响应性微针用于皮肤黑色素瘤免疫治疗的研究进展

王爱丽[1]，马银玲[1,2]，翟奕蒴[1]，杨晓婷[1]，赵　锋[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：皮肤黑色素瘤的传统疗法特异性差，治疗效果不佳。新兴的免疫疗法为皮肤黑色素瘤的治疗带来了新策略，但其临床应用受到递送效率低下的限制。响应性微针免疫药物递送系统则有效弥补了这一短板，不仅提高了药物递送效率，还可实现药物靶向递送，对黑色素瘤的生长有显著抑制作用。文章综述了响应性微针递送系统在皮肤黑色素瘤免疫治疗中的应用，旨在为后续的免疫治疗研究提供参考，推动其临床治疗发展。

关键词：黑色素瘤；皮肤癌；免疫治疗；响应性微针；pH 响应；光响应；药物递送；研究进展

中图分类号：R739.5；R730.51；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)03-0328-07

引用：王爱丽，马银玲，翟奕蒴，等．响应性微针用于皮肤黑色素瘤免疫治疗的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(3): 0328-0334．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.006

Research Progress on Responsive Microneedles for Immunotherapy of Cutaneous Melanoma

WANG Aili[1], MA Yinling[1,2], ZHAI Yishuo[1], YANG Xiaoting[1], ZHAO Feng[1*]

(*1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017; 2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051*)

ABSTRACT: Traditional therapies for cutaneous melanoma show poor specificity and yield unsatisfactory treatment outcomes. The emerging field of immunotherapy has introduced novel strategies for combating cutaneous melanoma. However, its clinical application is limited by low delivery efficiency. Responsive microneedle-based immunotherapy drug delivery systems effectively compensate for this deficiency. They not only show ideal delivery efficiency but also enable targeted drug delivery, thereby exerting a significant inhibitory effect on melanoma growth. This article reviews the application of responsive microneedle delivery systems in the immunotherapy of cutaneous melanoma, providing a reference for future immunotherapy research and advancing the development of clinical treatments.

Key Words: melanoma; epidermal cancer; immunotherapy; responsive microneedles; pH response; light response; drug delivery; research progress

美国癌症研究协会数据[1]显示，黑色素瘤是2021年男性第五大常见恶性肿瘤类型，仅2024年，美国的新发病例达99 700例。预计到2040年，黑色素瘤将成为美国第二大常见恶性肿瘤[2]。针对该疾病，传统的手术切除、放疗和化疗等疗法特异性较差，且存在损害周围正常组织的风险，导致患者恢复时间长、预后差、复发率高[3]。免疫疗法的发展为黑色素瘤等皮肤癌的治疗带来了新可能，其主要机制在于通过激活宿主免疫系统，增强对肿瘤细胞的识别和清除能力。在肿瘤微环境中，肿瘤细胞和基质细胞之间的相互作用对肿瘤的进展和抑制具有重要作用；而这些抗肿瘤和促肿瘤功能主要受不同的免疫细胞控制[4]。免疫疗法不仅能抑制原发性

收稿日期：2024-05-08

基金项目：国家自然科学基金项目（82104286）、河北省自然科学基金项目（H2021206275、H2020307043）、河北医科大学大学生创新性实验计划项目（USIP2022020、USIP2022095）

作者简介：王爱丽（2000—），女，硕士研究生，专业方向：透皮微针递药系统的构建与评价。

通信作者：赵　锋（1982—），男，博士，副教授，从事靶向纳米及经皮递药系统的研究。

E-mail：zhaofeng-37@163.com

肿瘤的生长，还能通过诱导免疫应答阻止肿瘤的转移和复发[5]，现已成为肿瘤治疗的有效方法。然而，当前的免疫治疗面临多重递送挑战，包括肿瘤异质性导致的药物分布不均匀、脱靶毒性及疗效持续性不足等。这些问题限制了免疫疗法的临床应用。因此，开发新型局部药物递送系统以优化免疫制剂的精准输送，将是提升皮肤黑色素瘤免疫治疗效果的关键所在[6]。

