

中药经皮微针制剂的研究进展

赵雅芝¹, 宁洪鑫², 张彦昕¹, 李欣¹, 李梦艺¹, 李亮², 侯文彬^{2*}, 王阳^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 中国医学科学院 北京协和医学院放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192

摘要: 微针作为一种新兴的制剂形式, 具有微创、无痛的优势, 可以克服其他经皮递送系统吸收差的潜在缺陷, 穿透角质层实现药物递送。中药经皮微针是将中药以微针形式或在微针帮助下输送至真皮层, 通过微循环进入血液, 到达治疗部位。对固体中药经皮微针、涂层中药经皮微针、可溶性中药经皮微针、水凝胶中药经皮微针和中空中药经皮微针的优缺点和应用进行总结, 以期为更多中药经皮微针的开发与临床应用提供参考。

关键词: 微针; 中药; 经皮; 制剂; 固体微针; 涂层微针; 中空微针; 可溶性微针; 水凝胶微针

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)08-2550-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.032

Research progress on traditional Chinese medicine percutaneous microneedle preparation

ZHAO Ya-zhi¹, NING Hong-xin², ZHANG Yan-xin¹, LI Xin¹, LI Meng-yi¹, LI Yi-liang², HOU Wen-bin², WANG Yang¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: As a new form of preparation, microneedle has the advantages of minimally invasive and painless. It can overcome the potential defects of poor absorption in other percutaneous delivery systems and achieve drug delivery through the cuticle. Traditional Chinese medicine percutaneous microneedles are delivered to dermis in the form of microneedles or with the help of microneedles, which enter the blood through microcirculation and reach the treatment site. The advantages and disadvantages of solid, coated, soluble, hydrogel and hollow traditional Chinese medicine percutaneous microneedles and their applications are summarized in this paper, in order to provide reference for development and clinical application of more traditional Chinese medicine percutaneous microneedles.

Key words: micro needle; traditional Chinese medicine; percutaneous; preparations; solid microneedle; coated microneedles; hollow microneedles; soluble microneedles; hydrogel microneedles

皮肤作为人体最外层的器官, 其质量约为人体平均体质量的 1/10, 覆盖面积为 1.8 m²[1]。皮肤是一种由 3 层组织构成的多维器官[2], 通过阻断病原体、有害紫外线、毒素、炎症因子和致病微生物等, 保护机体免受外部环境的威胁[3-4]。同时, 皮肤中丰富的血管和淋巴管为经皮给药提供了可能性[5]。经皮给药是中药重要的给药途径, 指采用合适的方法和基质将中药制成外用的剂型施于皮肤(患处或相

应经穴), 通过皮肤吸收进入体循环或作用于皮肤局部及经穴效应产生药效, 从而起治疗目的的给药方法[6]。微针作为中药重要的物理促渗技术之一, 有着广阔的应用前景。

微针作为一种新剂型在中医药领域有很多应用, 目前主要用于基因传递、诊断、疫苗接种以及美容护肤[7]。微针有多种分类方式, 按给药方式可分为透皮中药微针与黏膜中药微针, 其中黏膜中药

收稿日期: 2021-11-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82104012); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2021-I2M-1-042)

作者简介: 赵雅芝(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂。E-mail: zhaoyzszzy@163.com

*通信作者: 王阳, 教授, 研究方向为药物新制剂新技术。Tel: (022)59596143 E-mail: wangy9902@163.com

侯文彬, 研究员, 研究方向为天然药物的研发。Tel: (022)85683040 E-mail: houwenbin@irm-cams.ac.cn

微针多见眼用微针^[8]和肠溶微针，但由于微针在透皮方面有独特的天然优势，可以突破皮肤的天然屏障，故透皮微针成为中药微针的主要方向。微针的经皮给药制剂形式，可通过穿透角质层在皮肤表面形成微小通道^[9]，药物可通过微小通道到达皮肤指定深度，被吸收进入血液而发挥作用，很大程度上避免了传统经皮给药药物难以吸收的问题，同时可以提高患者的顺应性，具有无痛、便捷的优势。按照材质可分为金属微针、硅微针和高分子微针。其中，金属微针可用于皮肤预处理的固体微针和用于给药的涂层微针^[10]。硅微针可用于皮肤预处理的固体微针，也可用于给药的中空微针和涂层微针^[10]。而高分子微针可以制备出可溶性微针、固体微针、

涂层微针、水凝胶微针等^[10]。按照材质是否具有降解性，可分为可降解微针和不可降解微针。而可降解微针又包含可溶性微针、可降解的高分子微针、涂层微针、水凝胶微针等，不可降解微针则包含硅微针、金属微针、中空微针等^[10]。最为常见的分类方式是将微针分为固体微针、涂层微针、中空微针、可溶性微针和水凝胶微针，如图 1 所示。1971 年 Gastrel 和 Place 开发了固体微针和中空微针，使微针成为一种新型的经皮给药制剂。经过几十年的发展，相继开发了涂层微针、可溶性微针和水凝胶微针，使微针在制剂领域不断创新，不断完善。本文主要从固体微针、涂层微针、可溶性微针、水凝胶微针和中空微针等方面对中药微针的应用进行介绍。

