

用于治疗类风湿性关节炎的微针经皮给药系统研究进展

梁霄¹, 李娅兰¹, 张筠昊¹, 白皓天¹, 孙淑慧¹, 张倩倩¹, 杨婧², 王锐^{1*}

(1. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 类风湿性关节炎是一种以慢性、炎症性为主的关节退行性疾病,因其病因复杂,目前尚无特效治疗方法。患者往往需要通过长期口服或注射非甾体抗炎药和皮质类固醇等药物以干扰验证相关通路来减轻炎症反应、延缓类风湿性关节炎(RA)进展,由此也带来诸多副作用。微针作为一种新型药物透皮给药方式,凭借其无痛微创、提高药物渗透性等优势在类风湿性关节炎治疗领域得到了应用与推广,有望成为临床治疗新策略。该文对微针在治疗类风湿性关节炎方面的应用进行总结,以期后续新型微针的开发及扩大其临床应用提供参考。

关键词 类风湿性关节炎; 微针; 经皮; 新技术; 研究进展

Application of microneedle-assisted percutaneous drug delivery system in treatment of rheumatoid arthritis: a review

LIANG Xiao¹, LI Ya-lan¹, ZHANG Jun-hao¹, BAI Hao-tian¹, SUN Shu-hui¹, ZHANG Qian-qian¹, YANG Jing², WANG Rui^{1*}

(1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. Basic Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic degenerative joint disease characterized by inflammation. Due to the complex causes, no specific therapy is available. Non-steroidal anti-inflammatory agents and corticosteroids are often used (long-term, oral/injection) to interfere with related pathways for reducing inflammatory response and delaying the progression of RA, which, however, induce many side effects. Microneedle, an emerging transdermal drug delivery system, is painless and less invasive and improves drug permeability. Thus, it is widely used in the treatment of RA and is expected to be a new strategy in clinical treatment. This paper summarized the application of microneedles in the treatment of RA, providing a reference for the development of new microneedles and the expansion of its clinical application.

[Key words] rheumatoid arthritis; microneedle; percutaneous; new technology; research progress

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20221013.601

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种复杂的全身性自身免疫病,关节肿胀、僵硬及滑膜关节炎伴软骨和骨破坏是其临床表现特征^[1-3]。严重者会导致关节功能丧失、感染、器官衰竭甚至死亡^[3]。由于其确切的病理生理原因尚不清楚,目前尚无法治愈,目前临床治疗RA的方法通常是长期口服或关节内注射治疗药物来缓解疼痛、控制病情

发展^[4]。尽管传统疗法及新型生物制剂已经在一定程度上显现出治疗效果,但由于口服给药面临着胃肠道反应及药物利用度低等缺点,关节内注射会受到顺应性差、感染风险高和关节外组织的不良影响限制,这些均是阻碍RA治疗进展的因素,导致药物需经皮给药^[5]。

经皮给药是一种理想的代替常规给药的方式,如喷雾

收稿日期 2022-09-13

基金项目 国家自然科学基金项目(81603418,82074271); 黑龙江优秀青年人才项目(2020YQ05)

通信作者 * 王锐,博士,教授,硕士生导师,研究方向为新药开发, Tel: (0451) 87266893, E-mail: wrdx@sina.com

作者简介 梁霄,硕士研究生, E-mail: 3153047168@qq.com

剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、膜剂及贴剂等透皮制剂已经在国内外市场销售多年,能够在作用部位渗透药物产生治疗作用的同时,减少因血浆中药物浓度过高所带来的副作用,可长期应用^[6-8]。与 RA 传统药物递送相比,RA 经皮给药系统因其能够避免胃肠道反应、绕过首过消除以及提供局部作用达到更快地缓解疼痛效果等优点而受到广泛关注,并且易于自主给药也进一步增加了这一给药系统的优势。然而由于皮肤角质层的存在,大大降低了经皮给药的效率及疗效,只有部分亲脂性及小分子药物(相对分子质量<500)能够以被动渗透的方式被低效率吸收,并且在治疗 RA 的情况下,即使延长释放,透皮制剂也不能达到血浆中的治疗水平,最终导致治疗效果不佳^[9-11]。使传统经皮给药的药物递送效率受到极大限制,可用于类风湿性关节炎的透皮制剂数量远小于口服和注射制剂。因此,国内外学者致力于寻找一种新的经皮给药方式突破这一限制来治疗类风湿性关节炎。

微针(microneedles,MNs)由诸多微米级(25~1 000 μm)的微小针尖以阵列的方式排列在基座支架上所构成^[1]。HENRY S 等^[12]于 1998 年首先将微针用于透皮给药。此后,由于其给药方式的新颖,微针在生物医学工程中得到了快速发展^[13]。由于治疗 RA 的药物经皮递送需要药物有效地穿过角质层屏障,而 MNs 能够在不影响痛觉感受器的前提下穿过传统透皮制剂难以穿过的皮肤屏障^[14]。与皮下注射相比,也极大地提高了患者的顺应性^[13]。以这种优势,MNs 被证明比任何其他药物递送方法能够更有效地治疗和控制 RA^[15]。因此,本文着重从 MNs 在类风湿性关节炎中的优势、机制、MNs 的分类及在 RA 中的应用、MNs 的安全性研究角度进行阐述,针对在整理过程中所发现的微针在 RA 治疗领域的现存问题,从专业角度引申出一些思考与探索,进一步分析 MNs 在 RA 治疗领域的发展趋势,以期将来 MNs 的进一步发展及临床扩大 MNs 的应用提供理论支持。

