

特约专栏

微针协同光学疗法用于疾病治疗研究进展

韩 森, 郑 汉, 王宇帆, 史龙午, 周 恬, 王 烁, 李 鹏
(西北工业大学 柔性电子研究院, 陕西 西安 710072)

摘 要: 微针作为一种新兴的透皮给药技术, 可绕过肝脏首过效应及皮下注射带来的疼痛问题进行微创无痛的局部给药。但使用微针递送的药物大都属于被动给药, 药物释放速率受限。光学疗法在癌症及皮肤病治疗等领域展现出独特的优势, 但为了实现优异的治疗效果往往需要较高的光敏剂剂量和激光辐照强度, 这不可避免地会带来毒性和皮肤损伤。近年来, 微针已与多种策略(pH 响应、电响应、光学疗法等)联合用于多种疾病治疗。微针与光动力、光热等光学疗法协同应用可以优势互补, 在一定程度上降低所使用光敏剂和光热剂的剂量或激光辐照的强度, 减少毒性和治疗过程中对皮肤造成的损伤。此外, 微针与光响应材料结合可以精确有效地递送药物, 增强疗效。综述了近年来微针协同光动力、光热疗法在癌症治疗、伤口管理、医学美容等领域的研究进展, 以期为之后更多的研究提供一些参考。

关键词: 微针; 光动力疗法; 光热疗法; 癌症治疗; 伤口管理; 医学美容

中图分类号: R319; R454.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2023)07-0549-10

引用格式: 韩森, 郑汉, 王宇帆, 等. 微针协同光学疗法用于疾病治疗研究进展[J]. 中国材料进展, 2023, 42(7): 549-558.

HAN M, ZHENG H, WANG Y F, *et al.* Advances in Microneedles-Assisted Phototherapy for Diseases Treatment[J]. Materials China, 2023, 42(7): 549-558.

Advances in Microneedles-Assisted Phototherapy for Diseases Treatment

HAN Miao, ZHENG Han, WANG Yufan, SHI Longwu, ZHOU Tian, WANG Shuo, LI Peng
(Institute of Flexible Electronics, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract: As an emerging transdermal drug delivery technology, microneedles offer the advantage of bypassing the hepatic first-pass metabolism and reducing the discomfort associated with subcutaneous injections, thus enabling minimally invasive and painless local drug delivery. However, drug delivery using microneedles is mostly passive and the drug release rate is limited. Phototherapy has demonstrated significant potential in the treatment of cancer and skin diseases. Nevertheless, achieving optimal therapeutic outcomes generally requires high doses of photosensitizers and laser irradiation, which can lead to toxicity and skin damage. Recently, microneedles have been combined with various strategies (pH response, electro-response, phototherapy, *etc.*) for the treatment of various diseases. The synergistic application of microneedles and phototherapy (photodynamic therapy, photothermal therapy) can complement each other, reducing the dose of photosensitizers and photothermal agents or the intensity of laser irradiation. Consequently, this approach decreases the toxicity and damage to the skin caused by the treatment process. Moreover, the combination of microneedles and phototherapy enables precise and effective drug delivery, thereby enhancing the overall therapeutic efficacy. This article overviewed the recent research advances in the field of microneedles assisted with photodynamic and photothermal therapies for the treatment of various diseases, including cancer therapy, wound management, aesthetic medicine and other diseases, so as to serve as a valuable reference for future research.

Key words: microneedles; photodynamic therapy; photothermal therapy; cancer therapy; wound management; aesthetic medicine

收稿日期: 2023-04-19 修回日期: 2023-07-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(52073230); 陕西省杰出青年基金项目(2023-JC-JQ-32); 西北工业大学萌创基金项目

第一作者: 韩 森, 女, 2000 年生, 硕士研究生

通讯作者: 李 鹏, 男, 1983 年生, 教授, 博士生导师,

Email: iampli@nwpu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202304018

1 前 言

皮肤是人体最大的器官, 由表皮、真皮和皮下组织构成^[1]。作为人体免疫系统的第一道防线, 皮肤在抵挡

病原体侵袭上发挥着至关重要的作用,但与此同时,也给临床上实现高效的透皮给药造成了阻碍。透皮给药是经过皮肤表面直接给药,使药物进入人体循环进行局部或全身治疗的一种给药方式^[2]。因避免了口服给药必经的肝脏首过效应^[3]及注射给药带来的疼痛、锐器废物等问题,透皮给药成为了一种极具潜力的给药方案^[4]。

微针是一种新兴的透皮给药技术,其侵入性小、药物递送效率高等优点大幅度提高了患者依从性。近年来,微针在癌症治疗^[5]、皮肤感染治疗^[6]、伤口愈合^[7]、糖尿病治疗^[8]、医学美容^[9]等领域已有了较多的研究。但依旧存在着给药剂量小、药物扩散不充分等缺点。光学疗法是在一定波长光照下,将光能转化为活性氧(光动力疗法(photodynamic therapy, PDT))或者热能(光热疗法(photothermal therapy, PPT))达到疾病治疗效果的一种治疗方法,这种疗法不会引起细菌耐药性的产生,且副作用小,已经用于各类疾病的治疗^[10-12]。然而,要达到较好的治疗效果通常需要较高的光敏剂剂量及激光激发功率,从而导致的毒性及皮肤损伤问题成为了光学疗法在临床上拓展应用的一大阻碍^[13]。基于此问题,已有较多研究将微针与光学疗法结合用于各种疾病的治疗(图1)。但针对该主题的综述甚少,本文主要针对微针协同光学疗法在癌症治疗、伤口管理、医学美容等领域的近期研究进展进行综述。

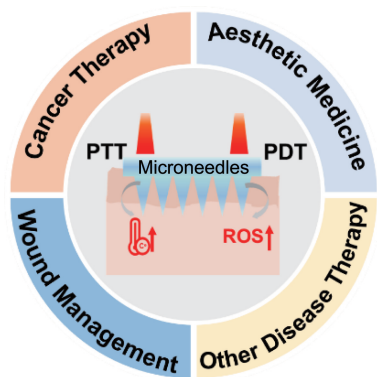


图1 微针协同光学疗法用于多种疾病治疗

Fig. 1 Microneedles combined with phototherapy for treatment of various diseases

2 微 针

微针是由高度为 100~1000 μm 的针尖及其基座组成的结构^[14],可以轻易穿过皮肤角质层进行药物递送。与传统的注射给药方式相比,由于对含有神经末梢的真皮层的接触度有限,微针有着无痛、局部给药、便捷环保等优点。按照材料及制备方法的不同,可将微针分为 5 类:固体微针、涂层微针、中空微针、可溶解微针和水

