

文章编号:1004-7220(2011)06-0487-07

· 专家论坛 ·

## 人造微针与生物微针研究进展

马国军, 吴承伟

(大连理工大学 运载工程与力学学部, 工程力学系, 工业装备结构分析国家重点实验室, 大连 116024)

**摘要:** 微针经皮给药技术是一种新型无痛输药技术, 具有广泛的应用前景。本文首先介绍了微针技术的发展历史和现状, 分析了人造微针所面临的主要问题, 然后介绍了生物微针的研究概况, 讨论了人造微针与生物微针存在的差距。由于受现有加工技术的限制, 人造微针无法加工出像生物微针那样完美的微纳结构, 在材料上也无法像生物微针那样的优化设计; 此外, 人造微针在刺入方式上也与生物微针有差异, 不能像生物微针那样在刺入过程中可以根据各种条件实现主动控制。人造微针要真正达到生物微针那样完美, 还有很多问题需要解决。

**关键词:** 经皮给药; 人造微针; 生物微针; 生物力学; 仿生学

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

### Advances in artificial microneedles and biomicroneedles

MA Guo-jun, WU Cheng-wei (State Key Laboratory of Structural Analysis for Industrial Equipment, Department of Engineering Mechanics, Faculty of Vehicle Engineering and Mechanics, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

**Abstract:** Recently, a novel painless microneedle technology has been developed for transdermal drug delivery, which is believed to be widely applied in clinical therapies. In this review, the development history and current situation of the microneedle technology were first introduced with analysis on existing problems of artificial microneedles. Then, the present researches on biomicroneedles were introduced with discussion on the differences between the artificial microneedles and biomicroneedles. Due to the limitation of present manufacturing technology, artificial microneedles can not realize such wonderful micro/nanostructures as biomicroneedles and an optimal design as biomicroneedle materials. Moreover, there are differences between the biomicroneedles and artificial microneedles in their penetrating manners. Artificial microneedles can not realize the active control during the penetrating process to reduce the penetrating force. To be as perfect as biomicroneedles, there still exist many problems for artificial microneedles to solve.

**Key words:** Transdermal drug delivery; Artificial microneedle; Biomicroneedle; Biomechanics; Bionics

经皮给药技术是指将药物直接通过皮肤, 经毛细血管吸收后进入体内循环的输药方式<sup>[1-4]</sup>。它不像普通注射给药那样会引起明显的疼痛, 也避免了传统口服给药由于肠胃消化和肝脏吸收所带来的不利影响, 同时还可实现药物的长时间稳定释放, 使用方便。但是由于皮肤角质层(厚度约为 10 ~ 15  $\mu\text{m}$ , 主要由死亡的皮肤细胞构成<sup>[5]</sup>)会严重阻碍药物经

皮渗透, 不仅使输药效率显著降低, 还使绝大多数药物, 特别是蛋白质类的大分子药物无法通过皮肤进行经皮给药<sup>[6]</sup>。如能克服这一缺点, 经皮给药技术将具有广阔的应用前景。

近十几年来, 得益于微纳米加工技术的发展, 一种被称之为微针经皮给药的新型技术逐渐发展起来。微针经皮给药技术的核心就是微针, 一般是指

收稿日期: 2011-09-01; 修回日期: 2011-09-20

通讯作者: 吴承伟, E-mail: cwwu@dlut.edu.cn。

长度在几百微米到几毫米,尖端直径在几十微米以下的微型针头<sup>[1-4]</sup>。由于尺寸微小,微针可以仅刺透皮肤表层,不触及富含神经的皮肤深层。或即使触及皮肤深层,但由于尺寸微小,所产生的疼痛仍远小于传统针头,与此同时引起的创伤也小,从而可实现微创、无痛或微痛给药。此外,由于皮肤角质层这一经皮药物输送的最大障碍已被微针刺破,药物通过皮肤进入血液循环的效率急剧增加。研究表明,与直接贴敷相比,利用微针进行输药可以使给药效率提高约4个数量级<sup>[7-9]</sup>。更为重要的是,利用微针将皮肤角质层刺破以后还可以使大分子药物也能通过皮肤迅速进入血液循环,从而极大地扩充了经皮给药的药物种类。经过特殊设计,微针还能用于人体无痛微量生化采用分析,再结合相应的微流体控制和分析系统,可实现生化检测分析的微型化和集成化<sup>[10-11]</sup>。正因如此,微针相关技术已越来越受到关注,逐渐成为医学、微纳制造以及力学等相关学科的研究热点之一。

