



透明质酸/聚乙烯醇聚合物微针的制备及性能表征

徐一涵,张坤义,舒超,丁新波,祝国成,刘涛

(浙江理工大学纺织科学与工程学院(国际丝绸学院),杭州 310018)

摘要:为探究透明质酸(Hyaluronic acid, HA)/聚乙烯醇(Polyvinyl alcohol, PVA)复合溶液用以制备聚合物微针(Microneedles, MNs)的可行性,通过微模法配制不同质量分数(6%、8%、10%和14%)的HA/PVA复合溶液,将其注入聚二甲基硅氧烷(PDMS)模具,以制备透明质酸/聚乙烯醇微针(HA/PVA MNs),探究不同HA/PVA复合溶液质量分数下HA/PVA MNs的微观形貌、溶胀行为、压缩性能及其体外皮肤刺入能力;在此基础上,以姜黄素(Curcumin, Cur)为药物实现HA/PVA MNs对姜黄素的可控释放,并采用平板计数法评估载药后HA/PVA MNs的抗菌性能。结果表明:随着HA/PVA复合溶液质量分数的不断升高,质量分数14%的HA/PVA微针(14HA/PVA MNs)的压缩应力可增加至0.77 N/针,其皮肤刺入率可达99%;随着磷酸盐缓冲液中姜黄素的不断释放,HA/PVA MNs的体外药物释放率随HA/PVA复合溶液质量分数的提高而呈现递减的趋势,释放行为遵循一阶动力学模型,其中6HA/PVA MNs的药物释放率最高,达81.48%;当HA/PVA MNs抗菌质量浓度为80 mg/mL时,HA/PVA MNs对金黄色葡萄球菌与大肠埃希菌的体外抗菌率分别为85.20%和68.50%。该研究为制备复合可溶性高聚物微针提供了新的方法和实验依据。

关键词: 聚合物微针;透明质酸;聚乙烯醇;抗菌性能;药物释放

中图分类号: TQ325;TQ320.63

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2026)07-0375-12

引文格式:徐一涵,张坤义,舒超,等.透明质酸/聚乙烯醇聚合物微针的制备及性能表征[J].浙江理工大学学报(自然科学),2026,55(4):375-386.

Reference Format: XU Yihan, ZHANG Kunyi, SHU Chao, et al. Preparation and performance characterization of hyaluronic acid/polyvinyl alcohol polymer microneedles[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2026, 55(4): 375-386.

Preparation and performance characterization of hyaluronic acid/polyvinyl alcohol polymer microneedles

XU Yihan, ZHANG Kunyi, SHU Chao, DING Xinbo, ZHU Guocheng, LIU Tao

(College of Textile Science and Engineering (International Institute of Silk), Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: To investigate the feasibility of preparing polymeric microneedles (MNs) from a composite solution of hyaluronic acid (HA)/polyvinyl alcohol (PVA), HA/PVA composite solutions with varying mass fractions (6%, 8%, 10%, and 14%) were prepared via a micro-moulding method. These solutions were injected into polydimethylsiloxane (PDMS) molds to fabricate hyaluronic acid/polyvinyl alcohol microneedles (HA/PVA MNs). The microstructure, swelling behaviour, compression properties, and in vitro skin penetration capability of HA/PVA MNs were investigated across these concentrations. Building upon this, curcumin (Cur) was employed as the drug to achieve controlled release from HA/PVA MNs, whilst the antimicrobial efficacy of drug-loaded HA/PVA MNs was evaluated using the plate count method. Results indicated that as the mass fraction of the HA/PVA composite solution increased, the

收稿日期: 2025-11-05 网络出版日期: 2026-03-30

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目(2023C1194);国家自然科学基金项目(31900964)

作者简介: 徐一涵(2001—),女,江苏南通人,硕士研究生,主要从事聚合物微针及生物材料方面的研究。

通信作者: 刘涛, E-mail: 39851007@qq.com

14% HA/PVA microneedles (14HA/PVA MNs) achieved a compressive stress of 0.77 N/needle with a skin penetration rate as high as 99%. With sustained curcumin release in phosphate-buffered saline, the in vitro drug release rate of HA/PVA MNs exhibited a decreasing trend with increasing mass fraction of the HA/PVA composite solution, with the release behaviour conforming to a first-order kinetic model. Specifically, the 6HA/PVA MNs demonstrated the highest drug release rate, reaching 81.48%. At an antimicrobial concentration of 80 mg/mL, the HA/PVA MNs exhibited in vitro antibacterial rates of 85.20% against *Staphylococcus aureus* and 68.50% against *Escherichia coli*. This study provides novel methodologies and experimental evidence for fabricating composite soluble polymer microneedles.

Key words: polymer microneedles; hyaluronic acid; polyvinyl alcohol; antibacterial performance; drug release

0 引言

各种意外事故导致的伤口常伴有细菌感染、剧烈疼痛和愈合延迟等问题,给患者带来身体创伤和精神上的不良影响。因此,伤口愈合在外科手术、创伤急救、战场救援等多领域引起广泛关注。微针(Microneedles, MNs)作为一种无痛微创给药的医疗器械,广泛应用于疫苗接种、血糖调控与皮肤治疗等领域^[1-4]。在伤口修复和局部治疗领域,微针刺入可在角质层创建微通道,显著提高了药物的渗透效率和生物利用率^[5-6]。然而,传统微针材料(如无机或金属微针)在使用后可能残留于皮肤内,引发继发性损伤及微生物感染等不良后果,给材料的生物安全性和组织相容性方面带来了挑战^[7-8]。因此,开发机械强度优异、生物安全性高、易于制备且功能高度集成的可生物降解微针贴片,克服现有 MNs 在伤口愈合应用中的局限,成为当前生物材料科学领域亟待解决的关键问题。

透明质酸(Hyaluronic acid, HA)作为一种线性阴离子多糖^[9],广泛分布于人体细胞外基质及真皮层中,与人体组织具有天然的亲和性。HA具有良好的保湿性、空间阻隔作用以及抗菌特性,是理想的微针基质材料^[10-11]。Oungeun等^[12]通过将多种不同氨基酸与HA共混制备微针,发现氨基酸的加入可有效改善单一HA微针的杨氏模量和穿刺能力。此外,水溶性合成高分子聚合物聚乙烯醇(Polyvinyl alcohol, PVA),依靠其分子间强大的氢键作用,展现出优异的机械性能,常被引入 MNs 体系以提供有效结构支撑;同时,PVA具有良好的生物可降解性与生物相容性,是一种环境友好的高分子材料,在药物控释系统、组织工程支架、伤口敷料、吸附剂和膜分离材料等领域展现出应用潜力^[13-15]。现有研究主要围绕一体式微针和两段式微针结构来实现HA与PVA的协同作用。Guo

等^[16]以光甘草定、泊洛沙姆188和质量分数为10%的HA制备针尖,以质量分数5%的PVA为背衬,制备可溶性微针,用于治疗皮肤瘢痕;Li等^[17]采用类似的针尖-背衬复合结构,以负载白藜芦醇胶束的HA材料为针尖,将PVA与庆大霉素复合作为基底,制备具有抗菌、抗炎和抗氧化作用的药物微针,用于促进糖尿病伤口创面愈合;Wang等^[18]开发了一种集成PVA/HA共混微针的比色生物传感平台,当PVA质量分数为13%时,该PVA/HA针贴片力学性能最佳。然而,目前涉及HA与PVA共混以制备复合微针的相关研究较少,尤其是在伤口愈合场景下,HA/PVA共混比例如何协同调控微针结构、机械性能、溶胀性能及药物的可控释放动力学,仍是亟待解决的关键问题。

