中国科学: 化学 2026 年 第 56 卷 第 7 期: 2333 ~ 2351
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 超分子新质构筑与应用专刊

基于超分子组分的微针材料在抗菌领域的研究进展

刘温馨*, 李佳伟, 谢梁梁, 钟嘉慧, 贾颜科, 周维磊*, 刘景海*

内蒙古民族大学化学与材料学院, 通辽 028000
*通讯作者, E-mail: lwx0320@126.com; zhouweilei_2011@163.com; jhliu2015@imu.edu.cn

收稿日期: 2025-12-31; 接受日期: 2026-02-27; 网络版发表日期: 2026-07-07
国家自然科学基金(编号: 20465028)和内蒙古自然科学基金(编号: 2023QN02018)资助项目

摘要 面对临床多种细菌感染性疾病的治疗挑战, 纳米微针材料凭借微创穿透、精准递送及局部调控的独特优势, 展现出广阔的应用前景. 基于超分子主体的微针系统, 可依托精准的主-客体识别作用与可编程自组装特性, 为细菌感染疾病的治疗提供有效策略. 本文综述了基于环糊精、酪蛋白、葫芦脲、冠醚、手性肽类等典型超分子主体材料在抗菌微针构建和应用领域的最新研究进展, 系统总结了不同超分子微针的设计原理、结构特性及其在感染创面、糖尿病创口、角膜炎、细菌生物膜等多种抗菌应用, 同时提出了其目前存在的核心挑战并展望了其未来发展方向. 该类超分子微针体系的构建, 为实现细菌感染疾病的高效精准治疗与组织修复提供了重要的理论依据与研究思路.

关键词 超分子材料, 微针, 抗菌, 生物医用

1 引言

目前, 由各类细菌感染引发的广泛疾病是人类健康所面临的首要威胁之一. 由细菌感染诱发的创面愈合延迟、组织损伤及全身性炎症反应, 已成为临床生物医用领域面临的重大挑战, 其高发病率、高复发率及耐药菌株的持续涌现, 不仅严重威胁患者生命健康及预后质量, 更给全球医疗体系带来沉重负担[1,2]. 当前, 针对细菌感染治疗的手段以全身应用抗生素、局部涂抹抗菌药膏、创口敷料及清创术为主, 但仍存在局限性, 如全身给药时药物在感染部位靶向性差、生物利用度低, 易引发肠道菌群紊乱、肝肾功能损伤等副作用, 且加剧耐药菌进化; 局部外用制剂受创面渗出液稀释、皮肤屏障阻碍, 难以实现药物的持续精准递送, 导致抗菌效果短暂且不均; 大多数伤口敷料无法有效将治疗成分递送至组织深处, 尤其是在细菌生物膜感染伤口的情况下, 其应用受到了广泛限制[3]. 传统清创术则存在创伤大、易破坏正常组织、术后恢复周期长等问题, 无法满足感染创面“微创治疗、精准抗菌、促进修复”的一体化需求. 随着纳米技术和制备手段的日益发展, 大量的抗菌材料被广泛开发, 如创口敷料. 因此, 开发兼具靶向递送、高效抗菌、生物相容性优良且微创的新型治疗体系, 已成为解决细菌感染治疗困境的迫切需求[4].

引用格式: Liu W, Li J, Xie L, Zhong J, Jia Y, Zhou W, Liu J. Research progress on microneedle materials based on supramolecular components for antimicrobial applications. *Sci Sin Chim*, 2026, 56: 2333–2351, doi: 10.1360/SSC-2025-0315

© 2026 《中国科学》杂志社

相较于传统感染性疾病的治疗手段，由针尖阵列和贴片背衬组成的微针材料已发展为生物医用领域极具潜力的创新治疗手段. 在过去十年中, 基于微针的透皮递送系统凭借其突破性的给药机制，在抗菌治疗领域受到广泛关注[5]. 微针的尺寸通常在100~1000 μm之间, 可精准穿透皮肤角质层物理屏障, 继而创建瞬时的微通道，并在皮肤表面以下实现抗菌药物向感染部位的局部靶向递送，既提升感染区域药物有效浓度，又降低了抗菌剂的全身暴露，从而有效避免了细菌耐药性的产生及频繁给药带来的治疗负担[6]. 此外, 由于微针针尖长度可精准控制在真皮层神经与血管分布范围之外, 所以该治疗手段被认为是微创且几乎无痛的. 因此，微针能够以无痛且非侵入性的方式轻松穿透皮肤物理屏障，并将有效的治疗成分释放到组织深层部位[7~9]. 更重要的是，由于微针的基质组成、微观结构及制备工艺可以进行有效定制和调控，如此便可通过材料筛选及设计合成实现药物的长期稳定且可控释放, 进一步满足感染疾病的动态治疗需求.

为进一步优化微针体系的设计合成，实现对包覆抗菌材料的精准可控释放，超分子材料已成为微针基质的重要优选方向. 超分子化学作为前沿交叉领域, 其核心是通过两个或多个分子之间的非共价相互作用自发组装形成功能复合物，包括主客体相互作用、疏水相互作用、氢键和静电相互作用等，这种高度选择性的分子识别能力使得超分子复合物在医学领域具有广阔的应用前景[10,11]. 超分子体系凭借高度特异性和动态可逆的非共价键相互作用，不仅能高效包载抗菌药物(如抗生素、抗菌肽、金属离子等)[12]，还能通过感知创面微环境的特定信号(如pH变化、酶、活性氧(ROS)或温度)实现药物的精准、可控释放[13]，为构建智能抗菌微针提供了强大支撑. 因而，将超分子成分与微针材料相结合，可从多维度优化微针性能，更有效治疗细菌感染引发的相关疾病. 不仅可通过超分子的高效包载能力提升微针的药物负载量，还可借助其环境响应特性赋予微针智能释药功能，同时依托其结构可调性改善微针的生物相容性与递送精准度，从而有效弥补传统微针在药物释放调控、负载效率等方面的不足，对推动生物医用抗菌材料的研发与临床转化具有重要意义.

基于此, 本综述聚焦超分子组分与微针材料, 系统综述了包括环糊精、酪蛋白、葫芦脲(CB[n])、冠醚、手性肽类等典型超分子主体材料在内的多种抗菌微针的最新研究进展(图1). 文中将重点阐述不同超分子抗菌微针的设计原理、结构特性与功能优势，深入分析其在感染创面、糖尿病创口、角膜炎、细菌生物膜等多种感染性疾病的抗菌应用，全面剖析目前面临的核心挑战和未来优化方向，为超分子化学、微针材料的结构设计与应用提供理论参考，推动该领域在生物医用领域的发展.

2 基于超分子组分的微针的构筑

超分子微针的功能实现与其精准的构筑设计密不可分, 其功能核心在于一系列超分子主体分子, 其中环糊精、酪蛋白、葫芦脲、冠醚等是代表性构建单元. 例如, 环糊精的疏水空腔可包合疏水性药物, 改善其溶解性与稳定性[14]；酪蛋白胶束能高效运载疏水分子, 并具有良好的生物相容性[15]；葫芦脲具有刚性的富电子空腔，可通过主客体作用高亲和力地结合特定客体分子，构建稳定的纳米结构[16]；冠醚则对金属离子具有特异性识别能力. 这些主体分子通过协同与互补机制，共同编织成微针的多维功能网络，不仅能实现药物递送，还可集成光热抗菌、光动力疗法、离子干扰等多种抗菌策略[17]，甚至赋予微针自愈合、黏附或监测功能，从而应对复杂多变的感染微环境. 表1从超分



图 1 (网络版彩图)超分子抗菌微针的构筑及应用示意图
Figure 1 (Color online) Schematic illustration of the construction and application of supramolecular antibacterial microneedles.

表 1　超分子抗菌微针的构筑与抗菌性能

Table 1　Construction and antibacterial properties of supramolecular antibacterial microneedles

组成		抗菌性能	参考文献
环糊精	透明质酸(HA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、白花丹素(PLB)、羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)	PLB@DMNs-1 (白花丹素0.5 mg/mL)、PLB@DMNs-2 (白花丹素1 mg/mL)和PLB@DMNs-3 (白花丹素1.5 mg/mL)在金黄色葡萄球菌琼脂平板上形成的抑菌圈直径分别为(16.30±1.10) mm、(20.03±1.38) mm和(28.53±1.17) mm. 同时通过共培养法证实PLB@DMNs-3可对金黄色葡萄球菌达到100%的抗菌率	[22]
	雷公藤红素(CSL)、β-环糊精、明胶甲基丙烯酰氯(GelMA)、聚乙烯醇(PVA)	CSL7.5@mβ-CD/MN (雷公藤红素@单-6-脱氧-6-二乙烯三胺基-β-环糊精微针)对MASA细菌的抑菌圈面积最大, 在与MASA细菌共培养后细菌存活率仅剩0.06%, 证实其可对耐药菌产生显著的抑制效果	[23]
	当归挥发油(AEO)、羟丙基-β-环糊精(HPCD)、HA	含AEO含量在3.75~7.5 ug/mL的AEO@HPCD微针贴片的对痤疮杆菌的抗菌率超过50%, 可达到含AEO为75~250 ug/mL的AEO@HPCD水溶液的抗菌强度, 证实微针贴片有效增强了其抗菌能力	[24]
	壬二酸(AZA)、β-环糊精、HA	AZA/β-CD@HA微针对大肠杆菌的抑菌效率达到100%, 对痤疮杆菌的抑制率约为80%, 均表现出较好的抗菌活性.	[25]
	羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)、磺丁基乙醚-β-环糊精(SBE-β-CD)、AZA、普鲁兰多糖	AZA/HP-β-CD和AZA/SBE-β-CD在痤疮杆菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的抑菌圈试验中表现出优于游离AZA水溶液的抗菌活性	[26]
	磺丁基醚-β-环糊精(SCD)、四(4-吡啶基)-卟啉(TpyP)	SCD/TPyP超分子光敏剂的可溶性微针贴片(TSMN)能在光照下产生近十倍于游离TPyP的活性氧, 在655 nm的光照下对浮游的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌杀灭率超过95%, 并能有效穿透并根除体内外的细菌生物膜	[28]
酪蛋白	酪蛋白、明胶、单宁酸(TA)、硫化亚铁纳米颗粒	超分子酪蛋白/明胶水凝胶中的TA与FeS复合物可通过光热作用在近红外辐照15 min后, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的杀灭率分别为75.2%和91.7%. 进一步负载T4噬菌体后, 其通过微针阵列可直接递送至伤口, 靶向杀灭细菌感染, 提高抗菌效率	[31]
多肽	正丁基偶氮苯修饰的*L*型和*D*型三肽(C4Azo-*L*-VKK-OH和C4Azo-*D*-VKK-OH), 在水中自组装形成手性超分子聚合物(*L*-Fiber和*D*-Fiber)	经*D*-Fiber处理后, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌株则呈现凹陷形态; 经*L*-Fiber处理后, 可见MRSA细胞结构遭到破坏, 并伴有细胞壁损伤迹象, 同时出现胞质及细胞内容物渗漏现象. 结果表明, 与*D*纤维相比, *L*纤维在对抗MRSA方面具有更优异的杀菌效果	[44]

子组分、微针组成、载药率、抗菌性能等方面展示了近年来一些超分子抗菌微针的代表性报道, 以下将聚焦超分子微针的构筑策略, 系统梳理以典型超分子主体为核心构筑单元的微针设计思路与构筑方法.

