

# 透皮给药用于治疗自身免疫性疾病的研究进展

严琴英, 王燕, 万爱群, 沈淑琳, 翁嘉琦, 方敏, 杨根生\* (浙江工业大学药学院, 杭州 310014)

**摘要:**近年来, 药物透皮递送因其避免胃肠道反应及疼痛感而逐渐成为最受欢迎的给药方式之一, 而皮肤作为富含抗原递呈细胞的器官, 其独有的免疫特性为经皮治疗自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, ADs) 提供了优异条件。本文综述由于免疫自我耐受性丧失和自身反应性 T 细胞异常等多种原因引起的 ADs 的致病机制, 分析透皮药物递送系统 (transdermal drug delivery systems, TDDS) 对于治疗 ADs 的优势, 总结透皮给药在几种常见 ADs 中的应用。TDDS 将为 ADs 的治疗与研究提供新思路、新方法。

**关键词:**透皮给药系统; 自身免疫性疾病; 免疫细胞; 微针

doi: 10.11669/cpj.2024.03.001 中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)03-0193-07

## Research Progress on Transdermal Drug Delivery in Treatment of Autoimmune Diseases

YAN Qinying, WANG Yan, WAN Aiqun, SHEN Shulin, WENG Jiaqi, FANG Min, YANG Gensheng\* (College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

**ABSTRACT:** In recent years, transdermal delivery has proven to be one of the most favorable methods among novel drug delivery systems due to avoiding the gastrointestinal tract and reducing systemic side effects. Skin is one of the most immunologically active organs due to the presence of immune cells, such as Langerhans cells (LCs), dermal dendritic cells (dDCs), and T cells. Unique immune properties of the skin offer excellent opportunities for transdermal treatment of autoimmune diseases (ADs). This review highlights the pathogenic mechanism of ADs caused by various reasons such as loss of immune self-tolerance and abnormal autoreactive T cells, and the advantages of transdermal drug delivery for the treatment of ADs, as well as expounds on the application of transdermal drug delivery systems (TDDS) in the treatment of several typical ADs. TDDS will provide new ideas and methods for the treatment and research of autoimmune diseases.

**KEY WORDS:** transdermal drug delivery; autoimmune disease; immune cell; microneedle

自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, ADs) 是指由人体对自身抗原的免疫反应导致自身组织损害而引起的疾病, 包括多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)、1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 和类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 等。流行病学数据表明, ADs 的患者数量在过去的几十年中呈稳定上升趋势, 约占全球人口的 5% ~ 9%<sup>[1]</sup>。目前可用于治疗 ADs 的药物主要包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素、化学合成类免疫抑制剂和生物制剂等<sup>[2]</sup>。ADs 尚无明确的发病机制, 一般认为它与免疫系统、遗传和环境等因素有关<sup>[3,4]</sup>。

## 1 ADs 可能的致病机制

### 1.1 免疫因素

免疫系统失调是导致 ADs 发作和发展的关键因素之一。

通常自身反应性 T 细胞和 B 细胞的激活、调节性 T 细胞的下调和促炎性细胞因子的释放均可导致自身免疫耐受被打破, 免疫系统对自身抗原出现应答的状态, 从而引起 ADs (图 1)<sup>[5]</sup>。自身免疫耐受是机体维持免疫自稳, 保护机体免受外来病原体侵害的重要机制。通过调节细胞的参与、免疫屏障的恢复等措施, 将致病性免疫转化为保护性免疫以诱导和维持免疫耐受是目前治疗 ADs 的有效策略。

白介素-12 (interleukin 12, IL-12)、 $\gamma$ -干扰素 (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-4 (interleukin 4, IL-4) 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等细胞因子的产生与增殖, 可直接对 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为效应 T 辅助细胞亚群的过程进行调控, 这对于维持机体免疫耐受性和功能至关重要。初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞在激活和共刺激后可分化为 Th1、Th2 和 Th17 3 种主要的效应 T 辅助细胞亚群。正常情况下,

