高 分 子 学 报
ACTA POLYMERICA SINICA

·研究论文·

改性羟丙基壳聚糖/聚乙烯醇基水凝胶的合成及痛风性关节炎治疗微针的制备和性能

张 鹏[1,2] 易 宏[1,2] 俞豪杰[1,2*] 王 立[1,2*]

(浙江大学化学工程与生物工程学院 [1]化学工程与低碳技术全国重点实验室 [2]浙江-俄罗斯光电磁功能材料联合实验室 杭州 310058)

摘 要 痛风性关节炎的临床治疗需兼顾急性期快速抗炎与长期持续降尿酸. 微针(microneedles，MNs)作为一种透皮给药方式，可高效穿透皮肤角质屏障，响应病灶部位存在特征性酸性微环境，通过多元化药物递送策略提升药物利用度，是痛风性关节炎极具潜力的治疗方案. 本研究制备了负载尿酸氧化酶(UOX)的聚多巴胺(PDA)修饰的ZIF-90 (PDA-ZIF-90@UOX)，PDA-ZIF-90@UOX兼具优异的光热转换性能与pH响应特性，可精准进行痛风性关节炎的治疗. 合成了苯硼酸改性甲基丙烯酰胺化羟丙基壳聚糖/聚乙烯醇水凝胶(HPCS-MA-FCPBA/PVA)，分别负载秋水仙碱(Col)和PDA-ZIF-90@UOX，通过两步离心模板法制备了核壳结构微针MN@PZUC. 该微针具有良好的pH响应释药性能，在pH=5.5条件下可释放总载药量57.9%的Col与63.1%的UOX. 体外实验证实，PDA-ZIF-90@UOX结合Col可使巨噬细胞M1型促炎亚群占比降低77%，展现出优异的抗炎活性. 在高尿酸血症痛风性关节炎SD大鼠模型中，使用MN@PZUC治疗的大鼠的血尿酸降低数值较疾病对照组提升68%，表明MN@PZUC具备良好的pH与光热双响应能力，抗炎效果显著，可有效缓解大鼠踝关节肿胀.

关键词 改性羟丙基壳聚糖；刺激响应性；微针；痛风性关节炎

引用: 张鹏, 易宏, 俞豪杰, 王立. 改性羟丙基壳聚糖/聚乙烯醇基水凝胶的合成及痛风性关节炎治疗微针的制备和性能. 高分子学报, doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26145.

Citation: Zhang, P.; Yi, H.; Yu, H. J.; Wang, L. Synthesis of modified hydroxypropyl chitosan/poly(vinyl alcohol)-based hydrogel and preparation and properties of their microneedles for gouty arthritis treatment. *Acta Polymerica Sinica* (in Chinese), doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26145.

痛风性关节炎是最常见的代谢疾病之一，据报道全球患者已达5580多万，且发病率持续上升，这给社会医疗体带来沉重负担[1]. 其病因是血尿酸过高，导致尿酸单钠(MSU)结晶析出并在关节部位沉积，进而诱发关节红肿、剧痛的急性炎症反应[2]. 痛风性关节炎是需要长期治疗的慢性疾病[3]，临床治疗通常需要兼顾急性期快速抗炎镇痛和长期降尿酸. 但传统给药方法存在局限性，外敷给药的药物利用率低，口服给药容易引起首过效应，注射给药疼痛感较强导致患者依从性差，寻找新的给药方式具有重要意义[4].

微针透皮给药是一种安全无痛的给药方式，微针可以透过角质层将药物递送至真皮层，并通过间质液交换进入关节腔[5,6]. Jiang等[7]通过原位光聚合技术制备了机械性能良好的微针用于秋水仙碱经皮递送，这类微针能显著缓解病灶处炎症反应. Elhabal等[8]通过调控聚乙烯醇/聚乙烯吡咯烷酮基质比例制备了微针，实现了非布司他与氯

黄葆同/冯之榴先生诞辰105周年纪念专辑；2026-05-05收稿，2026-07-15录用， 网络出版.

* 通信联系人，E-mail: hjyu@zju.edu.cn; opl_wl@dial.zju.edu.cn

本文附有电子支持信息，与正文一并刊登在本刊网站(www.gfzxb.org).
doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26145; CSTR: 32057.14.GFZXB.2026.7683

诺昔康的48小时持续释放. Zhang等[9]将柔性超声响应微针与便携蓝牙超声驱动器结合，实现从10 min到50 h的长周期药物释放. 但上述的研究均未利用痛风性关节炎病灶特有的酸性微环境(pH=5.8~6.5)构建智能响应机制，以实现药物在病变部位的精准按需释放[10~13]. 苯硼酸酯键是一种典型的pH响应动态化学键，在中性环境下稳定，在酸性环境下易发生断裂，可以基于此设计pH响应性微针，通过化学键的断裂实现药物智能释放[14,15]. ZIF-90是一种可用于载药的金属有机框架(MOF)材料，降解产物安全，与MIL系列和ZIF-8相比pH响应性更优[16,17]. 目前聚多巴胺(PDA)等光热材料也被广泛应用于关节炎的治疗，一方面可以利用光热效应产热促进药物释放[18]，另一方面光热疗法可缓解痛风性关节炎的疼痛[19~21]，将PDA修饰在ZIF-90表面可以实现光热响应和pH响应的结合.

基于此，本研究拟构建一种pH/光热响应性核壳微针(MN@PZUC)，实现智能按需给药，并可通过光热转换直接缓解关节疼痛. 首先制备负载UOX的ZIF-90 (ZIF-90@UOX)，实现长期降尿酸治疗；在其表面修饰PDA (PDA-ZIF-90@UOX)，探究其光热治疗效果和pH响应药物释放性能. 合成甲基丙烯酸酐(MA)、4-羧基-3-氟苯硼酸(FCPBA)双改性的HPCS (HPCS-MA-FCPBA)，并与聚乙烯醇(PVA)作用，通过光引发制备交联密度可调节的pH响应性水凝胶；通过两步离心模版法制备壳层负载药物Col，核心负载PDA-ZIF-90@UOX的核壳结构微针MN@PZUC以实现快速抗炎和长效降尿酸，探究MN@PZUC的形貌特征、机械强度、体外巨噬细胞抗炎性能和生物安全性. 通过高尿酸血症痛风性关节炎大鼠模型治疗实验，研究pH/光热响应性微针MN@PZUC的炎症缓解和尿酸调控性能.

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

羟丙基脱乙酰壳聚糖(HPCS，99%，140 kDa)购自上海易恩化学技术有限公司；4-羧基-3-氟苯硼酸(FCPBA，98%)、*N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS，98%)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC，98%)、聚乙烯醇(PVA，1799型)、秋水仙碱(Col，98%)、尿酸(UA，99%)、咪唑-2-甲醛(ICA，≥98.0%)、甲基丙烯酸酐(MA，≥94.0%)和盐酸多巴胺(≥98.0%)均购自上海阿拉丁生化科技有限公司；二甲基亚砜(DMSO，≥99.5%)、六水合硝酸锌(≥99.0%)和无水甲醇(≥99.5%)均购自国药集团化学试剂有限公司；苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)磷酸锂(LAP，≥95.0%)购自北京百灵威科技有限公司；尿酸氧化酶(UOX，≥4.5 U/mg)购自上海春晓生物技术有限公司；尿酸单钠晶体(MSU，BR)、磷酸盐缓冲液(PBS，0.01 mol/L，pH=7.4、6.5、5.5)和Tris-HCl缓冲液(pH=8.5)购自上海源叶生物科技有限公司；抗凝牛血、异硫氰酸荧光素(FITC)和UV固化胶购自深圳龙和胜科技有限公司；罗丹明B(AR)购自上海麦克林生化科技有限公司；DAPI染色液(AR)购自上海碧云天生物技术有限公司；诱导型一氧化氮合酶(iNOS，AR)、精氨酸酶(Arg1，AR)购自武汉三鹰生物技术有限公司. 所有的化学试剂若无特殊说明均直接使用，实验用水无特殊说明均为去离子水.

Nicolet iS50型傅里叶红外光谱仪(美国Thermo Fisher公司)；Bruker AVANCE III 400 Hz核磁共振波谱仪(德国Bruker公司)；Zetasizer Nano-ZS电位分析仪(英国Malvern公司)；MARS 60高级旋转流变仪器(德国HAAKE公司)；场发射SU-3500型扫描电子显微镜(日本日立公司)；HT-7700透射电子显微镜(英国Oxford公司)；X射线衍射仪X'PertPro MPD (荷兰PANalytical公司)；X光电子能谱Thermo Scientific K-Alpha (美国Thermo Fisher公司)；万能材料试验机Zwick/Roell Z020 (德国Zwick公司)；ZEISS激光共聚焦显微镜；ReadMax 1900型酶标仪.

