

经皮载药微针的现代研究进展

平 洋^{1,2}, 王 岩¹, 王丽红¹, 苏 瑾¹, 赵 宏¹, 邱洪斌¹, 张 宇^{1,2}

(1 佳木斯大学药学院, 佳木斯 154007; 2 黑龙江省药学研究所, 佳木斯 154007)

[摘要] 本研究以“微针”和“microneedles”为关键词, 检索 2017—2022 年中国知网 (CNKI) 和 PubMed 数据库中的相关文献, 从微针载体的结构研究、制备方法、药效学研究及临床应用研究四方面进行综述。在两大数据库中检索得到有效文献 1 040 篇。其中, 微针结构的研究包含固体微针、涂层微针、可溶性微针、水凝胶微针及中空微针; 微针的制备方法包括微模塑法、拉延光刻法及 3D 打印法; 微针载体的药效学研究涵盖对皮肤类、代谢类、免疫类及眼部疾病的治疗; 微针的临床应用研究包括疫苗、射频疗法及生物诊断研究等。结合药物制剂新技术, 开发新的经皮微针给药系统是微针未来研究的主要方向, 本研究为进一步开发微针透皮给药制剂提供参考, 以期微针相关研究提供参考和借鉴。

[关键词] 微针; 应用; 疾病; 结构

[中图分类号] R944.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1993-08

Progress of modern research on transdermal drug-loaded microneedles

PING Yang^{1,2}, WANG Yan¹, WANG Li-hong¹, SU Jin¹, ZHAO Hong¹, QIU Hong-bin¹, ZHANG Yu^{1,2}

(1 College of Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China; 2 Heilongjiang Institute of Pharmacy, Jiamusi 154007, China)

[Abstract] This study used “microneedles” as the keyword to search for relevant literature in CNKI and PubMed databases from 2017 to 2022. This article reviews the research progress of the carriers of microneedles based on structures, preparation methods, pharmacodynamics and clinical applications. A total of 1 040 valid kinds of literature were retrieved from the two databases. The structure of microneedles can be divided into solid microneedles, coated microneedles, dissolve microneedles, hydrogel microneedles, and hollow microneedles. The microneedles preparation methods involve microcasting, drawing lithography, and 3D printing methods. Some microneedle carrier pharmacodynamics studies include the treatment of skin, metabolic diseases, immune system diseases, and eye diseases. The microneedles' clinical application researches include vaccine, radiofrequency therapy and biological diagnosis. The main direction of future microneedle research is to develop a new transdermal microneedle drug delivery system, which is combined with the new pharmaceutical preparation technology. This study provides reference for further development of microneedle transdermal delivery formulations. The authors expect to provide a reference for the related research on microneedles.

[Key words] microneedles; application; disease; structure

[基金项目] 黑龙江省教育厅基本科研业务费项目: 基于穴位给药的经皮物理促透微针贴剂构建 (2022-KYYWF-0611)

[作者简介] 平洋, 女, 医学博士, 硕士生导师, 讲师, 研究方向: 中药制剂新剂型。E-mail: 18245482328@163.com。

[通讯作者] 张宇, 女, 医学硕士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 天然活性成分的提取分离、结构衍生和药理活性及机制。E-mail: zhangyu_1964@163.com。

微针是通过微制造技术制成的极为精巧的微细针簇,可穿透皮肤角质层,在皮肤表面形成临时性水性微孔,使药物通过微孔扩散到皮肤内,从而发挥药效实现微循环。微针技术的发展不但扩大了经皮制剂的药物范围,同时还达到了控制药物释放的目的^[1-2]。以“微针”和“microneedles”为关键词分别在中国知网(CNKI)和PubMed数据库中检索在2017—2022年发表的相关文献。在CNKI数据库中检索得到624篇文献,有效文献为430篇,其中以

微针制剂的现代应用研究和微针射频疗法研究占比较多,分别为45%和21%。在PubMed数据库中检索得到相关文献721篇,有效文献为610篇,以载药微针制剂的药效学研究和微针结构与分类研究占比较多,分别为34%和21%,见图1和图2。基于以上中、外两大文献数据库的检索结果,现对微针的现代研究进行综述,以期对微针的进一步开发及临床应用提供参考,见图3和图4。

