

基于 D- α 维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯的纳米载体在皮肤疾病治疗中的研究进展

陈应芳¹, 樊莎莎², 史云娟¹, 孙铭辰³, 应晓英³, 潘卫利², 陶小华^{1,2*} (1.蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠 233000; 2.浙江省人民医院, 杭州 310014; 3.浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 皮肤相关疾病的发病率逐年增加, 大部分皮肤疾病的治疗以外用制剂为主, 但存在透皮率低、稳定性差等问题。D- α 维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(D- α -tocopherol polyethylene glycol succinate, TPGS)具有聚乙二醇与维生素 E 的双重功能, 在药物递送系统中可作为增溶剂、促渗剂、乳化剂、稳定剂, 用于提高药物的溶解度、稳定性、包封率、载药量及透皮吸收率等。本文对 TPGS 的理化性质、其作为药用辅料的应用、在纳米载体系统中的应用及基于 TPGS 的纳米载体在皮肤疾病治疗中的研究等进行综述, 以期能为开发治疗皮肤相关疾病的新型 TPGS 纳米载体提供参考。

关键词: D- α 维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯; 药物辅料; 纳米载体; 皮肤疾病

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)08-1105-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.08.016

引用本文: 陈应芳, 樊莎莎, 史云娟, 等. 基于 D- α 维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯的纳米载体在皮肤疾病治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1105-1109.

Research Progress of Nanocarriers Based on D- α Tocopherol Polyethylene Glycol Succinate in the Treatment of Skin Diseases

CHEN Yingfang¹, FAN Shasha², SHI Yunjuan¹, SUN Mingchen³, YING Xiaoying³, PAN Weili², TAO Xiaohua^{1,2*} (1. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China; 2. Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China; 3. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: The incidence of skin-related diseases is increasing year by year, most skin diseases are mainly treated with preparations, but there are some problems such as low transdermal rate and poor stability. D- α -tocopherol polyethylene glycol succinate (TPGS) has the dual functions of polyethylene glycol and vitamin E, and can be used as solubilizer, penetration enhancer, emulsifier and stabilizer in drug delivery system. TPGS has also been widely used to improve the solubility, stability, encapsulation rate, drug loading and transdermal absorption rate of drugs. In this paper, the physical and chemical properties of TPGS, the application of TPGS as pharmaceutical excipients, the application of TPGS in nanocarrier system and the application of TPGS nanocarrier in the treatment of skin diseases are reviewed, so as to provide reference for the development of new TPGS nanocarriers for the treatment of skin-related diseases.

KEYWORDS: D- α tocopherol polyethylene glycol succinate (TPGS); pharmaceutical excipients; nano-carrier; skin diseases

随着环境及生活水平的变化, 皮肤相关疾病的发病率逐年增加。皮肤病是一种常见病和多发病, 治疗时间相对较长, 易造成患者严重的生理和心理负担。相对于口服与静脉给药, 外用制剂能够直接作用于患处, 避免肝脏首过代谢, 提高患者依从性^[1], 目前是皮肤疾病的主要治疗方法。但部分药物制剂稳定性差、易受光线和氧气影响, 导致药物性状改变以及药物含量降低^[2]。新型辅料如磷脂、胶束材料等的出现, 一定程度上改善了上述问题, 但依然存在药物渗透性低、稳定性不佳的情况^[3-4]。D- α 维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(D- α -tocopherol

polyethylene glycol succinate, TPGS)作为 FDA 批准的药物辅料, 具有两亲性结构, 能够增加药物溶解度、促进药物渗透。其本身还具有抗氧化作用, 对于一些易氧化药物具有提高稳定性的作用。近年来, 随着纳米技术的发展, 已有研究者开发了基于 TPGS 的纳米载体用于皮肤疾病的治疗, 包括脂质体、共聚物纳米粒、非离子囊泡、纳米颗粒、微乳液等。此外, TPGS 自身还具有释放维生素 E、中和自由基、促进胶原合成及稳定皮肤屏障等皮肤治疗作用, 因此在皮肤病治疗中具有广阔的应用前景, 见图 1。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81771962); 浙江省基础公益研究计划项目(LGF20H110003)

