仿生学在微针领域的应用

杨 晶[1]，王维青[2]，安 悦[2]，方任华[2]，江昌照[2]，叶金翠[2]*

（1. 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心，浙江湖州 313200；2. 杭州医学院，浙江杭州 310012）

摘要：微针是一种新型的经皮给药方式，具有提高药物渗透效率和生物利用度的优势。然而，微针技术在实际临床应用中面临硬度不足、给药精度差等问题。仿生学是利用自然界生物系统功能和行为基础，构建具有特定功能的技术系统的一种科学方法，可有效实现系统间的创新性整合，为解决上述问题提供新思路。目前，仿生微针在医药领域也有广泛应用，如辅助伤口愈合、外科手术及生理 / 病理监测等。文章汇总了采用仿生学改善微针性能的研究，探讨了仿生微针的临床发展前景，为微针技术的未来发展提供了新的视角。

关键词：仿生学；微针；生物结构；药物递送；研究进展

中图分类号：TH79；R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)08-1053-08

引用：杨 晶，王维青，安 悦，等．仿生学在微针领域的应用［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(8)：1053-1060．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.002

Application of Bionics in the Field of Microneedles

YANG Jing[1], WANG Weiqing[2], AN Yue[2], FANG Renhua[2], JIANG Changzhao[2], YE Jincui[2]*

(*1. Collaborative Innovation Center of Yangtza River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Huzhou 313200; 2. Hangzhou Medical College, Hangzhou 310012*)

ABSTRACT: Microneedles are a novel transdermal drug delivery method with the advantage of improving drug permeation efficiency and bioavailability. However, microneedle technology faces problems such as insufficient hardness and poor drug delivery accuracy in actual clinical applications. Bionics is a scientific approach that constructs technical systems with specific functions by utilizing the functions and behaviors of biological systems in nature, it can effectively achieve innovative integration between systems, and provide new ideas for solving above problems. At present, bionic microneedles are widely applied in the medical field, such as assisting in wound healing, surgical operations, and physiological/pathological monitoring. This paper summarizes the researches on improving microneedle performance using bionics, and discusses the clinical development prospects of bionic microneedles to provide a new perspective for the future development of microneedle technology.

Key Words: bionics; microneedle; biological structure; drug delivery; research progress

微针是一种新型的经皮给药方式[1]，可通过微米级小孔将药物递送至皮下[2]，提高经皮给药的渗透效率和生物利用度[3]。与传统经皮给药方式相比，微针可穿过皮肤屏障传递大分子药物[4]，并在疾病检测中提取间质液、与响应性材料结合监测患者体内相关指标的实时变化；与注射剂相比，微针可减少给药疼痛和不良反应的发生率，具有更好的患者依从性和更高的安全性[5]。

目前，微针的应用多集中在美容[6]、局部[7]和全身[8]给药方面，已有多种美容微针产品上市，如水光微针产品和黄金微针产品等。辉瑞公司的新型冠状病毒疫苗微针贴片已进入临床Ⅲ期。然而，现阶段微针在结构、材料等方面存在不足[9]，实际临

收稿日期：2023-12-18

作者简介：杨 晶（2000—），女，硕士研究生，专业方向：经皮给药制剂研究。

通信作者：叶金翠（1974—），女，博士，研究员，从事经皮给药制剂研究。

E-mail：374165528@qq.com

床应用中仍面临许多问题，如微针硬度不足、适用领域有限[10]、给药精度差、贴片黏附性较差、透皮释放速率难以控制等。有许多传统药物设计策略被用于改善上述缺陷[11—27]，如表 1 所示。

表 1　微针的常见问题以及传统的解决方案

Tab.1　Common Problems of Microneedles and Traditional Coping Strategies

问题	解决方案	参考文献
给药精度差	采用外加辅助装置准确定位	[11—13]
贴片黏附性较差	增加微针针尖的膨胀吸水能力，使其难以脱离	[14—17]
微针硬度不足	合成嵌段共聚物，改善单一材料的缺陷；通过有限元模拟，筛选出最佳的材料结构组合	[18—20]
透皮释放速率难以控制	将速释微针材料与载药纳米粒相结合，实现药物缓控释	[21—24]
	采用敏感性材料实现药物的按需释放	[25—27]

自然界中众多生物的独特结构为微针技术的开发提供了诸多启示。例如，寄生虫的附着能力、蚊子的细长口器，以及麟角腹足蜗牛的抗压外壳，均为微针设计提供了灵感，增强了微针的功能。

