



生物相容透皮给药微针治疗浅表肿瘤*

石清霞^{1,2)} 尹 婷^{1,2)**} 郑明彬^{1,2,3)**} 蔡林涛^{2)**}⁽¹⁾ 广东医科大学药学院, 东莞 523808;⁽²⁾ 中国科学院深圳先进技术研究院, 中国科学院健康信息学重点实验室, 广东省纳米医药重点实验室, 深圳 518055;⁽³⁾ 深圳市第三人民医院 (南方科技大学第二附属医院), 国家感染性疾病临床医学研究中心, 肝病研究所, 深圳 518112)

摘要 复杂的肿瘤微环境导致抗肿瘤药物在肿瘤组织内递送效率低下, 严重阻碍了药物对浅表肿瘤的治疗效果。生物相容透皮给药微针凭借较高的机械强度, 刺穿皮肤角质层, 将微针内的药物递送至浅表肿瘤组织内, 提高生物利用度, 改善静脉注射、口服给药的肝肾毒性等问题。本文介绍了生物相容透皮给药微针的设计及其在癌症化疗、光动力治疗、光热治疗、免疫治疗、基因治疗等领域的研究进展, 对浅表肿瘤的微创、局部递药和精准、高效治疗具有重要指导意义。

关键词 生物相容微针, 药物递送, 透皮给药, 控制释放, 浅表肿瘤

中图分类号 Q5, R3, R9

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0517

浅表恶性肿瘤 (黑色素瘤、乳腺癌、基底细胞癌、T淋巴细胞癌、皮肤鳞状细胞癌等) 发病率不断增加, 严重威胁人类生命健康^[1]。目前, 针对浅表性肿瘤的治疗手段主要以手术切除为主, 但仍存在侵入性大、伤口易感染及复发等问题^[2]。随着抗肿瘤治疗的研究, 化疗^[3]、光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)^[4]、光热治疗 (photothermal therapy, PTT)^[5]、基因治疗^[6]及免疫治疗^[7]等联合治疗新策略具有治疗效果好、侵入性小、毒副作用低等优点, 对于浅表肿瘤的治疗表现出巨大的潜力。然而, 为了达到良好的治疗效果, 需要将治疗药物 (光敏剂、光热剂、化疗药物等) 有效递送至肿瘤部位进而发挥抗肿瘤疗效。但传统给药方式存在着诸多弊端, 例如, 口服给药生物利用度低、皮下/静脉给药产生疼痛、靶向性差及全身毒性等^[8]。因此, 安全高效的抗肿瘤药物递送系统变得十分重要。新兴透皮给药系统 (transdermal delivery system, TDS) 能够将药物通过皮肤角质层进入真皮层, 通过毛细血管进入血液循环, 有效克服口服给药生物利用度低, 皮下/静脉给药产生疼痛感的缺陷, 显著提高患者的用药依从性^[9]。但由于皮肤的角质层屏障对药物存在着一定的阻碍作用, 药物的传递效率大大降低, 限制

了其进一步的应用^[10]。

生物相容透皮微针的出现是解决 TDS 药物透皮障碍的新希望。生物相容透皮微针采用高分子聚合物、多糖等生物可降解成分为基质材料, 加入药物进行封装而成, 是一种集皮下注射及透皮给药双重释药功能的新型微创局部给药体系。借助在皮肤表面形成多个微米级别的机械孔道, 生物相容透皮微针可以高效地将药物递送至肿瘤部位; 通过控制微针长度, 可避免触及真皮层的毛细血管和神经末梢, 降低或消除给药过程产生的疼痛; 另外, 微针给药方式便捷, 可自行施用, 无需专业人员操作。生物相容透皮微针包括可溶微针和凝胶微针两类, 主要采用铸造、热压、注塑和熔模成型等方法制

* 国家自然科学基金 (81901864), 深圳市科技计划项目 (JCYJ20210324115611032), 广东省自然科学基金 (2022A1515011337), 广东省普通高校重点领域专项 (2022ZDZX2022), 广东省大学生科技创新专项资金 (pdjh2022b0227), 2022年广东医科大学博士研究经费, 广东省高校特色创新项目 (2021KTSCX036) 和广东省中医局中药研究项目 (20221206) 资助。

** 通讯联系人。

尹婷 Tel: 0755-86392210, E-mail: wsyt132@163.com

郑明彬 Tel: 0755-86392210, E-mail: mb.zheng@siat.ac.cn

蔡林涛 Tel: 0755-86392210, E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

收稿日期: 2022-11-06, 接受日期: 2023-01-09

备,具有工艺成本低和可重复制备等优势。其次,生物相容透皮微针避免了实体微针中金属材料或难降解物对患者产生的安全隐患。此外,利用将药物封装至整个针体,克服了空心微针和涂层微针载药剂量低的问题,通过改变模具结构调整针尖的高度和体积,可满足不同用药部位深度和药量的需求^[11-13]。因此,生物相容透皮微针给药系统用于治疗浅表性肿瘤具有极大优势,在装载抗肿瘤制剂后,可联合化疗、PDT、PTT、基因治疗、免疫治疗等策略用于高效的浅表肿瘤治疗(表1)。

Table 1 Biocompatible transdermal microneedles and their biomedical applications for superficial tumor therapy
表1 生物相容透皮微针贴片及其在浅表肿瘤治疗的应用

治疗方式	基材	药物	结构	溶解类型	应用	参考文献
化疗	甲基丙烯酸酯改性明胶	阿霉素(DOX)	一体式	缓控释放	黑色素瘤	[14]
	透明质酸	顺铂/依他尼酸(EA)-硅纳米颗粒	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[15]
	羧甲基纤维素钠	顺铂-纳米脂质体	一体式	快速溶解	头颈癌	[3]
	蚕丝蛋白	凝血酶、替莫唑胺、贝伐单抗	一体式	缓控及外部光控释放	脑胶质瘤	[16]
光动力治疗	透明质酸/多不饱和脂肪酸	二氢卟吩(Ce6)	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[17]
	聚乙烯吡咯烷酮	二氢卟吩/碳酸钠颗粒	分离式	快速溶解	乳腺癌	[18]
	透明质酸	5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)	一体式	快速溶解	人口腔上皮细胞癌	[19]
	透明质酸	5-氨基乙酰丙酸	一体式	快速溶解	乳腺癌	[4]
光热治疗	聚乙烯吡咯烷酮	光敏剂(NIR950)-mPEG-PAE纳米颗粒	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[20]
	透明质酸	5-氟尿嘧啶/吲哚菁绿(ICG)-MPEG-PCL纳米颗粒	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[21]
	聚乙烯吡咯烷酮	CuO ₂ 纳米颗粒	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[22]
	聚乙烯醇/聚乙烯吡咯烷酮	六硼化钨(LaB ₆)/DOX	分离式	快速溶解	乳腺癌	[23]
免疫治疗	甲基乙基醚/马来酸酐共聚物	抗原(OVA)-PLGA纳米颗粒	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[24]
	透明质酸	aPD1/色氨酸(1-MT)	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[7]
	透明质酸	aPD1/葡萄糖氧化酶(Gox)-葡聚糖纳米颗粒	一体式	酶促降解	黑色素瘤	[25]
	透明质酸/葡聚糖	aPD1/色氨酸(1-MT)	壳核结构	快速溶解	黑色素瘤	[26]
细胞疗法	低温冷冻细胞培养基	DC细胞	冰微针	快速溶解	黑色素瘤	[27]
	聚乳酸PLGA/CaCO ₃ 微粒	CAT-细胞	多孔隙微针	快速溶解	黑色素瘤	[28]
其他 (疫苗/基因)	聚乙烯吡咯烷酮	DNA肽序列(RALA)-阳离子纳米颗粒	一体式	快速溶解	宫颈癌	[29]
	泊洛沙姆(F127)/PEG两亲性共聚物	免疫调节剂雷西莫特(R848)	一体式	快速溶解	T淋巴细胞瘤	[30]
	透明质酸/葡聚糖/聚乙烯吡咯烷酮	STAT3 siRNA-聚乙烯亚胺聚合物	一体式	快速溶解	黑色素瘤	[6]
	聚己内酯/pH响应型聚电解质多层膜(PEM)	p53质粒	多层微针	pH响应释放	人口腔表皮样癌	[31]

