# 响应性微针用于类风湿性关节炎治疗的研究进展

杨丽璇[1], 班永涛[1], 张彤彤[1], 张振中[1,2,3], 史进进[1,2,3,4], 王志豪[1,2,3,4*], 彭 珂[1,2,3,4*]

(1. 郑州大学药学院, 河南 郑州 450001; 2. 河南省靶向诊疗纳米药物重点实验室, 河南 郑州 450001; 3. 平原实验室, 抗病毒性传染病创新药物全国重点实验室, 河南 郑州 450001; 4. 郑州大学天健先进生物医学实验室, 河南 郑州 450001)

**摘要**: 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 作为一种慢性自身免疫性疾病, 会导致进行性软骨破坏和骨侵蚀, 还会对重要器官产生影响, 全球约0.5%～1%人口受此疾病困扰。其治疗面临药物靶向性不足、全身不良反应显著及患者依从性低等挑战。响应性微针技术通过整合炎症微环境敏感材料与智能递送技术, 构建可感知炎症部位特异性标志物 (如pH、酶活性或氧化应激水平) 的微针递送系统, 实现抗RA药物在滑膜组织的局部精准递送。相较于全身给药, 该技术显著提升关节局部药物浓度, 有效规避传统治疗方法的骨髓抑制及肝肾毒性风险。微针的智能响应特性可动态调控释药速率, 按需释药; 其微针贴片式设计将给药频率大幅度减少, 显著改善长期治疗依从性。本综述系统阐释响应性微针的作用机制分类、材料创新与治疗优势, 分析当前转化瓶颈, 并探讨了其在RA个体化治疗中的发展前景。

**关键词**: 响应性微针; 类风湿关节炎; 靶向递送; 炎症微环境; 智能给药系统

**中图分类号**: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)06-2063-12

# Research progress of responsive microneedles for the treatment of rheumatoid arthritis

YANG Li-xuan[1], BAN Yong-tao[1], ZHANG Tong-tong[1], ZHANG Zhen-zhong[1,2,3], SHI Jin-jin[1,2,3,4], WANG Zhi-hao[1,2,3,4*], PENG Ke[1,2,3,4*]

(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. Key Laboratory of Targeting Therapy and Diagnosis for Critical Diseases, Zhengzhou 450001, China; 3. Pingyuan Laboratory, State Key Laboratory of Antiviral Drugs, Zhengzhou 450001, China; 4. Tianjian Laboratory of Advanced Biomedical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China*)

**Abstract**: Rheumatoid arthritis (RA), a chronic autoimmune disease, causes progressive cartilage destruction and bone erosion, and also affects vital organs. It affects approximately 0.5%−1% of the global population. Its treatment faces challenges such as insufficient drug targeting, significant systemic side effects and low patient compliance. Responsive microneedle technology integrates inflammatory microenvironment-sensitive materials with intelligent delivery technology to construct a microneedle delivery system that can sense site-specific markers of inflammation (e.g., pH, enzyme activity, or oxidative stress level) to achieve precise local delivery of anti-RA drugs in synovial tissues. Compared with systemic drug delivery, this technology significantly improves local drug concentration in the joints, effectively avoiding the risk of myelosuppression and liver and kidney toxicity associated with traditional therapies. The intelligent response characteristics of microneedles can dynamically

收稿日期: 2025-07-11; 修回日期: 2025-11-26.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82404531); 国家自然科学基金联合基金项目 (U23A20531); 河南省科技攻关项目 (252102520067); 河南省中原科技创新青年拔尖人员项目.

*通讯作者 E-mail: wangzhihao@zzu.edu.cn; pengke@zzu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0803

regulate the release rate of the drug, so that the drug can be released on demand. The microneedle patch design can significantly reduce the frequency of drug delivery, which significantly improves the long-term treatment adherence. This review systematically explains the classification of responsive microneedles in terms of mechanism of action, material innovation and therapeutic advantages, analyses the current translational bottlenecks, and explores the prospects for their development in the individualized treatment of RA.

**Key words**: responsive microneedle; rheumatoid arthritis; targeted delivery; inflammatory microenvironment; intelligent drug delivery system

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性炎症、滑膜增生、关节破坏和自身免疫为特征的自身免疫性关节疾病, 其特征性病理改变包括滑膜组织异常增生、炎性细胞浸润及促炎因子 (如TNF-$\alpha$、IL-1$\beta$、IL-6) 的过度释放, 最终导致进行性软骨破坏和骨侵蚀, 还会对心脏、肺部和血管等重要器官产生影响[1]。全球约0.5%～1%人口受此疾病困扰, 女性发病率约为男性的3倍。当前临床干预主要依赖非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素及改善病情抗风湿药 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), 但长期用药常伴随骨髓抑制、肝肾毒性及机会性感染等全身性不良反应。生物制剂如TNF-$\alpha$抑制剂虽显著提升疗效, 其频繁皮下注射的给药方式导致患者依从性降低, 且高昂治疗费用加剧了医疗负担[2]。

RA治疗的瓶颈在于药物难以有效富集于病灶关节。关节的特殊解剖结构构成了多重递送屏障, 致密滑膜下层结缔组织阻碍了大分子药物渗透, 全身给药后仅不足1%的药物可进入关节滑液, 滑膜药物浓度通常不足血药浓度的1%。此现状迫使临床提高系统剂量以维持局部有效浓度, 但这一行为会加剧全身毒性风险, 典型药物有甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX), 其骨髓抑制风险与剂量呈正相关[3]。

微针技术通过阵列式微米级针尖 (50～1 500 μm) 穿透皮肤角质层, 在表皮或真皮层形成临时通道, 实现无痛、微创的经皮药物递送。该技术的核心突破在于重构药物递送路径以规避肝脏首过效应; 构建了适配小分子化学药、蛋白质、核酸等多类型药物的载药平台, 其已在胰岛素、疫苗等领域成功验证; 同步实现患者操作便利性, 为RA局部治疗提供新范式[4]。

与传统的被动扩散释药模式微针相比, 响应性微针作为智能递送平台, 通过感知病理微环境特异性信号 (内源性或外源性刺激), 实现按需释放的精准治疗干预。相较于传统给药方式, 响应性微针技术能实现病灶靶向递药、减少系统暴露风险, 并通过按需释药机制显著延长有效作用时间, 优化治疗精准性与安全性[5]。

## 1 响应性微针的响应机制

响应性微针作为新一代的经皮给药平台, 通过感知特定病理或物理信号实现药物时空精准调控。其核心结构由刺激敏感型材料 (如pH响应聚合物、酶解基质) 或功能组分 [如光热纳米粒子 (nanoparticles, NPs)、磁性微粒] 构成 (图1)。当微针穿透角质层后, 内源性刺激 [如炎症部位的酸性微环境、过表达的蛋白酶、高水平活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、局部热反应] 或外源性刺激 (如光照射、磁场、超声波) 可引起载体结构转变 (溶胀/降解/相变)[6], 实现病灶靶向的药物按需释放。

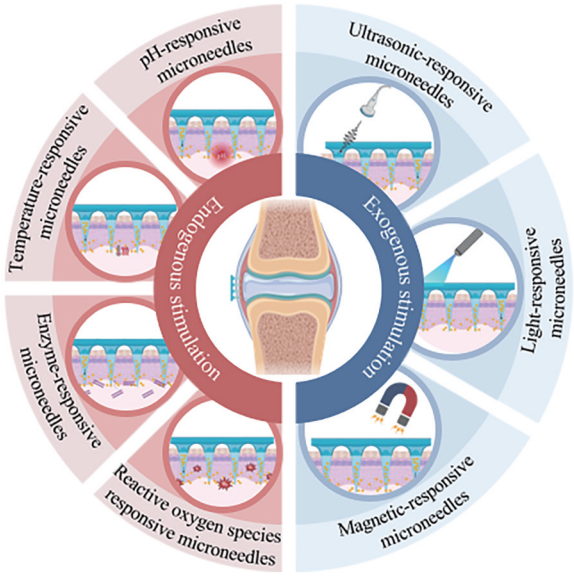



**Figure 1** Responsive microneedle types

### 1.1 内源性刺激响应性微针

内源性刺激响应性微针的设计目的是识别RA等疾病的病理微环境中存在的特定生化线索并作出反应[7]。这类微针的载体材料经功能化修饰后, 可感知病灶区域的异常生理信号。其释药调控机制基于多种智能响应的协同作用, 如可在酸性微环境 (pH 6.0～6.8) 中质子化溶胀的壳聚糖网络、可受蛋白酶切割的明胶−多肽复合物、能响应ROS水平升高而发生裂解的硫缩酮聚合物等。该类微针穿透皮肤后, 在炎症部