本文重点探讨了研究者利用仿生学解决微针技术关键问题的突破与进展。并且，结合实例，阐述了仿生学为人们制造更高效、更安全、更符合临床需求的微针产品提供的设计思路，以期为微针技术的未来发展提供新的视角。

1　仿生学提升微针性能的应用

1.1　精确透皮定位

微针存在插入不均匀的问题，特别是在手动插入过程中，传统方式难以将微针均匀地插入不平整的皮肤，若在刺破角质层时施力较大，易导致皮肤拉扯、微针移位，增大患者的痛感[28]。而在临床应用中，通常需要将微针均匀地插入皮肤，以实现精确定位，从而准确递送药物或获得生物标志物[29—30]。蚊子在皮肤上找到合适的部位后，能以约 15 Hz 的振动频率，将其口器插入人皮肤内[31]；插入力为 10 ～ 20 μN，约为微针针头最低插入力的 1/3[32]。KIM 等[33] 受蚊子通过振动减小穿刺力的启发，将直径 60 ～ 140 μm 的微针以 0.1 ～ 2.0 mm/s 的速度刺入皮肤，同时辅以 0 ～ 20%的拉伸，或频率为 1 ～ 1 000 Hz、振幅为 1 ～ 10 μm 的机械振动。结果显示，动态的机械物理刺激能减弱微针插入过程中的阻力，进而消除皮肤变形、减小微针错位，使药物准确地到达患处，实现精确定位。

MA 等[34] 采用 SEM 和微型断层扫描系统观察绿刺蛾毛虫的刺（caterpillar spine），发现这种刺是一种带有侧开尖端的空心锥形针，具有自然进化而来的最佳几何形状，硬度高且在近尖端处有合理的高弹性模量。模仿该结构制成的微针，插入新鲜小鼠皮肤的平均插入力仅约为 173 μN，虽高于蚊子口器的刺入力，但仍比人造超尖硅微针低 2 个数量级，可减小给药过程中患者的疼痛感。

类似的，蜜蜂的毒刺有微倒刺结构，可大幅降低刺穿皮肤的插入力，同时由于倒刺在皮肤中的机械互锁作用，显著增强了毒刺的拔出力。CHEN 等[35] 通过磁流变拉伸光刻技术制备了有微倒刺的仿生微针。与无微倒刺的微针相比，该仿生微针在插入皮肤时所需的插入力和功（41.7 mN 和 20.8 μJ）更小，而拔出时的拔出力和功（50.8 mN 和 19.8 μJ）更大。有限元分析结果表明，微倒刺产生的应力集中效应有助于减少插入力、增强拔出力。这些特性有利于提升微针的组织黏附性，能延长对生物信号的监测时间，展示了仿生学在微针领域的广阔应用前景。

通过与昆虫生物学组织的结合，微针在给药过程中的定位问题得到了大幅改善，同时降低了患者的疼痛感，提高了依从性，可能会加速微针进入临床应用的进程。

1.2　提高微针硬度

提升微针的硬度通常依靠更换高强度的材料来实现。然而，高硬度聚合物材料可能存在生物相容性和安全性问题。结合仿生学制备高生物相容性的微针针尖可能为突破微针硬度的瓶颈提供新思路。自然界中具有较高抗拉强度的生物材料是由蛋白质和针铁矿结合形成的特殊纳米纤维[36]，多存在于帽贝的牙齿中[37]。其中，针铁矿颗粒的有序排列为纤维提供了坚固的骨架，而蛋白质则增加了纤维的韧性，使其在抵抗外部力量时更加坚韧[38]。

LI 等[39] 采用磁场辅助的 3D 打印技术制造了仿

帽贝牙齿的、基于针铁矿纳米纤维的微针阵列。用其包裹荧光素后插入新鲜猪皮组织中，可观察到荧光素在组织内快速、均匀地扩散，3 h 时荧光素的渗透深度达到了初始插入时的 3 倍，证明了该微针递送药物的可行性。动物试验结果表明，该微针在多次刺穿小鼠皮肤后仍保持了较高的完整性；与正常小鼠相比，敷贴微针贴片的小鼠行为无异常，没有观察到典型的疼痛行为表现。该研究说明模仿帽贝牙齿制备的微针可改善硬度不足的问题，有潜力成为未来微针发展的一个方向。

