

## 微针与新型经皮给药载体结合的研究进展

周逸轩, 金银秀\*, 蒋旻昀, 杨芳芳, 罗俊杰, 王玉新, 陶雪芬(台州职业技术学院化学制药研究所, 浙江 台州 318000)

**摘要:** 经皮给药系统具有给药方便、血药浓度稳定、无首过效应等优点, 但皮肤的屏障作用使得药物难以透过皮肤。近年来, 出现了很多新型经皮给药的载体, 如脂质体、醇质体、囊泡等, 这些能通过化学方法促进药物的经皮渗透。而微针能穿透皮肤角质层形成微孔通道, 通过物理方法促进药物的渗透, 将微针与新型经皮给药载体结合能显著提高药物的经皮吸收的速率。本研究对微针与新型经皮给药载体结合的最新研究进行了综述, 并展望了微针辅助新型药物载体经皮给药的发展前景。

**关键词:** 微针; 经皮给药; 综述

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)17-2170-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.023

引用本文: 周逸轩, 金银秀, 蒋旻昀, 等. 微针与新型经皮给药载体结合的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2170-2176.

### Research Progress on Combination of Microneedle and New Transdermal Drug Delivery Carrier

ZHOU Yixuan, JIN Yinxiu\*, JIANG Minyun, YANG Fangfang, LUO Junjie, WANG Yuxin, TAO Xuefen  
(Chemical Pharmaceutical Research Institute, Taizhou Vocational Technical College, Taizhou 318000, China)

**ABSTRACT:** Transdermal drug delivery system has the advantages of convenient administration, stable blood concentration and no first-pass effect, but the barrier effect of skin makes it difficult for drugs to penetrate the skin. In recent years, a lot of new transdermal drug carriers have emerged, such as liposomes, ethosomes, and vesicles, etc., which can promote the transdermal penetration of drugs through chemical methods. Microneedle can penetrate the skin to form microporous channels and promote the penetration of drugs through physical methods. The combination of microneedle and new transdermal drug carriers can significantly improve the efficiency of drug penetration through the skin. The latest research on the combination of microneedle and new transdermal drug delivery vehicles is reviewed, and the development prospect of microneedle assisted new transdermal drug delivery is prospected.

**KEYWORDS:** microneedle; transdermal administration; review

经皮给药是指药物经过表皮, 通过扩散作用被人体表皮中的毛细血管吸收后进入血液循环的一种给药方法。经皮给药系统给药方便, 可以有效地避免肝脏的首过效应, 能有效地维持血液中药物的浓度而提高治疗效果, 但是由于人体皮肤的屏障作用药物难以透过皮肤, 药物经皮吸收效率低, 释药量不足<sup>[1-2]</sup>。因此, 如何提高经皮吸收效率已经成为经皮给药系统的一个研究重点。

近年来出现了很多改良经皮给药的方法, 可分为化学方法与物理方法, 化学方法如使用促渗剂<sup>[3-4]</sup>或新型药物载体(如脂质体、醇质体、囊泡等)<sup>[5-8]</sup>, 物理方法如使用超声法<sup>[9-11]</sup>或使用微

针<sup>[12-13]</sup>来提高药物的吸收效率等。化学促渗剂会导致皮肤灼伤、过敏等不良反应<sup>[14]</sup>, 而新型药物载体促渗效果好, 是一种良好的经皮给药系统, 能打破皮肤的紧密连接, 改变细胞膜的通透性, 从而促进药物的经皮渗透, 广泛应用于常规药物、重组蛋白、疫苗和核苷酸的传递, 可长时间持续释放药物并能提高所包载的药物的稳定性<sup>[15]</sup>。微针自 1998 年首次应用于经皮递药系统<sup>[16]</sup>研究以来, 在经皮给药领域的应用发展十分迅速, 微针的制备材料、制备工艺及其穿刺性能都有了突破性的进展。不少研究者将微针与新型经皮给药载体结合, 显著提高了药物经皮吸收的速率。本研

基金项目: 浙江省教育厅一般科研项目(Y201738207); 台州市科技计划项目(1802gy10); 2018 年浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划(2018R477007)

作者简介: 周逸轩, 男 Tel: 13456607016 E-mail: 1017253047@qq.com \*通信作者: 金银秀, 女, 硕士, 副教授 Tel: (0576)88663356 E-mail: yinxiujin@163.com

