

微针的特点及其在黄褐斑治疗中的应用研究分析

陶敏, 黄巧玲^{*}(杭州市第三人民医院, 杭州 310009)

摘要: 黄褐斑是一种后天获得性色素沉着性疾病, 困扰患者的工作和生活。外用经皮给药的主要挑战是药物透过角质层屏障的阻碍。微针作为物理促渗方法和新的递药系统, 能够穿透角质层形成特定的药物输送通道, 促进了药物的渗透, 提高了药物的生物利用度。本文主要总结了微针的特点, 并以黄褐斑为切入点, 分析微针近年来在黄褐斑领域的应用研究, 为后续黄褐斑微针产品的开发提供一定的参考。

关键词: 微针; 特点; 黄褐斑; 应用

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)08-1121-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.08.018

引用本文: 陶敏, 黄巧玲. 微针的特点及其在黄褐斑治疗中的应用研究分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1121-1127.

Analysis of the Characteristics of Microneedles and Its Application in the Treatment of Melasma

TAO Min, HUANG Qiaoling^{*} (Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: Melasma is an acquired pigmentation disease, which plagues the work and life of patients. The main challenge of topical transdermal drug delivery is the barrier of drug penetration through the stratum corneum barrier. As a physical penetration enhancement method and a new drug delivery system, microneedles can penetrate the stratum corneum to form a specific drug delivery channel, which can promote drug penetration and improve drug bioavailability. This paper mainly summarizes the characteristics of microneedles and takes melasma as an entry point to analyze the application research of microneedles in the field of melasma in recent years, and provides certain insights for the subsequent development of microneedle products for melasma.

KEYWORDS: microneedles; characteristics; melasma; application

黄褐斑是一种后天获得性色素沉着性疾病, 常见于面部、前额及下颌对称分布, 临床表现为浅棕色至深褐色的色素沉着, 对患者的工作和生活产生严重的负面影响^[1-2]。文献报道黄褐斑发病率高达 35%^[3], 多发于女性群体, 女性在妊娠期间发病率可高达 70%^[4]。黄褐斑的发病机制复杂, 光照、激素、遗传因素、药物以及精神心理等因素均可引起黄褐斑的发生和发展^[5], 且不同致病因素会引起不同的病理和组织学变化, 从而导致不同类型黄褐斑的产生^[6]。根据黄褐斑分布的位置, 可分为面中部型、颊型和下颌型; 以 Wood 灯检查结果为依据, 根据色素在皮肤沉着的深浅可分为表皮型、真皮型或混合型^[7-8]。

目前黄褐斑的治疗手段包括激光、药物等。其中经皮给药是黄褐斑治疗中应用较多的给药方法, 但其主要挑战是角质层对于药物渗透的阻碍。目前常用的促渗方法包括化学促渗、物理促渗和药剂学方法促渗。其中, 微针作为物理促渗方法,

近年来广泛应用于促进药物经皮渗透^[9]。微针可以穿透浅表皮屏障, 同时避免与表皮中的重要神经和毛细血管接触, 实现高效、快速递送药物^[10]。目前国内外未见微针在黄褐斑的应用研究汇总报道, 本文总结微针的特点, 并以黄褐斑治疗为切入点, 分析近年来微针治疗黄褐斑的相关研究, 为后续黄褐斑治疗领域微针产品的研究提供一定的参考。

1 微针递药系统

1.1 微针的定义

微针由在微型贴片上排列成阵列的数百个针头组成, 针长 150~1 500 μm , 宽 50~250 μm , 尖端厚度 1~25 μm , 能够穿透皮肤的表皮层或上真皮层形成特定的通道, 使负载的药物通过通道被毛细血管直接吸收并发挥药效^[11-13]。其优势包括: ①微针可递送各种分子量大小的药物, 尤其适用于蛋白质类药物^[14-15]。②与常规皮下注射相比, 微针无痛且组织损伤小, 大大提高患者用药依从

基金项目: 杭州市卫生健康委员会医学重点学科建设项目(39); 杭州市卫生科技计划项目(A20210072, ZD20210039); 杭州市科技计划引导项目(20211231Y030)

作者简介: 陶敏, 女, 硕士, 药师 E-mail: ddstao79@126.com

***通信作者:** 黄巧玲, 女, 主任药师 E-mail: HQL6512@163.com

性^[16]。③给药方便，患者可自行给药^[17]。④避免肝脏首过效应，提高药物的生物利用度^[12]。⑤可靶向特定的皮肤部位，通过增强药效，调整药物使用剂量，降低毒性和不良反应^[18]。

