

## · 综述 ·

## 微针递送系统在口腔疾病治疗中的应用研究进展

孔晓雯<sup>1</sup>, 王爽<sup>2</sup>, 曹洁<sup>3</sup>

(青岛大学, 山东 青岛 266021 1 口腔医学院; 2 基础医学院; 3 药学院)

**[摘要]** 微针(MN)是一种经皮给药装置,可以突破口腔黏膜屏障递送药物,具有安全、无痛、微创和高效的特点。本文就 MN 的种类及其在口腔疾病(例如口腔黏膜潜在恶性疾病、复发性阿弗他溃疡和口腔癌)中应用的最新进展进行综述,并探讨其应用的局限性及未来的发展方向,以期为 MN 在口腔疾病中的临床应用提供新的思路 and 方向。

**[关键词]** 口腔疾病;微针;生物相容性材料;投药;皮肤;药物载体;综述

**[中图分类号]** R781.9;R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-5532(2024)04-0619-04

**doi:**10.11712/jms.2096-5532.2024.60.140

**[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]**



**[网络出版]** <https://link.cnki.net/urlid/37.1517.R.20240930.1518.003>;

2024-10-08 08:28:07

**Research advances in microneedle delivery systems for the treatment of oral diseases** KONG Xiaowen, WANG Shuang, CAO Jie  
(School of Stomatology, Qingdao University, Qingdao 266021, China)

**[Abstract]** Microneedle (MN) is a type of device for transdermal drug delivery that can penetrate the oral mucosal barrier to deliver drugs, with the features of good safety, painlessness, minimal invasiveness, and efficient administration. The article reviews the types of MN and the latest advances in their application in oral diseases, such as potential malignant diseases of oral mucosa, recurrent aphthous ulcers, and oral cancer, as well as their limitations and the directions for future development, in order to provide new ideas and directions for the clinical application of MN in oral diseases.

**[Key words]** mouth diseases; microneedle; biocompatible materials; administration, cutaneous; drug carriers; review

目前,各种经皮给药系统是口服和注射给药的重要替代方式<sup>[1]</sup>。微针(MN)系统中的针体通常能够穿透黏膜屏障而不接触神经末梢,从而实现深层给药<sup>[2-3]</sup>。近年来,MN 因其微创性、商业可行性和临床便利性而得到广泛认可<sup>[4]</sup>。与传统的口腔黏膜给药相比,MN 给药还能避免胃肠道酶代谢和肝脏首过效应,从而提高药物的生物利用度。然而,临床上尚未开发出令人满意的穿透口腔黏膜天然物理化学屏障的给药策略,目前也缺乏对 MN 在口腔疾病临床治疗中进展和挑战的全面总结。鉴于此,本文综述 MN 系统的分类设计及其在口腔疾病治疗领域的应用现状,包括局麻药物递送以及口腔黏膜潜在恶性疾病(OPMDs)、复发性阿弗他溃疡(RAU)和口腔癌治疗等,并探讨其应用的局限性和未来的发展方向,以期为 MN 在口腔疾病中的临床应用提供新的思路 and 方向。

## 1 MN 的类型

根据制备材料和工艺的不同,MN 可分为固体 MN、涂层 MN、空心 MN、多孔 MN、可溶性 MN 和水凝胶 MN 等。每种类型都有其独特的优缺点。

### 1.1 固体 MN

固体 MN 由金属、硅和光刻胶等无孔或无通道的坚固

材料组成,通常不携带药物,用于物理穿透皮肤并形成暂时性微通道,以促进药物溶液在敷料内的被动扩散<sup>[5]</sup>。固体 MN 可根据不同的局部条件进行个性化设计,从而灵活控制 MN 的形状和密度<sup>[6]</sup>。然而,由于固体 MN 拔出后微通道的动态愈合,给药剂量往往难以精确控制。此外,固体 MN 的组织相容性较差,存在针头断裂和针尖滞留等潜在问题,可能导致局部组织损伤等并发症。