为了进一步探究不同HA/PVA复合溶液质量分数对HA/PVA MNs的微针结构、机械性能、溶胀性能及药物的可控释放动力学的影响,本文采用微模法制备不同浓度的HA/PVA MNs,对HA/PVA MNs的微观形貌和结构进行表征,利用万能试验机来表征其压缩机械强度,并分别置于磷酸缓冲液、琼脂糖凝胶中分析其微针体内外溶胀性能;以姜黄素(Curcumin, Cur)为装载药物,分析其体外药物释放机制及释放动力学,并探讨载药后HA/PVA MNs的体外抗菌性能,以期可为可溶性HA/PVA MNs的设计制备及提升药物递送性能提供参考。

1 实验部分

1.1 原料与试剂

透明质酸(HA,相对分子量80万~150万),琼脂糖(生物技术级),聚乙烯醇1799型(PVA,醇解度98%~99%),姜黄素(Cur,98%),0.4%台盼蓝染色液(分析纯),以上均购自上海麦克林生化科技有限公

司;磷酸盐缓冲盐水(PBS,pH 值 7.4),实验室自制;无水乙醇(EtOH,95%),购自杭州高晶精细化工有限公司;吐温 80(Tween 80,药用级),购自上海阿拉丁生化科技有限公司;甲醇(Methanol),购自杭州高晶精细化工有限公司;聚二甲基硅氧烷模具(PDMS),购自河南微纳奔腾生物技术有限公司;大肠埃希菌(*E. coli*)和金黄色葡萄杆菌(*S. aureus*),购自上海保藏生物技术有限公司;猪皮,购自农贸市场。

1.2 实验设备

Ultra55 场发射扫描电子显微镜(德国 Carl Zeiss 公司)、TG16-WS 台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器有限公司)、S82-1 磁力搅拌器(上海志威电器有限公司)、SN-DF-101S 集热式磁力搅拌器(上海尚普仪器有限公司)、FA1004 电子分析天平(宁波市鄞州华丰仪器厂)、iS50 傅里叶红外光谱仪(美国 Thermo Electron 公司)、5493 Micro Tester 万能试验机(美国 Instron 公司)、DZF-6020 真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)、UV-2600 紫外分光光度计(上海菁华科技仪器有限公司)、DHP-9082 电热恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司)、PHS-25 pH 计(上海仪电科学仪器股份有限公司)、SW-CJ-2D 净化工作台(上海叶拓科技有限公司)和 THZ-100 恒温培养摇床(上海一恒科学仪器有限公司)。

1.3 微针制备方法

首先向 10 mL 去离子水中加入 0.6 g PVA 颗粒,置于 45 °C 水浴锅中,搅拌 30 min 后将温度升至 90 °C,继续搅拌 2 h 使其充分溶解;另称取 0.6 g HA 溶解于 10 mL 去离子水中,经充分搅拌至完全溶解,将上述 PVA 和 HA 溶液按体积比 1:1 混合,制备得到 HA/PVA 复合溶液,标记为 6HA/PVA。同样地,分别称取 0.8、1.0 g 和 1.4 g HA 与上述 PVA 溶液以 1:1 的体积比复合制备溶液,并依次标记为 8HA/PVA、10HA/PVA 和 14HA/PVA 复合溶液。

采用微模法制备不同复合溶液浓度的 HA/PVA MNs,具体流程如图 1 所示。取 200 μ L 复合溶液注入 PDMS 模具凹槽中,为确保溶液充分填充模具凹槽,将注入溶液的模具置于离心机中,并以 8000 r/min 转速离心 10 min;随后转移至真空烘箱,反复抽真空 3~5 次直至无气泡产生,于室温下干燥 12 h 脱模,获得 HA/PVA MNs。根据上述不同 HA/PVA 复合溶液质量分数(6%、8%、10%、14%)所制备的 HA/PVA MNs,分别命名为 6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs。PDMS 模具参数如下:针型为圆锥形,针长 1200 μ m,底面直径 1 mm \times 1 mm,针尖间距 850 μ m,阵列规格 10 \times 10。

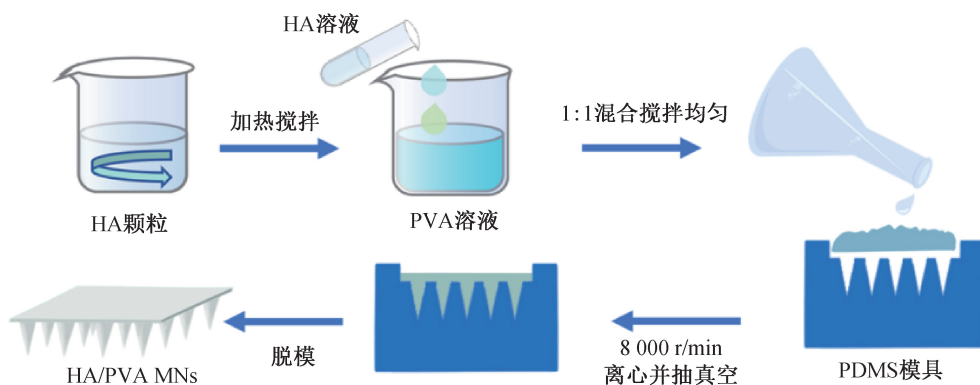


图 1 HA/PVA MNs 的制备流程图

1.4 测试与表征

1.4.1 HA/PVA MNs 的表征

将脱模后的不同浓度 HA/PVA MNs 置于电镜台上镀金处理,采用场发射扫描显微镜观察其样品表面形貌;使用 Image J 图像分析软件分析样品的针体长度、针尖间距及基底尺寸。采用傅里叶红外光谱仪对 HA/PVA MNs、HA MNs 以及 PVA Ms 的分子结构进行检测分析。

1.4.2 HA/PVA MNs 溶胀性能测试

为评估 HA/PVA MNs 的溶胀性能,测定 6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 的初始质量并记录,并将上述样品完全浸没于 37 °C 的 PBS 缓冲液中,分别于 1、3、6、10、15 min 和 20 min 取出,吸干表面残留 PBS 缓冲液后,立即称量并记录数据。按照上述步骤每组实验重复 3 次,获取不同时间点下 HA/PVA

MNs的质量变化数据,计算溶胀率。溶胀率依据式(1)计算:

$$S/\% = \frac{W_f - W_i}{W_i} \times 100 \quad (1)$$

其中: S 为溶胀率,%; W_f 为 HA/PVA MNs 浸没 PBS 溶液后的质量, g; W_i 为 HA/PVA MNs 的初始质量, g。

为模拟 HA/PVA MNs 的体内溶胀环境,按上述同样步骤将 6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 分别刺入 37 °C 的琼脂糖中,于 1、5、10 min 和 15 min 取出,同样按式(1)计算溶胀率,并同步观察并记录 HA/PVA MNs 的形貌变化。

1.4.3 HA/PVA MNs 压缩测试

将裁切后基底平整的 10×10 HA/PVA MNs 置于万能试验机工作平台,确保针尖轴向朝上,设定最大载荷为 50 N,试验机压头以 0.05 mm/s 的速率垂直向下移动;压缩传感器在压头与针尖接触瞬间触发数据采集,并自动采集载荷数据并绘制力位移曲线。

1.4.4 HA/PVA MNs 体外皮肤刺入能力

采用无水乙醇彻底清洁脱毛后的离体猪皮表面,去除残留水分及杂质;将负载台盼蓝染色液的 HA/PVA MNs 垂直刺入猪皮表面,用大拇指持续按压 5 min;最后揭去 HA/PVA MNs,清除猪皮表面染色液,观察皮肤表面刺入痕迹,记录并统计分析被染色针孔的数量及分布情况。具体方法参考文献[19],评估其体外皮肤刺入能力。

