·综述·

空心微针透皮给药技术的研究进展

田　霞[1,2],王　宁[1],丁江生[1]
(1 云南省药物研究所 云南白药集团创新研发中心 云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室,昆明 650111;2 云南经济管理学院医学院,昆明 650106)

[摘要] 空心微针类似于微米级的注射针,具有注射给药和透皮给药的双重特点。作为一种新型的透皮给药技术,空心微针近年来在疫苗和胰岛素等生物大分子药物的递送方面显示出极大的潜力。笔者根据近年来国内外相关的研究报道,对空心微针的促透机制、常用制备材料及工艺和在透皮给药中的应用等进行归纳总结,以期为空心微针技术的研究和发展提供参考借鉴。

[关键词] 空心微针;制备;透皮给药;疫苗;纳米颗粒疫苗;胰岛素;核酸
[中图分类号] R944.11　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)02-0119-06

Progress in study on hollow microneedles for transdermal drug delivery

TIAN Xia[1,2], WANG Ning[1], DING Jiang-sheng[1]
(1 *Yunnan Institute of Materia Medica, Yunnan Bai Yao Group Innovation R&D Center, Yunnan Province Company Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Creation, Kunming* 650111, *China*; 2 *School of Medical, Yunnan University of Business Management, Kunming* 650106, *China*)

[**Abstract**] Hollow microneedles are similar to micron-sized needles, and have the dual characteristics of injection administration and transdermal drug delivery. Hollow microneedles as a new type of transdermal drug delivery method, have shown great potential in the delivery of biological macromolecular drugs such as vaccines and insulin in recent years. Based on domestic and foreign research reports in recent years, we reviewed the penetration mechanisms, commonly used preparation materials and processes, and its application in drug delivery systems, in order to provide references for the research and development of hollow microneedles.

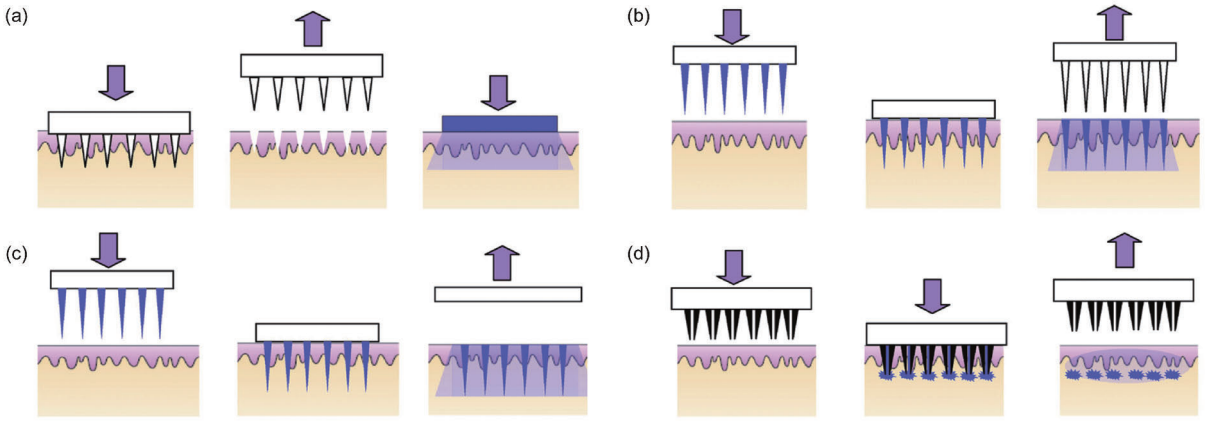
[**Key words**] hollow microneedles; fabrication; transdermal drug delivery; vaccine; nanoparticle vaccine; insulin; nucleic acid

透皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指药物经由皮肤给药途径进入体循环产生全身或局部治疗作用的新型给药系统。常用的给药方式如皮下注射、外用乳膏、凝胶剂和贴剂等,具有改善患者依从性、持续释放和避免口服引起的胃肠刺激及首过效应等优点。由于皮肤角质层屏障的限制,大部分药物难以透过角质层被人体吸收,只有亲脂性和低分子量药物能够透皮吸收[1],而水溶性和生物大分子药物透皮吸收极其困难。常利用电穿孔、离子导入、超声导入、磁场导入、热致孔和激光等物理方法促进药物透皮吸收[2]。因此,新的促透皮吸收技术仍有极大的临床需求。

微针是由一根或数根针构成的实心或空心针状结构,能够穿透角质层形成微米级的通道,药物可渗透进入皮肤而达到治疗浓度,且几乎无损伤和痛感,可克服传统透皮给药和肌内注射的局限性。根据微针的递药方式,又将其分为固体微针、包衣微针、可溶微针和空心微针(见图1)。空心微针类似于微米级的注射针,用于输送液体成分至皮内[4],与其他

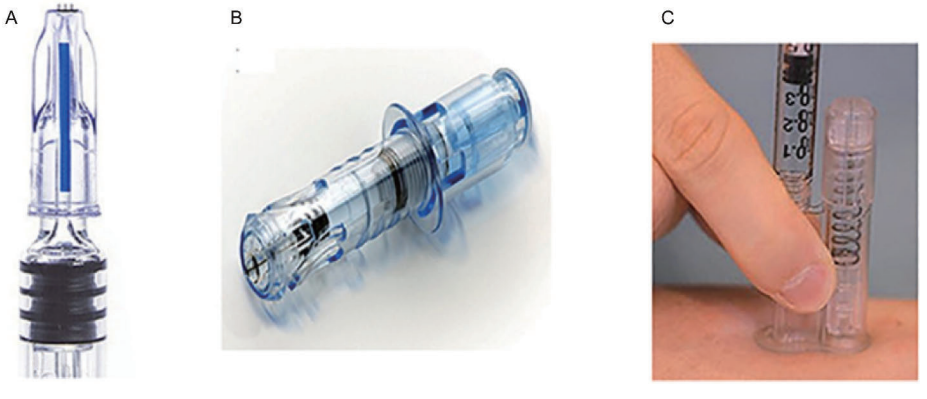
[基金项目] 云南省转制科研院所技术开发研究专项(2019DC008)
[作者简介] 田霞,女,高级工程师,主要从事药物制剂新技术研究。联系电话:(0871)68411027-8502,E-mail: tianxiaabcd@163.com。
[通讯作者] 王宁,男,高级工程师,主要从事药物制剂开发。E-mail:13888718895@139.com。丁江生,男,正高级工程师,主要从事药物制剂研发。联系电话:(0871)68411027-8501,E-mail: jshding@163.com。

类型微针相比,适用于生物大分子药物和高剂量药物的递送[5]。通过选择不同类型的材料可将其加工成不同的尺寸,通常长 150 ~ 1 500 μm,宽 50 ~ 250 μm,尖端 1 ~ 25 μm[1]。用于制备空心微针的主要材料有金属、硅和高分子聚合物等。目前已有产品在国外上市(见图 2)或处于临床研究阶段(见表 1)。空心微针已广泛应用于疫苗接种、胰岛素给药、核酸递送[7]、眼部给药[8]和微量取血[9]等方面。本文主要对近年来空心微针的促透机制、制备材料及工艺和在透皮给药中的应用等进行归纳总结,为其研究和发展提供参考借鉴。



a:固体微针;b:包衣微针;c:可溶微针;d:空心微针

图 1 不同类型的微针示意图[3]



A:Micronjet®;B:Intanza®;C:Debioject™

图 2 国外上市的空心微针[6]

