

## 微针给药系统在感染性伤口的应用研究进展

武超雄, 于庆雨, 黄晨露, 张琳华, 朱敦皖\*

(中国医学科学院、北京协和医学院生物医学工程研究所, 天津市生物医学材料重点实验室, 天津 300192)

**摘要:** 皮肤创伤和慢性疾病引起的伤口, 往往因感染而使得愈合过程变得复杂和困难。在此种情况下, 伤口的愈合不仅是一个漫长持续的过程, 而且易产生疤痕性修复。常规的敷料及抗生素治疗存在药物递送效率低下及药物系统毒性的问题。近年来, 微针技术在减轻感染和促进伤口愈合方面得到了广泛的应用。微针不仅可以穿破皮肤角质层及生物被膜增强药物给药效率、减轻药物不良反应, 而且可以与多种材料结合实现对伤口的多重治疗及监测。本文将讨论感染伤口愈合机制、微针的分类以及它们在感染性伤口治疗中的应用。

**关键词:** 微针; 伤口; 抗菌; 抗炎; 感染

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2025)03-0711-10

## Research progress in the application of microneedles drug delivery system in infectious wounds

WU Chao-xiong, YU Qing-yu, HUANG Chen-lu, ZHANG Lin-hua, ZHU Dun-wan\*

(Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin Key Laboratory of Biomedical Materials, Tianjin 300192, China)

**Abstract:** Wound healing caused by skin trauma and chronic diseases is often complicated and difficult due to infection. In such cases, the wound healing process is not only a long and continuous one, but also prone to scar repair. Conventional dressings and antibiotic treatments suffer from issues such as low drug delivery efficiency and systemic toxicity. In recent years, microneedle technology has been widely used to reduce infection and promote wound healing. Microneedles can not only penetrate the skin stratum corneum and biofilm to enhance drug delivery efficiency and reduce drug side effects, but also can be combined with a variety of materials to achieve multiple treatments and monitoring of wounds. This article will discuss the healing mechanism of infected wounds, the classification of microneedles, and their applications in the treatment of infected wounds.

**Key words:** microneedle; wound; antibacterial; anti-inflammation; infection

皮肤作为人体的主要保护屏障, 其有效愈合过程对于预防伤口感染和维持体内免疫平衡具有极其重要的意义。临床上, 根据伤口愈合的时间长短, 可将其区分为急性伤口与慢性伤口。急性伤口的愈合过程通常经历止血、炎症、增殖和组织重塑阶段<sup>[1]</sup>。然而, 慢性伤口则常因糖尿病、血管疾病或压力性损伤等疾病因素影响, 致使伤口持续停留在炎症阶段, 导致愈合时间

显著延长, 感染风险增加, 对患者的身体健康造成严重影响<sup>[2]</sup>。

目前, 关于急性伤口转变为慢性伤口的病理生理机制尚不明晰。已知多种因素与伤口慢性化密切相关, 包括伤口中先天和适应性免疫细胞的异常反应、持续的炎症反应、血管生成改变、基质沉积失调、神经病变及神经肽信号传导受损, 以及细胞衰老等<sup>[3]</sup>。此外, 细菌感染、生物被膜形成和伤口缺氧等因素也被视为慢性伤口发病机制中的重要环节<sup>[3]</sup>。

慢性伤口所带来的死亡风险远超人们的一般认

收稿日期: 2024-10-17; 修回日期: 2024-12-16.

\*通讯作者 E-mail: zhudunwan@bmc.pumc.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-1010

知。例如,患有各类慢性伤口(如糖尿病性慢性溃疡)的患者的五年死亡率为70%,这一数据显著高于结肠直肠癌、乳腺癌和前列腺癌等恶性疾病的五年死亡率<sup>[4]</sup>。伤口敷料在慢性伤口的治疗和护理过程中扮演着至关重要的角色。敷料不仅能够为伤口提供一个清洁的保护层,防止外部细菌的侵入,同时还能促进伤口的自然愈合过程。

传统的伤口敷料包括纱布、凡士林纱布、合成纤维布等,其具有价格便宜、应用简单、保护创面等优点。然而,传统敷料无法应用于处在不同愈合阶段的伤口。因此,研究者们开发了薄膜敷料、水凝胶敷料、含银敷料等产品,以应用于不同愈合阶段的伤口。针对伤口愈合的多阶段愈合特性,研究者们进一步开发了具有多种用途的微针透皮给药系统。

微针透皮给药系统,以其便捷性、安全性和智能性等特点,受到研究者和工业界的广泛关注。该系统由微米级的小针阵列构成,能够穿透皮肤角质层,实现深层次给药目的<sup>[5]</sup>。与传统的口服及注射给药相比,微针透皮给药能够避免药物肝脏首过效应,并减少药物引发的胃肠道不良反应。针对伤口感染性疾病,微针可穿透伤口愈合过程中形成的焦痂和生物被膜,使药物精准地递送至伤口部位,实现更佳的治疗效果<sup>[6]</sup>。随着材料科学及微加工技术的不断发展,个性化制造微针已成为可能,通过使用不同材料和模具,可制备具有不同功能的多种形状微针贴片,实现对感染性伤口的细胞治疗、光热治疗等多种治疗方案及病理微环境变化的监控<sup>[7-9]</sup>。本文旨在介绍感染伤口愈合机制、微针的分类,以及不同功能微针在感染性伤口研究中的应用及其机制。

