂分子在高压部位能够形成高曲率结构, 从而减少了柔性脂质体形变时的能量消耗^[14]。Franzé 等^[15]以(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺为膜材, 吐温-80 为膜软化剂, 制备了一系列阳离子柔性脂质体, 并采用膜挤出法测定脂质体的柔性指数, 采用透射电镜考察脂质体的透皮深度。研究结果中的电镜照片显示, 阳离子柔性脂质体的确能够以完整囊泡的形式穿越角质层屏障到达皮肤深层, 并且其透皮深度随着柔性脂质体本身柔性指数的增加而增加。

1.3 融合机制

融合是指脂质体插入细胞膜脂质双分子层的过程, 多层脂质体甚至能进入胞浆与细胞亚细胞器作用^[16]。融合机制是柔性脂质体的经细胞透皮途径。研究发现, 脂质体能够与表皮脂质屏障中

的脂质层融合, 形成一种扁平的颗粒状结构, 从而改变了表皮屏障的脂质结构与组成, 在一定程度上降低了屏障作用, 使得柔性脂质体能够通过脂质颗粒的间隙进入皮肤深处^[17]。

1.4 皮肤附属器

皮肤附属器如汗腺、皮脂腺、毛囊等数量众多, 广泛分布于人皮肤深层, 且在表皮均有开口。因此, 柔性脂质体应用时也能通过皮肤附属器途径将药物递送至皮肤深层^[18]。Lu 等^[19]采用尼罗红及绿色荧光 ODA-FITC 作为荧光探针标记了含吐温-80 的柔性脂质体, 并将其应用于大鼠腹部皮肤, 激光共聚焦显微镜观察柔性脂质体的经皮渗透情况。研究结果表明, 在毛囊等附属器周围发现较强的荧光信号聚集, 说明皮肤附属器也是柔性脂质体透皮的重要途径之一。

2 影响柔性脂质体透皮的因素

从脂质体本身出发, 影响柔性脂质体透皮的因素包括: 柔性脂质体的处方组成、粒径大小、表面电位及包载药物的性质等; 从透皮试验方面, 透皮试验进行中的应用方式(封闭或非封闭形式)、样本皮肤的种类及接受液的种类等, 也是影响柔性脂质体透皮的因素。

2.1 柔性脂质体的组成

柔性脂质体主要由磷脂和充当膜软化剂的表面活性剂组成。磷脂的种类、表面活性剂的种类及含量对柔性脂质体的透皮均能产生一定影响。

不同化学结构的磷脂对皮肤的亲和力和略有差异。有研究表明, 与传统脂质体相比, 使用皮肤脂质制备的脂质体能够显著增强药物的经皮渗透能力, 提高药物在表皮与真皮的滞留量^[20-21]。此外, 磷脂的相转变温度也能通过影响柔性脂质体膜的流动性和变形性, 从而改变脂质体透皮转运效率。当外界条件达到相转变温度以上时, 磷脂通常表现出强脂肪酰链的异构化和翻转扩散运动, 双分子层的流动性更高, 因此, 一般选择相转变温度较低的磷脂作为柔性脂质体的膜材^[22]。Van 等^[23]发现同等条件下液晶态的脂质体比胶晶态脂质体或胶束更易到达皮肤深层, 证明磷脂的热力学状态对脂质体的透皮能力至关重要^[24]。

表面活性剂的使用是柔性脂质体区别于普通脂质体的主要特征, 其种类和含量很大程度上决定了柔性脂质体的包封率、变形性、经皮渗透性

能等重要理化性质。常用的表面活性剂一般为曲率半径较大的单链表面活性剂如胆酸钠、脱氧胆酸钠、吐温、甘草酸二钾等^[25]。Abd 等^[26]采用脱氧胆酸钠、胆酸钠和牛磺胆酸钠 3 种不同表面活性剂制备了双氟尼酸柔性脂质体,并对其理化性质进行考察,研究表明,当使用脱氧胆酸钠时,柔性脂质体表现出更高的包封率。Yang 等^[27]采用二棕榈酰磷脂酰胆碱(dipalmitoyl phosphatidyl choline, DPPC)为脂质材料,以胆酸钠为表面活性剂制备柔性脂质体,发现表面活性剂对 DPPC 脂质双分子层影响具有浓度依赖性。El 等^[28]以吐温-80、司盘-80 和胆酸钠为膜软化剂制备了一系列柔性脂质体,以探究不同表面活性剂种类及其含量对载雌二醇柔性脂质体透皮能力等理化性质的影响。研究表明,采用吐温-80、司盘-80 和胆酸钠制备的柔性脂质体均能显著提高雌二醇的稳态透皮速率和滞留量,但不同表面活性剂的最佳用量略有不同。随着表面活性剂用量的增加,3 组柔性脂质体药物稳态透皮速率和滞留量呈现出先增加后减小的趋势,这可能是由于过多的表面活性剂会形成部分刚性较强的混合胶束,柔性脂质体变形性大大降低,从而降低了制剂总体的经皮渗透能力。

