综述

微针递药系统治疗多种皮肤病的研究进展

魏 微[1]，赵 锋[1*]，马银玲[1,2]，鲍亚然[1]，杜 青[1*]
（1. 河北医科大学药学院药剂学教研室，河北石家庄 050017；2. 河北省人民医院药学部，河北石家庄 050051）

摘要：微针技术在皮肤病治疗中有独特的应用前景，具有自我给药、无痛微创、药物直达病灶、可控释药等特点，是皮肤治疗领域的研究热点，治疗优势明显。本综述着重介绍了微针在皮肤色斑、皮肤瘢痕、银屑病、皮肤损伤、皮癣等疾病的国内外治疗中的研究进展，并从药物、微针材料、疗效评价等方面详细论述，以期为皮肤病的治疗研究提供参考。

关键词：微针；经皮递药；皮肤病；微创治疗；治疗评价
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)05-0645-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.007

Research Progress of Microneedle Drug Delivery Systems in Treatment of Various Skin Diseases

WEI Wei[1], ZHAO Feng[1*], MA Yinling[1,2], BAO Yaran[1], DU Qing[1*]
(*1. Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017;*
2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051)

ABSTRACT: Featured by self-administration, painless and minimally invasive surgery, direct drug delivery to the nidus, and controllable drug release, the microneedle technique enjoys a unique application prospect in treating dermatoses. Hence, it has become a research hotspot in dermatologic therapy and shows obvious therapeutic advantages. This review focuses on introducing the progress of researches at home and abroad on the treatment of hyperpigmentation, cicatrix, psoriasis, skin injury and tinea by microneedles, and further elaborates the perspectives of medicines, microneedle materials, and evaluations on therapeutic effects to provide a reference for skin disease treatment research.

Key Words: microneedle; transdermal drug delivery; skin disease; minimally invasive therapy; treatment evaluation

皮肤病是影响 30%～70%人口的常见疾病之一[1]，可发生在各个年龄段人群；多达 1 000 多种皮肤病或与皮肤病相关的疾病在国际疾病分类标准编码（ICD-10）中被列出。严重皮肤病可致身体残疾甚至死亡[2]。炎症期皮损的变化可分为急性期、亚急性期和慢性期，其中慢性皮肤病具有病情迁延、反复、用药时间长等特点，导致患者用药依从性差或无规律、滥用药物，影响临床疗效[3—4]。此外，与皮肤病相关的治疗费用远超过其他疾病，如糖尿病和心血管疾病等[1]。HAY 等在 2010 年进行了全球皮肤病费用研究，指出皮肤病在全球健康费用排名中位于第 18 位[2]。另有研究表明，一些患有常见皮肤病的成年患者有抑郁、焦虑的倾向，甚至会产生自杀的念头[5]。尽管皮肤病对人的心理和社会的影响程度如此令人担忧，但人们对皮肤病的关注依旧较少。

收稿日期：2021-09-23
基金项目：河北省自然科学基金项目（H2020206451、H2020307043）、河北省卫生厅医学科学研究重点课题(20170472)
作者简介：魏 微(1994—)，女，硕士研究生，专业方向：透皮微针递药系统的设计与评价。
通信作者：赵 锋(1982—)，男，博士，讲师，从事靶向纳米递药系统的研究。
E-mail：zhaofeng-37@163.com
杜 青(1963—)，女，博士，教授，从事药物新剂型与新技术的研究。
E-mail：qingdu2002@sina.com

目前皮肤病的给药途径包括口服、注射和经皮递药[4]。其中，经皮递药可使药物透过皮肤进入体内[6]，在皮肤病治疗中备受关注。与口服给药相比，经皮递药避免了药物在胃肠道内的降解以及肝脏的首过消除作用[7]；与传统皮下注射给药相比，它避免了针头穿刺导致的疼痛、淤血、感染等[8]。经皮递药还可直接作用于皮损部位，应用方便，能提高患者的用药依从性[9]。然而，位于表皮最外层的角质层，具有独特的脂质层状结构，内含角质细胞、毛囊和皮脂腺，其紧密排列的特性使药物不易渗透通过皮肤，因此角质层是药物透皮的主要屏障，阻碍了治疗剂量药物的有效渗透[1,8]。基于此，利用渗透促进剂或物理增强技术来改善药物递送效率是经皮递药系统的重要研究方向，其中关于微针的研究尤其引人注目。