尺寸微小是微针与普通针头相比的根本差别,这使微针具有了无痛、微创以及可实现微量控制等诸多优点,但尺寸微小也使微针强度和刚度急剧下降,特别是针尖部位在刺入过程中很容易发生断裂或屈曲等破坏现象,从而阻碍了该技术的大规模临床应用。然而,自然界有许多设计精巧的生物微针,几乎从不发生断裂或者屈曲破坏,而且刺入皮肤所需要的力远小于人造微针。例如我们所熟知的蚊子口针,亿万年的进化赋予了它可以轻松刺穿人类或其他动物皮肤吸血的功能,蚊子的口器可能是世界上最为完美的“生物微针”系统,我们能从这样的生物微针上受到哪些启发?基于此,本文将就微针的研究概况、所面临的主要问题以及生物微针的结构、力学特性与刺入技术等内容进行评述。

## 1 微针研究概况

微针的概念早在20世纪70年代已被提出<sup>[12]</sup>,但受当时加工技术的限制,制造上还存在许多困难。20世纪90年代,随着微纳制造技术的迅猛发展,人们已获得了制造微针的多种必要手段和工具,微针技术的大量研究也正是从那时起开始。1998年,美国佐治亚理工学院 Prausnitz 博士的研究团队利用反应离子刻蚀技术制造出长约150  $\mu\text{m}$ 、尖端曲率半

径小于1  $\mu\text{m}$ 、材料为硅的微针阵列<sup>[9]</sup>,并首次进行了皮肤渗透试验,发现微针刺透皮肤后可使药物渗透率提高4个数量级。

从结构上来看,微针(阵列)可分为实心微针<sup>[8,13-18]</sup>和空心微针<sup>[8,19-24]</sup>。空心微针内部有药物直接输送流道,实心微针则没有。内部结构的差异,导致两种微针促进药物传输的方式有所不同。实心微针(阵列)在进行药物传输时,主要采用以下策略:(1)利用微针(阵列)刺入皮肤形成微通道,拔出微针后将药物类似于膏药一样贴覆皮肤表面,并由通道渗入;(2)将药物包覆于微针表面,微针刺入皮肤后包覆于微针表面的药物经扩散进入体内,最后将微针拔出;(3)微针用生物可降解材料和药物分子混合物来制备,刺入皮肤后两者都进行降解,最终使药物分子进入血液循环系统。

空心微针由于具有内部流道,药物可以通过扩散或压力驱动的方式直接经内部流道进入皮肤,药物传输效率显著提高。若与储药池配合,还可以实现药物的长时间连续给药。更重要的是,空心微针还可用于微量生化取样分析<sup>[11,25-27]</sup>。例如 Lee 等<sup>[11]</sup>制备出一种具有极高长径比的金属镍空心微针,可实现无痛(微痛)和微创采血。与实心微针相比,空心微针在输药方式上更具灵活性,应用领域也更为广泛,但由于需要加工出内部微流道,制造工艺更加复杂。Sammoura 等<sup>[28]</sup>最近利用微注射成型技术制备出了一种外表面有T型流道的聚合物微针,使之既有空心微针的特点,又简化了制造工艺,不失为一种新型设计。

除了从内部结构上进行分类,从制备工艺还可将微针分为异平面微针(out-of-plane)和同平面(in-plane)微针<sup>[26,29-32]</sup>。异平面是指微针长度方向与基底表面垂直,而同平面是指微针的长度方向与基底平面是平行的。同平面微针在制备时其长度可以得到精确控制,但很难制成二维阵列,当输药剂量要求较大缺点明显<sup>[25,33]</sup>。异平面微针可以制成二维阵列<sup>[33]</sup>,并可以通过阵列中微针的疏密度来控制输药效率,但制备时如何实现微针长度的精确控制以及如何获得高长径比的微针是其面临的主要挑战。

