# 微针递药系统在关节炎治疗中的研究进展

宋振洁[1]，马银玲[1,2]，董海鑫[1]，赵 锋[1*]，潘振华[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：**关节炎的治疗多采用长期口服或关节腔内注射非甾体抗炎药来减轻炎症反应、延缓病情发展，但会导致胃肠道刺激性、肝毒性及关节内感染等不良反应。微针作为一种经皮给药剂型，可穿过角质层屏障，将药物递送至免疫细胞丰富的表皮深处和真皮层，凭借其微创、提高药物渗透性等优势在关节炎治疗领域得到了广泛的关注与应用。该文介绍了微针在治疗关节炎疾病方面的进展，以期为关节炎的制剂研发提供参考。

**关键词：**微针；经皮递药系统；可溶性微针；水凝胶微针；类风湿性关节炎；骨关节炎；痛风性关节炎；研究进展
**中图分类号：**R943；R944.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2025)02-0155-08
**引用：**宋振洁 , 马银玲 , 董海鑫 , 等. 微针递药系统在关节炎治疗中的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2025, 56(2): 155-162. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.002

# Advances in Microneedle Drug Delivery Systems in the Treatment of Arthritis

SONG Zhenjie[1], MA Yinling[1,2], DONG Haixin[1], ZHAO Feng[1*], PAN Zhenhua[1*]
(*1. Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051*)

**ABSTRACT**: The treatment for arthritis often involves long-term oral administration or intra-articular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to alleviate inflammation and slow down the progression of the disease. However, these treatments may give rise to gastrointestinal irritation, hepatotoxicity, intra-articular infections, and other adverse effects. As a transdermal drug delivery system, microneedles can penetrate the stratum corneum barrier to deliver drugs to the deeper epidermis and dermis layer rich in immune cells, and has attracted widespread attention and application in the field of arthritis treatment due to its advantages of minimally invasive and improved drug permeability. This review elaborates on the progress of microneedles in the treatment of arthritis, in order to provide a reference for the development of preparations for arthritis treatment.

**Key Words**: microneedle; transdermal drug delivery system; dissolving microneedle; hydrogel microneedle; rheumatoid arthritis; osteoarthritis; gouty arthritis; research progress

关节炎是一类复杂的慢性炎症性关节疾病，常引起炎症浸润和关节组织破坏，伴有关节肿胀、僵硬和糜烂[1]。严重的关节炎可导致关节功能障碍、器官衰竭、感染，甚至死亡[2]。临床上常见的关节炎包括类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、痛风性关节炎、骨关节炎（osteoarthritis，OA）等，致病原因可能与自身免疫、遗传、感染、年龄等因素有关。多种炎症因子，如 TNF-α 等，也在疾病的进展中发挥重要作用[3]。

关节炎的治疗主要采用口服和关节腔内注射非甾体抗炎药、糖皮质激素等药物[4]。非甾体抗炎药主要用于缓解关节炎症和疼痛；糖皮质激素则具有全身炎

**收稿日期：**2024-06-13
**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（USIP2023041、USIP2023086）
**作者简介：**宋振洁（1999—），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：**潘振华（1977—），男，博士，副教授，从事药物新剂型与新技术。
E-mail：1416027198@qq.com
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。
Email：zhaofeng-37@163.com

症的治疗作用和免疫抑制能力[5]。然而，长期口服此类药物可导致胃肠道系统损伤[6]，而关节腔内注射则需要专业人员操作，并且反复注射可能会引起疼痛、组织损伤和感染，导致患者依从性差[7]。透皮给药系统因可避免胃肠道刺激性等优点而备受关注[8]。然而，皮肤角质层屏障抑制了药物的透皮吸收，导致靶部位的药物递送量不足[9]。为了克服这些缺点，研究人员正致力开发新的药物经皮递送策略用于关节炎治疗。

微针是一种由多个微米级别的针状结构与基座相连构成的新型药物递送系统，所含的针体长度为25 ～ 1 000 μm，能刺穿角质层屏障，直接将药物递送至表皮深处或真皮层，适用于关节炎药物的局部递送。本综述总结了不同类型的微针在治疗关节炎方面的研究进展，以期为关节炎制剂的研发提供参考。

## 1　微针在关节炎治疗中的优势

### 1.1　提高药物的生物利用度

微针可穿透角质层屏障，有效增加了药物经皮递送的效率，帮助药物更快地到达关节腔[10]。通过微针经皮给药还可以避免药物的胃肠道降解、首过效应、吸收不良、局部刺激等[11]，有利于提高药物的稳定性和生物利用度。