1.2 微针的分类

1.2.1 按照递药方式分类 各类型微针释药途径具体见图 1。

1.2.1.1 固体微针 固体微针由硅、金属、不锈钢以及聚合物等材料制备而成，该递送药物的过程称为“poke and patch”^[12]。一般用作皮肤预处理，微针穿透皮肤后形成通道，微针贴片上的药物通过通道直接进入皮肤靶部位，从而增加药物的渗透^[13]。但金属、硅本身硬度较大，当其穿透皮肤后，可能会因为自身脆性较大而容易在皮肤内破裂，从而引起疼痛、肿胀甚至肉芽肿^[15]。

1.2.1.2 涂层微针 涂层微针其针尖端被药物溶液或药物分散层包围，相较于固体微针，释药过程更简单，简称为“coat and poke”。将微针插入皮肤后，涂覆在微针尖端的药物迅速释放到皮肤中^[18-20]，影响涂层微针装载的药物剂量的因素包括涂层的厚度以及针头的尺寸大小^[21]。

1.2.1.3 溶解微针/可溶性微针 将药物封装在可生物降解的聚合物中即可制成溶解微针，微针穿透皮肤，聚合物降解后药物随之释放出来，其释药过程称为“poke and release”，省去了移除针的步骤^[18]。影响溶解微针中药物释放的关键因素为聚合物和

药物的混合^[22]。相较而言，此类微针可在体内降解成无不良反应的产物，且不会在皮肤内出现断裂的情况，感染风险小^[23]。目前常用的聚合物材料有聚乳酸-羟基乙酸共聚物、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、海藻酸钠以及壳聚糖等^[24-26]。

1.2.1.4 空心微针/中空微针 空心微针有容纳药物或溶液的空腔，微针插入皮肤后，药物通过微针顶端的孔洞直接流入表皮层或上真皮层，其释药过程简称为“poke and flow”。空心微针中药物释放的速度与针孔的大小密切相关^[12,27-28]。

1.2.1.5 水凝胶微针 水凝胶微针利用具有吸水膨胀性能的聚合物材料制备而成，插入皮肤后，聚合物三维网状结构吸收大量的水分，膨胀后药物随之扩散至皮肤，释药过程与溶解微针类似^[12]。

1.2.2 按照结构分类 根据微针的结构分类，所有的微针均可分为平面内微针和平面外微针，见图 2。平面内微针的纵轴平行于基底表面，可用于制造各种长度的产品，且与传感器、微流体芯片技术结合运用较广^[29]。平面外微针的纵轴垂直于基底表面，其制备的技术更容易，可通过增加微针阵列的密度，提高递送药物的效率。具体见图 2。

1.2.3 按照制备材料分类 按照制备材料可分为无机材料微针、金属微针和聚合物微针^[29]。硅、玻璃、陶瓷是常见的无机材料^[30-32]，主要用于制备固体微针、空心微针和涂层微针^[33]。金属微针常用的材料包括不锈钢、钛、镍等^[34-35]，可制备

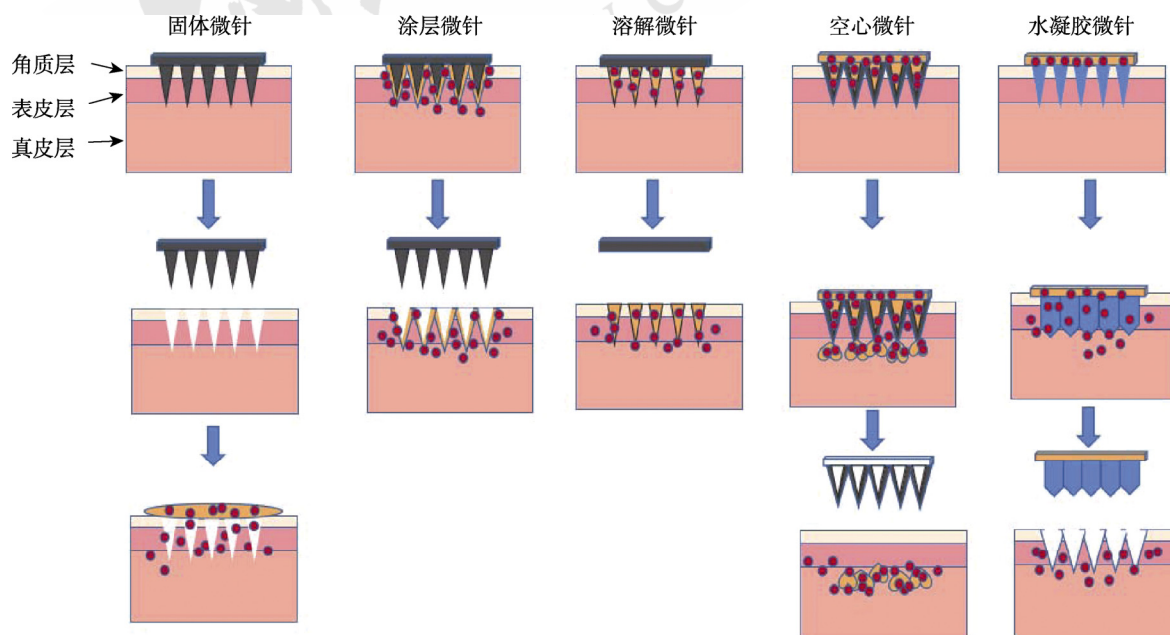


图 1 不同类型微针的释药途径^[12,15]

