

中药经皮给药可溶性微针的研究进展与展望

郭芝萍, 瞿佳意#, 谢鑫琪, 温 乐, 陈荷淼, 吕佳东, 郑杭生*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311402

摘要: 可溶性微针 (dissolving microneedles, DMNs) 作为一种新型经皮给药技术, 能够通过微米级针体暂时性穿透皮肤角质层, 实现药物的高效递送, 兼具微创、无痛、生物相容性好及患者依从性高等优势。随着材料科学与制剂工程的发展, DMNs 在中药经皮递送中的研究日益深入, 为突破传统中药外用制剂透皮效率低、作用不稳定等瓶颈提供了新的技术路径。系统综述了中药经皮给药载体的演变及可溶性微针的发展基础, 重点阐述 DMNs 的结构类型、递药机制与常用制备方法, 并总结其在皮肤病、炎症性疾病、类风湿性关节炎、脱发、美容及疼痛治疗等领域中的研究进展。最后分析了当前 DMNs 发展中存在的技术挑战, 并展望了其未来在中药现代化及精准递送中的应用前景, 为中药经皮给药微针系统的设计优化与研究提供参考。

关键词: 可溶性微针; 中药经皮给药; 微针制备; 递药机制; 美容

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)10-3995-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.027

Research progress and prospects of dissolving microneedles for transdermal delivery of traditional Chinese medicine

GUO Zhiping, QU Jiayi, XIE Xinqi, WEN Le, CHEN Hemiao, LYU Jiadong, ZHENG Hangsheng

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China

Abstract: Dissolving microneedles (DMNs), as an emerging transdermal drug delivery technology, can transiently penetrate the stratum corneum through micron-scale needle arrays to achieve efficient drug delivery, featuring minimal invasiveness, painless administration, good biocompatibility, and high patient compliance. With advances in materials science and pharmaceutical engineering, increasing attention has been paid to the application of DMNs in transdermal delivery of traditional Chinese medicine (TCM), providing a novel strategy to overcome the limitations of conventional topical TCM formulations, such as low permeation efficiency and unstable therapeutic effects. This review systematically summarizes the evolution of carriers for transdermal TCM delivery and the developmental basis of dissolving microneedles, with emphasis on the structural types, drug delivery mechanisms, and commonly used fabrication methods of DMNs. In addition, recent research progress on the application of DMNs in the treatment of skin diseases, inflammatory disorders, rheumatoid arthritis, alopecia, cosmetic therapy, and pain management is reviewed. Finally, the current technical challenges associated with DMNs are discussed, and their future prospects in TCM modernization and precision delivery are highlighted. This review aims to provide references for the design optimization and further research of microneedle-based transdermal delivery systems for TCM.

Key words: dissolving microneedles; transdermal delivery of traditional Chinese medicine; microneedle fabrication; drug delivery mechanisms; cosmetology

经皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 通常指通过皮肤将药物递送至体循环, 从而产生系统性治疗作用的一类非侵入性药物

递送平台。然而, 在某些临床应用中, 尤其是中药贴敷治疗、炎症干预等领域, 该系统亦被用于靶向局部组织, 以实现非系统性药效, 因而被广泛视为

收稿日期: 2025-12-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174096); 浙江省新苗人才计划项目 (2024R410A037)

作者简介: 郭芝萍, 本科生, 研究方向为中药经皮吸收新剂型及其体内过程。E-mail: 3147642278@qq.com

#共同第一作者: 瞿佳意, 本科生, 研究方向为中药经皮吸收新剂型及其体内过程。E-mail: 1768665927@qq.com

*通信作者: 郑杭生, 教授, 硕士生导师, 从事中药经皮吸收新剂型及其体内过程研究。E-mail: hs-zheng@163.com

继口服与注射之后的第3大主要给药途径。在这一背景下,中药经皮给药因其独特的复方属性和经络理论支撑,在现代药剂学和传统中医药结合的研究中展现出重要价值。通过适宜的方法和基质将中药制成外用制剂,药物不仅可透过皮肤屏障进入体循环以发挥全身作用,亦可在局部组织形成药物蓄积实现直接治疗,或借助经穴刺激激发经络传导机制,协同增强局部或整体药效^[1]。这一给药方式具有多方面优势:可规避胃肠道酶降解及肝脏首过效应,维持稳定的血药水平或实现局部高浓度蓄积,从而提高疗效、降低不良反应。同时,其用给频率低、患者依从性高且操作简便,尤其适用于慢性疾病的长期管理与不宜口服人群,因此逐渐成为国内外药物递送系统研究的热点方向^[2]。然而,皮肤角质层作为天然屏障极大限制了药物,尤其是中药中大分子与亲水性成分的透皮吸收,导致传统中药经皮给药系统生物利用度偏低、疗效稳定性与个体间一致性受到影响。

为克服皮肤角质层这一主要屏障,提高中药活性成分的透皮效率,传统经皮制剂多通过添加如冰片、薄荷脑等促渗剂,或采用膏药、油脂等封闭性基质以增强药物渗透。近年来,随着多学科交叉技术的发展,现代研究逐步引入多种物理、化学及药剂学策略以提升透皮效率:其中,物理手段包括离子导入、电穿孔、热消融与超声空化等;化学手段则以促渗剂的优化为主;而在药剂学层面,微针技术及脂质体、传递体、醇质体、微乳、液晶等新型纳米载体系统的开发,为中药经皮递送提供了新的突破口。在众多经皮递送增强技术中,微针因兼具透皮给药与皮下注射的优势而受到广泛关注,具有微创、无痛、高依从性及稳定释药速率等特点^[3]。然而,传统固体微针与空心微针仍存在如材料残留、穿刺伤害及感染风险等问题。相较之下,可溶性微针(dissolving microneedles, DMNs)具备良好的生物相容性、可降解性及无需移除的使用便捷性,同时具备较高的药物递送效率,已成为当前微针技术发展的研究重点。现有微针综述多聚焦于单一疾病或材料体系,而针对中药经皮递送中DMNs在材料来源、递药机制及多适应证应用方面的系统总结仍较为缺乏。基于此,本文从中药递药特性出发,系统梳理中药经皮递送中DMNs的研究进展,重点综述其类型、材料、制备工艺及应用情况,并分析相关技术挑战与未来发展方向。

1 中药经皮给药载体的演变与微针递药基础

中药经皮给药作为中医外治的重要组成部分,具有悠久的历史与广泛的临床应用基础。早在先秦至东汉时期,《黄帝内经》《神农本草经》《伤寒杂病论》等医学经典便已记载了中药外用治疗疾病的方法,奠定了其理论与实践的基础。至魏晋隋唐时期,经皮外治技术逐渐活跃并取得突破。如东晋葛洪在《肘后备急方》中记载以狂犬脑浆外敷伤口治疗狂犬病,南齐龚庆宣则在《外台秘要方》卷三十六中记载使用水银膏治疗皮肤病,标志着外用疗法逐步走向系统化发展。宋代随着官方医籍整理与药局制度建立,外治技术进一步规范。《太平圣惠方》《圣济总录》等典籍系统收载大量贴敷、膏剂与外用散剂方药,《太平惠民和剂局方》推动了外用成药的标准化生产与推广,使经皮给药剂型由经验应用迈向规范化与规模化。元代医家在外科与疮疡治疗中延续并深化局部外治理念。至明清时期,《急救广生集》与首部系统论述外治技术的《理瀹骈文》问世,中药经皮给药理论与制剂体系趋于成熟。值得注意的是,古代外科文献中早已有“刺后敷药/外涂,并借针孔导药入内”的治疗思路,这在某种程度上与现代微针促渗原理不谋而合。如《千金要方》中云:“刺,令血出,去血敷药,药气得入针孔中”;《证治准绳》亦载:“刺了即敷药”“药气入针孔佳”。这一古代经皮导药理念从早期针刺与外敷结合的实践中萌芽,启示了现代经皮增强技术与中药外治理念的深度融合。