1 生物相容透皮微针治疗浅表肿瘤的方式

1.1 化疗

生物相容透皮微针装载抗肿瘤化疗药物后,可利用微针穿透皮肤角质层并将药物按需递送至浅表肿瘤的组织内部,有效提升药物生物利用度并降低

毒副作用,是实现化疗安全、高效化的优选策略。例如,为降低临床一线化疗药物顺铂的毒副作用,可将顺铂包裹至具有肿瘤靶向和pH响应性能的脂质纳米颗粒(LCC-NPs)中,使用以羧甲基纤维素钠(Na-SCMC)为基质材料的微针负载LCC-NPs,可协助纳米颗粒渗透皮肤角质层进行安全高效的局

部化疗药物递送, 实现58.6%的肿瘤细胞凋亡并显著抑制肿瘤生长, 不会增加血清铂浓度或造成肝肾损伤 (图1)^[3]。使用以透明质酸为基质材料的微针装载化疗药物, 还能够有效提高化疗药物的淋巴结富集效果并降低药物耐药性^[15, 32]。肿瘤组织具有复杂的病理结构: 一方面肿瘤结构致密且血管稀少, 导致化疗药物难以有效富集到肿瘤组织或渗透至深层组织中; 另一方面, 肿瘤细胞对化疗药物易产生耐受和抵抗, 造成化疗药物抗肿瘤疗效下降。采用多种药物联合治疗, 能够提高和稳定化疗药物对肿瘤的杀伤效果, 是临床浅表肿瘤治疗的重要策略。以聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和聚乙烯醇 (PVA) 为基质材料的微针贴片共负载阿霉素 (DOX) 和多西紫杉醇 (DTX) 两种化疗药物, 可显著提升两种化疗药物的透皮给药效果, 联合两种药物的肿瘤抑制效果明显优于单药物组^[33]。蚕丝蛋白是新型的生物相容可降解材料, 基于蚕丝蛋白设计具有单独控制释放曲线的微针贴片 (中心阵列: 4×4; 周围阵列: 4×2), 在共负载两种化疗药

物凝血酶、替莫唑胺和靶向药物贝伐单抗后, 这些药物在时空和顺序上分步递送, 分别用于肿瘤组织的止血、抗血管生成和诱导细胞凋亡^[16]。然而, 当前用于癌症治疗的化学药物90%以上为疏水性药物, 基于亲水性基质的微针对疏水药物的装载效率较低且技术难度较大。以甲基丙烯酰基明胶和 β 环糊精键合形成的复合物 (GelMA- β -CD) 具有两亲性, 基于GelMA- β -CD的微针贴片能够更高效 (5.5倍)、更稳定的装载疏水性药物姜黄素, 并具有优良的皮肤渗透和可调节的药物释放性能, 显著促进药物的肿瘤抑制效果^[14, 34]。使用甲基丙烯酰基 (GelMA) 明胶构建的黏性微针贴片具有良好的生物相容性、柔韧性和吉西他滨载药率, GelMA微针贴片具有黏附到肿瘤不规则表面的能力, 并能够有效穿透肿瘤组织, 显著抑制胰腺癌肿瘤生长^[35]。降低化药的毒副作用、实现药物的高效利用、促进多种药物的联合治疗、解决耐药问题, 生物相容透皮微针展现出优势。

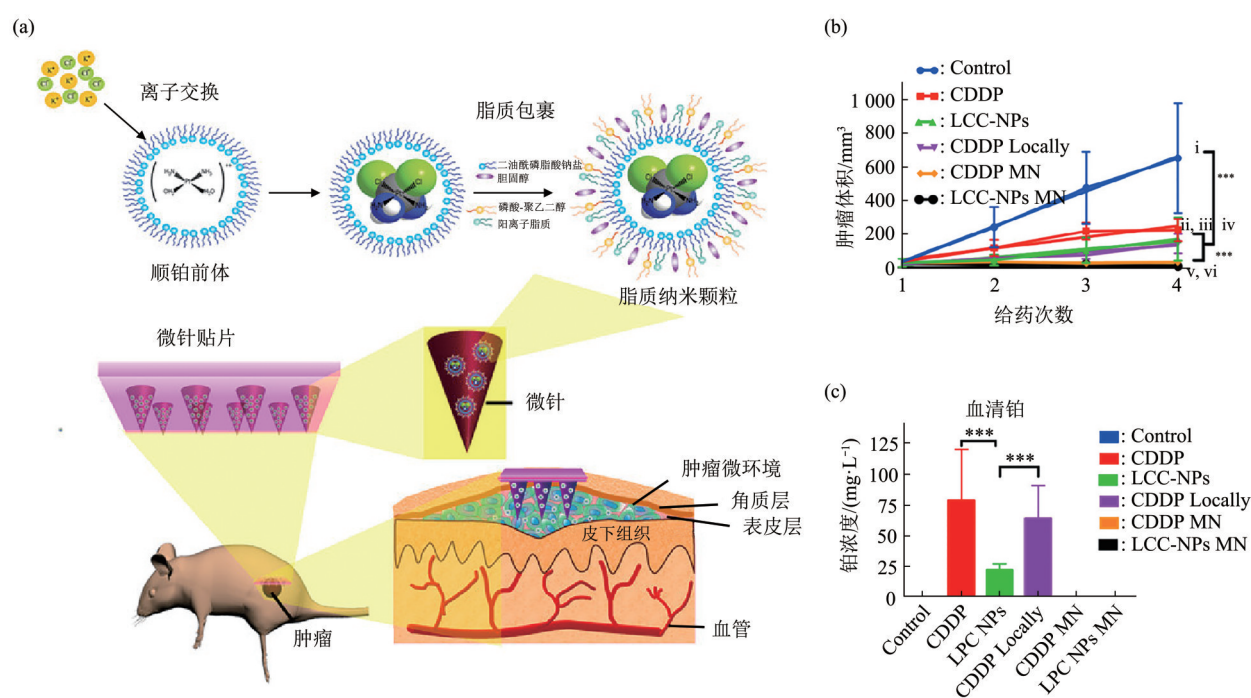


Fig. 1 Microneedle-mediated delivery of lipid-coated cisplatin nanoparticles for efficient cancer therapy^[3]

图1 微针介导顺铂脂质纳米颗粒用于高效的癌症治疗^[3]

