

· 综述 ·

聚合物微针药物经皮递送应用研究进展*

曾志勇^{1,2} 江国华^{1,2,3**} 刘天琦^{1,2} 张雪雅^{1,2} 孙延芳⁴(浙江理工大学¹材料科学与工程学院²智能生物材料与功能纤维国际科技合作基地³浙江-毛里求斯生物医用材料与组织工程联合中心⁴生命科学与医药学院 杭州 310018)

摘要 微针是一种新型的经皮递送技术,能穿透皮肤角质层,形成微孔通道,促进药物的渗透和吸收,在药物递送中有重要作用。本文从微针的结构和功能特点,系统阐述了聚合物微针的结构和功能设计,以及制造聚合物微针的材料和方法、微针的给药方式;综述了微针经皮递送技术近年来在抗肿瘤、疫苗递送、血糖调控、组织液提取和检测,以及生物传感等领域中的研究进展,并对其优势及存在的问题进行分析,总结了微针技术发展需要解决的关键问题,展望了微针疫苗未来的发展方向。

关键词 聚合物微针, 抗肿瘤, 疫苗递送, 血糖调控, 经皮给药

口服给药和注射给药是2种传统的给药方式。在口服给药过程中,治疗药物易受胃酸、消化酶降解及肝首过效应的影响,导致药物利用率降低,影响药物的疗效^[1-3]。注射给药过程存在给药复杂、患者耐受性差以及产生大量注射医疗废弃物等缺陷^[4,5]。对于需要长期给药的疾病(如糖尿病等),为维持血糖稳定,患者需频繁地注射给药,不仅极大地增加患者被细菌感染的风险,而且患者需承受一定的心理压力。作为一种替代给药技术,经皮给药虽克服了口服给药与注射给药存在的缺陷,但在皮肤组织中,由角质层细胞构成的角质层厚度约达10~15 μm,在经皮给药过程中,严重阻碍药物向皮下组织渗透,极大地降低药物递送效率^[6]。

微针经皮给药是种新型的给药方式。与传统的经皮给药相比,微针经皮给药可穿透皮肤角质层,并在皮肤表层形成细微小孔,借助微孔的毛细管力,极大地提高了药物在皮肤层间的渗透性和穿透能力^[7,8]。微针长度一般小于1 mm,可有效地穿透皮肤角质层而不刺激皮下神经,实现药物的精确无痛递送^[9]。微针概念早在1970年被首

次提出^[10],但受微加工技术的限制,直到20世纪90代,微针才逐渐受到研究人员的关注。微针经皮给药技术最早始于1998年, Henry等^[11]首次采用微针技术,以一种低分子量的钙黄绿素为药物模型,提高钙黄绿素的皮肤渗透率,成功将微针技术应用于经皮药物递送。迄今为止,微针经皮给药技术被广泛研究,并被用于血糖调控^[12]、癌症治疗^[13]、疫苗递送^[14]、肥胖症治疗^[15]、伤口组织再生^[16]和组织液提取等^[17]领域。

根据微针的制备工艺和结构,微针主要分为4种类型,分别是固体微针^[18]、涂层微针^[19]、中空微针^[20]及可溶性微针^[21]。固体微针药物递送的过程大致分为两步。首先,固体微针穿透皮肤后在皮肤表面形成微通道,再将药物涂敷于皮肤表层,在毛细管力的作用下,实现药物的高效递送^[22]。尽管固体微针可有效地提高药物的渗透率,但其应用需要分两步进行,使用较复杂。为此,一次性实现微针药物经皮递送的研究受到研究人员的广泛关注。涂层微针是在微针的表层涂敷一层药液,涂层微针穿透皮肤角质层后,药物迅速在皮肤组织中扩散,可实现一次性快速药物

* 2022-01-02收稿, 2022-02-11录用, 2022-05-11网络出版; 国家自然科学基金(基金号 51873194)和浙江省自然科学基金(基金号 LY18E030006)资助项目。

** 通讯联系人, E-mail: ghjiang_cn@zstu.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2022.22001

递送^[23]. 然而, 最大的缺陷在于其载药量非常有限, 并且药物无法得到有效保护, 影响药性. 中空微针则是在微针内部形成空心空腔, 进而将药液或粉末药物储存于此. 在药物递送过程中, 微针刺入皮肤组织后, 药液或粉末药物从空心部分递送至皮肤组织中^[24]. 可溶性微针则是利用具有生物可降解性的聚合物或碳水化合物在组织体内降解或溶胀, 实现药物的递送. 其制备一般采用微模板法, 将聚合物与药液混合均匀, 借助外力的作用下将混有药物的聚合物溶液浇筑至模板中^[25].

目前, 制备微针的材料主要有硅^[26]、玻璃^[27]、陶瓷^[28]、金属^[29]及不锈钢^[30]等, 但这类材料往往生物相容性低或易断裂等缺陷, 给机体带来潜在的风险, 应用受限. 聚合物来源丰富, 成本低. 此外, 聚合物具有优良的机械强度、韧性以及良好的生物相容性和生物可降解性, 在药物递送领域应用广泛. 因此, 聚合物是一种富有应用前景的微针制备材料. 本文将对聚合物微针给药过程的特点, 以及聚合物微针在经皮给药领域中的应用进行综述.

1 聚合物微针

可溶性微针的制备材料主要为聚合物, 聚合物微针穿透皮肤后, 皮肤组织间隙液渗透聚合物微针内, 聚合物基质逐渐溶解或溶胀, 实现负载药物的快速经皮递送.

1.1 聚合物微针的结构特点

根据聚合物微针经皮给药过程中微针的结构特点, 将聚合物微针分为一体式微针和两段式微针.

1.1.1 一体式微针

一体式微针一般采用一次性加工成型, 微针与基底部分为同一种聚合物材料, 利用聚合物在组织内的溶胀性或生物降解性, 释放负载的药物. 如图1(a)所示, Yu等^[31]利用3-氨基苯硼酸(APBA)对海藻酸钠(Alg)进行改性并加入透明质酸钠(HA), 得到交联网状结构的水凝胶溶液. 将溶液浇筑至聚二甲基硅氧烷(PDMS)模板空腔内, 干燥脱膜得到力学性能优异的聚合物微针(Alg-APBA/HA MNs), 如图1(b)所示, 该微针高度约为650 μm , 针尖间距约为600 μm . Zhang等^[32]在海藻酸钠和麦芽糖溶液中引入 Ca^{2+} 进行交联, 形

成交联网状水凝胶, 再经模板浇铸法, 制备得到一体式聚合物微针, 如图1(c)所示. 借助模板浇铸法, 微针呈四棱锥形, 规整排列, 如图1(d)所示. 由于一体式微针的制备多采用一次性浇铸成型, 微针基底聚合物基质中含有大量治疗药物, 造成药物浪费, 增加微针制备成本. Xie等^[33]采用两步浇铸法, 如图1(e)所示, 首先浇铸一层含抗降钙素基因相关肽蛋白(CGRP8-37)的羧甲基纤维素(SCMC)溶液, 再除去PDMS空腔部位多余的SCMC溶液, 干燥过夜后, 再浇铸一层纯SCMC溶液, 得到一体式聚合物微针. 如图1(e1)和(e2)所示, 微针为圆锥状, 刺入皮肤组织后, SCMC微针可在5 min内溶解. 以罗丹明B为模拟药物, 借助激光共聚焦显微镜进行观察, 红色荧光信号富集于SCMC微针针尖内, 而基底部位红色荧光信号微弱, 如图1(e3)所示.

1.1.2 两段式微针

皮肤组织存在固有弹性, 微针刺入皮肤组织时, 难以实现完全刺入, 降低药物递送效率. 为此, Chen等^[34]制备了一种可完全嵌入皮肤组织的壳聚糖-聚乳酸微针, 如图2(a)所示. 将壳聚糖微针牢固定在聚乳酸(PLA)支撑层, 微针呈现两段式结构, 如图2(b)和2(c)所示. 聚乳酸支撑层即为微针提供力学性能, 又可实现微针的完全刺入并截留至皮肤组织中. 微针刺入皮肤组织后, 壳聚糖微针与PLA支撑层相分离, 留下壳聚糖微针. 组织学分析表明壳聚糖微针可完全嵌入皮肤组织中, 刺入深度约600 μm , 如图2(d)和2(e)所示.

1.2 聚合物微针的功能特点

根据聚合物微针经皮给药过程中微针的功能特点, 将聚合物微针分为可分离微针及仿生微针.

1.2.1 可分离微针

可分离聚合物微针在体内应用过程中, 其基底与针体的分离时间长短取决于聚合物材料在皮肤内的溶解速率. 仅依靠聚合物在组织液中的溶解, 针尖与贴片层的快速分离较难实现, 使用过程中易造成微针的脱落, 导致药物递送不完全. 为实现微针基底与针体的快速分离, Li等^[35]对微针结构进行设计, 在基底与针尖之间制造气泡空腔. 采用两步浇铸法将混有左炔诺孕酮的聚乳酸-羟基乙酸共聚物和聚乳酸(PLGA/PLA)溶液浇筑PDMS模具空腔处. 针体干燥后, 将聚乙烯醇

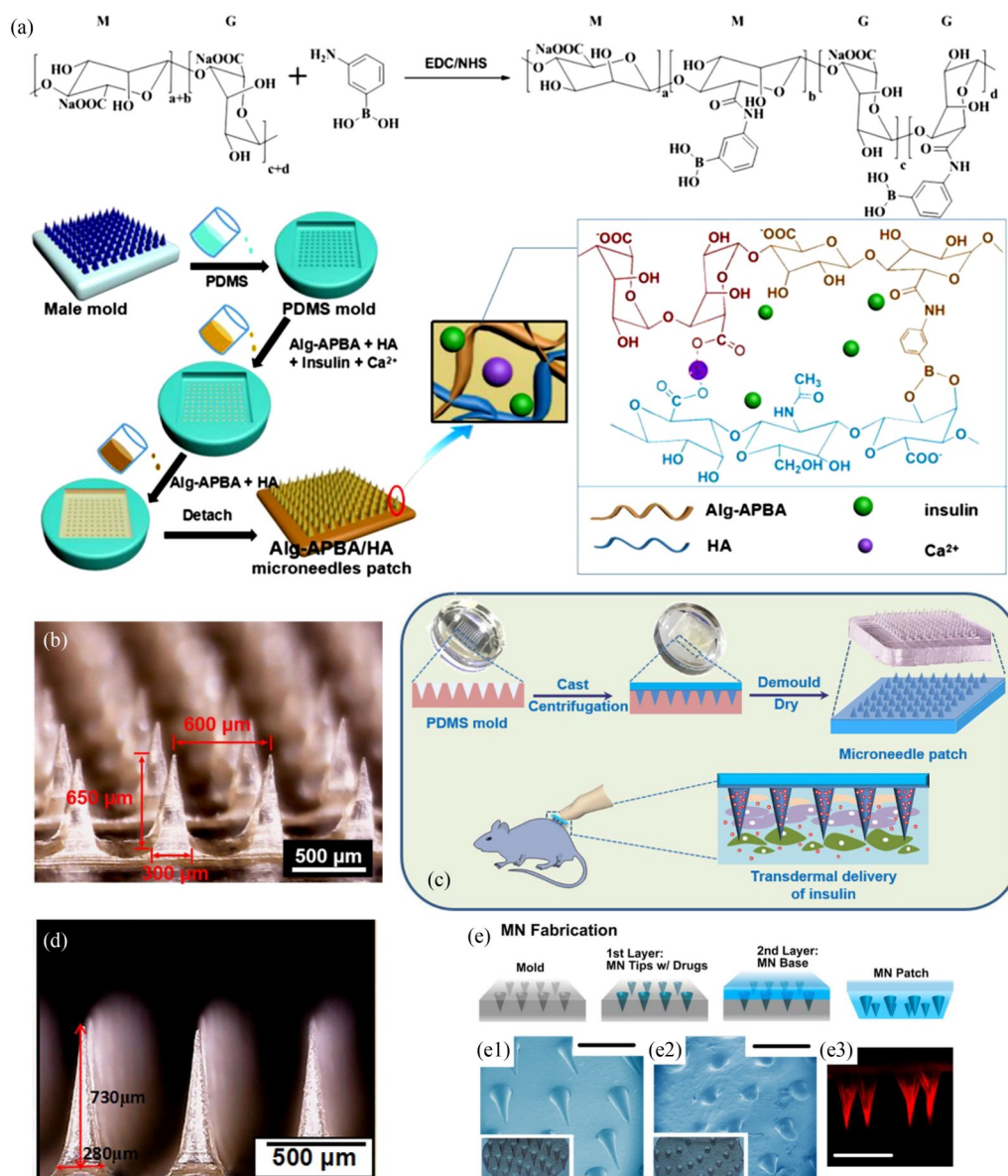


Fig. 1 Integrated microneedle. (a) Preparation of Alg-APBA MNs. (b) Digital image of Alg-APBA/HA MNs (Reprinted with permission from Ref.[31]; Copyright (2017) Elsevier). (c) Fabrication of Ca^{2+} -Alg/HA MNs. (d) Bright-field image of Alg-Mal MNs (Reprinted with permission from Ref.[32]; Copyright (2018) Elsevier). (e) SCMC MNs fabricated by two-step casting method: ((e1) and (e2)) Optical and SEM images of MNs and dissolved MNs; (e3) Confocal fluorescence microscopy image of MNs loaded with dextran-Rhodamine B, scale bar=1 mm (Reprinted with permission from Ref.[33]; Copyright (2018) American Chemical Society).