2.2 粒径大小

粒径作为柔性脂质体主要理化特征之一,也是影响柔性脂质体的透皮性能的重要因素。一般认为,由于皮肤角质层间隙较小,即使水合后也仅有 20~30 nm,因此粒径较小的柔性脂质体有更大的机率透过角质层屏障,尤其是粒径 < 70 nm 的脂质体在透皮性能方面更有优势^[29]。Verma 等^[30]研究就发现羧基荧光素标记的脂质体透皮深度与粒径呈现负相关关系,粒径越小透皮深度越深,在皮肤内的荧光滞留越高,这也支持了脂质体的完整穿透机制,同时该课题组也发现柔性脂质体中加入的表面活性剂对减小粒径也能起到一定作用。

2.3 表面电位

当使用的膜材或表面活性剂带有特定电荷时,柔性脂质体表面电位即随之改变,成为阳离子或阴离子柔性脂质体^[31]。通常条件下,带正电的阳离子脂质体与带负电的皮肤亲和力更强,能够更快被细胞摄取,从而提高柔性脂质体的透皮性能^[32]。

Qin 等^[33]在卵磷脂中掺入阳离子脂质制备得到阳离子脂质体,并采用 CdTe 荧光量子点标记脂

质体研究脂质体的细胞摄取和经皮渗透行为,结果在 1 h 内便观察到阳离子脂质体分布在细胞浆中,说明其能够更快地被细胞摄取,阳离子脂质体能渗透并滞留在真皮层,而电中性脂质体仅停留在表皮。Duangjit 等^[34]制备了多种含不同表面活性剂的美洛昔康柔性脂质体,并对各处方脂质体的理化性质和经皮渗透能力进行评价。研究表明,处方中表面活性剂的加入显著提高了柔性脂质体的柔性系数和载药量,其中含 29%氯化十六烷基吡啶的阳离子柔性脂质体稳态透皮速率显著高于阴离子柔性脂质体和传统脂质体,显示出最佳的透皮性能,这可能与该表面活性剂使得柔性脂质体表面带正电,其较长的碳链与脂质双分子层的静电相互作用更强,从而提高了脂质体的柔性系数、载药量及药物透皮量有关。Ternullo 等^[35]分别制备了姜黄素阳离子、中性及阴离子柔性脂质体,并考察含不同表面电荷柔性脂质体的性质及生物学效应,发现阳离子纳米载体可最大程度地增强姜黄素的抗菌活性。

2.4 透皮试验设计因素

影响脂质体透皮的试验因素通常包括:应用方式(封闭或非封闭形式)、接受液的种类、样本皮肤的种类等。El 等^[36]研究发现,在非封闭条件下柔性脂质体能大幅提高雌二醇的透皮能力及滞留量,但在封闭条件下用药,其透皮能力大大降低,这也支持了渗透压梯度是促进脂质体透皮的主要驱动力的理论。Baert 等^[37]提出透皮试验中为满足漏槽条件,选择接受液时可加入一些表面活性剂或者聚乙二醇环糊精等增溶剂,此时接受液可能会因与皮肤接触而产生蛋白沉淀或促进皮肤内源性物质的溶解,从而致使皮肤对实验样本的渗透性有所改变。目前透皮试验中应用较多的皮肤种类有人皮肤、猪皮肤、大鼠皮肤等,使用部位多为腹部、背部和耳部,不同种属、不同部位的皮肤结构略有差异,因而对透皮试验结果有一定影响,有研究指出猪皮性质与人皮最接近,是替代人皮进行透皮研究的最佳模型^[38]。

3 柔性脂质体的应用

柔性脂质体在研究中应用广泛,能够作为多种不同功能性质的药物载体,甚至能够用以负载大分子蛋白质透皮,负载基因片段用于基因治疗,负载抗原透皮引发免疫反应^[4],在经皮给药系统中常用于治疗皮肤真菌和细菌感染、骨关节疾病、

皮肤创伤愈合、皮肤癌、特应性皮炎、银屑病等，具体应用实例见表 1。

表 1 柔性脂质体作为经皮给药载体的主要应用
Tab. 1 Application of flexible liposomes as carriers in transdermal drug delivery system

