

纳米制剂联合微针透皮给药研究进展

李昊城¹, 卢志扬¹, 淦甜甜¹, 简雯杰^{1,2}, 奉建芳^{1,2}, 金 一¹, 涂亮星¹

(1 江西中医药大学中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330004;

2 广西中医药大学药学院, 南宁 530200)

[摘要] 近年来,微针技术因其独特的打开角质层屏障机制被广泛用于经皮给药研究中。纳米技术因其卓越的溶解度高、药物稳定性高、靶向释药及缓控释等性能,在经皮给药领域也受到了广泛的关注。然而,研究者发现上述2种技术也存在明显的缺陷,如微针技术无法提高难溶性药物的溶解度,而纳米制剂的角质层穿透能力较差,从而限制了这2种技术在透皮给药领域的应用价值。目前已有部分学者尝试将纳米制剂与微针联合应用以改善药物理化性质,并实现药物的靶向递送药物、控制药物释放,以此协同增强药物经皮递送效果,促进药物高效应用。因此,本文将简介部分微针及纳米制剂的透皮优势与不足,并总结纳米制剂联合微针的优势、应用及展望。

[关键词] 纳米制剂;微针;透皮给药;联合应用;研究进展

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1089-10

Research progress of nano-formulation combined with microneedles for transdermal drug delivery

LI Hao-cheng¹, LU Zhi-yang¹, GAN Tian-tian¹, JIAN Wen-jie¹, FENG Jian-fang^{1,2}, JIN Yi¹, TU Liang-xing¹

(1 National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of Traditional Chinese Medicine Solid Preparations, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2 School of Pharmacy, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] In recent years, microneedle technology has been widely used in the research of transdermal drug delivery due to its unique mechanism of opening the stratum corneum barrier. Nanotechnology has also received extensive attention in the field of transdermal drug delivery due to its excellent solubility enhancement, high drug stability, targeted drug release, and sustained and controlled release properties. However, the researchers found that both technologies have obvious defects in transdermal drug delivery, such as inability of microneedle technology to improve the solubility of poorly soluble drugs, and poor stratum corneum penetration ability of nano-formulations, which will limit the application of the two technologies in transdermal drug delivery. At present, some scholars have tried to combine nano-formulations with microneedles to improve the physicochemical properties of drugs and achieve targeted drug delivery as well as controlled drug release, synergistically enhancing the effect of drug transdermal delivery and promoting the efficient application of drugs. Therefore, this article will briefly introduce the advantages and disadvantages of some microneedles and nano-formulations, and further summarize the advantages, applications,

[基金项目] 江西中医药大学“1050”青年人才工程项目(5142001012);江西中医药大学博士启动项目(2018BSZR018);江西中医药大学大学生创新创业训练计划项目(202010412202);江西中医药大学创新团队建设项目(CXTD22004);国家级大学生创新创业训练计划项目(202110412009)

[作者简介] 李昊城,男,硕士研究生,研究方向:新型递药系统研究。E-mail:lihaocheng1209@163.com。

[通讯作者] 涂亮星,男,博士,副教授,主要从事新型递药系统研究。联系电话:(0791)87119650,E-mail:tufrankie@163.com。金一,男,博士,教授,主要从事新型递药系统研究。联系电话:(0791)87119650,E-mail:jinyizju@hotmail.com。

and prospects of nano-formulations combined with microneedles.

[Key words] nano-formulation; microneedles; transdermal drug delivery; combined use; research progress

皮肤是人体最外层也是最大的器官,面积约 1.8 m^2 ,占人体重约 20%,为药物输送提供了一条方便、非侵入性的途径^[1]。与传统给药方式相比,经皮给药(transdermal drug delivery, TDD)可以克服药物吸收不佳、经胃肠道及肝脏被代谢、针刺带来的痛感或针头二次使用造成感染等问题,同时实现了患者自我给药,是一种更容易适应的替代疗法^[2-4]。于市场而言,透皮给药有着追赶口服、注射给药的趋势,预计在 2027 年透皮给药市场能达到 96 亿美元^[5]。但皮肤作为人体第一道防线,药物通过皮肤进入有一层限速屏障,即主要由角蛋白和脂质组成的角质层^[6],角质层屏障限制了大多数大分子(分子量超过 500 Da ^[7])及亲水性药物($\log P$ 为 $1.0 \sim 3.0$,氢键数少于 3 个^[8])进入体内,致使这类药物生物利用度低,临床应用也受到极大限制。

为了克服角质层屏障,研究者们提出了如渗透促进剂^[9]、离子导入^[10]、离子液体^[11]、微针(microneedles, MNs)^[12]等策略,其中微针是一种能够打开皮肤角质层屏障的微创设备,其上有一个到数百个直径几百微米、高 $25 \sim 2\,000\ \mu\text{m}$ 的针头,即使穿透角质层也不会给患者造成痛感^[13-15],目前已开发了不同类型的微针以实现直接或间接给药。但微针不可避免地存在一些缺陷,如无法将药物精准递送、难递送难溶性药物等。有研究者发现,一些纳米制剂可以用来帮助药物透过角质层细胞从而透过皮肤,但角质层的牢固屏障依然对纳米制剂发挥作用存在阻碍。考虑到微针辅助打开屏障、纳米制剂增强药物溶解度和渗透性等,加上两者其他优势可以强强联合,两者联合的尝试开始迅速增加。因此,本文从微针及纳米制剂单独用于透皮给药的优势与不足出发,总结了纳米制剂联合微针用于药物透皮的应用及优势,并对这一系统进行了展望,以期两者联合用于药物新型递送系统的研究提供参考。

1 微针用于透皮给药的优势与不足

微针最初构想于 1976 年,是一种有着一系列微小突起的贴片,这些突起被固定在基底或背衬层上,将贴片贴附在皮肤上,针头穿透角质层,药物即可通过打开的微孔道扩散至体内。微针的针头小到足以避免刺激周围神经纤维或刺穿血管,可以最大化减