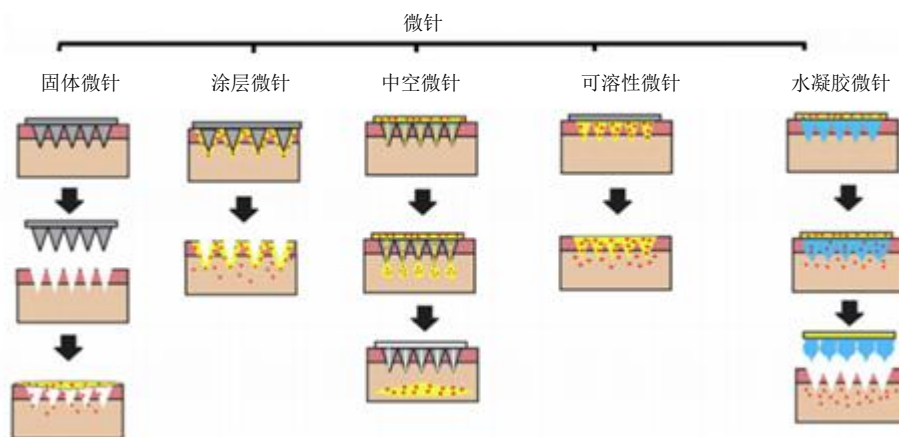


图 1 微针的分类

Fig. 1 Classification of micro needle

1 固体微针

固体微针一般以硅、金属、陶瓷或不溶于水的高分子材料为基质材料，通过不同的切割工艺将这些基质材料切割成圆锥或棱锥状的针体^[10]。固体微针首先通过突破药物被动运输的局限性，破坏皮肤的角质层，创造微通道^[11]，然后利用常规制剂如溶液、乳膏或贴剂等将药物输送到角质层以下，进入人体的血液循环，以达到治疗的目的。固体微针具有在临床中便于操作的优势，但也存在微孔只在有限时间开放，可能会阻止药物持续释放的问题^[12]。目前，中药固体微针的实例见表 1。

1.1 镇痛抗炎

乌头碱、青藤碱等镇痛消炎药物在固体微针中有许多相关报道。将乌头碱与高乌头碱 (high aconitine, AAS) 制备成微乳剂与纳米脂质体 (nanoliposomes, NLCs)，增强了其在水中的溶解度^[13-14]。微针诱导

给药，显著增加了药物的皮肤渗透性。体内微透析显示，与水溶液联合微针给药、微乳液单个给药相比，微乳液联合微针给药的药物浓度最高，效果明显^[13]。荧光成像表明，NLCs 通过微针提供的微通道可进入体内。体内研究显示，AAS-NLCs 与微针联合透皮传递可以提高生物利用度，维持血液中稳定的药物浓度^[14]。青风藤^[15]、雷公藤^[16]、秦艽^[17]、蛹虫草^[18]等治疗风湿类疾病的中药也常与固体微针联合用药，药物的渗透性均有明显的改善。

1.2 皮肤修复

固体微针在治疗一些皮肤疾病、美白修复等方面具有独特优势，是美容界的“新宠”。张玮^[19]制备了以刺鼠蛋白为靶向头基的熊果苷纳米粒，刺鼠蛋白和熊果苷产生了双重抗色素沉着的作用，通过固体微针作用于色斑部位皮肤，促进纳米粒的经皮递送。由采用共聚焦显微镜对色斑部位皮肤进行断层

表 1 中药固体微针的应用

Table 1 Application of traditional Chinese medicine solid microneedles

中药	有效成分	制剂	制备方法	材质	规格/ μm	应用	文献
乌头	乌头碱	微乳剂	油包水(W/O) 乳化法	金属微针(医用级不锈钢针)	600 针, 250	缓解癌痛、局部麻醉和镇痛、消炎	13
高乌头	高乌头生物碱	纳米结构脂质载体	高压均质法	金属微针	250	关节肿痛、风湿痹痛等各类疼痛	14
青风藤	青藤碱	水凝胶贴剂	研磨混匀涂布	单晶硅微针	100	治疗风湿、类风湿性关节炎、骨质增生、肾小球疾病、心律失常、红斑性狼疮等疾病以及海洛因依赖戒断症状	15
雷公藤	雷公藤甲素	脂质体水凝胶贴剂	减压旋蒸	单晶硅微针	100 针, 100、200	风湿类疾病、自身免疫性疾病、器官移植和肿瘤	16
秦艽	龙胆苦苷	秦艽水溶液	超声提取	金属尖顶和平顶微针	100 针	风湿痹痛、筋脉拘挛、骨蒸潮热、湿热黄疸	17
蛹虫草	虫草素	虫草素磷酸缓冲盐溶液	超声溶解制备	—	—	系统性红斑狼疮、系统性硬皮病、白塞病、干燥综合症、银屑病等免疫相关皮肤病	18
熊果叶	熊果苷	纳米粒	水包油包水(W/O/W) 乳化溶剂挥发法	金属微针	—	祛除色斑和雀斑, 同时还有杀菌、消炎的作用	19
黄柏	盐酸小檗碱	水包油(O/W) 型乳膏	O/W 乳化法	金属滚轮微针	540 针, 500	各种皮肤疾病, 如急性湿疹、带状疱疹和药疹等	20
桃仁、红花、当归、党参、川芎、白芷、白及、白术、白茯苓等	—	中药膜	提取后与生蜂蜜调配	金属微针	—	美白、祛除色素沉着斑, 活血化瘀	21
栀子、郁金、麝香	—	巴布剂	研磨混匀涂布	金属或合金微针	—	脑血管意外、乙型脑炎、中枢神经系统感染、心绞痛、酒精或药物中毒等引起的意识障碍等	22

