# 微针材料的发展与应用

陈　杭[1]，江昌照[2]，陈　朴[2]，牛文信[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. 杭州医学院药学院，浙江杭州 310012）

**摘要**：微针是一种无痛的透皮给药系统，因可避免首过效应、血药浓度平稳、生物利用度高、安全性好，以及患者依从性良好等优势，成为近年来药物制剂开发的热点，但仍存在生物相容性差、载药量小、药物释放不稳定，以及受限于针体机械性能等问题。微针材料对微针临床应用方向、载药能力和药物稳定性影响巨大。该综述归纳和整理了各类新型微针材料的研究进展以及应用方向和前景，以期为微针制剂开发提供参考。

**关键词**：微针；材料；透皮给药系统；药物载体；应用
**中图分类号**：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)02-0196-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.004

# Development and Application of Microneedle Materials

CHEN Hang[1], JIANG Changzhao[2], CHEN Pu[2], NIU Wenxin[2], YE Jincui[2*]
(*1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Huzhou 313200; 2. College of Pharmacy, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310012*)

**ABSTRACT**: Microneedle is a painless transdermal drug delivery system that has become a hot topic in drug formulation development in recent years due to its numerous advantages of avoiding the first-pass effect, maintaining smooth blood concentration, and providing high bioavailability, good safety and patient compliance. However, despite these benefits, there are several challenges associated with microneedle technology, including poor biocompatibility, limited drug loading capacity, unstable drug release, and restricted mechanical properties. The microneedle materials play a crucial role in determining the direction of clinical applications, drug-loading capability, and drug stability. This review summarizes and organizes the research progress made in the field of various new microneedle materials, as well as highlights their potential applications and prospects, hoping to provide a valuable reference for the development of microneedle formulations.

**Key Words**: microneedle; material; transdermal drug delivery system; drug carrier; application

经皮给药是指药物直接经真皮层及深层的毛细血管吸收入血，可避免肝首过效应和胃肠道降解；但由于角质层等皮肤屏障的存在，难以递送高剂量或大分子药物。微针技术是一种常用的主动促透方式，可通过微米级的针状阵列，穿透皮肤形成微孔通道，从而递送大分子药物。因不触及真皮层的神经，微针使用时几乎无痛感，形成的微孔道也可自行修复，安全性较高[1]。

微针材料是影响微针性能的主要因素[2]。为了提高微针的生物利用度、控制药物的递送效率、实现药物的靶向释放，多种生物相容性高的功能性材料已被用于微针针体的开发[3]。传统的微针材料可分为无机材料、天然生物材料和合成聚合物材料等。其中，无机材料[4—5]包括硅、玻璃、金属等。硅或

**收稿日期**：2023-12-11
**作者简介**：陈　杭(1997—)，女，硕士研究生，专业方向：微针及透皮药物制剂。
**通信作者**：叶金翠(1974—)，女，博士，研究员，从事缓控释药物制剂研究。
E-mail：1539824195@qq.com

氧化铝等陶瓷微针[6]的制造成本较高，拉伸强度低，在插入皮肤时可能会破裂，从而导致异物反应，如形成脓肿或肉芽肿；玻璃微针[7]的制造多依靠手动拉伸，过程耗时且不稳定，尚未实现商业生产。金属微针[5]的制造方法稳定，且具有良好的延展性和高杨氏模量，在生物医学中应用广泛。天然材料主要包括糖类与蛋白质类。糖类材料普遍具有良好的可塑性和生物相容性，但在制备、贮存、使用过程中易吸潮，导致硬度降低、药物变质等[8—9]。常用的蛋白质材料包括丝蛋白、玉米蛋白、胶原蛋白、明胶、鱼鳞聚合物等，通常具有良好的可加工性、力学性能和生物相容性，并能良好地保护药物的生物活性[10]。合成聚合物具有卓越的生物相容性和生物降解能力、低毒性、足够的机械强度和拉伸强度，以及较高的性价比，是理想的微针材料，应用广泛[11—13]。

除了上述传统的微针材料外，近年来一些具有特殊理化性质的功能性材料也被用于制备各类具有特殊功能的微针，拓宽了微针在药物递送中的应用前景。例如，通过引入不同机械强度和溶解特性的材料，可制备适用于眼睛、牙齿和指甲等部位的微针[14]。本综述基于功能性材料分类汇总了新型微针的发展状况，并阐述和说明了针对各类应用场景的材料选择依据，以期为微针制剂开发提供参考。