微针于 1976 年问世，早期主要应用于辅助药物输送[10]，通常由多个高度 <2 000 μm 的微观突起组成[11]。DONNELLY 等研究表明，与皮下注射相比，微针穿刺后并未观测到微生物透过表皮，降低了皮肤或全身感染的可能性[12]。因微针尺寸小，降低了对皮肤的损害[13]。且微针穿刺皮肤后可帮助药物扩散到真皮微循环，最终可到达体循环[14]。由此可见，透皮给药系统可产生局部或全身治疗作用。同时，由于微针可直接作用于病变部位，在一定程度上降低了给药剂量，可避免药物过量所导致的不良反应。目前，微针已被广泛用于疾病的长期治疗、免疫生物给药、疾病诊断等研究中[10]。本研究综述了微针治疗常见皮肤病的研究进展，以下将按照疾病类别分别阐述。

1　色斑

色斑是一种常见的皮肤病，发病机制复杂多样，已知主要原因为黑色素合成过多，在皮肤中分散不均[15]。此外，有研究显示一些皮肤用药也会诱发色斑[16]，如黄褐斑、雀斑等。解决该问题的主要策略是抑制酪氨酸酶活性或减少黑色素合成中的氧化[15]。传统的治疗方法包括激光治疗、化学脱色等，但不良反应较多且患者依从性差[17]。目前研究显示，化妆品中使用的多种活性物质，如 α- 熊果苷、维生素 C 等成分对色斑有一定的治疗作用[18]。LEE 等首先利用振动微针来促进维生素 C 的经皮渗透，并证明振动微针可促进维生素 C 的皮肤渗透性[19]。

随后，AUNG 等制备了载 α- 熊果苷的可溶性微针贴剂[20]。以羧甲纤维素（CMC）、羟丙甲纤维素（HPMC）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、甲基乙烯基醚 - 马来酸酐共聚物（Gantrez^{TM} S-97）等为辅料，制备了 α- 熊果苷可溶性微针；与凝胶剂相比，该微针显著提高了 α- 熊果苷的皮肤渗透性。HPMC/PVP 微针组的新生猪皮肤中 α- 熊果苷含量为 312.23 μg（为该微针中 α- 熊果苷含量的 5.44%），而凝胶剂组皮肤中 α- 熊果苷的含量为 115.78 μg（为凝胶剂中 α- 熊果苷含量的 0.21%）。Gantrez^{TM} S-97 微针组皮肤中 α- 熊果苷的含量为 107.76 μg（为该微针中 α- 熊果苷含量的 1.87%）；凝胶剂组为 57.95 μg（为凝胶剂中 α- 熊果苷含量的 0.1%）。这些差异表明，该可溶性微针是能将 α- 熊果苷输送到皮肤内的一种有效递药方式。

WANG 等将 α- 熊果苷和维生素 C 混合，制备可溶性微针贴剂，研究其对紫外线诱导的着色褐色豚鼠的协同治疗作用，并测试了该微针中维生素 C 的稳定性[15]。结果表明，使用等比例 α- 熊果苷和维生素 C 混合制备的微针贴剂对豚鼠的黑色素合成和酪氨酸酶活性抑制作用较好，并且以透明质酸（HA）为辅料有助于提高 α- 熊果苷和维生素 C 的皮肤渗透性，同时增加维生素 C 的稳定性。

从微针预处理皮肤到可溶性载药微针的研究，从单一载药到协同应用，均证明了微针促进药物渗透的功能及应用的潜力。综上所述，微针技术为色斑的治疗提供了新的可能，并将在今后的治疗研究中发挥更大的作用。

2　瘢痕增生

瘢痕增生是由结缔组织中胶原蛋白比例异常引起的一种真皮良性纤维增生性现象，是皮肤愈合的一种方式[21—22]。每年有超过 1 亿患者因各种因素（如炎症后痤疮和创伤）而形成疤痕。有瘢痕组织的患者通常会出现瘙痒和疼痛症状，同时可能产生生理、审美、心理和社会障碍[23—24]。尽管目前有