究对近些年来微针与新型经皮给药载体结合的研究文献进行归纳整理,为经皮给药制剂的开发提供参考。

### 1 微针经皮给药原理

微针是一种一个或多排微米尺寸的针,由金属、玻璃、硅、陶瓷或聚合物等材料制成,针头的直径多为几十微米,长度一般为几十微米至几毫米,能够穿透皮肤的表皮层或上真皮层而不触及真皮内的神经组织,制造出一条直达皮肤指定深度的微通道,药物通过这些微通道被毛细血管直接吸收并发挥治疗及预防的作用。微针能够实现无创无痛经皮给药,避免首过效应,提高用药安全性和患者的用药依从性<sup>[17-18]</sup>。根据给药方式不同可分为可溶解(或溶解)、涂层、水凝胶、固体和空心微针 5 种类型<sup>[19]</sup>。5 种微针的作用方式见图 1。微针可精确地传递小分子药物、大分子药物(如蛋白质、胰岛素、生长激素)和疫苗<sup>[20-22]</sup>。目前市场上已有用于治疗痤疮、色素沉着、疤痕和皱纹的化妆品微针<sup>[23]</sup>。

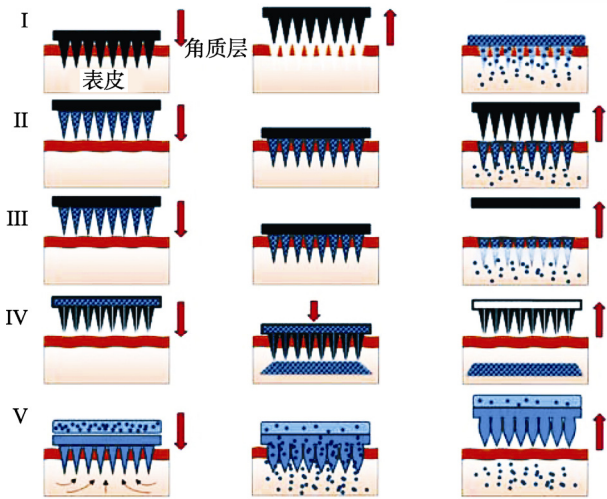


图 1 微针的主要作用方式<sup>[23]</sup>

I-固体微针; II-涂层微针; III-可溶解微针; IV-中空微针; V-水凝胶微针。

Fig. 1 Main mode of action of microneedles

I -solid microneedle; II-coated microneedle; III-dissolved microneedle; IV-hollow microneedle; V-hydrogel microneedle.

### 2 微针与新型给药载体结合的给药方式

由于人体皮肤的屏障作用,通常药物很难透过。微针是一种全新的经皮给药系统,它通过细小的针头穿透皮肤形成微小的药物运输通道,这些通道只有纳米级别大小,不会对皮肤深层的组织产生伤害<sup>[24-27]</sup>。近年来出现了许多新型给药的载体,解决了传统经皮给药制剂的很多缺点,如

改变药物的载体可以减少药物的不良反应。同时还具有经皮给药制剂的优点,如可以提高药物的生物利用度、延长药物的作用时间等<sup>[5-7]</sup>。将微针辅助新型给药载体可以拓宽新型给药载体的使用范围。

#### 2.1 微针与脂质体结合

脂质体是一种由天然或合成磷脂组成的用于靶向给药的新型药物载体,脂质体具有两亲性、良好的生物相容性,易于进行表面修饰,可用于肽和蛋白质的输送,制备工艺相对简单,不良反应小,还可以将不稳定的药物包裹在其中防止氧化,已成功应用在生物学、生物化学和生物医学领域,但经皮制剂中由于皮肤角质层的保护,大多数与药物结合的脂质体难以透过角质层的屏障,导致药物不能以临床治疗所需的速度和数量透过皮肤,结合微针使用能很好地改善这个问题。陈贵等<sup>[28]</sup>将雷公藤甲素制成脂质体,并用微针进行辅助给药,实验结果表明 100 和 200  $\mu\text{m}$  微针处理皮肤后不会对小鼠的皮肤造成损伤,安全系数比较高。雷公藤甲素脂质体与溶液组相比,可显著地减小对类风湿性关节炎大鼠皮肤的损伤。郭腾等<sup>[29]</sup>认为脂质体与微针结合进行经皮给药可以增加药物的透过量,可以增强药物在皮肤中的保留量而减少药物的用量,并且可以延缓药物在体内的释放速度。甄媛媛<sup>[30]</sup>将卵清蛋白(ovalbumin, OVA)和碳酸氢铵共同装封在多功能脂质体中构建微针疫苗佐剂-双递送系统,在阴道黏膜上接种微针插入“无痛”疫苗到黏膜中,通过脂质体与微针结合,不仅减少由黏液和分泌物更新引起的成分损失,而且还克服了紧密链接的复层鳞状上皮屏障,使疫苗接触到黏膜的抗原提呈细胞,抗原提呈细胞能捕获抗原材料且建立初始黏膜免疫应答。

Chen 等<sup>[31]</sup>制备了鼠疫耶尔森菌 F1 脂质体,以微针为工具在小鼠体内进行传递。研究发现与对照组(磷酸盐缓冲液和 F1 凝胶)相比,小鼠体内的 IL-4、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  水平显著升高,且小鼠存活率显著提高。结果表明, F1 脂质体可使 F1 抗原在 45 d 内得到控制释放,以微针为传递工具的 F1 脂质体是一种有效的鼠疫疫苗。