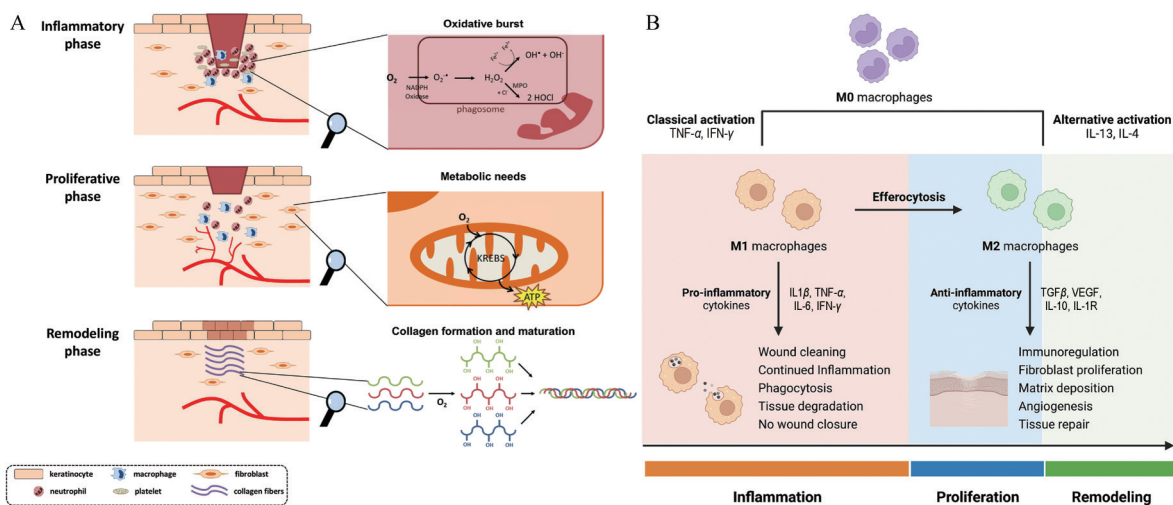
## 1 感染性伤口愈合的关键因素

感染性伤口的愈合过程是一个复杂的生物过程,它受到众多因素的共同影响和作用。在目前的研究中,研究者们主要致力于探索和实施各种方法来优化这一愈合过程。其中,改善乏氧微环境、清除伤口部位的生物被膜以及调节局部炎症细胞的作用是研究的热点。

### 1.1 氧气在感染性伤口的作用

在细胞的众多生命活动中,氧气扮演着至关重要的角色,尤其是在线粒体中进行的氧化磷酸化过程中。这一过程是细胞能量代谢的核心,它负责将氧气和营养物质转化为细胞的能量货币—三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。当一个葡萄糖分子通过有氧氧化的方式被分解时,可以产生多达36个ATP分子,这一高效的能量转换过程为细胞的各种活动提供了强大的动力。相比之下,无氧氧化过程仅能产生2个ATP分子,这种能量产出的显著差异意味着有氧氧化能够为细胞提供更为充足的能量,这对于促进伤口愈合等需要大量能量的生理过程尤为重要<sup>[10]</sup>。

氧气的充足供应对于维持细胞的能量代谢和加速伤口愈合过程是不可或缺的(图1A)<sup>[11]</sup>,因为它是细胞呼吸过程中的关键组成部分,细胞通过呼吸作用将氧气转化为能量,以支持身体的各项生理功能<sup>[12]</sup>。在慢性伤口的治疗中,长期的缺氧状态不仅影响了能量的产生,还阻碍了依赖氧气的抗氧化剂的合成。这些抗氧化剂对于中和自由基、防止氧化应激至关重要。缺氧环境下,伤口部位可能会产生过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致持续的炎症反应,从而延缓伤口的愈合进程。



**Figure 1** Key factors in infectious wound healing. A: The role of oxygen in wound healing. Adapted from Ref.<sup>[11]</sup> with permission. Copyright © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved; B: The role of macrophages in wound healing. Adapted from Ref.<sup>[15]</sup> with permission. Copyright © 2022, Published by Oxford University Press

氧气代谢的失衡和氧化应激的增加, 不仅削弱了炎症细胞的杀菌能力和吞噬功能, 还对血管内皮细胞和成纤维细胞的活性造成了损害。这些细胞在组织修复和新生血管生成中起着关键作用。当它们的功能受损时, 可能导致组织坏死、细菌感染的风险增加, 以及血管生成的减少, 最终导致伤口愈合的延迟。

因此, 恢复伤口部位的氧气稳态对于治疗感染伤口具有至关重要的意义。通过改善氧气供应, 可以促进能量的高效产生, 增强细胞的修复能力, 减少炎症和氧化应激, 从而为伤口的快速愈合创造有利条件。这不仅有助于减轻患者的痛苦, 还能缩短治疗时间, 提高治疗效率。

**1.2 细菌生物被膜在感染伤口的作用** 生物被膜是细菌黏附于生物体或非生物体表面, 由胞外 DNA、蛋白质、多糖等分泌组成的胞外聚合物 (extracellular polymeric substances, EPS), 具有保护基质和分泌黏合剂的特征<sup>[13]</sup>。其形成和发育主要分为五个阶段: 黏附、定殖、发育、成熟、主动消散<sup>[14]</sup>。相较于自由漂浮的浮游细菌, 展现出了更为复杂和适应性的生存策略。其最显著的特征之一便是对抗生素的耐受性显著增强。生物被膜内部的微生物通过紧密排列、形成复杂的空间结构以及产生保护性的胞外基质, 构建了一道难以穿透的屏障, 使得传统抗生素难以有效接触并杀灭这些微生物。

此外, 生物被膜内的微生物在基因表达上也发生了显著变化。为了适应生物被膜这一特殊环境, 微生物会调整其代谢途径、信号传导机制以及致病基因的表达, 从而增强其在生物被膜内的生存能力和对宿主的致病性。

生物被膜与宿主的相互作用也发生了深刻改变。当生物被膜形成并附着于宿主组织上时, 会立即触发宿主的免疫反应。大量的中性粒细胞等免疫细胞会被招募到生物被膜周围, 试图通过吞噬和释放杀菌物质来清除这些入侵者。然而, 由于生物被膜的屏障作用, 这些免疫细胞往往无法有效渗透并清除生物被膜内的微生物。反而, 宿主的免疫反应可能进一步加剧伤口部位的炎症反应。炎症细胞因子的释放和生长因子的诱导生成会加剧组织损伤, 使宿主细胞的正常生理功能受到干扰。这种持续的炎症反应不仅阻碍了伤口的正常愈合过程, 还可能导致宿主组织发生广泛损伤, 进一步增加了治疗的难度和复杂性。

综上所述, 生物被膜作为一种高度适应性的微生物生存形态, 其对抗生素的耐受性、基因表达的变化以及与宿主相互作用的改变都使得其成为临床上难以应对的挑战。因此, 深入研究生物被膜的形成机制、生物

学特性以及其与宿主的相互作用关系, 对于开发新的抗菌策略和治疗手段具有重要意义。

**1.3 巨噬细胞在感染性伤口的作用** 巨噬细胞在组织修复过程中扮演着至关重要的角色, 其功能随着伤口愈合的不同阶段而发生演变 (图 1B)<sup>[15]</sup>。在组织损伤的初始阶段, 巨噬细胞作为免疫系统的前线细胞, 迅速响应并识别损伤信号, 包括病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs)。这些分子的识别触发了巨噬细胞的激活, 导致它们转变为经典的 M1 型促炎表型。