少给药痛感,同时具有安全性高和给药可持续性等优点,可以显著减少医疗成本,是一种优异的替代疗法^[16-20]。除此之外,由于表皮存在大量的抗原提呈细胞(APCs),可以通过向 T 细胞递送抗原来激发免疫反应^[21-22],在疫苗递送方面,微针负载疫苗递送至表皮已有一定研究。目前开发的微针可大致分为 5 类,包括固体微针(solid microneedles, SMNs)、包衣微针(coated microneedles, CMNs)、空心微针(hollow microneedles, HMNs)、可溶微针(dissolving microneedles, DMNs)和水凝胶微针(hydrogel-forming microneedles, hydrogel-forming MNs)^[23],各类微针均因其特性有各自的优势。而近来智能响应型微针贴片通过对生理信号响应进行自我调节,有望改变疾病长期治疗和诊断^[24],备受研究者关注。

Howells 等^[25]以胰岛素和透明质酸为模型药物,制备了 2 种(固体和空心)微针进行体外实验,同样将药物涂抹在皮肤上,未使用微针仅有 7% 的胰岛素透过皮肤上层,而经固体微针戳刺处理皮肤后涂抹药物,胰岛素有 59% 渗透进皮肤深层,空心微针注射系统则是直接将药物注射入深 $600\ \mu\text{m}$ 的皮下,两者都显著增强了药物皮下蓄积。值得关注的是,即使使用微针,高分子量的胰岛素也表现出了比透明质酸更难渗透入皮肤的结果。Aung 等^[26]设计了基于 α -熊果苷的可溶微针和水凝胶微针,可溶微针接触皮肤间质液,针头溶解以释放药物,而水凝胶微针吸收皮肤间质液并溶胀,药物完全扩散后即可完整取出微针,相比市售制剂,使用可溶微针和水凝胶微针,渗透进皮肤的 α -熊果苷分别提高了 4.5 和 2.8 倍。2 种微针的区别与微针的作用方式有关且各有侧重,如 Courtenay 等^[27]介绍的用于递送艾氯胺酮的水凝胶微针,在增强药物稳定性方面表现更佳,经测试,艾氯胺酮可以稳定至少 28 d,这给储存运输带来了便利。

各类微针在透皮给药、疾病诊断和医疗美容等领域都有更深入的研究和良好的表现。如表 1 所示,随着微针研究的深入及制造技术的发展,微针已有多款用于药物透皮递送的产品上市。相比其他透皮制剂,微针打开皮肤孔道的特性在克服角质层屏障方面的表现更加突出。但如胰岛素、 α -熊果苷等,目前可通过微针递送的药物大都具有良好的水溶

性。使用微针透皮递送治疗剂仍存在许多难以克服的问题,如水溶性差的药物经微针递送、生物利用度

提高有限、分子量大的药物难渗透皮肤等,如何解决这些问题对微针使用的拓展具有重大意义。

表 1 已上市用于疾病治疗的微针^[1,28-30]

微针类型	商品名	公司名	产品描述
固体微针	DermaFrac	Dermafrac. co	用于皮肤老化
	Onvax	Becton Dickinson	手持式涂布器上的硅或塑料微针阵列,用于疫苗输送
	h-patch	Valeritas	胰岛素的基础和团注给药
	Adminstamp	AdminMed	微针阵列用 6 个不锈钢螺丝固定在涂抹器上,1 cm ² 圆形微针阵列 上有 187 根 500 μm 高的不锈钢微针
	AdminPatch®	AdminMed	这种微针允许通过将透皮贴片层叠在微针背面来连续给药
	Dermaroller®	DermaIndia	用于治疗一些皮肤病
包衣微针	MacroFLUX™	Zosano pharma Inc.	甲状腺激素包裹的钛微针贴片治疗骨质疏松症
	Adhesive Dermally Applied Microarray	Zosano pharma Inc.	应用于佐米曲坦递送
	Nanopatch	Vaxxas	阵列由数千个用于运送脊髓灰质炎疫苗的涂层微凸起组成
空心微针	FLUARIX	GlaxoSmithKline Biologicals	3 个微针固定在注射器上,用于注射流感疫苗
	MicronJet™	NanoPass	一次性使用的微针设备,用于皮内给药、蛋白质和疫苗
	Soluvia™	Sanofi-Aventis Becton Dickinson	首个获准接种的空心微针产品
	Fluzone® Intradermal Quadrivalent	Sanofi Pasteur Becton Dickinson	用于递送季节性流感疫苗
	Intanza®	Sanofi Pasteur Becton Dickinson	一种预充型微针注射系统,经皮注射季节性流感疫苗
	Microinfusor	Becton Dickinson	一个电动泵连接到空心微针贴片组成的系统,可用于输送流感疫苗、胰岛素和高黏度生物技术药物
	Nanoject	Debiotech	具有侧孔,防止在皮肤渗透时粘在皮肤通道中,可用于皮内给药和注射诊断液
	DebioJect™	Debiotech	可以连接到任何标准的注射器上
	Micro-Trans	Valeritas Inc.	用金属或可生物降解聚合物构建的用于皮内给药的空心微针
	V-Go	Valeritas Inc.	一种一次性胰岛素给药装置
	AdminPen	AdminMed	附在标准注射器上的不锈钢液体注射器,用于液体制剂(疫苗、药物)的输送
	3M Solid Microstructured Transdermal System	3M	一种可穿戴的贴片,可提供高达 300 μg 的药物配方,提高了包衣药物的稳定性且不需要冷链储存
可溶微针	Vaxmat®	Theraject Inc.	负载舒马曲坦的可溶微针,用于治疗偏头痛
	Drugmat®	Theraject Inc.	以多糖为原料制成的舒马曲坦可溶微针贴片,用于治疗偏头痛
	MicroCor	Coriumintl	甲状腺激素可溶微针贴片治疗骨质疏松症
	MicroHyal	CosMed	生物相容性透明质酸制成的抗皱纹或流感疫苗用微针贴片

2 纳米制剂用于透皮递送药物的研究

不同类型药物进入皮下组织或体内存在许多途径。对于一些离子、高分子量化合物等,皮肤毛囊、脂肪腺、汗腺是其主要运输途径,但这些部分在皮肤中存在不足 0.1%,局部应用只有极少能被吸收;对于亲脂性分子,需要通过脂质环境的细胞间隙扩散;而对于亲水性分子,一般需要穿过细胞继而转运,这