表 1 已上市或处于临床研究阶段的空心微针

微针类型	主药	状态	开发单位
Micronjet®	卡介苗	NCT04064554	Yonsei University
	S-OIV H1N1 流感疫苗	NCT01049490	The University of Hong Kong
	A/H5N1 流感疫苗	NCT03472976,Ⅰ期临床	Baylor College of Medicine
	阿达木单抗	NCT03607903,Ⅰ期,Ⅱ期临床	Centre for Human Drug Research
	灭活脊灰疫苗	NCT01686503,Ⅱ期临床	Eastern Virginia Medical Schoo
	局部麻醉剂	NCT00539084	NanoPass Technologies Ltd
	玻尿酸凝胶	NCT02497846	Teoxane SA
	胰岛素	NCT00602914,早Ⅰ期临床	NanoPass Technologies Ltd
	胰岛素	NCT01684956,Ⅱ期临床	Massachusetts General Hospital
	2010/2011 三价流感疫苗	NCT01304563	The University of Hong Kong

续表 1

微针类型	主药	状态	开发单位
DebioJect™	狂犬病疫苗	NCT02538185，Ⅰ期临床	University of Lausanne Hospitals
BD 空心微针	胰岛素	NCT01120444，Ⅰ期，Ⅱ期临床	Becton，Dickinson and Company
	胰岛素	NCT01557907，Ⅰ期，Ⅱ期临床	Becton，Dickinson and Company
	结核菌素	NCT01611844	Hospices Civils de Lyon
空心微针（镀金、镀银/无镀层的镍）	无（针头过敏测试）	NCT02995057	University of British Columbia
FLUGEN 101.2	生理盐水	NCT01767337	FluGen Inc
	生理盐水	NCT01767324	FluGen Inc
空心微针阵列	局部麻醉剂	NCT02966067	University of Dublin，Trinity College
Intanza®	流感疫苗	NCT01224613，Ⅳ期临床	Dalhousie University
		NCT01665807，Ⅳ期临床	Brenda Coleman
		NCT01967368，Ⅳ期临床	The University of Hong Kong
		NCT02988739，Ⅰ期临床	Pantec Biosolutions AG
		NCT01737580，Ⅰ期临床	University of British Columbia
		NCT01707602，Ⅰ期，Ⅱ期临床	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
		NCT01180699	University of Alberta
		NCT02960815，Ⅱ期临床	University of Lausanne Hospitals
		NCT01368796，Ⅳ期临床	University of British Columbia
		NCT02101749，Ⅳ期临床	Mahidol University
		NCT01508884	The University of Hong Kong
		NCT02103023，Ⅲ期临床	The University of Hong Kong

1 空心微针的促透机制

皮肤是阻止外界化学物质及病原菌侵入的生理屏障。由外至内依次为表皮层、真皮层和皮下组织，其中表皮层由角质层和活性表皮层组成。由于药物透过皮肤可被毛细血管吸收进入体循环，皮肤的 3 层组织均可作为药物的输送部位，将药物分别输送至皮内、皮下和皮下组织[10]。皮肤的表面积很大，但疫苗、胰岛素和蛋白多肽等生物大分子药物以相关治疗剂量透过皮肤仍较难实现。一些物理和化学方法通过增加被动扩散，难以达到理想的药物浓度。空心微针能打破皮肤角质层屏障作用，将大分子类活性化合物精确输送至表皮、真皮层；并且通过与注射器或者微泵等药液驱动装置连接，可实现快速给药和对药物输送速率的主动控制[11]。

2 空心微针的制备材料及工艺

2.1 硅空心微针 硅具有晶体结构，是微针常用的制备材料。利用微机械加工技术制备硅空心微针已非常成熟，并适合大规模生产。Nanopass 公司通过多个减法微机电系统技术[12]，制备了一种具有 3 个金字塔形状的单晶硅空心微针，针长仅 0.6 mm[13]，易于进行皮内注射。为解决空心微针难以规模化生产和结构强度低的问题，俞骁等[14]采用各向异性刻蚀制备了单晶硅异平面空心微针。其工艺简单易于实施，所获微针成品率高且结构强度大。Debiotech 公司采用深度离子蚀刻和湿法蚀刻制备侧开口的硅空心微针[15]，微针侧向的输送孔距基底 500 μm[16]，可将药物递送至真皮层并且降低注射通道堵塞的风险。硅空心微针表面电镀金属涂层[17]或者涂覆二氧化硅层[16]，可提高其生物相容性。