### 1.2　减轻不良反应

微针穿刺产生的微小通道在微针贴剂被移除后会逐渐恢复，出血及微生物通过该通道进入人体的风险都较低，可有效降低患者的感染风险[12]。此外，微针给药，与口服给药等全身给药途径相比，药物治疗剂量少，可避免因全身给药导致的不良反应。

### 1.3　提高患者依从性

关节炎患者长期忍受着关节疼痛的困扰。而传统治疗方式，如关节腔内注射，也会增加患者的疼痛与恐惧。微针穿透皮肤时不会与神经末梢接触，能尽可能减轻疼痛感，甚至一些长度短、体积小的微针，使用时基本无痛[13]。KAUSHIK 等[14]报道，针长 150 μm 的小型微针未导致人类受试者产生疼痛感。对于害怕关节腔内注射给药的关节炎患者来说，微针提高了用药依从性。

微针贴剂使用简单，患者可自行给药[15]，无需专业人员辅助，对关节炎老年患者而言，无疑是一个理想的选择。此外，通过将药物储存在基座中，微针能够向关节腔持续输送药物，从而实现长效释药、减少给药频率[16]。例如，LIU 等[17]以海藻酸盐为针尖材料、PVA/PVP/ 氯化钙作为基质材料制备了负载艾塞那肽的可持续释放微针贴剂，48 h 时的体外累积释放率可达 (81.06±0.78) %。ANJANI 等[18]将利福平制成脂质体并装载到微针中，体外释放结果显示其 72 h 时的累积释放率为 (84.84±2.27) %。这些研究结果揭示微针具备卓越的缓释特性，有助于降低给药频率，在关节炎的经皮给药领域展现出巨大的应用前景。

## 2　微针的类型

近年来，根据制备材料和应用需要，不同类型的微针被设计、开发。按照结构，可将微针分为空心微针和实心微针。其中，实心微针可进一步分为固体微针、涂层微针、可溶性微针及水凝胶微针。各类微针的药物递送机制如图 1 所示，特点如表 1[19—24] 所示。

### 2.1　实心微针

#### 2.1.1　固体微针

固体微针主要由硅、金属等材料制备而成，通过将针尖刺入皮肤使皮肤上形成微米级通道，然后敷药。药物可直接通过该通道进入皮肤发挥疗效。该类微针的作用机制是通过物理方法增加药物的渗

**表 1　不同类型微针的优缺点**

Tab.1　Advantages and Disadvantages of Different Types of Microneedles

| 微针类型 | | 优点 | 缺点 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| 实心微针 | 固体微针 | 制造简单，机械强度高 | 插入皮肤时可能会破裂，给药步骤烦琐，易造成细菌感染 | [19] |
| | 涂层微针 | 制造简单，药物释放速度快 | 载药量小，皮肤感染风险高 | [20—21] |
| | 可溶性微针 | 生物相容性良好，针头可完全溶解，制备针头的材料种类繁多 | 机械强度较低 | [22] |
| | 水凝胶微针 | 生物相容性良好，可实现缓控释药物 | 药物释放不完全 | [23] |
| 空心微针 | | 能控制药物递送剂量 | 制造要求高，成本高，皮肤感染风险高 | [24] |