一途径对药物运输更具有挑战性^[31-32]。基于以上途径,减小药物粒径以通过毛囊输送、增强药物溶解度和渗透性或改变皮肤脂质环境结构等策略更为有效,这与纳米制剂增强药物溶解度、促进药物渗透或将药物靶向递送至特定部位等的优势不谋而合,让纳米制剂经皮给药成为了可能。当前开发的纳米制剂包括脂质体、胶束、聚合物纳米粒、纳米结晶等,都

有一些出色的表现^[33-36]。

Sguizzato 等^[37]设计了芒果苷的醇质体和转移体,2种制剂都可以通过细胞扩散且转移体的扩散效果优于醇质体,他们显著阻止了 HaCaT 细胞中 HO-1 的表达,并且相比普通制剂,醇质体和转移体在预防皮肤损伤更为有效。Pashirova 等^[38]报道了一种阳离子混合脂质体,首先合成了一种新型的表面活性剂(DABCO),用该表面活性剂修饰脂质体可以显著提高脂质体结构的刚性和稳定性,在体外透皮实验中表现出了良好的控释能力。一种基于磷脂酰胆碱和吡咯烷表面活性剂的载美洛昔康和酮洛芬的脂质体^[39]被开发出来用于缓解炎症反应,脂质体中美洛昔康和酮洛芬的包封率分别为 75% 和 99%,50 h 后仍能检测到药物扩散,证明了其可达到缓释及减少给药次数的目的,大鼠足爪角叉菜胶模型中脂质体组 3 和 5 h 炎症抑制率分别达到 92% 和 99%,但制剂如何长时间在皮肤保留仍需要考虑。

更多纳米技术在透皮给药中的尝试可以参考以下综述^[40-41]。纳米制剂在化妆品市场已有一些产品,但用于药物递送产品报道较少,表 2 列举了一些涉及纳米制剂透皮给药的临床试验。不可否认的是,纳米制剂通过减小粒径让药物通过毛囊进入皮肤、增大比表面积提高药物溶解度等功能,在单独用于药物的透皮输送时具有一定的效果,但对其而言,角质层屏障仍然是一大阻碍。反观微针则具有独特的优势,加之微针存在的缺陷大多能通过纳米制剂解决,纳米制剂与微针联合用于透皮表现出一定的潜力。

表 2 正在进行临床试验的用于经皮给药的纳米制剂^[42-43]

纳米制剂类型	药物	应用
niosomal	没食子酸	皮肤老化
	灰黄素	盘状癣
	羟化氯喹	口腔扁平苔藓
	甲氨蝶呤(MTX)	牛皮癣
	尿素	牛皮癣
proniosomal	长春西汀(VPN)	脑血管疾病
	非那雄胺	雄激素性脱发
	米糠生物活性物质	皮肤老化
transfersomes	酪洛芬	骨关节炎相关关节痛
	特比萘芬	甲癣

3 纳米制剂联合微针用于透皮给药的优势及应用

现今人们已经探索了许多纳米制剂以运输各类药物,在透皮给药领域,它们联合微针显得更有意义,这种联合药物递送系统有更突出的优势,大致可分为:①提高药物溶解度。②提高渗透性。③提高药物稳定性,一些小分子药物、蛋白及多肽、核酸等都需要特定的环境以保持储存或使用稳定性,从而保证治疗效果。④控制药物释放,针对临床需要,包括快速释放、延迟及缓慢释放或响应性释放等。⑤靶向递送药物,控制药物靶向至病灶部位,减小药物全身毒性,增强药效。图 1 简单表示了 2 种制剂及两者联合应用的作用方式并对其性能进行了大致评价。以下总结了部分纳米制剂联用微针的优势及应用。

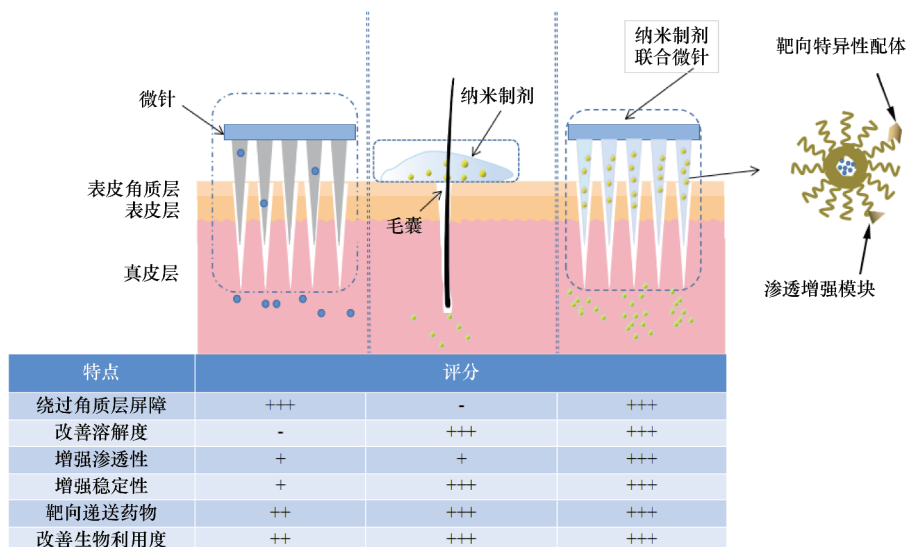


图 1 微针、纳米制剂和纳米制剂与微针联用的透皮给药示意图及简单评分

3.1 提高药物溶解度 药物在体内需要到达一定的血药浓度才能发挥药效,且水溶性好的药物更容易有更好的药动学性质,因此改善药物的溶解度在药物开发中发挥着重要作用^[44-45]。应用微针递送难溶性药物生物利用度提高不明显,而纳米制剂在改善药物溶解度、提高生物利用度方面表现较好,正适合解决微针递送药物存在的问题。