### 1.2 涂层 MN

涂层 MN 是一种具有外部药物涂层的固体 MN,具有尖锐的固体核心结构,其表面覆盖水溶性药物或生物传感物质<sup>[7]</sup>。涂层 MN 可用于高效分子的快速皮内递送、疫苗接种、生物传感和皮下肿瘤治疗等。然而,由于表面积有限,涂层 MN 需要通过涂层、喷涂或其他涂层技术才能达到理想的药物负载量。

### 1.3 空心 MN

空心 MN 的典型特征是其尖端存在微小的预制孔,以支持微量药物溶液通过微通道持续流入组织<sup>[8]</sup>。与固体 MN 和涂层 MN 相比,空心 MN 具备更高的载药量和更好的稳定性,可用于递送化学物质、蛋白质、疫苗和寡核苷酸等<sup>[9]</sup>。然而,空心 MN 的制备需要高精度,而且在给药过程中皮肤组织很容易堵塞空心 MN。因此,空心 MN 的临床应用仍存在局限性。

### 1.4 多孔 MN

多孔 MN 表面和内部空间存在许多随机排列的孔,大量相互连接的孔隙产生毛细效应,有助于吸附药物或疫苗溶

**[收稿日期]** 2024-07-07; **[修订日期]** 2024-08-10

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(32171362)

**[第一作者]** 孔晓雯(2002-),女,在校本科生。

**[通信作者]** 曹洁(1985-),女,博士,教授,博士生导师。E-mail:caojie0829@qdu.edu.cn。

液用于体内递送,以及吸附间质皮肤液中的生物活性成分用于可穿戴设备和即时监测产品<sup>[10]</sup>。多孔 MN 主要应用于药物递送、间质液采集和疫苗输送等生物医学领域。

### 1.5 可溶性 MN

可溶性 MN 由携带药物的可溶性材料制备而成。这些针体具有足够的机械强度和良好的生物相容性,在穿透组织后无需移除,会自行溶解并释放出所含的活性药物成分。可溶性 MN 可通过微成型、液滴吹气、雾化喷雾、光聚合工艺和 3D 打印等技术加工制成,其中微成型是迄今为止最常见的可溶性 MN 制造技术<sup>[11-13]</sup>。可溶性 MN 是目前应用最广泛的,已被开发并应用于透皮给药、疫苗递送、局部麻醉、疾病诊断和癌症治疗等多个领域<sup>[14-15]</sup>。

### 1.6 水凝胶 MN

水凝胶 MN 由具有三维交联网络结构的亲水性聚合物基质构成。水凝胶 MN 具有生物相容性好和药物负载能力强等优点,可为蛋白质、肽和寡核苷酸等各种大分子药物提供载体。近年来,3D 打印技术<sup>[16]</sup>已逐渐应用于水凝胶 MN 的制造,快速制备具有足够强度和智能响应性的水凝胶 MN 已成为可能。

## 2 MN 在口腔疾病治疗中的应用

### 2.1 MN 在递送口腔局部麻醉药物中的应用

治疗口腔疾病通常需要局部麻醉,但传统的局麻药注射往往会给病人带来较大的不适。MN 能够克服传统方法存在的固有缺点(如疼痛、麻醉位置不准确、注射后肿胀和恢复慢等),从而提高病人的依从性。固体 MN 和可溶性 MN 在口腔局部麻醉中的应用均有报道。DALY 等<sup>[17]</sup>在一项临床试验中证实,与单纯使用利多卡因凝胶相比,固体 MN 贴片与利多卡因凝胶结合使用可显著减轻局部麻醉时针头插入组织的痛感。研究表明,可溶性 MN 贴片也可以设计成具有良好黏附能力和吸水性能的背衬层,能够克服口腔咀嚼肌收缩和伸展导致的贴片分离以及唾液的冲刷,同时快速溶解和释放药物<sup>[18]</sup>。