随着理论的演进与技术的发展,中药经皮给药的载体形式也经历了从传统到现代的持续革新。传统制剂以膏药、敷剂、涂剂、洗剂等为主,强调局部作用;现代药剂学的引入则催生出涂膜剂、凝胶贴膏、喷雾剂等新型经皮制剂,显著改善了给药的剂量控制、吸收效率及使用便捷性。近年来,作为提升中药经皮递送效率的关键路径,载体系统的创新受到广泛关注。合适的药物载体不仅能调控药物释放速率,还可优化药物在皮肤中的扩散、渗透及蓄积行为,进而在皮肤角质层或皮下形成“药物储库”,实现持续局部释放或穿透皮肤屏障进入体循环发挥系统性作用^[4]。其中,微米/纳米级药物递送系统因其粒径小、比表面积大、表面可修饰性强等特性,在增强皮肤穿透、提高局部滞留和实现靶向输送方面展现出显著优势,逐渐成为经皮给药领域的研究热点^[5]。

随着新型药物递送策略的不断发展,微针技术作为一种融合物理学与药剂学优势的经皮给药手段应运而生。该技术通过在皮肤表面形成多个微米级微通道,能够有效穿透角质层屏障^[6],在保持无创或微创特点的同时,显著提高药物的皮肤穿透率。相较传统经皮贴片系统,微针具备更高的递药效率;与注射途径相比,又可规避疼痛与潜在感染风险,从而大幅提升患者依从性^[6-7]。此外,微针制备工艺相对简单,具备良好的规模化生产潜力。作为一种高效的物理增强型经皮递药平台,微针系统尤其适用于相对分子质量较大或亲水性较强的药物,如蛋白质、多肽、疫苗及中药活性成分等^[8]。目前,微针技术已成为经皮递药领域的研究前沿,在传染病防控、慢性病管理及中药现代化应用等方向展现出广阔的发展前景。

为克服硅基与金属微针在应用中存在的断裂与材料残留、局部炎症或组织损伤风险,及释药速率难以精准调控等问题,研究者开发了DMNs这一新型递药系统。DMNs通常采用生物相容性良好且具有可溶解或可降解特性的聚合物材料构建。快速溶解型基质多选用透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)、羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)等亲水性高分子;而在缓释或长效型体系中,则常采用聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]、聚己内酯及其共聚物等可生物降解聚酯材料。此外,壳聚糖、明胶和丝素蛋白等天然高分子材料亦因其良好生物安全性而被广泛应用^[9-11]。不同材料的溶解或降解行为差异,为后续实现快速释放、缓释或长效递送提供了结构基础。此外,聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素等水溶性高分子材料虽不具生物可降解性,但因成型性与溶解性能优良,常与可降解材料复配以增强微针的力学强度与载药性能。需要指出的是,部分材料如CMC-Na在高剂量注射或长期滞留条件下,可能诱发局部肉芽肿、慢性炎症或轻度纤维化等反应^[12]。然而,该类风险与剂量、给药途径及材料滞留时间密切相关。相较注射制剂,DMNs体系中CMC-Na多作为快速溶解的辅料,局部暴露时间短、剂量低,其安全性不宜简单类比为注射情境。未来仍需通过系统的剂量-反应与组织病理学研究,明确其在经皮微针体系中的安全边界。为进一步提升DMNs性能,常采用聚合物复配、功能辅料引入及微结构优

化等策略,以增强机械强度、稳定载药并实现可控释放^[13]。近年来,源自中药的天然多糖逐渐成为新型基质材料,如岩藻多糖^[14]、桃胶多糖^[15]、白及多糖^[16]等,均表现出良好的成膜性与生物相容性。此外,麦芽糖等天然小分子糖类材料^[17]也被用于微针构建,拓展了可溶性基质的材料体系。在作用机制上,DMNs可在刺入皮肤并穿透角质层后,迅速或按需逐层溶解,从而实现高效药物释放^[18]。其“插入即释”、无需移除的特点,使其兼具操作简便与生物安全性优势,同时具备载药量大、无残留、释药速率可调及成本相对较低等特点,已广泛用于药物递送及疫苗接种等领域^[19-21]。在此基础上,随着肿瘤免疫治疗的发展,DMNs在免疫调节药物经皮递送方面亦显示出重要应用潜力^[22]。尽管如此,DMNs在临床转化中仍面临结构设计与应用性能方面的挑战:一方面,微针针尖需具备足以穿刺角质层的力学强度,而基座则需具备柔性以适应皮肤曲面并有效传导外力;另一方面,若微针插入不足或定位不准确,将影响药物释放效率并造成资源浪费^[23]。因此,未来DMNs系统的优化仍需材料设计、结构工程与制备工艺之间实现多因素协同,以提升其给药的安全性、可靠性与临床适用性。

2 DMNs的分类与递药机制

DMNs可根据其药物释放机制与递送策略进行分类,主要包括即时释放型微针、基质调释型微针(包括缓释和控释系统)及纳/微米载体复合型微针系统(可按需设计成缓释、靶向递送和长效递药系统)3类,见图1。通过结构设计和材料选择的差异,这些微针系统能够分别实现药物的快速起效、持续释放或靶向精准输送,在满足不同治疗需求方面展现出高度的灵活性和临床潜力。

2.1 即时释放型微针

即时释放型微针是指刺入皮肤后可快速溶解并立即释放药物的一类微针系统^[24]。其工作原理为微针通过机械穿刺形成微米级通道,突破角质层屏障,使药物在极短时间内释放至皮肤组织,并经真皮层毛细血管网络迅速吸收,进入体循环以发挥局部或系统治疗作用^[24]。该类型微针多采用具有良好溶解性与机械强度的水溶性高分子材料制成,常见结构形态包括锥形、锥柱形和锥桶形等。材料与结构的协同设计旨在保证穿透性的同时,实现快速溶解与药物释放。此类微针制备工艺相对简单,释药迅速、效应快速,尤其适用于对药物起效时间有

