微针递药系统在乳腺癌治疗中的应用研究进展

郝天书[1#], 辛相雨[1#], 黎　威[1,2*]

(1. 武汉大学药学院, 湖北 武汉 430071;　2. 武汉大学泰康生命医学中心, 湖北 武汉 430071)

摘要: 乳腺癌是全球女性发病率高的恶性肿瘤之一, 传统治疗手段存在系统毒性大、耐药性强及靶向性不足等局限。近年来, 随着生物医用材料与药物递送技术的发展, 微针作为一种新兴的经皮给药系统, 因其无创、靶向、高效的递送优势, 在乳腺癌治疗中展现出广阔前景。本文综述了近年来微针递药系统在乳腺癌治疗中的研究进展, 包括抗肿瘤药物递送、免疫治疗、光热/光动力治疗等方面的应用, 分析了其作用机制及优势, 探讨了当前存在的挑战与未来的发展方向, 以期为微针在乳腺癌治疗中的转化应用提供理论参考。

关键词: 微针; 乳腺癌; 靶向递送; 局部治疗; 诊断; 免疫治疗

中图分类号: R943　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 0513-4870(2026)06-2050-13

Research progress on the application of microneedle-based drug delivery systems in breast cancer treatment

HAO Tian-shu[1#], XIN Xiang-yu[1#], LI Wei[1,2*]

(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China;　2. Taikang Center for Life and Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China*)

Abstract: Breast cancer is one of the prevalent malignant tumors among women worldwide. Conventional treatment strategies often suffer from systemic toxicity, strong drug resistance, and limited targeting capability. In recent years, with advances in biomaterials and drug delivery technologies, microneedles have emerged as a novel transdermal delivery platform offering advantages such as minimal invasiveness, precise targeting, and efficient delivery. These features render microneedles particularly promising for breast cancer therapy. This review summarizes recent progress in the application of microneedle drug delivery systems in breast cancer, including their use in delivering antitumor agents, immunotherapy, photothermal/photodynamic therapy, among others. The mechanisms of action and therapeutic advantages are discussed, along with current challenges and future prospects, aiming to provide a theoretical basis for the translational application of microneedles in breast cancer treatment.

Key words: microneedle; breast cancer; targeted delivery; local therapy; diagnosis; immunotherapy

乳腺癌是全球女性中发病率高、致死率居前的恶性肿瘤之一[1]。根据GLOBOCAN 2022的数据统计, 全球女性乳腺癌新发病例约230万例, 死亡人数达67万例, 占女性新发癌症病例的25.0%、癌症相关死亡的15.5%[1]。尽管发达国家乳腺癌死亡率近年来有所下降, 但在低发展国家和地区乳腺癌发病率和死亡率持续上升, 预计到2050年将分别增长38%和68%, 加剧全球健康发展不平衡[1]。

乳腺癌呈现出高度异质性, 主要根据激素受体(hormone receptor, HR)及人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达水平划分不同分型, 其中雌激素受体(estrogen recep-

收稿日期: 2025-06-19;　修回日期: 2025-11-24.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82373798, 52103182); 湖北省自然科学基金联合项目 (2024AFD346); 中国博士后科学基金第18批特别资助项目 (2025T180969).

#共同第一作者.

*通讯作者 E-mail: weili.mn@whu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0692

tor, ER) 阳性型占多数, 而三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 约占10%～15%, 生物学特性恶劣, 治疗选择有限[2]。随着分子生物学和免疫学研究的深入, 靶向治疗和免疫治疗在乳腺癌治疗中取得了重要进展。针对HER2和CDK4/6等关键分子的靶向药物已经获批, 可用于特定亚型乳腺癌治疗, 明显改善了部分患者的预后[2]。然而, TNBC及其他难治性亚型对现有治疗手段仍然反应有限, 且靶向治疗和免疫治疗相关的不良反应, 如疲劳、恶心、免疫相关炎症反应等, 亦成为限制其广泛应用的重要因素[2]。本文旨在介绍乳腺癌机制、微针的分类, 以及不同功能微针在乳腺癌研究中的应用及其机制。

乳腺癌的发生发展涉及复杂的分子机制。其中, 激素受体信号通路异常是乳腺癌 ($HR^+/HER2^-$) 的主要驱动因素, 雌激素受体的持续激活及其配体结合后的基因组与非基因组信号传导, 共同促进肿瘤细胞的增殖、存活与治疗抵抗[3]。HER2信号通路激活则通过ERBB2基因扩增, 过度激活下游的MAPK、PI3K/Akt等关键信号轴, 驱动细胞的恶性转化、增殖与侵袭[4]。而对于TNBC, 由于其不表达ER、PR与HER2, 其侵袭性强和易早期转移的特性与BRCA1/2基因突变相关的同源重组修复缺陷、PI3K/Akt/mTOR通路的频繁激活, 以及独特的代谢重编程和高度异质性的免疫微环境密切相关[5,6]。此外, 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 作为一个整体, 通过癌症相关成纤维细胞的活化、细胞外基质的重塑、血管生成及免疫细胞的功能重编程, 共同构成了乳腺癌进展、免疫逃逸和治疗耐药的基础[7]。深入理解这些核心机制, 是利用微针进行精准干预的前提。

1 微针药物递送系统的发展历史及优势

1.1 经皮微针递药系统的基本原理与发展背景

微针 (microneedle, MN) 是一种通过在皮肤角质层形成微孔来实现药物的高效递送的微创递送平台[8]。该平台由微米级的针状结构组成。基于不同的临床应用需求, 微针可被设计为单针、一排针或针阵列结构。经过优化设计后的微针能够避免与皮肤神经末梢发生直接接触, 从而在保证药物高效递送至靶部位的同时, 能够提高给药安全性并降低患者的痛感[9]。

20世纪50年代初, 微针首次出现在科学文献中, 最初主要被用于操作孢子与细胞的玻璃显微操作针[10]。随着微针制造技术的革新, 微针递送平台逐渐被用于多种药物的皮肤及透皮递送, 包括小分子药物、肽类物质、蛋白质类生物大分子以及DNA等[9]。Wermeling等[11]公布了首项针对人体的微针临床研究结果, 证实了微针阵列贴片在亲水性分子透皮递送中的可行性。截至目前, Soluvia和MicronJet两种微针递药系统已获美国食品药品监督管理局批准用于治疗药物的皮内递送[12,13]。尽管微针技术最初是为经皮给药而开发, 但其应用范畴已逐步拓展至口服、颊侧、心肌内及眼内给药等多种给药途径[9]。其中, 口服微针可以穿透胃肠道黏液屏障进而提升生物利用度, 且有效提升了生物大分子药物的递送效率, 颊黏膜递送能绕过肝脏首过效应直接进入体循环, 而心肌和眼表的应用则能够实现药物在病灶部位的高浓度递送[9,14]。

1.2 微针用于实体瘤局部治疗的优势及应用潜力

长期以来, 科研人员与医生一直积极致力于寻找改进癌症治疗的新方法。乳腺癌与黑色素瘤皮肤癌等浅表局部肿瘤作为全球重大健康问题, 不仅造成严重的社会心理影响, 还需要投入大量治疗资源[15]。然而, 传统的全身给药抗肿瘤方法 (化疗、光疗和免疫治疗) 及新型疗法的疗效均未达预期[16]。经全身循环递送的药物因为在靶部位的药物积累浓度不足, 从而显著削弱了其抗肿瘤效果[17]。相较于传统递送系统, 微针的局部给药策略在浅表肿瘤治疗中展现出显著优势: ① 通过将载药针尖精准植入肿瘤浅表层, 微针克服了皮肤屏障, 显著提升了病灶区域的药物蓄积浓度, 可在肿瘤局部形成高浓度药物分布, 同时最大限度地避免药物扩散到健康的组织和器官, 从而减少系统毒性、延长患者的生存时间[18-20], 多项动物实验证实, 微针递送多柔比星 (doxorubicin, DOX)、多西他赛 (docetaxel, DTX)、紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 等化疗药物时, 组织毒性低于系统给药, 且肿瘤抑制率显著提升[21]; ② 其阵列化结构设计能够实现药物在空间上的可控分布与渗透, 特别适用于术后残留灶治疗、原位复发或皮下转移灶控制, 例如金属针基微针系统可通过瘤周贴敷方式实现药物缓释覆盖, 增强局部控制力[19,22-24]; ③ 微针经皮递药可绕过胃肠道与肝脏首过代谢, 提高药物生物利用度, 尤其适用于水溶性差、口服吸收不良的化合物, 如白藜芦醇、ribociclib、PROTACs等[25,26]; ④ 负载多功能纳米颗粒的微针可提供多点纳米药物储库, 支持pH、温度和酶等刺激响应型药物释放; 同时, 微针平台也兼容新型治疗模式, 可负载包括αPD-1、R848、IR820等免疫药物或光敏剂, 并通过NIR激光等手段实现光控释放、协同治疗、免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 等机制, 增强疗效与个体化适应性[17,27,28]; ⑤ 微针使用方便且痛感低, 显著提高了患者的依从性[29-31]。