(a) 微针介导顺铂脂质纳米颗粒的制备及应用; (b) 不同组别治疗后小鼠的肿瘤体积变化; (c) 不同组别治疗后小鼠血清中的铂浓度变化。组别: 对照组 (Control)、静脉注射顺铂组 (CDDP)、静脉注射脂质纳米颗粒 (LCC-NPs)、瘤内注射顺铂 (CDDP Locally)、微针递送顺铂 (CDDP MN)、微针递送顺铂脂质纳米颗粒 (LCC-NPs MN); *** $P < 0.05$ 。

1.2 光学治疗

肿瘤光学治疗包括 PTT 和 PDT 两种方式。PDT 在氧气存在条件下, 通过激光照射光敏剂 (PS) 产生大量活性氧 (ROS) 来诱导肿瘤细胞坏死^[36-38]; PTT 利用光敏剂在近红外 (NIR) 光照射下产生足够的热量来杀伤肿瘤细胞^[39-41]。光热、光动力治疗可以诱导肿瘤细胞免疫原性死亡, 对于肿瘤的复发和转移具有抑制作用^[42-45]。

1.2.1 光动力治疗

Gao 等^[17]将多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 与二氢卟吩 (Ce6) 共价结合, 在水中自组装构建 (L-Ce6 NAs) 纳米颗粒后, 开发了负载纳米光敏剂的微针, 有效地克服游离光敏剂溶解性差的问题, 仅负载 3 μg 的药物便可达到消灭肿瘤的效果。Tao 等^[4]制备了负载 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA) 的透明质酸微针用于浅表肿瘤的光动力治疗, 透明质酸微针不仅可以使药物有效穿透皮肤角质层, 还可以为 5-ALA 提供酸性和无氧环境, 保持 5-ALA 化学结构及生物活性。此外, Wang 等^[19]采用多次离心的方法, 促使 5-ALA 药物集中分布于微针针尖部位, 提高了药物的利用率, 肿瘤抑瘤率高达 97%。Huang 等^[46]利用 5-ALA 和过氧化氢酶共载肿瘤酸响应性铜掺杂磷酸钙纳米粒子相结合, 通过药物的高效富集来实现基于 5-ALA 的高效光动力治疗。肿瘤的乏氧特征导致光敏剂的单线态氧产生效率差, 严重限制光动力学治疗的效果^[47]。Zhu 等^[18]将碳酸钠颗粒与光敏剂 Ce6 共同负载到生物相容透皮微针中, 进入皮肤后释放药物, 碳酸钠颗粒与环境中的真皮间质液 (ISF) 发生反应产生氧气。缓解小鼠肿瘤缺氧后, 抑瘤率提高至 99.0%。除了通过携带外源性 O_2 克服肿瘤缺氧外, 内源性产氧也是一种高效的光动力治疗策略。Huang 等^[48]将过氧化氢酶包封在 Cu^{2+} 掺杂的咪唑酸锌骨架中, 同时负载光敏剂焦叶绿酸己醚 (HPPH), 利用透明质酸制备成生物相容透皮微针。通过氧化氢酶将内源性过氧化氢 (H_2O_2) 催化成 O_2 , 显著增强 HPPH 对肿瘤 PDT 的治疗效果, 抑瘤率可高达 97.7%。

1.2.2 光热治疗

Chen 等^[23]开发了一种光激活微针系统, 主要由光敏剂六硼化镧 (LaB_6)、DOX 与可溶解聚乙烯醇/聚乙烯吡咯烷酮基质材料组成, 利用光开关精确控释抗癌药物。激光照射后, 微针温度可在 20 s 内迅速升至 50°C 并且释放药物, 关闭光源后温度

可降至室温并终止药物释放 (图 2)。同样的, Wu 等^[49]将光热剂 IR-780 与化疗药多西紫杉醇 (PTX) 共同加载到热敏材料 (SLN) 中, 通过激光控释药物, 实现单次给药, 多次释药的功能。对于浅表肿瘤的治疗, 避免术后复发和实现伤口重建仍然是挑战。Liao 等^[50]开发了消除肿瘤并促进伤口愈合的多功能双层微针, 微针底座由负载姜黄素/吲哚菁绿/透明质酸 (Cur NDs/IR820/HA) 的针尖和海藻酸钠/明胶/透明质酸 (SA/Ge/HA) 组成。在近红外 (NIR) 光刺激下针尖迅速溶解释放药物, 实现化学-光热协同治疗肿瘤后, 覆盖伤口的微针底座促进皮肤再生。

1.3 免疫治疗

皮肤作为人体一个最大的免疫防御器官, 在免疫激活和免疫调节中具有重要作用。因其角质层下密集分布大量的抗原呈递细胞 (APC), 如: 树突细胞 (DC)、巨噬细胞、B 细胞等, 这些 APC 可以识别抗原并被激活, 从而诱导全身抗肿瘤免疫反应。因此, 在抗原、抗体等大分子药物透皮递送中, 由微针介导的免疫治疗可以有效克服皮肤屏障方面的问题^[51]。

Kin 等^[52]利用微针基质材料透明质酸偶联抗原肽, 制备了透明质酸-抗原肽偶联 (HA-SIINFEKL) 的可溶性微针。透明质酸通过与受体的相互作用可以促进抗原内化到 APC 中, 从而克服裸抗原肽免疫原性不足的缺陷, 有效抑制了肿瘤的生长。Lee 等^[53]将表达卵清蛋白的质粒 (pOVA) 和免疫刺激剂聚胞苷酸 (poly (I : C)) 共载到两亲性偶联物中, 开发了负载多肽混合物的生物相容透皮微针, 该微针系统能够有效地诱导 DC 及巨噬细胞表达, 增强了机体的抗原特异性免疫反应, 对转移瘤具有显著抑制作用。为了避免抗原被蛋白质水解及延长药物在皮肤驻留时间, Zaric 等^[24]利用乳液法将卵清蛋白封装到聚乳酸 (PLGA) 纳米颗粒中, 通过微塑法制备成生物相容透皮微针。将纳米颗粒输送到富含抗原呈递 DC 的皮肤层后, 皮肤驻留的 DC 将纳米颗粒引流至淋巴结, 诱导抗原特异性 IFN- γ 分泌以及 CD4^+ 和 CD8^+ T 细胞被有效激活, 高效杀伤肿瘤细胞和预防流感病毒感染。

生物相容透皮微针除了有效透皮递送抗原或免疫佐剂外, 能够递送抗体 (抗程序死亡受体 1 (aPD1))/免疫检查点抑制剂 (细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)、1-甲基-D,L-色氨酸 (1-MT))

