

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.004004

多功能微针体系在慢性伤口治疗中的研究进展

杨 杰¹,高鑫蕊²,高 晨²,王嘉奇²,韩清浴³,张 婧¹

(1.山西医科大学第三医院/山西白求恩医院/山西医学科学院/同济山西医院药物GLP实验室,太原 030032;

2.山西医科大学生物医学工程学系,太原 030600;3.山西医科大学医学科学院,太原 030600)

【摘要】慢性伤口,如糖尿病溃疡、静脉溃疡、感染性创面等,给全球带来了沉重负担。其病理特征表现为持续炎症、易感染、血管生成受损、高蛋白酶活性等,而传统治疗方法存在穿透性差、易引发耐药性、需频繁换药等局限性。微针作为一种革命性的透皮给药技术,具有无痛穿透角质层、靶向递送药物、提高药物生物利用度、微创等优势。本综述聚焦“多功能”微针体系,该体系集成了抗菌、抗炎、促血管生成、免疫调节、刺激响应等多种功能,探讨其在慢性伤口治疗中的最新设计策略、作用机制、应用效果及未来挑战,强调其在克服慢性伤口复杂病理环境、实现协同治疗、提升愈合质量方面的巨大潜力。

【关键词】多功能微针;慢性伤口;协同治疗;透皮给药;智能响应

【中图分类号】R318.08

【文献标志码】A

Research advances in multifunctional microneedle system for chronic wound management

Yang Jie¹, Gao Xinrui², Gao Chen², Wang Jiaqi², Han Qingyu³, Zhang Qiang¹

(1. Pharmaceutical GLP Laboratory Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital; 2. Department of Biomedical Engineering, Shanxi Medical University; 3. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University)

【Abstract】Chronic wounds, such as diabetic ulcers, venous ulcers, and infected wounds, bring a heavy burden to the world, with the following pathological features: prolonged inflammation, high risk of infection, compromised angiogenesis, and excessive protease activity, and conventional therapies are often limited by inadequate tissue penetration, the propensity for inducing drug resistance, and the requirement for frequent dressing change. As an innovative transdermal delivery technique, microneedles have the advantages of painless stratum corneum penetration, targeted drug delivery, improved drug bioavailability, and minimally invasive operation. This review focuses on the “multi-functionalized” microneedle system engineered to incorporate multiple functions such as antimicrobial, anti-inflammatory, pro-angiogenic, immunomodulatory, and stimuli-responsive properties and discusses the latest advances in the design rationale, mechanism of action, application effect, and future challenges of the microneedle system in the treatment of chronic wounds, highlighting its great potential in addressing the complex pathological environment of chronic wounds, realizing synergistic therapy, and improving the quality of wound healing.

【Key words】 multifunctional microneedle; chronic wounds; synergistic therapy; transdermal drug delivery; intelligent stimuli-responsive property

作者简介:杨 杰, Email: yangjie@sbxqeh.com.cn,

研究方向: 纳米药物诊疗一体化研究。

基金项目:国家自然科学基金青年资助项目(编号:32201163);山西白求恩医院人才引进科研启动金资助项目(编号:2021RC020);2024年度山西白求恩医院国家自然科学基金基金“种子选手”培育资助项目(编号:2024GZRZ28);山西白求恩医院(山西医学科学院)高水平研究成果延续资助项目(编号:2024GSPYJ24);山西白求恩医院科研创新团队展翅计划资助项目(编号:2024ZHANCHI09)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251215.1325.002>

(2025-12-16)

慢性伤口的流行病学形势严峻,数据显示,其影响美国超过1 050万人,年医疗费用超过250亿美元,且5年死亡率超过50%,堪比心力衰竭,给个人和社会带来了巨大的疾病负担^[1]。全球范围内,慢性伤口患者约占总人口的1%~2%,在我国,糖尿病足溃疡患病率约为8.1%,且愈合困难,给个人和社会带来了巨大的疾病负担^[2]。慢性伤口的病理生理学极为复杂,存在多方面问题^[3]。在炎症方面,处于持续高炎症状态^[4],表现为经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophages, M1)极化过度,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-

6)等水平升高;易发生感染并形成生物膜,如金黄色葡萄球菌生物膜会阻碍药物渗透;存在血管生成障碍与组织缺氧情况;细胞外基质(extracellular matrix,ECM)重塑失衡,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性过高、胶原沉积异常;免疫微环境失调(disorder of the immune microenvironment, DIME),涉及巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等免疫细胞功能障碍,以及核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等信号通路异常。

当前临床治疗慢性伤口的策略多样,包括清创术、使用传统或抗菌敷料、全身或局部应用抗生素、生长因子疗法、负压伤口治疗等^[5],但均存在局限性^[6]。如穿透生物膜能力差、易引发耐药性、药物生物利用度低、无法有效调控免疫微环境、需频繁给药或换药导致二次损伤以及成本效益等问题^[7]。而微针技术为突破这些瓶颈带来了新希望(图1)^[8-9]。微针有溶解型^[10]、涂层型、水凝胶型^[11]、空心型等多种类型,其透皮递药原理是通过无痛穿透角质层实现药物的靶向递送^[12]。应用于伤口治疗时,具有高效穿透屏障(角质层/生物膜)、精准局部递送、提高药物稳定性和利用率、微创无痛、患者依从性高以及可集成多种功能等优势,正从单一药物递送向“多功能协同治疗”演进^[13]。

尽管已有综述关注微针在药物递送中的应用,但本文系

统聚焦于“多功能集成”微针体系在慢性伤口复杂病理环境中的协同治疗机制与智能响应设计,特别强调其在免疫调控、物理干预与临床转化方面的最新进展,填补了现有综述在多层次机制整合与转化前景分析方面的空白。

