

· 综述 ·

驱蚊剂的研究新进展

陈昕璐¹, 台宗光^{1,2}, 朱全刚², 高 申¹ (1. 海军军医大学附属长海医院, 上海 200433; 2. 上海市皮肤病医院, 上海 200443)

[摘要] 蚊子是多种疾病的生物媒介, 蚊媒传染病在热带地区是严重的公共卫生问题。随着蚊子对杀虫剂抗药性的日益严重, 使得对蚊媒传染病的控制逐渐变得困难。驱蚊剂的应用不仅能够在一定程度上控制蚊媒传染病的传播, 还能够减少杀虫剂使用, 缓解所带来的环境压力。对近年来新型驱蚊剂的研究进展进行介绍和总结, 以期对驱蚊剂的进一步发展提供参考。

[关键词] 驱蚊剂; 蚊媒传染病; 现状; 展望

[文章编号] 2097-2024(2023)02-0081-05

[DOI] [10.12206/j.issn.2097-2024.202103036](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202103036)

Advances in mosquito repellents

CHEN Xinlu¹, TAI Zongguang^{1,2}, ZHU Quanguang², GAO Shen¹ (1. Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai 200443, China)

[Abstract] Mosquitoes are the biological vectors of many diseases. Mosquito-borne infectious diseases are serious public health problems in tropical areas. With the increasing resistance of mosquitoes to insecticides, it becomes difficult to control mosquito-borne infectious diseases. The application of mosquito repellents can not only control the spread of mosquito-borne infectious diseases to a certain extent, but also reduce the use of insecticides and relieve the environmental pressure. This paper introduces and summarizes the research progresses of new mosquito repellents in recent years to provide reference resource for the further development of mosquito repellents.

[Key words] mosquito repellent; mosquito-borne infectious disease; present situation; prospect

随着全球气候变暖、生态环境恶化, 蚊媒传染病的自然疫源区在不断扩大, 疾病的流行频度也在不断增强, 蚊媒传染病的发病率呈现出上升趋势^[1]。蚊媒传染病是严重危害人类健康的公共安全问题, 其中登革热是中国, 也是全球最严重的蚊媒传染病。全球平均每年有 3.9 亿人感染登革热^[2], 中国 2019 年登革热的发病率为 1.5888/10 万, 总发病人数达 22188 例。除此之外, 疟疾^[3]、流行性乙型脑炎、黄热病、寨卡病毒病等蚊媒传染病频繁的局部爆发也给地区公共卫生安全带来了巨大的压力^[4]。再者, 边防线上的广大指战员, 因作战需要长时间驻守野外, 蚊子的袭击对部队的作战和休息有极大影响。因此, 世界各国军队均重视驱蚊剂的研究开发。

减少蚊子数量、阻止蚊子叮咬和使用疫苗等是控制蚊媒传染病的主要手段。经过数十年杀虫剂

的使用, 蚊子对于杀虫剂的抵抗力明显增强。同时, 杀虫剂引发的生态环境问题也让其应用受到限制。驱蚊剂又称为避蚊剂、驱避剂, 1954 年 Mecabe 等第一次提出驱蚊剂的概念。研究显示, 几乎所有蚊虫驱避剂都是通过影响蚊虫的嗅觉感知机制来诱导蚊虫的驱避行为。蚊虫的气味受体包括一个与气味分子特异结合的嗅觉受体(ORx)和一个共受体(Orco), 二者形成 ORx-Orco 复合结构^[5]。驱避剂能够抑制气味引发的 ORx 介导的电流, 或者充当“掩饰剂”, 通过改变人体气味的化学特征来降低 ORx 的反应^[6]。另外, 一些新型驱避剂(如 VUAA1)能够直接激活 Orco 而不是单独激活某个 ORx, 使蚊虫丧失对血液和其他气味的分辨力从而无法识别人体位置。

理想的驱蚊产品应对多种蚊子具有趋避作用且驱避效果好、时间长; 对人体安全性高、无刺激性且又对环境友好。市售驱蚊产品主要是用于皮肤表面的涂抹类产品, 国内使用最多的为驱蚊花露水, 占国内驱蚊剂市场比例的 50% 以上。驱蚊活性成分按其来源可分为天然驱蚊活性成分和化学