从人造微针材料上来看,目前常见的主要有硅、金属(不锈钢、镍、钨以及钛等)、玻璃和聚合物等。硅由于加工工艺成熟,所以硅微针目前研究的最为

广泛,而聚合物微针由于大都具有良好的生物相容性<sup>[34]</sup>,近年来引起人们更多的兴趣<sup>[18,29,35-38]</sup>。

然而,不管在结构、材料以及制造工艺等方面有何不同,微针都必须同时满足以下条件:(1)刺入皮肤的力必须足够小以满足无痛和微创这一根本要求;(2)必须具备足够的强度和刚度,以确保微针在整个使用过程中不发生断裂或屈曲;(3)必须具有良好的生物相容性。为了满足无痛和微创这一根本条件,微针尺寸必须足够小,尤其是尖端必须尖锐,但微针越细、针尖越尖,也就越容易发生断裂和屈曲。因此,要满足上述条件需要综合考虑微针材料的力学性能、材料的生物相容性、几何形状及尺寸等多方面的因素,这显然是一件非常困难的事情。以硅微针为例,一方面硅的加工工艺成熟,微针制备相对容易,而且硅具有足够的刚度和硬度,易于刺透皮肤;但另一方面硅很脆,使用过程中容易发生断裂<sup>[9]</sup>。硅的生物相容性差,断裂后残留在皮肤内的碎片可能进入血管和心脏,甚至引起死亡等恶劣后果。再以聚合物微针为例,它们生物相容性好,同时韧性也很好,所以刺入皮肤过程中不易发生断裂,即使断裂也不至于像硅微针那样会引起严重后果<sup>[34]</sup>。但聚合物硬度较低,针尖可能产生屈曲导致无法刺入皮肤。正是这些问题导致微针技术到目前为止还没有真正从实验室进入大规模的临床使用。

为了克服这些困难,必须对微针刺入皮肤的过程以及微针本身相关的力学问题进行研究。文献<sup>[19,26,35-36,39-41]</sup>中分别利用实验和数值手段研究了微针刺入过程中的力学行为,定性分析了导致微针断裂、屈曲的可能因素。此外,文献<sup>[30,42-43]</sup>中还对微针输药过程中所涉及的流体力学问题进行了研究。这些研究无疑使我们对微针刺入皮肤以及微针经皮药物传输的过程有了更本质的认识,对改进微针的设计有非常大的帮助;但从整体上来看它们更多局限于对某些微针的简单力学分析,结论多是定性的,缺乏一般性。此外,上述研究所采用的分析模型过于简化和理想化。事实上,我们希望微针在实际临床使用时可以像普通膏药那样由非专业人员直接用手进行操作。因此,微针在实验室实验时不破坏并不意味着在临床使用时就一定安全,微针在临床使用时必须具有非常高的安全性与可靠性,下面介绍自然微针是怎样做到这些的。

## 2 生物微针

研究发现,蚊子口针是目前发现的最为精致的生物口针,无论从口针结构、力学性质和刺入技巧方面都是目前人造微针所不及的。下面将从蚊子口针的微纳结构、力学性质和刺入技巧等方面入手来分析其优异性能的本质原因。

孔祥清<sup>[44]</sup>首次对白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)刺入人体皮肤所需刺入力进行了在线测量,发现蚊子平均刺入力仅为 $16.5 \mu\text{N}$ ,几乎与蚊子体重相当,比目前世界上最好的人造微针刺入力小3个数量级<sup>[36]</sup>。孔祥清还用有限元方法模拟了蚊子上唇直接刺入皮肤时的力-位移关系,图1所示为计算结果和实验测试数据的对比图。理论计算表明,当针尖以 $2 \text{ mm/s}$ 的速度刺入皮肤时,作用力随着位移的增加而增加;当力达到约 $28 \mu\text{N}$ 时,皮肤表层被刺破,力位移曲线有一个突降,这一点的力通常定义为刺入力。随后作用力会继续增加,这与实验测试明显不同。要回答为什么蚊子刺入皮肤为何如此省力,必须先了解蚊子口针的微纳结构、力学性质和刺入方式等。

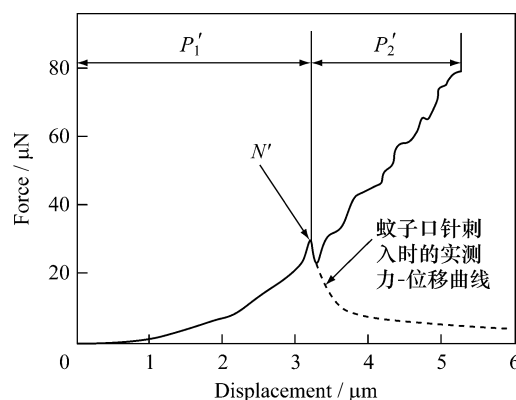


图1 蚊子上唇直接刺入时的力-位移关系数值模拟 (虚线所示为实验观察到的蚊子口针端部刺破皮肤表面以后的受力变化趋势。 $N'$ 点为针尖刚好刺破皮肤表层时的刺入力,通常定义该点的力为刺入力)<sup>[44]</sup>