有研究显示，蚂蚁的外骨骼在承重时能保持较高的稳定性，使蚂蚁能承受远超自身质量的负荷[40]；鳞角腹足蜗牛的外壳由金属硫化物层 - 有机质层 - 钙质层复合形成，使其得以在海底极端条件下生存[40]。未来可尝试将上述材料和结构与微针设计相结合，进一步增强微针硬度。

1.3 改善药物释放

实心微针和涂布微针因结构刚性较强、穿刺能力较好，常被用于经皮给药[41]，但它们在给药过程中也存在一些值得关注的问题。例如，具有光滑表面的微针易刺入皮肤，但同样容易脱落；而具有粗糙表面的微针则可能会增加刺入表皮时的疼痛感。具有流线型特征的一些寄生虫能以极小的阻力穿透肠壁，然后通过扩大腔室而延长附着于宿主的时间，并且通过头与尾部机械互锁的连接方式保证穿透过程的稳定性和准确性。基于此，SEONG 等[42] 提出了一种仿生微针设计方法，制备了具有水溶胀性针尖的子弹形双层微针阵列，用于胰岛素的透皮递送。该微针能在插入皮肤后，通过选择性地溶胀针尖，实现与软组织的机械互锁，从而延长胰岛素的释放时间。在大鼠试验中，该微针表现出优异的黏附性能，并实现了缓释给药。

早期，空心微针通常以皮内外壳溶解的方式释药，往往会不可避免地增加皮肤组织的代谢压力[43]。蛇牙状的微针针尖为解决这一问题提供了新思路。蛇的毒牙表面具有凹槽，与毒腺相连，可基于肌肉收缩施加的压力，在毛细管作用下将毒液或唾液快速、有效地注入猎物体内[44]。BAE 等[45] 制造了带有开放凹槽的微针，仅靠拇指施加压力，便可通过毛细管作用快速、有效地透皮给予豚鼠和小鼠经染料标记的蛋白质溶液、液体麻醉剂和疫苗。

这些仿生结构理论的积累，有效提高了微针经皮给药的效率，同时可控制递药的时间，为缓控释微针的临床应用奠定基础。

1.4 增加微针黏附性

为了提高微针的临床实用性，还需解决微针贴片黏附性不足的问题。皮肤表面的湿润度具有个体差异，因此需要设计对湿润度变化不敏感的微针结构，以保证黏附的稳定性。生物黏附的作用机制包括吸附力（例如章鱼、雷莫拉鱼）、毛细作用和 Stefan 黏附（例如树蛙、吹蝇）、机械互锁和摩擦（例如蜉蝣幼虫）[46]。

章鱼吸盘对不同特性如干燥、潮湿、粗糙甚至有毛的表面均具有出色的黏附性能[47]。受章鱼吸盘 3D 结构的启发，BAIK 等[48] 研发了具有类似性能的微针，使用简单的毛细管辅助成型工艺制备了带有弯月面的、可折叠的 3D 微针，在干、湿环境中，对硅晶片和粗糙多毛的皮肤均表现出较好的黏附性能。

壁虎在垂直墙壁和天花板上行走的能力归功于其脚掌上微米级的刚毛，刚毛可进一步分裂成数百个纳米级的刮刀状刚毛原纤维。仿生这种结构的微针贴片具有较好的黏着力[49]。

将仿生材料与微针材料相结合，可大幅改善微针贴片的黏附性能，延长微针在皮肤上的停留时间，提高治疗效果，避免微针贴片给药后易脱落的问题。

2 药物仿生微针在医药领域的应用

仿生学极大地扩展了微针的临床应用范围。表 2 列举了自 2020 年以来，仿生微针在临床试验中取得的成果[50—61]。

2.1 仿生微针辅助伤口愈合

伤口愈合是一个复杂的生理过程[62]。传统贴剂在辅助伤口愈合方面取得了一定成果。如液体创可贴在使用方便的同时，能保证透气、隔菌，但无法应用于大面积的伤口撕裂，难以在结痂、变硬的伤口处实现药物递送，且在正在流血的伤口上应用受限[55]。

表 2　自 2020 年以来仿生微针的临床成果

Tab.2　Clinical Achievements of Bionic Microneedles since 2020

应用	拟仿生的结构	参考文献
辅助伤口愈合	鹰相互朝向的爪趾、鲨鱼扁平倾斜的牙齿、肠道紧密排列的皱襞和绒毛结构	[50—53]
辅助外科手术	牛虻足部的多层宝塔状结构、胃肠道寄生虫的可膨胀吻部、蜜蜂的单向可互锁倒钩、贻贝的耐潮湿蛋白	[54—57]
病理和生理监测	具有较大比表面积的纳米花结构、具备监测和释放一体化功能的动物咀嚼系统、麦穗的向心型输送系统	[58—61]