作者简介: 陈应芳, 女, 硕士生 E-mail: cyf01140309@163.com

*通信作者: 陶小华, 女, 硕士, 教授 E-mail: 13505811700@163.com

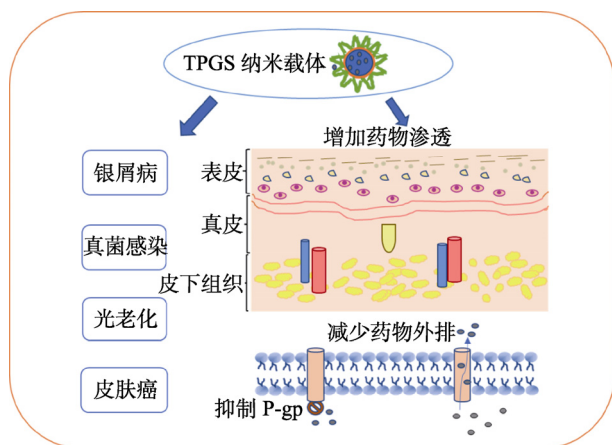


图1 TPMS纳米载体在皮肤疾病治疗中的应用
Fig. 1 Application of TPMS nanocarrier in the treatment of skin diseases

1 TPMS的理化性质

TPMS由维生素E琥珀酸酯与聚乙二醇1000通过酯化反应合成,是天然维生素E的水溶性衍生物,具有两亲性嵌段共聚物结构,结构式见图2。TPMS临界胶束浓度(critical micelle concentration, CMC)较低,室温下其CMC质量分数约为0.02%,在高于其CMC的水中能自组装形成胶束^[5]。TPMS具有较好的稳定性,除了能在空气中稳定存在,对光、氧、自由基和氧化剂的作用也稳定^[6]。TPMS具有聚乙二醇与维生素E的双重功能,维生素E的生育酚结构具有抗氧化作用,有助于增加制剂的稳定性;聚乙二醇可延长所修饰给药系统的体

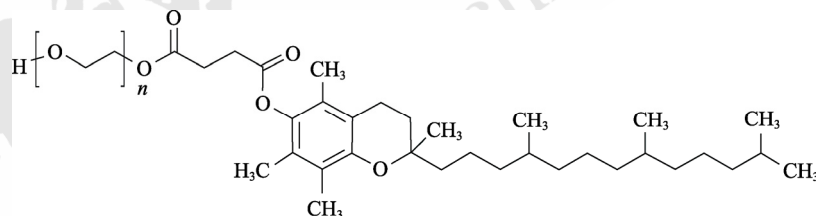


图2 TPMS的结构式
Fig. 2 Structure of TPMS

表1 TPMS作为药物辅料的市售制剂

Tab. 1 Commercially available preparations of TPMS as pharmaceutical excipients

药物名称	剂型	生产企业	作用机制	适应证	上市时间	TPMS在药物中的作用
思美替尼	胶囊剂	阿斯利康	丝裂原活化蛋白激酶1和2的抑制剂	用于2岁及以上的I型神经纤维瘤(NF1)儿童患者	2020年4月10日获FDA批准上市	赋形剂
替拉那韦	胶囊和口服液	勃林格殷格翰	HIV-1的蛋白酶抑制剂	适用于有治疗经验的HIV-1感染者,以及对一种以上蛋白酶抑制剂耐药的HIV-1菌株感染者的联合抗逆转录病毒治疗	2005年6月22日获FDA批准上市	吸收增强剂
Vedrop	口服液	Recordati公司	Vedrop中的活性物质托可索仑,通过附着在聚乙二醇上形成水溶性维生素E	适用于维生素E缺乏以及先天性或遗传性慢性胆汁淤积症	2009年7月23日获欧盟批准上市	维生素E补充剂