## 1 微针功能性材料

### 1.1 增强机械强度的材料

一些纳米材料可在不影响溶解特性的情况下，增强微针机械强度。例如，将层状双氢氧化物（layered double hydroxides，LDH）纳米颗粒掺入羧甲纤维素钠（CMC-Na）微针后能显著提高其穿透性[15]。在钛合金微针的表面涂覆超纳米晶金刚石 - 氮涂层，可增强微针的机械强度，并为多巴胺和尿酸水平的实时监测提供稳定的电化学条件[16]。

在微针的制备过程中，将 2 种或 2 种以上的脆性和韧性材料按不同比例或方式复合，亦可显著提高微针的机械强度，以应对机械强度弱或针体易脆碎的情况[17]。占浩慧等[18]将韧性材料 HPMC 和脆性材料 Gantrez S-97 聚合物（是一种由甲基乙烯基醚和马来酸酐聚合而成的线性聚合物）复合，制备了盐酸利多卡因可溶性微针；较单一 HPMC 制备的微针而言，该微针的皮肤穿刺强度和物理硬度都显著提高，提高了针体刺入深度的稳定性，可增强微针递药剂量的均一性。

### 1.2 快速释药材料

微针可降低给药过程的痛苦，但同时也限制了药物扩散的速率。快速释药材料可快速与皮肤中的组织液反应，使用或添加这种材料能加快微针的溶解时间，实现药物快速释放。镁颗粒可与组织间隙液反应，快速产生微气泡，在周围形成涡流场以提供驱动力来辅助药物进行运输和渗透，增强药物传递效率。LOPEZ-RAMIREZ 等[19]在微针中加入镁颗粒，以一种抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（一种检查点抑制剂药物）作为模型药物，制备了能快速释药的生物相容性微针。与不含有镁颗粒的微针相比，该微针给药 20 min 时观察到增加了 3 倍的递送深度，提示其可实现更深、更快的皮内药物有效分布。

在可溶性微针中，聚合物材料溶解后的高黏度溶液以及其支链对空腔内药物的缠绕效应严重阻碍了微针中药物的释放。WANG 等[20]利用高水溶性环糊精（CD）衍生物制成的超分子可溶性微针贴片，具有可刺穿皮肤的机械强度，同时由于使用了高水溶性的 CD 衍生物，当药物刺入皮肤模型后，针体能快速溶解（<30 s），使药物迅速扩散到皮肤深层，实现了微针快速给药的新突破。

### 1.3 长效释药材料

基于高分子聚合物如 PLGA、PCL、丝素蛋白、壳聚糖等的微针可缓慢溶解，在数天至数周期间释放药物。LI 等[21]以 PLGA 为基质材料并负载左炔诺孕酮制备微针。大鼠经皮给药后，该微针可在约 1 个月内维持 0.2 ng/mL 的血浆浓度。此外，交联剂也可通过调控聚合物的交联密度而影响药物的经皮递药效率[22]。陈博智[23]在明胶中了添加交联剂京尼平，改变了微针材料的交联度。以罗丹明 B 为模型药物，通过小鼠经皮给药试验考察该微针的递药效率，结果表明微针针尖材料的交联程度越高，

在体内的溶解速率越慢，说明可通过调节材料的交联度来调控药物释放速率，以实现缓释和长效给药。

**1.4** 环境刺激响应性给药材料

有研究[24]在聚合物载药微针中添加了环境刺激响应性材料，通过在皮肤表面施加的外界刺激（如光、磁、电、力等），或是利用皮肤生理和病理过程的生物信号（如pH值、葡萄糖、酶）的差异，实现按需给药。DI等[25]以可伸缩弹性体（海藻酸钠凝胶）作为触发因子，将其负载到可溶性透明质酸微针上。将微针贴于指关节处，当手指弯曲时，其表面积扩张，泊松比发生变化，引起机械力变化，继而释放药物，达到药物控释的目的。这种响应性微针能与可穿戴装置结合，以一种简单的方式控制药物释放，实现精确给药。

**1.5** 新型生物相容性材料

将含药水溶液迅速降温、冷冻，可制造一种新型冰微针。该微针中的水分被冷冻成固态，可保证微针具有良好的硬度和机械性能；同时，这种制法可有效避免生物安全性问题。冰微针[26]可装载肝素、促红细胞生成素或生物安全的枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）等活性物质，小鼠经皮给药试验也证明了该新型微针的安全性，在微针给药系统中有广阔应用前景。