1.2 PDA-ZIF-90@UOX的合成

ZIF-90参照文献方法做一些改动来制备[22]，将ICA (288.4 mg，3.00 mmol)溶于15 mL无水甲醇中，在25 ℃、400 r/min下搅拌30 min，得到溶液A. 将$Zn(NO_3)_2·6H_2O$ (225.1 mg，0.75 mmol)溶于5 mL无水甲醇中，在25 ℃、400 r/min下搅拌30 min，得到溶液B. 将B液加入到A液中，在37 ℃、400 r/min下反应8 h. 反应结束后将混合液在4000 r/min条件下离心15 min，得到的米黄色沉淀物用无水甲醇洗涤2次、用无水乙醇洗涤3次，无水甲醇和无水乙醇每次洗涤用量为40 mL. 将产物置于40 ℃真空烘箱中干燥至恒重，得到ZIF-90. ZIF-90@UOX的合成只需在溶液A

中额外加入UOX (15.1 mg)，其余步骤与ZIF-90制备一致. PDA-ZIF-90参照文献方法做一些改动来制备[23]，将盐酸多巴胺(40.7 mg，0.21 mmol)溶于40 mL 1 mol/L pH=8.5 Tris-HCl缓冲液中，于25 ℃、400 r/min下搅拌均匀得到A液. 将ZIF-90 (200.7 mg)缓慢加入到A液中，保持25 ℃、400 r/min反应12 h. 反应结束后，将混合液于4000 r/min条件下离心10 min，得到的黑色沉淀物用去离子水洗涤3次，每次用量40 mL. 产物置于真空烘箱中干燥至恒重，得到PDA-ZIF-90. 将ZIF-90替换为ZIF-90@UOX，合成PDA-ZIF-90@UOX：将盐酸多巴胺(68.2mg，0.37 mmol)溶于40 mL 1 mol/L pH=8.5 Tris-HCl缓冲液中，于25 ℃、400 r/min下搅拌均匀得到A液. 将ZIF-90@UOX (340.5 mg)缓慢加入到A液中，保持25 ℃、400 r/min反应12 h. 反应结束后，将混合液于4000 r/min条件下离心10 min，得到的黑色沉淀物用去离子水洗涤3次每次用量40 mL，产物置于真空烘箱中干燥至恒重，得到PDA-ZIF-90@UOX.

1.3 HPCS-MA-FCPBA的合成

将HPCS (225.3 mg，1.00 mmol (unit)，140 kDa)溶解于10 mL去离子水中，在25 ℃、400 r/min下搅拌2 h至完全溶解，得到A液，缓慢向A液中滴加MA (20.7 mg，0.13 mmol)，在60 ℃、400 r/min下反应8 h. 反应结束后，于3500 Da的透析袋中透析96 h，每12 h更换去离子水，将产物冷冻干燥后得到HPCS-MA. 合成了三种不同FCPBA接枝率的HPCS-MA-FCPBA，以HPCS-MA-FCPBA-2的合成过程为例：将HPCS-MA (1749.6 mg，7.67 mmol (unit))溶解于80 mL去离子水中，在30 ℃、400 r/min下搅拌2 h，得到A液. 将FCPBA (551.9 mg，3.00 mmol)溶解于10 mL DMSO中，在30 ℃、400 r/min下搅拌1 h，得到B液. 将EDC (575.2 mg，3.00 mmol)和NHS (345.3 mg，3.01 mmol)溶解于10 mL DMSO中，在30 ℃、400 r/min下搅拌1 h，得到C液. 将B液与C液混合，在30 ℃、400 r/min下搅拌1 h活化羧基. 之后将B、C混合液缓慢加入到A液中搅拌混合均匀，在30 ℃、400 r/min下反应12 h. 反应结束后，于3500 Da的透析袋中透析96 h，每12 h更换去离子水，将产物冷冻干燥后得到HPCSMA-FCPBA-2. 改变FCPBA的物质的量为1.00和5.84 mmol，并相应改变EDC和NHS的物质的量可以得到HPCS-MA-FCPBA-1和HPCS-MA-FCPBA-3.

1.4 HPCS-MA-FCPBA基水凝胶的制备

将HPCS-MA-FCPBA溶液、PVA溶液和光引发剂LAP共混搅拌5 min，得到3种水凝胶(Gel-1~Gel-3)，以Gel-2的制备流程为例：将HPCS-MA-FCPBA-2 (50.7 mg，0.038 mmol (-FCPBA))溶解于1.0 mL去离子水中，将HPCS-MA-FCPBA-2溶液缓慢滴入PVA溶液(150 mg/mL，447.2 mg，0.65 mmol (双羟基))中，以200 r/min搅拌5 min，之后加入LAP (1.0 mg)，置于30 ℃真空烘箱中30 min以去除气泡，得到水凝胶Gel-2；将HPCS-MA-FCPBA-2替换为HPCS-MA-FCPBA-1和HPCS-MA-FCPBA-3，其余步骤保持不变，得到Gel-1和Gel-3. 将制备得到的Gel-1~Gel-3置于紫外光下照射10 min，得到水凝胶Gel-4~Gel-6；负载Col的pH响应性水凝胶Gel-3@Col的制备：将Col (0.5 mg)加入到Gel-3 (153.2 mg)中，于25 ℃、400 r/min下充分搅拌混合均匀，得到Gel-3@Col. 负载PDA-ZIF-90@UOX的水凝胶Gel-3@PZU的制备：将PDA-ZIF-90@UOX (3.8 mg)加入到Gel-3 (202.3 mg)，于25 ℃、400 r/min下充分搅拌混合均匀，得到Gel-3@PZU. 在Gel-3@PZU制备过程中将PDA-ZIF-90@UOX替换为ZIF-90@UOX，其余步骤不变得到Gel-3@ZU.

1.5 微针的制备

将Gel-3 (153.3 mg)注入10 × 10的四棱锥型微针模具中，于4000 r/min下离心15 min，离心结束后将微针连同模具置于干燥器中干燥至恒重，然后在365 nm紫外光下照射10 min引发交联，第二次注入Gel-3 (203.7 mg)，于4000 r/min下离心15 min，离心结束后将微针连同模具置于干燥器中干燥至恒重，紫外光下照射10 min得到MN，将MN制备过程中第一步注入的Gel-3替换为Gel-3@Col (154.3 mg)，第二步注入的Gel-3替换为Gel-3@PZU (206.1 mg)，其余流程一致，得到MN@PZUC；将MN@PZUC制备过程中Gel-3@PZU替换为Gel-3@ZU，其余步骤保持一致，得到MN@ZUC.

1.6 微针体外透皮药物释放测试

将微针按压并固定于Strat-M人工膜(西格玛奥德里奇上海贸易有限公司)，Franz扩散池内填

充满接收液，整个装置处于37 ℃条件下，装置内转子转速为400 r/min. 在固定时间下取出50 μL接收液用于测试，并加入同体积的新鲜接收液.

1.7 溶血实验

配置红细胞液，将5 mL抗凝牛血与35 mL的0.01 mol/L pH=7.4的PBS缓冲液共混，在4000 r/min下离心10 min，去除上清液，重复此步骤直至清液无明显红色. 取样品10、20、50 mg分别溶于10 mL 0.01 mol/L pH=7.4的PBS缓冲液，在37 ℃条件下孵育24 h，孵育后于4000 r/min条件下离心15 min，上层清液即为样品浸提液. 将0.8 mL样品浸提液和0.2 mL的5%牛血红细胞悬液混合并于37 ℃下孵育2 h，在3000 r/min条件下离心15 min，收集上清液80 μL作为样品组. 将0.8 mL 0.01 mol/L pH=7.4的PBS缓冲液和0.2 mL的5%牛血红细胞悬液混合并于37 ℃下孵育2 h，在3000 r/min条件下离心15 min，收集上清液80 μL作为阴性组. 将0.8 mL去离子水和0.2 mL的5%牛血红细胞悬液混合并于37 ℃下孵育2 h，在3000 r/min条件下离心15 min，收集上清液80 μL作为阳性组. 将样品组、阴性组和阳性组置于96孔板中，在ReadMax1900型酶标仪中检测545 nm处的OD值，根据公式(1)计算样品溶血率[24]. 其中下标s代表样品，n代表阴性对照，p代表阳性对照.

$$\text{Hemolysis ratio} = \frac{OD_s - OD_n}{OD_p - OD_n} \times 100\% \quad (1)$$

1.8 细胞毒性测试

采用CCK-8法检测改性聚合物的细胞毒性. 将100 mg经过紫外灯照消毒的样品分散于10 mL MEM中(含有1%的0.01 mol/L PBS和10%的胎牛血清)浸提24 h，温度为37 ℃. 之后将浸提液过滤除菌得到10 mg/mL的样本溶液，进一步稀释得到7.5、5.0和2.5 mg/mL的样品溶液. 取对数生长期的小鼠成纤维细胞(L929细胞)，按照1×10^4个/孔接种到96孔板中，在5% CO_2，37 ℃条件下与样品溶液共培育12 h. 培育结束后移除样品溶液，每孔加入100 μL CCK-8，于同条件下培育2 h，检测450 nm处的吸光度. 根据公式(2)计算细胞存活率[25]：

$$\text{Cell viabiliy} = \frac{OD_{sample}}{OD_{blank}} \times 100\% \quad (2)$$

1.9 组织切片测试

在动物实验结束后，取出各组大鼠的心、肝、脾、肺和肾. 在4%的多聚甲醛中固定24 h，经过石蜡包埋、切片和H&E染色后观察脏器组织的切片结果.

