刺激响应型经皮给药系统的研究进展Δ

梁美婧[1*]，宁洪鑫[2]，王闯闯[1]，李梦艺[1]，侯文彬[2]，李祎亮[2]，王　阳[1#]（1.天津中医药大学中药学院，天津　301617；2.北京协和医学院&中国医学科学院放射医学研究所天津市放射医学与分子核医学重点实验室，天津　300192）

中图分类号　R94　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）16-2028-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.21

摘　要　刺激响应型经皮给药系统可实现药物的特异性释放，提高药物的利用率。按照刺激方式的不同可将该类制剂分为内源性刺激响应型、外源性刺激响应型和联合刺激响应型经皮给药系统。其中，内源性刺激响应型经皮给药系统可通过载体材料对病变部位温度、pH等改变作出特异性响应，从而将药物递送至靶部位；外源性刺激响应型经皮给药系统可利用光、热、磁、电等外部刺激使载体材料发生相变，进而实现药物的递送；联合刺激响应型经皮给药系统则是结合2种或2种以上的刺激响应型经皮给药系统，如温度-pH双响应型给药系统等。目前，刺激响应型经皮给药系统的相关研究多处于实验阶段，未来还需更深层次的稳定性、毒性及皮肤刺激性评估，为临床应用奠定理论基础。

关键词　刺激响应；经皮给药系统；内源性刺激；外源性刺激；研究进展

Research progress of stimulus-responsive transdermal drug delivery systems

LIANG Meijing[1], NING Hongxin[2], WANG Chuangchuang[1], LI Mengyi[1], HOU Wenbin[2], LI Yiliang[2], WANG Yang[1]（1. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Peking Union Medical College & Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China）

ABSTRACT　Stimulus-responsive transdermal drug delivery systems can achieve specific drug release and improve drug utilization. According to the different stimulation modes, these preparations can be divided into endogenous stimulus-responsive, exogenous stimulus-responsive and combined stimulus-responsive transdermal drug delivery systems. The endogenous stimulation-responsive transdermal drug delivery system can respond specifically to changes in temperature and pH of the lesion site through carrier materials, so as to deliver drugs to the target site. Exogenous stimulus-responsive transdermal drug delivery system can use light, heat, magnetic, electric and other external stimulation to make the carrier material phase change, so as to achieve drug delivery. The combined stimulus-responsive transdermal drug delivery system is a combination of two or more stimulus-responsive percutaneous drug delivery systems, such as temperature-pH dual-responsive drug delivery system. At present, the relevant studies of stimulus-responsive transdermal drug delivery systems are mostly in the experimental stage, and further evaluation of stability, toxicity and skin irritation is needed in the future to lay a theoretical foundation for clinical application.

KEYWORDS　stimulus-response; transdermal delivery system; endogenous stimulation; exogenous stimulation; research progress

经皮给药是皮肤病治疗首选的给药方式，可避免药物在胃肠道或肝脏中被降解，并能持续、可控地释放药物，具有可视性和便携性的优点。但由于皮肤屏障导致药物利用率低，使其临床应用受到限制，精准、靶向给药是目前经皮给药系统研发亟待解决的问题之一[1]。新型刺激响应型制剂可借助外部或内部响应聚合物载体对体内器官、生理环境（如pH）、细胞组分（如特异性的蛋白或酶等）改变或体外物理化学（如光、热、磁场等）刺激作出反应，从而实现药物的智能递送[2]。刺激响应型载体材料在生物医学和制药领域已得到广泛应用：如递送

Δ **基金项目** 国家自然科学基金资助项目（No.82104012）；天津市科技计划项目（No.22JCQNJC00690）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目（No.2021-I2M-1-042）；北京协和医学院“中央高校基本科研业务费”项目（No.3332022063）

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向：药物制剂。E-mail：lmazing@163.com

通信作者 教授，硕士生导师。研究方向：药物新制剂新技术。电话：022-59596143。E-mail：wangy9902@163.com

核酸类药物的响应型纳米载体[3]、非病毒递送系统中的智能刺激响应型纳米颗粒[4]、用于关节软骨修复的智能水凝胶[5]等。这些刺激响应型载体材料在给药系统中的应用改善了现有药物递送的局限性、单一性，能够实现药物的靶向性递送，并可显著提高治疗效果；同时，部分载体可通过刺激响应的方式增加药物在皮肤中的滞留量及滞留时间，从而达到持续、可控的释药效果，具有广泛的应用前景。基于此，本研究拟对不同刺激响应型经皮给药系统的研究进展进行总结，以期为未来制备更高效的智能型经皮给药制剂提供参考。

