

皮肤功效成分纳米载体研究进展*

陈丹¹, 石丛姣¹, 许琦¹, 杨祥良^{1,2}, 刘卫^{1,2}

(1. 华中科技大学国家纳米药物工程技术研究中心, 武汉 430075; 2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074)

摘要 皮肤功效成分纳米载体具有治疗皮肤病和护肤美容等功效, 在经皮给药和化妆品领域具有良好的应用前景。该文介绍应用于皮肤功效成分纳米载体的性能特点, 综述具有治疗皮肤病、修复皮肤屏障、抑制黑色素、抗氧化、祛痘等皮肤功效成分纳米载体的研究和应用进展。

关键词 纳米载体; 成分, 皮肤功效; 靶向输送, 皮肤

中图分类号 R961; R943

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)06-0673-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.06.008

Research Progress on Nanocarriers of Skin Functional Ingredients

CHEN Dan¹, SHI Congjiao¹, XU Qi¹, YANG Xiangliang^{1,2}, LIU Wei^{1,2} (1. National Engineering Research Center for Nanomedicine, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430075, China; 2. College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

ABSTRACT Nanocarriers of skin functional ingredients have wide applicable prospects in transdermal drug delivery and cosmetics, with good effects of diseases treatment and skin care. This article introduces the characteristics of nanocarriers for skin functional ingredients and reviews the research progress on the nanocarriers for skin diseases treatment, barrier repairing, melanin inhibition, antioxidation, and anti-acne etc.

KEY WORDS Nanocarrier; Ingredient, skin functional; Targeting, skin

广义的经皮给药系统包括皮肤局部药物递送系统 (dermal drug delivery systems) 和透皮药物递送系统 (transdermal drug delivery systems)^[1], 前者作用于皮肤或皮下组织, 后者是药物通过皮肤吸收进入循环系统从而发挥全身治疗作用。皮肤功效成分作用于皮肤组织可起到治疗皮肤病或护肤美容的作用, 如神经酰胺作用于角质层对过敏性皮炎、特应性皮肤瘙痒症、银屑病等有辅助治疗作用^[2], 熊果苷作用于基底层可阻止黑色素生成达到皮肤美白效果^[3], 表皮生长因子作用于真皮层可起到加快创面修复速度、促进受损皮肤再生等作用^[4]。对于皮肤功效成分, 在增强其皮肤渗透时, 还需要有效提高其皮肤滞留量, 才能更好发挥其功效。纳米载体是以粒径 10~1 000 nm 纳米颗粒作为药物载体, 将功效成分以包埋、分散、吸附、耦联等方式成为分散体。近年来研究表明, 纳米载体可有效促进皮肤功效成分透过角质层, 并显著增加功效成分皮肤

滞留, 同时, 纳米载体能够有效改善难溶活性成分的水分散性, 提高活性成分的稳定性, 在皮肤疾病治疗和护肤美容等领域显示良好的应用前景^[5]。笔者介绍应用于皮肤功效成分纳米载体的性能特点, 综述皮肤功效成分纳米载体的研究和应用进展。

1 皮肤功效成分纳米载体

基于纳米载体的被动经皮给药, 不会改变皮肤角质层结构, 可避免破坏皮肤屏障功能, 是理想的经皮给药方式。将皮肤功效成分制备为纳米载体, 可有效促进功效成分透皮吸收, 显著增加功效成分在皮肤病灶部位的滞留量, 实现功效成分皮肤靶向输送。纳米载体具有良好的缓释、控释性能, 可以在皮肤组织发挥储库作用, 持续释放功效成分, 更好发挥其疗效。同时, 纳米载体能够有效改善难溶功效成分的溶解性和水分散性, 避免其在放置过程结晶析出, 提高功效成分在制剂中的含量。纳米载体能够有效提高光敏感、热敏感功效成分的稳定性, 降低并消除刺激性功效成分对皮肤的副作用。同时, 纳米载体可将多种功效成分进行共载负、共输送, 实现不同功效成分的协同增效。目前, 研究和应用的经皮给药纳米载体主要包括纳米囊泡 (nanovesicles)、纳米乳/微乳 (nanoemulsions/microemulsions)、固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLN)、纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLC)、脂质液晶 (lipid liquid crystals) 和