凝胶微针。

固体微针一般由金属、硅、玻璃或其他材料组成,不含药物,刺入皮肤在其中形成微通道之后额外搭配药物进行使用。固体微针可增加药物的渗透性,但需要进行两步操作,且存在针尖易断裂造成生物相容性不良的问题,使其应用受到了限制。

涂层微针是在固体微针的基础上进一步涂覆药物溶液,在针体表面形成含有药物溶液的薄膜,微针插入皮肤后,涂层中负载的药物可以有效释放。与固体微针相比,涂层微针只需一步即可完成药物递送,但涂层微针载药过程中受涂层工艺、辅料、药物配方等多种因素影响,载药量较低。

中空微针可被看作一种微米级别的微型注射器,药物被预先载入空腔中。微针刺入皮肤后,药物在组织液渗透压的作用下逐渐释放。特殊的空腔结构使中空微针相比涂层微针有较大的载药率,使用合适的材料还可使针体具有较高的刚度。但中空微针的制造过程复杂,成本较高,且通道易发生堵塞,导致药物释放受阻。中空微针与固体微针、涂层微针一般通过微电子机械工艺技术、化学蚀刻法、激光技术等方法制备。

可溶解微针通常由生物相容性良好的可降解聚合物材料制成。可溶解微针在插入皮肤后可完全溶解并释放药物,不会存在尖锐残留物。与固体微针相比,可溶解微针与涂层微针在疫苗递送上有着较大的应用潜力^[15, 16]。

物理化学特性可调、优良的生物相容性及可降解性使水凝胶成为了有潜力的微针载药平台。由生物相容性良好的水凝胶聚合基质制成的水凝胶微针是近几年才提出的一种微针贴片。微针刺入皮肤后,皮肤间质液迅速进入针体中,针体发生溶胀的同时产生许多细小的通道,在渗透压及扩散作用下使药物得到释放。水凝胶微针与可溶解微针通常采用模板法制备,操作较为简便。

3 光学疗法

光学疗法是在特定波长激光照射下,通过光响应性材料将光能转化为活性氧或热能而杀死病原体达到治疗效果的方法,主要包括 PDT 和 PTT。与传统治疗方法相比,光学疗法有着特异性强、无耐药性、对非照射部位无毒副作用的优点。近红外光因其穿透性强、对组织损伤小的特点已经成为光学疗法应用过程中最常用的光源。

PDT 是以光、光敏剂、氧气相互作用为基础的一种基于光化学反应的新型治疗方法。在外界光源激发下,光敏剂将能量传递给周围的氧,生成活性单线态氧、超氧阴离子、过氧化氢、羟基自由基,这些物质可以对周围的生物分子造成氧化损伤,从而杀死肿瘤细胞或病原

微生物。PDT有着创伤小、毒性小、选择性高、适应范围宽等优点,已经被应用于痤疮^[17]、瘢痕^[18]、癌症^[19]等临床治疗。

PTT是一种由光热剂产生的快速局部高温诱导杀灭病原体的方法,已被应用于伤口愈合和癌症治疗^[20-23]。已报道的光热剂可分为碳基纳米复合材料(例如:石墨烯衍生物和碳纳米管)、贵金属纳米材料(例如:金和银)、金属化合物纳米复合材料(例如:硫化铜和硫化钼)、聚合物及其他纳米结构。

将PTT与化学药物治疗法(化疗)、PDT、光催化治疗、免疫治疗和声动力治疗等方法协同作用,可降低PTT中引入的激光密度,从而避免对正常组织造成非预期过热损伤。同时,PTT通过热诱导可提高细菌细胞膜的通透性,加速药物或光、声敏剂产生的活性氧向细胞内渗透,促进免疫细胞浸润^[13]。为解决目前其他治疗方式存在的细菌耐药性、PDT/光催化治疗/声动力治疗药物渗透性低、免疫治疗不良反应等问题提供了思路。

此外,尽管微针阵列介导的光敏剂透皮给药的优势已被证明,另一个关键因素——光的施加方法还有待改进。目前临床上应用的光学疗法大部分将光直接照射在皮肤表面,而在皮肤角质层部位会发生显著的光散射及吸收^[24],这会造成一部分的能量损失。因此,临床治疗中通常需要高强度的光才能达到较佳的治疗效果,但因此会造成疼痛和疤痕等常见的副作用。近期有研究证明,具有高透光特性的微针阵列能将更多的光子输送至组织深部^[25],这为光学疗法中减轻皮肤损伤提供了一种潜在的方法。

4 微针协同光学疗法用于疾病治疗

微针自发明以来,因透皮给药微创无痛的特点已被应用于各大疾病治疗^[26-29]。一方面微针可以介导光,另一方面还可以作为良好的媒介对光学治疗药剂进行皮下有效递送。微针协同光学疗法这种新兴的治疗策略因较好的疾病治疗前景而在癌症治疗、伤口管理、医学美容等领域受到研究关注。

4.1 癌症治疗

目前的癌症治疗手段主要包括放射治疗(放疗)、化疗及手术切除,但这些方法通常会引起一系列副作用。微针协同光学疗法的给药系统近年来已被证明可以有效地解决此类问题^[30, 31]。与PDT、PTT结合的微针已被应用于对皮肤癌、宫颈癌及胰腺癌等其他部位癌症的治疗中。根据不同药物的特性,选用合适的PDT/PTT微针给药系统,可以给癌症治疗提供更加完善的方案。

纵观近10年研究,微针在癌症治疗上的应用发展迅

速。2013年,Kolde等^[32]已经使用实心钢微针对鲍温病和光化性角化病进行治疗。从2018年开始,得益于癌症治疗药物的发展与PTT、PDT的不断开发,更多研究者将微针与PTT、PDT相结合,实现更精准的癌症治疗。截至2022年末,已经有数10种药物被装载于微针中协同PDT、PTT联合治疗癌症,均在生物临床实验上取得一定成果^[33-40]。

4.1.1 皮肤癌

皮肤癌,即皮肤恶性肿瘤,是最常见的癌症,包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、恶性黑色素瘤及恶性淋巴瘤等。皮肤癌不仅危害身体健康,还会对患者心理健康造成影响。手术切除是常见的治疗方法,但这种方法需要患者忍受较大的痛苦。微针协同光学疗法局部精准给药、微创无痛等特点使它成为皮肤癌治疗极具潜力的工具。