[基金项目] 国家自然科学基金(81803078、81972891)

[作者简介] 陈昕璐, 硕士研究生, Tel: 15969701873, Email: chenxinlu2020@126.com

[通信作者] 高 申, 博士生导师, 研究方向: 新型药物递送系统, Tel: (021)81873715, Email: liullk@126.com

合成驱蚊活性成分。天然驱蚊剂大多来源于植物,化学合成驱蚊活性成分是人工合成的有蚊子驱避作用的化学物质。避蚊胺或驱蚊酯作为国际公认的高效化学驱蚊成分,常出现在各类花露水中^[7]。

新技术的应用在一定程度上改善了现有驱蚊剂的刺激性、皮肤渗透性、作用时间短等问题。同时,随着制剂技术的不断发展,以纳米技术为支撑的一系列新型驱蚊剂不断涌现,纳米与纺织技术的结合也为新型驱蚊产品的设计提供了新方法。

本文介绍了天然驱蚊活性成分、化学合成驱蚊活性成分及相关制剂的发展情况,为新型驱蚊剂的研发提供参考。

1 天然驱蚊活性成分

天然驱蚊活性成分可生物降解、低残留,拥有较高的环保价值。一些植物来源的驱蚊活性成分,由于植物资源丰富,所以制备成本低、有利于推广^[8],但部分天然驱蚊活性成分存在挥发速度快、作用时间短等问题。

1.1 高效的天然驱蚊活性成分

大多数天然驱蚊活性成分为萜类化合物。香茅提取物和桉树叶提取物是萜类驱避剂的典型化合物。二者拥有良好的驱蚊活性,被应用于多种市售驱蚊产品。自 20 世纪初期开始,香茅油就开始被印度军队用来驱赶蚊子,其驱避效果可与化学驱避剂——N,N-二乙基间甲苯胺(DEET)相当。

桉树叶油是目前为止最有效的天然驱蚊活性成分之一,将桉树叶油直接涂抹于皮肤上就可起到驱蚊的作用,其主要成分为挥发性高的单萜类化合物——香茅醛,只能在短时间内有效。桉树叶油的另一种成分柠檬桉醇(PMD)同样具有强大的驱蚊活性^[9],PMD 的挥发速度较慢,所以具有更加持久的保护作用^[8]。另外,从柠檬桉树油中分离的以对-薄荷-3,8-二醇为代表的一系列衍生物已被美国疾病预防控制中心(CDC)认可^[10],是 CDC 唯一推荐使用的植物源驱蚊成分,与合成驱蚊成分 DEET、派卡瑞丁、伊默宁并列。

近年来,许多天然产物的驱避活性被发掘出来。Cermak 等^[11]从椰子油中提取到一种高驱避活性的脂肪酸,其中中链脂肪酸表现的驱蚊效果最为突出。Cermak 等还设计了一种含天然椰子脂肪酸的淀粉水配方,其驱蚊作用时间长达 96 h,是迄今为止保护时间最长的天然驱蚊产品。Reichert 等^[12]研究了两种不同化学类型的猫薄荷精油及其分离的猫内酯异构体对埃及伊蚊的驱蚊效果。结果表

明,所有挥发油样品及其纯化的紫荆异构体均能达到 95% 以上的驱避效果。其中,奈培内酯和粗挥发油样品在减少蚊子着陆方面比 DEET 显示出更好的作用效果。

另有研究表明,蚊子腿独特的防水结构在使其具备疏水作用的同时增强了其对疏水性物质的润湿性,这种润湿性促使蚊虫在油涂层表面的接触时间缩短,表现为对油涂层的逃逸行为。因此,应用疏水性物质可以达到一定的驱蚊效果。Iikura 等^[13]发现个人护肤品中的硅油可以实现上述反应,而两栖河马分泌物的物理性质与低黏度硅油相似,也可引发逃逸反应,这提示了其作为天然驱蚊剂的潜力。