1 内源性刺激响应型经皮给药系统

内源性刺激响应型经皮给药系统通过载体材料对病理部位pH、温度等改变作出特异性响应，从而将药物递送至靶部位。

1.1 pH响应型

pH响应型可控释载体材料具有受环境pH变化刺激而发生构象变化的特性。将该类载体材料与药物结合，所得制剂可利用病理部位和正常组织之间的pH差，定向地将药物递送至病灶，或延长药物在皮肤中的滞留时间，从而提高药物的生物利用度[6]。

1.1.1 纳米颗粒

纳米材料已经被广泛应用于药物递送领域，且其独有的纳米效应使其有望成为靶向治疗多种疾病的药物递送载体。为了提高纳米材料的释药性，使相关制剂更精准、智能，已有不少研究将纳米载体与pH响应型载体材料结合，再进一步与水凝胶[7]、微针[8]等经皮给药制剂结合，为临床治疗提供了新的手段。例如，Asad等[9]制备了包被pH敏感聚合物E100纳米颗粒的水凝胶递送系统，并将其应用于银屑病的治疗。结果显示，负载纳米颗粒的水凝胶与皮肤结合后，可通过皮肤pH的变化而将药物从聚合物中释放出来，具有较高的渗透速率和较低的沉积速率，对于银屑病这类需要局部靶向治疗的皮肤病来说是非常理想的选择。Khan等[10－11]研制了pH响应型布洛芬纳米颗粒，并将其用于类风湿关节炎的治疗。相关数据表明，该纳米颗粒能在pH6.8的炎症组织中特异性地释放药物，其缓释时间和渗透率均明显长于或高于游离药物。

1.1.2 微针

传统的胰岛素给药方式是皮下注射，这不仅会对患者的皮肤造成损伤，而且不灵活、不方便的给药方式也会影响患者的依从性[12]。通过微针给药可以减少注射引起的疼痛，改善患者的依从性，但缺点是无法动态监控血糖变化从而实现灵活给药[13]。磷酸钙是一种pH敏感的生物载体材料，可在pH7.4的皮肤组织环境中保持稳定，在酸性条件下自发溶解，基于此，肖永成等[14]制备了一种负载磷酸钙矿化胰岛素和磷酸铜矿化葡萄糖氧化酶（mineralized glucose oxidase，m-Gox）的透明质酸（hyaluronic acid，HA）微针阵列。该研究发现，m-Gox可将葡萄糖氧化成葡萄糖酸，使局部pH下降，为磷酸钙提供了可识别的pH信号，从而促使胰岛素灵活释放，以降低患者血糖。Chen等[15]采用相同方法设计了一种基于藻酸盐且装载2型糖尿病治疗药物艾塞那肽的pH响应型智能微针贴片，该制剂不仅可减轻患者注射部位疼痛，提高其依从性，而且可实现对患者血糖的动态调节，有望为糖尿病的临床治疗提供新的思路。

受肿瘤细胞过度增殖和血管结构异常的影响，肿瘤组织的代谢过程以无氧糖酵解为主，这导致肿瘤微环境常呈弱酸性[16]。人体正常皮肤的pH为4.1～5.8，在正常分化的成体细胞中，细胞内pH通常约为7.2，低于细胞外pH。然而，肿瘤细胞具有较高的细胞内pH和更低的细胞外pH。因此，基于肿瘤细胞pH失调开发的特异性经皮给药系统被认为是一种潜在的肿瘤治疗策略[17]。Li等[18]制备了一种皮肤微环境响应聚合物微针，以用于皮肤癌的治疗。该微针包括pH响应过渡层和基因加载层2个部分。体内研究结果显示，当体内环境变化时，含pH响应过渡层的微针会破裂并促进基因加载层药物的释放，该制剂对黑色素瘤小鼠的抑瘤率可达90.1%，远高于不含过渡层微针的抑瘤率（46.4%）。