微针（microneedles）是一种具有微米级针头的阵列，主要应用于经皮药物递送，可穿透病灶部位的角质层，形成微小通道，从而实现小分子药物和大分子药物（如胰岛素、疫苗、蛋白质和化疗药物）的精准局部透皮给药[7]。在免疫疗法中，微针可将负载的免疫治疗药物递送至表皮、真皮，甚至其中的一些免疫细胞群。部分免疫细胞具有捕获抗原并刺激淋巴细胞诱导免疫反应的能力[8]。有研究[9]显示，经皮免疫诱导产生的免疫效应比肌内注射强。因此，微针在经皮免疫中的应用受到广泛关注。此外，微针可以设计成响应某些内源性或外源性刺激的智能递药系统，从而实现活性化合物在表皮和真皮中的受控释放[10]。本文综述了用于皮肤黑色素瘤免疫治疗的响应性微针的研究进展，以期对后续研究提供参考。

1 内源刺激响应性微针

内源刺激响应性微针由对生物体内信号［如 pH 值、皮肤温度、细菌、酶、活性氧（reactive oxygen species，ROS）、葡萄糖或胰岛素等］波动敏感的聚合物制成[11]。根据病灶部位的不同，研究人员可选择不同的内部触发因素来控制药物释放。内部刺激响应性材料具有制备简单、治疗成本低的优点。目前，由内部刺激触发的响应性微针，主要应用于糖尿病、糖尿病相关伤口及恶性肿瘤等的免疫治疗[12—14]。

1.1 pH 响应性微针

肿瘤微环境的复杂性给恶性肿瘤治疗带来了重大挑战，同时也为响应性的药物递送提供了机会。利用肿瘤微环境的特征信号，可构建各种刺激响应性药物递送系统，将药物精确地靶向递送至肿瘤部位[15]。随着药物递送技术的发展，pH 响应性微针材料引起了广泛的关注[16]。表 1 列举了部分用于皮肤黑色素瘤递送的 pH 响应性纳米材料及递送体系[17—24]。这些 pH 响应性微针可以根据肿瘤微环境 pH 值的变化发生降解、膨胀、破裂或塌陷，从而释放负载的免疫治疗剂。

在一项模拟黑色素瘤的临床转移性研究[25]中，构建了一种由 pH 敏感性葡聚糖纳米颗粒制备的 pH 响应性微针。该微针封装了抗程序性死亡蛋白-1（anti-programmed death protein-1，aPD-1）和葡萄糖氧化酶（glucose oxidase，GOx）。将微针穿透黑色素瘤部位的表皮并浸没在间质液中，其负载的 GOx 能将血糖转化为葡萄糖酸，产生的酸性环境能促进 pH 敏感性纳米粒的自解离，随后释放微针中封装的 aPD-1，与局部淋巴和毛细血管中的 T 细胞相互作用，并延长 aPD-1 在肿瘤微环境中的保留时间。体内试验表明，应用该 pH 响应性微针贴片治疗的 B16F10 小鼠中有 50%存活了 40 d，且未检测到肿瘤存在，而静脉注射治疗组与瘤内注射治疗组的小鼠在 40 d 内全部死亡。该结果说明，相较于全身注射与瘤内注射，pH 响应性微针对黑色素瘤模型小鼠具有更好的治疗效果。

由于 aPD-1 激活的免疫反应持续时间短，LAN

表 1 适用于黑色素瘤靶向治疗的 pH 响应性纳米材料及递送体系

Tab.1 pH-Responsive Nanomaterials and Delivery Systems for the Targeted Treatment of Melanoma

载体	剂型		特点	参考文献
有机纳米材料	脂质体、聚合物胶束、纳米胶囊、纳米凝胶、大分子聚合物		毒性低、生物相容性好、易降解，体外和体内稳定性差，药物释放动力学不稳定	[17—19]
无机纳米材料	碳纳米粒	石墨烯、碳纳米管、碳量子点	良好的生物相容性、导电性、光学性能、光热性能	[20]
	二氧化硅纳米颗粒		孔隙排列有序，孔径、孔容和表面化学可调，化学稳定性高，生物相容性好；依靠表面修饰实现药物分子的控释	[21]
	金属纳米颗粒	金纳米颗粒、纳米银、铁纳米颗粒	应用范围广、粒径可控、易于表面修饰、生物相容性好	[22]
复合纳米材料	金属有机框架		比表面积大、性能可调、药物包封量大、缓释效果好	[23]
	金属酚醛网络		良好的生物相容性，生物防污性能差	[24]