1.2 复方天然驱蚊活性成分

植物提取物按照一定的配比进行组合,各组分之间可实现协同。许多研究表明了混配后精油的增效作用。熊正燕等^[14]进行了 4 种植物精油(香茅油、冬青油、薰衣草油和柠檬油)混配后对淡色库蚊的驱蚊效果研究。研究发现,柠檬油与冬青油以 1:1 重量比混配后的增效作用最为突出。

郁凯等^[15]研究了香樟叶、香樟果实和天竺桂叶精油的熏蒸使用对致倦库蚊的作用。用 3 种精油和两两复配的精油进行 20 min 的熏蒸,检测熏蒸后 24 h 内的 KT 值(击倒蚊子数量 50% 所用的时间)并计算共毒系数。香樟叶精油与天竺桂叶精油以体积比 1:9、3:7、5:5 混配后的共毒系数均在 150 以上,香樟果实精油与天竺桂叶精油以体积比 1:9、5:5、7:3 混配后的共毒系数也可达 140。也有研究将合成驱蚊成分与天然驱蚊成分配合使用,如将 DEET 与驱避活性较强的胡萝卜醇混合使用,二者表现为协同作用,显著延长了驱蚊时效^[16]。

2 化学合成驱蚊活性成分

大多植物源驱蚊活性成分存在组分复杂、作用不稳定的问题,为此,研究者尝试合成了大量的具有驱蚊活性的物质。

2.1 N,N-二乙基间甲苯胺(DEET)

DEET 又称避蚊胺,由美国农业部门研发,早期只用于军事,自 1957 年起开始被推广,是使用最广泛的高效广谱驱蚊成分。DEET 可对包括埃及伊蚊在内的多种蚊虫产生强大而持久的驱避作用,是公认的驱蚊剂的“金标准”。但 DEET 引发的不良反应时常受到人们的关注,DEET 可经皮肤吸收进入血液,这是 DEET 引发不良反应的原因之一^[17]。不过,DEET 的不良事件多在误用后产生,在正确

应用方法和剂量下的安全性较高^[18]。

2.2 伊默宁 (IR3535)

IR3535 又称驱蚊酯,是一种广谱、高效的驱蚊成分,由默克公司在 β -丙氨酸化学结构的基础上开发而来。IR3535 的作用时间长,在使用条件下化学性质稳定,同时具有高的热稳定性。其驱蚊效果虽低于 DEET,但生物相容性更好,可被用于开发 6 个月以上儿童和孕妇的低毒外用驱避剂配方^[19]。

2.3 派卡瑞丁

派卡瑞丁是德国拜耳公司研制的一种长效驱避剂。与 DEET 相比,派卡瑞丁在皮肤表面蒸发慢,所以可达到更加持久的驱蚊效果。研究表明,派卡瑞丁对敏感人群的眼睛和皮肤具有刺激性,但它较 DEET 毒性小、耐受性好。含量在 5%~10% 的派卡瑞丁制剂可用于 6 个月以上的儿童。此外,派卡瑞丁还具有不油腻,不会导致塑料和丙烯酸降解的优势。

2.4 N,N-二乙基苯乙酰胺 (DEPA)

在 DEET 骨架结构的基础上,研究人员从 120 多种酰胺取代基中发现了与 DEET 驱避活性相当的 DEPA^[7],且毒理学试验显示 DEPA 具备更高的安全性。DEPA 的有效时间可达 8 h 以上,能够达到长时间驱蚊的目的。印度武装部队曾用 DEPA 做驱蚊剂来预防虫媒病毒的侵害。

2.5 氯菊酯

与上述其他驱避剂不同,氯菊酯主要用于衣物和户外装备。它可长期附着于织物纤维,耐磨耐洗。20 世纪 70 年代,氯菊酯开始被用于处理军服。军服用含有 0.6% 二氯菊酯的水乳剂浸泡后可有效驱避蚊虫^[20]。在此基础上,Richoux 等^[21]研究发现了几种拟除虫菊酯酸,这些拟除虫菊酯酸比亲代拟除虫菊酯更有活性,且具有比 DEET 更强的空间驱避性。这些酸还可以与其他拟除虫菊酯或母体拟除虫菊酯组合产生协同作用,表现出更强的空间驱避性和蒸气毒性。