2.2 金属空心微针 金属作为长期使用的微针材料，与硅相比具有成本低、机械性能好等特点，能更好地满足刺穿皮肤所需的强度。其主要的材料有不锈钢和钛，另外，镍、钯、钯-钴合金也有一定应用[18]。目前用于制备金属微针的方法有模塑、溅射、电镀、光化学蚀刻和激光刻蚀等微电子工艺。Norman 等[19]以聚乳酸-乙醇酸微针为主结构，通过激光刻蚀形成侧向孔，以此结构制备微模，随后在微针复制品上溅射金种子层及电沉积镍结构层，最后溶解聚合物微针以释放金属空心微针。由于掩蔽效应，镍选择性地沉积在空心微针空腔外部，从而制得侧开孔的金属空心微针。Miller 等[20]采用微模塑和电镀工艺结合制备金属空心微针阵列。与 Norman 的工艺不同的是，其使用双光子聚合技术创建侧开孔的固体微针阵列，并以聚二甲基硅氧烷制备微模，

通过在微模上涂覆钛和金种子层后电镀镍结构层，脱模，制得金属空心微针阵列。另外，通过改善聚二甲基硅氧烷的延展性，以防止脱模时造成损坏，因此微模得以重复使用。

闫肖肖等[21]提出一种采用湿法刻蚀、光刻和电镀结合的低成本金属空心微针制备工艺，无需使用昂贵的设备。所制备的空心微针具有锥形尖端，可实现多种微针形状和微针高度。岳瑞峰等[22]采用机械化组装金属空心微针阵列的方法，以降低成本和简化制备工艺。采用飞秒第二激光微加工技术可实现单个工艺步骤制备复杂的不锈钢空心微针阵列[23]，无需使用模具。

2.3 聚合物空心微针 聚合物微针具有良好的生物相容性和良好的韧性，成为微针的一个重要发展方向。常用的聚合物材料有聚氯乙烯、聚酰胺、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚对苯二甲酸、聚丙烯、苯乙烯-丙烯腈共聚物等[24]。制备技术主要有微模塑与热压成型[25]。

与传统的硅、钢或钛合金制备工艺不同，Ovsianikov 等[26]利用双光子聚合技术，以有机改性陶瓷杂化材料为基质材料，制备不同长宽比的同平面和异平面空心微针阵列。Ogai 等[27]采用注塑成型和黏合工艺微加工方法，以易成型的塑性材料聚乙醇酸制备空心微针阵列。所制备的空心微针阵列由 6 个微针组成，基底内部具有流动通道，且输送孔位于每个微针的侧面。该阵列可输送 30 μL 液体至皮内而不会发生渗漏。由于聚合物材料的刚性不够，制备空心的聚合物微针较困难。Lyon 等[28]以结构强度大的聚酰亚胺材料，与纳米碳管复合制备聚合物空心微针，可提高其机械性能。

3 空心微针透皮给药的应用

3.1 疫苗 疫苗用于人类的疾病预防和治疗，是预防疾病最有效的手段之一。传统接种方式主要为皮下或肌内注射，免疫效果好，但注射剂量大，且具有疼痛感。随着疫苗的接种方式不断改进，透皮免疫的方式成为当前的研究热点。研究发现，分布于表皮的朗格汉斯细胞和真皮的树突状细胞[10]，可以有效吸收并递呈抗原，从而引发机体产生免疫应答。