内循环时间、延长药物半衰期并可提高药物在细胞内的摄取^[7-8]。同时,TPMS中维生素E的生育酚结构,可破坏细菌膜结构、增加膜结构渗透性并抑制耐药细菌中的外排泵活性^[9-10]。

2 TPMS作为药用辅料的应用

随着各学科之间不断地交叉渗透,多种新型辅料涌入了药学领域,有效的药物制剂要求辅料的安全以及物理、化学性质稳定。TPMS作为稳定的药物辅料,最早由美国EASTMAN公司生产及上市,大鼠口服给药的 $LD_{50} > 7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[11-12],安全性较好。近年来,TPMS已作为增溶剂^[13]、促渗剂^[14]、乳化剂^[15]、稳定剂^[16]在医药领域得到了广泛应用。作为非离子型表面活性剂,TPMS含有亲水基团和亲油基团,可分别与油、水结合,乳化油-水不相容体系,降低相界面的表面张力。TPMS作为药物辅料,已有的市售制剂见表1。

3 TPMS在纳米载体系统中的应用

TPMS是一种生物可降解材料,已广泛用于制备水溶性或渗透性差的药物各类载体系统中,目前已开发这类纳米载体包括脂质体、共聚物纳米粒^[17]、非离子囊泡^[18]、纳米颗粒^[19]、微乳液等^[20]。当TPMS在水溶液中自组装成为胶束时,可将难溶性药物包裹其中,提高了药物的溶解性^[21]。利多卡因包封在TPMS纳米结构脂质载体中,表现出了显著的体外渗透效率和体内麻醉效果,为麻醉剂

的局部应用提供了广阔的前景^[22]。TPGS 还可以作为药物外排泵 P-糖蛋白的抑制剂,用于提高药物生物利用度,克服肿瘤细胞多药耐药性^[23-24]。此外,已有许多研究表明,TPGS 可同时作为化学促渗剂及纳米技术中的佐剂,在经皮给药中展示了较好的应用前景。

4 TPGS 纳米载体在皮肤疾病治疗中的研究进展

4.1 银屑病

银屑病是常见的慢性自身免疫性皮肤病,临床表现以红斑、鳞屑为主,难以治愈且容易复发,诱因包括遗传、免疫及环境等因素,具体发病机制尚未完全阐明^[25]。由于银屑病皮肤的角质层异常增生,脂质失衡阻碍药物渗透,药物在皮肤中的滞留减少,导致治疗效果不佳^[26]。TPGS 作为维生素 E 的衍生物,可释放游离维生素 E,促进胶原蛋白合成,稳定皮肤屏障;同时 TPGS 可增加皮肤脂质双分子层的流动,降低界面张力,增加药物经皮吸收,促进药物在皮肤中的局部滞留,从而提高银屑病的治疗效果。

Wan 等^[27]利用 TPGS 微乳增加了他克莫司(tacrolimus, TAC)在正常或银屑病皮肤中的累积,表明 TPGS 微乳可以增强 TAC 的经皮渗透,可作为 TAC 抗银屑病过程中潜在的辅助剂。Benigni 等^[28]以 TPGS 为表面活性剂制备了环孢素微乳用于银屑病的局部治疗,基于 TPGS 的环孢素微乳在猪耳皮肤中 22 h 药物累积释放量约为 $(18.3 \pm 5.69) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-1}$,较对照组环孢素丙二醇溶液的药物累积释放量提高了 6 倍。Romero 等^[29]以 TPGS 为稳定剂,通过球磨法将环孢素 A 制备成非晶形纳米颗粒悬浮液,在室温下储存 1 年,物理性质稳定,其非晶形态也保持稳定。TPGS 不仅增强了药物的渗透性和稳定性,还具有协同治疗银屑病的作用。

4.2 真菌感染

皮肤真菌感染容易复发、传染,目前临床上主要通过外涂膏剂的方法来治疗。常用的外用抗真菌药物主要分为咪唑类和丙烯胺类,然而外用抗真菌药物在临床应用中疗效较低,易耐药以及发生药物不良反应^[30-31]。TPGS 能够在超过其 CMC 的水中自组装形成胶束,提高药物的包封率与生物利用度,增强药物的抑菌活性并减轻药物不良反应。