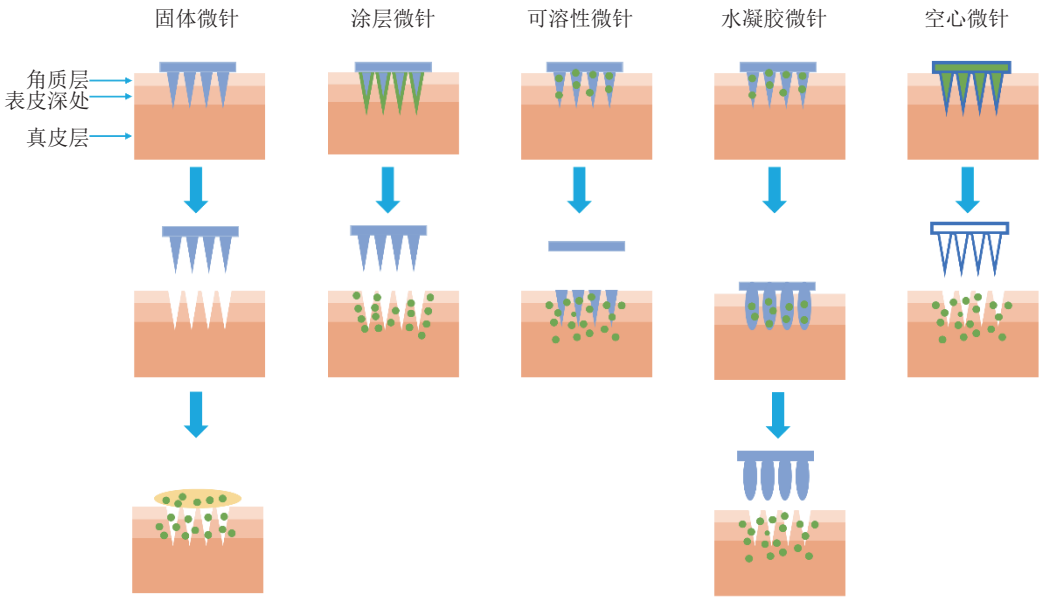



**图 1 不同类型微针的药物递送机制**

Fig.1 Drug Delivery Mechanisms of Different Types of Microneedles

透性，实现药物的跨角质层递送。

**2.1.2** 涂层微针

涂层微针通过浸渍、气体喷射干燥或喷涂等方法制备而成。其针尖部位被稳定的药物涂层包裹。当插入皮肤后，药物涂层溶解，从而释放到皮肤中。

**2.1.3** 可溶性微针

可溶性微针由具有生物降解性和生物相容性的聚合物制备而成。插入皮肤后，可溶性微针的针尖会逐渐被皮肤中的水分溶解，从而释放药物至血液循环中。随后，聚合物基质将在人体中降解。与其他类型微针相比，可溶性微针以高药物递送效率而备受关注，在关节炎治疗的研究中占比较多。

**2.1.4** 水凝胶微针

主要由可溶胀性聚合物（交联水凝胶）组成。水凝胶微针刺入皮肤后能迅速吸收间质液，发生溶胀，从而为药物渗透到皮肤内构建出连续、畅通的水凝胶通道。通过控制材料的交联度，可控制药物的释放速度。

**2.2** 空心微针

空心微针可理解为注射器的微型化和阵列化。将其插入皮肤后可以通过外部注射泵给药，实现压力驱动、可控的药物输送。空心微针的制备工艺主要有电镀、激光钻孔和光刻等，通常是复杂、耗时且成本高昂的。

## 3 微针在关节炎治疗中的应用

**3.1** RA 治疗

RA 是一种以滑膜炎为病理基础并最终可能导致关节畸形的自身免疫疾病。相对于关节腔内注射治疗，微针可避免局部注射药物浓度过高带来的不良反应风险，同时无需专业人员辅助，可提高患者依从性。目前用于治疗 RA 的微针主要包括可溶性微针、水凝胶微针和空心微针。

**3.1.1** 可溶性微针

JIANG 等[25] 将托法替尼溶解在聚乙酸乙烯酯和 50% 乙醇溶液中作为针尖溶液，以真空浇铸法制备了托法替尼微针（tofacitinib-MN），并分别用 tofacitinib-MN、口服酮洛芬和市售酮洛芬贴剂处理 RA 大鼠模型。结果表明，tofacitinib-MN 治疗组大鼠的关节红肿消退，无明显炎症，而酮洛芬贴剂治疗组和口服酮洛芬治疗组大鼠的关节仍持续发红、肿胀，炎症未消退。图 2[26] 展示了负载四甲基吡嗪

的可溶性微针贴片用于治疗 RA 大鼠的机制。该可溶性微针的针头在 18 min 内可完全溶解，应用于皮肤后，所形成的微通道可在 3 h 内完全恢复。经可溶性微针治疗后，RA 大鼠的爪肿胀显著减轻，血清中促炎细胞因子的浓度降低，并且滑膜组织的损伤情况得到缓解。

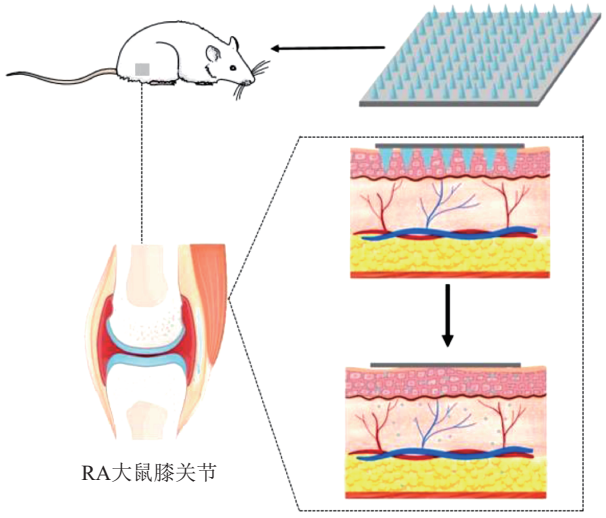



**图 2　可溶性微针贴剂介导的四甲基吡嗪经皮递送用于 RA 治疗** [26]

Fig.2　Dissolving Microneedle Patches-mediated Transdermal Delivery of Tetramethylpyrazine for RA Treatment [26]