伊曲康唑外用剂型受限于其极差的水溶性($1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$),Permana 等^[46]通过将伊曲康唑制备成小比表面积的纳米结晶,溶出速度增加了3倍,基于纳米结晶的微针透皮递送伊曲康唑,药物有着更多的皮肤沉积,相比普通制剂48 h 消灭82%的细菌,纳米结晶和微针的组合可做到48 h 内除去真菌感染。Abdelghany 等^[47]以姜黄素为模型,制备的纳米混悬液同样能增强姜黄素的溶解度及溶出速度,结果与 Permana 等^[46]一致。难溶性药物青蒿素甲醚和苯苄醇分别被制成纳米混悬液并得到了2种微针,药物溶解度显著提高且实现了基于微针的联合疗法,感染约氏疟原虫的小鼠12 d 寄生虫血症减少了99.5%^[48]。为了递送水难溶性 Toll 样受体7/8激动剂(R848),Kim 等^[49]将其制备成粒径(33 ± 8.73) nm 的胶束,伴随着针头溶解,药物迅速释放传递给免疫细胞,促进了免疫细胞成熟及促炎细胞因子分泌。溶解度增加的纳米药物负载在微针后,可以在透皮给药中保证更大量的深层皮肤蓄积,这对透皮给药有着积极意义,不仅适用于深层皮肤病,也意味着更高的生物利用度。

3.2 提高渗透性 理想的透皮制剂应该能够破坏角质层结构来增加皮肤渗透性并为输送到皮肤中

提供额外的动力,此外不能对更深的组织有所伤害^[50],微针可以通过穿透角质层以顺利递送药物,而纳米制剂在穿透细胞膜中又可以发挥其独特优势,除此之外,有些纳米制剂在增强药物对皮肤渗透的情况下还具有制剂基质、材料的调节,以增强药物浓度驱动力^[51],从而增强药物扩散。在提高药物渗透性方面,纳米制剂与微针可以强强联合,发挥各自优势。

Cao 等^[52]报道了一种基于头皮毛囊脂质角鲨烯的非那雄胺固体脂质纳米粒并装载在可溶微针上,纳米粒选材让其对头皮更加亲和,渗透性明显提升,单独应用于体外皮肤,皮内滞留可提高4.01倍,联合微针,大鼠体内皮肤渗透通量增大7.54倍,治疗效果也优于商品米诺地尔。Qiu 等^[53]以多西紫杉醇为模型,比较了溶液及弹性脂质体用于固体微针处理的皮肤的渗透能力,可形变的弹性脂质体让药物渗透通量增加了6.3倍,且只需3~8 h 就可完全渗透进皮肤。纳米制剂增强药物的细胞膜渗透在一些疫苗递送中也有很大优势,因此 Ali 等^[54]设计了30种氨基酸阳离子肽递送序列 Rala,通过静电作用与DNA形成纳米粒子,纳米粒与脂质双层的相互作用使DNA疫苗能够通过细胞膜运输到细胞核,实验中C57BL/6小鼠给予疫苗后接种肿瘤,相比静脉给予未制成纳米粒的DNA疫苗的小鼠肿瘤正常生长,静脉注射纳米粒可完全抑制22.2%的小鼠肿瘤生长,而微针通过将纳米粒递送至抗原提呈系统,可完全抑制44%的小鼠肿瘤生长。表3介绍了一些纳米制剂联合微针增强药物渗透的其他例子。纳米制剂增强渗透可以进一步增强微针的透皮输送能力,在低渗药物递送或疫苗预防中,联合系统提供了新的思路。

表3 一些纳米制剂与微针结合以提高渗透性的报道

优势	药物	纳米制剂及微针类型	突出表现	参考文献
增强渗透性	姜黄素	胶束,可溶微针	载药物胶束的微针在6 h 内释放了74.7%的药物	[55]
	VPN	超形变脂质体(UDL),可溶微针	与VPN混悬液相比,通过VPN UDL MNP 的累积渗透量增加了约9倍	[56]
	多西环素、伊维菌素、阿苯达唑亚砷	纳米混悬液,可溶微针	药物可以迅速渗入真皮层	[57]
	盐酸利多卡因(LidH)	弹性纳米脂质体(ENLs),固体微针	微针处理后,LidH ENLs 组的累积渗透量是MN/LidH 组的2.1倍	[58]
	雷公藤甲素	脂质体,空心微针	联合制剂提高了雷公藤甲素的生物利用度	[59]

3.3 提高药物稳定性 许多药物受限于其稳定性差,难以实现临床应用,比如一些大分子药物(如多

肽和蛋白、抗体、核酸等)的运输、储存等条件苛刻,极易受温度、湿度、光照等影响而变质变性;也有部

分药物在体内容易被酶等代谢或水解等,导致生物利用度降低,影响药效^[60-61],因此通过制剂手段提高此类药物的透皮递送具有重大意义。如 Fonseca 等^[62]通过普鲁兰多糖制备的载胰岛素微针表现出良好的热稳定性,在 4 ℃,20 ℃,40 ℃ 下储存一个月,胰岛素能很好的保持二级结构。微针通过控制材料、制备工艺等,在一定条件下可以保证药物稳定,但仍有提升空间。因此有研究者考虑到使用纳米制剂来充当药物储库,联合微针透皮给药可以显著提高药物稳定性,实现药物生物利用度的提高。

为了克服胰岛素储存和使用时的不稳定,Zhang 等^[63]尝试了使用固体微针穿刺皮肤后使用基于羧甲基壳聚糖的纳米粒来包载胰岛素进行给药,胰岛素可以常规保存并保持均一稳定一个月以上且透皮率提高了 4.2 倍;一种联合纳米粒和可溶微针的方法^[64]递送的利拉鲁肽,在储存条件下也保持了良好的二级结构;许多疫苗在冷冻情况下可以储存几个月,但室温只能保持几个小时,但一些发展中国家或不发达国家条件较差,没有足够的温控运输及存储设施^[65],考虑到微针可以为更简单、更安全的疫苗接种提供新技术,提高免疫原性,从而提高疫苗接种覆盖率^[66],亟需一些策略保证在保持疫苗稳定的情况下将其包载在微针中。Leone 等^[67]介绍了一种载有卵清蛋白的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的可溶微针,在正常环境条件下储存 10 周前后,疫苗抗原特异性 CD₈⁺ 增殖反应基本没有变化。Yin 等^[68]制造了一种可能适于新型冠状病毒治疗的由编码质粒 S-或 N-蛋白 (pCOV-S 或 pCOV-N) 及 R848 组成的纳米疫苗,借助负载在一种可分离微针中,疫苗在室温可保存 30 d 并保持活性。为了递送适于透皮