Aggarwal 等^[32]体外考察了基于 TPGS 的灰黄霉素混悬液对石膏样小孢子菌和犬小孢子菌的抗

菌能力,研究结果发现,与灰黄霉素水悬浮液相比,TPGS 增强了灰黄霉素在小鼠腹部皮肤渗透,并且降低了药物的皮肤刺激性,当 TPGS 浓度为 1%~5%(质量比)时,灰黄霉素的水溶性不断提高。Tang 等^[33]制备了包载两性霉素 B 的 TPGS 纳米颗粒,在体外和体内的抗真菌研究中,发现基于 TPGS 的载体可增加两性霉素 B 的溶解度和乳化能力,并提高了两性霉素 B 的生物利用度。上述研究表明,TPGS 可降低药物的不良反应,增加药物渗透性、溶解性及包封率,还可作为优良的辅料用于制备疏水性药物的聚合物载体,用于局部治疗真菌感染。

4.3 光老化

光老化主要指紫外线,特别是中波紫外线(ultraviolet B, UVB)所致的皮肤老化,其主要病理特征为表皮变薄、基底膜损伤、真皮层胶原降解、弹性组织变性以及毛细血管扩张^[34]。环加氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)由核转录因子 NF- κ B 诱导,可催化花生四烯酸生成前列腺素,在炎症区域引起疼痛、水肿和血管扩张^[35],抑制 COX-2 的表达,近年来被认为是阻断 UVB 诱导的皮肤损害及皮肤癌的潜在靶点^[36]。

TPGS 可与聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)通过开环聚合或简单共轭反应合成 PLGA-TPGS 聚合物,所得聚合物仍具有 TPGS 的特殊性能,可用于亲水性或疏水性药物的输送^[37]。在 PLGA 纳米粒中加入 TPGS,不但可以起到表面活性剂作用,增加难溶性药物的渗透效率,还可以产生致孔作用,加快包载的药物从纳米粒中释放,同时,TPGS 促进胶原合成的功能,可减轻 UVB 诱导的皮肤损伤。Brownlow 等^[38]制备了负载褪黑素的 PLGA-TPGS 纳米粒,能够显著抑制 HaCaT 细胞中 COX-2 表达,降低核转录因子 NF- κ B 活化,该纳米粒可将药物递送到真皮层,有效减轻 UVB 照射后胶原纤维的不规则排列、真皮胶原纤维密度降低和表皮厚度增加的情况。Zhu 等^[39]发现以 TPGS 为表面活性剂加载染料木黄酮纳米微乳,用于预防 UVB 诱导的皮肤损伤,载体具有刺激性低、渗透性强的优点。以上研究为基于 TPGS 的纳米载体用于治疗光老化提供理论和实验基础。

4.4 皮肤癌

近年来,全球皮肤癌患者数目呈显著上升趋势

势, 以皮肤鳞状细胞癌和皮肤黑色素瘤最为常见^[40]。皮肤癌诱因包括基因异常、紫外线照射、慢性刺激、病毒致癌物质、放射线和电离辐射等, 发病机制尚不明确。TPGS 可诱导乳腺癌细胞^[41]、肝癌细胞^[42]、结肠癌细胞^[43]的凋亡, 在癌症治疗领域已得到广泛的研究。