1 微针在类风湿性关节炎中的优势

微针作为一种新型药物透皮递送系统,能够以非侵入性的方式破坏角质层屏障在皮肤表面创建微通道来提高药物分子的递送效率,在不破坏血管的前提下使外用药物通过微孔吸收进入血液发挥作用,极大地避免了传统经皮给药药物难以吸收导致治疗效果不理想的问题^[1]。通过微针来输送治疗药物覆盖了局部透皮给药的各种优点,这一方式由于皮肤角质层的存在在常规局部输送的情况下是无法实现的^[16]。在 RA 疾病状态下,B 细胞与浆细胞参与抗体的形成产生局部炎症反应,MNs 则在施用后将治疗药物输送到滑膜中减少炎症反应。同时,由于微针的使用不经历首过代谢并能够快速起效,故这一给药系统可以提供更高的生物利用度及更低的毒性,被证明是经局部和透皮给药途径最有效的选择^[17]。因此,对于 RA 这样需要长期治疗的慢性疾病,微针的使用导致毒性出现的可能性便非常小,并且还能够提供特定部位的持续药物输送,有助于在较长的时间内维持恒定的

血浆药物浓度从而减少给药频率,相比于其他药物递送方法能够更加有效地控制和治疗 RA,使得 RA 的经皮给药系统受到越来越多的关注^[20-23]。

2 微针在类风湿性关节炎中的作用机制

类风湿性关节炎作为一种发病机制较为复杂的慢性疾病,其特异性病因目前仍在研究中。已有研究表明,炎症细胞因子的激活、核因子- κB (NF- κB)的激活、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)等多种信号通路参与 RA 的进展^[24]。RA 的发病机制主要是通过产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、IL-6 等炎症因子激活炎性关节内巨噬细胞,诱导其他炎症介质进而刺激滑膜细胞产生基质金属蛋白酶等导致炎症加剧^[24-25]。微针治疗类风湿性关节炎的机制是微针穿过皮肤角质层创建皮肤微孔道将药物输送到真皮或表皮中,从而增强药物渗透提高利用度。微针尖端插入角质层后导致透皮区域的真皮或表皮层暂时破裂,进一步通过速释、缓释或控释释放药物进而特异性调节信号通路中的相关信号、炎症因子的产生是微针联合药物治疗 RA 的最主要机制,且已有证据表明微针联合药物治疗 RA 的有效性^[26],见图 1。在 RA 治疗过程中,药物被装载到 MNs 中在炎症部位进行输送,微针穿过角质层使药物通过微孔从表皮进入真皮,扩散到真皮上部,最后进入体循环直接促进滑膜细胞凋亡,抑制如 IL-1、IL-6 等炎症介质的产生、血管细胞的增殖及增加腺苷的释放来限制淋巴细胞的增殖^[27-28]。SHENDE P 等^[29]采用多重乳液法制备出含叶酸的聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)微球,进一步与甲氨蝶呤(MTX)联合制备成基于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的可溶 MNs 用于治疗 RA,以增加 MTX 的利用度并减小剂量。体外释放结果显示,药物可持续控制释放达 24 h 且在 8 h 内约 80% MTX 和 60% 叶酸从 MNs 阵列中释放,弗氏完全佐剂(CFA)诱导的大鼠爪肿胀显著减轻,其可能的机制是治疗 RA 的药物抑制炎症介质形成和释放的同时,微针的联合使用进一步增强了药物的递送。LI Y 等^[30]报告的载托法替尼的聚乙烯醇(PVA)溶解微针用于 CFA 大鼠治疗 RA 同样证实了上述结论。

另外,微针的形状、针体长度、针尖直径及锐度、使用时的力与速度、阵列密度均是影响类风湿性关节炎药物透皮促进效果的因素。CUI Y 等^[31]使用醇质体和微针来突破皮肤角质层进行透皮给药,探究了不同参数微针条件下芍药苷的离体皮肤渗透效果。最终证实醇质体和微针分别使用时,应用微针确实有助于芍药苷的渗透,且针长 500 μm 、压力 3 N、作用时间 3 min 为微针最佳辅助条件,芍药苷累计穿透量随针尖长度、压力、时间的增加而增加。因此,需要通过不同的因素进行优化设计来提高微针使用的效率,包括微针的形状、针尖锐度、施用的速度与力、长度及密度等因素。

3 微针的分类

微针的分类方式有很多种,且不同类型的微针具有不同

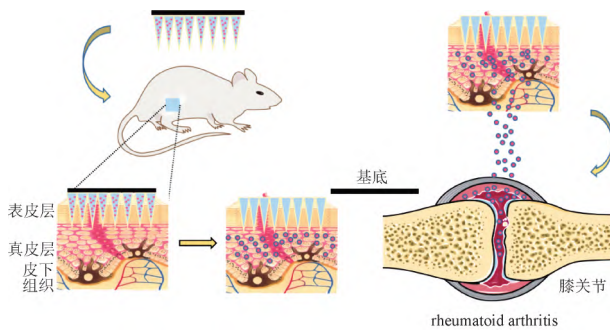


图1 微针在类风湿性关节炎中的作用机制

Fig.1 Mechanism of action of microneedles in rheumatoid arthritis

的功能和优势。根据不同的分类标准(制备工艺、材料、释药方式等),可分为固体微针、中空(空心)微针、涂层微针、可溶性微针、水凝胶微针5种,见图2。

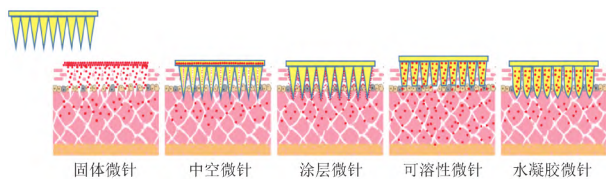


图2 用于药物输送的微针类型

Fig.2 Types of microneedles for drug delivery

3.1 固体微针 固体微针是最早被研究的一类不含药物的微米级阵列。硅、钛、不锈钢、陶瓷是其常见的基质材料^[3]。可通过电镀、光化学蚀刻、微研磨和激光切割等方法制备而成,也可通过热压印、光刻+电镀等方法制备^[3]。固体微针的应用包括2个步骤,首先在皮肤中创建临时的微通道,随后将药物以溶液、乳膏或贴剂的形式应用于预处理的皮肤,通过被动扩散进行吸收。尽管固体微针具有较好的机械性能及穿透能力,但由于无法均匀地进行药物递送、微孔的快速闭合以及应用时需要2步过程,需要特殊处理的危险残留物等局限性,也使固体微针的使用受到了一定程度的限制。

