·综述·

结合外泌体的微针经皮给药系统研究进展Δ

文武龙[1*]，张炜烨[1]，孙　鑫[1]，梁　霄[1]，杨　婧[2]，王　锐[1#]（1.黑龙江中医药大学药学院，哈尔滨　150040；2.黑龙江中医药大学基础医学院，哈尔滨　150040）

中图分类号　R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）13-1663-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.20

摘　要　微针可以穿透皮肤屏障给药而不触及痛觉神经，有效提高经皮给药效率，改善患者依从性。外泌体具有多种生理功能且具备良好的生物相容性，是天然纳米级药物载体。本文综述了外泌体结合微针治疗疾病的途径与优势，阐述了结合外泌体的微针经皮给药系统（以下简称为外泌体微针给药系统）在各类疾病中的研究现状。外泌体微针给药系统可分为以外泌体作为治疗剂和以外泌体作为药物载体两大类：前者因外泌体独特的生理来源可以有效避免常规药物毒性及免疫原性等问题，结合微针后可直接在特定部位给药，从而大大改善口服给药的代谢消耗和注射给药的患者依从性问题；后者因外泌体的天然囊泡结构及内源性特征可保护外来药物在体内的代谢并增强靶向性，结合微针后可有效解决疗效好但稳定性差的药物的经皮给药问题。外泌体微针给药系统目前仍处于实验室阶段，但其在修复脊髓损伤、促进糖尿病溃疡伤口愈合、生发、干预心肌梗死、缓解慢性疼痛等方面展现出良好的发展前景。

关键词　微针；外泌体；经皮给药；载药系统

Research progress of exosome microneedle drug delivery system

WEN Wulong[1], ZHANG Weiye[1], SUN Xin[1], LIANG Xiao[1], YANG Jing[2], WANG Rui[1]（1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. College of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China）

ABSTRACT　Microneedles can penetrate the skin barrier to deliver drugs without touching the nociceptive nerves, to effectively increase the efficiency of transdermal drug delivery and improve patient compliance. Exosomes have multiple physiological functions and good biocompatibility, and are natural nanoscale drug carriers. This paper reviews the pathways and advantages of exosomes combined with microneedles for the treatment of diseases, and describes the current research status of exosome microneedle drug delivery system in various diseases. Exosome microneedles can be divided into two categories: (1) exosomes as therapeutic agents, their unique physiological origin can effectively avoid the toxicity and immunogenicity of conventional drugs and other problems; combined with microneedles directly in the specific medication site can greatly improve the metabolic consumption of oral drug delivery and patient compliance of injection drug delivery. (2) Exosomes as drug carriers, their natural vesicle structure and endogenous characteristics can protect the metabolism of foreign drugs in the body and enhance the targeting; combined with microneedles can effectively solve the problem of transdermal delivery of drugs with high efficacy but poor stability. Exosome microneedle drug delivery system is still in the laboratory stage, but it has shown great development prospects in repairing spinal cord injury, promoting diabetic ulcer wound healing, germinating, intervening myocardial infraction, relieving chronic pain and other diseases.

KEYWORDS　microneedle; exosome; percutaneous administration; drug loading system

微针是一种由微米级针状结构排列在基座上构成的微创设备，其针体长150～1 500 μm，宽50～250 μm，尖端厚度1～25 μm[1]。1998年Henry等[2]首次将微针用于透皮给药，此后微针便在生物医学工程中得到了快速发展。初代微针的基质材料主要为硅、钛、不锈钢、陶瓷等，随着可溶性微针与水凝胶微针的出现，各类可溶解材料与水凝胶逐渐成为微针的主流基质材料[3]。微针能穿透皮肤角质层，使药物绕过皮肤屏障进入血液循环，最终到达病灶部位发挥治疗作用；且由于针尖未到达真皮层，故微针给药不会引起疼痛，极大程度地提高了患者依从性。

外泌体是一种可由多种细胞分泌、直径范围30～150 nm、具有脂质双层膜结构的囊性小泡[4]。外泌体携

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82074271）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：新药及新剂型。E-mail：3141283158@qq.com