2.1　环糊精类超分子微针

环糊精是一类具有疏水空腔和亲水表面的环状低聚糖, 具备高特异性的分子识别能力和装载能力[18,19]. 因此, 在超分子材料构建中, 环糊精可作为药物载体, 包裹具有疏水结构的难溶性药物, 以提高其水溶性、稳定性、生物相容性、修饰的药代动力学等生物学功能, 这使其具备良好的应用基础[20,21]. 例如, Lu等[22]构建的微针贴片充分运用了环糊精的药物载体与释药增强能力(图2a). 展示了PLB@DMNs的制备过程: 首先通过中和搅拌法将疏水性药物PLB与HP-β-CD形成包合物, 显著提升药物溶解度与稳定性; 随后将包合物溶液与透明质酸/聚乙烯吡咯烷酮水溶性聚合物基质混合, 通过离心注入聚二甲基硅氧烷微针模具中, 经干燥成型后脱模, 最终获得结构完整、载药均匀的可溶性微针阵列. 该制备流程体现了包合增溶与微模塑成型技术的结合, 为高效负载难溶性天然药物提供了可行的剂型转化路径. 通过将水溶性差、不稳定的天然抗菌产物泽兰白花丹素通过搅拌的方法封装于HP-β-CD腔体内, 再将其负载于HA/PVP微针贴片中, 不仅解决了药物溶解性差的问题, 也为后续微针的快速释放与高效抗菌奠定了基础. 虽然其微针基质仍为传统聚合物, 但通过引入PLB/HP-β-CD包合物, 同时HP-β-CD的加入也对微针的机械强度与释药行为具有积极影响. 实验表明, PLB@DMNs在15 min内可实现药物的完全释放, 显示出良好的快速释放性能. 此外, 该体系还展现出优异的抗菌活性与促进感染伤口愈合的功能, 体现了环糊精在微针系统中作为功能化载体与释药促进剂的双重作用. 类似地, Deng等[23]将植物提取物CSL包裹于(6-二乙基三胺-6-脱氧)-β-环糊精的疏水空腔

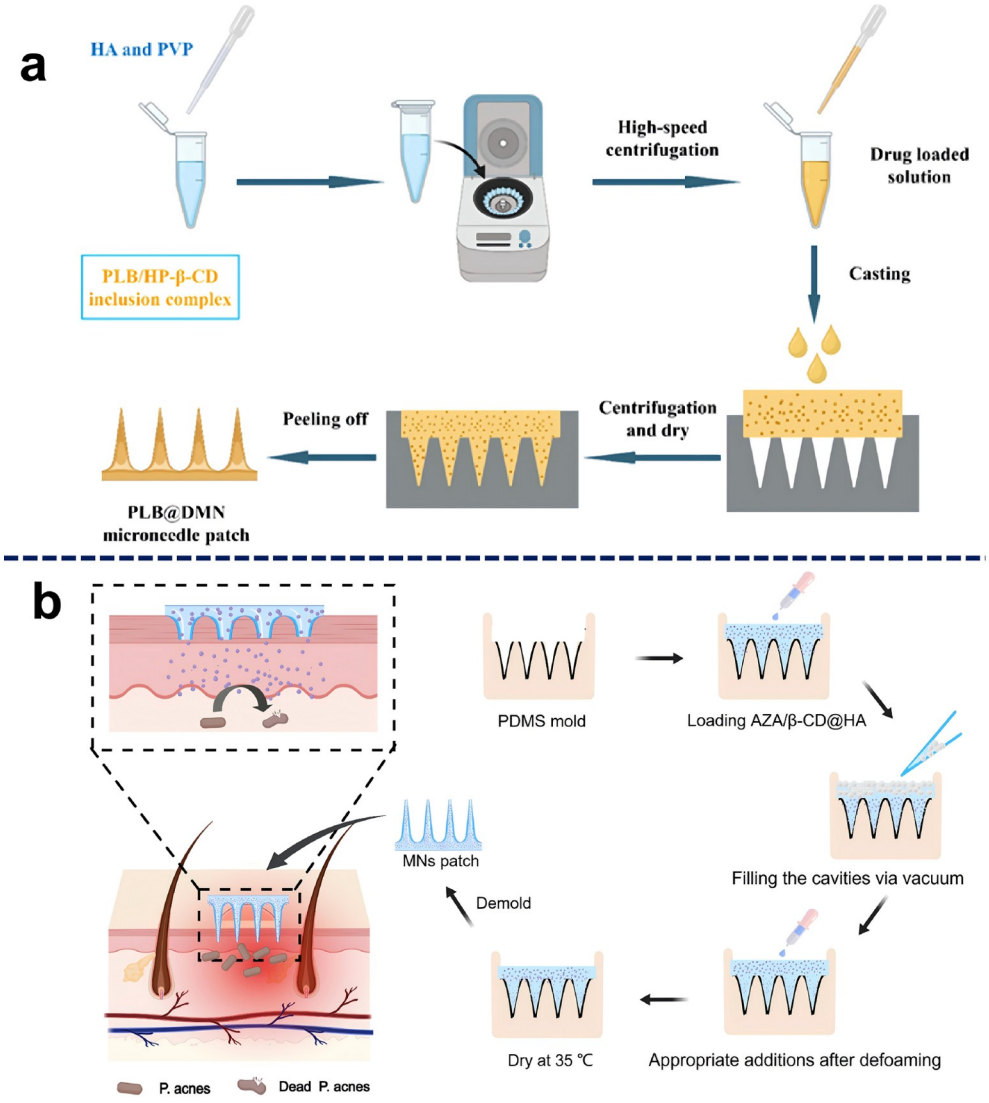


图 2 (网络版彩图) (a) PLB@DMNs的制作过程示意图[22]. (b) AZA/β-CD@HA MNs制备及抗痤疮治疗示意图[25]

Figure 2 (Color online) (a) Schematic illustration of the fabrication process of the PLB@DMNs [22]. (b) The schematic illustration of the AZA/β-CD@HA MNs preparation and the treatment of anti-acne [25].

中, 再进一步整合到可膨胀的水凝胶微针(MN)中获得CSL@mβ-CD/MN. 通过该方法的构筑, CSL的水溶性大幅度提升, 同时能够实现CSL的持续释放, 在感染部位实现有效的细菌清除. 此外, 2025年, Liu课题组[24]同样利用了类似的设计思路, 采用HP-β-CD包封AEO, 形成AEO@HPCD复合物, 并将其负载于以透明质酸钠为基质的可溶性微针中, 构建了AEO@HPCD MNs系统. 该研究首先通过相溶解度实验与分子结合证实HP-β-CD可提高AEO的溶解性并形成稳定包合物, 制备工艺采用研磨法优化, 包封率达75%以上. 微针采用两步离心法制备, 针尖与基座分别优化配方, 确保足够的机械强度(>90 N)与皮肤穿透深度(约110 μm). 体外释放实验表明, AEO@HPCD MNs在12 h内累积释放达95%, 展现快速释药特性. 该系统通过微针物理穿刺与HP-β-CD促渗双重机制, 提升AEO在痤疮部位的递送效率, 为天然精油类成分的经皮治疗提供了安全、微创、多功能的新型制剂策略.

以上研究表明了环糊精微针在提升天然精油溶解性、实现快速释药与多机制协同治疗方面的有效优势. 进一步地, 环糊精的包合作用也被成功应用于改善

疏水性化学药物的经皮递送，尤其在实现长效缓释、提高患者依从性方面展现出重要潜力. 2025年，Yin等[25]通过β-CD与AZA的主客体相互作用, 成功地将疏水性AZA嵌入β-CD，使其水溶性从2.15 g/L提升至10 g/L, 极大地改善了药物的制剂适用性. 并且该研究团队将AZA/β-CD包合物负载于透明质酸基可溶性微针中, 构建出AZA/β-CD@HA MNs体系(图2b). 该微针具有优异的机械强度, 能有效刺穿角质层, 并在皮肤内快速溶解释放药物，展示了环糊精在微针体系中作为“增溶载体”和“可控释放”的经典功能. 与上述环糊精基微针类似，Chen课题组[26]同样将AZA通过溶剂蒸发技术封装在HP-β-CD和磺基丁醚-β-环糊精中，分别使AZA的溶解度提高了34.9倍和25.4倍.

此外，Ghanma等[27]在研究中，对环糊精微针的应用进一步扩展至精神类长效经皮递送领域. 研究者构建了基于水凝胶微针阵列贴片(HFMAPs)与利培酮(RIS)-HP-β-CD复合物(或物理混合物)相结合的新型递送系统. 该体系采用两种不同几何构型的HFMAPs, 并以PVA/PVP与柠檬酸交联形成的水凝胶为基质. 相溶解度研究表明，HP-β-CD对RIS的增溶效果优于HP-γ-CD, 其溶解度提高约4.75倍. 体外透皮实验显示, 与复合物相比，物理混合物(PM)结合PVA/PVP HFMAPs表现出更优的释药性能，这归因于其更高的表面亲水性(接触角更小). 这一结果凸显了环糊精微针系统在改善疏水性药物递送效率、延长作用时间方面的潜力，为难治性慢性疾病如精神分裂症的经皮治疗提供了创新且具前景的解决方案.

此外，环糊精类超分子化合物还可高效负载光敏剂. 针对当前多数光敏剂普遍存在的水溶性差、组织穿透性低等瓶颈问题，利用其与环糊精之间的超分子相互作用，可有效优化光敏剂性能，进而实现高效光动力抗菌效应. 例如，Wang课题组[28]开发出一种以SCD与TPyP形成的超分子光敏剂为核心的可溶性微针贴片, 旨在强化对细菌生物膜的渗透与根除能力. 研究发现，将TPyP光敏剂包载于SCD空腔内后，可抑制TPyP分子的聚集行为，促使活性氧物质生成量提升近十倍，进而赋予体系优异的光动力抗菌活性. 与此同时，这种TPyP/SCD基微针贴片兼具出色的机械性能, 能够顺利穿透致密的细菌生物膜屏障，使光敏剂与膜内细菌充分接触，最终实现对细菌生物膜的高效光动力学清除. Han等[29]也以β-CD为核心，通过多步合成制备光敏剂共轭产物β-CD-Ce6. 他们首先用对甲苯磺酰氯(OTs)活化β-CD得到β-CD-OTs，再与三乙烯四胺反应生成氨基化的β-CD-NH_2，最后在1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)和羟基琥珀酰亚胺(NHS)催化下，β-CD-NH_2与光敏剂叶绿素Ce6通过酰胺化反应共轭, 经透析和冻干获得β-CD-Ce6; 随后, β-CD-Ce6作为超分子主体，通过主-客体相互作用与末端修饰金刚烷的MMP-9敏感肽(Ad-MMP-S PEPs)自发自组装，形成MMP敏感型超分子纳米颗粒MMP-S NPs, 其中β-CD的疏水空腔与金刚烷结合，Ce6构成纳米颗粒的疏水核心，MMP-9敏感肽的片段形成带负电的亲水外壳，最终构建出兼具靶向性和光动力治疗功能的超分子递送系统.

然而, 环糊精在微针构筑中的作用远不止于此, 其在机械性能调控与药物释放动力学优化方面也展现出独特潜力. 依托超分子之间动态且较弱的非共价键, 环糊精基微针可实现药物的快速溶解与释放，酪蛋白有效解决了传统聚合物微针释药滞后、靶向性不足的问题. Wang等[30]在研究中进一步拓展了环糊精基微针的功能. 他们完全以水溶性环糊精衍生物为基质材料, 构建了超分子微针贴片. 该体系利用环糊精分子间多重超分子相互作用(氢键、主客体作用及静电相互作用)的协同效应, 使微针在兼具优异机械性能的同时, 实现了超快速溶解. 其溶解与扩散速率明显高于以HA、PVA等传统聚合物为基质的微针. 这是因为超分子相互作用的动态可逆特性，当微针插入皮肤后，水分迅速破坏非共价网络，使高水溶性环糊精分子快速解离为小分子单元，从而加速自身及负载药物的扩散. 由此可见，环糊精在微针体系中的角色已不仅限于药物载体, 更可作为功能化基质材料参与释药调控.

