

· 综 述 ·

微针技术用于非经皮途径的药物递送研究进展

王开楠¹, 职康康^{2*}

1 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093

2 海军军医大学附属长征医院 血管外科, 上海 200003

王开楠, 职康康. 微针技术用于非经皮途径的药物递送研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(2): 446-457.

WANG Kainan, ZHI Kangkang. Applications of microneedles in non-transdermal drug delivery: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(2): 446-457.

摘 要: 近年来, 微针作为一种新兴的经皮给药技术, 具有微创、无痛、使用方便和高效的特点, 逐渐成为一种极具研究价值和应用潜力的给药策略。微针技术在过去 20 年中得到迅速发展并呈现出多样化的趋势, 已可根据不同需求来定制微针的形状、组成、机械性能和其他特殊功能等。由于微针能以微创方式穿越各种生物屏障, 因此许多研究人员探索了微针在除皮肤外各类组织和器官中的药物递送应用。本文综述了微针技术及其近年来在眼睛、血管、心脏等组织和器官的药物递送中的应用研究, 以期推动微针技术的应用发展。

关键词: 微针; 生物屏障; 药物递送

Applications of microneedles in non-transdermal drug delivery: a review

WANG Kainan¹, ZHI Kangkang^{2*}

1 School of Health Science and Engineering, Shanghai University for Science and Technology, Shanghai 200093, China

2 Department of Vascular Surgery, Changzheng Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China

Abstract: In recent years, microneedles have emerged as a drug delivery technology that holds great research value and application potential due to their minimally invasive, painless, user-friendly, and efficient characteristics. The technology of microneedles has rapidly evolved over the past 20 years, allowing customization of shape, composition, mechanical properties, and unique functions to meet diverse needs. With the ability to minimally invasively traverse

资助项目: 上海市科委“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目(20S31902000)

This work was supported by the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (20S31902000).

*Corresponding author. E-mail: kangkang_zhi@163.com

Received: 2023-09-07; Accepted: 2023-11-24

various biological barriers, researchers have explored the applications of microneedles in various tissues and organs beyond the skin. This article summarizes the research progress on the use of microneedles for drug delivery in tissues such as eyes, blood vessel, and heart. By presenting these cutting-edge research to readers, we hope to promote the development and application of microneedle technology.

Keywords: microneedle; biological barriers; drug delivery

疾病的治疗离不开药物,将药物递送至靶点使其发挥治疗效果即为药物治疗的原理。目前药物递送的方式主要有口服、注射和经皮3种。药物的递送经常涉及到跨越生物屏障,如角质层、结缔组织、膜组织和细胞等^[1]。这些生物屏障可抵御病原体入侵并对组织提供保护,但对药物的递送、吸收、扩散和靶向具有阻碍作用,影响药物的有效利用^[2]。如何克服这些屏障是药物成功递送和有效利用的关键。已开发出多种药物递送系统,例如纳米载体、外泌体和微针等,用于增强跨越生物屏障和提高药物的生物利用率^[3-5]。由于生物屏障的复杂性和多样性,开发针对特定目标的药物递送系统仍然是一大挑战。

微针(microneedle, MN)长度介于100–1 000 μm 的针,作为一种新兴的药物递送技术在近年来被广泛关注。微针的概念最早在20世纪70年代提出,但由于当时的微加工制造技术的限制,在很长的时间里一直处于理论状态。直到90年代,随着微加工制造技术的不断发展,微针才成为现实^[6-7]。自1998年首个用于经皮给药的微针研究发表以来,有关微针的研究迅速增长。微针能穿透经皮给药的主要屏障角质层,形成可供药物通过的微孔,并显著提高药物通过皮肤递送的效率,使其在经皮给药领域被广泛研究。由于微米级别的尺寸,微针在刺入皮肤时不会触发痛觉神经,具有微创、无痛、使用方便、精准和高效的特点,因此被认为是一种极具潜力的给药策略^[8-9]。在过去的20年中,微

针技术得到迅猛发展,已开发出多种类型的微针。然而,目前大部分有关微针的研究仍主要集中于经皮给药领域,将微针技术应用于其他类型的组织和器官的药物递送研究相对较少。现有常规药物递送手段在许多组织和器官中仍存在递送效率低甚至无效的问题,因此将微针技术应用于这类组织和器官的药物递送正受到越来越多研究人员的重视。本文综述了微针的分类及原理,着重介绍近年来微针技术在眼睛、血管、心脏和口腔黏膜等组织的药物递送研究进展,并对这一领域的未来进行展望。

1 微针的分类

微针有许多分类方法,如根据材料可分为金属和非金属微针。根据能否降解又可以分为可降解和不可降解微针。现根据不同的作用原理,微针可分为实心微针、空心微针、涂层微针、可溶微针和水凝胶微针这5类(图1)。

1.1 实心微针

实心微针是最基本的微针,其本身不搭载药物,一般用于经皮给药的皮肤预处理。在使用时首先用微针穿刺皮肤形成可供药物通过的微孔,然后将微针移除后在穿刺部位涂敷药物或者贴上透皮贴剂,可显著提升经皮给药的递送效率。