**基金项目:**国家自然科学基金项目资助 (12104400); 浙江省自然科学基金项目资助 (LY20H300005)

**作者简介:**严琴英, 女, 博士, 副教授 研究方向: 药剂学 \* **通讯作者:**杨根生, 男, 博士, 教授, 博士生导师 研究方向: 药剂学  
Tel: (0571) 88320890

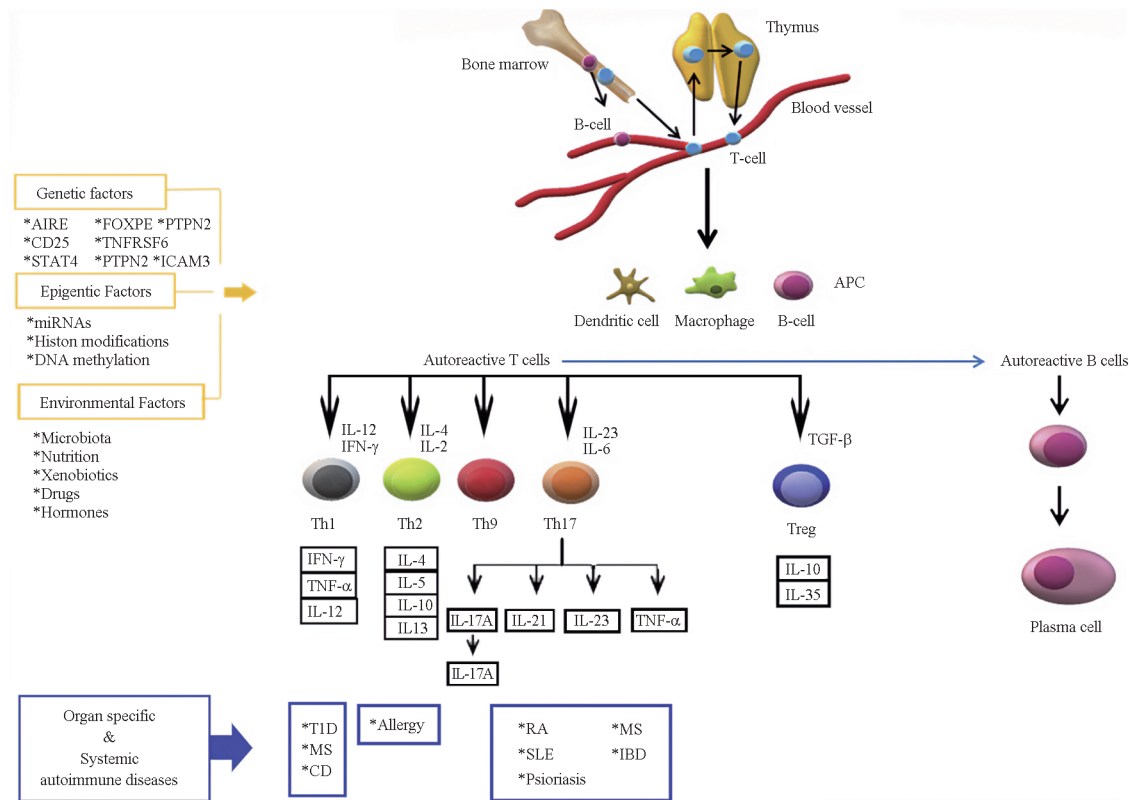


图1 自身免疫性疾病发展的免疫因素及相关标志性细胞因子<sup>[5]</sup>

Th1/Th2 细胞处于相对平衡的状态,但平衡一旦被打破就会导致疾病的发生<sup>[6]</sup>。在不同的 ADs 中,Th1/Th2 平衡失调的表现各不相同。Th1 细胞的特征在于响应 IL-12 信号传导而高水平表达 IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$  等,其过度激活将导致器官特异性 ADs。Th2 细胞则响应 IL-4 信号传导而表达 IL-4、IL-13 等,在体内可表现出很强的抗炎作用和抑制自身免疫,过度激活可导致全身性 ADs。而 Th17 细胞是 ADs 的主要致病性 Th 细胞群之一,其在病灶部位的浸润程度与疾病的严重程度呈正相关,Th17 细胞可能通过在疾病早期产生相关的促炎细胞因子来促进 ADs 的炎症。越来越多的证据表明,Th17 细胞及其标志性细胞因子在多种 ADs 的发病机制中起关键作用<sup>[7-8]</sup>。

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)作为独特的 T 细胞亚群,可以控制激活的效应淋巴细胞并维持 T 细胞和 B 细胞的耐受性,Tregs 细胞功能和数量的异常均会导致免疫耐受性丧失和 ADs<sup>[9-10]</sup>。Tregs 细胞通过分泌免疫抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF- $\beta$  等间接发挥其抑制免疫耐受的功能,同时,以抗原特异性方式抑制靶细胞,从而直接影响免疫耐受。目前正在探索通过促进 Tregs 细胞的体内诱导和扩增以控制自身免疫并恢复免疫耐受,从而治疗 ADs 的方法<sup>[10]</sup>。

## 1.2 其他因素

研究表明,遗传、环境和微生物等因素在 ADs 的发生和发展中起着重要作用。几乎所有 ADs 的发生都有遗传基础,而在诸多遗传因素中,主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的关联性最强。人类白细胞抗原

(human leukocyte antigen, HLA)能够递呈与自身抗原肽相似的特定致病性抗原,因此容易导致相应的 ADs 如 *HLA-DRB1 \*1602* 等位基因与 SLE、重症肌无力等主要由自身抗原介导的疾病密切相关<sup>[11]</sup>。表观遗传学被认为是连接环境与基因的桥梁,环境因素可以打破表观遗传的动态平衡,破坏免疫耐受从而引起 ADs<sup>[12]</sup>。表观遗传学的调节机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色体重塑等,在 ADs 的不同细胞类型和组织中可观察到表观遗传改变。与骨关节炎比,RA 滑膜组织切片中普遍存在基因组低甲基化<sup>[12]</sup>。

## 2 透皮给药在 ADs 中的优势

透皮给药系统(transdermal drug delivery systems, TDDS)是指在皮肤表面给药,使药物以恒定速率(或接近恒定速率)通过皮肤,进入体循环并产生全身或局部治疗作用的新剂型。因为角质形成细胞、树突状细胞和 T 细胞等免疫细胞的存在,使皮肤成为了一个高度复杂且功能丰富的特殊免疫细胞网络(图 2),且皮肤相关淋巴组织可将皮肤中的原始细胞迁移至引流淋巴结,使皮肤与整个免疫系统建立紧密连接<sup>[13]</sup>。由于皮肤中富含专职抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC),经皮免疫可产生高水平的免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 E 以及 IL-4,从而诱导或增强 Th2 免疫应答<sup>[14]</sup>。这种透皮免疫途径对于恢复 Th1/Th2 的失衡具有重要意义,在治疗 ADs 中存在巨大潜力;在多种 ADs 中已观察到免疫细胞的失活或缺失,调节免疫细胞以维持免疫耐受有助于预防和治疗 ADs。已有报道表明,皮肤是诱导免疫耐受的理想