流感疫苗是用来预防流行性感冒的疫苗，通过注射流感疫苗以产生免疫力，可使老人、儿童、慢性病患者等人群受益。Intanza® Ⅲ 期临床研究表明[29]，与肌内注射相同剂量的三价流感疫苗（15 μg）相比，在注射后 21 d，皮内注射的老年患者体内产生了更高的抗体滴度和血清保护率。这项研究在后来一项为期 3 年的Ⅲ期临床研究中得以证实，Intanza® 皮内注射三价流感疫苗（15 μg）比肌内注射产生更强的免疫应答[30]。临床评估表明，受试者对 Intanza® 皮内接种流感疫苗的接受度更高[31-32]。以 MicronJet® 进行节省疫苗剂量的临床研究，结果表明，空心微针皮内注射三价流感疫苗 3 μg[33]，与常规针头皮内注射相同剂量的 H1N1 和 B 型病毒株或肌内注射 H3N2 病毒株 15 μg 相比，受试者体内的免疫反应显著提高，提示机体的免疫应答可能与递送装置和注射途径相关。

狂犬病是由狂犬病毒引起的一种急性人兽共患病，预防接种是防止其感染的唯一手段。一项Ⅰ期临床研究显示[16]，分别采用 DebioJect™ 和标准针头皮内注射狂犬病疫苗，2 种皮内途径的给药剂量均为肌内注射剂量的 1/5，所有受试者体内均产生免疫应答。与肌内注射标准剂量相比，免疫效果无显著性差异，但使用空心微针皮内注射时疼痛明显减轻。采用 BD 空心微针（长 1 ~ 3 mm）皮内注射 1/4 标准剂量的狂犬病疫苗[34]，受试者体内同样产生了保护性的血清转换率，而在磨损的表皮经皮递送相同剂量却未产生免疫应答。

目前口服脊髓灰质炎疫苗（OPV）还不能根除脊髓灰质炎。灭活脊髓灰质炎疫苗（IPV）在发达国家已被成功用于根除脊髓灰质炎，但由于成本过高，限制了其在发展中国家的应用。以 HIV 人群为研究对象的临床研究表明[35]，空心微针皮内注射 40% 的 IPV 标准剂量，与肌内注射标准剂量相比，能诱导产生相当的免疫应答。结果提示皮内注射是减少 IPV 剂量的有效方法，可将标准 IPV 剂量降低 60% 而不会降低抗体滴度水平。Kouiavskaia 等[36]进行 IPV 的皮内注射剂量研究，分 3 次给药，每组单次注射 5%，10%，20% 或 40% 的标准剂量。结果显示，皮内分次给药剂量大于 20%，大鼠体内可产生与肌内注射标准剂量相同滴度水平的抗体。结果同样表明，IPV 皮内注射可节省剂量因而降低了疫苗接种成本。

3.2 纳米颗粒疫苗 纳米颗粒疫苗有助于保护抗原免受生物物质的降解破坏，并具有持续释放的特性[37]，是一种新兴的免疫技术。空心微针可实现纳米颗粒抗原的准确无创皮内输送[38-39]，具有调节蛋白质抗原皮内免疫应答的潜力。Niu 等[40]发现空心微针阵列递送纳米颗粒疫苗，可增强和平衡免疫反

应。与肌内注射抗原卵白蛋白/聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒相比,皮内注射能诱导更多的 IgG_{2a} 抗体和 IFN-γ 细胞因子分泌。Siddhapura 等[37]利用空心微针递送纳米颗粒疫苗,离体皮肤研究表明,空心微针能将壳聚糖纳米颗粒包载的荧光素准确递送至表皮和真皮层。小鼠体内研究表明,给予相同剂量的破伤风类毒素/壳聚糖纳米颗粒,与固体微针在皮肤致孔后给药相比,空心微针皮内给药能诱导产生较高滴度的 IgG 抗体。