1.2 空心微针

空心微针类似于微米级别的注射器,其针体内部含有可容纳药物的空腔,能将微量体积的药物溶液注射到组织中。空心微针具有较高

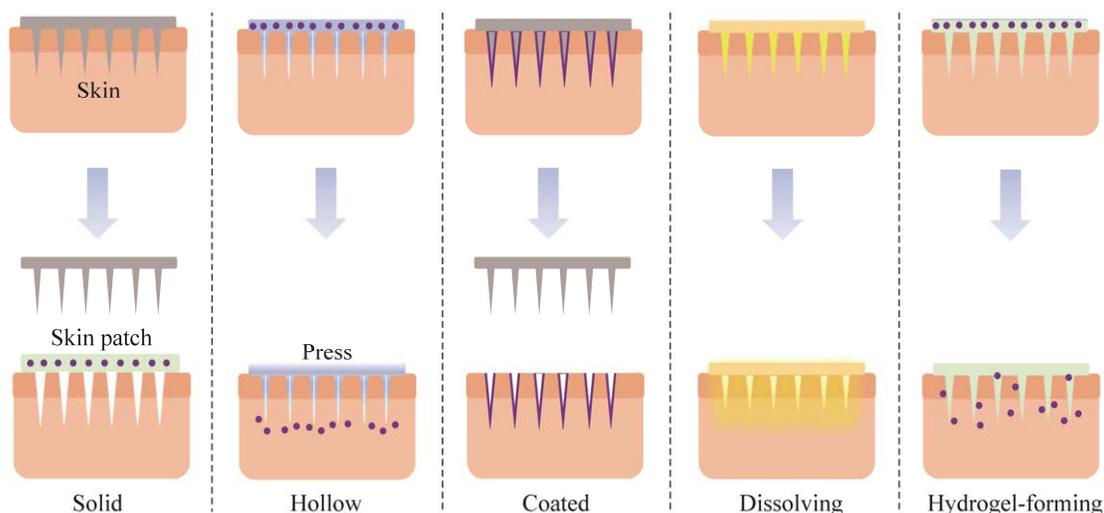


图1 微针的分类及原理

Figure 1 Types of microneedles and their operating principles.

的药物递送效率，但在刺入皮肤组织时，位于针尖的针孔极易被堵塞，这一问题可通过将针孔设置在针体侧面或者取出微针来解决^[10]。

1.3 涂层微针

涂层微针是在实心微针的基础上在其表面形成一层药物涂层。当微针刺入皮肤后，药物涂层溶解并进入组织中，随后再将微针移除。目前，形成涂层的方法主要包括浸涂、喷墨打印和喷涂等^[11]。由于涂层较薄，涂层微针的药物负载能力较为有限。

1.4 可溶微针

可溶微针由生物可降解或水溶性材料制成，在刺入皮肤后可被组织液溶解，使包封在内部的药物得以释放出来，从而达到药物递送的目的。使用可溶微针的优点在于，不必担忧是否会在组织内部发生断裂，也不用考虑用后去除的问题。此外，可溶微针还可通过材料设计实现药物的缓释效果，并具有负载纳米颗粒的能力^[12-13]。

1.5 水凝胶微针

水凝胶微针是由水凝胶聚合基质制成的微针，其作用机制较为特殊。由于水凝胶的亲水

性，水凝胶微针在刺入皮肤后迅速吸收组织液并溶胀，其内部负载的药物可通过扩散作用进入周边组织。水凝胶微针的这一特性使它能成为一种提取组织液的技术。许多构成水凝胶的材料具有良好的生物相容性，通过设计水凝胶的材料、交联网络等就能赋予水凝胶微针不同的机械性能和功能^[14-15]。

2 微针在各类组织和器官的应用

由于各种生物屏障的阻碍，常规的药物递送方法在许多组织和器官仍面临诸多困难。为了确保药物浓度，通常需要大剂量和多次地给药，这可能带来严重的副作用，微针可以作为解决这个问题的方案。与皮肤不同的是，其他类型的组织或器官大多具有较低的机械强度，这意味着微针能轻易地穿透它们。通过设计微针的几何形状、组成和机械性能等，就可以满足不同组织和器官的穿刺性能要求。为了使微针能有效地应用于这些组织和器官，可能需要手术介入。本节重点介绍了微针技术在眼睛、血管、心脏等组织和器官的应用研究进展(图2)。

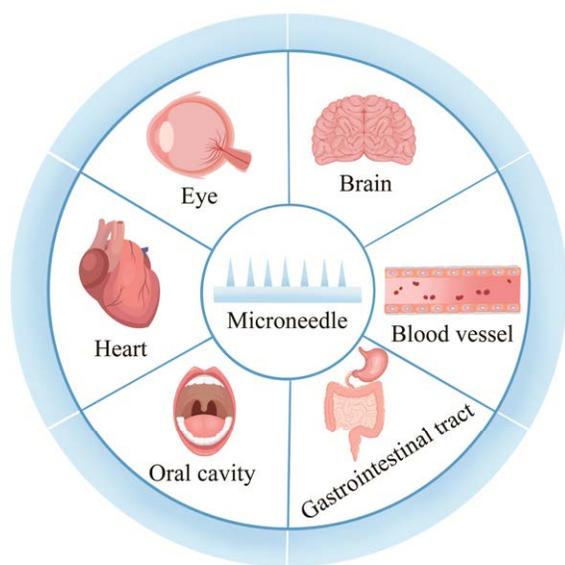


图2 微针在各类组织和器官中的应用
Figure 2 Application of microneedles to various tissues and organs.