2.6 VUAA1

昆虫的 ORx 需要通过 ORco 形成复合物 (OR-ORco) 来检测气味分子。驱蚊剂大多都是通过抑制 OR-ORco 的激活来达到驱避蚊虫的作用。可是,靶向单个气体分子敏感的 OR 较为复杂且限制因素多。如果我们直接刺激 ORco,实现全部的 ORco 激活,使蚊子的嗅觉过载,就可以阻止它获取血液气味并趋向目标的行动。于是人们将目光转向了能够有可能激活所有 ORco 的化合物上,发现了代号为“VUAA1”的化学分子,其驱蚊效果可达

DEET 的数千倍^[22]。VUAA1 是首个能够特异性结合 ORco,导致 OR-ORco 变构激活的化合物,激活 OR-ORco 后可以使昆虫对气味的刺激无法产生反应,从而让昆虫不再对人体的气味分子敏感。虽然 VUAA1 驱蚊效力比 DEET 强且毒性较低,但其溶解性差、挥发性低,在没有佐剂配合使用的情况下驱蚊作用难以发挥。这在一定程度上限制了 VUAA1 的应用。不过 VUAA1 可以通过加热或与反氟菊酸、香茅油混合的方式来提高其驱蚊效果。

同时,研究人员还对其构效关系展开深入研究,不断开发出具有更高活性和更具商业价值的 VUAA1 类似物。目前,其研究多在于新的类似化合物的合成,其应用也多在于昆虫气味受体实验研究,可见如果想要将它发展成为商业化驱虫产品还有很长的一段路要走。VUAA1 提供了一种全新的驱避机制,为驱蚊剂的研究提供了新思路,具有极大的应用潜力^[23]。

3 新型驱蚊剂

常用的驱蚊产品一般以喷雾、乳液和凝胶为主,其中剂型、辅料的改变以及制备工艺都会影响驱蚊效果。大多数市售驱蚊剂普遍存在蒸发速度快、有效保护时间短等问题。另外,驱蚊剂对皮肤刺激性和渗透性也需要在剂型设计中寻找解决方案。安全性更高、适用性更好的新型驱蚊剂是目前的研究方向。

3.1 纳米乳液

市售驱蚊产品多以喷雾和涂抹的方式使用。喷雾剂通常以酒精和丙二醇作为溶剂,易对皮肤产生刺激,还会促进驱蚊成分的蒸发及渗透。纳米乳液能够将亲油的活性物质分散成纳米乳滴的形式克服上述缺点。Agrawal 等^[24]采用空化辅助技术制备了香茅油水溶液纳米乳液,药物的释放速率随乳滴尺寸的减小而增大,其中最小尺寸的液滴可达 60 nm,使纳米乳剂具备了更好的稳定性。

纳米乳剂还可以克服植物精油挥发性强所导致的驱避效果不佳的问题。Narawi 等^[25]采用高速匀浆机和超声仪,以甘油为共溶剂制备了载肉豆蔻油的纳米乳剂。该纳米乳剂细胞毒性较小,在 8 h 内的驱避率最高可达 87.81%。甘油作为共溶剂改善了外观和稳定性,解决了精油挥发快的问题。

3.2 微胶囊

微胶囊化减少了活性成分的暴露,可降低皮肤的渗透,还可显著延长精油驱蚊作用的持续时间。

Misni 等^[26]采用界面沉淀法将高良姜、柚子、枳实等植物精油和 DEET 微胶囊化,减少了植物精油的挥发、延长了保护时间。

相比于缓释剂,具备控释作用的微胶囊优势更明显,可实现按需释放活性成分。Ribeiro 等^[27]采用改性溶胶-凝胶法和水热法制备了纳米 TiO_2 并通过改性界面聚合法制备了香茅油聚氨酯微胶囊,可通过阳光控制药物释放。Forgerini 等^[28]开发了一种载氯菊酯的脂质核纳米胶囊,作为喷雾剂使用方便、驱蚊效果好,并且对织物黏附性高。