场所,而皮肤中的免疫细胞及其细胞因子则有望成为治疗 ADs 的潜在靶标<sup>[15]</sup>。

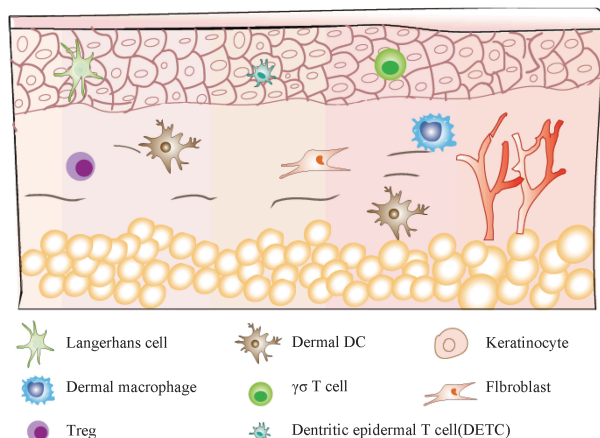


图2 皮肤结构及免疫细胞分布

### 2.1 角质形成细胞(keratinocyte cells, KCs)

KCs 占有表皮细胞的 90% 以上,是表皮中最丰富的细胞。KCs 可表达多种模式识别受体,如 Toll 样受体和核苷酸结合寡聚域样受体,以识别病原体相关的分子模式或损伤相关的分子模式,从而起到调节免疫微环境的作用<sup>[16-17]</sup>。另外,KCs 具有维持皮肤平衡状态的功能,而皮肤稳态的失调是特异性皮炎、银屑病等皮肤 ADs 发生的主要原因之一。有报道指出,KCs 的异常分化参与了特异性皮炎的易感性和发病进展,因此改善 KCs 的功能已成为药物治疗特异性皮炎的新趋势<sup>[18]</sup>。

### 2.2 树突状细胞(dendritic cells, DCs)

DCs 是体内最强大的 APC,能够有效处理 MHC I 分子和 MHC II 分子上的外源抗原并将其呈递<sup>[19]</sup>。未成熟 DCs 通常表达低水平的 MHC II 和共刺激分子,通过诱导产生无能 T 细胞和分化 Tregs 细胞来向 T 细胞提供自身抗原以维持免疫耐受。在不同的 ADs 中,DCs 会携带某些存在自身免疫风险的 HLA-II 类分子,带有自身抗原的致耐受性 DCs 会诱导 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 幼稚 T 细胞成熟活化,从而影响 ADs 的调节,这表明 DCs 在预防自身免疫和维持免疫耐受中起关键作用<sup>[20-22]</sup>。

皮肤包含 2 种类型的 DCs:朗格汉斯细胞(Langerhans

cells, LCs) 和真皮树突状细胞(dermal dendritic cells, dDCs)。LCs 是表皮中主要的抗原呈递细胞,在表皮遇到抗原或其他刺激时,LCs 捕获并将其加工成抗原肽,随后从皮肤迁移至引流淋巴结<sup>[14]</sup>。表皮层中 LCs 捕获的抗原主要产生 Th2 应答,可恢复 Th1/Th2 的平衡失调,对治疗 Th1 型 ADs 具有潜在优势。在正常情况下 LCs 可以协调免疫耐受并防止不必要的免疫激活,但是当皮肤被感染或受损时,它将激活 T 淋巴细胞以产生适应性免疫反应,如微针刺入皮肤能诱导 LCs 的大量聚集,使机体自身持续发挥免疫效应<sup>[23]</sup>。dDCs 则主要存在于真皮中,可识别入侵的抗原并将其呈递至引流淋巴结中的免疫细胞。在感染、过敏原暴露等情况下,dDCs 可通过分泌趋化因子募集记忆 T 细胞<sup>[24]</sup>。在 DCs 分化、成熟、迁移和活化过程中存在各种分子的参与,这些分子已成为治疗 ADs 的潜在靶标<sup>[25]</sup>。比如 IL-17A 可诱导 DCs 的分化成熟并促进 DCs 的长期存活,而 IL-17 阻断剂对于银屑病、MS 等多种 ADs 均有治疗效果<sup>[26]</sup>。

### 2.3 皮肤驻留 T 细胞(skin-resident T cells)

皮肤驻留 T 细胞的数量是循环 T 细胞数量的 2 倍<sup>[27]</sup>,大多数皮肤驻留 T 细胞是驻留记忆 T 细胞,属于非循环记忆 T 细胞,其在外周组织中存在很长时间,免疫系统可以将记忆 T 细胞分布到组织中,并且拥有几乎等量的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞<sup>[28]</sup>。组织驻留记忆 T 细胞失调是导致人类自身免疫和炎症性疾病的主要原因之一<sup>[29]</sup>。正常皮肤中驻留的 T 细胞有 5% ~ 10% 是表达 FOXP3<sup>+</sup> 的 Tregs 细胞,FOXP3<sup>+</sup> 功能的紊乱将导致严重的 ADs<sup>[30]</sup>。Tregs 细胞和 APC 共同作用可控制不必要的自身免疫和炎症反应,防止 ADs 的产生,并有助于解决皮肤炎症<sup>[27]</sup>。