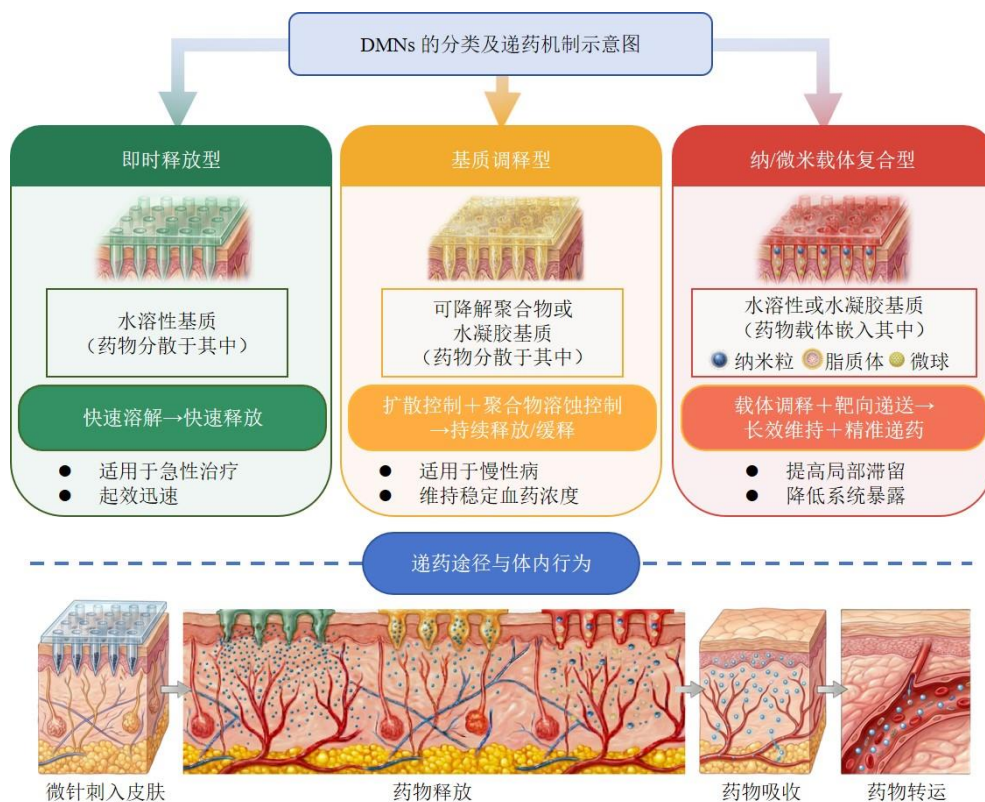


图 1 DMNs 的分类及递药机制示意图

Fig. 1 Classification and drug delivery mechanisms of DMNs

严格要求的场景，如急性疼痛缓解、过敏反应处理及快速免疫激发等。其优势在于操作便捷、无残留、使用安全，近年来已成为多种紧急用药和疫苗接种研究中的核心平台之一。

2.2 基质调释型微针

基质调释型微针通过优化微针基质材料的组成、结构及交联方式，实现对药物释放速率的精确调控。其中，凝胶控释微针是典型代表，其机制依赖于水凝胶聚合物在吸收组织液后形成三维溶胀网络，从而调控药物的扩散行为。微针刺入皮肤后，药物在水凝胶基质中缓慢释放，实现延时递送^[25]。某些凝胶微针还具备对温度、pH 或酶等刺激响应功能，具有按需释放潜力^[25]。通过调节凝胶的组成比例、交联密度及孔隙结构等微观结构参数，可灵活调节释药速率与持续时间，以适应不同疾病的治疗需求^[26]。因此，该类微针特别适用于慢性疾病管理、激素替代疗法等需稳定缓释的治疗场景^[25-26]。尽管水凝胶微针具有良好的控释性能与生物相容性，其较强亲水性和高含水率亦增加了微生物污染风险，在制备与储存过程中需严格控制无菌条件，以保障其应用安全性。

常用于制备此类微针的材料包括透明质酸、聚乳酸、PLGA、丝素蛋白等具良好生物相容性和可生物降解性的聚合物；同时也常与如聚乙二醇、PVP 等高分子材料复配使用，以提升微针的机械强度和控释性能^[27-32]。这类系统的释药行为多遵循一级释放动力学，即刺入皮肤初期出现较快释放（偶伴突释现象），随后释放速率逐渐减缓。该动力学过程通常由药物在基质中的扩散行为及聚合物基质的溶胀与溶蚀过程共同决定^[33-34]。通过调控聚合物浓度、交联程度、针体几何参数等关键工艺变量，可进一步延长药物释放时间，实现精准、持久的皮肤递药效应，为多种疾病提供稳定、长效的治疗支持。

2.3 纳/微米载体复合微针

纳/微米载体复合微针是将脂质体、纳米粒、微球、微囊等多功能递药系统与微针技术相结合的复合型平台，旨在实现更高效、精准的药物递送。根据其药物释放和靶向性能的不同，可进一步细分为缓释型、靶向递药型和长效递药型 3 种典型类型。

2.3.1 缓释型纳/微米载体复合 DMNs 该类微针通过在微针结构中嵌入纳米或微米级缓释载体，实现药物的稳定封装与持续释放。一方面，这种结构

设计显著提升了药物的封装效率与理化稳定性,并能改善亲水性差或不稳定药物的溶解性与生物利用率;另一方面,通过调控载体的粒径、组成、表面修饰等参数,可实现对释放行为的精准调节^[16,35]。微针可以微创、无痛的方式将载体直接输送至皮肤真皮层,有效增强其经皮渗透能力,药物随后从载体中缓慢释放,尤其适用于蛋白质、多肽、核酸等大分子药物的缓释递送。

2.3.2 靶向递药型纳米载体微针 在缓释基础上进一步引入靶向递药策略,靶向型纳米载体微针通过在纳米颗粒表面修饰特异性配体(如抗体、寡糖或多肽),实现对特定细胞或病灶区域的主动识别与富集。通过微针在皮肤形成的微通道,这类载体可直接穿透皮肤屏障并精准递送至目标组织^[36],该策略在增强药物透皮效率和稳定性的同时,实现了控释与靶向治疗的协同作用^[36-40]。纳米载体的靶向识别功能可提高病灶部位的药物富集程度,同时减少系统性暴露,从而在增强治疗效果的同时降低不良反应风险,提升整体用药的安全性与有效性,特别适用于肿瘤、炎症性疾病及神经退行性病变等对靶向性要求高的临床场景。

2.3.3 长效递药型纳/微米载体复合微针 该类微针通过在微针结构中引入具有缓控释性能的载体(如 PLGA 微球、纳米囊泡等),可实现药物在体内的长时间稳定释放。常用载体材料以可控降解的合成高分子为主,如聚乳酸、PLGA、聚己内酯及其共聚物等,其降解速率可调,从而实现药物释放周期的精确控制。与一般缓释型系统主要依赖基质扩散或短期降解不同,长效型微针通常采用可分离针体设计或慢降解聚酯材料(如 PLGA、聚己内酯等)构建皮下药物储库,通过降解控制或近零级释放机制实现周至月级别的持续给药,适用于需长期维持稳定血药浓度的慢性疾病管理。微针刺入皮肤后,载体在组织液中逐步降解,药物缓慢释放至局部组织或进入体循环,持续维持治疗所需浓度,且几乎无疼痛感^[41]。此类系统尤其适合用于激素避孕、慢性疼痛、精神疾病及代谢性疾病等需长期用药的应用场景,可显著减少给药频率,提高患者依从性和生活质量。

近年来,随着生物材料学与智能药物递送技术的发展,刺激响应型 DMNs 逐渐成为研究热点^[14]。2024 年以来,多项研究围绕炎症微环境中活性氧、pH 变化及酶表达异常等特征,构建可按需释放的

智能微针系统。这类系统可在特定病理条件下触发载药基质降解或纳米载体解聚,从而实现精准释放与局部靶向调控^[25]。相较传统缓释体系,响应型 DMNs 更符合精准医学理念^[42]。这些发展为中药复杂多组分体系的经皮递送提供了更具灵活性的技术支撑。

3 DMNs 的制备方法

微针的制备工艺对其递药性能与临床应用效果具有重要影响。制备参数不仅决定微针的结构完整性与力学性能,还影响针体形貌、孔隙结构及药物在基质中的分布状态,进而调控药物的穿透效率与释放行为。同时,制备过程对药物结构完整性、化学稳定性及生物学活性的维持同样至关重要,尤其对于热敏性、生物活性或易降解成分而言,不当的工艺参数可能导致药物失活或结构破坏,从而影响制剂质量与治疗效果。因此,在制备过程中需综合考量药物的理化性质(如溶解性、热稳定性和化学稳定性)、工艺条件(如温度、湿度与光照)、材料特性及微针结构设计等因素,并据此优化制备方法,以在确保微针结构完整性与力学性能的同时,实现药物活性维持与释放行为的可控调节^[43]。

当前 DMNs 常用的制备技术包括微模塑法、浇注法、液滴吹风法与 3D 打印法等^[43-45]。其中,微模塑法因操作条件温和、工艺成熟且适用范围广,已成为应用最为广泛的制备方法之一^[46-48]。该技术通常将药物与高分子材料混合后注入微针模具,通过自然干燥或外力辅助成型,有效降低了对热敏性药物的破坏。根据载药与驱动机制不同,微模塑法又可细分为真空入模法、离心入模法与超声入模法,各具工艺优势与适用场景。该方法通常将药物与高分子基质均匀混合后注入微针模具,通过自然干燥或外力辅助实现成型,有助于降低热敏性或生物活性成分在加工过程中的失活风险。根据填充驱动机制的不同,微模塑法可进一步细分为真空入模法、离心入模法和超声入模法,各具成型特点与适用情境^[46,49]。此外,除成型驱动机制外,微针体系还可根据药物在结构中的分布形式进行不同的装载设计。如药物可主要分布于针体部分或背衬层,实现“针体载药”或“背衬载药”;亦可通过分层构建实现“分层载药”或均匀混合形成“整体均匀载药”;部分体系还采用表面包覆或内部嵌入的方式,以满足不同释放行为与靶向需求。不同装载策略与成型工艺的协同优化,是实现递药性能精准调控的重要基础。