聚对二甲苯涂层是一种医疗植入物的涂层，具有限制生物免疫排斥的作用。通过气相沉积可实现该涂层在微针上的覆盖。有研究[27]将聚对二甲苯涂覆在微针上以提高针体的生物相容性，使其适于植入性给药。SATTI等[28]也开发了一种聚对二甲苯涂层微针，可刺破皮肤并收集生物信号，用于心电图的长期、持续监测。

**1.6** 高载药量的材料

提高微针载药量的方法大体可分为2类：一是将大量药物包封或吸附在微针针尖中，二是将药物储存在微针的背衬层中作为贮库。选用与药物性质相似的基质材料，可大幅提升药物的分散能力。对于相容性差的药物，建议选用多孔吸附介质，如硅、陶瓷、磷酸氢钙等硬质聚合物以提升载药量[29]。

JANG等[30]通过添加Tween-20等表面活性剂等来降低载药微球（MS）和微针模具聚二甲基硅氧烷（PDMS）的疏水性，将药物固定在针尖尖端。与未添加Tween-20的微针相比，该微针针尖的载药量由（64±11）μg提升至（179±30）μg。有研究[31]采用具有吸收体液能力的、2,2,6,6-四甲基-1-哌啶-*N*-氧自由基（TEMPO）氧化的细菌纳米纤维素（TOBCNs）合成半溶解微针（semi-dissolving microneedle，SDMN），用该微针贴剂刺破皮肤后，TOBCNs可迅速吸收体液形成一个疏水性药物的储存器（背衬层），同时通过水溶性微针层形成的微通道递送大量药物。以视黄醇为模型药物，与未添加TOBCNs的微针相比，该SDMN可将2倍以上的药物输送到皮肤内。

**1.7** 协同治疗材料

聚离子液体（polymerized ionic liquids，PILs）是一类由离子液体（IL）单体形成的聚合物，具有物理和化学双重稳定性。PILs存在阳离子基团，具有抗菌特性。以IL为载体，可提高药物的溶解度和生物利用度。ZHANG等[32]开发了一种含有水杨酸（SA）的PILs微针贴片。该微针具有较高的力学性能，强度足以穿透皮肤而不破裂，同时可以在病变皮肤处均匀地释放药物。通过痤疮杆菌培养和LIVE/DEAD细菌染色试验，证实了PILs和SA组合使用比单一使用具有更强的抗菌活性，对痤疮的愈合效果更佳。

在跟腱病（tendinopathy of Achilles tendon，AT）治疗中，LIU等[33]通过静电作用将2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱（MPC）和*N,N'*-双（丙烯酰基）胱胺（BAC）富集在外泌体（exosomes，EXO）周围，并将形成的高分子网络化合物（EXO/MBA）载入微针阵列，EXO/MBA在AT微环境中的可利用活性氧（ROS）和一氧化氮合酶（NOS）生成NO，NO不仅可作为驱动力，增加EXO的渗透深度，同时也具有抗炎效果。

功能性、协同治疗材料的引入也为个体化给药提供了可能，可根据患者体内细胞因子载量或者体液中相关物质含量的变化调整释药速率，实现长期、安全给药。

## 2 微针材料在临床应用中的适用性

为满足临床需求，可选择合适的材料制备微针，有针对性地治疗疾病。目前，微针已被用于各种疾病临床治疗的研究中，如糖尿病、浅表肿瘤、创面修复等[34]。随着科学技术的发展，微针还能应用于可穿戴设备中进行疾病的监测和诊断，或根据不同组织、器官的特点实现更宽范围的递药。