综上，环糊精凭借其独特的疏水空腔结构与超分子识别能力，已成为超分子抗菌微针构筑中极具价值的核心组分，相关研究系统证实了其在改善疏水性药物(天然产物、化学药物等)溶解性、提升载药稳定性、优化经皮递送效率等方面的核心优势. 同时, 环糊精的功能已从单纯的药物载体拓展至微针基质材料, 通过分子间多重超分子相互作用的协同效应，可在保障微针机械穿刺性能的基础上，实现超快速溶解与药物同步扩散，突破传统聚合物微针的释药局限. 基于此，环糊精基超分子微针为抗菌药物经皮递送提供了多元化设计思路.

2.2 酪蛋白类超分子微针

除环糊精类超分子组分外，酪蛋白超分子同样具备优异的自组装能力和生物相容性，且其表面丰富的功能基团使其能够通过多重非共价作用与各类超分子主体结合，形成结构可控、功能集成的复合纳米系统. 超分子酪蛋白是基于酪蛋白与超分子主体通过非共价相互作用(如静电作用、疏水作用、范德华力等)自组装形成的功能纳米结构体系，该体系兼具酪蛋白的天然生物友好性与超分子主体的精准识别能力，能够通过动态可逆的非共价网络实现结构灵活调控与功能协同增强，在靶向药物载体和智能生物材料构建方面显示出广阔前景.

Li等[31]研究发现，利用酪蛋白构建的超分子微针系统不仅能有效提高药物经皮递送效率，还能通过合理设计实现治疗功能的多模态拓展. 酪蛋白基超分子水凝胶微针系统是一种集生物相容性、结构可调控性与多功能协同治疗于一体的创新型经皮递送平台. 该系统以美国食品药品监督管理局(FDA)批准的天然生物材料——酪蛋白和明胶为基础，通过单宁酸的动态物理交联构建稳定的三维超分子网络，具有优异的机械性能、自修复能力和组织黏附性(图3). 通过微模塑工艺可制备出形貌完整、分布均匀的微针贴片，能够有效穿透皮肤屏障，实现药物精准递送. 该系统不仅负载了近红外响应的FeS颗粒，实现光热抗菌治疗，还能在生理环境下释放H_2S气体，发挥抗氧化和免疫调节作用；同时整合特异性T4噬菌体，实现对目标细菌的精准杀灭. 体内外研究表明，该系统展现出良好的生物相容性和降解性，并通过“光热-气体-噬菌体”三重协同机制，在糖尿病感染创面模型中促进伤口愈合(愈合率提升约61.5%)，同时有效抑制炎症反应、降低细菌负荷(抗菌率达95%).

超分子酪蛋白微针是基于酪蛋白与功能化大环分

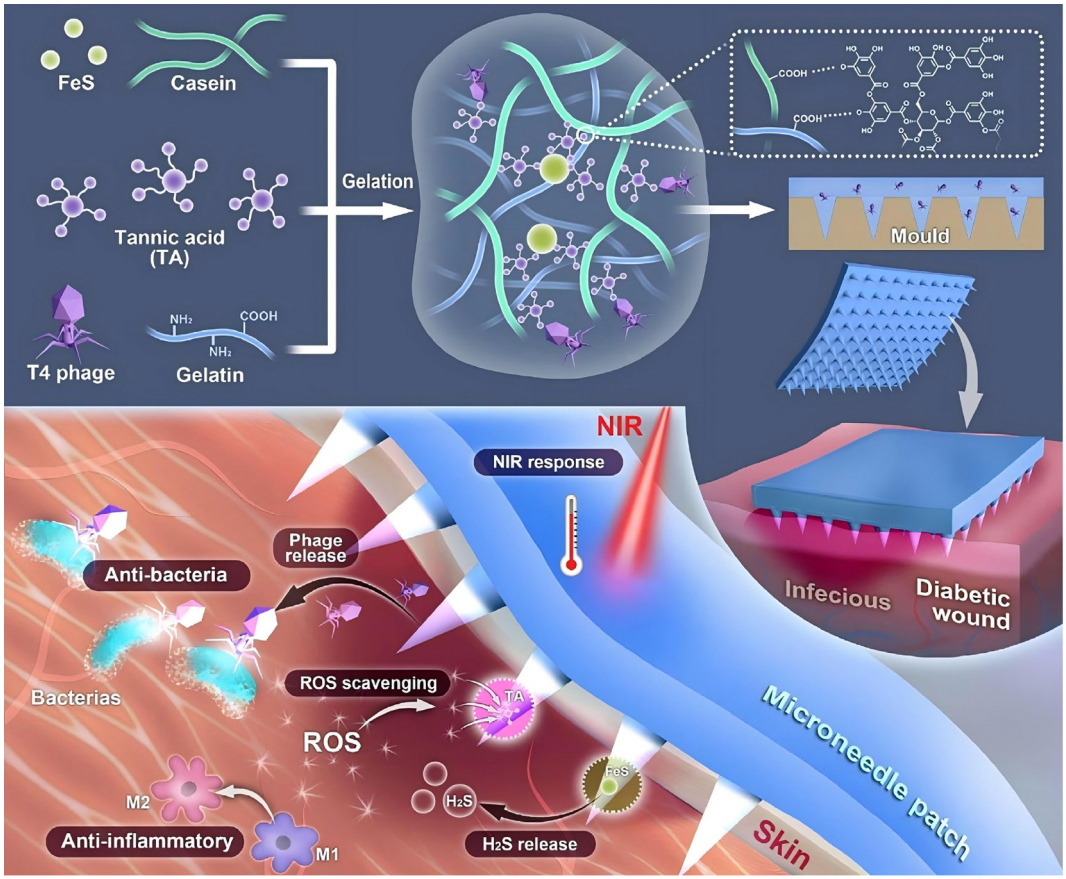


图 3 (网络版彩图)生物活性锰微针贴片的构筑和促进组织愈合中的作用机制示意图[31]

Figure 3 (Color online) Schematic illustration of the construction and effect mechanism of the bioactive Mn patch in promoting tissue healing [31].

子，通过非共价相互作用自组装形成的纳米级递送系统. Kashapov等[32]利用酪蛋白的天然生物相容性、可降解性以及杯芳烃(苯二酚)的结构可调性与主客体识别能力，通过静电、疏水等协同作用构建具有明确形貌和功能的纳米颗粒. 这些微针材料的纳米结构能够在温和条件下自发形成，无需有机溶剂，并展现出优异的包封能力，可同时负载疏水性和亲水性生物活性分子. 此外，体系具有pH响应性，可在酸性环境中组装，实现可控释放；体外实验表明其能有效进入肿瘤细胞，诱导细胞凋亡，且细胞毒性可调节，显示出作为智能药物递送载体的潜力. 该策略为基于超分子功能材料设计提供了新思路，尤其在药物靶向递送领域具有应用前景. 基于上述超分子设计理念，2024年Mudhol等[33]研究进一步将酪蛋白纳米颗粒与微针递送技术相结合，构建了一种兼具结构可控性与经皮渗透性的复合递送系统. 本研究成功构建了一种基于酪蛋白钠的超分子微针经皮递送系统. 该系统通过酪蛋白在温和水相条件下与胡椒碱及聚乙二醇的自组装，形成了粒径均一(约134.4 nm)、表面带高负电荷(Zeta电位约−44.4 mV)且包封效率高(达96%)的纳米颗粒. 该纳米体系展现出良好的pH响应性，能够在酸性环境中实现可控的药物释放. 进一步将纳米颗粒负载于PVA/HA基质的微针贴片中，制得的微针具有适宜的机械强度(穿刺力约0.5 N/针)，可有效穿透皮肤屏障. 实验证实，该系统能提高胡椒碱在脂肪组织中的生物利用度(浓度达425 ng/g)，并实现快速释放(5 min内释放50%). 该策略巧妙结合了酪蛋白超分子材料的智能递送特性与微针的物理穿透优势，为肥胖等代谢性疾病的局部治疗提供了一种新型安全可控的递送平台，为基于天然蛋白的经皮给药系统开发提供了重要的理论与实践参考.

综上，该系统融合了天然蛋白的安全性、超分子材料的智能响应性、微针的高效递送能力以及多模式协同治疗策略，为感染性及难愈性创面的临床治疗提供了具有重要转化潜力的综合解决方案.

2.3　葫芦脲类超分子微针

除环糊精类超分子组分外，作为新一代超分子载体，葫芦脲具有许多优势，如可调的腔室尺寸、出色的生物相容性以及能够与多种生物相关客体分子结合的能力. 与环糊精类似, 葫芦脲的空腔可作为多种抗菌药物或抗菌材料的优良载体, 大量研究证实, 其通过对客体分子的锚定与富集效应，可提升抗菌活性及抗菌稳定性，已在多种细菌感染相关疾病的治疗研究中展现出广阔应用前景. 然而，相较于环糊精类体系，葫芦脲基超分子微针在抗菌领域的相关研究尚较为匮乏，目前已报道的研究多聚焦于葫芦脲基微针药物递送系统的构建，其设计思路与技术策略可为抗菌微针的研发提供重要借鉴.

Zhao等[34]研究中, 构建了一种基于葫芦脲的主体-客体自组装纳米递送系统，进一步将超分子自组装策略与微针递送技术相结合，并将其载入水凝胶微针中，用于实现经皮递送与协同治疗. 具体而言，如图4所示，该研究以水溶性葫芦脲为主体，通过与两种生物活性分子青蒿素衍生物(DHA)和金纳米簇(AuNCs)进行主-客体相互作用，自组装形成了一种超分子纳米粒子(CAD NPs). 该体系不仅表现出较高的药物包封效率(AuNCs和DHA的包封率分别达90.5%和82.3%)，还具备pH响应性降解特性，能在酸性溶酶体环境中可控释放活性成分. 进一步地, 这些CAD NPs被负载至甲基丙烯酰化明胶(GelMA)基水凝胶微针中，形成具有良好机械强度(穿刺力远超皮肤穿透所需0.5 N)和快速降解性能的微针贴片. 体内外实验表明, 该微针系统可有效穿透皮肤, 将CAD NPs递送至创面深层, 并通过协同诱

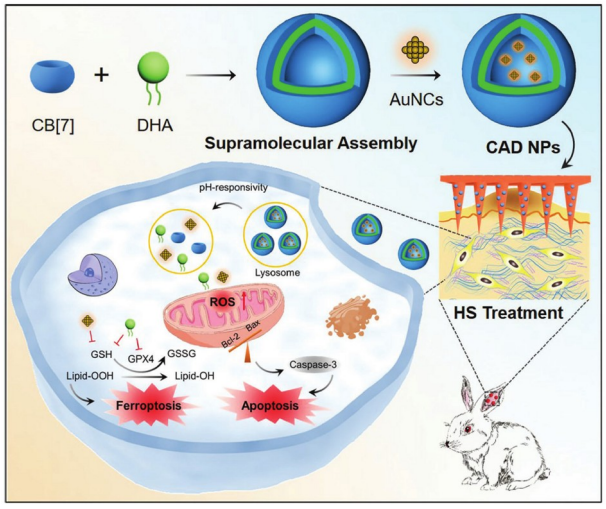


图 4　(网络版彩图)自组装超分子型CADNPs的示意图及其通过协同铁死亡-凋亡途径实现的防疤痕机制[34]

Figure 4　(Color online) Schematic illustration of the self-assembled supramolecular CADNPs and their antiscarring mechanism via concurrent ferroptosis-apoptosis pathway [34].

导铁死亡和凋亡的双重机制，有效抑制增生性瘢痕中成纤维细胞的活性，促进胶原重塑，最终在兔耳瘢痕模型中实现瘢痕厚度降低、外观明显改善的治疗效果.