鹰相互朝向的爪趾有助于锁紧猎物。受此启发，ZHANG 等 [50] 制备了尖端倾斜且形成爪状夹紧结构的微针。结合离子电渗技术，该微针在促进离体细胞生长和大鼠的伤口愈合方面均表现出良好的效果。

鲨鱼具有扁平和倾斜结构的牙齿，能紧紧咬住猎物。模仿这种结构，可使微针轻松插入皮肤，并为慢性病所需的长期稳定释药提供结构基础，对撕裂型伤口也具有良好的支持和保护作用 [52]。

肠道皱襞和绒毛结构具有很强的延展性能。GUO 等 [52] 通过物理堆叠的方式模仿肠道皱襞，将微针针尖制成紧密排列的多层结构，可减少针体裂纹的产生并增强拉伸性，更适用于大量出血创面的止血。

七鳃鳗口器中具有倾角的牙齿可帮助它在捕食过程中紧密咬合，也是一种优秀的针尖模型。DENG 等 [63] 利用简单的模板法制备了负载氧化锌纳米粒的七鳃鳗口器型微针，其内圈针体长度较外圈短。内圈针体覆盖在创伤部位，释放出的丝胶蛋白能促进皮肤愈合，起到支持和修复的作用；外圈针体内倾，将创面向中间牵拉，有利于固定伤口。此外，负载的氧化锌纳米粒具有抗菌作用，可用于感染性创面的修复。

2.2　仿生微针辅助外科手术

外科手术常会造成较大的创面，特别是对于心脏等本身具有节律运动的部位，缝合时需要性能优异的线材 [64]。传统微针的针尖表面光滑，对组织的黏附力不足，在器官节律运动的作用下易脱出，使其临床应用受限。通过物理或化学方法增大微针的黏附性，使其具有与吻合器类似的功能，可扩展微针的临床适用范围。

通过扩大微针的尖端或主体等物理方法，可以增加微针贴片取下时的阻力。受瓢虫和牛虻等昆虫足部分层微观结构的启发，ZHANG 等 [50] 使用壳聚糖构建了各层间具有牢固物理互锁结构的宝塔状多层微针贴片。该微针贴片用于柔软的兔肝脏表面，停止施压 45 min 后仍可稳定地附着在组织上，且无二次损伤，表现出良好的长期稳定性和安全性。JEON 等 [57] 受寄生虫吻部膨胀以锚定宿主肠道这一现象的启发，结合可在皮肤内膨胀的水凝胶，研制了一种双层微针贴片。该贴片由可膨胀的贻贝黏附蛋白 (mussel adhesive protein，MAP) 外层和非溶胀丝素蛋白 (SF) 基核组成，具有良好的组织穿透能力、表面黏附力，且能选择性地膨胀。通过物理缠结，该微针贴片展现出卓越的伤口密封能力。根据蜜蜂毒针刺入皮肤后，通过倒钩与皮肤组织互锁而不易拔出，并且仅在倒钩断裂或组织撕裂时脱离这一特征，LU 等 [56] 制造了具有单向倒钩的聚合物微针，实现了与各种弹性体模型的自互锁。将带有 4 个倒钩微针 (2.0 ～ 2.5 mm) 的贴片固定在聚氨酯薄膜中，再贴于跳动的大鼠心脏，该贴片能良好地耐受节律性的机械运动而不脱离。在连续 30 min 的观察中，未见贴片水平松动或脱离的情况。长期观察下，亦未见针体脱离或心肌穿刺现象。

增大微针黏附性的化学方法，通常以引入生物黏合剂来实现。贻贝可通过含有黏附蛋白的细线将自身固定在潮湿表面。JEON 等 [57] 根据这一特性，报道了一种基于贻贝蛋白的光激活生物黏合剂 LAMBA。LAMBA 在块状湿组织上的黏附性较市售纤维蛋白胶更强，并且在体外和体内研究中都展示出良好的生物相容性，可在 60 s 内封闭大鼠背部的开放性伤口，止住出血。