(PVA)和蔗糖配制成溶液作为微针基底材料, 利用水溶性聚合物与疏水性聚合物之间的差浸润性, 在基底部分与针体连接处形成气泡空腔. 对二次浇铸过程中聚合物溶液体积的进行调控, 实现对气泡空腔大小的调节. 空腔体积为310 μm^3 , 该微针的应力($\geq 0.15 \text{ N/needle}$)仍可穿透皮肤角质层. 体外皮肤刺入实验结果表明, 该微针基底与针体的分离效率高于95%.

尽管气泡微针可实现快速分离的目的, 但受

气泡空腔的影响, 其药物负载率进一步降低并且药物释放以被动方式进行, 药物递送的深度及分布范围受限. 鉴于此, Lopez-Ramirez 等^[36]设计了一种主动式微针药物递送系统, 将治疗药物和球状Mg微粒分散于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)聚合物溶液中并制备成微针, 如图3(a)所示. 当微针刺入皮肤组织内时, PVP在组织液中溶解, 暴露出的Mg与组织液反应产生 H_2 气泡, 如图3(b)所示, 在组织液中形成小漩涡场, 产生局部作用

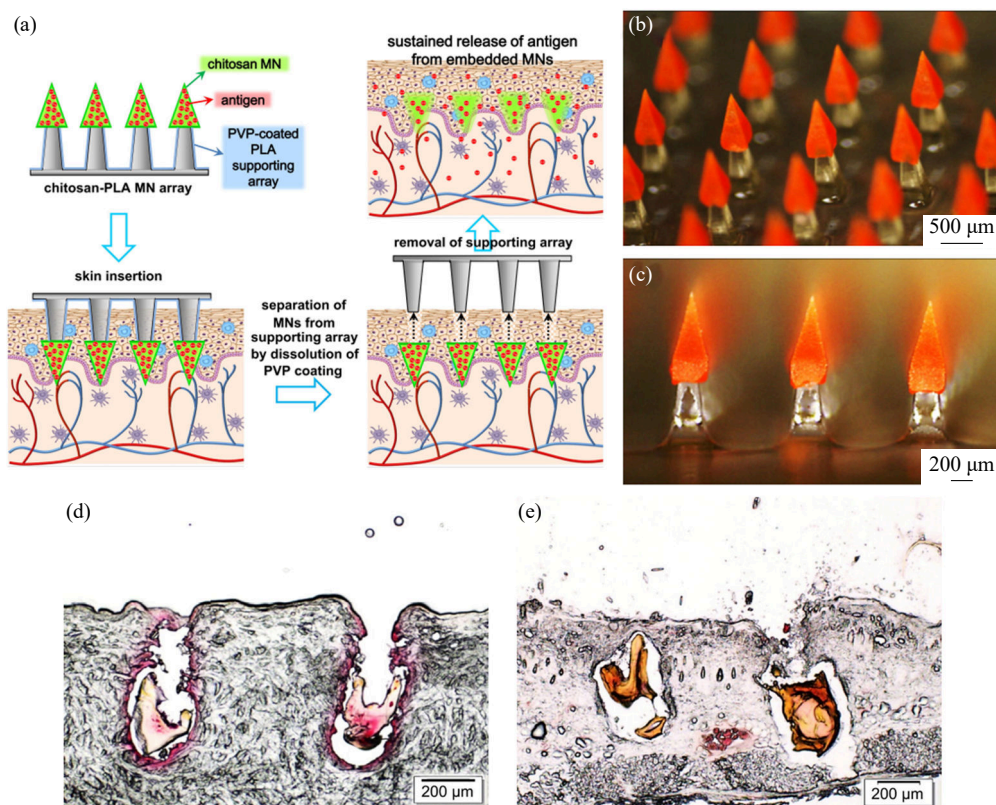


Fig. 2 Two-stage microneedle: (a) Schematic illustration of two-stage MNs. ((b) and (c)) Bright-field images of rhodamine B-dextran loaded MNs.; ((d) and (e)) Histological sections of the porcine skin (d) and the rat skin (e) pierced by MNs loaded with rhodamine 6G and rhodamine B-dextran, respectively. (Reprinted with permission from Ref.[34]; Copyright (2013) Elsevier).

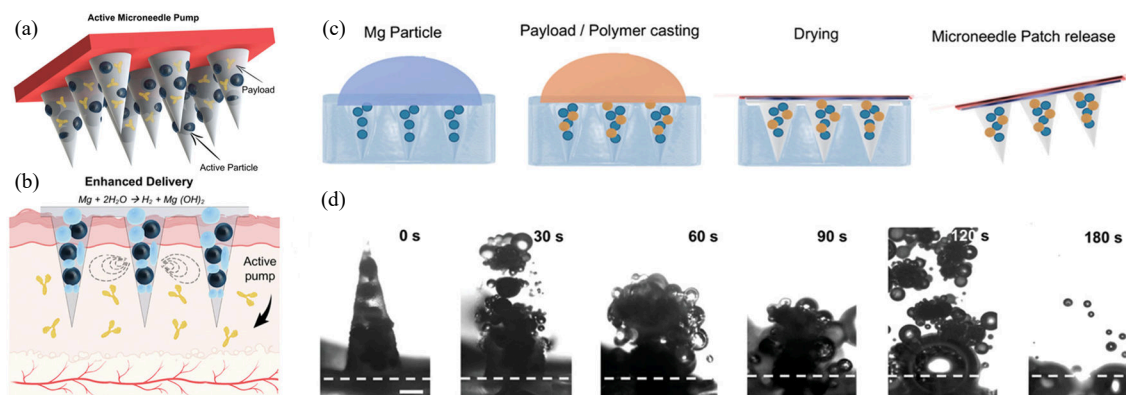


Fig. 3 Separable microneedle: (a) MNs loaded with Mg microparticles; (b) Application of Mg microparticles when in contact with bodily fluids; (c) Fabrication steps of the MNs patch; (d) Microscopy time-frame images taken from a single MNs tip clearly showing polymer dissolution in PBS (Reprinted with permission from Ref.[36]; Copyright (2019) John Wiley and Sons).

力，加速PVP微针基质溶解，促进药物渗透，实现主动式微针药物递送。如图3(c)所示，该微针的制备采用模板浇铸法，首先浇铸含Mg微粒的溶液，再浇铸混有药物的PVP溶液，经干燥脱膜，得到快速分离微针。在pH为6.0的PBS溶液中，该微针可在60 s内完全溶解，如图3(d)所示。水在低温下可形成力学性能优异的冰。

Chang等^[37]设计了一种负载细胞的冷冻微针，将溶有蔗糖和二甲基亚砜(DMSO)的磷酸缓冲盐溶液作为微针制备材料。采用模板浇铸法，将溶液浇铸至PDMS模具空腔内，再经-20~-196℃的低温梯度处理，得到冷冻微针。该微针在手指上滞留时间达到60 s时，微针即可融化完全。将微针刺入体内后，快速溶解，实现药物高效递送。

1.2.2 仿生微针

传统微针的制备方式主要采用模板法、光刻蚀法及3D打印等,以“自上而下”的方式将聚合物填充至模具空腔,干燥脱膜后,得到排列规整的微针贴片.然而,在实际使用过程中,该类型微针与皮肤组织的黏附性差.使用过程中易受外界因素的影响,易于脱落,降低微针的应用价值.针对此类问题,研究人员受自然界生物的启发,开发了各种具有仿生特性的微针.

Bae等^[38]受毒蛇毒牙部位毒液输送系统的启发,设计了一种可在15 s内快速输送液体药物(如疫苗)的微针.微针类似于带凹槽的毒牙,表面存在多重开放式凹槽,刺入皮肤后形成微通道,产生毛细管力.计算机流体模拟实验表明,在毛细管力的作用下,可在数秒内实现液体药物的递送.章鱼的触须可牢固地吸附在猎物身体上,防止猎物逃脱.针对微针在使用过程中易于脱落这一现象,Zhao等^[39]受章鱼触须的启发,采用光刻蚀技术,使用具有良好生物相容性和降

解性的甲基丙烯酸化明胶(GelMA)作为微针的制备材料,设计一种带吸盘结构的黏附型微针.如图4(a)所示,微针表面具有特殊的吸盘结构,可牢固地吸附于肿瘤组织表面,与传统微针相比较,该微针黏附组织后,其剥离强度和黏附性能优异,如图4(b)和4(c)所示.类似地,Zhang等^[40]受螳螂锯齿状前腿的启发,如图4(d)所示,借助铁磁流体技术并对外部磁场进行调控,设计了一种大小不均并且角度各异的锯齿状微针.在强磁场下,铁磁流体分散成小圆锥形液滴,并形成主动可调的、动态的、磁定向的结构.黏附性能测试表明,伴随微针倾斜角度的增加,微针与猪皮的黏附性能增强,同时微针的负载重量也进一步提高.与普通规整型微针相比较,锯齿状微针有更优异的黏附性能,如图4(e)和4(f)所示.