能够突破传统经皮给药屏障的微针给药系统近年来受到广泛关注。相关研究表明, 微针作为一种高效透皮给药技术, 在乳腺癌的局部给药与药物递送方面

具有显著优势, 有望为临床提供剂量可控、安全性较高的局部治疗策略, 从而改善患者的治疗体验与生活质量。

2 微针药物递送系统概述

2.1 微针分类

根据结构设计与给药方式不同, 微针可分为以下几类: 实心微针、涂层微针、中空微针、溶解微针与水凝胶微针[32]。不同类型微针适配不同乳腺癌药物特性与治疗策略如表1[25,27,33-41]所示。

2.1.1 实心微针

实心微针通常用于poke-and-patch模式, 即先利用实心针体穿刺皮肤形成微通道, 再外用敷贴药物或纳米制剂实现被动扩散吸收[42]。该类型结构简单, 常用材料包括医用硅针、不锈钢或聚合物的硬针[43]。Chablani等[33]利用实心金属微针 (Admin Patch 1200) 预穿刺皮肤后, 递送乳腺癌裂解物疫苗颗粒, 诱导了$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞反应并显著延长生存期。

2.1.2 涂层微针

该类型通过在微针表面涂覆药物层, 插入皮肤后药物迅速溶解释放[44]。其适用于递送剂量较小、需快速释放的活性成分, 如肿瘤疫苗、佐剂或免疫调节因子等[45]。Sharma等[24]使用金属微针包覆CDK4/6抑制剂ribociclib转移体, 实现肿瘤CD44靶向递送, 并通过包覆−黏附策略延长局部作用时间。Bhatnagar等[34]开发玉米蛋白微针, 通过包封与表面涂层负载吉西他滨, 皮肤渗透研究表明, 涂层法更适合他莫昔芬的皮肤沉积。

2.1.3 中空微针

中空微针内腔通液, 适用于持续注射或液态药物灌注[46]。其优势为能够控制药物剂量、实现大分子或蛋白药物递送[47]。Gadag等[25]构建的中空微针系统可用于纳米结构脂质体负载的白藜芦醇局部注入, 增强肿瘤滞留与抗迁移作用。

Table 1 Microneedle materials and fabrication methods. PLA: Polylactide; CNC: Computer numerical control; PVP: Polyvinylpyrrolidone; HA: Hyaluronic acid; CMC: Carboxymethyl cellulose; ATV: Atorvastatin; PVA: Polyvinyl alcohol; MN: Microneedle; GelMA: Gelatin methacrylate; STING: Stimulator of interferon genes

Type of microneedle	Common material	Typical fabrication method	Drug release mechanism	Representative applications in cancer therapy
Solid microneedles	Silicon, metals (stainless steel, titanium), ceramics, polymers (e.g., PLA)	Photolithography and etching, electroforming, laser processing, micromolding, 3D printing	Piercing the skin to enhance permeability, followed by topical application or patching	Delivery of breast cancer lysate vaccine particles induced robust $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell responses and significantly prolonged survival[33]
Hollow microneedles	Silicon, glass, stainless steel, titanium, aluminum, *etc*.	Laser pulling, microinjection molding, CNC machining, electrical discharge machining, laser drilling	Drug solution is injected through the needle lumen into the skin	Local injection of resveratrol-loaded nanostructured liposomes enhanced tumor retention and inhibited metastasis[25]
Coated microneedles	Metals (stainless steel, titanium), silicon, polymers (e.g., PLA, PVP)	Dip coating, spray coating, electrophoretic deposition, inkjet printing	Rapid dissolution of the surface coating for drug release	Coating of CDK4/6 inhibitor ribociclib transfersomes enabled CD44-targeted delivery and prolonged local drug action *via* an adhesive coating strategy[34]
Dissolving microneedles	Gelatin, HA, PVP, CMC, PVA, PLA, *etc*.	Mold injection, solution casting, centrifugal casting, 3D printing	Microneedles dissolve rapidly or slowly after insertion, releasing encapsulated drugs	HA-based dissolving microneedles (ATV-PUMP@MN) locally delivered atorvastatin liposomes, effectively inhibiting angiogenesis and tumor proliferation[35]; dissolving microneedles can also be loaded with photosensitizers (IR820) and immunotherapeutics (αPD-1, R848) to achieve multimodal synergistic therapy[27,36,37]; the αPD-1/PTX@MN system successfully induced immunogenic cell death, remodeled the immune microenvironment, and prolonged survival[38]
Hydrogel microneedles	GelMA, PVA, hyaluronic acid derivatives	Micromolding, photocrosslinking, 3D printing	Microneedles swell upon absorbing interstitial fluid, enabling controlled drug release or biosensing	DNA hydrogel MN array achieved sensitive microRNA detection in dermal interstitial fluid for breast cancer screening[39]; GelMA-MeHA hydrogel MN sensor array enabled efficient extraction of interstitial fluid and *in-situ* monitoring of biomarkers (miRNA & Cu^{2+})[40]; porous GelMA microneedles enabled localized controllable delivery of STING agonist nanoexosomes to synergize with FLASH radiotherapy, effectively inhibiting breast cancer growth and recurrence[41]

2.1.4 溶解微针

溶解微针由水溶性或生物降解聚合物制成, 插入皮肤后针体整体溶解, 释放药物并避免针体残留[48]。该类微针是目前乳腺癌治疗中研究最广泛的类型。常见材料包括透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 和聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP) 等[49-51]。Heikal 等[35]构建的 ATV-PUMP@MN 即为 HA 基溶解微针系统, 局部递送阿托伐他汀脂质体, 有效抑制肿瘤血管生成和增殖。溶解微针亦可集成光敏剂 (IR820)、免疫药物 (αPD-1、R848) 等, 实现多模式协同治疗[27,36,37]。Wang 等[37]开发的 αPD-1/PTX@MN 系统成功诱导免疫原性细胞死亡, 显著改善免疫微环境并延长生存时间。Apolinário 等[38]通过将芬维 A 胺封装于含乙醇、Tween 80 胶束的纳米囊泡中, 并采用 PVA/PVP 首创了脂质纳米囊泡溶解微针复合系统, 为乳腺癌化学预防提供长效局部递送新范式 (图 1)。

2.1.5 水凝胶微针

水凝胶微针由可溶胀聚合物制成, 其刺入皮肤后能够吸收间质液, 不仅可以用于生物监测, 还可以实现膨胀释药, 具有良好的生物相容性[52]。通过调节水凝胶的交联程度, 可以精确控制释放速率, 进而实现精准给药[53]。Yang 等[39]开发的 DNA 水凝胶微针阵列通过级联 Toehold 介导的 DNA 链置换反应实现 microRNA 的灵敏检测, 检测限达 241.56 pmol·L^{-1}, 为乳腺癌标志物的微创监测提供了新型诊断方案。Li 等[40]开发的 GelMA-MeHA 水凝胶微针传感器阵列具备优异机械性能与高溶胀特性, 可高效提取皮肤间质液并实现对乳腺癌标志物 miRNA 与 Cu^{2+} 原位监测。Chen 等[41]开发了制备了一种基于甲基丙烯酰基 GelMA 的多孔微针贴片, 通过局部可控递送激活 STING 通路, 并与 FLASH 放疗协同重塑免疫抑制微环境, 有效抑制乳腺癌生长与复发。

2.2 微针材料与制备方法

2.2.1 微针材料

材料的选择是微针技术应用的基础, 它直接决定了针体的柔韧性、机械强度与渗透性等关键参数。为实现预期的应用效果, 必须充分考虑并匹配材料的这些性能。用于制造微针贴片的材料通常分为 6 种类型: 硅、金属、陶瓷、玻璃、天然高分子材料和合成高分子材料。

2.2.1.1 硅材料 在某些情况下, 硅可以呈现出与骨科植入物所用金属相当的弹性模量, 其具有较高的机械强度, 常被用于制备结构精密的微针阵列[54]; 但其成本高昂、质地脆硬, 一些微针存在断裂残留并引发炎症的风险[55]。

2.2.1.2 金属材料 金属材料通常具有较好的延展性与导电性, 且机械强度较高。如不锈钢、铝、铜、钛和镍钛合金等。常用于制备高强度的固体微针、传感微针及智能驱动微针[56-58]。