3.2 中空微针 中空微针的制备材料与固体微针相似,主要包括陶瓷、金属、硅以及玻璃。中空微针顾名思义每根针内有一个空心孔道,借助此通道可以将微量的介质溶液输送至皮肤中,其作用类似于微米级注射器。蛋白质、疫苗以及寡核苷酸均可通过这种形式进行给药,且中空微针具有比固体微针、涂层微针及可溶微针更大的药物递送能力。由于结构的特殊性,中空微针的构建通常需要像光刻、蚀刻、微电子机械电系统(MEMS)以及后期兴起的3D打印这些精确的制造方法^[3]。此外,中空微针在使用时可以借助外部条件,控制药物的剂量及药物释放时间;同时,还可以通过额外施加压力增加药物的输送速率达到快速给药的目的^[3]。但制作

过程复杂、皮肤组织容易将针孔堵塞是其主要的限制因素。

3.3 涂层微针 涂层微针是在固体微针的基础上衍生出的克服固体微针2步操作复杂性的一类微针,二者在组成材料及制备工艺方面极为相似。不同的是,涂层微针的针尖表面包覆一层治疗药物,在应用时药物可随微针直接进入皮肤被迅速溶解吸收^[4]。目前,涂层微针最常用的2种涂覆方法是浸渍法和浇铸法,利用能够长时间保持活性的优势,涂层微针多用于疫苗的递送。然而,最大的缺陷在于载药量十分有限,若增加涂层的覆盖则会降低针尖的锐度,降低其皮肤穿透效率。

3.4 可溶性微针 由于上述类型的微针可能存在尖锐废弃物的存在及针尖断裂的风险,因此促进了可溶性微针的发展。可溶性微针的制作材料包括聚乙烯醇、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素以及糖,由于制作材料本身的溶解特性,可溶性微针可在插入皮肤后与皮肤间质液接触时完全溶解,不会产生尖锐废弃物,消除了重复使用微针引起二次感染的可能性^[3]。通过调节制剂中聚合物的比例,可实现药物持续数月的释放。迄今为止,可溶性微针主要是通过使用模制或铸造技术来制作的,制作过程中需保证其尖端保持足够的机械强度,否则会出现皮肤渗透不完全的问题,导致剂量的浪费^[3]。

3.5 水凝胶微针 水凝胶微针的作用机制与可溶性微针大致相同:插入皮肤,释放药物,无针尖废弃物产生。不同点在于,由于水凝胶的亲水性,水凝胶微针在插入皮肤后吸收皮肤间质液膨胀产生水凝胶通道,药物通过水凝胶通道进入机体^[3]。故在材料选择上应选择具有良好生物相容性及溶胀性能的材料,如聚甲基乙烯醚/马来酸、羧甲基纤维素(CMC)、支链淀粉等聚合物^[4]。因其溶胀性的原因,水凝胶微针可在一定程度上抵抗微孔闭合,会导致微孔恢复时间延长、容易感染的问题。

其中,已报道的用于治疗RA的微针类型包括固体微针、可溶性微针、水凝胶微针3种,这3类微针在药物输送、制备方法及应用上均具有显著的优势。在治疗方式上,固体微针用于间接透皮辅助给药,可溶性微针可直接负载药物给药,水凝胶微针同时具备上述2种给药特点,这些微针均能提高治疗药物的透皮药量,并在达到抗炎作用的同时减轻皮下注射给药所带来的不良反应。近年来,基于微针输送药物逐渐成为相关领域学者的重点研究方向,现进一步就这3类微针在RA治疗中的应用方面进行简单介绍。

4 微针在类风湿性关节炎中的应用

4.1 固体微针 如前所述,相对分子质量<500的小分子药物可以经角质层被动渗透吸收,但在需要高剂量的情况下,治疗效果与所用剂量往往不成正比,但可借助微针手段来进一步提高药物的经皮渗透量,提高治疗效果。氯诺昔康是一种水溶性较差、渗透性极佳的强效小分子非甾体类抗炎药,常规给药导致效果不理想。HE Y等^[4]通过乳化溶剂扩散法配制了氯诺昔康纤维素微凝胶,并以二乙二醇单乙醚

(transcutol P) 作为渗透增强剂同时借助微针进行递送。结果显示,微针的使用显著提高了载药凝胶的渗透,药物疗效显著上升,在 4 h 内炎症减少了 72% 且未出现红斑、刺激等症状。与传统透皮给药途径相比,固体微针克服了传统透皮给药难以透过角质层的局限性,同时具有制作简单、临床上便于操作等优势。蜂蛰疗法在原理上与微针类似,现已作为中医针灸技术用于治疗关节炎及改善血液流动。据此,ZHAO M 等^[43] 使用微针促透来探讨蜂毒凝胶(BVG)的抗炎作用,结果发现与模型组相比,BVG-MNs 联合用药组能显著降低炎症大鼠血清中一氧化氮(NO)水平,不同的微针参数下具有不同的渗透增强效果并确定施加 10 N、3 min、750 μm 的微针具有最大的抗炎效果,可用作一种治疗关节炎的经皮递送方法。雷公藤甲素(TP)是雷公藤中提取的一种环氧二萜内酯化合物,是雷公藤用于治疗自身免疫性疾病的主要活性成分,由于其严重的毒性,使其应用受到限制。因此,CHEN G 等^[43] 采用经皮给药系统研究了微针阵列联合雷公藤甲素脂质体水凝胶贴剂(TP-LHP)对 CIA 大鼠的药代动力学和药效学的影响。结果证实从治疗后的第 1 周开始,关节肿胀程度及脾脏指数均有所降低,表明微针联合 TP-LHP 治疗 RA 是有效的,微针的使用进一步增强了药物的递送。其与微针的联合应用也为雷公藤甲素治疗 RA 提供了一种更加安全、有效的给药方式。