综上所述，无论从物理黏合还是从化学黏合角度，根据仿生学制备的微针在外科手术缝合方面均表现出较好的辅助作用，应用前景广阔。

2.3　仿生微针用于生理 / 病理监测

微针可以设计成中空结构，通过毛细现象提取

组织间质液[65]，实现无痛且实时的病理指标监测[66]。目前，已有相应的血糖检测产品[67]。

纳米花是花形纳米晶体，具有较大的比表面积和较高的表面粗糙度，在光电子学材料科学和生物医学领域中均应用广泛[68]。LINH 等[69]在微针表面制备了仿生纳米花结构，用作皮内传感的表面增强拉曼散射（surface-enhanced Raman scattering，SERS）传感器。研究者在聚乳酸 - 羟基乙酸聚合物微针表面涂覆聚多巴胺为中间层，然后在模拟体液中通过生物矿化使羟基磷灰石（即纳米花结构的骨架材料）结晶，覆盖在微针表面，最后将金覆于该微针以实现 SERS 效应。纳米花结构中相邻的花瓣结构还能进一步产生等离子体耦合效应，使检测灵敏度达 1 nmol/L。这种传感器有望应用于各种皮内传感诊断，如皮肤癌、结肠癌疾病病理指标的监测等。

动物的咀嚼系统具有独特的能力，能在闭环条件下实现组织穿透、化学传感和分子传递。这一系统有效地结合了检测和响应机制，能在咀嚼过程中实时监测食物的化学成分并调整咀嚼动作。受此启发，YANG 等[58]提出了一种用于糖尿病智能精准管理的仿生微针治疗 - 诊断系统。该系统由 1 个微型电路支持，作用于微针阵列实行按需经皮渗透，使间质液渗出的同时检测葡萄糖和生理离子并及时进行皮下胰岛素输送。因此，该系统结合了检测和治疗 2 个步骤，实现了类似咀嚼系统的闭环功能。此系统的非植入和闭环功能相较之前检测和治疗分离式的方案有较大进步，为之后的治疗、监测一体化研究提供了良好的模型。

有研究[60]基于麦穗结构，制造出能实现正向给药和反向提取微量样液的双重功能多孔微针，包括多孔微针、储药槽、储液槽和压力泵。其中的孔道结构模仿麦穗形状，通过相互连接的管道和压强泵的作用，实现了给药和取样一体化的架构。GATTIKER 等[61]将传统微针与电化学微传感器系统相结合，制作了电子蚊型微针，能在微小尺度上穿透皮肤，采集微量血液进行分析，有望成为实时、半侵入性血液监测和生理细胞研究的新途径，在血糖监测或用于诊断和安全性相关目的的血液检测中具有应用潜力。

3 总结与展望

生物在自然选择的驱动下进化出了适应环境的器官。借鉴仿生学理念，微针制备可从物理角度模仿昆虫口器、动物牙齿、吸盘等独特且精妙的生物结构，或者从化学角度结合各类生物分泌物，获得全新的设计思路。

通过应用仿生学原理，仿生微针在实用性能方面取得了显著提升。基于昆虫口器和刺、帽贝牙齿排列方式，模拟得到的仿生微针在刚性、强度、黏附力和精准定位等方面弥补了传统微针的不足，显著拓展了微针的适用范围。

在医药领域，仿生微针可有效提高经皮给药的效率与可控性，并在创面愈合、手术辅助和医学诊断及监测中起到重要作用，有望降低不良反应的发生率，提高患者治疗的有效性和病理监测的准确性。

随着对各类生物结构认识的不断深入，仿生微针将在疾病治疗个性化、病理监测无创化、药物递送精准化和递药过程智能化等方面取得更多突破，为人类健康带来巨大益处。

参考文献：

[1] VINAYAKUMAR K B, KULKARNI P G, NAYAK M M, *et al*. A hollow stainless steel microneedle array to deliver insulin to a diabetic rat [J]. *J Micromech Microeng*, 2016, **26**(6): 065013.

[2] ZHANG R, MIAO Q, DENG D, *et al*. Research progress of advanced microneedle drug delivery system and its application in biomedicine [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, **226**: 113302.

[3] LI R, ZHANG L, JIANG X B, *et al*. 3D-printed microneedle arrays for drug delivery [J]. *J Control Release*, 2022, **350**: 933-948.

[4] YE Z, XIANG Y H, MONROE T, *et al*. Polymeric microneedle arrays with glucose-sensing dynamic-covalent bonding for insulin delivery [J]. *Biomacromolecules*, 2022, **23**(10): 4401-4411.

[5] KARIM Z, KARWA P, HIREMATH S R R. Polymeric microneedles for transdermal drug delivery – a review of recent studies [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, **77**: 103760.

