透明质酸修饰的脂质体用于经皮给药的研究进展

劳杰铿，杨紫瑜，林华庆*
（广东药科大学，广东省药物新剂型重点实验室，广东广州 510006）

摘要：透明质酸表面修饰的脂质体作为新型脂质体经皮给药载体，可通过透明质酸强大的水化作用使得角质层膨胀，显著提高药物的透皮渗透效果。透明质酸还具有独特结构和肿瘤细胞靶向性，在脂质体表面能形成网状结构，起到主动靶向、防止药物泄露、延长药物释放时间、增加稳定性和协同增强抗肿瘤疗效等作用。本研究主要介绍了透明质酸修饰脂质体的制备方法及相关参数、透明质酸与脂质体的协同透皮吸收、增强脂质体的肿瘤细胞靶向性、修饰后脂质体的稳定性和缓释效果、应用前景等方面的研究进展，为进一步开发透明质酸修饰的脂质体用作经皮给药载体提供参考。

关键词：透明质酸；脂质体；经皮给药；主动靶向；抗肿瘤活性
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)11-1562-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.004

Research Progress of Hyaluronic Acid Modified Liposomes for Transdermal Drug Delivery

LAO Jiekeng, YANG Ziyu, LIN Huaqing*
(*Guangdong Provincial Key Lab. of Advanced Drug Delivery, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006*)

ABSTRACT: Surface modified liposomes with hyaluronic acid as a new transdermal drug delivery carrier can significantly improve the transdermal penetration of drugs by swelling the stratum corneum through the powerful hydration effect of hyaluronic acid. Due to its unique structure and tumor cell targeting, hyaluronic acid forms a mesh structure on the surface of liposomes, which can realize active targeting, prevent drug leakage, prolong drug release, improve stability, and synergistically enhance antitumor activity. This study mainly introduces the research progress of hyaluronic acid modified liposomes in the aspects of the preparation methods and related parameters, synergistic transdermal absorption of hyaluronic acid and liposomes, enhancement of tumor cell targeting of liposomes, the stability and sustained release effect of modified liposomes, as well as application prospects. It provides a reference for the further development of hyaluronic acid modified liposomes for transdermal drug delivery.

Key Words: hyaluronic acid; liposome; transdermal drug delivery; active targeting; antitumor activity

与口服给药、注射给药等方式相比，经皮给药具有安全性高、不良反应小、患者依从性良好、可随时中止给药等优势，并且给药方式简便，药效持久、平稳[1]。但由于皮肤的屏障作用，药物难以被人体吸收、生物利用度较低，研究人员为此研究出各种新剂型以提高药物的透皮吸收。

近几十年来，脂质体作为药物载体一直是研究热点。脂质体中的磷脂可与角质层融合，从而降低皮肤屏障作用。脂质体还具有良好的缓释性、细胞组织相容性、生物可降解性，以及低毒性等优点，但由于自身稳定性欠缺、易氧化、易渗漏，限制了应用[2]。近年来，为克服脂质体的缺点，研究人员陆续开发出各种新型脂质体，如醇质体（ethosomes，ES）、传递体（transfersomes）等。但由于ES中的醇易挥发，对药物包封率影响较大，导致药物易渗

收稿日期：2022-10-31
作者简介：劳杰铿(1999—)，男，硕士研究生，专业方向：药物研发与转化。
通信作者：林华庆(1964—)，男，教授，硕士生导师，从事药物新剂型及释药体系研究。
E-mail：huaqing__@163.net

漏[3]。传递体制备过程中需加入表面活性剂，虽增强了透皮效果，但稳定性有所下降[4]。因此，研究人员进而将研究目标放在表面修饰脂质体上。

透明质酸（hyaluronic acid，HA）为天然的非硫酸化高分子黏多糖，广泛存在于人体中，包括眼的玻璃体、脐带和皮肤等组织，是细胞外基质的组成部分[5]。HA具有较好的细胞组织相容性[6]、肿瘤细胞靶向性[7—9]，能增强脂质体的稳定性[10—12]和缓释作用[13]，还能与脂质体协同促进渗透，已成为修饰脂质体的良好材料之一。本研究总结了近年来HA修饰脂质体（HA-Lip）用于皮肤递药的研究进展，为日后进一步研发经皮给药载体提供参考。