2.2.1.3 陶瓷材料 陶瓷材料在生产过程中具有可控的孔隙率和易于处理的特点, 包括 Al_2O_3、磷酸钙化合物和 CaS 等[59]。传统烧结技术制备的陶瓷微针通常是氧化物, 例如氧化铝, 其载药能力有限, 不能够被吸收, 可能会对皮肤造成不良影响[60]。可生物降解生物陶瓷如磷酸钙、磷酸钙化合物等则能够在调节的孔隙率和静电相互作用的同时, 促进安全有效的透皮给药[61]。

2.2.1.4 玻璃材料 如硼硅酸盐玻璃, 具有优异的机械强度、光学透明度、化学惰性和电绝缘性, 可用于制备用于药物输送的中空微针[62]。

2.2.1.5 天然高分子材料 天然高分子材料因生物相容性好、可降解性强, 常用于制备溶解微针或生物可降解微针[63]。多种天然高分子材料已被用于微针的制备, 包括多糖类, 如壳聚糖、HA、硫酸软骨素、羟甲基纤维素和羟脯酰甲基纤维素[49,64-67], 与蛋白多肽类, 如明胶、胶原蛋白、玉米醇溶蛋白和丝素蛋白[9]。

2.2.1.6 合成高分子材料 合成高分子材料通过分子设计可以精确调控性能, 从而满足不同药物递送需求, 例如 PVA、PVP 和聚甲基乙烯基醚–马来酸共聚物 [poly (methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride), PMVE/MA] 的合成溶解聚合物, 以及可生物降解聚合物聚乳酸 (polylactide, PLA)、聚羟基乙酸 (polyglycolide, PGA)

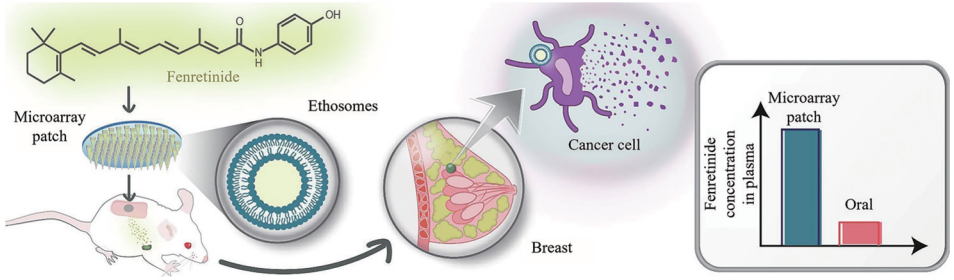


Figure 1 Schematic illustration of the therapeutic mechanism of dissolving microneedles for breast cancer treatment. Adapted from Ref. 38 with permission. Copyright © 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V

和聚乳酸−羟基乙酸共聚物 (polylactic-co-glycolic acid, PLGA) 等合成高分子材料[9]。此外, PDMS、PE、PP、尼龙和PMMA等不可降解聚合物亦在药物递送材料中具有一定应用[68,69]。

2.2.2 制备方法

常见的微针制造技术包括微成型、激光蚀刻和3D打印等[70]。这些方法具有不同的应用条件, 需要根据治疗药物, 选择不同的材料与制备方法: 实心微针通过3D打印 (如双光子聚合)、激光蚀刻或微成型 (PDMS模板) 实现; 涂层微针采用喷涂、浸涂或滚涂将药物负载于固体基底; 中空微针通过激光钻孔、湿化学蚀刻或牺牲微成形进行制备; 溶解微针与水凝胶微针则利用负模成型结合溶剂挥发或热固化工艺, 实现可控降解与药物负载[9]。

3 微针在乳腺癌治疗中的研究进展及作用机制分析

3.1 小分子药物与天然产物递送

传统小分子药物如DOX与DTX虽具广谱抗肿瘤作用, 但系统毒性限制其剂量与疗效[71,72]。与注射或口服相比, 微针可实现小分子药物与天然药物的局部高效递送, 降低系统毒副作用, 通过干扰DNA复制与细胞分裂等基本生物学过程, 有效地抑制具有高增殖特性的肿瘤细胞, 适用于乳腺癌术后辅助治疗[35,73]。

Bhatnagar等[21]构建的PVA/PVP溶解微针用于联合递送DOX与DTX, 展现优异的抗瘤效果与安全性。该系统可快速溶解释放药物, 在4T1小鼠模型中显著抑制肿瘤生长、诱导凋亡且无体重下降, 显著优于注射组。药动学研究显示两药可在皮肤中稳定蓄积, DOX释放快、穿透率高, DTX滞留于真皮层, 体现出协同的时空递送优势。

天然产物如白藜芦醇 (resveratrol, RVT) 亦可借助微针实现高效递送。Gadag等[25]将RVT负载于纳米结构脂质载体中, 并通过中空微针局部输送至乳腺组织, 显著提升药物蓄积与抗癌活性。微针辅助下, RVT在靶组织中的C_{max}与AUC提高约2倍, 减少系统暴露。

药物理化性质亦影响微针递送策略。Bhatnagar等[34]分析Zein基微针 (ZMN) 对亲水性吉西他滨与疏水性他莫昔芬的释放行为差异。ZMN制备灵活, 疏水性药物适合针尖涂层+速释, 亲水性药物更宜基质包埋+持续释放。研究发现, 吉西他滨可迅速完全释放并有效穿透皮肤, 而他莫昔芬存在反渗吸附等释放瓶颈, 强调应针对药物特性优化微针设计。

微针通过其微米级针体突破皮肤角质层, 形成暂时性微通道, 使药物可直接递送至真皮下肿瘤区域, 避免了首过效应和系统毒性[74]。溶解微针由水溶性高分子材料制成, 可在皮肤组织液中快速溶解, 释放药物而无需移除针体, 具有良好的患者依从性和安全性[75]。Heikal等[35]开发的ATV-PUMP@dMN系统将阿托伐他汀 (atorvastatin, ATV) 自组装脂质体与溶解微针结合, 显著提升药物递送与局部治疗效果 (图2)。

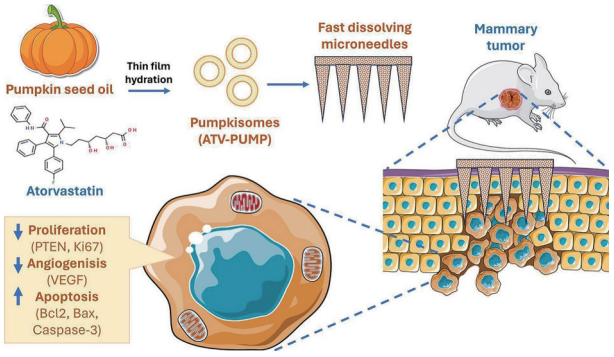


Figure 2 Schematic illustration of the therapeutic mechanism of atorvastatin-loaded pumpkisome-integrated microneedles for localized breast cancer therapy. Adapted from Ref. 35 with permission. Copyright © 2024 Elsevier B. V. ATV-PIMP: Atorvastatin-loaded pumpkisomes; PTEN: Phosphatase and tensin homolog; Ki67: *MKI67*; VEGF: Vascular endothelial growth factor; Bcl2: B-cell lymphoma 2; Bax: Bcl-2-associated X protein; Caspase-3: Cysteine-aspartic protease 3

综上, 不同微针系统在化疗药物、天然产物及复合药物递送中展现出针对性策略: 溶解微针适合快速递释与药动调控, 中空与蛋白基微针有利于特殊药物稳定性与可控性提升, 复合递送系统则增强协同作用。未来应重点优化微针成分与结构设计、提高跨物种穿刺一致性并建立系统性药代毒理评估体系, 以推动其在乳腺癌局部精准治疗中的临床转化。

3.2 靶向治疗

靶向治疗的成功依赖于对乳腺癌关键发病机制的精确干预。微针技术为实现这种局部、高效的靶向干预提供了理想平台。例如, 针对ER阳性乳腺癌依赖激素信号通路的核心机制, Cheng等[26]开发了pH响应型PROTAC/CDK4/6抑制剂共递送微针系统 (ERD_Pal@MN), 用于雌激素受体阳性 (ER^+) 乳腺癌的局部治疗。该系统将ER降解剂ERD308与CDK4/6抑制剂palbociclib共载于MPEG-PAE聚合物胶束中, 并固定于透明质酸微针阵列中。微针可穿透皮肤并将胶束递送至肿瘤区域, 在肿瘤微环境酸性条件下触发药物快速释放。动物实验表明, 该系统可实现肿瘤局部高蓄积、持续药效和显著的ER降解效果。在MCF-7异种移植瘤模型中, 联合微针治疗组肿瘤抑制率超过80%, 伴随TUNEL信号增强、Ki-67与E2F1表达下调, 提示该平台可通过ER降解与CDK4/6协同抑制诱导细胞