1 多功能微针体系的设计策略与制备技术

多功能微针体系的构建是一个多学科交叉的精密工程,其核心在于通过巧妙的材料选择、先进的制备技术和创新的功能化策略,将治疗剂高效、精准、可控地递送至慢性伤口的复杂病理环境中,并实现协同治疗。

1.1 核心材料选择

材料是微针功能实现的基石。选择合适的材料对于确保微针的机械强度、生物相容性、降解性、药物负载与释放行为至关重要。材料选择需综合考虑慢性伤口治疗的具体需求。

1.1.1 基质材料 基质材料构成了微针的主体结构,主要分为高分子聚合物和交联水凝胶两大类。高分子聚合物如聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]和聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)能提供优异的机械强度,易于成型为尖锐的针尖结构以穿透皮肤屏障。其中,PVA因其良好的水溶性、成膜

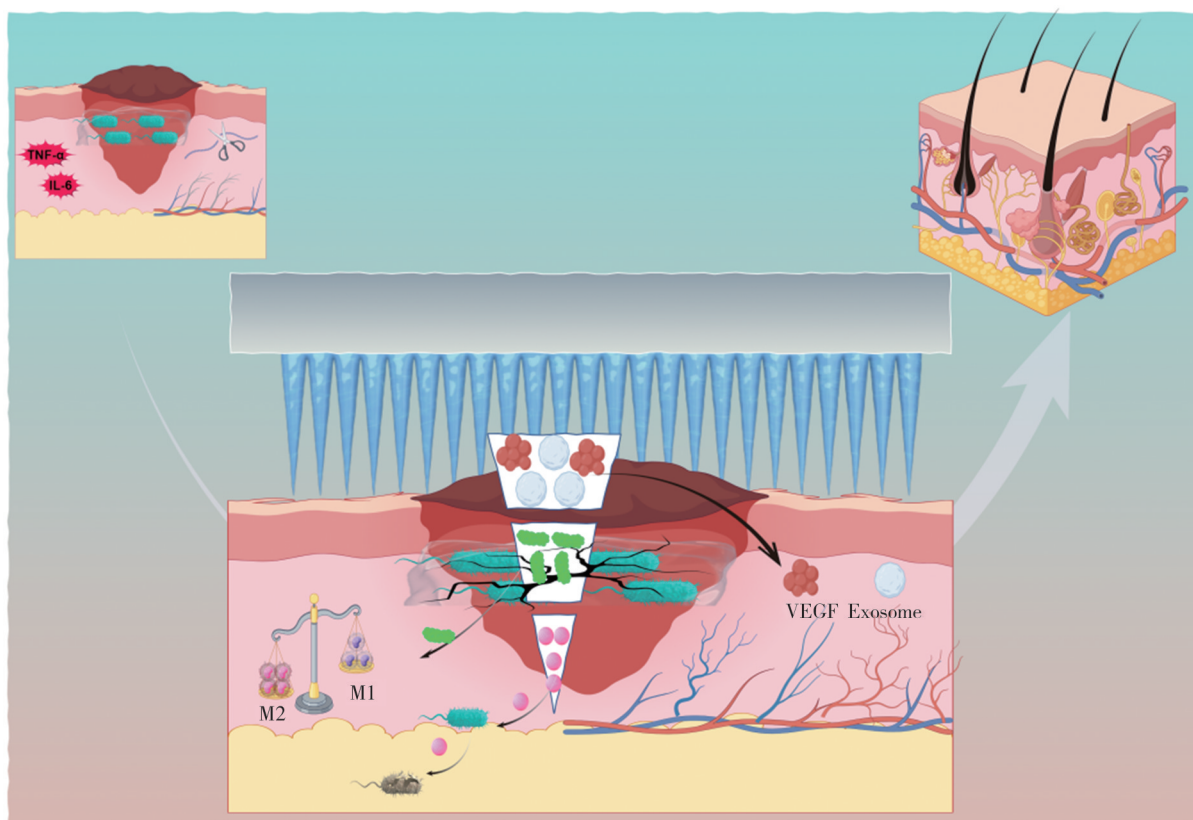


图1 多功能微针体系慢性伤口治疗过程示意图

性和生物相容性,常被用于制备快速溶解、快速释药的微针。PLGA 和 PLLA 则属于可生物降解的聚酯材料,其降解速率可通过分子量和共聚比例进行调节,从而实现药物的长效缓释。

水凝胶材料因其高含水率、优异的生物相容性和可调控的物理化学性质,在微针领域备受青睐,尤其适用于模拟 ECM 和提供湿润愈合环境^[14-15]。透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种天然多糖,具有良好的保湿性和生物可降解性,是溶解微针最常用的材料之一。甲基丙烯酰化明胶(methacrylated gelatin, GelMA)是一种光交联水凝胶,其机械性能(如硬度、弹性)可通过改变交联度精确调控,并能很好地支持细胞黏附和生长,非常适合负载生长因子或细胞。壳聚糖(chitosan, CS)源自甲壳素,具有天然的广谱抗菌和止血活性,将其融入微针基质可赋予其基础抗菌功能,并与其他抗菌剂产生协同效应。丝素蛋白(silk fibroin, SF)则以其卓越的力学性能、可控的降解性和良好的生物相容性,为微针提供了另一种高性能的天然材料选择^[16-18]。

1.1.2 功能组分 功能组分是微针发挥治疗作用的核心,其选择直接针对慢性伤口的多重病理生理障碍(表 1)。抗菌剂是应对感染和生物膜的首选,包括传统抗生素(如万古霉素,但需减量使用以规避耐药性)、抗菌肽(如 ϵ -聚赖氨酸,通过破坏细菌细胞膜发挥作用,不易产生耐药性)、金属离子/纳米颗粒[如银纳米颗粒(silver nanoparticles, AgNPs)和铜离子(copper ions, Cu^{2+}),通过接触杀灭、释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)和光热效应等多机制抗菌]、一氧化氮(nitric oxide, NO),一种气体信号分子,具有广谱抗菌、抗生物膜和促血管生成的双重功效,以及光敏剂[如孟加拉玫瑰红,用于光动力疗法(photodynamic therapy, PDT),在特定光照下产生活性氧杀灭病原体]^[18]。