### 2.2 MN 在 OPMDs 治疗中的应用

OPMDs 是一系列具有癌变潜能的黏膜疾病,如口腔白斑(OLK)、口腔红斑、口腔扁平苔藓和口腔黏膜下纤维化(OSF)等。针对 OPMDs,目前有局部用药(如维生素 A、抗生素和类固醇)、激光、光动力疗法(PDT)以及手术切除等多种治疗策略<sup>[19]</sup>。在临床实践中,局部用药因其药物利用率高、无侵袭性等优势而被广泛使用。然而,唾液机械冲洗、酶解和上皮对药物渗透的限制也会对局部用药产生影响。针对这一问题,CHENG 等<sup>[20]</sup>开发了一种基于丝素/单宁酸表层和丝素下层的双层 MN,该双层 MN 可以穿透表皮到达固有层,有效地将皮质类固醇药物曲安奈德输送至病变部位,用于治疗 OSF。与其他商用贴片相比较,双层 MN 具有更强的湿黏附强度,显著改善了因口腔环境造成的持续给药性能差的问题。

近年来有相关文献报道,PDT 和光热疗法(PTT)为治

疗 OPMDs 的有效方法<sup>[21]</sup>。然而,在进行 PDT/PTT 时,通常会通过局部涂抹或注射的方式将光敏剂或光热剂涂抹或注射到 OPMDs 病变区域。涂抹给药通常需要隔离涂抹区域并适当抽吸以减少唾液冲刷<sup>[22]</sup>,而注射给药会导致光敏剂和光热剂分布不均。MN 透皮给药技术可减少光敏剂和光热剂的损失,并为深部病变提供无痛给药。朱婷婷等<sup>[23]</sup>设计了一种携带近红外光激发的介孔聚多巴胺纳米粒子的双层可溶性 MN,搭载塞来昔布和吲哚菁绿,在释放过程中同时具有 PDT/PTT 和抑制环氧化酶-2 活性的作用,显示出显著的抗 OLK 作用,并能防止 OLK 发展为口腔癌。因此,将 MN 的微创和深穿透能力与 PDT/PTT 相结合,有望成为治疗 OPMDs 的新选择。

### 2.3 MN 在 RAU 治疗中的应用

RAU 是一种影响全球 20% 人口的疼痛性口腔黏膜病。由于发生原因的复杂性,口腔溃疡目前尚无根治方法,常见的缓解措施是使用局部止痛药物。

针对 RAU 的 MN,目前的研究重点是基于 HA 设计的速释型可溶性 MN。SEON-WOO 等<sup>[24]</sup>设计了一种负载曲安奈德的可溶性 MN,使给药剂量增加了 42%。GUO 等<sup>[25]</sup>制备了一种基于 HA 的可溶性 MN 贴片,其中含有倍他米松磷酸钠和倍他米松二丙酸酯混合物,该贴片在进入黏膜 3 min 后将药物释放到溃疡基底,促进伤口愈合。除类固醇药物外,研究人员还设计了携带多种药物的 MN,以达到止痛和促进愈合的目的。WANG 等<sup>[26]</sup>利用 3D 打印技术构建了一种基于 HA 的 MN 贴片,该贴片携带醋酸地塞米松、维生素 C 和盐酸替卡因 3 种功能药物,具有抗炎、促进愈合和止痛作用。QU 等<sup>[27]</sup>制备了载有曲安奈德、白芨多糖和 HA 的介孔聚多巴胺纳米颗粒可溶性 MN,该 MN 具有协同抗炎和促进愈合的作用,可加速大鼠口腔溃疡的愈合。为了提高药物利用效率和针体的机械强度,很多研究人员采用两步铸造法制备 MN,将多种药物封装在 HA 针尖部,而基部不含药物<sup>[28-30]</sup>。ZENG 等<sup>[28]</sup>将地塞米松和碱性成纤维细胞生长因子封装在 HA 针尖部分,使其具有抗炎和促进血管生成的特性。YIN 等<sup>[30]</sup>将重组牛碱性成纤维细胞生长因子和氯化十六烷基吡啶加载在 HA 的针尖部位,以促进成纤维细胞生长和抗菌作用。这些 MN 针体确保了优异的机械强度,能够刺穿口腔黏膜层并迅速将药物释放到溃疡底部,从而促进了大鼠 RAU 模型口腔溃疡的愈合过程。除了药物递送,研究人员还开发了多功能复合贴片。例如,为了防止唾液的侵蚀作用,LI 等<sup>[29]</sup>采用两步浇铸法制备了一种负载倍他米松磷酸钠的复合 MN 贴片,其针体由载药的 HA 尖端和不载药的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)基部组成,背衬层则由聚乙烯醇(PVA)和乙基纤维素组成,具备黏附和防水功能。