#### 2.2 微针与醇质体结合

醇质体是一种新型柔性脂质体,不仅具备脂质体的各种优点,由于其结构中含有较高比例的乙醇,一定程度上能促进药物的经皮吸收率<sup>[32]</sup>。

危红华<sup>[33]</sup>将龙胆苦苷制成醇质体后, 在小鼠背部皮肤进行实验, 结果显示用微针进行辅助给药的实验体背部的药物含量明显提高, 微针处理过的皮肤, 角质层的亲脂性屏障被打开, 醇质体更容易透过, 亲水性的醇质体将龙胆苦苷输送至以亲水性为主的真皮层, 提高了药物的累积透过量, 从而增加了药效。

### 2.3 微针与囊泡结合

囊泡是天然改造或者人工合成的一种药物载体。囊泡的结构中有双层膜是一种比较理想的药物载体。目前关于微针与囊泡结合方面的研究不多, 陈华兵等<sup>[34]</sup>评价了微针与胰岛素纳米囊泡联用技术, 纳米囊泡能促进胰岛素以被动扩散的方式透过离体皮肤, 但透皮效率较低, 微针预处理后, 胰岛素纳米囊泡的透皮速率增加 86~166 倍。在微针辅助下胰岛素纳米囊泡的透皮速率是胰岛素溶液的 3.3~13.0 倍, 说明纳米囊泡也有重要的促渗作用。郑静南<sup>[35]</sup>将鬼臼毒素和胰岛素分别制成纳米囊泡, 采用纳米囊泡载体技术与微针结合的方式促进药物的透皮效率。研究发现微针针形和微针预处理皮肤的时间对药物经皮渗透行为影响较大, 微针对胰岛素纳米囊泡具有较强的促渗作用, 这为胰岛素等多肽蛋白类大分子药物的经皮给药研究提供了新思路。

Yu 等<sup>[36]</sup>研制了一种由微针阵列构成的智能胰岛素贴片, 这种新型的囊泡是由对低氧敏感的透明质酸和疏水性 2-硝基咪唑组成, 可在缺氧条件下被生物还原成亲水性成分, 结果见图 2A。由于葡萄

糖在高血糖状态下的酶氧化作用, 囊泡在局部缺氧环境下迅速解离并释放包膜胰岛素, 结果见图 2B。这种“智能胰岛素贴片”具有新的基于酶的葡萄糖响应机制, 可以调节 1 型糖尿病小鼠的血糖达到正常水平, 与常用的 pH 敏感制剂相比, 反应速度更快, 可以避免低血糖的风险。

### 2.4 微针与微乳结合

微乳是一种粒径在 10~100 nm 的透明或半透明体系, 因其制作工艺简单、稳定、安全性好、可提高药物溶解度的性质成为了一种新型药物载体<sup>[37]</sup>。晏雨露等<sup>[38]</sup>使用微针来辅助葛根素微乳进行了透皮实验, 结果使用微针辅助微乳进行给药, 小鼠对难溶药物的吸收率大大增加, 在 24 h 内使用微针进行辅助比不用微针的透皮率提高了 12.4 倍。

### 2.5 微针与传递醇质体结合

传递醇质体是脂质体的一种, 既结合了传递体又综合了醇质体两方面优势的新型脂质载药体系。在经皮给药方面因其具有变形性、高渗透性、亲水性, 有较好的应用前景<sup>[39]</sup>。程亮<sup>[40]</sup>制备盐酸青藤碱传递醇质体, 对关节炎小鼠进行试验, 试验结果表明, 盐酸青藤碱传递醇质体具有明显的抗炎、镇痛作用, 使用微针辅助给药, 传递出醇质体更容易透过皮肤, 起效快、治疗效果显著。同时也验证了微针与传递醇质体经皮给药的过程中对皮肤没有伤害。