2.1 眼睛

眼部疾病严重影响患者的视力和正常生活。根据发病部位不同,眼部疾病可分为眼前节和眼后节疾病^[16]。眼部疾病的常规治疗方法包括局部滴注和静脉注射。局部滴注仍是目前眼前节疾病治疗的首选,但由于各种生物屏障的存在,该方法难以将药物递送至眼后节。静脉注射通常需要大剂量注射,靶向性差,并可能导致严重的副作用^[17]。与眼前节相比,将药物递送至眼后节仍然是一大挑战^[18]。玻璃体内注射是目前临床上最常见的眼后节药物递送方法,这种方法极具侵入性,可能引发眼内炎、虹膜炎、高眼压和白内障等副作用^[19-20]。微针作为一种微创、无痛和使用简便的药物递送技术,有潜力成为玻璃体内注射的替代方案。

Amir 等^[21]基于中空微针设计制造了一种高精度微针注射器,用于向巩膜后递送药物。该微针注射器由研磨成针尖的微量玻璃移液管和微量注射器连接而成。对大鼠和豚鼠的眼部

进行注射实验并组织成像分析,结果显示该微针注射器成功将溶液注射到巩膜后的脉络膜内。另外,还观察到注射进入组织内的溶液扩散到达了周边组织。实验动物的眼底成像结果显示,微针注射未造成眼内出血和其他并发症,刺入造成的穿孔也在 3 d 内完全恢复。

Roy 等^[22]使用聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)分别制备了负载曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)的用于巩膜(microneedle scleral patch, MSP)和角膜(microneedle corneal patch, MCP)的微针贴片。由于 MSP 和 MCP 与眼球曲率的贴合程度不同,导致二者刺入组织深度不同。通过穿刺猪离体眼部组织发现,微针贴片可在刺入巩膜和角膜组织后 60 s 内快速溶解。对分别应用滴眼液、MCP 和 MSP 的眼部组织进行分析检测,发现滴眼液和 MCP 无法将药物递送至眼后节,而 MSP 组的眼后节组织内检测到大量的 TA 浓度。在活体兔上实验发现, MCP 与 MSP 的使用不会导致出血,而玻璃体内注射造成了明显损伤。相同时间内,与玻璃体内注射相比, MSP 具有更高的 TA 浓度。玻璃体内注射组在 8 h 后 TA 浓度明显下降,而 MSP 组在 24 h 后仍有微量 TA 残留。

微针在眼后节的药物递送表现出良好的潜力。与玻璃体内注射相比,微针能做到只刺入特定膜组织而不侵入玻璃体,从而减少对眼部组织的损伤。微针的易用性和优秀的药物递送效率,使它有潜力成为玻璃体内注射的替代方案。相较于其他类型的微针,可溶微针或许是更优的选择,因其具备绝佳的药物负载和释放能力,并且不用考虑用后移除或在组织内发生断裂问题,方便患者自我用药。为防止可能的眼部组织感染,有必要在使用前对微针进行灭菌处理。

2.2 血管

动脉粥样硬化后的血管内,因脂质、纤维等积聚形成斑块,导致血管壁增厚和血管腔狭窄,从而使得血管内通过的血流减少,造成组织缺血甚至坏死。对于严重狭窄或闭塞的血管,通常需要植入支架^[23-24]。支架的作用是支撑血管狭窄部位,以恢复血流的通畅性。然而,随着支架的广泛应用,支架内再狭窄的问题逐渐显现。药物洗脱球囊(drug eluting balloons, DEB)由此被开发出来用于支架内再狭窄的治疗^[25-27]。DEB能将抗增殖药物递送到血管的狭窄部位,手术后即撤出,无异物滞留,从而避免了不良影响。尽管DEB具有它独有的优势,但也存在缺陷。DEB表面的药物涂层极易脱落,并且治疗有效期较短,发生再狭窄的概率仍然较高^[28-29]。微针可作为一种改进DEB的潜在技术。

Lee等^[30]通过保形转移模塑工艺首次成功地将微针固定在球囊表面。该工艺使用定制的柔性聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)微针模具,将预先浇筑光固化树脂的柔性模具缠绕在展开的球囊表面后固化和脱模,使每个微针能牢牢地固定在球囊表面。随后,使用PACCOCATH涂层工艺将药物涂覆在微针和球囊表面,从而制造出结合微针的药物洗脱球囊(microneedle-drug eluting balloon, MNDEB)。通过体外穿刺实验,证实MNDEB表面附着的微针具有足够的机械强度穿刺血管内膜。在兔动脉粥样硬化模型实验中,MNDEB表现出比DEB更高的药物递送效率和更优异的治疗效果。

Huang等^[31]提出了一种针尖可分离式微针球囊(microneedles drug loaded-balloon, MNDLB)。通过分层浇筑的方法形成微针的针尖和基底部分。针尖部分由聚乳酸-羟基乙酸共聚物/聚己内酯[poly(lactic-co-glycolic acid/polycaprolactone, PLGA/PCL)]和月桂酸(lauric acid, LA)构成,基

底为光固化树脂。由于药物直接包封在针尖内部,因此可减少因血流冲刷造成的药物损失。MNDLB的导管内置有环形激光光纤,当微针刺入血管壁后光纤发射近红外线加热针尖中的LA使其熔化。当LA再次凝固时,针尖与基底之间的结合力减弱,此时只需要缓慢牵拉球囊导管即可使针尖与基底分离,使针尖留在血管壁中缓慢降解并释放药物。通过实验对比MNDLB与DEB的药物损失率,发现MNDLB约有77.67%±2.50%的药物转移至血管壁,因血流造成的药物损失约为12.00%±2.16%,明显优于DEB组(37.33%±4.19%, 20.33%±3.40%)。动物实验表明,MNDLB抑制血管内膜增生的效果优于DEB,并且可持续药物治疗效果长达180 d。