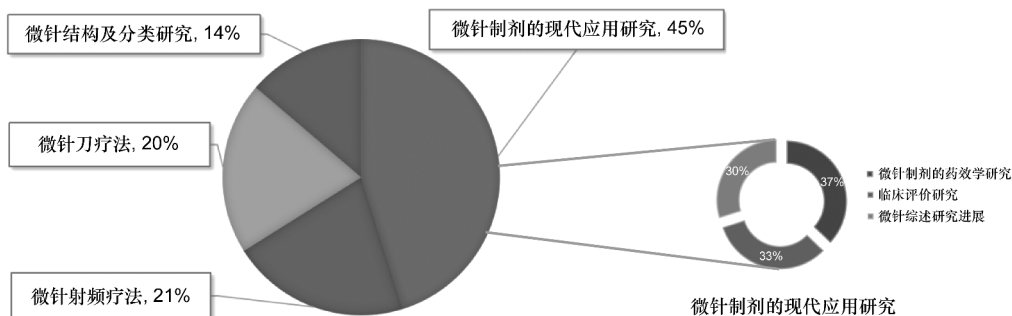


图1 CNKI数据库检索

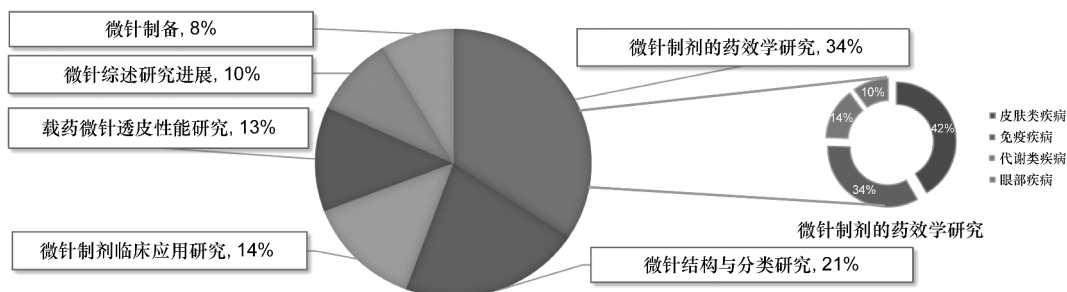


图2 PubMed数据库检索

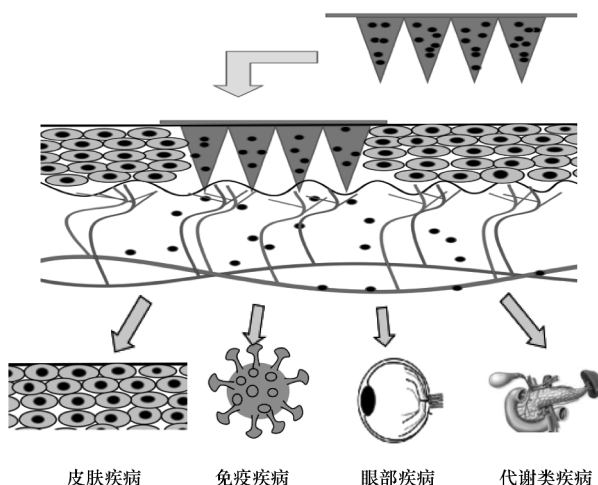


图3 微针载体的经皮给药及药效学应用研究

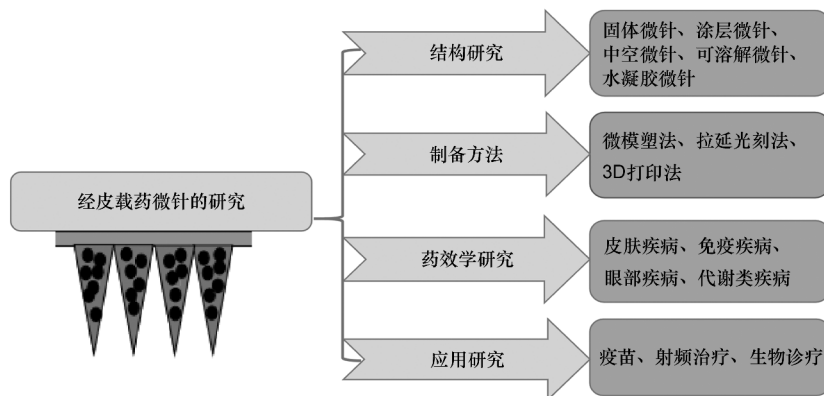


图4 载药微针研究

1 微针结构研究

微针按照结构和释药方式可分为空心微针和实心微针,其中实心微针可进一步分为固体微针(SMN)、涂层微针(CMN)、可溶性微针(DMN)及水凝胶微针(HFMN)等。微针因结构不同,其在载药、释药、医学诊断及其它研究领域均有不同。