在上述研究的基础上，葫芦脲基超分子微针系统的构建思路也得到了进一步扩展. 葫芦脲作为超分子主体的优越主-客体识别与组装能力, 也启发了更多元的功能化递送体系的设计. Yang等[35]进一步将葫芦[7]脲与DNA纳米结构相结合，构建了具有双重响应性的超分子DNA纳米凝胶, 实现了化疗/光动力双药协同递送与细胞靶向增强. 该体系以DNA四面体为骨架，通过CB与金刚烷之间的主-客体相互作用形成可调控的纳米凝胶结构. 该纳米凝胶不仅具有良好的生物相容性与尺寸可调性，还可通过竞争性客体分子实现响应性解离，并表现出对DNA酶的敏感性. 研究进一步将化疗药物阿霉素与光动力药物亚甲蓝同时载入纳米凝胶中，通过靶向适配体的修饰提升了细胞特异性识别与摄取效率. 实验证实，该纳米凝胶体系能实现药物的缓释与细胞内富集，并在光照条件下有效产生活性氧，最终通过化疗与光动力治疗的协同作用促进肿瘤细胞凋亡.

值得注意的是，葫芦脲基超分子体系的功能潜力并非局限于药物递送，其在细菌感染监测领域的应用探索，为抗菌微针的“诊疗一体化”发展提供了新思路. Yu等[36]报道的基于葫芦脲的超分子荧光传感器阵列, 该微针系统还可集成实时检测功能. 该传感器阵列利用CB与三种带正电荷荧光团自组装形成复合物, 在细菌存在下展现出优异的双通道荧光，可在30 s内实现对10种细菌的100%准确识别, 并能区分混合菌群与定量检测. 若将此类荧光传感单元与微针结合，可构建“诊疗一体”的智能微针贴片，在递送药物的同时，通过检测组织液或创面渗出液中的病原微生物或生物标志物, 实时反馈感染状态或治疗响应, 实现个体化、精准化的治疗监测.

综上, 葫芦脲凭借其独特的主-客体识别性能、可调腔室结构及优异生物相容性，已成为超分子微针功能化构建的重要核心组分. 现有研究已证实，葫芦脲基超分子微针在药物靶向递送、多疗法协同治疗及感染监测等方面具备显著优势，尤其在“诊疗一体化”智能抗菌体系的构建中展现出巨大潜力. 但当前直接针对抗菌应用的葫芦脲基微针研究较少，其抗菌效能及针对性设计仍需系统探索.

2.4 冠醚类超分子微针

除前述环糊精、葫芦脲等超分子组分外，冠醚作为一类经典的大环超分子主体化合物，在抗菌领域同样具备独特的应用价值与研究意义. 截至目前，尚未见冠醚类超分子抗菌微针的相关研究报道，但鉴于冠醚自身所具备的固有抗菌活性，其在抗菌微针体系中的潜在应用值得关注，特此对其进行阐述，以期为后续该领域的研究完善与拓展提供方向. 冠醚的核心结构特征是由氧、氮等杂原子与亚甲基交替连接形成的大环多元醚骨架，其分子内可形成尺寸可调的疏水空腔，而环上的杂原子则具有较强的亲电性能，这种“疏水空腔-亲电杂原子”的独特结构赋予了冠醚对金属离子(尤其是碱金属、碱土金属离子)的高选择性络合能力, 即通过离子-偶极相互作用实现对客体离子的精准识别与包合[37].

除金属离子识别外, 冠醚还可通过主-客体相互作用与有机阳离子、中性分子等形成稳定的超分子复合物, 其空腔尺寸的可设计性与结构修饰的灵活性, 使其在分子识别、离子传输、催化、药物递送等多个领域展现出广阔应用前景. 在抗菌领域, 冠醚可通过络合细菌生长必需的金属离子(如铁离子、铜离子)干扰其代谢过程, 或作为载体实现抗菌药物的靶向递送, 成为超分子抗菌材料设计的重要核心组分之一，为解决耐药菌感染、生物膜根除等临床难题提供了新的技术路径.

2024年，Park等[38]通过无溶剂合成法成功制备了碳氧摩尔比为2:1的共价骨架二维冠醚C_2O. 其结构富含类褐藻鞣质的酚基基团，通过接触机制表现出优异的抗菌性能与良好的生物相容性. C_2O固有的冠醚结构能够快速吸附金属离子，从而易于制备铜负载型材料Cu@C_2O，后者在极低浓度下即展现出比C_2O更强的抗菌效果. 进一步将其作为填料应用于PLA纳米复合材料中，C_2O在0.1 wt%、Cu@C_2O在0.03 wt%的添加量下即可实现99.99%的抗菌率. 此外，Cu@C_2O具有优异的铜离子吸附与封装能力，可有效抑制离子溶出、降低细胞毒性风险. 基于其优异的抗菌特性与良好的生物相容性. Park等[38]的研究表明，C_2O与Cu@C_2O凭借其固有冠醚结构，在高效吸附金属离子的同时，展现了卓越的抗菌活性与生物相容性，尤其适用于负载型抗菌填料的应用.

冠醚骨架是抗菌过程中的核心作用，Hao等[39]研究了一种含碲的氧化还原响应型冠醚(C7Te)，通过其特有的环状空腔结构实现对细菌细胞膜的高效识别与插入，并在过氧化氢作用下转化为抗菌活性更强的氧化形式C7TeO，形成独特的“冠醚介导膜靶向-氧化激活”协同抗菌机制. 当与H_2O_2共存时，该体系不仅能将H_2O_2对大肠杆菌的抑菌浓度达到85%，还能抑制生物膜形成并有效清除成熟生物膜，其抗生物膜效果提升近4倍，同时保持良好的生物相容性，为开发基于冠醚结构的新型智能抗菌材料提供了创新思路.

Wang等[40]将冠醚这一经典超分子主体引入抗菌材料的设计中，成功构建了基于胆酸骨架的冠醚-银离子复合抗菌体系. 通过精确的分子设计, 他们合成了表面修饰高密度冠醚单元的两亲性聚合物D-CA_6-CE, 该聚合物能够通过冠醚腔体的选择性配位作用与银离子形成稳定的1:1主客体络合物. 在水相环境中，这种独特的络合结构促使复合物自组装形成粒径均一的纳米胶束, 实现了银离子的高效负载与可控释放. 该复合物可在水中自组装形成纳米胶束，利用冠醚对银离子的稳定配位和胆酸物质对细菌膜的破坏作用，实现对大肠杆菌与金黄色葡萄球菌的高效杀伤，优于传统材料. 同时，该复合体系通过胶束包覆效应大幅降低了银离子的直接细胞接触，溶血性与细胞毒性较磺胺嘧啶银显著下降, 体现了较好的生物相容性.

虽然目前冠醚类抗菌微针尚未有报道，但鉴于冠醚对抗菌领域的独特优势，未来以冠醚为基础的微针构筑势在必行. 而冠醚类微针的构筑核心在于功能化大环的设计构筑，期望其兼具增强药物溶解、辅助生物成像及作为超分子组装基元等功能，在化学传感、生物医学及材料科学中表现出广阔前景[41]. 但在与微针进行复合时，主要难题在于精确表征与工艺可控性，需克服纳米尺度下对晶相分布、界面效应和电荷分离效率的精准调控，以实现其在光动力治疗、药物递送等领域的应用[42]. 为解决冠醚类微针在生物医学应用中的核心难题，需构建从理论设计到临床转化的系统性方案，阐明其主客体作用与结晶调控规律，开发多重响应的智能递送系统，并借助脂质体、聚合物等载体提升稳定性和控释效率[43].

2.5　肽类手性超分子微针

在超分子化学与生物医用材料领域，大分子肽类通常指由数十个至数百个氨基酸通过肽键连接而成的多肽或蛋白类大分子，甚至还可通过分子间非共价相互作用(氢键、疏水作用、静电作用、π-π堆积等)进一步自组装形成超分子聚集体，兼具肽类的生物相容性、生物活性与超分子材料的结构可调控性.

2025年, Yao等[44]通过9-芴甲氧羰基(Fmoc)固相肽合成法制备了两种对映异构体肽以探究不同手性结构超分子化合物与抗菌性能之间的关联(图5). 分别由正丁基偶氮苯修饰的*L*-和*D*-三肽在水溶液中自发自组装形成具有相反多价分子手性、相似非螺旋纳米纤维形貌的手性超分子聚合物(*L*-Fiber和*D*-Fiber). 为验证超分子结构对抑菌活性的影响，利用β-环糊精与肽分子中的正丁基偶氮苯(C_4Azo)末端发生主-客体相互作用，使纳米纤维解组装为单体，进而证实抑菌活性依赖于超分子聚合物的多价分子手性结构[44].

3　抗菌应用

目前，环糊精、葫芦脲、冠醚及大分子肽类等典型超分子组分已成为微针功能化构筑的核心基材或功能组分. 通过精准调控超分子相互作用, 可实现微针机械强度、降解行为及药物控释性能的协同优化，成功构筑出兼具透皮递送、靶向负载及响应释药功能的超分子基微针体系. 基于上述构筑优势, 超分子组分基微针在抗菌领域展现出广阔应用前景，可针对不同类型细菌感染场景(如皮肤表面痤疮、慢性创口感染、顽固性生物膜及眼部角膜炎等)实现精准治疗, 以下将系统阐述其在各类感染性疾病中的具体应用及作用机制.

3.1　痤疮创面抗菌应用

痤疮是一种常见的慢性炎症性毛囊皮脂腺疾病，好发于皮脂腺丰富的面部、前胸等区域，临床表现多样且严重时可遗留瘢痕，严重影响患者生活质量[45]. 其发病机制复杂，其中细菌感染是关键驱动因素之一，痤疮丙酸杆菌作为核心致病菌，在病灶部位定植增殖后，可通过分解皮脂产生游离脂肪酸，刺激毛囊上皮细胞释放炎症因子，进而诱发并加重局部炎症反应，促使粉刺、丘疹、脓疱等皮损形成[46]. 然而传统抗菌治疗方案存在透皮效率低、易诱导细菌耐药性等局限，因此开发靶向清除痤疮丙酸杆菌、抑制其炎症介

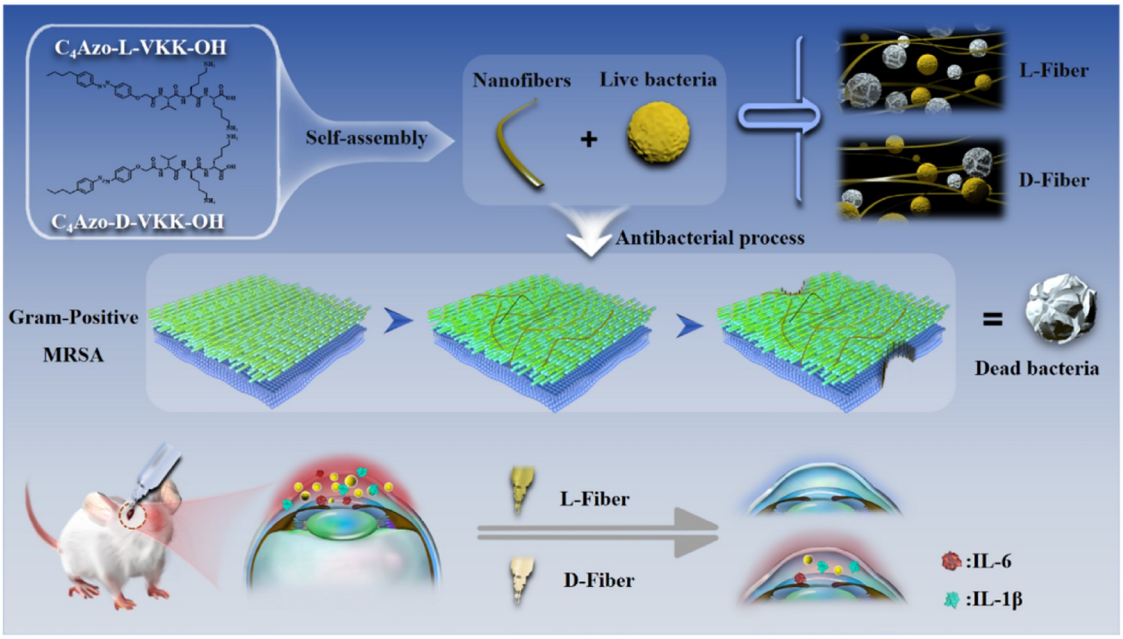


图 5 (网络版彩图)两种手性超分子聚合物用于治疗耐药性细菌性角膜炎的抗菌作用示意图[44]

Figure 5 (Color online) Schematic illustration of antibacterial action of two chiral supramolecular polymers against MRSA for curing drug-resistant bacterial keratitis [44].