扫描结果显示纳米粒经由微针作用皮肤后产生的微孔渗透进入皮肤^[19]。与直接作用于皮肤相比, 微针作用后透皮速率显著提高, 有明显的淡化色斑、雀斑的作用。与此同时, 黄柏提取物盐酸小檗碱临床上可用于治疗各种皮肤疾病, 如急性湿疹、带状疱疹和药疹等。茅婧怡等^[20]将盐酸小檗碱制成 O/W 型乳膏, 采用改良 Franz 扩散池法考察了乳膏中盐酸

小檗碱的体外透皮性能, 探讨滚轮微针技术对盐酸小檗碱体外经皮渗透行为和皮肤滞留量的影响。结果显示, 滚轮微针技术能显著提高外用黄柏提取物乳膏中盐酸小檗碱的经皮渗透量, 增加皮肤内药物滞留量^[20]。除此之外, 黄泽春等^[21]设计了一款微针诱导, 桃仁、红花、当归、党参等联合海普林软膏以治疗各种外伤所致面部色素沉着斑的中药膜, 结

果表明,与直接敷中药膜相比,微针作用后有明显疗效。

1.3 其他

固体微针可与经典名方联合用药,甘国锋等^[22]将安宫牛黄丸与固体微针联合,开发了一款以栀子、郁金、麝香等挥发油为原料的巴布剂,是对经典名方的开发与创新,为治疗脑血管意外、乙型脑炎、中枢神经系统感染、心绞痛、酒精或药物中毒等引起的意识障碍等提供了新思路。

固体微针克服了传统经皮给药方式不能轻易透过角质层的局限性,与溶剂、微乳剂、乳膏或贴剂联合使用,使乌头碱、青藤碱、雷公藤甲素、龙胆苦苷等镇痛、消炎药物与熊果苷、盐酸小檗碱等祛斑、祛疹美白类药物有更好的渗透作用,疗效更为显著。与安宫牛黄丸等传统中药方的联合使用为中药与微针的结合提供了新思路。但其本身不能承载活性成分,固体微针通道时长短是其存在的问题,有待改进。

2 涂层微针

涂层微针是微针的一种,将药物涂覆于固体微针表面,即得涂层微针。制备涂层微针包括制备固体微针、配制药物溶液、将药物涂覆于微针表面 3 个步骤^[10]。同样是通过破坏角质层,创造可供药物进入的微小通道。涂层微针具有其局限性,如载药量小,涂层后可能影响微针锐度,进而影响刺穿皮肤的能力等。但由于触发免疫反应所需的抗原剂量通常是纳克或微克级别的,所以涂层微针在疫苗接种方面具有独特优势。

2.1 镇痛抗炎

乌头中含有二萜生物碱,具有较强的镇痛和抗炎作用^[23]。除了与固体微针联用,乌头碱还可以涂覆于涂层微针表面。有学者开发了一款使用浸涂法将草乌甲素涂抹于实心钛金属微针阵列之上的涂层微针,将其作用于豚鼠的皮肤,结果表明,草乌甲素的生物利用度达到了 75%^[24]。

2.2 脱敏

Shakya 等^[25]通过将花生蛋白提取物涂层微针刺入小鼠体内,以验证是否能使小鼠对花生脱敏。结果显示与未治疗小鼠相比,微针治疗小鼠的花生诱导过敏反应的临床症状明显降低,为治疗花生过敏提供了一种新的脱敏途径。

涂层微针将药物涂覆于固体微针表面,虽然存在载药量低的局限,但克服了固体微针给药步骤繁

琐,实现了草乌甲素、花生蛋白提取物等的一步给药,提高了生物利用度。在未来的研究中,应将目光聚集在解决涂层微针载药量低的问题上,以实现涂层微针在实践中更多的应用。

3 可溶性微针

可溶性微针是指以可溶性高分子材料为基质,可溶解于皮下组织液的微针^[10]。通过破坏角质层,将基质内药物释放,递送至真皮层,进而被吸收至血液中。其中常用的高分子材料有聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、聚乙烯醇 [poly(vinyl alcohol), PVA]、羧甲基纤维素 (carboxymethyl cellulose, CMC) 及其钠盐 (sodium CMC, CMC-Na)、聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)、壳聚糖 (chitosan, CS)、甲基乙烯基醚和马来酸酐共聚物 (copolymer of methyl vinyl ether and maleic anhydride, Gantrez S-97) 等。可溶性微针具有溶解速度可控,可保持长时间的药物释放;与固体微针相比,可溶解微针给药步骤简单;可减少材料的消耗、浪费等优点。同时具有载药量有限和对角质层的穿刺能力较低的缺点。中药可溶性微针的实例见表 2。

3.1 镇痛抗炎

可溶性微针在镇痛抗炎方面有很多的应用。将草乌甲素等乌头碱与高分子材料等按一定比例配制成含药溶液,溶胀后将溶液倒入模具中,以减压真空法或离心法去除气泡,干燥后脱模制得含有草乌甲素等乌头碱的可溶性微针。董汛等^[26]设计了一种 3 层结构的草乌甲素可溶性微针,包括针尖载药层 (PVP K30、Gantrez S-97、PEG_{10 000})、支撑层 (PVA、PVP K30) 和基底层 (HA)。通过这种设计使得草乌甲素在较短时间内完全溶解释药,保证了草乌甲素可溶解微针的精确给药^[26]。Guo 等^[27]也制备了乌头碱 NLCs 可溶性复合微针。为了提高药物传递能力,将负载乌头碱的 NLCs 嵌入采用紫外光交联法制备的 PVP 可溶性微针中。通过观察皮肤组织切片来确定乌头碱-NLC-微针的插入能力,并用扫描电镜观察微针随时间的变化。体内微透析结果显示, NLCs 微针通过破坏角质层的屏障功能并持续释放药物,增强了乌头碱的跨层传递。乌头碱-NLC-微针对肿胀和炎症有显著的抑制作用。李锐婷等^[28]与齐念民等^[24]也制备了含有乌头碱的可溶性微针,可溶性微针组乌头碱的血药浓度都高于非微针给药组。虎杖苷^[29]、马钱子碱^[30-31]、雷公藤甲素^[32]等具有镇痛消炎作用