固体微针突破了传统经皮给药难以透过角质层的难题,通过与一些传统制剂联合使用可以实现更好的药物渗透,提高疗效。但其本身无法直接负载药物给药、可能会在皮肤中留下废物及微孔道的存在具有时效性是其存在的有待改进问题^[44]。目前,固体微针在治疗 RA 方面受到关注,较传统注射方式能够起到更好的控制作用^[45]。

4.2 可溶性微针 可溶性微针是用于 RA 的药物传递最广泛的一类微针,利用其高度的生物相容性和良好的溶解度可实现药物的有效递送。纳米载体已被频繁应用于药物的透皮吸收,但低载药量和低渗透能力也一定程度限制了它们作为透皮给药载体的应用。HU H 等^[44] 将载粉防己碱(Tet)的 PLGA 纳米粒(Tet-PLGA)联合桃胶、PVA、透明质酸(HA)通过真空微模法制备成用于 RA 局部治疗的溶解微针,结果证实这种综合给药策略显著增加了滑膜对 Tet 的摄取,通过抑制佐剂诱导(AIA)的关节炎模型中血管内皮生长因子(VEGF)、Janus 激酶/磷酸化 Janus 激酶(JAK2/p-JAK2)、信号转导和转录激活因子 3/磷酸化信号转导和转录激活因子(STAT3/p-STAT3)通路有效改善关节滑膜炎症反应和新生血管翳的形成,发挥出良好的抗炎作用。这一新颖的多功能透皮载体在机械强度和稳定性方面均优于 HA,有望成为可溶性微针常用的基质选择之一。利用高分子材料的特性,通过调节制剂中聚合物的类型及比例,可使针体药物从最外层至最内层依次溶解实现药物的速释或缓控释作用^[47-49]。AMODWALA S 等^[49] 以聚乙烯醇(PVA)和聚乙烯吡咯烷酮

(PVP)为原料通过微型法制备出各种比例(PVA-PVP)的美洛昔康可溶微针,最终确定 9:1(PVA-PVP)比例具有更好的机械强度,优化后的微针贴片的平均含药量为 98.17%,与普通药物溶液相比渗透增强了 2.58 倍,体内实验也证实其具有与已上市的口服制剂相当的抗炎活性。神经毒素(NT)是眼镜蛇毒中一种具有抗炎作用的重要肽成分,YAO W 等^[50] 根据其给药方式的局限性通过 2 步离心法设计了一种由 PVP、硫酸软骨素(CS)为原料的负载神经毒素的双层溶解微针(DMNs-NT)用于持续递送神经毒素治疗 RA,结果显示血清中 TNF- α 和 IL-1 β 水平显著降低,踝关节损伤减轻且 4 h 内 NT 的累积透皮率达 95.8%,给药 15 d 后无不良反应发生。本研究表明,神经毒素微针的形态、机械强度、皮肤渗透性及稳定性良好,这一结果提示其在治疗类风湿性关节炎方面具有巨大潜力。

目前可溶性微针仍处在快速研发阶段,与常规注射给药方式相比,具有安全性高、易于控制药物释放、能有效避免针头回收造成的医疗废品二次危害等优点。皮下注射依那西普(EN)是临床治疗 RA 的常用方法,但依从性差和感染风险是其主要弊端。CAO J 等^[51] 使用微成型方法制备了甲基丙烯酸酯-透明质酸(mHA)可溶性微针作为载体来代替经皮给药,表现出有效的皮肤渗透,并且在施用后皮肤迅速恢复,有效缓解了 AIA 小鼠的关节炎性症状,表现出良好的生物等效性和更高的依从性,这表明溶解微针是皮下注射的一种潜在替代物。SONG X 等^[52] 以马钱子碱(Bru)作为模型药物,聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30)、CS 作为针尖材料,PVA 作为背衬材料采用 2 步离心法制备出用于治疗 RA 的马钱子碱溶解微针(Bru-MNs)也证实了上述结论。蜂毒肽^[53]、乌头碱^[54]、蒿甲醚^[55] 等具有抗炎作用的药物也被制成可溶性微针,良好的渗透性和患者依从性为治疗 RA 提供了一种新的治疗方法。但同时机械强度受湿气影响导致对角质层穿透能力较低、针尖药物分布均匀性也是限制其在生物医学工程中应用的重要因素^[56]。在未来研究中,可更多地从制备工艺角度优化可溶性微针的基质配比,以实现药物的均匀分布,进一步提高生物利用度。

4.3 水凝胶微针 基于水凝胶微针的使用也是 RA 的治疗方法之一。水凝胶微针在制备材料方面与可溶性微针相似,主要是由具有水溶胀特性的高分子材料构成,在使用后可以完全从皮肤组织中移除,具有良好的生物相容性。在 RA 中,DEK 蛋白对中性粒细胞细胞外网状陷阱(NETs)的形成至关重要,可作为一个潜在治疗靶点。CAO J 等^[57] 首先通过微成型法制备了基于甲基丙烯酸酯修饰的 HA 的水凝胶微针(hMN)递送 DTA6(一种阻断 DEK 蛋白的核酸靶向适体)用于阻断 DEK 蛋白治疗 RA。结果显示,微针插入深度为 300 μm 并且在移除后 30 min 内迅速恢复,释放的 DTA6 能够显著降低小鼠 RAW264.7 细胞中 DEK 的表达,降低临床关节评分,保护小鼠关节/骨免受胶原诱导的关节炎的侵蚀,

体内研究观察到 hMN 的使用具有比静脉注射更好的功效。除去其表现出的水凝胶特性,水凝胶 MNs 被认为是可溶性 MNs 的一种亚型。相比于可溶微针,水凝胶微针优势体现在可输送固定剂量及更大剂量的药物,并且可调节药物在靶向位点释放^[53]。TEKKO I A 等^[54]设计开发了一种以 PVA 和 PVP 为原料通过微模具浇注法制成的新型水凝胶微针(HF-MNs)递送甲氨蝶呤(MTX)用于治疗 RA 和幼年特发性关节炎,发现其具有足够的机械强度,能够绕过皮肤屏障持续释放 24 h,更有效地递送可变剂量的 MTX,表明通过透皮途径