＃**通信作者**　教授，硕士生导师，博士。研究方向：新药开发。电话：0451-87266893。E-mail：wrdx@sina.com

带多种蛋白质、核酸与脂质，可发挥多种生理功能。独特的生理来源与结构使其具有良好的安全性、高稳定性、高生物相容性和低免疫原性，可跨越多种屏障，从而高效递送药物进入细胞或组织中[5]。

外泌体与微针联合给药可在发挥微针微创、高给药效率等优势的同时结合外泌体高靶向性、高生物相容性等特点，解决许多限制药物临床应用的问题，达到增强疗效、减轻药物全身毒副作用等效果[6]。本文介绍了微针给药系统与外泌体载药系统各自的优势及其结合方式和可行性，阐述了外泌体结合微针的新型给药系统（以下简称为“外泌体微针给药系统”）干预疾病的优势及其在各疾病中的研究现状，指出了该给药系统停留在实验室阶段的主要限制因素，并提出了该系统未来可关注的几种发展方向，以期为后续研究提供参考。

1 微针经皮给药系统概述

1.1 微针的类型

微针主要分为固体微针、涂层微针、空心微针、溶解微针和水凝胶微针5种类型，目前外泌体微针给药系统的实验研究常选用溶解微针和水凝胶微针。5种微针释药方式及其结合外泌体给药的可行性分析如表1所示。

表1 5种微针释药方式及其结合外泌体给药的可行性

微针类型	释药方式	结合外泌体给药的可行性	文献
固体微针	微针穿透皮肤留下微孔，药物经微孔渗入皮肤	与外泌体结合的可行性低：不具备携带药物能力，结合意义不大	[3]
涂层微针	药物处于微针表面涂层，微针插入皮肤后涂层溶解进行释药	与外泌体结合的可行性低：虽可携带药物，但穿刺过程的药量损失不可忽视，结合意义不大	[7]
空心微针	在压力作用下药物经微针中空处释放渗入皮肤	与外泌体结合的可行性中等：其可携带药物且药量精确，但其制备成本过高，现有研究较少	[8]
溶解微针	微针插入皮肤后溶解释放药物	与外泌体结合可行性高：外泌体可通过与基质材料混合成型或置于针尖部位结合给药，现有研究较多	[9]
水凝胶微针	微针插入皮肤后膨胀，吸收真皮间质液并释放药物	与外泌体结合可行性高：其释药原理与溶解微针相似，与外泌体结合给药的实验研究较多	[10]

1.2 微针经皮给药系统的优势

传统经皮给药系统虽可避免口服给药的胃肠道反应和首过效应，但是皮肤角质层屏障极大地限制了其给药效率，而微针经皮给药系统能在不影响痛觉感受器的前提下穿透皮肤屏障给药，在提高给药效率的同时改善患者依从性。以环孢素为例，它是治疗类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、银屑病等自身免疫性疾病的一线处方药，但其长期口服会引起严重的全身毒副作用[11]。Halder等[12]制备了搭载环孢素的涂层微针，将该微针施予银屑病模型小鼠后，相比于口服给药组，微针组的炎症细胞因子水平和银屑病严重程度评分显著降低，证明该环孢素涂层微针具有良好的药理作用，其在保证给药效率的同时避免了长期使用过程中与口服途径相关的全身副作用和并发症。

2 外泌体载药系统概述

2.1 外泌体类型及生理功能

外泌体中含有脂质、蛋白质与核酸等成分，可介导机体生理病理过程的细胞通信，在体内发挥多种生理功能[13]，而根据其固有生理功能可将其作为治疗剂进行给药。常见外泌体类型及其生理功能如表2所示。

表2 常见外泌体类型及其生理功能

外泌体类型	生理功能	文献
间充质干细胞源性外泌体	调节免疫系统，改善炎症反应，参与组织修复再生，具有软骨及脊髓损伤修复等生理功能	[14]
树突状细胞源性外泌体	参与炎症反应，促进软骨修复，增强免疫反应，改善重症肌无力等	[15]
巨噬细胞源性外泌体	改善炎症微环境，促进成骨分化和血管生成，参与免疫调节	[16]
乳源性外泌体	调节免疫，预防炎症，促进生长发育	[17]