2 聚合物微针的应用

2.1 抗肿瘤

传统的癌症治疗方式有手术治疗、化疗和辐

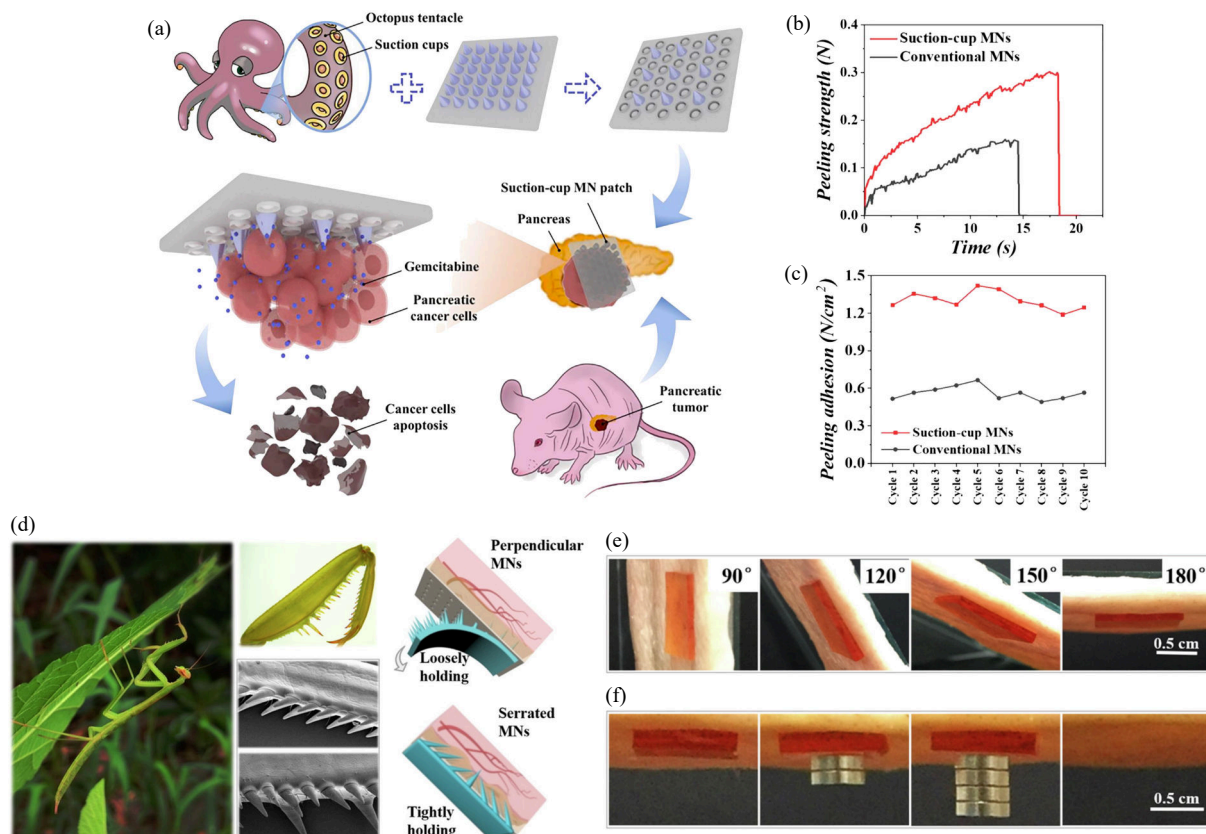


Fig. 4 Bioinspired microneedle: (a) Schematics of the bioinspired MNs and its application. (b and c) Representative curves of peeling strengths and repeating cycles for adhesive MNs and conventional MNs (Reprinted with permission from Ref.[39]; Copyright (2021) Elsevier); (d) Schematic illustrations of bioinspired clamping MNs; (e) MNs holding onto the skin during rotation; (f) External weight addition process (Reprinted with permission from Ref.[40]; Copyright (2019) Elsevier).

射疗法等,但这类治疗手段复杂,并往往伴随着一定的毒副作用. Chen 等^[41]将光热治疗(PTT)与微针经皮给药技术进行结合,实现化疗与光热治疗协同杀伤肿瘤,如图 5(a)所示. 将化疗药物(DOX)和光敏剂(LaB₆)负载于微针内,将热熔性的聚己内酯(PCL)作为微针的制备材料. 在近红外光(NIR)照射下,LaB₆吸收光能转换成热,升温至 50 °C,刺入皮肤组织的 PCL 微针转为熔融

态,释放 DOX,对肿瘤病变部位进行 PTT 和 CDT 协同治疗.

Song 等^[42]制备了 Cu²⁺参杂的聚多巴胺纳米粒子(Cu-PDA NPs),其光热转化效率可高达 50.13%,可用于肿瘤的光热治疗(PTT). 同时 Cu²⁺可与体内 H₂O₂发生类 Fenton 反应产生·OH,可用于肿瘤的的化学动力治疗(CDT). 通过两步倒模法将 Cu-PDA NPs 负载于聚合物微针内用于经皮给

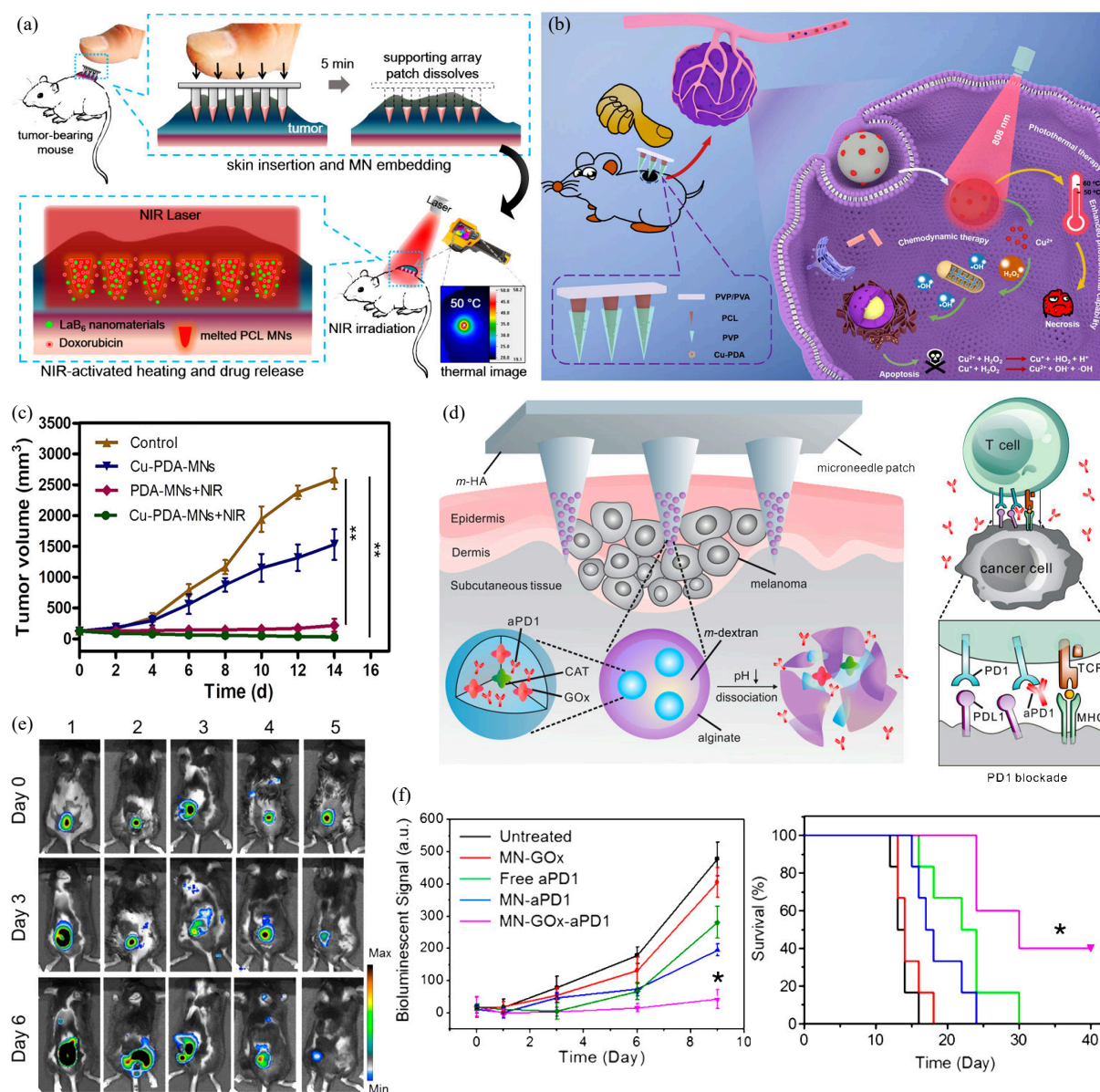


Fig. 5 Antitumor: (a) Schematics of combination of chemotherapy and photothermal therapy (Reprinted with permission from Ref.[41]; Copyright (2015) American Chemical Society); (b) Schematic illustration of Cu-PDA-loaded MNs for photothermal (PTT) and chemodynamic (CDT) synergistic therapy against skin melanoma; (c) *In vivo* antitumor effect of Cu-PDA-loaded the MNs, changes of Tumor volume (Reprinted with permission from Ref.[42]; Copyright (2021) Elsevier); (d) Schematic of the MNs-assisted delivery of aPD-1 for the skin cancer treatment; (e) *In vivo* bioluminescence imaging of the tumors; (f) Quantified tumor signals according to bioluminescence imaging and Survival curves for the mice (Reprinted with permission from Ref.[43]; Copyright (2016) American Chemical Society).

药,如图5(b)所示.在NIR照射下,负载0.1 wt% Cu-PDA NPs的微针可有效抑制小鼠体内的肿瘤生长,肿瘤组织抑制效果明显,如图5(c)所示.

Wang等^[43]采用微针经皮给药技术,将aPD-1抗体和葡萄糖氧化酶(GOx)包覆于具有pH响应性的右旋糖酐纳米粒子内,并负载于微针内,对黑色素瘤进行免疫治疗,如图5(d)所示.微针可无痛地刺入富含免疫细胞的上表皮部位,并递送左旋糖苷纳米粒子,GOx氧化葡萄糖产生的酸性环境可进一步促进右旋糖酐纳米粒子的分解,实现aPD-1抗体的持续释放.与注射aPD-1抗体实验组相比较,微针递送aPD-1抗体能产生更强的免疫应答反应,可有效抑制黑色素瘤的增殖,提高小鼠存活率,如图5(e)和5(f)所示.

2.2 疫苗递送

疫苗是种可刺激人体免疫系统对病毒进行预防的生物试剂.与皮下注射疫苗相比,微针以无痛微创的方式穿透皮肤角质层,将疫苗快速递送至皮肤表皮层内.Kim等^[44]将特异性配体(R848)、亲水性卵清蛋白(OVA)及两亲性三嵌段共聚物(Pluronic F127)负载于微针内,如图6(a)所示.微针吸收组织液后溶解,三嵌段共聚物在组织液中将R848和OVA包覆,形成大小为30~70 nm的纳米胶束.R848具有免疫调节作用,可作为天然免疫激活过程中的重要受体(Toll-like receptor 7 and 8)的特异配体,而TLR7/8刺激免疫细胞分泌细胞因子(IFN- γ),增强体内免疫应答.如图6(b)

和6(c)所示,与负载OVA的微针治疗组相比,微针负载R848和OVA治疗后,体内抗体水平和IFN- γ 分泌量显著增加.对比于皮下注射OVA/R848治疗组,微针治疗组体内抗体含量增加较明显,在72 h内的炎症因子-白介素6(IL-6)的含量低于注射组,如图6(d)和6(e)所示.

Boopathy等^[45]将疫苗负载于丝素蛋白(SF)基质内,并利用甲醇蒸汽对SF进行热处理,使其发生 β -折叠转变.采用模板法,制备得到SF微针,实现无痛微递送疫苗.经甲醇蒸汽处理后,SF部分链段向 β -折叠态转变,进而改变SF在体内的溶解或降解速率,实现疫苗在皮肤组织中持续释放的目的.

2.3 血糖调控

根据聚合物微针在糖尿病治疗给药过程中药物递送方式的差异,分为快速释放药物型、缓慢释放药物型和环境刺激响应药物释放型.