抗炎与免疫调节剂旨在纠正慢性伤口的持续炎症状态。小分子药物如奥替尼啶和姜黄素被证实能有效抑制 NF- κ B 等关键炎症通路,促进巨噬细胞从促炎的 M1 型向修复的 M2

型转化。细胞因子如 IL-4 和 IL-10 可直接诱导免疫细胞向抗炎表型转换。核酸药物如小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 则可靶向沉默伤口中高表达的促炎基因(如 TNF- α),实现精准的免疫调控^[18]。

促血管生成与组织再生剂用于解决血流灌注不足和组织再生受阻的问题。生长因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是强有力的促血管生成信号,但其在伤口环境中易失活,需要微针或纳米载体对其进行保护与控释。干细胞及其衍生物,如同质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)来源的外泌体通过旁分泌作用提供多种修复信号,微针为这些活性成分提供了微创的递送通道。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是多种自体生长因子的天然来源,将其加载入微针可实现其便捷、高效的应用。此外,一些无机离子如 Cu^{2+} 和气体分子如 NO 也被发现具有刺激血管新生的旁效应^[16]。

1.2 关键制备技术

微针的制备技术直接影响其形态、机械性能、载药量和重现性,是实现其功能的基础。目前,基于模具的微制造技术是主流,其核心流程包括母模板制备、模具复刻和药物加载三步。

1.2.1 模具法与微模塑 最常用的制备方法是模具法。首先,利用高精度的微加工技术制作带有微针阵列负结构的母模板。近年来,高精度三维(three dimension, 3D)打印技术,特别是面投影微立体光刻(projection micro stereolithography, P μ SL)技术,已成为制造母模板的革命性工具^[19]。例如,摩方精密公司推出的 nanoArch S140 和 microArch S240 3D 打印机(为科研常用设备,非商业推广),其打印精度可达 $\pm 10 \mu\text{m}$ 和 $\pm 25 \mu\text{m}$,能够轻松制造出尖端半径 $<10 \mu\text{m}$ 、高宽比可调的复杂微针结构母模,为制备锋利、坚固的微针提供了可能。得到母模后,通常使用聚二甲基硅氧烷(Polydimethylsiloxane, PDMS)进行翻模,得到具有微针空腔的柔性负模。最后,将含有药物和基质材料的溶液浇注到 PDMS 模具中,通

表 1 多功能微针常用功能组分及其作用

功能类别	代表性组分	主要作用机制	特点/优势
抗菌剂	抗生素(万古霉素)	抑制细菌细胞壁合成或蛋白质合成	高效但需警惕耐药性
	抗菌肽(ϵ -聚赖氨酸)	破坏细菌细胞膜	不易产生耐药性,广谱抗菌
	金属纳米颗粒(AgNPs, Cu^{2+})	接触杀灭、释放 ROS、光热效应	多机制协同,抗菌性强
	一氧化氮(NO)供体	释放 NO 气体,破坏生物膜、杀伤细菌	广谱抗菌、抗生物膜、促血管
	光敏剂(孟加拉玫瑰红)	光动力疗法产生活性氧(ROS)	时空可控,对耐药菌有效
抗炎/免疫调节剂	小分子(姜黄素)	抑制 NF- κ B/NLRP3 通路,促进 M2 极化	多靶点,天然来源(姜黄素)
	细胞因子(IL-4、IL-10)	直接诱导免疫细胞表型转换	作用强,但稳定性差
	核酸(siRNA)	靶向沉默促炎基因(如 TNF- α)	精准调控,需纳米载体递送
促血管/再生剂	生长因子(VEGF)	激活内皮细胞增殖与迁移	效力强,但易失活,需控释
	干细胞/外泌体	旁分泌多种修复因子与信号	多功能,再生潜力大
	富血小板血浆(PRP)	提供多种自体生长因子	自体来源,安全性高
	无机离子(Cu^{2+})、气体(NO)	上调促血管基因表达	兼具抗菌等其他功能

过离心或真空抽吸确保溶液充分填充针尖空腔,去除多余药液后,经干燥或紫外光交联固化,即可脱模得到完整微针阵列。

为了在同一片微针上实现不同药物的分区装载和程序化释放,微模塑法或分层浇注/离心被广泛应用^[20]。例如,研究者可以先将负载一种药物(如抗菌的奥替尼啶胶束)的聚合物溶液注入模具,离心使其仅填充于针尖部分,预固化后,再倒入负载另一种功能药物(如促血管的纳米颗粒)的基质溶液填充针体部分,最终形成“针尖-针基”异质结构的微针。这种空间上的精准控制对于实现协同治疗的时序性至关重要。

1.2.2 仿生设计与先进加工 受自然界结构的启发,仿生设计被引入微针制备以增强其功能^[21]。例如,受猫舌乳头结构启发,有研究开发了角度可调微针,其通过高精度 3D 打印结合特殊的翻模工艺,制造出针体一侧具有倒刺状结构的微针。这些倒刺结构能显著增强微针贴片与湿润伤口组织之间的机械互锁力,防止脱落,同时通过减少伤口边缘的张力,有效抑制瘢痕形成^[22]。

另一项先进加工技术是滚动微针的制备。通过在 3D 打印母模时精确控制微针阵列中每一排针体的倾斜角度,可以制备出针尖方向可变的模具。用此模具翻模制成的微针贴片,在滚轮施压下能更好地适应不规则表面,确保所有针体都能有效刺入皮肤,极大提升了给药的均匀性和可靠性^[22]。