1 HA-Lip的制备方法及相关参数

研究[2]表明，HA中的羧基、羟基等基团，可通过交联、酯化、接枝、复合等方法修饰；其疏水性结构区可与磷脂形成复合物，因此可用于修饰脂质体。目前，HA-Lip主要有2类制备方法，分别是化学偶联和物理包被[14]。其中，化学偶联有2种方式：一是HA骨架上的羧基与脂质体表面的氨基反应生成酰胺键；二是HA先与磷脂酰乙醇胺（PE）反应，再由此制备脂质体，即后插入（post-insertion，PI）法。物理偶联是使带负电的HA通过物理吸附连接到带正电荷的阳离子脂质体表面。化学偶联是共聚物链段以共价键连接，而物理偶联一般是聚合物链段以非共价键作用力（如范德华力、疏水作用力、氢键、离子相互作用力等）连接。分子间作用力越强，脂质体则越稳定，因此化学偶联修饰的脂质体稳定性较强。

不同相对分子质量的HA在皮肤上的自身渗透情况不同。低相对分子质量（5×10^3）HA的角质层水化能力比中等相对分子质量（1×10^5）和高相对分子质量（1×10^6）的HA强[15]，其自身渗透性及带动结合物渗透的能力也基本遵循该规律。例如：李霞等[16]阐述了不同相对分子质量HA的促渗透性：低分子HA的促渗透效果比高分子量透明质酸更明显，高分子HA由于空间位阻而阻碍脂质体穿透细胞间隙和抑制细胞对脂质体的摄取。因此，选用低分子HA来修饰脂质体的效果更佳。

值得注意的是，胡乐坚等[17]报道，当HA的羧基取代度超过25%时，对CD44靶向性开始降低。原因为HA的羧基是HA受体和透明质酸酶的识别位点，增加对HA羧基的修饰比例可延缓HA酶对HA的降解速度，但对羧基修饰比例的增加又会降低HA受体对HA的识别，进而降低其主动靶向性。因此设计HA-Lip时，应当充分考虑反应的条件和靶向性，以确定合适的修饰比例。另外，由于脂质体表面镶嵌或包覆过多的HA会造成粒径增大，不利于透皮吸收。因此，当HA-Lip用于透皮给药时，需要考虑镶嵌或包覆的HA数量。

2 增强脂质体的透皮吸收能力

2.1 普通脂质体的促透皮吸收能力

一般认为即便粒径只有100 nm的普通脂质体也不能以完整结构透过角质层，而是与角质层的脂质发生相互作用而解体[18]，递送药物透皮的能力不强。另外，普通脂质体的柔展性较差，具有一定的刚性，渗入皮肤的性能较差。因此，普通脂质体更多的是使药物滞留在表皮的上部，药物利用度较低[19]。例如：LYMBEROPOULOS等[20]以荧光物质丽丝胺罗丹明（B-Pe）为包埋物制备多层囊泡和小单层囊泡脂质，涂布于无毛小鼠背部，通过荧光测定法评估其透皮性能。结果表明，该脂质体仅能渗透到角质层（SC）的上部，并且在血液循环系统中没有检测到B-Pe。

2.2 HA和脂质体协同透皮吸收

HA对透皮吸收有一定的促进作用。首先，HA是细胞外基质的主要成分之一，在皮肤角质形成细胞和成纤维细胞中均有HA受体存在，这些受体介导的细胞内化可促进HA衍生物的经皮渗透以及在皮肤组织中的定位渗透。其次，HA吸湿性较强，通过水化作用可在皮肤表面形成水化膜，使角质层膨胀而降低结构致密度，从而形成分子进入皮肤的路径，促进药物渗透。最后，HA链中的疏水结构域可增强其角质层渗透性[21]。脂质体是一种具有与生物膜相似结构和流动性的囊泡，能与角质层脂质发生相互作用，改变角质层致密的结构，降低其屏障功能，从而发挥经皮吸收促进剂的作用。