M1 型巨噬细胞通过分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等促炎细胞因子, 发挥其在炎症反应中的作用。这些细胞因子不仅促进局部炎症反应, 也招募其他免疫细胞至损伤部位, 为清除感染和受损组织做准备。然而, 长期的 M1 型反应可能导致组织损伤和修复过程的阻碍。

随着伤口愈合过程的进展, 巨噬细胞开始接受新的信号, 如白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-13 (IL-13) 等抗炎细胞因子, 这些信号促使它们向 M2 型抗炎表型转变。M2 型巨噬细胞具有促进组织修复和再生的能力, 它们分泌转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、白细胞介素-10 (IL-10) 等抗炎因子, 以及血管内皮生长因子 (VEGF) 和成纤维细胞生长因子 (b-FGF) 等生长因子。这些因子有助于减少炎症、促进血管生成、胶原蛋白合成和细胞增殖, 从而推动伤口的修复和再生。

在正常愈合的伤口中, 巨噬细胞从 M1 型向 M2 型的转变是一个精细调控的过程, 确保了炎症反应的及时解决和组织修复的顺利进行<sup>[16]</sup>。然而, 在慢性感染性伤口中, 这一转变过程受到干扰, 导致 M1 型巨噬细胞的持续存在和炎症反应的延长。这种持续的炎症状态会抑制伤口的增殖和重塑阶段, 从而阻碍愈合过程。

为了促进慢性感染性伤口的愈合, 研究者们正在探索不同的策略来调节巨噬细胞的极化。这包括使用抗炎药物、生物制剂以及细胞因子等来促进 M2 型巨噬细胞的活化。此外, 开发新型的生物材料和递药系统, 如利用微针技术或纳米粒子载体, 可以为巨噬细胞极化提供更精确的调控, 从而促进伤口愈合。

总之, 巨噬细胞在感染性伤口愈合过程中发挥着关键作用, 其从 M1 型向 M2 型的转变对于伤口的正常修复至关重要。

## 2 微针的分类

微针根据其作用方式的不同可分为以下五种: 固体微针、包衣微针、中空微针、可溶性微针及水凝胶微针 (图 2)<sup>[17-19]</sup>。通过将不同种材料结合上述的各型微

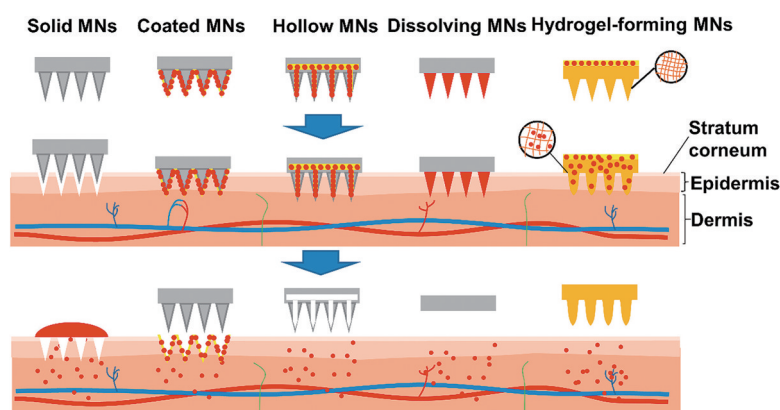
针可实现多种治疗形式(表1)<sup>[20-29]</sup>,如细胞治疗、光热治疗、气体治疗等。

**2.1 固体微针** 固体微针通常是由金属、硅或者陶瓷等非生物降解材料打造而成。它们本身并不具备装载药物的能力,但是它们拥有卓越的机械性能,能够在皮肤表面制造出微小的孔洞。通过这些孔洞,可以进一步施用药物,从而显著提高药物的吸收效率和治疗效果<sup>[30,31]</sup>。尽管如此,固体微针的局限性也是显而易见的,它们无法直接装载药物,而且在穿透皮肤角质层时可能会引起炎症反应,这些问题都限制了它们在医疗领域的广泛应用。

鉴于固体微针的这些特点和局限性,科研人员们开始探索新的应用方式。他们开发了一种金属滚轮微针,这种微针装置被设计用于促进护肤品成分的吸收,

通过在皮肤上滚动,形成微小的通道,从而帮助护肤品中的活性成分更深入地渗透到皮肤中<sup>[32]</sup>。这种方法在美容护肤领域展现出了巨大的潜力。然而,对于感染性伤口的治疗,固体微针的应用研究相对较少,这是由于其载药能力较低从而限制了其应用场景。金属材质的微针易于传递电子信号,因此其可用于生理病理状态的监测,然而其佩戴的舒适性、安全性等问题还需进一步解决<sup>[33]</sup>。尽管固体微针在某些领域显示出了其独特的价值,但在其他领域,尤其是医疗应用方面,还需要进一步的研究和改进,以克服现有的限制,拓宽其应用范围。

**2.2 包衣微针** 利用固体微针浸渍有药物的溶液,干燥固化以在其表面形成药物涂层,即可得到包衣微针<sup>[34]</sup>。其继承了固体微针的卓越机械性能的同时,通



**Figure 2** Classification of microneedles. Adapted from Ref.<sup>[17]</sup> with permission. Copyright © 2021 Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. Production and hosting by Elsevier B.V.

**Table 1** Microneedle types for wound healing

Microneedle type	Microneedle material	Drug	Advantage	Disadvantage	Ref.
Solid microneedle	Steel/polyvinylpyrrolidone	Cefalexin	Integrated monitoring and treatment	Inaccurate dosing/difficulty in processing	[20]
	Steel	Doxycycline	Enhanced drug diffusing		[21]
Coated microneedle	ROS-degradable poly (vinyl alcohol)/crosslinked heparin	Verteporfin	Programmed wound healing	Difficulty in processing/uneven drug coating	[22]
	ROS-degradable poly (vinyl alcohol)/hyaluronic acid	Hypocrellin B (HB)-cationic/epidermal growth factor	Programmed wound healing		[23]
Hollow microneedle	Methacrylated polycaprolactone/heparin composite hydrogel	Minocycline hydrochloride	Integrated monitoring and treatment	Difficulty in processing/possible blockage by skin tissue	[24]
	Resin	Vascular endothelial growth factor	Integrated diagnosis and in-time therapy		[25]
Dissolving microneedle	Polyvinyl alcohol/sucrose/glycerol	<i>L. reuteri</i>	Long-acting antibacterial effect	Uncontrollable drug release	[26]
	Hyaluronic acid	Dimethylloxalylglycine/meropenem/metal-organic framework	Synergistic chemophotodynamic effects		[27]
Hydrogel microneedle	Silk fibroin methacryloyl/polyvinyl alcohol	Curcumin/metal-organic framework	Integrated monitoring and treatment	No accurate dosing/slow release rate	[28]
	<i>N</i> -(2-Amino-2-oxoethyl)-2-propenamido/3-(2-hydroxyethyl)-1-vinylimidazolium bromide	Chlorella/cationic poly (ionic liquid)	Combined anti-bacterial and oxygen therapy		[29]