周期阻滞与凋亡。此外, 其在肝肾毒性、炎症反应等方面未见明显不良表现, 具有良好安全性。

针对多柔比星耐药乳腺癌中线粒体功能亢进导致的化疗耐受难题, Hao等[76]开发了线粒体靶向微针递送系统。该系统通过将负载线粒体靶向药物DOX-TPP的ZIF-67纳米颗粒嵌入快速溶解微针贴片, 实现局部、细胞器特异性药物递送。DOX-TPP在线粒体内的积累诱导线粒体功能障碍与活性氧暴发, 同时破坏胱氨酸–半胱氨酸转化通路, 耗竭谷胱甘肽并抑制GPX4活性, 进而引发脂质过氧化和铁死亡。代谢重编程过程中产生的过氧化氢进一步通过类芬顿反应促进铁死亡进程。该策略在多柔比星耐药动物模型中有效抑制肿瘤生长并延长生存期, 揭示了线粒体靶向递送通过协同激活凋亡–铁死亡通路逆转化疗耐药的新机制。

针对TNBC中普遍存在的免疫抑制微环境及“别吃我”信号, Lin等[77]开发了基于多孔菌多糖微针的LYTAC肽靶向递送系统。该系统通过负载靶向CD47的LYTAC肽 (RS17-M6P3) 与免疫调节剂多孔菌多糖 (polyporus polysaccharide, PPS), 实现了对肿瘤免疫微环境的双重调控: RS17-M6P3肽通过溶酶体途径特异性降解CD47免疫检查点, 解除“别吃我”信号; PPS则促进肿瘤相关巨噬细胞从M2型向M1型极化, 增强其吞噬功能。在乳腺癌模型中, 该微针系统通过局部靶向递送有效激活抗肿瘤免疫并抑制肿瘤生长, 为乳腺癌的靶向免疫治疗提供了新途径。

这些研究共同表明, 微针技术不仅能实现药物的精准递送和局部富集, 还能够依据乳腺癌的特定分子病理机制, 实现局部、精准的干预。通过将PROTAC、细胞器靶向药物及免疫调控因子等治疗剂局部富集于肿瘤组织, 微针平台在动物模型中成功地将这些分子的体外机制潜力转化为体内的实际疗效, 展现出超越传统给药的独特优势。

3.3 联合治疗与光热/光动力策略

近年来, 微针平台在乳腺癌协同治疗中展现出广阔前景, 尤其在化疗与光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 联合应用中表现突出。Fu等[36]构建了一种基于PVPVA聚合物的溶解微针, 用于递送顺铂 (*cis*-diamminedichloroplatinum, CDDP, 亲水性) 与光敏剂IR820 (疏水性), 实现浅表乳腺肿瘤的协同治疗。该微针包含100个锥形针体 (800 μm), 可在5 min内实现皮肤穿刺并释放超过50%的药物。IR820在808 nm激光照射下可高效产生活性单线态氧 ($^1O_2$), 诱导4T1细胞凋亡。联合治疗组细胞活力显著下降至8%, 远优于单一治疗组, 并伴随caspase-3激活与ICD标志增强。在小鼠4T1模型中, 该组合治疗显著抑制肿瘤生长, 部分小鼠实现完全缓解, IHC结果显示TUNEL与cleaved-caspase-3阳性细胞显著增加, 而Ki67表达下降, 表明该系统可有效诱导细胞凋亡并抑制增殖, 且具良好生物相容性与组织安全性[46]。

此外, Wang等[78]开发了一种近红外光触发的可分离微针系统, 整合了NIR-II荧光探针Flav7与DOX, 用于浅表肿瘤的成像引导与协同治疗 (图3)。激光照射后Flav7引导成像并产生热效应 (52 ℃), 触发PCL熔融及DOX释放。该系统具备良好机械强度与光热稳定性, 在4T1小鼠模型中实现肿瘤完全清除与长期生存, 组织分析显示凋亡增强、增殖受抑, 且未见明显毒性。

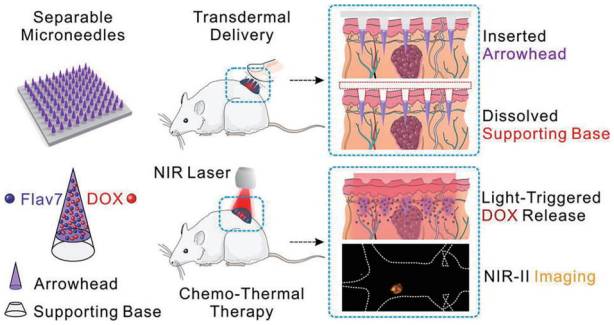


Figure 3 Schematic of therapeutic action of dual-drug (Flav7/DOX)-loaded separable microneedles for light-activated chemo-thermal ablation of superficial breast tumors. Adapted from Ref. 78 with permission. Copyright © 2021 Elsevier B.V. DOX: Doxorubicin; NIR: Near-infrared; NIR-II: Second near-infrared window

针对TNBC中的肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 难以根除问题, Zhang等[79]设计了工程细菌–微针联合平台 (AZCE-MN) (图4)。该系统融合金纳米棒@Zn/CeO复合材料与工程*E. coli*, 构建纳米菌体 (AZC-engineered *Escherichia coli*, AZCE) 后加载于透明质酸基微针, 实现对CSC富集区的高效穿透递送。其通过Zn^{2+}诱导线粒体损伤与ROS积聚, Ce离子循环耗竭GSH并协同放大ROS, 结合Au纳米棒介导的光热治疗, 显著诱导CSC凋亡与比例下降, 显示出多机制协同清除能力及良好生物安全性。

综上, 不同微针递送策略根据载药结构、响应机制及靶向方式各具特色: 溶解微针适用于PDT + 化疗的快速释放与局部治疗, 相变微针实现热响应触发的可控成像与协同释放, 而细菌–纳米复合微针则突破肿瘤屏障并靶向CSC, 提升深层抗瘤效能。三者共同体现了微针在浅表或深层乳腺癌多模式治疗中的路径创新、生物安全性及局部精准性的显著优势, 为个体化、平台化乳腺癌治疗提供新策略。

3.4 诊断与监测

微针可通过短针体穿透角质层, 获取组织间液用

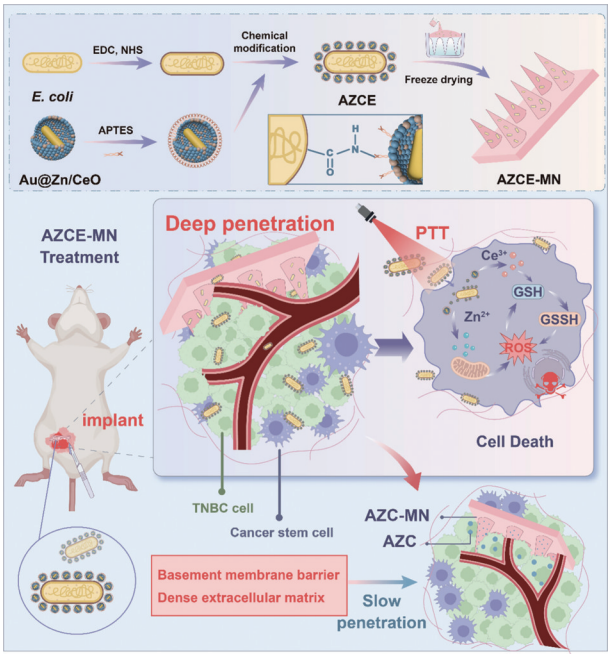


Figure 4 Schematic illustration of the therapeutic mechanism of implantable microneedles loaded with nanoparticle-engineered *Escherichia coli* for eradication of triple-negative breast cancer stem cells. Adapted from Ref. 79 with permission. Copyright © 2025, American Chemical Society. ROS: Reactive oxygen species; AZCE: AZC-engineered *Escherichia coli*; Au@Zn/CeO: Gold@zinc-doped cerium oxide; PTT: Photothermal therapy; GSH: Glutathione; GSSH: Oxidized glutathione; TNBC: Triple-negative breast cancer

于乳腺癌相关标志物检测, 已成为继影像与血清检测外的一类新兴无创诊断手段。近年来, 多种微针平台在乳腺癌早筛与动态监测中取得进展, 主要包括色谱比色型、免疫电化学型及吸附型水凝胶微针等。