Fig.1 The typical force-displacement curve of numerical simulation while the mosquito labrum was penetrated into the skin<sup>[44]</sup>

研究者<sup>[45-50]</sup>在不同时期都对蚊子口针(fascicle)的微观结构进行过观察。研究表明,蚊子口器由6部分组成:一个针管状的上唇、一个咽喉道、一

对上颚和一对下颚组成了蚊子刺入皮肤的口针,所有口针都具有非常锋利(针尖曲率半径 100 ~ 200 nm)。整个口针又被包入一条有沟槽的下唇中而构成蚊子的口器(如图 2 所示<sup>[50]</sup>)。在口针这些结构当中,上唇是蚊子口针中最为重要的结构,长约 2 mm,内部直径约为 10 ~ 20 多  $\mu\text{m}$ ,与蚊子种类有关。图 3 (a) 所示为蚊子口针上唇的局部放大图<sup>[44]</sup>,可见其非常尖锐,尖端曲率半径在 100 nm 量级。显然,如此尖锐的针尖有利于蚊子刺透皮肤。此外,上唇尖端有一个长为 20 ~ 25  $\mu\text{m}$  的 V 形加强筋结构,这将有利于防止尖端的局部屈曲。这样一个长径比如此大的细长结构不发生整体屈曲,主要原因在于是在口针刺入皮肤时,下唇会包裹住口针,从而很好地防止口针发生屈曲<sup>[50,51]</sup>。除上唇外,下颚是蚊子口针中另一非常重要的结构,图 3 (b) 是白纹伊蚊下颚的局部放大图<sup>[44]</sup>,一个很明显的特征是下颚两侧有数目不等的微纳锯齿,而且两侧锯齿齿向正好相反。这些锯齿的齿尖非常锋利,尖端曲率半径约为 50 ~ 150 nm。

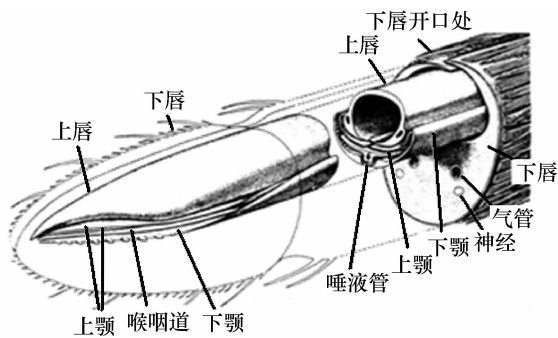


图 2 蚊子口器结构示意图<sup>[50]</sup>  
Fig.2 Schematic view of the structure of the mosquito's mouthpart<sup>[50]</sup>

利用高速摄影技术研究发现,在刺入过程中,蚊子口针并不是简单的直接刺入,而是通过头部以一定频率上下振动从而带动口针以一种振动的方式刺入皮肤<sup>[39,44,51-54]</sup>,图 4 所示为高速摄像机观察到的白纹伊蚊振动刺入频率和振动位移与时间的关系。振动频率在 2 ~ 16 Hz 之间,刺入深度越大振动频率越小;振动范围在 30 ~ 60  $\mu\text{m}$ 。这种上下振动使下颚两侧锯齿就像两把利锯一样帮助口针轻易刺入皮肤深层,这正是蚊子口针刺入皮肤之所以超级省力的重要原因之一,也是使蚊子刺破皮肤后作用力