用于治疗皮肤癌的微针以可溶解微针为主,制造微针阵列的主体材料包括透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇等生物相容性较好的材料。在微针内搭载药物(如紫杉醇^[41]、阿霉素^[30]等)及光热剂(如氧化石墨烯^[42]、聚吡咯^[43]等)、光敏剂(如金丝桃素^[31]、5-氨基乙酰丙酸^[44]和吡啶菁绿^[45]等)等可进行相应的光热、光动力协同治疗。2018年,Pei等^[30]将吡啶菁绿(ICG)负载于介孔纳米颗粒(MSN)表面形成MSN@ICG,然后与药物盐酸阿霉素(DOX)一同载入聚乙烯吡咯烷酮微针(PVP@DOX/MSN@ICG MN),在波长为808 nm激光照射下可使肿瘤内的局部温度迅速达到48℃(图2),在体外最大限度地诱导人骨肉瘤MG-63细胞死亡。也有部分研究将中空微针^[31]及水凝胶微针^[46]用于皮肤癌治疗。

4.1.2 其他癌症

除皮肤癌外,协同PTT、PDT治疗的微针给药系统已经可以对人体更多部位的癌症进行治疗,如胰腺癌、宫颈癌、神经纤维瘤和神经胶质瘤。Moreira等^[47]使用聚乙烯吡咯烷酮微针有效地穿透模拟肿瘤并释放阿霉素和金核硅壳纳米棒,实验结果表明,这种微针阵列具有同时介导化疗和PTT的能力,对宫颈癌细胞有极强的杀伤作用。Akhter等^[48]使用光纤微针装置将金纳米颗粒导入猪胰腺癌模型中,探究了不同激光辐照条件对体外猪胰腺癌模型治疗效果的影响。

协同PTT、PDT治疗的微针给药系统结合各自优势,在以往研究中展现了优良的性能及治疗效果,随着对其研究的不断深入,一定可以带给人们更多高效、适用的癌症治疗方法。

4.2 伤口管理

伤口管理涉及高发病率及复杂的修复过程,已成为全球医疗保健问题,60%~90%的慢性伤口感染与生物被

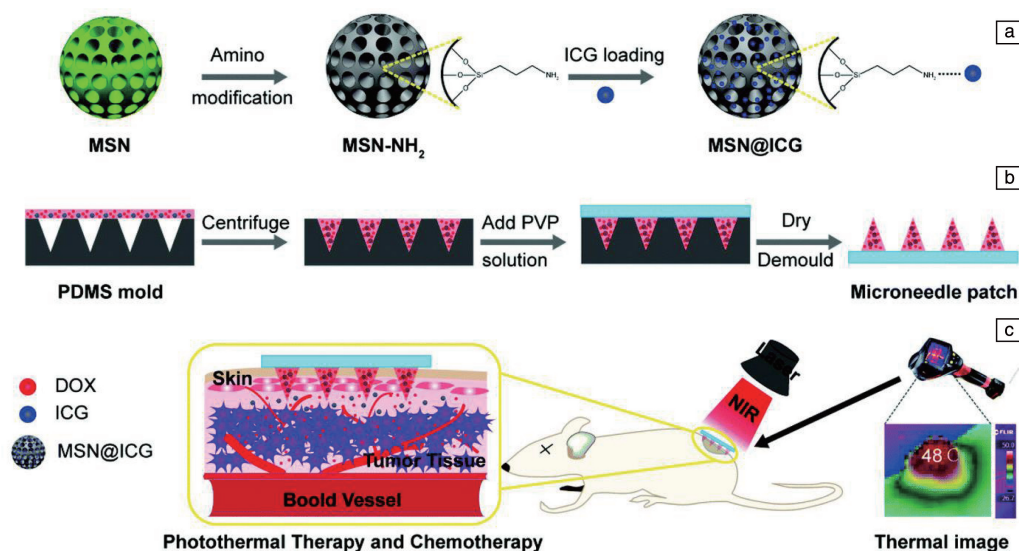


图 2 微针协同光热疗法治疗浅表肿瘤^[30]: (a) MSN@ICG 的制备, (b) PVP@DOX/MSN@ICG 微针贴片的制备, (c) 微针协同光热疗法治疗浅表肿瘤示意图

Fig. 2 Microneedles combined with photothermal therapy for superficial tumors^[30]: (a) preparation of MSN@ICG, (b) fabrication of PVP@DOX/MSN@ICG microneedles patches, (c) the synergetic system of microneedles and photothermal therapy to treat superficial tumors

膜的形成有关^[49]。生物被膜是由细菌分泌的核酸、蛋白质、多糖等生物大分子组成的胞外多聚物包裹的多种微生物的聚集体。致密的胞外多聚物屏障降低了致病菌对抗生素的敏感性,使大部分慢性伤口难以在较短时间内愈合。近年来,微针贴片微创无痛、局部给药、便捷环保的优点使它成为许多研究人员非常重视的一种给药策略。众多研究人员对微针给药用于伤口愈合的研究已经取得初步成效,但在投入应用之前仍有许多有待改进的地方。

4.2.1 伤口愈合

糖尿病伤口是常见慢性伤口之一,除患者因血糖高使伤口微环境易滋生细菌外,大血管病变及血糖控制不良影响伤口供血而导致的缺氧也是伤口难以愈合的重要原因。2020年,Zhang等^[50]将负载了黑磷量子点与血红蛋白的可分离微针用于促进糖尿病伤口愈合。该微针应用于皮肤后,聚醋酸乙烯酯衬底层快速溶解,生物相容性良好的甲基丙烯酸酐化明胶尖端留在皮肤内释放药物。由于黑磷量子点优异的光热效应和血红蛋白可逆的氧结合特性,近红外光照射后皮肤局部温度升高,实现可控的氧释放,在I型糖尿病伤口治疗上有很广阔的应用前景。

腺苷是一种人体内普遍存在的活性成分,可以通过激活G-蛋白偶联的腺苷受体来调节细胞行为,是促进伤口愈合的理想候选药物。2021年,Sun等^[51]又将腺苷与光热材料MXene集成,封装于微针贴片中用于促进伤口愈合。MXene是一种新兴的二维材料,在储能、催化、生

物医学等领域都显示出巨大的应用潜力,特别是MXene突出的光热转换能力使它在构建智能给药系统方面受到关注。由于硼酸分子与腺苷的动态共价键结合能力,3-(丙烯酰胺)苯基硼酸-集成聚乙二醇双丙烯酸酯水凝胶被用作微针贴片的主体材料。光热转换能力优越的MXene在近红外光照射下有效促进腺苷的释放,维持损伤部位周围的激活信号。研究证明,载有腺苷的功能性微针贴片能有效地促进血管生成,从而加速伤口愈合过程。