1.1 SMN SMN是以“戳和贴”技术为原理,由

硅、陶瓷、金属和不溶于水的聚合物为材料制备而成的微米级别针状体(见图5)。SMN具有较好的机械强度,可刺穿皮肤角质层形成微通道,药物通过瞬态微通道进入皮肤内,达到快速释药的目的。以SMN为载体的药物制剂,可有效提高小分子化合物、胰岛素、牛血清白蛋白和纳米粒等大分子药物在皮肤内的传递效率^[3-4]。



图5 SMN示意图

1.2 CMN CMN是将药物和水溶性的非活性赋形剂涂赋于微针针轴表面形成的。当CMN插入皮肤时,针轴暴露于细胞间隙的细胞液中,因涂有疏水性涂层材料可使微针分离,同时细胞间液可溶解水

溶性赋形剂,使微针表面发生分离(见图6)。CMN常作为各种活性物质的递送载体,如多肽、小分子病毒和微粒等^[5-6]。

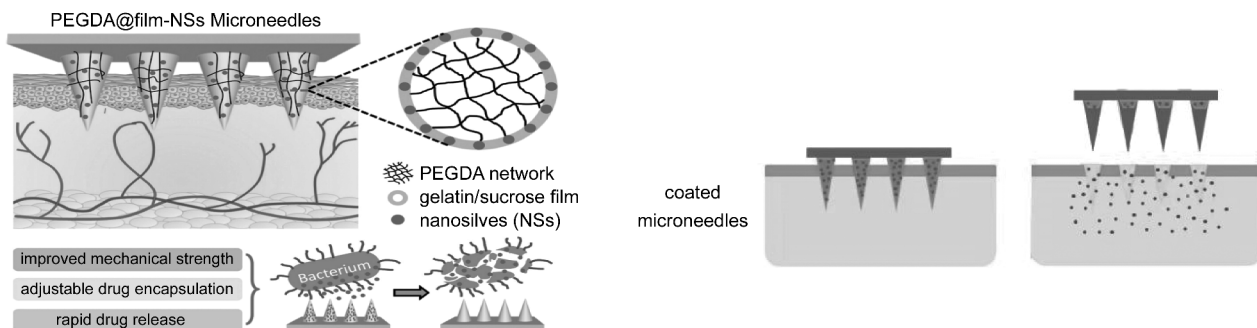


图6 CMN示意图

1.3 DMN DMN又称溶解性微针,是将药物包裹在生物可降解的高分子材料中,属于聚合物微

针^[7-8](见图7)。当DMN插入皮肤后,聚合物自发降解从而释放药物,其释药速度主要与药物和剂型

的性质有关,因此 DMN 可在短期或长期内实现局部或全身治疗作用。同时,DMN 在皮肤表面留下的微小孔道可在短时间内自行愈合,降低了固体针尖断裂在皮肤内引起感染的风险,实现了真正意义上的安全无痛给药方式。DMN 常作为输送胰岛素、5-氨基乙酰丙酸、低分子肝素、卵清蛋白、腺病毒载体、

多种疫苗抗原和生物大分子等药物的载体^[9]。同时还可负载被结构修饰的药物,例如:药物连接亲水、亲脂官能团可增加水溶性或脂溶性;连接酶链可与细胞上的蛋白结合,增加细胞对药物的摄取;或将药物制备成纳米颗粒、纳米乳、胶束等负载到微针内,提高微针载药量,延长药物的作用时间。



图 7 DMN 示意图

1.4 HFMN HFMN 是由天然高分子材料和合成高分子材料制备而成,当刺入皮肤后高分子材料吸收组织液而发生膨胀,继而形成连续的、畅通的水凝胶管道,从而打开药物释放扩散通道,使药物释放溶

出并发挥治疗作用(见图 8)。目前,HFMN 主要用于治疗肿瘤、糖尿病、青光眼等。同时也用于提取皮肤间质液,检测人体内重要生物标志物,如葡萄糖、核酸、蛋白质等^[10]。