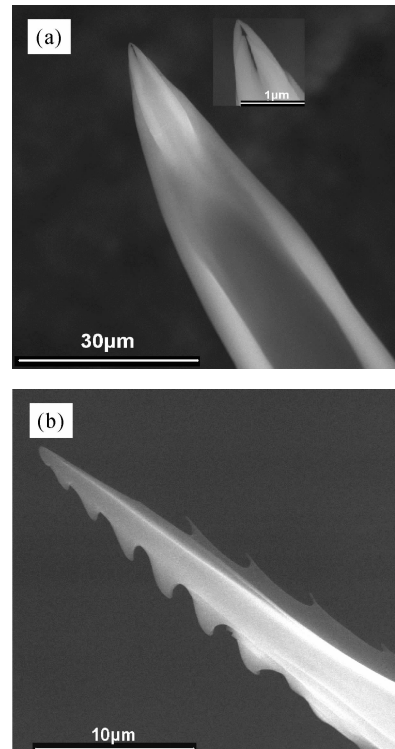


图 3 蚊子上唇(a)和下颚(b)的微观 SEM 图片<sup>[44]</sup>  
Fig.3 Scanning electron microscope images of the labrum (a) and maxilla (b) of the mosquito's proboscis<sup>[44]</sup>

不随刺入深度增加而增加的重要原因。此外,Ramasubramanian 等<sup>[51]</sup>认为,这种振动改变了蚊子口针的屈曲模式,使之由静力屈曲转变为动态屈曲,提高了屈曲临界载荷,即提高了蚊子口针的整体抗失稳能力。孔祥清<sup>[44]</sup>实验发现,如果将蚊子口针直接以准静态的方式刺入皮肤,永远不可能刺入。所以蚊子口针刺入皮肤之所以超级省力且不产生屈曲破坏,不仅与它的结构有关,更与它的刺入方式有关。

最近,马国军等<sup>[55]</sup>采用原子力显微镜(AFM)纳米压痕技术测得了蚊子口针结构材料的弹性模量和表面硬度。研究发现,无论上唇还是下颚在力学上都表现出明显的梯度性,即尖端硬度和弹性模量均高于其他部位,这将有利于尖端刺入皮肤;而数值模拟还表明,这种梯度设计的力学性质可以使蚊子口针的局部屈曲临界载荷提高 1 倍以上<sup>[55]</sup>。

除蚊子口针外,自然界还存在其他非常完美的“微针”。Ma 等<sup>[56]</sup>研究发现,毛毛虫的刚毛就是这样一种生物微针,它们不仅具有可以和已知最尖锐的人造微针媲美的针尖<sup>[36]</sup>,而且外形酷似圆环截

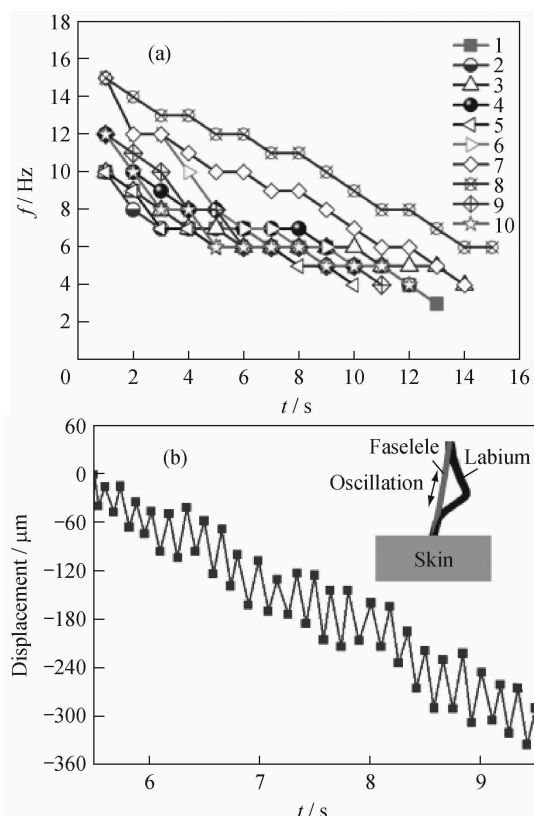


图4 蚊子口针刺入人体皮肤的高速摄像观察<sup>[44,53]</sup> (a) 振动刺入频率与时间的关系, (b) 典型刺入过程的振动位移-时间记录

Fig.4 Observations on the behavior of the mosquito's proboscis when it was piercing the skin using high-speed-camera<sup>[44,53]</sup>

(a) The frequency-time relations for ten measurements, (b) The typical vibration amplitude-time relation

面等弯曲强度梁, 具有最佳的抗弯强度和刚度。此外, 这种生物微针在力学性能上同样表现为梯度性, 即尖端材料的刚度和硬度都远远高于其他部位的材料。实验表明, 刺入老鼠皮肤的刺入力平均仅为  $165 \mu N$  左右, 可以与蚊子口针媲美。毛毛虫微针的优异性能更多的是由其优化的几何形状和力学特性所赋予的, 这是人造微针值得学习的重要方面。