表 2 中药可溶性微针的应用

Table 2 Application of traditional Chinese medicine soluble microneedles

中药	有效成分	辅料	溶剂	制备方法	针长/ μm	应用	复合制剂	文献
龙头乌头	草乌甲素	真尖层: PVPK30、Gantrez S-97、PEG ₁₀₀₀₀ ; 支撑层: PVA、PVPK30; 基底层: HA	乙醇	真空法	750	镇痛和类风湿性关节炎	—	26
乌头根	乌头碱	1-乙烯基-2-吡咯烷酮、偶氮二异丁腈	—	真空法、紫外灯照射	100~500	抗炎、镇痛、强心、抗肿瘤和调节免疫	脂质纳米粒	27
龙头乌头	草乌甲素	PVPK30 和 HA	水	—	—	镇痛	—	28
乌头草	草乌甲素	糊精	水	—	—	缓解癌痛, 局部麻醉和镇痛、消炎	—	24
虎杖	虎杖苷	30%PVPK30	水	真空法	—	急性痛风性关节炎	纳米混悬剂、包合物	29
马钱	马钱子碱	针尖 CS: PVPK30 (1:1); 背衬: 15%PVA	水	2 步离心法	550	类风湿性关节炎	—	30
马钱	马钱子碱	PVP、硫酸软骨素	水	真空法	384	类风湿性关节炎	—	31
雷公藤	雷公藤甲素	针尖: 硫酸软骨素、PVP 和海藻酸钠; 背衬: PVA、CMC-Na、卡波姆 (P40)	水	真空干燥	300	类风湿性关节炎	聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球	32
红景天	红景天苷	HA	水	离心法	500	美白	脂质体	33
盔状黄芩、欧锦葵、辣薄荷等	盔状黄芩提取物、欧锦葵提取物、辣薄荷提取物等	HA	水	离心法	50~500	修复疤痕	—	34
宗阜根	紫草素	HA、甘草酸二钾、维生素 E、尿囊素、泊洛沙姆、丁二醇、PVA	水	铸造法	100~1000	促进伤口愈合, 去除暗疮、痘印, 淡化色斑疤痕	包埋物	35
茯苓皮、石荷叶、白芍、三七	丹参酮 II _A 、白芍总苷、三七总皂苷	HA、PVP	水	铸造法	—	黄褐斑	—	36
铁皮石斛	铁皮石斛多糖	针尖: PVP 与 HA; 背衬: PVA 与 HA	水	2 步离心法	—	抗氧化、保护生物膜、延缓衰老	—	37
姜黄根	姜黄素	HA 与 CMS-Na	水	反复冻融后干燥	600	抗癌、抗菌和抗炎症	胶束	38
绿茶	多酚、儿茶素	HA	水	滴铸法	500	抗菌、抗癌	—	39
白及块茎	白及多糖	白及多糖	水	离心法	781.9 $\pm$ 13.1	胃肠道黏膜损伤、出血、溃疡和烧伤及抗癌、杀菌	—	40
温通膏方	补骨脂素和异补骨脂素、蛇床子素、阿魏酸和藁本内酯、紫花前胡苷等	针尖层: 葡聚糖 40 和支链淀粉; 载药层: PVP 和 PVA	水	2 步离心法	—	肾虚腰痛、腰膝酸软、手足痿痹、风湿肿痛、肩颈痹痛、跌打损伤、骨折创伤中后期的肿胀疼痛	—	41

续表 2

中药	有效成分	辅料	溶剂	制备方法	针长/ μm	应用	复合制剂	文献
青蒿	青蒿素衍生物	HA	乙醇/水	加压力法	650	疟疾	—	42
秦艽、葶苈、西红花、远志、延胡索、柴胡、徐长卿、川楝子	—	针尖: HA 和葡聚糖 40; 背衬: PVPK90	水	离心法	800	带状疱疹后遗神经痛	—	43
黄芪/淫羊藿	黄芪多糖/淫羊藿多糖	PVP	水	真空法	550	气虚乏力、久泻脱肛、自汗、水肿、子宫脱垂、慢性肾炎蛋白尿、糖尿病、疮口久不愈合、腰酸腿痛、四肢麻木、半身不遂、神经衰弱、健忘、耳鸣、目眩	—	44
糙稻叶和山茱萸叶	—	10%海藻酸钠	1%冰乙酸	离心法	—	利尿剂、抗焦虑剂, 治疗胃肠疾病	—	45

