

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.01.13

固体脂质纳米(SLNs)在抗寄生虫 药物中应用的研究进展

严媛媛,周凯翔,李超,程古月*,谢书宇*

(华中农业大学国家兽药残留基准实验室(HZAU)/国家兽药安全评价实验室/农业部畜禽产品质量安全风险实验室,武汉 430070)

[收稿日期] 2019-10-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 01-0073-07 [中图分类号] S859.7

[摘要] 基于抗寄生虫药物应用面临的问题以及在预防和治疗寄生虫病中的重要作用,固体脂质纳米(SLNs)因其独特的优势成为当前研究的热点。从SLNs可以提高抗寄生虫药物的口服吸收、增强胞内感染治疗疗效、提高药物安全性和渗透性能以及靶向性传递等四个方面阐述了目前SLNs在抗寄生虫药物传递中的研究现状,为后续进一步研究提供参考。

[关键词] 固体脂质纳米;抗寄生虫药物;口服吸收;胞内传递

Research Progress of Application of Solid Lipid Nanoparticles(SLNs) in Antiparasitic Drugs

YAN Yuan-yuan, ZHOU Kai-xiang, LI Chao, CHENG Gu-yue*, XIE Shu-yu*

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues(HZAU), MOA Key Laboratory for the Detection of Veterinary Drug Residues and MOA Laboratory for Risk Assessment of Quality and Safety of Livestock and Poultry Produce, Huangzhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Corresponding authors: XIE Shu-yu, E-mail: snxsy1@126.com; CHENG Gu-yue, E-mail: chengguyue@mail.hzau.edu.cn

Abstract: Based on the current problems faced by antiparasitic drugs and its important role in the prevention and treatment of parasitic diseases, solid lipid nanoparticles (SLNs) has become a research hotspot because of its unique advantages. In order to provide reference for further studies, the current research status of SLNs in anti-parasitic drugs was described from four aspects, including improving oral absorption of antiparasitic drugs, enhancing therapeutic effect of intracellular infection, improving drug safety, osmotic performance and targeted delivery of SLNs.

Key words: solid lipid nanoparticles (SLNs); antiparasitic drugs; oral absorption; intracellular delivery

基金项目:国家重点研发计划专项“畜禽重要病原耐药性检测与控制技术研究”(2016YFD0501309)

作者简介:严媛媛,硕士研究生,从事兽药制剂研究。

通讯作者:谢书宇, E-mail: snxsy1@126.com; 程古月, E-mail: chengguyue@mail.hzau.edu.cn

寄生虫病是一种严重危害畜牧业发展和人类健康的重要传染性疾病。寄生虫可通过皮肤或经口侵入机体,可以在畜禽之间以及畜禽与人之间传播,被感染家畜常表现为生长缓慢,食欲不振,给畜牧业造成了巨大的经济损失。同时,寄生虫也严重危害了人类健康,被感染人出现劳动力丧失、残疾等严重疾病,甚至导致死亡。据美国农业部统计,寄生虫造成的经济损失约占畜牧业总值的 8.3%^[1]。鉴于目前中国的养殖技术、兽医诊断水平及药物防治技术与美国有一定的差距,估计我国由于寄生虫病产生的经济损失很可能远高于美国。此外,有部分寄生虫是人兽共患病原,这也给人类健康也造成了潜在的威胁。据报道,目前我国已知寄生虫种类为 2169 种,包括棘头虫 10 种、绦虫 150 种、吸虫 373 种、原虫 203 种、线虫 404 种、节肢动物 1030 种^[1]。寄生虫病一直存在人类社会,据统计全球每年有 20 亿人受到寄生虫感染的威胁,包括丝虫、钩虫、鞭虫、蛔虫和血吸虫等寄生虫的影响^[2]。许多寄生虫可以导致慢性衰弱性疾病甚至死亡。如今,随着经济和科技的不断发展,通过对环境卫生的改善和对家畜生活环境的控制,许多寄生虫的感染比率都有所降低,但这不足以去根除寄生虫,部分存在人兽共患风险的寄生虫(例如锥虫、利什曼原虫、疟原虫等)的感染率依旧居高不下。依据世界卫生组织 WHO 的统计,全世界有七百万到八百万的人感染了锥虫,主要分布在拉丁美洲。同时,一些土源性寄生虫的威胁也不容小觑。据报道,2016 年全球有 15 亿人受到土源性蠕虫感染的威胁^[3]。由此可见,寄生虫的感染给全球的畜牧业和人类健康带来了沉重的负担。