[6] RAI V K, SAHA I, ALAM M, *et al*. Microneedle arrays for cutaneous and transcutaneous drug delivery, disease diagnosis, and cosmetic aid [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2023, **79**: 104058.

[7] SONG H B, LEE K J, SEO I H, *et al*. Impact insertion of transfer-molded microneedle for localized and minimally invasive ocular drug delivery [J]. *J Control Release*, 2015, **209**: 272-279.

[8] PARIS J L, VORA L K, TORRES M J, *et al*. Microneedle array patches for allergen-specific immunotherapy [J]. *Drug Discov Today*, 2023, **28**(5): 103556.

[9] SMITH F, SABRI A H, HEPPEL M, *et al*. The clinical and translational prospects of microneedle devices, with a focus on insulin therapy for diabetes mellitus as a case study [J]. *Int J Pharm*, 2022, **628**: 122234.

[10] XIU X L, GAO G Z, LIU Y, *et al*. Drug delivery with dissolving microneedles: skin puncture, its influencing factors and improvement strategies [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, **76**: 103653.

[11] YAMAMOTO S, HARA Y, MIZUTSU A, *et al*. Development of three bundled microneedles mimicking mosquito's mouthparts and characterization of effect of their synchronous movements and serrations on decreasing puncture resistance [J]. *Sens Actuators A*, 2023, **360**: 114541.

[12] KANG T T, ZHAO J Y, LIN L, *et al*. The synergistic effect of mechanical vibration for skin puncturing using polymeric microneedles [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, **71**: 103334.

[13] JAISWAL S, MUTHUSWAMY S. Instability analysis of mosquito fascicle under compressive load with vibrations and microneedle design [J]. *J Bionic Eng*, 2015, **12**(3): 443-452.

[14] BALMERT S C, CAREY C D, FALO G D, *et al*. Dissolving undercut microneedle arrays for multicomponent cutaneous vaccination [J]. *J Control Release*, 2020, **317**: 336-346.

[15] CAI B, XIA W, BREDENBERG S, *et al*. Bioceramic microneedles with flexible and self-swelling substrate [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **94**: 404-410.

[16] YU M, LU Z, SHI Y, *et al*. Systematic comparisons of dissolving and swelling hyaluronic acid microneedles in transdermal drug delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **191**: 783-791.

[17] RANJAN YADAV P, IQBAL NASIRI M, VORA L K, *et al*. Super-swelling hydrogel-forming microneedle based transdermal drug delivery: mathematical modelling, simulation and experimental validation [J]. *Int J Pharm*, 2022, **622**: 121835.

[18] JIANG X M, CHEN P, NIU W X, *et al*. Preparation and evaluation of dissolving tofacitinib microneedles for effective management of rheumatoid arthritis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, **188**: 106518.

[19] LONDHE V Y, BHADALE R S. Zein-maltodextrin nanocomplex based dissolving microneedle: a promising approach for Paliperidone palmitate delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, **244**: 125418.

[20] LOIZIDOU E Z, WILLIAMS N A, BARROW D A, *et al*. Structural characterisation and transdermal delivery studies on sugar microneedles: experimental and finite element modelling analyses [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **89**: 224-231.

[21] ZONG Q D, ZHOU R, ZHAO Z N, *et al*. Glucose-responsive insulin microneedle patch based on phenylboronic acid for 1 diabetes treatment [J]. *Eur Polym J*, 2022, **173**: 111217.

[22] LU M H, ZHANG X X, LUO Z Q, *et al*. Developing hierarchical microneedles for biomedical applications [J]. *Eng Reg*, 2023, **4**(3): 316-327.

[23] MATADH A V, JAKKA D, PRAGATHI S G, *et al*. Polymer coated polymeric microneedles for intravitreal delivery of dexamethasone [J]. *Exp Eye Res*, 2023, **231**: 109467.

[24] CHEN L, FANG D, ZHANG J Y, *et al*. Nanomotors-loaded microneedle patches for the treatment of bacterial biofilm-related infections of wound [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, **647**: 142-151.

[25] POH A R, ERNST M. Targeting macrophages in cancer: from bench to bedside [J]. *Front Oncol*, 2018, **8**: 49.

[26] SUN Y, YANG L N, DU L J, *et al*. Duo-role platelet-rich plasma: temperature-induced fibrin gel and growth factors' reservoir for microneedles to promote hair regrowth [J]. *J Adv Res*, 2024, **55**: 89-102.