药物	载体	应用	文献
酮康唑	柔性脂质体	治疗皮肤真菌感染	[39]
两性霉素 B	柔性脂质体	治疗皮肤真菌感染和利什曼病	[40]
阿奇霉素	柔性脂质体	治疗皮肤细菌感染	[41]
双氯芬酸钠	柔性脂质体	抗炎	[42]
美洛昔康	柔性脂质体	抗炎	[43]
生长因子(EGF, IGF-1, PDGF-A)	阳离子柔性脂质体	促进伤口愈合	[44]
姜黄素	姜黄素丙二醇柔性脂质体	促进伤口愈合	[45]
姜黄素	柔性脂质体凝胶	促进伤口愈合	[46]
siRNA	阳离子柔性脂质体	黑色素瘤	[47]
DNA 质粒	阳离子柔性脂质体	基因治疗	[48]
紫杉醇/寡肽	柔性脂质体水凝胶	治疗皮肤癌	[49]
5-氟尿嘧啶	柔性脂质体凝胶	治疗皮肤癌	[50]
白藜芦醇	柔性脂质体	治疗非黑色素瘤皮肤癌	[51]
生长因子(bFGF, VEGF-A)	阳离子柔性脂质体	促进伤口愈合	[52]
低分子肝素	柔性脂质体	抗凝	[53]
甲氨蝶呤	柔性脂质体	治疗银屑病	[54]
木瓜蛋白酶	阳离子柔性脂质体	抑制疤痕	[55]
siRNA	阳离子柔性脂质体	治疗特应性皮炎	[56]
姜黄素/siRNA	阳离子柔性脂质体	治疗皮肤癌	[57]
破伤风类毒素	柔性脂质体	预防破伤风	[58]
卵清白蛋白	柔性脂质体/可溶性微针	触发免疫反应	[59]
视黄醇棕榈酸酯	柔性脂质体	治疗维生素 A 缺乏症	[60]
阿达帕林/维生素 C	柔性脂质体凝胶	治疗痤疮	[61]
萝卜硫素	柔性脂质体	治疗皮肤癌	[62]
两性霉素 B/米替福新	柔性脂质体凝胶	治疗皮肤利什曼病	[63]
盐酸青藤碱/抗坏血酸	柔性脂质体凝胶	抗炎	[64]
利多卡因	柔性脂质体凝胶	局麻	[65]
硝酸咪康唑	柔性脂质体凝胶	抗真菌	[66]
表没食子儿茶素没食子酸酯	柔性脂质体	治疗皮肤癌、抗氧化、抗紫外线	[67-68]
二氟尼柳	柔性脂质体凝胶	抗炎	[69]
生育酚乙酸酯	柔性脂质体	促进伤口愈合	[70]
芹菜素	柔性脂质体	治疗皮肤癌	[71]

注：IGF-1-胰岛素样生长因子 1；PDGF-A-血小板源性生长因子 A；bFGF-碱性成纤维细胞生长因子；VEGF-A-内皮生长因子 A。
Note: IGF-1-insulin-like growth factor 1; PDGF-A-platelet-derived growth factor A; bFGF-basic fibroblast growth factor; VEGF-A-vascular endothelial growth factor A.

3.1 作为抗菌药的载体

常见抗菌药的给药方式多使药物分布于全身，药物入胞能力弱，感染部位浓度有限，常使局部抗菌效果不佳。利用柔性脂质体与细胞膜亲和力的特点，将抗菌药物包载其中往往能提高抗菌药物在局部给药时的药效。Nayak 等^[39]制备了酮康唑的柔性脂质体并评估了其经皮渗透特性及抗真菌活性，结果表明，与常规脂质体相比，酮康唑柔性脂质体制剂能够克服角质层屏障功能而增强药物渗透性及抗真菌活性。Perez 等^[40]制备了包载抗真菌药物两性霉素 B 的柔性脂质体。体外透皮试验表明，在非封闭用药 1 h 后，两性霉素 B 柔性脂质体的皮肤药物滞留量是市售脂质体制剂的 40 倍，极有利于药物在局部发挥抗菌效果；抗真菌试验表明，即便在较低浓度下该柔性脂质体仍然显示出极佳的抗真菌效果， IC_{50} 有所降低。Rukavina 等^[41]将阿奇霉素载入普通脂质体、柔性脂质体、丙二醇脂质体、阳离子脂质体用以治疗由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌菌株引起的皮肤感染。研究表明，相比于其他类型脂质体，柔性脂质体皮肤渗透性更强，皮肤滞留量可达 77%，抗菌试验结果表明，与普通脂质体相比，柔性脂质体抗菌活性较强，可高效抑制细菌增殖和生物膜形成，是治疗结痂性病变和皮肤深层感染的最佳载体。