受仙人掌结构的启发,Shao等^[52]通过3D打印技术制备了一种基于MXene和重组蜘蛛丝蛋白的水凝胶微针贴片(图3)。MXene优异的电学和光热性能使该微针贴片可以对伤口情况进行灵敏监测,并实现可控的药物释放。重组蜘蛛丝蛋白的加入提高了微针的力学性能。此外,水凝胶高含水量、多孔结构的特点使它能高度吸收伤口渗出物,并为伤口愈合提供有利的潮湿环境。在最近的一篇报道中,Sun等^[53]将碳纳米管载入微针基座中制备了一种多功能微针贴片,并将它用于促进伤口愈合。碳纳米管特有的微观结构和光热转换能力使该复合微针贴片具有高度取向的形貌且具备可控释药性能。体内实验表明,具有高度有序微观结构的碳纳米管以及生长因子的可控释放可诱导成纤维细胞的取向及血管内皮细胞形成,有利于促进伤口愈合。

NO气体是内皮细胞产生的一种重要的促血管生成细胞信使,具有多种生理功能。但直接气体给药或药膏、敷料等存在吸入毒性、释放深度较浅等限制。Ma等^[54]将聚乙烯醇、S-亚硝基谷胱甘肽与氧化石墨烯集成制备了

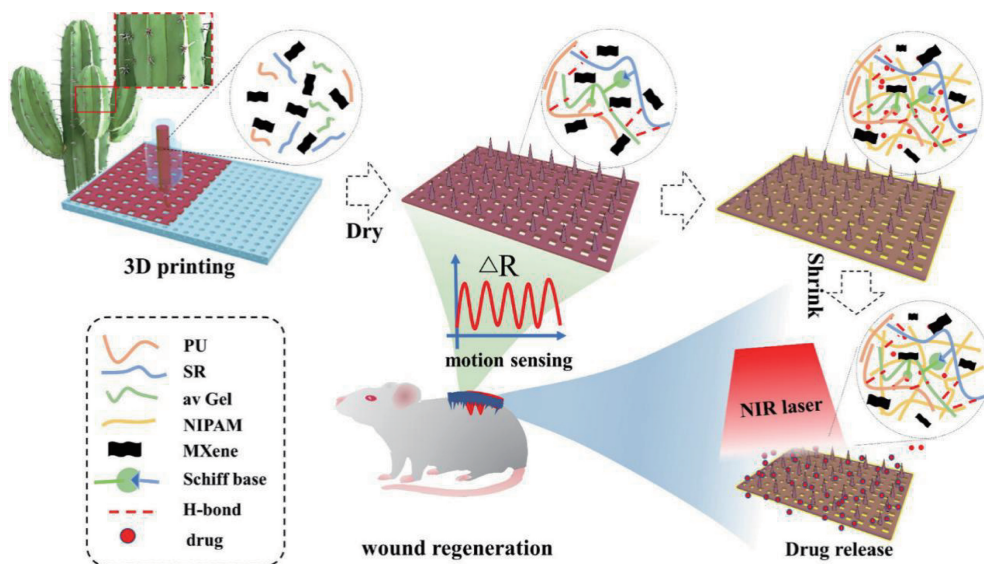


图3 用于促进皮肤伤口愈合的基于重组蜘蛛丝蛋白和 MXene 的仿生 3D 打印近红外光响应微针贴片示意图^[52]

Fig. 3 Schematic illustration of 3D-printed bionic near-infrared light-responsive MXene and recombinant spideroin-based microneedle scaffolds for skin wound healing^[52]

一种水凝胶微针。该微针刺入皮肤后,在波长为 540 nm 的近红外光照下,光热转换性能优异的氧化石墨烯刺激热敏性 S-亚硝基谷胱甘肽在皮下释放 NO。这种方法促进了生物被膜感染伤口的愈合,但创面愈合不同阶段所需的最佳 NO 浓度还需进一步研究。与此类似,Yao 等^[55]提出了一种新型的基于多孔金属有机骨架的 HKUST-1 微针贴片。可负载 NO 的多孔金属有机骨架被氧化石墨烯包裹形成微粒封装在多孔微针中,在近红外光照下进行 NO 可控释放。

4.2.2 伤口感染

亚甲基蓝是一种阳离子预成型光敏剂,已经广泛应用于 PDT。Caffarel-Salvador 等^[56]研究了负载亚甲基蓝的可溶解微针对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和白色念珠菌的抑菌作用。所制备的可溶解微针对这 3 种致病菌的抑菌率分别可达到 98.9%, 99.7% 和 69.1%。明胶酶是一种金黄色葡萄球菌特异性分泌的酶, Lei 等^[57]将包封了光热抗菌肽 AMP-Cypate 的明胶纳米颗粒载入微针, 针对金黄色葡萄球菌感染的伤口进行特异性治疗。当该贴片作用于感染部位时, 伤口中因金黄色葡萄球菌过表达产生的明胶酶使得微针中抗菌光热肽 AMP-Cypate 响应性释放, 并在近红外光照射下进行光热协同杀菌。

铁是细菌生长不可或缺的营养物质,细菌会从周围环境中积累铁以维持生物被膜的形成和稳定。有研究表明,热应激可对生物被膜结构造成破坏,激活细菌代谢过程^[58],促进细菌细胞内铁过载而死亡。基于此,Zhu等^[59]提出了一种铁驱动 Janus 离子抗生物被膜新策略。通过在氧化石墨烯纳米片上生长 Fe_3O_4 纳米颗粒,然后

封装在甲基丙烯酸透明质酸针尖中,制备了一种生物被膜微环境响应性光热微针贴片。近红外光照下,该微针贴片生成的羟基自由基($\cdot\text{OH}$)破坏细菌热休克蛋白,使生物被膜热敏化。同时热应激触发细菌细胞铁摄取导致细胞内铁过载进一步诱导其死亡。此外,中性粒细胞等先天免疫细胞被重新激活进行抗菌免疫反应。实验表明,这种新策略可消除95%以上的细菌生物被膜感染。