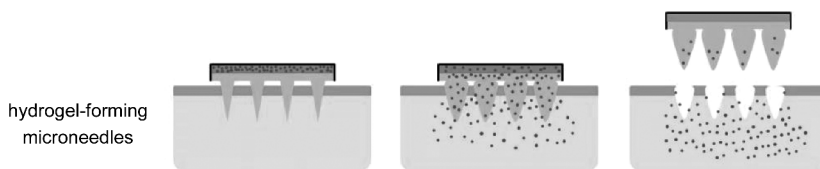


图 8 HFMN 示意图

1.5 中空微针(HMN) HMN 是一种内部设有空心孔道的微米级别针体。孔道内径和外径通常为 60 ~ 300 μm,孔道中可负载液态和固态药物(见图

9)。同时 HMN 中的特定孔道可被外部压力或电流刺激,加快大分子物质的输送速率。与固体微针或涂层微针相比,HMN 设计提高了输送药物的剂量^[11]。

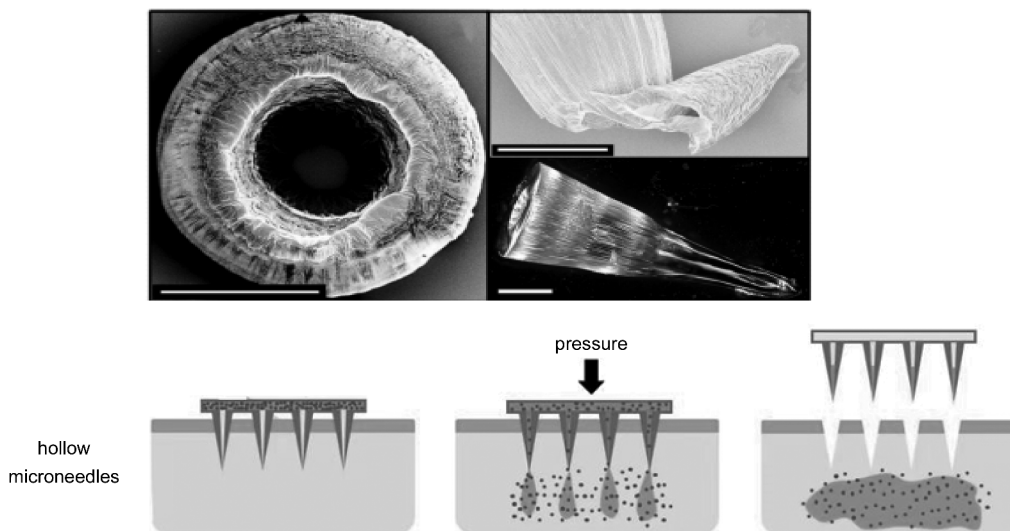


图 9 HMN 示意图

2 微针的制备

早期微针的制备方法是基于微机电系统(MEMS)技术,并在此基础上发展了微模塑法、拉延光刻法及3D打印法等。其中微模塑法是目前微针制备的常用方法之一,该方法主要以聚二甲基硅氧烷(PDMS)为模具,具有操作简单、成型性好、可在室温下进行等优点。

2.1 微模塑法 微模塑法(微模具浇铸法)是借助抽真空或离心等外力使基质材料与混合药液填充入模具孔洞,模具干燥后,脱离即得^[12]。具体可分为真空入模法、离心入模法和超声入模法。

真空入模法是将含药溶液滴加到PDMS模具上,经真空处理使针尖溶液完全填充于模具微孔内,再经干燥处理后将背衬溶液附加于干燥针尖上,融合针尖与背衬,室温干燥所得。该制备方法制备微针阵列完整、机械性能良好,能成功刺穿成年猪的腹部皮肤^[13]。

离心入模法是将含药溶液滴加在模具上,经离心使溶液填充于针尖,干燥后向模具内滴加背衬层溶液,再次离心干燥,脱模即得。该制备方法所制微针阵列整齐、无断针、机械性能及柔韧性均良好^[14-15]。

2.2 拉延光刻法 拉延光刻是一种无需掩膜和光照射的“绘图光刻”,通过拉伸液体状的黏弹性聚合物,采用热固化等方法制备特定结构的微针,包括电性拉延法、液滴吹气法和离心光刻等。Lee等^[16]利用拉延光刻和电镀的方法制备一种微创无痛的采血微针,该微针可对表皮深处的血管进行采样,且可有效减轻采样过程中对皮下神经的刺激。

2.3 3D打印法 3D打印是一种利用计算机辅助设计(CAD)软件生成数字模型,通过逐层添加材料制造物理零件的方法^[17]。目前应用3D打印技术制备微针主要是基于光聚合技术,包括立体光刻技术(SLA)、数字光处理技术(DLP)和双光子聚合技术(2PP)。其中DLP应用范围较广,Lu等^[18]通过DLP将抗皮肤癌药物达卡巴嗪与聚丙烯富马酸/富马酸二乙酯均匀混合,制得可溶性控释载药微针。3D打印技术在制备具有复杂结构类型的微针骨架时,克服了其他制备方法繁琐的问题,并大幅提高了骨架性能,充分发挥个性化定制服务^[19-20]。