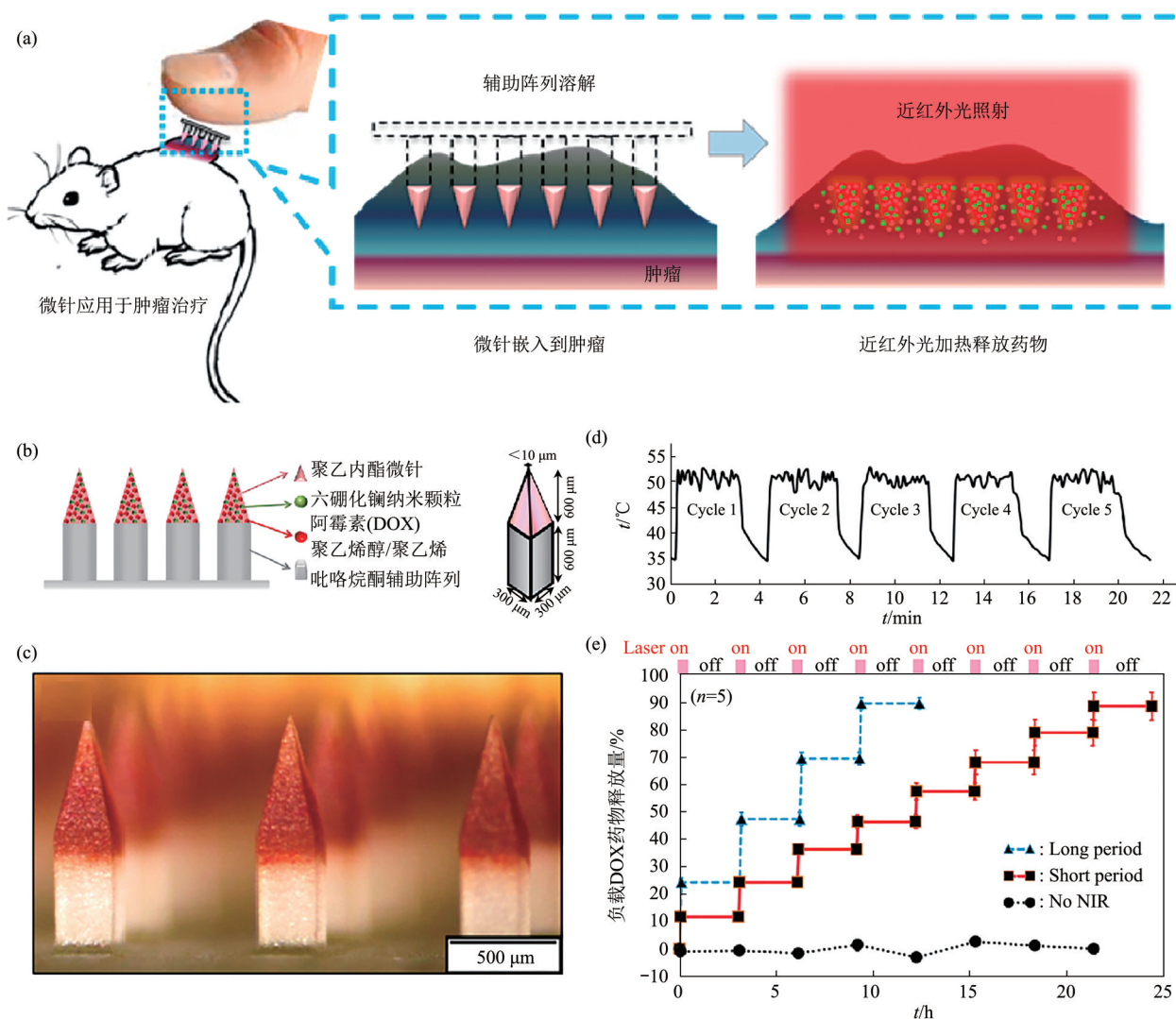


Fig. 2 The laB6 and DOX-loaded light-controlled microneedle system that can repeatedly and precise control of drug release to synergistically treat tumor ^[23]

图2 基于负载LaB₆和DOX的循环光控微针精准调控药物释放, 协同抗肿瘤治疗 ^[23]

(a) 微针光控释放药物示意图; (b, c) 光控微针材料组分构成及明场图像; (d, e) 光照5个周期后光控微针的温度变化及释药量。

实现抗肿瘤免疫治疗^[54]。Gu等^[25]设计了一种可生理响应释放微针用于癌症免疫疗法, 该微针成功负载aPD1和葡萄糖氧化酶(GOx)构建的pH响应葡聚糖纳米颗粒。GOx将血糖转化为葡萄糖酸后, 酸性环境促进纳米颗粒自解离, 促进aPD1快速释放, 与瘤内注射相同剂量的游离aPD1相比, 单次微针给药在B16F10小鼠黑色素瘤模型中产生强烈免疫反应(图3)。另外与其他免疫调节剂(如抗CTLA-4)联合治疗, 可显著增强抗肿瘤疗效。微针递送抗PD-1/L1抗体(aPD-1/aPD-L1)和1-甲基-D,L-色氨酸(1-MT)在黑色素瘤中的协同抗肿瘤疗效已得到证实^[7]。Wu等^[26]开发了一种核壳微针(CSMN)系统, 用于实现aPD-L1和1-MT的高

效共载及递送。该微针系统具有两层结构, 由壳聚糖外壳和聚乙烯醇(PVA)内核组成。壳聚糖外壳通过静电作用吸附aPD-L1并利用离心力将其浓缩至微针尖端, 可提升aPD-L1的载药率(1倍), 内核聚乙烯醇(PVA)与1-MT形成氢键防止其易结晶导致的药物不稳定性, 同时增加1-MT在CSMN中的负载量。该微针系统可根据负载药物的理化特性, 灵活调整各层的基质材料, 改善药物稳定性, 提高载药率, 有利于药物封装以及局部协同递送。生物相容透皮微针能够有效克服浅表肿瘤皮肤屏障, 但是对于肿瘤微环境的免疫调控转化应用仍然面临着巨大的挑战, 例如皮肤免疫原性不足, 免疫抑制或免疫逃逸等瓶颈难题。

1.4 细胞治疗

细胞治疗将活细胞输送到患者体内,通过活细胞的再生、识别杀伤性能或分泌细胞因子等保证治疗效果^[55]。例如:将干细胞传递到皮肤可以有效治疗大疱性表皮松解症^[56];通过皮内注射抗原标记的树突细胞,能够进行黑色素瘤的免疫治疗^[57];白介素(IL)-12工程化CAR-T细胞应用于治疗实体肿瘤^[58]等。Xu等^[27]首次报道的冷冻微针实现了对活细胞药物的负载与递送,开启微针在细胞治疗领域的新篇章。通过将活细胞加载至优化的低温介质,置于预先设计好的微针模具(阵列:10×10;基底:350 μm;高度:900 μm),经梯度冻存获得新型冷冻微针,该微针在保证足够穿透皮肤机械力的同时又能够有效的确保细胞药物的活性,大大简化细胞治疗过程,并降低对专业技能的要求,具有极大的临床应用潜力。CAR-T细胞在血液瘤的临床治疗中取得了令人瞩目的成就^[59],然而在治疗实体瘤中,CAR-T疗法大多情况下难以达到治疗预期,主要原因在于CAR-T细胞难以克服实体肿瘤的物理屏障及生理生化屏障^[60]。Gu等^[28]构建了一种可以装载CAR-T细胞的多孔微针(PMN@CAR T),利用微针刺入实体肿瘤,实现CAR-T细胞多点式瘤内导入,从而打破实体瘤的物理屏障。该微针是由聚乳酸和CaCO₃颗粒构建而成,经酸性条件下刻蚀微针表面的CaCO₃微粒,形成锯齿状多孔结构,最后将CAR-T细胞真空压缩至微针表面的孔隙中。负载到孔隙的CAR-T细胞在瘤内有效的释放,其浸润肿瘤效果显著高于瘤内注射。细胞递送系统决定着细胞的存活和性能。理想的生物相容透皮微针需要保证细胞治疗的侵入性小、可重复性高、毒副作用低及治疗效果强,这将为细胞治疗提供了微创、简便、安全和高效的策略。