将 HA 和脂质体的特点相结合，可达到协同渗透的目的。

FRANZÉ 等 [22] 采用 PI 法制备低分子 HA 修饰的白藜芦醇（RSV）脂质体（即将 HA 先与大豆磷脂酰胆碱共价结合形成缀合物，再用此缀合物制备脂质体，HA 最终呈现在双层膜的外表面），并以离体人腹部皮肤为模型考察了 3 种大豆磷脂酰胆碱制得的脂质体的渗透性。结果表明，3 种 HA 修饰的 RSV 脂质体的渗透性均高于未修饰的普通 RSV 脂质体，其中 HA 缀合 1,2- 二肉豆蔻酰 -sn- 甘油 -3- 磷脂酰乙醇胺的 RSV 脂质体（HA-DMPE- RSV-Lip）的渗透性显著高于普通RSV脂质体。YUE 等 [23] 设计制备了 HA 修饰的布比卡因纳米结构脂质载体（HA-BPV-NLCs），并以大鼠腹部皮肤为模型进行体外经皮渗透试验，在给药一定时间后取皮肤组织顶部的脂质团块测定其中 BPV 的浓度。结果表明，相较于未修饰的 BPV-NLCs，HA-BPV/NLCs 能更有效地增加 BPV 的累积量（P<0.05）；HA-BPV-NLCs 和 BPV-NLCs 的经皮渗透率分别比游离 BPV 提高 2.5 和 1.6 倍。

3　增强脂质体的皮肤肿瘤细胞靶向性

3.1　HA-Lip 的肿瘤靶向性机制

靶向性分为主动靶向性和被动靶向性。普通脂质体仅具有被动靶向性，其动力有 2 种：一是被单核巨噬细胞摄取，然后转运至肝、脾或淋巴结等部位被清除，这一过程削弱了药物的疗效；二是通过高通透性和滞留（EPR）效应 [24] 被富集至肿瘤组织。但近年来，EPR 效应的效果备受质疑 [25—27]，这对脂质体的设计造成较大影响。被动靶向的局限在于组织细胞特异性差，不能实现药物的精准递送，导致疗效差，并可产生多种不良反应。

而 HA-Lip 可依托配体与受体的相互作用提供主动靶向及药物定位的动力，并能通过这种相互作用增加药物在皮肤中的累积。HA 的主要受体 CD44 是一类广泛分布于淋巴细胞、单核细胞、内皮细胞等表面的黏附分子。正常细胞上的 CD44 受体表达量较少，而肿瘤细胞表面的 CD44 处于过表达状态，参与肿瘤细胞的免疫逃逸，促进肿瘤的发生、发展、侵袭和转移 [28]。HA 与 CD44 的特异性结合为 HA-Lip 的主动靶向提供了基础，研究者可根据 CD44 受体介导的细胞内吞作用设计主动靶向皮肤肿瘤细胞的脂质体。

3.2　HA-Lip 的皮肤肿瘤细胞靶向性

蜂毒肽（melittin，Mel）是一种非常有潜力的抗肿瘤物质，但它也是一种非特异性的细胞溶解肽，直接临床应用会产生严重不良反应。LI 等 [29] 以 HA 修饰载 Mel 脂质体（Mel-HA-Lip），采用香豆素 6 荧光探针检测小鼠皮肤黑色素瘤细胞（B16-F10 细胞）的摄取情况，并通过 MTT 法测定其细胞毒性。比较分析结果表明，相对于游离 Mel 及未修饰的 Mel-Lip，Mel-HA-Lip 呈现出更高的细胞摄取量，并且对 B16-F10 细胞的分裂抑制程度明显增强。这说明 HA-Lip 能促进黑色素瘤细胞的内吞作用，提高靶向性，减轻全身不良反应，显著提高药物疗效。

综上所述，HA-Lip 能以 CD44 为靶点，大幅提升主动靶向能力。利用 HA-Lip 系统递药，还具有抑制肿瘤细胞的转移、提高抗肿瘤药疗效、降低毒性的效果 [30]，提示 HA-Lip 在皮肤肿瘤中有潜在的临床应用前景。

4　HA-Lip 的稳定性和缓释效果

脂质体的稳定性问题是制约其临床应用的一个主要因素。脂质体的不稳定性主要体现在药物渗漏、粒子聚集、磷脂氧化和水解等方面。例如，单室脂质体冻干时易融合形成较大的多室脂质体，降低药物疗效；但通过氢键把 HA 钠盐键合在脂质体表面，就能有效抑制冻干过程中单室脂质体向多室脂质体的转变，从而得到稳定的冻干单室脂质体 [31]。评价脂质体稳定性的指标主要有粒径和 ζ 电位：多分散性指数（PDI）可体现粒度分布的情况，该值越小表明脂质体粒度分布越均匀；而 ζ 电位的绝对值越大，粒子越稳定。表 1 为载药 HA-Lip 与普通脂质体在不同考察条件下理化指标的比较。