目前,对于寄生虫的预防和治疗的最主要和最有效的方式依旧是使用抗寄生虫药物,并且目前使用的大多数的抗寄生虫药物都是在 50 多年前开发的。由于长时间使用这些有限的抗寄生虫药物,导致药物的耐药性问题逐渐严重^[4]。除耐药性的问题之外,抗寄生虫药物本身的理化性质也制约了该类药物的使用。目前对于寄生虫的防治,有效的抗寄生虫的疫苗较少,抗寄生虫药物的研发难度越来

越大,发现新化合物的几率和可能性更小^[5],因此利用药物递送系统来提高现有抗寄生虫药物的有效性和安全性越来越重要。药物递送系统是通过采用多学科手段将药物输送至靶部位。近年来,研究发现新型药物递送系统对于克服抗寄生虫药物使用中存在的问题具有独特的优势。例如,一些研究报道纳米制剂可以提高抗寄生虫药物的吸收,减小药物的不良反应,实现抗寄生虫药物的靶向治疗作用等^[6]。因此,新型药物递送系统的开发是目前比较实用且比较快速的方式。

固体脂质纳米 (Solid Lipid Nanoparticles, SLNs) 作为新型胶体纳米药物递送系统,由于其生物兼容性好、生产成本低廉和易规模化生产等优势而受到广泛关注。SLNs 的多种优势使其成为脂质体和多聚纳米等其他胶体载体的有效替代品,并且具有有竞争力的成本效益^[7]。本文讨论了 SLNs 的优势及其在抗寄生虫药物传递中的研究现状及应用前景,以便为未来的研究提供思路,为畜禽寄生虫疾病治疗提供高效的兽药产品。

1 常用抗寄生虫药物及其存在的问题

抗寄生虫药物至今仍是预防和治疗寄生虫感染的主要手段,同时科研工作者依旧在寻找其他方法。疫苗被认为是用来预防传染性疾病的良好方法,寄生虫病作为传染性疾病,寄生虫疫苗的研发也成为近年来的研究热点。虽然目前对于寄生虫的疫苗研发很是热门且不计其数,并且在过去十年中蛋白质分离和表征、免疫学技术、基因克隆方法和重组 DNA 技术领域有了很大的进展,但因寄生虫的特殊致病机理,目前寄生虫疫苗还是罕见的^[8]。同时,研发抗寄生虫药物的花费较高且周期漫长,当前抗寄生虫药物的研发也少有重大突破^[4,9]。除了经典的抗寄生虫药物以外,许多中药制剂也都发现有抗虫效果。例如,苦楝皮的乙醇提取物对蛔虫有效;槟榔中的槟榔碱对绦虫有效;南瓜子中的南瓜子丙酮提取物对血吸虫有较好疗效;青蒿提取物蒿甲醚对日本血吸虫有效果。目前常见的抗寄生虫药物有阿苯达唑、伊维菌素、吡喹酮、氯硝硫胺等详见表 1。鉴于上述原因,利用 SLNs 技

术将老的药物新用,以提高抗寄生虫药物的疗效是值得关注的。

抗寄生虫药物作为预防和治疗寄生虫的主要方式,依旧存在诸多问题。大多数抗寄生虫药物都是难溶于水且溶解性较差的药物,这样的理化性质

导致口服药物的生物利用度较低,使这些药物对于非肠道寄生虫以及可以移行的肠道寄生虫幼虫的效果较差。面对抗寄生虫药物现存的问题,利用新型高效的药物递送系统提高抗寄生虫药物的有效性和安全性尤为重要。