1.2 温度响应型

根据部分疾病会使患者皮肤局部温度升高的特性，使用温度敏感型载体材料所制的经皮给药制剂可通过识别伤口部位的温度差异来释放包载药物，从而发挥治疗作用。聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）是一类典型的温度响应型高分子材料，其临界转变温度较低且与人体体温相近，当环境温度高于临界转变温度时，该材料会发生相变、收缩，可用以制备智能响应载药系统。利用这一特点，Guo等[19]采用聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）、丝素蛋白、聚氨酯制备了一种温度响应型微针贴片，当发生严重感染时，伤口区域的温度最高可达39.4 ℃，这样的高温可使聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）收缩，从而将嵌在微针内的药物释放至伤口区域。该团队还通过荧光素标记法，在荧光显微镜下观察了温度响应型微针的药物释放过程，初步证实了该制剂对糖尿病大鼠皮肤损伤的修复作用。可见，这种新型微针贴片有望用于慢性伤口的治疗。

2 外源性刺激响应型经皮给药系统

外源性刺激主要是指光、热、磁、电等物理化学刺激，外源性刺激响应型经皮给药系统可利用上述外部因素使载体材料发生相变，进而实现药物的递送。

2.1 光响应型

光响应型载体材料在肿瘤细胞内有优先靶向的特点，且可通过调节光照的强度和波长进一步控制药物的释放量。

2.1.1 纳米棒-微针结合型制剂

当前，较为单一的抗肿瘤疗法已无法达到理想的干预效果。经皮给药系统具有较好的区域靶向性，并可突破皮肤屏障，逐渐成为肿瘤经皮治疗的研究热点[20]。微针作为一种新的透皮给药方式，可将药物透皮输送并集中于皮下组织，有望用于治疗浅表肿瘤[21]。

Hao等[22]开发了一种近红外响应的聚乙二醇化金纳米棒，并将其嵌入负载阿霉素的可溶性HA微针贴片尖端，经近红外光照射后，该纳米棒表面的等离子体可通过共振作用有效地产生热能，进一步提高了光热疗法的治疗效果。该研究表明，这种纳米棒-微针结合型制剂具有良好的透皮能力和加热能力，可通过近红外光控制阿霉素的释放，对表皮样瘤表现出良好的抑制作用。此外，有研究指出，CD44受体过表达是肿瘤细胞的特异性标志，HA可通过与CD44受体发生特异性相互作用而靶向肿瘤组织，因此与其他载体材料相比，HA具有更明显的肿瘤治疗优势[23]。这种新的透皮给药策略给人表皮样瘤及其他皮肤肿瘤的治疗带来了希望。

2.1.2 微针贴片

Ye等[24]开发了一种黑色素介导的透皮微针贴片，并在其中装载含有黑色素的B16F10小鼠皮肤黑色素瘤细胞裂解物，该制剂能够在插入皮肤时持续释放裂解物，可用于肿瘤的免疫治疗；同时，该制剂经近红外光照射后，贴片中的黑色素会介导热量产生，增强免疫细胞活性，从而增强抗肿瘤疫苗的接种效果，延缓肿瘤细胞的生长。

2.1.3 微球-微针结合型制剂

有学者发现，将光热响应型微球集成到锥形水凝胶微针中所制得的可控载药微针贴片可能成为改善系统性红斑狼疮的新策略[25]。这些微球由近红外响应黑磷和相变明胶组成。当复合微针贴片暴露于近红外光时，载体材料中的黑磷可将光转化为热量，从而提高病灶的局部温度，使微球相变为液态，促使微针中的背板和针头形成空腔而分离，进而使嵌入的针头持续释放药物；除了智能控制微针的分离外，该微球还可加载高分子药物，并通过近红外光刺激药物的释放。上述研究证明，这种可控的载药微球-微针结合型制剂能有效地加载和释放2种药物，且具有细胞相容性和低细胞毒性，有望应用于系统性红斑狼疮的治疗。

2.1.4 纳米颗粒

Zhang等[26]开发了一种基于聚丙烯酰胺修饰的二硫化钼纳米颗粒经皮给药制剂，该制剂可通过光刺激控制阿替洛尔的释放，并延长其治疗时间。该研究发现，上述纳米颗粒具有较高的载药量和光热转换率，在体外皮肤穿透实验中，该纳米颗粒的透过量较无光线照射组强1.82倍，且8 h后仍在释放药物，其持续释药时间明显长于无光线照射组（4 h）。这种高载药量、可控且持续释药的经皮给药制剂为临床治疗高血压提供了新的选择。