导作用的新型策略, 成为痤疮治疗领域的研究重点.

2025年Chen等[26]开发的环糊精超分子可溶性微针系统为痤疮的抗菌治疗开辟了一条创新且高效的路径. 该体系通过运用超分子主客体化学原理成功构建了稳定的AZA药物环糊精包合物, 这不仅大幅改善了AZA的水溶性, 还使得制成的微针阵列展现出了卓越的机械性能, 足以无创、微痛地穿透人体皮肤最外层的角质屏障. 一旦刺入, 微针基质在组织液中快速溶解, 所包载的药物被加快释放并直接递送至毛囊、皮脂腺等痤疮病变的核心靶区, 从而在局部达到并维持远高于传统外用制剂的药物浓度. 如图6a, b所示, 体外抗菌实验证实, 该递送系统对痤疮的主要致病菌, 如痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌, 均表现出显著增强的抑制活性. 此外, 研究还验证了该微针系统具备优异的生物相容性, 对细胞无毒且无溶血风险, 确保了临床应用的安全性. 类似地, Yin等[25]也通过β-CD包覆AZA构筑了AZA/β-CD@HA微针. 该微针表现出对两种典型的致病菌大肠杆菌和丙酸杆菌的强抗菌活性, 通过琼脂平板涂布和抑制率统计系统评估了AZA/β-CD@HA微针对两种菌的体外抗菌效果. 结果显示, 该微针对大肠杆菌的抑制率接近100% (图6c, d), 对痤疮丙酸杆菌的抑制率也达到约80% (图6e, f). 这证明了AZA/β-CD@HA微针对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均具有良好的广谱抗菌活性, 为其作为抗痤疮治疗的新型透皮递送系统提供了关键的实验依据.

除了包覆AZA药物实现痤疮创面的治疗以外, 也可以将天然精油进行包覆, 提升抗菌能力和治愈率. Liu等[24]针对痤疮丙酸杆菌感染、炎症及皮脂代谢紊乱引发的痤疮, 开发了一种基于AEO的微针构成递送系统(AEO@HPCD MNs), 用于痤疮的抗菌治疗. 该系统通过羟丙基-β-环糊精包合提升精油稳定性和溶解度, 并利用微针穿刺高效递送至痤疮部位. 体外实验证实其对痤疮丙酸杆菌具有抗菌活性, 能破坏细菌结构; 体内研究显示可有效缩小痤疮病灶、降低白细胞介素-1β (IL-1β)等炎症因子表达. 作用机制涉及调控Toll样受体、NOD样受体等免疫炎症通路, 并发现其能抑制5α-还原酶和脂肪酸合酶表达, 从而调节异常皮脂分泌. 该微针系统兼具抗菌、抗炎和皮脂调控多重功效, 为痤疮治疗提供了一种安全、微创的新型策略.

总之, 对比不同超分子抗菌微针在痤疮治疗系统的总体疗效, 环糊精主要起到了载药作用, 其对AEO

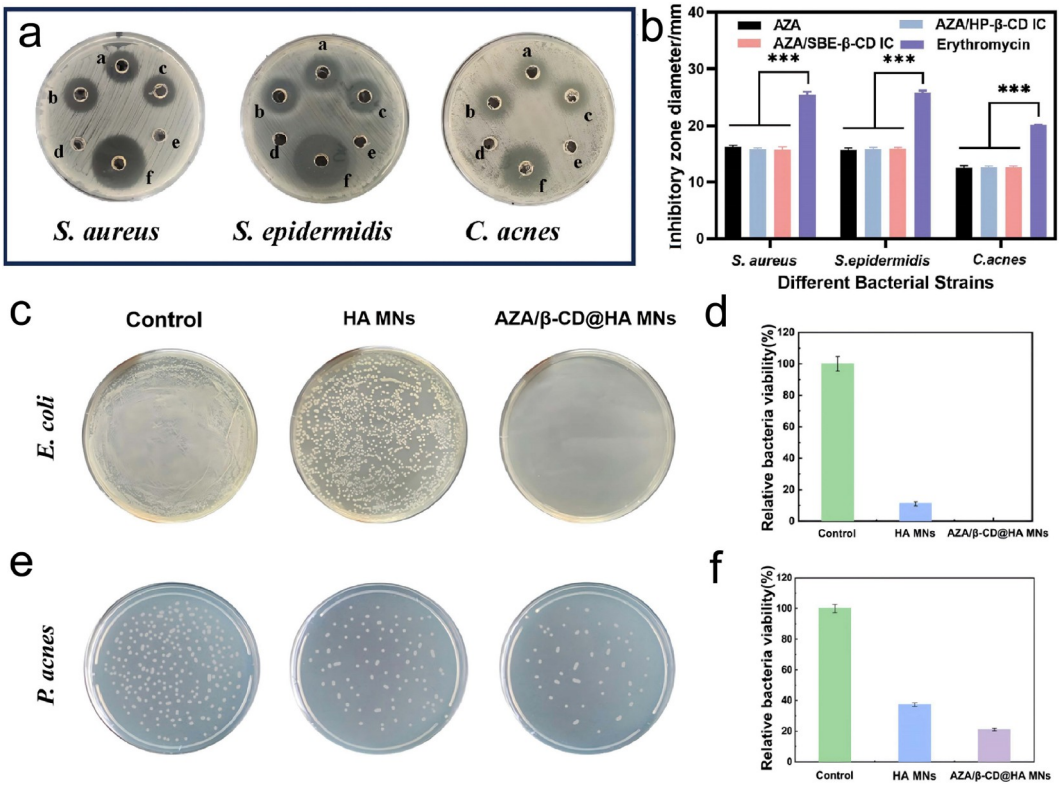


图 6　(网络版彩图) (a) 六组样品的抑菌圈抗菌活性和(b) 对应的抑菌圈直径[26]. (c) 大肠杆菌与AZA/β-CD@HA纳米颗粒共培养后的琼脂板涂布结果. (d) 用AZA/β-CD@HA纳米颗粒处理的大肠杆菌的抑制效果. (e) 丙酸杆菌与AZA/β-CD@HA纳米颗粒共培养后的琼脂板涂布结果. (f) 用AZA/β-CD@HA纳米颗粒处理的丙酸杆菌的抑制效果[25]

Figure 6　(Color online) (a) Antimicrobial activity of six samples and (b) corresponding inhibitory zone diameter [26]. (c) Agar plate coating results of *E. coli* co-cultured with AZA/β-CD@HA MNs. (d) Inhibition of *E. coli* treated with AZA/β-CD@HA MNs. (e) Agar plate coating results of *P. acnes* after co-culture with AZA/β-CD@HA MNs. (f) Inhibition of *P. acnes* treated with AZA/β-CD@HA MNs [25].

载药效率可达到在每个微针贴片中的药物总量为(56±4.08)微克/片，针尖部位的AEO浓度为(14.61±1.00)微克/片. 对AZA的载药含量约为(1.46±0.05)毫克/片，载药率约为(3.3±0.14)%. 其生物学效应则很大程度上取决于其包覆药物的具体组成与结构. 其中AZA-CD-MNs以化学药物壬二酸为核心，侧重抗菌、抗炎及抑制酪氨酸酶活性；而AEO@HPCD-MNs除抗菌抗炎外，还能下调5α-还原酶与脂肪酸合酶表达，调节皮脂分泌，多种受体等多通路免疫调节，体现了多靶点、综合治疗.

3.2　创面感染抗菌应用

糖尿病创口感染是糖尿病患者常见的慢性并发症之一, 多见于肢体末端等血供较差部位, 其创口愈合缓慢、易迁延为慢性溃疡，严重时可引发蜂窝织炎、骨髓炎甚至导致截肢，威胁患者生命健康. 细菌感染是阻碍糖尿病创口愈合的核心关键因素，金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等是常见致病菌，这类细菌在创口表面易形成致密生物膜，不仅能抵抗宿主免疫清除，还会降低抗菌药物敏感性，同时通过释放毒素诱发持续炎症反应，破坏创面愈合微环境[47]. 然而传统治疗方案存在抗菌药物渗透受阻、生物膜难以根除、易诱导耐药菌产生等局限，因此如何穿透可能存在的坏死组织，将药物递送至更深层的缺血、感染的真皮及皮下组织成为重要挑战. 此时，超分子微针的穿透性、靶向性、促愈合功能成为糖尿病创口细菌感染治疗领域的研究核心.

Lu等[22]研究开发了两种基于天然抗菌成分的微针递送系统, 用于治疗普通创口感染. 其一为负载PLB羟丙基-β-环糊精包合物的可溶性微针贴片

(PLB@DMNs), 该系统通过环糊精包合将白花丹素的溶解度提升17倍, 并借助微针实现药物在创面的递送与快速释放. 体内外实验表明, PLB@DMNs对金黄色葡萄球菌具有强效抗菌活性, 能清除创面细菌、促进胶原有序沉积、减轻炎症反应并加速血管生成, 从而有效促进感染创面愈合. 该微针贴片兼具微创、安全、使用方便的特点, 为局部创口感染的治疗提供了一种具有潜力的非抗生素策略. 另一种为负载CSL环糊精包合物的可膨胀水凝胶微针系统(CSL@mβ-CD/MN), 该系统同样通过环糊精包合提升药物水溶性, 并利用微针实现药物向创面深层的微创递送与缓释[23]. 体外和体内实验表明, 该系统能杀灭耐药金黄色葡萄球菌、清除活性氧、促进巨噬细胞M2极化、减轻炎症并加速胶原沉积与血管生成, 从而促进感染创口愈合, 展现出良好的生物相容性与临床治疗潜力. 这两种系统均体现了利用天然产物结合先进递送技术, 在局部创面抗感染治疗中的创新应用前景.

此外, 针对糖尿病感染性创面这一临床治疗中的难题, Li等[31]研究开发了一种负载单宁酸/硫化亚铁复合物与T4噬菌体的超分子水凝胶微针贴片, 为糖尿病创面感染提供了光热/气体/噬菌体三合一协同治疗策略(图7a). 该微针贴片通过其优异的机械性能穿透创面渗出物与生物膜屏障, 将活性成分直接递送至感染深层. 在近红外光照射下, 光热效应可迅速升温, 实现对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的杀灭(体外抗菌率最高达91.7%). 同时, 微针在创面微酸性环境中持续释放硫化氢气体, 不仅能清除过量活性氧、缓解氧化应激, 还可以促进巨噬细胞向促愈合的M2表型极化, 有效调控创面炎症微环境. 此外, 所负载的T4噬菌体可特异性识别并裂解目标细菌, 尤其是针对耐药菌株可提供精准抗菌作用. 在糖尿病感染小鼠模型中, 如图7b, c所示该微针贴片联合近红外光治疗加速创面闭合(愈合速度提升约61.5%), 并通过图7d的细菌菌落计数显示该贴片可减少细菌负荷(抗菌率达95%). 图7e对创口部位的热成像分析证实了光热对促进胶原沉积与上皮再生起到了关键作用. 组织学分析显示, 治疗组创面炎症细胞浸润减少, 新生血管与肉芽组织形成良好, 且系统毒性低, 表现出良好的生物相容性. 为糖尿病感染性创面的临床治疗提供了一种兼具高效抗菌、抗炎、促愈合功能的多模态微针递送系统, 具有重要的转化潜力.