表 1 常见的抗寄生虫药物
Tab 1 Commom antiparasitic durgs

种类	分类	药物
抗蠕虫药物	驱线虫药物	抗生素类(伊维菌素、多拉菌素、阿维菌素、莫西菌素)苯并咪唑类(阿苯达唑、氧阿苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、非班太尔)咪唑并噻嗪类(左旋咪唑、四咪唑)四氢嘧啶类(噻嘧啶、甲噻嘧啶、羟嘧啶)有机磷化合物(敌百虫)其他(哌嗪、乙胺嗪、碘噻青胺)
	驱绦虫药	吡喹酮、依西太尔、氢溴酸槟榔碱、氯硝硫胺、硫双二氯酚、丁萘米、溴羟苯酰苯胺、苯并咪唑
	驱吸虫药	吡喹酮、硫双二氯酚、硝氯酚碘醚柳胺、三氯苯达唑、硝碘酚脒
	驱血吸虫	吡喹酮、硝氯氰酯、硝氯氰胺、六氯对二甲苯
抗原虫药物	抗球虫药	马杜霉素、地克珠利、氨丙啉、氟喹啉、磺胺类、常山酮
	抗锥虫药	三氮脒、喹啉胺
	抗梨形虫	三氮脒、双脒苯脒、间脒苯脒、硫酸喹咪脒
	抗滴虫药	甲硝唑、地美硝唑
中药	驱蛔虫	苦楝皮
	驱绦虫	槟榔
	驱血吸虫	南瓜子、青蒿
	驱球虫	常山、白头翁

2 SLNs 的优势

SLNs 作为 20 世纪 90 年代新兴纳米载体的一个类型,与普通制剂相比具有促吸收、提高稳定性、缓释、使用途径多样且方便等优势。与其他常规纳米制剂相比,SLNs 具有安全系数高,生物相容性好,保护药物免受生物环境降解,控制和靶向药物输送,改善药物的生物利用度^[10],提高药物的适口性,减轻或避免药物对机体的刺激,降低药物的给药频率以及减低药物毒性等优点^[11]。

由于 SLNs 基质是生物安全性好且易降解的物质,因此适用于各种给药途径,包括口服给药、透皮给药、肺部给药、直肠给药、鼻腔给药、眼部给药等。研究显示,SLNs 可以更好的保护活性成分免受降解,并且具有调节释放曲线的可能。SLNs 的显著优势是提高生物相容性、储存稳定性和防止掺入的

药物降解^[11]。SLNs 的优势还包括以下几个方面:(1) SLNs 由于小尺寸的原因可以绕过脾脏和肝脏的代谢以及网状内皮系统的细胞吞噬;(2) 外层的基质可以提供更高的稳定性;(3) 提高难溶性药物的生物利用度;(4) 降低药物的氧化降解,减少药物的降解以及泄露;(5) 显著的缓释性能^[7]。由于上述的作用及优势,SLNs 在新型制剂开发上有巨大的前景。

3 SLNs 技术在抗寄生虫药物中应用的研究进展

SLNs 已经被用于治疗寄生虫感染的研究,可以将药物递送到寄生虫所在的人和动物体内的特定靶标,例如血细胞、淋巴和某些被寄生虫所寄生的组织;同时提高药物的口服生物利用度;增强药物治疗胞内细菌和寄生虫的疗效;降低某些药物的毒性和增加用于治疗体表寄生虫药物的渗透

性^[12]。随着研究的不断深入,SLNs 的独特优势为抗寄生虫药物药效最大化提供了有效途径。

3.1 SLNs 促进药物的口服吸收 口服给药是最普遍和主要的给药途径,全部药物中约 74% 的药物都是口服给药的^[13],同时也是当今药物输送市场的主要部分。口服药物与其他给药途径相比具有更大的便利性,但是口服之后,大部分药物的活性经过胃肠道的环境之后会使药物的部分性质发生改变,胃内的化学成分和酶可使药物降解从而使药物的吸收减少,导致口服生物利用度差和生物活性偏低^[14]。目前大部分抗寄生虫药物都存在溶解性低和生物利用度低等问题,例如吡喹酮、氯硝柳胺、阿苯达唑、芬苯达唑、甲苯咪唑、伊维菌素、三氯苯达唑;一些抗疟疾药物蒿甲醚、甲氟喹;抗原虫药物二氧噻嗪以及乙胺嘧啶等^[15]。通过 SLNs 技术可以提高这些药物的口服吸收,例如, Aminpour 等采用微乳液法制备了含有阿苯达唑的 SLNs,相比游离形式的阿苯达唑,对囊性棘球虫呈现出更显著的治疗效果^[16]。