Malathi 等^[44]制备了负载姜黄素的 PLGA-TPGS 纳米载体, 与未纳米化的载体相比, 其具有更高的细胞毒性, 可有效诱导人皮肤鳞癌细胞 A431 细胞的凋亡, 小鼠皮肤乳头状瘤动物模型经过该纳米载体治疗后, HE 染色显示真皮出现多灶性增生, 具有更好的治疗效果。Zuccari 等^[45]以 TPGS 为纳米载体和促渗剂包载全反式维甲酸 (all-trans-retinoic acid, ATRA), 与游离 ATRA 相比, ATRA-TPGS 对黑色素瘤细胞的细胞毒性明显增强, 表明 TPGS 可协同 ATRA 抑制黑色素瘤细胞的增殖活性, 这可能与 TPGS 抑制肿瘤细胞中三磷酸腺苷结合转运蛋白家族的过表达有关, 从而减少黑色素瘤细胞对 ATRA 的外排, 增加了 ATRA 对黑色素瘤细胞不良反应; 在体外渗透实验中, 24 h TPGS-ATRA 渗透至表皮层的药物累积量约为 $27 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 高于负载 ATRA 的纳米囊泡、脂质体的递送。以上研究结果表明, TPGS 可发挥双重功效, 不仅可作为药物储存库, 从胶束中缓慢释放药物, 延长抗肿瘤药物的作用时间, 还可减少肿瘤细胞对药物的外排, 增强药物的治疗效果。

5 总结与展望

综上所述, TPGS 作为安全的药物辅料广泛用于皮肤疾病的研究中, 相较于其他的表面活性剂如吐温-80、十二烷基硫酸钠等, TPGS 具有稳定皮肤屏障, 药物不良反应少的特点。TPGS 能够提高药物的溶解性、渗透性、稳定性和生物利用度, 在银屑病、皮肤真菌感染、光老化、皮肤癌等皮肤疾病中具有较好的应用。TPGS 对正常细胞具有较高的安全性, 未来 TPGS 或经 TPGS 修饰的载体可用于防治皮肤疾病及其他疾病的研究和开发利用。大量的体外及动物研究表明 TPGS 对肿瘤细胞具有显著的抑制作用, 但其参与诱导细胞凋亡的细胞内信号通路十分复杂, 尚未清楚。因此, TPGS 临床应用于癌症治疗仍需谨慎。同时, 应进一步开展 TPGS 对皮肤肿瘤细胞的抑制作用、安全性评价及机制等方面的基础研究, 为 TPGS 的临床应用提供坚实的理论及实验依据。

REFERENCES

- [1] MARWAH H, GARG T, GOYAL A K, et al. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 564-578.
- [2] BRISCOE C J, HAGE D S. Factors affecting the stability of drugs and drug metabolites in biological matrices[J]. *Bioanalysis*, 2009, 1(1): 205-220.
- [3] ZHANG Q, XIA X J. Progress in interaction between drugs and excipients in pharmaceutical formulations[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2021, 52(1): 32-41.
- [4] MA Q M, JIN Y Q, CAO J, et al. Recent progress of self-assembly-based chitosan/phospholipid nanoparticles for advanced drug delivery[J]. *Chin J Pharm*(中国医药工业杂志), 2021, 52(5): 619-627.
- [5] GUO Y Y, LUO J, TAN S W, et al. The applications of Vitamin E TPGS in drug delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(2): 175-186.
- [6] YANG C L, WU T T, QI Y, et al. Recent advances in the application of vitamin E TPGS for drug delivery[J]. *Theranostics*, 2018, 8(2): 464-485.
- [7] HAO T N, CHEN D W, LIU K X, et al. Micelles of d- α -tocopheryl polyethylene glycol 2000 succinate (TPGS 2K) for doxorubicin delivery with reversal of multidrug resistance[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(32): 18064-18075.
- [8] LEE C H, CHAN R S M, WAN H Y L, et al. Dietary intake of anti-oxidant vitamins A, C, and E is inversely associated with adverse cardiovascular outcomes in Chinese-A 22-years population-based prospective study[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): E1664. Doi: 10.3390/nu10111664.
- [9] TINTINO S R, MORAIS-TINTINO C D, CAMPINA F F, et al. Action of cholecalciferol and alpha-tocopherol on *Staphylococcus aureus* efflux pumps[J]. *Excli J*, 2016, 15: 315-322.
- [10] ANDRADE J C, MORAIS-BRAGA M F, GUEDES G M, et al. Enhancement of the antibiotic activity of aminoglycosides by alpha-tocopherol and other cholesterol derivatives[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2014, 68(8): 1065-1069.
- [11] DINTAMAN J M, SILVERMAN J A. Inhibition of P-glycoprotein by D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS)[J]. *Pharm Res*, 1999, 16(10): 1550-1556.
- [12] MAURYA L, SINGH S, RAJAMANICKAM V M, et al. Vitamin E TPGS emulsified vinorelbine bitartrate loaded solid lipid nanoparticles (SLN): Formulation development, optimization and *in vitro* characterization[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(8): 1135-1145.
- [13] JAIN S, PANDEY S, SOLA P, et al. Solubilization of carbamazepine in TPGS micelles: Effect of temperature and electrolyte addition[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(5): 203.
- [14] TELÒ I, FAVERO E D, CANTÙ L, et al. Gel-like TPGS-based microemulsions for imiquimod dermal delivery: Role of mesostructure on the uptake and distribution into the skin[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(10): 3281-3289.
- [15] LAU W M, NG K W, SAKENYTE K, et al. Distribution of esterase activity in porcine ear skin, and the effects of freezing and heat separation[J]. *Int J Pharm*, 2012, 433(1/2): 10-15.
- [16] SHIBATA H, SAITO H, KAWANISHI T, et al. Comparison of particle size and dispersion state among commercial