3.3 胶束

两性性高分子能在水溶液中形成胶束, Balaji 等^[29]通过聚乙二醇(PEG)聚合和 PIT 乳化法制备了一种高效水溶性驱蚊剂。在确定了 PEG 在 DEPA 自发乳液滴中临界胶束浓度的前提下,利用液滴物理-PIT 乳化技术得到单分散的聚 DEPA(Nano DEPA)胶束。在低暴露浓度下, Nano DEPA 即具有明显的驱蚊功效。将 Nano DEPA 浸渍在海藻酸酯交联 (ACL) 棉织物和纯棉 (PL) 织物上, 检测发现 ACL 棉织物比 PL 棉织物具有更高的耐水洗指数 (WRI)。这显示了其与纺织技术结合用于制备驱蚊材料的潜力。

3.4 凝胶

外用凝胶的成型性好、无毒无刺激性,且在使用体验方面较原药有所改善。以 Pluronic F127 为基础的驱蚊水凝胶是一种纳米胶束凝胶,能够在皮肤上形成薄膜样扩散障碍,可以延缓驱蚊活性成分的挥发,延长作用时间。与乙醇溶液相比, Pluronic F127 纳米凝胶可以使 DEET 在皮肤上的保留率提高 60%, 明显减少皮肤渗透^[17]。

3.5 固体脂质纳米粒/脂质体

固体脂质纳米粒可在皮肤上形成储存层,能够避免药物降解并控制药物释放。由于是采用类脂为载体,其良好的生物相容性和可降解特性引起了许多研究人员的关注。Puglia 等^[30]将二乙基甲苯酰胺和对甲氧基肉桂酸乙基酯(OMC)载入到固体脂质纳米粒中,二者的协同效应可提高药物稳定性、降低皮肤渗透性并延长作用时间。Karr 等^[31]通过界面沉淀的方法将 15% 浓度的 DEET 制成固体脂质纳米粒,使皮肤渗透性较乙醇溶液对照组降低了 30%,挥发时间延长到 48 h。

3.6 包合物

疏水的小分子可借助范德华力与环糊精(β -CD)形成包合物。利用这一特性将驱蚊活性小分子与环糊精制备包合物,可增加驱蚊成分的溶解度,并实现缓释的效果。Songkro 等^[32]制备了香茅

精油与 β -环糊精的包合物,使香茅油释放速率明显降低。吴迪等^[33]将驱蚊酯与 γ -环糊精制成重量比为 1:1 的包合物,不仅稳定性良好,且具有缓释、低刺激性的优势。

3.7 微海绵

微海绵技术常被用于外用护肤品和皮肤制剂,产品美观且使用感受良好,因此可以考虑用于护肤品和驱蚊产品的结合。微海绵技术可将细微颗粒锁定在药物中,通过定时缓释实现对药物释放的控制。Sharma 等^[34]选取不同药聚比的乙基纤维素为原料,采用准乳化溶剂扩散法制备了一种新型驱蚊制剂—香茅油微海绵 (MS)。MS 呈球形,且具有多孔性质,将香茅油配方包裹在其中,使香茅油具备了更好的安全性和稳定性。

3.8 纳米纤维纺织技术

纳米纤维纺织技术可以实现超长效驱避保护。Iliou 等^[8]通过静电纺丝技术制备了以香茅油为活化剂的微米/纳米纤维单层和三层体系。在微米/纳米纤维体系中装载香茅油,可使其展现更高的驱蚊活性,保护时间可持续 4 周以上。通过静电纺丝技术在聚乙烯醇纳米纤维结构中加入驱避剂(如薄荷-3,8-二醇、氯菊酯、辣椒和辣椒油等物质)的微胶囊可以制备新型驱蚊纺织材料^[34]。Sibanda 等^[35]以高密度聚乙烯为鞘,以含有 DEET 浓缩物的聚乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)为芯材,采用熔融纺丝法制备了 DEET 含量高达 40% 的高密度聚乙烯纤维,可实现 DEET 的控制释放,在 20 次冷洗后或在实验室条件下老化 8 个月后仍有驱避作用。Etrick 等^[36]在尼龙 6 聚合物电纺过程中加入氯氰菊酯,并将氯氰菊酯浸渍在氧等离子体处理的织物上,增加了织物表面的氯氰菊酯含量,显著提高了蚊子的驱避率。