### 3 仿生人造微针

基于生物微针特别是蚊子口针超级省力刺入原理, 人们已开始尝试设计仿生人造微针<sup>[25,39,54,57]</sup>。日本学者 Aoyagi 领导的研究小组目前已采用硅材料制备出了一种仿蚊子口针的微针系统(见图5)<sup>[54]</sup>, 分别采用以下3种不同刺入模式:(1)3根微针无振动准静态刺入;(2)3根微针同时以一定频率

振动式刺入;(3)微针振动频率相同, 但两侧锯齿微针与中间无锯齿微针的振动相位相差  $180^\circ$ , 通过试验研究了这种微针系统刺入硅胶所需的刺入力。结果表明, 第3种模式所需刺入力最小。这一研究说明振动式刺入将有利于微针的刺入, 可以使刺入力显著降低。孔祥清<sup>[44]</sup>也是基于对蚊子口针形态学和刺入机理的观察研究, 发明了一种带微纳锯齿的手术刀, 试验表明一定频率的振动可以使这种手术刀切割猪皮的力下降94%以上。这些工作无疑为改进人造微针的设计提供了新思路。

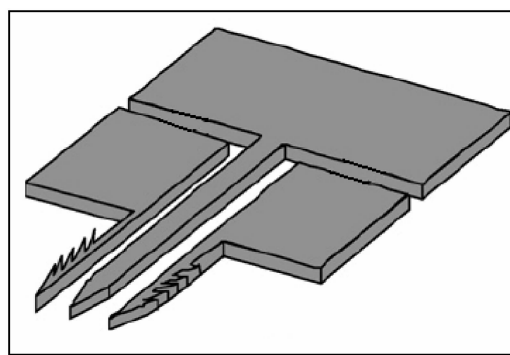


图5 仿蚊子口针的微针系统<sup>[54]</sup>

Fig.5 Microneedle system imitating the mosquito's proboscis<sup>[54]</sup>

## 4 结语

毫无疑问, 近年来出现的微针技术是传统输药方式上的重要突破, 但是使用安全性与强度可靠性成为制约该技术大规模进入临床使用的瓶颈问题。生物微针经过亿万年的进化, 具有了非常优异的综合性能, 是人造微针设计学习的重要源泉, 人造微针目前还无法和生物微针媲美。首先, 人造微针由于受现有加工技术的限制, 无法加工出像生物微针那样完美的微纳结构, 在材料上也无法像生物微针那样的智能化设计; 其次, 人造微针在刺入方式上也与生物微针存在差距, 生物微针在刺入过程中可以根据各种条件实现主动控制, 如改变振动频率等, 而人造微针目前还难以做到。人造微针要真正达到生物微针那样完美, 还有很多问题需要解决, 但随着微纳技工技术和先进材料技术的飞速发展, 相信人造微针在许多方面会越来越接近生物微针。