1.10 酶联免疫吸附测定法分析炎症因子水平

炎症因子(TNF-α、IL-1β和IL-6)检测试剂盒来源于上海原昇生物科技有限公司. 首先制备炎症因子标准曲线. 将从大鼠颈静脉取出的血液1000 r/min离心15 min，取上层血清作为待测样品. 将100 μL样品加入对应的炎症因子96孔板中，盖上封板膜后于37 ℃下孵育60 min. 之后取出酶标板，弃去液体，每孔加入100 μL生物素化抗体液，然后盖上封板膜后于37℃孵育60 min. 之后弃去板中液体，在每孔中加入100 μL酶结合物工作液，盖上封板膜后于37℃下孵育30 min. 孵育完成后弃去液体，充分洗涤酶标板后每孔加入90 μL 3,3′,5,5′-四甲基联苯胺，避光37 ℃孵育15 min，之后取出酶标板，立即每孔加入50 μL终止液，在ReadMax 1900型酶标仪中检测450 nm处的OD值.

1.11 巨噬细胞的体外抗炎评估

将RAW264.7细胞接种在培养皿中，与MSU晶体组(UA)、MSU晶体+UOX/Col组(UA+U/C)和MSU晶体+PDA-ZIF-90@UOX/Col组(UA+Z@U/C)在37 ℃下共孵育24 h(样品浓度均为1 μg/mL). 采用CD11b、CD86和CD206抗体标记所有的RAW264.7细胞，用PBS洗涤后使用流式细胞仪系统分析. 此外，将RAW264.7细胞分别接种在培养皿中，然后与UA组、UA+U/C组和UA+Z@U/C组在37 ℃下共孵育24 h (样品浓度均为1 μg/mL). 用4%多聚甲醛固定细胞30 min. 用PBS冲洗三次后，用0.5% Triton处理细胞30 min. 另外冲洗三次后，迅速封闭溶液，随后加入第一抗体iNOS和CD86并在4 ℃孵育过夜. 然后将溶液与相应的荧光标记的第二抗体一起孵育60 min. 洗去第二抗体，用DAPI将细胞核染色5 min，进行观察. 同样的，采用CD206和Arg1和相应的荧光抗体标记RAW264.7细胞群进行激光共聚焦显微镜形态观察[26,27].

1.12 Miro-CT扫描表征

用Micro-CT分析SD大鼠左后踝关节样品. 在4%多聚甲醛中固定踝关节24 h后，使用

Micro-CT 板(Skyscan Co., Belgium)进行扫描和3D重建.

1.13 骨切片染色

用4%多聚甲醛固定大鼠左后踝关节24 h，在EDTA脱钙液中脱钙2个月，之后用手术刀修整、展平靶区组织后取石蜡包埋切片，分别用H&E和番红-固绿进行染色.

1.14 骨切片免疫组化测试

采用免疫组织化学检测SD大鼠左后踝关节处的TNF-α和IL-1β的表达. 用4%多聚甲醛固定大鼠左后踝关节24 h，在EDTA脱钙液中脱钙2个月，之后取石蜡包埋切片. SD大鼠左后踝关节组织的石蜡切片在水中脱蜡，抗原性修复，含血清，与抗IL-1β和TNF-α的第一抗体在4 ℃孵育过夜，用pH=7.4的PBS缓冲液洗涤，并与相应的第二抗体在室温孵育2 h. 然后用PBS洗涤切片，染色，在显微镜下观察和分析.

1.15 动物实验

动物实验在《实验动物护理使用指南》规范下进行，由浙江大学实验动物福利伦理审查委员会批准，批准号为ZJU20250510. 实验动物选用为SD雄性大鼠，设置健康组(Health)、疾病组(Untreated)、微针组1 (MN@ZUC)和微针组2 (MN@PZUC)，每组设置5个平行对照组. 进行痛风性关节炎模型造模过程如下：在Untreated组、MN@ZUC组和MN@PZUC组大鼠左后踝关节处注射200 μL MSU悬混液(25 mg/mL，溶剂为90%的生理盐水和10%的吐温-80)，与之对应，Health组大鼠左后踝关节处注射200 μL生理盐水(其中包含20 μL吐温-80)，每日一次，造模6天，得到高尿酸血症痛风性关节炎大鼠模型. 造模完毕后，对MN@ZUC组和MN@PZUC组大鼠进行微针治疗，Health组和Untreated组不进行治疗. 而MN@PZUC组微针核层负载PDA-ZIF-90@UOX. 于第27、29、31和33天使用微针贴于大鼠左后踝关节，微针使用时间为48 h，各组大鼠治疗时每隔12 h，用0.5 W/cm^{2}近红外光手电筒照射治疗部位5 min，35天后治疗结束.

2 结果与讨论

2.1 PDA-ZIF-90@UOX的合成与表征

ZIF-90是Zn^{2+}与咪唑-2-甲醛配位形成的典型MOF材料之一，具有酸性pH响应能力，其配位键会在酸性条件下断裂，释放药物. 本研究合成了ZIF-90@UOX，并在其表面原位生成一层PDA包覆层，赋予其光热响应能力，得到PDA-ZIF-90@UOX (图1). 合成了ZIF-90、ZIF-90@UOX和PDA-ZIF-90用于对比.

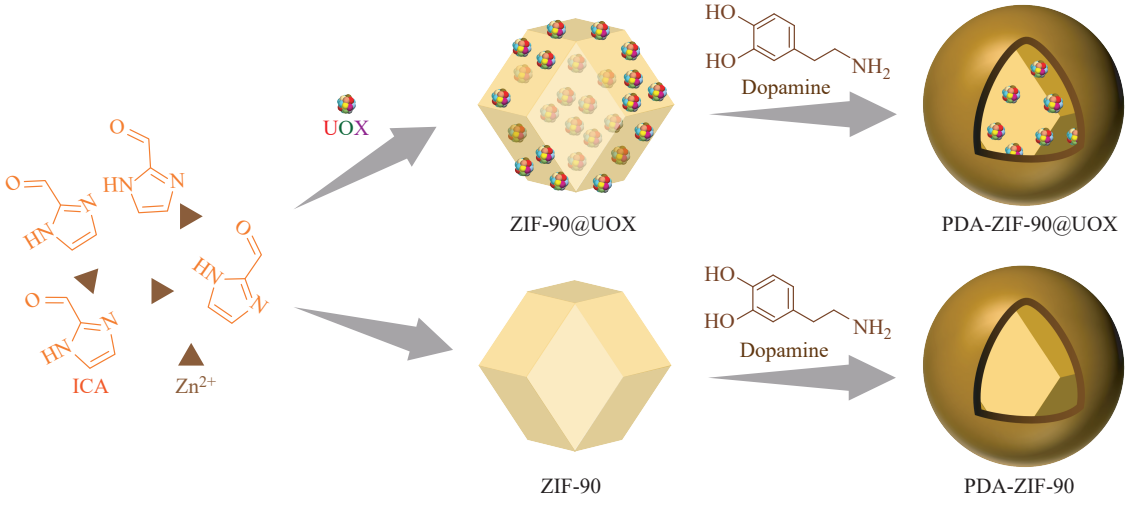


Fig. 1 Schematic diagram of the synthetic routes to PDA-ZIF-90 and PDA-ZIF-90@UOX.

在对ZIF-90进行PDA修饰时,DA和ICA存在配位竞争[28]，ZIF-90表面的ICA逐渐被DA取代，DA进而在弱碱性缓冲液中发生聚合在ZIF-90表面形成PDA层，但随着DA加入量的增加，ZIF-90内部结构会发生进一步分解，形成中空结构的PDA-ZIF-90[29]，导致药物流失. 为了保证药物负载量，选择DA与ZIF-90@UOX质量比为1:5进行PDA-ZIF-90@UOX的合成.