SLNs 可以提高部分抗寄生虫药物的生物利用度。Rehman 等对氯硝硫胺的 SLNs 粒子的体内药代动力学研究显示,SLNs 颗粒制剂(NFM-3)的最高血药浓度比商业产品增加 2.15 倍,而相对生物利用度提高了 11.08 倍。研究显示,SLNs 有增加药物溶解性、渗透性和生物利用度的效果^[17]。本课题组制备的吡喹酮氢化蓖麻油 SLNs 提高了吡喹酮的生物利用度,SLNs 通过口服给药和皮下给药生物利用度分别提高了 14.9 倍和 16.1 倍,药物的平均停留时间从 7.7 h 和 6.6 h 延长至 95.9 h 和 151.6 h^[18]。Radwan 等制备吡喹酮 SLNs 并进行了研究,发现 SLNs 增强了吡喹酮的生物利用度和抗血吸虫效果,延长其在体循环中停留的时间,并且具有安全性^[19]。另外 Souza 等研究表明,吡喹酮 SLNs 可以提高对血吸虫的治疗效果并且可以降低吡喹酮的副作用^[20]。Silva 等研究表明吡喹酮纳米混悬液极大地改变了体内囊尾蚴的高能代谢,改善了靶细胞对药物的吸收^[21]。本课题组研究显示 SLNs 颗粒混悬液显著增强了吡喹酮对绦虫的治疗

功效^[18]。虽然目前对于 SLNs 颗粒可以提升生物利用度的机制并未完全解释清楚,但是 SLNs 提高药物生物利用度以及吸收的理论已被广泛接受^[22]。

3.2 SLNs 增强药物对胞内感染的治疗疗效和药物安全性 抗寄生虫药物对于细胞内寄生虫的药效主要取决于细胞内寄生虫微环境中的药物浓度而不是宿主循环中的药物浓度。SLNs 对治疗细胞内感染具有一定的潜力,纳米药物在到达感染部位时,可以通过膜融合,内吞膜裂缝通道等多种途径摄入被感染的细胞,提高了药物在细胞内的浓度并维持了有效浓度的时间,显著提高了胞内感染的治疗效果^[23]。因此 SLNs 对某些原虫引起的寄生虫感染具有良好的疗效,包括利什曼原虫、疟原虫、锥虫等原虫。Omwoyo 等用 SLNs 负载的双氢青蒿素增强了药物的体内外功效^[24]。

此外,SLNs 也提高了某些抗寄生虫药物的安全性。巴龙霉素是一种主要用于抗利什曼原虫的氨基糖苷类药物,对皮肤利什曼原虫以及内脏利什曼原虫都有效果。但是巴龙霉素的理化性质导致药物安全性较低,治疗时间短,使其在感染部位浓度太低效果较差。Heidari 等制备了巴龙霉素的 SLNs 制剂,不仅提高了巴龙霉素对利什曼原虫的治疗效果^[25],还提高了巴龙霉素的安全性。SLNs 降低了部分抗寄生虫药物的毒性,并使之更加安全。例如吡喹酮是治疗绦虫和吸虫的主要药物之一,但吡喹酮有会导致恶心、呕吐、头痛和肝肿大等副作用。Omar 等研究发现吡喹酮 1500 mg/kg 连续给药六周后在大鼠中诱导肝毒性以及细胞毒性,通过试验发现游离吡喹酮比包封入 SLNs 的吡喹酮有更高的细胞毒性^[26]。