3.1 真空入模法

真空入模法是 DMNs 制备中应用较为成熟的技术之一,其基本原理是通过施加负压促进基质溶液充分进入模具微腔,从而提高针体的致密性与结构完整性^[48]。该工艺通常包括3个步骤:(1)根据药物理化性质与载药需求配制均匀的基质溶液,并注入聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)等硅橡胶模具中;(2)将模具置于真空环境,在设定温度与负压条件下维持一定时间,使溶液充分填充模具微腔结构;(3)经固化成型后脱模,获得完整的微针阵列^[50-51]。真空环境有助于排除溶液中的气泡并减少微腔内空隙,从而提升成型均匀性与制剂质量。该方法操作相对简便、重复性良好,适用于多种药物与基质体系^[52]。已有研究显示,真空入模法制备的微针具有良好的力学性能与经皮递送能力。如徐莹莹等^[53]采用该技术构建了载中华眼镜蛇神经毒素(neurotoxins, NT)的DMNs(DMNs-NT),其针体机械强度良好,并显著提高了药物的经皮递送效率。廖朗坤等^[54]亦利用该法制备了载吡哌美辛羟丙基- β -环糊精包合物(indomethacin hydroxypropyl- β -cyclodextrin, IDM-HP- β -CD)的微针体系,其体外透皮速率及单位面积透过量均优于IDM-HP- β -CD溶液及IDM饱和溶液。然而,该方法仍存在一定局限。在干燥或固化过程中,部分药物可能发生向背衬层的迁移,导致针尖区域载药量降低,从而影响有效递送效率。为改善药物在针尖区域的富集程度,可通过优化干燥条件、调整基质黏度或采用分层成型策略等方式加以调控。

3.2 离心入模法

离心入模法是 DMNs 制备中常采用的成型技术之一,其原理是利用轴向离心力驱动高分子基质溶液进入模具微腔,同时排除溶液中的气泡,从而形成结构致密、尺寸均一的微针阵列^[48,55]。该工艺通常包括以下步骤:首先,将药物与适宜的高分子材料充分混合,制备均匀的针体基质溶液;随后将溶液注入以PDMS为代表的硅橡胶模具中,通过离心促使溶液充分填充针尖微腔结构并实现脱气处理。之后采用类似方法制备背衬层溶液并再次离心,以确保整体结构填充完整。经干燥固化后脱模,即可获得成型稳定的DMNs^[56-58]。相关研究表明,离心入模法制备的微针具有良好的形貌一致性与力学性能。胡清越等^[56]利用该法构建了载分心木水提物冻干粉的微针体系,所得微针阵列排列规整、

针体完整,具备良好的皮肤穿透能力,并有效提高了药物的经皮渗透效率。夏爱晓等^[59]同样采用离心法制备了DMNs-NT,针体由硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)与PVP构成,背衬层采用CMC。所制微针呈四棱锥形,表面光滑均匀,针间差异较小,表现出良好的结构稳定性、机械强度及经皮递送性能。

3.3 3D 打印法

3D打印法是近年来用于DMNs制备的精密成型技术,其基本原理是利用高分辨率增材制造技术逐层固化光敏树脂或其他打印材料,直接构建微针结构或制备高精度微针模具,从而实现传统模塑工艺难以达到的复杂几何结构设计及药物空间分布的精准调控。其典型流程为(1)利用计算机辅助设计软件建立微针三维模型,并通过3D打印机制备微针阳模;(2)将脱气后的PDMS浇注于阳模表面,经固化与分离后获得PDMS阴模;之后将针体基质溶液注入阴模,进行负压或离心除泡并干燥成型;(3)添加背衬层溶液,完成除泡、固化与脱模,即得到所需DMNs^[60]。杨元珂等^[61]基于3D打印技术制备了载盐酸右美托咪定的微针体系。所得微针呈规则四棱锥形,针体完整率高,力学强度足以穿透皮肤角质层,同时表现出良好的亲水性与结构一致性。

3.4 液滴吹风法

液滴吹风法是一种基于气流拉伸成型原理的微针制备技术。其核心机制在于利用高速、可控的干燥气流对液滴施加定向作用力,使液滴在拉伸变形的同时快速脱水固化,最终形成针状结构。其基本流程:(1)利用微量点样仪或液滴分配装置将针体基质溶液以微小液滴形式均匀分布于基底表面;(2)使上下2层基底接触,使对应液滴融合形成液柱,再通过分离上层基底实现液柱拉伸;(3)从侧方施加高速、均匀的干燥气流,在拉伸作用下促进液柱细化并快速蒸发溶剂;待结构固化后分离基底,即可在两侧基底上同时获得微针阵列。Kim等^[62]采用液滴吹风法制备了负载胰岛素的DMNs。所得微针形貌均匀、针体完整,具备良好的机械强度与皮肤穿透能力,且药物在储存期间保持稳定,实现了与皮下注射相当的递药效率及降血糖效果。

3.5 制备方法的中药体系适配性分析

上述4种DMNs制备方法在工艺原理、操作流程、设备要求及成型质量方面各有特点,这些工艺流程的差异直接决定了不同方法对药物体系的适

用性。然而，针对中药提取物这一复杂多成分体系，现有研究多集中于单一模型或单一参数优化，而对中药复方水提物、醇提物、多糖类等复杂体系的工

艺适配性研究仍相对较少，相关报道有待进一步丰富。为此，对4种方法在中药递送中的适配性进行系统对比，见表1。

表1 4种DMNs制备方法在中药体系中的适配性对比

Table 1 Comparison of adaptability of four DMNs fabrication methods in traditional Chinese medicine systems

制备方法	关键控制点	适配的中药体系类型	理化匹配机制	典型代表体系	技术优势	关键局限	当前研究成熟度
真空入模	真空度、填充时间	水提物、醇提物、热敏蛋白/多肽	温和干燥环境减少热降解；负压促进低黏度体系填充	DMNs-NT ^[53]	工艺成熟、设备要求低、适合热敏成分	干燥过程中可能发生药物迁移	应用最广
离心入模	离心转速、离心时间	多糖类、高黏度水提物、需针尖富集体系	离心力促进高黏体系填充与针尖富集	分心木水提物 DMNs ^[56]	针尖载药集中、成型均匀	离心参数对批次一致性影响较大	应用较广
3D打印	模型精度、光固化参数	需分层载药或梯度结构的复方体系	可定制结构参数，利于空间分布设计	盐酸右美托咪定微针 ^[61]	结构可控性高、适合复杂结构设计	光固化体系可能影响部分中药成分稳定性	研究较少
液滴吹风	液滴体积、气流速度	单成分、低黏度体系	气流拉伸成型，对流变学敏感	胰岛素 DMNs ^[62]	无模具、成型速度快	对流变学要求高，复方体系适配性不足	几乎空白

综合比较可见，微模塑类方法（真空入模法与离心入模法）在中药DMNs制备中应用最为广泛，其温和成型条件与成熟工艺体系更有利于复杂多组分中药提取物的稳定性维持与结构均一性控制，如微模塑法已用于分心木水提物DMNs的制备^[56]。相比之下，3D打印法虽在结构可定制与空间分布设计方面具有明显优势，但其在中药体系中的工艺适配性与材料相容性仍需进一步验证。液滴吹风法目前主要停留在单成分体系验证阶段，在复方或高黏度中药体系中的应用研究尚处空白。未来，围绕中药多组分体系的流变学特性与成型行为开展系统适配性研究，将成为推动中药DMNs产业化的重要方向。

4 DMNs的应用

微针技术通过在皮肤上形成微通道，显著提升药物的经皮渗透效率与生物利用度，从而实现更高效、安全的药物递送^[63]。近年来，伴随材料科学与制剂工程的持续进步，微针作为一种新型递药工具，正逐步被引入中药活性成分的递送研究，成功用于银屑病、增生性瘢痕、特应性皮炎（atopic dermatitis, AD）、脱发、类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）、哮喘、皮肤美容及疼痛治疗等疾病，展现出良好的治疗前景与技术转化潜力。

4.1 银屑病

银屑病是一种病程迁延、反复发作的慢性炎症性皮肤病，常伴有角质层显著增厚，严重影响药物

的经皮渗透效率，治疗难度大，通常需长期系统性干预^[64]。临床常用药物如甲氨蝶呤，尽管具有免疫抑制与抗代谢双重作用，但其口服或注射途径不仅吸收效率有限，还易引发明显的不良反应^[65]。

DMNs通过在皮肤表面建立微通道，可有效穿透病理性增厚的角质层，显著提升甲氨蝶呤等药物的经皮递送效率^[66]。Jing等^[35]设计了以高分子胶束包载紫草素（shikonin, SKN）的递药系统，解决了SKN水溶性差的问题，显著提高其溶解度与皮肤细胞摄取率。该体系与卡拉亚胶制成的DMNs具备良好的物理相容性，结合微针形成的微通道，不仅增强了药物在皮肤内的滞留与渗透能力，也提高了透皮吸收速率。