对合成的PDA-ZIF-90@UOX进行XRD表征(图2(a))，PDA-ZIF-90和PDA-ZIF-90@UOX与

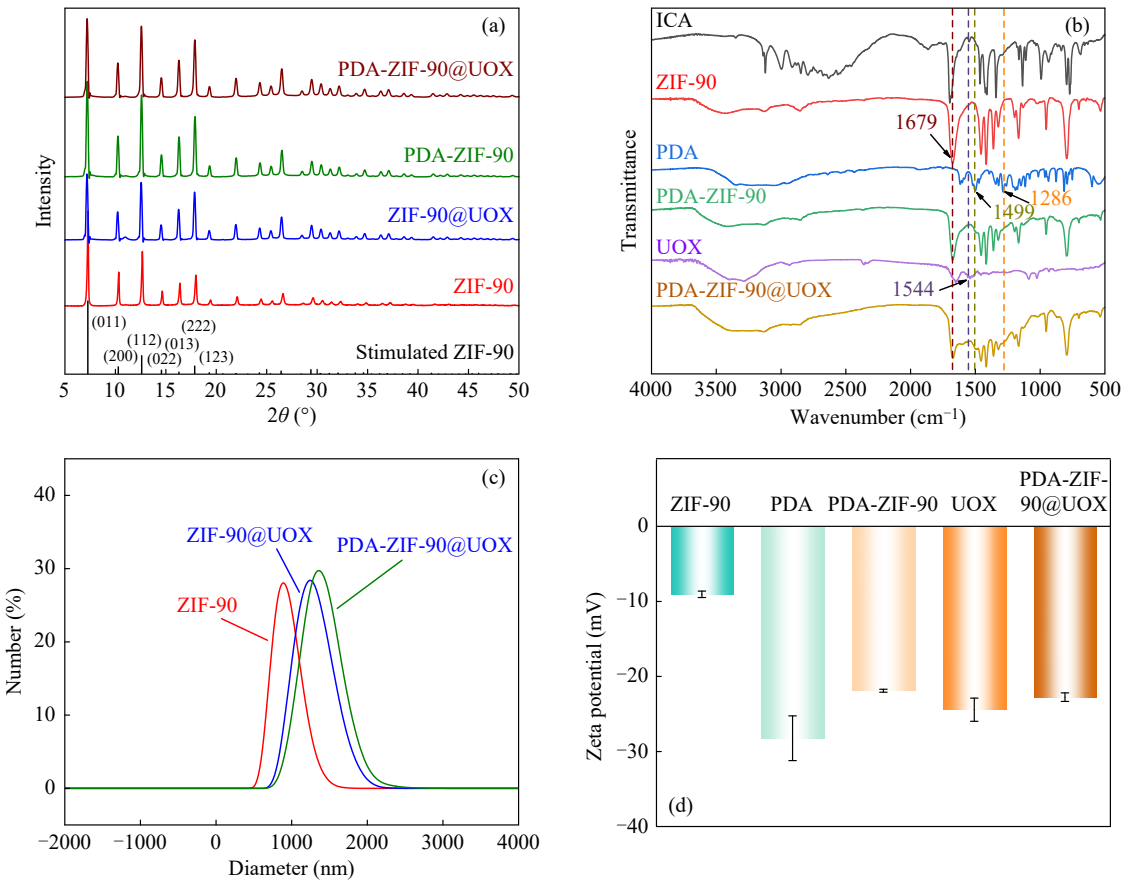


Fig. 2 (a) XRD patterns of ZIF-90, ZIF-90@UOX, PDA-ZIF-90 and PDA-ZIF-90@UOX; (b) FTIR spectra of ICA, ZIF-90, PDA, PDA-ZIF-90, UOX and PDA-ZIF-90@UOX; (c) DLS curves of ZIF-90, ZIF-90@UOX and PDA-ZIF-90@UOX; (d) Zeta potentials of ZIF-90, PDA, PDA-ZIF-90, UOX and PDA-ZIF-90@UOX.

ZIF-90拥有相同的衍射峰，说明UOX的引入和PDA的修饰没有影响ZIF-90的晶体结构.

进一步通过FTIR对材料化学结构进行分析(图2(b))，图中1679 cm^{-1}处的特征峰对应咪唑-2-甲醛上醛基的振动吸收，这一特征峰在PDA-ZIF-90@UOX中仍然保留，结合540 cm^{-1}处Zn-N的伸缩振动峰[30]，说明PDA-ZIF-90@UOX配位晶体结构未被破坏，1544 cm^{-1}处特征峰为UOX的氨基酸苯环骨架振动特征峰，证明UOX的成功负载[31]，1499 cm^{-1}处为PDA中苯环C—C和N—H剪切振动的叠加峰，1286 cm^{-1}处为PDA的C—O伸缩振动峰[32]，这2个PDA的特征峰在PDA-ZIF-90@UOX中仍然保留，证明PDA成功包覆.

测定PDA-ZIF-90@UOX的纳米粒径和Zeta电位. 在图2(c)中可以观察到ZIF-90的水力学直径随着UOX的负载以及PDA的修饰增大，证明修饰成功. ZIF-90和PDA在去离子水中都呈现负电性[33]，在图2(d)观察到由于PDA的包覆，PDA-ZIF-90表面负电性进一步提升，进一步证明了PDA-ZIF-90@UOX成功合成.

对PDA-ZIF-90@UOX的形貌特点进行进一步表征(图3). ZIF-90是典型的沸石咪唑酯骨架MOF，具有正十二面体结构[34]，在SEM和TEM下均保持规整的形貌.

随着PDA的包覆，在SEM图像中PDA-ZIF-90表面变得粗糙，TEM图像中PDA-ZIF-90的棱略微模糊，上述现象均证实PDA已成功修饰在ZIF-90的表面(图3(a)). 随着UOX的负载和PDA的修饰，PDA-ZIF-90@UOX的形貌呈现为粗糙且不规则的微球形貌，这来自于UOX表面官能团与Zn^{2+}之间产生的配位效应以及咪唑-2-甲醛与和Zn^{2+}之间的配位产生竞争效应[35].

之后对PDA-ZIF-90@UOX的TEM及EDS能谱进行分析(图3(b))，可以观察得到C、N、O、Zn和P元素均匀分布，证明PDA-ZIF-90@UOX未产生中空结构，UOX是P元素的来源，P元素的均匀分布说明药物UOX已成功负载.

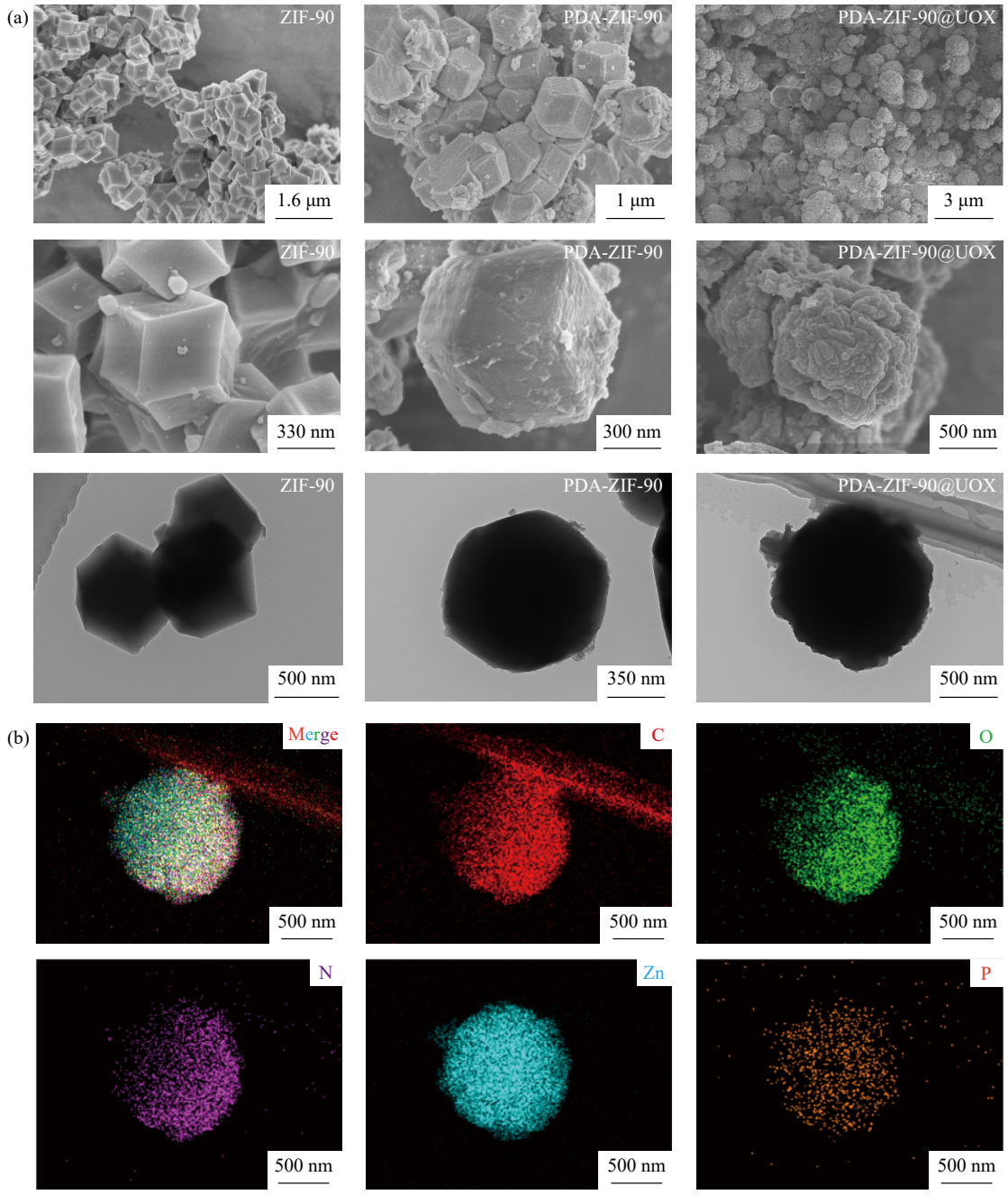


Fig. 3 (a) SEM and TEM images of ZIF-90, PDA-ZIF-90 and PDA-ZIF-90@UOX; (b) EDS mapping images of PDA-ZIF-90@UOX.