3.3 SLNs 提高药物的渗透性能 除常见的胃肠道寄生虫外,皮肤寄生虫病也是数量较大且具有严重危害的一类寄生虫病,包括常见的疥螨、蝇蛆病、潜蚤病、虱病、钩虫相关皮肤幼虫移行症和皮肤线虫病。

皮肤是人体面积最大及最容易接触的器官,因此药物可以经皮吸收。透皮给药使药物通过皮肤

层扩散到体循环,从而产生治疗效果。透皮给药可以以固定的速率将药物通过皮肤输送到血液循环中,避免药物进入胃环境而被降解,也避免了首过效应,可提供稳定的血浆浓度增加患者的依从性。但是可以用来做透皮制剂的药物要求较高,例如高脂溶性药物才可以穿过角质层,且在储存应用期间要有良好的稳定性^[27]。SLNs 被认为是非常有吸引力的皮肤药物载体,SLNs 颗粒的纳米尺寸使颗粒与角质层可以紧密接触。皮肤使用 SLNs 有以下优点,对活性成分进行保护;允许皮肤使用在传统半固体制剂中运输的不稳定分子;提高生物利用度,促进皮肤的渗透以及保留。据报道,SLNs 可以保留其他胶体载体的有益特性,在储存过程中物理和化学稳定性、毒性、负载能力(LC)、生产规模、目标导向释放性能和可行性方面有较强的优势^[28]。此外 SLNs 有增加皮肤水合作用的闭塞性质^[29],与此同时,小尺寸的 SLNs 可以让颗粒与角质层接触更加紧密^[30],这增加了药物可以渗透入皮肤的量。目前,已经有 SLNs 提高了某些药物经的皮肤摄取效率,包括氟康唑、异维 A 酸、喷昔洛韦等^[31-32]。伊维菌素是一种广谱抗寄生虫药物,可以治疗很多外寄生虫,且效果较好,但据报道,当伊维菌素以高剂量使用时,会引起较大的副作用。疥疮是由疥螨虫引起的严重寄生虫病,而局部应用伊维菌素对该病具有良好的疗效,研究结果显示负载伊维菌素的 SLNs 在切除的大鼠皮肤上的累积渗透显著增加^[33],该研究表明了 SLNs 在体外寄生虫感染治疗上前景。

SLNs 应用在抗体表寄生虫或许是一个比较好的方法,SLNs 可以提高透皮制剂的渗透性^[34],减少药物全身吸收所产生的副作用^[35]。目前抗寄生虫药物的透皮制剂较少,SLNs 颗粒在表皮的良好吸收给抗寄生虫制剂的研发提供了新思。将 SLNs 作为透皮剂的形式,为抗寄生虫药物开辟了新思路,对于寄生于表皮和真皮的且难以治疗的寄生虫有重大意义。

3.4 SLNs 的靶向作用 SLNs 已经被用作组织的靶向载体,并且可靶向于不同的组织^[36],包括脑、

肝、淋巴、肺部、皮肤和肿瘤等。SLNs 的靶向性能使其在抗寄生虫方面也发挥了优势,除普通寄生在肠道以及皮肤的寄生虫外,部分寄生虫也寄生于特殊的部位,包括心脏、肺、脑以及肾脏,尤其是寄生在脑部的寄生虫难以治疗,原因是血脑屏障会对部分药物进行阻拦。因此寄生虫感染靶向治疗具有巨大市场需求,尽管目前对于 SLN 靶向治疗寄生虫鲜有报道,但是 SLNs 的靶向性能为抗寄生虫药物进入特定组织提供了希望。

4 结 语

SLNs 因其有良好的生物相容性和较好的耐受性,同时可以克服抗寄生虫药物的低溶解性和生物利用度较低的问题而具有巨大发展前景。随着抗寄生虫药物的大量和长期使用,导致抗药性越来越严重,可选择用于治疗某些寄生虫的药物越来越少,药物的治疗效果越来越不理想。因此,利用新型药物递送系统提高现有药物的有效性就非常必要和迫切。SLNs 的优势使其可能成为诸多药物的高效递送系统。SLNs 在不同的给药途径的优势也给 SLNs 在抗寄生虫药物的新制剂开发提供了更新更广的思路。尽管当前 SLNs 制剂依旧处于研究状态,有一些难题还有待解决和攻破,例如药物的封装率较低,载药量有限,以及储存期间的药物的渗漏性问题。针对这些问题,目前又开发了 SLNs 的第二代,即为纳米结构脂质载体,以克服 SLNs 存在的缺点。随着对 SLNs 的进一步研究以及相关技术的进一步发展,相信未来 SLNs 在抗寄生虫应用领域具有广阔的开发前景。