4 总结与展望

在追求更高驱蚊效果的同时,人们越来越担心驱蚊剂对健康造成的影响。驱蚊剂的毒性很大程度上取决于接触途径和剂量水平。人们最主要的四种接触方式为皮肤接触、眼睛接触、吸入和经口摄入^[37],最常见的意外暴露途径是眼睛和鼻腔,这与大多数驱蚊剂制备成液体/气体喷雾的形式有很大关系。当驱蚊喷雾剂在身体周围使用,可能被吸入或经手部被吞下,诱发全身性的不良反应,如不慎进入眼睛则有可能引发局部刺激。这些性质对液体/气体形式驱蚊剂的研究和设计非常重要,应该给予充分重视。总之,应充分考虑各方面因素,

平衡对健康可能产生的不利影响,儿童和孕妇使用驱蚊剂的安全性问题尤其应受到关注。在驱蚊剂使用方面,应该强调对产品说明书的严格遵循以避免可能造成的毒性反应。

另外,有研究表明,驱蚊剂与防晒产品同时使用会降低两者效果,研发兼具防晒、护肤和驱蚊等多重功效的产品可能具有不错的市场前景。这也提示研究者要将多因素纳入考察范围,尤其在设计军方应用的驱蚊产品时,应充分考虑产品的实用性。