3.3 胰岛素 皮下注射是胰岛素给药的常用方式。通过注射笔和胰岛素泵皮下给药,患者痛感较明显,且长期使用注射部位会出现皮下结节和皮下脂肪萎缩等反应。为提高患者的依从性,研究者以空心微针进行胰岛素的皮内给药研究。多项临床试验表明,空心微针皮内注射胰岛素能加速其吸收和代谢过程[41-43]。一项使用 MicronJet® 皮内注射胰岛素的研究显示[41],与普通皮下给药相比,皮内给药达峰时间 T_{max} 显著减小,胰岛素最大血药浓度 C_{max} 与生物利用度 AUC_{0-6h} 无显著差异;但 $AUC_{0-60\ min}$ 增加,AUC_{4-6h} 减少。与皮下注射相比,皮内注射能防止餐后血糖快速升高,有效控制餐后血糖水平而避免血糖波动。另一项研究同样表明[42],采用空心微针皮内注射胰岛素吸收较快,与皮下给药相比,T_{max} 显著减小,AUC_{0-1h} 与 $AUC_{0-1.5h}$ 显著增加,而 C_{max} 和 AUC_{0-4h} 无明显差异。以患 1 型糖尿病的儿童和青少年为对象的研究表明[43],空心微针能明显降低注射疼痛,可改善胰岛素给药的依从性,并且空心微针皮内递送胰岛素起效更快。

3.4 核酸 核酸药物由于缺乏合适的递送系统,基因表达不强而无法获得理想的治疗效果,限制了其临床应用。Dul 等[7]使用空心微针在离体人类皮肤模型中首次有效地递送无载体的 pDNA。光学相干断层扫描皮肤结构表明,采用空心微针皮内注射药液 50 μL 后,观察到在离体皮肤的真皮和表皮层形成了多个浅表微裂痕,类似于流体动力学传递;而以传统方式皮内注射的皮肤中无此现象。与常规皮内注射或固体微针递送相比,空心微针可将定量的外源 pDNA 准确递送至皮内,并显著提高了局部基因表达水平。Golombek 等[44]使用空心微针皮内递送合成的 mRNA,采用离体猪皮模型评价其在皮肤中的蛋白表达。结果表明,空心微针可以靶向递送 mRNA 至真皮层,并检测到较高水平的 mRNA 编码的蛋白表达。空心微针为基于核酸的疫苗接种和免疫疗法提供了新的给药途径。

4 总结与展望

利用空心微针皮内递送疫苗、纳米颗粒疫苗、胰岛素和核酸等药物有着日益广阔的应用前景。空心微针能极大提高透皮给药的速率,且给药剂量较大、递送准确,并能提高患者的依从性和方便给药。目前已有少量空心微针上市。制备材料存在的刚性不强、生物相容性差等问题导致针头易在皮肤中断裂或引起刺激。如何优化制备材料的性能、简化产品的制备工艺和降低其制备成本,是当前面临的难题。近年来,随着微细加工技术的出现和对空心微针给药技术的进一步开发及推广,相信空心微针能成为临床中常用的药物递送系统,并在疾病的预防和治疗中发挥更广泛的作用。

[参 考 文 献]

[1] WAGHULE T, SINGHVIG, DUBEY SK, *et al*. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1249-1258.

[2] 彭炳新, 林华庆, 帅方舟等. 物理技术促进药物经皮吸收的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(31):4456-4461.

[3] ARORA A, PRAUSNITZ MR, MITRAGOTRI S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2008, 364(2):227-236.

[4] CHEUNG K, DAS DB. Microneedles for drug delivery: trends and progress[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(7):2338-2354.

[5] KIM YC, PARK JH, PRAUSNITZ MR. Microneedles for drug and vaccine delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(14): 1547-1568.

[6] DUARAH S, SHARMA M, WEN JY. Recent advances in microneedle-based drug delivery: Special emphasis on its use in paediatric population[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 136: 48-69.

[7] DUL M, STEFANIDOU M, PORTA P, *et al*. Hydrodynamic gene delivery in human skin using a hollow microneedle device [J]. *J Control Release*, 2017, 265:120-131.

[8] KIM YC, OH KH, EDELHAUSER HF, *et al*. Formulation to target delivery to the ciliary body and choroid via the suprachoroidal space of the eye using microneedles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95: 398-406.