位异常升高的病理因子驱动下，通过载体结构重构(如聚合物降解、化学键断裂)实现药物靶向富集，显著提升滑膜组织的药物浓度，同时避免全身性暴露风险。

**1.1.1 ROS响应性微针** 在RA病变关节中，ROS浓度可达生理水平5～8倍，主要表现为超氧阴离子($O_2^-$)及过氧化氢($H_2O_2$)的异常堆积。这种病理状态通过激活炎症信号加速软骨破坏[8]。ROS响应性微针采用含氧化断裂键[如硫缩酮键(thioketal, TK)]的聚合物作为基质，当微针递送至炎症关节时，高浓度ROS触发分子键断裂，可实现药物突发式释放。其核心机制基于ROS响应材料的化学特性，结合微针的物理穿透优势和RA病变关节中ROS过表达特性而设计的智能给药系统[9,10]。

在探索ROS响应性递送以协同对抗RA的尝试中，Yu等[11]针对RA关节中缺氧与ROS过载协同加剧炎症的病理特征，通过共负载超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和$H_2O_2$酶(catalase, CAT)实现ROS响应性级联催化(图2A)：SOD将$O_2^-$转化为$H_2O_2$后，CAT即刻将其分解为氧气($O_2$)与水。该双重酶系统在体外清除效率高，显著抑制巨噬细胞TNF-$\alpha$分泌。进一步将抗风湿药艾拉莫德(iguratimod, IGU)载入杂化蛋白–高分子聚合物组装体(hybrid protein-biodegradable polymer nanoassembly, PSC)形成复合体系(PSC@IGU)，并集成至可溶性微针(dissolving microneedles, DMN)。在RA小鼠模型中，PSC@IGU DMN给药后，小鼠关节几乎完全恢复正常，而传统注射或口服给药组小鼠关节严重肿胀。PSC@IGU DMN通过ROS响应性级联干预阻断NF-$\kappa$B炎症通路，实现原位供氧来改善滑膜缺氧，并且IGU靶向抑制骨侵蚀，使关节破坏面积减少。该策略通过酶级联催化与药物协同双重机制，在ROS清除、缺氧改善及给药方式上均显著优于传统制剂，为RA治疗提供了兼具高效性与安全性的新策略。

同样聚焦于利用ROS响应实现协同治疗增效，Hua等[12]开发了一种ROS响应胶束的DMN系统，采用TK修饰的两亲性共聚物聚乳酸–羟基乙酸共聚物-TK-聚乙二醇[poly(lactic-*co*-glycolic acid)-TK-polyethylene glycol, PLGA-TK-PEG]自组装形成胶束，封装抗RA的天然产物小檗碱(berberine, Ber)与青藤碱(sinomenine, Sin)，并嵌入羧甲基纤维素微针基质实现透皮递送(图2B)。该微针在炎症关节经被动靶向蓄积后，受局部高浓度ROS触发发生TK裂解，同步释放双药物组分。在RA模型中，相较于单药微针组，ROS响应双药微针的关节肿胀度和临床评分改善显著，且关节结构与促炎因子水平也接近正常。这种微针系统的无创透皮特性与协同增效作用为RA治疗提供了高效性与安全性的新策略，展现出更优的抗RA活性，表明ROS响应性药物释放策略可实现对抗多重病理因素的协同治疗增效。

基于ROS响应的多功能纳米递送系统也是近期研究的热点。Liu等[13]将岩藻聚糖(fucoidan, Fuc)与木犀草素(luteolin, Lut)通过TK共价连接形成载体骨架作为核心，并封装Sin，形成了FTL@SIN。该NPs经分散后负载于高分子质量Fuc基微针(FTL@SIN DMN)实现局部给药。在炎症关节高ROS微环境中，FTL@SIN NPs的TK发生特异性断裂，触发Sin与Lut的协同释放。该治疗策略在抑制巨噬细胞炎症级联及其促炎因子分泌的同时驱动M1型向M2型转化，从而减轻滑膜炎性浸润并增强软骨修复能力。在RA大鼠模型中，微针组(特别是FTL@SIN组)在治疗后期的关节肿胀抑制率和滑膜炎症评分显著优于口服组，并且脾脏指数和胸腺指数更接近健康组，说明系统毒性更小，软骨

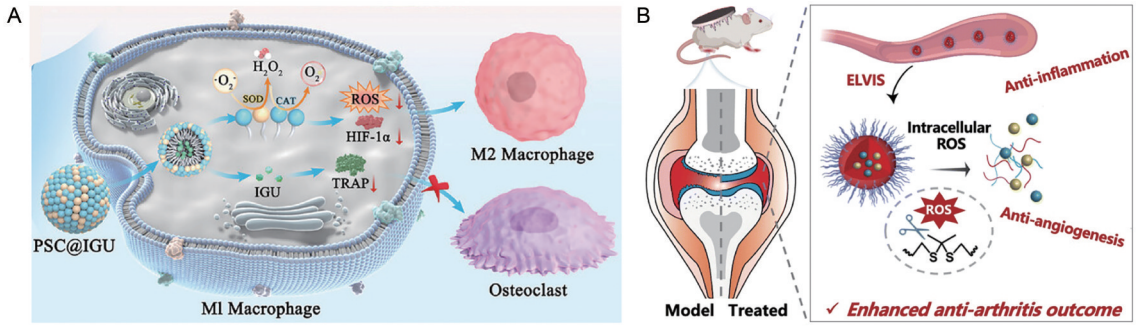



**Figure 2** Schematic representation of the corresponding therapeutic mechanism of ROS-responsive microneedles in rheumatoid arthritis (RA) treatment. A: Microneedle scavenges reactive oxygen species and triggers drug release through enzyme-catalysed cascade to synergistically improve synovial hypoxic microenvironment. Adapted from Ref. 11. Copyright © 2025 Wiley-VCH GmbH; B: Microneedle release *via* thione bond cleavage. Adapted from Ref. 12 under CC BY NC 3.0 license. ROS: Reactive oxygen species; SOD: Superoxide dismutase; CAT: Catalase; IGU: Iguratimod; PSC: Hybrid protein-biodegradable polymer nanoassembly; Ber: Berberine; Sin: Sinomenine; PLGA: Poly(lactic-*co*-glycolic acid); TK: Thioketal; PEG: Polyethylene glycol

损伤程度也明显减轻。这为RA提供了具有临床转化潜力的新型靶向治疗策略。

通过整合ROS清除纳米载体与主动巨噬细胞重编程策略优化MTX递送, Xia等[14]通过将牛血清白蛋白 (bovine albumin, BSA) 修饰的载MTX的NPs (BSA@NPs-MTX) 分散于微针基质从而实现透皮递送, 这是一种透明质酸基可调控DMN系统。当微针在关节内溶解后, 释放的BSA@NPs-MTX可主动靶向M1型巨噬细胞, 借由其ROS清除能力降低促炎因子分泌, 同时改善局部缺氧微环境。这种双重调控作用有效促进巨噬细胞表型由M1向M2转化, 恢复免疫平衡并增强MTX的治疗递送。在RA小鼠模型中, 经BSA@NPs-MTX微针治疗后, 足爪厚度接近正常水平, 促炎因子接近正常水平, 抗炎因子提升两倍以上。这种ROS清除 + 巨噬细胞重编程微针系统显著优于传统的MTX微针, 解决了MTX生物利用度低、不良反应大的临床痛点, 为RA提供了全新治疗策略。