等[26]开发了负载 aPD-1 和顺铂的 pH 响应性肿瘤靶向脂质纳米颗粒（含有阳离子脂质 1,2- 二油酰基 -3- 三甲基铵 - 丙烷）微针贴片，能精确地将两种药物局部递送到肿瘤组织。该体系通过 pH 响应性机制来促进药物释放和肿瘤靶向，实现了化疗药物与免疫药物的协同抗肿瘤作用。DUONG 等[27]报道了一种智能 DNA 疫苗递送系统，该体系所含微针层层涂覆了超 pH 响应性共聚物材料 OSM-(PEG-PAEU) 和免疫刺激性佐剂聚核糖肌苷酸：聚胞苷酸共聚物 (polyinosinic:polycytidylic acid copolymer，poly I:C)；当插入黑色素瘤后，微针在富含免疫细胞的表皮 / 真皮处响应性地溶解，释放佐剂和 DNA 疫苗，从而促进树突状细胞成熟并诱导Ⅰ型干扰素分泌，产生抗原特异性抗体，实现抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用，达到杀死肿瘤细胞的目标。该微针递送系统对肿瘤生长的抑制率是未治疗对照组的 3 倍以上，并显著改善了 C57BL/6 黑色素瘤模型小鼠的生存率。在接受该 pH 响应性微针治疗后，有 20%的小鼠能存活 60 d，而未经治疗的对照组小鼠在 25 d 内全部死亡。

pH 响应性微针制备简便、响应迅速，并能在肿瘤微环境中精准控制药物释放，在黑色素瘤的治疗中展现了良好的应用前景。然而，单一的 pH 响应性材料仍然具有敏感性不足的缺陷，并且不同黑色素瘤的 pH 值差异也会影响治疗效果。因此，结合其他刺激响应材料开发双重响应性系统的研究，将为优化黑色素瘤治疗提供新的方向。

1.2　酶响应性微针

酶存在于各种体内代谢反应中，当疾病发生时，病灶部位酶的功能和特定酶的表达通常会出现异常[28]。在肿瘤部位，酶的表达水平与肿瘤的发展阶段相关[29]。透明质酸酶 (hyaluronidase，HAase)，最近被证明是肿瘤治疗中潜在的预后生物标志物和治疗靶标。因此，可以利用肿瘤微环境中过度表达的透明质酸酶来控制肿瘤区域酶响应性药物的释放[30]。

在一项研究[31]中，将负载 aPD-1 的嵌入式免疫治疗纳米颗粒与用免疫抑制酶吲哚胺 2,3- 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase，IDO) 抑制剂 1- 甲基 -DL- 色氨酸 (1-methyl-DL-tryptophan，1-MT) 修饰的透明质酸组装起来制成微针。如此设计的酶响应性微针可在肿瘤微环境中过表达 HAase 的刺激下发生解离，实现药物的持续释放，从而增强免疫检查点抑制剂在肿瘤微环境中的保留。在荷黑色素瘤的 B16F10 小鼠模型中，与非酶响应性微针治疗组相比，该酶响应性微针治疗组中 1-MT 和 aPD-1 的释放量分别增加至 2 倍和 4 倍，40 d 时小鼠的存活率达 70%，而未治疗对照组中的小鼠全部死亡。

酶刺激响应性微针可以用特定的酶降解微针材料而使药物释放，具有高度选择性和敏感性，是一种优良的肿瘤治疗策略。然而，酶表达的差异会导致药物释放受到影响。因此，应考虑根据不同部位酶的表达丰度，设计用相应酶响应性材料制备的微针系统，以实现更稳定的响应性释药，从而提高疗效。

2　外源刺激响应性微针

外源刺激响应性微针可以仅在需要时利用各种外部刺激（如机械力、光、磁场、电流和温度等）精确地递送药物，展现出治疗多种临床病症的巨大潜力[32]。目前，外源性刺激触发式的微针系统可用于肿瘤、外伤创面及糖尿病等的治疗[33—35]。