由此可见,用于 RAU 的 MN 设计可实现微创和高效的局部给药,将负载的镇痛、抗炎、抗菌和促进生长药物直接输送至基底层或黏膜下层。同时,这种复合贴片还具有优异的抗菌、黏附和防水功能。因此,载药 MN 在治疗口腔 RAU 方面具有很大的临床应用潜力。

## 2.4 MN 在口腔癌治疗中的应用

口腔癌的早期症状并不明显,诊断往往滞后。但一旦发现,通常已进展至严重阶段,预后较差。研究表明,MN 可应用于口腔癌的早期诊断。KIM 等<sup>[31]</sup>开发了一种非常方便有效的可递送金纳米颗粒的可溶性 MN,通过增强光学相干断层扫描成像对口腔癌进行早期诊断。MN 在早期诊断中的应用主要依赖于间质液的提取、生物标志物的选择性捕获和诊断试剂的递送,可避免常规活检带来的肿瘤种植转移和感染风险。然而,目前还缺乏将 MN 应用于口腔癌早期诊断的研究。

MN 在口腔癌治疗方面具有广阔的前景,其将药物递送至口腔内肿瘤组织的可行性已得到证实。MA 等<sup>[32]</sup>利用负载阿霉素(DOX)的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒制备了一种涂层 MN,涂层在插入组织后溶解,可将 DOX 均匀有效地递送到局部肿瘤组织。此外,MATTA 等<sup>[33]</sup>设计了由羧甲基纤维素钠、海藻酸钠和 PEG 400 合成的负载 5-氟尿嘧啶(5-FU)的可溶性 MN,并通过在猪和大鼠口腔黏膜上的体内实验研究显示,贴片 30 min 之后,MN 的穿透深度达到 120  $\mu\text{m}$ ,5-FU 的局部浓度高达 330  $\mu\text{g/g}$ ,明显高于静脉注射的浓度。除了负载 DOX 和 5-FU 等常规化疗药物外,近年来,一些研究人员还设计了载有其他抗癌生物活性物质的可溶性 MN。例如,基于 HA 负载姜黄素类似物 AC17 的可溶性 MN 通过激活 FOXO3 信号,诱导人舌鳞癌细胞 CAL 27 周期停滞并抑制细胞增殖,从而抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长<sup>[34]</sup>。ZHAO 等<sup>[35]</sup>基于化学动力学疗法原理构建了一种肿瘤微环境反应性 MN,该 MN 是一种基于 PVA 负载四氧化三铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )纳米颗粒和维生素 C 的可溶性 MN,可消耗肿瘤微环境中过量的谷胱甘肽,并在原位产生大量  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,作用于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  诱导的 Fenton 反应,从而促进口腔鳞状细胞癌的治疗。

研究表明,具有 PDT 和 PTT 响应效能的 MN 可望实现精确有效的药物和光敏剂输送<sup>[36]</sup>。为了实现药物与 PDT/PTT 组合疗法,谢稀等<sup>[37]</sup>制备了携带姜黄素纳米药物和光热触发剂新卟啉菁绿的 HA 可溶性 MN。所有这些 MN 与 PDT/PTT 结合使用,都能有效抑制人口腔癌细胞的增殖,并显著减小荷瘤鼠的肿瘤体积。总之,经过对 MN 技术的深入探索,局部 MN 输送将成为口腔癌治疗最有前景的策略之一。

## 3 小结和展望

综上所述,多功能、高效 MN 在口腔黏膜中的广泛应用具有显著可行性,不仅可在简单无痛的条件下进行局部黏膜麻醉,还可通过改进递送制剂的种类治疗口腔黏膜的多种疾病,这对进一步的临床转化具有重要意义。虽然 MN 已显示出巨大的应用潜力,但其在口腔黏膜中的应用仍处于早期开发阶段。口腔黏膜给药系统的药代动力学仍面临一些挑战。MN 药物递送往往受到唾液冲刷敏感性的限制,导致药物难以保留在组织内。因此,未来的研究需要更好地了解扩

