

## 当打针不再疼痛——微针引领的美容与健康新体验

孙骁奕, 毕舵航, 乔涵坤, 刘奕静\*, 朱锦涛

华中科技大学化学与化工学院, 武汉 430074

**摘要:** 微针贴片不仅实现了无痛注射的梦想, 还提高了药物经皮递送的效率, 在美容护肤、疾病治疗等多个领域展现出无限潜力。本文将带领读者一同探索这位消除打针恐惧的“小英雄”背后的科学奥秘, 介绍聚合物微针的材料构成与制备工艺, 及其在美容与健康领域的应用。微针将逐步进入我们的生活, 成为医疗与美容领域的一颗璀璨明星。

**关键词:** 微针贴片; 经皮给药; 聚合物; 无痛注射; 疾病治疗

**中图分类号:** G64; O6

## Painless Injection: Microneedles Revolutionizing Beauty and Health Brought

Xiaoyi Sun, Duohang Bi, Hankun Qiao, Yijing Liu\*, Jintao Zhu

School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074, China.

**Abstract:** Microneedle patches have realized the long-sought dream of painless injections while significantly improving transdermal drug delivery efficiency. These innovative devices demonstrate remarkable potential across diverse fields, particularly in cosmetic skincare and therapeutic applications. This article elucidates the scientific principles underlying this “miniature marvel” that alleviates needle phobia, detailing the material composition and manufacturing processes of polymeric microneedles along with their expanding applications in beauty and healthcare. As microneedle technology continues to advance, it is emerging as a transformative innovation in both medical and cosmetic domains, destined to become an integral part of modern healthcare practices.

**Key Words:** Microneedle patch; Transdermal administration; Polymer; Painless injection; Disease therapy

你是否害怕打针? 当面对那银闪闪的针头时, 是否会因恐惧而不由自主地紧闭双眼, 甚至身体颤抖、感到眩晕? 打针, 这一经历几乎无人能避免。从呱呱坠地起, 我们便开始了疫苗接种的旅程。在流感等疫情不断侵扰的日子里, 接种疫苗更成为了我们生活的常态。而对于糖尿病患者而言, 为了维持生命, 他们不得不每天与胰岛素针相伴, 以确保血糖水平的稳定。尽管“接受针头注射”是每个人成长中的必经之路, 但据统计, 已有10%的成年人深受针头恐惧症困扰, 而这一比例在婴幼儿群体中更高, 令人不容忽视。

在日常生活中, 你是否曾为雀斑、黑头而烦恼? 当青春的“荷尔蒙”在脸上肆意挥洒, 各种药物涂抹似乎也无济于事时, 你是否只能无奈地打开美颜相机, 将照片上的痘痘一一抹去? 随着生活

工作压力的日益增大，脱发问题是否又让你暗自神伤？在那些努力奋斗的深夜，当你瞥见洁白的书页上散落的几根青丝，是否担忧着发际线的后退，会让青春更快地从指缝间溜走？

打针的疼痛似乎无法避免，而雀斑、黑头、脱发等皮肤问题更是给众多患者带来了巨大的生理和心理困扰。如果有一种神奇的魔法，可以让打针变得毫无痛苦，帮助大家摆脱针头恐惧，甚至能实现高效的透皮药物递送，成为治疗雀斑、黑头、脱发等皮肤疾病的灵丹妙药，这听起来是否令人难以置信，却又满怀期待呢？

幸运的是，科技的日新月异已为我们带来了梦寐以求的“魔法”——无痛微针技术。如下图所示(图1)，这便是透明质酸微针贴片的实物图片<sup>[1]</sup>。贴片上有比头发丝还细，长度不到1 mm的微小的针尖阵列。利用这些细小的针尖，可以实现无痛且微创的注射过程，并使透皮效率相比于在皮肤涂抹药膏提升几十到上百倍。此外，相较于传统注射方法，微针技术甚至可以通过感受患者病情变化改变给药剂量，从而减少糖尿病、皮肤病患者的注射次数，让治疗过程变得更加个性化和精准。在《科学美国人》月刊评出2020年十大新兴技术中，无痛微针技术位居榜首。目前，无痛微针产品已悄然步入美容护肤的殿堂。在不久的将来，基于该技术的产品会在痤疮、脱发、糖尿病、肿瘤等更多的疾病的治疗与诊断中发挥重要作用。