皮肤是组织特异性免疫反应的窗口,合理运用皮肤的自然免疫环境提高 TDDS 的治疗效果并增强 ADs 相关细胞因子的靶向性,这对于 ADs 的预防和治疗具有重要意义。

由于 ADs 的治疗过程是漫长的,给药方式还需具有长期治疗的可操作性和便捷性,常规的口服和注射途径均存在固有局限性(表 1)。而 TDDS 不受食物和肠胃问题影响,可以避免传统口服给药带来的肝脏首过效应。针对传统注射具有高度依赖医护人员和一旦进入体内无法逆转的两大缺点,TDDS 无需专业人员操作,可随时中止给药,极大程度提高了患者的依从性<sup>[31]</sup>。TDDS 打破了传统给药的局限性,从而在 ADs 的治疗中具有广阔的适用范围和应用前景。

表 1 自身免疫性疾病(ADs)药物的给药途径比较

给药途径	优点	缺点
口服	顺应性好,操作便捷,生产成本低。	存在首过效应,生物利用度低。
注射	剂量准确,起效迅速。	操作需专业性,生产成本低,血药浓度波动大,不适合长期给药。
透皮	简单安全,可自主给药,随时终止给药,顺应性好;避免胃肠道副作用,避免首过效应。	透皮渗透率限制,局部刺激。

### 3 TDDS 在 ADs 中的应用

ADs 作为临床难治性疾病,其给药难点在于减轻患者不良反应的同时增加药物在病灶部位的聚集,目前治疗药物和给药方式仍在不断发展中,功效和安全并存的药物与便携的

给药方法是未来的主要需求方向。而 TDDS 在实现自主给药的同时,又避免了口服引起的胃肠道不良影响和首过效应。角质层的屏障特性是药物透皮进入皮肤的重大障碍,随着渗透促进剂<sup>[32]</sup>、电穿孔<sup>[33]</sup>、离子电渗疗法<sup>[34]</sup>、超声<sup>[35]</sup>和

微针<sup>[36]</sup>等新型 TDDS 技术的出现,大大增强了药物透皮递送能力,TDDS 逐渐成为最受欢迎的新型给药系统之一,大量负载治疗药物的新型透皮给药系统正在开发中(表 2)。

表 2 用于 ADs 治疗的透皮给药系统

ADs	递送药物	剂型
类风湿关节炎(RA)	蜂毒肽	可溶性微针 <sup>[37]</sup>
	布洛芬	纳米凝胶 <sup>[38]</sup>
	甲氨蝶呤	水凝胶 <sup>[39]</sup>
1 型糖尿病(T1D)	胰岛素	水凝胶微针 <sup>[40]</sup>
		聚合物薄膜 <sup>[41]</sup>
		脂质体凝胶 <sup>[42]</sup>
		离子电渗驱动多孔微针 <sup>[43]</sup>
		葡萄糖响应型微针 <sup>[44]</sup>
多发性硬化症(MS)	胰岛素/胰高血糖素	植入式粉末微针 <sup>[45]</sup>
		双重葡萄糖响应型微针 <sup>[46]</sup>
		离子电渗疗法-微针 <sup>[47]</sup>
		可溶性微针 <sup>[48]</sup>
		可溶性微针 <sup>[49]</sup>
银屑病	姜黄素	多糖水凝胶 <sup>[50]</sup>
		微乳凝胶 <sup>[51]</sup>
		离子电渗法 <sup>[52]</sup>
		可溶性微针 <sup>[53]</sup>
		可溶性微针 <sup>[54]</sup>
白癜风	黄芩苷、黄连素	超变形囊泡 <sup>[55]</sup>
		超声介导的分散体 <sup>[56]</sup>
雷诺现象	硝酸益康唑	可溶性微针 <sup>[57]</sup>
特异性皮炎	聚谷氨酸	可溶性微针 <sup>[57]</sup>

### 3.1 RA

RA 是以关节滑膜慢性炎症为表现的 ADs,病理特征为关节局部血管增生及滑膜的炎性增生,导致的关节功能障碍<sup>[58]</sup>。在遗传和环境的共同作用下,RA 患者体内的免疫平衡遭到破坏,B 细胞、T 细胞、树突状细胞、滑膜成纤维细胞及破骨细胞等的高度活化和浸润导致滑膜微环境发生变化,而造成滑膜软骨等组织器官出现病理改变。改善病情的抗风湿药物和非甾体抗炎药是治疗 RA 的一线药物,通常为口服给药,易表现出各种难以避免的毒副作用,如胃肠道出血、高血压甚至是恶性肿瘤风险。

TDDS 可将药物输送到病灶部位正下方的目标组织中,使局部的药物浓度得到增加,现已成为治疗 RA 的有效途径<sup>[59]</sup>。Qindeel 等<sup>[39]</sup>为改善口服甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)存在血浆半衰期短、生物利用度低等情况,制备了基于二聚己内酯聚乙二醇的纳米胶束负载 MTX,随后将其装入卡波姆水凝胶透皮治疗 RA,并利用桉树油等天然渗透增强剂显著改善了载体系统的经皮渗透性。在血浆半衰期方面,经水凝胶透皮释放的 MTX 比口服游离 MTX 高出 4.34 倍,水凝胶透皮治疗后关节肿胀度及临床评分均显著优于口服途径。Tekko 等<sup>[40]</sup>采用聚乙烯醇/聚乙烯吡咯烷酮作为材料制备水凝胶微针,并装载贮液器以透皮递送 MTX,此系统不仅解决了传统透皮系统易受到物理化学性质影响和皮肤角质层障碍所致的渗透率低等问题,贮液器的存在也使其具备了在 24 h 内连续经皮递送 MTX 的能力,并避免了血药浓度“峰谷效应”,减少了口服和皮下给药的副作用,以更安全有效的递送方式治疗 RA。