2.3.1 快速释放型

快速释放药物型的微针,多使用可生物降解的聚合物材料作为微针材料.载药微针在体内快速降解或溶胀,达到药物在皮肤组织中快速释放的目的.通过设计微针的几何结构、改性微针的制备材料及利用体内微环境等方式,促进药物的瞬时释放并提高药物利用率.如图7(a)所示,Chen等^[46]采用微模板法制备针尖包含胰岛素的淀粉/明胶复合微针,将其插入猪皮组织内进行体外药物释放实验.如图7(b)和(b1)所示,微针

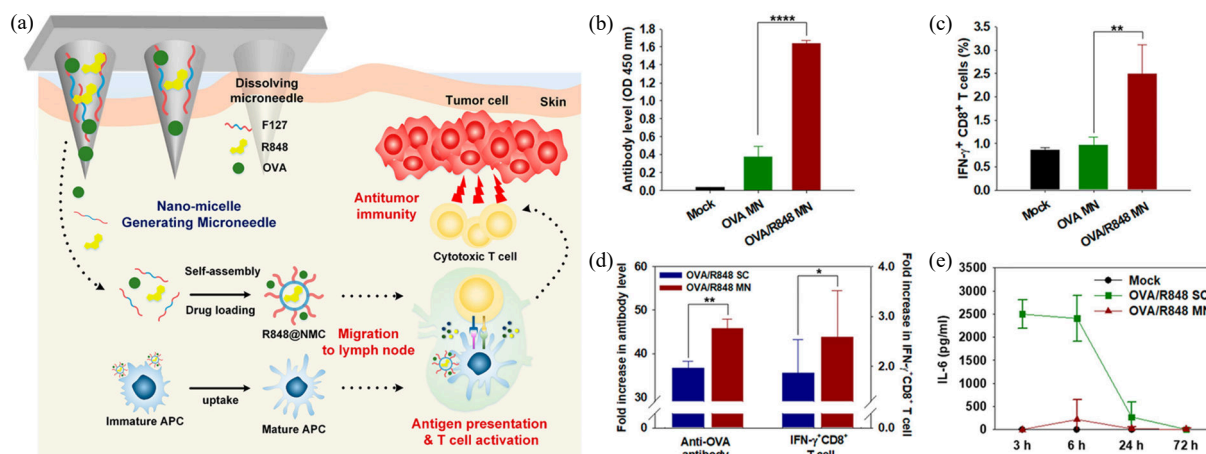


Fig. 6 Enhanced cancer vaccination by microneedle: (a) Schematic illustration of MNs delivery immunomodulators and tumor antigens; (b) OVA-specific IgG levels after immunization; (c) Formation of OVA-specific CD8⁺ T cells; (d) Comparison of the levels of anti-OVA antibody and IFN- γ CD8⁺ T cells after the administration of OVA and R848 *via* either the MNs or subcutaneous route; (e) Systemic induction of IL-6 after administration of OVA and R848 *via* either the MNs or subcutaneous route (Reprinted with permission from Ref.[44]; Copyright (2018) American Chemical Society).

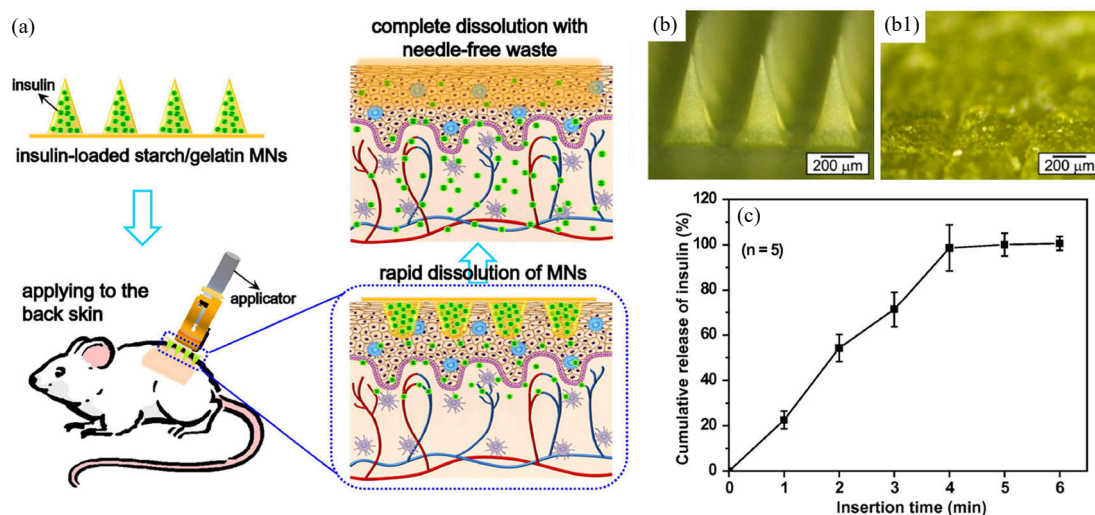


Fig. 7 Rapid drugs delivery by microneedle: (a) Schematic illustration of delivery insulin using starch/gelatin MNs; ((b) and (b1)) Bright field micrographs of MNs (b) before and (b1) after skin insertion for 5 min; (c) *In vitro* drug release profiles of insulin-loaded MNs (Reprinted with permission from Ref.[46]; Copyright (2013) Elsevier).

刺入皮肤组织后, 微针完全溶解. 此外, 体外药物释放实验表明, 如图 7(c)所示, 微针内的胰岛素可在 5 min 释放完全. 同时, 体内动物实验表明, 该微针的相对药物利用度和相对生物利用度分别为 92.2% 和 92.3%. Liu 等^[47]将药物(艾散那肽)负载于透明质酸微针针尖调控 II 型糖尿病小鼠血糖. 微针刺入皮肤组织后, 可在 30 s 内快速释放, 并在 5 min 内完全释放艾塞那肽.

2.3.2 缓慢释放型

持续药物释放的目的是在特定的治疗时期, 使药物以适当的扩散速率进入皮肤组织内并维持药物浓度, 以降低毒副作用, 同时维持对疾病的治疗. 最为简单的方式是通过调控聚合物基质在组织液中的溶胀或溶解速率, 实现药物的缓慢释放. Jin 等^[48]利用聚乙烯醇在温度改变过程中可形成微晶区域的特点, 对聚乙烯醇微针进行冷冻-解冻处理, 制备负载胰岛素的聚合物微针. 经反复低温处理后, 聚乙烯醇分子链形成微晶区, 形成物理交联结构, 微针刺入皮肤组织后, 组织液向聚乙烯醇微针内的渗透速率降低, 发生缓慢溶胀. 微晶区的存在既可增强微针的机械强度又可实现胰岛素的缓慢释放. 体内动物实验结果显示, 在 1 h 时, 血液中胰岛素的浓度达到峰值, 3 h 后胰岛素缓慢释放. 胰岛素的相对生物利用度为 20%, 与传统胰岛素注射笔的疗效相接近. 由于胰岛素的半衰期短, 易失活, 糖尿病患者需要频繁地注射胰岛素以维持血糖处于正常

状态.

Guo 等^[49]通过对制备微针的聚合物材料组分进行调控设计, 如图 8(a)和 8(b)所示, 将明胶微针、交联明胶微针, 以及负载 HA 微粒的交联明胶微针组合为一体, 制备得到集成式微针贴片 (IMP) 并负载胰岛素. 3 种微针贴片的体外胰岛素释放速率, 如图 8(c)和 8(d)所示, 释放速率存在明显差异. 明胶微针刺入皮肤组织后快速溶解, 释放负载的胰岛素. 明胶经交联后, 微针在组织液中缓慢溶胀, 减缓胰岛素的释放. 为进一步减缓胰岛素的释放, 研究人员利用 HA 的缓慢溶解的特性, 将胰岛素包覆于 HA 微粒内并将其负载于交联明胶微针内, 微针内胰岛素的释放速率大大降低. IMP 刺入皮肤组织后, 明胶微针最先溶解, 释放胰岛素调控血糖. 随后, 交联明胶微针吸收组织液后缓慢溶胀, 实现胰岛素二次释放, 对血糖水平作进一步调控. 最后, 包覆胰岛素的 HA 微粒经交联明胶溶胀后递送至皮下组织内, 缓慢溶胀降解, 释放胰岛素, 对血糖进行第 3 次调控. 糖尿病动物模型实验结果显示, IMP 可对老鼠餐后血糖波动进行调控. 同时, 可长时间维持血糖处于正常水平范围内, 如图 8(e)和 8(f)所示, 无需频繁递送胰岛素.

2.3.3 环境刺激响应释放型

环境刺激响应释放主要包括体内环境刺激响应(如 pH^[50]、低氧环境^[51]、血糖浓度^[52]等)和体外环境刺激响应(近红外光^[53]、热^[54]、ROS^[55]

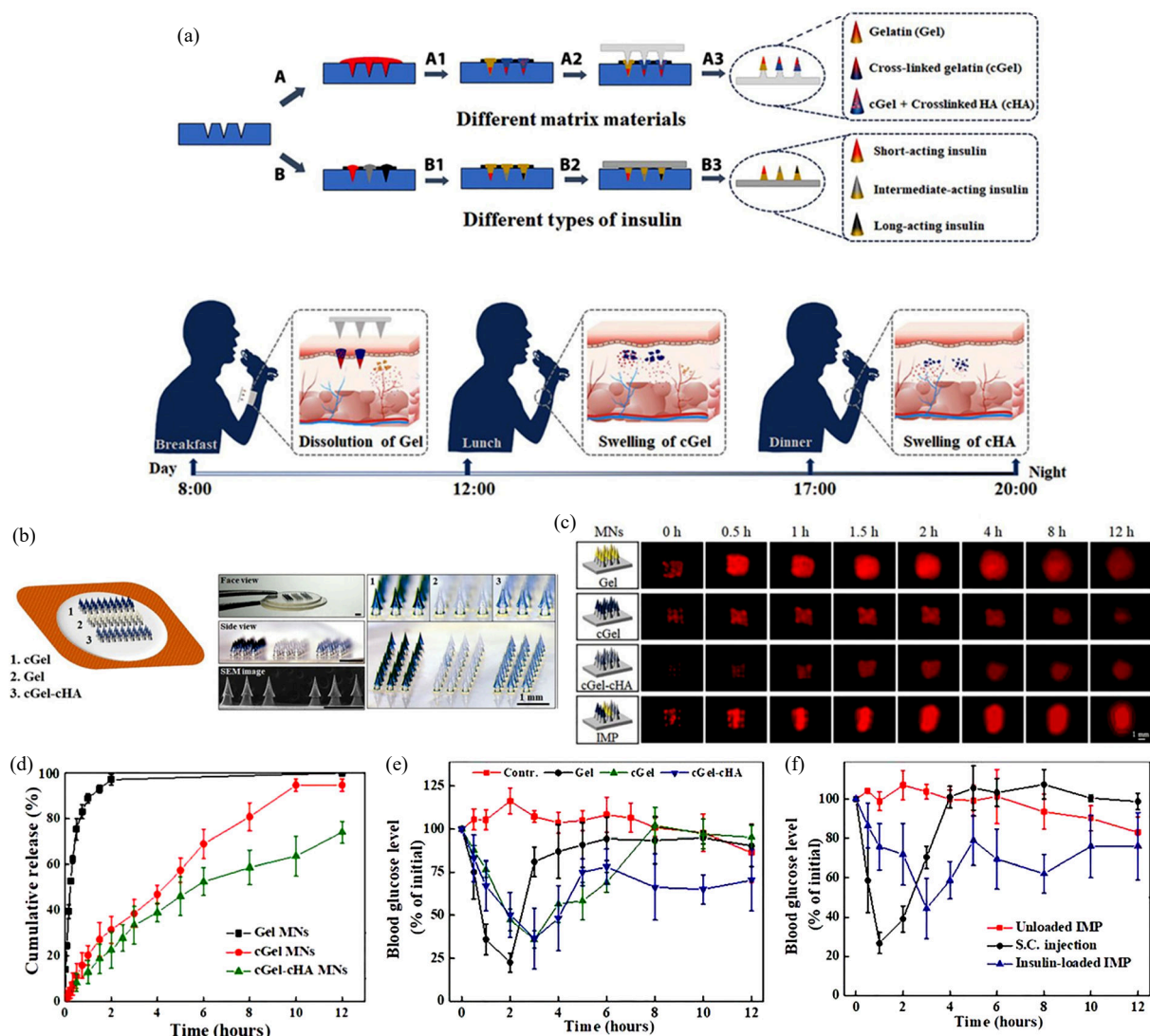


Fig. 8 Sustained drug release by microneedle: (a) Fabrication process of the integrated MNS; (b) Illustration and morphology of the MNS; (c) Schematic illustration of the fabricated MNS, and real-time release of sulforhodamine B (red color) onto the porcine cadaver skin; (d) *In vitro* release profiles of insulin from the fabricated MNS; (e) Blood glucose levels in diabetic rats after treatment with regular insulin-loaded MNS fabricated from different materials; (f) Effects of various application methods of insulin on blood glucose levels (Reprinted with permission from Ref.[49]; Copyright (2020) American Association for the Advancement of Science).