### 2.6 微针与水凝胶结合

水凝胶贴剂能按一定的释药速率长时间释放

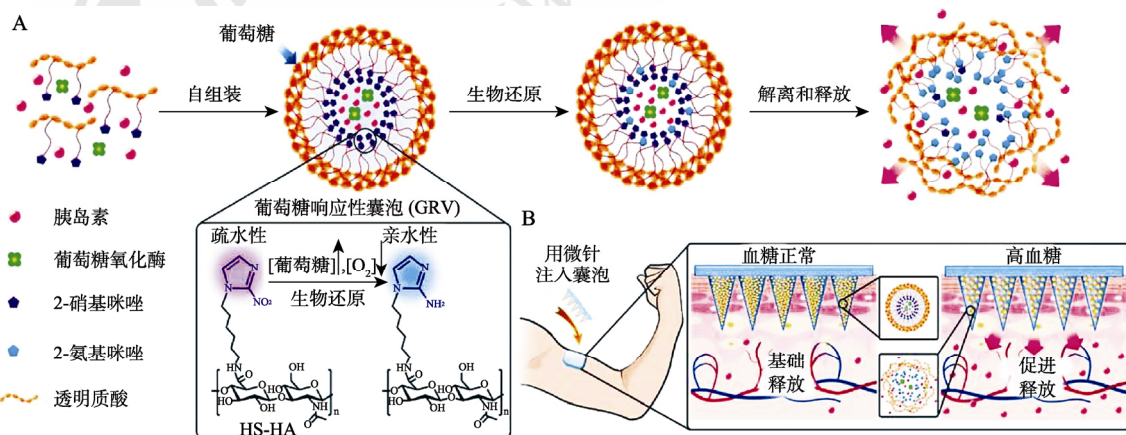


图 2 基于缺氧敏感的囊泡负载微针阵列贴片的葡萄糖响应型胰岛素递送系统示意图<sup>[36]</sup>

A—由缺氧敏感的透明质酸组成的葡萄糖响应型囊泡(glucose responsive vesicles, GRV)的形成机制; B—高血糖状态下触发体内的胰岛素释放的含 GRV 的微针阵列贴片(智能胰岛素贴片)示意图。

Fig. 2 Schematic illustration of glucose-responsive insulin delivery system based on hypoxia-sensitive vesicle-loaded microneedle array patch

A—formation mechanism of glucose responsive vesicles(GRV) composed of hypoxia sensitive-hyaluronic acid; B—schematic diagram of a GRV microneedle array patch (smart insulin patch) that triggers insulin release in the body under hyperglycemia.

药物, 维持稳定的血药浓度, 既能减少药物对肝脏的损伤, 又能避免肝脏对药物的破坏<sup>[41]</sup>。甄小龙等<sup>[41]</sup>在考察微针对盐酸青藤碱水凝胶贴剂的透皮效率影响时, 在改进的 Franz 扩散池中经过微针处理过的小鼠皮肤的透皮速率与未处理的皮肤相比显著提高, 并且青藤碱的透皮速率随着微针预处理时间和力的增加而增大。张锁慧等<sup>[42]</sup>使用微针来辅助左旋肉碱水凝胶经皮渗透时发现, 微针能显著地促进药物的渗透性, 从而实现缓控释效果。

## 2.7 微针与纳米载体结合

在过去的几十年, 用纳米载体进行药物传递的研究得到了很多关注, 已经开发出了不同类型的纳米载体, 如纳米脂质载体、聚合物纳米粒、纳米乳、脂质纳米粒等, 纳米粒被广泛用于药物、疫苗、蛋白质、核苷酸的传递, 与传统药物传递系统相比具有许多优势。但经皮给药由于皮肤角质层的限制, 纳米粒被动渗透非常有限, 结合微针使用可以改善其经皮渗透。

**2.7.1 微针与纳米结构脂质载体结合** 纳米结构脂质载体为第二代脂质纳米粒, 是极具发展前景的新型药物载体, 用于经皮给药可在皮肤表面形成脂质膜, 有利于所包载药物的经皮渗透<sup>[43]</sup>。郭腾等<sup>[44]</sup>制备了高乌头生物碱纳米结构脂质载体, 通过微针及纳米结构脂质载体相结合促进难溶性中药成分高乌头生物碱的经皮吸收, 充分发挥微针-纳米结构脂质载体的物理-化学促渗优势, 增加高乌头生物碱的经皮渗透量, 并利用纳米结构脂质载体的缓释特性降低药物的不良反应, 从而达到减毒增效的作用。

**2.7.2 微针与纳米乳结合** 纳米乳是由互不相容的两相液体组成, 药物分散于粒径 $<500\text{ nm}$ 的纳米液滴中。纳米乳对脂溶性药物有很高的溶解能力, 较好的物理稳定性, 对皮肤有很高的亲和力, 相对容易制备和产业化, 在近十多年里备受关注。纳米乳经皮渗透的能力主要取决于其物理化学性质, 如液滴大小、弹性、多分散性、Zeta 电位、乳化剂的类型等, 大量表面活性剂的存在更有利于药物的经皮渗透。纳米乳与微针结合已经被广泛研究。微针应用形成的微通道可以将完整的纳米液滴渗透到皮肤中, 确保药物有效的经皮给药。但是纳米乳和微针组合的皮肤渗透和药物递送程度受到很多因素的影响, 如微针阵列、纳米乳的处方。Ilić 等<sup>[45]</sup>在卵磷脂基纳米乳中分别加入亲水性蔗糖棕榈酸