DEB在血管内通过自身扩张并撕裂动脉斑块,使药物能进入病变组织中。然而,最终能进入组织并发挥治疗效果的药物剂量较为有限,这是导致DEB术后效果不佳的主要原因。微针技术为DEB的改进提供了一个可行的思路。微针能穿透动脉斑块,提高药物进入病变组织的剂量,从而增强DEB的治疗效果。若采用具有缓释作用的可降解材料制成的微针,还能进一步延长DEB治疗的有效时间。然而,由于高速血流的冲刷,微针与DEB表面结合强度或针尖与DEB的分离机构都将面临严峻的考验。任何微小颗粒被血流冲刷至远端小口径血管导致栓塞都有可能造成严重的后果。因此,为使微针技术成为一种安全有效的DEB改进措施,必须验证其安全性和可靠性。

2.3 心脏

心肌梗死是一种导致高死亡率的心血管疾病,其根源是冠状动脉闭塞导致心肌细胞缺血凋亡导致瘢痕形成。这一过程通常无法逆转,医学上称之为心脏重构^[32-34]。由于瘢痕收缩能

力有限,无法替代健康心肌的收缩功能,使心脏功能受到影响。许多幸免于心肌梗死的患者还会有很大的概率面临下一个难关——心力衰竭。研究表明心肌梗死后发生心力衰竭的概率高达20%以上^[35]。现有治疗方法无法逆转心肌梗死后心肌细胞的损失和心脏重构过程,如何再生心肌细胞和缓解心脏重构是目前临床研究的难题。

研究表明,心脏基质细胞(cardiac stromal cells, CSC)有助于心肌再生。然而,以注射方式递送的细胞在心脏内存活率和保留率极低,限制了其应用^[36-38]。为了改变这一现状,Tang 等^[39]设计了一种负载 CSC 的微针贴片。该微针贴片由聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)制成,CSC 包封在纤维蛋白凝胶中并装载在微针贴片背部。在植入心脏表面后,微针贴片吸收组织液溶胀,在 CSC 和梗死区域细胞之间形成可供物质交换的水凝胶通道,这使 CSC 能从心脏获取营养的同时,其分泌的再生因子也可通过这些通道到达心肌梗死区域并促进心肌修复。通过大鼠心肌梗死模型实验发现,该微针贴片能减少梗死区域的心肌细胞凋亡,并促进心肌细胞增殖和血管生成。此外,微针贴片的使用不会加重梗死区域的炎症。在猪心肌梗死模型实验中,该微针贴片表现出良好的心脏功能保留和无毒害作用。

迄今为止,已有多个关于心脏微针贴片的研究发表,其中很多研究仍需要缝合和黏合剂来帮助微针贴片固定在心脏表面,这导致了额外的组织损伤。受海洋贻贝分泌的能够牢固附着在各种潮湿表面的足丝启发,Lim 等^[40]提出了一种利用贻贝黏蛋白(mussel adhesive protein, MAP)的微针绷带。微针的尖端由丝素蛋白(silk fibroin, SF)构成,根部则由融合生物功能肽的 MAP 构成。SF 可以增强微针的机械性能,而

MAP 能赋予该微针绷带对潮湿组织的黏附能力,并充当梗死区域细胞与生物功能肽之间的柔性接口。在大鼠心肌梗死实验模型中,该黏性微针绷带可以在没有缝线的情况下安置于跳动心脏的表面,2 周后仍可观察到附着良好且还未降解部分微针绷带。组织染色成像显示,经过微针绷带治疗后的心肌梗死区域的心室壁厚度超未治疗组 2 倍以上,并且在该区域可观察到高度密集的心肌细胞。这表明微针绷带能显著提高心肌梗死区域的心肌细胞保留并延缓心室重构的进程。

目前,临床上仍然缺乏有效的心肌再生方法,使得微针介导的心肌再生成为一种具有吸引力的治疗选择。微针可以负载干细胞或其他治疗药物,直接与心肌缺血细胞接触,使它们能深入并扩散到组织中促进心肌再生。然而,在这些研究中需要通过开放手术将微针贴片植入心脏组织,这会导致患者顺应性差并伴随一定风险。因此,探索如何以微创的方式在心脏表面植入微针贴片是值得深入研究的。如果能解决这个难题,将会是心肌梗死治疗的一个重要突破。

2.4 口腔黏膜

口腔溃疡是一种常见的口腔黏膜炎性疾病,其临床表现是口腔黏膜局部位置出现圆形或椭圆形的溃疡,表面覆盖有灰白色假膜^[41]。患者会在患处感受到烧灼一般的剧烈疼痛,当受到刺激后,这一症状会更加严重。口腔溃疡极易复发,严重影响患者的饮食和生活^[42]。导致口腔溃疡的原因众多,临床上尚无根治方法,主要通过局部给药来缓解疼痛。目前,用于口腔溃疡治疗的药物主要包括漱口水、口含片、喷雾剂和黏膜贴剂等。由于唾液稀释、口腔肌肉运动和假膜屏障阻碍,使药物的浓度、释药精度以及和溃疡部位接触时间通常难以得到

保障, 因此疗效不佳^[43-44]。

为了能跨越假膜形成的屏障并实现低损耗的稳定药物释放, Wang 等^[45]制备了一种以透明质酸(hyaluronic acid, HA)为基质、负载地塞米松(dexamethasone, DEX)、维生素 C (vitamin C, VC)和盐酸丁卡因(tetracaine hydrochloride, TH)的可溶微针贴片。HA 是一种可降解的天然多糖, 3 种药物分别具有抗炎、促进愈合和麻醉的作用。在麻醉剂的作用下, 该微针贴片对溃疡部位刺激很小, 能穿透假膜并固定在溃疡部位, 使药物能深入溃疡部位, 在提高治疗效果同时也改善了药物停留时间。在大鼠口腔溃疡模型中, 该微针贴片表现出比现有口腔溃疡治疗药物更优异的治疗效果和更短的愈合时间。