等), 利用环境刺激响应特性可实现负载药物的定量可控释放. 葡萄糖可被葡萄糖氧化酶(GOx)氧化生成葡萄糖酸, 并消耗 O_2 生成 H_2O_2 , 降低局部微环境中 O_2 浓度. 为实现对血糖进行精准调控. Gu等^[56]利用GOx分解葡萄糖产生的缺氧微环境, 设计了一种血糖响应释放胰岛素的HA微针. 利用疏水性2-硝基咪唑对HA进行修饰改性, 得到两亲性HA, 通过自组装将胰岛素和GOx进行包覆, 形成聚合物囊泡. 高血糖时, GOx氧化葡萄糖并消耗 O_2 产生低氧微环境, 使2-硝基咪唑由疏水性转变为亲水性, 组织液中聚合物囊泡

瓦解, 实现胰岛素响应释放. 体外研究表明, 该微针给药体系可在高血糖时快速释放胰岛素. 类似地, Gu等^[57]将细胞疗法与微针技术相结合, 将分泌胰岛素的胰腺 β 细胞负载于交联HA微针的基底, 高血糖状态下, 体内葡萄糖分子经HA微针渗透至基底部位, 产生高血糖信号刺激胰腺 β 细胞分泌产生胰岛素, 如图9(a)所示. 然而, 渗透至微针基底的血糖有限, 导致胰腺 β 细胞分泌的胰岛素不足. 为此, 研究人员将GOx、 α -直链淀粉(AM)和葡萄糖淀粉酶(GA)包覆于低氧微环境响应的HA囊泡中并负载于HA微针内. 在高血糖

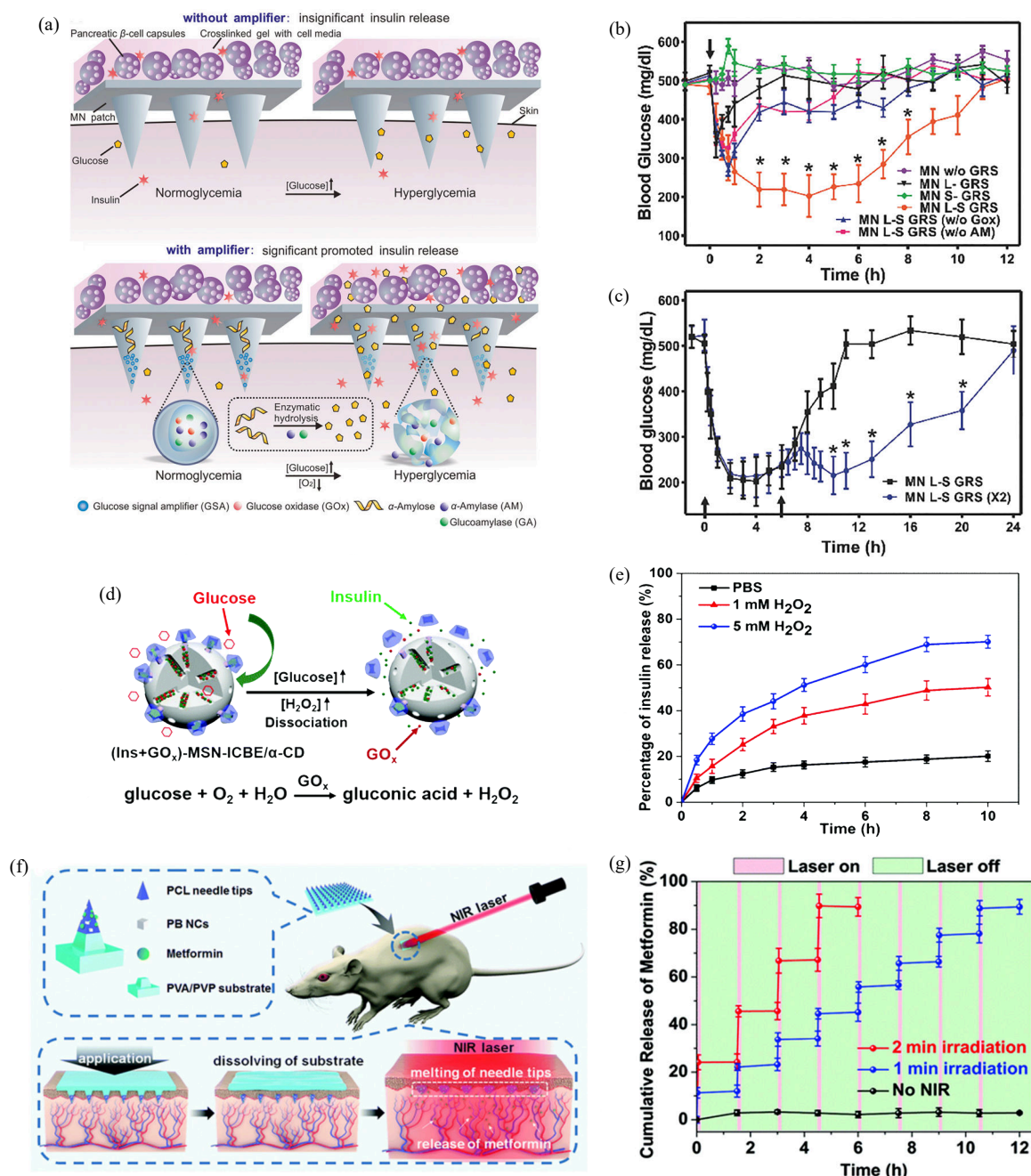


Fig. 9 Environment responsive microneedle: (a) Schematic of the glucose-responsive MNs; (b) *In vivo* studies of the MNs for diabetic mice; (c) Blood glucose change of diabetic mice treated with additional MNs (Reprinted with permission from Ref.[57]; Copyright (2016) John Wiley and Sons); (d) Schematic of the H_2O_2 -responsive MNs; (e) The insulin release profiles against different concentrations of H_2O_2 (Reprinted with permission from Ref.[58]; Copyright (2017) The Royal Society of Chemistry); (f) Schematics of NIR-responsive MNs; (g) NIR triggered release of metformin from MNs (Reprinted with permission from Ref.[59]; Copyright (2017) The Royal Society of Chemistry).

状态时, GO_x 氧化葡萄糖产生低氧微环境, HA 囊泡瓦解并释放 AM 和 GA, AM 经水解生成二糖和三糖, 再经 GA 酶解产生大量的葡萄糖分子, 使得渗透至微针基底部位的葡萄糖浓度显著增加, 促使胰腺 β 细胞分泌大量胰岛素. 如图 9(b) 和 9(c) 所示, 体内实验结果表明, 该微针经皮给

药体系可快速对高血糖作出响应并释放胰岛素, 血糖降低的时效可达 10 h.

Xu 等^[58]利用 GO_x 氧化葡萄糖产生的 H_2O_2 的特点, 制备了一种 H_2O_2 响应释放胰岛素的微针, 如图 9(d) 所示. 利用 4-(羟甲基)苯硼酸频哪醇酯修饰介孔二氧化硅(MSNs), 借助 α -环糊精与苯硼

酸酯官能团之间的主体作用,将GOx和胰岛素包覆于MSNs内.采用模板浇铸法,将GOx和胰岛素的MSNs负载于PVP微针内.MSNs在 H_2O_2 环境中,其表面的苯硼酸酯分解,丧失主体作用,胰岛素从MSNs中释放.如图9(e)所示,随着 H_2O_2 浓度增加,胰岛素释放速率越快.尽管该微针给药体系可实现按需药物递送,但体内微环境复杂,响应释放过程易受微环境的影响.此外,蛋白质在自然环境下易失活,负载GOx的微针储存困难.光热剂可吸收NIR并转化为热量.

Yu等^[59]设计了一种NIR响应释放盐酸二甲双胍的聚合物微针,如图9(f)所示,采用热熔性的PCL作为微针针尖材料,PVA/PVP作为基底材料,普鲁士蓝(PB)作为光敏剂.将混有盐酸二甲双胍和PB的PCL溶液浇铸至模具空腔内,干燥脱模得到微针.PCL的熔点约为 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$,PB吸收NIR产生热,PCL逐渐由固态转变为熔融态,释放盐酸二甲双胍.药物释放实验表明,NIR每间隔2 min照射微针时,药物释放率约为21.7%~24.1%,如图9(g)所示.

2.4 组织液提取及检测

皮肤组织液中含有大量的生物指示剂,如蛋白质^[60]、外泌体^[61]及核酸^[62]等生物标识物,对

组织液进行提取分析,可及时有效地预防和诊断疾病.Chang等^[63]利用甲基丙烯酸化透明质酸(MeHA)的超溶胀性对组织液进行提取,如图10(a)所示.将MeHA作为微针的制备材料,采用模板浇铸法并经紫外光固化交联制备得MeHA微针.如图10(b)所示,紫外光固化交联时间越长,MeHA刺入琼脂糖后的溶胀率越高.MeHA微针可在1 min内吸收1.4 mg组织液.

微针提取组织液存在效率低下的问题.为此,Zheng等^[64]在MeHA微针内引入麦芽糖,作为渗透促进剂,进一步提高微针的组织液提取效率.微针刺入皮肤组织后,麦芽糖溶解产生渗透压,促进组织液向MeHA微针基质内扩散.与纯MeHA微针相比较,添加渗透剂的MeHA微针可在3 min内提取7.90 μL 猪皮组织液和3.82 μL 小鼠皮肤组织液,而纯MeHA微针可分别提取3.82和2.10 μL .

组织液中生物标记物检测识别困难,Zhang等^[65]设计了一款可用于实时检测识别生物标记物的编码微针.如图10(c)所示,将经抗体修饰后的光子晶体(PhC)负载于聚合物微针内,通过识别PhC反射的颜色和荧光强度,对生物标记物进行定性定量分析.如图10(d)所示,PhC均匀排列于

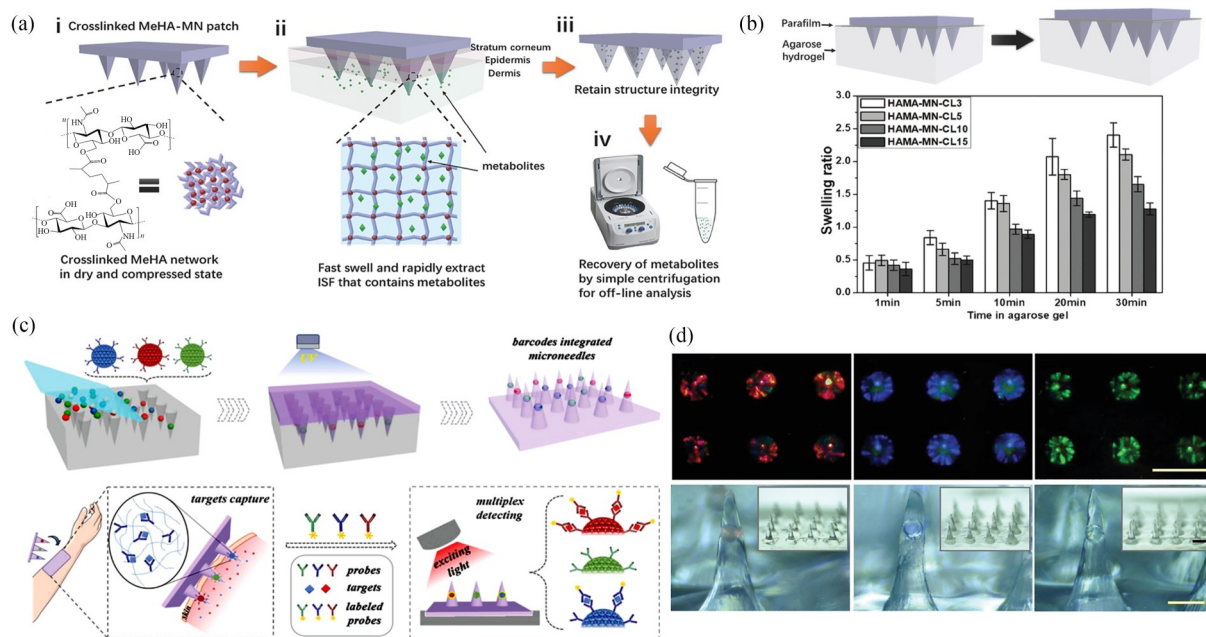


Fig. 10 Interstitial fluid extracting and detecting: (a) Schematic of the rapid extraction of ISF by crosslinked MeHA-MNs; (b) Schematic of the skin model made of agarose hydrogel and its usage in testing the swelling ratio of MNs (Reprinted with permission from Ref.[63]; Copyright (2017) John Wiley and Sons); (c) Schematic illustration of the fabrication and application of the encoded MNs; (d) Barcodes with different structural colors in negative molds and optical images of MNs, scale bar = 30 μm (Reprinted with permission from Ref.[65]; Copyright (2019) John Wiley and Sons).