脂质体经 HA 修饰后，粒径一般会增大；但 HA 可在脂质体表面形成水凝胶网状结构，防止粒子之间的聚集和融合。HA 分子的每个二糖单元都含有 1 个羧基，在生理条件下会解离成阴离子，这

表 1 载药 HA-Lip 与普通脂质体在不同考察条件下理化指标的比较

Tab.1 Comparison of the Physical and Chemical Properties of Drug-loaded HA-Lip and Ordinary Liposomes under Different Investigation Conditions

模型药物	考察条件及理化指标	考察理化指标变化	文献
多柔比星(DOX)和紫杉醇(PTX)	贮存于 4 ℃环境，分别测量 0、15、30 d 时的粒径大小、PDI	HA-Lip 的粒径和 PDI 基本无变化，普通脂质体粒径及 PDI 持续增大	[32]
甘草提取物(LQC)	贮存于 4 ℃环境，分别测量 0、7、15、30、60 d 时的粒径大小、PDI、ζ 电位	HA-Lip 的各指标基本无变化，普通脂质体贮存 30 d 后粒径、PDI 及 ζ 电位持续增大	[33]
DOX 和 PTX	分别贮存于 37 ℃的 50%胎牛血清溶液和 pH 7.4 磷酸盐缓冲液中，在特定时间点测量粒径	HA-Lip 在 48 h 内均保持稳定，普通脂质体 48 h 内均不稳定	[34]

有助于脂质体表面带负电荷，使脂质体的 ζ 电位绝对值增大，增强粒子之间的排斥力，从而提高分散体系的稳定性[29]，有利于脂质体的贮存和临床应用。

HA 在脂质体表面形成的水凝胶网状结构还可起到屏障作用，阻碍药物的渗漏。另外，脂质体的磷脂成分可与角质层相互作用、融合，形成一个储药库，起到延缓药物的释放、长期保持稳定的药物浓度等效果。NI 等[35]制备了 HA 修饰的十一碳烯酰基苯丙氨酸（UP）阳离子脂质体（HA-UP-Lip）。离体猪皮体外渗透和滞留试验结果显示，HA-UP-Lip 试验组 24 h 的 UP 皮肤滞留量显著高于未修饰的 UP-Lip 和 UP 悬浮液，分别是 UP-Lip 和 UP 悬浮液的 1.35 和 4.86 倍。WU 等[36]制备的 HA 修饰白桦脂酸（betulinic acid，BA）脂质体（HA-BA-Lip）在 pH 6.5 和 7.4 的磷酸盐缓冲液中的释放时间均比未修饰的 BA-Lip 长。HA-BA-Lip 和 BA-Lip 在 pH 7.4 释放液中的 48 h 累积释放率分别为 66.85%和 78.09%，在 pH 6.5 释放液中的累积释放率分别为 63.75%和 72.41%。综上所述，HA 修饰增强了脂质体的稳定性，延长了脂质体的药物释放时间，起到增强脂质体缓释作用的效果。

5 HA-Lip 的应用前景

目前大部分 HA-Lip 的研究还处于临床前研究阶段，但有文献[23]报道其多种临床用途的前景，如 HA-Lip 除了可用于治疗皮肤肿瘤以及皮肤表面麻醉外，还具有增强光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）的疗效、增强抗氧化能力等效果。

5.1 增强 PDT 效果

肥厚性瘢痕（hypertrophic scar，HS）是一种严重的皮肤疾病，由成纤维细胞（fibroblast，HSF）恶性增殖引起。PDT 是治疗 HS 的一种新策略，但受到药物利用率低的限制。5- 氨基乙酰丙酸（ALA）是 PDT 疗法常用的光敏剂。相较于普通的 ALA-ES 和游离 ALA，使用 HA 修饰负载 ALA 的醇质体（HA-ALA-ES）的 PDT 疗效更显著。通过 TEM 观察，推测原因有 3 个：一是 HA 和醇质体具有协同透皮效果，能够有效递送药物；二是由于 HSF 表面存在过表达的 CD44 受体，HA 的靶向性能使药物富集于病变组织；三是 HA-ALA-ES 通过膜融合机制有效进入 HSF，并释放 ALA[37]。此项研究说明了 HA-Lip 具有增强 PDT 效果的潜力。