### 3.1.2　水凝胶微针

近年来，由于水凝胶微针吸水溶胀后具备可控的药物缓释速度而受到了广泛研究。DU 等 [27] 采用微成型法，将甲基丙烯酸酯基团修饰的透明质酸（MeHA）制备为具有缓释特性的蜂毒肽水凝胶微针（Mel-MeHA-MN），以提高对 RA 的疗效。体外释放试验结果显示，未修饰的透明质酸（hyaluronic acid，HA）微针中的蜂毒肽在 10 min 内全部释出，而 Mel-MeHA-MN 中的蜂毒肽可持续释放 480 min，有利于减少给药次数。该类型微针在缓释和无载体残留方面有明显的优势。

### 3.1.3　空心微针

ABD-EL-AZIM 等 [28] 通过熔融 - 乳化法制备了负载特立氟胺（teriflunomide，TER）的固体脂质纳米颗粒（TER-SLNs），并使用 AdminPen™ 空心微针皮内注射 TER-SLNs 治疗 RA 大鼠。结果显示，与阴性对照组（正常大鼠注射生理盐水）相比，阳性对照组（RA 大鼠注射生理盐水）、TER 悬浮液 + 空心微针治疗组和 TER-SLNs+ 空心微针治疗组大鼠体内的丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平分别增加了 3.5、1.8、1.1 倍，说明 RA 炎症期间发生的氧化平衡紊乱有一定程度改善。空心微针可用作现有关节炎治疗药物的辅助递送装置，有望替代有诸多局限性的侵入性关节腔内注射。

## 3.2　OA 治疗

OA 通常为关节过度负重或严重磨损引起的关节退行性病变。衰老、创伤、膝关节脱位、肥胖、关节承重增加都可能增加 OA 的发病概率 [29]。炎症介质，如 TNF-α，可诱导软骨细胞中线粒体的有氧代谢增加，从而导致活性氧过量产生，损害软骨细胞，触发软骨细胞凋亡和自噬 [30]。载有治疗药物的微针能够有效穿透软骨细胞层，抑制浅层和深层软骨的炎症反应，减少炎症因子的产生，促进受损关节软骨及时修复。目前，在治疗 OA 方面，多数研究采用可溶性微针递药体系。

WANG 等 [31] 将难溶性药物塞来昔布（celecoxib，CXB）通过反溶剂沉淀法制成纳米晶（CXB-NCs）以增加其溶解性，然后将其分散到 HA 中，通过两步成型工艺制成载 CXB-NCs 的可溶性微针（CXB-NC@DMNs）。分别采用口服 CXB 或 CXB-NCs，以及透皮给予 CXB-NC@DMNs 的方式治疗 OA 大鼠。结果显示，CXB-NC@DMNs 透皮治疗组与 CXB-NCs 口服治疗组显示出相似的降低 TNF-α、IL-1β 等炎症因子的效果；但 CXB-NC@DMNs 透皮治疗组还能有效减轻 OA 大鼠的关节肿胀情况，减小其膝关节宽度，提示可溶性微针的治疗效果良好。LI 等 [32] 将共载 CXB 和 α- 亚麻酸的微乳渗入可溶性微针中，得到的 Cel-MEs@MNs 可以利用 CXB 和 α- 亚麻酸的协同抗炎作用和微针的透皮增渗作用来增强对 OA 的治疗效果。在体外透皮试验中，Cel-MEs@MNs 中 CXB 的 8 h 累积透皮量是共载 CXB 和 α- 亚麻酸微乳的 2.98 倍。对比 OA 大鼠经不同剂型及不同途径给药后的治疗效果，可见 Cel-MEs@MNs 在减轻