散屏障对 MN 在口腔内药物输送方面的影响。此外,由于咀嚼、笑和言语等功能需求,口腔黏膜通常处于运动状态,湿润的环境和频繁的摩擦对 MN 的附着能力构成了重大挑战。由于 MN 的质量控制标准尚未全面规范化,包括形状、机械强度、药物含量、释放性能和使用安全性等方面存在不确定性,MN 在使用过程中可能会面临各种风险和挑战。例如,需要全面评估药物剂量递送不准确或引发皮肤感染等风险,并制定解决方案,以确保临床应用的安全性和有效性得到充分保障。

## [参考文献]

- [1] CAFFAREL-SALVADOR E, KIM S, SOARES V, et al. A microneedle platform for buccal macromolecule delivery[J]. *Science Advances*, 2021,7(4):eabe2620.
- [2] LYU S, DONG Z F, XU X X, et al. Going below and beyond the surface: microneedle structure, materials, drugs, fabrication, and applications for wound healing and tissue regeneration[J]. *Bioactive Materials*, 2023,27:303-326.
- [3] MO R, ZHANG H, XU Y, et al. Transdermal drug delivery via microneedles to mediate wound microenvironment[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2023,195:114753.
- [4] RZHEVSKIY A S, SINGH T R R, DONNELLY R F, et al. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues[J]. *Journal of Controlled Release*, 2018,270:184-202.
- [5] VORA L K, MOFFATT K, TEKKO I A, et al. Microneedle array systems for long-acting drug delivery[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2021,159:44-76.
- [6] ISMAIL E, KAFADENK A, INCI G F. Xenon difluoride dry etching for the microfabrication of solid microneedles as a potential strategy in transdermal drug delivery[J]. *Small*, 2023,19(27):e2206510.
- [7] YANG J B, ZHANG H X, HU T L, et al. Recent advances of microneedles used towards stimuli-responsive drug delivery, disease theranostics, and bioinspired applications[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021,426:130561.
- [8] CÁRCAMO-MARTÍNEZ Á, MALLON B, DOMÍNGUEZ-ROBLES J, et al. Hollow microneedles: a perspective in biomedical applications[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021,599:120455.
- [9] 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]. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 2016,104:1-32.
- [10] GAO G Z, ZHANG L, LI Z P, et al. Porous microneedles for therapy and diagnosis: fabrication and challenges[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2023,9(1):85-105.
- [11] 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]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2014,86(2):200-211.
- [12] KIM J D, KIM M, YANG H, et al. Droplet-born air blowing; novel dissolving microneedle fabrication[J]. *Journal of Controlled Release*, 2013,170(3):430-436.
- [13] PERE C P P, ECONOMIDOU S N, LALL G, et al. 3D printed microneedles for insulin skin delivery[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018,544(2):425-432.
- [14] PACHECO C, BAIÃO A, DING T, et al. Recent advances in long-acting drug delivery systems for anticancer drug[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2023,194:114724.
- [15] NGUYEN H X, NGUYEN C N. Microneedle-mediated transdermal delivery of biopharmaceuticals [J]. *Pharmaceutics*, 2023,15(1):277.
- [16] BARNUM L, QUINT J, DERAKHSHANDEH H, et al. 3D-printed hydrogel-filled microneedle arrays [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2021,10(13):e2001922.
- [17] DALY S, CLAYDON N C A, NEWCOMBE R G, et al. Randomised controlled trial of a microneedle patch with a topical anaesthetic for relieving the pain of dental injections[J]. *Journal of Dentistry*, 2021,107:103617.
- [18] LI Q P, YU X Q, ZHENG X Y, et al. Rapid dissolution microneedle based on polyvinyl alcohol/chitosan for local oral anesthesia[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024,257(Pt 2):128629.
- [19] VOHRA F, AL-KHERAIF A A, QADRI T, et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2015,12(1):150-159.