2.1　光响应性微针

光响应具有非侵入性、高空间分辨率和时间可控等优点[36]。用于肿瘤光疗的纳米材料包括光热转换剂、光敏剂等[37]。吲哚菁绿 (indocyanine green，ICG) 是经美国 FDA 批准用于临床的三碳菁染料，在光热疗法中广泛使用[38]。

YANG 等[39]开发了一种负载 ICG 的光响应性微针，经近红外光照射后，可使患病部位发生即时肿瘤消融效应和持续的抗肿瘤免疫反应，若与 aPD-L1/1-MT 核壳微针联合施用，可以显示出即时的肿瘤抑制作用，并在后期减慢肿瘤生长速度，显示出协同作用。在荷黑色素瘤的 C57BL/6 小鼠模型中，采用近红外照射该微针的应用部位，可使局部温度在 10 s 内迅速升高，并在 60 s 后稳定在 50 ℃；关闭光源，局部皮肤温度则会迅速恢复。有研究[40]表明，当局部温度超过 42 ℃时，肿瘤细胞会在蛋白质变性、DNA 损伤、氧合、pH 值变化、血流量增加等影响下发生凋亡或坏死。由此可见，ICG 产生的

温度足以消融肿瘤细胞，提示光响应性微针对黑色素瘤具有明显的治疗优势。

此外，ZHU 等[41]研究了一种光热 / 纳米疫苗可溶性微针，由温和的光热剂（5- 羟色胺）和单宁酸 /Mn^{2+} 配位金属有机框架外壳组成，并负载 DNA 酶。该微针插入黑色素瘤后，释出的纳米疫苗能快速渗入，并光热效应产生协同作用，诱导免疫原性细胞死亡，对原发性和远端肿瘤均表现出优异的治疗效果。CHEN 等[42]开发了一种原位自组装纳米胶束光响应性可溶性微针贴片，用于在病变部位递送免疫原性细胞死亡诱导剂（IR780）和自噬抑制剂（氯喹）的共载胶束。结果表明，局部光免疫疗法与自噬抑制的协同作用可以有效消除原发性和远端肿瘤，且可重塑肿瘤免疫抑制微环境，实现黑色素瘤小鼠 40 d 内的无复发生存。

在外源刺激响应性微针中，光响应性微针的研究热度处于首位，因为其刺激条件易于实现，且时间、方向和照射光面积易于控制，有利于实现药物控释。但由于波长限制，光穿透组织的深度不足，使其应用受限。在未来的研究中，可采用能增强入射光组织穿透性的微针材料，提高肿瘤治疗效果。

2.2 机械力响应性微针

机械力响应性微针是一种新型药物递送系统，被设计用于在施加机械力时能精确释放药物。该微针利用机械力（如压缩力、拉伸力和剪切力）作为触发机制，实现药物释放[43]。与传统微针相比，机械力响应性微针采用独特的自锁设计，确保其在皮肤内牢固固定，降低脱出风险，并通过优化的梭形设计提高微针在黑色素瘤部位皮肤插入的成功率，从而有效穿透皮肤表层，迅速将药物传递至深层组织。此外，较高的刺入率不仅能促进药物有效释放，还能显著减少给药过程中的药物残留和浪费，从而提升药物递送的整体效率。

JOO 等[44]用 3D 打印技术设计、制备了机械力响应性自锁微针模具，然后将含有抑制肿瘤增殖和转移作用的新型转化生长因子 -β（transforming growth factor-β，TGF-β）抑制剂 SD-208 和 aPD-L1 的透明质酸溶液倒入聚二甲基硅氧烷（polydimethylsiloxane，PDMS）模具中，得到自锁微针。荷黑色素瘤的 B16F10 模型小鼠体内试验结果显示，经机械力响应性自锁微针治疗后小鼠体内的细胞毒性 T 细胞（$CD8^+$ T）荧光强度与 PBS 瘤内注射对照组相比增加了约 14 倍，与 aPD-L1/SD-208 瘤内注射组小鼠相比提高了 2 倍。该结果说明机械力响应性自锁微针具有更优的疗效。