Chen 等[28]开发的 Ag_3PO_4/Ag-MBL 膜微针系统结合虹吸作用与纳米银比色免疫平台, 实现癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 在组织液中的原位检测, 可较血清检测提前 7 天发现乳腺癌信号, 具有无创、早期、操作便捷等优势, 适合推广为家庭筛查工具。但该平台检测通量与定量精度尚有限, 适用于高风险人群的初筛而非临床确诊。该工作首次将微针用于乳腺癌组织液标志物的局部提取与原位免疫检测, 展示了微针在“诊断−治疗一体化”领域的独特应用潜力。随着生物材料、微纳加工和分子标志物技术的不断进步, 微针平台未来可通过多标志物联合检测与智能可穿戴集成, 推动乳腺癌从“院内延迟诊断”向“家庭早期筛查”转变。

Dervisevic 等[80]设计的高密度金修饰硅微针阵列 (Si-MNA) 基电化学传感器可灵敏检测 ErbB2, 检测限低至 4.8 ng·mL^{-1}, 优于常规 ELISA, 且检测时间短 (< 1 min)、无样本处理, 适合于即时定量监测和生物信息分析。对比传统酶联免疫法 ELISA 等方法, 其检测时间仅需约 1 min, 操作更简便, 且无须样本提取与预处理。重要的是, 该平台展现出良好的选择性与抗干扰能力, 在多种潜在干扰物 (如葡萄糖、胰岛素、T4 噬菌体) 存在下仍可稳定检测 ErbB2, 具有高度特异性。研究认为, 该类免疫微针平台可为早期乳腺癌患者提供便捷、低成本、无创的居家筛查手段, 尤其适用于资源有限地区。

Huang 等[81]则提出基于 GelMA-AA 的吸水型水凝胶微针 (G-A MN), 可在 1 min 内从皮下快速提取组织液并原位检测 CEA 和 CA15-3, 显示出良好的早筛预警能力与治疗反馈响应性 (图 5)。动物实验显示, 该平台联合早期干预可显著降低肿瘤负荷并延长生存期, 但其对标志物种类、稳定性与多重检测能力仍有待拓展。

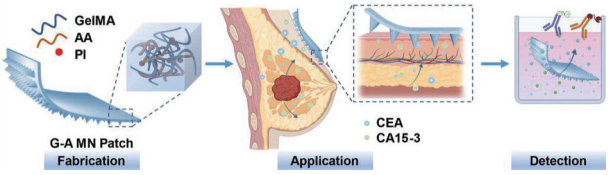


Figure 5 Schematic illustration of the diagnostic principle of microneedle patch-based minimally invasive interstitial fluid sampling for breast cancer screening. Adapted from Ref. 81 with permission. Copyright © 2023 Elsevier B. V. AA: Acrylic acid; CEA: Carcinoembryonic antigen; CA15-3: Ancer antigen 15-3

总体而言, 色谱型微针适合低成本初筛, 电化学型平台具备高灵敏量化与即时监测优势, 而水凝胶型微针更适用于动态监测与早期干预评估。未来可通过多标志物复合检测、智能穿戴集成与数据算法支持, 推动微针技术从“局部检测”向“诊疗一体化”升级。

3.5 免疫治疗与疫苗中的探索

腺癌常表现为“冷肿瘤”特性, 即 T 细胞浸润不足与免疫抑制微环境, 这是其发病机制和治疗抵抗的关键一环[82]。微针通过递送局部递送免疫激活因子, 实现肿瘤微环境重塑与 T 细胞反应增强, 从而协同将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”。

Huang 等[27]构建的 *α*NP-RNP@DMN 系统, 通过分层装载 Toll 样受体 7/8 激动剂 R848 与抗 PD-1 抗体 (*α*PD-1), 实现两者在微针尖端的同步递送。该系统可激活肿瘤浸润性树突状细胞 (tumor infiltrating dendritic cells, TIDCs), 促进 $CD8^+$ T 细胞浸润, 显著逆转 TNBC 的免疫抑制微环境, 并诱导记忆 T 细胞形成, 有效抑制肿瘤生长、术后复发与肺转移, 延长小鼠生存期。该研究首次验证了溶解微针作为“免疫佐剂 + 免疫检查点抑制剂”共递药平台在 TNBC 治疗中的协同免疫重塑效应, 具有重要的临床转化价值。

Wang等[37]开发的αPD-1/PTX NPs@MNs系统则通过将纳米白蛋白紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 与αPD-1通过二硫键共装载于透明质酸微针内, 响应肿瘤高谷胱甘肽环境实现控释。该系统可诱导ICD表型, 增强TIDCs活性与$CD8^+$ T细胞功能, 同时降低IL-6、TNF-α及ALT水平, 提示其具有良好的安全性与免疫耐受性。

Song等[83]构建的N3-4F NPs@MNs系统将光敏剂与PD-L1抑制剂共装于明胶基微针中, 并结合NIR-II光照触发局部释放, 成功实现术后残留灶的清除与远端转移的抑制, 为术后综合免疫治疗提供可行策略。微针针体高650 μm, 可有效穿透肿瘤组织实现深层药物递送; 选用20%明胶基质兼具机械强度与温敏特性, 近红外二区 (NIR-II) 照射可加速微针溶解并触发原位药物释放。该研究证实光敏剂–免疫微针系统可有效清除术后残留灶并抑制远端转移, 为乳腺癌术后综合治疗提供新型可临床转化方案。

在疫苗免疫方面, Chablani等[33]构建的乳腺癌裂解物颗粒疫苗经金属微针递送, 可同步激活Th1偏向体液免疫与细胞免疫, 建立强效记忆保护。Sharma等[24]基于HA修饰转移体设计的HA-RB-Ts-MNs系统则结合CD44靶向、控释与化疗协同, 延长药效窗口并显著抑制肿瘤生长。此外, Weng等[84]提出的甘露糖壳聚糖纳米疫苗结合微针平台, 可实现DCs主动靶向, 联合免疫佐剂显著提升T细胞应答并抑制肿瘤进展, 为术后免疫维持治疗提供新思路。该研究进一步扩展了微针疫苗在乳腺癌免疫激活、术后复发防控及早期干预中的应用范围, 结合DC靶向、免疫佐剂协同与微针控释三重功能, 为构建高效、可控、个体化的乳腺癌免疫治疗体系提供了新思路。

综上所述, 微针平台为乳腺癌免疫治疗与疫苗接种提供了一种高效的局部递送策略。通过精准共递送免疫佐剂、检查点抑制剂、化疗药物及肿瘤抗原等, 微针能够有效激活树突状细胞、促进T细胞浸润、诱导免疫原性细胞死亡, 并逆转免疫抑制微环境, 从而在动物模型中显示出显著的抗肿瘤效果与抑制复发转移的潜力。这些研究结果表明, 基于微针的局部免疫调控在改善“冷肿瘤”微环境、增强抗肿瘤免疫应答方面具有独特优势, 为乳腺癌尤其是三阴性乳腺癌的免疫治疗提供了具有转化前景的新途径。

4 微针治疗乳腺癌的挑战

尽管微针技术已实现关键性突破并积累了大量研究成果, 但其临床转化仍然存在风险。虽然微针的药物递送效能已获广泛验证, 但获批上市的产品仍局限于少数适应症。这主要源于设计阶段需要攻克四大核心挑战: 穿透效率与负载量的矛盾、生物相容性及降解产物安全性、制备工艺标准化及批次稳定性和临床前/临床转化路径不明晰。

4.1 穿透效率与负载量的矛盾

微针的微米级结构特性导致其面临药物负载量与机械穿透效率的双重制约: 一方面, 针体的几何尺寸限制了单针药物的负载量; 另一方面, 为了维持皮肤穿透能力, 需要保证针尖的机械强度与抗断裂韧性, 而高负载量药物 (如疏水性纳米颗粒、生物大分子) 的填充可能降低微针的机械性能, 从而导致穿透效率降低。该矛盾的解决与微针在实体瘤局部治疗中的有效性密切相关。

为缓解穿透效率与负载量之间的矛盾, 当前研究提出了多种工程化解决思路。其一, 通过多层结构或分区设计 (如双层微针、核壳型针体或空心针尖) 可在保持机械强度的同时提高载药空间[85]; 其二, 材料改性与纳米复合策略可提升针体的力学性能, 例如在HA或PVP基质中引入碳纳米管、SiO_2或PLGA纳米纤维骨架, 不仅提高了弹性模量, 还可负载高剂量药物而不降低穿刺性能[86]; 其三, 可分离微针与微储层结构设计使药物主要集中在可脱落针尖, 实现“力学—载药”功能分区, 如Flav7/DOX可分离微针系统显著提高了有效穿透率并实现分级释放[78]; 其四, 药物形态调控 (如纳米晶体、前药化、离子液体载体化) 能在不增加总体载量的情况下提高药物有效浓度与透皮通量[87]。综合而言, 多材料复合、结构分区与智能响应设计的结合是突破“穿透—负载”权衡的可行方向。