对于累及皮肤与关节的银屑病关节炎，DMNs系统在多部位靶向与多药联合治疗方面展现出独特优势，可实现药物的分层加载与协同释放，显著改善药物在靶组织的局部滞留与持续释放特性，进而提高治疗效果。Yu等^[67]设计了一种分层结构的DMNs系统（TD-MNs），其中中间层载有免疫抑制剂他克莫司，尖端层则包载非甾体抗炎药双氯芬酸，可分别精准递送至皮肤表层与深部组织（如关节），从而协同缓解银屑病皮损与关节炎症。尽管微针能够提升药物的生物利用度并降低系统毒性，但其快速溶解特性也可能导致药物迅速进入血液循环，削弱局部药物浓度，从而影响治疗效果^[68]。因此，近年来研究逐步聚焦于将微针与纳米载体、刺激响应材料等技

术结合,以实现更精准的局部控释与靶向输送,从而进一步增强银屑病治疗的局部效果与安全性^[69]。

4.2 增生性瘢痕

增生性瘢痕是一种以胶原纤维异常增生和过度沉积为特征的慢性皮肤病。当前临床常用的治疗手段如压力疗法、激光治疗及手术切除等,虽在一定程度上可缓解症状,但疗效有限,且长期应用易引发色素沉着、疼痛、组织破坏等不良反应。此外,角质层的天然屏障功能与瘢痕组织本身的致密结构也显著限制了外用药物的渗透深度和治疗效果。为突破上述限制,Ning等^[70]提出采用可溶性透明质酸微针作为中药活性成分 SKN 的载体,构建新型经皮给药系统以治疗增生性瘢痕。采用两步离心法制备出 SKN-HA DMNs,该系统能够在穿透皮肤屏障后实现 SKN 的局部精准递送,有效提升药物在瘢痕组织内的局部蓄积与作用浓度。与传统 SKN 溶液相比,SKN-HA DMNs 不仅克服了皮肤屏障对药物透皮递送的限制,还展现出更强的组织靶向性和抗瘢痕选择性作用,显著减少了对周围健康组织的非特异性影响。在增强治疗效果的同时,有效降低了不良反应,为中药治疗增生性瘢痕提供了一种更加安全、高效的经皮递药策略。

4.3 AD

AD 是一种慢性、复发性炎症性皮肤病,临床表现主要包括持续性湿疹样皮损与剧烈瘙痒,严重影响患者生活质量。目前常用治疗手段如局部糖皮质激素、光疗、全身免疫抑制剂及生物制剂虽在一定程度上可缓解症状,但长期使用存在疗效不稳定、不良反应显著及依从性差等问题。表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是一种天然多酚类化合物,具有显著的抗氧化与抗炎活性,是潜在的 AD 治疗候选药物。然而,EGCG 本身极易氧化降解,导致其稳定性差、生物利用度低,严重制约其临床应用价值。为克服这一瓶颈,Chiu 等^[71]开发了一种基于 γ -聚谷氨酸(poly- γ -glutamate, γ -PGA)的 DMNs 系统(EGCG/AA- γ -PGA MNs),通过微针递送实现 EGCG 的稳定包载与高效经皮递药。系统中加入抗坏血酸(ascorbic acid, AA)作为共稳定剂,显著延缓了 EGCG 的氧化过程,提升了药物储存稳定性与活性保持率。动物实验表明,该系统每周 1 次经皮给药即可显著缓解 AD 相关的皮肤炎症和表皮增生,其治疗效果不逊于每日使用的外用 EGCG+AA 溶液组,甚至在

部分指标上更具优势。此外,该递药系统在减少给药频率、降低药物剂量的同时,显著提高了患者的依从性与治疗舒适度,为特应性皮炎的长期管理提供了更安全、便捷、有效的替代策略。

4.4 脱发

雄激素性脱发(androgenetic alopecia, AGA)和斑秃是 2 种常见且影响广泛的慢性脱发性疾病^[72-73]。当前主流治疗手段包括局部使用米诺地尔和口服非那雄胺^[74],但存在药效持续性差、透皮吸收率低、系统性不良反应等问题。近年来,微针技术在促进毛发生长方面展现出显著优势,为脱发治疗开辟了新的方向^[75]。微针通过在皮肤表面形成微通道,不仅显著增强外用药物的经皮渗透与毛囊靶向递送效率,还可刺激真皮乳头细胞与毛囊干细胞,诱导内源性生长因子释放,改善局部血液循环,从多个层面协同促进毛囊再生^[74,76]。He 等^[77]设计了一种载有米诺地尔(minoxidil, MXD)与雪松醇(cedrol, CED)的毛囊靶向递送系统(MXD-CED@CDF),用于协同治疗 AGA。该系统以环糊精金属有机框架为载体,并经碳酸二苯酯交联修饰 γ -环糊精以增强结构稳定性与药物包载能力。该体系显著改善了控释性能与皮肤渗透性,提升了对人真皮乳头 hDPCs 细胞的促增殖作用,增强毛囊药物蓄积并降低系统暴露,有效促进毛发生长,同时减轻米诺地尔相关不良反应。Cao 等^[78]构建了基于微针传递的非那雄胺纳米结构脂质载体系统,用于靶向治疗 AGA。该系统通过微针基座提供持续释放药物的储库,显著提高了非那雄胺在皮肤中的透过效率和毛囊滞留浓度,有效抑制二氢睾酮生成,促进毛囊从退行期向生长期转化,从而增强毛发生长效果。此外,研究表明微针参数如针长、穿刺频率与使用周期对药物在毛囊内的渗透效率与治疗效果具有显著影响^[73]。因此,微针系统在脱发治疗中不仅具备更强的药理学调控能力,也为个体化精准治疗提供了操作空间。

4.5 RA

RA 是一种系统性自身免疫性疾病,其病理特征主要包括滑膜炎、软骨破坏和骨侵蚀,最终可导致关节畸形、活动受限甚至永久性功能障碍^[79]。目前临床治疗多采用口服或注射免疫抑制剂、糖皮质激素和抗风湿药物,但口服途径普遍存在首过效应与胃肠道刺激等问题,而关节腔注射虽能提升局部药物浓度,却操作创伤性强、患者接受度低,且存在感染及不良反应风险^[80]。

DMNs 因具备靶向性强、创伤小等特点,为 RA 的局部递药提供了新策略。Hu 等^[15]构建了一种载汉防己甲素的多臂聚合物纳米粒子,并将其负载于桃胶基质构建的 DMNs 中,显著缓解了 RA 动物模型中的滑膜炎症和骨质破坏。陈欢欢等^[81]设计的 DMNs 系统将雷公藤甲素与红素联合封装,实现了对 RA 病灶的联合干预,展现出良好的抗炎和关节保护作用。此外,Guo 等^[82]将乌头碱封装于纳米结构脂质载体中,并进一步利用紫外交联聚乙烯吡咯烷酮基质制成 DMNs,显著提升了药物的理化稳定性及经皮渗透效率,有效控制炎症扩散。Liu 等^[14]则设计了一种活性氧响应型多功能微针系统,将由岩藻聚糖和木犀草素通过硫酮键构建的纳米颗粒封装至 DMNs 中,并共同负载青藤碱,该系统能在炎症微环境中智能响应释放,有效抑制滑膜巨噬细胞活化、降低促炎因子表达,并促进软骨组织的修复。

4.6 支气管哮喘

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症为特征的异质性疾病,治疗上常受限药物经皮递送效率低、生物利用度差等问题。针对这一挑战,石佳楠等^[83]基于白芥子中活性成分芥子碱硫氰酸盐(sinapine thiocyanate, ST)的抗哮喘作用,构建了 ST-DMNs 系统。该系统以 CS、聚乙烯吡咯烷酮 K30 及聚乙烯醇(15%)复配为基质,通过穴位贴敷方式实现 ST 的高效经皮递送。动物实验证实,ST-DMNs 可有效缓解哮喘模型小鼠的气道高反应性与炎症反应,展现出良好的治疗潜力,也为中药活性成分在哮喘治疗中的精准递送提供了可行路径。