进行对 RA 的治疗是可行并成功的,有望成为治疗 RA 的一种新选择。因此,水凝胶 MNs 在提高载药量、控制释药方面均表现出一定的优势。

与其他类型的微针相比,水凝胶微针可通过设置微导管的方式提高载药量、调节水凝胶纤维的交联密度控制药物释放速率^[60]。在未来研究中,可将 RA 药物与水凝胶微针相结合以达到缓控释的目的。

在上述文献追踪的基础上,将治疗类风湿性关节炎的 MNs 类型、组成材料、输送对象及效果进行归纳总结,见表 1。

表 1 用于类风湿性关节炎治疗的微针

Table 1 Microneedles for the treatment of rheumatoid arthritis

微针类型	组成材料	输送对象	效果	参考文献
固体	-	芍药苷醇质体	具有比醇质体更显著的皮肤渗透性	[31]
固体	-	氯诺昔康纤维素微凝胶	载药凝胶的渗透显著提高,4 h 内炎症减少了 72%	[41]
固体	-	蜂毒凝胶	促进蜂毒凝胶中活性大分子的皮肤渗透性,降低炎症大鼠血清中 NO 水平,明显抑制关节炎的发生	[42]
固体	-	雷公藤甲素脂质体	关节肿胀程度、脾脏指数及 IL-1 β 、IL-6 水平均有所降低	[43]
可溶	聚乙烯吡咯烷酮	叶酸微球+甲氨蝶呤	实现持续、控释透皮给药,明显减轻关节炎大鼠足跖水肿	[29]
可溶	聚乙烯醇	托法替尼	施用 4 h 内释药量达 95%,药物渗透达 82%,组织学变化趋于正常	[30]
可溶	桃胶、聚乙烯醇、透明质酸	负载粉防己碱的 PL-GA 纳米粒	渗透能力增强,有效改善关节滑膜炎症反应和新生血管翳的形成	[46]
可溶	聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮	美洛昔康	负载高达 98.17% 的药量,更强的皮肤渗透性	[49]
可溶	聚乙烯吡咯烷酮、硫酸软骨素	神经毒素	血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平降低,累积透皮率达 95.8%	[50]
可溶	透明质酸	依那西普	血清 TNF- α 和 IL-6 水平降低,MNs 表现出与皮下注射给药的良好生物等效性及更高的依从性	[51]
可溶	聚乙烯吡咯烷酮、硫酸软骨素、聚乙烯醇	马钱子碱	血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平降低,累积透皮率达 95.8%	[52]
可溶	透明质酸	蜂毒肽	实现持续、缓释透皮给药,血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平降低,显著减轻踝关节损伤	[53]
水凝胶	透明质酸	靶向适体 DTA6	降低 TNF- α 、IL-6 的表达,具有比静脉注射更好的功效	[57]
水凝胶	聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮	甲氨蝶呤(MTX)	绕过皮肤屏障,更有效地递送可变剂量的 MTX,实现持续透皮给药	[59]

5 微针安全性研究

由于给药方式的独特,小面积的微针贴片足够穿透皮肤进行药物递送,进而也引起了研究人员对其安全性的考虑。微针的安全性可以通过施用过程产生的疼痛、皮肤刺激程度、贮存过程中的稳定性及体内降解性等方面进行评估^[61]。陈贵^[62]探究了不同参数 MEMS 微针条件下,雷公藤甲素(TP)不同剂型对 RA 大鼠皮肤损伤的影响,最终证实 100、200 μm 的微针均不会对大鼠皮肤引起明显损伤,均可安全用于经皮促透。

尽管体外及离体模型已证明微针技术能够增强多种分子如疫苗、核酸、激素的跨膜递送,但只有少数研究报道了这一装置在人类受试者中的成功^[63]。几乎在所有在体实验中微针使用限度均以不出现红斑和炎症为准,关于微针是否会

引起皮肤损伤等安全性问题,KAUSHIK S 等^[64]利用视觉模拟量表(VAS)来确定疼痛强度,通过微加工技术设计出针长为 150 μm ,阵列数量为 400 的固体硅微针贴片进行了第一项人体研究。结果发现,固体硅微针所引起的疼痛远小于 26 号皮下针,并且不会引起皮肤损伤或刺激。BAL S M 等^[65]将不同针长(200、300、400、550 μm)和类型(固体微针、中空微针)的不锈钢微针阵列应用于 18 名志愿者前臂处探究皮肤屏障损伤及痛觉方面的安全性。通过测量经皮水分散失(TEWL)、皮肤刺激和疼痛评分等方面同样证实了上述结论。HAQ M I 等^[66]使用 2 种不同型号的经湿法蚀刻工艺制造的镀铂硅微针(针长 180 μm 和 280 μm ,6 $\times$ 6 阵列)调查了 12 例受试者的疼痛和感觉反应,结果显示受试者在使用微针的情况下不会出现常规皮下注射时的“尖锐”和“刺痛”感。亚甲蓝染色及 TEWL 分析结果也表明,微针刺入时所产生的针孔会在移除微针后 8~24 h 关闭。CHEN B Z 等^[67]采用模具法制备了不同型号的聚乳酸(PLA)微针,将不同规格和尺寸的 PLA-MNs 应用于 18 例受试者的不同部位,并通过局部皮

皮肤刺激和疼痛感觉方面深入地研究了微针应用于人体的安全性。结果表明,针长 400 μm 、微针密度为 100 个/ cm^2 、阵列尺寸为 10×10 的实心微针所引起的皮肤刺激和疼痛较小且耐受性良好,是额头应用 MNs 的较好选择;而针长 400 μm 、微针密度为 49 个/ cm^2 、阵列尺寸为 10×10 的实心微针是前臂应用 MNs 的较好选择。综上可见微针给药总体是安全和有效的,并且可根据应用需要对微针尺寸进行优化以提高微针用药的依从性和临床使用安全性。在国内外大量的临床和动物实验中,也均没有微针引起感染的报道^[68-74]。