机械力响应性微针与皮肤贴合性高、不易脱出，给药效率高，操作方便、简单，具有替代传统微创、口服和皮下注射等药物递送方式的巨大潜力。

2.3 电响应性微针

电响应性微针是通过掺入固有导电聚合物（如聚苯胺、聚乙烯二氧噻吩和聚吡咯）或导电纳米材料制得的。电刺激可调节免疫系统产生内源性细胞因子，无需外部施用免疫治疗药物，是一种前景广阔的肿瘤替代疗法。该疗法不涉及化学药物或生物制剂，但应用受到设备制造及操作复杂的限制[45]。

PAN 等[46]设计了一种用镀金聚合物微针阵列制备的光学微印刷柔性叉指电极，可产生用于肿瘤治疗的交变电场。通过结合光学 3D 微印刷和化学镀工艺制造了柔性微针阵列集成叉指电极（flexible microneedle array integrated forked electrode，FMIE）。在肿瘤细胞中，由 FMIE 介导产生的电刺激通过促进线粒体 Ca^{2+} 超载和增加细胞内 ROS，从而激活免疫反应并促进免疫原性细胞死亡。基于 FMIE 的电刺激具有优异的安全性和全身抗肿瘤作用，可抑制原发性肿瘤和远端肿瘤的生长以及黑色素瘤肺转移，为无药物肿瘤免疫治疗提供新的途径。

表 2 归纳了不同的内源性 / 外源性响应性微针应用于肿瘤治疗的特点。总体来说，内源性响应性微针易受生物因素差异的影响，导致响应性释药作用不明显；而外源性刺激因素易受控，但受到物理条件限制。

3 多重响应性微针

目前单一响应性载体的敏感性较差，而临床对释药精度的要求日益提升。因此，研究人员越来越专注多重响应性纳米药物载体的设计，通过组合不同的刺激因素来协调药物的释放速度，提高肿瘤治疗效果。多重响应的刺激因素可以完全是内源性的，也

表 2　不同的响应性微针用于皮肤黑色素瘤治疗的特点

Tab.2　Characteristics of Different Responsive Microneedles for the Treatment of Cutaneous Melanoma

类型	优点	缺点
pH 响应性	制备简单、可行，可选材料多，响应速度快，相应的 pH 范围可调节	敏感性低，个体差异会导致作用效果不同
酶响应性	特异性强，敏感性高	稳定性差，易降解
光响应性	非侵入性，可控性强	由于波长限制，光穿透组织的深度受到限制
温度响应性	响应的温度范围宽	作用部位的内外温差小，单独使用效果差
机械力响应性	操作方便简单，可自我管理	制备成本较高，使用寿命短
电响应性	可控性强，穿透性强	设备制造及操作复杂

可以完全是外源性的，或者是内源性和外源性刺激的组合。例如，双重 pH 响应、光 / 酶响应、pH/ 温度响应、还原 / 酶响应、pH/ 还原 / 酶响应 [47] 等。多重响应性微针同样展现出对黑色素瘤治疗的高潜力。

3.1　光 / 酶响应性微针

在一项免疫疗法协同光热疗法（photothermal therapy，PTT）的创新性研究 [48] 中，通过可溶性微针共递送含有光热剂半导体聚合物聚（环戊二噻吩 -*alt*- 苯并噻二唑）和免疫佐剂聚肌苷酸（polyinosine acid，PIC）的透明质酸酶修饰的聚合物纳米颗粒。该微针可在透明质酸酶的作用下溶解，透过真皮和肿瘤基质屏障后，经激光照射产生高温，在极短时间内杀死肿瘤细胞。同时，PIC 可激活免疫细胞，促进 T 细胞成熟。免疫细胞分析结果显示，在光 / 酶双重响应性微针治疗组中，$CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞的数量分别比不添加免疫佐剂的微针治疗组高 2.6 倍和 3.7 倍，比非酶响应性微针治疗组高 1.4 倍和 2.4 倍。可见，免疫疗法协同光 / 酶响应性微针，有望成为黑色素瘤的优选治疗方法。