酯和聚山梨酯 80, 体外经皮渗透试验表明蔗糖棕榈酸酯与聚山梨酯 80 相比能显著提高非甾体抗炎药醋氯芬酸的经皮渗透速率, 但体内药动力学曲线和总药量却没有显著性差异。当使用不锈钢微针对大鼠皮肤进行预处理后, 发现蔗糖棕榈酸酯纳米乳中的药物在皮肤中有更高的浓度, 而聚山梨酯 80 纳米乳中的药物更多的进入全身血液循环。研究结果表明使用固体微针预处理后经皮给药, 乳化膜的组成成分是决定药物经皮吸收速度和程度的关键因素。

**2.7.3 微针与纳米粒结合** 纳米粒是粒径 $<1\ 000\text{ nm}$ 的颗粒, 经皮给药时主要通过被动扩散渗透角质层, 但传递到表皮或真皮层的数量有限。将微针与纳米粒结合, 能大幅提高药物的经皮渗透率<sup>[46]</sup>。

Kennedy 等<sup>[47]</sup>通过新型溶解微针阵列进行纳米粒小鼠皮内给药, 以罗丹明 B 作为模型示踪剂。应用微针后, 在小鼠肝脏、肾脏、脾脏和腮腺浅淋巴结中检测到罗丹明 B。淋巴系统的吸收特别值得注意, 这表明了对于需要进行靶向给药的活性药物和疫苗可以利用微针的微创作用进行传递。这种传递系统在增强免疫调节和抗肿瘤治疗方面有深远的意义。研究还发现纳米粒的粒径、电荷、亲脂性基质以及微针应用的位置都可能影响药物的吸收和保留行为, 需做进一步的深入研究。

Limcharoen 等<sup>[48]</sup>将视黄醛纳米粒与可溶性微针结合, 微针由水溶性材料聚乙烯吡咯烷酮和透明质酸钠制成, 微针插入皮肤后尖端溶于细胞间液中消失, 视黄醛纳米粒在微通道中缓慢释放视黄醛。研究者比较了载视黄醛纳米粒微针、视黄醛纳米粒混悬液、视黄醛溶液经皮给药后在表皮层和真皮中视黄醛的浓度, 研究发现视黄醛纳米粒混悬液在表皮层中的浓度最高, 载视黄醛纳米粒微针在真皮中的浓度最高, 说明微针的使用可以快速有效地释放药物到真皮层。

Lan 等<sup>[49]</sup>报道了一种微针技术介导脂质包裹的顺铂纳米粒(lipid-coated cisplatin nanoparticles, LCC-NPs)经皮给药系统, 是一种安全、有效的癌症治疗方法。以肿瘤为靶向的 pH 响应性脂质纳米粒包封顺铂, 包封率高达 80%, 显著提高了顺铂的溶解度, 提高了其体外抗肿瘤作用。将 LCC-NPs 植入可溶性微针中, 插入皮肤后从微针中释放出来。这使得纳米颗粒能够通过角质层进行安全的局部输送。用异种移植瘤动物模型进行的体内研究表

明, 微针阵列负载 LCC-NPs 能显著提高肿瘤细胞的细胞毒性和凋亡, 其凋亡指数为 58.6%, 从而显著降低肿瘤体积和重量。体内血清未检测到铂, 没有肺毒性、肝毒性和肾毒性, 说明该技术是生物安全的。该研究所开发的 LCC-NPs 微针系统可以提升抗肿瘤效果, 减少全身毒性及不良反应, 有望成为癌症治疗的新方法。

微针是一种微创给药方式, 有望用于颗粒疫苗的输送系统。传统上, 大多数疫苗都是肌肉注射或皮下注射, 会引起注射部位疼痛。不少研究<sup>[50-52]</sup>将微针阵列用于疫苗的传递。

De 等<sup>[51]</sup>研究发现聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米粒是一种很好的蛋白质抗原进入皮肤的输送系统, 将抗原与阳离子或阴离子佐剂共同包裹在聚乳酸-羟基乙酸纳米粒中, 通过中空微针进行皮内给药, 能引起保护性细胞免疫反应。

Li 等<sup>[52]</sup>以聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)为基础, 以壳聚糖纳米粒(chitosan nanoparticles, CS-NPs)为载体, 将模型抗原 OVA 和佐剂 CpG 寡脱氧核苷酸包埋在针尖上, 制备了快速溶解微针阵列。这些微针阵列插入皮肤后, 在 3 min 内完全溶解, 在表皮层迅速释放载有抗原和佐剂的纳米粒。小鼠免疫研究进一步证明, CS-NPs 在外周淋巴结中有效积聚, 与游离抗原相比, 可显著增强免疫应答。抗体剂量-响应曲线进一步证明, 微针免疫响应水平与常规皮下注射相近, 但使用更方便, 侵入性更小。总的来说, 基于 PVP 的 CS-NPs 快速溶解微针阵列是一种有前途的高效疫苗经皮传递系统。