- cyclosporine formulations and their effects on pharmacokinetics in rats[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2012, 60(8): 967-975.
- [17] ZHANG Z P, TAN S W, FENG S S. Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery[J]. Biomaterials, 2012, 33(19): 4889-4906.
 - [18] LIU J, WANG Q L, ADU-FRIMPONG M, et al. Preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of isoliquiritigenin-loaded TPGS modified proliposomes[J]. Int J Pharm, 2019(563): 53-62.
 - [19] TANG X L, LIANG Y, FENG X J, et al. Co-delivery of docetaxel and Poloxamer 235 by PLGA-TPGS nanoparticles for breast cancer treatment[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2015(49): 348-355.
 - [20] GOLWALA P, RATHOD S, PATIL R, et al. Effect of cosurfactant addition on phase behavior and microstructure of a water dilutable microemulsion[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020(186): 110736.
 - [21] LIAN H, HE Z G, MENG Z X. Rational design of hybrid nanomicelles integrating mucosal penetration and P-glycoprotein inhibition for efficient oral delivery of paclitaxel[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017(155): 429-439.
 - [22] YANG Y J, QIU D H, LIU Y J, et al. Topical anesthetic analgesic therapy using the combination of ropivacaine and dexmedetomidine: Hyaluronic acid modified long-acting nanostructured lipid carriers containing a skin penetration enhancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2019(13): 3307-3319.
 - [23] ASSANHO A G, LI W, ZHANG L, et al. Reversal of multidrug resistance by co-delivery of paclitaxel and lonidamine using a TPGS and hyaluronic acid dual-functionalized liposome for cancer treatment[J]. Biomaterials, 2015(73): 284-295.
 - [24] COLLNOT E M, BALDES C, SCHAEFER U F, et al. Vitamin E TPGS P-glycoprotein inhibition mechanism: Influence on conformational flexibility, intracellular ATP levels, and role of time and site of access[J]. Mol Pharm, 2010, 7(3): 642-651.
 - [25] RENDON A, SCHÄKEL K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475.
 - [26] SALA M, ELAISSARI A, FESSI H. Advances in psoriasis physiopathology and treatments: Up to date of mechanistic insights and perspectives of novel therapies based on innovative skin drug delivery systems (ISDDS)[J]. J Control Release, 2016(239): 182-202.
 - [27] WAN T, PAN J T, LONG Y M, et al. Dual roles of TPGS based microemulsion for tacrolimus: Enhancing the percutaneous delivery and anti-psoriatic efficacy[J]. Int J Pharm, 2017, 528(1/2): 511-523.
 - [28] BENIGNI M, PESCIANA S, GRIMAUDO M A, et al. Development of microemulsions of suitable viscosity for cyclosporine skin delivery[J]. Int J Pharm, 2018, 545(1/2): 197-205.
 - [29] ROMERO G B, ARNTJEN A, KECK C M, et al. Amorphous cyclosporin A nanoparticles for enhanced dermal bioavailability[J]. Int J Pharm, 2016, 498(1/2): 217-224.
 - [30] Expert Group of Chinese Guidelines for the Management of Tinea Manus, Pedis T. Chinese guidelines for the management of *Tinea manus* and *Tinea pedis* in primary medical institutions (Edition 2020)[J]. Chin J Mycol(中国真菌学杂志), 2020, 15(6): 325-330.