2.2 外泌体的载药方式及优缺点

外泌体的载药方法包括电穿孔法、共孵育法、超声法等，通过这些手段可将常规药物和小分子药物（如核酸类药物）等载入外泌体中，载有药物的外泌体可解决药物自身稳定性差等缺陷。常见外泌体载药方式及其优缺点如表3所示。

表3 常见外泌体载药方式及其优缺点

方法	优点	缺点	文献
电穿孔法	操作简单，适合装载常规药物	装载效率低，易破坏外泌体脂质膜的完整性	[18]
共孵育法	操作简单，无须添加额外的活性物质	装载效率较低	[18]
超声法	装载效率高，适合装载siRNA等小分子药物	易导致外泌体脂质膜变形	[19]
反复冻融法	装载效率较高，无须添加额外的活性物质	易破坏外泌体的完整性且涉及较复杂的后续处理过程	[20]

siRNA：小干扰RNA（small interfering RNA）。

2.3 外泌体载药系统的优势

外泌体作为载体时可减少药物到达病灶部位前的代谢消耗，减轻全身毒副作用；与直接使用传统药物相比，采用外泌体载药方式治疗疾病具有更好的靶向性与疗效[21]。

以糖皮质激素为例，其起效快且效果显著，对RA具有良好的治疗作用，但其全身给药后的非特异性分布及皮质功能亢进等不良反应大大限制了其临床应用。Yan等[22]将糖皮质激素类药物地塞米松磷酸钠包载于巨噬细胞源性外泌体中，并对其进行表面修饰以增强靶向性；对RA模型小鼠给药后，关节指标检测结果显示，与对照组（脂质体给药系统）相比，外泌体组的药效更佳、靶向性更强；体内安全性评价表明该载药系统对肝脏无明显毒性，可有效减轻糖皮质激素类药物的全身毒副作用。

3 外泌体微针给药系统的制备及优势

现今微针的制备多采用微模塑法，即将基质材料与混合药液填充到微针模具，再经过干燥等手段固化即可得到微针[23]，而在其制备过程中将外泌体分散到基质材料并填充到微针模具即可得到外泌体微针给药系统。外泌体结合微针给药可分为两种途径：外泌体作为治疗剂与外泌体作为药物载体，其结合示意图如图1所示。下文将从这两种途径阐明二者结合的优势。

3.1 外泌体作为治疗剂结合微针给药的优势

外泌体携带大量蛋白质、脂质及遗传物质，可调控不同的生理活动，其作为治疗剂已得到广泛研究。将作

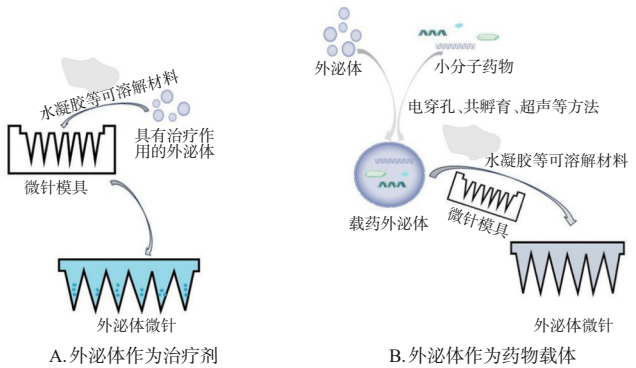


图1　外泌体结合微针的示意图

为治疗剂的外泌体与微针结合可以实现持续、无痛且高效的递药，克服口服给药的首过效应与注射给药的患者低依从性等缺陷，充分发挥外泌体的治疗优势。Liu等[24]将经表面修饰的肌腱干细胞源性外泌体制备成微针，对跟腱病模型大鼠给药，结果表明该微针可持续有效地将肌腱干细胞源性外泌体递送到病变部位，加速了肌腱细胞的增殖，减轻了炎症反应，促进了跟腱病的愈合。同时，作为治疗剂的外泌体结合微针给药在提高外泌体经皮递送效率的同时，解决了常规经皮给药的渗透和靶向性问题。