过药物的附着,使得药物的剂量控制更加精确。这种精确的剂量控制对于药物治疗的准确性和安全性至关重要。然而,尽管包衣微针在药物剂量控制方面具有优势,但其药物装载量仍然存在一定的局限性,这在一定程度上限制了其在临床应用中的广泛性。

针对伤口感染问题,包衣微针可实现持续抗菌的作用。通过将具有抗菌性能的纳米材料负载于固体微针表面,形成抗菌层并应用于伤口部位,抗菌材料可实现持续杀菌效果<sup>[35]</sup>。除此之外,最近研究者们开发了一种复合型包衣微针,其中病理响应性凝胶材料作为内层,可溶性材料作为外层,实现了对感染性伤口的多重治疗。具体的,微针的外层药物用于杀菌治疗,而内层则根据伤口微环境释放抗炎物质,促进伤口愈合<sup>[23]</sup>。

然而,尽管复合型包衣微针实现了伤口的多重治疗,但其制备过程较为复杂,通常需要通过二次离心来获得,这可能导致较大的批次间差异。因此,研究者们需要进一步开发更简洁、高效且稳定的制备方法。

**2.3 中空微针** 中空微针技术是在传统固体微针技术的基础上进一步发展而来的,它通过在微针的针体内部精心设计并制造出垂直的空心管道<sup>[36]</sup>。通过此通道能够有效地促进治疗性药物或人体组织液的传输。这种中空微针的设计不仅保持了微针技术原有的稳定透皮性能,而且还显著提升了药物递送的效率和效果。因此,中空微针在多个领域得到了广泛的应用,特别是在微型针头注射器和葡萄糖连续监测装置中,它们的应用表现出了极大的潜力和优势<sup>[37-39]</sup>。

在皮肤感染伤口的治疗和管理方面,中空微针展现出了其独特的应用价值。组织液可经孔道进入针体内,与检测模块结合,可以实时监控伤口部位pH值的变化(伤口愈合重要指标),这对于评估伤口的愈合进程具有重要意义<sup>[24]</sup>。

然而,中空微针的制造过程相对复杂,需要精密的工艺和高精度的设备,这导致了其生产成本相对较高。这种高昂的制造成本在一定程度上限制了中空微针技术的研究和应用推广。尽管如此,科研人员和工程师们仍在不断探索和优化制造工艺,以期降低成本并推动这项技术的进一步发展。

**2.4 可溶性微针** 可溶性微针是一种由生物可降解的材料制作而成的微型针剂,它能够有效地承载药物分子。当这些微针被轻轻地插入到人体的皮肤中时,针体便会逐渐溶解,随之药物得以释放到体内,进而达到治疗各种疾病的目的<sup>[40]</sup>。这种微针技术因其独特的治疗方式而成为应用最为广泛的微针类型之一。它的优点在于制备过程相对简单,能够承载较高剂量的药物,并且适合于大规模的工业生产,这使得它在药物传

递系统中具有很高的实用价值。此外,通过在可溶性微针中嵌入各种功能性材料,可以进一步拓展其治疗范围,使其能够针对多种不同的疾病进行有效的治疗<sup>[41-44]</sup>。

在皮肤感染伤口治疗领域,研究者们将具有治疗作用的材料或药物(如无机材料、生物材料、临床药物)装载到微针中。应用到伤口部位时,微针能穿透生物膜,将药物输送到伤口深处。同时,微针的缓释作用还能实现长期治疗效果<sup>[7]</sup>。

然而,尽管可溶性微针具有许多优势,它也面临着一些挑战。其中最显著的问题是药物释放速率的不可控性,这意味着药物可能无法以最佳的速率和时间点释放,从而影响治疗效果。此外,可溶性微针在体内的药代动力学特性可能不佳,这可能导致药物在体内的分布不均,或者药物浓度达不到治疗所需的水平。这些问题限制了可溶性微针在临床应用中的转化潜力,因此,研究人员正在积极寻找解决这些问题的方法,以期能够进一步提升可溶性微针的临床应用价值。

**2.5 水凝胶微针** 水凝胶微针是由交联聚合物制备而成,刺入皮肤后,其会吸收组织液从而发生溶胀,实现有效物质的释放<sup>[45]</sup>。由于交联的多样性,水凝胶微针可通过响应性基团的引入,从而制备出具有响应病理微环境释放药物的微针<sup>[46]</sup>。除此之外,由于交联聚合物多具有网状结构,其可实现细胞、外泌体等生物制品的负载,从而实现疾病的生物疗法<sup>[47,48]</sup>。

在伤口感染治疗方面,水凝胶微针常用于负载生物活性材料(外泌体<sup>[49]</sup>、微生物<sup>[29]</sup>、细胞<sup>[47]</sup>)用于伤口部位的抗炎及修复。同时,由于水凝胶微针具有吸收组织液的功能,可以与检测材料相结合,从而实现伤口部位生理状态变化的监控<sup>[50]</sup>。

然而,在交联聚合物的制备过程中,常常需要使用化学交联剂来形成稳定的网状结构。尽管这些化学交联剂能够有效地促进聚合物的交联,但它们的使用也带来了一个不容忽视的毒性问题。化学交联剂在体内可能会释放出有害的化学物质,这些物质可能会对细胞产生毒性作用,引发炎症反应,甚至对机体的正常生理功能造成干扰。因此,尽管交联聚合物在生物疗法中具有巨大的潜力,化学交联剂的毒性问题却成为了限制其在人体内应用的主要障碍。