### 3.2 T1D

T1D 是一种由 T 细胞介导,破坏胰岛 β 细胞导致胰岛素分泌不足引起的 ADs。通过识别与 HLA-1 相关的抗原自身肽,活化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞会回到胰岛裂解 β 细胞,且从先天免疫细胞中释放的促炎性细胞因子和活性氧将进一步加剧 β 细胞的破坏<sup>[60]</sup>。外源性胰岛素仍是治疗 T1D 的一线药物,经皮递送以实现胰岛素的缓控释和非侵入性给药现已成为替代传统注射治疗糖尿病的有效疗法<sup>[61]</sup>。胰岛素作为高分子蛋白质类药物,在皮肤内的被动转运效率受限,而微针这一物理促渗技术的出现,实现了多肽、蛋白质、纳米颗粒的高效经皮递送。考虑到给药频率过高或剂量计算错误导致胰岛素过量造成致命的低血糖,以及胰岛素供应不足而无法有效调节 T1D 患者的血糖水平等现实医疗风险。Wang 等<sup>[46]</sup>开发了胰岛素/胰高血糖素血糖响应型控释微针透皮贴片,避免了患者因剂量调控不准、生活方式改变等原因所带来的低血糖隐患和繁杂的血糖监测,有望充当外部“胰岛”以实现血糖水平的精准调控。

另外,将胰岛素作为靶抗原的抗原特异性免疫疗法是治疗 T1D 的理想策略<sup>[62]</sup>。Zhao 等<sup>[63]</sup>将胰岛素原肽载入微针治疗非肥胖糖尿病小鼠模型,与常规的注射给药相比,通过微针递送可延长其在体内的滞留时间并增强抗原呈递以更低的用药剂量取得了更好、更持久的免疫耐受效果。

### 3.3 MS

MS 是一种中枢神经系统的炎症性、脱髓鞘性 ADs,可导致严重的神经功能障碍<sup>[64]</sup>。抗原特异性免疫耐受治疗是在不干扰整个免疫系统稳态的情况下,选择性地诱导机体自身免疫耐受,可以减少抗原介导的破坏性反应,同时保留保护性免疫,对保护患者安全性、特异性治疗 MS 具有重要意义<sup>[65]</sup>。

通常,MS 患者存在吞咽困难、神经痛、牙龈发炎和口干等症状,严重者可因严重的周围神经外伤而处于昏迷状态<sup>[66]</sup>,大大降低了患者对口服药物的依从性。髓磷脂肽作为自身抗原对 MS 患者具有免疫调节的潜力,由于肽在高温、光照等条件下的不稳定性以及蛋白水解酶的消化,导致其在给药途径上面临极大困难。Jurzyńczyk 等<sup>[67]</sup>对 3 种髓磷脂肽进行了为期 1 年的双盲实验,表明髓磷脂肽经皮输送会激活皮肤中的 LCs 细胞,并在局部淋巴结中诱导 DCs 的独特亚群,从而显著降低 MS 患者的临床指标。Pires 等<sup>[49]</sup>通过微针经皮传递髓磷脂肽以诱导对 MS 的免疫耐受,开发了 1 种基于微针负载免疫调节肽的 MS 抗原特异性疗法,产生了与传统疫苗注射相似的阳性结果。尽管抗原特异免疫耐受在治疗 MS 方面已有可喜的进展,但是 MS 相关的抗原种类繁多,如何选择特异性的理想靶抗原是当前面临的主要挑战<sup>[68]</sup>。

### 3.4 银屑病(psoriasis)

银屑病是一种免疫介导的皮肤慢性炎症性疾病,通常以红斑、鳞屑和皮肤增厚为主要特征,对患者的生活质量产生严重的负面影响<sup>[69]</sup>。银屑病的发病机制主要涉及免疫

功能障碍引起的角质形成细胞异常增殖和分化<sup>[70]</sup>。目前,各种类型的纳米载体联合经皮递送已被广泛应用于治疗银屑病,通过减少给药剂量和频率从而降低剂量依赖性并增强疗效,以此克服常规制剂的局限性<sup>[71]</sup>。Wan 等<sup>[54]</sup>将负载 CRISPR-Cas9 核糖核蛋白的纳米复合物和负载地塞米松的纳米粒同时装入可溶性微针实现透皮递送,以透明质酸和胶原蛋白三肽作为基质材料所制备的微针不仅具有良好的生物相容性,而且有利于病变皮肤的组织修复。基于 CRISPR-Cas9 的基因组编辑可精确靶向炎症小体 *NLRP3* 基因组位点来下调 *NLRP3* 的表达,微针辅助皮下基因编辑成功抑制了各种异常的先天性和适应性免疫反应,以缓解炎症性皮肤病的典型症状,同时降低了免疫相关细胞的糖皮质激素耐药性。