微针针尖, 通过包载不同结构的 PhC, 该编码微针可同时实现对 3 种不同类型的炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6)进行实时检测识别. 电离子渗透可诱导中性分子带电流动并产生电渗流, 在药物递送领域应用广泛. 电离子渗透可协助药物递送至真皮层, 同时促使组织液中小分子穿透皮肤层. Yang 等^[66]借助离子渗透技术(IP), 通过对微针的结构设计, 制备了一种可穿戴式微针, 用于提取组织液中游离的人类疱疹病毒核酸(EBV CfDNA). 离子渗透过程中 EBV CfDNA 富集在阳极区域, 极大地提高核酸提取效率, 最大提取效率达到 95.4%.

2.5 生物传感

便携式可穿戴生物传感设备在疾病诊疗中具有重要意义, 其可实现对汗液、组织液及血液中的生物标识物进行实时监测、精确诊疗和治疗反馈, 可极大地改善生理状态的实时监测水平. 研究人员为实现便携式无创监测, 研究开发了多种可持续监测生物标识物(如血糖浓度)的生物传感器. 然而, 难以精确地实现对汗液或血液中生物标识物的收集与测量. 对于糖尿病, 患者需要频繁地进行血液采集测量和注射胰岛素, 严重影响患者的日常生活.

Lee 等^[67]将微针经皮给药和生物电子传感技术相结合, 开发了一种穿戴式柔性传感设备, 可监测汗液中少量的葡萄糖, 并及时定量递送降糖药物(如二甲双胍或氯磺丙脲). 如图 11(a)所示, 研究人员在基底铺设一层多孔亲水性汗液汲取薄膜. 同时, 研究人员将湿度、葡萄糖、pH 和温度传感器集成至聚酰亚胺(PI)薄膜层. 此外, 研究人员将二甲双胍包埋于热熔性的相变微球(PCN1 和 PCN2), 并将其负载于 HA 微针内, 最后在微针表层涂敷一层相变材料(PCMs)以防微针在组织液中溶解, 如图 11(b)所示. 最终将微针与柔性传感设备集成为一体, 在毛细管力作用下, 汗液流至传感器, 对汗液中葡萄糖含量进行检测分析. 高血糖状态下, 加热器产生热量刺激相变材料发生相变, 释放二甲双胍. 该传感设备仅需 1 μ L 汗液, 便可对汗液中的葡萄糖进行检测分析. 实现对糖尿病患者及时治疗(point-of-care therapy). 尽管该设备可主动对高血糖患者进行血糖测量和药物递送, 但难以长期稳定地发挥作用. 同时, 为实现精确定量递送降糖药物, 需要对血液中葡

萄糖量与汗液中葡萄糖量两者之间的关系进行深入研究.

鉴于此, Li 等^[68]将电离子渗透技术, 多孔微针及柔性集成电路模块相结合, 开发了一体式可穿戴闭环传感设备(IWCS), 可对糖尿病患者体内血糖波动进行精确检测与治疗, 如图 11(c)和 11(d)所示. 借助反离子渗透和电化学检测技术, 完成对组织液中血糖提取和检测, 经柔性电路模块对葡萄糖信号处理后, 借助蓝牙将信号传输至智能手机端进行信息反馈. 高血糖状态下, 多孔微针穿透皮肤角质层后形成微小通道, 在离子渗透作用下, 快速递送胰岛素, 如图 11(e)所示. 借助电离子渗透技术, 胰岛素的释放量随时间不断增加, 如图 11(f)所示. 体内实验结果表明, 电离子渗透与微针经皮给药的协同作用下, 糖尿病小鼠体内血糖水平可长时间处于正常血糖范围, 如图 11(g)所示.

2.6 其他应用

随着研究人员对微针经皮给药体系的研究不断深入, 使得微针在促进毛发再生、递送抑制脂肪组织药物、伤口组织再生修复、递送避孕药和缓解偏头痛等生物医学领域也得到了广泛的研究.

伴随年龄增长、疾病及口服药物等, 脱发变得日益普遍. 目前, 主要采用毛囊移植的方式对脱发进行治疗, 但其成本高, 存在术后感染风险. 微针经皮给药技术在促进毛发再生领域具有巨大的应用潜力. 通常, 人类毛发的生长周期受毛囊干细胞(HFSCs)的调节, 其生长周期经历休眠期、生长期及退化期. 而 HFSC 可被内源性细胞信号分子调节激活, 促使毛囊从休眠期转向生长期, 调节毛发再生. 结合微针无痛微创和高效经皮给药的特点. 如图 12(a)所示, Yang 等^[69]以源自毛发的角蛋白作为制备微针的材料, 同时负载外泌体(exosomes)和 UK5099, 用于促进毛发再生. Exosomes 含有蛋白质、核酸和脂质等物质, 可参与并介导细胞生长活动及组织再生过程. 此外, UK5099 可调节 HFSCs 糖代谢过程, 激活 HFSCs, 促进毛发再生. 角蛋白分子间含有丰富的二硫键, 易形成水凝胶结构, 赋予微针优异的力学性能. 通过脱毛 C57BL/6J 小鼠实验表明, 仅经两轮微针递送 exosomes 和 UK5099 治疗 6 天后, 显著促进了脱毛小鼠毛发再生, 如图 12(b)所示.

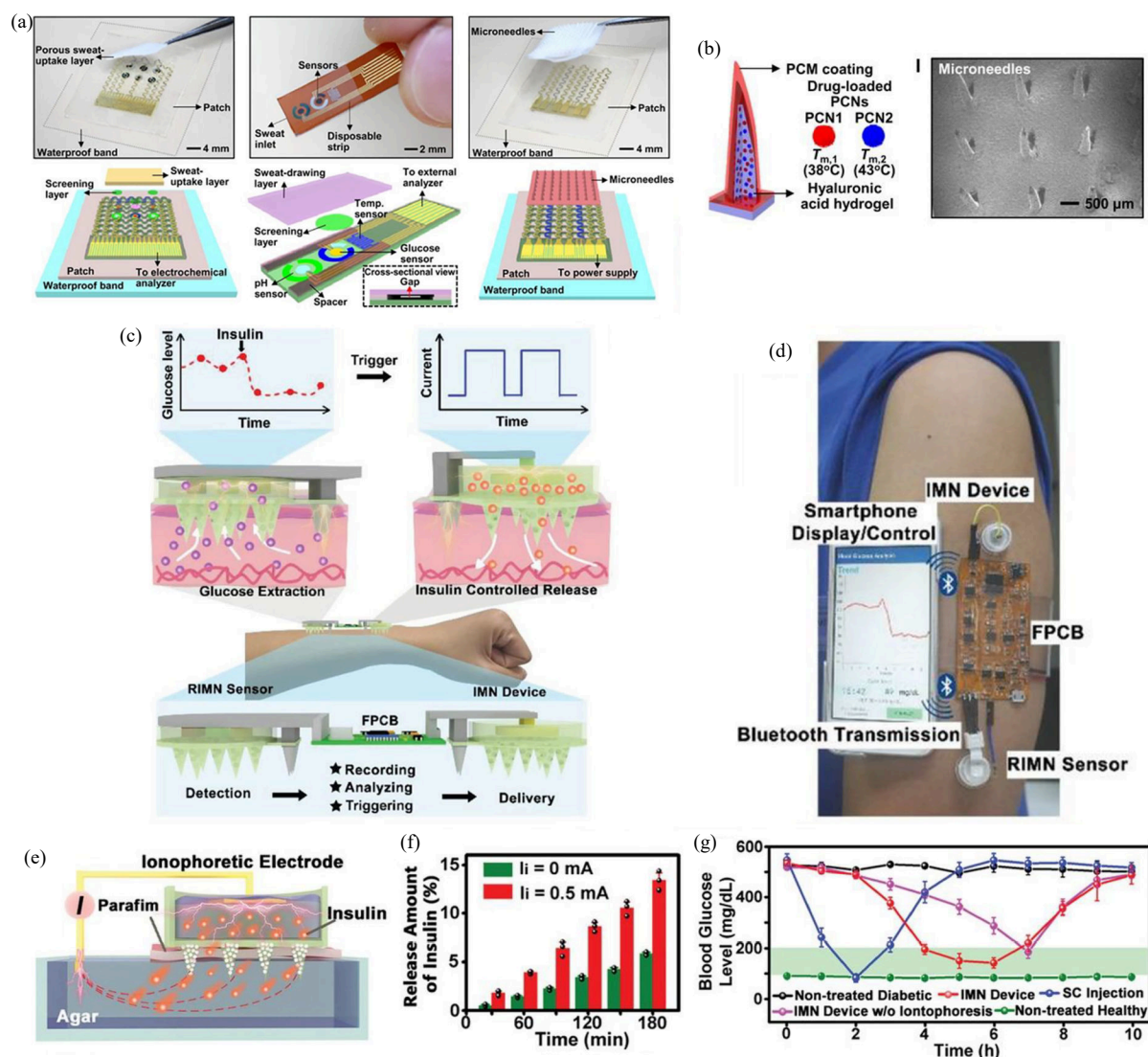


Fig. 11 Biosensor: (a) Wearable/disposable sweat monitoring device; (b) Schematic of the drug-loaded MNs and SEM image of MNs (Reprinted with permission from Ref.[67]; Copyright (2017) American Association for the Advancement of Science); (c) Illustration of the IWCS for diabetes monitoring and treatment; (d) The concept of IWCS worn on human arm; (e) Schematic of IMNs device for insulin delivery; (f) Quantification of insulin released from the IMNs device; (g) Diabetic rats treated with IMNs device, non-iontophoretic MNs device, and subcutaneous injection of insulin, while the non-treated diabetic and healthy rats were used as controls, the green region indicated the normoglycemia (Reprinted with permission from Ref.[68]; Copyright (2021) John Wiley and Sons).