Fig. 1 Drug release routes of different types of microneedles^[12,15]

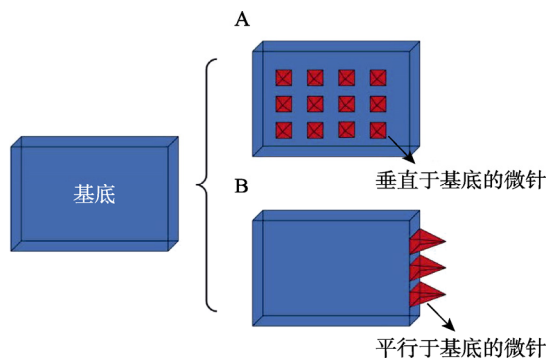


图2 平面外微针(A)和平面内微针(B)示意图^[33]

Fig. 2 Schematic diagram of out-of-plane microneedle(A) and in-plane microneedle(B)^[33]

固体微针、空心微针和涂层微针。近年来微针的研究热点聚焦在具有生物相容性和可降解的聚合物，聚合物具有天然的优势，适用于制备不同递药方式的微针，包括固体微针、空心微针和涂层微针、溶解微针和水凝胶微针^[33,36]。

2 微针的制备方法

2.1 激光烧蚀

用CO₂激光^[37]、紫外准分子^[38]以及飞秒激光^[39]聚焦光束在基板上产生热效应，使材料的结构和力学性能发生改变，选择性地去除基板材料，从而获得不同形状的微针阵列^[40-41]，适用于制备金属和聚合物微针^[42]。激光烧蚀制备微针耗时较少，但成本过高，不适合大批量生产，制备过程中可能会出现基板有裂痕等现象^[40-41]。

2.2 光刻法

光刻法最大的特点是将几何形状的图案转移到基板材料上，适用于制备玻璃、金属、陶瓷等无机材料的微针和聚合物微针。光刻法塑造的微针形状非常精确，且垂直侧壁光滑，但耗时较长，对设备要求较高^[42-43]。

2.3 蚀刻法

蚀刻法是影响微针尖端锥形形状的重要工艺，首先确定好微针底座的尺寸和微针之间的间隙，再通过蚀刻工艺确定微针的长度和形状^[44]。蚀刻法分为干法蚀刻和湿法蚀刻，根据所选用的物理或化学方法，又可表现为各向同性或各向异性蚀刻。

2.3.1 干法蚀刻 干法蚀刻可用于制备固体微针和空心微针，当使用物理方法如离子研磨和溅射时，表现为各向异性蚀刻；选用高压等离子化学方法时，具有化学反应性的等离子气体与基板表面发生反应，转化为挥发性物质，从而导致基板

的各向同性蚀刻^[44]。

2.3.2 湿法蚀刻 湿法蚀刻主要为通过化学反应进行的各向同性蚀刻，适用于硅或金属微针^[45]。相较于干法蚀刻，蚀刻速率更快，成本更低，但制备出的微针精细度不够，不适用于精细图案的制作^[44]。

2.4 注塑成型

注塑成型是将熔融的材料注入模具，可用于固体微针和聚合物微针^[46]。注塑成型虽可用于大规模生产，但设备成本高，制备过程也较复杂^[40]。

2.5 微成型

微成型可用于制备陶瓷的无机材料微针、金属微针和聚合物微针^[33]。制备工艺为复制主模具并用溶液浇铸模具，可用于批量生产，但存在难以控制聚合物的穿透深度、载药量和机械行为的局限性^[40,47]。

2.6 增材制造

增材制造又称3D打印，根据实际需求个性化设计，通过逐层放置所需的材料来构建模型^[40]。3D打印可开发应用于聚合物微针的制备^[33]。近年来有研究采用高精度立体光刻、数字光处理等方法建模，制备形状更复杂的微针，满足更多个性化需求^[48]。