参考文献:

- [1] 马广鹏,张龙现,齐萌. 巨大经济损失及其公共卫生防控漏洞——对动物寄生虫危害性的重新审视[J]. 中国动物保健, 2009, 11(7):32-37.
Ma G P, Zhang L X, Qi M. The huge economic loss and its public health prevention and control loopholes—Re-examination of the harmfulness of animal parasites[J]. Chinese Journal of Animal Health, 2009, 11(7):32-37.
- [2] Srivastava M, Misra - Bhattacharya S. Overcoming drug resistance for macro parasites[J]. Future Microbiology, 2015, 10(11):

1783 – 1789.

- [3] Organization W H. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases [J]. Geneva Switzerland WHO, 2011, 7 (4244): 596 – 596.
- [4] Date A A, Joshi M D, Patravale V B. Parasitic diseases: Liposomes and polymeric nanoparticles versus lipid nanoparticles [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2007, 59(6): 505 – 521.
- [5] Adhikari P, Pal P, Das A K, *et al.* Nano lipid – drug conjugate: An integrated review [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 529(1/2): 629 – 641.
- [6] 武 曲, 霍美蓉, 周建平. 新型药物递送系统研究新进展 [J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(2): 97 – 104.
Wu Q, Huo M R, Zhou J P. New progress in the research of new drug delivery systems [J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2013, 44(2): 97 – 104.
- [7] Mishra V, Bansal K K, Verma A, *et al.* Solid lipid nanoparticles: Emerging colloidal nano drug delivery systems [J]. Pharmaceutics, 10(4): 191 – 197.
- [8] Vercruyse J, Knox D P, Schettters T P M, *et al.* Veterinary parasitic vaccines: Pitfalls and future directions [J]. Trends in Parasitology, 2004, 20(10): 488 – 492.
- [9] Adhikari P, Pal P, Das A K, *et al.* Nano lipid – drug conjugate: An integrated review [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 529(1/2): 629 – 641.
- [10] Omwoyo W N, Ogutu B, Oloo F, *et al.* Preparation, characterization, and optimization of primaquine – loaded solid lipid nanoparticles [J]. International Journal of Nanomedicine, 2014, 9(1): 3865.
- [11] Müller R H, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLNs) for controlled drug delivery – a review of the state of the art [J]. European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, 1998, 45(2): 149 – 155.
- [12] Ali H, Singh S K. Biological voyage of solid lipid nanoparticles: a proficient carrier in nanomedicine [J]. Ther Deliv, 2016, 7(10): 691 – 709.
- [13] Marwah H, Garg T, Goyal A K, *et al.* Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery [J]. Drug Delivery, 2014, 23(2): 1 – 15.
- [14] Farhan S M, Mubashar R, Shoaib S H, *et al.* Advancements in the oral delivery of docetaxel: challenges, current state – of – the – art and future trends [J]. International Journal of Nanomedicine, 2018, Volume 13: 3145 – 3161.
- [15] Lindenberg M, Kopp S, Dressman J B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system [J]. European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, 2004, 58(2): 265 – 278.
- [16] Aminpour S, Rafiei A, Jelowdar A, Kouchak M. Evaluation of the protoscolicidal effects of albendazole and albendazole loaded solid lipid nanoparticles [J]. Iran J Parasitol, 2019, 14(1): 127 – 135.
- [17] Rehman M U, Khan M A, Khan W S, *et al.* Fabrication of Niclosamide loaded solid lipid nanoparticles: *in vitro* characterization and comparative *in vivo* evaluation [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017, 46(8): 1 – 9.
- [18] Wen Z Z, Xie S, Bao L P, *et al.* Solid lipid nanoparticle suspension enhanced the therapeutic efficacy of praziquantel against tapeworm [J]. International Journal of Nanomedicine, 2011: 2367 – 2374.
- [19] Radwan A, El – Lakkany N M, William S, *et al.* A novel praziquantel solid lipid nanoparticle formulation shows enhanced bioavailability and antischistosomal efficacy against murine *S. mansoni* infection [J]. Parasit Vectors, 2019, 12(1): 304.
- [20] Souza A L R D, Andreani T, De Oliveira R N, *et al.* *In vitro* evaluation of permeation, toxicity and effect of praziquantel – loaded solid lipid nanoparticles against *Schistosoma mansoni* as a strategy to improve efficacy of the schistosomiasis treatment [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 463(1): 31 – 37.
- [21] Silva L D, Arrúa, Eva Carolina, Pereira D A, *et al.* Elucidating the influence of praziquantel nanosuspensions on the *in vivo* metabolism of *Taenia crassiceps cysticerci* [J]. Acta Tropica, 2016, 116: 100 – 105.
- [22] Rostami E, Kashanian S, Azandaryani A H, *et al.* Drug targeting using solid lipid nanoparticles [J]. Chemistry and Physics of Lipids, 2014, 181: 56 – 61.
- [23] 周凯翔, 李 超, 王晓芳, 等. 纳米技术提高抗菌药物治疗胞内菌感染的研究进展 [J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(3): 58 – 66.
Zhou K X, Li C, Wang X F, *et al.* Research progress of nanotechnology to improve antibacterial drugs for treatment of intracellular bacterial infection [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2018, 52(03): 58 – 66.
- [24] Omwoyo W N, Melariri P, Gathirwa J W, *et al.* Development, characterization and antimalarial efficacy of dihydroartemisinin loaded solid lipid nanoparticles [J]. Nanomedicine Nano-technology Biology & Medicine, 2016, 12(3): 801 – 809.
- [25] Heidari – Kharaji M, Taheri T, Doroud D, *et al.* Solid lipid