且稳定性差的药物,借助纳米制剂的保护,比单独使用微针效果更佳。

3.4 控制药物释放 微针可以通过将药物富集在皮下进而通过淋巴循环缓慢释放,也可通过装载多种药物做到被动控释,实现优化或防止药物相互作用^[74-75],而通过优化制剂的材料、结构或性能,纳米制剂可以实现更精准的药物的控制释放、更长的体内循环时间^[76-77],如响应性的释放在癌症、糖尿病等疾病治疗中有着不错的表现,通过可控的药物递送,纳米制剂联合微针的临床应用可以得到更好的发展。

Chen 等^[78]报道了一种矿化的 Exendin-4 肽纳米颗粒,并将葡萄糖氧化酶矿化固定在纳米粒中随后负载于微针上,高血糖模型小鼠在给予制剂后,血糖迅速恢复至正常水平,且治疗 72 h 后治疗小鼠的血糖仍然低于最初的高血糖水平。Fu 等^[79]构建了一种由葡萄糖响应接头(苯基硼酸)、胰岛素储库(介孔二氧化硅纳米颗粒)和控释组件(氧化锌纳米颗粒)组成在微针上的胰岛素透皮递送系统,实现了给予微针后药物在皮下聚集储存,且正常大鼠药物不释放而高血糖大鼠响应性释放,保证 3 h 血糖恢复正常水平且不会出现胰岛素过量导致的低血糖现象。Ramalheiro 等^[80]研究的雷帕霉素立方体液晶可以在 15 d 内持续释放,通过微针输送至皮肤深层表现出对牛皮癣的良好治疗潜力。表 4 展示了一些纳米制剂联合微针控制药物释放的例子。不同类型的纳米制剂有着各自控制药物释放的特性,可以延长循环时间或响应性的材料以特定地控制药物释放与否,加上微针局部皮下富集给药,对于如局部疾病或慢性疾病的治疗表现出一定的潜力,减少给药次数有望给高频给药患者带来福音。

表 4 一些纳米制剂与微针联合用于控制药物释放的报道

优势	药物	纳米制剂及微针类型	突出表现	参考文献
控制药物释放	5-氟尿嘧啶(5-FU),吡喹啉	纳米颗粒,可溶微针	微针具有良好的光热效应,控制了 5-FU 在纳米粒中的释放行为,对 A431 和 A375 荷瘤 Balb/CA-nu 小鼠均能治愈肿瘤而无复发	[69]
	MTX	纳米结晶,可溶微针	MTX 持续释放超过 72 h	[70]
	二甲双胍	中空介孔二氧化硅纳米颗粒,可溶微针	制剂表现出葡萄糖响应性药物释放	[71]
	利培韦林(RPV)	纳米混悬液,可溶微针	在大鼠体内的 RPV 平均血浆浓度约是临床研究中单次给药谷值的 10 倍,在 d 7 仍有 431 ng·mL ⁻¹	[72]
	鼠疫耶尔森氏菌的 F1 蛋白	脂质体,固体微针	该脂质体可在 45 d 内控制释放 F1 抗原	[73]
	重组人胰岛素、葡萄糖氧化酶	囊泡,可溶微针	当控制小鼠血糖在正常和高血糖状态之间交替时,胰岛素表现出脉动释放	[24]

3.5 靶向递送药物 对于全身暴露毒性大的药物,微针经皮给药具有的局部药物浓度高的特点可以提供一种有效的策略。纳米制剂通过一些靶向材料在特定部位聚集,或在癌症治疗中通过实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)实现肿瘤富集而减少正常组织分布,具有高度靶向的特性^[81],两者联合对毒副作用明显,为需要精准递送药物的疾病治疗提供了很大的帮助。

Wang 等^[82]提出了一种载有流感抗原神经氨酸酶(neuraminidase, NA),基质蛋白 2 的胞外域(M2e)和鞭毛蛋白的纳米颗粒,并掺杂在可溶微针上,粒径 200 nm 左右的纳米颗粒在皮下主要通过淋巴转运,且鞭毛蛋白可以促进树突状细胞捕获抗原, M2e 和

NA 特异性抗体水平显著增加。Guo 等^[83]介绍了一种包裹肿瘤抗原肽(OVA257-264)与蛋白病毒样颗粒的介孔二氧化硅纳米粒,通过微针递送纳米颗粒在引流淋巴结中富集,可有效激发抗原特异性抗肿瘤免疫反应,且对远端肿瘤存在治疗效果,从而产生更高水平的抗原特异性免疫反应和免疫记忆反应。光热疗法也可与微针联合纳米制剂协同治疗疾病,如 Wei 等^[84]研制的装载聚集诱导发射发光体(NIR950)纳米胶束的微针系统,微针溶解后胶束迅速向肿瘤部位聚集,在 A357 荷瘤小鼠中有着单次给药加近红外照射即可根除肿瘤的表现。表 5 介绍了部分纳米制剂联合微针靶向递送药物的其他例子,对于一些需要减小全身毒性或需要靶向递送的药物,这种策略可以提供一些思路。

表 5 一些纳米制剂与微针联合用于靶向递送药物的报道

优势	药物	纳米制剂及微针类型	突出表现	参考文献
靶向递送药物	盐酸阿霉素(DOX)、塞来昔布(CEL)	脂质体,固体微针	Dermarolles [®] 微针处理皮肤,经皮给共载 DOX/CEL 脂质体,成功地抑制了雌性 BALB/裸鼠皮下黑色素瘤的发生	[85]
	紫杉醇(PTX),光敏剂 IR780	胶束,可溶微针	治疗组在肿瘤部位显示很强的荧光,而在正常组织几乎没有;PTX/IR780-NMS@DMNS + 激光治疗组的肿瘤生长抑制率为 87.7%	[86]

4 总结与展望

近年来,现有的医疗手段仍然不能满足疾病治疗的需求,亟需一些更为行之有效的技术来帮助患者。自 1998 年发表第一篇关于微针介导药物递送的论文^[87]以来,微针已经获得了极大的发展,这为经皮递送药物提供了新途径,为疾病治疗提供了新策略^[88]。但物理化学性质等对微针临床应用仍然存在阻碍,要想达到更加智能、有效、便捷的微针系统,还需要成功整合纳米载体系统。纳米制剂增强药物溶解度及渗透性、增强药物稳定性等特点可以补齐微针部分短板,靶向递送药物及控制药物释放等性质又与微针强强联合,这给疾病治疗带来了极大的希望。已有的研究^[82]证明微针递送的治疗剂可以进入淋巴系统,加上皮下丰富的抗原提呈网络,微针透皮给药系统在纳米制剂的参与下会有更大的发挥空间。