6 总结与展望

RA 作为一种主要导致局部关节组织的破坏和炎症的严重自身免疫性疾病,缓解炎症和保护骨或软骨免受侵蚀是目前治疗 RA 的主要目标。而经皮给药是近年来研究愈来愈广泛的一种新的治疗模式,尤其适用于局部治疗的药物。然而,角质层是经皮给药途径的最大障碍,目前已经开发了多种方法来削弱其屏障作用促进药物的渗透,包括一些化学方法(如脂质体^[73]、醇质体^[74]、固体脂质纳米粒^[73]、微乳^[74])及物理手段(如微针^[7]、超声导入法^[73]),其中微针手段是相对有效的促透方法。

用于无痛穿透皮肤角质层的微针概念自 1976 年首次被提出^[73]。在这一概念提出 20 多年后,微针被应用于药物的经皮递送并迅速发展,其中用于治疗 RA 的微针技术也日渐成熟。目前,微针可以负载小分子药物(包括甲氨蝶呤、氯诺昔康等)和大分子(包括神经毒素、依那西普等)用于 RA 的治疗,而治疗机制大同小异,主要是通过皮肤表面创建微孔道将药物输送到真皮或表皮中,从而增强药物渗透提高利用度,药物则通过抑制炎症介质的形成和释放达到治疗 RA 的目的。现有研究发现,通过微针治疗 RA 方面的研究已经有很多,但也尚存一些有待改进的地方。首先,除水凝胶微针外,其余类型微针均存在着载药量低的问题,在需要高剂量药物递送时不占优势,后续继续对微针的尺寸、形状及材料等方面进行优化以最小化其副作用,同时最大化药物负荷也是十分必要的。其次,目前研究药效评价所采用的模型多数以动物模型为主,而临床数据较为稀少,尽管已经有许多学者对 MNs 的安全性进行了研究,但在某种程度上还需要进行更多全面的临床研究,来证明微针在生物膜中产生的微孔的安全性及微生物感染问题,使以微针为基础的药物输送系统得到临床和患者的广泛接受,加速 MNs 在 RA 治疗方面的临床转化。最后,RA 作为一种免疫性疾病,而皮肤是一种具有独特免疫特性的多功能器官,可维持如炎症、免疫反应和血管生成等多个生物过程,当局部微环境受到干扰时,皮肤角质层下的真皮树突状细胞会被激活进而引发一系列免疫反应,激活免疫系统^[80-81]。目前所报道的微针治疗 RA 的机制主要是通过物理方式的促透作用,而微针的使用是否通过增加局部血供、激活免疫系统等机制来阻滞 RA 的进展还有待后续进一步研究考察。

目前微针技术已经在无痛和靶向递送液体制剂或冻干形式的疫苗和大分子(包括流感疫苗、天花疫苗、疟疾疫苗和胰岛素等)方面取得了巨大成就^[83]。这一应用有望克服当前全球范围内大规模接种新型冠状病毒肺炎疫苗所带来的巨大挑战^[83-87]。当前,虽然涂层微针和中空微针 2 类微针在治疗 RA 方面还未有报道,但未来,随着对微针研究的不断深入及技术的不断完善,相信二者能够凭借自身优势在 RA 治疗方面得到广泛应用,实现从理论研究到实际临床应用的转变。虽然微针技术现在仍处于开发阶段,但目前 II 期和 III 期人体临床试验表明微针可以安全地应用于人体,这表明微针技术有望发展成为日后治疗 RA 的常用方法之一,通过微针技术来输送治疗药物有望开创一个透皮递送的新时代。

参考文献

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 1.
- [2] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(23): 2205.
- [3] FELDMANN M, MAINI S R N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics [J]. Immunol Rev, 2008, 223(1): 7.
- [4] TARNER I H, MÜLLER-LADNER U. Drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2008, 5(9): 1027.
- [5] LIU X Y, PEI W J, WU Y Z, et al. Transdermal delivery of triptolide-phospholipid complex to treat rheumatoid arthritis [J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 2127.
- [6] MAZIERES B. Topical ketoprofen patch [J]. Drugs R D, 2005, 6(6): 337.
- [7] SEKIYA I, MORITO T, HARA K, et al. Ketoprofen absorption by muscle and tendon after topical or oral administration in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction [J]. AAPS PharmSciTech, 2010, 11(1): 154.
- [8] SIDLER M, FOUCHÉ N, METH I, et al. Preliminary study on carprofen concentration measurements after transcutaneous treatment with Vetdrop® in a microfracture joint defect model in sheep [J]. BMC Vet Res, 2014, 10(1): 1.
- [9] CHANDRASEKHAR S, IYER L K, PANCHAL J P, et al. Microarrays and microneedle arrays for delivery of peptides, proteins, vaccines and other applications [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(8): 1155.
- [10] PIELENHOFER J, SOHL J, WINDBERGS M, et al. Current progress in particle-based systems for transdermal vaccine delivery [J]. Front Immunol, 2020, 11: 266.
- [11] KANG H, ZUO Z, LIN R, et al. The most promising microneedle device: present and future of hyaluronic acid microneedle patch [J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 3087.
- [12] HENRY S, MCALLISTER D V, ALLEN M G, et al. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery [J]. J Pharm Sci, 1998, 87(8): 922.