为了解决这一问题,研究人员正在积极探索和开发新型的交联技术,以期找到能够替代传统化学交联剂的方法。这些新方法包括使用生物相容性更好的交联剂、采用物理交联手段以及利用生物化学反应来实现聚合物的交联。通过这些创新的交联技术,不仅可以减少交联聚合物的毒性,还能提高其在生物医学应

用中的安全性和有效性。

### 3 微针用于改善感染性伤口缺氧状态

感染性伤口在伤口的初始阶段, 细胞对缺氧的适应性下降, 导致持续的炎症和愈合显著延迟。针对伤口微环境缺氧问题, 研究者们开发了多种载氧材料(无机材料、生物材料) 负载于微针中, 以将氧气递送至伤口深处, 加快伤口愈合<sup>[9,51,52]</sup>。

Sun 等<sup>[53]</sup>报道了一种抗菌产氧的丝素蛋白甲基丙烯酸酯水凝胶微针贴片, 其尖端负载有过氧化钙及过氧化氢酶, 基底底部则含有银纳米粒子。敷在伤口表面时, 过氧化钙可与组织中的水生成过氧化氢, 之后进一步与微针内过氧化氢酶反应生成氧气, 缓解伤口组织缺氧状态, 银纳米粒子则发挥抗菌作用, 以促进伤口的愈合。

Gao 等<sup>[29]</sup>构建了一种负载小球藻的聚离子液体(PIL) 微针(PILMN-Chl) (图3)。PILMN-Chl 通过装载的小球藻的光合作用, 能够持续向伤口处提供充足的氧气, 并通过 PIL 发挥杀菌活性, 促进伤口愈合。具体的, 其通过光交联制备得到 PILMN-Chl 并进一步在碳酸钠溶液中清洗, 以去除未反应的单体, 同时将体系中 Br 替换为  $\text{CO}_3^{2-}$  以作为小球藻光合作用的碳源。此微针应用在伤口时, 在光照下, 小球藻可稳定并持续产生氧气 30 h 以上, 缓解了慢性伤口的缺氧问题, PIL 凭借其优异的抗菌能力杀灭了伤口部位细菌, 最终加快了伤口的愈合。

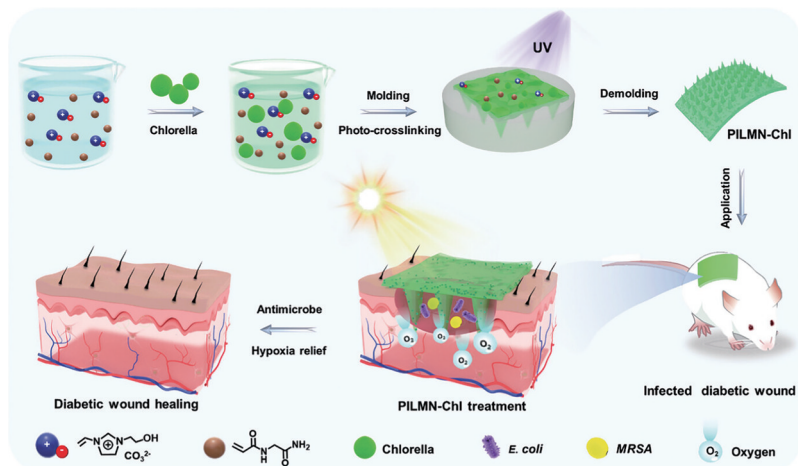
### 4 微针用于突破细菌生物被膜及免疫调节

生物被膜的形成使抗生素药物难以对细菌造成有效的消除, 使其治疗效果不佳。同时, 由于生物膜的存在使得伤口局部免疫微环境呈现免疫过度激活的状态, 这进一步阻碍了伤口的愈合。微针具有优异的机械性能, 可有效穿破伤口处细菌生物被膜, 促进药物的渗透, 增强治疗效果。针对上述问题, 研究者们利用微

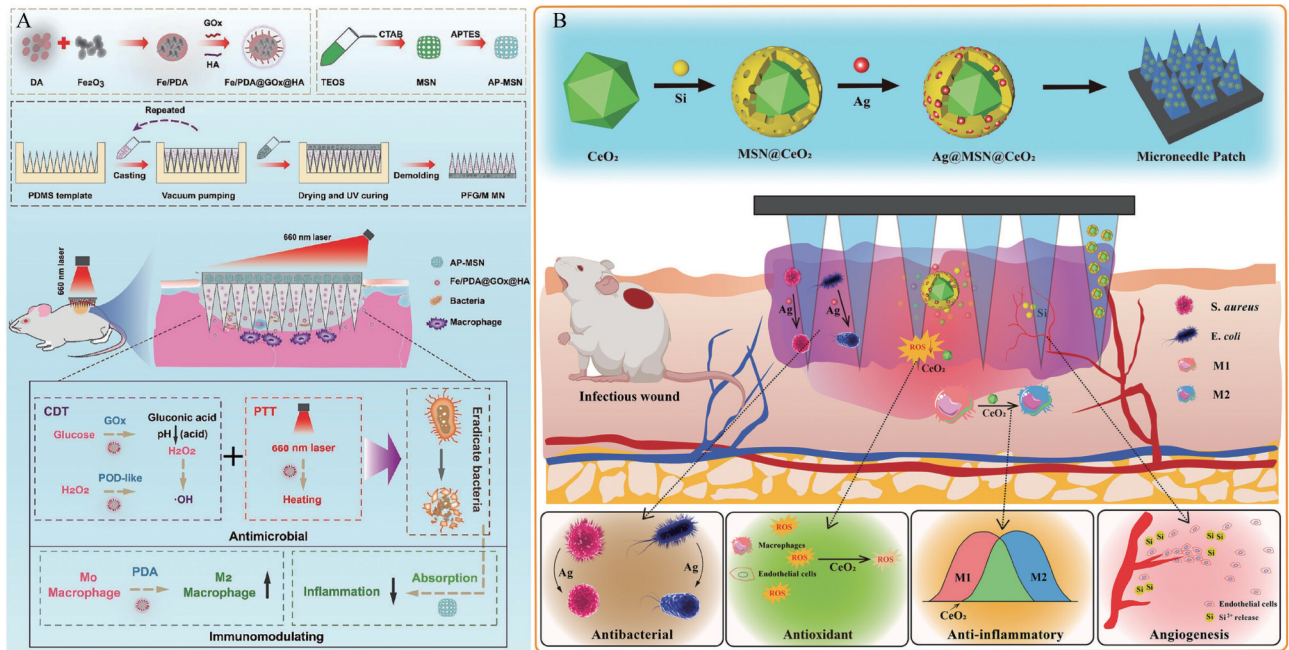
针的透皮特性以打破生物被膜对细菌的保护, 并且开发出具有抗菌效果及免疫调节功能的药物(无机纳米材料<sup>[54]</sup>、中药<sup>[55]</sup>、生物制品<sup>[56]</sup>) 负载于微针中, 以实现抗菌及调节炎症免疫微环境的目的, 最终加快了伤口的愈合。