收稿日期 2018-01-16 修回日期 2018-03-22

基金项目 * 国家自然科学基金面上项目 (31470968)

作者简介 陈丹 (1989-), 女, 湖北宜昌人, 助理研究员, 硕士, 从事经皮给药纳米载药系统研究。电话: 027-68789306, E-mail: yaoxuechendan@163.com。

通信作者 刘卫 (1966-), 男, 教授, 博士生导师, 从事纳米载药系统、现代制剂技术等领域的研究。电话: 027-87792147, E-mail: wliu@hust.edu.cn。

纳米结晶(nanocrystal)等。上述纳米载体经皮给药的特性及经皮给药优势见表1。

2 不同皮肤功效成分纳米载体研究和应用

2.1 修复皮肤屏障功效成分纳米载体 许多皮肤病与表皮屏障功能障碍有关,表皮屏障功能障碍会使皮肤丢失大量水分,导致皮肤干燥、敏感、瘙痒、龟裂等。研究表明,皮肤保湿功效成分纳米载体可以有效增加表皮含水量,恢复皮肤屏障功能,同时对慢性皮肤病如湿疹、特应性皮炎、银屑病等有预防和治疗的作用。修复皮肤屏障功效成分纳米载体的研究和应用见表2。

透明质酸是活性表皮和真皮的重要基质成分,具有皮肤保湿和修复功效,但其分子量大,难以进入深层皮肤。CHEN等^[17]采用透明质酸醇质体通过扰乱角质层致密结构,促进透明质酸进入皮肤深层组织,对照透明质酸磷酸盐缓冲溶液(PBS)停留在皮肤表面无法渗透进入皮肤。MARTINS等^[18]以牛血清蛋白为稳定剂制备透明质酸纳米结晶,研究表明透明质酸纳米结晶可以透过角质层进入真皮层,且对成纤维细胞和角化细胞没有明显毒性。

神经酰胺是角质层脂质和皮肤细胞间基质的主要成分,是皮肤屏障的重要功效成分。神经酰胺为高结晶性物质,应用于化妆品存在溶解度低、水分散性差、易结晶析出等问题。神经酰胺ⅢB脂质体有效改善神经酰胺ⅢB的溶解性和分散性,解决其易析出导致制剂不稳定的问题,同时显著提高神经酰胺ⅢB的皮肤滞留量,有效改善小鼠皮肤水合能力^[19]。

甘醇酸可增加皮肤细胞含水量,使皮肤具有良好的弹性和柔韧性,但其刺激性较强,外用涂抹时会产生刺痛或灼热感。甘醇酸脂质体可有效降低甘醇酸的皮肤刺激性,长时间作用于皮肤充分发挥其保湿功效。

此外,藏花醛、天然椰子油、米油等通过纳米载体

包载后均显著提高修复皮肤屏障功效,应用于过敏性皮炎、银屑病、牛皮癣等皮肤疾病的治疗^[20-22]。

2.2 抑制黑色素功效成分纳米载体 黑色素的合成是一系列氧化反应的结果,酪氨酸酶是其中的关键酶。目前应用的抑制黑色素功效成分通常是通过抑制黑色素细胞增殖、抑制酪氨酸酶等相关限速酶活性以及抑制黑色素小体的迁移,从而达到美白效果。但是,这些功效成分在应用时存在溶解性和稳定性差,难以在皮肤高效滞留等问题。表3总结抑制黑色素功效成分纳米载体的研究和应用情况。

α-熊果苷遇光、强酸、强碱会分解为氢醌,纳米乳有效提高α-熊果苷的稳定性,能使其迅速透皮吸收,并具有良好的皮肤滞留效果^[26]。苯乙基间苯二酚水溶性差,光照可转变成醌类等粉色物质,NLC可有效提高苯乙基间苯二酚光稳定性,显著降低其皮肤刺激性,采用激光共聚焦技术观察到NLC可递送功效成分进入小鼠黑色素瘤B16细胞,抑制黑色素小体迁移,从而达到美白效果^[27]。