致谢: 感谢国家自然科学基金项目(10972050, 10802019, 10925209)资助。

## 参考文献:

- [1] McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles for gene and drug delivery [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2000, 2: 289-313.
- [2] Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56(5): 581-587.
- [3] Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2008, 364(2): 227-236.
- [4] Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R, *et al.*, Current status and future potential of transdermal drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(2): 115-124.
- [5] Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation [J]. *J Invest Dermatol*, 1983, 80 (Suppl): S44-49.
- [6] Scheuplein RJ, Blank IH. Permeability of skin [J]. *Physiol Rev*, 1971, 51(4): 702-746.
- [7] Mikszta JZ, Alarcon JB, Brittingham JM, *et al.* Improved genetic immunization micromechanical disruption of skin-barrier function and targeted epidermal delivery [J]. *Nat Med*, 2002, 8(4): 415-419.
- [8] McAllister DV, Wang PM, Davis SP, *et al.* Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2003, 100(24): 13755-13760.
- [9] Henry S, McAllister DV, Allen MG, *et al.* Microfabricated microneedles: A novel approach to transdermal drug delivery [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(8): 922-925.
- [10] Chakraborty S, Tsuchiya K. Development and fluidic simulation of microneedles for painless pathological interfacing with living systems [J]. *J Appl Phys*, 2008, 103: 114701(1-9).
- [11] Lee K, Lee HC, *et al.* Drawing lithography: Three-dimensional fabrication of an ultrahigh-aspect-ratio microneedle [J]. *Adv Mater*, 2010, 22(4): 483-486.
- [12] Gerstel MS, Place VA. Drug delivery device [P]. US: No. 3964482, 1976.
- [13] Lin W, Cormier M, Samiee A, *et al.* Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macro-flux) technology [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(12): 1789-1793.
- [14] Matriano JA, Cormier M, Johnson J, *et al.* Macroflux microprojection array patch technology: A new and efficient approach for intracutaneous immunization [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(1): 63-70.
- [15] Mikszta JA, Alarcon JB, Brittingham JM, *et al.* Improved genetic immunization via micromechanical disruption of skin-barrier function and targeted epidermal delivery [J]. *Nat Med*, 2002, 8(4): 415-419.
- [16] 陈少军, 李以贵, 杉山进. 应用X射线光刻的微针阵列及掩模板补偿[J]. *光学精密工程*, 2010, 18(2): 420-425.
- [17] Gill HS, Prausnitz MR. Coating formulation for microneedles [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(7): 1369-1380.
- [18] Park J, Allen MG, Prausnitz MR. Polymer microneedles for controlled-release drug delivery [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(5): 1008-1018.
- [19] Davis SP, Landis BJ, Adams ZH *et al.* Insertion of microneedle into skin: Measurement and prediction of insertion force and needle fracture force [J]. *J Biomech*, 2004, 37: 1155-1163.
- [20] Davis SP, Martanto W, Allen MG, *et al.* Hollow metal microneedle for insulin delivery to diabetic rats [J] *IEEE Trans Biomed Eng*, 2005, 52(5): 909-915.
- [21] Wang PM, Cornwell M, Hill J, *et al.* Precise microinjection into skin using hollow microneedles [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 1080-1087.
- [22] Khanna P, Luongo K, Strom JA, *et al.* Sharpening of hollow silicon microneedles to reduce skin penetration force [J]. *J Micromech Microeng*, 2010, 20(4): 045011.
- [23] Wonglertnirant N, Todo H, *et al.* Macromolecular delivery into skin using a hollow microneedle [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(12): 1988-1993.
- [24] Li YG, Yang CS, Liu JQ, *et al.* Fabrication of a polymer micro needle array by mask-dragging X-Ray lithography and alignment X-Ray lithography [J]. *Chin Phys Lett*, 2011, 28(3): 038101.
- [25] Oka K, Aoyagi S, Arai Y, *et al.* Fabrication of a micro needle for a trace blood test [J]. *Sens Actuators A*, 2002, 97-98: 478-485.
- [26] Paik SJ, Byun S, Byuna S, *et al.* In-plane single-crystal-silicon microneedle for minimally invasive microfluidic systems [J]. *Sens Actuators A*, 2004, 114(2-3): 276-284.
- [27] Liu R, Wang XH, Zhou ZY, *et al.* Microneedles array for fluid extraction and drug delivery [C]// *Int Symp Micro-mech Human Sci*. New York: 2003, [s. n.]: 239-244.
- [28] Sammoura F, Kang JJ, Heo YM, *et al.* Polymeric microneedle fabrication using a microinjection molding technique [J]. *Microsyst Technol*, 2007, 13: 517-522.
- [29] 许宝建, 金庆辉, 赵建龙. 基于MEMS微针技术的研究现状与展望[J]. *MEMS器件与技术*, 2005, 4: 150-156.
- [30] Bodhale DW, Nisar A, Afzulpurkar N. Structural and microfluidic analysis of hollow side-open polymeric microneedles for transdermal drug delivery application [J]. *Microfluid Nanofluid*, 2010, 8(3): 373-392.
- [31] Park JH, Choi S, *et al.* A microneedle roller for transder-