以上研究表明, ROS响应性微针的设计呈现出一些规律性特征, 主要体现在均以RA病灶中ROS过表达为触发信号, 通过引入可被氧化断裂的化学键 (如TK、硫缩醛键) 实现药物“按需释放”; 多数体系整合了ROS清除与抗炎药物递送的双重功能, 兼顾病理信号感知与微环境调控; 微针基质普遍采用可溶性或可降解的天然高分子 (如透明质酸、壳聚糖、海藻酸盐), 以确保良好的生物相容性和安全性。不同体系间的差异主要体现在反应机制与功能定位上; 硫缩酮类聚合物体系侧重于ROS触发化学键断裂以实现药物突释, 而酶级联体系 (如SOD/CAT) 更偏向于ROS清除与微环境修复; 前者以化学响应为主, 后者则体现生物催化放大特性。总体而言, ROS响应性微针的核心设计原则是以病理信号为触发、以材料响应为驱动、以多模协同为导向; 其发展方向应聚焦于构建兼具高灵敏识别与稳定释放的多级响应平台, 以实现RA局部炎症的精准与自适应治疗。

这些研究的意义在于证明了ROS响应性微针凭借病理靶向释药、ROS清除及供氧双效协同、药物与载体协调作用及免疫微环境重塑, 在RA, 尤其中度活动期RA, 治疗中展现出高效性与安全性优势。ROS响应微针能精准感知病理信号, 实现“自调节”治疗, 其转化潜力显著高于传统微针, 但需突破材料稳定性和工艺瓶颈以推进临床应用, 以实现更广泛的微环境适配, 为RA治疗提供了新型解决方案。

**1.1.2 pH响应性微针** pH响应性微针是一种能感知炎症部位酸性环境的智能给药系统。当该微针穿透皮肤到达病理组织 (如RA关节, pH ≈ 6.5) 时, 其含有的特殊聚合物 (如壳聚糖、聚丙烯酸) 在弱酸性刺激下迅速溶胀或降解, 从而释放所载药物[15]。这种特性使药物在炎症靶点的浓度较正常组织 (pH 7.4) 显著提升, 同时减少健康组织暴露。

探索利用RA病灶的酸性微环境实现智能释药, Hu等[16]开发了一种基于酸性环境的双响应微针系统, 通过碳酸钙 ($CaCO_3$) 的质子敏感特性实现双重功能优化: 在弱酸性微环境 (pH 5.5) 中, $CaCO_3$分解产生二氧化碳 ($CO_2$) 与$Ca^{2+}$, 促使纳米结构分解并释放难溶性抗RA药物四氢化萘 (tetraline, Tet), 其载药量较单链PLGA载体提升3.26倍。进一步将该酸响应NPs整合至桃胶基质微针后, NPs被递送至炎症关节。RA酸性滑膜微环境可以激活$CaCO_3$分解, 实现Tet的病灶特异性释放。这种酸驱动释放机制协同PEG化免疫逃逸特性, 显著抑制巨噬细胞介导的NPs清除 (RAW264.7细胞摄取量下降)。在RA模型中, Tet制剂有效减轻了大鼠的病理损伤, 其中微针组和Tet片剂组效果尤为显著, 其关节滑膜仅见轻度炎性浸润和血管生成。这表明, 该策略通过利用RA病变部位酸性环境敏感性实现双响应协同治疗, 验证了酸触发释药对关节靶向增效的核心价值。

进一步聚焦于pH响应微针与微针物理穿透的协同增效, Xie等[17]开发了一种基于pH响应脂质体的DMN, 旨在递送抗炎药物氟比洛芬酯治疗RA。该系统的体外释药特性明确显示酸环境依赖性: 在模拟RA酸性条件 (pH 5.4) 下, 24 h药物释放率达91%, 显著高于中性环境 (pH 7.4) 的53%。在RA大鼠模型中, 负载药物的微针治疗组与皮下注射组相比, 血清炎症标志物TNF-$\alpha$及IL-1$\beta$水平显著下降, 表现出多重疗效改善。该设计的核心创新在于融合了物理穿透与pH响应的优势, 微针阵列突破角质层屏障, 而包载于其中的脂质体通过酸化触发的膜结构重组实现药物精准释放, 为关节局部递送提供了新型仿生释药策略。

上述研究共同证实, pH响应性微针凭借病灶靶向释药、增效减毒并结合剂型融合, 在炎症性疾病治疗中展现出显著转化潜力, 尤其适用于RA等伴明显酸微环境的病理状态。未来可通过利用RA明显酸微环境创新pH监测型微针, 并对材料工程创新 (如3D打印复合结构) 推动其向慢性病管理的转化。

**1.1.3 酶响应性微针** 酶响应性微针通过利用RA关节滑膜中过表达的特异性蛋白酶 [如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、组织蛋白酶], 实现病变部位精准药物控释。其设计是采用酶可切割的多肽链或糖苷键作为分子开关, 当微针抵达炎症关节时, 局部高浓度的蛋白酶触发载体材料定向降解, 促发药

物突释并增强滑膜渗透性[18]。同步产生的局部增溶效应可显著提高药物生物利用度, 显著抑制炎性细胞浸润并延缓骨侵蚀进程。该技术实现药物释放动力学与病理微环境的自适应匹配, 兼具微创性、靶向特异性及生物可降解优势, 避免传统全身给药引发的非特异性毒副作用[19]。

基于炎症微环境特征的响应型微针设计可显著提升靶向治疗效果。区别于微针载体, Guo等[20]开发了基于MMPs响应性的多功能脂质体递送系统。该系统通过酶敏感肽PVGLIG桥接靶向系统, 实现RA炎症部位的智能递送。当富集至MMPs过表达的关节炎症微环境时, PVGLIG被特异性酶解, 暴露出甘露糖配体介导巨噬细胞靶向吞噬, 触发包封的雷公藤甲素定向释放。体内外研究证实, 该递送系统与其他单一制剂组相比, 通过下调促炎因子, 阻断破骨细胞分化通路及抑制ROS及MMPs的病理级联, 为RA提供了病理触发的精准干预新策略, 展示了非微针响应体系在RA治疗中的潜力。与此同时, 聚焦于微针体系本身, Song等[21]则构建了双层微针系统, 其内侧甲基丙烯酸明胶 (gelatin methacryloyl, GelMA) 基质承载维生素D3, 降解速率受局部MMPs浓度直接调控。该微针策略当前主要应用于特应性皮炎治疗, 但也有效验证了MMPs响应性微针在调控药物释放方面的可行性, 为其未来拓展至RA等其他炎症性疾病奠定了基础。

综上, 尽管酶响应性微针技术在特异性皮炎等领域展现出精准的药物控释能力, 其在关节炎 (尤其是RA) 中的应用仍处于探索初期。因此, 亟需开发具有关节组织微环境自适应性的酶响应性微针, 通过构建级联放大信号通路或协同物理刺激策略, 提升其在低酶浓度条件下的释药效率及病灶靶向能力, 最终实现RA的精准干预。

**1.1.4 温度响应性微针** 立足于温度响应性原理, 这种微针技术可利用RA关节局部微热 (通常较正常组织高1.5～3 ℃) 触发药物的精准释放。这种病变自适应响应性不仅能避免健康组织的药物泄漏, 还可通过温度梯度增强药物向深部滑膜渗透。当进一步结合光热NPs技术后, 近红外光照射可调控局部温度[22], 实现多层次时空给药管理, 在减轻关节红、肿、热症状的同时显著改善软骨修复进程。

为了赋予微针材料这种智能释放特性, Wu等[23]构建了一种基于海藻酸钠-*g*-聚(*N*-异丙基丙烯酰胺) [sodium alginate-*g*-poly (*N*-isopropylacrylamide), SA-*g*-PNIPAM] 的温度敏感型微针系统。此温度依赖性相变行为使微针基质具备智能释药能力: 当环境温度超过临界相变温度阈值时, 蔗糖八硫酸钠盐与盐酸四环素 (tetracycline hydrochloride, TH) 从纳米纤维膜中按需释放。这种温度门控递送策略有效降低非特异性释放风险, 为糖尿病创面管理等需温度干预的临床应用提供新思路, 也为RA的精准温度响应治疗提供了新范式。