的药物也均被制备成可溶性微针, 为风湿性关节炎的治疗提供了新的可能性。

3.2 皮肤修复

在皮肤的美白修复方面, 开发了许多中药类的可溶性微针。应晓英等^[33]开发了一款红景天苷脂质体可溶性微针, 结果显示, 这款可溶性微针形状规整, 药物可顺利穿过角质层, 与脂质体的结合同时, 也实现了红景天苷在皮肤内的贮留和缓释, 使美白功效发挥的更加彻底。陈彦彪等^[34]开发了一款可溶性修复疤痕微针, 有效成分包括盔状黄芩、欧锦葵、辣薄荷、药用婆婆纳、欧蓍草、马齿苋、甜菜碱等十几种中药提取物, 避免了皮肤刺激性、过敏等不良反应。结果显示, 该产品是一款安全、温和、持久、功效全面的可溶性修复疤痕微针。魏元刚等^[35]也开发了一款促进伤口愈合、去除暗疮、痘印、淡化色斑疤痕的可溶性微针, 黄山等^[36]也针对黄褐斑的治疗开发了一款丹参酮 II_A、白芍总苷、三七总皂苷为原料的可溶性微针, 王淑玲等^[37]研制了一款铁皮石斛可溶性微针, 具有延缓衰老、抗氧化的功效。他们均以 HA 或透明质酸钠为主要高分子材料, 也使得 HA 的抗菌作用得到了很好的发挥。

3.3 抗癌

姜黄素、多酚、儿茶素、白芨多糖等均具有抗癌的功效, 很多学者将其制备成可溶性微针制剂, 以提高药物的生物利用度和患者的依从性。Cheng 等^[38]设计了一款含姜黄素胶束的新型 HA 复合微针。通过筛选 HA 浓度和与羧甲基钠淀粉 (sodium carboxymethyl starch, CMS-Na) 的最佳比例, 制备了微针基质溶液。结果表明, 当 HA 的质量浓度为

200 mg/mL, HA 与 CMS-Na 的质量比为 2:1 时, 制备的 HA 复合微针机械性能最佳。皮肤内溶解动力学表明, 负载姜黄素胶束的 HA 复合微针可以在皮肤中快速溶解。体外渗透研究表明, 微针在 6 h 内达到了 74.7% 的药物浓度, 在短时间内表现出显著的药物渗透特性。绿茶中含有丰富的多酚、儿茶素, Park 等^[39]开发了一款含有绿茶提取物的可溶性微针, 结果表明, 载药量达到了 70%, 药物持续稳定释放达 72 h。Hu 等^[40]研制了一款白芨多糖可溶性微针, 结果表明, 可溶性微针具有良好的形貌和机械强度, 可顺利插入皮肤, 去除微针后, 皮肤出现轻微的刺激, 但在 24 h 内恢复。共聚焦激光扫描显微镜研究表明, 微针具有良好的渗透性。

3.4 其他

除以上几个方面, 可溶性微针也有很多其他应用。梁诗敏^[41]对经典名方进行创新, 将温通膏方制备成为可溶性微针贴剂。以葡聚糖 40 和支链淀粉为针尖层, PVP 和 PVA 为载药层, 之所以将载药层与针尖层分开制备是因为这样既可保持针尖的机械性能, 又能够提高载药量, 为中药微针贴剂的发展提供了临床价值^[41]。所制备的可溶性微针具有良好的释放性能, 可缓慢均匀地释药长达 24 h。高云华等^[42]开发了一款青蒿素衍生物的皮内可溶性微针制剂, 为治疗疟疾提供了新的角度。为提高青蒿素的溶解度, 将乙醇与水作为溶剂, 先制备出青蒿素 HA 乳液, 然后将乳液倒入模具, 加压后干燥, 制得青蒿素衍生物的可溶性微针。该制剂可减少青蒿素衍生物的给药次数, 实现微创给药^[42]。秦艽、葶苈和西红花、黄芪和淫羊藿、糙稻叶和山茱萸叶等中药与可溶性微针相结合, 都使

传统中药经皮给药有了新的突破^[43-45]。

可溶性微针以可溶性高分子材料为基质，将含药溶液通过真空法、离心法载入模具中，干燥脱模后形成可溶性微针。在中药微针领域，中药可通过与脂质体、微球等相结合，更大程度地增大药物的透皮性能，同时达到控释、缓释的作用。在疗效方面，草乌甲素、虎杖苷、马钱子碱、雷公藤甲素可溶性微针可起到镇痛消炎的作用，对类风湿性关节炎有很好的疗效。红景天苷、盔状黄芩、紫草素、白芍总苷、铁皮石斛多糖等具有美白、祛斑、祛痘和抗氧化的作用，载入可溶性微针后，可显著增强透皮速率，延长作用时间，减少不良反应和给药次数，提高患者的顺应性。在今后的研究中，可更多地从联合制剂的角度，将可溶性微针与现有经皮制

剂相结合，以实现药物更加高效地递送，更大程度地提高生物利用度。

4 水凝胶微针

水凝胶微针是由可膨胀的交联聚合物组成，插入皮肤后，水凝胶微针膨胀吸水，可作为提取细胞间质液的一种方法。在经皮给药系统中，除将药物加入基质溶液中之外，还可以将药物以储层的形式放在水凝胶微针之上，水凝胶微针吸水溶胀后将药物溶解至水凝胶体系中，然后通过疏松的孔径进入机体，以实现药物的经皮传递。与其他类别的微针相比，水凝胶微针可通过设置储库的方式提高微针的载药量。但也存在将疏松的水凝胶移除后留下的微孔过大，恢复时间较长，容易感染等问题。目前，中药水凝胶微针的应用实例见表 3。

表 3 中药水凝胶微针的应用

Table 3 Application of traditional Chinese medicine hydrogel microneedles

中药	有效成分	辅料	制备方法	应用	文献
豆腐柴、积雪草	积雪草酸	豆腐柴汁液、植物灰	真空法	治愈伤口	46
积雪草	积雪草酸	甲基丙烯酸酯明胶、2-羟基-2-甲基苯丙酮 (光引发剂)	离心法、紫外线固化	创面修复	47
茜草藤	茜草藤提取物	丙烯酸明胶、光引发剂 2959	真空法紫外光固化	治疗轮状病毒感染	48