2020 年美国 FDA 发布了《微针产品监管注意事项》,该官方指南是未来微针发展机会的标志^[89]。但纳米制剂联合微针混合系统进入临床仍有几个问

题需要解决:① 生物学性质:纳米制剂通过微针皮下递送、转运、滞留、清除的机制与微针尺寸、材料、纳米制剂尺寸、电荷等关系暂时不够清晰。② 稳定性:尽管很多研究中表现出这一系统良好的稳定性,但长期稳定性和加速稳定性对工业生产至关重要,对于通过包衣、可溶等微针建立的系统,纳米制剂在雾化、干燥过程中的稳定性或选用冻干保护剂的种类有待于进一步研究。③ 安全性:已有部分研究针对微针的皮肤安全性进行了评价,但结合纳米制剂及系统的长期毒性暂未见报道。④ 个体差异:不同年龄、性别、种族群体的皮肤各有差异,一些特殊疾病也会影响患者皮肤性质,给予剂量、微针尺寸都应纳入考量。以上是混合微针系统应用的关键,随着两者不断发展,在克服各类挑战及困难后,纳米制剂联用微针在临床治疗中会有更好的发展前景。

[参 考 文 献]

- [1] AHMED SAEED AL-JAPAIRAI K, MAHMOOD S, HAMED ALMURISI S, et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, 587:

- 119673.
- [2] SAMPATHKUMAR P. Injection safety in the United States: Miles to go? [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(2): 216–217.
 - [3] YANG J, LIU XL, FU YZ, *et al.* Recent advances of microneedles for biomedical applications; drug delivery and beyond [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(3): 469–483.
 - [4] SZUNERITS S, BOUKHERROUB R. Heat: a highly efficient skin enhancer for transdermal drug delivery [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 15.
 - [5] SABBAGH F, KIM BS. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2022, 341: 132–146.
 - [6] LANGER R. New methods of drug delivery [J]. *Science*, 1990, 249(4976): 1527–1533.
 - [7] BOS JD, MEINARDI MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs [J]. *Exp Dermatol*, 2000, 9(3): 165–169.
 - [8] SABRI AH, KIM Y, MARLOW M, *et al.* Intradermal and transdermal drug delivery using microneedles-Fabrication, performance evaluation and application to lymphatic delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 153: 195–215.
 - [9] YANG R, OKONKWO OS, ZURAKOWSKI D, *et al.* Synergy between chemical permeation enhancers and drug permeation across the tympanic membrane [J]. *J Control Release*, 2018, 289: 94–101.
 - [10] SINGHAL M, SERNA C, MERINO V, *et al.* Current profile controlled transdermal delivery of pramipexole from an iontophoretic patch system *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 166: 175–181.
 - [11] TANNER EEL, IBSEN KN, MITRAGOTRI S. Transdermal insulin delivery using choline-based ionic liquids (CAGE) [J]. *J Control Release*, 2018, 286: 137–144.
 - [12] YANG J, YANG JB, GONG X, *et al.* Recent progress in microneedles-mediated diagnosis, therapy, and theranostic systems [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(10): e2102547.
 - [13] DONNELLY RF, LARRAÑETA E. Microarray patches: potentially useful delivery systems for long-acting nanosuspensions [J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(5): 1026–1033.
 - [14] FONSECA DFS, VILELA C, SILVESTRE AJD, *et al.* A compendium of current developments on polysaccharide and protein-based microneedles [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 704–728.
 - [15] CHEN X, WANG L, YU HJ, *et al.* Preparation, properties and challenges of the microneedles-based insulin delivery system [J]. *J Control Release*, 2018, 288: 173–188.
 - [16] GIUDICE EL, CAMPBELL JD. Needle-free vaccine delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58(1): 68–89.
 - [17] WANG JW, ZHANG Y, AGHDA NH, *et al.* Emerging 3D printing technologies for drug delivery devices: current status and future perspective [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 174: 294–316.
 - [18] ROUPHAEL NG, PAINE M, MOSLEY R, *et al.* The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10095): 649–658.
 - [19] PRAUSNITZ MR, MITRAGOTRI S, LANGER R. Current status and future potential of transdermal drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(2): 115–124.
 - [20] LARRAÑETA E, LUTTON REM, WOOLFSON AD, *et al.* Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: materials science, manufacture and commercial development [J]. *Mater Sci Eng R Rep*, 2016, 104: 1–32.
 - [21] ROMANI N, CLAUSEN BE, STOITZNER P. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin [J]. *Immunol Rev*, 2010, 234(1): 120–141.
 - [22] 田霞, 王宁, 丁江生. 空心微针透皮给药技术的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(2): 119–124.
 - [23] VORA LK, MOFFATT K, TEKKO IA, *et al.* Microneedle array systems for long-acting drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 159: 44–76.
 - [24] YU JC, ZHANG YQ, YE YQ, *et al.* Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(27): 8260–8265.
 - [25] HOWELLS O, BLAYNEY GJ, GUALENI B, *et al.* Design, fabrication, and characterisation of a silicon microneedle array for transdermal therapeutic delivery using a single step wet etch process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, 171: 19–28.
 - [26] AUNG NN, NGAWHIRUNPAT T, ROJANARATA T, *et al.* Fabrication, characterization and comparison of α -arbutin loaded dissolving and hydrogel forming microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119508.
 - [27] COURTENAY AJ, MCALISTER E, MCCRUDDEN MTC, *et al.* Hydrogel-forming microneedle arrays as a therapeutic option for transdermal esketamine delivery [J]. *J Control Release*, 2020, 322: 177–186.
 - [28] SCHOELLHAMMER CM, BLANKSCHTEIN D, LANGER R. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(3): 393–407.
 - [29] CHANDRAN R, TOHIT ERM, STANSLAS J, *et al.* Recent advances and challenges in microneedle-mediated transdermal protein and peptide drug delivery [M]//Biomaterials and Bionanotechnology. Amsterdam; Elsevier, 2019: 495–525.
 - [30] ALIMARDANI V, ABOLMAALI SS, YOUSEFI G, *et al.* Microneedle arrays combined with nanomedicine approaches for transdermal delivery of therapeutics [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 181.
 - [31] ILLEL B. Formulation for transfollicular drug administration: some recent advances [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1997, 14(3): 207–219.
 - [32] YU YQ, YANG X, WU XF, *et al.* Enhancing permeation of drug molecules across the skin via delivery in nanocarriers: novel strategies for effective transdermal applications [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 646554.
 - [33] BURDA C, CHEN XB, NARAYANAN R, *et al.* Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes [J]. *Chem Rev*, 2005, 105(4): 1025–1102.
 - [34] ZHOU XL, HAO Y, YUAN LP, *et al.* Nano-formulations for transdermal drug delivery: a review [J]. *Chin Chem Lett*, 2018, 29(12): 1713–1724.
 - [35] MUKHTAR M, FÉNYES E, BARTOS C, *et al.* Chitosan biopolymer, its derivatives and potential applications in nano-therapeutics: a comprehensive review [J]. *Eur Polym J*, 2021, 160: 110767.
 - [36] AMBEKAR RS, CHOUDHARY M, KANDASUBRAMANIAN B. Recent advances in dendrimer-based nanopatform for cancer treatment: a review [J]. *Eur Polym J*, 2020, 126: 109546.
 - [37] SGUIZZATO M, FERRARA F, HALLAN SS, *et al.* Ethosomes and transethosomes for mangiferin transdermal delivery [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5): 768.
 - [38] PASHIROVA TN, SAPUNOVA AS, LUKASHENKO SS, *et al.* Synthesis, structure-activity relationship and biological evaluation of tetracationic gemini Dabco-surfactants for transdermal liposomal formulations [J]. *Int J Pharm*, 2020, 575: 118953.
 - [39] KUZNETSOVA DA, VASILEVA LA, GAYNANOVA GA, *et al.* Cationic liposomes mediated transdermal delivery of meloxicam