除了药物与光热剂协同用于伤口管理外, 多种疗法联合应用的策略也已经受到广泛关注。Wang 等^[60]制备了一种孟加拉玫瑰红/聚吡咯杂化聚乙烯醇水凝胶 (RB/PPy PVA HD), 并在 550 nm 可见光和 808 nm 近红外光共照射下研究了其抗菌性能。由于 PTT 和 PDT 的协同作用, 该水凝胶在 45 °C 以下 10 min 内表现出良好的体外抑菌活性。重组人表皮生长因子 (rhEGF) 在多孔水凝胶表面被吸收, 形成杂化聚乙烯醇水凝胶 (rhEGF/RB/PPy PVA HD)。引入 rhEGF 的水凝胶促进了成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的分泌。体内实验结果表明, rhEGF/RB/PPy PVA HD 能有效控制大肠杆菌及金黄色葡萄球菌感染, 抗菌率分别达到 99.9% 及 90.8%, 显著促进创面愈合。此外, Yu 等^[61]提出了一种新的酶解、抗生素、光热三联疗法。当微针在近红外光照射下溶解时, 被包裹的 α -淀粉酶释放, 降解胞外聚合物中的多糖, 并暴露出包裹在生物膜中的细菌。负载的抗生素左氧氟沙星在生物被膜固有的酸性条件下释放, 同时光热转换性能优良的聚多巴胺纳米颗粒与前两者的协同作用使该微针抗菌效果进一步增强。现有的研究表明, 微针对于伤口管理是一种极具优势的工具, 但单一应用微针的治疗效果有

限,目前较理想的方法是将微针配合其他疗法进行协同应用。国内外研究人员虽对此问题进行了研究,但不同方法的治疗效果还有待深入研究,对于投入量产和实际应用面临的问题也应得到更多的重视。

4.3 医学美容

近年来,随着人们生活水平的提高,医学美容行业愈发兴起。微针与光学疗法的结合也由于其精准性、高效性、无痛及低成本等优势受到关注。目前,微针与光学疗法的协同疗法已经开始在痤疮、肥胖及瘢痕治疗等医学美容领域崭露头角。

4.3.1 痤疮治疗

痤疮,是常见皮肤病之一,其发病机制可归因于多种因素,包括毛囊皮脂腺单位角化过度、皮脂腺增生、皮脂腺分泌过多、炎症以及免疫反应。其中,痤疮丙酸

杆菌和炎症因子已被证实炎症性痤疮的发生和发展中起关键作用^[62]。

相关研究表明,光动力与微针结合的治疗对痤疮的治疗效果比传统的口服药物、外用涂抹药膏效果更好,且比单一的微针疗法见效更快、疗程更短。Wen 等^[63]构建了一种载有智能 pH 敏感纳米平台的微针,针对寻常痤疮进行化学光动力联合治疗,共同发挥抗菌和抗炎作用(图 4)。研究表明,将吡咯菁绿负载于沸石咪唑酯骨架-8 (ZIF-8) 中,可提高其光稳定性。将得到的 ZIF-8-ICG 载入透明质酸基质微针(ZIF-8-ICG@MNs)在波长为 808 nm 的近红外光照射下,吡咯菁绿生成细胞毒性活性氧,导致痤疮丙酸杆菌氧化损伤和代谢活性紊乱。除了高效的药物传递外,ZIF-8 载体还可根据痤疮病变的酸性微环境选择性降解,释放出具有强效抗菌活性的锌离子。

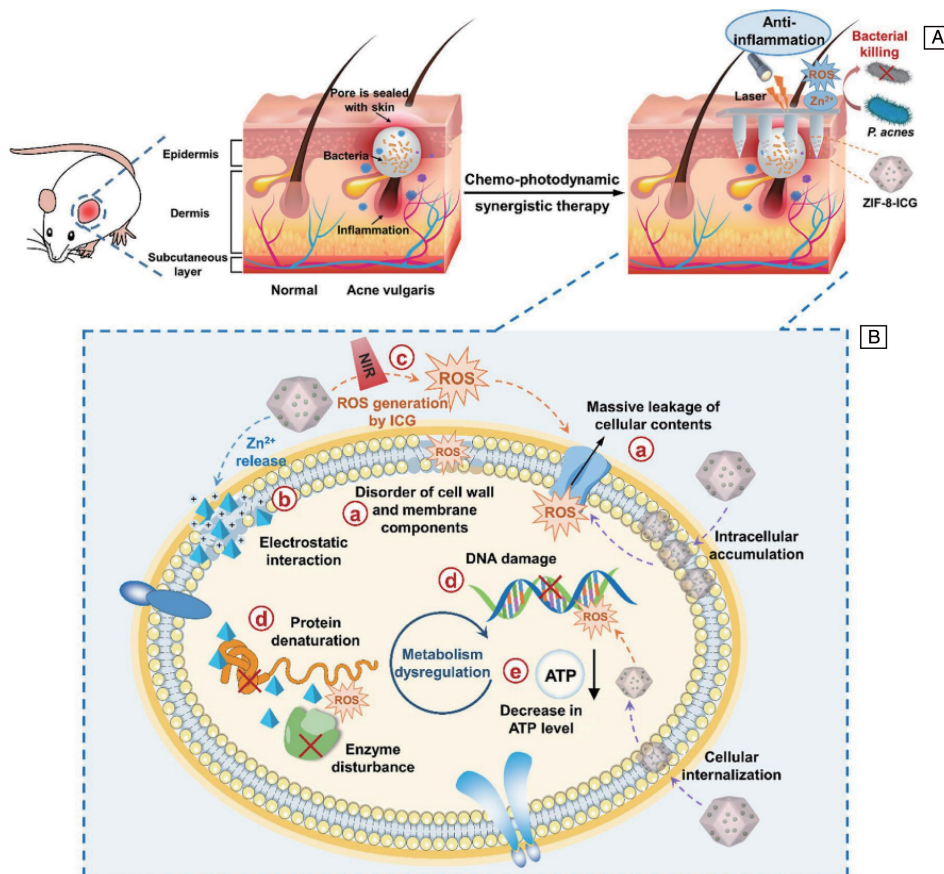


图 4 微针协同光动力疗法治疗痤疮^[63]: (A)用于放大化学光动力治疗寻常痤疮的多功能 ZIF-8-ICG@MNs 的构建示意图; (B)该联合策略涉及的抗菌机制: (a)活性氧(ROS)对细胞膜的氧化损伤导致细胞质泄漏, (b)膜电位和细菌离子稳态的紊乱, (c)活性氧的产生, (d)细胞内成分的氧化损伤, (e)腺嘌呤核苷三磷酸合成和代谢活性的干扰

Fig. 4 Microneedles and photodynamic therapy for acne^[63]: (A) schematic illustration of the construction of multifunctional ZIF-8-ICG@MNs for amplified chemo-photodynamic therapy against acne vulgaris; (B) antimicrobial mechanisms involved in this combined strategy: (a) oxidative damage of cell membrane by reactive oxygen species (ROS) to cytoplasmic leakage, (b) disorder of the membrane potential and bacterial ion homeostasis, (c) generation of reactive oxygen species, (d) oxidative damage to the intracellular components, (e) disturbance of adenosine triphosphate synthesis and metabolic activities