采用XPS对PDA-ZIF-90@UOX进行全谱分析(电子支持信息图S1)，对比ZIF-90的谱图，PDA-ZIF-90@UOX的全谱即保留了Zn 2p的特征峰，同时O 1s、N 1s和C 1s的峰强度相对于Zn 2p均出现提高，这证明PDA的成功包覆和UOX的成功负载(电子支持信息图S1(a)和S1(d)). 在Zn 2p精细谱中，1022.1和1044.8 eV处的峰分别对应Zn $2p_{3/2}$和Zn $2p_{1/2}$，结合Zn俄歇能谱的峰形特征，证明ZIF-90的配位结构没有被PDA和UOX的引入破坏.

采用N_2吸附-脱附对PDA-ZIF-90@UOX的多孔结构特征和比表面积测试，通过BJH计算方法绘制样品的吸附-脱附等温曲线，并结合BET模型计算比表面积(电子支持信息图S2). 测试结果显示ZIF-90、ZIF-90@UOX及PDA-ZIF-90@UOX均在低压存在N_2吸收，在中压呈现明显吸附回滞环，为典型IV型等温线，证明材料存在介孔结构[36]. 对比发现UOX和PDA的引入都会导致

ZIF-90的N_2吸附量下降，这可能是由于UOX的负载，堵塞了部分孔道，而PDA的修饰进一步形成局部堵塞，最终导致PDA-ZIF-90@UOX的N_2吸附-脱附量远低于ZIF-90. 结合BET比表面积也可以看出，UOX的负载导致ZIF-90@UOX的BET低于ZIF-90，而PDA的进一步修饰使得PDA-ZIF-90@UOX的BET极大程度降低. 样品的孔径分布也印证了这一规律，与ZIF-90相比，ZIF-90@UOX和PDA-ZIF-90@UOX在2.5~3.0 nm处的介孔含量明显减小，可以说明UOX成功被负载至ZIF-90中，同时PDA也成功修饰在ZIF-90的表面. 证明UOX可以被成功负载后根据公式(3)计算UOX的负载率(LD)为(92.19±1.76)%，公式中M_i为UOX总投料量，M_s为上清液中剩余的UOX质量.

$$\mathrm{LD}=\left(1-\frac{M_s}{M_i}\right)\times 100\% \tag{3}$$

为探究PDA-ZIF-90@UOX的pH响应性能，将PDA-ZIF-90@UOX分别置于pH=7.4、6.5和5.5的PBS缓冲液中浸泡48 h，然后冻干至恒重进行SEM形貌表征(图4(a))，观察到在pH=7.4时，PDA-ZIF-90@UOX仍能维持较为完整的形貌，随着pH值的降低，PDA-ZIF-90@UOX出现不同程度解离，这一结果证明PDA-ZIF-90@UOX具有pH响应性能.

利用808 nm的可调节近红外激光对PDA-ZIF-90@UOX光热性能进行研究. 首先，将不同浓度的PDA-ZIF-90@UOX分散于去离子水中，采用1.5 W/cm^{2}光密度的近红外激光照射，记录10 min内的升温曲线(图4(d))，结果表明PDA-ZIF-90@UOX的光热效应具有浓度依赖性，在浓度为1000 μg/mL时，可快速响应近红外光，在约4 min内将体系温度升至60 ℃. 红外热成像图也可以直观观察到(图4(e))，PDA-ZIF-90@UOX具有明显的光热转化性能，且随着其含量的上升，光热转化效果更加明显.

接下来将1000 μg/mL的PDA-ZIF-90@UOX混悬液置于不同近红外激光功率密度下照射10 min，监测升温行为(图4(b))，PDA-ZIF-90@UOX的光热转化能力随着激光功率密度的增加而增强，在光功率密度为2.0 W/cm^{2}时PDA-ZIF-90@UOX可以将体系温度升至70 ℃，在光功率密度为0.5 W/cm^{2}时PDA-ZIF-90@UOX可将体系温度升至32 ℃，低于皮肤热损伤的临界阈值，故后续动物实验选择0.5 W/cm^{2}作为治疗功率. 对应的红外热成像图也呈现出一致的升温规律(图4(c)).

2.2 HPCS-MA-FCPBA的合成及表征

HPCS-MA-FCPBA的合成路线如下(图5(a))，首先基于酸酐与HPCS上活性基团(－NH_2或－OH)的酰胺化或酯化反应合成了HPCS-MA.

在此基础上通过苯硼酸羧基与－NH_2的酰胺化反应接枝FCPBA，合成了3种不同接枝率的HPCS-MA-FCPBA. 具体投料量记录于电子支持信息表S1和表S2.

红外谱图中1637 cm^{-1}处的C＝C伸缩振动峰和1541 cm^{-1}处的酰胺II带特征峰证实甲基丙烯酸基团通过酰胺化接枝在HPCS上[37]. 1382 cm^{-1}处的苯硼酸B－O伸缩振动峰、700~815 cm^{-1}处苯环特征峰以及增强的酰胺II带特征峰代表FCPBA基团成功接枝到HPCS-MA上[38]，证明成功合成了三种接枝率的HPCS-MA-FCPBA (图5(b)).

随后测定样品的Zeta电位(图5(c))，HPCS存在氨基，在去离子水中带正电[39]，改性后一部分－NH_2被消耗，且FCPBA基团在去离子水中带负电，因此随着FCPBA基团接枝数量的增多，HPCS-MA-FCPBA表面正电荷数量下降.

通过^{1}H-NMR表征HPCS-MA-FCPBA的化学结构并计算甲基丙烯酸和FCPBA的接枝率(图5(d)). 以D_2O溶解HPCS-MA-FCPBA，δ=2.2~4.1处的峰为HPCS主链糖环与羟丙基仲叔碳上的氢($b_{1\text{-}3}$~$h_{1\text{-}3}$)，δ=2.1处的峰为乙酰基伯碳上的氢(j)[40]，由于甲基丙烯酸酐与HPCS的反应位点为HPCS中活性较高的氨基和羟丙基上的羟基，δ=5.3~5.9处出现4个峰，对应与HPCS的氨基发生酰胺化的甲基丙烯酸－C＝CH_2上的氢(k_1)和与HPCS的羟基发生酯化的甲基丙烯酸－C＝CH_2上的氢(k_2)，在δ=1.8~2.0处的峰对应于HPCS的氨基发生酰胺化的甲基丙烯酸－CH_3上的氢(l_1)和与HPCS的羟基发生酯化的甲基丙烯酸－CH_3上氢(l_2)[41]. HPCS的脱乙酰度(degree deacetylation，DD)计算参考公式(4)，依照公式(5)根据$S(k_1+k_2)$计算HPCS-MA的甲基丙烯酸基团接枝率(grafting ratio$_M$，GM)[42]，结果显示HPCS-MA的GM为4.19%. HPCS-MA-FCPBA在δ=7.1~7.6处出现4-羧基-3-氟苯硼酸苯环上质子峰(m~o)[43],依照公式6，根据HPCS的DD和S(m~o)计算HPCS-MA-