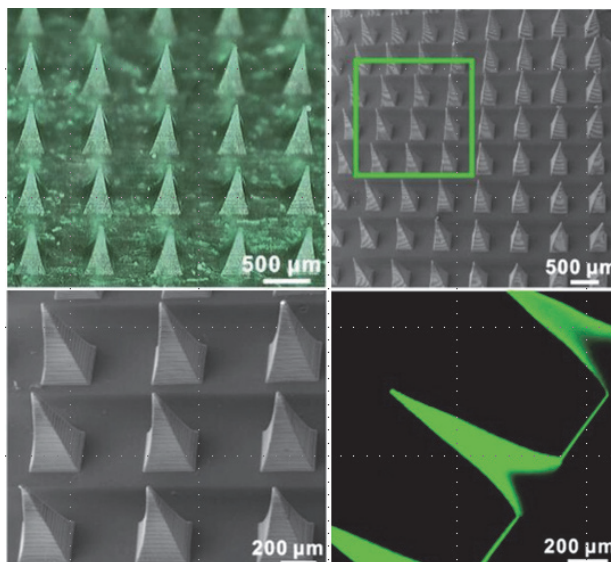


图1 微针实物图照片<sup>[1]</sup>

## 1 微针的诞生和种类

早在1976年，先驱者们就已前瞻性地提出了利用微针技术实现透皮药物递送的革命性概念。这种便捷、高效、无痛透皮技术的提出无疑是一个划时代的设想。然而，在那个时代，如何制造出这种既细小又规则分布的针尖阵列，无疑是一项极具挑战性的技术难题。随着半导体加工产业的发展及微纳加工水平的提升，人类具备了在微纳米尺度进行精细工业加工的能力。终于在1998年，第一款微针药物递送系统问世了。美国佐治亚理工学院Prausnitz教授团队利用反应离子刻蚀技术制备了以硅为基质，针尖长度约为150  $\mu\text{m}$ 的固体微针。实验结果显示，微针能够轻松穿透皮肤角质层，开辟出微小的通道，使得模型药物的皮肤渗透率相较于传统涂抹方式惊人地提升了近1000倍，且测试者并无疼痛感<sup>[2]</sup>。因此，微针的诞生也是人类科技水平提升的产物。此后，随着微针技术的发展，先后衍生出了四种代表性微针：1) 中空微针；2) 固体微针；3) 聚合物微针；4) 涂层微针。中空微针是一种在针尖内有竖直孔道的微针。当针体刺入皮肤后，药物可以在注射器、泵或加压气体等加压作用下通过针尖内的孔道进入皮肤，提升药物进入皮肤的剂量。相比之下，固体微针则采用另一种

策略：它在皮肤角质层上巧妙“开凿”出临时性的微通道，随后将含有药物制剂的贴片附着在微针覆盖部位，使释放的药物通过微通道进入皮肤。涂层微针则是将药物覆盖在微针针尖外部表面，从而促使药物随着针尖透过皮肤角质层的过程进入皮内，增强药物的皮肤递送效率(图2)。但中空微针和固体微针均会造成皮肤组织的长时间暴露，增加了感染风险；涂层微针则可能由于表面涂层过厚，导致微针的锐度降低，进而减弱药物的皮肤递送效率。同时，为了提供足够穿透皮肤角质层的机械强度，以上三种微针常使用金属材料作为针尖基质，存在金属针尖断裂在皮肤内的风险，具有一定安全隐患。