1.5 疫苗预防

成功的透皮疫苗接种意味着APC(DC、巨噬细胞)的有效激活,将抗原信息呈递给T细胞可引起长效持久的免疫记忆。对于APC的成熟和激活,抗原和免疫调节剂的有效递送至关重要。雷西莫特

(R848)是一种免疫调节剂,具有强大的免疫刺激性^[61],但由于其水溶解度差和全身细胞毒性,因此作为疫苗佐剂应用于临床受到一定的限制^[62]。Kim等^[30]选用两亲性聚合物(F127)作为微针的主要基质材料,克服了R848水溶性差的问题,并与卵清蛋白(OVA)组合构建癌症疫苗。微针介导的疫苗接种56 d后,治疗组小鼠存活率100%,而对照组小鼠均已全部死亡,此外,皮下接种疫苗炎症因子(IL-6)的表达水平是微针疫苗接种的10倍,进一步验证了微针介导R848向淋巴结的有效递送,避免了全身细胞毒性(图4)。McCarthy等^[29]制备了应用于宫颈癌DNA疫苗接种的透皮微针。将靶抗原DNA肽序列(RALA-E6/E7)制备成纳米颗粒(RALA/E6-E7 NPs),采用微针平台递送RALA/E6-E7 NPs,有效地保持DNA的活性,促进其向APC的递送,透皮微针介导的DNA疫苗接种细胞毒性T细胞的表达水平是肌肉注射疫苗的10倍,显著增加抗肿瘤效应。此外,生物相容透皮微针发展的DNA疫苗,不需要冷链储存,微创给药极大改善了患者用药依从性。Steinmetz等^[63]将免疫佐剂豇豆花叶病毒纳米颗粒(CPMV)与镁(Mg)微粒共同负载,制备了具有自主驱动力的微针(MN)系统。采用原位疫苗接种方式直接向肿瘤内递送,微针中嵌入的Mg微粒与肿瘤微环境的间质液发生反应,产生氢气泡推动药物输送至肿瘤深层部,有效避免了实体瘤高间质液压力微环境导致的药物不均匀渗透,克服了肿瘤组织内药物被动扩散的物理阻抗,实现更好的原位疫苗接种效果。Wang等^[31]采用逐层组装技术,在聚己内酯(PCL)微针上包覆具有pH响应性的聚电解质多层膜(PEM),聚电解质多层膜主要由改性聚赖氨酸(PLL-DMA)过渡层和基因(p53质粒)的负载层组成(阵列:6×6;基底:300 μm;高度:600 μm)。微针穿透皮肤后,受皮肤弱酸性环境的影响,过渡层迅速崩解,从而促进最外层p53质粒的快速释放。结果表明,具有过渡层微针的基因释放量是无过渡层微针的8倍。

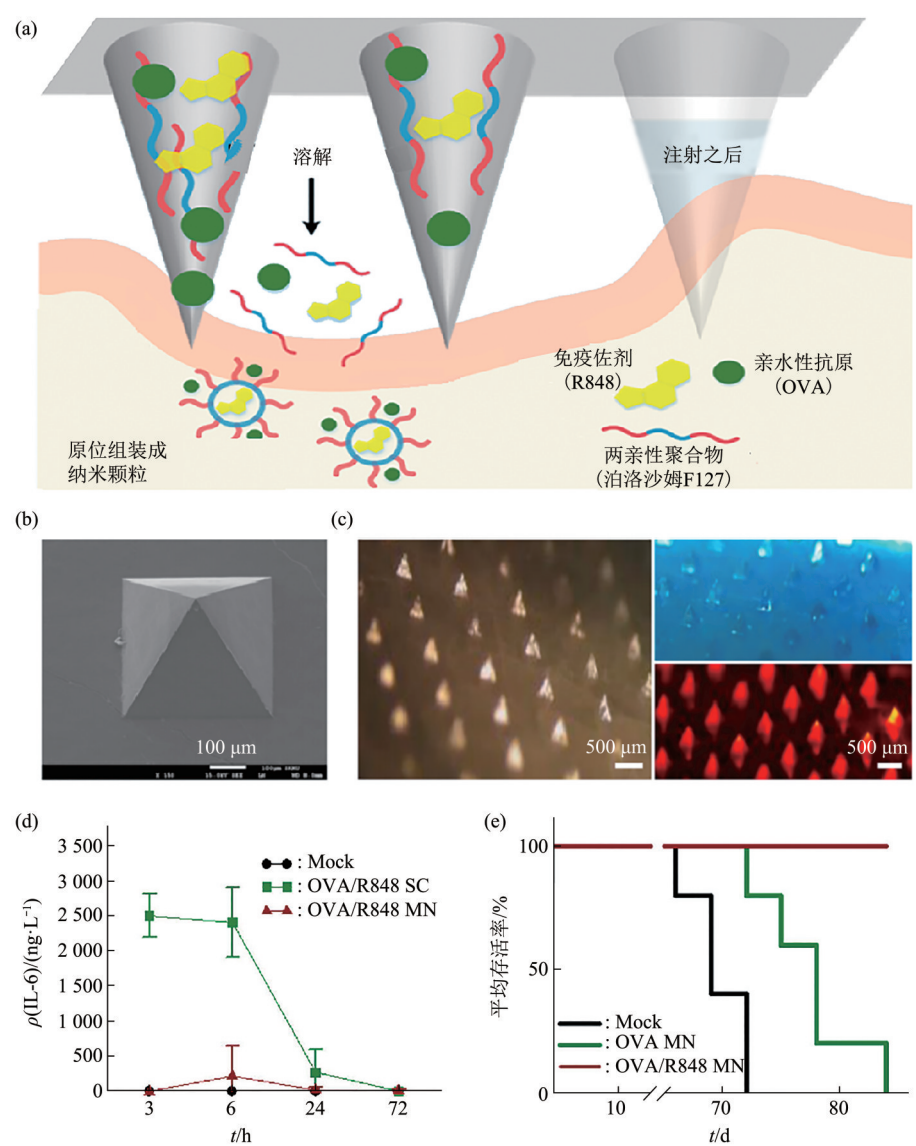


Fig. 4 Schematic illustration of microneedles efficient delivery of immunomodulators and tumor antigens for enhanced cancer immunotherapy^[30]

图4 可溶解性微针高效递送免疫佐剂和肿瘤抗原用于增强癌症免疫治疗的示意图^[30]

(a) 生物相容微针原位组装纳米颗粒用于免疫佐剂及抗原的高效递送; (b) 生物相容微针SEM图像; (c) Did染色后生物相容微针荧光立体显微镜图像; (d) 基于微针及皮下注射疫苗后诱导IL-6的表达水平; (e) 不同组别治疗后小鼠的平均存活率。组别: 对照 (Mock)、静脉注射抗原 (OVA/R848 SC)、微针递送免疫佐剂及抗原 (OVA/R848 MN)。

2 总 结

生物相容微针基于其高效、便捷、安全和低成本等优点在浅表肿瘤的化疗、光动力治疗、光热治疗、免疫治疗、基因治疗均有广泛的应用。目前, 负载DOX生物相容透皮微针已进入T淋巴细胞瘤II期临床研究^[64], 针对基底细胞癌的DOX生物相容透皮微针已进入了I期临床研究^[64]。虽然已有多项研究进入了临床阶段, 但是生物相容透皮微针仍