3 微针制剂的药效学研究

微针主要以在皮肤上形成微型孔道,使药物顺利通过角质层的方式直接进入皮肤加快药物吸收从

而发挥疗效^[21]。因此微针在治疗皮肤肿瘤、慢性疾病、免疫疾病及医疗美容等领域均有应用,并且在相关疾病研究中已取得较好的疗效。

3.1 皮肤类疾病 在皮肤类疾病的治疗研究中,采用微针注射给药不但可产生与皮内微量注射相同的疗效,而且还具有药物分布均匀、生物利用度高、增加患者顺应性等特点。同时与口服给药相比,以微针作为药物载体也可避免药物受机体内环境及首过效应的影响。

由Kim等^[22]和Alqam等^[23]对载药微针进行面部抗皱治疗研究发现,载药微针可使面部区域皱纹得到显著改善,并通过了全球美学改善量表(CGAI)评估,进而证实微针在改善面部皱纹方面是一种可行的微创疗法。Bailey等^[24]和Xing等^[25]采用微针治疗面部黄褐斑时发现,微针治疗与单纯皮肤治疗相比,在治疗8周时,可使重度黄褐斑转为中度,并在治疗12~16周时疗效显著。同时,郑锦秀等^[26]采用微针疗法结合氨甲环酸治疗黄褐斑发现,微针负载药物比单独使用氨甲环酸治疗黄褐斑的临床效果更好,其原因主要为微针刺入面部后,刺激了面部经络,使面部微循环得到改善,加速色素细胞代谢的同时,在皮肤表面形成微型孔道,促进药物的吸收,提高药物吸收利用率。

常规的皮肤疤痕或癍痕治疗,通常采用正常针头穿透疤痕组织进行干预,但该方法属于高度侵入性疗法,不仅降低患者的依从性,还需要医护人员辅助。Yang等^[27-28]采用微针以持续-微创结合的方式治疗癍痕,有效地避免了常规侵入性药物治疗的弊端,并通过蛋白质印迹法(Western-blotting)和组织学分析(histological analysis)证实微针疗效更为优越。此外,胡艳萍等^[29]制备了光甘草定包合物缓释微针,在对其体内外释药性能评价研究中发现,将包合物与可溶性微针相结合,可增加药物经皮渗透率、缩短时滞,进一步提高了光甘草定美白祛斑的效果。

3.2 代谢类疾病 糖尿病是常见的代谢性疾病,临床中多采用皮下注射胰岛素进行治疗,但长期皮下用药会使患者产生皮肤敏感、顺应性差等。Zong等^[30]研究发现,以微针作为胰岛素药物载体时,设计速释型微针可使患者血糖在短时间内得到有效控制,而高载药量控释型微针可起到减少给药次数、延长药物治疗时间的特点,进而提高患者依从性,降低感染风险。Vora等^[31]通过圆二色谱法证明了微针可有效保证胰岛素的生物学稳定性和药物有效性,

且微针载体有望代替皮下注射剂,成为新一代治疗糖尿病药物的新剂型。

3.3 免疫系统疾病 载药微针在治疗免疫疾病研究中发现,利用微针针刺穴位足三里可有效调节人体免疫功能,提高血清中免疫球蛋白、凝集素、溶血素和抗体水平,进而增加抗体形成细胞和补体数量,从而全面改善患者病理和生理状态。Zhang 等^[32]研究发现,将负载胸腺五肽的微针刺入穴位足三里后,可刺激人体免疫细胞增殖,提高免疫缺陷患者的免疫功能。此外,针刺穴位足三里或在穴位处注射抗病毒药物均可降低肝炎患者血清中转氨酶水平,也可有效地缓解免疫抑制引起的焦虑^[32]。

3.4 眼部及其他疾病 目前对于眼视网膜疾病的治疗方法主要采用皮下注射给药,但该方法会使患者产生较大的创面。Wu 等^[33]研究发现,将卵清蛋白纳米粒被包载于双层可溶型微针载体,与侵入性皮下注射给药方式相比,载卵清蛋白纳米粒微针可缓解视网膜病变,增加患者依从性,进一步证实微针是一种安全、有效、无痛的新型药物载体。

此外,微针载体还被广泛应用于防脱发治疗。Yuan 等^[34]设计了一种具有针尖快速溶解,背衬层可分离的氧化铈纳米酶复合微针(Ce-MNs),经研究发现 Ce-MNs 在皮肤上能够形成微型孔道,可重塑卵泡周围微环境,从而促进氧化铈纳米酶进入皮肤实现毛发再生,对由雄激素引起的脱发有治疗作用。