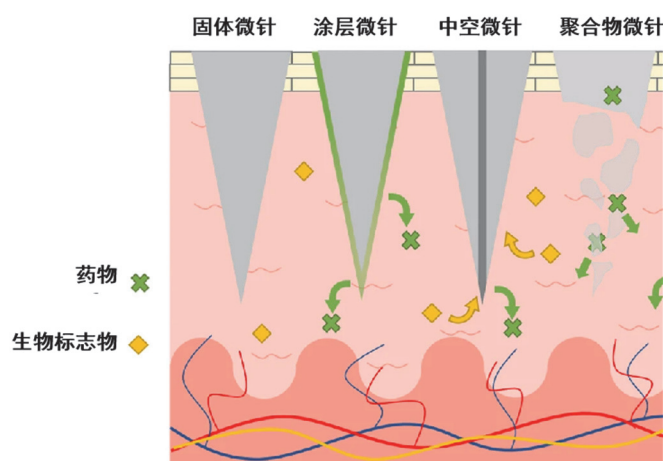


图2 不同类型微针示意图<sup>[1]</sup>

为了解决上述问题，科学家们提出了一个大胆的设计，能否将药物包在针尖内，并且让这些针尖在触及皮肤的瞬间，能被皮肤内的自然水分温柔地“溶解”呢？但这一设想的关键，在于寻找一种既拥有刺穿皮肤所需的强大机械强度，又能与水相遇即溶的神奇材料。这时，人类发展史上的明星材料——聚合物，又在微针的舞台上展现出了惊艳的表现。聚合物，又叫大分子，是由简单的结构单元以重复的方式连接而成的分子量高达几千到几百万的化合物。如图所示，括号内是聚合物分子的重复结构单元，括号外的 $n$ 是结构单元重复的数量(图3)。如果把小分子比作一根牙签，那么大分子就是一条毛线。你可以很容易把堆在一起的牙签拆开。但你却很难将缠在一起的毛线分开。聚合物分子也可以像毛线一样互相缠绕在一起。此外，聚合物分子之间存在着纷繁复杂的相互作用，它们相互缠绕、紧密相连，就像无数只紧紧相握的手，将聚合物分子牢牢地捆绑在一起。正因如此，当聚合物溶液干燥会形成机械强度高，坚韧而可靠的固体。这一性质刚好满足了加工聚合物微针的要求。

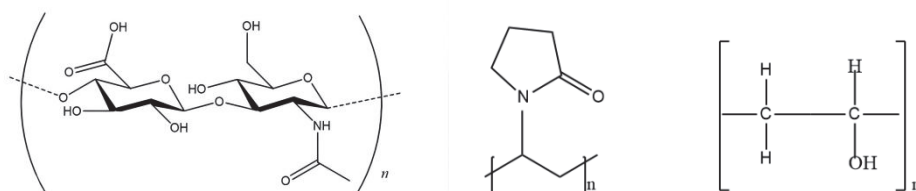


图3 聚合物分子结构举例，从左到右为透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇

聚合物微针可通过微纳米铸模成型技术进行制备(图4)。具体而言，我们需要将一个针尖形状的模具(阳模)置于体积适宜容器中，再向容器中灌注一种高分子聚合物溶液聚二甲基硅氧烷。该聚合

物可在80 °C条件下固化。将阳模取出就可以得到下图所示的聚二甲基硅氧烷模具。接下来，在制备聚合物微针时，我们需要先将药物与合适的聚合物溶液混合得到微针基质材料，取适量体积平铺在聚二甲基硅氧烷模具上，再通过干燥使溶液中的溶剂蒸发，由聚合物溶液干燥形成与模具形状一致的微针。最后，将成型的微针与模具分离可得到完整的微针贴片。

当使用可溶性聚合物作为微针材料时，微针针尖刺入皮肤后即会被皮肤内的水分溶解，且溶解的聚合物分子可以被生物降解或通过人体正常代谢途径排出体外。这不仅有利于负载在针尖内的药物释放，也避免了针尖在皮肤内的长期停留。聚合物微针技术的发展大大拓展了微针的应用前景。