[9] NICHOLAS D, LOGAN KA, SHENG YJ, *et al*. Rapid paper based colorimetric detection of glucose using a hollow microneedle device[J]. *Int J Pharm*, 2018, 547: 244-249.

[10] SHRESTHA P, STOEBER B. Fluid absorption by skin tissue during intradermal injections through hollow microneedles[J]. *Sci Rep*,2018, 8(1):1-13.

[11] BARIYA SH, GOHEL MC, MEHTA TA, *et al*. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(1): 11-29.

[12] 盖尔·阿德玛蒂, 约塔姆·莱文. 具有机械性导引的微针装置: 中国, CN108348292A[P]. 2018-07-31.

[13] LEVIN Y, KOCHBA E, HUNG I, *et al*. Intradermal vaccination using the novel microneedle device MicronJet600: Past, present, and future[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(4): 991-997.

[14] 俞骁, 付思齐, 张宝顺. 一种单晶硅空心微针结构的制作方法:中国, CN105217565B[P]. 2017-01-11.

[15] 弗朗索瓦·卡尼翰, 阿斯特丽德·卡赫迈勒. 多通道微针:中国,CN102625721A[P]. 2017 - 01 - 11
[16] VESCOVO P, RETTBY N, RAMANIRAKA N, *et al*. Safety, tolerability and efficacy of intradermal rabies immunization with DebioJect? [J]. *Vaccine*, 2017, 35(14):1782 - 1788.
[17] VINAYAKUMAR KB, HEDGE GM, NAYAK MM, *et al*. Fabrication and characterization of gold coated hollow silicon microneedle array for drug delivery[J]. *Microelectron Eng*, 2014, 128: 12 - 18.
[18] DONNELLY RF, RAJ SINGH TR, WOOLFSON AD. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety[J]. *Drug Deliv*, 2010, 17(4): 187 - 207.
[19] NORMAN JJ, CHOI SO, TONG NT, *et al*. Hollow microneedles for intradermal injection fabricated by sacrificial micromolding and selective electrodeposition[J]. *Biomed Microdevices*, 2013, 15(2):203 - 210.
[20] MILLER PR, MOORMAN M, BOEHM RD, *et al*. Fabrication of hollow metal microneedle arrays using a molding and electroplating method[J]. *MRS Adv*, 2019, 4(24):1417 - 1426.
[21] 闫肖肖, 沈修成, 刘景全,等. 基于硅与非硅复合方法的异平面空心微针制作[J]. 纳米技术与精密工程, 2011, 9(6): 561 - 564.
[22] 岳瑞峰, 王燕. 空心金属微针阵列以及注射针头、注射器、预灌装注射器:中国, CN 207221120 U[P]. 2018 - 04 - 13.
[23] VINAYAKUMAR KB, KULKARNI PG, NAYAK MM, *et al*. A hollow stainless steel microneedle array to deliver insulin to a diabetic rat[J]. *J Micromech Microeng*, 2016, 26(6):065013/1-065013/9.
[24] SACKMANN J, BURLAGE K, GERHARDY C, *et al*. Review on ultrasonic fabrication of polymer microdevices[J]. *Ultrasonics*, 2015, 56:189 - 200.
[25] JUSTER H, VAN DER AAR B, DE BROUWER H. A review on microfabrication of thermoplastic polymer-based microneedle arrays[J]. *Polym Eng Sci*, 2019, 59(5):877 - 890.
[26] OVSIANIKOV A, CHICHKOV B, MENTE P, *et al*. Two photon polymerization of polymer-ceramic hybrid materials for transdermal drug delivery[J]. *Int J Appl Ceram Tec*, 2007, 4(1):22 - 29.
[27] OGAI N, NONAKA I, TODA Y, *et al*. Enhanced immunity in intradermal vaccination by novel hollow microneedles[J]. *Skin Res Technol*, 2018, 24(4):630 - 635.
[28] LYON BJ, ARIA AI, GHARIB M. Fabrication of carbon nanotube-polyimide composite hollow microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Biomed Microdevices*, 2014, 16(6):879 - 886.
[29] HOLLAND D, BOOY R, DE LOOZE F, *et al*. Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial[J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(5):650 - 658.
[30] ARNOU R, ICARDI G, DE DECKER M, *et al*. Intradermal influenza vaccine for older adults: A randomized controlled multicenter phase III study[J]. *Vaccine*, 2009, 27(52):7304 - 7312.