3.2 作为非甾体抗炎药载体

非甾体抗炎药常用于解热镇痛抗炎，但其中部分种类对胃肠道刺激大，容易引起恶心、腹痛及胃肠紊乱等不良反应，经皮局部给药可降低以上不良反应。有研究表明，柔性脂质体包载双氯芬酸钠后采用局部给药方式能提高皮肤肌肉和血浆中的药物浓度，当用于卡拉胶诱导的大鼠爪红肿模型时，双氯芬酸钠柔性脂质体表现出比市售凝胶剂高 2 倍的镇痛消肿效果^[42]。Zhang 等^[43]比较了美洛昔康常规脂质体、柔性脂质体、微乳液的透皮给药能力，结果发现柔性脂质体表现出更出色的经皮渗透能力，有效地增强了活性成分的吸收。

3.3 作为创伤愈合类药物载体

创伤尤其是难愈性伤口的愈合病程较长，长期局部给药对促进伤口愈合和提高伤口愈合质量必不可少。但大部分促进伤口愈合的药物稳定性和渗透性较差，容易在伤口表面降解或失活，需要反复多次用药才能够满足治疗需求。以柔性脂

质体为载体能为药物提供稳定的理化环境,同时起到渗透增强作用和缓释作用,提高伤口组织处药物滞留量,减少用药次数从而提高临床疗效及患者顺应性。

Choi 等^[44]使用低分子鱼精蛋白和透明质酸对表皮生长因子、胰岛素样生长因子-1 和血小板源性生长因子-A 进行结构修饰以提高治疗效果,同时制备了包载上述药物的复方阳离子柔性脂质体。体外研究结果表明,该复方柔性脂质体能够有效提高生长因子、在皮肤内的滞留浓度,减少生长因子的降解,同时显著促进细胞迁移增殖;用于糖尿病溃疡小鼠模型后,复方柔性脂质体能够显著提高胶原蛋白的合成,加快肉芽组织生成和皮肤再上皮化,促进伤口愈合。

姜黄素具有促进创伤愈合的效果,但由于其水溶性低,见光易分解,生物利用度一般较低^[45]。El-Refaie 等^[46]制备了采用透明质酸修饰的姜黄素柔性脂质体,在此基础上进一步制备了凝胶,并对大鼠烫伤模型进行治疗,结果表明,相比于游离药物,该柔性脂质体凝胶能快速促进烧伤伤口愈合并减少瘢痕的生成,治疗组 11 d 后伤处的皮肤组织形态已与正常组无异,这充分表明柔性脂质体的载体优势。

Lu 等^[19]分别制备了维甲酸柔性脂质体及表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)阳离子柔性脂质体,并制备了含有 2 种柔性脂质体的复方乳膏。与药物溶液相比,维甲酸柔性脂质体与 EGF 阳离子柔性脂质体皮肤贮留量分别提高了 2.9 倍与 18.8 倍,且均具备良好的经皮渗透能力。2 种脂质体联用时表现出协同作用,EGF 阳离子柔性脂质体对表皮细胞有强烈促进迁移作用,尤其是与维甲酸柔性脂质体联用时能进一步促进细胞迁移。在大鼠深Ⅱ度烧伤模型上的治疗结果显示,含有 2 种柔性脂质体的复方乳膏能提高伤处角蛋白 6、增殖细胞核抗原的表达水平与羟脯氨酸合成水平,促进细胞增殖迁移及胶原蛋白的合成,可有效促进伤口愈合。

3.4 作为基因转染载体

脂质体尤其是阳离子脂质体可以与带负电的基因或质粒相结合,作为一种非病毒载体递送基因片段,因其毒性低且与细胞亲和力强、转染效率高而广泛用于基因转染的研究中。Dorrani 等^[47]以(2,3-二油酰基-丙基)-三甲胺为膜材,胆酸钠为膜

软化剂制备了小干扰核糖核酸(small interfering ribonucleic acid, siRNA)的阳离子柔性脂质体,用于沉默黑色素细胞中与黑素体转运相关的基因,该研究结果首次表明,柔性脂质体可有效携带 siRNA 通过角质层并沉积于基底层,提高了黑色素瘤治疗效率。Lee 等^[48]制备了含不同表面活性剂的柔性脂质体用于包载质粒 DNA,局部应用于小鼠皮肤后采用聚合酶链式反应方法考察脂质体经皮递送质粒的效果,结果显示,柔性脂质体能够携带质粒 DNA 透过皮肤屏障进入血液,并将其递送至一些主要脏器发挥全身作用,在治疗老年斑等皮肤功能紊乱性疾病方面有巨大潜力。