1.3 多功能化工程策略

将选定的材料与功能组分整合成一种高效、智能的治疗体系,需要依靠先进的多功能化工程策略。这些策略超越了简单的物理混合,实现了药物释放的时空控制和治疗效能的协同增强。如图 2 所示为多功能微针体系程序性治疗过程^[23]。

1.3.1 纳米工程化策略 纳米工程化策略是目前最重要和最前沿的策略。首先将药物封装于纳米载体中,再将其均匀

分散到微针基质里,可以解决诸多难题:①提高疏水性药物(如姜黄素、奥替尼啶)的负载率和稳定性;②保护大分子药物(如蛋白质、核酸)在制备和储存过程中的活性;③并通过纳米载体的设计实现靶向递送和可控释放。

例如,靶向性纳米颗粒可显著提升抗菌效率。Jin YL 等^[24]开发了 RE@SA-Con A/SNO NPs,其中 Con A 能够特异性识别并结合细菌表面的糖蛋白,实现纳米颗粒在感染部位的主动靶向聚集。随后,纳米颗粒协同释放抗菌剂 Reuterin 和气体分子 NO,对生物膜内部的细菌进行精准、高效地清除。又如,金属-多酚网络纳米颗粒[Cu(II)-PDA NPs],利用聚多巴胺(Polydopamine, PDA)强大的金属离子螯合能力和黏附性,实现 Cu²⁺的持续、可控释放,避免了离子爆发释放带来的毒性,同时 PDA 本身具有良好的光热效应和抗氧化活性,实现了抗菌、促血管、抗炎抗氧化等多功能一体化^[17]。

1.3.2 刺激响应性设计 慢性伤口的微环境(如 MMPs、ROS、pH 值)与正常组织存在显著差异,利用这一特点构建“智能”微针,可实现药物的按需释放,提高治疗精准度并降低副作用。酶响应是常用策略之一。研究人员将姜黄素封装在由明胶纳米粒核心和 MMP 响应肽段交联壳层组成的纳米颗粒中,随后将其封装于微针。当微针穿刺到伤口后,在过度表达的 MMPs 作用下,响应性壳层被降解,姜黄素被快速释放,从而在炎症最严重的区域实现药物的精准爆破释放。类似地,还可以设计对伤口弱酸性 pH 或高水平 ROS 敏感的化学键(如胺键、硫醚键),来调控药物的释放行为^[18]。

1.3.3 结构功能化与物理干预 除了化学药物递送,微针的物理结构和功能也被赋予治疗意义。纤维增强水凝胶微针(如 MeGel-SFSR)通过在 GelMA 水凝胶中嵌入取向性的丝素蛋白纳米纤维,极大地提高了微针的机械性能,使其能轻松刺入坚韧的糖尿病皮肤,同时这些纳米纤维模拟了天然 ECM 的拓扑结构,能更好地引导细胞定向迁移和增殖,促进有序组织再生^[25]。此外,集成摩擦纳米发电机的微针系统,

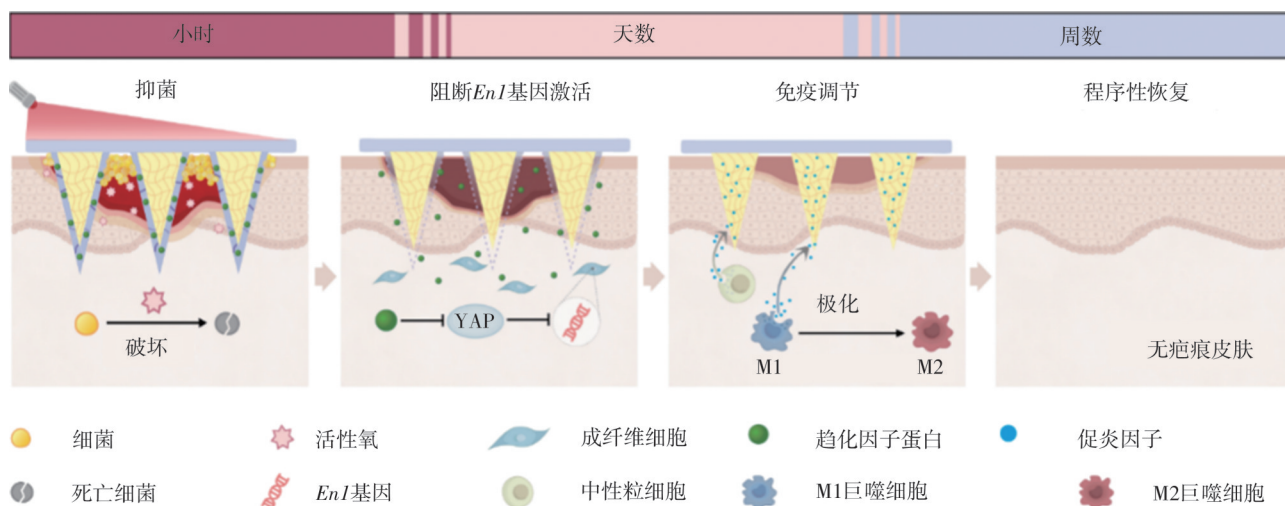


图2 多功能微针体系程序性治疗过程

通过在微针贴片底部加入柔性 TENG 装置,利用身体运动产生的机械能转化为微电流,对伤口施加持续的电刺激。电信号已被证明能有效促进成纤维细胞和角质形成细胞的迁移、增殖,加速上皮化和伤口闭合,为治疗提供了除化学信号外的物理能量刺激^[21]。