手术切除、冷冻等治疗方式，但治疗时还会产生新的创伤，患者的依从性较低，且易复发[25]，因此迫切需要探索更优的方法来解决这些难题。

皮内注射氟尿嘧啶（5-FU）会不可避免地出现注射部位疼痛和色素沉着等不良反应。PARK 等以 CMC 为载体包载 5-FU，将制备的纳米粒涂覆在不锈钢微针上，结果显示该涂层微针具有足够的机械强度穿透猪皮肤，且能将纳米粒均匀分布在给药部位，增强载 5-FU 的 CMC 纳米粒对瘢痕增生成纤维细胞的抑制作用[26]。与皮内注射相比，该方法可局部给药，减轻不良反应和患者的痛苦。

在病变皮肤内反复注射皮质类固醇也是一种常用的治疗方案，然而患者依从性差阻碍了治疗。TAN 等设计了一种载氟羟氢化泼尼松的可溶性微针贴剂，用于瘢痕增生的治疗[27]。该微针贴剂每天使用 1 次，每次 2 min，连续治疗 4 周后，瘢痕增生平均体积由 117.6 mm^3 降至 108.5 mm^3。

EL-DOMYATI 等对 10 例痤疮后萎缩性瘢痕进行了研究，临床评估显示，微针治疗（即采用滚轮微针预处理瘢痕部位）在痤疮后萎缩性瘢痕、皮肤纹理和患者满意度的改善方面具有统计学意义[28]。SITOHANG 等进行了一项系统评价，共进行 9 项随机对照试验，结果显示微针作为单一或协同治疗痤疮后萎缩性瘢痕是有效的，并且耐受性较好[29]。以上均说明微针是治疗瘢痕的一种有效策略。

微针治疗瘢痕增生是一种简单、经济的方式，可在保持表皮完整、减少微生物侵入的前提下改善皮肤状态，但仍需要对更多患者进行更深入、长期的研究，并尝试使用不同类型微针以找到最佳治疗方案。

3 银屑病

银屑病是一种全身性、慢性、免疫介导的炎症性疾病，可与多种疾病并存，包括银屑病关节炎、炎症性肠道疾病、心血管疾病、糖尿病、感染和恶性肿瘤等[30]。患者通常表现为皮肤上有银色鳞片状红斑，而银屑病关节炎患者则表现为关节疼痛和畸形[31]。抑郁症是一种常见的严重精神障碍，主要特征是情绪低落或对活动失去兴趣，是导致功能性残疾和生活质量受损的重要原因，严重的可能会产生自杀念头。2019 年，HU 等报道银屑病患者抑郁症的患病率为 11.52%，而普通人群仅为 7.73%[32]，因此银屑病的治疗刻不容缓。

DU 等选择 HA 为基质材料，制备了载药量不同的甲氨蝶呤可溶性微针贴剂[33]。在小鼠银屑病样皮炎模型中，不同剂量组微针的治疗结果显示，小鼠耳肿胀及表皮增生的抑制作用和关键细胞因子［如白细胞介素（IL）-23、IL-27］的表达与药物剂量紧密相关。与口服相比，微针治疗可降低治疗所需的药物剂量，避免与药物过量相关的不良反应，由此表明甲氨蝶呤可溶性微针贴剂是一种有效、简便、安全的治疗银屑病的新技术。

YU 等制备了一种载他克莫司和双氯芬酸的分层可溶性微针贴剂，可特异性地将他克莫司和双氯芬酸递送至皮肤和关节腔，同时缓解因银屑病导致的皮肤和关节病变[34]。体外和体内皮肤渗透试验表明，微针中间部位可递送并使他克莫司滞留在 100 μm 深处的皮层，尖端则可将双氯芬酸送达 300 μm 深处，或输送至关节腔内。该微针不仅有效降低了银屑病的皮肤面积和严重程度指数评分，使增厚的表皮复原，而且通过减少关节肿胀、肌肉萎缩和软骨破坏，缓解了关节炎症状。

银屑病病因复杂，可能与遗传、环境、免疫、内分泌等多种因素有关，随着微针研究的深入，能为该疾病的治疗提供新的、方便的、有效的策略。

4 皮肤损伤

近年来，慢性创面和严重创面感染的发病率持续上升，而慢性伤口会出现组织坏死、pH 值升高等情况，阻碍生理愈合，给病原体的入侵和扩散提供有利环境，时常发生伤口感染。并且，在局部感染阶段易形成细菌生物膜。与游离细菌不同，生物膜是结构化的，通常附着在伤口上，被细胞外聚合物包围，不易受到人体免疫系统的影响，因此易表现出耐药性，是伤口愈合的另一大挑战[35]。