### 2.1 糖尿病的治疗

微针应用于糖尿病治疗时，多选用血糖智能响应性控释材料以进行药物的定时释放，从而有效维持血糖在体内的稳态水平。血糖水平的传感材料常选用葡萄糖氧化酶（glucose oxidase，GOx）。在高糖环境下，GOx 与缺氧、酸性和过氧化氢等敏感材料共同作用后可发生结构转变（如收缩、膨胀及解离等），从而触发微针中胰岛素的释放[35]。其中，由 2- 硝基咪唑（2-nitroimidazole，NI）共轭形成的葡萄糖响应性囊泡（glucose-responsive vesicle，GRV）与两亲性透明质酸自组装后可作为缺氧敏感性材料负载到可溶性微针贴片中，NI 在缺氧条件下可被生物还原为亲水性的 2- 氨基咪唑，导致囊泡的解体和胰岛素的释放[36]。HU 等[37]将胰岛素和 GOx 封装在聚合物囊泡（PV）中制备了透明质酸可溶性微针，PV 由 PEG 和链接了苯基硼酸酯（phenyl borate，PBE）的聚丝氨酸 - 嵌段共聚物［mPEG-*b*-P(Ser-PBE)］自组装而成，当过氧化氢浓度升高时，PBE 侧基断裂，导致 PV 解体，释放胰岛素。

### 2.2 浅表肿瘤的治疗

近年来，微针给药系统在用于浅表肿瘤的治疗方面取得了非常大的进展，目前主要集中在光学治疗上，即通过使用外部光源以及可吸收近红外光（near infrared spectrum，NIR）的光热材料诱导肿瘤组织升温，产生过热效应，或产生足够的 ROS 诱导肿瘤细胞坏死[38]。CHEN 等[39]以光敏材料 PCL 和六硼化镧（$LaB_6$）包载多柔比星（DOX），制备了一种 NIR 响应性微针。在外加 NIR 刺激时，$LaB_6$ 纳米粒子可产生热量使 PCL 熔融而释放 DOX。小鼠体内试验表明，光热响应性微针较普通微针可更精准地破坏肿瘤细胞。DONG 等[40]利用 DOX 和光热金纳米笼（gold nanocages，AuNCs）构建了用于光治疗的可溶性微针。除了光热效应外，负载的 AuNCs 还有助于克服微针溶解时机械强度降低的缺点。

### 2.3 创口及创面修复

微针可突破屏障限制，同时也可以用于伤口治疗。吸水性高分子材料具有良好的黏附性和生物相容性。当微针刺入皮肤后，用该类高分子材料制备的微针尖端可吸收间质液（ISF），并发生膨胀而滞留在皮肤中，使得药物从附着的贮库中扩散到真皮层，最终到达体循环。JEON 等[41]开发了一种可形成水凝胶的黏合性双层微针贴片，该微针由可溶胀的贻贝黏蛋白（MAP）壳和不可溶胀的丝素蛋白（SF）核组成，具有良好的表面黏附性和选择性膨胀能力，使用后对管腔渗漏伤口的密封性能［(139.7±14.1) mmHg］与缝合操作［(151.0±23.3) mmHg］相当，体现出卓越的伤口愈合能力。

### 2.4 诊断与检测

微针可与电化学传感器相结合，通过监测体液中代谢物和化学物质水平的动态变化而进行疾病的诊断与检测[42]。可为微针提供理想的电学和电化学性能的材料有金属镀金涂层、石墨烯、碳纳米管和导电高分子材料等。但在 ISF 中的原位检测中，微针在高电压环境下会发生自身氧化，蛋白质、多糖和脂质以及生物分子也会吸附在工作区电极附近，干扰化学信号。使用防污剂可减少微针表面的生物污染，例如，Nafion（全氟磺酸型聚合物）涂层的添加可提高微针生物传感器稳定性[43]。目前，微针传感器可用于葡萄糖监测、钾离子检测、黑色素瘤筛查和细菌真菌感染等传染病的诊断[44]。ZHANG 等[45]开发了用于检测特定循环核酸的微针，将海藻酸钠 - 肽核酸（PNA）复合物包裹在微针表面，使微针能够捕获和富集来自皮肤组织液的目标循环核酸，捕获的循环核酸可直接用荧光扫描仪观察和成像，实现了对特定生物标志物的检测。LI 等[46]设计了一种用微针和微泵组装而成的药物递送概念装置，整个装置的厚度仅为 2.35 mm，在