3.2　外泌体作为药物载体结合微针给药的优势

外泌体低免疫原性、无细胞毒性等优点使其作为药物载体具有较高的潜力。姜黄素在炎症、自身免疫性疾病的治疗中发挥着重要作用，然而其生物利用度低、体内稳定性差等缺陷限制了其临床应用[25]。Yerneni等[26]将姜黄素包载于外泌体并制备成微针，用于大鼠皮肤炎症模型中。细胞毒性实验结果表明，该给药系统治疗浓度下的细胞存活率≥95%，说明其具有良好的安全性；给药后大鼠体内炎症细胞因子水平显著降低，说明该系统充分发挥了姜黄素的抗炎作用。可见，外泌体作为载体结合微针给药可以有效改善姜黄素等药物体内稳定性差、生物相容性低的缺陷，进一步增强疗效，这有望为该类药物的经皮给药疗法扩展新思路。

4　外泌体微针给药系统在多种疾病中的应用

4.1　修复脊髓损伤

脊髓损伤是公认的对人类健康威胁很大的疾病之一，其致畸率、致死率均较高。目前，来自间充质干细胞的外泌体已被证明在脊髓损伤治疗中具有较大潜力[27]。脊髓损伤的传统治疗方式是在病变部位局部重复注射，这极易导致继发性损伤，且药物保存率较低。Han等[28]使用三维方式培养间充质干细胞，其得到的外泌体较传统二维方式培养细胞分泌的外泌体疗效更强；将其制备成水凝胶微针贴片后对脊髓损伤模型大鼠给药，发现该微针贴片可持续高效地将间充质干细胞源性外泌体递送到病变部位，有效减轻/减少了脊髓损伤诱导的炎症和胶质瘢痕形成，在充分发挥外泌体疗效的同时，不造成继发性损伤，这为脊髓损伤的治疗提出了一种新策略。

4.2　促进糖尿病溃疡伤口愈合

糖尿病并发症引起的局部溃疡如糖尿病足溃疡是导致患者截肢的重要原因，其治疗周期长，给患者带来诸多不便且疗效不佳。研究表明，在伤口敷料中实现生物分子的持续释放是一种有前途的伤口愈合治疗方法[29]。Yuan等[30]将脐静脉内皮细胞源性外泌体和伤口修复药物他扎罗汀制备成微针贴片，通过细胞毒性实验，得出该贴剂具有良好的安全性；对糖尿病模型小鼠给药后，组织学与免疫荧光染色等药效学结果显示，该贴剂可通过在皮肤深层缓慢释放外泌体和他扎罗汀来促进细胞迁移和血管生成，从而显著提高小鼠伤口愈合效率。因此，将内源性的外泌体与外源性的治疗药物结合制备成微针剂型给药有望为糖尿病溃疡伤口的治疗提供新方法。

4.3　生发

脱发对当代年轻人的心理产生了极大的影响，目前治疗脱发主要通过毛囊移植，但该法手术费用高、侵入性大，且供体短缺[31]，因此亟须开发新的脱发治疗方案。Yang等[32]以头发主要成分角蛋白为基质将间充质干细胞源性外泌体与小分子药物UK5099制备成天然蛋白水凝胶微针给药系统，在对剃毛脱发模型小鼠给药后发现，与常规外用和皮下注射方法相比，结合间充质干细胞源性外泌体和UK5099的微针贴片可以在减少剂量的情况下提高治疗效率，有效促进色素沉着和头发再生，为脱发治疗和其他与皮肤相关的疾病治疗提供了一种有效的新策略。

4.4　干预心肌梗死

心肌梗死是一种严重威胁人类健康的心血管疾病，其发病后不受控制与过度的心脏纤维化已被认为是导致心力衰竭死亡的主要原因。Yuan等[33]以明胶为基质将载有抗纤维化生物分子miR-29b模拟物的外泌体制成微针心脏贴片，在将贴片植入心肌梗死模型小鼠的心脏后，通过药效学研究可知该贴片可以延长外泌体在梗死心肌中的滞留，其携带的miR-29b模拟物能有效下调纤维化相关蛋白的表达进而减轻炎症，缩小梗死面积，促进心肌梗死后的心脏修复。该设计将微针与载有miR-29b模拟物的外泌体结合给药以改善心功能、预防心脏纤维化，充分展现了外泌体微针给药系统干预心肌梗死的潜力。