[27] LEI X L, CHENG K, LI Y, *et al*. The eradication of biofilm for therapy of bacterial infected chronic wound based on pH-responsive micelle of antimicrobial peptide derived biodegradable microneedle patch [J]. *Chem Eng J*, 2023, **462**: 142222.

[28] MAKVANDI P, KIRKBY M, HUTTON A R J, *et al*. Engineering microneedle patches for improved penetration: analysis, skin models and factors affecting needle insertion [J]. *Nanomicro Lett*, 2021, **13**(1): 93.

[29] WANG F Y, ZHANG X X, CHEN G, *et al*. Living bacterial microneedles for fungal infection treatment [J]. *Research*

(Wash D C), 2020, **2020**: 2760594.

[30] MA G J, WU C W. Microneedle, bio-microneedle and bio-inspired microneedle: a review [J]. *J Control Release*, 2017, **251**: 11-23.

[31] GURERA D, BHUSHAN B, KUMAR N. Lessons from mosquitoes' painless piercing [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, **84**: 178-187.

[32] BHUSHAN B. Insects locomotion, piercing, sucking and stinging mechanisms [J]. *Microsyst Technol*, 2018, **24**(12): 4703-4728.

[33] KIM J, PARK S, NAM G, *et al*. Bioinspired microneedle insertion for deep and precise skin penetration with low force: why the application of mechanophysical stimuli should be considered [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, **78**: 480-490.

[34] MA G J, SHI L T, WU C W. Biomechanical property of a natural microneedle: the caterpillar spine [J]. *J Med Devices*, 2011, **5**(3): 034502.

[35] CHEN Z P, LIN Y Y, LEE W, *et al*. Additive manufacturing of honeybee-inspired microneedle for easy skin insertion and difficult removal [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(35): 29338-29346.

[36] BARBER A H, LU D, PUGNO N M. Extreme strength observed in limpet teeth [J]. *J R Soc Interface*, 2015, **12**(105): 20141326.

[37] RUMNEY R M H, ROBSON S C, KAO A P, *et al*. Biomimetic generation of the strongest known biomaterial found in limpet tooth [J]. *Nature Commun*, 2022, **13**(1): 3753.

[38] WANG Y D, LIU C, DU J Z, *et al*. The microstructure, proteomics and crystallization of the limpet teeth [J]. *Proteomics*, 2018, **18**(19): 1800194.

[39] LI X J, SHAN W T, YANG Y, *et al*. Limpet tooth-inspired painless microneedles fabricated by magnetic field-assisted 3D printing [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(5): 2003725.

[40] NGUYEN V, LILLY B, CASTRO C. The exoskeletal structure and tensile loading behavior of an ant neck joint [J]. *J Biomech*, 2014, **47**(2): 497-504.

[41] DU G S, WOYTHE L, VAN DER MAADEN K, *et al*. Coated and hollow microneedle-mediated intradermal immunization in mice with diphtheria toxoid loaded mesoporous silica nanoparticles [J]. *Pharm Res*, 2018, **35**(10): 189.

[42] SEONG K Y, SEO M S, HWANG D Y, *et al*. A self-adherent, bullet-shaped microneedle patch for controlled transdermal delivery of insulin [J]. *J Control Release*, 2017, **265**: 48-56.

[43] CHOI I J, CHA H R, HWANG S J, *et al*. Live vaccinia virus-coated microneedle array patches for smallpox vaccination and stockpiling [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2): 209.

[44] WESTEEN E P, DURSO A M, GRUNDLER M C, *et al*. What makes a fang? Phylogenetic and ecological controls on tooth evolution in rear-fanged snakes [J]. *BMC Evol Biol*, 2020, **20**(1): 80.

[45] BAE W G, KO H, SO J Y, *et al*. Snake fang-inspired stamping patch for transdermal delivery of liquid formulations [J]. *Sci Transl Med*, 2019, **11**(503): eaaw3329.

[46] CHEN Y P, MENG J X, GU Z, *et al*. Bioinspired multiscale wet adhesive surfaces: structures and controlled adhesion [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(5): 1905287.

[47] CHEN Y C, YANG H T. Octopus-inspired assembly of nanosucker arrays for dry/wet adhesion [J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(6): 5332-5338.

[48] BAIK S, KIM J, LEE H J, *et al*. Highly adaptable and biocompatible octopus-like adhesive patches with meniscus-controlled unfoldable 3D microtips for underwater surface and hairy skin [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2018, **5**(8): 1800100.

[49] BAE W G, KIM D, KWAK M K, *et al*. Enhanced skin adhesive patch with modulus-tunable composite micropillars [J]. *Adv Healthc Mater*, 2013, **2**(1): 109-113.