监测血糖的同时可驱动药液进行透皮递送。

**2.5** 微针的多器官递药

根据不同给药部位，可使用不同材料，制备结构、类型各异的微针，直接递送药物到达目标部位，从而提高递药效率和生物利用度。 微针应用于黏膜或眼部等潮湿环境中时，为了确保微针可以顺利刺入给药部位，持续递送药物，可制备两相核壳结构的微针，利用两相材料的不同性质适应给药部位的环境。CHEN 等 [47] 设计了一个被胶囊包裹的两相核壳结构微针，以 PCL 为锥形内核，用卡波姆涂覆得到柔软的外层。该胶囊可在胃部环境下被触发，弹出的微针可黏附并穿透胃黏膜组织，递送药物。THAN 等 [48] 合成了交联甲基丙烯酸 - 透明质酸（Me-HA），并制备了配有可拆卸微针阵列的眼用贴剂。该微针具有溶解度较小的针尖外壳，内部则填充高度可溶的透明质酸和双氯芬酸，可穿透湿润的角膜，实现 5 ～ 6 d 的长期释药。眼部可溶性微针为眼部疾病的治疗提供了一种更方便、安全和无痛的给药方式，可进行局部、可控和高效的眼部药物输送。

当微针需要于较厚的角质层处进行局部给药时，常采用高杨氏模量的材料来制备微针以突破屏障限制 [49]。在指甲型银屑病及甲部真菌感染的治疗中，巫传玲 [50] 使用针长 250 μm（相当于指甲厚度）的实心金属微针滚轮在指甲表面反复滚动穿刺后，将纳米粒包裹的示踪剂贴敷于甲面；1 h 后可观察到示踪剂到达甲床，持续存留时间可达 7 d。该研究揭示出微针配合药物缓控释制剂给药在指甲疾病治疗方面的应用前景。

微针应用于体内器官植入时，宜选用可降解、可溶性的材料。LEE 等 [51] 发明了一种以 PLGA 为基质材料的网状微针用于血管给药。该微针可增强药物在血管中的分布，同时不会引起内皮损伤，证实了血管微针的安全性和适用性。TANG 等 [52] 设计了一种与心脏基质细胞（cardiac stromal cells，CSC）集成的微针贴片，用于急性心肌梗死后的心脏再生。这种可溶性聚合物微针可在宿主心肌细胞和 CSC 形成“通道”，使 CSC 分泌的再生因子释放到受伤的心肌细胞中，从而促进心脏修复，并能延长生长因子的释放时间。

相较于其他给药途径，微针材料可选择性更广泛，针对不同的疾病可采用不同材料制备，从而实现治疗、诊断、检测一体化，为精准治疗提供了重要的制剂平台。根据患者的不同疾病类型或疾病阶段体内化学物质的差异，微针可实现按需给药，有效降低严重不良反应事件的发生概率。并且，微针作为一种偏向于“局部”给药的制剂，针对体表疾病，可使药物积聚在相应病灶附近的组织中，直接提高体表病灶组织处的药物浸润浓度，降低高血药浓度的风险。

## 3 总结

微针在医学研究方面的应用，使得药品经皮递送不用受药物的相对分子质量、溶解性、剂量等限制，将经皮递药系统适用的药物范围从小分子药物扩展到大分子蛋白 / 抗体以及疫苗等品类 [53]。此外，微针应用也不仅局限于递送药物，还可用于设计可穿戴微针设备（如用于血糖连续监测和葡萄糖、尿酸和胆固醇同时检测的可穿戴微针设备正在开发中），以提高检测的准确度，定制个人的健康生理指标 [54]。在目前各类疾病的临床研究中，尤其是在各类长期和慢性疾病的防治中，微针新材料可带来递药过程可控、治疗效果稳定以及患者依从性良好等优势，已有越来越多的微针被用于临床研究。目前，美国临床试验数据库（ClinicalTrials.gov）中已有超过百项微针项目正开展相关临床研究，中国临床试验注册中心也开启了数十项微针治疗的项目。相信随着各类微针新型材料的开发，会进一步拓展微针在临床中的应用。

**参考文献：**

[1] SARTAWI Z, BLACKSHIELDS C, FAISAL W. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic potential [J]. *J Control Release*, 2022, **348**: 186-205.

[2] GUILLOT A J, CORDEIRO A S, DONNELLY R F, *et al*. Microneedle-based delivery: an overview of current applications and trends [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(6): 569.

[3] 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.

[4] FARAJI RAD Z, PREWETT P D, DAVIES G J. An overview of microneedle applications, materials, and fabrication methods [J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2021, **12**: 1034-1046.

[5] TSUCHIYA K, JINNIN S, YAMAMOTO H, *et al*. Design and development of a biocompatible painless microneedle by the ion sputtering deposition method [J]. *Precis Eng*, 2010, **34**(3): 461-466.