然面临着许多的挑战。生物相容透皮微针的基质材料大多是水溶性的, 而FDA批准用药90%都是脂溶性的^[65], 二者兼容性不佳导致载药种类受到了很大的限制; 由于可降解基质材料的特点, 生物相容透皮微针不易保存, 药物易失去活性; 微针细小针尖的载药量低, 需通过增加给药次数来提高疗效, 但同时也增加了患者用药依从性的问题; 生物相容微针通过穿透皮肤的方式给药, 增大了潜在感染的风险。这些矛盾都是生物相容透皮微针真正进

入临床应用需要解决的关键问题。未来需要开发更多可降解基质材料用以直接负载脂溶性药物,解决微针载药种类少及微针制剂储存时间短的问题;亟需革新微针制备工艺,通过对微针模具进行特殊设计增加微针密度,在保持针尖形状穿透皮肤的条件下增加载药量;开发微针给药反馈机制用以精准控制给药剂量,严格保证最终产品的安全性、一致性;扩大生产线,实现更大产能等。

3 展 望

综上所述,基于生物相容透皮微针联合化疗、光动力治疗、光热治疗、免疫治疗、基因治疗等均广泛应用于浅表肿瘤的治疗,随着医药材料、制剂、设备工艺、评价体系等多方面的系统创新,未来生物相容微针还可以采用植入递药方式抑制深部肿瘤,预防术后复发及转移。生物相容透皮微针除了治疗肿瘤外,还可以广泛应用于糖尿病、流感病毒及皮肤炎症等领域。目前,使用微针贴片测量血糖已经完成了临床研究^[64],微针递送灭活流感疫苗已进入临床I期研究^[64],麻疹风疹疫苗微针已进入I/II临床研究^[11]。此外,生物相容透皮微针与微传感器结合,开发可穿戴的智能微针贴片设备有望在将来实现临床的疾病诊断与治疗。基于微针的疾病诊疗与智能设备关联,可通过远程医疗实现智能微针个性化医学诊疗,微针体系在生物医学应用方面将具有非常广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, 2012, **166**(5): 1069-1080
- [2] Costa Svedman F, Spanopoulos D, Taylor A, *et al.* Surgical outcomes in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, **31**(4): 603-615
- [3] Lan X, She J, Lin D A, *et al.* Microneedle-mediated delivery of lipid-coated cisplatin nanoparticles for efficient and safe cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(39): 33060-33069
- [4] Zhu J, Dong L, Du H, *et al.* 5-Aminolevulinic acid-loaded hyaluronic acid dissolving microneedles for effective photodynamic therapy of superficial tumors with enhanced long-term stability. *Adv Healthc Mater*, 2019, **8**(22): e1900896
- [5] Dong L, Li Y, Li Z, *et al.* Au nanocage-strengthened dissolving microneedles for chemo-photothermal combined therapy of superficial skin tumors. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(11): 9247-9256
- [6] Pan J, Ruan W, Qin M, *et al.* Intradermal delivery of STAT3 siRNA to treat melanoma *via* dissolving microneedles. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 1117
- [7] Ye Y, Wang J, Hu Q, *et al.* Synergistic transcutaneous immunotherapy enhances antitumor immune responses through delivery of checkpoint inhibitors. *ACS Nano*, 2016, **10**(9): 8956-8963
- [8] Li X, Zhao Z, Zhang M, *et al.* Research progress of microneedles in the treatment of melanoma. *J Control Release*, 2022, **348**: 631-647
- [9] Tuan-Mahmood T M, McCrudden M T, Torrisi B M, *et al.* Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **50**(5): 623-637
- [10] Yang D, Chen M, Sun Y, *et al.* Microneedle-mediated transdermal drug delivery for treating diverse skin diseases. *Acta Biomater*, 2021, **121**: 119-133
- [11] Sartawi Z, Blackshields C, Faisal W. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic potential. *J Control Release*, 2022, **348**: 186-205
- [12] Singh V, Kesharwani P. Recent advances in microneedles-based drug delivery device in the diagnosis and treatment of cancer. *J Control Release*, 2021, **338**: 394-409
- [13] Moreira A F, Rodrigues C F, Jacinto T A, *et al.* Microneedle-based delivery devices for cancer therapy: a review. *Pharmacol Res*, 2019, **148**: 104438
- [14] Luo Z, Sun W, Fang J, *et al.* Biodegradable gelatin methacryloyl microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Healthc Mater*, 2019, **8**(3): e1801054
- [15] Niu B, Zhou Y, Liao K, *et al.* "Pincer movement": reversing cisplatin resistance based on simultaneous glutathione depletion and glutathione S-transferases inhibition by redox-responsive degradable organosilica hybrid nanoparticles. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(4): 2074-2088
- [16] Wang Z, Yang Z, Jiang J, *et al.* Silk microneedle patch capable of on-demand multidrug delivery to the brain for Glioblastoma Treatment. *Adv Mater*, 2022, **34**(1): e2106606
- [17] Bian Q, Huang L, Xu Y, *et al.* A facile low-dose photosensitizer-incorporated dissolving microneedles-based composite system for eliciting antitumor immunity and the abscopal effect. *ACS Nano*, 2021, **15**(12): 19468-19479
- [18] Liu P, Fu Y, Wei F, *et al.* Microneedle patches with O₂ propellant for deeply and fast delivering photosensitizers: towards improved photodynamic therapy. *Adv Sci*, 2022, **9**(25): e2202591
- [19] Zhao X, Li X, Zhang P, *et al.* Tip-loaded fast-dissolving microneedle patches for photodynamic therapy of subcutaneous tumor. *J Control Release*, 2018, **286**: 201-209
- [20] Wei S, Quan G, Lu C, *et al.* Dissolving microneedles integrated with pH-responsive micelles containing AIEgen with ultra-photostability for enhancing melanoma photothermal therapy. *Biomater Sci*, 2020, **8**(20): 5739-5750
- [21] Hao Y, Chen Y, He X, *et al.* Near-infrared responsive 5-fluorouracil and indocyanine green loaded MPEG-PCL nanoparticle integrated with dissolvable microneedle for skin