4.5　缓解慢性疼痛

慢性疼痛是指超出正常组织愈合时间、没有明显生物学价值的疼痛，是一种与实际或潜在组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪体验，患病率较高。齐考诺肽是一种治疗严重慢性疼痛的常用药，目前鞘内注射是其唯一临床给药途径。Song等[34]将齐考诺肽装载于表面修饰后的间充质干细胞源性外泌体中，并将其制备成微针，在对多种疼痛模型小鼠给药后，通过生物分布实验和疼

痛程度测定实验可知，齐考诺肽在不同疼痛模型中均能成功抵达脑脊液并发挥显著的镇痛作用。该研究将齐考诺肽负载于工程化外泌体并结合微针给药，在改善患者依从性的同时保证了齐考诺肽穿透血脑屏障的能力，为慢性疼痛的临床治疗提供了一种新的可行的方法。

5 总结与展望

根据外泌体作为治疗剂和药物载体的不同，外泌体微针给药系统可发挥不同的功效，但均能有效解决常规药物生物相容性低、靶向性差等问题，在改善患者依从性的同时保证给药效率。目前，外泌体微针给药系统仍处于实验室阶段，其制备多参照水凝胶/可溶解微针的制备方法——将外泌体分散于可溶解/水凝胶材料后填充于微针模具固化成型；其质量评价与表征也与水凝胶/可溶解微针的考察方法相似，如测试针尖机械强度、体外皮肤穿透能力和插入皮肤后释药时限等[6]，除此之外，外泌体微针还需考察长期储存稳定性等指标以确保其生物活性[26]。

外泌体微针给药系统在修复脊髓损伤、促进糖尿病伤口愈合、生发、干预心肌梗死、缓解慢性疼痛等方面展现了较大的发展潜力，但其仍有许多限制因素：(1)外泌体的大规模提取、纯化及产率的工艺标准仍未确定，实验室方法成本太高。(2)工业化外泌体载药方法及精准载药量的重现性问题有待解决[35]。(3)外泌体是细胞产物，其长期储存需要特定的条件[36]，而微针基质对外泌体活性有很大的影响，因此在制备外泌体微针时，基质材料的选择尤为重要。

为了充分发掘外泌体微针给药系统的潜力，以下几个方面亦值得关注：(1)现阶段常用外泌体(如间充质干细胞源性外泌体)的成本太高，后续可研究植物源性或乳源性外泌体结合微针的疗效以降低成本。(2)穴位贴敷是一种将药物贴敷于选定的腧穴从而发挥药物、穴位的双重治疗作用，进而更好地治疗疾病的给药途径[37]，而将外泌体微针给药系统联合穴位给药亦是一种可关注的方向。(3)刺激响应型外泌体可对外源性的刺激作出响应，从而实现靶向及控释给药，如光热响应、磁响应和超声响应等[18]，而将刺激响应型外泌体制备成微针剂型可以进一步发挥其响应性，进而提高疗效。(4)Chang等[38]通过对带有预悬浮细胞的低温培养基进行逐步低温微成型从而制得一种生物相容性冷冻微针，其可实现活细胞的高效递送，因此将外泌体与冷冻微针结合进行给药是一种值得重视的新方向。

参考文献

[1] WAGHULE T, SINGHVI G, DUBEY S K, et al. Microneedles: a smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system[J]. Biomedecine Pharmacother, 2019, 109: 1249-1258.

[2] HENRY S, MCALLISTER D V, ALLEN M G, et al. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery[J]. J Pharm Sci, 1999, 88(9): 948.

[3] 梁霄，李娅兰，张筠昊，等. 用于治疗类风湿性关节炎的微针经皮给药系统研究进展[J]. 中国中药杂志，2023，48(1)：13-21.
LIANG X, LI Y L, ZHANG J H, et al. Application of microneedle-assisted percutaneous drug delivery system in treatment of rheumatoid arthritis: a review[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(1): 13-21.