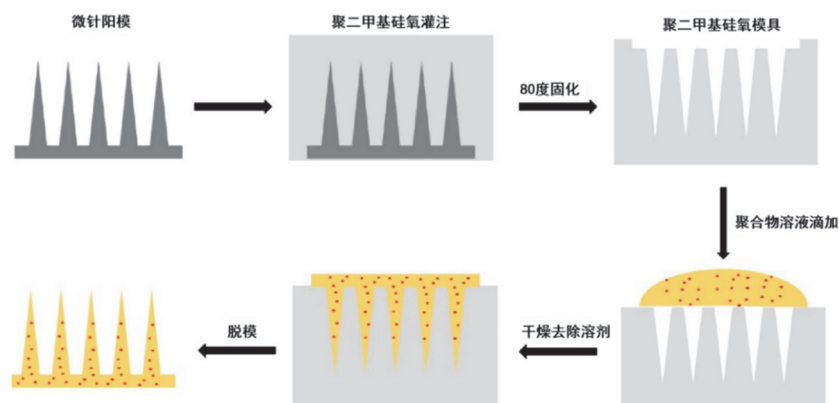


图4 聚合物微针制备示意图

## 2 微针无痛透皮给药技术

打针之所以会带来疼痛，是因为针尖在穿透皮肤时触及了真皮层内的神经末梢。尽管皮肤看似纤薄，其厚度仅在0.4至2.4毫米之间，但它却拥有如千层饼般复杂的多层结构。从外向内，皮肤可分为表皮与真皮两大层次(图5a)。表皮之下还细分出包括角质层在内的多个微细层次，而真皮层则密布着血管、淋巴管以及皮肤附属器等重要结构。值得注意的是，能够感知疼痛的神经并未分布在表皮层，而是深藏于真皮层之中。因此，即便医生使用的针头已尽可能细小，但在穿透皮肤时，仍然难以避免地会触及真皮层内的神经，从而引发明显的痛感(图5b)。更糟糕的是，传统针头往往会刺破真皮层内的血管，导致出血，这无疑加剧了人们对针头的恐惧心理。然而，微针技术的出现带来了转机。由于其针尖长度仅有几百微米，能够精确控制扎入皮肤的深度，因此在微针扎入皮肤时，只能穿透最外层的角质层，进入表皮层，而无法触及真皮层。这就像品尝千层饼时，仅仅咬到了最外层脆爽的饼皮，而未触及到更有嚼劲的内层。由于表皮层内并没有神经和血管分布，因此使用微针进行注射的人既不会感到疼痛，也不会出血。这一特性使得微针技术在疫苗接种、胰岛素递送等领域具有巨大的应用潜力，能够极大地减轻使用者的痛苦，无疑是所有针头恐惧者的福音。

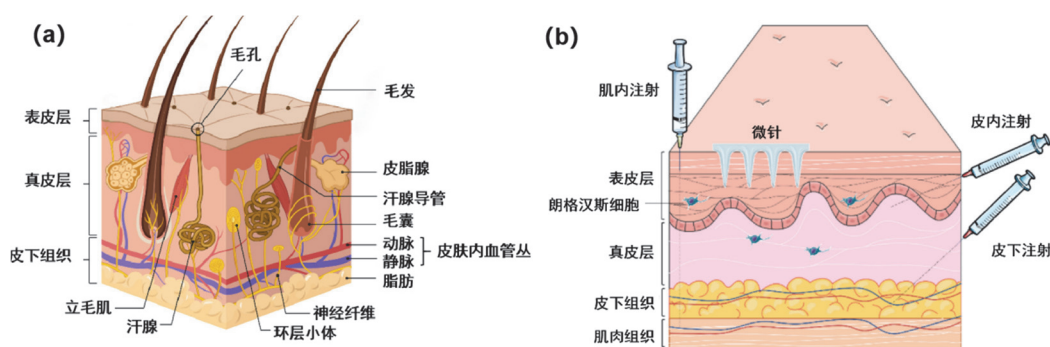


图5 (a) 皮肤结构示意图<sup>[4]</sup>; (b) 微针和针头注射示意图<sup>[5]</sup>

通过皮肤向体内递送药物，这种给药方式被称之为透皮给药。这种方式在我们的日常生活中其实非常常见，且历史悠久。举例来说，中国自古以来就有把膏药贴在皮肤上治疗跌打损伤的传统做法；在现代，我们也会在皮肤上涂抹皮炎平等软膏类药物治疗湿疹等疾病；此外，很多人会使用护肤品、补水面膜等美容产品来护理皮肤。

然而，由于皮肤表层坚韧的角质层的阻隔，绝大多数有效成分难以顺利穿透皮肤屏障，甚至有不少成分的皮肤渗透率低至不足1%，这极大地削弱了有效成分的治疗效果。为了提升透皮效率科研人员研发出了一系列增强药物皮肤穿透能力的方法。比如利用高压脉冲电穿孔技术在皮肤上打孔促进药物分子渗透。然而，这些技术通常需要使用复杂的仪器，同时伴随着疼痛与出血的危险，这无疑增加了患者的使用难度和不适感。

聚合物微针，作为新一代透皮给药技术的佼佼者，以其无痛、便捷的使用优势，巧妙地解决了传统物理透皮方法所带来的种种问题。使用者只需要在家里将微针贴片向皮肤上轻轻一贴，就可以完成注射过程。利用微针技术可使药物的透皮效率提升几十到上百倍。因此，微针相对于传统的在皮肤涂抹药物的方法，可显著增强治疗效果。最重要的是，使用微针注射并不会对皮肤造成伤害。如图6所示，当皮肤被微针刺入后，所产生的微小孔道能够在大约半小时内迅速愈合，使整个皮肤恢复如初，不留痕迹。这样高效、便捷、无损皮肤的注射方式有望为众多疾病的治疗提供巨大的推动作用。