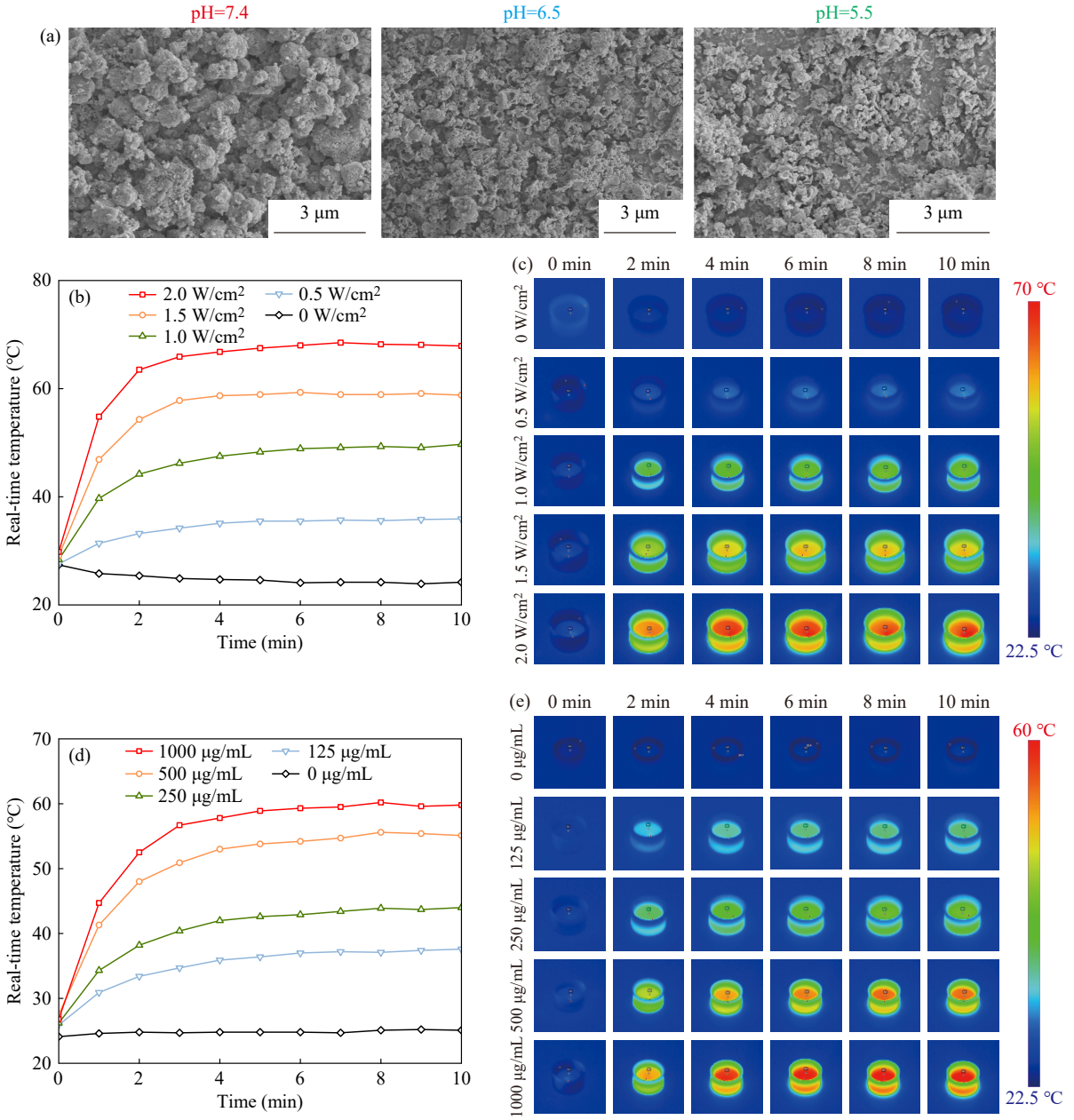


Fig. 4 (a) SEM images of PDA-ZIF-90@UOX in PBS buffer at pH=7.4, 6.5 and 5.5; (b) Heating curves of 1000 μg/mL PDA-ZIF-90@UOX at different NIR laser power densities; (c) Infrared thermal imaging of 1000 μg/mL PDA-ZIF-90@UOX at different NIR laser power densities; (d) PDA-ZIF-90@UOX heating curves at different concentrations under 808 nm near-infrared light irradiation (1.5 W/cm^2); (e) PDA-ZIF-90@UOX warming infrared thermal imaging at 808 nm near-infrared light irradiation (1.5 W/cm^2).

FCPBA 的 FCPBA 基团接枝率(grafting ratio$_F$，GF)[43]，结果显示 HPCS-MA-FCPBA-1、HPCS-MA-FCPBA-2 和 HPCS-MA-FCPBA-3 的 GF 分别为 11.2%、16.5% 和 22.0%.

$$DD=\left(1-\frac{S(j)}{S(b_{1\text{-}3}-h_{1\text{-}3})-S(i_{1\text{-}3})}\times\frac{6}{3}\right)\times100\% \quad (4)$$

$$GM=\frac{S(k_1+k_2)}{(S(b_{1\text{-}3}-h_{1\text{-}3})-S(i_{1\text{-}3}))\times DD}\times\frac{6}{2}\times100\% \quad (5)$$

$$GF=\frac{S(m\sim o)}{\left(S\left(b_{1\text{-}3}-h_{1\text{-}3}\right)-S\left(i_{1\text{-}3}\right)\right)\times DD}\times\frac{6}{2}\times100\% \quad (6)$$

2.3 HPCS-MA-FCPBA 基水凝胶的制备及表征

向 HPCS-MA-FCPBA 中加入 PVA 与光引发剂 LAP，PVA 的邻二羟基可与 HPCS-MA-FCPBA 中的苯硼酸基团形成动态硼酸酯键，LAP 可以在 365 nm 紫外光下产生引发 C=C 键之间的聚合，形成稳定的化学键. 基于此双重作用，可