4.2 生物相容性及降解产物安全性

虽然许多已完成的临床研究证实微针给药的短期安全性, 但其重复使用的长期安全性风险仍然需要考究。微针的生物安全性高度依赖材料特性。据报道, 陶瓷或玻璃制成的微针可诱发刺激性接触皮炎、局部红斑及色素沉积[88]。硅或金属制成的微针容易产生生物相容性问题。当重复使用微针时, 就可能导致针头材料或其代谢产物在局部组织和代谢器官中的分布和沉积, 从而引发安全问题。在未来的应用中, 可以采用更多的可生物降解材料来制备微针, 如改性的天然生物材料 (多糖和肽), 提升载荷稳定性与递送效率, 降低不良反应[89]。或者使用其他基质材料, 包括脂质体、纳米凝胶或佐剂偶联物, 并且通过各种靶向分子 (如靶向肽、HA、叶酸和适配体) 进行改进, 以提高浅表癌靶向治疗的效率。

4.3 制备工艺标准化及批次稳定性

尽管微针的设计和制造取得了实质性进展, 但由于微针的制备需要多个步骤, 因此在工业规模上制备微针仍然存在重大障碍。微针的制备工艺标准化需要

聚焦于微针的长度、形状、材料选择和结构设计, 这对于确保有效的药物递送和临床安全、降低成本和实现商业化至关重要。此外, 确保生产过程中的批次稳定性仍然是一项关键挑战, 因为生产参数的微小变化会显著影响微针的治疗效果和安全性。

4.4 临床前/临床转化路径不明晰

尽管微针在细胞与动物模型中已被证实其有效性, 但临床转化仍面临显著障碍: 种属间药效差异是首要瓶颈, 人类与动物在体重、肿瘤异质性 (如肿瘤微环境复杂度、血管化程度), 以及药物代谢动力学上的差异, 可能导致动物实验有效剂量在人体中疗效不足或毒性增加。跨学科协作是突破转化的关键: 需要促进临床医生、制药企业与学术研究者之间的合作。临床医生完全了解微针技术, 研究人员了解临床需求, 这对于促进微针研究并将其转化为乳腺癌的治疗实践至关重要。

在临床转化层面, 微针技术在非肿瘤领域已积累了大量可借鉴的成功经验, 并凸显出跨学科合作的重要性。近年来, 微针在皮肤病治疗、医疗美容、疫苗接种、慢病管理及长期给药等场景中实现了从实验室到临床的关键跨越。其中, 医用与医美微针产品已形成稳定市场, 可实现可调深度与能量控制, 广泛用于痤疮、瘢痕与皮肤再生; 可穿戴微针传感器可连续监测葡萄糖、尿酸、肌酐等代谢指标; 微针打印与贴片式疫苗显著降低了冷链与专业注射的技术门槛; 而溶解型微针在痛风等慢病管理中实现了跨一周的缓释给药。这些成熟案例共同验证了微针的安全性 (主要为轻度局部红斑或水肿)、可及性 (无痛、自主使用、无需冷链) 及产业化可行性, 为肿瘤尤其是乳腺癌场景的微针开发提供了明确的转化路径参考[90]。

这些成功的转化实践表明, 跨学科协作是推动微针产品进入临床的核心动力。在工程学、材料科学、药剂学、医学影像学、临床医学及医疗器械监管等多方协同下, 微针的几何结构设计、机械性能、药物载量、贴敷方式、稳定性与制造可行性均能以临床需求为导向实现迭代优化。在此基础上, 多种可直接迁移至肿瘤领域的关键策略逐步形成: 其一, 明确目标使用场景并构建监管友好的产品形态, 如一次性使用、可控剂量输出与标准化规模化生产, 为乳腺癌局部给药、围术期护理及皮肤毒性管理等提供可类比的产品模式; 其二, 利用已有临床验证的材料体系 (HA、PVP、PVA、PLGA 等) 和稳定性数据, 为药械组合产品的CMC体系和质量一致性控制奠定基础; 其三, 通过微针在疫苗、慢病与可穿戴监测领域的实践可知, 提升患者依从性需要简化操作流程、支持自主贴敷、确保室温稳定性, 这对乳腺癌长期治疗与多周期管理具有高度参考价值; 其四, 慢病领域的“诊疗一体化”闭环微针平台展示了在体监测—智能给药的可能性, 对肿瘤镇痛、抗感染及化疗药物治疗监测具有潜在可平移性。

基于这些跨适应症的成熟路径, 可以进一步推演乳腺癌微针系统的临床开发策略: 优先从可及部位的局部应用切入 (如术后镇痛、放化疗相关皮肤损伤管理); 采用分阶段证据累积策略, 从皮肤终点、安全性及组织暴露评价逐步过渡至药械组合或闭环治疗场景; 强化产品制造的批间一致性、微针结构精度与药物负载均一性, 并结合真实世界使用需求开展人因工程设计与风险控制; 同时在临床试验设计中沿用已有微针产品的安全评估体系及随访框架, 以便于多中心与跨适应症的监管沟通与桥接。

综上所述, 非肿瘤领域的成功临床转化已经为微针“材料—制造—使用—评价—合规”的全链路提供了清晰参照系, 这一体系可直接指导乳腺癌等复杂疾病场景下的局部递药、围术期管理与诊疗一体化产品的研发与注册路径设计。

5 未来发展方向与展望

随着肿瘤精准治疗与局部递药策略的不断演进, 微针系统作为一种微创、高效、靶向性强的递药平台, 在乳腺癌治疗中的研究与应用已逐步深入。其不仅可实现药物精准到达肿瘤局部, 更可通过多功能整合实现联合治疗与微环境调控。未来微针在乳腺癌中的发展应着重聚焦以下几个方面。

首先, 调控肿瘤免疫微环境的微针系统将成为研究热点。乳腺癌患者常呈现“冷肿瘤”免疫表型, 表现为T细胞浸润不足、抗原提呈弱、免疫逃逸显著。结合免疫佐剂 (如TLR激动剂、STING激动剂)、抗原递送系统、细胞因子 (如IL-12、GM-CSF) 及免疫检查点抑制剂的微针设计, 能够局部诱导“热肿瘤”转化、重塑免疫微环境、增强抗肿瘤免疫反应。此外, 通过微针介导的细胞外囊泡或干细胞来源外泌体递送, 也可在局部诱导免疫耐受逆转与巨噬细胞M2→M1转化, 从而改善免疫抑制环境。

其次, 线粒体靶向递药策略的引入, 将进一步提升乳腺癌微针疗法的治疗深度与广度。线粒体在肿瘤细胞的能量代谢、ROS应激、细胞死亡途径 (如铁死亡、凋亡) 中具有核心作用。未来微针系统可通过装载带有TPP基团的线粒体靶向小分子、光敏剂或纳米粒子, 精准递送至肿瘤线粒体, 实现线粒体膜电位破坏、mtROS积聚、mtDNA泄漏诱导免疫激活等一系列协同抗癌机制。此外, 结合线粒体功能成像与微针诊疗一体化系统, 亦可实现线粒体状态的实时监控与治疗反馈。

第三, 微针平台将进一步趋向智能响应与多模态治疗协同。构建兼具pH/ROS/酶响应功能的溶解/水凝胶微针系统, 可实现在肿瘤酸性微环境中精准释药, 并结合光热/光动力治疗、化疗药物与免疫因子协同, 提高治疗效果并减少耐药性。同时, 智能微针可集成多通道传感模块, 对肿瘤部位温度、氧分压、炎性因子浓度等指标进行动态反馈, 为制定个体化治疗方案提供依据。

第四, 未来的微针系统设计将更加注重与乳腺癌分子分型及特定发病机制的精准匹配。例如, 针对由特定基因突变 (如PIK3CA) 驱动的乳腺癌亚型, 开发负载相应抑制剂的刺激响应微针; 或针对治疗耐药机制, 设计能够共递送逆转耐药药物的智能微针。这种“机制导向”的设计思路, 将极大提升微针治疗的精准度和有效性。

最后, 实现微针技术的临床转化仍需解决材料安全性、剂量控制、制备一致性与适配多亚型乳腺癌模型等问题。建议未来加强乳腺癌原位模型与人源化模型的联合验证, 结合组织工程与材料科学, 开发新型生物相容性强、响应精准、药效稳定的临床级微针平台。

综上所述, 基于免疫微环境调节与线粒体靶向机制的新一代微针系统, 正为乳腺癌治疗带来精准、可控、个体化的新路径。其与免疫疗法、代谢干预及靶向治疗的深度融合, 未来有望在局部递药治疗中实现从“缓解”到“治愈”的跨越。

作者贡献: 郝天书负责文献检索、文章撰写; 辛相雨负责文章撰写和图表制作; 黎威负责指导论文撰写、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

[1] Kim J, Harper A, McCormack V, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries [J]. Nat Med, 2025, 31: 1154-1162.