然而, 尽管基于纳米粒的疫苗经皮给药取得了很大进步, 但如何设计纳米粒处方使疫苗有效进入皮肤并充分激活免疫系统还不是完全清楚<sup>[53]</sup>。

### 3 讨论

经皮给药系统是制剂研究的热点之一, 皮肤角质层是药物经皮渗透的最大屏障, 为实现药物的高效经皮递送, 研究者探索了许多方法, 如改进药物剂型(采用脂质体、醇质体、囊泡等新型药物载体)。新型经皮给药药物载体的种类较多, 一定程度上能促进药物的经皮渗透, 但这类方法仅能促进相对分子量<1 000 的药物经皮吸收<sup>[54]</sup>。在过去的几十年中, 纳米医学和微针技术的迅速发展使得微针与新型药物载体结合成为可能, 两者

联用极大拓宽经皮给药药物的应用范围(如实现了多肽蛋白类大分子药物的经皮给药<sup>[35]</sup>), 应用前景较好。然而, 微针和醇质体联用对小分子水溶性药物的经皮渗透能否产生协同作用存在争议<sup>[33,55]</sup>, 需进一步的研究证实。

微针的技术日益成熟, 但目前市场上销售的产品相对较少, 已获批上市的微针产品有 MicronJet<sup>®</sup> 600 单晶硅微针、微针疫苗 Soluvia<sup>®</sup> <sup>[54]</sup>。微针的安全性方面李伟泽等<sup>[56]</sup>对其做了详细的研究, 研究发现微针刺入皮肤没有损伤真皮中的血管和神经, 皮肤未见红肿或者出血, 志愿者使用微针过程中没有任何不适或疼痛。但也有文献<sup>[27]</sup>报道微针刺入部位皮肤出现过敏、红疹等反应, 这可能与微针的材料有关, 最好选用生物相容性好的材料。

尽管微针在经皮给药方面取得了巨大的成功, 长期使用微针仍然面临着一些挑战。其中一个挑战是虽然微针能借助一些设备很好的控制给药剂量和速率, 有些微针可用于监测患者的病情, 但不能根据患者病情的变化及时调整给药参数。因此, 未来迫切需要发展集生物电子、生物传感和自动化于一体的超级微针, 不仅能监测病情, 而且能根据患者状况快速调整给药参数(如 pH, 温度和剂量)响应患者, 同时实现诊断和治疗的目的, 并将不良反应降到最低, 增加患者的用药依从性。

此外, 已经有一些微针上市, 用于传递胰岛素、流感疫苗和利多卡因, 并取得较好的临床效果。然而, 大多数微针仍处于实验阶段。为了使更多的微针能够上市, 未来必须缩小实验室研究和临床应用之间的距离。为了实现这个目标, 制备过程应该根据现行标准进行优化和验证, 体内研究和临床试验也必须符合监管系统要求。另外, 微针设计时应考虑疼痛、机械强度、药物剂量和稳定的药物处方之间的平衡, 用低成本的材料制造具有足够机械强度和穿插力的微针, 并能方便患者使用<sup>[17]</sup>。有研究发现微针暴露在空气中以及温湿度发生严重变化导致给药前微针中药物释放, 所以要发展不渗透的微针包装技术<sup>[57]</sup>。

尽管微针还存在这些问题, 由于其独特的性能, 随着微针技术的发展和新型药物载体研究的深入, 在不久的将来会有越来越多更高效、更先进的微针与新型经皮给药载体结合的产品用于疾病的预防、诊断和治疗, 对未来医学领域药物和疫苗的经皮给药产生深远的影响。