4.1 皮肤修复

Chi 等^[46]将积雪草与豆腐柴利用传统制备卤水豆腐时豆腐固化的原理采用植物灰制备了一种水凝胶微针，具有清热、解毒、消肿、止血等药用功效，对伤口的治愈有很好的效果。该团队同样以积雪草为原料制备了一款用于创面修复的中药微针贴片，以甲基丙烯酸酯明胶为高分子材料，同时加入光引发剂 2-羟基-2-甲基苯丙酮，利用紫外线固化增强微针的机械强度^[47]。

4.2 治疗 RNA 病毒感染

轮状病毒是一种 RNA 病毒。茜草藤提取物是治疗轮状病毒感染的有效药物。孙源源^[48]将茜草藤提取物与丙烯酸明胶、光引发剂 2959 溶解后倒入模具，利用紫外线固化形成成型的水凝胶微针。结果显示，丙烯酸明胶是一种良好的水凝胶材料，所制备的微针具有很强的机械强度。

水凝胶微针以交联聚合物为基质，将基质溶液以真空法、离心法等载入模具中，然后高温交联，干燥后脱模即得。分为载药水凝胶微针与储库水凝胶微针，载药水凝胶微针与可溶性微针类似，但具

有吸水膨胀的特性，可吸收间质液后扩张通道，使药物顺利进入机体。储库型水凝胶将含药储库置于基质水凝胶之上，通过疏松的孔道将药物输送至机体。积雪草酸、茜草藤提取物具有治愈伤口，修复创面的疗效，通过与交联聚合物光引发剂交联光固化后，可制成具有一定机械强度的水凝胶微针，充分发挥其疗效。同时，水凝胶微针本身具有控释缓释的优势，在以后研究中，可将药物与水凝胶微针相结合，以达到控释与缓释的目的。

5 中空微针

中空微针是指内部为空心结构的微针，类似于皮下注射，药物通过空心结构所形成的微通道穿过角质层，达到促进药物经皮渗透的作用。与皮下注射相比，可以增加患者的顺应性，减少患者对针头的恐惧，但制作成本较高，需要较高的技术支持。

梁海亚等^[49]在一项研究中提到一种水凝胶空心微针，微针针体为水凝胶材质，圆锥形，中间呈空心状，微针长度为 100~300 μm，此微针连接一个中药封包，通过空心微针递送药物。更多负载中药的空心微针值得进一步的研究和探索。

空心微针在中药方面的应用较少，可能由于其较高的制备成本和较严格的技术要求，但如果能克服技术壁垒，空心微针不失为一种中药经皮给药的新途径，有待于未来学者的探索与开发。

新途径，有待于未来学者的探索与开发。

6 各类微针的比较

不同微针类型各有其优缺点，见表 4。

表 4 不同微针类别的优势与不足

Table 4 Advantages and disadvantages of different types of microneedles

微针类别	优势	劣势	处方工艺	实例	文献
固体微针	技术简单，在临床中应用较广；与其他微针相比，载药量高；穿刺能力较强	微孔扩张时间较短（2 h 内），无法持续给药；分 2 步给药，步骤较为繁琐；使用过的微针重复利用度低，易造成资源浪费	基质材料：硅、金属、陶瓷或不溶于水的高分子材料；微针制备方法：刻蚀工艺、机械切割	在固体微针处理下，秦艽复杂成分体系腹部皮肤给药 4 h 后接收液中药物含量与原液相似度达 90%，可极大地缩短透皮吸收的时滞，提高其生物利用度	17
涂层微针	涂层微针在疫苗接种方面具有独特优势，因为触发免疫反应所需的抗原剂量通常为纳克或微克级别；给药步骤简单	载药量小；涂层后可能影响微针锐度，进而影响穿刺皮肤的能力；微针无法重复利用，易造成资源的浪费	基质材料：金属或高分子材料；制备方法：浸涂法、气溶体喷射干燥法、喷涂法等	将涂有草乌甲素的涂层微针作用于豚鼠皮肤 5 或 15 min 后，草乌甲素的生物利用度可达 75%	24
可溶性微针	溶解速度可控，可保持长时间的药物释放；给药步骤简单；可减少材料的消耗、浪费	载药量有限；对角质层的穿刺能力较低	基质材料：可溶性高分子材料；制备方法：真空法、离心法、熔融法或铸浇法	青蒿素衍生物 HA 可溶性微针给药后，蒿甲醚的达峰时间为 (54.00 ± 3.74) h，与注射给药相比，可维持较长时间的血药浓度，可减少不良反应和给药次数	42
水凝胶微针	可通过设置储库的方式提高微针的载药量；溶解速度可控，可保持长时间的药物释放；给药步骤简单	疏松膨胀的水凝胶移除后留下的微孔过大，恢复时间较长，容易感染；对角质层穿刺能力较低	基质材料：可膨胀的交联聚合物；微针制备方法：真空法、离心法而后交联；储库制备方法：冻干法等	积雪草水凝胶微针可促进新生胶原和新生血管的形成，能够有效地促进创面修复	47
中空微针	与皮下注射相比，增加患者的顺应性，减少患者对针头的恐惧	制作成本较高；需要较高的技术支持	基质材料：硅、金属、陶瓷或不溶于水的高分子材料；制备方法：光刻技术等	将中药封包与水凝胶中空微针相结合，可发挥传统中药与现代微针技术的优势	49