[2] Ye F, Dewanjee S, Li Y, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22: 105.

[3] Saha T, Makar S, Swetha R, et al. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment [J]. Eur J Med Chem, 2019, 177: 116-143.

[4] Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: New therapeutic frontiers and overcoming resistance [J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11: 1758835919833519.

[5] Sukumar J, Gast K, Quiroga D, et al. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21: 135-148.

[6] Li YQ, Sun FZ, Li CX, et al. RARRES2 regulates lipid metabolic reprogramming to mediate the development of brain metastasis in triple negative breast cancer [J]. Mil Med Res, 2023, 10: 34.

[7] Korkaya H, Liu SL, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment [J]. J Clin Invest, 2011, 121: 3804-3809.

[8] Yang D, Chen ML, Sun Y, et al. Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases [J]. Acta Biomater, 2021, 121: 119-133.

[9] Le Z, Yu J, Quek YJ, et al. Design principles of microneedles for drug delivery and sampling applications [J]. Mater Today, 2023, 63: 137-169.

[10] Reaume SE. The use of hydrofluoric acid in making glass microneedles [J]. Science, 1952, 116: 641.

[11] Wermeling DP, Banks SL, Hudson DA, et al. Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105: 2058-2063.

[12] Tuan-Mahmood TM, McCrudden MT, Torrisi BM, et al. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery [J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 50: 623-637.

[13] Ansaldi F, De Florentiis D, Durando P, et al. Fluzone® intradermal vaccine: A promising new chance to increase the acceptability of influenza vaccination in adults [J]. Expert Rev Vaccines, 2012, 11: 17-25.

[14] Feng JW, Ye XF, Zhang QB, et al. Advances in the study of gastrointestinal microneedles for oral delivery of biomacromolecule drugs [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 1970-1981.

[15] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73: 17-48.

[16] Chen SX, Ma M, Xue FF, et al. Construction of microneedle-assisted co-delivery platform and its combining photodynamic/immunotherapy [J]. J Control Release, 2020, 324: 218-227.

[17] Chen ML, Quan GL, Sun Y, et al. Nanoparticles-encapsulated polymeric microneedles for transdermal drug delivery [J]. J Control Release, 2020, 325: 163-175.

[18] Mousavi R, Soltani M, Souri M. Microneedle patch capable of dual drug release for drug delivery to brain tumors [J]. Drug Deliv Transl Res, 2025, 15: 1567-1594.

[19] Liu T, Chen ML, Fu JT, et al. Recent advances in microneedles-mediated transdermal delivery of protein and peptide drugs [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11: 2326-2343.

[20] Li XD, Zhao ZN, Zhang MY, et al. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma [J]. J Control Release, 2022, 348: 631-647.

[21] Bhatnagar S, Bankar NG, Kulkarni MV, et al. Dissolvable microneedle patch containing doxorubicin and docetaxel is effective in 4T1 xenografted breast cancer mouse model [J]. Int J Pharm, 2019, 556: 263-275.

[22] Samandari M, Aghabaglou F, Nuutila K, et al. Intradermal drug

delivery: Miniaturized needle array-mediated drug delivery accelerates wound healing [J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10: 2170040.

[23] Gupta M, Agrawal U, Vyas SP. Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2012, 9: 783-804.

[24] Sharma M, Mittapelly N, Banala VT, et al. Amalgamated microneedle array bearing ribociclib-loaded transfersomes eradicates breast cancer *via* CD44 targeting [J]. Biomacromolecules, 2022, 23: 661-675.

[25] Gadag S, Narayan R, Nayak AS, et al. Development and preclinical evaluation of microneedle-assisted resveratrol loaded nanostructured lipid carriers for localized delivery to breast cancer therapy [J]. Int J Pharm, 2021, 606: 120877.

[26] Cheng X, Hu SQ, Cheng K. Microneedle patch delivery of PROTACs for anti-cancer therapy [J]. ACS Nano, 2023, 17: 11855-11868.

[27] Huang SC, Wen T, Wang JC, et al. Nanoparticle-integrated dissolving microneedles for the co-delivery of R848/aPD-1 to synergistically reverse the immunosuppressive microenvironment of triple-negative breast cancer [J]. Acta Biomater, 2024, 176: 344-355.

[28] Chen LM, Zhang CC, Xiao JN, et al. Local extraction and detection of early stage breast cancers through a microneedle and nano-Ag/MBL film based painless and blood-free strategy [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 109: 110402.

[29] Bajwa IK, Kaur N, Dsouza JM, et al. Evaluation of efficacy and safety of intradermal delivery of vaccines through microneedle (s) in human beings: A protocol for a systematic review [J]. Syst Rev, 2022, 11: 170.

[30] Ma GJ, Wu CW. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: A review [J]. J Control Release, 2017, 251: 11-23.

[31] Liu H, Yang GZ, Du WR, et al. Progress in delivering biotechnology drugs on microneedles [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2024, 59: 2751-2762.

[32] Sartawi Z, Blackshields C, Faisal W. Dissolving microneedles: Applications and growing therapeutic potential [J]. J Control Release, 2022, 348: 186-205.

[33] Chablani L, Tawde SA, Akalkotkar A, et al. Evaluation of a particulate breast cancer vaccine delivered *via* skin [J]. AAPS J, 2019, 21: 12.

[34] Bhatnagar S, Kumari P, Pattarabhiran SP, et al. Zein microneedles for localized delivery of chemotherapeutic agents to treat breast cancer: Drug loading, release behavior, and skin permeation studies [J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19: 1818-1826.

[35] Heikal LA, Ashour AA, Aboushanab AR, et al. Microneedles integrated with atorvastatin-loaded pumpkisomes for breast cancer therapy: A localized delivery approach [J]. J Control Release, 2024, 376: 354-368.

[36] Fu JJ, Li CW, Liu Y, et al. The microneedles carrying cisplatin and IR820 to perform synergistic chemo-photodynamic therapy against breast cancer [J]. J Nanobiotechnology, 2020, 18: 146.

[37] Wang JC, Wen T, Chen HP, et al. Microneedles-mediated intradermal delivery of paclitaxel/anti-PD-1 for efficient and safe triple-negative breast cancer therapy [J]. Adv Ther (Weinh), 2024, 7: 2300362.

[38] Apolinário AC, Naser YA, Volpe-Zanutto F, et al. Novel lipid nanovesicle-loaded dissolving microarray patches for fenretinide in breast cancer chemoprevention [J]. J Control Release, 2024, 374: 76-88.

[39] Yang QQ, Wang YY, Liu TF, et al. Microneedle array encapsulated with programmed DNA hydrogels for rapidly sampling and sensitively sensing of specific microRNA in dermal interstitial fluid [J]. ACS Nano, 2022, 16: 18366-18375.

[40] Li JZ, Lu HT, Wang YY, et al. Interstitial fluid biomarkers' minimally invasive monitoring using microneedle sensor arrays [J]. Anal Chem, 2021, 94: 968-974.

[41] Chen ZR, Hu FJ, Xiang JF, et al. Mesoporous microneedles enabled localized controllable delivery of stimulator of interferon gene agonist nanoexosomes for FLASH radioimmunotherapy against breast cancer [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16: 58180-58190.

[42] Sen O, Poddar P, Sarkar P, et al. Current advancements in microneedle technology for therapeutic and biomedical applications [J]. Sens Int, 2024, 6: 100325.

[43] Aldawood FK, Andar A, Desai S. A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications [J]. Polymers (Basel), 2021, 13: 2815.

[44] Jung JH, Jin SG. Microneedle for transdermal drug delivery: Current trends and fabrication [J]. J Pharm Investig, 2021, 51: 503-517.

[45] Ai XY, Yang JY, Liu ZD, et al. Recent progress of microneedles in transdermal immunotherapy: A review [J]. Int J Pharm, 2024, 662: 124481.

[46] Cárcamo-Martínez Á, Mallon B, Domínguez-Robles J, et al. Hollow microneedles: A perspective in biomedical applications [J]. Int J Pharm, 2021, 599: 120455.

[47] Anbazhagan G, Suseela SB, Sankararajan R. Hollow microneedles: From materials to market—a comprehensive review [J]. Microsyst Technol, 2025, 31: 2259-2278.

[48] Sullivan SP, Koutsonanos DG, Del Pilar Martin M, et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination [J]. Nat Med, 2010, 16: 915-920.