3 微针的表征与评价

微针的表征和评价指标主要包括形态、机械性能等物理特性。用于透皮递送的微针通过体内评价实验研究其皮肤渗透的深度及体外药物释放行为^[49-50]。

3.1 形态

一般采用扫描电子显微镜(scanning electron microscopy, SEM)观察微针的形态，包括针的长度、针尖直径以及针间间隙^[51]。

3.2 机械性能

考察微针的机械强度，防止微针脆性过大，在使用过程中出现断裂等情况。微针的各种力学性能测试包括轴向力、横向力、基板断裂和插入力^[40,52]。

4 微针在黄褐斑中的应用

鉴于微针自身独特的优势，近年来关于微针在色素沉着相关疾病如黄褐斑中的研究越来越广泛。微针可直接负载黄褐斑治疗的相关药物，也可利用微针促渗的性能联合其他治疗手段(如激光)发挥有效的治疗作用。

4.1 微针递送黄褐斑治疗药物相关研究

目前临床上黄褐斑治疗药物主要包括酪氨酸酶抑制剂、抗氧化剂等,根据临床上常用的治疗药物品种,分析微针在黄褐斑相关治疗药物中的应用研究。

4.1.1 氨甲环酸微针 1979 年氨甲环酸首次应用于治疗黄褐斑,通过抑制酪氨酸酶、纤溶酶原/纤溶酶系统,激活自噬系统以及减少黑色素合成的刺激因素等多种途径发挥黄褐斑治疗作用^[53-55]。局部外用时为提高氨甲环酸在皮肤中的有效传递,Machekposhti 等^[56]制备了具有生物相容性的氨甲环酸聚合物微针,以聚乙烯醇吡咯烷酮和甲基丙烯酸为原料,通过优化聚乙烯醇吡咯烷酮与甲基丙烯酸的配比,制备了具有特定机械强度的氨甲环酸聚合物微针,并通过体外透皮扩散池试验考察了微针中药物的释放,计算氨甲环酸在组织液中的扩散系数,模拟药物在皮肤层的扩散。研究结果显示,该聚合物微针中的药物在 7 h 左右在皮肤中释放完全,其中 34% 的释放药物局部有效,其余药物渗透进入皮肤,且该微针没有皮肤毒性。Xing 等^[57]以氢醌作为对照组,在 60 名黄褐斑患者中考察了氨甲环酸脂质体以及 5% 氨甲环酸微针对黄褐斑的治疗效果。研究结果显示,2 组患者的黑素颗粒减少,患者的黑色素指数和红斑指数均显著降低,表明氨甲环酸脂质体以及 5% 氨甲环酸微针对黄褐斑治疗是安全有效的。

4.1.2 氢醌微针 氢醌通过竞争性抑制黑色素合成的限速酶酪氨酸酶,抑制多巴转化为黑色素^[58]。Ramírez-Oliveros 等^[59]利用微针递送 4% 氢醌血清来辅助治疗顽固性黄褐斑,结果发现该患者的黄褐斑面积和严重指数降低,患者生活质量改善,且随访 5 个月没有出现复发的情况。

4.1.3 维甲酸微针 维甲酸不仅是酪氨酸酶抑制剂,还可促进表皮更新^[60]。有研究指出 3% 和 5% 的维甲酸微针是一种较为创新且安全可重复的治疗方法^[61]。Bergmann 等^[61]以维甲酸为对照,考察 5% 维甲酸微针对 42 名面部患有黄褐斑妇女的治疗效果,结果显示,2 组都可有效治疗黄褐斑,降低了患者的黄褐斑面积和严重指数评分,都是黄褐斑治疗的良好选择。

4.1.4 4-正丁基间苯二酚微针 4-正丁基间苯二酚可直接抑制酪氨酸酶活性^[62]。利用溶解微针穿透皮肤屏障的优势,将药物递送到黑素细胞,抑

制黑色素的合成,达到更好的治疗效果^[63-65]。Kim 团队^[64]以透明质酸为聚合物材料,制备了长度为 170 μm 的 4-正丁基间苯二酚溶解微针贴片,用于靶向黑素细胞增强皮肤脱色效果。以空白溶解微针贴片作为对照组,考察该微针贴片的有效性和安全性。研究结果显示,4-正丁基间苯二酚溶解微针贴片刺激性小,无过敏反应,且比对照组有效 2 倍以上。这表明 4-正丁基间苯二酚溶解微针可以克服角质层皮肤屏障,有效地将药物输送到黑素细胞,减少黑色素的合成,减轻黄褐斑的症状。