[31] PRYMULA R, USLUER G, ALTINELS, *et al*. Acceptance and opinions of intanza/IDflu intradermal influenza vaccine in the Czech Republic and Turkey[J]. *Adv Ther*, 2012, 29(1): 41 - 52.
[32] FOY JE, HENDRIKSZ T, MALOUF P, *et al*. Acceptability of fluzone intradermal vaccine to patients and vaccine administrators [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2013, 113(2): 134 - 143.
[33] LEVIN Y, KOCHBA E, KENNEY R. Clinical evaluation of a novel microneedle device for intradermal delivery of an influenza vaccine: Are all delivery methods the same? [J]. *Vaccine*,2014, 32(34):4249 - 4252.
[34] LAURENT PE, BOURHY H, FANTINO M, *et al*. Safety and efficacy of novel dermal and epidermal microneedle delivery systems for rabies vaccination in healthy adults[J]. *Vaccine*, 2010, 28(36):5850 - 5856.
[35] TROY SB, KOUIAVSKAIA D, SIIK J, *et al*. Comparison of the immunogenicity of various booster doses of inactivated polio vaccine delivered intradermally versus intramuscularly to HIV-infected adults[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(12):1969 - 1976.
[36] KOUIAVSKAIA D, MIROCHNITCHENKO O, DRAGUNSKY E, *et al*. Intradermal inactivated poliovirus vaccine: a preclinical dose-finding study[J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(9):1447 - 1450.
[37] SIDDHAPURA K, HARDE H, JAIN S. Immunostimulatory effect of tetanus toxoid loaded chitosan nanoparticles followingmicroneedles assisted immunization[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(1): 213 - 222.
[38] DE GROOT AM, DU GS, MONKARE J, *et al*. Hollow microneedle-mediated intradermal delivery of model vaccine antigen-loaded PLGA nanoparticles elicits protective T cell-mediated immunity to an intracellular bacterium[J]. *J Control Release*, 2017, 266:27 - 35.
[39] DU GS, HATHOUT RM, NASR M, *et al*. Intradermal vaccination with hollow microneedles: A comparative study of various protein antigen and adjuvant encapsulated nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2017, 266:109 - 118.
[40] NIU L, CHU LY, BURTON SA, *et al*. Intradermal delivery of vaccine nanoparticles using hollow microneedle array generates enhanced and balanced immune response[J]. *J Control Release*, 2019, 294:268 - 278.
[41] KOCHBA E, LEVIN Y, RAZ I, *et al*. Improved insulin pharmacokinetics using a novel microneedle device for intradermal delivery in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2016, 18(9):525 - 531.
[42] RINI CJ, MCVEY E, SUTTER D, *et al*. Intradermal insulin infusion achieves faster insulin action than subcutaneous infusion for 3-day wear[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2015, 5(4):332 - 345.
[43] NORMAN JJ, BROWN MR, RAVIELE NA, *et al*. Faster pharmacokinetics and increased patient acceptance of intradermal insulin delivery using a single hollow microneedle in children and adolescents with type 1 diabete[J]. *Pediatr Diabetes*, 2013, 14(6): 459 - 465.
[44] GOLOMBEK S, PILZ M, STEINLE H, *et al*. Intradermal Delivery of Synthetic mRNA Using Hollow Microneedles for Efficient and Rapid Production of Exogenous Proteins in Skin[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11:382 - 392.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 07 - 06