[50] ZHANG X X, CHEN G P, SUN L Y, *et al*. Claw-inspired microneedle patches with liquid metal encapsulation for accelerating incisional wound healing [J]. *Chem Eng J*, 2021, **406**: 126741.

[51] MAKVANDI P, MALEKI A, SHABANI M, *et al*. Bioinspired microneedle patches: biomimetic designs, fabrication, and biomedical applications [J]. *Matter*, 2022, **5**(2): 390-429.

[52] GUO M Z, WANG Y Q, GAO B B, *et al*. Shark tooth-inspired microneedle dressing for intelligent wound management [J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(9): 15316-15327.

[53] LU H H, SHAO W Y, GAO B B, *et al*. Intestine-inspired wrinkled MXene microneedle dressings for smart wound management [J]. *Acta Biomater*, 2023, **159**: 201-210.

[54] JEON E Y, LEE J, KIM B J, *et al*. Bio-inspired swellable hydrogel-forming double-layered adhesive microneedle protein patch for regenerative internal/external surgical closure [J]. *Biomaterials*, 2019, **222**: 119439.

[55] YOUNAS A, DONG Z L, HOU Z Y, *et al*. A chitosan/fucoidan nanoparticle-loaded pullulan microneedle patch for differential drug release to promote wound healing [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, **306**: 120593.

[56] LU Y W, REN T C, ZHANG H, *et al*. A honeybee stinger-inspired self-interlocking microneedle patch and its application in myocardial infarction treatment [J]. *Acta Biomater*, 2022, **153**: 386-398.

[57] JEON E Y, HWANG B H, YANG Y J, *et al*. Rapidly light-activated surgical protein glue inspired by mussel adhesion and insect structural crosslinking [J]. *Biomaterials*, 2015, **67**: 11-19.

[58] YANG J B, ZHENG S T, MA D Y, *et al*. Masticatory system-inspired microneedle theranostic platform for intelligent and precise diabetic management [J]. *Sci Adv*, 2022, **8**(50): eabo6900.

[59] KIM J, BAE W G, CHOUNG H W, *et al*. Multiscale patterned transplantable stem cell patches for bone tissue regeneration [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(33): 9058-9067.

[60] 北京化工大学. 一种麦穗形状的仿生多孔微针经皮给药系统: 中国, 115154876A [P]. 2022-10-11.

[61] GATTIKER G E, KALER K V I S, MINTCHEV M P. Electronic mosquito: designing a semi-invasive microsystem for blood sampling, analysis and drug delivery applications [J]. *Microsyst Technol*, 2005, **12**(1/2): 44-51.

[62] SUN L Y, FAN L, BIAN F K, *et al*. MXene-integrated microneedle patches with innate molecule encapsulation for wound healing [J]. *Research* (Wash D C), 2021, **2021**: 9838490.

[63] DENG Y, YANG C, ZHU Y Y, *et al*. Lamprey-teeth-inspired oriented antibacterial sericin microneedles for infected wound healing improvement [J]. *Nano Lett*, 2022, **22**(7): 2702-2711.

[64] YANG S Y, O'CEARBHAILL E D, SISK G C, *et al*. A bio-inspired swellable microneedle adhesive for mechanical interlocking with tissue [J]. *Nature Commun*, 2013, **4**(1): 1702.

[65] MA S W, LI J Q, PEI L X, *et al*. Microneedle-based interstitial fluid extraction for drug analysis: advances, challenges, and prospects [J]. *J Pharm Anal*, 2023, **13**(2): 111-126.

[66] CHENG J L, HUANG J K, XIANG Q, *et al*. Hollow microneedle microfluidic paper-based chip for biomolecules rapid sampling and detection in interstitial fluid [J]. *Anal Chim Acta*, 2023, **1255**: 341101.

[67] YOU X Q, HE Q Y, WU T W, *et al*. Multi-groove microneedles based wearable colorimetric sensor for simple and facile glucose detection [J]. *Microchem J*, 2023, **190**: 108570.

[68] PERWEZ M, LAU S Y, HUSSAIN D, *et al*. Nanozymes and nanoflower: physiochemical properties, mechanism and biomedical applications [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, **225**: 113241.

[69] LINH V T N, YIM S G, MUN C, *et al*. Bioinspired plasmonic nanoflower-decorated microneedle for label-free intradermal sensing [J]. *Appl Surf Sci*, 2021, **551**: 149411.