2 多功能微针体系在慢性伤口治疗中的关键作用机制

2.1 高效抗菌与生物膜清除功能

多功能微针体系通过多重机制实现显著的抗菌效果和生物膜清除能力。在物理作用层面,微针体系凭借其特有的力学强度,能够直接穿透细菌形成的生物膜结构,破坏生物膜的完整性,从而为后续治疗药物深入生物膜内部发挥作用创造有利条件。

在化学作用方面,微针体系中的纳米酶成分具有“类酶催化”功能。在过氧化氢存在的条件下,该功能可产生具有强效抗菌作用的羟基自由基,能够有效杀灭多种细菌^[26-27]。同时,该纳米酶还具备“产氧”特性,这一功能可以显著改善伤口组织的缺氧微环境,从而有效抑制厌氧菌的生长和繁殖^[28-29]。此外,微针体系通过引入靶向配体,能够精准识别并结合细菌,引导药物在细菌感染部位富集,提高局部药物浓度,进一步增强抗菌治疗效果^[30]。

2.2 免疫微环境调控与炎症抑制

微针体系中的关键功能成分具有类过氧化物酶和过氧化氢酶的双重活性,能够动态调节伤口微环境中的 ROS 水平^[31]。当伤口部位出现 ROS 水平异常升高的情况时,微针体系中的功能成分可以有效清除过量的 ROS,减轻氧化应激反应对组织细胞造成的损伤,从而有效抑制过度炎症反应的发生。

同时,微针体系通过改善组织缺氧状态,能够促进巨噬细胞从促炎的 M1 型向促修复的 M2 型极化转变^[32]。这种极化转变导致促炎因子(如 TNF- α 、IL-6 等)的释放减少,而抗炎因子的分泌增加,从而实现对免疫微环境的有效调控,促进炎症反应的消退和伤口愈合过程的顺利进行。

2.3 促进血管生成与组织再生

微针体系在促进血管生成和组织再生方面具有多层次的作用机制。

在物理刺激层面,微针阵列结构能够穿透皮肤角质层,形成微小的孔道^[33]。这一过程不仅降低了皮肤的屏障阻力,其产生的机械刺激还能直接激活局部细胞的机械转导通路。微针穿刺造成的微创伤可以上调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,进而促进血管内皮生长因子的分泌,启动血管生成的生理过程。此外,微针造成的可控炎症反应能够促使巨噬细胞向促修复的 M2 型极化,释放 TGF- β 等有利于组织再生的细胞因子,为组织再生创

造有利的微环境。

在药物递送层面,微针体系能够精准负载并释放多种促进血管生成和组织再生的活性成分。血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等促血管生成因子通过微针体系可以直接输送至真皮层,与内皮细胞表面的特异性受体结合后,激活关键信号通路,促进内皮细胞的迁移和管腔形成。同时,微针体系递送的血小板衍生生长因子能够刺激成纤维细胞的增殖和胶原合成,而胰岛素样生长因子 1 则通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,加速肉芽组织的形成。微针体系采用的缓释技术可以延长这些活性成分的作用时间,有效避免生长因子被酶解失活。

在结构功能层面,微针体系采用的可溶性基质材料(如 HA)在溶解后能够形成三维网状支架结构,为细胞迁移和组织再生提供临时的支撑基质^[34]。

在免疫调节层面,微针体系通过局部药物递送机制,能够精准调控伤口的免疫微环境。通过递送 IL-10 等抗炎因子,可以抑制过度的炎症反应;同时,递送的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子能够促进树突细胞的成熟,协调炎症反应与组织修复之间的平衡^[35]。

2.4 物理功能与智能响应特性

多功能微针体系具有独特的物理结构和智能响应特性,为慢性伤口治疗提供了多方面的优势。

在物理功能方面,微针体系通过其特殊的结构设计,提供机械支撑和微创穿透功能。微针阵列能够穿透伤口表面的坏死组织和生物膜,直接到达伤口床。这一过程不仅避免了传统清创手术可能造成的创伤,还显著提高了治疗药物的递送效率。微针的机械穿透作用还能够破坏生物膜的结构完整性,为后续治疗创造有利条件^[36]。此外,微针的刚性结构能够维持伤口局部微环境的稳定性,有效防止外部机械应力对新生组织的损伤,从而促进伤口的顺利愈合^[37]。

在智能响应特性方面,微针体系通常由环境响应型材料构成,能够根据伤口微环境的特定刺激信号(如 pH 值变化、酶活性改变或氧化还原状态等)实现药物的可控释放^[38]。例如,在慢性伤口常见的特定 pH 环境中,pH 响应型微针体系能够迅速发生溶解,精准释放负载的抗菌药物或生长因子。这种靶向释放机制不仅提高了药物的生物利用度,还显著减少了全身性副作用。此外,某些先进的微针体系还具备实时监测伤口标志物(如炎症因子或代谢产物)的能力,并通过反馈调节机制进一步优化药物释放的动力学过程^[39]。

在协同治疗方面,微针体系通过整合多种功能模块,实现了协同治疗效应。微针体系能够同时负载抗菌剂、抗炎药物和促生长因子等不同类型的治疗成分,并通过精确的时空控制释放策略,满足伤口愈合不同阶段的特定需求。在炎症期,微针体系优先释放抗菌药物以有效控制感染;在增殖期,微针体系优先释放生长因子以促进血管生成和细胞迁移^[40]。这种

动态调控能力显著提高了慢性伤口治疗的精准性和有效性。

在生物相容性与降解性方面,微针体系的材料选择和设计进一步增强了其临床适用性。微针体系通常采用天然高分子材料或可降解合成聚合物作为材料基础,在完成药物递送任务后,能够被机体安全代谢,避免了二次手术取出带来的风险和不便^[41]。同时,微针体系的降解产物往往具有一定的生物活性,能够进一步促进组织再生过程,为慢性伤口的治疗提供全方位的支持。