4.1.5 维生素 C 微针 维生素 C 作为抗氧化剂,通过结合体内的铜离子来抑制酪氨酸酶活性,同时抑制多巴胺的氧化,预防清除自由基,从而减少黑色素的氧化^[66]。Tahoun 等^[67]利用 Wood 灯和皮肤镜检查,考察了局部使用微针加氨甲环酸和微针加维生素 C 对黄褐斑的治疗效果。研究结果显示,2 组患者黄褐斑面积和严重指数均降低,黑素颗粒显著减少($P < 0.01$),且皮肤病生活质量指数均显著提高($P < 0.01$),表明微针载氨甲环酸或维生素 C 均可有效治疗黄褐斑。而另 1 项研究对比氨甲环酸微针和维生素 C 微针治疗黄褐斑的疗效,结果显示 2 组都是治疗黄褐斑的有效且安全的方法,但氨甲环酸组对相关评价指标改善更大。

4.1.6 共载药物微针 Avcil 等^[68]制备了聚合物微针贴片,由透明质酸和烟酰胺、抗坏血酸 2-葡萄糖苷、氨甲环酸、白藜芦醇、4-正丁基间苯二酚和千里光提取物组成,并用分光光度法分析皮肤的颜色特性,考察了该微针对色素沉着皮肤的改善情况。研究结果显示,受试患者色素沉着区改善 51.4%,且耐受性好,无明显皮肤刺激反应。该结果表明微针可有效递送多种改善色素沉着的活性化合物来治疗黄褐斑。

4.2 微针联合治疗

微针作为脱色治疗的有效方法,广泛应用于美容和皮肤病治疗领域^[69]。近年来多项报道研究了微针联合激光等技术治疗黄褐斑的疗效。

Köse 等^[70]评价了微针结合大光斑低能量调 Q 开关(QsNd-YAG)激光治疗黄褐斑的疗效。患者接受激光治疗后,用含仿生肽、抗坏血酸、熊果苷、光果甘草的微针产品进行治疗,有效改善了患者的黄褐斑面积和严重指数,在一定程度上减轻了黄褐斑的症状。

Ustuner 等^[71]以 QsNd-YAG 激光作为对照组,

考察了 QsNd-YAG 激光联合维生素 C 微针对 16 位顽固性黄褐斑患者的治疗效果。结果发现 QsNd-YAG 激光联合维生素 C 微针组的治疗效果更好, 更大程度地改善患者的黄褐斑面积和严重指数。原因可能是 QsNd-YAG 增加真皮中的血液循环, 增强了微针的机械作用, 促进维生素 C 在皮肤中的渗透。

张传香等^[72]探讨了超皮秒激光联合微针治疗黄褐斑的临床疗效, 以单独的超皮秒激光治疗组和微针治疗组作为对照, 联合治疗组患者先接受超皮秒激光治疗后, 再利用微针导入美白亮肤套装, 2 项治疗操作交替进行。研究结果显示, 联合治疗组有效率显著高于 2 个对照组($P<0.05$), 3 组均未出现色素改变、瘢痕、水泡等不良反应。超皮秒激光有效破坏患者面部黑色素颗粒, 再利用微针治疗可有效抑制黑色素形成, 充分发挥两者的协同作用, 提高了临床治疗效果。

5 讨论

微针给药系统(Mark Prausnitz 将微针称之为第三代透皮给药系统^[73])可克服药物透过皮肤角质层屏障的问题, 实现药物在皮肤的递送^[74-75], 提高药物的透皮吸收和生物利用度。微针也被描述为皮下注射针和透皮贴片的混合体^[17], 具有组织损伤小, 避免皮下注射针疼痛, 减轻患者的恐惧, 提高患者的依从性的优势^[75]。因此, 微针在医学领域的应用中可发挥重要的作用, 可用于递送各种分子量大小的药物, 尤其在皮肤病治疗和美容领域具有广阔的市场应用前景^[15,17]。黄褐斑是皮肤色素病之一, 利用微针递送黄褐斑外用治疗药物, 提高药物的经皮吸收, 减轻患者的症状, 为临床提供新的治疗手段和思路。

微针在应用方面也存在一定的局限性: ①微针的尺寸小, 递送药物的剂量有限, 很难实现大剂量或连续释放药物^[44]。②微针可能会出现刺激性或过敏反应, 尤其递送浓缩药物时可能产生轻度红斑和水肿^[17], 因此需选择刺激性小的材料, 避免对皮肤的不良反应。③微针的厚度很薄, 当微针尖端插入皮肤时可能会出现断裂情况, 继而引起疼痛或其他不良反应^[12]。④有研究报道微针穿透角质层屏障的同时, 可能伴随微生物入侵的风险, 从而导致皮肤局部感染甚至全身感染^[17]。⑤目前微针相关报道虽较多, 但部分研究多采用动物实验或离体皮肤进行评价, 实际人体研究证据不足,

需补充完善微针临床研究和应用的证据资料, 从而更准确评估微针的疗效与安全性^[15]。

目前微针虽还需更多的实验进行验证和考察, 但相信在皮肤相关疾病治疗需求越来越多的背景下, 研究者对微针深入地探索, 完善现有问题, 未来会出现更多不良反应小、治疗效果佳的微针产品, 为黄褐斑以及其他皮肤相关疾病的患者带来更多的治疗选择。