4 微针临床的应用研究

基于微针的特殊结构以及对某些疾病表现出较理想的疗效,微针和微针贴片已迅速成为皮下注射给药的微型复制品,使得微针的应用范围逐渐扩大。

4.1 微针疫苗 以微针为载体的疫苗研究,通过微针针长(50~900 μm 之间)特点,将疫苗抗原传递到表皮和真皮区,通过刺激该区域内的活细胞,诱导机体产生强大的免疫反应。

微针疫苗与常规肌肉或皮下接种疫苗相比,不但减少了患者的疼痛感和不适感,同时也提高了生物疫苗的稳定性。Yenkoidiok 等^[35]和 Oshea 等^[36]研究发现,将可溶性微针与疫苗佐剂相结合,可有效治疗疟疾等相关疾病,同时还可达到控释释药的目的。此外,微针可刺激皮肤内的朗格汉斯细胞、真皮树突状细胞和其他免疫细胞激发机体产生相应抗原,增强机体对病毒、细菌感染及癌细胞的免疫屏障作用^[37-38]。同时,将疫苗抗原制备成纳米粒或微粒

并包载于微针内,可达到缓释释药的目的。

4.2 微针射频治疗 微针射频治疗是将交流电和微针载体结合的新型治疗方法。通过合适的射频能量刺激胶原再生,促使胶原收缩,起到改善皮肤微循环的作用。

王丹丹等^[39]采用微针射频法治疗颈纹,该方法可作用于真皮层及脂肪层,微针射频通过刺激胶原蛋白收缩,达到无创、紧肤及塑形的效果。与此同时,微针射频疗法还被应用于面部凹陷型痤疮瘢痕^[40]、皱纹眼袋^[41]、妊娠纹^[42]及面部抗衰治疗^[43]等方面。微针射频产生的机械刺激可激发皮肤自我修复功能,使患者症状得到明显改善,并在治疗过程中通过在皮肤上形成微型孔道,提高药物透皮吸收量,减轻患者疼痛感,使患者接受程度提高。

4.3 微针的生物诊断 微针在生物诊断中的研究也逐渐增多。其能够实时检测人体各项生命指标(如血糖等),以无痛、微创的方式获取血液、组织液来检测分析各种生物样品,也可以提取待测物进行体外检测和体内实时监测。

刘天琦等^[44]研究发现,组织液可用于疾病诊断和持续检测的生物标志物来源,人体血液中含大量标记物(葡萄糖和胆固醇),利用微针提取血液和组织液进行体外检测,有效地反映出人体的健康状况。同时,微针还可实现体内实时监测,使人们能够及时了解身体的健康情况及疾病进展,包括血液中的葡萄糖含量、pH 值、体内钾离子、过氧化氢含量以及黑色素瘤的筛查和毒素对神经系统的刺激。因此微针在生物诊疗中应用具有十分重要的临床意义。

5 总结与展望

综上所述,随着微针在相关领域研究的深入,利用其特殊结构有效改善不同类型药物的皮肤渗透效率^[45],特别是在慢性疾病、免疫系统疾病、皮肤肿瘤等疾病的治疗中,能够输送生物大分子、生物小分子及水溶性药物,使其在疾病的治疗中突显优势,此外将微针应用到中医穴位治疗,通过刺激穴位产生迅速而强大的药理效应,从而发挥药物和穴位治疗的双重作用,达到更好地调整机体功能和治疗疾病目的,实现真正意义上无痛、微创、高效的治疗。

但不可忽视的是微针载体研究中仍有一些问题亟待改进,如微针的机械强度、生物药物活性、负载药物的稳定性以及实现工业化制造微针等都是当前面临的重要问题。微针的机械强度与皮肤穿透效率密切相关,是影响药物发挥作用的关键。同时受皮

肤种属、年龄、性别、部位、生理状态等因素影响,也使微针的皮肤穿透率难以保证。此外,微针负载生物大分子物质,在保证生物药物有效性和稳定性的前提下,建立合理的生产规范和质量标准也是微针发展面临的另一个关键问题。目前微针在医美领域应用最为广泛并已经拓展至商业化,而应用于透皮给药的微针产品还处在临床试验阶段,如何将微针制造扩大到工业水平,还需新型材料和制造技术的科技助力。相信未来新材料、新医药、新微电子科学等现代技术的发展,将会不断推动微针的研究,对载药微针的疾病预防、诊断和治疗产生更加深远的影响,也将为微针的进一步研究与开发应用奠定基础。