2.2 热响应型

温度的升高会对经皮给药的药物输送速率造成很大的影响。经皮给药是经皮肤表皮向真皮运输药物的过程，热环境会影响给药系统的释药能力，进而影响角质层的屏障功能和皮肤的清除率。热响应型载体材料可借助加热元件或根据皮肤或病灶位置的温度变化来对药物的释放量进行有效控制，这对调节药物治疗效果和抑制药物滥用有很大的帮助。

2.2.1 贴剂

采用创新设计方法将相变载体材料与药物结合，可以构建一种加热时输送药物、冷却时终止释放的智能递药系统。例如，Gilpin等[27]将以石蜡为主成分的相变载体材料与姜黄素结合制成薄膜，再与基于激光诱导的石墨烯经皮贴剂微热器元件结合，制成了一种透皮贴片，该贴片一旦接收到适当的信号，其石墨烯微加热器就会将固化薄膜的温度提高到43 ℃，从而使薄膜液化并将药物扩散到皮肤表面；当热信号终止后，薄膜将重新固化，药物释放也随之停止；当重新接收到释药信号后，其石墨烯微加热器将再次启动并再次释药，从而实现重复给药。再如，Mcconville等[28]开发了一种载有双氯芬酸的正烷基蜡相变膜透皮药物输送贴片，该贴片可通过所载加热器进行温度控制，从而实现循环给药。

2.2.2 纳米凝胶

纳米凝胶是一种以纳米颗粒形式存在的分子内交联聚合物凝胶，内部呈三维网络状，能够在水溶液中分散成纳米水凝胶[29]。Giulbudagian等[30]制备了一种热响应型纳米凝胶，并将抗肿瘤坏死因子α融合蛋白依那西普装载其中，该制剂可通过触发皮肤温度梯度变化而穿过角质层，并将药物传递到存活的表皮组织中，从而发挥强大的抗炎作用。有研究人员将负载双氯芬酸的温度响应型纳米凝胶嵌入到固体水凝胶膜中，结果显示，包载在其中的双氯芬酸在22 ℃时的转运量最小，但当温度上升到皮肤表面温度（32 ℃）时，双氯芬酸的转运量增加了6倍[31]。

2.3 磁响应型

磁场是另一种形式的外部触发，经临床证实，磁响应型经皮给药系统能够保证药物在深层组织中的安全释放[32]。由于生物组织通常是磁惰性的，故正常情况下磁力不会被病理部位过多削弱，同时也有利于防止磁场产生的能量在健康组织中的过度沉积。

金属纳米颗粒可与皮肤脂质相互作用，从而使角质层结构发生改变。在金属纳米颗粒上涂布聚乙二醇和多肽等聚合物，可进一步改善药物的沉积及其在皮下脂肪组织中的渗透。目前，有体内透皮研究表明，在外部磁驱动场的影响下，超顺磁性氧化铁纳米颗粒可深入皮肤，且可通过滤泡绕过角质层，进而在皮肤癌的透皮治疗中发挥作用[33]。

3 联合刺激响应型经皮给药系统

将2种或2种以上的刺激响应型经皮给药系统结合，开发联合刺激响应型经皮给药系统是目前研究的主要内容[34]。某些疾病发作时，病灶组织的温度和pH将发生明显变化，开发温度-pH双响应型经皮给药系统能大幅提高治疗效果。目前，基于温度-pH双响应的水凝胶、微凝胶、纳米凝胶等已被证实具有较好的应用效果，且安全性高、刺激较小，是非常可靠的载药系统[35]。例如，Chatterjee等[36]将以HA和寡聚糖为基础的纳米偶联物作为pH响应化合物，与热响应聚合物泊洛沙姆结合，研制了一种pH-温度双响应型水凝胶。该水凝胶在37 ℃下发生了溶胶向凝胶形态的转变，表明其具有热响应性；体外释放研究表明，该水凝胶在中性条件下可持久释放药物，且释药量较高。Yamazaki等[37]开发了一种用于控制透皮递送的双重刺激响应型脂质体，具有pH和温度双重刺激响应性能。该脂质体以甲氧基二甘醇甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸、月桂基四乙二醇甲基丙烯酸酯共聚物为载体，经过修饰后，可在pH 5～6和35～37 ℃环境（与皮肤基底层黑色素细胞的体内环境相似）下实现药物释放，且具有良好的皮肤渗透性。Mostafalu等[38]研制了一种智能伤口敷料，该敷料所载温度和pH传感器可实时监测伤口环境，并可实现按需、闭环释放药物。这种灵活的敷料制剂能充分发挥智能释药作用，满足临床对慢性伤口恢复治疗与检测的双重要求。