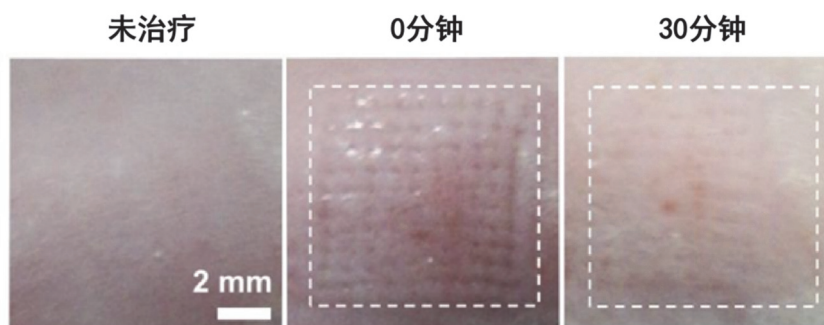


图6 皮肤在扎入微针前、刚扎入微针和扎入微针30分钟后的图片<sup>[6]</sup>

### 3 聚合物微针的应用举例

#### 3.1 新颖高效的医美神器

爱美之心，人皆有之。皮肤的好坏、光滑度、均匀程度对人的外表有重要的影响。因此，很多人都会使用各种各样的护肤品。然而由于人体皮肤角质层的阻碍作用，绝大部分有效成分(99.7%)都无法被皮肤吸收。因此，许多护肤品的护肤效果往往大打折扣。为了解决上述问题，市场上已经涌现出了众多采用聚合物微针技术的除皱、美容及祛斑产品(图7a)。相较于传统皮肤涂抹药物的方式，微针技术可大幅提升活性成分的皮肤渗透，具有更安全、更精准、更高效、更便捷的优势，帮助大家“冻龄美白”。

在科研工作者的努力下，微针在表皮上的“服务范畴”被进一步拓宽了。除了美容方面，华中科技大学朱锦涛教授团队更是利用微针给药技术，对皮肤疾病的治疗进行了探索，取得了许多重要进展。例如，该团队开发出了一种特殊凝胶微针贴片，将皮下递送药物用于银屑病的联合治疗。银屑病，又称“牛皮癣”，是一种常见的炎症性慢性皮肤疾病，通常表现为皮肤上出现红斑鳞屑等症状，对患者造成沉重的心理和生理负担。使用微针贴片递送药物，可在药物剂量小于口服剂量时得到更好的治疗效果，对于减轻药物毒副作用具有重要意义(图7b)。同时该团队还发现，微针中搭载的不同纳米药物还能够提高药物递送效率、延长药物在皮肤内停留的时间，这些发现证明了使用微针治疗银屑病的具有很大的应用前景<sup>[1,7]</sup>。