肥胖症严重危害人类的身体健康, 并给人体带来一系列健康问题, 如诱发II型糖尿病、心血管疾病和癌症等恶性疾病。目前应对肥胖症的方法, 主要通过饮食、运动及药物治疗等方式进行调控, 但效率低, 而手术方式给患者带来潜在的安全风险。人体组织中存在褐色脂肪组织(BAT)和白色脂肪组织(WAT), BAT以产生热量的方式消耗能量, 而WAT则将能量以甘油三酯的形式储存于体内, 导致体重的增加, 进而产生肥胖的症状。因此, 将WAT转变为BAT, 促进能量的消

耗, 是抑制并治疗肥胖症的重要研究思路。

Zhang等^[70]借助微针经皮给药技术, 将褐变剂(罗格列酮或CL316243: 促进WAT向BAT转变的试剂)包覆于右旋糖酐纳米粒子内, 利用微针将其递送至肥胖小鼠的皮下脂肪组织中。辣椒中的辣椒素(Cap)对肥胖症具有良好的抑制效果, 具有潜在的减肥功效。然而, Cap亲水性差, 口服Cap会对口腔和肠胃道造成强烈刺激, 生物利用度低。

Bao等^[71]将Cap负载于具有良好生物相容性

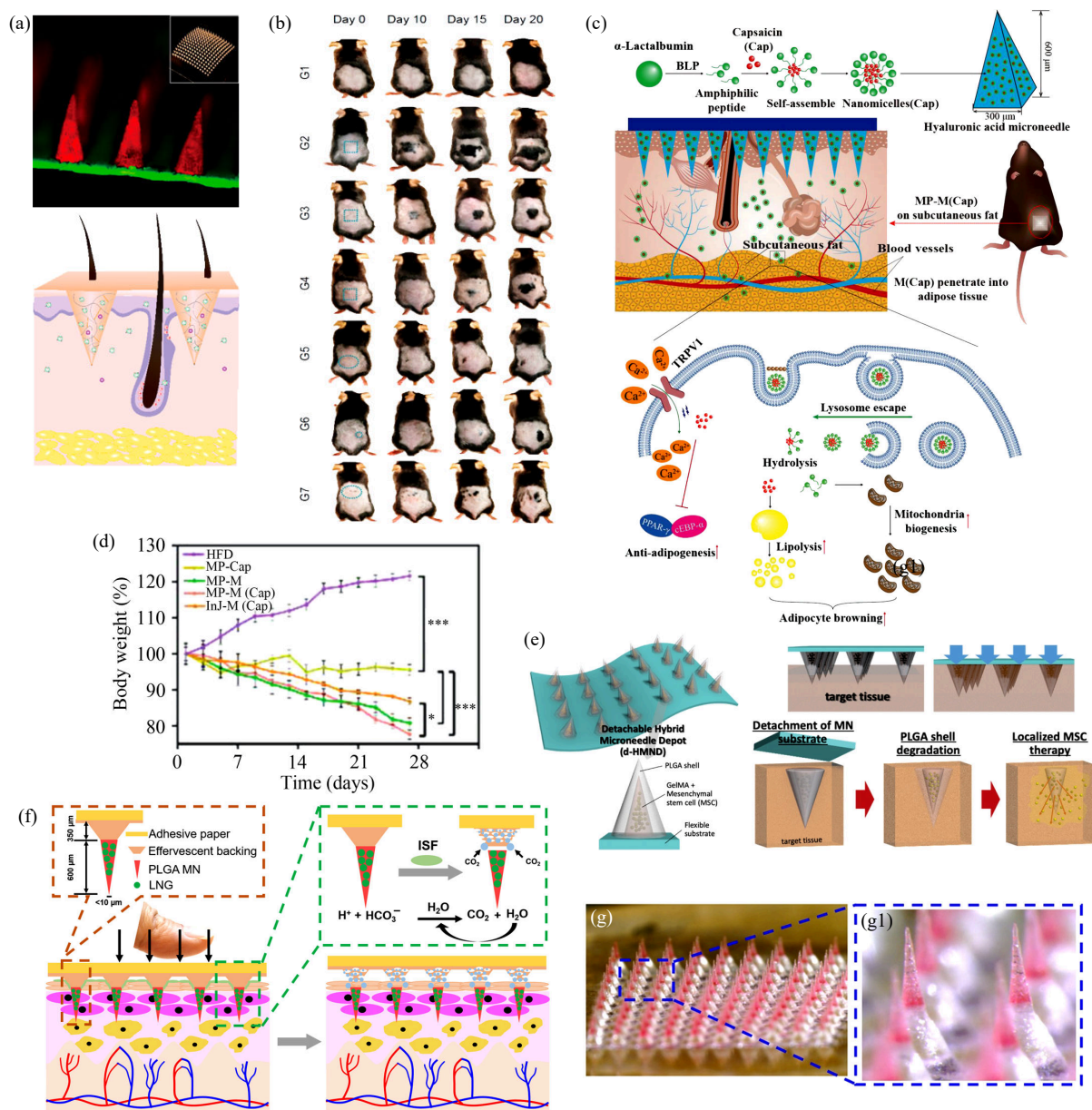


Fig. 12 Applications of microneedle in the other field: (a) Schematic of hair loss therapy through MNs; (b) Mice treated with exosomes and UK5099-loaded HMNs (G2), UK5099-loaded HMNs (G3), exosomes-loaded HMNs (G4), topical UK5099 (G5), subcutaneous injection of exosomes (G6), and topical minoxidil (G7). The mice without any treatment were set as a control (G1) (Reprinted with permission from Ref.[69]; Copyright (2019) American Chemical Society); (c) Schematic of MNs loaded with capsaicin for anti-obesity; (d) The body weight with time curve of obese mice treated with MP-M, MP-Cap, MP-M (Cap), and InJ-M (Cap) (Reprinted with permission from Ref.[71]; Copyright (2021) John Wiley and Sons); (e) Schematic of MNs loaded with cell for wound regeneration therapy (Reprinted with permission from Ref.[73]; Copyright (2020) John Wiley and Sons); (f) Schematic illustration of MNs used for contraception; (g and g1) Representative bright-field (g) and microscopy images of an effervescent MNs patch (g1) (Reprinted with permission from Ref.[74]; Copyright (2019) American Association for the Advancement of Science).

和降解性的 α -乳清蛋白(α -lac)纳米胶束内, 借助微针经皮给药技术, 将包覆Cap的 α -lac纳米胶束快速递送至脂肪组织, 如图12(c)所示. 体内实验表明, 经过微针经皮给药治疗后, 肥胖小鼠体内能量消耗加剧, 并且其脂肪组织的形成受到明

显抑制, 如图12(d)所示.

O_2 在伤口组织再生修复的过程中起着重要的作用. 对于缺氧型糖尿病伤口, 其自修复过程缓慢, 伤口修复周期漫长. Zhang等^[72]将负载 O_2 的血红蛋白细胞和黑磷量子点(BP QDs, 光敏剂)

储存于微针内用于糖尿病伤口修复. NIR照射下, BP产生局部热量, 可降低 O_2 与血红蛋白结合能力, 实现 O_2 的可控释放, 促进糖尿病伤口愈合.

组织中含有大量的间充质干细胞(MSCs), 具有免疫调节功能和易培养的优势, 在治疗组织创伤领域应用广泛. Lee等^[73]设计了一款可分离式核壳结构的聚合物微针. 如图12(e)所示, 首先, 通过两步成型法制备聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微针壳层, 再将负载MSCs的甲基丙烯酸化明胶(GelMA)溶液填充至PLGA壳内, 24 h内细胞的存活率仍保持90%以上. 外层PLGA壳可对GelMA基质中的MSCs起到保护作用, 并为微针提供优异的机械强度. 微针刺入皮肤后快速分离, 无外部材料残存在伤口部位. 动物模型实验结果显示, 经该微针治疗后的小鼠, 伤口愈合及表皮再生速率加快.

每年意外怀孕人数高居不下, 缺乏有效的避孕措施. 为实现高效且安全地避孕, Li等^[74]借助微针经皮给药技术, 制备了一种长效避孕微针贴片. 以PLGA作为微针基材, 成功经皮递送左炔诺孕酮(LNG)至皮下组织, 实现有效、快捷及安全避孕. 如图12(f)所示, 研究人员将碳酸氢钠和柠檬酸混合至PVP聚合物溶液中, 衔接在微针与基底之间. 如图12(g)和12(g1)所示, 以罗丹明染料为模型药物, 罗丹明染料均匀分布于PLGA针尖部位. 微针刺入皮肤组织后, 碳酸氢钠与柠檬酸在组织液中发生反应生成 CO_2 气泡, 促使PLGA针尖部位与基底快速分离, 微针在体内释放LNG的时间长达1个月.

3 总结与展望

与传统经皮给药方式相比, 微针作为一种新

型经皮给药技术, 不仅可实现药物的高效、精确及可控释放, 同时具有使用便捷的特点, 具有更广泛的发展前景. 同时, 与玻璃、硅、不锈钢等材料相比, 聚合物制备的微针具有较良好的生物相容性和降解性, 聚合物材料在微针经皮给药研究领域受到研究人员的密切关注, 并得到广泛的应用, 如血糖调控、抑制浅表皮皮肤癌和疫苗递送等.

目前, 对于微针经皮给药技术, 研究主要集中于微针贴片的材料、结构和应用, 对其生物安全性还缺乏深入研究. 然而, 作为一种潜在的医疗用品, 微针在临床使用前, 往往需要对其进行深入且详细的研究实验. 其中, 微针的生物安全性评价尤为重要, 需要科学的实验设计. 对于聚合物微针, 聚合物材料在生物体内降解周期的长短, 以及聚合物本身或其降解产物是否对机体产生毒副作用或引发生物体的免疫排斥反应等, 需要大量的实验数据支撑. 同时, 对于微针经皮给药技术, 不仅要关注微针的生物安全性, 也需对微针经皮递送药物过程中的药代动力学进行详细的探究. 此外, 受限于聚合物微针的制备工艺, 聚合物微针的批量化生产受阻, 市场化过程较缓慢, 大规模生产聚合物微针的技术亟待突破. 微针经皮给药过程中给药量有限, 在递送高效治疗药物(低剂量、高疗效)的应用方面更具优势.

未来, 随着对微针的基础研究不断深入, 批量化生产工艺的突破, 最终完成微针经皮给药技术从实验研究向临床应用的转变, 在日常生活中得到广泛应用. 伴随技术的进步, 微针与微电子传感、计算机技术及人工智能等其他技术领域相结合, 有望实现对疾病的远程预防、治疗及监测, 将极大改善人们的生活质量, 造福人类.



作者简介: 江国华, 男, 1975年生. 2003~2006年浙江大学, 获博士学位; 2006~2008年在新加坡南洋理工大学和美国密歇根大学做博士后. 现任浙江理工大学材料科学与工程学院教授、博士生导师. 在国内外学术期刊上发表科研论文一百五十余篇. 主持多项国家、省部级科研项目, 曾获浙江省151人才、浙江省中青年学科带头人等. 致力于生物高分子材料载体设计与药物递送, 以及聚合物功能纳米纤维的研究工作.