Li 等<sup>[57]</sup>开发了一种由透明质酸甲基丙烯酸酯制成的具有抗菌和免疫调节功能的微针贴片。其针尖部分负载了一种涂覆了透明质酸(hyaluronic acid, HA) 及葡萄糖氧化酶的铁多巴胺(Fe/PDA) 粒子(Fe/PDA@GOx@HA) (图4A)。微针基底底部则负载有氨基修饰的介孔硅纳米粒子(AP-MSNs)。在感染伤口微环境的高谷胱甘肽和微酸条件下, Fe/PDA@GOx@HA 分解, 葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx) 将葡萄糖转化为葡萄糖酸并产生  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 作为铁催化的化学动力疗法(chemodynamic therapy, CDT) 的底物。分解释放的多巴胺在激光照射下具有出色的光热性能, 通过结合 CDT 和光热疗法(photothermal therapy, PTT) 实现协同抗菌效果, 并促进巨噬细胞极化为 M2 型以增强伤口修复。基底部的 AP-MSNs 则可以招募游离的促炎因子, 以实现免疫微环境的调节, 促进伤口愈合, 为感染性伤口的治疗提供可行的策略。

Yu 等<sup>[58]</sup>开发了一种能够促进多个再生位点的多功能可溶性微针用于促进感染性糖尿病伤口愈合。将多功能银(Ag)/二氧化硅(MSN)/二氧化铈( $\text{CeO}_2$ ) 纳米颗粒(Ag@MSN@ $\text{CeO}_2$  NPs) 载入微针贴片(图4B)。该贴片穿透生物被膜后, 纳米颗粒逐渐释放。首先释放的 Ag 可以实现高效杀菌, 释放的  $\text{CeO}_2$  可以通过清除过量 ROS 使巨噬细胞从促炎 M1 向抗炎 M2 表型转变, 之后释放的硅离子则可以增强 HIF-1 $\alpha$  的稳定性和 VEGF 的分泌, 从而促进血管生成, 刺激内皮细胞增殖, 改善细胞迁移和胶原蛋白沉积, 同时由于微针阵列



**Figure 3** Schematic diagram illustrating the synthesis of chlorella-loaded PIL-based microneedles (PILMN-Chl). Adapted from Ref. <sup>[29]</sup> with permission. Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH



**Figure 4** Microneedles are used for bacterial biofilm penetration and immune regulation. A: Schematic illustration of therapeutic mechanism of microneedles for infected wound healing. Adapted from Ref.<sup>[57]</sup> with permission. Copyright © 2023 Wiley-VCH GmbH; B: The schematic design of enhancing laser infected diabetic wound healing through multifunctional nanocomposite-loaded microneedle patch. Adapted from Ref.<sup>[58]</sup> with permission. Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH

具有多个针头可促进多个位点的治疗与再生, 最终加速了伤口愈合。

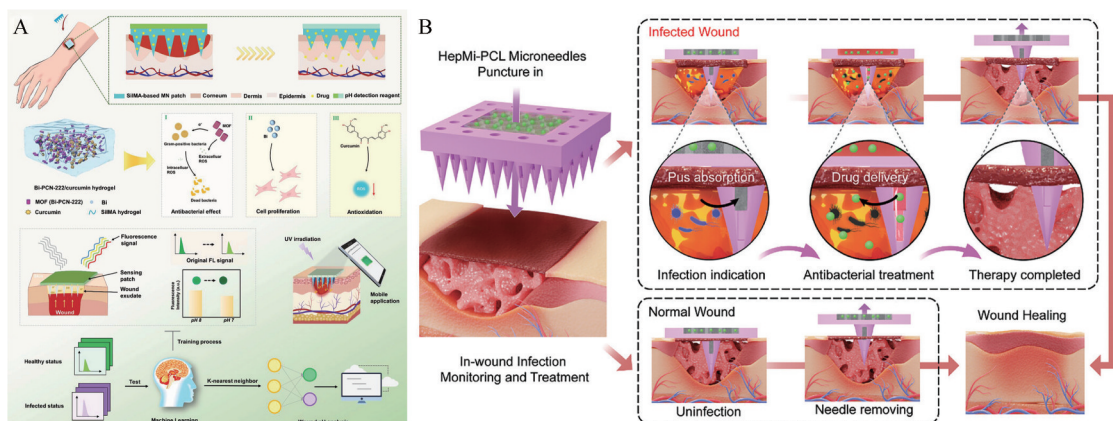
### 5 微针用于伤口环境监测及治疗

伤口愈合是一个时间较长的过程, 因此伤口状态的监测至关重要。组织液的有效提取及传感是实现伤口监测的关键因素。通过微针的材料(水凝胶<sup>[59]</sup>、金属<sup>[20]</sup>)和结构设计(多孔结构), 可以取得良好的组织液提取及传感效果。

Xiao等<sup>[28]</sup>构建了一种多功能微针传感贴片, 以实现感染伤口的快速愈合及伤口部位pH值的监测(图

5A)。具体的, 其通过将具有抗菌性能的铋(Bi)纳米粒掺杂的PCN-222金属有机框架(Bi-PCN-222)及抗炎剂姜黄素封装于微针针尖部位, 将携带pH敏感荧光试剂负载于针底层。在微针插入皮肤后, 抗菌药物及抗炎药物释放以治疗伤口, 伤口液则通过微针提取至基底并可根据荧光变化检测伤口pH值, 为伤口愈合及监测提供了一种新的方案。

Liu等<sup>[24]</sup>则开发了一种仿生微针贴片, 其将米诺环素(minocycline hydrochloride, Mi)、肝素(heparin, Hep)及酚红负载至水凝胶中, 后加载到外壳为聚己酸内酯



**Figure 5** Microneedles are used for wound environment monitoring and treatment. A: Multifunctional microneedle sensing patch for wound management. Adapted from Ref.<sup>[28]</sup> with permission. Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH; B: Coral-inspired hollow microneedle patch with smart sensor therapy for wound infection. Adapted from Ref.<sup>[24]</sup> with permission. Copyright © 2024 Wiley-VCH GmbH