3.2　pH/ 温度响应性微针

YANG 等 [49] 开发了一种集成了协同免疫和氢疗法的可穿戴丝基微针装置（silk-based microneedle device，SMND）。该装置主要由双层微针贴片组成，采用负载 aPD-1 的丝素蛋白（silk fibroin，SF）作为免疫治疗的内基质，并在负载氨硼烷的介孔二氧化硅纳米粒子外涂覆热响应性的聚己内酯涂层作为氢气释放的外基质。内基质最初保持非活跃状态，一旦外部涂层部分响应性地发生溶解，内基质将暴露于间质液中，然后逐渐释放负载的 aPD-1，从而阻止肿瘤细胞免疫逃逸。采用 B16F10-CSC 小鼠模型模拟临床转移性黑色素瘤，治疗 14 d 后，负载 aPD-1（39.8±21.5）mg 的双重响应性微针治疗组小鼠的肿瘤体积远小于未负载 aPD-1（671.6±24.7）mg 的双重响应性微针组和负载 aPD-1（601.4±31.7）mg 的非响应性微针治疗组。这种基于 pH/ 温度双重响应性微针的智能免疫疗法还有望扩展到其他肿瘤的治疗。

近年来，多重刺激响应性聚合物纳米递释系统显著提高了药物释放的敏感性、精确性及释放速率，是优异的肿瘤治疗策略。然而，尽管多重刺激响应性纳米递释系统比单一刺激响应性系统表现出更好的释药速率和抗肿瘤效果，但研究人员在选择理想的聚合物纳米载体时仍需考虑多重响应材料的性能、制备工艺、生物相容性和稳定性。

4　总结与展望

响应性微针的主要目的是实现药物的精确释放，以应对肿瘤微环境的动态多样性所带来的挑战，特别是在黑色素瘤治疗中的应用。肿瘤微环境中的免疫抑制是黑色素瘤治疗的主要障碍，而免疫疗法则能够有效缓解这一问题，恢复免疫系统的攻击能力 [50]。刺激响应性微针作为按需给药技术的代表，能够通过多种形式和联合疗法触发药物释放，从而提高靶向治疗的疗效并减轻全身不良反应。然而，目前响应性微针递送免疫制剂治疗皮肤黑色素瘤的应用仍比较局限，大多聚焦于 T 细胞的 PD-1 与 PD-L1 这对免疫抑制点上，联合应用的思路还比较局限。期望更多的研究者能关注响应性微针在递送各种免疫制剂方面的潜力，从而推动这一领域的全面发展，并将响应性微针技术应用于黑色素瘤的临床治疗。

参考文献：

[1]　NAIK P P. Role of biomarkers in the integrated management of melanoma [J]. *Dis Markers*, 2021, **2021**: 6238317.

[2]　RAHIB L, WEHNER M R, MATRISIAN L M, *et al*.

Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040 [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, **4**(4): e214708.

[3] ZENG L L, GOWDA B H J, AHMED M G, *et al*. Advancements in nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 10.

[4] PERNOT S, EVRARD S, KHATIB A M. The give-and-take interaction between the tumor microenvironment and immune cells regulating tumor progression and repression [J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 850856.

[5] KUMAR H. Progresses in immunotherapy [J]. *Int Rev Immunol*, 2020, **39**(5): 203-204.

[6] ZENG Y P, LI S F, ZHANG S F, *et al*. Cell membrane coated-nanoparticles for cancer immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(8): 3233-3254.

[7] ZHANG W J, ZHANG W, LI C R, *et al*. Recent advances of microneedles and their application in disease treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2401.

[8] MENON I, BAGWE P, GOMES K B, *et al*. Microneedles: a new generation vaccine delivery system [J]. *Micromachines* (Basel), 2021, **12**(4): 435.

[9] HAMMOND S A, WALWENDER D, ALVING C R, *et al*. Transcutaneous immunization: T cell responses and boosting of existing immunity [J]. *Vaccine*, 2001, **19**(17): 2701-2707.

[10] GOWDA B H J, AHMED M G, SAHEBKAR A, *et al*. Stimuli-responsive microneedles as a transdermal drug delivery system: a demand-supply strategy [J]. *Biomacromolecules*, 2022, **23**(4): 1519-1544.

[11] QIAN X L, LI J, WEI R, *et al*. Internal and external triggering mechanism of “smart” nanoparticle-based DDSs in targeted tumor therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, **24**(15): 1639-1651.