【参考文献】

- [1] 梅琳达,温纳,莫耶,赵欢翻译. 废弃建筑孳生蚊媒疾病[J]. 环球科学, 2020(1): 14-17.
- [2] MULYATNO K C, KOTAKI T, YOTOPRANOTO S, et al. Detection and serotyping of dengue viruses in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) collected in Surabaya, Indonesia from 2008 to 2015[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2018, 71(1): 58-61.
- [3] 刘起勇. 我国登革热流行新趋势、防控挑战及策略分析[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2020, 31(1): 1-6.
- [4] KUEHN B M. Insect borne disease threat grows[J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2471.
- [5] NEUHAUS E M, GISSELMANN G, ZHANG W Y, et al. Odorant receptor heterodimerization in the olfactory system of *Drosophila melanogaster*[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(1): 15-17.
- [6] AFIFY A, BETZ J F, RIABININA O, et al. Commonly used insect repellents hide human odors from *Anopheles* mosquitoes[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(21): 3669-3680.e5.
- [7] 江炜,郭亦欣. 关于驱蚊类产品 你还仅停留在花露水吗?: 化妆品领域驱蚊产品专利技术分析[J]. *中国化妆品*, 2019(11): 68-72.
- [8] ILIOU K, KIKIONIS S, PETRAKIS P V, et al. Citronella oil-loaded electrospun micro/nanofibrous matrices as sustained repellency systems for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*[J]. *Pest Manag Sci*, 2019, 75(8): 2142-2147.
- [9] PALUCH G, BARTHOLOMAY L, COATS J. Erratum: Mosquito repellents: a review of chemical structure diversity and olfaction[J]. *Pest Manag Sci*, 2010, 66(10): 1155.
- [10] CARROLL S P, LOYE J. PMD, a registered botanical mosquito repellent with deet-like efficacy[J]. *J Am Mosq Control Assoc*, 2006, 22(3): 507-514.
- [11] ZHU J J, CERMAK S C, KENAR J A, et al. Better than DEET repellent compounds derived from coconut oil[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14053.
- [12] REICHERT W, EJERCITO J, GUDA T, et al. Repellency assessment of *Nepeta cataria* essential oils and isolated nepetalactones on *Aedes aegypti*[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1524.
- [13] IIKURA H, TAKIZAWA H, OZAWA S, et al. Mosquito repellence induced by tarsal contact with hydrophobic liquids[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14480.
- [14] 熊正燕,张清约,许春晖,等. 几种植物精油对蚊虫的混配增效作用研究[J]. *化学工程与装备*, 2019(9): 13-15.
- [15] 郁凯,彭映辉,申鸽,等. 三种植物精油对致倦库蚊成蚊的熏蒸活性及其混配增效作用[J]. *农药学报*, 2014, 16(2): 132-137.
- [16] ALI A, RADWAN M M, WANAS A S, et al. Repellent activity of carrot seed essential oil and its pure compound, carotol, against mosquitoes[J]. *J Am Mosquito Control Assoc*, 2018, 34(4): 272-280.
- [17] BARRADAS T N, LOPES L M, RICCI-JÚNIOR E, et al. Development and characterization of micellar systems for application as insect repellents[J]. *Int J Pharm*, 2013, 454(2): 633-640.
- [18] SHELOMI M. Who's afraid of DEET? Fearmongering in papers on botanical repellents[J]. *Malar J*, 2020, 19(1): 1-3.
- [19] CILEK J E, PETERSEN J L, HALLMON C E. Comparative efficacy of IR3535 and deet as repellents against adult *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*[J]. *J Am Mosq Control Assoc*, 2004, 20(3): 299-304.
- [20] SCHRECK C E, POSEY K, SMITH D. Durability of permethrin as a potential clothing treatment to protect against blood-feeding arthropods[J]. *J Econ Entomol*, 1978, 71(3): 397-400.
- [21] YANG L, RICHOUX G M, NORRIS E J, et al. Pyrethroid-derived acids and alcohols: bioactivity and synergistic effects on mosquito repellency and toxicity[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(10): 3061-3070.
- [22] JONES P, PASK G, DAVID C, et al. Correction for Jones et al., Functional agonism of insect odorant receptor ion channels[J]. *PNAS*, 2011, 108(27): 11298.
- [23] SUTHERLAND W J, BARDSLEY S, CLOUT M, et al. A horizon scan of global conservation issues for 2013[J]. *Trends Ecol Evol*, 2013, 28(1): 16-22.
- [24] AGRAWAL N, MADDIKERI G L, PANDIT A B. Sustained release formulations of Citronella oil nanoemulsion using cavitation techniques[J]. *Ultrason Sonochem*, 2017, 36: 367-374.
- [25] MOHD NARAWI M, CHIU H I, YONG Y K, et al. Biocompatible nutmeg oil-loaded nanoemulsion as Phyto-repellent[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 214.
- [26] MISNI N, NOR Z M, AHMAD R. Repellent effect of microencapsulated essential oil in lotion formulation against mosquito bites[J]. *J Vector Borne Dis*, 2017, 54(1): 44-53.
- [27] RIBEIRO A D, MARQUES J, FORTE M, et al. Microencapsulation of Citronella oil for solar-activated controlled release as an insect repellent[J]. *Appl Mater Today*, 2016, 5: 90-97.
- [28] FORGEARINI J C, MICHALOWSKI C B, ASSUMPÇÃO E, et al. Development of an insect repellent spray for textile based on permethrin-loaded lipid-core nanocapsules[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16(2): 1301-1309.
- [29] BALAJI A P B, MISHRA P, SURESH KUMAR R S, et al. Nanoformulation of poly(ethylene glycol) polymerized organic insect repellent by PIT emulsification method and its application for Japanese encephalitis vector control[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 128: 370-378.