3.5 作为肿瘤药物载体

皮肤肿瘤包括基底细胞癌、卡波西肉瘤、黑色素瘤、表皮鳞状上皮细胞癌等,其中以黑色素瘤恶性程度最高,该类肿瘤一般发生于体表,经皮无创化疗是治疗最优策略之一,但由于皮肤到肿瘤的生理屏障高度限制了抗肿瘤药物的传递效率,无法达到预期的治疗效果,近年来,柔性脂质体作为抗肿瘤药物的载体得到广泛的研究^[72]。

Jiang 等^[49]制备了一种经细胞穿透肽修饰载紫杉醇、寡肽的柔性脂质体,并在此基础上制备了水凝胶用于黑色素瘤治疗,具有良好变形能力的脂质体可以有效穿透皮肤角质层,细胞穿透肽修饰可使紫杉醇柔性脂质体穿透皮肤和肿瘤间质能力增强,并在肿瘤细胞中有效转运,动物试验表明该制剂可显著抑制 B10F16 黑色素瘤小鼠肿瘤生长。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)是抗肿瘤药,局部用于治疗光化性角化病和非黑色素瘤皮肤癌,常规乳膏经皮渗透性较差,因此对于治疗深层皮肤癌无效,Khan 等^[50]制备了含 5-FU 柔性脂质体的凝胶用于皮肤癌的治疗,研究结果表明,开发的 5-FU 柔性脂质体凝胶可改善 5-FU 的皮肤吸收且刺激性小,可为皮肤肿瘤提供更好的治疗方法。

4 展望

相比于传统脂质体和其他透皮制剂,柔性脂质体在经皮给药领域有着独特优势,具备广阔的应用前景。尤其是柔性脂质体能够作为大分子药物的有效载体,使得大分子药物的经皮给药成为可能。但是,柔性脂质体也存在一定缺陷:由于加入了表面活性剂,柔性脂质体变形性增强的同时稳定性有所下降;柔性脂质体的透皮效果仍不能完全满足通过经皮给药使部分药物发挥全身作