该抗菌微针应用场景的多功能特性使其能够适配不同性质的抗菌药物, 实现治疗策略的个性化设计. PLB与CSL均为抗菌药物. 但PLB主要针对金黄色葡萄球菌等常见病原体, 通过快速释放的溶解微针实现快速的杀菌, 并促进胶原沉积与血管新生, 适用于急性浅表感染的治疗. 而CSL则侧重对抗MRSA及其生物膜, 采用可溶胀水凝胶微针实现缓释递送, 兼具抗氧化、免疫调节与抗炎多重功能, 更适用于深部或耐药菌引起的复杂感染. PLB偏向快速起效与组织再生, CSL则强在长效抑菌与免疫微环境调控, 共同拓展了局部抗菌治疗的策略维度.

3.3 细菌生物膜的抗菌应用

普通细菌感染多由浮游态致病菌侵袭机体引发, 起病较急且临床表现典型, 常规抗菌药物可通过干扰细菌细胞壁合成、核酸代谢等途径实现有效清除; 而当致病菌为适应生存环境, 分泌胞外多糖、蛋白质、核酸等物质并附着于生物组织或医用材料表面形成细菌生物膜后, 便会演变为更棘手的慢性感染[48]. 生物膜内的细菌被致密胞外基质紧密包裹, 不仅能抵御宿主免疫系统的清除, 还可使抗菌药物渗透效率大幅下降, 膜内细菌的耐药性较浮游细菌也大幅提升, 这直接导致糖尿病足溃疡、慢性创面、导管相关感染等疾病治疗周期延长、复发率居高不下[49]. 目前临床常规抗菌方案多针对浮游细菌, 难以突破生物膜屏障实现深层杀菌, 且长期用药易进一步加剧耐药菌的产生. 因此, 开发兼具生物膜渗透、基质降解、靶向杀菌功能的新型治疗策略, 已成为解决细菌感染尤其是顽固性生物膜感染难题的研究关键, 也为超分子材料、智能微针等前沿技术的应用提供了重要方向.

Wang等[28]研究开发了一种基于超分子光敏剂(TPyP/SCD)的机械强度优异的TSMN, 用于有效穿透并光动力清除细菌生物膜. 该TSMN贴片通过将TPyP包载于SCD的疏水腔内, 显著抑制了TPyP的聚集, 使其ROS产生能力提升近十倍, 从而大幅增强光动力抗菌效果. 同时, TSMN具备优异的机械性能, 能够轻易刺入生物膜致密的胞外聚合物基质, 穿透深度达约350 μm, 确保光敏剂充分接触并杀灭生物膜内细菌. 结果表明, TSMN对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均表现出有效的光动力杀菌活性, 且在体外能有效穿透并清除成熟生物膜. 在小鼠皮下脓肿模型中, TSMN结合

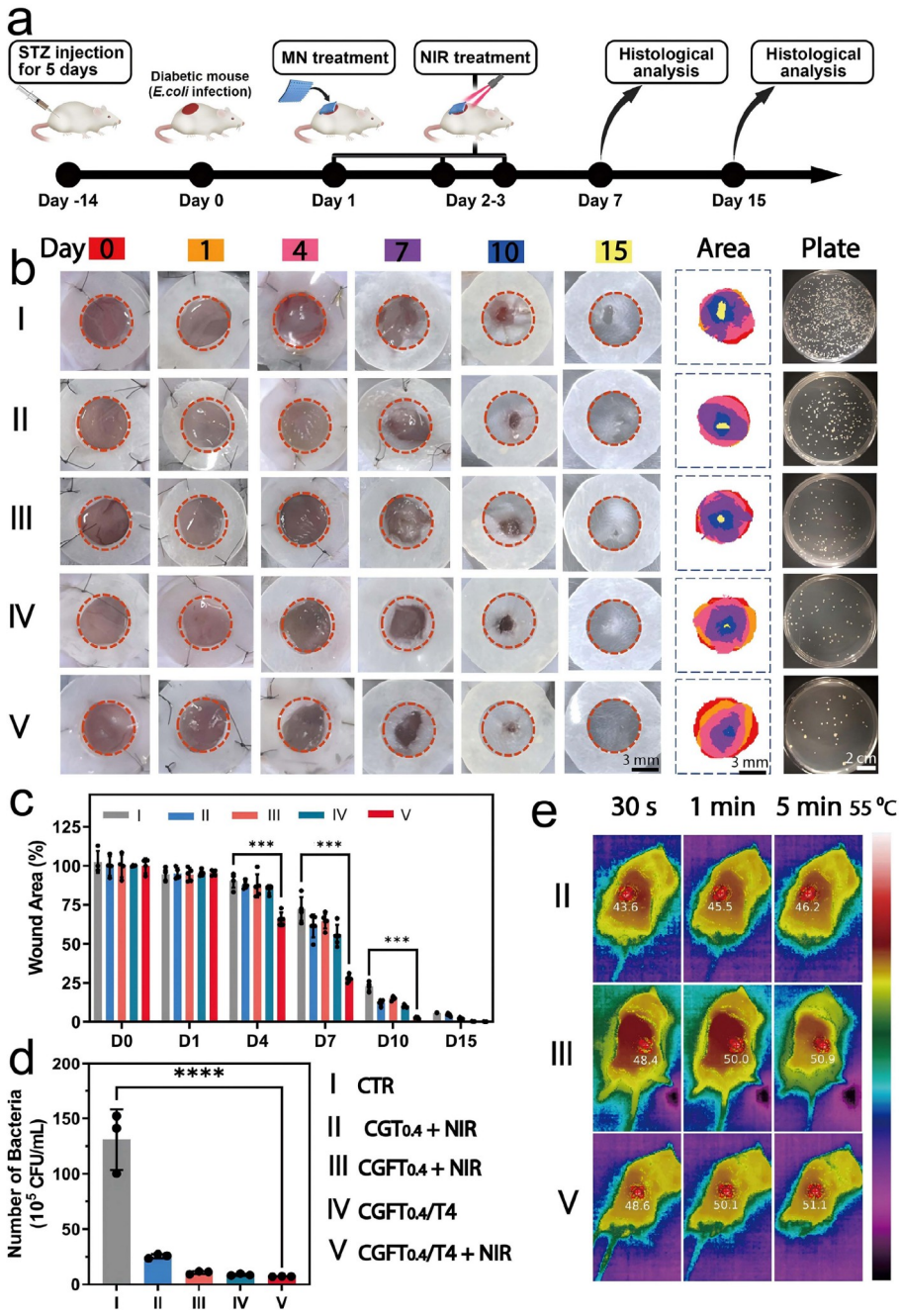


图 7　(网络版彩图) (a) 建立糖尿病感染伤口小鼠模型及治疗的示意图. (b) 伤口愈合过程的代表性图像以及各组伤口闭合面积的模拟图和治疗第4天伤口处细菌培养的平板照片. (c) 伤口面积随时间变化的定量分析. (d) 不同组伤口的细菌菌落计数. (e) 治疗期间近红外照射时的热成像照片[31]

Figure 7　(Color online) (a) Schematic diagram of establishing a diabetic infected wound mouse model and treatment. (b) Representative images of the wound healing process and simulated diagrams of the wound closure area in each group. Plate photos of bacterial culture from the wound on the 4th day of treatment. (c) Quantitative analysis of wound area changes over time. (d) Bacterial colony counts of wounds in different groups. (e) Thermal imaging photos during near-infrared irradiation during treatment [31].

激光照射能高效清除感染部位的生物膜, 促进组织修复, 且未对主要器官造成损伤, 显示出良好的生物安全性, 为细菌生物膜感染提供了一种兼具穿透性、强光动力活性与良好生物相容性的新型治疗策略.

3.4 角膜炎抗菌应用

角膜炎, 特别是由细菌感染引发的细菌性角膜炎, 是导致角膜溃疡甚至视力丧失的主要原因之一, 其临床治疗面临着与糖尿病慢性创面相似的困境. 传统抗生素滴眼液因眼表滞留时间短、易被泪液冲刷清除, 难以在角膜病灶维持有效药物浓度, 常需频繁给药, 这不仅降低了患者依从性, 也增加了细菌耐药风险[50]. 因此, 开发一种能在眼表长效滞留、并能在感染部位智能释放药物的新型递送系统, 成为眼科抗感染治疗亟待突破的关键.

以Han等[29]开发的基质金属蛋白酶敏感型超分子纳米颗粒为例. 该体系基于主客体自组装构建, 能够在角膜炎病灶区高表达的作用下发生结构转变, 从而实现对生物膜感染的高效靶向与清除. 该体系具有多重功能特性: 首先, 其表面带负电荷的肽壳层可防止与正常眼表组织或健康角膜细胞的非特异性黏附, 延长泪液存留时间; 当到达感染部位时, MMP可剪切肽段, 暴露出带正电荷的肽段, 增强纳米颗粒对生物膜的穿透能力及对铜绿假单胞菌等革兰氏阴性菌的黏附, 从而提升光动力疗法(PDT)的抗菌效果. 在660 nm光照射下, 体系中的光敏剂Ce6可在原位产生ROS, 通过破坏细菌膜结构实现杀菌, 并对生物膜具有良好的渗透与清除作用(图8a, b). 在铜绿假单胞菌角膜炎模型中, 局部滴用MMP-S NPs并配合光照可明显减轻角膜混浊、炎症细胞浸润及组织损伤, 其治疗效果与商用左氧氟沙星滴眼液相当, 且未引起明显的全身毒性或器官损伤. 此外, 该体系还能有效抑制炎症因子(如IL-1β、TNF-α)的表达, 促进角膜组织修复与结构重建(图8c~f).

此外, 超分子类物质为耐药菌角膜炎的治疗提供了高效且具有立体选择性的创新策略. Yao等[42]研究通过Fmoc固相肽合成法制备*n*-丁基偶氮苯修饰的*L*/*D*-三肽(C_4Azo-*L*-VKK-OH与菌效能优于*D*-Fiber; 而当二者通过主-客体化学解组装为单体后, 杀菌活性几乎完全丧失, 证实了超分子组装态的多价分子手性是发挥抗菌作用的关键. 在MRSA感染角膜炎小鼠模型中, *L*-Fiber经眼部给药后, 可快速缓解角膜水肿、混浊等症状, 降低角膜细菌载量, 通过抑制IL-1β、IL-6等促炎因子表达减轻炎症浸润, 最终实现角膜上皮的优化修复, 且对人角膜内皮细胞及小鼠主要脏器无明显毒性, 生物相容性优异. 这类超分子物质凭借手性调控的靶向抗菌机制与良好的生物安全性, 为临床耐药菌角膜炎的治疗提供了全新思路. C_4Azo-*D*-VKK-OH, 其在水中可自组装形成具有相反多价分子手性的超分子聚合物(*L*-Fiber与*D*-Fiber), 二者虽具有相似的非螺旋纳米纤维形貌、β-折叠构象及近中性Zeta电位, 却展现出对映体依赖抗菌活性. 其中*L*-Fiber通过与细菌异手性肽聚糖之间的立体选择性静电及氢键作用, 表现出更强的细菌亲和力, 能有效破坏MRSA细胞膜完整性、引发膜去极化并导致胞内物质泄漏, 最终实现角膜上皮的修复, 且对人角膜内皮细胞及小鼠主要脏器无明显毒性, 生物相容性优异.