关节肿胀、降低血清中炎症因子水平及改善炎症方面均优于 CXB 和 α- 亚麻酸共载微乳的透皮给药组和口服组。

以上研究结果表明，可溶性微针可以突破皮肤屏障，在减轻患者疼痛的同时有效递送药物，是治疗 OA 的一种有效和有前途的药物递送策略。

**3.3** 痛风性关节炎治疗

由尿酸单钠晶体积聚在关节和周围组织中引发的急性痛风性关节炎（acute gouty arthritis，AGA）也是常见的炎症性关节炎 [33]。AGA 会导致受影响的关节起病急骤，疼痛呈撕裂样、刀割样或咬噬样，严重影响患者的日常生活。利用微针透皮递送秋水仙碱（colchicine，Col）、非甾体抗炎药等抗急性痛风药物，能有效抑制尿酸单钠晶体的形成并限制尿酸盐的利用，有助于消除痛风发作的刺激触发因素。并且，微针在皮肤上形成的微小通道有助于破除药物在穿透厚角质层部位（如肘关节）时的递送限制。目前，应用于痛风性关节炎治疗研究的微针多数是水凝胶微针、可溶性微针和固体微针递药系统，下面分别进行介绍。

**3.3.1** 水凝胶微针

水凝胶微针可吸收皮肤间质液而发生膨胀，促进将药物从水凝胶的交联结构中释放出来 [34]。JIANG 等 [35] 利用紫外光响应性交联剂，通过原位光聚合法合成了一种水凝胶材料，再用微成型法将其制备成具有较强的机械韧性（每针 11.53 N）和超溶胀特性（2 708%）的水凝胶微针，用于经皮递送 Col。体外释放试验结果显示，超过 80%的 Col 能在 48 h 内从水凝胶微针中释出，而普通的羧甲纤维素可溶性微针中的 Col 在 12 h 时已基本释放完全（达到 60%，且 48 h 时的累积释放率未见增加）。分别采用水凝胶微针经皮给药、Col 片的水溶液灌胃给药治疗 AGA 大鼠，结果显示水凝胶微针治疗组大鼠的关节肿胀体积减小至模型组大鼠的 37%；相比于模型组大鼠，水凝胶微针治疗组和 Col 灌胃治疗组大鼠的关节腔内血浆蛋白浓度分别下降了 33.6%和 22.5%。

**3.3.2** 可溶性微针

LIAO 等 [36] 开发了由丝素蛋白作为针尖、PVP K30 作为基质材料的可分离微针，并用于负载 Col。AGA 小鼠的药动学试验结果表明，0 ～ 2 h，该微针治疗组小鼠体内的 Col 总渗透量是 Col 灌胃给药组的 2.2 倍。CHEN 等 [37] 以 PVP K30 为微针材料开发了新型白藜芦醇苷（polydatin，PD）羟丙基 -β- 环糊精包合物的可溶性微针，并用以治疗 AGA 小鼠，探究其对 PD 透皮递送的促进作用。结果显示，与模型组 AGA 小鼠相比，在 6、21、51 和 75 h 时，该微针治疗组小鼠的踝关节肿胀程度显著减小，抑制率分别为 20%、45%、44%和 33%，与 Col 口服治疗组的抑制作用相似。试验期间，Col 口服治疗组小鼠的体质量显著下降，推测原因是 Col 的毒性较大，口服后会引起小鼠体内碳水化合物、蛋白质或脂肪等营养物质的代谢紊乱 [38]；而微针治疗组小鼠体质量未见明显下降，说明基于可溶性微针的局部给药安全性更高。

**3.3.3** 固体微针

固体微针在关节炎的治疗中也具有广泛应用。ABIANDU 等 [39] 使用扩散池对比了施用和不施用固体微针的情况下氯化钾溶液透过猪皮肤的通量。结果显示，经微针增强渗透后，氯化钾的透过量比被动扩散时高 10 倍。ZHAO 等 [40] 制备了蜂毒凝胶（bee venom gel，BVG），并使用固体微针处理大鼠皮肤，创建微通道促进 BVG 进入发生炎症的关节部位。透皮试验结果显示，不施用固体微针或施用针长 250 μm 的微针（针体太短，不能刺穿角质层），BVG 无法穿透皮肤；对微针贴剂施加的力越小、施用时间越短，BVG 的渗透量越小；当以 10 N 的施加力将针长 750 μm 的固体微针作用于皮肤 3 min 时，BVG 可透过皮肤发挥抗炎作用，降低大鼠血清中促炎因子 NO 的水平。

**3.4** 微针在其他关节炎治疗中的应用

微针给药治疗关节炎的研究大多集中在 RA 治疗上。其他关节炎与 RA 相比，症状和治疗药物相似，因此 RA 相关的研究结果和开发经验也可作为载药微针治疗其他类型关节炎的参考。