5.2 增强抗氧化能力

目前 HA 已被广泛用于美容医学，如保湿、抗氧化、抗菌、消炎、防晒、修复、软组织填充等[38]，利用其生理特性和经皮渗透性可开发用于保护皮肤的 HA-Lip 产品。CASTANGIA 等[33]以 HA-Lip 负载 LQC 并测试其对 1,1- 二苯基 -2- 三硝基苯肼（DPPH）自由基的清除率。结果显示，HA-LQC-Lip 的 24 h 清除率高达 80%以上，另外具有保护 HSF 免受过氧化氢诱导的氧化应激损伤的作用。这是 HA 本身的抗氧化作用，及其与脂质体的协同促进 LQC 渗透使疗效充分发挥，二者共同作用的结果。

6 展望

HA-Lip 在治疗皮肤疾病方面有较大的优势，例如较好的促渗透特性、皮肤肿瘤细胞靶向性、稳定性等。相较于皮下注射给药等侵入性给药方式，使用 HA-Lip 经皮给药，患者依从性高、便捷、安全。此外，可将搭载药物的 HA-Lip 进一步制成凝胶剂、乳膏剂、贴剂、搽剂等剂型，亦可将微针技

术与 HA-Lip 联用，直接将 HA-Lip 导入真皮组织。相信随着经皮给药技术的不断进步，HA-Lip 经皮给药也可以应用于治疗各种全身性疾病，如关节炎、高血压、糖尿病等。

目前尚未见以 HA-Lip 为载体的经皮给药制剂进入临床试验，也无产品上市，其研究还处于起步阶段。将 HA-Lip 经皮给药载体实际应用到临床还有几点问题。一是 HA-Lip 促进其他活性物质在皮肤内传递的确切机制尚不清晰[16]。二是 HA-Lip 是否能以完整结构透过皮肤，尚未确认。三是体内的透明质酸酶会分解 HA，使 HA 的促渗能力失效[14]。四是脂质体中的磷脂较易氧化，HA-Lip 用作经皮给药载体需解决氧化问题。五是并非所有药物使用 HA-Lip 递送都能获得较好的透皮效果。另外，能生产符合医药级 HA 的国内企业并不多。分离和纯化工艺是获得高纯度 HA 的关键，也是制约多数企业生产医药级 HA 的瓶颈[39]。这些问题仍需要进一步探究解决。表 2 为近几年国内外关于 HA-Lip 经皮给药专利的申请情况。相信随着对 HA-Lip 经皮给药系统研究的不断深入，其促渗透和肿瘤细胞靶向的机制会更加明确，优势也会得以充分发挥，为相关药品的开发奠定良好基础。

表 2　近年 HA-Lip 经皮给药的相关技术专利

Tab.2　Relevant Technical Patents of Transdermal Drug Delivery by HA-Lip in Recent Years

专利号	单位	申请时间	专利技术名称
CN 113730591A	上海中医药大学	2021	透明质酸修饰醇质体、含其的穴位给药系统及系统的应用[40]
CN 113244174A	南方海洋科学与工程广东省实验室(湛江)	2021	一种负载黑色素瘤化疗药物的纳米脂质体及其制备方法[41]
KR 20210113931A	Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology	2020	Drug Delivery Composition for Percutaneous Absorption and method of preparing the same[42]
CN 112353755A	上海交通大学医学院附属第九人民医院	2020	一种双靶向经皮给药纳米凝胶及其制备方法[43]
CN 111643673B	福建医科大学孟超肝胆医(福州市传染病医院)	2020	一种同时包载光敏剂和蛋白质的瘤靶向纳米药物及其应用[44]
KR 20200122569A	Cosmax Inc.	2019	Cosmetic composition for improving of skin barrier and moisturizing comprising lacritin[45]
CN 106955277B	暨南大学	2017	一种含有透明质酸的醇脂质体的透皮给药系统及其制备方法与应用[46]
CN 107485603A	中国药科大学	2017	一种自组装的透明质酸-难溶性前药包覆的包载活性药物的脂质体纳米给药系统及其制备方法[47]

参考文献：

[1] 庞晓晨, 成睿珍, 赵　静, 等. 中药透皮给药系统研究进展及其新剂型的应用[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(3): 286-291.

[2] 蔡成龙, 杜庆伟, 陈文静, 等. 基于透明质酸的药物载体在中药制剂中的应用进展[J]. 当代化工, 2020, **49**(9): 1958-1964.

[3] 贺梦媛, 丛竹凤, 张　兵, 等. 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(11): 1409-1417.