[12] GHOLAMI S, ZARKESH I, GHANIAN M, *et al*. Dynamically capped hierarchically porous microneedles enable post-fabrication loading and self-regulated transdermal delivery of insulin [J]. *Chem Eng J*, 2021, **421**: 127823.

[13] 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.

[14] LI X F, XU Q N, ZHANG P, *et al*. Cutaneous microenvironment responsive microneedle patch for rapid gene release to treat subdermal tumor [J]. *J Control Release*, 2019, **314**: 72-80.

[15] RAMIREZ-GARCIA P D, RETAMAL J S, SHENOY P, *et al*. A pH-responsive nanoparticle targets the neurokinin 1 receptor in endosomes to prevent chronic pain [J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, **14**(12): 1150-1159.

[16] ZHOU W X, QIAO Z G, NAZARZADEH Z E, *et al*. 4D-printed dynamic materials in biomedical applications: chemistry, challenges, and their future perspectives in the clinical sector [J]. *J Med Chem*, 2020, **63**(15): 8003-8024.

[17] HONG S T, LIN H, WANG C S, *et al*. Improving the anticancer effect of afatinib and microRNA by using lipid polymeric nanoparticles conjugated with dual pH-responsive and targeting peptides [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, **17**(1): 89.

[18] KE W D, LI J J, MOHAMMED F, *et al*. Therapeutic polymersome nanoreactors with tumor-specific activable cascade reactions for cooperative cancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(2): 2357-2369.

[19] ZHONG Y, HUANG S, ZHENG C J, *et al*. A light and hypoxia-activated nanodrug for cascade photodynamic-chemo cancer therapy [J]. *Biomater Sci*, 2021, **9**(15): 5218-5226.

[20] MATTHEOLABAKIS G, RIGAS B, CONSTANTINIDES P P. Nanodelivery strategies in cancer chemotherapy: biological rationale and pharmaceutical perspectives [J]. *Nanomedicine* (Lond), 2012, **7**(10): 1577-1590.

[21] YAN T, HE J, LIU R, *et al*. Chitosan capped pH-responsive hollow mesoporous silica nanoparticles for targeted chemo-photo combination therapy [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **231**: 115706.

[22] TIAN S, HE X, WU X, *et al*. pH-responsive metal nanoparticles as high contrast theranostic agents for selective imaging and synergistic cancer therapy [J]. *Sci China Chem*, 2024, **67**: 3063-3070.

[23] DUAN F, FENG X C, YANG X J, *et al*. A simple and powerful co-delivery system based on pH-responsive metal-organic frameworks for enhanced cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2017, **122**: 23-33.

[24] PANG X, JIANG Y, XIAO Q C, *et al*. pH-responsive polymer-drug conjugates: design and progress [J]. *J Control Release*, 2016, **222**: 116-129.

[25] WANG C, YE Y Q, HOCHU G M, *et al*. Enhanced cancer immunotherapy by microneedle patch-assisted delivery of anti-PD1 antibody [J]. *Nano Lett*, 2016, **16**(4): 2334-2340.

[26] LAN X M, ZHU W Y, HUANG X S, *et al*. Microneedles loaded with anti-PD-1-cisplatin nanoparticles for synergistic cancer immuno-chemotherapy [J]. *Nanoscale*, 2020, **12**(36):

18885-18898.

[27] DUONG H T T, YIN Y, THAMBI T, *et al*. Smart vaccine delivery based on microneedle arrays decorated with ultra-pH-responsive copolymers for cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2018, **185**: 13-24.

[28] THAPA M, DALLMANN G. Role of coenzymes in cancer metabolism [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, **98**: 44-53.

[29] YU J C, ZHANG Y Q, KAHKOSKA A R, *et al*. Bioresponsive transcutaneous patches [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2017, **48**: 28-32.

[30] MORERA D S, HENNIG M S, TALUKDER A, *et al*. Hyaluronic acid family in bladder cancer: potential prognostic biomarkers and therapeutic targets [J]. *Br J Cancer*, 2017, **117**(10): 1507-1517.