1.4.5 HA/PVA MNs 刺激皮肤恢复性能

取离体猪皮样品水平放置于洁净平台,将 HA/PVA MNs 垂直置于猪皮表面后,用大拇指垂直按压 15 min,分别在 0、1、5、20 min 和 40 min 时间点,记录皮肤针孔的恢复情况。

1.4.6 HA/PVA MNs 体外药物释放性能

首先向 30 mL 甲醇溶液加入 3 mg Cur,待其充分溶解,配制质量浓度为 100 μg/mL Cur 的甲酵母液;将配置好的母液进行梯度稀释,得到梯度浓度为 5.0、4.5、4.0、3.5、3.0、2.5、2.0、1.5、1.0 mg/mL 和 0.5 mg/mL 的 Cur 甲醇溶液。在 425 nm 波长下,用紫外分光光度计测定每个浓度对应的 Cur 甲醇溶液吸光度,并绘制标准曲线。

在 HA/PVA 复合溶液中加入 1 mL 吐温 80 作为助溶剂,分别配制 Cur 质量浓度为 0.05 mg/mL 的 6%、8%、10% 及 14% HA/PVA 复合溶液;将上述复合溶液分别浇注于 PDMS 模具中,以 8000 r/min 高

速离心 10 min,使复合溶液充分填充至模具针尖。最后将模具转移至真空烘箱中,反复抽真空 3~5 次以去除体系内气泡,在室温下放置 12 h 待其干燥^[20],即得 Cur HA/PVA MNs。

将上述制备的 Cur HA/PVA MNs 置于扩散池中进行体外药物释放评估。首先将 Parafilm[®] 封口膜固定于扩散池瓶口,再将 Cur HA/PVA MNs 按压在 Parafilm[®] 封口膜上,并确保针体近乎完全穿透封口膜;随后将扩散池置于 37 °C,300 r/min 转速的水浴锅中持续搅拌;向扩散池的受体室中注入 8 mL PBS 缓冲液,使 Cur HA/PVA MNs 完全接触到 PBS 缓冲液;最后在 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 h 以及 24 h 用移液管吸取 1 mL 液体,为确保 PBS 缓冲液体积恒定每次取样后立即补充 1 mL PBS 缓冲液。采用紫外分光光度计测定其吸光度,根据标准曲线计算 Cur 的释放浓度及释放量。以实验终点 Cur HA/PVA MNs 中药物的完全释放量为参照,考察不同时间点药物的累计释放百分比,评价其体外释药行为^[21]。药物累计释放率按式(2)计算:

$$CRP/\% = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i + C_n V_0}{m_0} \times 100 \quad (2)$$

其中: i 为预设时间间隔,取值范围为 1~ $n-1$; C_i 表示每次取出溶液中的药物浓度, mg/mL; V_i 表示每次取出溶液的体积,该体积为 1 mL; C_n 表示特定时间点溶液中的药物浓度, mg/mL; V_0 表示释放溶液的总体积, mL; m_0 表示整个系统中的药物总量, mg。

1.4.7 HA/PVA MNs 的体外抗菌性能

采用平板计数法评估负载 Cur HA/PVA MNs 对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的抑制效果,具体步骤如下:采用无菌接种将 2 种菌种接种于琼脂平板基,置于 37 °C 恒温箱内孵育 24 h;随后挑取直径约为 1 cm 的单菌落,接种至 20 mL 的恒温摇床培养振荡 24 h;采用 PBS 缓冲液对初始细菌悬浮液进行梯度稀释,将最终菌液浓度调至 10⁵ 个/mL;将 80 mg 不同类型 Cur HA/PVA MNs 分别加入含菌液的试管内,37 °C、150 r/min 条件下的恒温培养摇床恒温振荡培养过夜;随后取 100 μL 不同类型 Cur HA/PVA MNs 的菌液混合物,使用无菌涂布器将其均匀涂布在琼脂平板表面,置于恒温培养摇床中培养 24 h;记录平板上形成的菌落数量,抗菌率按式(3)计算:

$$R/\% = \frac{C_c - T_s}{C_c} \times 100 \quad (3)$$

其中: R 为抗菌率,%; C_0 为空白组中平板菌落的数量,个; T_s 为含 HA/PVA MNs 的平板菌落的数量,个。

2 结果与讨论

2.1 HA/PVA MNs 的形貌分析

2.1.1 HA/PVA MNs 的形貌分析

图 2 为所制备的 8HA/PVA MNs 的光学数码照片,从图中可以看出:采用微模法制备形成规整有序的 10×10 微针阵列,每个微针为圆锥形,且与

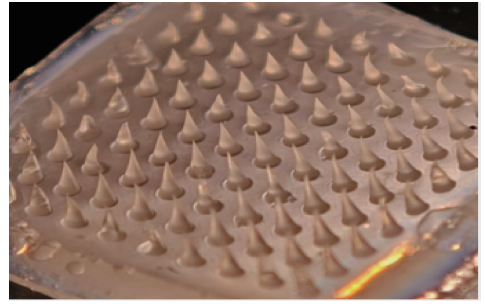
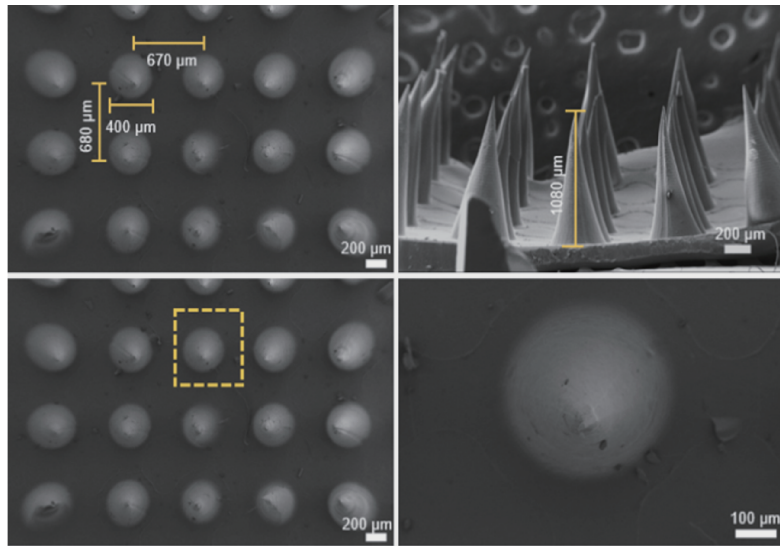
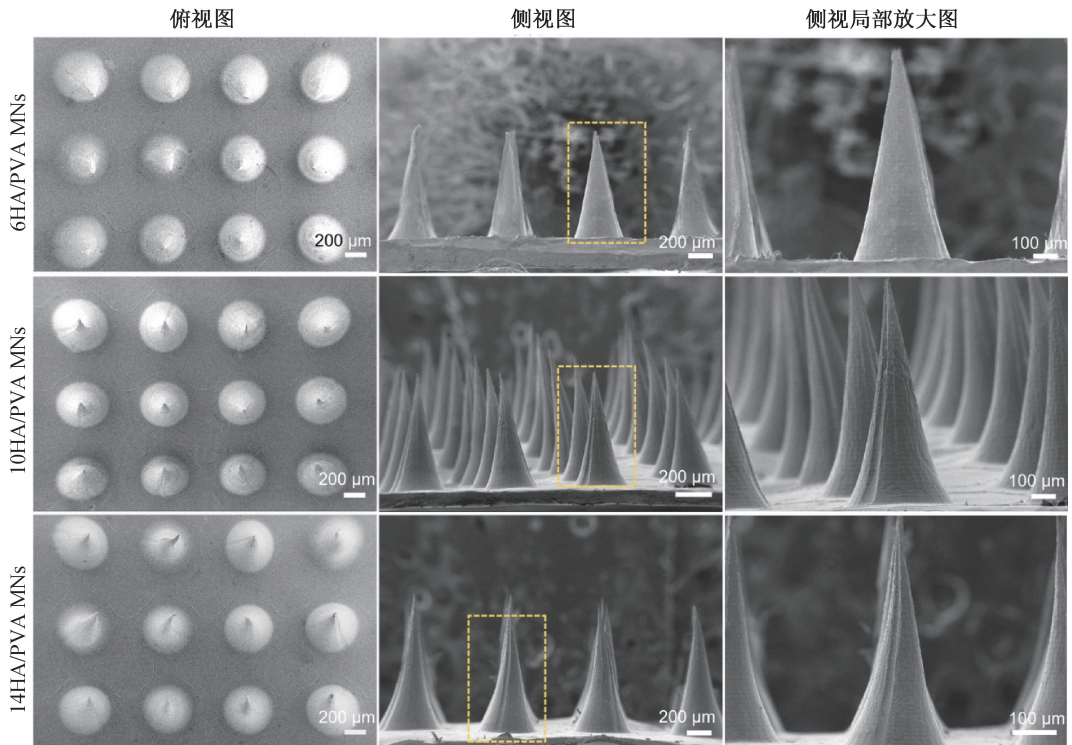