7 结语

微针逐渐在中药制剂中崭露头角，在风湿、类风湿性关节炎、自身免疫、各类皮肤疾病，以及抗癌、抗炎领域应用颇多，研究人员也在不断开拓其应用领域。除经皮给药外，中药微针还可通过黏膜给药，黏膜给药微针多见于眼用微针和肠溶微针。如 Jiang 等^[8]研制了一款毛果芸香碱涂层微针，该微针以微创方式通过巩膜和角膜途径将药物输送至眼睛，以缓解或消除青光眼症状。药物涂层在插入后 30 s 内迅速溶解。同时，微针插入没有引起炎症反应。这种微创通路可避免眼内注射或全身给药引起

的并发症。是一种较为理想的黏膜给药途径。

微针可与许多制剂联合应用，如固体微针中，可与微乳剂、纳米粒、NLCs、水凝胶贴剂、乳膏等联合应用。可溶性微针中，可与脂质体、脂质纳米粒、纳米混悬剂、聚乳酸-羟基乙酸共聚物微球、胶束等制备成复合制剂，可改善药物本身的缺陷，如不良反应大、水溶性差等，或提高药物的生物利用度，延长给药时间，保持稳定的血药浓度。

微针与中药结合的总的设计思路是通过物理手段帮助中药透过角质层，增强中药的皮肤渗透性，提高药物的生物利用度。结果表明，大部分微针都

具有良好的机械性能,部分未能达到预期效果的可溶性微针也可视情况在基质中加入光引发剂,在紫外线下固化,改善其机械性能。在抗炎、镇痛、美白、祛斑等方面都比普通中药经皮制剂有更好的渗透作用,所制备的微针均具有良好的释药性能,可以达到预期的血药浓度,使传统中药中受经皮吸收困扰的药物发挥更好的疗效,或可以避免中药其他制剂的缺陷,如降低中药的不良不良反应等。

微针制剂仍然具有许多有待改进的空间,如除固体微针和储层型水凝胶微针外,大多数微针类型存在载药量低的问题,不适合需要大剂量给药的药物;由于微针需要穿刺皮肤,可能会带来真菌或细菌感染,使本来阻挡在角质层之外的有害物质更易进入机体;微针缺乏一套更加系统、完善的表征体系,使微针在一定程度上存在“良莠不齐”的现象。面对这些问题,应该继续开发新的微针思路。在现有制剂研究中也出现了许多前沿性的思路,如将微针与 3D 打印技术相结合,加入温敏、pH 值敏感的高分子材料,或监控测量微针制备及给药过程中的微生物数量,为中药微针的制剂研究注入活力和应用前景。目前在疫苗和胰岛素等方面微针的工业化程度较高,如何将中药微针与现有的工业体系相结合,使中药微针更广泛地应用是今后中药微针制剂研究的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brown M B, Williams A C. *The Art and Science of Dermal Formulation Development* [M]. Florida: CRC Press, 2019: 248.
- [2] Lhernould M S, Deleers M, Delchambre A. Hollow polymer microneedles array resistance and insertion tests [J]. *Int J Pharm*, 2015, 480(1/2): 152-157.
- [3] Yin K, Smith A G. Nuclear receptor function in skin health and disease: Therapeutic opportunities in the orphan and adopted receptor classes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(20): 3789-3800.
- [4] Calcutt J J, Roberts M S, Anissimov Y G. Modeling drug transport within the viable skin - a review [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(1): 105-119.
- [5] Yang D, Chen M, Sun Y, et al. Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases [J]. *Acta Biomater*, 2021, 121: 119-133.
- [6] 王云, 张永萍, 徐剑, 等. 物理促渗技术在中药经皮给药系统中的研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(6): 84-87.
- [7] Bhatnagar S, Dave K, Venuganti V V K. Microneedles in the clinic [J]. *J Control Release*, 2017, 260: 164-182.
- [8] Jiang J, Gill H S, Ghate D, et al. Coated microneedles for drug delivery to the eye [J]. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(9): 4038-4043.
- [9] Rzhetskiy A S, Singh T R R, Donnelly R F, et al. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues [J]. *J Control Release*, 2018, 270: 184-202.
- [10] 陈洋. 涂层高分子微针的研究与应用 [D]. 北京: 北京化工大学, 2017.
- [11] Li W Z, Huo M R, Zhou J P, et al. Super-short solid silicon microneedles for transdermal drug delivery applications [J]. *Int J Pharm*, 2010, 389(1/2): 122-129.
- [12] 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.
- [13] Zhang Y T, Hu H M, Jing Q, et al. Improved biosafety and transdermal delivery of aconitine via diethylene glycol monoethyl ether-mediated microemulsion assisted with microneedles [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 163.
- [14] Guo T, Zhang Y T, Li Z, et al. Microneedle-mediated transdermal delivery of nanostructured lipid carriers for alkaloids from *Aconitum sinomontanum* [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(8): 1541-1551.
- [15] 甄小龙, 刘婷, 杨文婧, 等. 青藤碱水凝胶贴剂的微针经皮给药的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 892-896.
- [16] 陈贵, 徐坤, 豆婧婧, 等. 微针条件下雷公藤甲素不同剂型对类风湿性关节炎大鼠皮肤损伤的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(6): 435-438.
- [17] 豆婧婧, 闫菁华, 徐坤, 等. 微针条件下秦艽复杂成分体系的透皮给药研究 [J]. 药学学报, 2011, 46(9): 1137-1143.
- [18] 王雪艳, 黄艳萍, 杨莹, 等. 两种促渗方式对虫草素的透皮影响的实验研究 [J]. 中国医疗美容, 2018, 8(9): 84-87.
- [19] 张玮. 基于微针给药的靶向黑素细胞抗色素沉着纳米粒的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- [20] 茅婧怡, 张娟娟, 穆耶赛尔·麦提力, 等. 滚轮微针技术对黄柏提取物乳膏中盐酸小檗碱经皮渗透的促进作用 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(7): 713-715.
- [21] 黄泽春, 晏丹, 李慧, 等. 微针诱导、敷中药膜联合海普林软膏按摩治疗面部色素沉着斑相关影响因素分析 [J]. 中国美容医学, 2010, 19(12): 1864-1865.
- [22] 甘国锋, 刘薇薇. 一种中药复方制剂的微针透皮给药系统: 中国, CN104367940A [P]. 2015-02-25.
- [23] Yuan C L, Wang X L. Isolation of active substances and bioactivity of *Aconitum sinomontanum* Nakai [J]. *Nat Prod*