- nanoparticle loaded with paromomycin; *in vivo* efficacy against *Leishmania tropica* infection in BALB/c mice model[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100(16):7051–7060.
- [26] Omar, Elmesallamy A, GelSeassa. Comparative study of the hepatotoxic, genotoxic and carcinogenic effects of praziquantel distocide & the natural myrrh extract Mirazid on adult male albino rats[J]. Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 2005, 35(1):313.
- [27] Citrome Leslie, Zeni Courtney M, Correll Christoph U. Patches: established and emerging transdermal treatments in psychiatry [J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2019, 80(4):43–55.
- [28] Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(2/3):83–101.
- [29] Lauterbach A, Müller – Goymann, Christel C. Applications and limitations of lipid nanoparticles in dermal and transdermal drug delivery via the follicular route[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2015, 97:152–163.
- [30] G. Kakadia P,R. Conway B. Lipid nanoparticles for dermal drug delivery[J]. Current Pharmaceutical Design, 2015, 21(20):2823–2830.
- [31] Pradhan M, Singh D, Singh M R. Development characterization and skin permeating potential of lipid based novel delivery system for topical treatment of psoriasis [J]. Chemistry and Physics of Lipids, 2015, 186:9–16.
- [32] Liu J,Hu W,Chen H,*et al.* Isotretinoin – loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 328(2):191–195.
- [33] Guo D, Dou D, Li X, *et al.* Ivermectin – loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour [J]. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 2017, 2(1):1–8.
- [34] Jennings V, Gysler A, Schäfer – Korting M, *et al.* Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin [J]. European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics, 2000, 49(3):211–218.
- [35] Garcês A, Amaral M H,Lobo J M S,*et al.* Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 112:159–167.
- [36] Natarajan J, Baskaran M, Humtsoe L C, *et al.* Enhanced brain targeting efficacy of Olanzapine through solid lipid nanoparticles [J]. Artificial Cells Nanomedicine & Biotechnology, 2016, 45(2):1926–1934.

(编辑:李文平)