- and ketoprofen: Optimization of the composition, *in vitro* and *in vivo* assessment of efficiency [J]. *Int J Pharm*, 2021, 605: 120803.
- [40] RABIEI M, KASHANIAN S, SAMAVATI SS, *et al.* Nanomaterial and advanced technologies in transdermal drug delivery[J]. *J Drug Target*, 2020, 28(4): 356–367.
- [41] JIJIE R, BARRAS A, BOUKHERROUB R, *et al.* Nanomaterials for transdermal drug delivery: beyond the state of the art of liposomal structures[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(44): 8653–8675.
- [42] KAPOOR B, GUPTA R, GULATI M, *et al.* The Why, Where, Who, How, and What of the vesicular delivery systems[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2019, 271: 101985.
- [43] RAI S, PANDEY V, RAI G. Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: the state of the art[J]. *Nano Rev Exp*, 2017, 8(1): 1325708.
- [44] NAINWAL N, SINGH R, JAWLA S, *et al.* The solubility-permeability interplay for solubility-enabling oral formulations[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(14): 1434–1446.
- [45] TRAN P, PARK JS. Application of supercritical fluid technology for solid dispersion to enhance solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2021, 610: 121247.
- [46] PERMANA AD, PAREDES AJ, VOLPE-ZANUTTO F, *et al.* Dissolving microneedle-mediated dermal delivery of itraconazole nanocrystals for improved treatment of cutaneous candidiasis[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 154: 50–61.
- [47] ABDELGHANY S, TEKKO IA, VORA L, *et al.* Nanosuspension-based dissolving microneedle arrays for intradermal delivery of curcumin[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(7): 308.
- [48] VOLPE-ZANUTTO F, FERREIRA LT, PERMANA AD, *et al.* Artemether and lumefantrine dissolving microneedle patches with improved pharmacokinetic performance and antimalarial efficacy in mice infected with *Plasmodium yoelii*[J]. *J Control Release*, 2021, 333: 298–315.
- [49] KIM NW, KIM SY, LEE JE, *et al.* Enhanced cancer vaccination by *in situ* nanomicelle-generating dissolving microneedles [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(10): 9702–9713.
- [50] PRAUSNITZ MR, LANGER R. Transdermal drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11): 1261–1268.
- [51] WANG WY, HUI PCL, WAT E, *et al.* Enhanced transdermal permeability via constructing the porous structure of poloxamer-based hydrogel[J]. *Polymers*, 2016, 8(11): 406.
- [52] CAO SS, WANG YX, WANG M, *et al.* Microneedles mediated bioinspired lipid nanocarriers for targeted treatment of alopecia [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 1–15.
- [53] QIU YQ, GAO YH, HU KJ, *et al.* Enhancement of skin permeation of docetaxel: a novel approach combining microneedle and elastic liposomes[J]. *J Control Release*, 2008, 129(2): 144–150.
- [54] ALI AA, MCCRUDDEN CM, MCCAFFREY J, *et al.* DNA vaccination for cervical cancer; a novel technology platform of RALA mediated gene delivery via polymeric microneedles[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(3): 921–932.
- [55] CHENG ZT, LIN H, WANG Z, *et al.* Preparation and characterization of dissolving hyaluronic acid composite microneedles loaded micelles for delivery of curcumin[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(5): 1520–1530.
- [56] SRIVASTAVA PK, THAKKAR HP. Vinpocetine loaded ultradeformable liposomes as fast dissolving microneedle patch: tackling treatment challenges of dementia[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 156: 176–190.
- [57] PERMANA AD, MCCRUDDEN MTC, DONNELLY RF. Enhanced intradermal delivery of nanosuspensions of antifilaria drugs using dissolving microneedles: a proof of concept study [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(7): 346.
- [58] LIU Y, CHENG MS, ZHAO JQ, *et al.* Transdermal delivery of lidocaine-loaded elastic nano-liposomes with microneedle array pretreatment[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(6): 592.
- [59] CHEN G, HAO BH, JU DH, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of triptolide-loaded liposome hydrogel patch under microneedles on rats with collagen-induced arthritis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(6): 569–576.
- [60] VARGASON AM, ANSELMO AC, MITRAGOTRI S. The evolution of commercial drug delivery technologies [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(9): 951–967.
- [61] NEUPANE R, BODDU SHS, ABOU-DAHECH MS, *et al.* Transdermal delivery of chemotherapeutics: strategies, requirements, and opportunities [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7): 960.
- [62] FONSECA DFS, COSTA PC, ALMEIDA IF, *et al.* Pullulan microneedle patches for the efficient transdermal administration of insulin envisioning diabetes treatment [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 241: 116314.
- [63] ZHANG YJ, WU MX, TAN D, *et al.* A dissolving and glucose-responsive insulin-releasing microneedle patch for type 1 diabetes therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(3): 648–657.
- [64] RABIEI M, KASHANIAN S, BAHRAMI G, *et al.* Dissolving microneedle-assisted long-acting Liraglutide delivery to control type 2 diabetes and obesity [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 167: 106040.
- [65] CROMMELIN DJA, ANCHORDOQUY TJ, VOLKIN DB, *et al.* Addressing the cold reality of mRNA vaccine stability [J]. *J Pharm Sci*, 2021, 110(3): 997–1001.
- [66] KIM YC, PARK JH, PRAUSNITZ MR. Microneedles for drug and vaccine delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(14): 1547–1568.
- [67] LEONE M, MÖNKÄRE J, BOUWSTRA JA, *et al.* Dissolving microneedle patches for dermal vaccination [J]. *Pharm Res*, 2017, 34(11): 2223–2240.
- [68] YIN Y, SU W, ZHANG J, *et al.* Separable microneedle patch to protect and deliver DNA nanovaccines against COVID-19 [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(9): 14347–14359.
- [69] HAO Y, CHEN YW, HE XL, *et al.* Near-infrared responsive 5-fluorouracil and indocyanine green loaded MPEG-PCL nanoparticle integrated with dissolvable microneedle for skin cancer therapy [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(3): 542–552.
- [70] TEKKO IA, PERMANA AD, VORA L, *et al.* Localised and sustained intradermal delivery of methotrexate using nanocrystal-loaded microneedle arrays: potential for enhanced treatment of psoriasis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 152: 105469.
- [71] WANG YP, CHENG SY, HU W, *et al.* Polymer-grafted hollow mesoporous silica nanoparticles integrated with microneedle patches for glucose-responsive drug delivery[J]. *Front Mater Sci*, 2021, 15(1): 98–112.
- [72] MC CRUDDEN MTC, LARRAÑETA E, CLARK A, *et al.* Design, formulation and evaluation of novel dissolving microarray patches containing a long-acting rilpivirine nanosuspension[J]. *J Control Release*, 2018, 292: 119–129.
- [73] CHEN YC, CHEN SJ, CHENG HF, *et al.* Development of *Yersinia pestis* F1 antigen-loaded liposome vaccine against plague using microneedles as a delivery system [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 55: 101443.
- [74] 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.
- [75] HE JJ, ZHANG ZC, ZHENG XZ, *et al.* Design and evaluation of dissolving microneedles for enhanced dermal delivery of prop-