用的需求；柔性脂质体的大批量生产仍然面临巨大困难等。因此未来开发稳定性高、透皮量大、使用方便的柔性脂质体将是这一领域主要的发展方向。

REFERENCES

- [1] NG L C, GUPTA M. Transdermal drug delivery systems in diabetes management: A review[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(1): 13-25.
- [2] HUSSAIN A, SINGH S, SHARMA D, et al. Elastic liposomes as novel carriers: Recent advances in drug delivery[J]. *Int J Nanomed*, 2017(12): 5087-5108.
- [3] BENSON H A. Elastic liposomes for topical and transdermal drug delivery[J]. *Methods Mol Biol*, 2017(1522): 107-117.
- [4] ZHANG L J, SHI S L, SHAO J B, et al. Advances in research of elastin lipid vesicles in transdermal delivery system[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2019, 36(4): 511-515.
- [5] LI W Z, HAO X L, ZHAO N, et al. Propylene glycol-embodiment deformable liposomes as a novel drug delivery carrier for vaginal fibraureline delivery applications[J]. *J Control Release*, 2016(226): 107-114.
- [6] CHEN F, YANG Y, ZHANG L, et al. Research progress of curcumin nano-preparations in tumor therapy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2019, 36(21): 2731-2737.
- [7] WANG W, SHU G F, LU K J, et al. Flexible liposomal gel dual-loaded with all-trans retinoic acid and betamethasone for enhanced therapeutic efficiency of psoriasis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 80. Doi: 10.1186/S12951-020-00635-0.
- [8] 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.
- [9] CEVC G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(5): 675-711.
- [10] HOFLAND H E, BOUWSTRA J A, BODDÉ H E, et al. Interactions between liposomes and human stratum corneum *in vitro*: Freeze fracture electron microscopical visualization and small angle X-ray scattering studies[J]. *Br J Dermatol*, 1995, 132(6): 853-866.
- [11] CEVC G, SCHÄTZLEIN A, RICHARDSEN H. Ultradeflexible lipid vesicles can penetrate the skin and other semi-permeable barriers unfragmented. Evidence from double label CLSM experiments and direct size measurements[J]. *Biochim et Biophys Acta BBA-Biomembr*, 2002, 1564(1): 21-30.
- [12] SALA M, DIAB R, ELAISSARI A, et al. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications[J]. *Int J Pharm*, 2018, 535(1/2): 1-17.
- [13] ELSAYED M M A, ABDALLAH O Y, NAGGAR V F, et al. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: Reviewing three decades of research[J]. *Int J Pharm*, 2007, 332(1/2): 1-16.
- [14] BOUVIER B. Curvature as a collective coordinate in enhanced sampling membrane simulations[J]. *J Chem Theory Comput*, 2019, 15(12): 6551-6561.
- [15] FRANZÉ S, DONADONI G, PODESTÀ A, et al. Tuning the extent and depth of penetration of flexible liposomes in human skin[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(6): 1998-2009.
- [16] MCMAHON H T, GALLOP J L. Membrane curvature and mechanisms of dynamic cell membrane remodelling[J]. *Nature*, 2005, 438(7068): 590-596.
- [17] KIRJAVAINEN M, URTTI A, VALJAKKA-KOSKELA R, et al. Liposome-skin interactions and their effects on the skin permeation of drugs[J]. *Eur J Pharm Sci*, 1999, 7(4): 279-286.
- [18] CARITA A C, ELOY J O, CHORILLI M, et al. Recent advances and perspectives in liposomes for cutaneous drug delivery[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(5): 606-635.
- [19] LU K J, WANG W, XU X L, et al. A dual deformable liposomal ointment functionalized with retinoic acid and epidermal growth factor for enhanced burn wound healing therapy[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(6): 2372-2382.
- [20] YU H Y, LIAO H M. Triamcinolone permeation from different liposome formulations through rat skin *in vitro*[J]. *Int J Pharm*, 1996, 127(1): 1-7.
- [21] LAI F, CADDEO C, MANCA M L, et al. What's new in the field of phospholipid vesicular nanocarriers for skin drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020(583): 119398.
- [22] HUSSAIN A, SINGH S, SHARMA D, et al. Elastic liposomes as novel carriers: Recent advances in drug delivery[J]. *Int J Nanomed*, 2017(12): 5087-5108.
- [23] VAN KUIJK-MEUWISSEN M E, JUNGINGER H E, BOUWSTRA J A. Interactions between liposomes and human skin *in vitro*, a confocal laser scanning microscopy study[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1371(1): 31-39.
- [24] NATSHEH H, TOUITOU E. Phospholipid vesicles for dermal/transdermal and nasal administration of active molecules: The effect of surfactants and alcohols on the fluidity of their lipid bilayers and penetration enhancement properties[J]. *Molecules*, 2020, 25(13): 2959. Doi: 10.3390/molecules25732959.
- [25] BNYAN R, KHAN I, EHTEZAZI T, et al. Surfactant effects on lipid-based vesicles properties[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(5): 1237-1246.
- [26] ABD EL-ALIM S H, KASSEM A A, BASHA M N, et al. Comparative study of liposomes, ethosomes and transfersomes as carriers for enhancing the transdermal delivery of diflunisal: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2019(563): 293-303.
- [27] YANG C, DAI X X, YANG S F, et al. Coarse-grained molecular dynamics simulations of the effect of edge activators on the skin permeation behavior of transfersomes[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019(183): 110462.
- [28] EL MAGHRABY G M, WILLIAMS A C, BARRY B W. Oestradiol skin delivery from ultradeflexible liposomes: Refinement of surfactant concentration[J]. *Int J Pharm*, 2000, 196(1): 63-74.
- [29] WU Z M, YANG C, CHEN L P, et al. A multiscale study on the effect of sodium cholate on the deformation ability of elastic liposomes[J]. *AAPS Pharmscitech*, 2019, 20(8): 1-10.
- [30] VERMA D D, VERMA S, BLUME G, et al. Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into