不同于干燥的皮肤, 口腔黏膜处于湿润的环境。当微针植入口腔黏膜后, 唾液的冲刷作用会导致一定量的药物损失。此外, 由于组织具有的弹性, 微针刺入不完全也会造成额外损失^[46-47]。为了有效减少药物损失, Li 等^[48]设计制备了一种具有复合基底膜的可溶微针贴片。针尖部分由 HA 和 PVP 组成, 负载药物集中在针体高度的 63%, 从而减少了因刺入不充分造成的药物损失。复合基底膜由 PVA 形成的黏合层和乙基纤维素(ethyl cellulose ether, EC)形成的防水层组成。黏合层能帮助微针贴片黏附在口腔黏膜表面, 而防水层可保护微针贴片在一段时间内不被唾液侵蚀。经实验验证, PVA-EC 组成的复合膜可显著减少因唾液冲刷造成的药物损失。

微针在口腔溃疡治疗中表现出卓越的效果, 它能克服口腔溃疡形成的假膜屏障, 使药物深入溃疡部位, 显著增强药效并减少药物损失。更重要的是, 微针的使用不会加重口腔溃疡处的痛感, 并且与漱口水、喷雾剂等形式的常见治疗药物同样具备易用性。由于唾液的冲

刷和口腔肌肉的运动, 组织黏附和防水性能对微针贴片的治疗效果至关重要。考虑到口腔溃疡患者数量庞大, 而临床上仍然缺乏高效的治疗方法, 这使得微针应用于口腔溃疡治疗具有广阔的前景和市场需求, 尽快推动其产品化, 将使广大患者受益。

2.5 胃肠道

通过口服并经由肠道吸收是最常见也是绝大多数疾病首选的给药方式。相对于注射、输液等给药方式, 口服给药的简单便捷性特点, 对造成患者的心理负担更小, 更易于被患者接受。然而, 口服给药存在药物吸收差, 生物利用率较低的问题^[49]。此外, 肠道内的酶、细菌和酸性环境对生物制剂(如胰岛素、核酸等)的分子结构具有破坏性影响。因此, 目前生物制剂还无法通过口服吸收, 只能以注射方式给药^[50]。

由于患者更倾向于口服药物, 许多研究者长期致力于开发口服生物制剂的技术。Traverso 等^[51]设计制造了一种长 2 cm、直径 1 cm 的胶囊。其表面由透明丙烯酸制成, 长 5 mm 共计 25 枚负载胰岛素的中空微针通过表面微孔手工装配至胶囊表面。胶囊内部包含金属芯以便在 X 射线下通过影像设备监测。当胶囊经口服后进入胃肠道时, 胃肠道的蠕动会使胶囊受到挤压, 从而使微针刺入肠道壁并释放药物。实验研究发现, 与皮下注射相比, 通过胃肠道给药时, 药物的起效时间显著缩短, 生物利用度更高。检验其安全性的实验表明, 该胶囊不会导致肠道梗阻和黏膜损伤。

Abramson 等^[52]设计制造了一种腔内可展开的胶囊。胶囊外壳由防水材料制成, 内部包含一组可生物降解的展开臂, 每个展开臂的远端上搭载着包封胰岛素的微针。展开臂的展开和扩张动作由胶囊内部的弹簧和 pH 敏感涂层组成的触发机构实现。该 pH 敏感涂层被

设计在 pH 5.5 以上时溶解, 随后被封装的弹簧驱动展开臂展开, 使微针能刺入肠道黏膜后溶解并释放药物。在肠道中, 胶囊的展开臂逐渐降解, 而外壳则通过排便排出体外。在人类离体组织和猪体内实验中, 该胶囊未造成肠道穿孔。与皮下注射相比, 应用该胶囊的猪体内胰岛素浓度峰值出现更早, 并且具有平均超过 10% 的全身吸收。

以上研究表明, 微针技术能克服目前药物经胃肠道吸收的局限性。一方面, 微针可以显著提高口服给药的药物利用率。另一方面, 微针能搭载各种生物制剂配合胶囊等装置, 保护药物的功能性不被胃肠道内环境破坏。除了保证递送药物的活性以外, 如何最大化药物负载量和胃肠道内的停留时间是进一步提高药物利用率和治疗效果需解决的问题, 微针的形状、材料等设计将起到关键性作用。此外, 微针在胃肠道内是否会引起潜在的组织损伤仍需大量实验检验。

2.6 脑部

中风是导致人类死亡和残疾的主要原因之一。由于脑部血管发生血栓或栓塞, 导致脑组织缺血, 进而造成不可逆的神经损伤^[53]。中风带来了巨大的医疗和经济负担, 不幸的是目前临床上针对中风治疗的选择仍然有限。通过注射重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant human tissue plasminogen activator for injection, rt-PA)进行溶栓是目前唯一药物治疗方法。然而, rt-PA 的治疗窗口期较短, 使用也受到诸多因素限制, 并且存在并发症的风险^[54]。临床上迫切地需求现有溶栓方法以外的治疗技术和康复疗法。研究表明, 通过增强缺血部位的血管再生, 为受损组织的神经恢复提供条件是一种潜在的治疗方法^[55]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为一种能促进内皮细胞