## REFERENCES

- [1] LU Y J, ZHU T. Progress of the researches of transdermal drug delivery system [J]. Med Recap(医学综述), 2012, 18(8): 1219-1221.
- [2] ZHANG C, HAN L, ZHANG D K, et al. Research progress on penetration methods and its combination of transdermal drug delivery system [J]. China J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(7): 231-235.
- [3] WU J, LIU D, MA Z. Effects of several kinds of penetration enhancers on percutaneous absorption of celastrol ethosomes *in vitro* [J]. J Hubei Univ Technol(湖北工业大学学报), 2015, 30(5): 8-11.
- [4] SHI S D, ZHENG Y, WANG S, et al. Study on percutaneous permeation character of ginsenoside Rg3 *in vitro* [J]. Chem Reagents(化学试剂), 2019, 41(6): 620-623.
- [5] FEI Y R, XU C, ZHOU D T, et al. Preparation of dl-tetrahydropalmatine ethosomes and their *ex vivo* transdermal permeation properties [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(5): 1088-1094.
- [6] NIU X Q. Preparation, characterization and transdermal mechanism of donepezil HCl [D]. Hangzhou: Zhejiang Univ(浙江大学), 2019.
- [7] CAI X Y. The preparation and study on transdermal characteristics *in vitro* of kojic acid-loaded liposomes and ninosomes [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University(河北医科大学), 2017.
- [8] ZHANG L, WU L M, LIU Y Z. Preparation of loxoprofen sodium liposomal gel and its transdermal permeation kinetics [J]. China Pharm(中国药业), 2016, 25(12): 28-31.
- [9] DAFTARDAR S, NEUPANE R, BODDU SAI H S, et al. Advances in ultrasound mediated transdermal drug delivery [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(4): 413-423.
- [10] WANG Y M. The research on the effects of phonophoresis and chemical penetration enhancers on trans dermal absorption of Cortex Phellodendr [D]. Taiyuan: Shanxi University(山西大学), 2015.
- [11] LU J S, MA Y. Progress on application of ultrasonic penetration-promoting theory in Chinese medicine transdermal drug delivery [J]. J Clin Ultrasound Med(临床超声医学杂志), 2011, 13(9): 612-614.
- [12] XU L X. Transdermal absorption of Rutaecarpine LCNP and its application microneedle-assisted treatment [D]. Nanchang: Jiangxi University Traditional Chinese Medicine(江西中医药大学), 2019.
- [13] XIA X, GAO W Y, LIU X Y, et al. Effect of metallic arraymicroneedle pretreatment on ramosetron hydrochloride Patches in transdermal drug delivery [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2019, 54(2): 105-109.
- [14] RABIEI M, KASHANIAN S, SAMAVATI S S, et al. Nanomaterial and advanced technologies in transdermal drug delivery [J]. J Drug Target, 2020, 28(4): 356-367.
- [15] PROW T W, GRICE J E, LIN L L, et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(6): 470-491.
- [16] 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): 922-925.
- [17] HE X X, SUN J Y, ZHUANG J, et al. Microneedle system for transdermal drug and vaccine delivery: Devices, safety, and prospects [J]. Dose-response, 2019, 17(4): 1559325819878585.
- [18] CHEUNG K, DAS D B. Microneedles for drug delivery: Trends and progress [J]. Drug Deliv, 2016, 23(7): 2338-2354.
- [19] LARRAÑETA E, MCCRUDDEN M T C, COURTENAY A J, et al. Microneedles: A new frontier in nanomedicine delivery [J]. Pharm Res, 2016, 33(5): 1055-1073.
- [20] JAMALEDIN R, DI NATALE C, ONESTO V, et al. Progress in microneedle-mediated protein delivery [J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 542.
- [21] 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.
- [22] MAZZARA J M, OCHYL L J, HONG J K Y, et al. Self-healing encapsulation and controlled release of vaccine antigens from PLGA microparticles delivered by microneedle patches [J]. Bioeng Transl Med, 2019, 4(1): 116-128.
- [23] BARIYA S H, GOHEL M C, MEHTA T A, et al. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system [J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(1): 11-29.
- [24] DUARAH S, SHARMA M, WEN J Y. Recent advances in microneedle-based drug delivery: Special emphasis on its use in paediatric population [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2019(136): 48-69.
- [25] ZHAN H H, HUANG Y C, MA F S. Research progress in the evaluation methods of microneedles puncture performance [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2018, 53(22): 1890-1895.
- [26] LU Y, CHENG Z Q, JIN Y, et al. Research updates on microneedle-based transdermal drug delivery systems [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2018, 53(12): 945-950.
- [27] SHEN C, XIA X, GAO W Y, et al. Development of micro-needle assisted transdermal drug delivery system [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2017, 48(7): 965-973.
- [28] CHEN G, XU K, DOU J J, et al. Effects of different triptolide formulations given by MEMS micro-needles on skin injury of rheumatoid arthritis rats [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2012, 47(6): 435-438.
- [29] GUO T, ZHANG Y T, ZHAO J H, et al. Application of lipid carriers combining microneedle in transdermal drug delivery [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2015, 50(13): 1085-1089.
- [30] ZHEN Y Y. Multifunctional liposomes fabricated microneedle arrays as a vaccine adjuvant-dual delivery system [D]. Hefei: Anhui Medical University(安徽医科大学), 2017.
- [31] CHEN Y C, CHEN S J, CHENG H F, et al. Development of *Yersinia pestis* F1 antigen-loaded liposome vaccine against plague using microneedles as a delivery system [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2020, 55: 101443.
- [32] TOUITOU E, DAYAN N, BERGELSON L, et al. Ethosomes: novel vesicular carriers for enhanced delivery: Characterization and skin penetration properties [J]. J Control Release, 2000, 65(3): 403-418.
- [33] 危红华. “微针阵列—醇质体”组合下秦艽中龙胆苦苷的经皮释药规律研究[D]. 西安: 西北大学, 2014.
- [34] CHEN H B. Nano drug delivery systems for enhancing