[4] 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.

[5] 蔡同凯, 刘谋治, 邓　婕, 等. 透明质酸的作用机制及临床应用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2022, **40**(2): 103-107.

[6] KIM J H, KIM S E, KIM Y J, *et al*. Comparison of volume retention and biocompatibility of acellular dermal matrix/hyaluronic acid filler to autologous fat grafts in a mouse model [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2020, **44**(3): 986-992.

[7] ZOU L, ZHANG Z, FENG J, *et al*. Paclitaxel-loaded $TPGS_{2k}$/gelatin-grafted cyclodextrin/hyaluronic acid-grafted cyclodextrin nanoparticles for oral bioavailability and targeting enhancement [J]. *J Pharm Sci*, 2022, **111**(6): 1776-1784.

[8] LIU T, HUANG X, ZHAO L, *et al*. Distinguishable targeting of non-small cell lung cancer using hyaluronan functionalized platinum nanoclusters and their inhibition behaviors of proliferation, invasion, migration [J]. *ChemistryOpen*, 2021, **10**(9): 882-888.

[9] PALIWAL S R, PALIWAL R, AGRAWAL G P, *et al*. Hyaluronic acid modified pH-sensitive liposomes for targeted intracellular delivery of doxorubicin [J]. *J Liposome Res*, 2016, **26**(4): 276-287.

[10] KUTBI H I, ASFOUR H Z, KAMMOUN A K, *et al*. Optimization of hyaluronate-based liposomes to augment the oral delivery and the bioavailability of berberine [J].

Materials (Basel), 2021, **14**(19): 5759.

[11] TIAN Y, ZHANG H, QIN Y, *et al*. Overcoming drug-resistant lung cancer by paclitaxel-loaded hyaluronic acid-coated liposomes targeted to mitochondria [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(12): 2071-2082.

[12] SABIR F, KATONA G, PALLAGI E, *et al*. Quality-by-design-based development of *N*-propyl-gallate-loaded hyaluronic-acid-coated liposomes for intranasal administration [J]. *Molecules*, 2021, **26**(5): 1429.

[13] ZHU J, TANG X, JIA Y, *et al*. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – a review [J]. *Int J Pharm*, 2020, **578**: 119127.

[14] 王 竞, 霍美蓉, 张栩源, 等. 基于透明质酸的靶向纳米给药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(8): 828-835.

[15] WITTING M, BOREHAM A, BRODWOLF R, *et al*. Interactions of hyaluronic acid with the skin and implications for the dermal delivery of biomacromolecules [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(5): 1391-1401.

[16] 李 霞, 王玉玲. 透明质酸在外用传递系统中的应用研究进展[J]. 中国美容医学, 2021, **30**(1): 177-180.

[17] 胡乐坚, 刘富垒, 李凌超, 等. 两亲性透明质酸衍生物的合成及其在抗肿瘤纳米药物递送系统中的应用[J]. 药学进展, 2017, **41**(11): 804-811.

[18] 陈 军, 李 钰, 苏 曼. 中药经皮给药脂质体的研究与展望[J]. 南京中医药大学学报, 2019, **35**(5): 623-630.

[19] 董王明, 江昌照, 叶金翠, 等. 经皮给药制剂促透方法研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(18): 2089-2097.

[20] LYMBEROPOULOS A, DEMOPOULOU C, KYRIAZI M, *et al*. Liposome percutaneous penetration *in vivo* [J]. *Toxicol Res Appl*, 2017, **1**: 1-6.

[21] YANG J A, KIM E S, KWON J H, *et al*. Transdermal delivery of hyaluronic acid - human growth hormone conjugate [J]. *Biomaterials*, 2012, **33**(25): 5947-5954.

[22] FRANZÉ S, RAMA F, ROCCO P, *et al*. Rationalizing the design of hyaluronic acid-decorated liposomes for targeting epidermal layers: a combination of molecular dynamics and experimental evidence [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(11): 3979-3989.

[23] YUE Y, ZHAO D, YIN Q. Hyaluronic acid modified nanostructured lipid carriers for transdermal bupivacaine delivery: *in vitro* and *in vivo* anesthesia evaluation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, **98**: 813-820.

[24] 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.

[25] SINDHWANI S, SYED A M, NGAI J, *et al*. The entry of nanoparticles into solid tumours [J]. *Nat Mater*, 2020, **19**(5): 566-575.