增殖、迁移和血管生成的细胞因子因此受到广泛关注。

Liu 等^[56]提出了一种能在颅内持续递送表达 VEGF 的腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)的微针贴片。微针贴片由甲基丙烯酸酯化明胶(gelatin methacryloyl, GelMA)制成, 表达 VEGF 的 AAV 被封装在微针内部。在植入脑部缺血组织后, 微针贴片的缓慢降解使 AAV 持续地释放, 既确保了递送的精准性, 也避免了因药物突释引起的副作用。体内实验表明, 该微针负载的 AAV 能高效且均匀地感染缺血区域的细胞, 促进血管生成和神经干细胞的增殖、分化和迁移。通过影像观察发现, 微针植入的缺血区血管的面积、长度以及新生内皮细胞数量显著增加, 这些组织的恢复可为神经功能的恢复提供基础。

微针技术为当前临床上匮乏的中风和残疾后的治疗方法提供了新的途径。为使微针能够准确和成功地植入脑内缺血部位, 需要通过开颅手术来暴露目标组织。这将会使患者承担巨大的风险, 同时对执行手术的医师的技术水平也提出极高的要求。与 rt-PA 相比, 微针植入手术的复杂性、风险以及患者顺应性都将为微针技术应用于脑部疾病治疗构成挑战。追求更佳的治疗效果, 还是选择更安全、稳妥的治疗方式, 将是研究人员需要权衡的一个问题。

3 总结与展望

本文综述了微针技术在眼睛、血管、心脏和口腔黏膜等组织和器官(表 1)的药物递送应用。微针技术的不断发展, 使其应用已扩展到了其他组织和器官, 不仅限于皮肤, 微针能克服各种生物屏障, 使药物递送到常规方法难以到达的组织和器官成为可能。通过设计微针的结构、材料和组成等特性, 使其能适用于特定

表 1 微针在各类组织和器官中的应用

Table 1 Application of microneedles in various tissues and organs

| Target tissue | Main material | Type of microneedles | Application | References |
|--------------------------|------------------|----------------------|----------------------------------|------------|
| Posterior segment of eye | Glass | Hollow | Delivery to suprachoroidal space | [21] |
| | PVP | Dissolving | Delivery to scleral | [22] |
| Blood vessel | UV curable resin | Solid | Delivery to tunica interna | [30] |
| | PLGA/PCL/LA | Dissolving | | [31] |
| Cardiac | PVA | Hydrogel | Delivery to infraction area | [39] |
| | SF, MAP | Dissolving | | [40] |
| Oral mucosa | HA | Dissolving | Delivery to ulcer area | [45] |
| | HA/PVP | Dissolving | | [48] |
| Gastrointestinal tract | Metal | Hollow | Delivery of biological | [51] |
| | PVP | Dissolving | | [52] |
| Brain | GelMA | Hydrogel | Delivery to infraction area | [56] |

靶组织，就能实现比常规方法更高效的药物递送。

尽管微针在经皮给药领域被认为是一种微创且安全的技术，但与具有强大恢复能力的皮肤不同，许多组织和器官脆弱并且敏感，将微针技术应用到这类组织和器官的安全性仍需要大量实验论证。在许多研究中，需要通过介入甚至开放手术来植入微针，这不可避免地带来一系列安全问题。目前仍然缺乏足够的有关生物屏障破坏后恢复的实验数据来证明其安全性。另外，微针的长期使用或植入是否会引起组织排异反应也是值得关注的问题。因此，未来相关研究应深入检验其安全性并收集足够的证据后，逐步开展临床试验。如果有关微针技术的安全问题得到妥善解决，将为目前低效或难以实现的药物递送现状带来革命性的影响。综上所述，微针在其他组织和器官的药物递送仍然处于非常早期的阶段，距离其进入临床和商业化还有很长的路要走。可以相信的是，随着微针技术的不断成熟，相关研究的不断深入，阻碍微针应用的这些困难终将被解决。届时，微针技术将在药物递送领域发挥重要作用。

REFERENCES

- [1] YANG R, WEI T, GOLDBERG H, WANG WP, CULLION K, KOHANE DS. Getting drugs across biological barriers[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(37): 1606596.
- [2] KUMAR MNVR, EHRHARDT C, SCHNEIDER M, BAKOWSKY U, LAMPRECHT A. Editorial to 'biological barriers to drug delivery'[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 177: 113963.
- [3] WANG JJ, NI QK, WANG YF, ZHANG YX, HE HY, GAO DW, MA XW, LIANG XJ. Nanoscale drug delivery systems for controllable drug behaviors by multi-stage barrier penetration[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 331: 282-295.
- [4] ELLIOTT RO, HE M. Unlocking the power of exosomes for crossing biological barriers in drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1): 122.
- [5] RAMADON D, McCRUDDEN MTC, COURTENAY AJ, DONNELLY RF. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2022, 12(4): 758-791.
- [6] HENRY S, McALLISTER DV, ALLEN MG, PRAUSNITZ MR. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1998, 87(8): 922-925.
- [7] PRAUSNITZ MR. Microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56(5): 581-587.