- transdermal delivery and skin targeting of drugs [D]. Wuhan: Huazhong University of Science Technology (华中科技大学), 2008.
- [35] ZHENG J N. Study of combination strategies of vesicles and physical enhancing technology for transdermal drug delivery [D]. Wuhan: Huazhong University of Science Technology(华中科技大学), 2007.
- [36] YU J C, ZHANG Y Q, YE Y Q, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery [J]. PNAS, 2015, 112(27): 8260-8265.
- [37] GUPTA S, MOULIK S P. Biocompatible microemulsions and their prospective uses in drug delivery [J]. J Pharm Sci, 2008, 97(1): 22-45.
- [38] YAN Y L, XU Y, ZHAO J H, et al. Enhancement of transdermal absorption of puerarin by microneedle-assisted microemulsion [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(1): 95-101.
- [39] MAO Y T, JI H Y, ZHENG D Y, et al. Application of novel liposomes in transdermal drug delivery system [J]. China Pharm(中国药师), 2015, 18(12): 2141-2144.
- [40] CHENG L. The study of the characteristics of transdermal flux drug delivery of sinomenine hydrochloric by the combination of "micro-needles array-transfer ethosomes" [D]. Xi'an: Northwest University(西北大学), 2013.
- [41] ZHEN X L, LIU T, YANG W J, et al. Transdermal drug delivery using microneedle array of sinomenine hydrogel patch [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2010, 41(6): 892-896.
- [42] ZHANG S H, QIU Y Q, GAO Y H. *In vitro* and *in vivo* transdermal evaluation of L-carnitine gel assisted by functional microneedle arrays [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(19): 2309-2313.
- [43] BAEK J S, PHAM C V, MYUNG C S, et al. Tadalafil-loaded nanostructured lipid carriers using permeation enhancers [J]. Int J Pharm, 2015, 495(2): 701-709.
- [44] GUO T, LU J Y, ZHAO J H, et al. Effects of microneedle combining nanostructured lipid carriers in transdermal delivery for alkaloids from *Aconitum sinomontanum* [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(5): 2108-2112.
- [45] 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): 110-119.
- [46] VORA L K, DONNELLY R F, LARRAÑETA E, et al. Novel bilayer dissolving microneedle arrays with concentrated PLGA nano-microparticles for targeted intradermal delivery: Proof of concept [J]. J Control Release, 2017(265): 93-101.
- [47] KENNEDY J, LARRAÑETA E, MCCRUDDEN M T C, et al. *In vivo* studies investigating biodistribution of nanoparticle-encapsulated rhodamine B delivered via dissolving microneedles [J]. J Control Release, 2017(265): 57-65.
- [48] LIMCHAROEN B, TOPRANGKOB SIN P, KRÖGER M, et al. Microneedle-facilitated intradermal proretinal nanoparticle delivery [J]. Nanomaterials, 2020, 10(2): 368.
- [49] LAN X M, SHE J C, LIN D, et al. Microneedle-mediated delivery of lipid-coated cisplatin nanoparticles for efficient and safe cancer therapy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(39): 33060-33069.
- [50] ZARIC M, LYUBOMSKA O, POUX C, et al. Dissolving microneedle delivery of nanoparticle-encapsulated antigen elicits efficient cross-priming and Th1 immune responses by murine Langerhans cells [J]. J Investig Dermatol, 2015, 135(2): 425-434.
- [51] DE GROOT A M, DU G S, MÖNKÄRE J, et al. Hollow microneedle-mediated intradermal delivery of model vaccine antigen-loaded PLGA nanoparticles elicits protective T cell-mediated immunity to an intracellular bacterium [J]. J Control Release, 2017(266): 27-35.
- [52] LI Z L, HE Y J, DENG L, et al.: A fast-dissolving microneedle array loaded with chitosan nanoparticles to evoke systemic immune responses in mice [J]. J Mater Chem B, 2020, 8(2): 216-225.
- [53] PIELENHOFER J, SOHL J, WINDBERGS M, et al. Current progress in particle-based systems for transdermal vaccine delivery [J]. Front Immunol, 2020, 11. Doi:10.3389/fimmu.2020.00266.
- [54] WU C L. Advances of microneedle technology used in the fields of percutaneous and other tissue or organ administration [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2018, 49(9): 1221-1229.
- [55] CUI Y H, MO Y J, ZHANG Q, et al. Microneedle-assisted percutaneous delivery of paeoniflorin-loaded ethosomes [J]. Molecules, 2018, 23(12): 3371.
- [56] LI W Z, ZHANG H, HAN W X, et al. Study on the safety of solid microneedles for transdermal drug delivery [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2011, 46(23): 1818-1822.
- [57] WANG Q L, REN J W, CHEN B Z, et al. Effect of humidity on mechanical properties of dissolving microneedles for transdermal drug delivery [J]. J Ind Eng Chem, 2017, 58(11): 251-258.

收稿日期: 2020-01-30  
(本文责编: 曹粤锋)