- cancer therapy. *Bioact Mater*, 2020, **5**(3): 542-552
- [22] Chen J J, Cao Y, Lin S Y, *et al.* A responsive microneedle system for efficient anti-melanoma by combining self-enhanced chemodynamic therapy with photothermal therapy. *Chem Eng J*, 2022, **431**: 133466
- [23] Chen M C, Lin Z W, Ling M H. Near-infrared light-activatable microneedle system for treating superficial tumors by combination of chemotherapy and photothermal therapy. *ACS Nano*, 2016, **10**(1): 93-101
- [24] Zaric M, Lyubomska O, Touzelet O, *et al.* Skin dendritic cell targeting *via* microneedle arrays laden with antigen-encapsulated poly-D, L-lactide-co-glycolide nanoparticles induces efficient antitumor and antiviral immune responses. *ACS Nano*, 2013, **7**(3): 2042-2055
- [25] Wang C, Ye Y, Hochu G M, *et al.* Enhanced cancer immunotherapy by microneedle patch-assisted delivery of anti-PD1 antibody. *Nano Lett*, 2016, **16**(4): 2334-2340
- [26] Yang P, Lu C, Qin W, *et al.* Construction of a core-shell microneedle system to achieve targeted co-delivery of checkpoint inhibitors for melanoma immunotherapy. *Acta Biomater*, 2020, **104**: 147-157
- [27] Chang H, Chew S W T, Zheng M, *et al.* Cryomicroneedles for transdermal cell delivery. *Nat Biomed Eng*, 2021, **5**(9): 1008-1018
- [28] Li H, Wang Z, Ogunnaike E A, *et al.* Scattered seeding of CAR T cells in solid tumors augments anticancer efficacy. *Natl Sci Rev*, 2022, **9**(3): nwab172
- [29] Ali A A, McCrudden C M, McCaffrey J, *et al.* DNA vaccination for cervical cancer; a novel technology platform of RALA mediated gene delivery *via* polymeric microneedles. *Nanomedicine*, 2017, **13**(3): 921-932
- [30] Kim N W, Kim S Y, Lee J E, *et al.* Enhanced Cancer vaccination by in situ nanomicelle-generating dissolving microneedles. *ACS Nano*, 2018, **12**(10): 9702-9713
- [31] Li X, Xu Q, Zhang P, *et al.* Cutaneous microenvironment responsive microneedle patch for rapid gene release to treat subdermal tumor. *J Control Release*, 2019, **314**: 72-80
- [32] Yang H, Wu X, Zhou Z, *et al.* Enhanced transdermal lymphatic delivery of doxorubicin *via* hyaluronic acid based transfersomes/ microneedle complex for tumor metastasis therapy. *Int J Biol Macromol*, 2019, **125**: 9-16
- [33] Bhatnagar S, Bankar N G, Kulkarni M V, *et al.* Dissolvable microneedle patch containing doxorubicin and docetaxel is effective in 4T1 xenografted breast cancer mouse model. *Int J Pharm*, 2019, **556**: 263-275
- [34] Zhou X, Luo Z, Baidya A, *et al.* Biodegradable β -cyclodextrin conjugated gelatin methacryloyl microneedle for delivery of water-insoluble drug. *Adv Healthc Mater*, 2020, **9**(11): e2000527
- [35] Fu X, Zhang X X, Huang D Q, *et al.* Bioinspired adhesive microneedle patch with gemcitabine encapsulation for pancreatic cancer treatment. *Chem Eng J*, 2022, **431**: 133362
- [36] Lan M, Zhao S, Liu W, *et al.* Photosensitizers for photodynamic therapy. *Adv Healthc Mater*, 2019, **8**(13): e1900132
- [37] Chong L M, Tng D J H, Tan L L Y, *et al.* Recent advances in radiation therapy and photodynamic therapy. *Appl Phys Rev*, 2021, **8**(4): 041322
- [38] Moghassemi S, Dadashzadeh A, Azevedo R B, *et al.* Nanoemulsion applications in photodynamic therapy. *J Control Release*, 2022, **351**: 164-173
- [39] Guo T, Tang Q, Guo Y, *et al.* Boron quantum dots for photoacoustic imaging-guided photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(1): 306-311
- [40] Gupta N, Malviya R. Understanding and advancement in gold nanoparticle targeted photothermal therapy of cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, **1875**(2): 188532
- [41] Wang D, Tang M C, Jiang H J, *et al.* Helical bowl-like SnS₂ with structure-induced conversion efficiency for enhanced photothermal therapy. *Chem Eng J*, 2020, **400**: 125814
- [42] Chen Z, Liu L, Liang R, *et al.* Bioinspired hybrid protein oxygen nanocarrier amplified photodynamic therapy for eliciting anti-tumor immunity and abscopal effect. *ACS Nano*, 2018, **12**(8): 8633-8645
- [43] Han Y, Pan H, Li W, *et al.* T cell membrane mimicking nanoparticles with bioorthogonal targeting and immune recognition for enhanced photothermal therapy. *Adv Sci*, 2019, **6**(15): 1900251
- [44] Chen Z, Zhao P, Luo Z, *et al.* Cancer cell membrane-biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy. *ACS Nano*, 2016, **10**(11): 10049-10057
- [45] Xu X, Deng G, Sun Z, *et al.* A biomimetic aggregation-induced emission photosensitizer with antigen-presenting and hitchhiking function for lipid droplet targeted photodynamic immunotherapy. *Adv Mater*, 2021, **33**(33): e2102322
- [46] He G, Li Y, Younis M R, *et al.* Synthetic biology-instructed transdermal microneedle patch for traceable photodynamic therapy. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 6238
- [47] Bertout J A, Patel S A, Simon M C. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**(12): 967-975
- [48] Li Y, He G, Fu L H, *et al.* A Microneedle patch with self-oxygenation and glutathione depletion for repeatable photodynamic therapy. *ACS Nano*, 2022, **16**(10): 17298-17312
- [49] Qin W, Quan G, Sun Y, *et al.* Dissolving microneedles with spatiotemporally controlled pulsatile release nanosystem for synergistic chemo-photothermal therapy of melanoma. *Theranostics*, 2020, **10**(18): 8179-8196
- [50] Shan Y, Tan B, Zhang M, *et al.* Restorative biodegradable two-layered hybrid microneedles for melanoma photothermal/chemo co-therapy and wound healing. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 238
- [51] Hao Y, Li W, Zhou X, *et al.* Microneedles-based transdermal drug delivery systems: a review. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, **13**(12): 1581-1597
- [52] Kim H, Seong K Y, Lee J H, *et al.* Biodegradable microneedle

- patch delivering antigenic peptide-hyaluronate conjugate for cancer immunotherapy. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, **5**(10): 5150-5158
- [53] Duong H T T, Yin Y, Thambi T, *et al.* Highly potent intradermal vaccination by an array of dissolving microneedle polypeptide cocktails for cancer immunotherapy. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(6): 1171-1181
- [54] Joo S H, Kim J, Hong J, *et al.* Dissolvable self-locking microneedle patches integrated with immunomodulators for cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2022, **35**(10): e2209966
- [55] Tang J, Hubbard-Lucey V M, Pearce L, *et al.* The global landscape of cancer cell therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **17**(7): 465-466
- [56] Fuchs E. Skin stem cells in silence, action, and cancer. *Stem Cell Rep*, 2018, **10**(5): 1432-1438
- [57] Saxena M, Bhardwaj N. Re-emergence of dendritic cell vaccines for cancer treatment. *Trends Cancer*, 2018, **4**(2): 119-137
- [58] Luo Y, Chen Z, Sun M, *et al.* IL-12 nanochaperone-engineered CAR T cell for robust tumor-immunotherapy. *Biomaterials*, 2022, **281**: 121341
- [59] Brentjens R J, Davila M L, Riviere I, *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*, 2013, **5**(177): 177ra38
- [60] Lim W A, June C H. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell*, 2017, **168**(4): 724-740
- [61] Jurk M, Heil F, Vollmer J, *et al.* Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat Immunol*, 2002, **3**(6): 499
- [62] Killock D. Haematological cancer: Resiquimod-a topical CTCL therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, **12**(10): 563
- [63] Boone C E, Wang C, Lopez-Ramirez M A, *et al.* Active microneedle administration of plant virus nanoparticles for cancer *in situ* vaccination improves immunotherapeutic efficacy. *ACS Appl Nano Mater*, 2020, **3**(8): 8037-8051
- [64] Li D, Hu D, Xu H, *et al.* Progress and perspective of microneedle system for anti-cancer drug delivery. *Biomaterials*, 2021, **264**: 120410
- [65] Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B*, 2015, **5**(5): 442-453