图 2 8HA/PVA MNs 光学数码照片



(a) 8HA/PVA MNs



(b) 6HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs、14HA/PVA MNs

图 3 8HA/PVA MNs、6HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs、14HA/PVA MNs 的 SEM 图

PDMS 模具互补。图 3 为不同质量浓度 HA/PVA MNs 的扫描电镜图,从图中可以看出:经脱模后的 8HA/PVA MNs 实际高度约为 $1080\ \mu\text{m}$,基底宽度约为 $400\ \mu\text{m}$,横向相邻 2 针的中心间距为 $670\ \mu\text{m}$,纵向相邻两针的中心间距为 $680\ \mu\text{m}$,合理的针间距与针高保证微针阵列在应用时具有足够的穿刺能力;不同质量浓度的 HA/PVA MNs 内部结构无孔隙及气泡形成,通过微模法借助 PDMS 模板制备的 HA/PVA MNs 均具有圆锥形结构,针尖表面光滑且排列规整。

2.1.2 HA/PVA MNs 的红外光谱图

图 4 为 HA MNs、PVA MNs 和 8HA/PVA MNs 的傅里叶变换红外光谱图。从图 4 可以看出: $3245\ \text{cm}^{-1}$ 对应 PVA 分子链中的一 OH 伸缩振动特征峰, $1082\ \text{cm}^{-1}$ 处是 C—O 键的伸缩振动峰; $1608\ \text{cm}^{-1}$ 对应 HA 的 C=O 伸缩振动(酰胺 I 带), $1150\ \text{cm}^{-1}$ 则对应 HA 的 C—O 伸缩振动和—OH 的伸缩振动峰。由于 HA 和 PVA 分子链含大量羟基(—OH),二者混合后,HA 的—OH 与 PVA 的—OH 可形成分子间氢键,且在 8HA/PVA MNs 红外光谱图中可以看出 $3245\ \text{cm}^{-1}$ 红移至 $3255\ \text{cm}^{-1}$,同时峰宽变窄。表明 HA 与 PVA 之间存在氢键作用,PVA 与 HA 已成功复合。

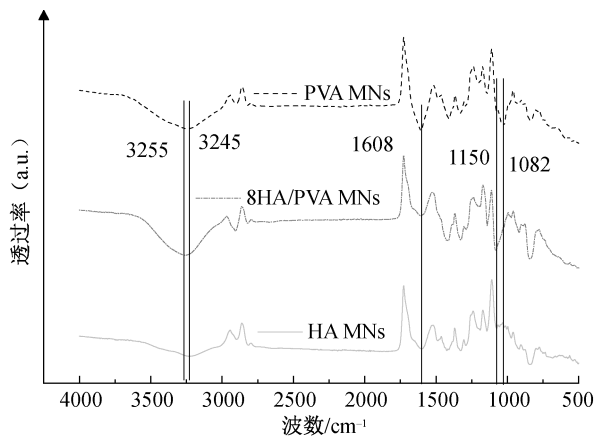


图 4 HA MNs、PVA MNs 和 8HA/PVA MNs 的傅里叶红外光谱图

2.2 HA/PVA MNs 的溶胀性能

图 5 为不同质量浓度 HA/PVA MNs 的体外溶胀率曲线。已有研究表明溶胀速率会直接影响药物从基质向周围环境的扩散效率^[21-23],因此 HA/PVA MNs 溶胀行为的差异将直接影响其经皮给药的效果。从图 5 中可以看出,4 种 HA/PVA MNs 在前 10 min 内容胀率较大,且 HA/PVA MNs 质量浓度越高,微针的溶胀速率越低,随后溶胀速率逐渐

减弱。当溶胀 20 min 时,6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 的溶胀率分别达到 1299.9%、1290.6%、1028.9% 和 781.5%。HA/PVA MNs 质量比初始状态至少溶胀 7 倍,表明 HA/PVA MNs 具有优异的体外溶胀性能。

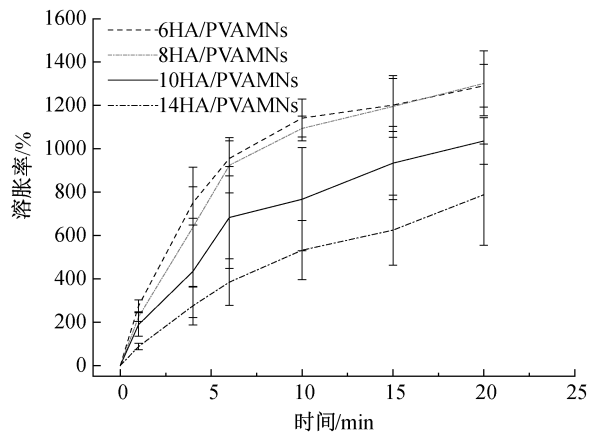


图 5 HA/PVA MNs 体外溶胀率曲线

图 6 为不同质量浓度 HA/PVA MNs 的体内溶胀率柱状图。图 6 显示:20 min 后,6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 的溶胀率分别达到 247.9%、263.0%、207.3% 和 194.0%,这是因为各质量浓度的 HA/PVA MNs 遇到琼脂糖时体积均不断增加,并逐渐产生溶胀现象,溶胀速率较快,8HA/PVA MNs 溶胀性能最高。

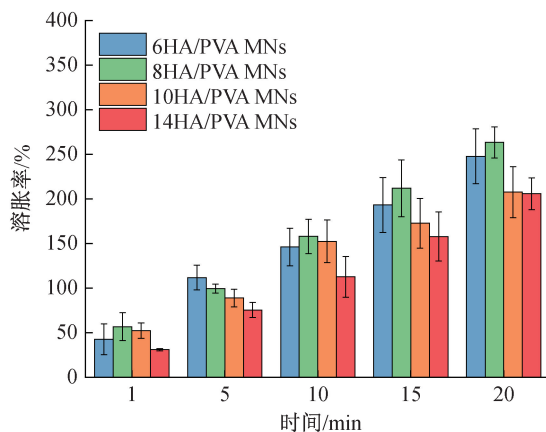


图 6 HA/PVA MNs 体内溶胀率柱状图

图 7 为 10HA/PVA MNs 置于琼脂糖中 20 min 内的形貌变化照片。从图 7 可以看出,10HA/PVA MNs 在前 5 min 保持着结构完整性并具有圆锥形形态,随着时间延长至 15 min,开始出现溶解现象,表明 HA/PVA MNs 具有优异的体内溶胀性能,为后期装载药物及其释放提供实验支撑。