[26] DE LÁZARO I, MOONEY D J. A nanoparticle's pathway into tumours [J]. *Nat Mater*, 2020, **19**(5): 486-487.

[27] PANDIT S, DUTTA D, NIE S. Active transcytosis and new opportunities for cancer nanomedicine [J]. *Nat Mater*, 2020, **19**(5): 478-480.

[28] 鞠 安, 田吉来, 蒋 雯, 等. CD44介导的肿瘤靶向给药技术研究进展[J]. 药学研究, 2015, **34**(2): 63-68.

[29] LI Y, RUAN S, WANG Z, *et al*. Hyaluronic acid coating reduces the leakage of melittin encapsulated in liposomes and increases targeted delivery to melanoma cells [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1235.

[30] 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.

[31] 韩 飞, 肖 雄, 谢山青, 等. 新型药用辅料——透明质酸的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, **20**(17): 232-236.

[32] 宋美佳. 透明质酸修饰共载阿霉素和紫杉醇脂质体的构建及体外抗肿瘤活性评价[D]. 滨州: 滨州医学院硕士学位论文, 2019.

[33] CASTANGIA I, CADDEO C, MANCA M L, *et al*. Delivery of liquorice extract by liposomes and hyalurosomes to protect the skin against oxidative stress injuries [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, **134**: 657-663.

[34] SONG M, LIANG Y, LI K, *et al*. Hyaluronic acid modified liposomes for targeted delivery of doxorubicin and paclitaxel to CD44 overexpressing tumor cells with improved dual-drugs synergistic effect [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **53**: 101179.

[35] NI C, ZHANG Z, WANG Y, *et al*. Hyaluronic acid and HA-modified cationic liposomes for promoting skin penetration and retention [J]. *J Control Release*, 2023, **357**: 432-443.

[36] WU X, WEI Z, FENG H, *et al*. Targeting effect of betulinic acid liposome modified by hyaluronic acid on hepatoma cells *in vitro* [J]. *J Pharm Sci*, 2022, **111**(11): 3047-3053.

[37] CHEN Y, ZHANG Z, XIN Y, *et al*. Synergistic transdermal delivery of nanoethosomes embedded in hyaluronic acid nanogels for enhancing photodynamic therapy [J]. *Nanoscale*, 2020, **12**(28): 15435-15442.

［38］ 石　晶, 冯　云, 包　杰, 等. 天然生物质材料的制备、性质与应用(Ⅲ)——医护两用的糖胺聚糖: 透明质酸[J]. 日用化学工业, 2022, **52**(3): 237-244.

［39］ 陆挺峰. 透明质酸纯化技术的专利进展[J]. 广东化工, 2021, **48**(16): 138-139.

［40］ 张永太, 冯年平, 张洪宇, 等. 透明质酸修饰醇质体、含其的穴位给药系统及系统的应用: 中国, 113730591A［P］. 2021-12-03.

［41］ 欧阳茜茜, 罗　辉, 黄永梅, 等. 一种负载黑色素瘤化疗药物的纳米脂质体及其制备方法: 中国, 113244174A［P］. 2021-08-13.

［42］ LIM E K, SON S, JANG S, *et al*. Drug delivery composition for percutaneous absorption and method of preparing the same: KR, 20210113931A［P］. 2021-09-17.

［43］ 张　铮, 陈云生, 章一新. 一种双靶向经皮给药纳米凝胶及其制备方法: 中国, 112353755A［P］. 2021-02-12.

［44］ 张晓龙, 曾永毅, 刘小龙, 等. 一种同时包载光敏剂和蛋白质的肿瘤靶向纳米药物及其应用: 中国, 111643673B［P］. 2020-09-11.

［45］ LEE D G, KANG S H, KIM M J, *et al*. Cosmetic composition for improving of skin barrier and moisturizing comprising lacritin: KR, 20200122569A［P］. 2020-10-28.

［46］ 薛　巍, 马　栋, 吉玉洁. 一种含有透明质酸的醇脂质体的透皮给药系统及其制备方法与应用: 中国, 106955277B［P］. 2020-02-07.

［47］ 尹莉芳, 何　伟, 吕雅琪. 一种自组装的透明质酸-难溶性前药包覆的包载活性药物的脂质体纳米给药系统及其制备方法: 中国, 107485603A［P］. 2017-12-19.

广告索引

封二：路博润管理（上海）有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

1561、1592 页：公益广告