温控释药策略的成功应用, 进一步启发了更为灵活多样的技术平台构建。Yi等[24]开发了一种PLGA-PEG-PLGA三嵌段共聚温敏水凝胶系统 (IL-36Ra@Gel), 通过聚合物的低临界相变温度 (low critical solution temperature, LCST) 实现关节腔内智能药物控释。在骨关节炎模型中, 局部注射后凝胶响应人体37 ℃生理温度迅速相变形成缓释储库, 显著抑制软骨降解关键因子并促进细胞外基质合成。该温度响应平台在RA治疗中也展现出潜在协同价值, 因为RA炎症关节局部温度可达34～37 ℃, 这与凝胶的LCST完美匹配, 同时缓释储库可搭载TNF抑制剂等RA核心治疗药物, 为两种关节疾病提供共通的局部精准治疗新范式。

这些研究表明温度响应性微针凭借病理环境自适应性和精准时空给药能力, 在RA治疗中展现出独特优势, 尤其适用于RA的局部治疗。其与光热技术结合的创新设计已显著提升了转化潜力。相较于传统微针, 该技术通过智能响应病理信号优化了疗效与安全性平衡, 未来有望成为RA精准治疗的核心递送平台。

### 1.2 外源性刺激响应性微针

外源性刺激响应性微针通过外部物理能量场 (光/磁/声) 精准调控药物递送。其载体材料 [如金纳米棒 (gold nanorods, AuNRs)、四氧化三铁 ($Fe_3O_4$)、微泡] 在特定波长光、交变磁场或超声波作用下发生能量转化, 控制药物释放载体的响应性释放[25]。

该策略以病理响应性穿透机制突破皮肤屏障, 直达深部关节, 通过单次治疗实现脉冲释药或持续释放, 同步构建炎症微环境自适应稳定化路径, 三重突破性优势协同突破RA的传统给药限制。

**1.2.1 光响应性微针** 光响应性微针利用特定波长的光 (紫外光、可见光或近红外光) 穿透组织的能力[26], 激活微针内的光热转化材料 [如聚多巴胺 (polydopamine, PDA)、AuNRs] 诱导局部温度瞬时升高, 或是激发态光敏剂产生ROS, 产生细胞毒性, 靶向清除浸润巨噬细胞。这种光响应性微针实现了抗炎药物在关节处的可控释放, 突破了传统的透皮屏障限制[27]。

近几年对于光响应性微针的研究引发了很多关注, Lu等[28]通过微针负载洛索洛芬与托法替尼构建了PDA@DMN, 从而实现光热–药物协同递送 (图3A)。该体系在808 nm的近红外激光激发下, PDA NPs通过光热转换效应提升局部温度, 显著增强两种药在关节腔中的渗透与滞留。相较于关节内直接注射给药, 该

微针介导的光热联合治疗在大鼠上表现出更优的疾病干预效果, 大鼠的关节肿胀程度减轻、肌肉萎缩改善及软骨破坏减少。在一种类似的基于光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 的策略中, Shen 等[29]研究了一种载有免疫抑制剂他克莫司 (tacrolimus, TAC) 和 AuNRs 的柔性 DMN。当应用于 RA 模型时, 相较于 TAC 口服组及 TAC 软膏组表现出的关节腔界面不清、骨损伤改善不明显等问题, 近红外光照射 AuNRs 会产生局部热效应, 触发微针基质加速溶解并释放 TAC, 有效遏制 RA 发展。研究认为, 这种 PTT 和化学疗法相结合的疗法能有效抑制 TNF-$\alpha$ 和 IL-1$\beta$ 等炎性细胞因子, 促进骨修复, 是一种治疗 RA 的强效协同疗法。

除 PTT 外, 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 作为 RA 的无创治疗策略, 其核心机制是通过特定波长光激发光敏剂产生 ROS, 介导靶细胞程序性死亡。Li 等[30]的负载光敏剂 5-氨基乙酰丙酸 (5-aminolevulinic acid, 5-ALA) 的微针 (5-ALA@DMN) 采用两步成型工艺, 实现了 5-ALA 的高效透皮递送, 有效克服传统 PDT 的系统性不良反应难题 (图 3B)。在体外模型中, 5-ALA@DMN 介导的 PDT 显著抑制了 RA 中成纤维样滑膜细胞的迁移活性并选择性诱导细胞凋亡。RA 大鼠实验进一步说明, 纯照射组及未接受光照的 5-ALA@DMN 对大鼠并没有显著疗效, 而经微针递送光敏剂并实施 PDT 后, 关节病理进程明显改善, 其机制与促炎因子下调及抗炎因子上调密切相关。该递送系统为 PDT 的临床转化提供了安全、精准的实施路径。

Abd-El-Azim 等[31]采用空心微针技术递送光敏剂金丝桃素乳剂, 通过光动力干预从而实现 RA 的治疗。该方案应用微针后, 以 590 nm 的可见光特异性激活关节部位的金丝桃素。实验组结果显示, 相较未接受光照的对照组, 光激活处理会显著促进关节组织修复进程, 并且降低了炎症标志物水平。此工作验证了光响应性微针在实现 PDT 治疗靶向部位的独特价值。

光响应性微针凭借精准的药物递送与光疗协同机制, 在 RA 治疗中展现出显著优势, 由于其疗效发挥作用依赖于外部光源, 穿透深度受限, 可能影响深层关节 (如髋关节) 的治疗效果, 同时其也受限于制备工艺与光照依赖性。未来需优化材料成本 (如生物降解性光热剂) 和便携光源设计, 以加速其在 RA 中的临床转化。

**1.2.2 超声响应性微针** 超声响应性微针通过超声的空化效应增强药物关节内递送[32]。微针基质中的空化核心在超声波作用下产生机械应力, 显著地提升药物对深层滑膜组织的渗透性。该技术通过外部超声设备灵活调控释药时间与剂量, 尤其适用于穿透关节软骨屏障。这种超声响应特性在 RA 治疗中可同步实现局部靶向释药和组织渗透性协同增强, 为 RA 提供无创性、精准性的治疗干预新方案。

Peng 等[33]通过整合含全氟戊烷 (perfluoropentane, PFP) 的 PLGA 纳米载体 (MTX-PFP-NPs) 实现超声增强型 MTX 递送 (图 4)。这是一种基于透明质酸的 DMN 系统, 微针穿刺角质层后 (20 min 内完全溶解), 在超声辐照下, PFP 发生相变, 产生的空化效应显著提升了药物在滑膜组织的渗透性。离体大鼠皮肤模型证实, 超

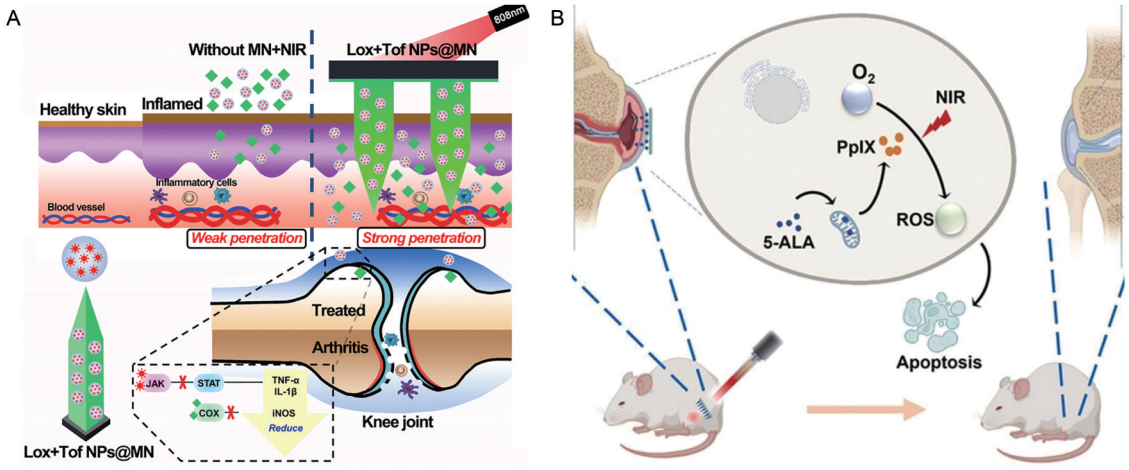



**Figure 3** Schematic representation of the corresponding therapeutic mechanism of light-responsive microneedles in RA treatment. A: A PDA-dissolvable microneedle system was constructed to achieve photothermal-drug synergistic delivery of a microneedle system by co-loading loxolofen and tofacitinib for photothermal-drug synergistic delivery. Adapted from Ref. 28 under CC BY 4.0; B: 5-ALA@DMN-mediated PDT using soluble microneedle delivery of the photosensitiser 5-ALA significantly inhibits migratory activity and selectively induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes in RA. Adapted from Ref. 30. Copyright © 2023 The Authors. 5-ALA: 5-Aminolevulinic acid