REFERENCES

- [1] SARKAR R, BANSAL A, AILAWADI P. Future therapies in melasma: What lies ahead?[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2020, 86(1): 8-17.
- [2] PASSERON T, PICARDO M. Melasma, a photoaging disorder[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2018, 31(4): 461-465.
- [3] QIN J P, YANG X B, YE F. The progress on treatment of chloasma by integrating western medicine and Traditional Chinese Medicine[J]. J Dermatol Venereol(皮肤病与性病), 2019, 41(5): 663-666.
- [4] COHEN P R. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor[J]. Med Hypotheses, 2017 (101): 1-5.
- [5] BASIT H, GODSE K V, AL A A. Melasma[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [6] OGBECHIE-GODEC O A, ELBULUK N. Melasma: an up-to-date comprehensive review[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2017, 7(3): 305-318.
- [7] LEE A Y. Recent progress in melasma pathogenesis[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2015, 28(6): 648-660.
- [8] 何黎, 朱丽萍, 顾华, 等. 黄褐斑诊疗研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(6): 319-321.
- [9] JAIN S, PATEL N, SHAH M K, et al. Recent advances in lipid-based vesicles and particulate carriers for topical and transdermal application[J]. J Pharm Sci, 2017, 106(2): 423-445.
- [10] KWON K M, LIM S M, CHOI S, et al. Microneedles: quick and easy delivery methods of vaccines[J]. Clin Exp Vaccine Res, 2017, 6(2): 156-159.
- [11] ZHOU Y X, JIN Y X, JIANG M Y, et al. Research progress on combination of microneedle and new transdermal drug delivery carrier[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(17): 2170-2176.
- [12] WAGHULE T, SINGHVI G, DUBEY S K, et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system[J]. Biomed Pharmacother, 2019(109): 1249-1258.
- [13] HAO Y, LI W, ZHOU X L, et al. Microneedles-based transdermal drug delivery systems: A review[J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(12): 1581-1597.
- [14] RYU Y C, KIM D I, KIM S H, et al. Synergistic transdermal delivery of biomacromolecules using sonophoresis after microneedle treatment[J]. Biotechnol Bioprocess Eng, 2018,