光甘草定、紫檀芪、白藜芦醇、四氢姜黄素均是植物来源的美白剂,能有效抑制酪氨酸酶的活性,但都难溶于水,在制剂中难以添加到有效剂量,纳米载体显著提高功效成分载药量。LI等^[28]以色素沉着豚鼠为模型,研究发现丹皮酚脂质液晶的功效与市售氢醌乳膏相当,皮肤刺激性小于氢醌乳膏及市售丹皮酚软膏。

2.3 抗氧化功效成分纳米载体 许多慢性疾病和衰老都与人体内累积过多的氧自由基有关,及时清除过剩氧自由基是预防疾病和延缓皮肤衰老的有效手段。抗氧化功效成分具有清除氧自由基的作用,但在实际应用中存在稳定性差、生物利用率低、难以透皮吸收等问题。近年来抗氧化功效成分纳米载体的研究和应用情况见表4。

表 1 纳米载体经皮给药的特性及优势

Tab.1 Characteristic and advantages of nanocarriers for transdermal drug delivery

纳米载体	特性	经皮给药优势
纳米囊泡	采用生物相容性好、低毒性材料制备	渗透入皮肤深部,促进功效成分皮肤靶向输送 ^[6]
纳米乳	载药量大,脂溶性和水溶性成分均可包载	可透过角质层迅速吸收,促渗能力强、复配性能好 ^[7]
固体脂质纳米粒	采用生物相容性好、低毒性脂质材料制备	促进功效成分皮肤组织高浓度滞留 ^[8-9]
纳米结构脂质载体	载负量大,稳定性提高	调控药物释放行为,协同防晒 ^[10-11]
脂质纳米液晶	同时载负亲水和亲脂成分,缓释和控释	与皮肤结构类似,增加皮肤渗透和吸收,保湿效果好,肤感清爽 ^[12-13]
纳米结晶	增加功效成分的溶解度、溶出速度	减小粒度和增加表面积,增加皮肤粘附性 ^[14]
聚合物胶束	粒径小,可增溶难溶性、疏水性功效成分	增加皮肤渗透、减缓降解 ^[15]
纳米水凝胶	含水率高、比表面积大、装载效率高、稳定性好	易于皮肤渗透 ^[16]

表 2 修复皮肤屏障功效成分的纳米载体

Tab.2 Nanocarriers of functional ingredients in skin barrier repair

功效成分	纳米载体	作用效果
透明质酸	醇质体	促进功效成分进入皮肤深层组织
透明质酸	纳米结晶	促进功效成分进入真皮,对皮肤细胞无毒性
神经酰胺	脂质体	解决难溶性问题,实现功效成分皮肤靶向输送
甘醇酸	脂质体	降低刺激性,提高皮肤保湿功效
藏花醛	SLN	促进功效成分进入皮肤,有效提高皮肤含水量
天然椰子油	SLN	促进油脂渗透,修复皮肤屏障
米油	纳米乳	快速渗透,提高其保湿功效

表 3 抑制黑色素功效成分纳米载体

Tab.3 Nanocarriers of functional ingredients in melanin inhibition

功效成分	纳米载体	作用效果
α-熊果苷	纳米乳	提高光稳定性,增加透皮吸收和皮肤滞留
苯乙基间苯二酚	NLC	提高光稳定性,高效递送功效成分进入黑色素瘤细胞,降低皮肤细胞毒性
光甘草定	纳米结晶	透皮吸收效果好,皮肤时间滞留长 ^[23]
紫檀芪	纳米乳	提高载药量,提高水溶性、改善光稳定性 ^[24]
白藜芦醇	SLN	对酪氨酸酶的抑制作用优于其溶液 ^[25]
四氢姜黄素	SLN	显著提高功效成分稳定性和透皮吸收
丹皮酚	脂质液晶	增强功效,降低皮肤刺激性