- ranolol hydrochloride[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 579.
- [76] MANGALATHILLAM S, REJINOLD NS, NAIR A, *et al.* Curcumin loaded chitin nanogels for skin cancer treatment via the transdermal route[J]. *Nanoscale*, 2012, 4(1): 239 - 250.
- [77] LUO FQ, CHEN GJ, XU W, *et al.* Microneedle-array patch with pH-sensitive formulation for glucose-responsive insulin delivery [J]. *Nano Res*, 2021, 14(8): 2689 - 2696.
- [78] CHEN W, TIAN R, XU C, *et al.* Microneedle-array patches loaded with dual mineralized protein/peptide particles for type 2 diabetes therapy[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1777.
- [79] FU Y, LIU P, CHEN M, *et al.* On-demand transdermal insulin delivery system for type 1 diabetes therapy with no hypoglycemia risks[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 605: 582 - 591.
- [80] RAMALHEIRO A, PARIS JL, SILVA BFB, *et al.* Rapidly dissolving microneedles for the delivery of cubosome-like liquid crystalline nanoparticles with sustained release of rapamycin[J]. *Int J Pharm*, 2020, 591: 119942.
- [81] ZHANG N, WU YB, XU WQ, *et al.* Synergic fabrication of multifunctional liposomes nanocomposites for improved radiofrequency ablation combination for liver metastasis cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 506 - 518.
- [82] WANG Y, LI S, DONG CH, *et al.* Skin vaccination with dissolvable microneedle patches incorporating influenza neuraminidase and flagellin protein nanoparticles induces broad immune protection against multiple influenza viruses[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(6): 4953 - 4961.
- [83] GUO QY, WANG CF, ZHANG Q, *et al.* Enhanced cancer immunotherapy by microneedle patch-assisted delivery of HBc VLPs based cancer vaccine[J]. *Appl Mater Today*, 2021, 24: 101110.
- [84] WEI SH, QUAN GL, LU C, *et al.* Dissolving microneedles integrated with pH-responsive micelles containing AIEgen with ultraphotostability for enhancing melanoma photothermal therapy [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(20): 5739 - 5750.
- [85] AHMED KS, SHAN XT, MAO J, *et al.* Derma roller[®] microneedles-mediated transdermal delivery of doxorubicin and celecoxib co-loaded liposomes for enhancing the anticancer effect [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 99: 1448 - 1458.
- [86] SUN Y, CHEN ML, YANG D, *et al.* Self-assembly nanomicelle-microneedle patches with enhanced tumor penetration for superior chemo-photothermal therapy [J]. *Nano Res*, 2022, 15(3): 2335 - 2346.
- [87] HENRY S, MCALLISTER DV, ALLEN MG, *et al.* Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(9): 948.
- [88] 陶敏, 黄巧玲. 微针的特点及其在黄褐斑治疗中的应用研究分析[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(8): 1121 - 1127.
- [89] GORANTLA S, DABHOLKAR N, SHARMA S, *et al.* Chitosan-based microneedles as a potential platform for drug delivery through the skin: trends and regulatory aspects [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 184: 438 - 453.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022 - 07 - 04