3 临床前研究与临床应用进展

多功能微针体系在慢性伤口治疗中的巨大潜力,已通过大量严谨的体外和体内临床前研究得到了充分验证。这些研究不仅证明了其优于传统疗法的有效性,还深入揭示了其多机制协同作用的内涵。同时,基于微针技术的疗法也正逐步从实验室走向临床应用,展现出广阔的转化前景。

3.1 体外实验验证

大量体外研究为多功能微针体系的卓越性能提供了坚实基础。力学测试表明,微针的断裂力(通常为 0.1~0.5 N/针)远超皮肤穿刺阈值(约 0.08 N/针),且能有效刺入离体猪皮深度达 300~800 μm ,成功绕过角质层屏障^[42]。药物递送效率评估显示其可达 80% 以上,远超传统乳膏剂的被动扩散效率。在抗菌抗生物膜方面,微针通过物理破坏与化学杀菌协同作用,对成熟生物膜清除率高达 78.13%,抑菌圈实验及 CFU 计数均证实其高效杀菌能力^[24]。细胞实验进一步证明,微针提取液不仅生物相容性高,还能显著促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的成管与迁移,并调控巨噬细胞极化,从机制上验证了其抗炎、促血管生成的多功能潜力。

3.2 动物模型疗效评估

在糖尿病及感染性伤口等动物模型中,多功能微针展现出显著的治疗优势。负载 Cu(II)-PDA/ORI 的微针治疗组在糖尿病小鼠模型中第 14 天愈合率高达 92.4%,远超空白对照组(58.7%)和游离药物组(75.2%)($P < 0.01$, 单因素方差分析)。组织学与分子生物学分析揭示其多层次作用机制:HE 和 Masson 染色显示更完整的表皮再生与更致密的胶原沉积;免疫组化证实微血管密度增加 3.4 倍,显著改善组织灌注;CD86/CD206 双染显示 M1 巨噬细胞浸润减少而 M2 型成为主导,协同下调 TNF- α 、IL-6 等促炎因子,创造促修复微环境。在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistance staphylococcus aureus, MRSA)感染模型中,靶向抗菌微针(如 GMPL@GC MNs)使伤口闭合率达 99.1%,并快速降低细菌负荷(CFU 下降 4 个对数单位),凸显其“物理穿透+协同抗菌”的双重优势^[43]。

3.3 临床转化前景分析

尽管先进多功能微针大多处于临床前阶段,但其核心技术

与组分已逐步走向临床验证。基于微针的 PRP 疗法通过 Meta 分析显示可显著提高糖尿病足溃疡完全愈合率并缩短愈合时间约 2 周,而微针递送系统进一步解决了传统应用中的疼痛与药物流失问题,初步临床观察表明其能提高患者依从性并增强肉芽生成效果^[44]。MSCs 疗法联合微针载体也在临床试验中展现出提升细胞驻留率与存活率的潜力。未来,集成靶向、气体治疗等概念的智能微针需遵循药械组合产品监管路径,通过大规模 RCT 验证其有效性与安全性,解决大规模生产质控、灭菌及成本效益等挑战,最终为实现慢性伤口治疗的范式转变提供临床级解决方案。

4 挑战与未来展望

4.1 当前面临的挑战

尽管多功能微针体系前景广阔,但其从实验室走向临床转化和产业化仍面临着一系列具体且严峻的挑战,这些挑战贯穿于技术、材料、监管和临床应用的各个环节。

①技术与工艺瓶颈:从“可制造”到“可规模化”的鸿沟。当前微针制造面临的核心挑战是如何实现高精度、高效率、低成本的大规模生产。虽然高精度 3D 打印(如摩方精密的 nanoArch S140)能够制造复杂结构的母模,但其设备成本和单次成型面积限制了其在规模化生产中的直接应用。对于微模塑法而言,工艺瓶颈尤为突出:在填充高黏度聚合物(如高浓度 GelMA)或负载大量纳米颗粒的药液时,极易因流动性差而产生针尖缺陷或气泡,导致微针阵列的机械强度不均一,成品率低。此外,实现多层药物分区装载(如针尖载抗菌药、针体载生长因子)的工艺复杂,对离心速度、时间、干燥条件的要求极为苛刻,难以在现有生产线上稳定复现。这些工艺上的微小偏差会直接导致药物剂量不准和释放动力学失控,严重影响治疗效果的可重复性。

②材料与制剂局限性:功能与稳定性的平衡难题。材料的选择直接制约着微针的功能和安全性。首先,药物相容性与稳定性是巨大挑战。许多高效的免疫调节剂(如奥替尼啉)或天然提取物(如姜黄素)疏水性强,难以在高含水量的水凝胶微针(如 HA、GelMA)中实现高负载和稳定存在,容易结晶或失活。其次,材料降解行为与安全性需深度评估。例如,常用可降解聚合物 PLGA 的降解产物会创造局部酸性微环境,可能引发不必要的炎症反应,与微针试图营造的抗炎修复环境相悖。再者,为实现刺激响应性而引入的智能材料(如基质金属蛋白酶响应肽段),其响应阈值往往在复杂的体内环境中失准,无法实现真正的“按需释药”。

③监管与审批壁垒:药械组合产品的独特路径。多功能微针通常被界定为药械组合产品,这使其监管路径远比单一产品复杂。监管机构(如国家药监局)不仅需要评估其作为医疗器械的物理安全性(如机械强度、无菌、生物相容性),更要严格审查其所载药物的药理、毒理、药代动力学数据以及