声组里荧光标记物异硫氰酸荧光素的透皮扩散深度较单一微针组增强超过3倍。在RA小鼠中，滑膜炎症浸润显著减轻，关节骨侵蚀及软骨破坏进程延缓（国际骨关节炎研究学会评分下降），同时关键促炎因子水平同步大幅下调。该技术通过物理能场与微针的协同作用，为RA提供了高依从性的透皮治疗新范式。

相较于被动释药的传统微针，该技术通过主动渗透增强解决了关节屏障穿透难题。尽管存在设备依赖性和生产工艺复杂化的挑战，但其在RA治疗中的疗效已获动物实验验证，未来有望成为深层关节炎症靶向治疗的核心平台。

**1.2.3　磁响应性微针**　磁响应性微针利用外源性刺激非侵入式方法调控药物递送，通过操纵含磁性NPs（以$Fe_3O_4$为代表）的响应性微针实现双模干预，即在交变磁场作用下触发药物按需释放[34]，同时诱导局部热效应进行磁热疗[35,36]。尽管该技术在RA领域尚处发展初期，但现有证据已凸显其独特的治疗潜力。

磁场的独特物理性质为其穿透深层组织提供了优势，而最新研究进一步拓展了其生物功能。Sun等[37]的研究进一步揭示，静态磁场能定向引导间充质干细胞向软骨缺损区迁移，此发现为磁响应性微针系统搭载软骨保护剂或干细胞进行局部关节精准修复提供了理论支撑。聚焦于双模干预的具体实现和协同效应，He等[38]在微针中负载$Fe_3O_4$等磁性NPs，使其在交变磁场作用下产生局部热量实现深部热疗杀菌，同时释放硒NPs通过减少ROS发挥抗炎和促进血管生成的作用。他们构建的双层磁响应微针虽应用于创面修复，但其热疗–抗炎协同机制与RA治疗需求高度契合，局部升温可缓解关节肿痛，同步释放药物靶向抑制滑膜炎。这些进展共同证明，磁场引导的微针系统在实现滑膜炎症控制与软骨再生协同干预中展现出了独特潜力。

磁响应性微针的磁场无衰减穿透软骨的特性尤其适合RA的滑膜深层治疗，此外，静态磁场引导干细胞迁移的能力为软骨修复提供新路径。然而，该技术仍面临设备依赖性强、热损伤风险及生产工艺复杂等挑战。未来需优化便携式磁场设备、降低生产成本，以推动其在RA中的临床应用。

为系统评估响应性微针在RA治疗中的临床潜

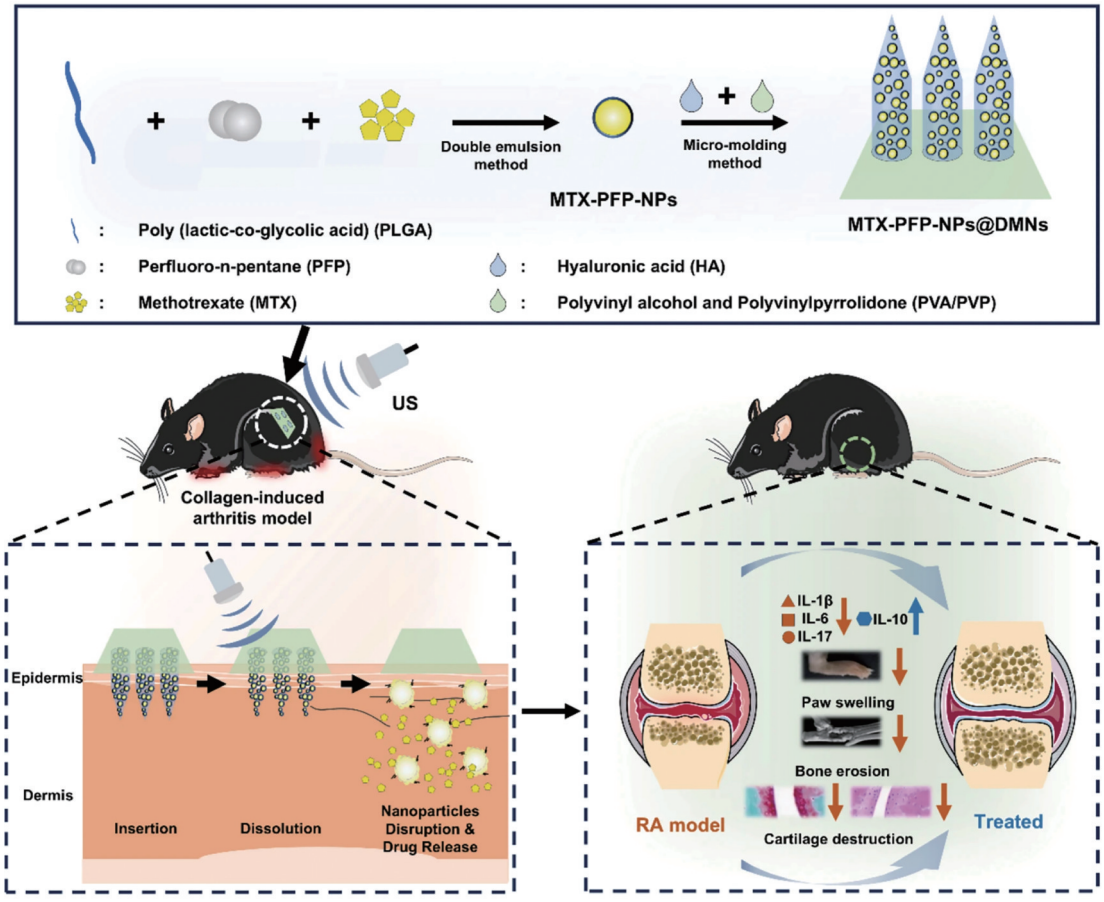



**Figure 4**　Schematic representation of the corresponding therapeutic mechanism of ultrasonic-responsive microneedles in RA treatment. A hyaluronic acid-based DMN system for ultrasound-enhanced MTX delivery through the integration of MTX-PFP-NPs was developed. Adapted from Ref. 33. Copyright © 2025, Controlled Release Society. US: Ultrasonic; RA: Rheumatoid arthritis; MTX: Methotrexate

力, 表1总结了各类型响应性微针的核心特征。

## 2 响应性微针的技术现状与临床转化前景

### 2.1 响应性微针的优势和挑战

响应性微针在RA治疗领域展现出独特的转化潜力, 其技术优势与临床应用挑战共同构成了该领域的研究焦点。作为一种结合精准递送与智能响应的给药系统, 响应性微针为RA治疗提供了创新解决方案。

**2.1.1 核心治疗优势** 其核心优势首先体现在对关节局部病理微环境的靶向利用上。RA病变关节的滑膜组织呈现特征性改变, 包括pH值降低[39]及MMPs过度表达[20]等, 响应性微针可针对这些特异性标志设计触发机制。例如, 通过整合pH敏感聚合物或MMPs响应性肽段, 微针能够在滑膜酸性环境或酶水平异常区域实现药物控释, 这种“按需释放”模式显著提高了病变部位的药物浓度, 同时减少全身性免疫抑制带来的感染风险[40]。