除pH-温度联合刺激响应型外，其他类型的联合刺激响应型经皮给药制剂的相关研究有限。Zhang等[39]以四氧化三铁为磁性载体材料，包裹载有阿霉素和血卟啉单甲醚的水凝胶，将叶酸固定在复合材料的表面，构建了一种光敏化磁性纳米粒并将其装入细菌纤维素膜中。在静态磁场作用下，该制剂可诱导纳米粒从纤维素膜移动到乳腺癌组织中并释放阿霉素和血卟啉单甲醚。这种新型的给药方式使得肿瘤治疗用药更加简便、副作用更少，同时该制剂可绕过角质层屏障，且靶向磁场和原位辐照激光的使用进一步增强了药物的经皮透过率和靶向释放量。虽然目前联合刺激响应型经皮给药系统的应用较少，但已有pH-光热响应、pH-氧化还原响应系统在其他途径给药系统中的应用研究，这为未来联合刺激响应型经皮给药制剂的研发提供了参考。

4 总结与展望

刺激响应型载体材料可通过外部条件控制药物的释放，从而促使药物精准到达病变部位，提高药物透皮利用率；同时，该类材料还能发挥实时监测作用，为皮肤癌、糖尿病、皮肤炎症等疾病的治疗与监测提供了新的手段。基于上述理论和实验，目前已有研究人员研发出单刺激响应型经皮给药制剂并申请专利，为投入市场做好了准备。例如，外源性的温度刺激响应系统可通过无线调控加热材料[40]、温度敏感型材料[41－44]来控制药物的释放，还可通过近红外光等外源装置进行给药速率的调节[45]；内源性刺激响应型经皮给药系统则主要以pH响应材料为载体制备凝胶剂[46－47]、胶束[48]，从而实现药物的可控释放，最终达到治疗皮肤疾病的目的。由于内源性诱因和外源性刺激难以控制，致使刺激响应型经皮给药系统还存在一些不足：（1）病变部位pH会随疾病的进展而发生变化，若pH响应型经皮给药系统在递送期间被激活，将可能导致药物脱靶递送。（2）经皮给药系统的研究需高度关注载体材料的皮肤刺激性。一方面，经过修饰的载体材料是否会对皮肤造成损伤、药物透皮进入真皮层后是否会进入血液循环进而对全身产生影响，都是值得研究者关注的问题；此外，若使用的载体材料含有金属成分，可能会刺激皮肤，引起过敏反应，甚至有药物泄漏的风险[49]。另一方面，外源性刺激（如光、磁）在应用过程中需要严格控制强度，以避免对人体健康组织产生刺激。

如何高效运用智能型经皮给药系统以发挥疾病治疗优势是未来研究者亟须解决的问题，合理设计能够实时监测药物体内过程并能进行数据采集和远程控制的制剂以实现个体化精准治疗是未来制剂研发的重要方向。随着研究的深入，利用现代生物技术手段监测药物动态变化的设备（如微流控及传感器等）将成为智能型药物递送系统的重要组成部分。目前，刺激响应型经皮给药系统的相关研究仍处于实验阶段，未来还需更深层次的稳定性、毒性及皮肤刺激性评估，为临床应用奠定理论基础。随着刺激响应型经皮给药系统从实验到临床的转变，以及在疾病诊断及治疗中的规范化应用，相信智能型经皮给药方式将在医药领域发挥巨大的作用。

参考文献

[1] CHEN Y, FENG X, MENG S N. Site-specific drug delivery in the skin for the localized treatment of skin diseases [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(8): 847-867.

[2] 李翀, 吴俊伟. 智能响应药物递送技术的开发与前沿进展[J]. 药学进展, 2021, 45(5): 321-324.

[3] 李慧, 张金榜, 李佳欣, 等. 智能响应型纳米载体用于核酸类药物递送的研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1147-1152.

[4] 郭家晶, 平渊. 智能刺激响应型基因编辑工具递送系统研究进展[J]. 药学进展, 2022, 46(11): 813-825.

[5] 衡田, 赵安莉, 陈泓汝, 等. 刺激响应型水凝胶修复关节软骨的研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(4): 355-359.

[6] 张海群, 张旭. pH响应性可控释放材料[J]. 化工新型材料, 2011, 39(10): 11-13, 69.