- medical interventions: how medical advances have shaped the prevalence of human fungal disease[J]. *Pathogens*, 2019, 8(2): 45.
- [3] VAN DAELE R, SPRIET I, WAUTERS J, et al. Antifungal drugs: what brings the future? *Med Mycol*, 2019, 57(Supplement_3): S328-S343.
- [4] BROWN G D, DENNING D W, GOW N A R, et al. Hidden killers: human fungal infections[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(165): 165rv13.
- [5] PEMÁN J, RUIZ-GAITÁN A, GARCÍA-VIDAL C, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: should we be concerned? *Rev Iberoam Micol*, 2020, 37(2): 41-46.
- [6] PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M, KOLONITSIOU F, KEFALA S, et al. Increased incidence of candidemia in critically ill patients during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic[J]. *Braz J Infect Dis*, 2022, 26(2): 102353.
- [7] SHISHIDO A A, MATHEW M, BADDLEY J W. Overview of COVID-19-associated invasive fungal infection[J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2022, 16(3): 87-97.
- [8] CAO X F, WANG W D, WANG S S, et al. Asymmetric synthesis of novel triazole derivatives and their *in vitro* antiviral activity and mechanism of action[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 139: 718-725.
- [9] 元子青云, 陈安九, 沈怡雯, 等. 三唑类抗真菌药物临床应用研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2018, 26(2): 125-129.
- [10] AGUILAR G, DELGADO C, CORRALES I, et al. Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 491.
- [11] PFALLER M A. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment[J]. *Am J Med*, 2012, 125(1 Suppl): S3-S13.
- [12] SANATI H, BELANGER P, FRATTI R, et al. A new triazole, voriconazole (UK-109, 496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(11): 2492-2496.
- [13] WANG X L, WAN K, ZHOU C H. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1, 2, 3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(10): 4631-4639.
- [14] LI J C, ZHANG J, RODRIGUES M C, et al. Synthesis and evaluation of novel 1, 2, 3-triazole-based acetylcholinesterase inhibitors with neuroprotective activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(16): 3881-3885.
- [15] BOECHAT N, FERREIRA V F, FERREIRA S B, et al. Novel 1, 2, 3-triazole derivatives for use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) strain[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(17): 5988-5999.
- [16] THIRUMURUGAN P, MATOSIUK D, JOZWIAK K. Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications[J]. *Chem Rev*, 2013, 113(7): 4905-4979.
- [17] DOGAN S, SARAÇ S, SARI S, et al. New azole derivatives showing antimicrobial effects and their mechanism of antifungal activity by molecular modeling studies[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 130: 124-138.
- [18] QIAN A R, ZHENG Y Z, WANG R L, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel tetrazole antifungal agents with potent activity, broad antifungal spectrum and high selectivity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(3): 344-350.
- [19] RASTEGARI A, NADRI H, MAHDAVI M, et al. Design, synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1, 2, 3-triazole-chromenone carboxamide derivatives[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 83: 391-401.
- [收稿日期] 2022-08-03 [修回日期] 2022-11-01
[本文编辑] 崔俐俊

(上接第 85 页)

- [30] KARR J I, SPEAKER T J, KASTING G B. A novel encapsulation of N, N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET) favorably modifies skin absorption while maintaining effective evaporation rates[J]. *J Control Release*, 2012, 160(3): 502-508.
- [31] SONGKRO S, HAYOOK N, JAISAWANG J, et al. Investigation of inclusion complexes of Citronella oil, citronellal and citronellol with β -cyclodextrin for mosquito repellent[J]. *J Inclusion Phenom Macrocycl Chem*, 2012, 72(3-4): 339-355.
- [32] 吴迪, 张小勤, 侯君波, 等. 一种基于主客体识别的长效无刺激驱避剂[J]. *高分子材料科学与工程*, 2019, 35(8): 144-149.
- [33] SHARMA R, KUMAR N, SINGH S P, et al. Ecofriendly ethyl cellulose microsponges of Citronella oil: preparation, characterization and evaluation of cytotoxicity and larvicidal assay[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2020, 21(4): 341-351.
- [34] CIERA L, BELADJAL L, VAN LANDUYT L, et al. Electrospinning repellents in polyvinyl alcohol-nanofibres for obtaining mosquito-repelling fabrics[J]. *R Soc Open Sci*, 2019, 6(8): 182139.
- [35] SIBANDA M, FOCKE W, BRAACK L, et al. Bicomponent fibres for controlled release of volatile mosquito repellents[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 91: 754-761.
- [36] XIANG C H, ETRICK N R, FREY M W, et al. Structure and properties of polyamide fabrics with insect-repellent functionality by electrospinning and oxygen plasma-treated surface coating[J]. *Polymers*, 2020, 12(10): 2196.
- [37] DIMITROULOPOULOU C, TRANTALLIDI M, CARRER P, et al. EPHECT II: Exposure assessment to household consumer products[J]. *Sci Total Environ*, 2015, 536: 890-902.
- [收稿日期] 2021-03-18 [修回日期] 2021-06-02
[本文编辑] 李睿旻