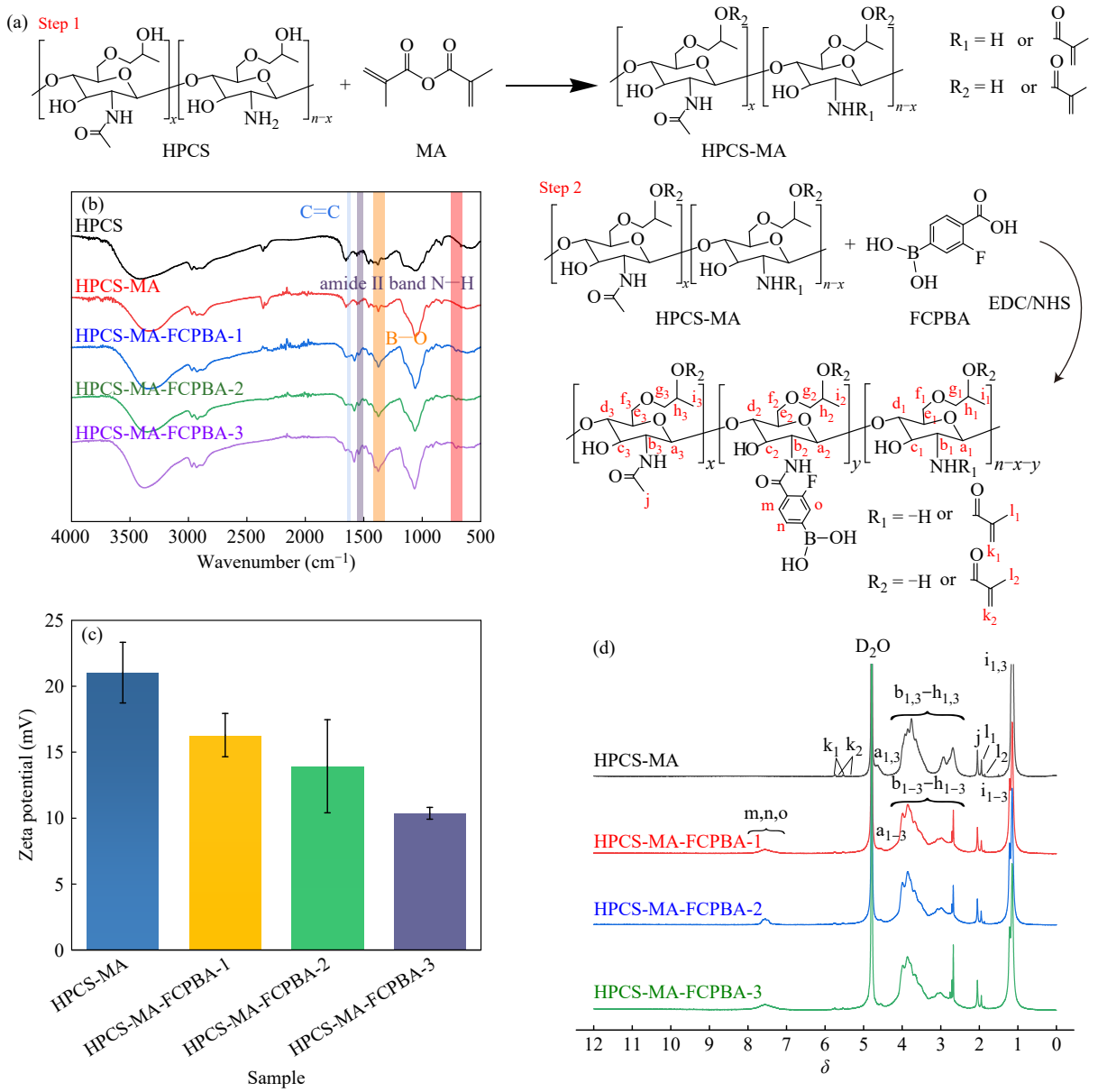


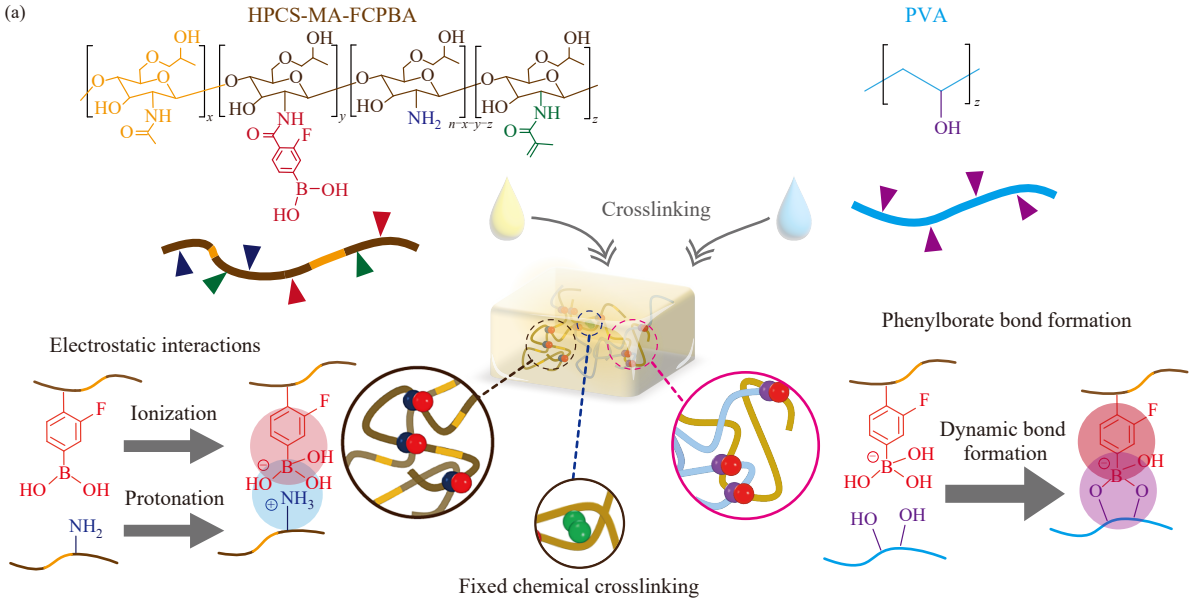
Fig. 5 (a) Synthetic route to HPCS-MA and HPCS-MA-FCPBA; (b) FTIR spectra of HPCS, HPCS-MA, HPCS-MA-FCPBA-1, HPCS-MA-FCPBA-2 and HPCS-MA-FCPBA-3; (c) Zeta potentials of HPCS, HPCS-MA, HPCS-MA-FCPBA-1, HPCS-MA-FCPBA-2 and HPCS-MA-FCPBA-3; (d) ^{1}H-NMR spectra of HPCS-MA and HPCS-MA-FCPBA.

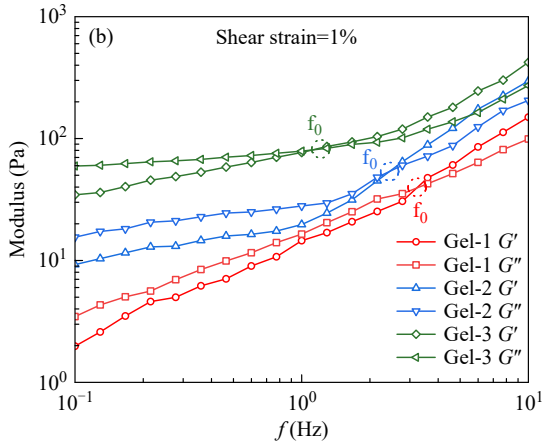
制备兼具动态和固定化学键的HPCS-MA-FCPBA基水凝胶体系(图6(a))，该水凝胶交联位点由3部分组成：动态苯硼酸酯键、固定C—C共价键及静电相互作用. 制备了3种未经过紫外光引发的水凝胶Gel-1~Gel-3，以及3种经过紫外光引发的水凝胶Gel-4~Gel-6 (电子支持信息表S3).

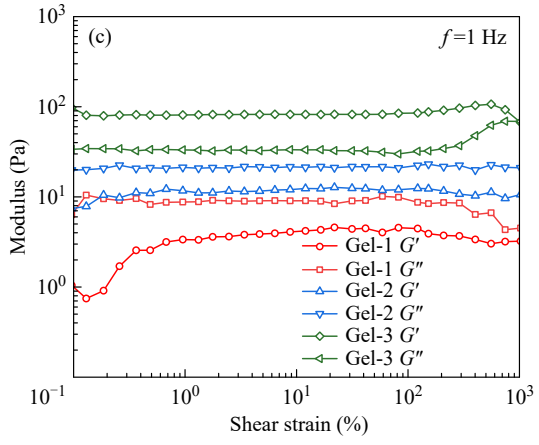
对Gel-1~Gel-6进行流变测试(图6(b)~6(e)). 在固定1%应变下对水凝胶样品进行频率0.1~10 Hz扫描(图6(b)和6(d))，观察到Gel-1~Gel-3由于缺乏固定的C—C共价交联位点，随频率的下降，水凝胶储能模量(G')和损耗模量(G'')也随之减小，且Gel-1~Gel-3出现溶胶−凝胶转变点f_0，并且随着水凝胶动态交联位点增多f_0下降，符合动态交联水凝胶网络的特点[44]；而Gel-4~Gel-6由于存在光引发C—C化学键固定交联位点，从而G'与G''角频率的影响较小，且不存在f_0点. 固定1 Hz角频率下对各组水凝胶样品在应变0.1%~1000%进行扫描(图6(c)和6(e))，Gel-1~Gel-3的交联仅依靠动态化学键和静电相互作用，在应力逐步增大的过程中，其G'和G''变化幅度较小，说明其可以在承受一定外力后自愈，从而保持模量不变，具有动态交联水凝胶网络特征；而Gel-4~Gel-6

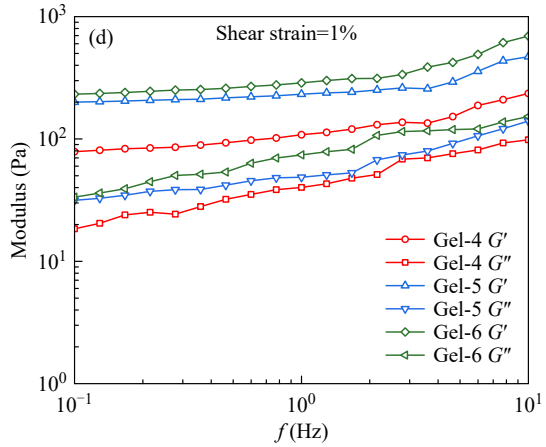
由于交联位点引入了光引发产生固定C—C化学键，其结构随着外部施加应力的增大而产生部分破坏，但体系内的动态苯硼酸酯键仍然能一定程度上保证其水凝胶结构，因此Gel-4~Gel-6的G'和G''在高应力水平下虽有所下降，却仍能保留一定的模量值.

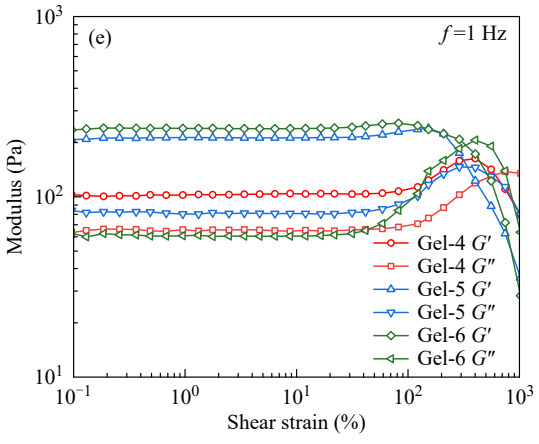
为探究HPCS-MA-FCPBA基水凝胶的pH响应溶胀性能，先将制备好的Gel-1~Gel-6冻干至恒重，得到干凝胶D-Gel-1~D-Gel-6，用于后续溶胀测试. 将D-Gel-1~D-Gel-6置于不同pH值的PBS缓冲液中16 h，考察其溶胀行为(电子支持信息图S3). 结果表明随着pH值的降低，6种干凝











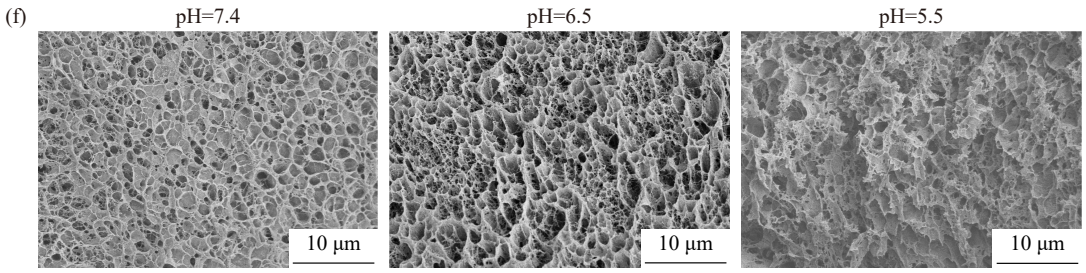


Fig. 6 (a) Schematic diagram of HPCS-MA-FCPBA based hydrogel formation and crosslinking sites; (b) Storage modulus (G') and loss modulus (G'') of Gel-1, Gel-2 and Gel-3 under dynamic frequency scanning (shear strain=1%); (c) G' and G'' of Gel-1, Gel-2 and Gel-3 under dynamic strain scanning (f=1 Hz); (d) G' and G'' of Gel-4, Gel-5 and Gel-6 under dynamic frequency scanning (shear strain=1%); (e) G' and G'' of Gel-4, Gel-5 and Gel-6 under dynamic strain scanning (f=1 Hz); (f) SEM images of the cross-linked network of D-Gel-6 after swelling for 16 h in PBS buffer at pH=7.4, 6.5, and 5.5 (after lyophilization and dehydration).