### 3.5 其他 ADs

白癜风(vitiligo)是一种慢性 ADs,因黑色素细胞的选择性破坏而导致皮肤上的色素斑脱落所致<sup>[72]</sup>。纳米技术已被广泛用于增强药物的透皮递送以治疗白癜风,包括脂质载体、微乳液、纳米囊泡等。Mir-Palomo 等<sup>[55]</sup>通过超变形囊泡有效传递生物活性分子达到皮内,促进其与皮肤免疫细胞的相互作用,显示出其作为治疗白癜风佐剂的潜力。

雷诺现象(Raynaud's phenomenon, RP)是常常伴随 ADs 出现的手指可逆性血管痉挛,目前的治疗主要以口服血管扩张剂为主,但常伴有心悸、恶心、头晕、头痛等明显的副作用,开发不引起全身性血管舒张的局部疗法已成为新趋势<sup>[73]</sup>。为减轻市售硝酸益康唑(econazole nitrate, EN)乳膏红斑、皮疹、刺激等不良反应,Daftardar 等<sup>[56]</sup>制备 EN 分散体,并利用超声辅助透皮给药,分散体[(透皮率(7.10 ± 0.16)%]与乳膏[透皮率(1.16 ± 0.36)%]相比,大大提高了药物经皮渗透率,有望成为替代传统乳膏剂型的新型给药方式。

特异性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种复杂的炎症性皮肤病,起源于遗传和环境因素相互作用导致的表皮屏障完整性改变<sup>[74]</sup>。外用皮质类固醇常用于治疗 AD,但长期使用可能会导致皮肤萎缩、感染甚至恶性肿瘤等风险。Chen 等<sup>[57]</sup>使用聚谷氨酸作为透皮免疫调节剂,通过微针递送有效抑制了小鼠模型中 AD 样皮肤病变的发展。

## 4 总结与展望

笔者总结了透皮给药系统在 ADs 中的研究和应用进展。皮肤的天然免疫环境使 TDDS 在 ADs 的预防和治疗中占有独特优势,随着微针等新型技术的快速发展,TDDS 在 ADs 治疗方面的研究应用也越来越受青睐。

鉴于 ADs 的发病机制十分复杂,针对 ADs 的治疗普遍会在全身范围内抑制免疫反应。目前基于受体靶向的药物递送策略开始被用于治疗 ADs,而皮肤中参与 ADs 发展的各类细胞因子均为潜在靶标,因此,TDDS 有望成为实现靶向安全治疗 ADs 的有效途径。但目前仍存在一些尚未解决的问题:皮肤的屏障功能因种族、年龄和身体部位的不同而有着差异性,特别是 ADs 病灶部位的皮肤还拥有专属特性,

如银屑病存在鳞屑、皮肤增厚等症状,这对 TDDS 如何体现高通用性带来了不小的挑战;微针等新型技术常被用于增强药物对皮肤的渗透效率,但实际透皮的药量存在不确定性、皮内药动学过程尚不明确等问题也亟待解决。在生物学、化学、医学、机械及信息等多学科交叉融合背景下,TDDS 技术正以前所未有的发展速度不断精进提升,尤其当人工智能赋能个性化精准治疗,更将颠覆人们对传统经皮给药的认知。

## REFERENCES

- [1] KHAN H, SUREDA A, BELWAL T, *et al.* Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(7):647-657.
- [2] CONRAD N, VERBEKE G, MOLENBERGHS G, *et al.* Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK[J]. *Lancet*, 2022, 400(10354):733-743.
- [3] LI P, ZHENG Y, CHEN X. Drugs for autoimmune inflammatory diseases: from small molecule compounds to anti-TNF biologics[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:460. DOI: 10.3389/fphar.2017.00460.
- [4] FLOREANI A, LEUNG P S C, GERSHWIN M E. Environmental basis of autoimmunity[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(3):287-300.
- [5] HERRATH M G, FUJINAMI R S, WHITTON J L. Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2003, 1(2):151-157.
- [6] KAMALI A N, NOORBAKHS S M, HAMEDIFAR H, *et al.* A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders[J]. *Mol Immunol*, 2019, 105(11):107-115.
- [7] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):283-297.
- [8] WU B, WAN Y. Molecular control of pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106187. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106187.
- [9] SCHEINECKER C, GÖSCHL L, BONELLI M. Treg cells in health and autoimmune diseases; new insights from single cell analysis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110:102376. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102376.
- [10] EGGENHUIZEN P J, NG B H, OOI J D. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7015. DOI:10.3390/ijms21197015.
- [11] CHEN Y, LI S, HUANG R, *et al.* Comprehensive meta-analysis reveals an association of the *HLA-DRB1* \*1602 allele with autoimmune diseases mediated predominantly by autoantibodies[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(6):102532. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102532.
- [12] KARAGIANNI P, TZIOUFAS A G. Epigenetic perspectives on systemic autoimmune disease [J]. *J Autoimmun*, 2019, 104:102315. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102315.
- [13] WANG C. Skin-associated lymphoid tissue could be a sign of systemic disease[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(1):233. DOI: 10.1111/bjd.19881.
- [14] KARANDE P, MITRAGOTRI S. Transcutaneous immunization: an overview of advantages, disease targets, vaccines, and delivery technologies[J]. *Ann Rev Chem Biomol Eng*, 2010, 1:175-201.