药物与器械的相互作用。例如,一个负载新型抗菌肽的微针贴片,需要同时证明微针穿刺的深度可控性、抗菌肽在局部组织的有效浓度和持续时间以及降解产物无全身毒性。这一过程要求进行大量非临床和临床研究,导致研发周期长、成本高昂,成为中小企业进入市场的主要壁垒。

④临床接受与市场推广:从证据到信任的建立。即使技术成熟并通过审批,临床医生的接受度仍是关键挑战。伤口护理专家长期习惯于使用传统敷料、清创术和全身给药,对于将微针作为一种新型局部疗法可能存在观念上的保守性。医师可能会担忧微针在感染伤口上应用是否会引发新的风险、其镇痛效果是否足以替代局部麻醉以及对于深度不一的伤口如何选择微针长度等实际操作问题。因此,仅靠实验室数据不足以说服临床医生,必须提供来自多中心、大样本随机对照试验的强劲证据,证明其在真实世界中的疗效、成本效益和操作便利性优势。此外,如何指导患者正确使用微针贴片,并证明其相较于频繁换药能显著提升生活质量,也是市场成功推广的必要环节。

4.2 未来发展方向

未来研究将致力于推动微针技术向智能化、集成化与产业化迈进:①开发能同时响应多参数(pH/ROS/温度)的智能系统,并结合微流控与人工智能实现按需精准给药与个性化治疗方案;②推动功能创新从“治疗”转向“诊疗一体化”,集成微型传感器实时监测伤口生物指标(如炎症因子、葡萄糖水平),构建闭环治疗与远程监控平台;③利用4D打印等先进制造技术制备可变形微针结构,并拓展基因编辑工具、工程化外泌体等新型治疗剂的递送;④最终,通过强化产学研合作、开展大规模多中心随机对照临床试验以及优化药械组合审批策略,攻克转化壁垒,彻底改变慢性伤口的管理方式。

5 结 语

综上所述,多功能微针体系通过集成抗菌、抗炎、免疫调节、促血管生成与按需释药等多种治疗策略,为克服慢性伤口复杂病理环境提供了革命性的协同治疗方案,其卓越疗效已在大量体外与动物模型中得到验证;尽管在规模化生产、精准释药控制、长期安全性及临床转化方面仍面临挑战,但伴随着智能化、诊疗一体化方向的不断突破以及先进制造技术与新型治疗剂的融合,该技术有望突破现有治疗瓶颈,最终引领慢性伤口管理迈向精准、高效和无痛的新范式,具有广阔的临床转化前景和重大的社会意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 杨杰:研究方案设计与指导、论文修改;高鑫蕊:分析数据、论文撰写;高晨:数据收集、论文撰写;王嘉奇:数据整理、论文撰写;韩清浴:研究监督、资源分析;张婧:文献调研、格式审查

参 考 文 献

- [1] Escandon J, Vivas AC, Tang J, et al. High mortality in patients with chronic wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(4):526–528.
- [2] 冉兴无,许樟荣.以创新促发展,应对日益增多的难治性糖尿病足溃疡[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(6):945–948.
- Ran XW, Xu ZR. Innovation stimulates development: how to cope with the constant growth in refractory diabetic foot ulcers[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(6):945–948.
- [3] Yang J, Han QY, Li LP, et al. Innovative progress and clinical utilization of platinum-derived nanotherapeutics for chronic wound healing[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32:101929.
- [4] Alves PM, Barrias CC, Gomes P, et al. Smart biomaterial-based systems for intrinsic stimuli-responsive chronic wound management[J]. *Mater Today Chem*, 2021, 22:100623.
- [5] Ioannidis O, Anestiadou E, Zapsalis K, et al. Tailored Negative Pressure Wound Therapy with instillation in diabetic, hypertensive, and obese patients—when guideline treatment is not enough: a case series and a proposal for the ANSWER score[J]. *World J Emerg Surg*, 2025, 20(1):66.
- [6] Matoori S. Emerging technologies and solutions for chronic wound care and diagnosis[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(6):4413–4415.
- [7] Teot L, Ohura N. Challenges and management in wound care[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2021, 147(1S-1):S9–S15.
- [8] Chen ZY, Liu X, Jiang ZX, et al. A piezoelectric-driven microneedle platform for skin disease therapy[J]. *Innovation*, 2024, 5(3):100621.
- [9] Zhang XX, Chen GP, Wang Y, et al. Spatial tumor biopsy with fluorescence PCR microneedle array[J]. *Innovation*, 2024, 5(1):100538.
- [10] Xiu XL, Gao GZ, Liu Y, et al. Drug delivery with dissolving microneedles: skin puncture, its influencing factors and improvement strategies[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 76:103653.
- [11] Mehmood S, Ullah I, Hussain Z, et al. Bioactive self-pumping Janus fibrous hydrogel dressings with aligned microneedle channels for chronic wound healing[J]. *Adv Funct Mater*, 2025: e04317.
- [12] Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1249–1258.
- [13] Duan W, Xu KY, Huang S, et al. Nanomaterials-incorporated polymeric microneedles for wound healing applications[J]. *Int J Pharm*, 2024, 659:124247.
- [14] Ren XF, Wang XZ, Yang J, et al. Multi-enzyme-based superabsorbent hydrogel for self-enhanced NIR-II photothermal-catalytic antibacterial therapy[J]. *Adv Health Mater*, 2024, 13(12):2303537.
- [15] Jia SC, Zhou HF, Chen JY, et al. A comprehensive review of hydrogel strategies for repairing peripheral nerve injuries[J]. *Brain X*, 2025, 3:e70012.
- [16] Yang YQ, Sun HF, Sun X, et al. From mechanism to applications: Advanced microneedles for clinical medicine[J]. *Bioact Mater*,