维生素 E 对光敏感且易被氧化,NLC 显著增强维生素 E 的稳定性,并使其在皮肤高浓度滞留达到高效保湿和抗氧化效果^[31]。辅酶 Q10 水溶性差,遇光易分解,NLC 可有效改善辅酶 Q10 的水分散性和光稳定性,提升抗氧化效果^[32]。体外透皮实验证明,辅酶 Q10 NLC 的皮肤滞留量为其乳剂的 10.11 倍^[33]。

羟基积雪草苷分子量大,难以被皮肤吸收,脂质体使羟基积雪草苷透过皮肤角质层滞留在表皮层和真皮层,避免其进入血液循环引发全身性不良反应^[34]。α-硫辛酸水溶性差、易氧化且气味刺鼻,NLC 可同时解决这些问题,并使 α-硫辛酸在皮肤缓慢释放^[35]。

多酚类、黄酮类、胡萝卜素类等天然活性成分均具有抗氧化和清除自由基作用,但大多存在溶解性低、稳定性差、难以透皮吸收的问题。研究表明,石榴皮多酚纳米乳可透过皮肤角质层进入真皮层,而石榴皮多酚溶液被阻隔在皮肤表面^[36]。棚皮素 NLC 可削弱角质层的屏障作用进入皮肤深处,其在表皮层和真皮层中

滞留量分别为棚皮素丙二醇溶液的 1.52 和 3.03 倍^[37]。

表 4 抗氧化功效成分纳米载体

Tab. 4 Nanocarriers of functional ingredients as antioxidant

功效成分	纳米载体	作用效果
维生素 E	NLC	提高稳定性,可高浓度滞留在表皮层和真皮层
辅酶 Q10	NLC	改善水分散性和光稳定性,增加皮肤滞留量
羟基积雪草苷	脂质体	使功效成分滞留在皮肤,避免进入血液循环引发全身性不良反应
α-硫辛酸	NLC	防止氧化,掩盖不良气味,在皮肤缓慢释放
石榴皮多酚	纳米乳	促进功效成分透过皮肤角质层进入真皮层
棚皮素	NLC	增加功效成分在表皮层和真皮层中的滞留量
虾青素	纳米乳	提高稳定性及生物利用度 ^[29]
原花青素	脂质体	提高稳定性及皮肤透过性,长效缓释 ^[30]
迷迭香精油	SLN、NLC	显著增强抗氧化活性
番茄红素	纳米乳	长效缓释
柚皮素	纳米粒	增加透皮吸收和皮肤滞留
叶黄素	纳米结晶	具有表皮靶向性,避免进入血液循环系统

此外,柚皮素、番茄红素、叶黄素、迷迭香精油经过纳米载体包载均显著增强抗氧化功效^[5,38-40]。

2.4 祛痘功效成分纳米载体 痤疮是一种发生于毛囊及皮脂腺的慢性炎症性皮肤疾病,易发于青春期。祛痘功效成分纳米载体通过调节雄性激素异常分泌、去角质化、抗菌抗炎及祛疤痕,对痤疮有预防和治疗作用。同时,纳米载体有助于祛痘功效成分渗透至毛囊深处,在病灶部位高浓度滞留并缓慢释放,使祛痘效果更加显著。祛痘功效成分纳米载体的研究和应用情况见表 5。

阿达帕林可调节表皮角质形成细胞的分化,在临床上适用于以粉刺、丘疹和脓疱为主要表现的寻常型痤疮治疗,但皮肤耐受性差。阿达帕林纳米凝胶可迅速渗透至皮脂腺深处并在病灶部位释放出功效成分,避免皮肤刺激^[46]。水杨酸可改善毛孔堵塞情况,抑制痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌繁殖,用 NLC 包载水杨酸可避免其直接与皮肤接触,减少水杨酸直接作用皮肤产生红斑、瘙痒、刺痛等^[47]。