4.7 美容

近年来,微针技术在皮肤美容领域的应用发展迅速^[84]。其核心机制是通过刺破角质层,将活性成分直接输送至皮肤深层,从而提高局部疗效^[63]。同时,微针对皮肤的微创刺激可激活真皮成纤维细胞,促进胶原蛋白与弹性蛋白的合成,从而发挥抗衰老^[85]和除皱作用^[13,86];并增强皮肤水合作用,改善弹性与润泽度^[66]。因此,微针已被用于多种皮肤美容问题,如肥厚性瘢痕、黄褐斑^[86]、黑眼圈及妊娠纹^[87],通过改善微循环、促进代谢与肤色均匀性,优化整体肤质表现。Wu 等^[16]构建了一种具高机械强度和物理稳定性的美容微针系统:将槲皮素(quercetin, QUE)质量分数大于 26%的碳酸二苯酯交联环糊精金属有机骨架(CDF)包覆人皮肤成纤维细胞(HSF)膜(QUE@HSF/CDF),并分散于白

及多糖(*Bletilla striata* polysaccharide, BSP)制备的 DMNs (BSP-MNs-QUE@HSF/CDF),该体系显著提高了槲皮素的水溶性与透皮输送效率,从而增强了药物的局部治疗效果。与传统外用化妆品相比,微针可实现高效透皮递送,降低药物在表层滞留且不刺激神经末梢,安全性更高^[63]。随着材料科学与微针制备技术的进步,该技术有望推动美容治疗向个性化、精准化方向发展。

4.8 疼痛治疗

DMNs 在疼痛治疗中亦展现出良好前景。在神经性疼痛治疗中,中华眼镜蛇毒液的 NT 具有显著镇痛活性,但传统注射途径常引发疼痛和呼吸抑制等不良反应。夏爱晓等^[59]采用 PVP K30、CMC 和 CS 构建了 DMNs-NT,其中 CS 与 PVP K30 构成针体,CMC 为背衬。DMNs 将 NT 固定于材料中,显著提高其稳定性与经皮渗透效率。在妇科疼痛方面,针对原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD)^[88],Hou 等^[89]构建了一种基于 DMNs 的透皮递药系统(HAMNs-CIO@NCs)。该系统以肉桂油(cinnamon oil, CIO)为油相、大豆磷脂为乳化剂构建海藻酸钠纳米胶囊(CIO@NCs),通过 A 型明胶静电吸附强化包封稳定性,最终负载于透明质酸微针中。研究表明,该系统可显著提高 CIO 的经皮渗透性与在 PD 中的镇痛效果。综上,微针技术在疼痛管理中可提高药物的生物利用度、减少系统性不良反应,并改善患者用药体验,具有良好的临床转化潜力。

从应用层面看,尽管不同疾病在临床表现和病理特征上存在差异,其经皮递药所面临的关键障碍却具有明显共性,主要体现在角质层增厚、局部药物滞留不足及释放过程难以精确调控等方面。DMNs 正是通过物理穿刺形成微通道,并结合微针结构调控与材料响应性设计,对上述共性问题提供了针对性的解决策略。综合现有研究可以发现,材料选择与微针结构设计在中药经皮递送效率中发挥着更为关键的作用,其影响往往超过具体给药适应证本身。

5 结语与展望

DMNs 作为前沿经皮递药平台,凭借无痛、便捷、高依从性和生物相容性等优势,在中药外用治疗中展现出广阔应用前景。在“药辅合一”理念推动下,中药来源天然材料(如岩藻多糖^[14]、麦芽糖^[17]等)因具备良好的生物相容性、可再生性与绿色加工特性,逐渐成为微针基质的重要组成部分,不仅丰富

了微针材料体系,也推动了中药活性成分与递药载体的深度融合。然而,从实验室研究走向临床应用,DMNs在中药递送领域仍面临系统性技术瓶颈与转化障碍。本节从关键技术挑战、法规与标准适配及未来发展方向3个维度进行系统讨论。

5.1 关键技术瓶颈与临床转化挑战

首先,载药容量受限与中药多组分适配性不足是制约DMNs应用的核心问题。这一限制直接削弱了中药复方“整体调控”优势在微针体系中的体现。由于微针针尖体积小,单针载药量通常处于微克级,难以满足多成分协同递送的需求。目前相关研究多集中于单一活性成分,对中药提取物等复杂体系的系统适配研究明显不足^[43]。同时,中药提取物往往黏度较高、吸湿性强,其与高分子基质材料之间的相容性缺乏系统评价,易导致成型不稳定或释药行为失控;批间差异亦进一步增加了制剂开发难度^[54]。

其次,制剂稳定性不足是制约临床转化的另一关键因素。中药成分复杂,易发生氧化、吸潮或降解,而DMNs的高比表面积结构可能进一步放大环境因素对稳定性的影响。在制备与储存过程中,温度、湿度等条件波动均可能影响活性成分含量、结构完整性及穿刺性能。目前多数研究仍停留在短期性能验证阶段,缺乏系统的加速稳定性、长期稳定性及包装相容性数据,难以支撑有效期的科学制定。

此外,制备工艺的复杂性与放大一致性问题亦构成现实挑战。DMNs的结构设计需在针尖强度与基座柔性之间取得合理平衡,而不同材料体系的力学性能差异使得这一结构协同优化具有一定难度。制备过程涉及配液、填模、干燥与脱模等多环节操作,任何参数波动均可能影响微针成型质量与穿刺性能。研究表明,若插入深度不足或定位偏差,将直接影响药物释放效率并造成资源浪费^[23]。在规模化生产条件下,工艺窗口窄、批间差异扩大等问题尤为突出。因此,DMNs在中药体系中的开发已不再是单一材料或工艺优化问题,而是涉及多组分适配、结构工程设计与质量控制体系构建的系统工程。

5.2 法规、标准与临床转化路径

DMNs的临床转化离不开明确的法规框架和质量标准。目前,国内外监管机构对微针产品的管理路径仍在探索阶段。现阶段,微针产品在不同国家和地区的监管属性尚未完全统一,部分按药械组合产品管理,部分作为医疗器械或药品进行申报与审评。因此,对于中药DMNs而言,其监管属性界

定(药品、医疗器械或组合产品)及相应质量评价体系的构建仍有待进一步明确。

据报道,美国FDA已发布有关微针产品安全性与质量控制的技术指南,为相关产品的研发与注册提供了初步依据;国内方面,2025年9月国务院发布第818号令《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例》^[90],为新型经皮递药技术纳入监管体系提供了制度基础。该条例第3条将“生物医学新技术”定义为“作用于人体细胞、分子水平的医学专业手段和措施”,为经皮微针给药系统纳入相关监管框架提供了法规依据。

对于中药DMNs而言,在遵循法规要求的前提下,如何兼顾中药多成分、多靶点的整体治疗特征,并构建符合微针剂型特性的质量评价体系,是未来转化工作的关键环节。如建立针尖含量均匀度、穿刺性能、溶解行为及体内外释药相关性等专属评价指标,有助于推动该产品向规范化与标准化方向发展。

5.3 未来发展方向

在应用层面,DMNs正由传统皮肤病治疗逐步拓展至避孕、生殖健康、个性化美容及炎症性疾病等新适应症领域。其中,借鉴Li等^[41]提出的3层核心-壳层结构微针设计,在PLGA芯层中包载药物,外覆聚L-乳酸与聚乳酸构成壳层,并结合起泡背衬实现快速分离与长期驻留的策略,为长效递送体系提供了结构范式。该类设计思路未来有望拓展至中药活性成分的长效给药平台,构建高依从性、可自我给药的现代中药治疗平台。在疾病领域拓展方面,针对抗菌药物耐药问题日益突出的背景,将微针技术与中药抗感染活性成分相结合,探索肺炎等感染性疾病的局部精准递送策略,可能为传统治疗模式提供新的补充路径^[91]。同时,DMNs正与纳米递药载体^[92]、响应性材料^[93]及可穿戴监测系统等技术平台融合发展,为中药递送体系的精准化与智能化提供支撑。

未来研究应重点聚焦于高载药功能材料开发、智能模具与规模化制造技术、制剂质量标准体系构建及药理学机制阐明,推动中药微针系统由概念验证向产业化与临床应用阶段迈进,为中药外用治疗的现代化升级注入持续动力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 梁秉文,刘淑芝,梁文权.中药经皮给药制剂技术