需要明确的是, 当前响应性微针主要通过局部扩散与吸收路径实现RA关节的靶向。其核心机制在于药物自微针释放后, 首先通过组织间液扩散和毛细淋巴管/血管吸收, 优先富集于给药部位下的关节及其滑膜组织, 从而在病灶区域建立高药物浓度。在此基础上, 微针的智能响应性进一步实现了精准调控, 负载的药物可在RA病变关节特有的病理微环境 (如低pH、高ROS) 中被特异性触发释放。这种“局部富集 + 环境触发释放”的模式, 有效提升了病变部位的绝对药物浓度, 同时最大限度地减少全身暴露和非特异性释放。

在药物动力学优化方面, 响应性微针突破了传统关节内注射的局限性。RA治疗常需长期维持药物有效浓度, 而常规注射存在药效波动大、患者依从性低等问题。微针系统通过持续驻留于关节腔表面或浅层滑膜组织, 可建立局部药物储库, 其响应性释放特性进一步延长了作用时间。例如, 温度响应性微针在体温条件下发生相变, 形成凝胶状药物缓释层, 这种物理状态转变既延长了药物驻留周期, 又通过响应关节腔内的温度波动实现脉冲式释放。从治疗安全性角度看, 响应性微针通过多重机制降低了RA长期用药的毒副作用[41]。传统DMARDs的全身暴露可能引发骨髓抑制、肝肾功能损害等不良反应, 而微针的局部给药特性使药物生物利用度显著提升, 系统暴露量减少。此外, 生物可降解材料的应用避免了手术取出的必要性, 其降解产物可通过关节液代谢排出, 减少了异物滞留引发的慢性炎症风险。

**2.1.2 对比非响应性微针的差异化优势** 尽管针对响应性与非响应性微针的比较研究仍相对有限, 但已有

**Table 1** Comparison of different types of responsive microneedles for RA treatment. GelMA: Gelatin methacryloyl; MMP: Matrix metalloproteinase; PNIPAM: Poly (*N*-isopropylacrylamide); PDA: Polydopamine; AuNRs: Gold nanorods; PFP: Perfluoropentane

| Microneedle type | Response mechanism | Typical material/ construction strategy | Advantage | Limitation | Applicable scenario | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ROS-responsive | Oxidized & cleaved by high ROS levels | Polymers containing oxygenated breakable bonds | Proactively detects inflammatory signals; synergistic dual action of ROS scavenging and oxygen delivery | Complex material synthesis with poor stability | Suitable for moderate-to-severe RA with elevated ROS levels | [11-14] |
| pH-responsive | Swells/degrades at low pH | Chitosan, polyacrylic acid, $CaCO_3$ NPs | Highly selective in acidic environments with excellent biocompatibility | Limited sensitivity to pH changes | Suitable for RA in the early synovitis stage | [16,17] |
| Enzyme-responsive | Degrades *via* disease-specific enzymes | GelMA, MMP-cleavable peptides | High tissue specificity, promotes cartilage repair | Slow reactions at low enzyme concentrations with significant individual variation | RA with synovial MMPs overexpression | [20,21] |
| Temperature-responsive | Phase transition at body temp | PNIPAM, PLGA-PEG-PLGA hydrogel | Enables on-demand controlled release and synergistic thermotherapy | Restricted heat conduction and risk of localized overheating | RA with pronounced joint heat reaction | [23,24] |
| Light-responsive | Drug release triggered by light | PDA, AuNRs, 5-ALA | Spatio-temporal precision control, synergistic phototherapy | Limited light penetration depth requiring external light sources | Superficial joint RA (wrist, knee) | [28-31] |
| Ultrasound-responsive | Cavitation & thermal effects enhance drug release & tissue permeability | PFP-containing PLGA nanocarrier | Non-invasive regulation, significantly enhances permeability | Reliance on external equipment | Deep synovial or refractory RA | [33] |
| Magnetic-responsive | Heat or mechanical force generation under alternating magnetic field | $Fe_3O_4$ NPs, chitosan-based composite | Suitable for deep joints, combines thermotherapy and repair | Complex process with risk of thermal damage | Chronic RA and cartilage repair phase | [37,38] |

证据表明, 响应性微针凭借其智能释药机制, 在治疗RA中展现出优于传统非响应性微针的潜力。例如, Hua等[42]直接比较了ROS响应性微针与非响应性微针在胶原诱导性关节炎小鼠模型中的疗效。该研究构建了负载Ber与Sin的TK修饰胶束微针。结果表明, 与非响应性微针组仅观察到轻度改善相比, ROS响应性微针能更有效地缓解关节肿胀, 使临床评分接近正常水平, 并显著降低炎症因子。这一结果凸显了由病理微环境触发的释药机制在增强药物靶向富集和治疗效果方面的优势。此外, Yang等[43]的研究从外源性刺激角度提供了对比证据。他们开发的金属电极辅助聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone, PVP) 基响应性微针系统, 在施加电刺激 (3 V) 条件下, 其药物释放效率较无刺激下的非响应性微针组提升了7.9倍以上; 热刺激 (40 ℃) 也能使释药效率提高5.3倍。该研究清晰地证明了响应性微针在外界调控下可实现远超非响应性微针的药物利用率和治疗强度。

综上所述, 无论是响应内源性病理信号还是外源性刺激, 响应性微针均能实现比非响应性微针更高效、更可控的药物递送, 从而在RA动物模型中取得更优的抗炎和治疗效果。这种“按需给药”的智能化策略, 不仅有望显著提升疗效, 也为最大限度减少全身性暴露和不良反应提供了可行路径, 代表了微针技术未来的重要发展方向。

**2.1.3 临床转化面临的核心挑战** 然而, 响应性微针在RA治疗中的临床转化仍面临多重挑战。首要难题在于关节动态环境对药物递送系统稳定性的影响。RA关节处于持续机械应力与炎症介质波动中, 微针载体需在关节屈伸、滑液流动等复杂条件下保持结构完整性。现有研究表明, 部分水凝胶微针在模拟关节应力测试中出现药物突释现象, 这可能与聚合物网络在循环载荷下的疲劳断裂有关[44,45]。其次, RA病理异质性对响应性设计提出了更高要求。不同病程阶段患者的滑液成分差异显著, 早期以淋巴细胞浸润为主, 晚期则出现纤维化改变, 这种动态变化要求微针系统具备多参数响应能力, 而单一刺激响应载体难以覆盖全病程治疗需求。另外, 精准剂量控制与释放动力学优化是微针设计的关键瓶颈。RA不同阶段、不同关节甚至不同患者所需的药物有效剂量差异巨大。微针有限的载药空间对高剂量需求药物构成挑战。更重要的是, 理想的微针系统应能根据疾病状态动态调节药物释放速率, 而非简单的一次性释放或单一速率的响应释放。实现这种释放, 对材料设计 (如多层结构、复合响应机制) 和载药技术提出了极高要求。制造工艺的可扩展性亦是制约因素。在生物学层面, RA关节的免疫微环境复杂性可能影响响应性微针的效能发挥。滑膜组织中存在免疫细胞、成纤维细胞及血管新生网络的多维交互, 药物释放后需穿透多重生物屏障才能到达靶细胞。

### 2.2 面向临床转化的优化策略与未来方向

为克服响应性微针在RA临床转化中面临的技术瓶颈, 当前研究正致力于通过材料革新、剂型设计与先进制造等手段, 提出一系列前瞻性的解决方案[46,47]。

**2.2.1 提升结构完整性与环境耐受性** 关节的动态机械应力是导致微针结构疲劳与药物突释的首要因素。借鉴高性能生物材料的设计理念, 是解决此问题的关键路径。基于聚乙烯醇与单宁酸 (polyvinyl alcohol-tannic acid, PVA-TA) 通过强氢键构建的自修复水凝胶, 其抗拉强度可达224 kPa, 更为关键的是, 它在断裂后无需外界刺激即可在2 h内实现高达87%的强度自发性恢复[48]。这种卓越的自修复能力, 使其能够有效应对关节持续运动带来的微观损伤。在制造工艺上, 磁场辅助3D打印 (magnetic field-assisted 3D printing, MF-3DP) 技术能够制造具有仿生内部结构的微针阵列, 通过模拟天然生物材料中的有序纤维排布, 为制备高机械强度的微针开辟了新的工艺路线[49]。材料与工艺的创新结合, 共同为微针抵御关节复杂应力提供了双重保障。