罗勒油、丹参酮、黄芩苷、α-倒捻子素、水飞蓟素和灵芝三萜是从天然植物中提取的祛痘功效成分,具有

良好的抗菌消炎作用,但均存在溶解性差、皮肤渗透性差的问题,纳米载体能增加祛痘功效成分在病灶部位的滞留量,提高疗效。 α -倒捻子素高分子纳米粒在粒径约 400 nm 时能沉积在毛囊内发挥治疗痤疮的作用,痤疮患者使用 4 周后,痤疮面积明显减少^[48]。灵芝三萜纳米凝胶比普通凝胶具有更好的抗菌抗炎效果,对大鼠背部的冻伤皮肤消肿、促进冻伤创面愈合的作用更好,且对正常皮肤没有刺激性^[49]。

表 5 祛痘功效成分纳米载体

Tab.5 Nanocarriers of functional ingredients as anti-acne

功效成分	纳米载体	作用效果
阿达帕林	纳米凝胶	渗透至皮脂腺深处,降低皮肤刺激性
阿达帕林	纳米乳	增强痤疮治疗效果,减小副作用 ^[41]
水杨酸	NLC	避免功效成分直接与皮肤接触,降低刺激性
罗勒油	纳米乳	改善稳定性和肤感,增强抗菌功效 ^[42]
丹参酮	NLC	增加皮肤滞留量并在病灶部位长时间聚集 ^[43]
黄芩苷	纳米乳	水分散性好,提高皮肤渗透性和生物利用度 ^[44]
α -倒捻子素	高分子纳米粒	可沉积在毛囊内发挥治疗作用
水飞蓟素	SLN	增强皮肤透过性和滞留性 ^[45]
灵芝三萜	纳米凝胶	显著增强治疗效果,对皮肤无刺激性

2.5 生发功效成分纳米载体 目前,临床上治疗病理性脱发的主要手段是局部使用生发功效成分,如非那雄胺、米诺地尔、度他雄胺、雄激素受体拮抗剂等,这些功效成分具有较大副作用,导致患者药物依从性较差。表 6 总结采用纳米载体输送生发功效成分的研究情况,纳米载体可以促生发功效成分进入毛囊深处,同时减少头皮红肿、瘙痒、干燥、脱屑等不良反应。

表 6 生发功效成分纳米载体

Tab.6 Nanocarriers in functional ingredients for hair growth

功效成分	载体	作用效果
二氢神经鞘氨醇	纳米囊	水分散性好,可进入毛囊深处 ^[50]
米诺地尔	SLN	降低皮肤刺激性,提高透皮吸收效果 ^[51]
Astressin-B	柔性纳米脂质体	提高皮肤渗透力,保持活性稳定性 ^[52]

2.6 防晒功效成分纳米载体 防晒功效成分具有吸收或反射紫外线的作用,可有效预防紫外线对人体的伤害,减少光线性疾病和光老化的发生,然而普遍存在

皮肤刺激性大、光稳定性差的缺点。表 7 总结了防晒功效成分纳米载体的研究和应用情况,从表 7 中可以看到,纳米载体中 SLN、NLC 具有反射和散射紫外线的性质,可充当物理防晒剂与防晒功效成分协同增效,提高防晒效果。

表 7 防晒功效成分纳米载体

Tab. 7 Nanocarriers of functional ingredients as sunscreen

功效成分	载体	作用效果
3,4,5-三甲氧基苯酚素	SLN	充当物理防晒剂,与功效成分协同增效 ^[11]
丁基甲氧基二苯甲酰甲烷,氧基肉桂酸辛酯	SLN	提高防晒效果,减少用量 ^[53]
奥克立林,阿伏苯宗	NLC	协同增效,提高配伍性与稳定性
二乙胺基羟苯甲酰基苯甲基己酯,乙基己基三嗪酮	NLC	增强皮肤粘附性,减少刺激性,提高防晒效果

2.7 多功效成分共输送纳米载体 疾病的发生往往不是由单方面因素引起,多种功效成分相互协同、共同作用才能起到更好的治疗效果。许琦等^[54]发明一种含有润肤美白成分的纳米组合物,该纳米组合物含有苯乙基间苯二酚、抗坏血酸四异棕榈酸酯、维生素 E 等功效成分,具有抑制黑色素和抗氧化双重功效,美白效果显著。金向群等^[55]选用光甘草定、人参皂苷、玫瑰精油、植物鞘氨醇、神经酰胺Ⅲ、生育酚为功效成分,制备出具有美白祛斑功效带正电荷的水包油纳米乳霜,该纳米乳霜不仅能抑制黑色素生成、抗氧化,还能修复皮肤屏障,可以从多方面改善皮肤状况。