银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PA）是一种以肌肉骨骼炎症为特征的免疫介导的异质性慢性炎症疾病，通常发生在银屑病患者中，而持续性炎症可

能导致关节损伤和残疾[41]。双层微针可将治疗银屑病和关节炎的药物分别加载到不同层级中，旨在特异性地将对应药物递送到皮肤和关节腔，实现银屑病皮肤病变和关节病变的同时缓解。例如，YU 等[42]采用分步离心法将免疫抑制剂他克莫司（tacrolimus，TAC）负载到针体层，将抗炎药双氯芬酸（diclofenac，DIC）负载到针尖端，旨在特异性地将 TAC 和 DIC 分别递送至皮肤和皮下关节腔，同时缓解 PA 的皮损和皮下关节炎症状。银屑病大鼠经该双层微针治疗后，皮肤炎症明显改善，皮肤屏障功能恢复，表皮增生症状减轻。对比单载药微针、混合微针和双层微针治疗 RA 大鼠的效果，结果显示双层微针表现出较强的抗关节肿胀效果，大鼠关节的肿胀程度由模型组的 25%降至 4.33%，且表现出较优的缓解软骨破坏效果。这种双层微针提供了一种方便、有效的治疗策略，有利于提升 PA 治疗的效果。

幼年型特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）是儿童时期常见的风湿性疾病，一般在 16 岁之前发病。针对 JIA 患儿，一般通过药物治疗[43]。在减轻用药不良反应方面，拥有独特优势的微针尤其适合治疗 JIA 患儿。

### 3.5　小结

微针材料与药物的组合方式，决定了微针的递药特点。微针在不同类型关节炎治疗中的部分研究如表 2[26,28,30—32,35—37,40,44—47] 所示。目前，在强直性脊柱炎、感染性关节炎等关节疾病的治疗方面，尚未见微针的应用研究。

## 4　总结与展望

本文总结了不同类型微针在治疗关节炎方面的研究进展。与口服和关节腔内注射等给药方式相比，微针显示出独特的优势与特色。

目前，固体微针、空心微针和可溶性微针已逐步用于辅助治疗，大多集中在麻醉、疫苗递送、皮肤病治疗和美容方面，显示出明显的剂型开发潜力[48]。然而，大部分微针治疗疾病的研究都处于实验室研究阶段，尚未在临床上应用。首先，限制临床转化的主要障碍是微针的载药能力相对较低。为此，研究人员试图通过扩大微针阵列面积或利用新的制造方法来增加单个阵列的最大负载能力，以满足治疗剂量的要求。其次，微针制剂的微生物限度尚未取得标准化方案，且微针负载的药物可能在常规灭菌条件下不稳定。因此，应考虑开发合适且成本低廉的灭菌方法。

随着新材料的出现以及新技术的开发，新型微针不断涌现，如冷冻微针，可更好地维持生物制剂的活性，还可将活细胞输送到皮肤。3D 打印技术可以使微针设计更自由、更灵活，使产品更好地贴合皮肤，增强给药的便利性，提高给药剂量的准确性。此外，不同学科的交叉融合亦能为开发成本更低、更安全、性能更优的微针提供丰富的研究思路，从而推动其在关节炎等疾病治疗中的临床应用。

**表 2　微针在不同关节炎中的应用**

Tab.2　Application of Microneedles in Different Arthritises

| 关节炎类型 | 微针类型 | 组成材料 | 应用药物 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| RA | 可溶性微针 | PVP | 四甲基吡嗪 | [26] |
| | 可溶性微针 | HA、硫酸软骨素、葡聚糖 | 洛索洛芬、托法替尼 | [44] |
| | 水凝胶微针 | PVP | 雷公藤甲素脂质体 | [45] |
| | 水凝胶微针 | 聚多巴胺 - 明胶聚合物 | 多黏菌素 | [46] |
| | 空心微针 | 不锈钢 | TER-SLNs（非负载） | [28] |
| OA | 可溶性微针 | HA、二甲基乙酰胺和 2- 甲基丙烯酰氧乙基磷酰胆碱通过自由基聚合法合成的自黏性共聚物 | DIC | [47] |
| | 可溶性微针 | HA、PVP | CXB 纳米晶 | [31] |
| | 可溶性微针 | HA、PVA | 雷公藤甲素脂质体 | [30] |
| | 可溶性微针 | HA | 共载 CXB 和 α- 亚麻酸的微乳 | [32] |
| AGA | 水凝胶微针 | 丙烯酰胺 | Col | [35] |
| | 可溶性微针 | PVP | PD | [37] |
| | 固体微针 | 金属 | BVG | [40] |
| | 可溶性微针 | 丝素蛋白、PVP | Col | [36] |

## 参考文献：


[1] MCINNES I B, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, **389**(10086): 2328-2337.