- skin[J]. *Int J Pharm*, 2003, 258(1/2): 141-151.
- [31] QIAN Y P, LIANG X, YANG J Y, et al. Hyaluronan reduces cationic liposome-induced toxicity and enhances the antitumor effect of targeted gene delivery in mice[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(38): 32006-32016.
- [32] GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ M L, RABASCO A M. Charged liposomes as carriers to enhance the permeation through the skin[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2011, 8(7): 857-871.
- [33] QIN G, GENG S Y, WANG L P, et al. Charge influence of liposome on transdermal delivery efficacy[J]. *Soft Matter*, 2013, 9(23): 5649. Doi: 10.1039/c3sm50522g.
- [34] DUANGJIT S, OPANASOPIT P, ROJARATA T, et al. The role of deformable liposome characteristics on skin permeability of meloxicam: Optimal transfer some as transdermal delivery carriers[J]. *Bentham Sci Pub Com*, 2013, 4(1): 87-92.
- [35] TERNULLO S, GAGNAT E, JULIN K, et al. Liposomes augment biological benefits of curcumin for multitargeted skin therapy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019(144): 154-164.
- [36] EL MAGHRABY G M, WILLIAMS A C, BARRY B W. Skin hydration and possible shunt route penetration in controlled estradiol delivery from ultradeformable and standard liposomes[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53(10): 1311-1322.
- [37] BAERT B, BOONEN J, BURVENICH C, et al. A new discriminative criterion for the development of Franz diffusion tests for transdermal pharmaceuticals[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2010, 13(2): 218-230.
- [38] SCHMOOK F P, MEINGASSNER J G, BILLICH A. Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in *in-vitro* percutaneous absorption[J]. *Int J Pharm*, 2001, 215(1/2): 51-56.
- [39] NAYAK D, TAWALE R M, ARANJANI J M, et al. Formulation, optimization and evaluation of novel ultra-deformable vesicular drug delivery system for an anti-fungal drug[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(5): 140. Doi: 10.1208/S12249-020-01681-5.
- [40] PEREZ A P, ALTUBE M J, SCHILRREFF P, et al. Topical amphotericin B in ultradeformable liposomes: Formulation, skin penetration study, antifungal and antileishmanial activity *in vitro*[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016(139): 190-198.
- [41] RUKAVINA Z, ŠEGVIĆ KLARIĆ M, FILIPOVIĆ-GRČIĆ J, et al. Azithromycin-loaded liposomes for enhanced topical treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections[J]. *Int J Pharm*, 2018, 553(1/2): 109-119.
- [42] JAIN S, JAIN N, BHADRA D, et al. Transdermal delivery of an analgesic agent using elastic liposomes: Preparation, characterization and performance evaluation[J]. *Curr Drug Deliv*, 2005, 2(3): 223-233.
- [43] ZHANG J L, FROELICH A, MICHNIAK-KOHN B. Topical delivery of meloxicam using liposome and microemulsion formulation approaches[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(3): 282. Doi: 10.3390/pharmaceutics 12030282.
- [44] CHOI J U, LEE S W, PANGENI R, et al. Preparation and *in vivo* evaluation of cationic elastic liposomes comprising highly skin-permeable growth factors combined with hyaluronic acid for enhanced diabetic wound-healing therapy[J]. *Acta Biomater*, 2017(57): 197-215.
- [45] KIANVASH N, BAHADOR A, POURHAJIBAGHER M, et al. Evaluation of propylene glycol nanoliposomes containing curcumin on burn wound model in rat: Biocompatibility, wound healing, and anti-bacterial effects[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(5): 654-663.
- [46] EL-REFAIE W M, ELNAGGAR Y S, EL-MASSIK M A, et al. Novel curcumin-loaded gel-core hyalurosomes with promising burn-wound healing potential: Development, *in-vitro* appraisal and *in-vivo* studies[J]. *Int J Pharm*, 2015, 486(1/2): 88-98.
- [47] DORRANI M, GARBUZENKO O B, MINKO T, et al. Development of edge-activated liposomes for siRNA delivery to human basal epidermis for melanoma therapy[J]. *J Control Release*, 2016(228): 150-158.
- [48] LEE E H, KIM A, OH Y K, et al. Effect of edge activators on the formation and transfection efficiency of ultradeformable liposomes[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(2): 205-210.
- [49] JIANG T Y, 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.
- [50] KHAN M A, PANDIT J, SULTANA Y, et al. Novel carbopol-based transfersomal gel of 5-fluorouracil for skin cancer treatment: *In vitro* characterization and *in vivo* study[J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(6): 795-802.
- [51] COSCO D, PAOLINO D, MAIUOLO J, et al. Ultradeformable liposomes as multidrug carrier of resveratrol and 5-fluorouracil for their topical delivery[J]. *Int J Pharm*, 2015, 489(1/2): 1-10.
- [52] CHOI S W, OAK M H, YI E, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of elastic nanoliposomes for topical delivery of highly skin-permeable growth factors[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(2): 887-892.
- [53] SONG Y K, HYUN S Y, KIM H T, et al. Transdermal delivery of low molecular weight heparin loaded in flexible liposomes with bioavailability enhancement: Comparison with ethosomes[J]. *J Microencapsul*, 2011, 28(3): 151-158.
- [54] BAHRAMIZADEH M, BAHRAMIZADEH M, KIAFAR B, et al. Development, characterization and evaluation of topical methotrexate-entrapped deformable liposome on imiquimod-induced psoriasis in a mouse model[J]. *Int J Pharm*, 2019(569): 118623. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118623.
- [55] CHEN Y Y, LU Y H, MA C H, et al. A novel elastic liposome for skin delivery of papain and its application on hypertrophic scar[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017(87): 82-91.
- [56] IBARAKI H, KANAZAWA T, KURANO T, et al. Anti-RelA siRNA-encapsulated flexible liposome with tight junction-opening peptide as a non-invasive topical therapeutic for atopic dermatitis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(7): 1216-1225.
- [57] JOSE A, LABALA S, VENUGANTI V V. Co-delivery of curcumin and STAT3 siRNA using deformable cationic liposomes to treat skin cancer[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(4): 330-341.
- [58] CHOPRA A, CEVC G. Non-invasive, epicutaneous immunisation with toxoid in deformable vesicles protects mice against tetanus, chiefly owing to a Th2 response[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014(56): 55-64.
- [59] WU X J, LI Y, CHEN X G, et al. A surface charge dependent