溶菌酶是一种天然酶，被认为是大多数哺乳动物先天免疫的一部分，因能降解细菌细胞壁中的肽聚糖导致细菌死亡，在增强伤口愈合方面显示出潜

力。PANDA 等设计了一种载溶菌酶的聚合物可溶性微针贴剂，该微针制备后 3 个月内仍可使溶菌酶保持完整性和稳定性 [36]。体外释放试验结果显示：使用 PVP 和 HA 为载药基质材料时，50%的溶菌酶在前 20 min 内释放，剩余药物在 2 h 内释放；使用聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物（PLGA）为基质材料时，30%的溶菌酶在 72 h 内持续、缓慢释放。使用溶壁微球菌细胞进行的酶促试验结果显示，溶菌酶 -HA 微针和溶菌酶 -PVP 微针（溶菌酶浓度均为 100 μg/ml）能在 60 s 内溶解 50%的细菌细胞，在 5 min 内完全溶解细胞，溶菌酶 -PLGA 微针组在 8 h 内可看到明显的细胞溶解。该微针的设计验证了经皮递送具有生物活性的溶菌酶的可行性。

PERMANA 等合成了含有绿茶提取物的银纳米粒，再将其载入壳聚糖修饰的聚己内酯微球中制备细菌响应型微球，以增强抵抗金黄色葡萄球菌（SA）和铜绿假单胞菌（PA）生物膜的效果 [37]。由于壳聚糖纳米粒表面带正电荷，生物膜胞外聚合物结构和细菌细胞壁带负电荷，因此能利用静电作用提高微球对皮肤感染创面的生物膜的靶向性，从而降低银纳米粒对其他细胞的毒性。该微球在没有细菌存在的情况下，只能释放 15%的银纳米粒，而在 SA 和 PA 存在下，几乎 100%的银纳米粒会被释放出来；若将该银纳米粒制备成乳膏后应用，48 h 内细菌的生物降解率仅为 50%，而将银纳米粒制成微球，24 h 内细菌的生物降解率可提高至 60%。研究者再将微球与微针相结合，制备了可溶性微针贴剂，大鼠皮肤生物膜体外模型的抗菌活性研究结果表明，载微球微针组给药后 60 h 内被消除的细菌生物量可达 100%，而乳膏组仅消除 11%，表明微针的应用能进一步提高伤口愈合的治疗效果。

ARSHAD 等以 HA 和 PVP 为基质，制备了载大环内酯类抗菌药（红霉素、阿奇霉素）的高分子微针贴剂 [38]。所制备的阿奇霉素微针贴剂对大肠埃希菌和 SA 的平均抑菌面积为阿奇霉素溶液的 90%，红霉素微针贴剂组则为 80%。与空白微针贴剂相比，分别经这 2 种载药微针贴剂治疗 5 d 后，大鼠皮肤标本组织学检查中仍清晰可见表皮、真皮层和皮下层，还可识别静脉、毛囊、皮脂腺、结缔组织等解剖结构。该研究结果表明所开发的微针贴都具有促进创面愈合和抗菌作用，安全性良好，有望更广泛地用于其他药物和伤口治疗。

微针递药系统对慢性伤口愈合具有积极影响。感染伤口愈合不良的一个原因是细菌形成了生物膜，不仅给病原体提供了良好的环境，也会显著降低患者的生活质量。局部应用抗菌药剂量不足易产生耐药，而抗菌药过量又会产生诸多不良反应。微针经皮递送系统通过局部给药，能增加给药部位的药物浓度，是合理使用抗菌药治疗皮肤感染的一种新策略。此外，微米级微针的阵列将降低治疗过程中皮肤再次损伤的概率，可无痛地将药物输送到目标部位，这使得微针经皮递送系统在未来的临床研究中还有更大的上升空间。