4.3.2 肥胖治疗

肥胖是体内脂肪积聚过多而呈现的一种状态, 是一种由多因素引起的慢性代谢性疾病。传统的肥胖治疗方法包括饮食控制、体育锻炼、手术干预、口服药物等, 这些方法已经显示出不同的局限性。有研究表明, 脂肪组织包括白色脂肪组织和棕色脂肪组织 2 种。其中, 白色脂肪组织是形成肥胖的主要原因, 棕色脂肪组织可有效促进人体新陈代谢并加速脂肪的消耗^[64]。人体的棕色脂肪组织很少, 将白色脂肪组织转化为棕色脂肪组织是一种很好的肥胖治疗策略。低温刺激被证明能促进体热的产生, 加速白色脂肪组织的褐变过程^[65]。Peng 等^[66]将减肥药物罗格列酮钠片载入光响应微针贴片中, 在近红外光照射下, 黑色素的存在使局部温度升高, 促进药物在目标脂肪区的释放, 随后再通过外部冷刺激可达到良好的瘦身效果。

4.3.3 瘢痕治疗

瘢痕是创伤后皮肤组织外观及组织病理改变的统称, 是创伤修复的产物, 包括常规瘢痕、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩和萎缩性瘢痕。目前, 针对瘢痕的疗法主要有药物治疗、手术治疗、放疗以及激光治疗, 但都存在疗效慢、难根治等缺点。5-氨基乙酰丙酸介导的 PDT 已经被应用于临床治疗, 但它穿过皮肤角质层及细胞外基质的能力较差, 在很大程度上限制了 PDT 的疗效。Huang 等^[18]将 5-氨基乙酰丙酸和透明质酸酶载入微针, 研发了一种针对增生性瘢痕的可溶性微针贴片, 通过微针对角质层的成功穿透以及透明质酸酶对细胞外基质主要成分的特异性降解, 克服了增生性瘢痕中角质层及细胞外基质两种障碍。同时, 为了避免 5-氨基乙酰丙酸在治疗过程中因渗透率差导致的药效降低及肥厚性疤痕成纤维细胞的自噬行为, 该团队选用了二甲双胍作为干预自噬过程的药物, 有效地提高了药物利用率。

4.4 其他疾病

除了在癌症治疗、伤口管理以及医学美容上的应用外, 微针贴片也在骨骼肌损伤、心肌疾病、银屑病、糖尿病等其他疾病治疗中发挥着功效。

长期过度负荷重物会造成骨骼肌损伤, 艾灸是目前较为常用的治疗方法。但艾灸疗法要求医生能把握好时间、温度及用量, 要求较高, 否则可能会由于局部过热造成灼伤或高温烟雾引起呼吸道损伤。Zhang 等^[67]利用碳化艾草近红外光响应的效应, 制备了装载碳化艾草和前列腺素 E2 的可溶性微针贴片, 减少了传统艾灸燃烧艾草的需要。

心肌梗死的病因往往是血液供应不足导致的心肌细胞大量死亡。目前的常规疗法有药物治疗、医疗器械植

入和器官移植等, 这些方法均存在侵入性高、匹配器官资源稀缺或免疫排斥等缺陷。Fan 等^[68]制备了负载有血管内皮生长因子和可在近红外光触发下自展开的氧化石墨烯-聚乙烯醇(GO-PVA)微针贴片。形状被折叠的微针贴片可通过 4 mm 的切口被植入胸腔(图 5), 接着在近红外光照射下恢复形状贴附于心脏表面持续释放药物。

Huang 等^[69]对动脉粥样硬化的药物洗脱球囊血管成形术疗法进行改进, 开发了一种表面装有尖端可分离微针的载药球囊。该团队在导管内轴植入近红外光环形激光器来激活可降解微针尖端, 降解的聚合物能缓慢释放抗增殖药物紫杉醇。此方法减少了常规方法药物丢失和药物快速代谢导致的远端栓塞和晚期管腔再狭窄, 治疗效果优于传统药物洗脱球囊血管成形术, 为一些需要腔内靶向给药的疾病提供了治疗方案。

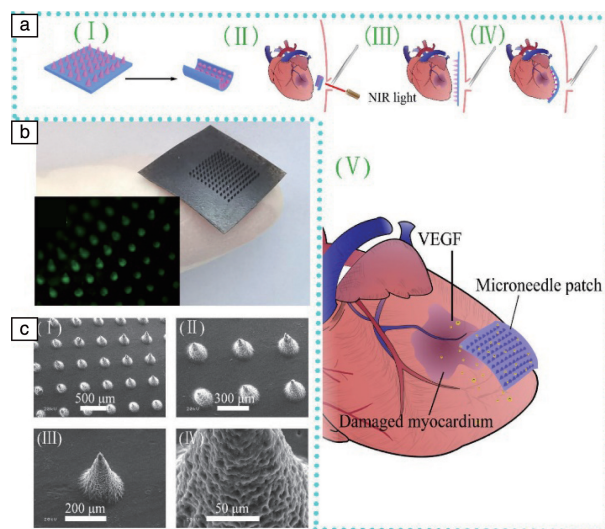


图5 GO-PVA 微针用于治疗心肌梗死^[68]: (a) 总体设计图: (I) 预折叠的 GO-PVA 微针贴片, (II) 最小程度地打开胸腔并放置微针贴片, (III) 使用近红外光展开微针贴片, (IV) 将贴片放在心脏上, 然后关闭胸腔, (V) 贴片持续释放血管内皮生长因子以治疗心肌梗死; (b) 微针贴片的原始形态, 插图是微针贴片的荧光照片; (c) 0.8% GO-PVA 微针贴片的扫描电子显微镜照片

Fig. 5 Treating myocardial infarction with GO-PVA microneedles patches^[68]: (a) schematic of the overall treatment design: (I) pre-fold a GO-PVA microneedles patch, (II) minimally open the chest and place the microneedles patch, (III) use NIR light to unfold the microneedles patch, (IV) place the patch on the heart and then close the chest, (V) the patch releases vascular endothelial growth factor continuously to treat the myocardial infarction; (b) original morphology of microneedle patches, the inset is representative fluorescence images of the microneedle patch; (c) scanning electron microscopy images of the 0.8% GO-PVA microneedles patches

如何有效地把新兴生物制剂(如:单克隆抗体)传递到皮肤炎症区域来治疗银屑病是当前热门论题。Wu 等^[70]制备的具有 IL-17 单克隆抗体可控释放能力的光热 MXene 透明质酸微针贴片可以在最小的免疫反应下刺穿皮肤。在近红外光照射下,光热转化效率高的 MXene 可促进包裹的 IL-17 单抗释放至真皮层来发挥抗炎作用。