- enhanced Th1 antigen-specific immune response in lymph nodes by transfersome-based nanovaccine-loaded dissolving microneedle-assisted transdermal immunization[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(31): 4854-4866.
- [60] PENA-RODRÍGUEZ E, MORENO M C, BLANCO-FERNANDEZ B, et al. Epidermal delivery of retinyl palmitate loaded transfersomes: Penetration and biodistribution studies[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): E112. Doi: 10.3390/pharmaceutics12020112.
- [61] VASANTH S, DUBEY A, G S R, et al. Development and investigation of vitamin C-enriched adapalene-loaded transfersome gel: A collegial approach for the treatment of acne vulgaris[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(2): 61. Doi: 10.1208/s12249-019-1518-5.
- [62] CRISTIANO M C, FROHIO F, SPACCAPELO R, et al. Sulforaphane-loaded ultradeformable vesicles as A potential natural nanomedicine for the treatment of skin cancer diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 12(1): E6. Doi: 10.3390/pharmaceutics12010006.
- [63] DAR M J, KHALID S, MCELROY C A, et al. Topical treatment of cutaneous leishmaniasis with novel amphotericin B-miltefosine co-incorporated second generation ultra-deformable liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2020(573): 118900. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118900.
- [64] SONG H, WEN J, LI H, et al. Enhanced transdermal permeability and drug deposition of rheumatoid arthritis via sinomenine hydrochloride-loaded antioxidant surface transethosome[J]. *Int J Nanomed*, 2019(14): 3177-3188.
- [65] OMAR M M, HASAN O A, EL SISI A M. Preparation and optimization of lidocaine transfersosomal gel containing permeation enhancers: A promising approach for enhancement of skin permeation[J]. *Int J Nanomed*, 2019(14): 1551-1562.
- [66] QUSHAWY M, NASR A, ABD-ALHASEEB M, et al. Design, optimization and characterization of a transfersomal gel using miconazole nitrate for the treatment of *Candida* skin infections[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(1): E26. Doi: 10.3390/pharmaceutics10010026.
- [67] MARWAH M, PERRIE Y, BADHAN R K S, et al. Intracellular uptake of EGCG-loaded deformable controlled release liposomes for skin cancer[J]. *J Liposome Res*, 2020, 30(2): 136-149.
- [68] AVADHANI K S, MANIKKATH J, TIWARI M, et al. Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate(EGCG) and hyaluronic acid loaded nano-transfersomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 61-74.
- [69] ABD EL-ALIM S H, KASSEM A A, BASHA, et al. Comparative study of liposomes, ethosomes and transfersomes as carriers for enhancing the transdermal delivery of diflunisal: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2019(563): 293-303.
- [70] CADDEO C, MANCA M L, PERIS J E, et al. Tocopherol-loaded transfersomes: *In vitro* antioxidant activity and efficacy in skin regeneration[J]. *Int J Pharm*, 2018, 551(1/2): 34-41.
- [71] JANGDEY M S, GUPTA A, SARAF S, et al. Development and optimization of apigenin-loaded transfersomal system for skin cancer delivery: *In vitro* evaluation[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017, 45(7): 1452-1462.
- [72] RAI S, PANDEY V, RAI G. Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: The state of the art[J]. *Nano Rev Exp*, 2017, 8(1): 1325708. Doi: 10.1080/20022727.2017.1325708.

收稿日期: 2020-02-19
(本文责编: 沈倩)