- mal drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 76(2): 282-289.
- [32] 沈修成, 刘景全, 王亚军, 等. 基于 MEMS 技术的异平面空心金属微针[J]. *传感技术学报*, 2009, 22(2): 151-154.
- [33] Griss P, Stemme G. Side open out-of-plane microneedles for microfluidic transdermal interfacing [J]. *J Microelectromech Syst*, 2003, 12(3): 296-301.
- [34] Ambrose CG, Clanton TO. Bioabsorbable implants: Review of clinical experience in orthopedic surgery [J]. *Annals Biomed Eng*, 2004, 32(1): 171-177.
- [35] Park J, Allen MG, Prausnitz MR. Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery [J]. *J Control Release*, 2005, 104(1): 51-66.
- [36] Roxhed N, Gasser TC, Griss P. Penetration-Enhanced ultrasharp microneedles and prediction on skin interaction for efficient transdermal drug delivery [J]. *J Microelectromech Syst*, 2007, 16(6): 1429-1440.
- [37] Lee K, Lee CY, Jung H. Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(11): 3134-3140.
- [38] Donnelly RF, Majithiya R, Singh TR, *et al.* Design, optimization and characterization of polymeric microneedle arrays prepared by a novel laser-based micromoulding technique [J]. *Pharm Res*, 2011, 28(1): 41-57.
- [39] Aoyagi S, Izumi H, Fukuda M. Biodegradable polymer needle with various tip angles and consideration on insertion mechanism of mosquito's proboscis [J]. *Sens Actuators A*, 2008, 143(1): 20-28.
- [40] Shibata T, Nakanishi A, Sakai T, *et al.* Fabrication and mechanical characterization of microneedle array for cell surgery [C]// 14th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems. Lyon: 2007, [s. n.]: 719-722.
- [41] Kawashima T, Sakai T, *et al.* Mechanical characterization and insertion performance of hollow microneedle array for cell surgery [J]. *J Micro-Nanolithography MEMS and Moems*, 2009, 8(3): 033014.
- [42] Griss P, Stemme G. Side-open out-of-plane microneedles for microfluidics transdermal liquid transfer [J]. *J Microelectromech Syst*, 2003, 12(3): 296-301.
- [43] Matteucci M, Casella M, Bedoni M, *et al.* A compact and disposable transdermal drug delivery system [J]. *Microelectron Eng*, 2008, 85(5-6): 1066-1073
- [44] 孔祥清. 蚊子浮水与针刺力学行为研究 [D]. 大连: 大连理工大学博士学位论文, 2010.
- [45] Gordon RM, Lumsden WHR. A study of the behavior of the mouth-parts of mosquitoes when taking up blood from living tissue together with some observations on the ingestion of microfilariae [J]. *Anna Trop Med Parasitology*, 1939, 33: 259-278.
- [46] Robinson GG. The mouthparts and their function in the female mosquito, *Anopheles maculipennis* [J]. *Parasitology*, 1939, 31: 212-242.
- [47] Snodgrass RE. The anatomical life of the mosquito [J]. *Smithsonian Miscellaneous Collections*, 1959, 139(8): 1-87.
- [48] Hudson A. Notes on the piercing mouthparts of three species of mosquitoes viewed with the scanning electron microscope [J]. *Can Entomol*, 1970, 102(4): 501-509.
- [49] Arnell JH, Nielsen LT. The varipalpus group of aedes (*ochlerotatus*) [J]. *Contrib Am Entomol Inst*, 1972, 8(2): 1-48.
- [50] Jones JC. The feeding behavior of mosquitoes [J]. *Sci Am*, 1978, 138-148.
- [51] Ramasubramanian MK, Barham OM, Swaminathan V. Mechanics of a mosquito bite with applications to microneedle design [J]. *Bioinsp Biomim*, 2008, 3(4): 046001 (1-10).
- [52] Kong XQ, Wu CW. Measurement and prediction of insertion force for the mosquito fascicle penetrating into human skin [J]. *J Bionic Eng*, 2009, 6(2): 143-152.
- [53] Kong XQ, Wu CW. Mosquito proboscis: An elegant biomimetic electro-mechanical system [J]. *Phys Rev E*, 2010, 82(1): 011910.
- [54] Izumi H, Suzuki M, Aoyagi S, *et al.* Realistic imitation of mosquito's proboscis: Electrochemically etched sharp and jagged needle and their cooperative inserting motion [J]. *Sens Actuators A*, 2011, 165(1): 115-123.
- [55] 马国军, 吴承伟. 蚊子口针的力学性能 [C]. 中国力学大会论文集, 2011: 428.
- [56] Ma GJ, Shi LT, Wu CW. Biomechanical property of a natural microneedle: The caterpillar spine [J]. *ASME J Med Dev*, 2011, 5(3): 034502(1-6).
- [57] 吴承伟. 人造微针: 来自蚊子口针的启示 [N]. 科学时报, 2011-4-14(A4).