- Res, 2012, 26(22): 2099-2102.
- [24] 齐念民, 穆玉彬, 李巍巍, 等. 镇痛消炎类药物及镇痛消炎类药物微针透皮给药方法: 中国, CN102406640A [P]. 2012-04-11.
- [25] Shakya A K, Ingrole R S J, Joshi G, *et al.* Microneedles coated with peanut allergen enable desensitization of peanut sensitized mice [J]. *J Control Release*, 2019, 314: 38-47.
- [26] 董汛, 丁江生, 王京昆, 等. 一种草乌甲素可溶解微针贴片及其制备方法: 中国, CN11156887A [P]. 2020-08-25.
- [27] 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.
- [28] 李锐婷, 李丽云, 孙文强, 等. HPLC 法测定可溶性微针中草乌甲素的含量 [J]. 云南化工, 2021, 48(2): 73-76.
- [29] 陈志伟. 虎杖苷可溶微针经皮给药系统的研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [30] 汪云霞, 宋信莉, 陈欢欢, 等. 马钱子碱双层聚合物可溶性微针的制备及其在不同载药方式下的体外经皮渗透性研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(17): 2112-2118.
- [31] 宋信莉, 刘文, 冯果, 等. 一种马钱子碱可溶性微针、制备方法及其检测方法和应用: 中国, CN109884223A [P]. 2019-06-14.
- [32] 王丽娟, 车珂科, 刘艳. 一种外用的雷公藤甲素透皮微针贴片产品的制备方法: 中国, CN111568854A [P]. 2020-08-25.
- [33] 应晓英, 冯幸福, 高建青, 等. 一种基于囊泡载体的红景天苷经皮美白制剂及其制备方法和应用: 中国, CN111297806A [P]. 2020-06-19.
- [34] 陈彦彪, 唐骢, 陈家骊, 等. 一种可溶性修复疤痕微针及其制备方法: 中国, CN108210434A [P]. 2018-06-29.
- [35] 魏元刚, 杨永安, 钟慧, 等. 一种可溶性紫草素微针贴片及其制备方法: 中国, CN108721204A [P]. 2018-11-02.
- [36] 黄山, 王宏磊, 李斌, 等. 一种治疗黄褐斑的可溶性微针贴及其制备方法: 中国, CN111956697A [P]. 2020-11-20.
- [37] 王淑玲, 高建华, 李欣岳, 等. 铁皮石斛多糖-透明质酸可溶性微针及其制备方法: 中国, CN112274447A [P]. 2021-01-29.
- [38] Cheng Z, Lin H, Wang Z, *et al.* Preparation and characterization of dissolving hyaluronic acid composite microneedles loaded micelles for delivery of curcumin [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(5): 1520-1530.
- [39] Park S Y, Lee H U, Lee Y C, *et al.* Wound healing potential of antibacterial microneedles loaded with green tea extracts [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 42: 757-762.
- [40] Hu L, Liao Z, Hu Q, *et al.* Novel Bletilla striata polysaccharide microneedles: Fabrication, characterization, and *in vitro* transcutaneous drug delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 117: 928-936.
- [41] 梁诗敏. 温通膏方微针贴剂的制备与体外透皮性能研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [42] 高云华, 李春, 徐百, 等. 一种青蒿素衍生物的皮内给药微针制剂的制备方法: 中国, CN104382884A [P]. 2015-03-04.
- [43] 薛宁, 孙霞, 王伟, 等. 一种治疗带状疱疹后遗神经痛的微针矩阵贴片: 中国, CN110292605A [P]. 2019-10-01.
- [44] 张学柏. 黄芪/淫羊藿多糖微针制备及免疫效果分析 [J]. 中国食品工业, 2021(7): 98-101.
- [45] Amer R I, El-Osaily G H, Bakr R O, *et al.* Characterization and pharmacological evaluation of anti-cellulite herbal product(s) encapsulated in 3D-fabricated polymeric microneedles [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6316.
- [46] Chi J, Sun L, Cai L, *et al.* Chinese herb microneedle patch for wound healing [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3507-3514.
- [47] 赵远锦, 池俊杰, 邵长敏, 等. 一种用于创面修复的中药微针贴片及其制备方法: 中国, CN112190397A [P]. 2021-01-08.
- [48] 孙源源. 茜草藤提取物体外抗轮状病毒研究及新剂型应用 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [49] 梁海亚, 邬浏欢, 周建平, 等. 一种中药封包: 中国, CN211024785U [P]. 2020-07-17.

[责任编辑 崔艳丽]