- 23(3): 286-292.
- [15] AHMED S A K, MAHMOOD S, HAMED A S, et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020(587): 119673. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.1119673.
 - [16] HARDY J G, LARRAÑETA E, DONNELLY R F, et al. Hydrogel-forming microneedle arrays made from light-responsive materials for on-demand transdermal drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(3): 907-914.
 - [17] SABRI A H, OGILVIE J, ABDULHAMID K, et al. Expanding the applications of microneedles in dermatology[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 140: 121-140.
 - [18] 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.
 - [19] CHU L Y, PRAUSNITZ M R. Separable arrowhead microneedles[J]. *J Control Release*, 2011, 149(3): 242-249.
 - [20] SHARMA D. Microneedles: an approach in transdermal drug delivery: A review[J]. *Pharmatutor*, 2018, 6(1): 7. Doi: 10.29161/PT.vb.ii.2018.7.
 - [21] LI J W, ZENG M T, SHAN H, et al. Microneedle patches as drug and vaccine delivery platform[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(22): 2413-2422.
 - [22] PRAUSNITZ M R. Engineering microneedle patches for vaccination and drug delivery to skin[J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2017(8): 177-200.
 - [23] ARYA J, HENRY S, KALLURI H, et al. Tolerability, usability and acceptability of dissolving microneedle patch administration in human subjects[J]. *Biomaterials*, 2017(128): 1-7.
 - [24] KE C J, LIN Y J, HU Y C, et al. Multidrug release based on microneedle arrays filled with pH-responsive PLGA hollow microspheres[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(20): 5156-5165.
 - [25] DEMIR Y K, AKAN Z, KERIMOGLU O. Sodium alginate microneedle arrays mediate the transdermal delivery of bovine serum albumin[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63819. Doi: 10.1371/journal.pone.0063819.
 - [26] MCGRATH M G, VUCEN S, VRDOLJAK A, et al. Production of dissolvable microneedles using an atomised spray process: Effect of microneedle composition on skin penetration[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86(2): 200-211.
 - [27] CHEUNG K, DAS D B. Microneedles for drug delivery: Trends and progress[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(7): 2338-2354.
 - [28] LARRAÑETA E, LUTTON R E M, WOOLFSON A D, et al. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development[J]. *Mater Sci Eng R Rep*, 2016(104): 1-32.
 - [29] FARAJI RAD Z, PREWETT P D, DAVIES G J. An overview of microneedle applications, materials, and fabrication methods[J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2021(12): 1034-1046.
 - [30] YAN X X, LIU J Q, JIANG S D, et al. Fabrication and testing analysis of tapered silicon microneedles for drug delivery applications[J]. *Microelectron Eng*, 2013(111): 33-38.
 - [31] LEE S, JEONG W, BEEBE D J. Microfluidic valve with cored glass microneedle for microinjection[J]. *Lab Chip*, 2003, 3(3): 164-167.
 - [32] VALLHOV H, XIA W, ENGQVIST H, et al. Bioceramic microneedle arrays are able to deliver OVA to dendritic cells in human skin[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(42): 6808-6816.
 - [33] 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): Doi: 10.1177/1559325819878585.
 - [34] RAJABI M, ROXHED N, SHAFAGH R Z, et al. Flexible and stretchable microneedle patches with integrated rigid stainless steel microneedles for transdermal biointerfacing[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166330.
 - [35] LYU X Y, CHEN D Y, SU L Y, et al. Research progress in ophthalmic microneedles drug delivery system[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2020, 29(24): 2794-2800.
 - [36] LUZURIAGA M A, BERRY D R, REAGAN J C, et al. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(8): 1223-1230.
 - [37] SADEQI A, NEJAD H R, KIAEE G, et al. Cost-effective fabrication of chitosan microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018(2018): 5737-5740.
 - [38] OH J, LIU K W, MEDINA T, et al. A novel microneedle array for the treatment of hydrocephalus[J]. *Microsyst Technol*, 2014, 20(6): 1169-1179.
 - [39] TRAUTMANN A, ROTH G L, NUJIQI B, et al. Towards a versatile point-of-care system combining femtosecond laser generated microfluidic channels and direct laser written microneedle arrays[J]. *Microsyst Nanoeng*, 2019(5): 6. Doi: 10.1038/S41378-019-0046-5.
 - [40] ALDAWOOD F K, ANDAR A, DESAI S. A comprehensive review of microneedles: Types, materials, processes, characterizations and applications[J]. *Polymers*, 2021, 13(16): 2815. Doi: 10.3390/polym13162815.
 - [41] LUTTON R E M, LARRAÑETA E, KEARNEY M C, et al. A novel scalable manufacturing process for the production of hydrogel-forming microneedle arrays[J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(1): 417-429.
 - [42] NEJAD H R, SADEQI A, KIAEE G, et al. Low-cost and cleanroom-free fabrication of microneedles[J]. *Microsyst Nanoeng*, 2018(4): 17073. Doi: 10.1038/microllallo.2017.73.
 - [43] TRAN K T M, NGUYEN T D. Lithography-based methods to manufacture biomaterials at small scales[J]. *J Sci Adv Mater Devices*, 2017, 2(1): 1-14.
 - [44] JUNG J H, JIN S G. Microneedle for transdermal drug delivery: Current trends and fabrication[J]. *J Pharm Investig*, 2021. Doi: 10.1007/s40005-021-00512-4.
 - [45] WILKE N, MULCAHY A, YE S R, et al. Process optimization and characterization of silicon microneedles fabricated by wet etch technology[J]. *Microelectron J*, 2005, 36(7): 650-656.
 - [46] NAIR K, WHITESIDE B, GRANT C, et al. Investigation of plasma treatment on micro-injection moulded microneedle for drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2015, 7(4): 471-485.
 - [47] KIM M J, PARK S C, RIZAL B, et al. Fabrication of circular obelisk-type multilayer microneedles using micro-milling and spray deposition[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018(6): 54. Doi: 10.3389/fbioe.2018.0054.
 - [48] HAN D, MORDE R S, MARIANI S, et al. 4D printing of a