- [8] PARK JH, ALLEN MG, PRAUSNITZ MR. Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2005, 104(1): 51-66.
- [9] KAUSHIK S, HORD AH, DENSON DD, McALLISTER DV, SMITRA S, ALLEN MG, PRAUSNITZ MR. Lack of pain associated with microfabricated microneedles[J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2001, 92(2): 502-504.
- [10] CÁRCAMO-MARTÍNEZ Á, MALLON B, DOMÍNGUEZ-ROBLES J, VORA LK, ANJANI QK, DONNELLY RF. Hollow microneedles: a perspective in biomedical applications[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 599: 120455.
- [11] INGROLE RSJ, GILL HS. Microneedle coating methods: a review with a perspective[J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2019, 370(3): 555-569.
- [12] SARTAWI Z, BLACKSHIELDS C, FAISAL W. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic potential[J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2022, 348: 186-205.
- [13] ZHANG LJ, GUO RR, WANG SQ, YANG XT, LING GX, ZHANG P. Fabrication, evaluation and applications of dissolving microneedles[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 604: 120749.
- [14] TURNER JG, WHITE LR, ESTRELA P, LEESE HS. Hydrogel-forming microneedles: current advancements and future trends[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2021, 21(2): e2000307.
- [15] DONNELLY RF, SINGH TRR, GARLAND MJ, MIGALSKA K, MAJITHIYA R, MCCRUDDEN CM, KOLE PL, MAHMOOD TMT, MCCARTHY HO, WOOLFSON AD. Hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced transdermal drug delivery[J]. *Advanced Functional Materials*, 2012, 22(23): 4879-4890.
- [16] DURGUN ME, GÜNGÖR S, ÖZSOY Y. Micelles: promising ocular drug carriers for anterior and posterior segment diseases[J]. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2020, 36(6): 323-341.
- [17] JOSEPH RR, VENKATRAMAN SS. Drug delivery to the eye: what benefits do nanocarriers offer?[J]. *Nanomedicine*, 2017, 12(6): 683-702.
- [18] URTTI A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2006, 58(11): 1131-1135.
- [19] PATEL A, CHOLKAR K, AGRAHARI V, MITRA AK. Ocular drug delivery systems: an overview[J]. *World Journal of Pharmacology*, 2013, 2(2): 47-64.
- [20] JAGER RD, AIELLO LP, PATEL SC, CUNNINGHAM ET JR. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review[J]. *Retina*, 2004, 24(5): 676-698.
- [21] AMIR H, BOWLAND ISABELLA I, NICKERSON JOHN M, PRAUSNITZ MARK R. Suprachoroidal delivery in rats and Guinea pigs using a high-precision microneedle injector[J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2023, 12(3): 31.
- [22] ROY G, GARG P, VENUGANTI VVK. Microneedle scleral patch for minimally invasive delivery of triamcinolone to the posterior segment of eye[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 612: 121305.
- [23] BJÖRKEGREN JLM, LUSIS AJ. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [24] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [25] HOFFMANN R, MINTZ GS. Coronary in-stent restenosis—predictors, treatment and prevention[J]. *European Heart Journal*, 2000, 21(21): 1739-1749.
- [26] GIACOPPO D, ALFONSO F, XU B, CLAESSEN BEPM, ADRIAENSSENS T, JENSEN C, PÉREZ-VIZCAYNO MJ, KANG DY, DEGENHARDT R, PLEVA L, BAAN J, CUESTA J, PARK DW, KUKLA P, JIMÉNEZ-QUEVEDO P, UNVERDORBEN M, GAO RL, NABER CK, PARK SJ, HENRIQUES JPS, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 75(21): 2664-2678.
- [27] CORTESE B, DI PALMA G, GUIMARAES MG, PIRAINO D, ORREGO PS, BUCCHERI D, RIVERO F, PEROTTO A, ZAMBELLI G, ALFONSO F. Drug-coated balloon versus drug-eluting stent for small coronary vessel disease: PICCOLETO II randomized clinical trial[J]. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2020, 13(24): 2840-2849.
- [28] PÉREZ de PRADO A, PÉREZ MARTÍNEZ C, FERNÁNDEZ VÁZQUEZ F. Leaving absolutely nothing behind—is there any room for improvement in drug coated balloons?[J]. *International Journal of*