(polycaprolactone, PCL) 制成的微针中, 来指示和治疗伤口内的感染(图 5B)。在微针穿破伤口结痂后, 利用肝素的吸水能力, 吸收组织中的脓液, 若感染呈阳性, pH 为酸性, 使含有酚红的微针将变黄并会响应释放药物, 而当感染得到控制时 pH 升高, 含有酚红的微针会因此变红, 药物递送则会减慢或停止。此设计为人们对于伤口的按需自主用药提供了一种有效的策略。

## 6 总结与展望

近年来, 微针技术在众多疾病的治疗领域中取得了显著的进展和应用。在感染性伤口疾病治疗方面, 其表现出了令人瞩目的疗效, 特别是在促进伤口愈合和防止感染方面。微针技术通过微创的方式, 可以有效地穿破生物被膜, 递送药物, 同时由于微针的直径较小, 对皮肤的损伤极小, 增强了其可用性。并且由于材料的多样性, 微针可联合多种材料实现对疾病的监测及治疗。然而目前却鲜有微针产品上市用于伤口的治疗。一方面由于其中负载的材料多是无机材料, 其生物安全性还有待提高; 另一方面微针的溶解速率会因患者的状态而改变, 这导致了药物的不稳定释放, 影响药物的评价, 从而使其难以通过临床试验。因此未来的研究中, 研究人员应进一步改善合成材料及药物的安全性和有效性, 并开发出具有稳定释放药物功能, 更加适用于患者伤口治疗的微针材料。

**作者贡献:** 武超雄负责文献检索、文章撰写和图表制作; 于庆雨、黄晨露负责提供修改意见; 张琳华、朱敦皖负责指导论文撰写、修改论文并定稿。

**利益冲突:** 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

## References

- Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 599-616.
- Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, et al. Chronic wounds [J]. *Nat Rev Dis Primer*, 2022, 8: 50.
- Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, et al. Cutaneous wound healing: an update from physiopathology to current therapies [J]. *Life*, 2021, 11: 665.
- Wang C, Shirzaei Sani E, Shih CD, et al. Wound management materials and technologies from bench to bedside and beyond [J]. *Nat Rev Mater*, 2024, 9: 550-566.
- Zhuang ZM, Wang Y, Feng ZX, et al. Targeting diverse wounds and scars: recent innovative bio-design of microneedle patch for comprehensive management [J]. *Small*, 2024, 20: 2306565.
- Hu Z, Shan J, Cui Y, et al. Nanozyme-incorporated microneedles for the treatment of chronic wounds [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13: 2400101.
- Shan J, Wu X, Che J, et al. Reactive microneedle patches with antibacterial and dead bacteria-trapping abilities for skin infection treatment [J]. *Adv Sci*, 2024, 11: 2309622.
- Yi K, Yu Y, Fan L, et al. Gold nanoclusters encapsulated microneedle patches with antibacterial and self-monitoring capacities for wound management [J]. *Aggregate*, 2024, 5: e509.
- Zhang X, Chen G, Liu Y, et al. Black phosphorus-loaded separable microneedles as responsive oxygen delivery carriers for wound healing [J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 5901-5908.
- Gupta S, Mujawdiya P, Maheshwari G, et al. Dynamic role of oxygen in wound healing: a microbial, immunological, and biochemical perspective [J]. *Arch Razi Inst*, 2022, 77: 513-523.
- Desmet CM, Pr at V, Gallez B. Nanomedicines and gene therapy for the delivery of growth factors to improve perfusion and oxygenation in wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129: 262-284.
- Younis I. Role of oxygen in wound healing [J]. *J Wound Care*, 2020, 29: S4-S10.
- Versey Z, Da Cruz Nizer WS, Russell E, et al. Biofilm-innate immune interface: contribution to chronic wound formation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 648554.
- Yin W, Wang Y, Liu L, et al. Biofilms: the microbial "protective clothing" in extreme environments [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3423.
- Sousa AB,  guas AP, Barbosa MA, et al. Immunomodulatory biomaterial-based wound dressings advance the healing of chronic wounds via regulating macrophage behavior [J]. *Regen Biomater*, 2022, 9: rbac065.
- Kim SY, Nair MG. Macrophages in wound healing: activation and plasticity [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97: 258-267.
- Liu T, Chen M, Fu J, et al. Recent advances in microneedles-mediated transdermal delivery of protein and peptide drugs [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2326-2343.
- Peng T, Chen Y, Hu W, et al. Microneedles for enhanced topical treatment of skin disorders: applications, challenges, and prospects [J]. *Engineering*, 2023, 30: 170-189.
- Yang D, Chen M, Sun Y, et al. Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases [J]. *Acta Biomater*, 2021, 121: 119-133.
- Wang K, Ding Q, Qi M, et al. Integrated bilayer microneedle dressing and triboelectric nanogenerator for intelligent management of infected wounds [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2316820.
- Omolu A, Bailly M, Day RM. Assessment of solid microneedle rollers to enhance transmembrane delivery of doxycycline and inhibition of MMP activity [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24: 942-951.
- Zhang Y, Wang S, Yang Y, et al. Scarless wound healing programmed by core-shell microneedles [J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 3431.
- Li H, Zheng X, Gao Z, et al. ROS-responsive core-shell microneedles based on simultaneous efficient type I/II photosens-