【参 考 文 献】

- [1] PARK CO, KIM HL, PARK JW. Microneedle transdermal drug delivery systems for allergen-specific immunotherapy, skin disease treatment, and vaccine development[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(10): 881–891.
- [2] WAGHULE T, SINGHVI G, DUBEY SK, et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 109: 1249–1258.
- [3] ANANDA PWR, ELIM D, ZAMAN HS, et al. Combination of transdermal patches and solid microneedles for improved transdermal delivery of primaquine [J]. *Int J Pharm*, 2021, 609: 121204.
- [4] LIU TT, CHEN K, WANG Q. Skin drug permeability and safety through a vibrating solid micro-needle system[J]. *Drug Deliv and Transl Res*, 2018, 8(5): 1025–1033.
- [5] INGROLE RSJ, GILL HS. Microneedle coating methods: a review with a perspective[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(3): 555–569.
- [6] CHEN BZ, HE MC, ZHANG XP, et al. A novel method for fabrication of coated microneedles with homogeneous and controllable drug dosage for transdermal drug delivery[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(11): 2730–2739.
- [7] GHAZI RF, AL-MAYAHY MH. Levothyroxine sodium loaded dissolving microneedle arrays for transdermal delivery[J]. *ADMET DMPK*, 2022, 10(3): 213–230.
- [8] LIU SQ, YANG GZ, LI MH, et al. Transcutaneous immunization via dissolving microneedles protects mice from lethal influenza H7N9 virus challenge[J]. *Vaccine*, 2022, 40(47): 6767–6775.
- [9] CHEN JM, HUANG WY, HUANG ZY, et al. Fabrication of tip-dissolving microneedles for transdermal drug delivery of meloxicam[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(3): 1141–1151.
- [10] 刘秋杏, 邓洁, 崔升森. 水凝胶微针的构建机制及应用研究[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(12): 949–956.
- [11] DARDANO P, DE MARTINO S, BATTISTI M, et al. One-shot fabrication of polymeric hollow microneedles by standard photolithography[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(4): 520.
- [12] 赵笑, 李欣芳, 张鹏, 等. 聚合物微针介导经皮给药的研究[J]. *化学进展*, 2017, 29(12): 1518–1525.
- [13] 张扬, 刘光丽. 双重释放双氯芬酸钠的可溶性透明质酸微针的制备与表征[J]. *新技术新工艺*, 2021, 1(11): 37–40.
- [14] 李新娇, 巨晓洁, 谢锐, 等. 针尖载药可溶性聚合物微针的制备及释药性能[J]. *高分子材料科学与工程*, 2021, 37(9): 124–132, 140.
- [15] 汪云霞, 宋信莉, 陈狄欢, 等. 马钱子碱双层聚合物可溶性微针的制备及其在不同载药方式下的体外经皮渗透性研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(17): 2112–2118.
- [16] LEE DS, LI CHENG GUO, IHM C, et al. A three-dimensional and bevel-angled ultrahigh aspect ratio microneedle for minimally invasive and painless blood sampling[J]. *Sens Actuat B Chem*, 2018, 255: 384–390.
- [17] 刘宸希, 康红军, 吴金珠, 等. 3D打印技术及其在医疗领域的应用[J]. *材料工程*, 2021, 49(6): 66–76.
- [18] LU YF, MANTHA SN, CROWDER DC, et al. Microstereolithography and characterization of poly(propylene fumarate)-based drug-loaded microneedle arrays[J]. *Biofabrication*, 2015, 7(4): 045001.
- [19] 杨雅丽, 童想柳, 边琼, 等. 3D打印技术在透皮领域的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2018, 49(11): 1492–1499.
- [20] ANWAR-FADZIL AFB, YUAN YN, WANG LX, et al. Recent progress in three-dimensionally-printed dosage forms from a pharmacist perspective [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(10): 1367–1390.
- [21] MDANDA S, UBANAKO P, KONDAH PPD, et al. Recent advances in microneedle platforms for transdermal drug delivery technologies[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(15): 2405.
- [22] KIM JIAH, 项蕾红. 射频在面部年轻化中的应用[J]. *中国美容医学*, 2020, 29(4): 163–166.
- [23] ALQAM M, WAMSLEY CE, HITCHCOCK T, et al. Efficacy and tolerability of a microneedling device for treating wrinkles on the neck[J]. *Aesthet Surg J*, 2022, 42(10): 1154–1160.
- [24] BAILEY AJM, LI HO, TAN MG, et al. Microneedling as an adjuvant to topical therapies for melasma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(4): 797–810.
- [25] XING MZ, WANG X, ZHAO LC, et al. Novel dissolving microneedles preparation for synergistic melasma therapy: combined effects of tranexamic acid and licorice extract[J]. *Int J Pharm*, 2021, 600: 120406.
- [26] 郑锦秀, 罗彩云, 黄宇, 等. 微针疗法结合氨甲环酸治疗黄褐斑的临床研究[J]. *中国医疗美容*, 2021, 11(7): 68–70.
- [27] YANG BB, DONG YT, SHEN YF, et al. Bilayer dissolving microneedle array containing 5-fluorouracil and triamcinolone with biphasic release profile for hypertrophic scar therapy[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(8): 2400–2411.
- [28] MEMARIANI H, MEMARIANI M, MORAVVEJ H, et al. Emerging and Novel Therapies for Keloids: a compendious review [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2021, 21(1): e22–e33.
- [29] 胡艳萍, 廖朗坤, 廖士季, 等. 光甘草定包合物缓释微针的制备及其体内外释药性能评价[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(5): 455–463.
- [30] ZONG QD, GUO RR, DONG NJ, et al. Design and development of insulin microneedles for diabetes treatment [J]. *Drug Deliv and Transl Res*, 2022, 12(5): 973–980.
- [31] VORA LK, COURTENAY AJ, TEKKO IA, et al. Pullulan-based dissolving microneedle arrays for enhanced transdermal delivery of small and large biomolecules[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 146: 290–298.
- [32] ZHANG Q, XU CC, LIN SQ, et al. Synergistic immunoreaction of acupuncture-like dissolving microneedles containing thymopentin at acupoints in immune-suppressed rats[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(3): 449–457.
- [33] WU Y, VORA LK, WANG YJ, et al. Long-acting nanoparticle-loaded bilayer microneedles for protein delivery to the posterior segment of the eye[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 165: 306–318.
- [34] YUAN AR, XIA F, BIAN Q, et al. Ceria nanozyme-integrated microneedles reshape the perifollicular microenvironment for androgenetic alopecia treatment[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(8): 13759–13769.
- [35] YENKOIDIOK-DOUTI L, BARILLAS-MURY C, JEWELL CM. Design of dissolvable microneedles for delivery of a Pf547-based