- [M]. 第3版. 北京: 化学工业出版社, 2017: 1-6.
- [2] 孔菲菲, 许东丰, 张悦, 等. 雷公藤经皮给药制剂研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(4): 205-208.
- [3] Mo R, Zhang H, Xu Y, *et al.* Transdermal drug delivery via microneedles to mediate wound microenvironment [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 195: 114753.
- [4] 王翔, 张梁宇, 陈杨. 基于纳米载体的局部给药系统治疗皮肤病的研究进展 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2016, 9(1): 41-44.
- [5] Bawarski W E, Chidlowsky E, Bharali D J, *et al.* Emerging nanopharmaceuticals [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2008, 4(4): 273-282.
- [6] Prausnitz M R, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(2): 115-124.
- [7] 赵雅芝, 宁洪鑫, 张彦昕, 等. 中药经皮微针制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2550-2559.
- [8] Bhatnagar S, Dave K, Venuganti V V K. Microneedles in the clinic [J]. *J Control Release*, 2017, 260: 164-182.
- [9] 陈雅婷, 吴玥, 邓子贤, 等. 微针在促伤口愈合中应用的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4): 557-564.
- [10] Sartawi Z, Blackshields C, Faisal W. Dissolving microneedles: Applications and growing therapeutic potential [J]. *J Control Release*, 2022, 348: 186-205.
- [11] Zhu D D, Wang Q L, Liu X B, *et al.* Rapidly separating microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Acta Biomater*, 2016, 41: 312-319.
- [12] Balas M, Dumitrache F, Badea M A, *et al.* Coating dependent *in vitro* biocompatibility of new Fe-Si nanoparticles [J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(7): 495.
- [13] Zhang L J, Guo R R, Wang S Q, *et al.* Fabrication, evaluation and applications of dissolving microneedles [J]. *Int J Pharm*, 2021, 604: 120749.
- [14] Liu X W, Diao N N, Song S Q, *et al.* Inflammatory macrophage reprogramming strategy of fucoidan microneedles-mediated ROS-responsive polymers for rheumatoid arthritis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 271: 132442.
- [15] Hu H M, Ruan H, Ruan S Y, *et al.* Acid-responsive PEGylated branching PLGA nanoparticles integrated into dissolving microneedles enhance local treatment of arthritis [J]. *Chem Eng J*, 2022, 431: 134196.
- [16] Wu T, Hou X L, Li J Q, *et al.* Microneedle-mediated biomimetic cyclodextrin metal organic frameworks for active targeting and treatment of hypertrophic scars [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(12): 20087-20104.
- [17] Wu X X, Chen Y L, Gui S Y, *et al.* Sinomenine hydrochloride-loaded dissolving microneedles enhanced its absorption in rabbits [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(7): 787-793.
- [18] Chen B Z, He Y T, Zhao Z Q, *et al.* Strategies to develop polymeric microneedles for controlled drug release [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 203: 115109.
- [19] 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): 128-137.
- [20] 朱凤, 金凡茂, 赵昱, 等. 微针经皮给药技术研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(8): 149-152.
- [21] 陈琳玲. 浅述脂质纳米粒在经皮给药系统中的应用价值 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(2): 127.
- [22] Xiang M Y, Yang C L, Zhang L, *et al.* Dissolving microneedles for transdermal drug delivery in cancer immunotherapy [J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(24): 5812-5822.
- [23] Lau S, Fei J, Liu H R, *et al.* Multilayered pyramidal dissolving microneedle patches with flexible pedestals for improving effective drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, 265: 113-119.
- [24] Ruan S Y, Zhang Y T, Feng N P. Microneedle-mediated transdermal nanodelivery systems: A review [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(24): 8065-8089.
- [25] Hou X L, Li J Q, Hong Y Y, *et al.* Advances and prospects for hydrogel-forming microneedles in transdermal drug delivery [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(8): 2119.
- [26] Zhang X X, Chen G P, Yu Y R, *et al.* Bioinspired adhesive and antibacterial microneedles for versatile transdermal drug delivery [J]. *Research*, 2020, 2020: 3672120.
- [27] Li W, Terry R N, Tang J, *et al.* Rapidly separable microneedle patch for the sustained release of a contraceptive [J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(3): 220-229.
- [28] Du H Y, Liu P, Zhu J J, *et al.* Hyaluronic acid-based dissolving microneedle patch loaded with methotrexate for improved treatment of psoriasis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(46): 43588-43598.
- [29] Lee J W, Choi S O, Felner E I, *et al.* Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone [J]. *Small*, 2011, 7(4): 531-539.
- [30] Liu S, Jin M N, Quan Y S, *et al.* The development and characteristics of novel microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid, and their application in the transdermal delivery of insulin [J]. *J Control Release*, 2012, 161(3): 933-941.
- [31] Park Y H, Ha S K, Choi I, *et al.* Fabrication of degradable carboxymethyl cellulose (CMC) microneedle with laser writing and replica molding process for enhancement of transdermal drug delivery [J]. *Biotechnol Bioprocess Eng*, 2016, 21(1): 110-118.
- [32] Shim W S, Hwang Y M, Park S G, *et al.* Role of polyvinylpyrrolidone in dissolving microneedle for efficient transdermal drug delivery: *In vitro* and clinical

- studies [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2018, 39(6): 789-793.
- [33] Kamaly N, Yameen B, Wu J, *et al*. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release [J]. *Chem Rev*, 2016, 116(4): 2602-2663.
- [34] 肖永成. 可溶性微针经皮递送血糖响应型胰岛素药物用于糖尿病治疗的研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2021.
- [35] Jing Q, Ruan H, Li J Q, *et al*. Keratinocyte membrane-mediated nanodelivery system with dissolving microneedles for targeted therapy of skin diseases [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121142.
- [36] Lopez-Ramirez M A, Soto F, Wang C, *et al*. Built-in active microneedle patch with enhanced autonomous drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(1): 1905740.
- [37] Zandi A, Ali Khayamian M, Saghafi M, *et al*. Microneedle-based generation of microbubbles in cancer tumors to improve ultrasound-assisted drug delivery [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(17): 1900613.
- [38] Tham H P, Xu K M, Lim W Q, *et al*. Microneedle-assisted topical delivery of photodynamically active mesoporous formulation for combination therapy of deep-seated melanoma [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 11936-11948.
- [39] Mojeiko G, de Brito M, Salata G C, *et al*. Combination of microneedles and microemulsions to increase celecoxib topical delivery for potential application in chemoprevention of breast cancer [J]. *Int J Pharm*, 2019, 560: 365-376.
- [40] Kelchen M N, Brogden N K. *In vitro* skin retention and drug permeation through intact and microneedle pretreated skin after application of propranolol loaded microemulsions [J]. *Pharm Res*, 2018, 35(12): 228.
- [41] Li W, Chen J Y, Terry R N, *et al*. Core-shell microneedle patch for six-month controlled-release contraceptive delivery [J]. *J Control Release*, 2022, 347: 489-499.
- [42] Liu Y, Mao R Y, Han S J, *et al*. Polymeric microneedle drug delivery systems: Mechanisms of treatment, material properties, and clinical applications: A comprehensive review [J]. *Polymers*, 2024, 16(18): 2568.
- [43] 王常麟, 高冬梅, 高鹏, 等. 可溶性微针的制备、评价及其在中药成分递送中的应用 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(1): 274-279.
- [44] 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: 1249-1258.
- [45] 李锐婷, 李丽云, 孙文强, 等. 可溶性微针的研究进展 [J]. *药学进展*, 2021, 45(6): 460-466.
- [46] 崔闻宇, 刘美琦, 王瑾, 等. 可溶性微针在经皮给药系统中应用的研究进展 [J]. *微纳电子技术*, 2023, 60(3): 327-336.
- [47] 沈瑞雪, 朱壮志, 章俊云, 等. 可溶性微针在经皮给药系统中的开发进展 [J]. *世界临床药物*, 2017, 38(9): 638-642.
- [48] 李朝. 透明质酸可溶性微针的制备及其在肿瘤透皮治疗中的应用 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [49] 占浩慧, 黄颖聪, 马凤森. 单一或复合高分子材料用于载药可溶性聚合物微针的制备 [J]. *材料导报*, 2019, 33(10): 1738-1744.
- [50] Kshirsagar S M, Kipping T, Banga A K. Fabrication of polymeric microneedles using novel vacuum compression molding technique for transdermal drug delivery [J]. *Pharm Res*, 2022, 39(12): 3301-3315.
- [51] 付昕伟. 负载纳米级配位聚合物的 PEGDA 基微针用于皮下递送抗菌剂的研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2025.
- [52] 万开龙, 宋信莉, 沈丽, 等. 可溶性微针的构建方法研究进展 [J]. *贵州中医药大学学报*, 2023, 45(6): 82-87.
- [53] 徐莹莹, 周珊珊, 温乐, 等. 中华眼镜蛇神经毒素可溶性微针的制备、表征及其离体皮肤渗透研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 3966-3976.
- [54] 廖朗坤, 陈志伟, 胡巧红, 等. 吡啶美辛包合物可溶性微针的制备及体内外特性研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(22): 2689-2696.
- [55] 仲崇瑶, 王培刚. 介导疫苗递送的可溶性微针制备技术相关研究进展 [J]. *微生物学免疫学进展*, 2024, 52(3): 97-101.
- [56] 胡清越, 王震宇, 熊力辉, 等. 分心木水提物可溶性微针的制备及其对小鼠皮肤溃疡的治疗效果研究 [J]. *四川农业大学学报*, 2024, 42(3): 681-688.
- [57] 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.
- [58] 姜林丽, 陈晓兰, 卢文钗, 等. 木犀草素全载药可溶性微针的制备及其透皮性能 [J]. *微纳电子技术*, 2024, 61(11): 128-137.
- [59] 夏爱晓, 姚文栋, 陈晓劫, 等. 中华眼镜蛇神经毒素可溶性微针的制备及体外经皮渗透性研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(3): 625-630.
- [60] 赵翰卿, 陈明龙, 卢安琪, 等. 微针在经皮药物递送系统中的应用 [J]. *药学进展*, 2024, 48(4): 244-253.
- [61] 杨元珂, 韩晓璐, 李先福, 等. 基于 3D 打印盐酸右美托咪定微针的制备及评价 [J]. *生物工程学报*, 2025, 41(8): 3214-3227.
- [62] Kim J D, Kim M, Yang H, *et al*. Droplet-born air blowing: Novel dissolving microneedle fabrication [J]. *J Control Release*, 2013, 170(3): 430-436.
- [63] Yang J, Liu X L, Fu Y Z, *et al*. Recent advances of microneedles for biomedical applications: Drug delivery and beyond [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(3): 469-483.
- [64] 杜虹瑶, 朱锦涛, 陶娟. 微针技术在银屑病治疗中的研究进展 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2022, 51(12): 766-768.