Biocompatible Transdermal Microneedles for Superficial Tumor Therapy*

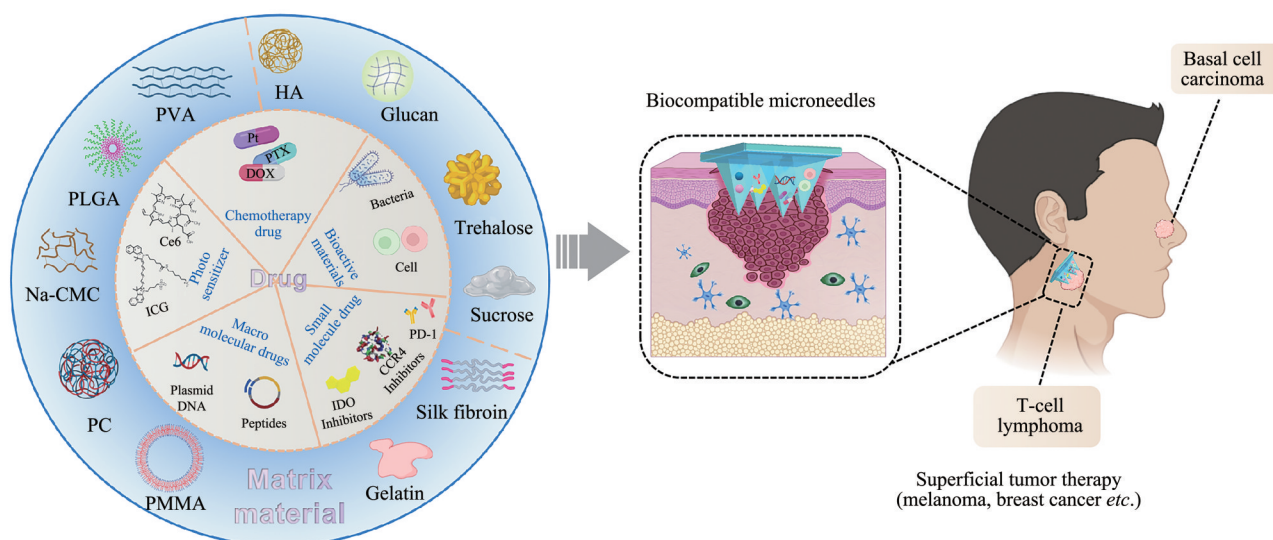
SHI Qing-Xia^{1,2)}, YIN Ting^{1,2)**}, ZHENG Ming-Bin^{1,2,3)**}, CAI Lin-Tao^{2)**}

⁽¹⁾School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China;

⁽²⁾CAS Key of Laboratory of Health Informatics, Guangdong Key Laboratory of Nanomedicine, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;

⁽³⁾Institute for Hepatology, National Clinical Research Center for Infectious Disease, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China)

Graphical abstract



HA: hyaluronic acid
PMMA: polymethyl methacrylate
PC: polycarbonate
Na-CMC: carboxymethylcellulose sodium
PLGA: poly(lactic-co-glycolic acid)
PVA: polyvinyl alcohol
Ce6: chlorin e6

ICG: indocyanine green
IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase
CCR4: C-C chemokine receptor 4
Pt: platinum
PTX: paclitaxel
DOX: doxorubicin

Abstract The complex tumor microenvironment leads to the inefficient intra-tumor delivery of antitumor drugs severely restrict the therapeutic effect of drugs on superficial tumors. At present, the main treatment methods for superficial tumors are surgical resection, chemotherapy, radiotherapy. These therapies can destroy tumor tissue or

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81901864), Shenzhen Science and Technology Program (JCYJ20210324115611032), Natural Science Foundation of Guangdong Province (2022A1515011337), Guangdong Provincial University Key Field Project (2022ZDZX2022), Guangdong Province University Students Science and Technology Innovation Special Fund (pdjh2022b0227), Funds for PHD Researchers of Guangdong Medical University, Characteristic Innovation Project of Universities in Guangdong Province (2021KTSX036), and Traditional Chinese Medicine Research Project of Guangdong Traditional Chinese Medicine Bureau (20221206).

** Corresponding author.

YIN Ting. Tel: 86-755-86392210, E-mail: wsyt132@123.com

ZHENG Ming-Bin. Tel: 86-755-86392210, E-mail: mb.zheng@siat.ac.cn

CAI Lin-Tao. Tel: 86-755-86392210, E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

Received: November 6, 2022 Accepted: January 9, 2023

inhibit the growth of cancer cells in the short term, but the long-term treatment results are not satisfactory. With the research of anti-tumor treatment, chemotherapy, photodynamic therapy (PDT), photothermal therapy (PTT), gene therapy and immunotherapy and other new combined treatment strategies have the advantages of good therapeutic effect, small invasion, and low toxic and side effects, and have shown great potential for the treatment of superficial tumors. In order to achieve good therapeutic efficacy, it is necessary to effectively deliver therapeutic drugs (photosensitizers, photothermal agents, chemotherapeutic drugs, *etc.*) to the tumor site to exert anti-tumor effect. Based on the major drawbacks of the traditional administration strategy, such as low bioavailability of oral administration, pain, poor targeting, and systemic toxicity caused by subcutaneous/intravenous administration. It is important to develop safe and effective anticancer drug delivery strategies to promote novel cancer therapies. The transdermal delivery system (TDS) can deliver the drug through the stratum corneum of skin into the dermis and through capillaries into the bloodstream, effectively overcoming low bioavailability associated with oral administration. In addition, subcutaneous/intravenous administration often causes pain sensation defects, TDS can significantly improving patient medication compliance. However, due to the presence of a cuticle barrier on the skin that hinders drug penetration, there is a significant reduction in drug delivery efficiency, limiting its further application. The emergence of biocompatible transdermal microneedles presents a promising solution for enhancing drug penetration in TDS. These microneedles are composed of biodegradable components, such as polymers and polysaccharides, serving as matrix materials that encapsulate drugs. This innovative approach represents a minimally invasive local drug delivery system with the dual functionality of subcutaneous injection and transdermal drug administration. The biocompatible transdermal microneedles with high rigidity can effectively puncture the skin cuticle and deliver agents within the microneedle to superficial tumor tissues *via* controlled drug release, which would significantly improve drug bioavailability and avoid toxicity to livers/kidneys compared with conventional drug intravenous/oral administration. The biodegradable polymer material of microneedles avoids the safety risks and reduces the risk of cross infection, which is caused by the metal materials of solid microneedles or non-degradable polymers. In addition, biocompatible transdermal microneedles can overcome the shortcomings of low-dose hollow coated microneedles by encapsulating the drug into the entire tip for efficient drug loading. Meanwhile, the height and volume of the needle tip can be adjusted by changing the mold structure in order to meet the needs of different depth and dosage of the drug. Here, the design of biocompatible transdermal microneedles for cancer chemotherapy, PDT and PTT, immunotherapy, adoptive cell therapy and gene therapy is introduced. We also summarize the challenges of biocompatible transdermal microneedles-mediated superficial tumor therapy, to help promote potential translational superficial tumor applications of microneedles.

Key words biocompatible microneedles, drug delivery, transdermal administration, controlled release, superficial tumor

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0517