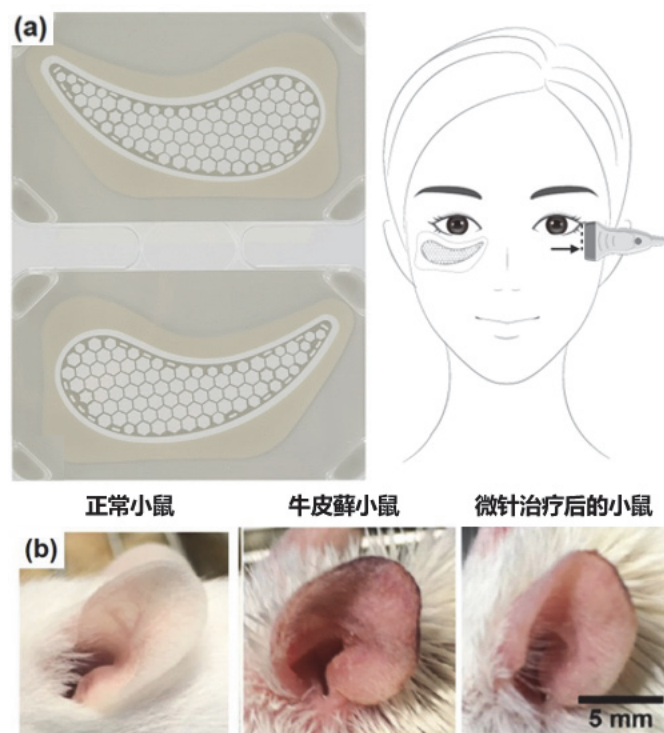


图7 (a) 美容微针贴片照片与使用示意图<sup>[8]</sup>; (b)微针用于小鼠银屑病模型的治疗结果照片<sup>[9]</sup>

### 3.2 拯救脱发的有效途径

脱发问题日益成为当代追求美丽的年轻人热议的焦点。遗传因素，不良的生活习惯以及来自四面八方的精神压力，都在悄然加速我们头顶那茂密秀发的离去。如何有效治疗脱发，也成为了大家关注的问题。在正常情况下，我们的毛发依赖真皮层中毛囊提供的养分茁壮成长。但当脱发问题浮现，真皮层内往往伴随着毛细血管数量的减少和毛囊的萎缩乃至死亡。这时，一个聪明的想法或许能浮现在你的脑海中：是否可以通过微针的透皮给药技术，让治疗性药物轻松穿越角质层的屏障，直击脱发问题呢？米诺地尔，作为治疗脱发的常用药，通过扩张局部毛细血管，激活毛囊活性，从而有效促进毛发生长。然而，传统的外用涂抹方式下，米诺地尔经头皮的吸收率仅为1.4%，这意味着需要长期且反复地使用，这无疑大大降低了患者的使用意愿和依从性。幸运的是，微针技术的出现为米诺地尔的高效递送提供了新的解决方案。通过穿透角质层，微针能够显著提升药物的递送效率。国外有研究学者巧妙地将米诺地尔载入透明质酸微针中，这一创新之举不仅有效提升了米诺地尔的治疗效果，更为脱发患者带来了新的希望和福音(图8)。

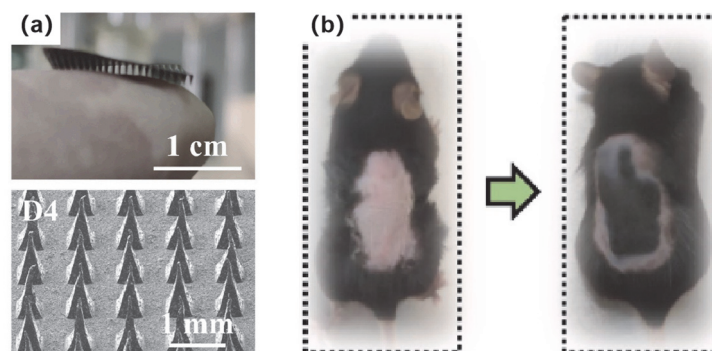


图8 (a) 脱发药物微针图片; (b) 小鼠脱发模型治疗结果图片<sup>[10]</sup>

### 3.3 糖尿病诊疗的未来之星

截至2021年，全球有5.29亿患者饱受糖尿病的折磨。预估到2030年，全球1型糖尿病患者人数将高达8亿。对于糖尿病患者来说，每日餐前的胰岛素注射成了他们不得不面对的沉重负担，这对任何人来说都是极大痛苦。更令人担忧的是，若胰岛素的注射时间稍有不妥，便可能引发低血糖等危及生命的状况。因此，寻找有效的血糖管理手段成为了当务之急。目前，已有研究者将微针应用于胰岛素的无痛注射。浙江大学顾臻教授团队开发出了一款“智能胰岛素贴片”(图9a)，这款只有一元硬币大小的智能贴片，却分布着数百个细小的胰岛素微针阵列。研究者将胰岛素与单体的混合溶液注入针尖模型，通过光照诱导单体聚合形成高分子，从而制备负载胰岛素的聚合物微针。由于制作出的微针机械强度很高，可轻易穿透表皮来感知皮下组织附近的血糖水平。当血糖上升时，微针检测到浓度变化而发生膨胀，并降低聚合物对胰岛素的吸附作用，从而促进胰岛素的快速释放；当血糖水平降回正常值后，胰岛素的释放速度也会随之减缓(图9b)。这一智能响应模式可有效防止胰岛素的过量递送，帮助患者无痛、有效地降低血糖。