皮肤坏死是皮瓣整形手术的常见并发症,血管的扩张和更新不足是致病的关键因素。现有的全身给药对皮肤局部的作用有限且可能会导致副作用,而局部给药方式的渗透性又较差。鉴于前两种方式的缺陷,Liu 等^[71]采用透明质酸制备的可溶性微针负载热敏性 NO 供体 BNN6 和光热剂金纳米棒。该微针在近红外光照射下诱导的热疗可增强药物穿透,从而无痛、靶向经皮给药。

大多数患者体内的生理环境处在不断的变化之中,比如以血糖调节机制失调为特征的糖尿病患者,通常很难避免药物剂量过量带来的毒性或剂量不足导致的无效治疗。二甲双胍是治疗 II 型糖尿病的口服降糖药。但定时定量口服不能保证药物的完全释放和有效的药物使用率,Liu 等^[72]在 2018 年开发了一种可控的近红外光触发的可分离微针贴片。在近红外光照射下,铋纳米颗粒诱导的光热效应使热敏的月桂酸熔化,聚合物基质在吸收皮肤间质液后溶解,使被包裹的二甲双胍从微针贴片释放到皮肤组织中。此外,在 2021 年,Hu 等^[73]以温度响应的具有高临界溶液温度的聚合物为基质制备了近红外光触发的可分离微针贴片,在近红外光照后,该微针贴片可成功释放二甲双胍。

微针贴片能否进行持久给药也是研究热点之一,Fan 等^[74]提出了一种将光热响应相变微球集成到锥形水凝胶微针中来设计可控分离微针的新策略,并基于该策略开发出在近红外光照射下可成功释放红斑狼疮治疗药物的可控分离微针。其中,微球由近红外光响应黑磷和相变明胶组成,复合的微针贴片在近红外光照射下,黑磷将光能转化为热能,使局部环境温度升高,明胶纳米微球变为液态并在微针贴片中形成空腔,随后只需微小的剪切力即可使微针衬底与针尖分离。

自金纳米颗粒等贵金属物质被引入光学疗法后,微针在未来深度皮肤热疗领域的生物安全性问题成为它广泛应用不可避免的议题。金纳米棒在皮肤中的沉积对人体循环代谢的安全性和毒性具有不确定性,2020 年,Cárcamo-Martínez 等^[75]提出了一种金纳米棒涂层微针阵列,在近红外光照射下采用该微针阵列对 3 mm 皮肤模型进行热疗。涂层在植入、光照、去除后可整体剥离,实验结果也显示去除微针阵列后在皮肤组织中几乎没有留下可检测到的聚合物或等离子材料。

5 结 语

改变微针中的药物成分即可实现对不同疾病的治疗,但单一的治疗策略通常难以取得最佳的治疗效果,将光热剂和光敏剂作为有效成分负载至微针中进行微针协同光学疗法具有药物递送效率高、靶向性好、普适性强和治疗效果显著等优势,在疾病治疗领域具有广阔的应用前景。但因微针固有的载药量低的局限性,在负载成分剂量方面受限,使该系统只适用于低剂量、高效用的药物。

微针辅助光动力、光热疗法进行协同治疗的系统研究历史并不长,能否成功应用于临床给药还需要进一步的探索和实践。对于一些已经较为成熟的体系,在载药量、生产成本上也需要进一步的优化。此外,如何实现大规模生产及产品的存储也是应该进一步思考的问题。

参考文献 References

- [1] ROGER M, FULLARD N, COSTELLO L, *et al.* *Journal of Anatomy* [J], 2019, 234: 438–455.
- [2] 田霞,王宁,丁江生. 中国新药杂志[J], 2021, 30(2): 119–124.
TIAN X, WANG N, DING J S. *Chinese Journal of New Drugs* [J], 2021, 30(2): 119–124.
- [3] WAGHULE T, SINGHVI G, DUBEY S K, *et al.* *Biomedicine & Pharmacotherapy* [J], 2019, 109: 1249–1258.
- [4] 王菁华,程曼曼,施沁青,等. 中南药学[J], 2021, 19(4): 671–678.
WANG J H, CHENG M M, SHI Q Q, *et al.* *Central South Pharmacy* [J], 2021, 19(4): 671–678.
- [5] BHATNAGAR S, BANKAR N G, KULKARNI M V, *et al.* *International Journal of Pharmaceutics* [J], 2019, 556: 263–275.
- [6] ZAN P, AUNG T, PHAN K D, *et al.* *Advanced Therapeutics* [J], 2019, 2(10): 1900064.
- [7] CHI J, ZHANG X, CHEN C, *et al.* *Bioactive Materials* [J], 2020, 5: 253–259.
- [8] ULLAH A, CHOI H J, JANG M, *et al.* *Pharmaceutics* [J], 2020, 12(7): 606.
- [9] ZHANG T, SUN B, GUO J, *et al.* *Acta Biomaterialia* [J], 2020, 115: 136–147.
- [10] XIN Q, SHAH H, NAWAZ A, *et al.* *Advanced Materials* [J], 2019, 31(45): 1804838.
- [11] MALEKI A, HE J, BOCHANI S, *et al.* *ACS Nano* [J], 2021, 15(12): 18895–18930.
- [12] FU J J, LI C W, LIU Y, *et al.* *Journal of Nanobiotechnology* [J], 2020, 18: 146.
- [13] HUO J, JIA Q, HUANG H, *et al.* *Chemical Society Reviews* [J], 2021, 50: 8762–8789.