[7] CHEN Y, CHEN N Y, FENG X. The role of internal and external stimuli in the rational design of skin-specific drug delivery systems[J]. Int J Pharm, 2021, 592: 120081.

[8] 周逸轩, 金银秀, 蒋旻昀, 等. 微针与新型经皮给药载体结合的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2170-2176.

[9] ASAD M I, KHAN D, REHMAN A U, et al. Development and *in vitro*/*in vivo* evaluation of pH-sensitive polymeric nanoparticles loaded hydrogel for the management of psoriasis[J]. Nanomaterials (Basel), 2021, 11(12): 3433.

[10] KHAN D, QINDEEL M, AHMED N, et al. Development of an intelligent, stimuli-responsive transdermal system for efficient delivery of ibuprofen against rheumatoid arthritis[J]. Int J Pharm, 2021, 610: 121242.

[11] KHAN D, QINDEEL M, AHMED N, et al. Development of novel pH-sensitive nanoparticle-based transdermal patch for management of rheumatoid arthritis[J]. Nanomedicine (Lond), 2020, 15(6): 603-624.

[12] 赵冰, 麻淳博, 孙冰冰, 等. 智能胰岛素递送系统用于糖尿病治疗的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(5): 81-90.

[13] ZHANG W J, ZHANG W, LI C R, et al. Recent advances of microneedles and their application in disease treatment [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2401.

[14] 肖永成, 王小斌, 谢德明. 透明质酸微针经皮递送胰岛素智能给药系统用于糖尿病治疗[J]. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3433-3442.

[15] CHEN W, TIAN R, XU C, et al. Microneedle-array patches loaded with dual mineralized protein/peptide particles for type 2 diabetes therapy[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1777.

[16] 赵旭, 王孟超, 张抗抗, 等. 内源性刺激响应策略在肿瘤精准诊疗中的应用[J]. 分析测试学报, 2022, 41(4): 587-592.

[17] WEBB B A, CHIMENTI M, JACOBSON M P, et al. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(9): 671-677.

[18] LI X F, XU Q N, ZHANG P, et al. Cutaneous microenvironment responsive microneedle patch for rapid gene release to treat subdermal tumor[J]. J Control Release, 2019, 314: 72-80.

[19] GUO M Z, WANG Y Q, GAO B B, et al. Shark tooth-inspired microneedle dressing for intelligent wound management[J]. ACS Nano, 2021, 15(9): 15316-15327.

[20] WANG Y C, JIANG G. Advances in the novel nanotechnology for targeted tumor therapy by transdermal drug delivery[J]. Anti Cancer Agents Med Chem, 2022, 22(15): 2708-2714.

[21] 宋高, 刘天琦, 张雪雅, 等. 微针介导的浅表肿瘤治疗研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2021, 40(3): 330-343.

[22] HAO Y, CHEN Y W, LEI M Y, et al. Near-infrared responsive PEGylated gold nanorod and doxorubicin loaded dissolvable hyaluronic acid microneedles for human epidermoid cancer therapy (adv. therap. 2/2018) [J]. Adv Therap, 2018, 1(2): 1870004.

[23] KANG H Z, ZUO Z, LIN R, et al. The most promising microneedle device: present and future of hyaluronic acid microneedle patch[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 3087-3110.

[24] YE Y Q, WANG C, ZHANG X D, et al. A melanin-mediated cancer immunotherapy patch[J]. Sci Immunol, 2017, 2(17): eaan5692.

[25] FAN L, ZHANG X X, NIE M, et al. Photothermal responsive microspheres-triggered separable microneedles for versatile drug delivery[J]. Adv Funct Materials, 2022, 32(13): 2110746.

[26] ZHANG K, ZHAO Y, WANG L L, et al. NIR-responsive transdermal delivery of atenolol based on polyacrylamide-modified MoS_2 nanoparticles[J]. Inorg Chem Commun, 2020, 122: 108277.

[27] GILPIN V, SURANDHIRAN D, SCOTT C, et al. Lasered graphene microheaters modified with phase-change composites: new approach to smart patch drug delivery[J]. Micromachines, 2022, 13(7): 1132.

[28] MCCONVILLE A, ATCHISON J, RODDY A, et al. A

wireless smart patch for the controlled repetitive transdermal administration of therapeutic agents[J]. Sens Actuat B Chem，2019，294：24-31.