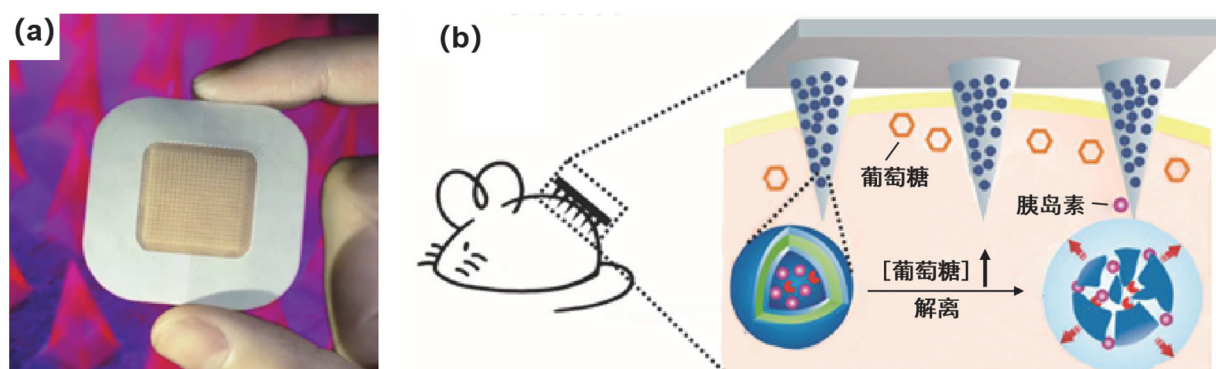


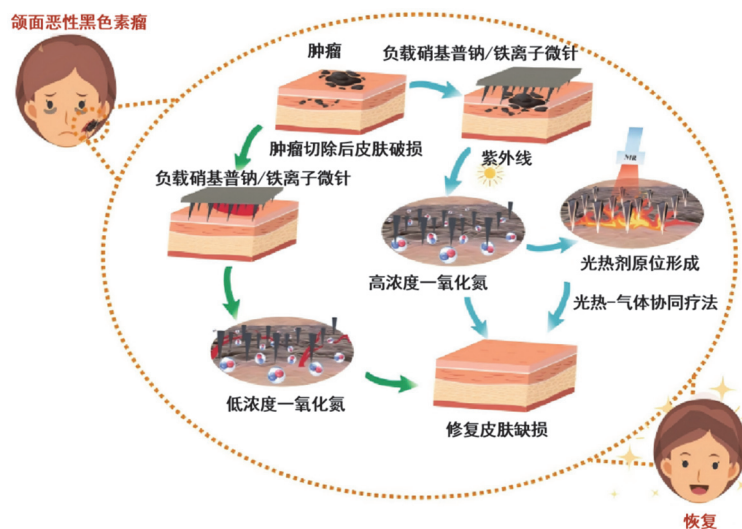
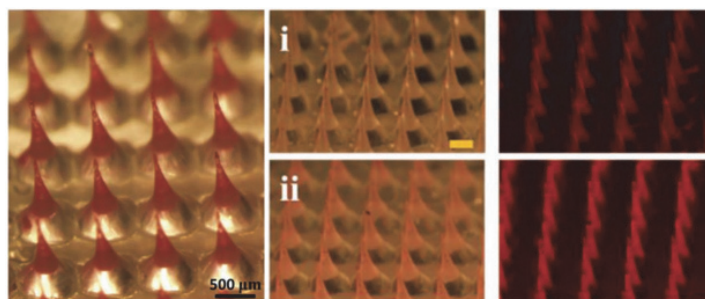
图9 (a) 胰岛素智能贴片照片；(b) 微针释放胰岛素示意图<sup>[11]</sup>

### 3.4 皮肤肿瘤的克星

皮肤恶性肿瘤发病率逐年上升，且恶性皮肤肿瘤不易通过手术完整切除，切除术后创面难以愈合，容易导致患者恢复时间长、伤口愈合效果差、术后复发率高等一系列后遗症。而微针作为皮肤疾病的治疗手段，具有极强的治疗潜力。西安交通大学牛林教授团队通过将光热疗法(PTT)和气体治疗应用于微针递送平台，解决了颌面部皮肤恶性肿瘤术后的治疗困境(图10)。这种微针药物递送平台负载了硝基普钠(SNP)和 $\text{Fe}^{2+}$ 离子，SNP可以在激光控制下释放一氧化氮(NO)，促进血管生成和组织再生。同时，SNP的产物与逐渐氧化的 $\text{Fe}^{2+}$ 离子结合可以形成光热产物，通过光热疗法促进肿瘤细胞的凋亡。最终，通过协同光热疗法与气体治疗，形成更好的联合治疗效果。此外，利用聚合物微针治疗还可以与迅速发展的肿瘤免疫治疗、基因治疗技术相结合，是在黑色素瘤治疗领域中非常有前景的药物递送平台。

### 3.5 疫苗接种的明日之星

相信很多人都曾经历过接种疫苗时带来的短暂不适。然而，疫苗作为预防疾病的“守护神”，它如同一把锋利的剑，能够显著降低我们被众多疾病侵袭的风险，为我们的健康筑起一道坚实的防线。例如，在新冠疫情肆虐期间，很多人都注射新冠病毒疫苗以抵御新冠病毒侵袭。目前大部分的疫苗是通过肌肉注射的方式接种，但对于针头恐惧者来说，接种疫苗是实实在在的痛苦。因此，科学家们已经开始探究使用微针作为疫苗无痛、便捷接种工具。以埃博拉病毒为例，它是一种烈性传染病的致病病毒，死亡率极高，研究人员将埃博拉DNA疫苗载入微针中，实现了疫苗热稳定性和免疫原性的提升(图11)。