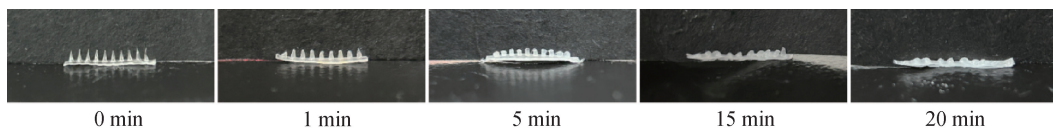


图 7 10HA/PVA MNs 置于琼脂糖中 20 min 内容胀形貌变化照片

2.3 HA/PVA MNs 的压缩测试

图 8 为不同质量浓度 HA/PVA MNs 的应力-应变曲线,从图中可以看出:当压缩位移处于 0~0.6 mm 范围内时,HA/PVA MNs 的应力-应变曲线表现出平滑且连续的变化趋势;当针体压缩位移至 0.6 mm 时,6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 的压缩应力分别为 0.21、0.32、0.71 N/针和 0.77 N/针。已有研究表明皮肤穿刺需要至少 0.1 N/针的刺入力^[21],因此以上 4 组 HA/PVA MNs 均满足皮肤穿刺需求。

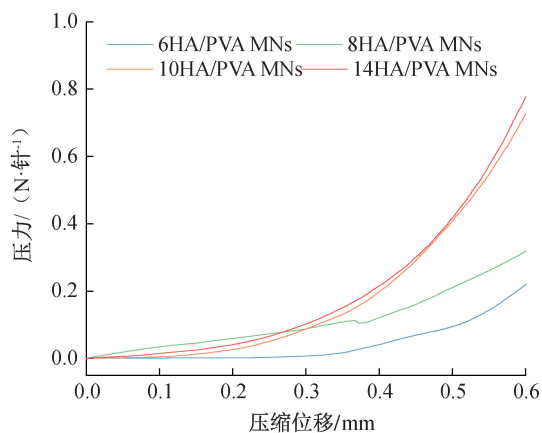


图 8 HA/PVA MNs 的应力-应变曲线

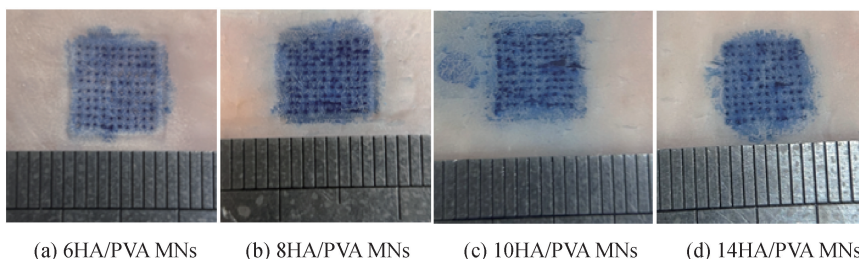


图 10 HA/PVA MNs 皮肤刺入照片

图 11 为不同浓度 HA/PVA MNs 的皮肤刺入率柱状图,结果显示各质量浓度的 HA/PVA MNs 穿刺率均超过 80%,其中:8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 穿刺率较为优异;6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 的有效穿刺数量分别为 82、98、99 和 97 根。结果表明 HA/PVA MNs 可成功刺入猪表皮组织,整体具备较高的皮肤刺入率。

图 9 为 8HA/PVA MNs 压缩测试变化前后对比照片,8HA/PVA MNs 受压缩弯曲而未断裂,说明 PVA 赋予的韧性与 HA 提供的硬度达到良好的平衡^[24]。这一特征证实 HA/PVA MNs 具备优异的机械性能,其良好的韧性可保障微针在穿刺角质层过程中的结构完整性。

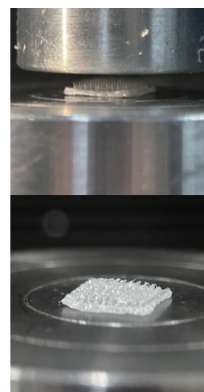


图 9 8HA/PVA MNs 压缩测试变化前后对比照片

2.4 HA/PVA MNs 体外皮肤刺入能力

图 10 为 HA/PVA MNs 皮肤刺入照片,从图 10 可以看出:当 HA/PVA MNs 成功穿透皮肤表面时,组织表层呈现出规则排列的蓝色微孔阵列,表明 HA/PVA MNs 具备足够的机械性能,可有效突破皮肤角质层屏障。

2.5 HA/PVA MNs 刺激皮肤恢复性能

图 12 为 HA/PVA MNs 刺激皮肤恢复照片,从图中可以看出:在按压 5 min 后各质量浓度的 HA/PVA MNs 的按压痕迹均逐渐减弱;20 min 后,HA/PVA MNs 按压的伤口处几乎恢复为初始状态;40 min 时,有按压痕迹的猪皮区域已经恢复至原始状态,仅有少部分印迹未消除,且整个过程没有明显不适和炎症反应^[25]。上述结果表明,HA/PVA MNs 穿刺对皮肤损伤较小,安全性良好。

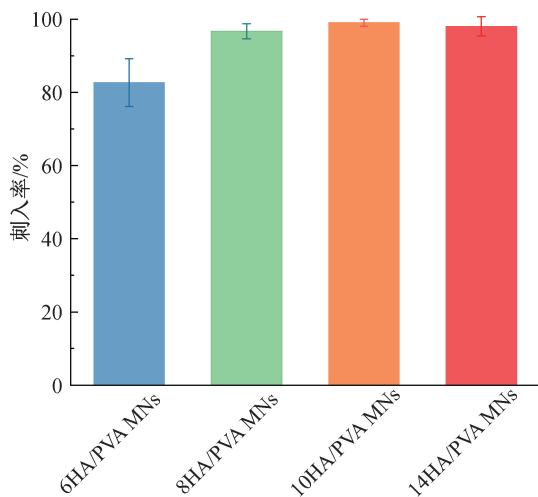


图 11 不同质量浓度的 HA/PVA MNs 皮肤刺入率柱状图

2.6 HA/PVA MNs 的药物释放性能

图 13(a)为 Cur 在 pH=7.4 的 PBS 缓冲液中的标准曲线,从图 13(a)可以看出 $R^2=0.99947$,已超过 R^2 的最低标准 0.99。图 13(b)为 Cur HA/PVA MNs 在 PBS 缓冲液中的体外药物释放曲线,释药过程持续监测 24 h。从图 13(b)可知在 4 种 Cur HA/PVA MNs 中,药物累计释放率按以下顺序递减:6HA/PVA MNs,8HA/PVA MNs,10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs,对应的药物累计释放率分别为 81.48%、74.36%、69.08% 和 48.20%。其中 6HA/PVA MNs 的药物释放存在明显突释阶段,8HA/PVA MNs,10HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 药物突释现象有所改善。前