[29] 黄莹，廖迎，刘莉平，等. 中药纳米凝胶透皮给药系统研究进展[J]. 大众科技，2017，19(12)：49-50，63.

[30] GIULBUDAGIAN M，YEALLAND G，HÖNZKE S，et al. Breaking the barrier：potent anti-inflammatory activity following efficient topical delivery of etanercept using thermoresponsive nanogels[J]. Theranostics，2018，8(2)：450-463.

[31] CARMONA-MORAN C A，ZAVGORODNYA O，PENMAN A D，et al. Development of gellan gum containing formulations for transdermal drug delivery：component evaluation and controlled drug release using temperature responsive nanogels[J]. Int J Pharm，2016，509(1/2)：465-476.

[32] WRIGHT A，BENSON H A E，MOSS P，et al. Monitoring the clinical response to an innovative transdermal delivery system for ibuprofen[J]. Pharmaceutics，2019，11(12)：664.

[33] JIJIE R，BARRAS A，BOUKHERROUB R，et al. Nanomaterials for transdermal drug delivery：beyond the state of the art of liposomal structures[J]. J Mater Chem B，2017，5(44)：8653-8675.

[34] 李子程，李攻科，胡玉玲. 刺激响应聚合物在生物医药中的应用[J]. 化学进展，2017，29(12)：1480-1487.

[35] BOLLA P K，RODRIGUEZ V A，KALHAPURE R S，et al. A review on pH and temperature responsive gels and other less explored drug delivery systems[J]. J Drug Deliv Sci Technol，2018，46：416-435.

[36] CHATTERJEE S，HUI P C L，WAT E，et al. Drug delivery system of dual-responsive PF127 hydrogel with polysaccharide-based nano-conjugate for textile-based transdermal therapy[J]. Carbohydr Polym，2020，236：116074.

[37] YAMAZAKI N，SUGIMOTO T，FUKUSHIMA M，et al. Dual-stimuli responsive liposomes using pH- and temperature-sensitive polymers for controlled transdermal delivery[J].Polym Chem，2017，8(9)：1507-1518.

[38] MOSTAFALU P，TAMAYOL A，RAHIMI R，et al.Smart bandage for monitoring and treatment of chronic wounds[J]. Small，2018，14(33)：e1703509.

[39] ZHANG L K，DU S W，WANG X Z，et al.Bacterial cellulose based composites enhanced transdermal drug targeting for breast cancer treatment[J]. Chem Eng J，2019，370：749-759.

[40] 谢茂彬，杨静波. 一种穿戴式遥控热响应微针阵列药贴及其制备方法：CN111956948A[P]. 2020-11-20.

[41] 魏长征，奚宏伟，蒋丽霞. 一种温敏经皮给药材料的制备方法：CN105902483A[P]. 2016-08-31.

[42] 邬春艳，王荻. 热敏感基质自发热经皮给药系统及其制备方法：CN106038515A[P]. 2016-10-26.

[43] 彭丽华，牛杰. 具有经皮给药功能的金纳米棒-脂质聚合物囊泡及其制备方法和应用：CN106821986A[P]. 2020-02-07.

[44] 杨桂花，杨海霞，赵进军. 一种用于定向输送干细胞外泌体皮表喷涂给药的温敏性智能水凝胶及其制备方法和应用：CN114891355A[P]. 2023-04-04.

[45] 黄俊，崔久雨，刘含莲，等. 一种近红外响应水凝胶微针贴片及其制备方法：CN113797439B[P]. 2022-12-06.

[46] 赵远锦，曹馨月，罗志强，等. 一种具有pH响应性的鱼明胶水凝胶反蛋白石薄膜的制备方法及应用：CN114409940B[P]. 2023-01-24.

[47] 范代娣，雷桓，谢小飞，等. 负载pH响应型微载体的抗菌水凝胶及其制备方法和应用：CN114601960B[P]. 2022-12-30.

[48] 张永太，冯年平，荆倩，等. 一种可溶性微针介导的载紫草素的透皮递药系统及其制备：CN113712897B[P]. 2023-04-25.

[49] ATANASOVA D，STANEVA D，GRABCHEV I. Textile materials modified with stimuli-responsive drug carrier for skin topical and transdermal delivery[J]. Materials (Basel)，2021，14(4)：930.

（收稿日期：2023-02-20　修回日期：2023-07-20）

（编辑：孙　冰）