- malaria transmission-blocking vaccine [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(5): 1854 – 1862.
- [36] O'SHEA J, PRAUSNITZ MR, ROUPHAEL N. Dissolvable microneedle patches to enable increased access to vaccines against SARS-CoV-2 and future pandemic outbreaks [J]. *Vaccines*, 2021, 9(4): 320.
- [37] MENON I, BAGWE P, GOMES KB, *et al.* Microneedles: a new generation vaccine delivery system[J]. *Micromachines (Basel)*, 2021, 12(4): 435.
- [38] HE XX, SUN JY, ZHUANG J, *et al.* Microneedle system for transdermal drug and vaccine delivery: devices, safety, and prospects[J]. *Dose Response*, 2019, 17(4): 1559325819878585.
- [39] 王丹丹, 李晶, 杨会哲. 负压黄金微针射频治疗颈纹的临床研究[J]. *中国医疗美容*, 2021, 11(12): 56 – 58.
- [40] 田茂贵. 应用黄金微针射频治疗面部凹陷性痤疮瘢痕的安全性分析[J]. *中国医药指南*, 2021, 19(34): 64 – 66.
- [41] 王雪丽, 周业松. 介入式单微针射频技术治疗下睑皱纹伴眼袋的临床效果研究[J]. *中国医疗美容*, 2021, 11(11): 5 – 8.
- [42] 陈红, 张春阳, 吴华娟, 等. 黄金微针射频治疗妊娠纹的临床效果[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(4): 602 – 604.
- [43] 李凤英, 熊坚葵, 冯程程. 黄金微针射频联合透明质酸在面部皮肤年轻化中的应用效果研究[J]. *中国美容医学*, 2020, 29(9): 38 – 40.
- [44] 刘天琦, 宋高, 曾志勇, 等. 微针及其在生物诊疗中的应用研究进展[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(4): 1139 – 1154.
- [45] 陈鑫, 张永萍, 徐剑, 等. 微针现代研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(7): 210 – 213.
- [46] RZHEVSKIY AS, SINGH TRR, DONNELLY RF, *et al.* Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues [J]. *J Control Release*, 2018, 270: 184 – 202.
- [47] GAO Y, ZHANG W, CHENG YF, *et al.* Intradermal administration of green synthesized nanosilver (NS) through film-coated PEGDA microneedles for potential antibacterial applications[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(6): 2244 – 2254.
- [48] DARDANO P, DE MARTINO S, BATTISTI M, *et al.* One-shot fabrication of polymeric hollow microneedles by standard photolithography[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(4): 520.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-11-03