3 结束语

纳米载体可将皮肤功效成分靶向输送,同时提高其稳定性和安全性,在经皮给药和化妆品领域显示良好的应用前景。为实现皮肤功效成分纳米载体产业化和广泛应用,在实际研究和应用当中应注意以下几点:①针对皮肤功效成分的理化特性和皮肤治疗需要,选择适宜的纳米载体;②加强基础研究,阐明其与皮肤的相互作用效应及规律,通过 3D 皮肤模型和皮肤细胞模型研究纳米载体的皮肤输送机制,评价其作用功效;③构建完善质量评价体系;④加强工艺技术和设备研究,实现经皮给药纳米载体的产业化。总之,皮肤功效成分纳米载体还有很大的发展空间,随着研究越来越深入广泛,其在预防和治疗皮肤疾病方面将会发挥越来越重要的作用。

参考文献

[1] ROBERT L.Transdermal drug delivery: past progress,

- current status, and future prospects [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(5): 557–558.
- [2] MOJUMDAR E H, GOORIS G S, BARLOW D J, et al. Skin lipids: localization of ceramide and fatty acid in the unit cell of the long periodicity phase [J]. *Biophysical J*, 2015, 108(11): 2670–2679.
 - [3] SEO D H, JUNG J H, LEE J E, et al. Biotechnological production of arbutins (α - and β -arbutins), skin-lightening agents, and their derivatives [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 95(6): 1417–1425.
 - [4] CHOI J K, JANG J H, JANG W H, et al. The effect of epidermal growth factor (EGF) conjugated with low-molecular-weight protamine (LMWP) on wound healing of the skin [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8579–8590.
 - [5] GANESAN P, CHOI D. Current application of phytocompound-based nanocosmeceuticals for beauty and skin therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 1987–2007.
 - [6] JAIN S, PATEL N, SHAH M K, et al. Recent advances in lipid-based vesicles and particulate carriers for topical and transdermal application [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(2): 423–445.
 - [7] MONTENEGRO L, LAI F, OFFERTA A, et al. From nanoemulsions to nanostructured lipid carriers: a relevant development in dermal delivery of drugs and cosmetics [J]. *J Drug Deliv*, 2016, 32: 100–112.
 - [8] PARDEIKE J, HOMMOSS A, MULLER R H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products [J]. *Int J Pharm*, 2009, 366(1/2): 170–184.
 - [9] CHEN H, CHANG X, DU D, et al. Podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles for epidermal targeting [J]. *J Control Release*, 2006, 110(2): 296–306.
 - [10] MULLER R H, RADTKE M, WISSING S A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2002, 242(1/2): 121–128.
 - [11] SONG C, LIU S. A new healthy sunscreen system for human: solid lipid nanoparticles as carrier for 3, 4, 5-trimethoxybenzoylchitin and the improvement by adding vitamin E [J]. *Int J Biol Macromol*, 2005, 36(1/2): 116–119.
 - [12] ESTRACANHOLLI E A, PRACA F S, CINTRA A B, et al. Liquid crystalline systems for transdermal delivery of celecoxib: in vitro drug release and skin permeation studies [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(6): 1468–1475.
 - [13] CHANG D P, BARAUSKAS J, DABKOWSKA A P, et al. Nonlamellar lipid liquid crystalline structures at interfaces [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2015, 222: 135–147.