- [15] DI MEGLIO P, PERERA GAYATHRI K, NESTLE FRANK O. The multitasking organ: recent insights into skin immune function [J]. *Immunity*, 2011, 35(6):857-869.
- [16] BIANCHI M. DAMPS, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):1-5.
- [17] KLICZNIK M M, SZENES-NAGY A B, CAMPBELL D J, *et al.* Taking the lead-how keratinocytes orchestrate skin T cell immunity[J]. *Immunol Lett*, 2018, 200:43-51.
- [18] GALLEGOS-ALCALA P, JIMENEZ M, CERVANTES-GARCIA D, *et al.* The keratinocyte as a crucial cell in the predisposition, onset, progression, therapy and study of the atopic dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10661. DOI: 10.1111/bjld.19881.
- [19] SHEN YC F X, WANG F, CHEN G. Advances in dendritic cell-based vaccine delivery[J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56(9):2485-2494.
- [20] OHNMACHT C, PULLNER A, KING S B S, *et al.* Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(3):549-559.
- [21] COUTANT F, MIOSSEC P. Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: distinct and overlapping profiles[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(12):703-715.
- [22] MORANTE-PALACIOS O, FONDELLI F, BALLESTAR E, *et al.* Tolerogenic Dendritic Cells in Autoimmunity and Inflammatory Diseases[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(1):59-75.
- [23] DECKERS J, HAMMAD H, HOSTE E. Langerhans cells: sensing the environment in health and disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(93). DOI: 10.3389/fimmu.2018.00093.
- [24] SUMPTER T L, BALMERT S C, KAPLAN D H. Cutaneous immune responses mediated by dendritic cells and mast cells [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(1):e123947.
- [25] SCHETT G, ELEWAUT D, MCINNES I B, *et al.* How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy[J]. *Nat Med*, 2013, 19(7):822-824.
- [26] THOMAS R. Dendritic cells and the promise of antigen-specific therapy in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(1):204. DOI: 10.1186/ar4130.
- [27] CLARK R A. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(2):362-370.
- [28] ZHAO Z, UKIDVE A, DASGUPTA A, *et al.* Transdermal immunomodulation: principles, advances and perspectives [J]. *Adv Drug Deliv*, 2018, 127:3-19.
- [29] CLARK R A. Resident memory T cells in human health and disease[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(269):261-269.
- [30] ONO M. Restoring control over autoimmunity by inducing Foxp3 [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9):1080-1082.
- [31] MARWAH H, GARG T, GOYAL A K, *et al.* Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2):564-578.
- [32] LIU X, QUAN P, LI S, *et al.* Time dependence of the enhancement effect of chemical enhancers: Molecular mechanisms of enhancing kinetics[J]. *J Controlled Release*, 2017, 248:33-44.
- [33] YANG G, ZHANG Y, GU Z. Punching and electroporation for enhanced transdermal drug delivery [J]. *Theranostics*, 2018, 8(13):3688-3690.
- [34] AN Y H, LEE J, SON D, *et al.* Facilitated transdermal drug delivery using nanocarriers-embedded electroconductive hydrogel coupled with reverse electrodialysis-driven iontophoresis[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4):4523-4535.
- [35] SEAH B, TEO B. Recent advances in ultrasound-based transdermal drug delivery [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13(1):7749-7763.
- [36] SABRI A H, 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*, 2020, 153:195-215.
- [37] DU G, HE P, ZHAO J, *et al.* Polymeric microneedle-mediated transdermal delivery of melittin for rheumatoid arthritis treatment [J]. *J Controlled Release*, 2021, 336:537-548.
- [38] KHAN D, QINDEEL M, AHMED N, *et al.* Development of an intelligent, stimuli-responsive transdermal system for efficient delivery of Ibuprofen against rheumatoid arthritis [J]. *Int J Pharm*, 2021, 610:121242. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121242.
- [39] QINDEEL M, KHAN D, AHMED N, *et al.* Surfactant-free, self-assembled nanomicelles-based transdermal hydrogel for safe and targeted delivery of methotrexate against rheumatoid arthritis [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4):4662-4681.
- [40] TEKKO I A, CHEN G, DOMINGUEZ-ROBLES J, *et al.* Development and characterisation of novel poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl pyrrolidone)-based hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced and sustained transdermal delivery of methotrexate [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586:119580. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119580.
- [41] NORBERG A B, MARTINS C C, CERVI V F, *et al.* Transdermal release of methotrexate by cationic starch/poly(vinyl alcohol)-based films as an approach for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Int J Pharm*, 2022, 611:121285. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.121285.
- [42] SHEN Q, TANG T, HU Q, *et al.* Microwave hyperthermia-responsive flexible liposomal gel as a novel transdermal delivery of methotrexate for enhanced rheumatoid arthritis therapy [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(24):8386-8395.
- [43] LI Y, YANG J, ZHENG Y, *et al.* Iontophoresis-driven porous microneedle array patch for active transdermal drug delivery [J]. *Acta Biomater*, 2021, 121:349-358.
- [44] 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.
- [45] KIM S, YANG H, EUM J, *et al.* Implantable powder-carrying microneedles for transdermal delivery of high-dose insulin with enhanced activity [J]. *Biomaterials*, 2020, 232:119733. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119733.
- [46] WANG Z, WANG J, LI H, *et al.* Dual self-regulated delivery of insulin and glucagon by a hybrid patch [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(47):29512-29517.
- [47] JUNAID M S A, BANGA A K. Transdermal delivery of baclofen using iontophoresis and microneedles [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(3):84. DOI: 10.1208/s12249-022-02232-w.
- [48] YANG Y, SONG W, WANG N, *et al.* Tip-concentrated microneedle patch delivering everolimus for therapy of multiple sclerosis [J]. *Biomater Adv*, 2022, 135:212729. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.212729.
- [49] PIRES L R, AMADO I R, GASPAR J. Dissolving microneedles for the delivery of peptides-towards tolerance-inducing vaccines [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586:119590. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119590.
- [50] BOSCARIOL R, CAETANOÉ A, GROTO D, *et al.* Transdermal permeation assays of curcumin aided by CAGE-IL: *in vivo* control of psoriasis [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4):779. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040779.
- [51] HE E, LI H, LI X, *et al.* Transdermal delivery of indirubin-loaded microemulsion gel: preparation, characterization and anti-psoriatic activity [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3798. DOI: 10.