[2] GUO P, HUANG C, YANG Q, *et al*. Advances in formulations of microneedle system for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, **18**: 7759-7784.

[3] THAKUR S, RIYAZ B, PATIL A, *et al*. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: an overview [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, **106**: 1011-1023.

[4] ZHOU S Y, ZOU H Y, CHEN G Y, *et al*. Synthesis and biological activities of chemical drugs for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Top Curr Chem* (Cham), 2019, **377**(5): 28.

[5] ORAY M, ABU SAMRA K, EBRAHIMIADIB N, *et al*. Long-term side effects of glucocorticoids [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, **15**(4): 457-465.

[6] OLIVEIRA R A, FIERRO I M. New strategies for patenting biological medicines used in rheumatoid arthritis treatment [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, **28**(8): 635-646.

[7] GERWIN N, HOPS C, LUCKE A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, **58**(2): 226-242.

[8] ZHAO W M, ZHENG L J, YANG J H, *et al*. Dissolving microneedle patch-assisted transdermal delivery of methotrexate improve the therapeutic efficacy of rheumatoid arthritis [J]. *Drug Deliv*, 2023, **30**(1): 121-132.

[9] ZHENG L J, CHEN Y Z, GU X, *et al*. Co-delivery of drugs by adhesive transdermal patches equipped with dissolving microneedles for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2024, **365**: 274-285.

[10] ALIMARDANI V, ABOLMAALI S S, YOUSEFI G, *et al*. Microneedle arrays combined with nanomedicine approaches for transdermal delivery of therapeutics [J]. *J Clin Med*, 2021, **10**(2): 181.

[11] VAN DER MAADEN K, TRIETSCH S J, KRAAN H, *et al*. Novel hollow microneedle technology for depth-controlled microinjection-mediated dermal vaccination: a study with polio vaccine in rats [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(7): 1846-1854.

[12] CAO J, ZHANG N, WANG Z Y, *et al*. Microneedle-assisted transdermal delivery of etanercept for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(5): 235.

[13] YAO W D, TAO C H, ZOU J F, *et al*. Flexible two-layer dissolving and safing microneedle transdermal of neurotoxin: a biocomfortable attempt to treat rheumatoid arthritis [J]. *Int J Pharm*, 2019, **563**: 91-100.

[14] KAUSHIK S, HORD A H, DENSON D D, *et al*. Lack of pain associated with microfabricated microneedles [J]. *Anesth Analg*, 2001, **92**(2): 502-504.

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

[16] HOU X L, LI J Q, HONG Y Y, *et al*. Advances and prospects for hydrogel-forming microneedles in transdermal drug delivery [J]. *Biomedicines*, 2023, **11**(8): 2119.

[17] LIU H, ZHANG S H, ZHOU Z Q, *et al*. Two-layer sustained-release microneedles encapsulating exenatide for type 2 diabetes treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(6): 1255.

[18] ANJANI Q K, PANDYA A K, DEMARTIS S, *et al*. Liposome-loaded polymeric microneedles for enhanced skin deposition of rifampicin [J]. *Int J Pharm*, 2023, **646**: 123446.

[19] MIZUNO Y, TAKASAWA K, HANADA T, *et al*. Fabrication of novel-shaped microneedles to overcome the disadvantages of solid microneedles for the transdermal delivery of insulin [J]. *Biomed Microdevices*, 2021, **23**(3): 38.

[20] INGROLE R S J, GILL H S. Microneedle coating methods: a review with a perspective [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, **370**(3): 555-569.

[21] PLAMADEALA C, GOSAIN S R, HISCHEN F, *et al*. Bio-inspired microneedle design for efficient drug/vaccine coating [J]. *Biomed Microdevices*, 2019, **22**(1): 8.

[22] ZHANG L J, GUO R R, WANG S Q, *et al*. Fabrication, evaluation and applications of dissolving microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2021, **604**: 120749.

[23] FILHO D, GUERRERO M, PARIGUANA M, *et al*. Hydrogel-based microneedle as a drug delivery system [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(10): 2444.