 - [14] YILIGUMA, YUN T, ZHENG G. Colloidal nanocrystals for electrochemical reduction reactions [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, 485: 308–327.
 - [15] CAGEL M, TESAN F C, Bernabeu E, et al. Polymeric mixed micelles as nanomedicines: achievements and perspectives [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 113: 211–228.
 - [16] ALHAIQUE F, CASADEI M A, CENCETTI C, et al. From macro to nano polysaccharide hydrogels: an opportunity for the delivery of drugs [J]. *J Drug Deliv*, 2016, 32: 88–99.
 - [17] CHEN M, GUPTA V, ANSELMO A C, et al. Topical delivery of hyaluronic acid into skin using SPACE-peptide carriers [J]. *J Control Release*, 2014, 179(1): 67–74.
 - [18] MARTINS M, AZOIA N G, SHIMANOVICH U, et al. Design of novel BSA/hyaluronic acid nanodispersions for transdermal pharma purposes [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(5): 1479–1488.
 - [19] 李霞, 田仁德, 许琦, 等. 神经酰胺 III B 纳米脂质体的制备及功效评价 [J]. *日用化学工业*, 2016, 46(9): 514–518.
 - [20] KHAMENEH B, HALIMI V, JAAFARI M R, et al. Safranal-loaded solid lipid nanoparticles: evaluation of sunscreen and moisturizing potential for topical applications [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(1): 58–63.
 - [21] NOOR N M, KHAN A A, HASHAM R, et al. Empty nano and micro-structured lipid carriers of virgin coconut oil for skin moisturisation [J]. *IET Nanobiotechnol*, 2016, 10(4): 195–199.
 - [22] BERNARDI D S, PEREIRA T A, MACIEL N R, et al. Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: *in vitro* and *in vivo* assessments [J]. *J Nanobiotechnol*, 2011, 9(1): 44–52.
 - [23] WANG W P, HUL J, SUI H, et al. Glabridin nanosuspension for enhanced skin penetration: formulation optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(5): 252–257.
 - [24] SUN Y, XIA Z, ZHENG J, et al. Nanoemulsion-based delivery systems for nutraceuticals: influence of carrier oil type on bioavailability of pterostilbene [J]. *J Funct Foods*, 2015, 13: 61–70.
 - [25] RIGON R B, FACHINETTI N, SEVERINO P, et al. Skin delivery and *in vitro* biological evaluation of trans-resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for skin disorder therapies [J]. *Molecules*, 2016, 21(1): E116.
 - [26] 刘卫, 陈家铃, 周银泉, 等. 一种美白抗氧化的 α -熊果苷纳米组合物及其制备方法和应用: 201711058551.3 [P]. 2018-01-10.
 - [27] KIM B S, NA Y G, CHOI J H, et al. The improvement of skin whitening of phenylethyl resorcinol by nanostructured lipid carriers [J]. *Nanomaterials*, 2017, 7(9): pii: E241.
 - [28] LI J C, ZHU N, ZHU J X, et al. Self-assembled cubic liquid crystalline nanoparticles for transdermal delivery of paeonol [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3298–3310.