5　皮癣

在过去的 20 年中，真菌的易感性显著增加 [39]，在创伤性接种或血源性输入后尤为常见 [40]。皮癣可由念珠菌、马拉色菌等真菌引起，侵袭人体内的各种组织、器官，影响了全球 20%～25%的人口 [41]。由真菌引起的皮癣很难通过传统的局部给药方式治疗，因为药物很难穿透角质层，在感染部位的生物利用度低，并且不能长时间维持治疗浓度 [42]。因此，微针作为一种特殊的经皮递药方式已被广泛研究应用于对抗真菌感染。

PERMANA 等设计了一种伊曲康唑纳米晶并将其与微针结合，以克服传统剂型中伊曲康唑水溶性差和皮肤黏膜念珠菌病病变部位较深的问题 [43]。制备微针不会影响纳米晶的粒径大小，每贴载药量为（3.29±0.45）mg；离体猪皮肤试验结果显示，与含有该纳米晶的传统乳膏相比，微针组表皮层和真皮层的药物最大浓度为（543.46±187.12）和（1 973.12±323.34）μg·cm^{-3}，达峰时间分别为 2、3 h，均显著高于传统乳膏组（表皮层浓度为 50 μg·cm^{-3}，且未渗透到真皮层）。此外，猪皮肤体外真菌感染模型的抗真菌活性试验显示，该微针贴剂敷用 48 h 后，能杀灭 100%的真菌，高于乳膏组（82%）。因此，与乳膏组相比，微针组可提高对皮肤黏膜念珠菌病

的抗真菌治疗效率，也能减轻不良反应，是一种有潜力的给药方式。

人皮肤上天然存在枯草芽孢杆菌，它可从皮肤获取营养物质，持续产生和分泌多种潜在的抗真菌物质，这些物质可以直接与真菌细胞表面相关蛋白结合，破坏细胞膜。WANG 等以聚乙二醇二丙烯酸酯和聚乙烯醇（PVA）为基质，设计制备了一种包载枯草芽孢杆菌的多孔水凝胶微针贴剂，以有效治疗真菌感染[41]。枯草芽孢杆菌被固定在微针上，使用时不被皮肤吸收，使用后则可与微针一同被移除，因此使用该微针贴剂的细菌感染风险被降至较低水平。对该微针的横切面和纵切面进行免疫荧光成像，可见有大量带绿色荧光的活菌，证实了该细菌在微针制备过程中仍能保持活力。使用纸片扩散法评价该微针的体外抗真菌（白色念珠菌）能力，可以明显观察到抑菌带，并且没有观察到细菌逃逸。在小鼠皮肤真菌感染模型的体内评价试验中，该微针贴剂也显示出良好的抗菌活性，且表皮几乎没有炎症反应。该项研究表明了微针在真菌感染治疗中的重要应用价值，也提示微针有望用于除皮肤病以外其他疾病的治疗。

6 总结与展望

皮肤病在人群中普遍存在，可出现在全身各处，影响人类的生理和心理健康，人们越来越需要新的治疗策略来应对。微针的出现为皮肤病治疗提供了新方向，其特有的性质扩大了经皮给药的范围。本研究介绍了微针用于色斑、瘢痕增生、银屑病等皮肤病的治疗研究（表 1）。这些微针通过针尖穿透皮肤形成的微通道促进药物的经皮吸收，相对于乳膏等普通剂型增加了小分子和大分子药物的渗透性，可实现微创、简易的药物递送。现有的一些微针递药系统研究已初步验证了上述治疗优势，在一定程度上改善了患者的用药依从性，这将会为未来的皮肤病治疗开辟新的道路。

虽然目前看来，微针的应用被认为对疾病治疗、临床发展是有益的，但同时也存在诸多挑战。例如，如何在微针使用或从拔除到皮肤微孔自然愈合这一过程中最大限度避免微生物的侵袭、制成的微针如何贮存以使药物不发生降解等，这一系列的挑战有待于更多的探讨和研究。