- [20] CHENG X, YANG Y Q, LIAO Z W, et al. Drug-loaded mucoadhesive microneedle patch for the treatment of oral submucous fibrosis[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023,11:1251583.
- [21] SALEH W, TAGELDIN S, KHASHABA E, et al. Could photodynamic therapy be utilized as a treatment modality for oral lichen planus? [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2020,30:101677.
- [22] HESSE J, SCHMALFUSS A, KVAAL S I. Photodynamic therapy of oral lichen planus[J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2020,19(10):1271-1279.
- [23] 朱婷婷,郝源萍,王万春. 负载塞来昔布/吡哆胺的介孔聚多巴胺纳米颗粒联合双层可溶性微针治疗口腔白斑[C]//中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会,中华口腔医学会中西医结合专业委员会.中华口腔医学会第15次全国口腔黏膜病学学术大会暨第13次全国口腔中西医结合学术大会论文汇编, 2023.
- [24] SEON-WOO H S, KIM H J, ROH J Y, et al. Dissolving microneedle systems for the oral mucosal delivery of triamcinolone acetonide to treat aphthous stomatitis[J]. *Macromolecular Research*, 2019,27(3):282-289.
- [25] GUO X L, ZHU T T, YU X X, et al. Betamethasone-loaded dissolvable microneedle patch for oral ulcer treatment[J]. *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, 2023,222:113100.
- [26] WANG Y Q, SHENG A A, JIANG X R, et al. Multidrug dissolvable microneedle patch for the treatment of recurrent oral ulcer[J]. *Bio-Design and Manufacturing*, 2023,6(3):255-267.
- [27] QU X Y, GUO X L, ZHU T T, et al. Microneedle patches containing mesoporous polydopamine nanoparticles loaded with triamcinolone acetonide for the treatment of oral mucositis[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, 11: 1203709.
- [28] ZENG Y Y, GAO Y J, HE L M, et al. Multifunctional polysaccharide composited microneedle for oral ulcers healing[J]. *Materials Today Bio*, 2023,22:100782.
- [29] LI X J, LI Y, MENG Y, et al. Composite dissolvable microneedle patch for therapy of oral mucosal diseases[J]. *Biomaterials Advances*, 2022,139:213001.
- [30] YIN Z R, ZHANG X L, BAI Y, et al. Dissolvable and layered microneedles composed of hyaluronate/rbFGF/CPC effectively improve the treatment effect on recurrent aphthous ulcers[J]. *New Journal of Chemistry*, 2022,46(15):7279-7289.
- [31] KIM C S, AHN Y C, WILDER-SMITH P, et al. Efficient and facile delivery of gold nanoparticles in vivo using dissolvable microneedles for contrast-enhanced optical coherence tomography[J]. *Biomedical Optics Express*, 2010,1(1):106-113.
- [32] MA Y Z, BOESE S E, LUO Z, et al. Drug coated microneedles for minimally-invasive treatment of oral carcinomas: development and in vitro evaluation[J]. *Biomedical Microdevices*, 2015,17(2):44.
- [33] MATTA A, JANARDHANAM L S L, VENUGANTI V V K. Dissolvable layered microneedle patch containing 5-fluorouracil for localized treatment of oral carcinoma[J]. *Journal of Chemical Sciences*, 2023,135(2):23.
- [34] MA T Y, WANG X X, WANG Y Z, et al. Curcumin analogue AC17-loaded dissolvable microneedles activate FOXO3 and enhance localized drug delivery for oral squamous cell carcinoma treatment[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 661:124385.
- [35] ZHAO S Y, LI Y, CHENG B. A tumor microenvironment-responsive microneedle patch for chemodynamic therapy of oral squamous cell carcinoma[J]. *Nanoscale Advances*, 2023, 5 (22):6162-6169.
- [36] ZHI D T, YANG J, OHAGAN, et al. Photothermal therapy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2020,325:52-71.
- [37] 谢稀,单越,张旭,等. 携载姜黄素纳米粒和新吡哆胺的透明质酸微针能抑制人舌鳞癌细胞增殖[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022,51(5):585-593.