- 3390/ijms23073798.
- [52] FUKUTA T, OSHIMA Y, MICHIE K, *et al.* Non-invasive delivery of biological macromolecular drugs into the skin by iontophoresis and its application to psoriasis treatment [J]. *J Controlled Release*, 2020, 323:323-332.
- [53] TEKKO I A, PERMANA A D, 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. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105469.
- [54] WAN T, PAN Q, PING Y. Microneedle-assisted genome editing: a transdermal strategy of targeting NLRP3 by CRISPR-Cas9 for synergistic therapy of inflammatory skin disorders [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(11):eabe2888. DOI: 10.1126/sciadv.abe2888.
- [55] MIR-PALOMO S, NÁCHER A, OFELIA VILA BUSÓ M A, *et al.* Baicalin and berberine ultradeformable vesicles as potential adjuvant in vitiligo therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 175:654-662.
- [56] DAFTARDAR S, BAHL D, BODDU S H S, *et al.* Ultrasound-mediated topical delivery of econazole nitrate with potential for treating Raynaud's phenomenon [J]. *Int J Pharm*, 2020, 580:119229. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119229.
- [57] CHEN M C, CHEN C S, WU Y W, *et al.* Poly- $\gamma$ -glutamate microneedles as transdermal immunomodulators for ameliorating atopic dermatitis-like skin lesions in Nc/Nga mice [J]. *Acta Biomater*, 2020, 114:183-192.
- [58] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2016, 388(10055):2023-2038.
- [59] QINDEEL M, ULLAH M H, FAKHAR UD D, *et al.* Recent trends, challenges and future outlook of transdermal drug delivery systems for rheumatoid arthritis therapy [J]. *J Controlled Release*, 2020, 327:595-615.
- [60] DIMEGLIO L A, EVANS-MOLINA C, ORAM R A. Type 1 diabetes [J]. *Lancet*, 2018, 391(10138):2449-2462.
- [61] ZHANG Y, YU J, KAHKOSKA A R, *et al.* Advances in transdermal insulin delivery [J]. *Adv Drug Deliv*, 2019, 139:51-70.
- [62] HIRSCH D L, PONDA P. Antigen-based immunotherapy for autoimmune disease: current status [J]. *Immunotargets Ther*, 2015, 4(16):1-11.
- [63] ZHAO X, BIRCHALL J C, COULMAN S A, *et al.* Microneedle delivery of autoantigen for immunotherapy in type 1 diabetes [J]. *J Controlled Release*, 2016, 223:178-187.
- [64] LU L, QI S, CHEN Y, *et al.* Targeted immunomodulation of inflammatory monocytes across the blood-brain barrier by curcumin-loaded nanoparticles delays the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Biomaterials*, 2020, 245:119987. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119987.
- [65] VAN BRUSSEL I, LEE W P, ROMBOUTS M, *et al.* Tolerogenic dendritic cell vaccines to treat autoimmune diseases: can the unattainable dream turn into reality? [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(2):138-150.
- [66] COVELLO F, RUOPPOLO G, CARISSIMO C, *et al.* Multiple sclerosis: impact on oral hygiene, dysphagia, and quality of life [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(11):3979. DOI: 10.3390/ijerph17113979.
- [67] JURYN CZYK M, WALCZAK A, JUREWICZ A, *et al.* Immune regulation of multiple sclerosis by transdermally applied myelin peptides [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(5):593-601.
- [68] DERDELINCKX J, CRAS P, BERNEMAN Z N, *et al.* Antigen-specific treatment modalities in MS: the past, the present, and the future [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(10):624685. DOI: 10.3389/fimmu.2021.624685.
- [69] BOEHNCKE W H, SCHÖN M P. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9997):983-994.
- [70] SRIVASTAVA A K, CHAND YADAV T, KHERA H K, *et al.* Insights into interplay of immunopathophysiological events and molecular mechanistic cascades in psoriasis and its associated comorbidities [J]. *J Autoimmun*, 2021, 118:102614. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102614.
- [71] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(19):1945-1960.
- [72] EZZEDINE K, ELEFTHERIADOU V, WHITTON M, *et al.* Vitiligo [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988):74-84.
- [73] HERRICK A L. Raynaud's phenomenon [J]. *J Scleroderma Related Disorders*, 2019, 4(2):89-101.
- [74] SROKA-TOMASZEWSKA J, TRZECIAK M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):4130. DOI: 10.3390/ijms22084130.

(收稿日期:2022-07-27)