- bioinspired microneedle array with backward-facing barbs for enhanced tissue adhesion[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(11): 1909197. Doi:10.1002/adfm.201909197.
- [49] LEONE M, MÖNKÄRE J, BOUWSTRA J A, et al. Dissolving microneedle patches for dermal vaccination[J]. *Pharm Res*, 2017, 34(11): 2223-2240.
- [50] KHOSRAVIBOROUJENI A, MIRDAMADIAN S Z, MINAIYAN M, et al. Preparation and characterization of 3D printed PLA microneedle arrays for prolonged transdermal drug delivery of estradiol valerate[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(5): 1195-1208.
- [51] KIM Y, BHATTACCHARJEE S A, BECK-BROICHSITTER M, et al. Fabrication and characterization of hyaluronic acid microneedles to enhance delivery of magnesium ascorbyl phosphate into skin[J]. *Biomed Microdevices*, 2019, 21(4): 104. Doi: 10.1007/S10544-019-0455-0.
- [52] LUTTON R E M, MOORE J, LARRAÑETA E, et al. Microneedle characterisation: The need for universal acceptance criteria and GMP specifications when moving towards commercialisation[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2015, 5(4): 313-331.
- [53] ZHU C Y, LI Y, SUN Q N, et al. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: A multicentre prospective study[J]. *Eur J Dermatol*, 2019, 29(1): 55-58.
- [54] TSE T W, HUI E. Tranexamic acid: An important adjuvant in the treatment of melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2013, 12(1): 57-66.
- [55] MURASE D, HACHIYA A, TAKANO K, et al. Autophagy has a significant role in determining skin color by regulating melanosome degradation in keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(10): 2416-2424.
- [56] MACHEKPOSHTI S A, SOLTANI M, NAJAFIZADEH P, et al. Biocompatible polymer microneedle for topical/dermal delivery of tranexamic acid[J]. *J Control Release*, 2017(261): 87-92.
- [57] XING X X, CHEN L, XU Z Y, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid (liposomal or lotion with microneedling) versus conventional hydroquinone in the treatment of melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(12): 3238-3244.
- [58] KWON S H, HWANG Y J, LEE S K, et al. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 824. Doi: 10.3390/ijms17060824.
- [59] RAMÍREZ-OLIVEROS J F, DE ABREU L, TAMLER C, et al. Microneedling with drug delivery (hydroquinone 4% serum) as an adjuvant therapy for recalcitrant melasma[J]. *Skinmed*, 2020, 18(1): 38-40.
- [60] HUERTH K A, HASSAN S, CALLENDER V D. Therapeutic insights in melasma and hyperpigmentation management[J]. *J Drugs Dermatol*, 2019, 18(8): 718-729.
- [61] BERGMANN C, POCHMANN D, BERGMANN J, et al. The use of retinoic acid in association with microneedling in the treatment of epidermal melasma: Efficacy and oxidative stress parameters[J]. *Arch Dermatol Res*, 2021, 313(8): 695-704.
- [62] KWON S H, YANG J H, SHIN J W, et al. Efficacy of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol and resveratrol cream in the treatment of melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(4): 891-895.
- [63] LEE J W, PARK J H, PRAUSNITZ M R. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(13): 2113-2124.
- [64] KIM S, YANG H, KIM M, et al. 4-n-butylresorcinol dissolving microneedle patch for skin depigmentation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2016, 15(1): 16-23.
- [65] PARK K Y, KWON H J, LEE C J, et al. Efficacy and safety of a new microneedle patch for skin brightening: A Randomized, split-face, single-blind study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2017, 16(3): 382-387.
- [66] XIA Z K, ZHANG J X, YANG R Y. New progress of drug therapy for melasma[J]. *Chin J Aesthetic Med(中国美容医学)*, 2019, 28(5): 22-24.
- [67] TAHOUN A I, MOSTAFA W Z, AMER M A. Dermoscopic evaluation of tranexamic acid versus Vitamin C, with microneedling in the treatment of melasma: A comparative, split-face, single-blinded study[J]. *J Dermatolog Treat*, 2021. Doi: 10.1080/09546634.2021.1871582.
- [68] AVCIL M, AKMAN G, KLOKKERS J, et al. Clinical efficacy of dissolvable microneedles armed with anti-melanogenic compounds to counter hyperpigmentation[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(2): 605-614.
- [69] ALSTER T S, GRAHAM P M. Microneedling: A review and practical guide[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(3): 397-404.
- [70] KÖSE Ö K, BORLU M. Efficacy of the combination of Q-switched Nd: YAG laser and microneedling for melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(3): 769-775.
- [71] USTUNER P, BALEVI A, OZDEMIR M. A split-face, investigator-blinded comparative study on the efficacy and safety of Q-switched Nd: YAG laser plus microneedling with vitamin C versus Q-switched Nd: YAG laser for the treatment of recalcitrant melasma[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2017, 19(7): 383-390.
- [72] ZHANG C X, YU L, ZHANG K. Clinical efficacy of super Picosecond laser combined with microneedles in the treatment of chloasma[J]. *China Med Cosmetol(中国医疗美容)*, 2018, 8(12): 46-49.
- [73] PRAUSNITZ M R, LANGER R. Transdermal drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11): 1261-1268.
- [74] TIAN X, WANG N, DING J S. Progress in study on hollow microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2021, 30(2): 119-124.
- [75] JEONG H R, LEE H S, CHOI I J, et al. Considerations in the use of microneedles: Pain, convenience, anxiety and safety[J]. *J Drug Target*, 2017, 25(1): 29-40.

收稿日期: 2021-10-14

(本文责编: 蔡珊珊)