[6] HENSTOCK J R, CANHAM L T, ANDERSON S I. Silicon: the evolution of its use in biomaterials [J]. *Acta Biomater*, 2015, **11**: 17-26.

[7] O'MAHONY C. Structural characterization and *in-vivo* reliability evaluation of silicon microneedles [J]. *Biomed Microdevices*, 2014, **16**(3): 333-343.

[8] MARTIN C J, ALLENDER C J, BRAIN K R, *et al*. Low temperature fabrication of biodegradable sugar glass microneedles for transdermal drug delivery applications [J]. *J Control Release*, 2012, **158**(1): 93-101.

[9] DABHOLKAR N, GORANTLA S, WAGHULE T, *et al*. Biodegradable microneedles fabricated with carbohydrates and proteins: revolutionary approach for transdermal drug delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, **170**: 602-621.

[10] 章 捷, 马凤森, 占浩慧, 等. 用于构建可溶性微针的基质材料及其复合材料[J]. 材料导报, 2017, **31**(19): 129-134.

[11] DALVI M, KHARAT P, THAKOR P, *et al*. Panorama of dissolving microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Life Sci*, 2021, **284**: 119877.

[12] DEMUTH P C, MIN Y J, IRVINE D J, *et al*. Implantable silk composite microneedles for programmable vaccine release kinetics and enhanced immunogenicity in transcutaneous immunization [J]. *Adv Healthc Mater*, 2014, **3**(1): 47-58.

[13] BEDIZ B, KORKMAZ E, KHILWANI R, *et al*. Dissolvable microneedle arrays for intradermal delivery of biologics: fabrication and application [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(1): 117-135.

[14] PANDA A, MATADH V A, SURESH S, *et al*. Non-dermal applications of microneedle drug delivery systems [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(1): 67-78.

[15] YAN L, RAPHAEL A P, ZHU X Y, *et al*. Nanocomposite-strengthened dissolving microneedles for improved transdermal delivery to human skin [J]. *Adv Healthc Mater*, 2014, **3**(4): 555-564.

[16] SKOOG S A, MILLER P R, BOEHM R D, *et al*. Nitrogen-incorporated ultrananocrystalline diamond microneedle arrays for electrochemical biosensing [J]. *Diamond Relat Mater*, 2015, **54**: 39-46.

[17] 宋文静, 赵 锋, 马银玲, 等. 微针制备用聚合物材料研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2022, **42**(12): 1282-1287.

[18] 占浩慧, 黄颖聪, 马凤森. 单一或复合高分子材料用于载药可溶性聚合物微针的制备[J]. 材料导报, 2019, **33**(5): 1738-1744.

[19] LOPEZ-RAMIREZ M A, SOTO F, WANG C, *et al*. Built-in active microneedle patch with enhanced autonomous drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2020, **32**(1): e1905740.

[20] WANG H, FU Y X, MAO J Z, *et al*. Strong and tough supramolecular microneedle patches with ultrafast dissolution and rapid-onset capabilities [J]. *Adv Mater*, 2022, **34**(51): e2207832.

[21] LI W, TANG J, TERRY R N, *et al*. Long-acting reversible contraception by effervescent microneedle patch [J]. *Sci Adv*, 2019, **5**(11): eaaw8145.

[22] 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.

[23] 陈博智. 高分子微针用于皮下药物控释的研究[D]. 北京: 北京化工大学博士学位论文, 2017.

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

[25] DI J, YAO S S, YE Y Q. Stretch-triggered drug delivery from wearable elastomer films containing therapeutic depots [J]. *ACS Nano*, 2015, **9**(9): 9407-9015.

[26] ZHANG X X, FU X, CHEN G P, *et al*. Versatile ice microneedles for transdermal delivery of diverse actives [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2021, **8**(17): e2101210.

[27] LEE K J, GOUDIE M J, TEBON P, *et al*. Non-transdermal microneedles for advanced drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **165/166**: 41-59.

[28] SATTI A T, PARK J, PARK J, *et al*. Fabrication of parylene-coated microneedle array electrode for wearable ECG device [J]. *Sensors* (Basel), 2020, **20**(18): 5183.

[29] SADEQI A, KIAEE G, ZENG W X, *et al*. Hard polymeric porous microneedles on stretchable substrate for transdermal drug delivery [J]. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 1853.