图10 聚合物微针用于黑色素瘤治疗<sup>[12]</sup>图11 埃博拉疫苗微针<sup>[13]</sup>

#### 4 结语

微针技术的诞生与发展，不仅是人类科技进步的生动写照，更是我们不懈追求更高质量生活水平的直接体现。微针以其无痛与高效透皮给药两大核心特性，不仅在美容行业大放异彩，为爱美人士带来福音，更在医疗领域展现出广阔的应用前景，有望成为传统注射方式的有力替代。到目前为止，在美容、护肤领域，微针技术已催生出很多产品。此外，在肿瘤、糖尿病、皮肤疾病的治疗以及疫苗接种等方面，很多基于微针的应用研究正在如火如荼的进行，且多项实验已进入临床试验阶段。值得高兴的是，在2024年4月24日，广州新济药业提交的盐酸右美托咪定微针贴剂临床申请成功获批，可以用于临床试验。盐酸右美托咪定微针是一款应用于儿童术前镇静的微针贴剂。据研究统计，术前焦虑发生率高达25%–80%，幼儿术前焦虑发生率更高。通过使用该微针贴剂，可以在避免儿童产生针头恐惧的同时，帮助即将手术的患儿缓解术前焦虑，辅助后续手术的顺利开展。盐酸右美托咪定微针贴剂是国内首个获得临床许可的药物微针。该临床许可的获批标志着国内微针药物递送进入到了一个全新的阶段，也是我国药物递送技术发展一座重要的里程碑。相信在不久的将来，会出现更多基于微针技术的透皮药物递送系统，为广大患者带来福音。当下，我们迎来了智能响应聚合物微针技术的崭新时代。该技术旨在实现对疾病的发展状况的实时监测，从而指导微针在合适的治疗时间窗口精准释放药物，并在病情得到缓解时停止给药，确保药物的持续、长效释放。我们预测，基于新一代微针技术的药物递送平台无疑会对疾病治疗、皮肤美容产生巨大的推动作用。

**致谢：**感谢陈一文、朱钊林、饶文清对论文提出的宝贵建议。

参 考 文 献

- [1] Qu, F.; Sun, Y. F.; Bi, D. H.; Peng, S. Y.; Li, M.; Liu, H. M.; Zhang, L. B.; Tao, J.; Liu, Y. J.; Zhu, J. T. *Adv. Healthc. Mater.* **2023**, 12, 2302314.
- [2] Henry, S.; McAllister, D. V.; Allen, M. G. *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87, 922.
- [3] Bao, L. L.; Park, J. H.; Bonfante, G.; Kim, B. J. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2022**, 12, 395.
- [4] Yu, Y. Q.; Yang, X.; Wu, X. F.; Fan, Y. B. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, 9, 2296.
- [5] Ipshta, M.; Priyal, B.; Keegan, B. G.; Lotika, B.; Rikhav, G.; Mohammad, N. U.; Martin, J. D.; Susu, M. Z. *Micromachines* **2021**, 12, 435.
- [6] Wang, H.; Fu, Y. X.; Liu, P.; Qu, F.; Du, S.; Li, Y.; Du, H. Y.; Zhang, L. B.; Tao, J.; Zhu, J. T. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, 15, 15162.
- [7] Qu, F.; Qin, J. Y.; Li, M.; Xia, Y. T.; Liu, H. M.; Tao, J.; Liu, Y. J.; Zhu, J. T. *Nano Res.* **2024**, 10, 26599.
- [8] Jang, D.; Shim, J.; Shin, D. M.; Noh, H.; Oh, S. J.; Park, J. H.; Lee, J. H. *Dermatol. Ther.* **2022**, 35, 15732.
- [9] Du, H. Y.; Liu, P.; Zhu, J. J.; Lan, J. J.; Li, Y.; Zhang, L. B.; Tao, J.; Zhu, J. T. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, 11, 43588.
- [10] Zhang, Z. W. B.; Li, W.; Chang, D.; Wei, Z. Q.; Wang, E. D.; Yu, J.; Xu, Y. Z.; Que, Y. M.; Chen, Y. X.; Fan, C.; *et al*; *J. Bioact. Mater.* **2023**, 24, 81.
- [11] Hu, X. L.; Yu, J. C.; Qian, C. G.; Lu, Y.; Kahkoska, A. R.; Xie, Z. G.; Jing, X. B.; Buse, J. B.; Gu, Z. *ACS Nano* **2017**, 11, 613.
- [12] Dong, S. J.; Zhang, Y. W.; Zhang, Y. F.; Mei, Y. K.; Sina, A.; Zou, R.; Niu, L. *J. Nanobiotechnol.* **2024**, 22, 199.
- [13] Yang, H. W.; Ye, L.; Dong, G. X.; Yang, C. L.; Compans, R. W.; Prausnitz, M. R. *Adv. Healthc. Mater.* **2017**, 6, 1600750.