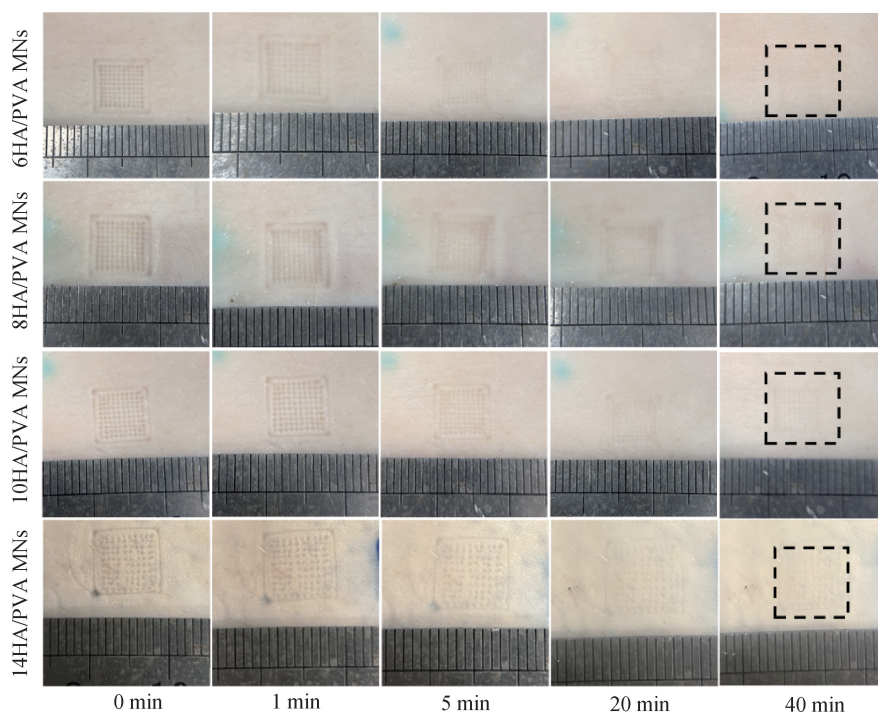


图 12 HA/PVA MNs 刺激皮肤恢复照片

期的快速药物释放现象归因于 PBS 缓冲液在 HA/PVA MNs 表面快速渗透形成孔结构以突破药物扩散屏障,另外 HA/PVA MNs 的溶解也加速了 Cur 药物的释放^[26],后期伴随着 HA/PVA MNs 的溶胀速率降低其药物释放也随之减少。

图 13(c)~(f)为 Cur HA/PVA MNs 的药物释放拟合曲线,本文采用 4 种常用的分子动力学模型,即零阶、一阶、Higuchi 和 Ritger-Peppas 模型^[27-28]。从表 1 可以看出:6HA/PVA MNs、8HA/PVA MNs、10HA/PVA MNs、14HA/PVA MNs 样品在零阶模型拟合下的决定系数分别为 $r^2=0.44785$ 、 $r^2=0.71361$ 、 $r^2=0.76542$ 以及 $r^2=0.72250$;而在

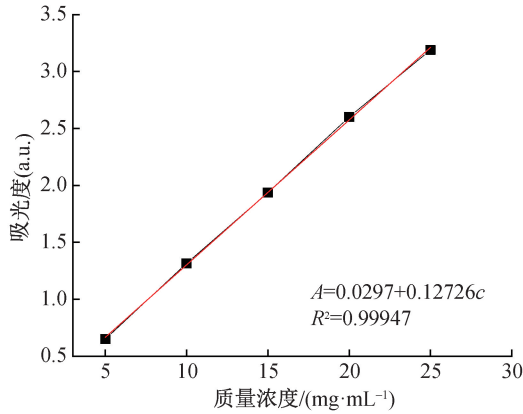
一阶模型下,不同 HA/PVA MNs 样品的决定系数分别为 $r^2=0.94022$ 、 $r^2=0.94522$ 、 $r^2=0.99320$ 以及 $r^2=0.98422$,在 4 个模型中一阶模型总体拟合程度最高。表明 Cur 在 HA/PVA MNs 的释放模式遵循一阶动力学,释放过程受药物浓度梯度主导,且释放速率随时间增加逐渐衰减。HA/PVA MNs 置于 PBS 缓冲液时,通过物理吸附药物分子^[29]随着 HA/PVA MNs 的持续溶胀逐渐溶解并向外扩散。

2.7 HA/PVA MNs 抗菌性能分析

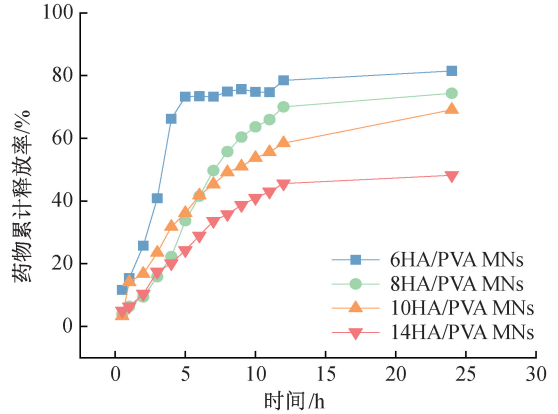
图 14 为负载 Cur 的不同质量浓度 HA/PVA MNs 置于大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌接触培养

后的平板菌落照片。从图 14 可以看出空白对照组琼脂平板中的大肠埃希菌以及金黄色葡萄球菌均生

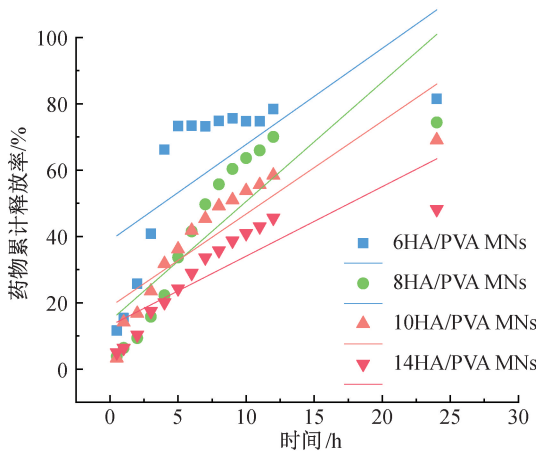
长良好;而两种菌液与 HA/PVA MNs 共培养后,琼脂平板上的菌落数量较空白对照组显著减少。