致谢：河北医科大学大学生创新性实验计划项目（USIP2020050、USIP2020143）给予资助。

表 1 微针在不同皮肤病中的应用

Tab.1 Applications of Microneedles in Different Dermatoses

编号	微针类型	药物	基质材料	应用	参考文献
1	固体微针	5-FU	CMC	瘢痕增生	[26]
2	可溶性微针	α-熊果苷、维生素C	HA	色斑	[15]
3	可溶性微针	α-熊果苷	CMC、HPMC、PVP、Gantrez^{TM} S-97	色斑	[20]
4	可溶性微针	氟羟氢化泼尼松	HA	瘢痕增生	[27]
5	可溶性微针	甲氨蝶呤	HA	银屑病	[33]
6	可溶性微针	他克莫司、双氯芬酸	HA、葡聚糖、PVP、NIC	银屑病、关节炎	[34]
7	可溶性微针	溶菌酶	PVP、HA、PLGA	增强伤口愈合	[36]
8	可溶性微针	银纳米粒	PVA、PVP	增强伤口愈合	[37]
9	可溶性微针	伊曲康唑	PVA、PVP	皮藓	[43]
10	水凝胶微针	红霉素、阿奇霉素	HA、PVP	增强伤口愈合	[38]
11	水凝胶微针	枯草芽孢杆菌	聚乙二醇二丙烯酸酯、PVA	皮藓	[41]

参考文献：

[1] DASHT BOZORG B, BHATTACCHARJEE S A, SOMAYAJI M R, *et al*. Topical and transdermal delivery with diseased human skin: passive and iontophoretic delivery of hydrocortisone into psoriatic and eczematous skin [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(1): 197-212.

[2] HAY R J, JOHNS N E, WILLIAMS H C, *et al*. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, **134**(6): 1527-1534.

[3] 申国庆. 掌握多种差异性 合理使用皮肤外用药[J]. 药学与临床研究, 2015, **23**(6): 626-628.

[4] 何雪瑜, 许　珂, 陈慕刁, 等. 慢性皮肤病患者皮肤外用药使用知识和行为现状调查[J]. 广州医科大学学报, 2019, **47**(3): 176-178.

[5] DALGARD F J, GIELER U, TOMAS-ARAGONES L, *et al*. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological outpatients in 13 European countries [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, **135**(4): 984-991.

[6] SABRI A H, OGILVIE J, ABDULHAMID K, *et al*. Expanding the applications of microneedles in dermatology [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, **140**: 121-140.

[7] CARY J H, LI B S, MAIBACH H I. Dermatotoxicology of microneedles (MNs) in man [J]. *Biomed Microdevices*, 2019, **21**(3): 66-74.

[8] PURI A, NGUYEN H X, TIJANI A O, *et al*. Characterization of microneedles and microchannels for enhanced transdermal drug delivery [J]. *Ther Deliv*, 2021, **12**(1): 77-103.

[9] YANG D, CHEN M L, SUN Y, *et al*. Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases [J]. *Acta Biomater*, 2021, **121**: 119-133.

[10] YANG J, LIU X L, FU Y Z, *et al*. Recent advances of microneedles for biomedical applications: drug delivery and beyond [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(3): 469-483.

[11] VORA L K, MOFFATT K, TEKKO I A, *et al*. Microneedle array systems for long-acting drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **159**: 44-76.

[12] DONNELLY R F, SINGH T R R, ALKILANI A Z, *et al*. Hydrogel-forming microneedle arrays exhibit antimicrobial properties: potential for enhanced patient safety [J]. *Int J Pharm*, 2013, **451**(1/2): 76-91.

[13] KAISER P, WÄCHTER J, WINDBERGS M. Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, **11**(4): 1545-1567.

[14] YI X, WANG C Y, YU X, *et al*. Chitosan/zinc nitrate microneedles for bacterial biofilm eradication [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2020, **109**(6): 911-920.

[15] WANG Y S, YANG W H, GAO W, *et al*. Combination and efficiency: preparation of dissolving microneedles array loaded with two active ingredients and its anti-pigmentation effects on guinea pigs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **160**: 105749.

[16] 张楚晗, 刘笑芬, 张　菁, 等. 多黏菌素B诱发皮肤色素沉着的机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, **20**(3): 331-334.

[17] 杨　益, 刘　陶, 朱　姗, 等. 中药治疗皮肤色素沉着类疾病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, **22**(10): 115-119.

[18] COUTEAU C, COIFFARD L. Overview of skin whitening agents: drugs and cosmetic products [J]. *Cosmetics*, 2016, **3**(3): 27-43.

[19] LEE C A, BAEK J S, KWAG D G, *et al*. Enhancement of skin permeation of vitamin C using vibrating microneedles [J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2017, **25**(1): 15-20.