- [13] LEE J W, PARK J H, PRAUSNITZ M R. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (13): 2113.
- [14] DANGOL M, YANG H, LI C G, et al. Innovative polymeric system (IPS) for solvent-free lipophilic drug transdermal delivery via dissolving microneedles [J]. *J Control Release*, 2016, 223: 118.
- [15] RAPALLI V K, SINGHVI G. Dermato-pharmacokinetic: assessment tools for topically applied dosage forms [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(4): 423.
- [16] QINDEEL M, ULLAH M H, FAKHAR U D, et al. Recent trends, challenges and future outlook of transdermal drug delivery systems for rheumatoid arthritis therapy [J]. *J Control Release*, 2020, 327: 595.
- [17] 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.
- [18] AHMED SAEED AL-JAPAIRAI K, MAHMOOD S, HAMED AL-MURISI S, et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119673.
- [19] VARGASON A M, ANSELMO A C, MITRAGOTRI S. The evolution of commercial drug delivery technologies [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(9): 951.
- [20] NITHYASHREE R S, DEVESWARAN R. A comprehensive review on rheumatoid arthritis [J]. *Pharm Res Int*, 2020, 32: 18.
- [21] WAGHULE T, SINGHVI G, DUBEY S K, et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1249.
- [22] GORANTLA S, SINGHVI G, RAPALLI V K, et al. Targeted drug-delivery systems in the treatment of rheumatoid arthritis: recent advancement and clinical status [J]. *Ther Deliv*, 2020, 11(4): 269.
- [23] LIU S, MA H, ZHANG H, et al. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2021, 230: 108793.
- [24] GORANTLA S, GORANTLA G, SAHA R N, et al. CD44 receptor-targeted novel drug delivery strategies for rheumatoid arthritis therapy [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(11): 1553.
- [25] ALUNNO A, CARUBBI F, GIACOMELLI R, et al. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets [J]. *BMC Rheumatol*, 2017, 1(1): 1.
- [26] RAPALLI V K, WAGHULE T, HANS N, et al. Insights of lyotropic liquid crystals in topical drug delivery for targeting various skin disorders [J]. *J Mol Liq*, 2020, 315: 113771.
- [27] 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.
- [28] DARWISH S F, EL-BAKLY W M, ARAFA H M, et al. Targeting TNF- α and NF- κ B activation by bee venom: role in suppressing adjuvant induced arthritis and methotrexate hepatotoxicity in rats [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(11): e79284.
- [29] SHENDE P, SALUNKE M. Transepidermal microneedles for co-administration of folic acid with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Phys Eng Expr*, 2019, 5(2): 25023.
- [30] LI Y, SUN Y, WEI S, et al. Development and evaluation of tofacitinib transdermal system for the treatment of rheumatoid arthritis in rats [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 6: 878.
- [31] CUI Y, MO Y, ZHANG Q, et al. Microneedle-assisted percutaneous delivery of paeoniflorin-loaded ethosomes [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3371.
- [32] FARAJI R Z, PREWETT P D, DAVIES G J. An overview of microneedle applications, materials, and fabrication methods [J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2021, 12(1): 1034.
- [33] RUAN W, ZHAI Y, YU K, et al. Coated microneedles mediated intradermal delivery of octaarginine/BRAF siRNA nanocomplexes for anti-melanoma treatment [J]. *Int J Pharm*, 2018, 553(1/2): 298.
- [34] BHATNAGAR S, GADEELA P R, THATHIREDDY P, et al. Microneedle-based drug delivery: materials of construction [J]. *J Chem Sci*, 2019, 131: 90.
- [35] AHMAD Z, STRIDE E, EDIRISINGHE M. Novel preparation of transdermal drug-delivery patches and functional wound healing materials [J]. *J Drug Target*, 2009, 17(9): 724.
- [36] CHEUNG K, DAS D B. Microneedles for drug delivery: trends and progress [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(7): 2338.
- [37] KOH K J, LIU Y, LIM S H, et al. Formulation, characterization and evaluation of mRNA-loaded dissolvable polymeric microneedles (RNApatch) [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11842.
- [38] RODGERS A M, MCCRUDDEN M T C, VINCENTE-PEREZ E M, et al. Design and characterisation of a dissolving microneedle patch for intradermal vaccination with heat-inactivated bacteria: a proof of concept study [J]. *Int J Pharm*, 2018, 549(1/2): 87.
- [39] SIVARAMAN A, BANGA A K. Novel *in situ* forming hydrogel microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(1): 16.
- [40] TUCAK A, SIRBUBALO M, HINDIJA L, et al. Microneedles: characteristics, materials, production methods and commercial development [J]. *Micromachines (Basel)*, 2020, 11(11): 961.
- [41] HE Y, MAJID K, MAQBOOL M, et al. Formulation and characterization of lornoxicam-loaded cellulosic-microsponge gel for possible applications in arthritis [J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(8): 994.
- [42] ZHAO M, BAI J, LU Y, et al. Anti-arthritis effects of microneedling with bee venom gel [J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2016, 3(4): 256.
- [43] CHEN G, HAO B, JU D, 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.