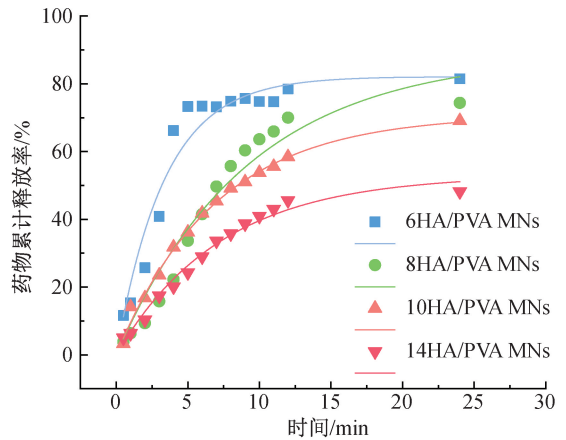
(a) Cur在pH=7.4的PBS缓冲液中的标准曲线



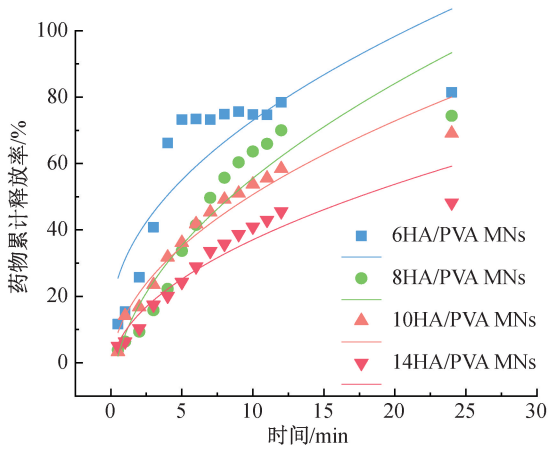
(b) HA/PVA MNs在PBS缓冲液中药物释放曲线



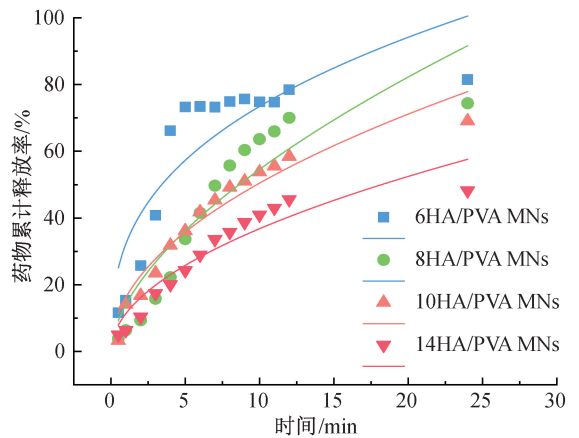
(c) 零阶模型



(d) 一阶模型



(e) Higuchi 模型



(f) Ritger-Peppas 模型

图 13 装载 Cur 的 HA/PVA MNs 在 PBS 缓冲液中的标准曲线、药物累计释放曲线和药物释放拟合曲线

表 1 基于不同模型的 HA/PVA MNs 样品释放数据的拟合结果

样品	零阶模型		一阶模型		Higuchi 模型		Ritger-Peppas 模型		
	K_0	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_{KP}	n	r^2
6HA/PVA MNs	2.89780	0.44785	0.29545	0.94022	11.81793	0.69877	32.18708	0.55827	0.75410
8HA/PVA MNs	3.59867	0.71361	0.10911	0.94522	13.35350	0.88249	13.97624	0.59156	0.85142
10HA/PVA MNs	2.79783	0.76452	0.14456	0.99320	12.86390	0.94207	16.10884	0.59572	0.93811
14HA/PVA MNs	2.09573	0.72250	0.13722	0.98422	13.35265	0.90584	11.32521	0.51172	0.89695

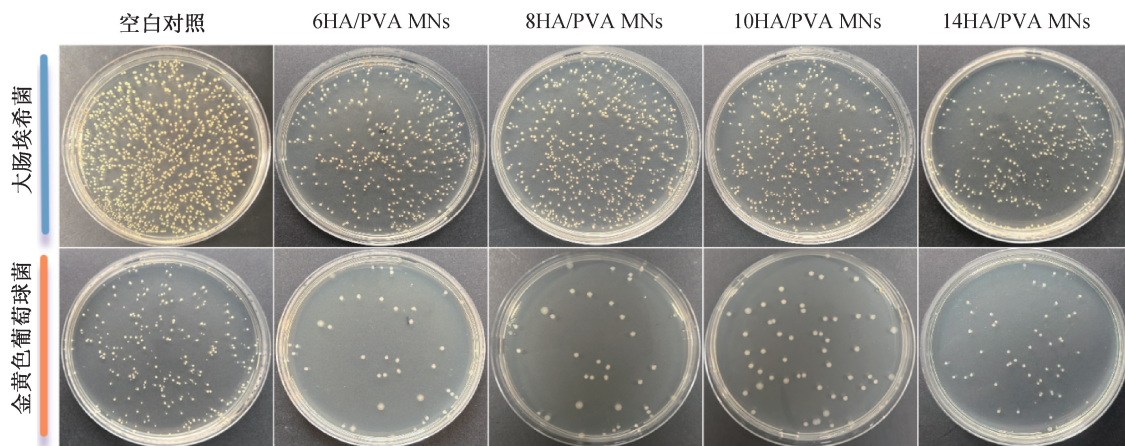
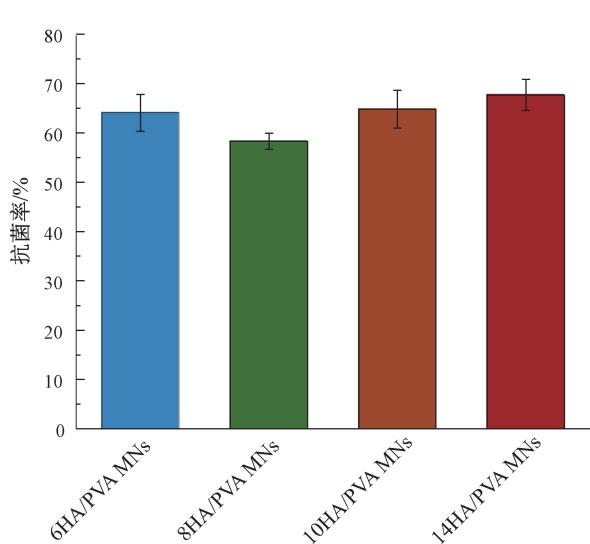


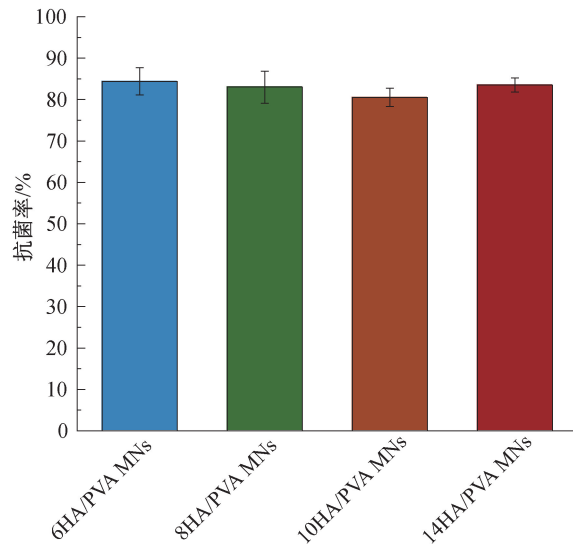
图 14 负载 Cur 的不同质量浓度 HA/PVA MNs 置于大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌接触培养后的平板菌落照片

图 15 为负载 Cur 的不同浓度 HA/PVA MNs 置于大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌共培养后的抗菌率柱状图。图 15 表明:当抗菌质量浓度在 80 mg/mL 时,HA/PVA MNs 对金黄色葡萄球菌的抗菌率最高达到 85.20%,对大肠埃希菌的抗菌率为 57.77%~68.50%,该质量浓度下负载 Cur HA/PVA MNs 对金黄色葡萄球菌表现出明显抗菌活性。Cur HA/PVA MNs 的抗菌作用主要为前期负

载 Cur 的 HA/PVA MNs 在培养液中溶解时,会伴随 Cur 的快速释放,该阶段所观察到的抗菌作用,源于 Cur 对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的抑制^[30];进入缓释阶段后,Cur 的药物释放速率逐渐降低,Cur HA/PVA MNs 中的透明质酸起到辅助抗菌的效果^[10]。通过实验评估不同实验组均表现出抗菌活性,其中 6HA/PVA MNs 和 14HA/PVA MNs 的抗菌性能较为优异。



(a) 大肠埃希菌



(b) 金黄色葡萄球菌

图 15 负载 Cur 的不同质量浓度 HA/PVA MNs 于大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌共培养后的抗菌率柱状图

3 结论

本文以 HA 和 PVA 为基础制备 HA/PVA MNs,系统研究其微观形貌及机械性能,并对其溶胀性能、药物释放能力、抗菌能力进行研究,主要结论如下:

a) 所制备的不同浓度 HA/PVA MNs 压缩强度均大于 0.1 N/针,可满足皮肤穿刺需求;其压缩强度

随着 HA/PVA 复合溶液浓度增加而提升,其中 14HA/PVA MNs 压缩应力最高可达 0.77 N/针。

b) HA/PVA MNs 的体内外溶胀率随 HA/PVA 复合溶液浓度增加而呈现降低趋势,6HA/PVA MNs 置于 PBS 缓冲液中的溶胀率最高,为 1299.9%;8HA/PVA MNs 置于琼脂糖中的溶胀率最高,达 263.0%。

c) 随着 HA/PVA 复合溶液浓度的升高,Cur

HA/PVA MNs 在 PBS 缓冲液中的药物累计释放率逐渐减少,其中 6HA/PVA MNs 的药物累计释放率达到 81.48%,前期 6 h 内药物快速释放;8HA/PVA MNs 和 10HA/PVA MNs 的药物累计释放率分别为 74.36%和 69.08%。

d) 负载 Cur 的 HA/PVA MNs 抗菌质量浓度为 80 mg/mL 时,对大肠埃希菌的抗菌率均超过 60%;负载 Cur 的 6HA/PVA MNs 对金黄色葡萄球菌的抗菌率最高,可达 85.20%。