[20] AUNG N N, NGAWHIRUNPAT T, ROJANARATA T, *et al*. HPMC/PVP dissolving microneedles: a promising delivery platform to promote trans-epidermal delivery of alpha-arbutin for skin lightening [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **21**(1): 25.

[21] SALCIDO R S. The cicatrix: the functional stage of wound healing [J]. *Adv Skin Wound Care*, 2018, **31**(1): 581.

[22] CARMASSI M, ERAUD J, GONELLI D, *et al*. Keloid scars: a case series study [J]. *Ann Pathol*, 2015, **35**(2): 148-153.

[23] BAYAT A, MCGROUTHER D A, FERGUSON M W J. Skin scarring [J]. *BMJ*, 2003, **326**(7380): 88-92.

[24] LEE S S, YOSIPOVITCH G, CHAN Y H, *et al*. Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: a controlled study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **51**(6): 1002-1006.

[25] MARI W, ALSABRI S G, TABAL N, *et al*. Novel insights on understanding of keloid scar: article review [J]. *J Am Coll Clin Wound Spec*, 2016, **7**(1-3): 1-7.

[26] PARK J, KIM Y C. Topical delivery of 5-fluorouracil-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles using microneedles for keloid treatment [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, **11**(1): 205-213.

[27] TAN C W X, TAN W D, SRIVASTAVA R, *et al*. Dissolving triamcinolone-embedded microneedles for the treatment of keloids: a single-blinded intra-individual controlled clinical trial [J]. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2019, **9**(3): 601-611.

[28] EL-DOMYATI M, BARAKAT M, AWAD S, *et al*. Microneedling therapy for atrophic acne scars: an objective evaluation [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, **8**(7): 36-

42.

[29] SITOHANG I B S, SIRAIT S A P, SURYANEGARA J. Microneedling in the treatment of atrophic scars: a systematic review of randomised controlled trials [J]. *Int Wound J*, 2021, **18**(5): 577-585.

[30] TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN S M, *et al*. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, **76**(3): 377-390.

[31] GRIFFITHS C E, BARKER J N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis [J]. *Lancet*, 2007, **370**(9583): 263-271.

[32] HU S C, CHEN G S, TU H P. Epidemiology of depression in patients with psoriasis: a nationwide population-based cross-sectional study [J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, **99**(6): 530-538.

[33] DU H Y, LIU P, ZHU J J, *et al*. Hyaluronic acid-based dissolving microneedle patch loaded with methotrexate for improved treatment of psoriasis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(46): 43588-43598.

[34] YU K Y, YU X M, CAO S S, *et al*. Layered dissolving microneedles as a need-based delivery system to simultaneously alleviate skin and joint lesions in psoriatic arthritis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(2): 505-519.

[35] KAISER P, WÄCHTER J, WINDBERGS M. Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, **11**(4): 1545-1567.

[36] PANDA A, SHETTAR A, SHARMA P K, *et al*. Development of lysozyme loaded microneedles for dermal applications [J]. *Int J Pharm*, 2021, **593**: 120104.

[37] PERMANA A D, ANJANI Q K, SARTINI, *et al*. Selective delivery of silver nanoparticles for improved treatment of biofilm skin infection using bacteria-responsive microparticles loaded into dissolving microneedles [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, **120**: 111786.

[38] ARSHAD M S, ZAHRA A T, ZAFAR S, *et al*. Antibiofilm effects of macrolide loaded microneedle patches: prospects in healing infected wounds [J]. *Pharm Res*, 2021, **38**(1): 165-177.

[39] GUPTA M, GOYAL A K, PALIWAL S R, *et al*. Development and characterization of effective topical liposomal system for localized treatment of cutaneous candidiasis [J]. *J Liposome Res*, 2010, **20**(4): 341-350.

[40] GUÉGAN S, LANTERNIER F, ROUZAUD C, *et al*. Fungal skin and soft tissue infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, **29**(2): 124-130.

[41] WANG F Y, ZHANG X X, CHEN G P, *et al*. Living bacterial microneedles for fungal infection treatment [J]. *Research* (Wash D C), 2020, **2020**: 2760594.

[42] JAMALEDIN R, YIU C K Y, ZARE E N, *et al*. Advances in antimicrobial microneedle patches for combating infections [J]. *Adv Mater*, 2020, **32**(33): e2002129.

[43] PERMANA A D, PAREDES A J, 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.