REFERENCES

- 1 Barry B W. *Nat Biotechnol*, 2004, 22: 165–167
- 2 Prausnitz M R. *Adv Drug Delivery Rev*, 2004, 56(5): 581–587
- 3 Singh P, Carrier A, Chen Y L, Lin S J, Wang J L, Cui S F, Zhang X. *J Control Release*, 2019, 315: 97–113
- 4 Kim Y C, Park J H, Prausnitz M R. *Adv Drug Delivery Rev*, 2012, 64(14): 1547–1568
- 5 Ma G J, Wu C G. *J Control Release*, 2017, 251: 11–23
- 6 Wiechers J W. *Pharm Weekbl*, 1989, 11: 185–189
- 7 Williams A C, Barry B W. *Adv Drug Delivery Rev*, 2004, 56(5): 603–618
- 8 Liu D P, Zhang Y, Jiang G H, Yu W J, Xu B, Zhu J Y. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(5): 1687–1695
- 9 Chen M C, Ling M H, Lai K, Pramudityo E. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 4022–4031
- 10 Larraneta E, Lutton R E M, Woolfson A D, Donnelly R F. *Mater Sci Eng R*, 2016, 104: 1–32.
- 11 Henry S, McAllister A V, Allen M G, Prausnitz M R. *J Pharm Sci*, 1998, 87(8): 922–925
- 12 Liu S, Jin M N, Quan Y S, Kamiyama F, Katsumi H, Sakane T, Yamamoto A. *J Control Release*, 2012, 161: 933–941
- 13 Hao Y, Chen Y W, He X L, Yang F, Han R X, Yang C L, Li W, Qian Z Y. *Bioact Mater*, 2020, 5: 542–552
- 14 Duong H T T, Yin Y, Thambi T, Nguyen T L, Phan V H G, Lee M S, Lee J E, Kim J, Jeong J H, Lee D S. *Biomaterials*, 2018, 185: 13–24
- 15 Than A, Duong P K, Zan P, Liu J J, Leow M K, Chen P. *Small*, 2020, 16(31): 2002872
- 16 Jeon E Y, Lee J, Kim B J, Joo K I, Kim K H, Lim G, Cha H J. *Biomaterials*, 2019, 222: 119439
- 17 Samant P P, Prausnitz M R. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(18): 4583–4588
- 18 Martanto W, Davis S P, Holiday N R, Wang J, Gill H S, Prausnitz M R. *Pharm Res*, 2004, 21: 947–952
- 19 Baek S H, Shin J H, Kim Y C. *Biomed Microdevices*, 2017, 19: 2
- 20 McAllister D V, Wang P M, Davis S P, Park J H, Canatella P J, Allen M G, Prausnitz M R. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(24): 13755–13760
- 21 Yu W J, Jiang G H, Zhang Y, Liu D P, Xu bin, Zhou J Y. *Mater Sci Eng C*, 2017, 80: 187–196
- 22 Jin X, Zhu D D, Chen B Z, Ashfaq M, Guo X D. *Adv Drug Delivery Rev*, 2018, 127: 119–137
- 23 Indermun S, Luttge R, Choonara Y E, Kumar P, Toit L C, Modi G, Pillay V. *J Control Release*, 2014, 185: 130–138
- 24 Sharma S, Hatware K, Bhadane P, Sindhikar S, Mishra D K. *Mater Sci Eng C*, 2019, 103: 109717
- 25 Ye Y Q, Yu J C, Wen D, Kahkoska A R, Gu Z. *Adv Drug Delivery Rev*, 2018, 127: 106–118
- 26 Narayanan S P, Raghavan S. *Int J Adv Manuf Tech*, 2017, 93: 407–422
- 27 Choi S, Kim Y C, Park J H, Hutcheson J, Gill H S, Yoon Y, Prausnitz M R, Allen M G. *Biomed Microdevices*, 2010, 12: 263–273
- 28 Cai B, Bredenberg S, Engqvist H. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 5992–5998
- 29 Cormier M, Johnson B, Ameri M, KofiNyam, LuzLibiran, Zhang D D, Daddona P. *J Control Release*, 2004, 97(3): 503–511
- 30 Gill H S, Prausnitz M R. *J Control Release*, 2007, 117(2): 227–237
- 31 Yu W J, Jiang G H, Zhang Y, Liu D P, Xu B, Zhou J Y. *Mater Sci Eng C*, 2017, 80(1): 187–196
- 32 Zhang Y, Jiang G H, Yu W J, Liu D P, Xu B. *Mater Sci Eng C*, 2018, 85(1): 18–26
- 33 Xie X, Pascual C, Lieu C, Oh S, Wang J, Zou B, Xie J L, Li Z H, Xie J, Yeomans D C, Wu M X, Xie X S. *ACS Nano*, 2017, 11: 395–406
- 34 Chen M C, Huang S F, Lai K Y, Ling M H. *Biomaterials*, 2013, 34: 3077–3086
- 35 Li W, Terry R N, Tang J, Feng M R, Schwendeman S P, Prausnitz M R. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 220–229
- 36 Lopez-Ramirez M A, Soto F, Wang C, Rueda R, Shukla S, Silva-Lopez C, Kupor D, McBride D A, Pokorski J K, Nourhani A, Steinmetz N F, Shah N J, Wang J. *Adv Mater*, 2020, 32: 1905740
- 37 Chang H, Chew S W T, Zheng M J, Lio D C S, Wiraja C, Mei Y, Ning X Y, Cui M Y, Than A, Shi P, Wang D G, Pu K Y, Chen P, Liu H Y, Xu C J. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 1008–1018
- 38 Bae I W G, Ko H, So J Y, Yi H, Lee C H, Lee D H, Ahn Y J, Lee S H, Lee K, Jun J, Kim H H, Jeon N L, Jung W, Song C S, Kim T, Kim Y C, Jeong H E. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaaw3329
- 39 Fu X, Zhang X X, Huang D Q, Mao L, Qiu Y D, Zhao Y J. *Chem Eng J*, 2022, 431: 133362
- 40 Zhang X X, Wang F Y, Yu Y R, Chen G P, Shang L, Zhao Y J. *Sci Bull*, 2019, 64: 1110–1117

- 41 Chen M C, Lin Z W, Ling M H. *ACS Nano*, 2016, 10: 93–101
- 42 Song G, Sun Y F, Liu T Q, Zhang X Y, Zeng Z Y, Wang R F, Li P F, Li C H, Jiang G H. *Chem Eng J*, 2021, 426(15): 130790
- 43 Wang C, Ye Y Q, Hochu G M, Sadeghifar H, Gu Z. *Nano Lett*, 2016, 16: 2334–2340
- 44 Kim N W, Kim S Y, Lee J E, Yin Y, Lee J H, Lim S Y, Kim E S, Duong H T T, Kim H K, Kim S, Kim J E, Lee D S, Kim J, Lee M S, Lim Y T, Jeong J H. *ACS Nano*, 2018, 12: 9702–9713
- 45 Boopathy A V, Mandal A, Kulp D W, Menis S, Bennett N R, Watkins H C, Wang W, Martin J T, Thai N T, He Y P, Schief W R, Hammond P T, Irvine, D J. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(33): 16473–16478
- 46 Ling M H, Chen M C. *Acta Biomater*, 2013, 9: 8952–8961
- 47 Liu S, Wu D, Quan, Y S, Kamiyama F, Kusamori K, Katsumi H, Sakane T, Yamamoto A. *Mol Pharmaceutics*, 2016, 13: 272–279
- 48 Yang S X, Wu F, Liu J G, Fan G R, Welsh W, Zhu H, Jin T. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 4633–4641
- 49 Chen B Z, Zhang L Q, Xia Y Y, Zhang X P, Guo X D. *Sci Adv*, 2020, 6(28): eaba7260
- 50 Xu B, Cao Q Y, Zhang Y, Yu W J, Zhu J Y, Liu D P, Jiang G H. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4(7): 2473–2483
- 51 Hu X L, Yu J C, Qian C G, Lu Y, Kahkoska A R, Xie Z G, Jing X B, Buse J B, Gu Z. *ACS Nano*, 2017, 11: 613–620
- 52 Jiang G H, Xu Bin, Zhu J Y, Zhang Y, Liu T Q, Song G. *Biomed Phys Eng Express*, 2019, 5(4): 045038
- 53 Song G, Jiang G H, Liu T Q, Zhang X Y, Zeng Z Y, Wang R F, Li P F, Yang Y H. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(7): 4116–4125
- 54 Zhang Y, Chai D N, Gao M Y, Yu W J, Liu D P, Xu B, Jiang G H. *Int J Polym Mater Polym Biomater*, 2019, 68(14): 850–858
- 55 Zhang Y Q, Feng P J, Yu J C, Yang J, Zhao J C, Wang J Q, Shen Q D, Gu Z. *Adv Ther*, 2018, 1: 1870006
- 56 Yu J C, Zhang Y Q, Ye Y Q, DiSanto R, Sun W J, Ranson D, Ligler F S, Buse J B, Gu Z. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(27): 8260–8265
- 57 Ye Y Q, Yu J C, Wang C, Nguyen N Y, Walker G M, Buse J B, Gu Z. *Adv Mater*, 2016, 28(16): 3115–3121
- 58 Xu B, Jiang G H, Yu W J, Liu D P, Zhang Y, Zhou J Y, Sun S Q, Liu Y K. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 8200–8208
- 59 Yu W J, Jiang G H, Zhang Y, Liu D P, Xu B, Zhou J Y. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 9507–9513
- 60 Yang B, Fang X E, Kong J L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 38448–38458
- 61 Heikenfeld J, Jajack A, Feldman B J, Granger S W, Gaitonde S, Begtrup G, Katchman B. *Nat Biotechnol*, 2019, 34: 407–419
- 62 Sulaiman D A, Chang J Y H, Bennett N R, Topouzi H, Higgins C A, Irvine D J, Ladame S. *ACS Nano*, 2019, 13: 9620–9628
- 63 Chang H, Zheng M J, Yu X J, Than A, Seeni R Z, Kang R J, Tian J Q, Khanh D P, Liu L B, Chen P, Xu C J. *Adv Mater*, 2017, 29: 1702243
- 64 Zheng M, Wang Z F, Chang H, Wang L L, Chew S W T, Lio D C S, Cui M Y, Liu L B, Tee B C K, Xu C J. *Adv Healthc Mater*, 2020, 1901683
- 65 Zhang X X, Chen G P, Bian F K, Cai L J, Zhao Y J. *Adv Mater*, 2019, 34: 1902825
- 66 Yang B, Fang X, Kong J. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2000591
- 67 Lee H, Song C, Hong Y S, Kim M S, Cho H R, Kang T, Shin K, Choi S H, Hyeon T, Kim D H. *Sci Adv*, 2017, 3(3): e1601314
- 68 Li X L, Huang X S, Mo J S, Wang H, Huang Q Q, Yang C, Zhang T, Chen H J, Hang T, Liu F M, Jiang L L, Wu Q N, Li H B, Hu N, Xie X. *Adv Sci*, 2021, 8(16): 2100827
- 69 Yang G, Chen, Q, Wen D, Chen Z W, Wang J Q, Chen G J, Wang Z J, Zhang X D, Zhang Y Q, Hu Q Y, Zhang L, Gu Z. *ACS Nano*, 2019, 13: 4354–4360
- 70 Zhang Y Q, Liu Q M, Yu J C, Yu S J, Wang J Q, Qiang L, Gu Z. *ACS Nano*, 2017, 11: 9233–9230
- 71 Bao C, Li Z K, Liang S, Hu Y L, Wang X Y, Fang B, Wang P J, Chen S N, Li Y. *Adv Funct Mater*, 2021, 2011130
- 72 Zhang X X, Chen G P, Liu Y X, Sun L Y, Sun L Y, Zhao Y J. *ACS Nano*, 2020, 14(5): 5901–5908
- 73 Lee K J, Xue Y, Lee J, Kim H J, Liu Y W, Tebon P, Sarikhani E, Sun W J, Zhang S M, Haghighi R, Çelebi-Saltik B, Zhou X W, Ostrovidov S, Ahadian S, Ashammakhi N, Dokmeci M R, Khademhosseini A. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(23): 2000086
- 74 Li W, Tang J, Terry R N, Li S, Brunie A, Callahan R L, Noel R K, Rodriguez C A, Schwendeman S P, Prausnitz M R. *Sci Adv*, 2019, 5(11): eaaw8145

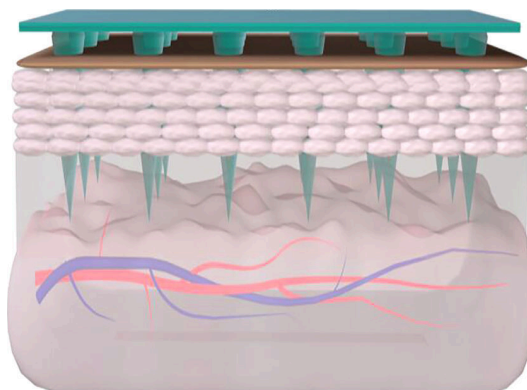
Review

Progress of Polymer Microneedles on Transdermal Drug Delivery

Zhi-yong Zeng^{1,2}, Guo-hua Jiang^{1,2,3*}, Tian-qi Liu^{1,2}, Xue-ya Zhang^{1,2}, Yan-fang Sun⁴

(¹College of Materials Science and Engineering, ²International Scientific and Technological Cooperation Base of Intelligent Biomaterials and Functional Fibers, ³Zhejiang Mauritius Joint Research Center for Biomaterials and Tissue Engineering, ⁴College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018)

Abstract Microneedle (MNs) is a new technology for transdermal drug delivery, which can penetrate the stratum corneum to form micropore channels and promote the penetration and absorption of drugs. Based on the structure and function properties of MNs, the structure and function design of polymer MNs are systematically described in this review. And the materials and methods for the fabrication of polymer MNs and their drug administration are discussed as well. The recent progresses of MNs in anti-tumor, vaccine delivery, blood glucose regulation, tissue fluid extraction and detection are reviewed. The challenge of MNs technology is summarized and the future development trend of MNs is also prospected.



Keywords Polymer microneedles, Anti-tumor, Vaccine delivery, Blood glucose regulation, Transdermal drug delivery

* Corresponding author: Guo-hua Jiang, E-mail: ghjiang_cn@zstu.edu.cn