[4] HE C, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. Theranostics, 2018, 8(1): 237-255.

[5] YANG Z G, SHI J F, XIE J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(1): 69-83.

[6] ZHANG S F, YANG L, LIU J F, et al. Microneedle systems: cell, exosome, and nucleic acid based strategies[J]. Biomater Sci, 2023, 11(21): 7018-7033.

[7] LONG L Y, JI D, HU C, et al. Microneedles for *in situ* tissue regeneration[J]. Mater Today Bio, 2023, 19: 100579.

[8] BHATNAGAR S, GADEELA P R, THATHIREDDY P, et al. Microneedle-based drug delivery: materials of construction[J]. J Chem Sci, 2019, 131(9): 90.

[9] 崔闻宇，刘美琦，王瑾，等. 可溶性微针在经皮给药系统中应用的研究进展[J]. 微纳电子技术，2023，60(3)：327-336.
CUI W Y, LIU M Q, WANG J, et al. Research progress of dissolving microneedles used in transdermal drug delivery systems[J]. Micronanoelectronic Technol, 2023, 60(3): 327-336.

[10] PENG T T, CHEN Y Y, HU W S, et al. Microneedles for enhanced topical treatment of skin disorders: applications, challenges, and prospects[J]. Engineering, 2023, 30: 170-189.

[11] LI P, ZHENG Y, CHEN X. Drugs for autoimmune inflammatory diseases: from small molecule compounds to anti-TNF biologics[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 460.

[12] HALDER J, RATH G, RAI V K. Cyclosporine coated microneedle for transcutaneous delivery: characterization, *in vitro* evaluation, and *in vivo* anti-psoriatic efficacy against IMQ-induced psoriasis[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2022, 73: 103450.

[13] JOORABLOO A, LIU T Q. Engineering exosome-based biomimetic nanovehicles for wound healing[J]. J Control Release, 2023, 356: 463-480.

[14] SHEN Z W, HUANG W, LIU J, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 749192.

[15] GHORBANINEZHAD F, ALEMOHAMMAD H, NAJAFZADEH B, et al. Dendritic cell-derived exosomes: a new horizon in personalized cancer immunotherapy?[J].