- [44] AL-KASASBEH R, BRADY A J, COURTENAY A J, et al. Evaluation of the clinical impact of repeat application of hydrogel-forming microneedle array patches [J]. *Drug Deliv and Transl Res*, 2020, 10(3): 690.
- [45] WU C, CHENG J, LI W, et al. Programmable polymeric microneedles for combined chemotherapy and antioxidative treatment of rheumatoid arthritis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(46): 55559.
- [46] HU H, RUAN H, RUAN S, et al. Acid-responsive PEGylated branching PLGA nanoparticles integrated into dissolving microneedles enhance local treatment of arthritis [J]. *Chem Eng J*, 2022, 431: 134196.
- [47] ILIĆ T, SAVIĆ S, BATINIĆ B, et al. Combined use of biocompatible nanoemulsions and solid microneedles to improve transport of a model NSAID across the skin: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 125: 110.
- [48] MAURYA A, RANGAPPA S, BAE J, et al. Evaluation of soluble fentanyl microneedles for loco-regional anti-nociceptive activity [J]. *Int J Pharm*, 2019, 564: 485.
- [49] AMODWALA S, KUMAR P, THAKKAR H P. Statistically optimized fast dissolving microneedle transdermal patch of meloxicam: a patient friendly approach to manage arthritis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 104: 114.
- [50] YAO W, TAO C, ZOU J, 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.
- [51] CAO J, ZHANG N, WANG Z, et al. Microneedle-assisted transdermal delivery of etanercept for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(5): 235.
- [52] SONG X, WANG Y, CHEN H, et al. Dosage-efficacy relationship and pharmacodynamics validation of brucine dissolving microneedles against rheumatoid arthritis [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2021, 63: 1773.
- [53] DU G, HE P, ZHAO J, et al. Polymeric microneedle-mediated transdermal delivery of melittin for rheumatoid arthritis treatment [J]. *J Control Release*, 2021, 336: 537.
- [54] GUO T, CHENG N, ZHAO J, et al. Novel nanostructured lipid carriers-loaded dissolving microneedles for controlled local administration of aconitine [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118741.
- [55] QIU Y, LI C, ZHANG S, et al. Systemic delivery of artemether by dissolving microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2016, 508(1/2): 1.
- [56] ITA K. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery: advances and challenges [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1116.
- [57] CAO J, SU J, AN M, et al. Novel DEK-targeting aptamer delivered by a hydrogel microneedle attenuates collagen-induced arthritis [J]. *Mol Pharm*, 2020, 18(1): 305.
- [58] TURNER J G, WHITE L R, ESTRELA P, et al. Hydrogel-forming microneedles: current advancements and future trends [J]. *Macromol Biosci*, 2021, 21(2): 2000307.
- [59] TEKKO I A, CHEN G, DOMÍNGUEZ-ROBLES J, et al. Development and characterisation of novel poly (vinyl alcohol) /poly (vinyl pyrrolidone) -based hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced and sustained transdermal delivery of methotrexate [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119580.
- [60] HE R, NIU Y, LI Z, et al. A hydrogel microneedle patch for point-of-care testing based on skin interstitial fluid [J]. *Adv Health Mater*, 2020, 9(4): 1901201.
- [61] ZHU D D, ZHANG X P, ZHANG B L, et al. Safety assessment of microneedle technology for transdermal drug delivery: a review [J]. *Adv Therap*, 2020, 3(8): 2000033.
- [62] 陈贵. 微针条件下雷公藤甲素脂质体水凝胶贴剂的 CIA 模型透皮研究 [J]. 西安: 西北大学, 2012.
- [63] NGUYEN T T, PARK J H. Human studies with microneedles for evaluation of their efficacy and safety [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(3): 235.
- [64] KAUSHIK S, HORD A H, DENSON D D, et al. Lack of pain associated with microfabricated microneedles [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(2): 502.
- [65] BAL S M, CAUSSIN J, PAVEL S, et al. *In vivo* assessment of safety of microneedle arrays in human skin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35(3): 193.
- [66] HAQ M I, SMITH E, JOHN D N, et al. Clinical administration of microneedles: skin puncture, pain and sensation [J]. *Biomed Microdevices*, 2009, 11(1): 35.
- [67] CHEN B Z, LIU J L, LI Q Y, et al. Safety evaluation of solid polymer microneedles in human volunteers at different application sites [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2(12): 5616.
- [68] JEONG H R, LEE H S, CHOI I J, et al. Considerations in the use of microneedles: pain, convenience, anxiety and safety [J]. *J Drug Target*, 2017, 25(1): 29.
- [69] NOH Y W, KIM T H, BAEK J S, et al. *In vitro* characterization of the invasiveness of polymer microneedle against skin [J]. *Int J Pharm*, 2010, 397(1/2): 201.
- [70] MARSHALL S, SAHM L J, MOORE A C. Microneedle technology for immunisation: perception, acceptability and suitability for paediatric use [J]. *Vaccine*, 2016, 34(6): 723.
- [71] HOESLY F J, BOROVICKA J, GORDON J, et al. Safety of a novel microneedle device applied to facial skin: a subject-and rater-blinded, sham-controlled, randomized trial [J]. *Arch Dermatol*, 2012, 148(6): 711.
- [72] 李伟泽, 张寒, 韩文霞, 等. 实体微针透皮给药的安全性研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(23): 1818.
- [73] YANG L, WU L, WU D, et al. Mechanism of transdermal permeation promotion of lipophilic drugs by ethosomes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 3357.
- [74] MALINOVSKAJA-GOMEZ K, ESPUELAS S, GARRIDO M J, et al. Comparison of liposomal drug formulations for transdermal iontophoretic drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 106: 294.

- [75] PENG L H, WEI W, SHAN Y H, et al. Sustained release of piroxicam from solid lipid nanoparticle as an effective anti-inflammatory therapeutics *in vivo* [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(1): 55.
- [76] DOGRUL A, ARSLAN S A, TIRNAKSIZ F. Water/oil type microemulsion systems containing lidocaine hydrochloride: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *J Microencapsul*, 2014, 31(5): 448.
- [77] YANG J, CHEN Z, YE R, et al. Touch-actuated microneedle array patch for closed-loop transdermal drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1728.
- [78] NGUYEN H X, BANGA A K. Electrically and ultrasonically enhanced transdermal delivery of methotrexate [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): 117.
- [79] GERSTEL M S, PLACE V A. Drug delivery device: US3964482A [P]. 1976-06-22.
- [80] MATEJUK A. Skin immunity [J]. *Arch Immunol Et Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(1): 45.
- [81] 熊莎, 赖蓉蓉, 刘紫艺, 等. 微针经皮给药系统应用于皮肤肿瘤治疗的研究进展 [J]. *药学进展*, 2022, 46(2): 128.
- [82] PRAUSNITZ M R, MIKSZTA J A, CORMIER M, et al. Microneedle-based vaccines [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, 333: 369.
- [83] CREIGHTON R L, WOODROW K A. Microneedle-mediated vaccine delivery to the oral mucosa [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(4): e1801180.
- [84] LI J, ZENG M, SHAN H, et al. Microneedle patches as drug and vaccine delivery platform [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(22): 2413.
- [85] ZARIC M, IBARZO Y B, KALCHEVA P P, et al. Microneedle-mediated delivery of viral vectored vaccines [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 14(10): 1177.
- [86] YENKOIDIOK-DOUTI L, BARILLAS-MURY C, JEWELL C M. Design of dissolvable microneedles for delivery of a Pf47-based malaria transmission-blocking vaccine [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(5): 1854.
- [87] CHEN X, WANG L, YU H, et al. Preparation, properties and challenges of the microneedles-based insulin delivery system [J]. *J Control Release*, 2018, 288: 173.

责任编辑 丁广治