[24] CÁRCAMO-MARTÍNEZ Á, MALLON B, DOMÍNGUEZ-ROBLES J, *et al*. Hollow microneedles: a perspective in biomedical applications [J]. *Int J Pharm*, 2021, **599**: 120455.

[25] 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.

[26] ZHAO W M, ZHENG L J, YANG J H, *et al*. Dissolving microneedle patches-mediated percutaneous delivery of tetramethylpyrazine for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, **184**: 106409.

[27] DU G S, HE P H, ZHAO J X, *et al*. Polymeric microneedle-mediated transdermal delivery of melittin for rheumatoid arthritis treatment [J]. *J Control Release*, 2021, **336**: 537-548.

[28] ABD-EL-AZIM H, ABBAS H, EL SAYED N S, *et al*. Non-invasive management of rheumatoid arthritis using hollow microneedles as a tool for transdermal delivery of teriflunomide loaded solid lipid nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 2023, **644**: 123334.

[29] DU X, LIU Z Y, TAO X X, *et al*. Research progress on the pathogenesis of knee osteoarthritis [J]. *Orthop Surg*, 2023, **15**(9): 2213-2224.

[30] ZHOU P, CHEN C H, YUE X, *et al*. Strategy for osteoarthritis therapy: improved the delivery of triptolide using liposome-loaded dissolving microneedle arrays [J]. *Int J Pharm*, 2021, **609**: 121211.

[31] WANG Q Y, YANG X J, GU X, *et al*. Celecoxib nanocrystal-loaded dissolving microneedles with highly efficient for osteoarthritis treatment [J]. *Int J Pharm*, 2022, **625**: 122108.

[32] LI J, TIAN X, WANG K, *et al*. Transdermal delivery of celecoxib and alpha-linolenic acid from microemulsion-incorporated dissolving microneedles for enhanced osteoarthritis therapy [J]. *J Drug Target*, 2023, **31**(2): 206-216.

[33] DALBETH N, CHOI H K, JOOSTEN L A B, *et al*. Gout [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, **5**(1): 69.

[34] 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.

[35] JIANG S P, WANG W, KE J M, *et al*. A mechanically tough and ultra-swellable microneedle for acute gout arthritis [J]. *Biomater Sci*, 2023, **11**(5): 1714-1724.

[36] LIAO S J, QIU G R, HU Y P, *et al*. Separable and inseparable silk fibroin microneedles for the transdermal delivery of colchicine: development, characterization, and comparisons [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **25**(1): 3.

[37] CHEN Z W, HAN B, LIAO L K, *et al*. Enhanced transdermal delivery of polydatin via a combination of inclusion complexes and dissolving microneedles for treatment of acute gout arthritis [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2020, **55**: 101487.

[38] DONGMO O L M, EPOH N J, TADJOUA H T, *et al*. Acute and sub-acute toxicity of the aqueous extract from the stem bark of *Tetrapleura tetrapteura* Taub. (Fabaceae) in mice and rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, **236**: 42-49.

[39] ABIANDU I, ITA K. Transdermal delivery of potassium chloride with solid microneedles [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2019, **53**: 101216.

[40] ZHAO M D, BAI J, LU Y, *et al*. Anti-arthritic effects of microneedling with bee venom gel [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2016, **3**(4): 256-262.

[41] AZUAGA A B, RAMIREZ J, CANETE J D. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(5): 4901.

[42] 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.

[43] MARTINI A, LOVELL D J, ALBANI S, *et al*. Juvenile idiopathic arthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, **8**(1): 5.

[44] LU Y, XIAO T, LAI R R, *et al*. Co-delivery of loxoprofen and tofacitinib by photothermal microneedles for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(5): 1500.

[45] CHEN G, HAO B H, JU D H, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of triptolide-loaded liposome hydrogel patch under microneedles on rats with collagen-induced arthritis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, **5**(6): 569-576.

[46] ZHANG X X, CHEN G P, YU Y R, *et al*. Bioinspired adhesive and antibacterial microneedles for versatile transdermal drug delivery [J]. *Research* (Wash D C), 2020, **2020**: 3672120.

[47] CHEN K X, ZHAO Y L, ZHAO W W, *et al*. Lubricating microneedles system with multistage sustained drug delivery for the treatment of osteoarthritis [J]. *Small*, 2024, **20**(25): e2307281.

[48] QUEIROZ M L B, SHANMUGAM S, SANTOS L N S, *et al*. Microneedles as an alternative technology for transdermal drug delivery systems: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, **30**(6): 433-452.