[31] YE Y Q, WANG J Q, HU Q Y, *et al*. Synergistic transcutaneous immunotherapy enhances antitumor immune responses through delivery of checkpoint inhibitors [J]. *ACS Nano*, 2016, **10**(9): 8956-8963.

[32] AN J, HONG H, WON M, *et al*. Mechanical stimuli-driven cancer therapeutics [J]. *Chem Soc Rev*, 2023, **52**(1): 30-46.

[33] WANG H X, WANG W S, LI C P, *et al*. Flav7 + DOX co-loaded separable microneedle for light-triggered chemo-thermal therapy of superficial tumors [J]. *Chem Eng J*, 2022, **428**: 131913.

[34] SUN Y, LIU J L, WANG H Y, *et al*. NIR laser-triggered microneedle-based liquid band-aid for wound care [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(29): 2100218.

[35] ZHANG Y, WANG D F, GAO M Y, *et al*. Separable microneedles for near-infrared light-triggered transdermal delivery of metformin in diabetic rats [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, **4**(8): 2879-2888.

[36] HAO Y, CHEN Y W, LEI M Y, *et al*. Near-infrared responsive PEGylated gold nanorod and doxorubicin loaded dissolvable hyaluronic acid microneedles for human epidermoid cancer therapy [J]. Adv Ther, 2018, **1**(2): 1800008.

[37] NASKAR A, KIM K S. Photo-stimuli-responsive CuS nanomaterials as cutting-edge platform materials for antibacterial applications [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2343.

[38] DAI Q X, REN E, XU D Z, *et al*. Indocyanine green-based nanodrugs: a portfolio strategy for precision medicine [J]. *Prog Nat Sci Mater Int*, 2020, **30**(5): 577-588.

[39] YANG P P, CHEN M L, QIN W B, *et al*. Effective photothermal therapy mediated by indocyanine green nanoparticle tip-loaded microneedles to enhance checkpoint inhibitor immunotherapy for melanoma treatment [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2021, **4**(6): 5921-5931.

[40] WANG L Y, QIN W J, XU W X, *et al*. Bacteria-mediated tumor therapy via photothermally-programmed cytolysin a expression [J]. *Small*, 2021, **17**(40): e2102932.

[41] ZHU J J, CHANG R M, WEI B L, *et al*. Photothermal nano-vaccine promoting antigen presentation and dendritic cells infiltration for enhanced immunotherapy of melanoma via transdermal microneedles delivery [J]. *Research* (Wash D C), 2022, **2022**: 9816272.

[42] CHEN M L, YANG D, SUN Y, *et al*. *In Situ* self-assembly nanomicelle microneedles for enhanced photoimmunotherapy via autophagy regulation strategy [J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(2): 3387-3401.

[43] ZHANG Y Q, YU J C, BOMBA H N, *et al*. Mechanical force-triggered drug delivery [J]. *Chem Rev*, 2016, **116**(19): 12536-12563.

[44] JOO S H, KIM J, HONG J, *et al*. Dissolvable self-locking microneedle patches integrated with immunomodulators for cancer immunotherapy [J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(10): e2209966.

[45] ROY B S, JHUNJHUNWALA S. Electrical stimulation for immunomodulation [J]. *ACS Omega*, 2023, **9**(1): 52-66.

[46] PAN Y X, ZHANG Y X, SHI X Y, *et al*. Electrical stimulation induces anti-tumor immunomodulation via a flexible microneedle-array-integrated interdigital electrode [J]. *Sci Bull* (Beijing), 2023, **68**(22): 2779-2792.

[47] ZHANG Y J, LI J C, PU K Y. Recent advances in dual- and multi-responsive nanomedicines for precision cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2022, **291**: 121906.

[48] HE T, LUO Y, ZHANG Q, *et al*. Hyalase-mediated cascade degradation of a matrix barrier and immune cell penetration by a photothermal microneedle for efficient anticancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(23): 26790-26799.

[49] YANG J B, LI G M, YUAN J, *et al*. A smart silk-based microneedle for cancer stem cell synergistic immunity/hydrogen therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, **32**(41): 2206406.

[50] NAJAFI M, GORADEL N H, FARHOOD B, *et al*. Tumor microenvironment: interactions and therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(5): 5700-5721.