- [65] Zhao Z H, Chen Y D, Shi Y L. Microneedles: A potential strategy in transdermal delivery and application in the management of psoriasis [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(24): 14040-14049.
- [66] Saha I, Rai V K. Hyaluronic acid based microneedle array: Recent applications in drug delivery and cosmetology [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267: 118168.
- [67] Yu K Y, Yu X M, Cao S S, *et al.* Layered dissolving microneedles as a need-based delivery system to simultaneously alleviate skin and joint lesions in psoriatic arthritis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(2): 505-519.
- [68] 李沫. 用于银屑病抗炎治疗的可溶性聚合物复合微针的构建与性能 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- [69] Petit R G, Cano A, Ortiz A, *et al.* Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4983.
- [70] Ning X Y, Wiraja C, Chew W T S, *et al.* Transdermal delivery of Chinese herbal medicine extract using dissolvable microneedles for hypertrophic scar treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2937-2944.
- [71] Chiu Y H, Wu Y W, Hung J I, *et al.* Epigallocatechin gallate/L-ascorbic acid-loaded poly- γ -glutamate microneedles with antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects for the treatment of atopic dermatitis [J]. *Acta Biomater*, 2021, 130: 223-233.
- [72] Ding Y W, Li Y, Zhang Z W, *et al.* Hydrogel forming microneedles loaded with VEGF and Ritlecitinib/polyhydroxyalkanoates nanoparticles for mini-invasive androgenetic alopecia treatment [J]. *Bioact Mater*, 2024, 38: 95-108.
- [73] Shriky B, Babenko M, Whiteside B R. Dissolving and swelling hydrogel-based microneedles: An overview of their materials, fabrication, characterization methods, and challenges [J]. *Gels*, 2023, 9(10): 806.
- [74] 陈礼刻. 微针在脱发疾病治疗中的应用进展 [J]. *中国美容医学*, 2022, 31(12): 196-199.
- [75] Qu F, Geng R, Liu Y J, *et al.* Advanced nanocarrier- and microneedle-based transdermal drug delivery strategies for skin diseases treatment [J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3372-3406.
- [76] Almutlq M M, Bukhari A E. Growth factors and microneedling in alopecia areata: A narrative review [J]. *Skin Appendage Disord*, 2024, 10(2): 92-98.
- [77] He Z H, Zhang Y T, Liu Z D, *et al.* Synergistic treatment of androgenetic alopecia with follicular co-delivery of minoxidil and cedrol in metal-organic frameworks stabilized by covalently cross-linked cyclodextrins [J]. *Int J Pharm*, 2024, 654: 123948.
- [78] Cao S S, Wang Y X, Wang M, *et al.* Microneedles mediated bioinspired lipid nanocarriers for targeted treatment of alopecia [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 1-15.
- [79] 王怡文, 王思维, 卫博文, 等. 基于“肠-关节”轴探究肠道菌群与类风湿关节炎的因果关系及潜在干预中药预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(2): 585-597.
- [80] 王玉辉, 马佳荣, 李莉, 等. 经皮给药系统治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2024, 39(3): 341-346.
- [81] 陈欢欢, 宋信莉, 汪云霞, 等. 雷公藤甲素、红素可溶性微针抗类风湿性关节炎的药效研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7374-7378.
- [82] Guo T, Cheng N, Zhao J H, *et al.* Novel nanostructured lipid carriers-loaded dissolving microneedles for controlled local administration of aconitine [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118741.
- [83] 石佳楠, 宋信莉, 刘兴德, 等. 芥子碱硫氰酸盐可溶性微针穴位给药抗支气管哮喘的药效学研究 [J]. *中国药房*, 2022, 33(22): 2728-2732.
- [84] 贺敏, 任媛, 吕元, 等. 中草药衍生囊泡样纳米颗粒: 潜在的皮肤健康管理的策略及其应用思考 [J]. *中草药*, 2025, 56(19): 6900-6912.
- [85] 阿燕·哈山, 刘妍, 聂文佳, 等. 可溶性微针在皮肤美容中的应用 [J]. *皮肤科学通报*, 2023, 40(4): 424-429.
- [86] 李艳, 樊红娟, 刘宁. 微针的概念及其在美容领域的应用 [J]. *内蒙古中医药*, 2013, 32(1): 57.
- [87] 陈阳美, 邵馨怡, 张玉洁, 等. 微针的作用机制及在皮肤美容领域的应用进展 [J]. *中国医疗美容*, 2020, 10(9): 9-13.
- [88] 嵇波, 任晓暄, 赵雅芳, 等. 原发性痛经发病机制与防治研究述评 [J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(13): 1856-1858.
- [89] Hou X L, Long M, Feng N P, *et al.* Natural food-derived materials fabricated nanocapsules-dissolving microneedles system for treating primary dysmenorrhea [J]. *Food Hydrocoll*, 2023, 144: 109030.
- [90] 生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例 [N]. *人民日报*, 2026-03-19(010).
- [91] 余燕玲, 崔倪, 边逊. 微针针刺加热毒宁治疗小儿肺炎的临床研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(3): 46.
- [92] Diao N N, Qu H W, Wang W X, *et al.* Preparation and evaluation of a soluble microneedle loaded with resveratrol nanocrystals [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 94: 105463.
- [93] Ai X Y, Yang J Y, Liu Z D, *et al.* Recent progress of microneedles in transdermal immunotherapy: A review [J]. *Int J Pharm*, 2024, 662: 124481.