**2.2.2 发展智能复合响应与协同治疗系统** RA病理的异质性及复杂微环境要求微针系统具备超越单一刺激响应的智能化功能。未来的核心方向是开发能对多种病理信号 (如pH、ROS、MMPs) 产生协同响应, 并能执行联合治疗程序的先进系统。核心–壳层程序化微针贴片是此方向的典范: 其ROS降解的壳层可实现药物的按需释放, 而暴露出的核心成分则能主动调节局部免疫微环境, 例如促进巨噬细胞从促炎的M1表型向抗炎的M2表型极化[50]。同样, 集成葡萄糖氧化酶、二维碳化物和氮化物, 以及硫化锌NPs的双层微针, 展示了如何通过协同的PTT、气体疗法与离子疗法, 同时调控感染、氧化应激及酶活性等多个病理环节[51]。这些创新设计为RA治疗范式带来了重要启示: 即构建能够同步执行“抗炎、免疫调节与组织修复”多重任务的集成式微针系统, 以实现对疾病进程更为精准和主动的干预。

**2.2.3 优化载药策略与释放动力学控制** 微针有限的载药空间与RA病程中对药物释放动力学的复杂需求, 对剂型工程设计提出了极高要求。核心–壳层结构不仅能实现不同药物的时序控制释放, 其物理分隔特性尤为适合RA治疗中多种药物 (如速效抗炎药与长效免疫调节剂) 的协同递送[50]。技术上的进一步突破体现于注射连续液界面生产 (injection continuous

liquid interface production, iCLIP) 技术一体化打印的微流控微针阵列, 该技术将复杂的微流控通道网络与微针阵列集成为单一整体, 实现了对液态药物的可编程、按需输注[52]。此项进展预示着一种潜在的RA个体化治疗模式: 即根据患者实时的疾病活动度, 通过此类集成系统精准调控不同药物的组合与输注速率, 从而实现高度个性化的联合给药。

**2.2.4 创新制造工艺与集成诊疗功能** 制造工艺的可扩展性、一致性及功能的集成度是响应性微针迈向临床应用的最终壁垒。新兴的3D打印技术 (包括iCLIP与MF-3DP) 在制造具有复杂几何形态、异质材料分布及内部微结构的微针方面展现出独特优势, 为满足RA治疗对微针性能的多元化需求提供了强大的定制化生产平台[49,52]。此外, 将传感模块与微针系统相集成代表了另一个极具前景的前沿方向。例如, 用于连续葡萄糖监测的荧光微针传感器贴片已证明了其在生物标志物实时检测方面的可靠性[53]。若将此类技术迁移至RA领域, 有望催生能够实时监测关节腔内特定炎症因子 (如TNF-$\alpha$, IL-6) 动态变化, 并据此自动反馈调节药物释放速率的“诊断−治疗”一体化智能微针系统, 最终实现RA基于实时病理信息的闭环精准管理。

### 2.3 临床转化现状与市场前景

尽管响应性微针技术在RA治疗领域展现出广阔的应用前景, 但目前尚未有相关疗法完成临床转化并获批上市。根据ClinicalTrials.gov数据库的检索结果, 该领域仍处于前沿探索阶段。然而, 微针技术本身的发展已趋于成熟。2023年, 韩国HK inno.N公司和美国Zosano公司分别完成了偏头痛响应性微针贴片的III期临床试验, 并已提交新药申请。这些成功案例表明, 微针载药系统已具备规模化生产和稳定控释的能力, 为RA治疗提供了可复制的技术平台。RA的全球市场规模已达千亿级, 同时生物制剂的专利悬崖即将到来。在此背景下, 响应性微针技术若能将IL-6或JAK抑制剂等靶向递送至滑膜组织, 有望在疗效、安全性和患者依从性这3个关键维度上实现差异化突破。预计在未来3～5年内, 首个针对RA适应症的响应性微针疗法将进入临床验证阶段。

## 3 总结与展望

近年来, 响应性微针在RA治疗中的应用展现出了广阔前景, 其通过微创经皮给药方式, 实现了药物在炎症关节的靶向富集与智能释放, 有效提升了治疗效果并降低了全身不良反应。临床前研究证实, 负载抗炎药物或生物制剂的响应性微针, 能够精准调控药物释放动力学, 显著抑制滑膜炎症及关节破坏。此外, 微针与纳米技术的结合进一步增强了药物的穿透能力与疗效。未来研究需聚焦于多模态响应系统的开发, 以实现药物释放的时空精准控制; 同时, 结合人工智能技术优化给药策略, 推动RA个性化治疗的发展。此外, 拓展微针在RA并发症管理中的应用, 如联合骨保护药物或基因编辑技术, 也将成为重要方向。随着材料科学与制造工艺的不断进步, 响应性微针有望成为RA治疗领域的重要技术平台, 为改善患者预后及生活质量提供全新解决方案。

**作者贡献**: 杨丽璇负责撰写并修改文章; 班永涛、张振中完成了对文章的修改; 张彤彤负责图片的绘制; 史进进、王志豪对文章撰写的内容进行了审校与把关; 彭珂负责文章选题、构思及全程指导。

**利益冲突**: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

## References

[1] Guo P, Huang C, Yang Q, et al. Advances in formulations of microneedle system for rheumatoid arthritis treatment [J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 7759-7784.

[2] Li Y, Hong XX, Han XL, et al. Research progress of microneedle delivery system in vaccine [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2025, 60: 939-948.

[3] Diao NN, Liu Y, Wang WX, et al. Resveratrol nanocrystals based dissolving microneedles with highly efficient for rheumatoid arthritis [J]. Drug Deliv Transl Res, 2025, 15: 203-215.

[4] Wang XN, Yue J, Guo SJ, et al. Dissolving microneedles: A transdermal drug delivery system for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Int J Pharm, 2025, 671: 125206.

[5] Li X, Xu Q, Zhang P, et al. Cutaneous microenvironment responsive microneedle patch for rapid gene release to treat subdermal tumor [J]. J Control Release, 2019, 314: 72-80.

[6] Chen Y, Li X, Yu W, et al. Stimuli-responsive polymeric microneedles for transdermal drug delivery [J]. Prog Chem (化学进展), 2021, 33: 1152-1158.

[7] Yu JC, Zhang YQ, Kahkoska AR, et al. Bioresponsive transcutaneous patches [J]. Curr Opin Biotechnol, 2017, 48: 28-32.

[8] Wu JJ, Qin ZN, Jiang XF, et al. ROS-responsive PPGF nanofiber membrane as a drug delivery system for long-term drug release in attenuation of osteoarthritis [J]. NPJ Regen Med, 2022, 7: 1-15.

[9] Qi Z, Yan Z, Tan G, et al. Smart responsive microneedles for controlled drug delivery [J]. Molecules, 2023, 28: 7411.

[10] Rinaldi A, Caraffi R, Grazioli MV, et al. Applications of the ROS-responsive thioketal linker for the production of smart nanomedicines [J]. Polymers (Basel), 2022, 14: 687.

[11] Yu WY, Wu XY, Li M, et al. A multifunctional enzyme cascade catalytic nanoplatform for effective synergistic therapy of rheumatoid arthritis [J]. Adv Funct Mater, 2025, 35: 2423054.

[12] Hua P, Yang SLX, Yu L, et al. Natural product-integrated

microneedle patch for rheumatoid arthritis treatment through anti-inflammation and angiogenesis suppression [J]. Biomater Sci, 2025, 13: 2462-2474.

[13] Liu XW, Diao NN, Song SQ, et al. Inflammatory macrophage reprogramming strategy of fucoidan microneedles-mediated ROS-responsive polymers for rheumatoid arthritis [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 271: 132442.

[14] Xia T, Zhu YT, Li KQ, et al. Microneedles loaded with cerium-manganese oxide nanoparticles for targeting macrophages in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22: 103.

[15] Ullah A, Khan H, Choi HJ, et al. Smart microneedles with porous polymer coatings for pH-responsive drug delivery [J]. Polymers (Basel), 2019, 11: 1834.