- Cardiology, 2021, 331: 71-72.
- [29] HABARA S, KADOTA K, SHIMADA T, OHYA M, AMANO H, IZAWA Y, KUBO S, HYODO Y, OTSURU S, HASEGAWA D, TADA T, TANAKA H, FUKU Y, GOTO T, MITSUDO K. Late restenosis after paclitaxel-coated balloon angioplasty occurs in patients with drug-eluting stent restenosis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 66(1): 14-22.
- [30] LEE KJ, LEE JY, LEE SG, PARK S, YANG DS, LEE JJ, KHADEMHOSEINI A, KIM JS, RYU W. Microneedle drug eluting balloon for enhanced drug delivery to vascular tissue[J]. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2020, 321: 174-183.
- [31] HUANG L, FANG HQ, ZHANG T, HU BB, LIU SC, LV FZ, ZENG ZX, LIU HJ, ZHOU WM, WANG XL. Drug-loaded balloon with built-in NIR controlled tip-separable microneedles for long-effective arteriosclerosis treatment[J]. Bioactive Materials, 2022, 23: 526-538.
- [32] ALPERT JS, THYGESEN K, JAFFE A, WHITE HD. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document[J]. Heart, 2007, 94(10): 1335-1341.
- [33] FRANGOGIANNIS NG. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovascular Research, 2021, 117(6): 1450-1488.
- [34] PFEFFER MA, BRAUNWALD E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications[J]. Circulation, 1990, 81(4): 1161-1172.
- [35] JENČA D, MELENOVSKÝ V, STEHLIK J, STANĚK V, KETTNER J, KAUTZNER J, ADÁMKOVÁ V, WOHLFAHRT P. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors[J]. ESC Heart Failure, 2021, 8(1): 222-237.
- [36] LIANG XT, DING Y, ZHANG YL, TSE HF, LIAN QZ. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives[J]. Cell Transplantation, 2014, 23(9): 1045-1059.
- [37] BELTRAMI AP, BARLUCCHI L, TORELLA D, BAKER M, LIMANA F, CHIMENTI S, KASAHARA H, ROTA M, MUSSO E, URBANEK K, LERI A, KAJSTURA J, NADAL-GINARD B, ANVERSA P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration[J]. Cell, 2003, 114(6): 763-776.
- [38] HONG KU, BOLLI R. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair[J]. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, 2014, 16(7): 324.
- [39] TANG JN, WANG JQ, HUANG K, YE YQ, SU T, QIAO L, HENSLEY MT, CARANASOS TG, ZHANG JY, GU Z, CHENG K. Cardiac cell-integrated microneedle patch for treating myocardial infarction[J]. Science Advances, 2018, 4(11): eaat9365.
- [40] LIM S, PARK TY, JEON EY, JOO KI, CHA HJ. Double-layered adhesive microneedle bandage based on biofunctionalized mussel protein for cardiac tissue regeneration[J]. Biomaterials, 2021, 278: 121171.
- [41] SHAH K, GUARDERAS J, KRISHNASWAMY G. Aphthous stomatitis[J]. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2016, 117(4): 341-343.
- [42] MUÑOZ-CORCUERA M, ESPARZA-GÓMEZ G, GONZÁLEZ-MOLES MA, BASCONES-MARTÍNEZ A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers[J]. Clinical and Experimental Dermatology, 2009, 34(3): 289-294.
- [43] SCULLY C, COWIE R. Topical dexamethasone for recurrent aphthous ulceration reduces pain and size and increases healing with no significant adverse events[J]. Evidence Based Medicine, 2012, 17(6): e15.
- [44] ZHANG CL, LIU YN, LI W, GAO P, XIANG D, REN XH, LIU D. Mucoadhesive buccal film containing ornidazole and dexamethasone for oral ulcers: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2019, 24(1): 118-126.
- [45] WANG YQ, SHENG AA, JIANG XR, YANG SS, LIN L, YANG MZ, ZHU FS, HU YY, LI J, CHANG LQ. Multidrug dissolvable microneedle patch for the treatment of recurrent oral ulcer[J]. Bio-Design and Manufacturing, 2023, 6(3): 255-267.
- [46] SERPE L, JAIN A, de MACEDO CG, VOLPATO MC, GROppo FC, GILL HS, FRANZ-MONTAN M. Influence of salivary washout on drug delivery to the oral cavity using coated microneedles: an *in vitro* evaluation[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 93: 215-223.
- [47] CHEN MC, LING MH, KUSUMA SJ. Poly- γ -glutamic acid microneedles with a supporting structure design as a potential tool for transdermal delivery of insulin[J]. Acta Biomaterialia, 2015, 24: 106-116.
- [48] LI XJ, LI Y, MENG Y, PU XQ, QIN JW, XIE R, WANG W, LIU Z, JIANG L, JU XJ, CHU LY. Composite dissolvable microneedle patch for therapy of oral mucosal diseases[J]. Biomaterials Advances, 2022, 139: 213001.
- [49] ALQAHTANI MS, KAZI M, ALSENAIDY MA,

- AHMAD MZ. Advances in oral drug delivery[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 618411.
- [50] NIELSEN HM, JORGENSEN L. Challenges in delivery of biopharmaceuticals; the need for advanced delivery systems[M]. John Wiley & Sons, Ltd, 2009: 1-8.
- [51] TRAVERSO G, SCHOELLHAMMER CM, SCHROEDER A, MAA R, LAUWERS GY, POLAT BE, ANDERSON DG, BLANKSCHTEIN D, LANGER R. Microneedles for drug delivery *via* the gastrointestinal tract[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 104(2): 362-367.
- [52] ABRAMSON A, CAFFAREL-SALVADOR E, SOARES V, MINAHAN D, TIAN RY, LU XY, DELLAL D, GAO Y, KIM S, WAINER J, COLLINS J, TAMANG S, HAYWARD A, YOSHITAKE T, LEE HC, FUJIMOTO J, FELS J, FREDERIKSEN MR, RAHBK U, ROXHED N, et al. A luminal unfolding microneedle injector for oral delivery of macromolecules[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(10): 1512-1518.
- [53] FEIGIN VL, BRAININ M, NORRVING B, MARTINS S, SACCO RL, HACKE W, FISHER M, PANDIAN J, LINDSAY P. World stroke organization (WSO): global stroke fact sheet 2022[J]. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 2022, 17(1): 18-29.
- [54] BLANCO M, CASTILLO J. Major advances in the treatment of stroke[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9(2): 68-70.
- [55] CHAN SJ, ESPOSITO E, HAYAKAWA K, MANDAVILLE E, SMITH RAA, GUO SZ, NIU WT, WONG PTH, COOL SM, LO EH, NURCOMBE V. Vascular endothelial growth factor 165-binding heparan sulfate promotes functional recovery from cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2020, 51(9): 2844-2853.
- [56] LIU Y, LONG LY, ZHANG FJ, HU XF, ZHANG JY, HU C, WANG YB, XU JG. Microneedle-mediated vascular endothelial growth factor delivery promotes angiogenesis and functional recovery after stroke[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 338: 610-622.

(本文责编 陈宏宇)