针对细菌性角膜炎的治疗, 目前研究聚焦于超分子材料的精准抗菌策略. *L*/*D*-三肽通过设计手性依赖的超分子组装体, 利用*L*-构型与细菌表面的手性匹配, 增强对MRSA的靶向亲和与物理性膜破坏, 实现无需外界刺激的杀菌. MMP-S NPs构建微环境响应的智能纳米颗粒, 利用感染部位过表达的MMP-9触发其表面电荷反转与结构重塑, 从而促进其在生物膜内的渗透与滞留. 两种策略均体现了超分子体系在克服角膜感染中生物屏障和耐药性方面的灵活性与应用潜力, 为开发下一代靶向性、智能化的眼部抗菌疗法提供了新思路.

4 总结与展望

综上, 本文系统梳理了超分子组分基微针的构筑策略及其在抗菌领域的应用研究. 首先, 在超分子组分基微针构筑方面, 目前主要采用的典型超分子组分包括环糊精、酪蛋白及肽类, 此外, 葫芦脲和冠醚由于突出的抗菌能力和应用前景也进行了阐述. 其次, 当前超分子组分基微针的构建, 其基本思路是以超分子组分的固有结构特性为核心基础, 通过协同调控氢键、疏水作用、静电作用等非共价相互作用, 实现微针机械性能、载药效率与响应释药性能的一体化优化. 药物负载思路则依托各类超分子组分的结构优势实现精准负载, 如利用环糊精的疏水空腔、葫芦脲的可调腔室结构实现疏水性抗菌药物的包合增溶与靶向递送, 借助酪蛋白的天然自组装潜能构建生物安全性良好的药物负载平台, 通过肽类的手性结构与自组装特性实现抗菌活性组分的精准整合.

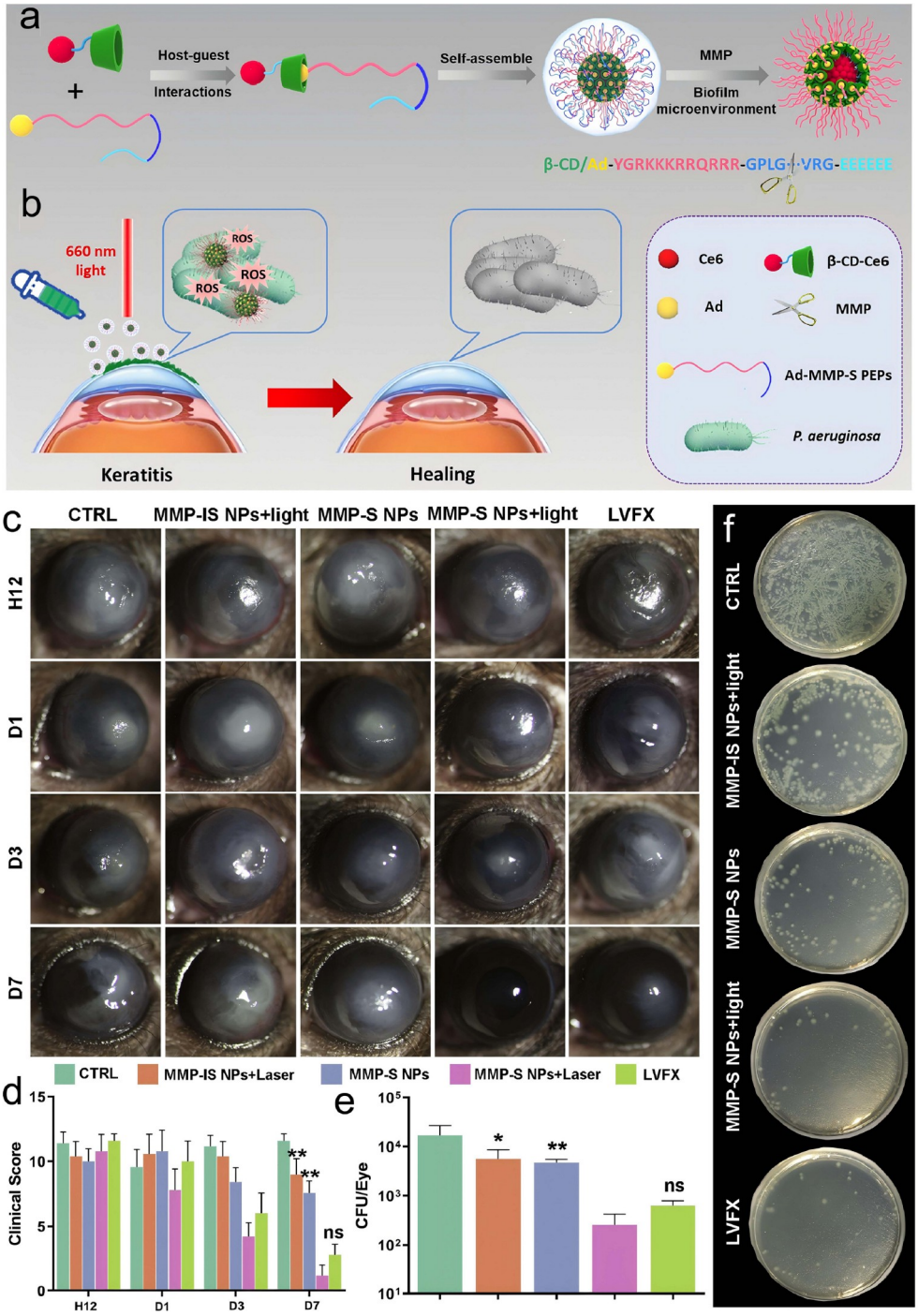


图 8　(网络版彩图) (a) MMP-S纳米颗粒的制备过程及其在生物膜微环境中对MMP的敏感反应示意图. (b) 通过MMP-S纳米颗粒实现针对角膜生物膜的增强型抗微生物光动力疗法的原理图. (c) 不同疗法治疗铜绿假单胞菌感染性角膜炎后的代表性裂隙灯显微镜图像. (d) 基于三个标准(角膜混浊面积、混浊密度和表面平整度)的相应量化临床评分. (e) 感染角膜中存活铜绿假单胞菌的量化(ns: 无显著性). (f) 从角膜组织上在LB-琼脂平板上形成的细菌菌落的照片[29]

Figure 8　(Color online) (a) Schematic illustration of the preparation of MMP-S NPs and their MMP-sensitive behavior in biofilm microenvironment. (b) Schematics of MMP-activated enhanced antimicrobial PDT for cornea biofilm eradication via MMP-S NPs. (c) Representative slit-lamp micrograph images of *P. aeruginosa*-infected keratitis treated with diverse therapies. (d) Corresponding quantified clinical score based on three criteria. (e) Quantification of surviving *P. aeruginosa* in infected corneas (ns: no significance). (f) Photographs of bacterial colonies formed on LB-agar plates from the corneal tissues [29].

此外, 超分子组分发挥的核心作用体现在多方面: (1) 解决传统微针载药难、释药不均的问题, 实现药物的可控释放; (2) 为微针的靶向递送功能及诊疗一体化体系设计提供结构支撑, 如葫芦脲的高亲和力主-客体识别能力可助力靶向设计, 冠醚对细菌生长必需金属离子的特异性络合作用可赋予材料固有抗菌活性, 拓展智能抗菌微针的作用靶点; (3) 优化微针的生物相容性, 如肽类可实现抗菌活性与生物相容性的协同优化.

基于上述构筑与负载优势, 超分子组分基微针在多种细菌相关疾病的治疗中展现了一定的应用潜力, 目前在痤疮、创口感染、细菌生物膜、角膜炎的治疗中发挥重要作用. 针对痤疮丙酸杆菌介导的痤疮可实现药物向毛囊皮脂腺的靶向递送、降低全身暴露风险; 针对金黄色葡萄球菌等致病菌引发的创面感染可穿透屏障递药并协同发挥抗菌与促愈合功能; 针对顽固性细菌生物膜可通过提升光敏剂活性等途径实现有效清除; 针对细菌性角膜炎可延长药物眼表滞留时间、优化靶向释药与炎症调控效果. 总体而言, 超分子组分的引入有效弥补了传统微针透皮效率偏低、药物负载能力有限、释药调控性能不足及生物相容性欠佳等核心缺陷, 为细菌感染的局部微创治疗提供了新的解决策略.

虽然超分子组分基微针目前在细菌感染相关疾病的治疗过程中发挥了一定功效, 但其目前发展仍处于起步阶段, 仍存在较多待解决关键问题亟待探索和研究. 首先, 在超分子组分基微针的研究中, 可发展的方向包括:

应积极推进更多新型超分子组分在微针体系中的构建与功能优化. 当前针对葫芦脲与冠醚这两类具有特异性分子识别与主客体作用能力的超分子体系, 其在抗菌微针领域的研究仍显不足. 未来可基于其结构特性如葫芦脲的疏水腔体与冠醚的离子选择性配位能力设计具有靶向识别与可控释放功能的智能抗菌单元. 同时, 应探索多组分超分子协同系统在微针中的应用, 多组分策略不仅可通过功能互补提升微针的广谱抗菌效能与结构稳定性, 还能通过协同作用降低各组分用量, 从而优化其生物相容性与安全性, 推动超分子微针在感染性创面、经皮给药等生物医学场景中的实际应用.

未来应当推动超分子微针与3D打印、微流控等先进制造技术的深度融合, 以实现结构的精准构筑与性能的系统优化. 可利用3D打印技术逐层可控成型的优势, 可设计并制备具有复杂内部通道、梯度组分分布或多级孔隙结构的超分子微针, 提升其载药能力和释放可控性; 还可以借助微流控技术在微尺度下精准操控流体的特性, 可构建具有异质结构、多腔室功能分区或动态响应界面的微针系统, 增强其多重抗菌与协同治疗功能. 通过先进制造技术的整合, 不仅能够提高超分子微针的形貌均一性、结构一致性, 还可大幅提升制备效率与规模化生产能力, 为超分子微针在感染创面修复、经皮精准给药等临床场景中的转化应用奠定技术与工程基础.

可以构筑更多基于动态共价超分子作用(如席夫碱、硼酸酯键)的微针, 构建具有响应特性的超分子微针基质, 可响应病灶微环境(如pH、酶、氧化还原信号)实现结构动态调整, 既保证穿刺时的机械强度, 又能在递药后快速降解或响应释药; 同时, 动态网络的可逆性可实现超分子组分的循环利用, 提升材料利用效率与生物安全性.

其次, 针对超分子组分基微针的未来应用, 还可进行更深入探究的方向可能涉及如下方面.

(1) 针对不同类型感染创面(如糖尿病足溃疡、烧伤感染创面、慢性骨髓炎创面)的愈合微环境差异, 开发定制化超分子基微针. 通过调控超分子组分的降解速率、药物释放节律及促修复因子的负载策略, 实现全周期协同干预, 适配不同创面的愈合需求.

(2) 针对儿童、老年人等特殊人群皮肤或黏膜屏障脆弱、耐受性差的特点, 优化超分子基微针的形貌设计(如降低针尖硬度、减小穿刺深度)与组分选择(如强化天然生物相容性超分子组分的应用). 同时开发简易操作的给药装置, 提升特殊人群使用的安全性与便捷性, 拓展技术的临床适用范围.

(3) 探索更多联合治疗策略, 将超分子基微针与免疫调节治疗、物理治疗(如光疗、磁疗)等联合, 构建多模态协同治疗体系. 利用超分子组分的响应特性实现联合治疗的时序调控与靶向协同, 提升对顽固性耐药菌感染、慢性感染的治疗效果.