[16] Hu HM, Ruan H, Ruan SY, et al. Acid-responsive PEGylated branching PLGA nanoparticles integrated into dissolving microneedles enhance local treatment of arthritis [J]. Chem Eng J, 2022, 431: 134196.

[17] Xie J, Zhu XG, Wang M, et al. Dissolving microneedle-mediated transdermal delivery of flurbiprofen axetil-loaded pH-responsive liposomes for arthritis treatment [J]. Chem Eng J, 2024, 482: 148840.

[18] Singh R, Jadhav K, Kamboj R, et al. Self-actuating inflammation responsive hydrogel microsphere formulation for controlled drug release in rheumatoid arthritis (RA): Animal trials and study in human fibroblast like synoviocytes (hFLS) of RA patients [J]. Biomater Adv, 2024, 160: 213853.

[19] He LM, Fan DH, Liang WL, et al. Matrix metalloproteinase-responsive PEGylated lipid nanoparticles for controlled drug delivery in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. ACS Appl Bio Mater, 2020, 3: 3276-3284.

[20] Guo RB, Kong L, Yu Y, et al. Matrix metalloproteinase-sensitive size-shrinkable liposomes targeting activated macrophages for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Appl Mater Today, 2024, 38: 102182.

[21] Song LW, Chi JJ, Li ZL, et al. An inflammation-responsive double-layer microneedle patch for recurrent atopic dermatitis therapy [J]. Int J Pharm, 2023, 643: 123215.

[22] Hribar KC, Lee MH, Lee D, et al. Enhanced release of small molecules from near-infrared light responsive polymer−nanorod composites [J]. ACS Nano, 2011, 5: 2948-2956.

[23] Wu XT, Xia D, Shi TT, et al. Thermo-responsive microneedles patch for transdermal drug delivery *via* squeezing in diabetic foot ulcers [J]. J Mater Sci Technol, 2025, 205: 299-314.

[24] Yi YH, Chen G, Gong S, et al. Injectable temperature-sensitive hydrogel loaded with IL-36Ra for the relief of osteoarthritis [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2023, 9: 1672-1681.

[25] Gowda BHJ, Ahmed MG, Sahebkar A, et al. Stimuli-responsive microneedles as a transdermal drug delivery system: A demand-supply strategy [J]. Biomacromolecules, 2022, 23: 1519-1544.

[26] Wu CX, Yu QY, Huang CL, et al. Microneedles as transdermal drug delivery system for enhancing skin disease treatment [J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14: 5161-5180.

[27] Hatakeyama H. Recent advances in endogenous and exogenous stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery and therapeutics [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2017, 65: 612-617.

[28] Lu Y, Xiao T, Lai RR, et al. Co-delivery of loxoprofen and tofacitinib by photothermal microneedles for rheumatoid arthritis treatment [J]. Pharmaceutics, 2023, 15: 1500.

[29] Shen SL, Wan AQ, Wang Y, et al. Flexible microneedles incorporating gold nanorods and tacrolimus for effective synergistic photothermal-chemotherapy of rheumatoid arthritis [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 276: 133797.

[30] Li YY, Zheng LJ, Cao WY, et al. 5-Aminolevulinic acid-loaded dissolving microneedle array for photodynamic therapy of rheumatoid arthritis on rats [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162: 114684.

[31] Abd-El-Azim H, Abbas H, El Sayed N, et al. Hypericin emulsomes combined with hollow microneedles as a non-invasive photodynamic platform for rheumatoid arthritis treatment [J]. Int J Pharm, 2024, 653: 123876.

[32] Paris JL, Cabañas MV, Manzano M, et al. Polymer-grafted mesoporous silica nanoparticles as ultrasound-responsive drug carriers [J]. ACS Nano, 2015, 9: 11023-11033.

[33] Peng WR, Goh M, Lan J, et al. Synergy of dissolving microneedles and ultrasound to enhance transdermal delivery for rheumatoid arthritis [J]. Drug Deliv Transl Res, 2026, 16: 494-508.

[34] Park JW, Bae KH, Kim C, et al. Clustered magnetite nanocrystals cross-linked with PEI for efficient siRNA delivery [J]. Biomacromolecules, 2011, 12: 457-465.

[35] Kakwere H, Leal MP, Materia ME, et al. Functionalization of strongly interacting magnetic nanocubes with (thermo) responsive coating and their application in hyperthermia and heat-triggered drug delivery [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7: 10132-10145.

[36] Bae KH, Park M, Do MJ, et al. Chitosan oligosaccharide-stabilized ferrimagnetic iron oxide nanocubes for magnetically modulated cancer hyperthermia [J]. ACS Nano, 2012, 6: 5266-5273.

[37] Sun YT, Fang YW, Li XL, et al. A static magnetic field enhances the repair of osteoarthritic cartilage by promoting the migration of stem cells and chondrogenesis [J]. J Orthop Translat, 2023, 39: 43-54.

[38] He DF, Liu XM, Jia JZ, et al. Magnetic field-directed deep thermal therapy *via* double-layered microneedle patch for promoting tissue regeneration in infected diabetic skin wounds [J]. Adv Funct Mater, 2024, 34: 2306357.

[39] Gontsarik M, Mansour AB, Hong L, et al. pH-responsive aminolipid nanocarriers for antimicrobial peptide delivery [J]. J Colloid Interface Sci, 2021, 603: 398-407.

[40] Priya S, Jain KK, Daryani J, et al. Revolutionizing rheumatoid arthritis treatment with emerging cutaneous drug delivery systems: Overcoming the challenges and paving the way forward [J]. Nanoscale, 2025, 17: 65-87.

[41] Zhang Y, Wang JQ, Luo RR, et al. Stimulus-responsive and dual-target DNA nanodrugs for rheumatoid arthritis treatment [J]. Int J Pharm, 2023, 632: 122543.

[42] Hua P, Liang R, Yang S, et al. Microneedle-assisted dual delivery of PUMA gene and celastrol for synergistic therapy of rheumatoid arthritis through restoring synovial homeostasis [J]. Bioact Mater, 2024, 36: 83-95.

[43] Yang SJ, Jeong JO, Lim YM, et al. Synthesis and characterization of PVP microneedle patch using metal bioelectrodes for novel drug delivery system [J]. Mater Des, 2021, 201: 109485.

[44] Zheng D, Lin S, Ni J, et al. Fracture and fatigue of entangled and unentangled polymer networks [J]. Extreme Mech Lett, 2022, 51: 101608.

[45] Zhou XQ, Hou CL, Chang TL, et al. Controlled released of drug from doubled-walled PVA hydrogel/PCL microspheres prepared by single needle electrospraying method [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 187: 110645.

[46] Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis [J]. BMJ, 2024, 384: e070856.

[47] Makvandi P, Jamaledin R, Chen G, et al. Stimuli-responsive transdermal microneedle patches [J]. Mater Today, 2021, 47: 206-222.

[48] Huang JX, Wu CW, Yu XG, et al. Biocompatible autonomic self-healing PVA-TA hydrogel with high mechanical strength [J]. Macromol Chem Phys, 2021, 222: 2100061.

[49] Li X, Shan W, Yang Y, et al. Limpet tooth-inspired painless microneedles fabricated by magnetic field-assisted 3D printing [J]. Adv Funct Mater, 2020, 31: 2003725.

[50] Zhang Y, Wang SQ, Yang YX, et al. Scarless wound healing programmed by core-shell microneedles [J]. Nat Commun, 2023, 14: 3431.

[51] Deng SH, Tai YH, Liu CX, et al. Multifunctional microneedle-mediated photothermo-gas-ion synergic therapy accelerates MRSA infacted diabetic wound healing [J]. Mater Today Bio, 2025, 32: 101903.

[52] Coates IA, Driskill MM, Rajesh NU, et al. Free-form microfluidic microneedle array patches [J]. Adv Funct Mater, 2025, 35: e14879.

[53] Hu YB, Pan ZS, De Bock M, et al. A wearable microneedle patch incorporating reversible FRET-based hydrogel sensors for continuous glucose monitoring [J]. Biosens Bioelectron, 2024, 262: 116542.