- [14] JAMALEDIN R, YIU C K Y, ZARE E N, *et al.* *Advanced Materials* [J], 2020, 32(33): 2002129.
- [15] JEONG H R, BAE J Y, PARK J H, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2020, 324: 280–288.
- [16] TRAN K T M, GAVITT T D, FARRELL N J, *et al.* *Nature Biomedical Engineering*[J], 2021, 5: 998–1007.
- [17] LEE Y D, YANG J K, HAN S, *et al.* *Archives for Dermatological Research*[J], 2023, 315: 885–893.
- [18] HUANG Y, PENG T, HU W, *et al.* *Journal of Controlled Release* [J], 2022, 343: 408–419.
- [19] PICCOLO D, KOSTAKI D. *Biomedicines*[J], 2018, 6(1): 18.
- [20] WANG P, PU Y, REN Y, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2022, 226: 813–822.
- [21] MA T, ZHAI X, HUANG Y, *et al.* *Advanced Healthcare Materials* [J], 2021, 10(13): 2100033.
- [22] CHANG R, ZOU Q L, ZHAO L Y, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2022, 34(16): 2200139.
- [23] ZHOU Y, NIU B, ZHAO Y, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2021, 339: 335–349.
- [24] KORKMAZ E, BALMERT S C, SUMPTER T L, *et al.* *Advanced Drug Delivery Reviews*[J], 2021, 171: 164–186.
- [25] ZHAO H, WANG X, GENG Z, *et al.* *Lab on a Chip*[J], 2022, 22: 4521–4530.
- [26] YI X, WANG C, YU X, *et al.* *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*[J], 2020, 109: 911–920.
- [27] WANG F, ZHANG X, CHEN G, *et al.* *Research (Wash D C)*[J], 2020, 2020: 2760594.
- [28] ZHANG Y, FENG P, YU J, *et al.* *Advanced Therapeutics*[J], 2018, 1(3): 1800035.
- [29] YANG B, DONG Y, SHEN Y, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2021, 6: 2400–2411.
- [30] PEI P, YANG F, LIU J, *et al.* *Biomaterials Science*[J], 2018, 6: 1414–1423.
- [31] ABD-EL-AZIM H, TEKKO I A, ALI A, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2022, 348: 849–869.
- [32] KOLDE G, ROWE E, MEFFERT H. *British Journal of Dermatology* [J], 2013, 168: 450–452.
- [33] FU J J, LI C W, LIU Y, *et al.* *Journal of Biomedical Nanotechnology* [J], 2020, 18(1): 146.
- [34] LIU P, FU Y, WEI F, *et al.* *Advanced Science* [J], 2022, 9(25): 2202591.
- [35] SHAN Y, TAN B, ZHANG M, *et al.* *Journal of Nanobiotechnology* [J], 2022, 20: 238.
- [36] HUANG Y, LAI H, JIANG J, *et al.* *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*[J], 2022, 17: 679–696.
- [37] LEI Q, HE D, DING L, *et al.* *Advanced Functional Materials*[J], 2022, 32(22): 2113269.
- [38] PENG T, HUANG Y, FENG X, *et al.* *Advanced Therapeutics*[J], 2020, 3(6): 1900190.
- [39] CHEN S X, MA M, XUE F, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2020, 324: 218–227.
- [40] HAO Y, CHEN Y, HE X, *et al.* *Bioactive Materials*[J], 2020, 5: 542–552.
- [41] QIN W, QUAN G, SUN Y, *et al.* *Theranostics*[J], 2020, 10: 8179–8196.
- [42] CHEN Y, YANG Y, XIAN Y, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces*[J], 2020, 12(1): 352–360.
- [43] LI W, WANG X, WANG J, *et al.* *Biomacromolecules*[J], 2019, 20: 401–411.
- [44] ZHAO X, LI X, ZHANG P, *et al.* *Journal of Controlled Release*[J], 2018, 286: 201–209.
- [45] PENG T, HUANG Y, FENG X, *et al.* *Acta Pharmaceutica Sinica B* [J], 2021, 11: 3297–3309.
- [46] HAMDAN I M N, TEKKO I A, BELL S E J. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*[J], 2022, 179: 105–117.
- [47] MOREIRA A F, RODRIGUES C F, JACINTO T A, *et al.* *International Journal of Pharmaceutics*[J], 2020, 576: 118907.
- [48] AKHTER F, MANRIQUE-BEDOYA S, MOREAU C, *et al.* *Pharmaceutics*[J], 2021, 13(12): 2133.
- [49] WU Y K, CHENG N C, CHENG C M. *Trends in biotechnology*[J], 2019, 37(5): 505–517.
- [50] ZHANG X, CHEN G, LIU Y, *et al.* *ACS Nano*[J], 2020, 14(5): 5901–5908.
- [51] SUN L, FAN L, BIAN F, *et al.* *Research*[J], 2021, 2021: 9838490.
- [52] SHAO Y, DONG K, LU X, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2022, 14(51): 56525–56534.
- [53] SUN L, WANG Y, FAN L, *et al.* *Chemical Engineering Journal*[J], 2023, 457: 141206.
- [54] MA C J, HE Y, JIN X, *et al.* *Biomaterials Advances*[J], 2022, 134: 112555.
- [55] YAO S, WANG Y, CHI J, *et al.* *Advanced Science*[J], 2022, 9(3): 2103449.
- [56] CAFFAREL-SALVADOR E, KEARNEY M C, MAIRS R, *et al.* *Pharmaceutics*[J], 2015, 7(4): 397–412.
- [57] LEI X, LI M, WANG C, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2022, 217: 55–65.
- [58] HE R, DING C, LUO Y, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2021, 33(44): 2104410.
- [59] ZHU W, MEI J, ZHANG X, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2022, 34: 2207961.
- [60] WANG J, LI Y, HAN X, *et al.* *ACS Biomaterials Science & Engineering*[J], 2021, 7: 1438–1449.
- [61] YU X, ZHAO J, FAN D. *Chemical Engineering Journal*[J], 2022, 437: 135475.
- [62] SHIH Y H, LIU D, CHEN Y C, *et al.* *Pharmaceutics*[J], 2021, 13(6): 809.
- [63] WEN T, LIN Z, ZHAO Y, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2021, 13(41): 48433–48448.

- [64] TSOU Y H, WANG B, HO W, *et al.* *Advanced Healthcare Materials* [J], 2019, 8(12): 1801184.
- [65] XUE S W, LEE D, BERRY D C. *Frontiers in Endocrinology* [J], 2023, 14: 1150059.
- [66] PENG H, ZHOU Y, ZHANG C, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2021, 9: 421–427.
- [67] ZHANG C, JIA S, HUANG J, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2021, 9: 8014–8020.
- [68] FAN Z, WEI Y, YIN Z, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2021, 13(34): 40278–40289.
- [69] HUANG L, FANG H, ZHANG T, *et al.* *Bioactive Materials* [J], 2023, 23: 526–538.
- [70] WU D, SHOU X, YU Y, *et al.* *Advanced Functional Materials* [J], 2022, 32(47): 2205847.
- [71] LIU L, WANG Q, LIAO H, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2021, 9: 7725–7733.
- [72] LIU D, ZHANG Y, JIANG G, *et al.* *ACS Biomaterials Science & Engineering* [J], 2018, 4: 1687–1695.
- [73] HU W, SU Y W, JIANG Y K, *et al.* *Chinese Journal of Polymer Science* [J], 2021, 40: 157–165.
- [74] FAN L, ZHANG X, NIE M, *et al.* *Advanced Functional Materials* [J], 2021, 32(13): 2110746.
- [75] CARCAMO-MARTINEZ A, MALLON B, DOMINGUEZ-ROBLES J, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2020, 8: 5425–5433.

(编辑 费蒙飞)