- [29] AFFANDI M M R M M, JULIANTO T, MAJEED A. Development and stability evaluation of Astaxanthin nanoemulsion[J]. Asian J Pharm Clin Res, 2011, 4(1): 143-148.
- [30] GUO F, LIN M, GU Y, et al. Preparation of PEG-modified proanthocyanidin liposome and its application in cosmetics[J]. Eur Food Res Technol, 2015, 240(5): 1013-1021.
- [31] ABLA M J, BANGA A K. Formulation of tocopherol nano-carriers and *in vitro* delivery into human skin[J]. Int J Cosmet Sci, 2014, 36(3): 239-246.
- [32] 姜霞, 陈思渊, 刘卫. 辅酶 Q10 纳米结构脂质载体的制备及皮肤靶向性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(12): 932-936.
- [33] CHEN S, LIU W, WAN J, et al. Preparation of Coenzyme Q10 nanostructured lipid carriers for epidermal targeting with high-pressure microfluidics technique[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39(1): 20-28.
- [34] WANG H, LIU M, SONG D. Optimization of madecassoside liposomes using response surface methodology and evaluation of its stability[J]. Int J Pharm, 2014, 473(1/2): 280-285.
- [35] WANG J, XIA Q. Alpha-lipoic acid-loaded nanostructured lipid carrier: sustained release and biocompatibility to HaCaT cells *in vitro* [J]. Drug Deliv, 2013, 21(5): 328-341.
- [36] BACCARIN T, LEMOS-SENNA E. Potential application of nanoemulsions for skin delivery of pomegranate peel polyphenols[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2017, 18(8): 3307-3314.
- [37] GUO C, YANG C, LI Q, et al. Development of a quercetin-loaded nanostructured lipid carrier formulation for topical delivery[J]. Int J Pharm, 2012, 432(1/2): 292-298.
- [38] 刘卫, 郭凤凤, 许琦, 等. 一种柚皮素组合物及其制备方法和应用; 20161057423.8[P]. 2016-12-14.
- [39] BUTNARIU M V. The use of some nanoemulsions based on aqueous propolis and lycopene extract in the skin's protective mechanisms against UVA radiation[J]. J Nanobiotechnol, 2011, 9(1): 3.
- [40] MITRI K, SHEGOKAR R, GOHLA S, et al. Lutein nanocrystals as antioxidant formulation for oral and dermal delivery[J]. Int J Pharm, 2011, 420(1): 141-146.
- [41] PRASAD S, MUKHOPADHYAY A, KUBAVAT A, et al. Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: a randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2012, 78(4): 459-467.
- [42] VIYOCH J, PISUTTHANAN N, FAIKREUA A, et al. Evaluation of *in vitro* antimicrobial activity of Thai basil oils and their micro-emulsion formulas against propionibacterium acnes[J]. Int J Cosmet Sci, 2006, 28(2): 125-133.
- [43] 郑娟, 沈成英, 庞建云, 等. 丹参酮 IIA 纳米结构脂质载体的处方优化及其体外透皮研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17): 3232-3238.
- [44] 王川, 赵雪梅, 郝吉福, 等. 新技术和新剂型改善黄芩苷生物利用度的研究进展[J]. 中成药, 2012, 34(3): 545-549.
- [45] SHROTRIYA S N, VIDHATE B V, SHUKLA M S. Formulation and development of Silybin loaded solid lipid nanoparticle enriched gel for irritant contact dermatitis[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2017, 41: 164-173.
- [46] GUO C, KHENGAR R H, SUN M et al. Acid-responsive polymeric nanocarriers for topical adapalene delivery[J]. Pharm Res, 2014, 31(11): 3051-3059.
- [47] HUANG Y, LI Y, FAN H, et al. Preparation and characterization of salicylic acid-loaded microcapsules as delivery systems for cosmetics[J]. Integrated Ferroelectrics, 2014, 152(1): 22-28.
- [48] PAN-IN P, WONGSOMNOON A, KOKOL C, et al. Depositing α -mangostin nanoparticles to sebaceous gland area for acne treatment[J]. J Pharmacol Sci, 2015, 129(4): 226-232.
- [49] SHEN C Y, DAI L, SHEN B D, et al. Nanostructured lipid carrier based topical gel of Ganoderma Triterpenoids for frostbite treatment[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(6): 454-460.
- [50] 周华锋, 严泽民, 夏强, 等. 一种二氢神经鞘氨醇纳米囊乳液及其制备方法和应用; 201510123538.6[P]. 2015-06-03.
- [51] PADOIS K, CANTIENI C, BERTHOLLE V, et al. Solid lipid nanoparticles suspension versus commercial solutions for dermal delivery of minoxidil[J]. Int J Pharm, 2011, 416(1): 300-304.
- [52] 李欣. 一种含 astressin-B 的化妆品及其制备方法; 201310128274.4[P]. 2013-08-07.
- [53] NICULAE G, BADEA N, MEGHEA A, et al. Coencapsulation of butyl-methoxydibenzoylmethane and octocrylene into lipid nanocarriers: UV performance, photostability and *in vitro* release[J]. Photochem Photobiol, 2013, 89(5): 1085-1094.
- [54] 许琦, 吕萌, 刘卫, 等. 一种含有润肤美白成分的纳米组合物及其制备方法和应用; 201710119938.9[P]. 2017-04-26.
- [55] 金向群, 苏润萍, 郭彧, 等. 具有美白祛斑功效带正电荷的水包油纳米乳霜及制备方法; 201611000114.1[P]. 2017-02-15.