本文以微模法制备了不同浓度的 HA/PVA 聚合物微针,并系统探究了该聚合物微针的形貌、理化性能,溶胀性能,压缩性能,可满足皮肤穿刺需求;载药后该微针可实现对药物的可控释放,且抗菌性能良好,有望进一步应用于皮肤创口修复等领域。

参考文献:

- [1] Zheng H, Liu N, Zhou T, et al. Rapidly dissolving and detachable microneedle loaded with antimicrobial peptides for acne vulgaris treatment[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2025, 13(46): 15077-15089.
- [2] Yang Y, Deng X, Chen Z H, et al. Dissolving cinnamaldehyde HA/PVA microneedles for the treatment of skin diseases caused by *Microsporum canis*[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2025, 107: 106841.
- [3] 曾志勇, 江国华, 刘天琦, 等. 聚合物微针药物经皮递送应用研究进展[J]. *高分子学报*, 2022, 53(8): 876-893.
- [4] 许斌. 基于血糖调控微针透皮给药的材料设计与应用[D]. 杭州:浙江理工大学, 2019: 1-15.
- [5] Zhang X X, Chen G P, Yu Y R, et al. Bioinspired adhesive and antibacterial microneedles for versatile transdermal drug delivery [J]. *Research*, 2020, 2020: 3672120.
- [6] Liu G S, Kong Y F, Wang Y S, et al. Microneedles for transdermal diagnostics: recent advances and new horizons[J]. *Biomaterials*, 2020, 232: 119740.
- [7] Chen M C, Huang S F, Lai K Y, et al. Fully embeddable chitosan microneedles as a sustained release depot for intradermal vaccination[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(12): 3077-3086.
- [8] Garland M J, Migalska K, Mazlela T M, et al. Microneedle arrays as medical devices for enhanced transdermal drug delivery [J]. *Expert Review of Medical Devices*, 2011, 8(4): 459-482.
- [9] 李蛟锋, 黄俊生, 杜煜, 等. 透明质酸前体药物在抗菌、抗病毒、抗肿瘤及抗炎领域的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(20): 2398-2403.
- [10] Zamboni F, Wong C K, Collins M N. Hyaluronic acid association with bacterial, fungal and viral infections: can hyaluronic acid be used as an antimicrobial polymer for biomedical and pharmaceutical applications [J]. *Bioactive Materials*, 2023, 19: 458-473.
- [11] Guzińska K, Kaźmierczak D, Dymel M, et al. Anti-bacterial materials based on hyaluronic acid: selection of research methodology and analysis of their anti-bacterial properties[J]. *Materials Science and Engineering C*, 2018, 93: 800-808.
- [12] Oungeun M, Wanichwecharungruang S. Composites of hyaluronic acid and various amino acids as structural materials for dissolvable microneedles [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2025, 13(42): 13666-13675.
- [13] 杨正松, 辛晓婷, 辛继宝, 等. 有机聚合物聚乙烯醇与无机纳米 SiO₂ 杂化改性材料对再生骨料性能强化的影响研究[J]. *混凝土与水泥制品*, 2025 (10): 116-121.
- [14] Liu Y G, Zhang J, Wang D Y. Preparation schemes and applications of multifunctional PVA composite hydrogels[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 508: 160946.
- [15] 肖铭, 李玉芳. 我国聚乙烯醇应用研究进展[J]. *精细与专用化学品*, 2025, 33(2): 26-28.
- [16] Guo J, Chen Z T, Huang R, et al. Development and optimization of the Glabridin-loaded dissolving microneedle for enhanced treatment of keloid [J]. *International Journal of Pharmaceutics*: X, 2024, 8: 100267.
- [17] Li X M, Xiao X, Zhang Y H, et al. Microneedles based on hyaluronic acid-polyvinyl alcohol with antibacterial, anti-inflammatory, and antioxidant effects promote diabetic wound healing[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 282(5): 137185.
- [18] Wang W J, Feng R, Wei K Y, et al. An integrated colorimetric biosensing platform containing microneedle patches and aptasensor for histamine monitoring in seafood[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2025, 489: 137536.
- [19] 赵笑. 透明质酸微针介导药物经皮传递的研究[D]. 杭州:浙江大学, 2018: 32-38.
- [20] 李曼, 武丁胜, 魏安方, 等. 静电纺丝聚己内酯/明胶载姜黄素生物活性敷料的制备和性能[J]. *材料导报*, 2022, 36(11): 229-235.
- [21] 曾志勇. 明胶基微针介导糖尿病鼠降糖及皮肤创口修复作用研究[D]. 杭州:浙江理工大学, 2022: 21-30.
- [22] Chairateep E O, Sengupta S, Keck C M. Microneedle-assisted delivery of curcumin: evaluating the effects of needle length and formulation[J]. *Micromachines*, 2025, 16(2): 155.
- [23] 谭玉芳. 负载多西环素和 VEGF 的水凝胶微针贴片促进糖尿病创面愈合的研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2023: 11-18.
- [24] Yan Q Y, Weng J Q, Shen S L, et al. Finite element analysis for biodegradable dissolving microneedle materials on skin puncture and mechanical performance evaluation [J]. *Polymers*, 2021, 13(18): 3043.
- [25] 刘彬, 杨治论, 郑颖, 等. 用于生理电信号测量的金属微针阵列电极制备及其性能研究[J]. *机械工程学报*, 2021, 57(11): 61-68.
- [26] 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.

- [27] Gao F L, Liu T, Hu D, et al. Rational design of biofunctional borosilicate glasses: tuning therapeutic ions and *in vitro* biological evaluation[J]. *Ceramics International*, 2025, 51(3): 2790-2802.
- [28] Moretto S, Santos Silva A, Diaz de Tuesta J L, et al. Comprehensive characterization and development of multi-core shell superparamagnetic nanoparticles for controlled delivery of drugs and their kinetic release modelling[J]. *Materials Today Chemistry*, 2023, 33: 101748.
- [29] Wulandari W T, Ledyastuti M, Tan M I, et al. Fabrication and evaluation of polymeric microneedles containing a chitosan-coated curcumin nanoemulsion: structural characterization and transdermal performance [J]. *New Journal of Chemistry*, 2026, 50(1): 450-461.
- [30] Tao B L, Lin C C, Yuan Z, et al. Near infrared light-triggered on-demand Cur release from Gel-PDA@Cur composite hydrogel for antibacterial wound healing[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 403: 126182.

团队介绍

刘涛副教授团队专注于功能性生物医用材料和智能可穿戴织物的前沿探索与转化应用。团队包括副教授2名,硕士研究生10余名。刘涛,副教授,于2014年11月获浙江理工大学纺织工程博士学位。团队承担国家自然科学基金1项、浙江省自然科学基金3项、浙江省教育厅项目2项、企业合作项目若干项;获浙江省科学技术进步一等奖1项、浙江省科学技术进步二等奖2项;发表SCI论文30余篇,获授权发明专利6项,其中1项发明专利已成功转化。团队长期开展生物医用功能材料的设计及开发工作,开发多层次多维结构生物医用材料及“自吸泵式”敷料,应用于骨修复、创面修复或糖尿病创面修复,为生物医用纺织及智能材料方面转化方面提供了理论依据和技术支撑。

(责任编辑:张会巍)