- 2025,51:1-45.
- [17] Liu L, Wang FY, Chen X, et al. Designing multifunctional microneedles in biomedical engineering: materials, methods, and applications[J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20:8693-8728.
- [18] Shi Y, Zhao JX, Li JR, et al. Rational design and adaptive transdermal cargo delivery of microneedle in dermatologic therapeutics[J]. *Small*, 2025, 21(39):e06886.
- [19] Loh JM, Lim YJL, Tay JT, et al. Design and fabrication of customizable microneedles enabled by 3D printing for biomedical applications[J]. *Bioact Mater*, 2024, 32:222-241.
- [20] Azarikhah P, Mushtaq A, Saifullah KM, et al. A critical review of advances and challenges in microinjection moulding of polymeric microneedles[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 114:107435.
- [21] Pan PP, Liu Q, Wang L, et al. Recent advances in multifunctional microneedle patches for wound healing and health monitoring[J]. *Adv NanoBiomed Res*, 2023, 3(2):2200126.
- [22] Gan N, Li X, Wei M, et al. Tongue prick bionic angularly adjustable microneedles for enhanced scarless wound healing[J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(22):2422602.
- [23] Zhang Y, Wang SQ, Yang YX, et al. Scarless wound healing programmed by core-shell microneedles[J]. *Nat Commun*, 2023, 14:3431.
- [24] Jin YL, Liu SH, Wang XY, et al. Multifunctional microneedle patches loaded with engineered nitric oxide-releasing nanocarriers for targeted and synergistic chronic wound therapy[J]. *Adv Mater*, 2025, 37(5):2413108.
- [25] Zhu DD, Wang QL, Liu XB, et al. Rapidly separating microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Acta Biomater*, 2016, 41:312-319.
- [26] Zhu JR, Han QQ, Li QL, et al. A multi-enzyme-like activity exhibiting mussel-inspired nanozyme hydrogel for bacteria-infected wound healing[J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(8):2711-2725.
- [27] Zhao YK, Cheng LR, Xu R, et al. Research progress and applications of optoelectronic synaptic devices based on 2D materials[J]. *Brain X*, 2024, 2(3):e70004.
- [28] Yang J, Ren XF, Zhang XY, et al. Mechanistic and kinetic insights into size-dependent activity in ultra-small Pt/CNTs nanozymes during antibacterial process[J]. *Arab J Chem*, 2022, 15(11):104238.
- [29] Yang J, Han QY, Li LP, et al. Visible-light-driven TiO₂/Pt nanozyme-embedded dressings: integrating PDT, oxygenation, and biomechanical support for pressure ulcer repair[J]. *Small*, 2025, 21(43):e05278.
- [30] Han XX, Jeong Y, Irudayaraj J. Nanocatalase-based oxygen-generating nanocarriers for active oxygen delivery to relieve hypoxia in pancreatic cancer[J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2022, 5(11):17248-17257.
- [31] Chen L, Cao P, Zhao P, et al. Photodynamic-controllable microneedle composite with antibacterial, antioxidant, and angiogenic effects to expedite infected diabetic wound healing[J]. *Mater Des*, 2024, 241:112971.
- [32] Zhu ZX, Scalfi-Happ C, Ryabova A, et al. Photodynamic activity of Temoporfin nanoparticles induces a shift to the M1-like phenotype in M2-polarized macrophages[J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2018, 185:215-222.
- [33] Casula L, Pireddu R, Cardia MC, et al. Nanosuspension-based dissolvable microneedle arrays to enhance diclofenac skin delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9):2308.
- [34] Ge WH, Gao YJ, He LM, et al. Combination therapy using multifunctional dissolvable hyaluronic acid microneedles for oral ulcers[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 251:126333.
- [35] Marietta EV, Chen YY, Weis JH. Modulation of expression of the anti-inflammatory cytokines interleukin-13 and interleukin-10 by interleukin-3[J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26(1):49-56.
- [36] Zheng YY, Xie YY, Dong X, et al. ICG@ZIF@HA nanoparticles and GO-loaded freeze-drying microneedles mediated PDT/PTT dual-modal phototherapeutic for efficient bacterial biofilm elimination[J]. *ACS Appl Polym Mater*, 2025, 7(17):11012-11026.
- [37] Bigham A, Zarepour A, Khosravi A, et al. Microneedle patches: a new vantage point for diabetic wound treatments[J]. *Biomater Sci*, 2025, 13(2):379-407.
- [38] Kolipaka T, Pandey G, Abraham N, et al. Stimuli-responsive polysaccharide-based smart hydrogels for diabetic wound healing: design aspects, preparation methods and regulatory perspectives[J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 324:121537.
- [39] Rathee S, Dayaramani R. Innovative microneedle-based therapies for the treatment of diabetic wound healing[J]. *AAPS PharmSci-Tech*, 2025, 26(6):187.
- [40] He XY, Peng LH, Zhou LM, et al. A biphasic drug-releasing microneedle with ROS scavenging and angiogenesis for the treatment of diabetic ulcers[J]. *Acta Biomater*, 2024, 189:270-285.
- [41] Deng SH, Chen AF, Chen WJ, et al. Fabrication of biodegradable and biocompatible functional polymers for anti-infection and augmenting wound repair[J]. *Polymers*, 2023, 15(1):120.
- [42] Kharaziha M, Salehi S, Shokri M, et al. ROS-scavenging multifunctional microneedle patch facilitating wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025:e01886.
- [43] Liu W, Zhai XX, Zhao X, et al. Multifunctional double-layer and dual drug-loaded microneedle patch promotes diabetic wound healing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(23):2300297.
- [44] Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds[J]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2016, 2016(5):202-210.

(收稿:2025-09-17;修回:2025-11-17;录用:2025-11-18)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

杨杰,高鑫蕊,高晨,等.多功能微针体系在慢性伤口治疗中的研究进展[J].重庆医科大学学报,2026,51(3):400-407.