- sitzers for photodynamic against bacterial biofilm infections [J]. *Adv Funct Mater*, 2024. <https://doi.org/10.1002/adfm.202401477>.
- [24] Liu Y, He C, Qiao T, et al. Coral-inspired hollow microneedle patch with smart sensor therapy for wound infection [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2314071.
- [25] Zhao H, Liang G, Xiong J, et al. A closed-loop smart dressing based on microneedle and electrochemical micropump for early diagnosis and in-time therapy of chronic wound [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2024, 417: 136092.
- [26] Jin Y, Lu Y, Jiang X, et al. Accelerated infected wound healing by probiotic-based living microneedles with long-acting antibacterial effect [J]. *Bioact Mater*, 2024, 38: 292-304.
- [27] Zeng Y, Wang C, Lei K, et al. Multifunctional MOF - based microneedle patch with synergistic chemo - photodynamic antibacterial effect and sustained release of growth factor for chronic wound healing [J]. *Adv Health Mater*, 2023, 12: 2300250.
- [28] Xiao J, Zhou Z, Zhong G, et al. Self - sterilizing microneedle sensing patches for machine learning-enabled wound pH visual monitoring [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2315067.
- [29] Gao S, Rao Y, Wang X, et al. Chlorella-loaded antibacterial microneedles for microacupuncture oxygen therapy of diabetic bacterial infected wounds [J]. *Adv Mater*, 2024, 36: 2307585.
- [30] Eş I, Kafadenk A, Gormus MB, et al. Xenon difluoride dry etching for the microfabrication of solid microneedles as a potential strategy in transdermal drug delivery [J]. *Small*, 2023, 19: 2206510.
- [31] Dsouza L, Ghate VM, Lewis SA. Derma rollers in therapy: the transition from cosmetics to transdermal drug delivery [J]. *Biomed Microdevices*, 2020, 22: 77.
- [32] Zhang J, Li H, Albakr L, et al. Microneedle-enabled therapeutics delivery and biosensing in clinical trials [J]. *J Control Release*, 2023, 360: 687-704.
- [33] Zhong G, Liu Q, Wang Q, et al. Fully integrated microneedle biosensor array for wearable multiplexed fitness biomarkers monitoring [J]. *Biosens Bioelectron*, 2024, 265: 116697.
- [34] Chen Y, Chen BZ, Wang QL, et al. Fabrication of coated polymer microneedles for transdermal drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, 265: 14-21.
- [35] Lu Z, Du S, Li J, et al. Langmuir-blodgett-mediated formation of antibacterial microneedles for long - term transdermal drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2023, 35: 2303388.
- [36] Gade S, Glover K, Mishra D, et al. Hollow microneedles for ocular drug delivery [J]. *J Control Release*, 2024, 371: 43-66.
- [37] Zheng M, Sheng T, Yu J, et al. Microneedle biomedical devices [J]. *Nat Rev Bioeng*, 2023, 2: 324-342.
- [38] Sheng T, Luo B, Zhang W, et al. Microneedle-mediated vaccination: innovation and translation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 179: 113919.
- [39] Wang J, Lu Z, Cai R, et al. Microneedle-based transdermal detection and sensing devices [J]. *Lab Chip*, 2023, 23: 869-887.
- [40] Sartawi Z, Blackshields C, Faisal W. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic potential [J]. *J Control Release*, 2022, 348: 186-205.
- [41] Wu C, Cheng J, Li W, et al. Programmable polymeric microneedles for combined chemotherapy and antioxidative treatment of rheumatoid arthritis. [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 55559-55568.
- [42] Wang Q, Gan Z, Wang X, et al. Dissolving hyaluronic acid-based microneedles to transdermally deliver eugenol combined with photothermal therapy for acne vulgaris treatment [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 21595-21609.
- [43] Lei Q, He D, Ding L, et al. Microneedle patches integrated with biomaterialized melanin nanoparticles for simultaneous skin tumor photothermal therapy and wound healing [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32: 2113269.
- [44] Wan T, Pan Q, Ping Y. Microneedle-assisted genome editing: a transdermal strategy of targeting *NLRP3* by CRISPR-Cas9 for synergistic therapy of inflammatory skin disorders [J]. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe2888.
- [45] Filho D, Guerrero M, Pariguana M, et al. Hydrogel-based microneedle as a drug delivery system [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 2444.
- [46] Zhang Y, Feng P, Yu J, et al. ROS-responsive microneedle patch for acne vulgaris treatment [J]. *Adv Ther*, 2018, 1: 1800035.
- [47] Fan L, Zhang X, Wang L, et al. Bio-inspired porous microneedles dwelled stem cells for diabetic wound treatment [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2316742.
- [48] Gan J, Zhang X, Ma W, et al. Antibacterial, adhesive, and MSC exosomes encapsulated microneedles with spatio-temporal variation functions for diabetic wound healing [J]. *Nano Today*, 2022, 47: 101630.
- [49] Cao Y, Chen B, Liu Q, et al. Dissolvable microneedle-based wound dressing transdermally and continuously delivers anti-inflammatory and pro-angiogenic exosomes for diabetic wound treatment [J]. *Bioact Mater*, 2024, 42: 32-51.
- [50] Shan J, Zhang X, Kong B, et al. Coordination polymer nanozymes-integrated colorimetric microneedle patches for intelligent wound infection management [J]. *Chem Eng J*, 2022, 444: 136640.
- [51] Zhao E, Xiao T, Tan Y, et al. Separable microneedles with photosynthesis-driven oxygen manufactory for diabetic wound healing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15: 7725-7734.
- [52] Yang J, Jin X, Liu W, et al. A programmable oxygenation device facilitates oxygen generation and replenishment to promote wound healing [J]. *Adv Mater*, 2023, 35: 2305819.
- [53] Sun M, Zhong X, Dai M, et al. Antibacterial microneedle patch releases oxygen to enhance diabetic wound healing [J]. *Mater Today Bio*, 2024, 24: 100945.
- [54] Yang L, Zhang D, Li W, et al. Biofilm microenvironment triggered self-enhancing photodynamic immunomodulatory microneedle for diabetic wound therapy [J]. *Nat Commun*, 2023,

- 14: 7658.
- [55] Wu T, Hou X, Li J, et al. Microneedle-mediated biomimetic cyclodextrin metal organic frameworks for active targeting and treatment of hypertrophic scars [J]. *ACS Nano*, 2021, 15: 20087-20104.
- [56] Yao WD, Zhou JN, Tang C, et al. Hydrogel microneedle patches loaded with stem cell mitochondria-enriched microvesicles boost the chronic wound healing [J]. *ACS Nano*, 2024, 18: 26733-26750.
- [57] Li S, Wang X, Yan Z, et al. Microneedle patches with anti-microbial and immunomodulating properties for infected wound healing [J]. *Adv Sci*, 2023, 10: 2300576.
- [58] Yu D, Chen L, Yan T, et al. Enhancing infected diabetic wound healing through multifunctional nanocomposite-loaded microneedle patch: inducing multiple regenerative sites [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301985>.
- [59] Keyvani F, GhavamiNejad P, Saleh MA, et al. Integrated electrochemical aptamer biosensing and colorimetric pH monitoring *via* hydrogel microneedle assays for assessing antibiotic treatment [J]. *Adv Sci*, 2024, 11: 2309027.