 - [31] HAN X Y, SONG Y L, BAI P, et al. Systematic classification of antifungal drugs, resistance mechanisms and development of new drugs[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(11): 1430-1436.
 - [32] AGGARWAL N, GOINDI S, MEHTA S D. Preparation and evaluation of dermal delivery system of griseofulvin containing vitamin E-TPGS as penetration enhancer[J]. AAPS PharmSciTech, 2012, 13(1): 67-74.
 - [33] TANG X L, ZHU H, SUN L D, et al. Enhanced antifungal effects of amphotericin B-TPGS-b-(PCL-ran-PGA) nanoparticles *in vitro* and *in vivo*[J]. Int J Nanomedicine, 2014(9): 5403-5413.
 - [34] KAMMEYER A, LUITEN R M. Oxidation events and skin aging[J]. Ageing Res Rev, 2015(21): 16-29.
 - [35] KANG C H, CHOI Y H, PARK S Y, et al. Anti-inflammatory effects of methanol extract of *Codium fragile* in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells[J]. J Med Food, 2012, 15(1): 44-50.
 - [36] MOON H, WHITE A C, BOROWSKY A D. New insights into the functions of Cox-2 in skin and esophageal malignancies[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(4): 538-547.
 - [37] MIR M, AHMED N, REHMAN A U. Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017(159): 217-231.
 - [38] BROWNLOW B, NAGARAJ V J, NAYEL A, et al. Development and *in vitro* evaluation of vitamin E-enriched nanoemulsion vehicles loaded with genistein for chemoprevention against UVB-induced skin damage[J]. J Pharm Sci, 2015, 104(10): 3510-3523.
 - [39] ZHU X B, ZENG X W, ZHANG X D, et al. The effects of quercetin-loaded PLGA-TPGS nanoparticles on ultraviolet B-induced skin damages *in vivo*[J]. Nanomed-Nanotechnol Biol Med, 2016, 12(3): 623-632.
 - [40] MARKS D H, ARRON S T, MANSH M. Skin cancer and skin cancer risk factors in sexual and gender minorities[J]. Dermatol Clin, 2020, 38(2): 209-218.
 - [41] ALHAKAMY N A, FAHMY U A, AHMED O A A. Vitamin E TPGS based transferosomes augmented TAT as a promising delivery system for improved transdermal delivery of raloxifene[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0226639. Doi: 10.1371/journal.pone.0226639.
 - [42] CHEN Y D, MO L Q, WANG X, et al. TPGS-1000 exhibits potent anticancer activity for hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2): 1624-1642.
 - [43] LI H, YAN L P, TANG E K Y, et al. Synthesis of TPGS/curcumin nanoparticles by thin-film hydration and evaluation of their anti-colon cancer efficacy *in vitro* and *in vivo*[J]. Front Pharmacol, 2019(10): 769. Doi: 10.3389/fphar.2019.00769.
 - [44] MALATHI S, PAVITHRA P S, SRIDEVI S, et al. Fabrication of nanopatterned PLGA films of curcumin and TPGS for skin cancer[J]. Int J Pharm, 2020(578): 119100.
 - [45] ZUCCARI G, BALDASSARI S, ALFEI S, et al. D- α -tocopherol-based micelles for successful encapsulation of retinoic acid[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(3): 212.

收稿日期: 2021-07-25
(本文责编: 李艳芳)