Cancer Lett，2023，562：216168.
[16] HOU Y Y，LIU Y T，LIANG S，et al. The novel target：exosoms derived from M2 macrophage[J]. Int Rev Immunol，2021，40(3)：183-196.
[17] 仝令君，郝海宁，张兰威，等. 乳源外泌体的组成及其生物功能研究进展[J]. 食品科学，2020，41(13)：310-317.
TONG L J，HAO H N，ZHANG L W，et al. Advances in our understanding of the composition and biofunctional characteristics of milk-derived exosomes[J]. Food Sci，2020，41(13)：310-317.
[18] 陈晓峰，王开元，梁芳铭，等. 外泌体递药系统及其在肿瘤治疗中的应用[J]. 化学进展，2022，34(4)：773-786.
CHEN X F，WANG K Y，LIANG F M，et al. Exosomes drug delivery systems and their application in tumor treatment[J]. Prog Chem，2022，34(4)：773-786.
[19] TIAN J Q，HAN Z P，SONG D D，et al. Engineered exosome for drug delivery：recent development and clinical applications[J]. Int J Nanomedicine，2023，18：7923-7940.
[20] 杨宇亮，黄钟明，李喜亮，等. 外泌体递送载体在肿瘤光学治疗研究进展[J]. 药学学报，2023，58(3)：506-515.
YANG Y L，HUANG Z M，LI X L，et al. Research progress of exosome delivery vehicles in tumor phototherapy [J]. Acta Pharm Sin，2023，58(3)：506-515.
[21] TIAN Y H，LI S P，SONG J，et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy[J]. Biomaterials，2014，35(7)：2383-2390.
[22] YAN F L，ZHONG Z R，WANG Y，et al. Exosome-based biomimetic nanoparticles targeted to inflamed joints for enhanced treatment of rheumatoid arthritis[J]. J Nanobiotechnology，2020，18(1)：115.
[23] 平洋，王岩，王丽红，等. 经皮载药微针的现代研究进展[J]. 中国新药杂志，2023，32(19)：1993-2000.
PING Y，WANG Y，WANG L H，et al. Progress of modern research on transdermal drug-loaded microneedles [J]. Chin J N Drugs，2023，32(19)：1993-2000.
[24] LIU A L，WANG Q，ZHAO Z N，et al. Nitric oxide nanomotor driving exosomes-loaded microneedles for Achilles tendinopathy healing[J]. ACS Nano，2021，15(8)：13339-13350.
[25] MAHRAN R I，HAGRAS M M，SUN D X，et al. Bringing curcumin to the clinic in cancer prevention：a review of strategies to enhance bioavailability and efficacy[J]. AAPS J，2017，19(1)：54-81.
[26] YERNENI S S，YALCINTAS E P，SMITH J D，et al. Skin-targeted delivery of extracellular vesicle-encapsulated curcumin using dissolvable microneedle arrays[J]. Acta Biomater，2022，149：198-212.
[27] PAN D Y，LIU W X，ZHU S B，et al. Potential of different cells-derived exosomal microRNA cargos for treating spinal cord injury[J]. J Orthop Translat，2021，31：33-40.
[28] HAN M，YANG H R，LU X D，et al. Three-dimensional-cultured MSC-derived exosome-hydrogel hybrid microneedle array patch for spinal cord repair[J]. Nano Lett，2022，22(15)：6391-6401.
[29] EKE G，MANGIR N，HASIRCI N，et al. Development of a UV crosslinked biodegradable hydrogel containing adipose derived stem cells to promote vascularization for skin wounds and tissue engineering[J]. Biomaterials，2017，129：188-198.
[30] YUAN M，LIU K，JIANG T，et al. GelMA/PEGDA microneedles patch loaded with HUVECs-derived exosomes and tazarotene promote diabetic wound healing[J]. J Nanobiotechnology，2022，20(1)：147.
[31] GOMES T F，SOARES R O. Aktuelle übersicht zur androgenetischen alopezie bei kindern und jugendlichen[J]. J Dtsch Dermatol Ges，2023，21(1)：19-26.
GOMES T F，SOARES R O. Current overview of androgenetic alopecia in children and adolescents[J]. J Dtsch Dermatol Ges，2023，21(1)：19-26.
[32] YANG G，CHEN Q，WEN D，et al. A therapeutic microneedle patch made from hair-derived keratin for promoting hair regrowth[J]. ACS Nano，2019，13(4)：4354-4360.
[33] YUAN J P，YANG H，LIU C X，et al. Microneedle patch loaded with exosomes containing microRNA-29b prevents cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. Adv Healthc Mater，2023，12(13)：e2202959.
[34] SONG K C，HAO Y M，TAN X C，et al. Microneedle-mediated delivery of ziconotide-loaded liposomes fused with exosomes for analgesia[J]. J Control Release，2023，356：448-462.
[35] 邢昊楠，陆梅，刘瑛琪，等. 基于外泌体的抗肿瘤药物靶向递送的研究进展[J]. 药学学报，2022，57(1)：150-158，277.
XING H N，LU M，LIU Y Q，et al. Research progress of exosomes based targeted delivery of antitumor drugs[J]. Acta Pharm Sin，2022，57(1)：150-158，277.
[36] ZHANG Y，BI J Y，HUANG J Y，et al. Exosome：a review of its classification，isolation techniques，storage，diagnostic and targeted therapy applications[J]. Int J Nanomedicine，2020，15：6917-6934.
[37] 朱卫丰，王雅琦，吴文婷，等. 中药穴位贴敷的现代研究进展[J]. 中国中药杂志，2023，48(3)：579-587.
ZHU W F，WANG Y Q，WU W T，et al. Modern research progress in external application of traditional Chinese medicine to acupoints[J]. China J Chin Mater Med，2023，48(3)：579-587.
[38] CHANG H，CHEW S W T，ZHENG M J，et al. Cryomicroneedles for transdermal cell delivery[J]. Nat Biomed Eng，2021，5(9)：1008-1018.

（收稿日期：2023-12-10　修回日期：2024-05-19）
（编辑：胡晓霖）