在超分子组分基微针的研究中, 生物安全性与临床转化是亟待推进的关键方向. 需系统开展新型超分子材料的长期体内外生物相容性评价. 同时, 通过临床有效性与安全性, 为超分子微针在感染创面治

疗、经皮免疫递送等领域的临床转化奠定坚实基础. 此外目前的抗菌微针研究大多聚焦于广谱杀菌率和抗感染效果, 却普遍忽视了皮肤微生态平衡对健康的关键作用. 未来研究亟需转向精准抗菌与生态调控, 致力于开发能选择性靶向致病菌、保护或促进益生菌生长, 并能智能调节局部菌群平衡的下一代微针技术.

在超分子组分基微针的产业化发展中, 成本控制是关键挑战. 需从原料、工艺与规模化三方面系统优化: 应开发低成本、易功能化的超分子单体合成路径, 并探索天然衍生超分子材料的替代潜力; 须融合连续化微流控、高效制备技术, 减少批次差异与物料损耗, 同时设计可回收或可重复使用的超分子模板体系; 规模化阶段需建立基于质量源于设计的工艺控制策略, 实现从实验室到产线的平稳放大.

总之, 微针产品市场正经历高速增长, 涵盖疫苗递送、慢性病管理等多个领域. 在产业化方面, 材料选择大规模精密模具制造、无菌生产工艺和自动化组装线已成为技术成熟的关键. 市场上已涌现出多款商业化产品, 如用于局部麻醉的利多卡因微针贴片、用于糖尿病的胰岛素微针递送系统以及近年获批的流感疫苗微针贴片等. 这些产品凭借其无痛、自助使用、提升患者依从性等核心优势, 正在重塑药物递送和皮肤护理的格局. 未来, 随着材料科学、药物配方和智能制造技术的进一步融合, 微针产品将朝着更智能化、个性化、多功能集成的方向发展.

参考文献

1 Moradi F, Bahrami M, Nasrollahian S, Shirazi PS, Ghoreyshi NS, Ghobadi M. *BMC Infect Dis*, 2025, 25: 1153
2 Xiao W, Zhu M, Zhang K, Liu Y, Zhao W, Yan J, Sun J. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 168–187 (in Chinese) [肖文哲, 朱美霖, 张可, 刘逸尘, 赵伟东, 阎继鹏, 孙剑. 中国科学: 化学, 2025, 55: 168–187]
3 Li W, Liu Z, Tan X, Yang N, Liang Y, Feng D, Li H, Yuan R, Zhang Q, Liu L, Ge L. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13: 2304365
4 Negru PA, Radu AF, Vesa CM, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, Endres L, Stoicescu M, Pasca B, Tit DM, Bungau SG. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147: 112700
5 Xu Y, Zhang D, Kang X, Zhang P, Chen T, Li Y, Wu H, Qi J, Li X, Bing W, Li W. *Adv Funct Mater*, 2025, 35: 2414834
6 Panda A, Matadh VA, Suresh S, Shivakumar HN, Murthy SN. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12: 67–78
7 Bigham A, Zarepour A, Khosravi A, Iravani S, Zarrabi A. *BioMater Sci*, 2025, 13: 379–407
8 Sun C, Zhou X, Liu C, Deng S, Song Y, Yang J, Dai J, Ju Y. *Adv Healthcare Mater*, 2023, 12: 2370188
9 Gao S, Zhang W, Zhai X, Zhao X, Wang J, Weng J, Li J, Chen X. *BioMater Sci*, 2023, 11: 533–541
10 Li W, Xu W, Zhang S, Li J, Zhou J, Tian D, Cheng J, Li H. *J Agric Food Chem*, 2022, 70: 12746–12759
11 Zhou M, Deng H, Zhao J, Li Q, Yang C, Wang L. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 514–520 (in Chinese) [周明利, 邓何, 赵佳豪, 李倩, 杨春江, 王璐. 中国科学: 化学, 2025, 55: 514–520]
12 Li M, Wang M, Li L, Zhang L, Ma B, Wang W. *Nano Res*, 2023, 16: 5335–5345
13 Hsieh Y, Lin C, Lin H, Kuo C, Yin S, Hsu Y, Yeh H, Wang J, Wan D. *Adv Healthcare Mater*, 2023, 12: 2300321
14 Yu B, Wang J, Zhang H, Jin Z. *Molecules*, 2011, 16: 3010–3017
15 Seema M, Veeresh T, Muthukumar SP. *Polyms Adv Techs*, 2025, 36: e70279
16 Zhang X, Du Y, Feng R, Ren X, Wu T, Jia Y, Zhang N, Li F, Wei Q, Ju H. *Biosens Bioelectron*, 2023, 227: 115170
17 Duan Z, Xu F, Huang X, Qian Y, Li H, Tian W. *Macromol Rapid Commun*, 2022, 43: 2100775
18 Plesselova S, Garcia-Cerezo P, Blanco V, Reche-Perez FJ, Hernandez-Mateo F, Santoyo-Gonzalez F, Giron-Gonzalez MD, Salto-Gonzalez R. *J Med Chem*, 2021, 64: 12245–12260
19 Zhang J, Ma PX. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65: 1215–1233
20 Wei T, Zhan W, Yu Q, Chen H. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 25767–25774
21 Gu T, Li H, Wu T, Li X, Li H, Zhao H, Xiao Y, Huang J, Yan Y. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2311864
22 Lu X, Zhang J, Zuo W, Cheng B, Dong R, Wang W, Lu L. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2025, 246: 114377
23 Deng J, Liu M, Gao S, Lei D, Su Z, Liang F, Tang S, Yang H, Huang YY, Xie W, Pan GY. *Langmuir*, 2024, 40: 26125–26136
24 Liu X, Li X, He W, Han X, Xiao T, Guo S, Jia Y, Lin L, Yang M, Wang L, Xu Y. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 16: 1461–1478

25 Yin Y, Wu A, Zhou H, Huang Z, Zang H. *Colloids Surfs A-Physicochem Eng Aspects*, 2025, 707: 135890

26 Chen Y, Xu Y, Zhang J, Xu X. *J Drug Deliver Sci Tech*, 2025, 111: 107108

27 Ghanma R, Anjani QK, Naser YA, Sabri AHB, Hutton ARJ, Vora LK, Himawan A, Greer B, McCarthy HO, Donnelly RF. *Eur J Pharm BioPharm*, 2024, 202: 114415

28 Wang H, Fu Y, Du S, Liu P, Ren J, Liu Y, Tao J, Zhang L, Zhu J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15: 25417–25426

29 Han H, Gao Y, Chai M, Zhang X, Liu S, Huang Y, Jin Q, Grzybowski A, Ji J, Yao K. *J Control Release*, 2020, 327: 676–687

30 Wang H, Fu Y, Mao J, Jiang H, Du S, Liu P, Tao J, Zhang L, Zhu J. *Adv Mater*, 2022, 34: 2207832

31 Li Y, Deng Q, Chen Z, Zou Y, Sun H, Mai Y, Chen K, Qiu L, Mao Z, Li X, Wang W, Yi C. *Adv Healthcare Mater*, 2025, 14: e03143

32 Kashapov R, Razuvayeva Y, Ziganshina A, Amerhanova S, Sapunova A, Voloshina A, Salnikov V, Zakharova L. *Food Hydrocolloids*, 2023, 142: 108816

33 Mudhol S, Serva Peddha M. *J Appl Polym Sci*, 2025, 142: e56499

34 Zhao B, Wei M, Zhou X, Liu W, Li Q, Xue Y, Tan L, Shang L. *Adv Funct Mater*, 2025, 35: 2416011

35 Yang H, Duan Z, Liu F, Zhao Z, Liu S. *ACS Macro Lett*, 2023, 12: 295–301

36 Yu Y, Ni W, Shi X, Bian Y, Li H, Liu M, Chen W, Zhang M, Jiang S, Cheng M, Li F, Zhang Y, Zhang Z, Huang H, Han J. *Anal Chem*, 2024, 96: 14490–14498

37 Qi Z, Qin Y, Wang J, Zhao M, Yu Z, Xu Q, Nie H, Yan Q, Ge Y. *Front Chem*, 2023, 11: 1119240

38 Park J, Kim J, Cho J, Kim JU, Yook J, Seo DJ, Lee S, Hong H, Hwang NS, Lee C, Lee JC. *Mater Today Chem*, 2024, 42: 102444

39 Hao Y, Qi Z, Ge Y, Pan T, Yu L, Li P. *J Mater Chem B*, 2024, 12: 2587–2593

40 Wang Q, Huang W, Sun Q, Le M, Cai L, Jia YG. *Soft Matter*, 2025, 21: 2152–2159

41 Ullah F, Ullah S, Khan M, Mustaqeem M, Paracha R, Rehman M, Kanwal F, Hassan S, Bungau S. *Molecules*, 2022, 27: 6631

42 Aragón PV, Flores ME, Fonseca MRJ. *J Mater Sci-Mater Eng*, 2025, 20: 116

43 Ullah F, Khan TA, Iltaf J, Anwar S, Khan MFA, Khan MR, Ullah S, Fayyaz ur Rehman M, Mustaqeem M, Kotwica-Mojzych K, Mojzych M. *Appl Sci*, 2022, 12: 1102

44 Yao J, Shang X, Shao N, He H, Wei J, Huang Y, Shen T, Chen L, Zhou Y, Chen W. *Langmuir*, 2025, 41: 3356–3366

45 Campos V, Pitassi L, Kalil C, Gonçalves Júnior JE, Sant'Anna B, Correia P. *J Cosmetic Dermatol*, 2021, 20: 1766–1773

46 Ji Y, Li H, Li J, Yang G, Zhang W, Shen Y, Xu B, Liu J, Wen J, Song W. *IJN*, 2024, 19: 5173–5191

47 Liu J, Wu M, Lu J, He Q, Zhang J. *ACS Appl Polym Mater*, 2023, 5: 2596–2606

48 Gu Y, Dong J, Li J, Luo Q, Dong X, Tang G, Zhang J, Du X, Pu Q, He L, Zhao K, Han D, Xin J. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1121082

49 Zou Z, Zhang Z, Gao Y, Yuan H, Guo T, He C, Chen X. *Macro Chem Phys*, 2025, 226: 2400163

50 Fathima L, Annapurneswari L, Rao P, Mendonca T. *J Ophthal Inflamm Infect*, 2025, 15: 72

Research progress on microneedle materials based on supramolecular components for antimicrobial applications

Wenxin Liu*, Jiawei Li, Liangliang Xie, Jiahui Zhong, Yanke Jia, Weilei Zhou*, Jinghai Liu*

College of Chemistry and Materials Science, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China
**Corresponding authors (email: lwx0320@126.com; zhouweilei_2011@163.com; jhliu2015@imu.edu.cn)*

Abstract: Facing the therapeutic challenges of various bacterial infectious diseases in clinical settings, nano-microneedles demonstrate broad application prospects due to their unique advantages of minimally invasive penetration, precise delivery, and localized regulation. Microneedle systems based on supramolecular hosts can leverage precise host-guest recognition interactions and programmable self-assembly properties to provide effective strategies for treating bacterial infections. This review summarizes recent research advances in constructing and applying antibacterial microneedles using typical supramolecular host materials such as cyclodextrins, casein, cucurbiturils, crown ethers, and chiral peptides in constructing and applying antimicrobial microneedles. It systematically summarizes the design principles, structural characteristics, and antimicrobial applications of various supramolecular microneedles in infected wounds, diabetic ulcers, keratitis, bacterial biofilms, and other scenarios. Additionally, it identifies core challenges and outlines future development directions. The development of such supramolecular microneedle systems provides crucial theoretical foundations and research approaches for achieving highly efficient, precise treatment and tissue repair in bacterial infectious diseases.

Keywords: supramolecular materials, microneedles, antibacterial, biomedical applications

doi: 10.1360/SSC-2025-0315