[30] JANG D, TANG J, SCHWENDEMAN S P, *et al*. Effect of

surface interactions on microsphere loading in dissolving microneedle patches [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(26): 29577-29587.

[31] SONG J E, JUN S H, PARK S G, *et al*. A semi-dissolving microneedle patch incorporating tempo-oxidized bacterial cellulose nanofibers for enhanced transdermal delivery [J]. *Polymers* (Basel), 2020, **12**(9): 1873.

[32] ZHANG T K, SUN B, GUO J N, *et al*. Active pharmaceutical ingredient poly(ionic liquid)-based microneedles for the treatment of skin acne infection [J]. *Acta Biomater*, 2020, **115**: 136-147.

[33] LIU A L, WANG Q, ZHAO Z N, *et al*. Nitric oxide nanomotor driving exosomes-loaded microneedles for achilles tendinopathy healing [J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(8): 13339-13350.

[34] 陈永杭, 李欣芳, 余伟江, 等. 刺激响应聚合物微针在经皮给药中的应用[J]. 化学进展, 2021, **33**(7): 1152-1158.

[35] 张梦婕, 高文彦, 张 琪, 等. 微针经皮递送胰岛素的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(19): 1573-1577.

[36] CEGLA J. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery [J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, **52**(6): 720.

[37] HU X L, YU J C, QIAN C G, *et al*. $H_2O_2$-responsive vesicles integrated with transcutaneous patches for glucose-mediated insulin delivery [J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(1): 613-620.

[38] HAO Y, CHEN Y W, HE X L, *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.

[39] CHEN M C, LIN Z W, LING M H. Near-infrared light-activatable microneedle system for treating superficial tumors by combination of chemotherapy and photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, **10**(1): 93-101.

[40] DONG L Y, LI Y C, LI Z, *et al*. Au nanocage-strengthened dissolving microneedles for chemo-photothermal combined therapy of superficial skin tumors [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(11): 9247-9256.

[41] 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.

[42] BOOTH M A, GOWERS S A N, LEONG C L, *et al*. Chemical monitoring in clinical settings: recent developments towards real-time chemical monitoring of patients [J]. *Anal Chem*, 2018, **90**(1): 2-18.

[43] ABDULLAH H, PHAIRATANA T, JEERAPAN I.Tackling the challenges of developing microneedle-based electrochemical sensors [J]. *Mikrochim Acta*, 2022, **189**(11): 440.

[44] MILLER P R, NARAYAN R J, POLSKY R. Microneedle-based sensors for medical diagnosis [J]. *J Mater Chem B*, 2016, **4**(8): 1379-1383.

[45] ZHANG X X, WANG Y T, CHI J J, *et al*. Smart microneedles for therapy and diagnosis [J]. *Research* (Wash D C), 2020, **2020**: 7462915.

[46] LI W X, ZHANG X P, CHEN B Z, *et al*. An update on microneedle-based systems for diabetes [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(10): 2275-2286.

[47] CHEN W, WAINER J, RYOO S W. Dynamic omnidirectional adhesive microneedle system for oral macromolecular drug delivery [J]. *Sci Adv*, 2022, **8**(1): eabk1792.

[48] THAN A, LIU C H, CHANG H, *et al*. Self-implantable double-layered micro-drug-reservoirs for efficient and controlled ocular drug delivery [J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4433.

[49] CHIU W S, BELSEY N A, GARRETT N L, *et al*. Drug delivery into microneedle-porated nails from nanoparticle reservoirs [J]. *J Control Release*, 2015, **220**(Pt A): 98-106.

[50] 巫传玲. 微针技术在经皮和其他组织器官给药领域的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(9): 1221-1229.

[51] LEE J Y, KIM D H, LEE K J, *et al*. Transfer-molded wrappable microneedle meshes for perivascular drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, **268**: 237-246.

[52] TANG J N, WANG J Q, HUANG K. Cardiac cell-integrated microneedle patch for treating myocardial infarction [J]. *Sci Adv*, 2018, **4**(11): eaat9365.

[53] KULKARNI D, DAMIRI F, ROJEKAR S, *et al*. Recent advancements in microneedle technology for multifaceted biomedical applications [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(5): 1097.

[54] TEYMOURIAN H, TEHRANI F, MAHATO K, *et al*. Lab under the skin: microneedle based wearable devices [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, **10**(17): e2002255.