[49] Saha I, Rai VK. Hyaluronic acid based microneedle array: Recent applications in drug delivery and cosmetology [J]. Carbohydr Polym, 2021, 267: 118168.

[50] Abdelghany S, Tekko IA, Vora L, et al. Nanosuspension-based dissolving microneedle arrays for intradermal delivery of curcumin [J]. Pharmaceutics, 2019, 11: 308.

[51] Di Natale C, De Rosa D, Profeta M, et al. Design of biodegradable bi-compartmental microneedles for the stabilization and

the controlled release of the labile molecule collagenase for skin healthcare [J]. J Mater Chem B, 2021, 9: 392-403.

[52] Li JZ, Ge RJ, Lin K, et al. Advances in the application of microneedles in the treatment of local organ diseases [J]. Small, 2024, 20: 2306222.

[53] Li JY, Feng YH, He YT, et al. Thermosensitive hydrogel microneedles for controlled transdermal drug delivery [J]. Acta Biomater, 2022, 153: 308-319.

[54] Li Y, Zhang H, Yang RF, et al. Fabrication of sharp silicon hollow microneedles by deep-reactive ion etching towards minimally invasive diagnostics [J]. Microsyst Nanoeng, 2019, 5: 41.

[55] O′mahony C. Structural characterization and *in-vivo* reliability evaluation of silicon microneedles [J]. Biomed Microdevices, 2014, 16: 333-343.

[56] Downs AM, Bolotsky A, Weaver BM, et al. Microneedle electrochemical aptamer-based sensing: real-time small molecule measurements using sensor-embedded, commercially-available stainless steel microneedles [J]. Biosens Bioelectron, 2023, 236: 115408.

[57] Kang YE, Seong KY, Yim SG, et al. Nanochannel-driven rapid capture of sub-nanogram level biomarkers for painless preeclampsia diagnosis [J]. Biosens Bioelectron, 2020, 163: 112281.

[58] Cahill EM, Keaveney S, Stuettgen V, et al. Metallic microneedles with interconnected porosity: A scalable platform for biosensing and drug delivery [J]. Acta Biomater, 2018, 80: 401-411.

[59] Yu WJ, Jiang GH, Liu DP, et al. Fabrication of biodegradable composite microneedles based on calcium sulfate and gelatin for transdermal delivery of insulin [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 71: 725-734.

[60] Verhoeven M, Bystrova S, Winnubst L, et al. Applying ceramic nanoporous microneedle arrays as a transport interface in egg plants and an *ex-vivo* human skin model [J]. Microelectron Eng, 2012, 98: 659-662.

[61] Vallhov H, Xia W, Engqvist H, et al. Bioceramic microneedle arrays are able to deliver OVA to dendritic cells in human skin [J]. J Mater Chem B, 2018, 6: 6808-6816.

[62] Malik S, Kostakis GE. Tubular glassy carbon microneedles with fullerene-like tips for biomedical applications [J]. Beilstein J Nanotechnol, 2022, 13: 455-461.

[63] Luo XJ, Yang L, Cui Y. Microneedles: materials, fabrication, and biomedical applications [J]. Biomed Microdevices, 2023, 25: 20.

[64] Chi JJ, Zhang XX, Chen CW, et al. Antibacterial and angiogenic chitosan microneedle array patch for promoting wound healing [J]. Bioact Mater, 2020, 5: 253-259.

[65] Bui VD, Jeon J, Duong VH, et al. Chondroitin sulfate-based microneedles for transdermal delivery of stem cell-derived extracellular vesicles to treat rheumatoid arthritis [J]. J Control Release, 2024, 375: 105-115.

[66] Zare MR, Khorram M, Barzegar S, et al. Dissolvable carboxymethyl cellulose/polyvinylpyrrolidone microneedle arrays for transdermal delivery of amphotericin B to treat cutaneous leishmaniasis [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 182: 1310-1321.

[67] Silva PM, Prieto C, Andrade CCP, et al. Hydroxypropyl methylcellulose-based micro-and nanostructures for encapsulation of melanoidins: Effect of electrohydrodynamic processing variables on morphological and physicochemical properties [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 202: 453-467.

[68] Maia R, Sousa P, Pinto V, et al. PDMS porous microneedles used as engineered tool in advanced microfluidic devices and their proof-of-concept for biomarker detection [J]. Chem Eng J, 2024, 485: 149725.

[69] Jeong HR, Jun H, Cha HR, et al. Safe coated microneedles with reduced puncture occurrence after administration [J]. Micromachines (Basel), 2020, 11: 710.

[70] Faraji Rad Z, Prewett PD, Davies GJ. An overview of microneedle applications, materials, and fabrication methods [J]. Beilstein J Nanotechnol, 2021, 12: 1034-1046.

[71] Lucas A, Lam D, Cabrales P. Doxorubicin-loaded red blood cells reduced cardiac toxicity and preserved anticancer activity [J]. Drug Deliv, 2019, 26: 433-442.

[72] Puisset F, Alexandre J, Treluyer JM, et al. Clinical pharmacodynamic factors in docetaxel toxicity [J]. Br J Cancer, 2007, 97: 290-296.

[73] Khan S, Hasan A, Attar F, et al. Diagnostic and drug release systems based on microneedle arrays in breast cancer therapy [J]. J Control Release, 2021, 338: 341-357.

[74] Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery [J]. Nat Biotechnol, 2008, 26: 1261-1268.

[75] Donnelly RF, Raj Singh TR, Woolfson AD. Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety [J]. Drug Deliv, 2010, 17: 187-207.

[76] Hao TS, Guo HZ, Wang CY, et al. Mitochondria-targeted microneedles reverse doxorubicin resistance *via* apoptosis-ferroptosis synergy [J]. ACS Nano, 2025, 19: 23315-23333.

[77] Lin JY, Zhang XK, Cheng AY, et al. Delivery of peptide-LYTAC *via* polyporus polysaccharide microneedles for targeted CD47 degradation and enhanced tumor immunotherapy [J]. J Am Chem Soc, 2025, 147: 25004-25016.

[78] Wang HX, Wang WS, Li CP, et al. Flav7+ DOX co-loaded separable microneedle for light-triggered chemo-thermal therapy of superficial tumors [J]. Chem Eng J, 2022, 428: 131913.

[79] Zhang WN, Jiang YC, Liu LT, et al. Implantable microneedles loaded with nanoparticles surface engineered *Escherichia coli* for efficient eradication of triple-negative breast cancer stem cells [J]. Nano Lett, 2025, 25: 2041-2051.

[80] Dervisevic M, Alba M, Adams TE, et al. Electrochemical immunosensor for breast cancer biomarker detection using high-density silicon microneedle array [J]. Biosens Bioelectron, 2021, 192: 113496.

[81] Huang H, Qu MY, Zhou Y, et al. A microneedle patch for breast cancer screening *via* minimally invasive interstitial fluid sampling [J]. Chem Eng J, 2023, 472: 145036.

[82] Yang LC, Hu QY, Huang T. Breast cancer treatment strategies targeting the tumor microenvironment: how to convert "cold" tumors to "hot" tumors [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25: 7208.

[83] Song CH, Wu XY, Wang JL, et al. Photosensitizer-immunotherapy integrated microneedles for preventing tumor recurrence and metastasis [J]. Nano Today, 2023, 51: 101913.

[84] Weng JQ, Yang J, Wang WW, et al. Application of microneedles combined with dendritic cell-targeted nanovaccine delivery system in percutaneous immunotherapy for triple-negative breast cancer [J]. Nanotechnology, 2023, 34: 475101.

[85] Xu B, Zhang SH, Liu H, et al. Double-layered core-shell microneedle patch integrated with microparticles for long-acting treatment of osteoporosis [J]. J Control Release, 2025, 384: 113898.

[86] Sun L, Wang Y, Fan L, et al. Multifunctional microneedle patches with aligned carbon nanotube sheet basement for promoting wound healing [J]. Chem Eng J, 2023, 457: 141206.

[87] Patil R, Pardhi E, Mehra NK. Recent advancements in nanocrystals: Emerging trends in drug delivery systems [J]. Cryst Growth Des, 2025, 25: 8795-8824.

[88] Hartmann XH, Van Der Linde P, Homburg EF, et al. Insertion process of ceramic nanoporous microneedles by means of a novel mechanical applicator design [J]. Pharmaceutics, 2015, 7: 503-522.

[89] Zhi DF, Yang T, O'Hagan J, et al. Photothermal therapy [J]. J Control Release, 2020, 325: 52-71.

[90] Yang YQ, Sun HF, Sun X, et al. From mechanism to applications: Advanced microneedles for clinical medicine [J]. Bioact Mater, 2025, 51: 1-45.