胶的溶胀性能均明显增强，说明随着pH值的降低，干凝胶的交联网络孔径变大，相应的溶胀能力提升. 对比D-Gel-1、D-Gel-2和D-Gel-3 (电子支持信息图S3(a)~S3(c))，可发现，随着HPCS-MA-FCPBA中苯硼酸基团接枝率的提升，干凝胶的溶胀性能下降，这可能是由于苯硼酸基团接枝率的上升会引起凝胶体系中静电相互吸引作用力的增强，同时与PVA中邻二羟基形成的动态苯硼酸酯键数量上升，致使动态交联网络密度更高，最终抑制了干凝胶的溶胀.

同理，D-Gel-4~D-Gel-6也呈现出一致的规律(电子支持信息图S3(d)~S3(f))，对比D-Gel-1和D-Gel-4，D-Gel-4经紫外光照射后同时具有动态苯硼酸酯键和固定化学键交联位点，因此D-Gel-4的溶胀吸水量低于D-Gel-1，D-Gel-2与D-Gel-5、D-Gel-3与D-Gel-6也展现出相同的规律.

溶胀实验结束后，将所有的水凝胶样品再次冷冻干燥脱水至恒重，检测溶胀前后干凝胶的质量保持率(图7). 结果显示，D-Gel-1、D-Gel-2和D-Gel-3在溶胀前后质量损失较为明显，其中D-Gel-1在pH=5.5时质量损失率达16.2%，D-Gel-2和D-Gel-3的质量损失率也均超过10.0%. 这是由于D-Gel-1~D-Gel-3未经过紫外光照射，动态交联网络中无固定化学键，干凝胶在溶胀后质量损失较高. 而D-Gel-4~D-Gel-6因引入固定化学键，交联网络结构更稳固，溶胀前后的质量损失率显著更低.

综合考量水凝胶流变性能、干凝胶pH响应性溶胀性能以及溶胀前后质量损失情况，Gel-6显示出良好的G'以及出色的pH响应性能，且其溶胀率相对较低，溶胀前后质量损失小，表现出

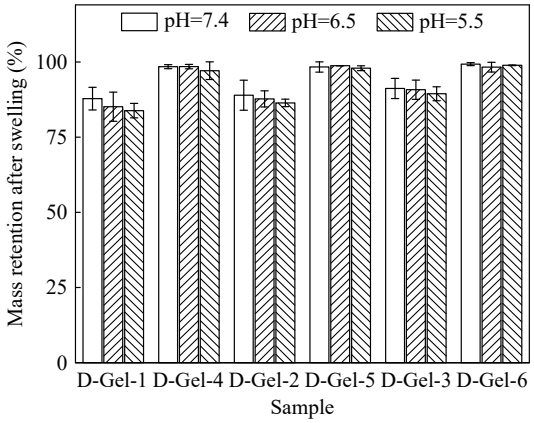


Fig. 7 The mass retention ratio of D-Gel-*i* after 16 h of swelling in PBS buffer at pH=7.4, 6.5 and 5.5 (i=1−6).

良好的稳定性. 因此，选用Gel-6作为药物负载及微针制备的基体材料.

进一步将溶胀后的Gel-6冻干脱水后在SEM下观察其网络情况(图(f))，在pH=7.4时Gel-6仍然保有密集孔径，注意到随着pH值的下降，Gel-6的交联网络孔径逐渐扩大且出现部分交联位点解离的情况，这一结果与前述溶胀实验结论相吻合.

2.4 微针的制备及性能表征

基于成功制备的具有良好pH响应性和光热转换性能PDA-ZIF-90@UOX以及具有良好pH响应性与结构稳定性的HPCS-MA-FCPBA基水凝胶体系，通过两步离心模版法制备核壳结构的MN@PZUC (图8(a))，第一次注模制备微针的壳层，将Gel-3@Col前驱液浇筑到微针模具中，离心干燥后，在紫外光下照射引发水凝胶交联；第二次注模制备微针核层，将Gel-3@PZU前驱液浇筑到微针模具中，离心后干燥过夜，去除部分水分，在紫外光下照射引发水凝胶交联，得到核

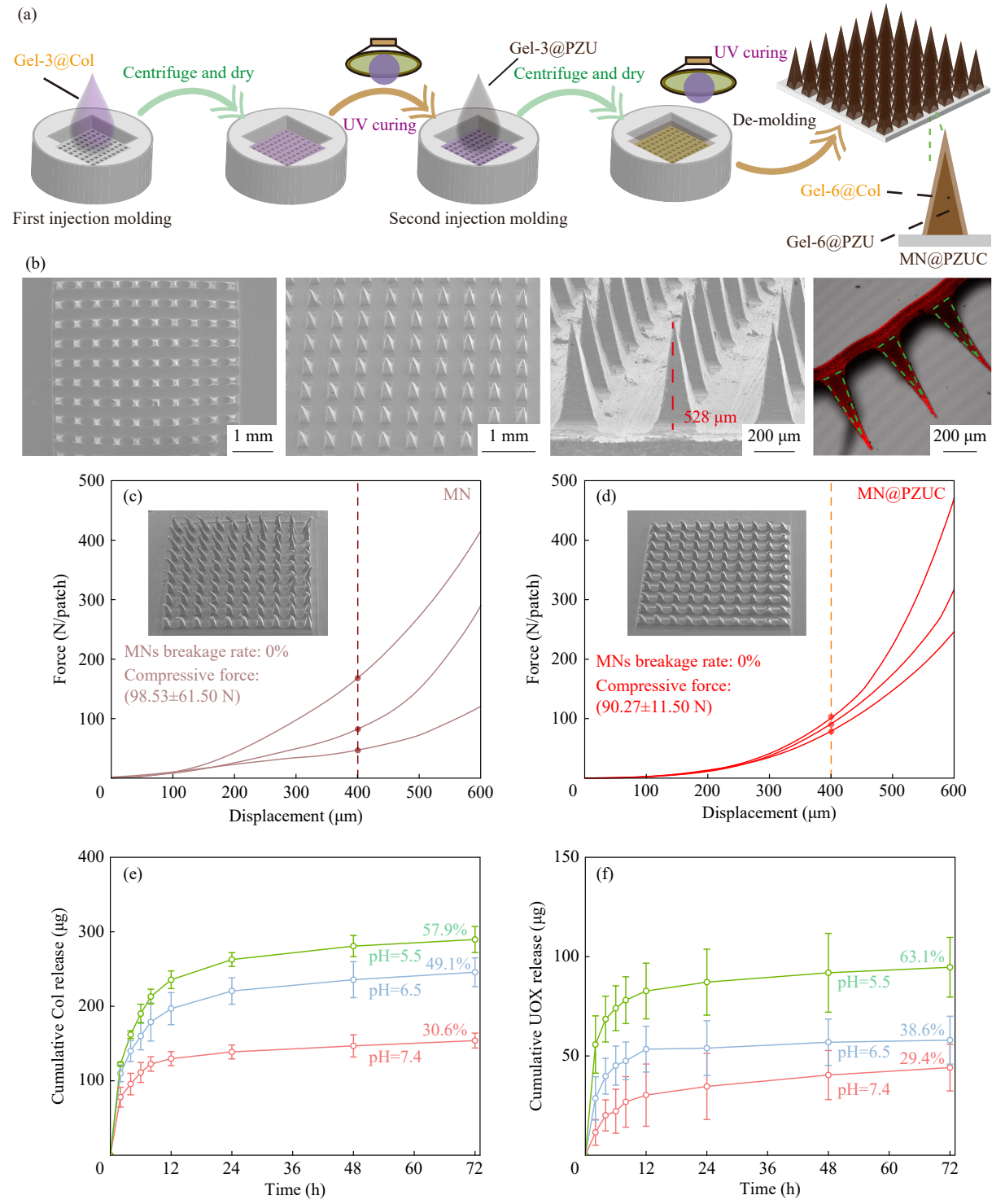


Fig. 8 (a) Flow chart for preparation of core-shell structure pH/photothermal response microneedles (MN@PZUC) by two-step injection centrifugation method; (b) SEM images of pH/photothermal response microneedles MN@PZUC and microneedles cross-sectional laser confocal image; (c, d) Microneedles mechanical strength test and the SEM images of microneedles after compression, in PBS buffer with pH=7.4, 6.5, and 5.5; (d) Col transdermal release curves of MN@PZUC and (e) UOX transdermal release curves of MN@PZUC.

壳结构的pH/光热响应性微针MN@PZUC. 在MN@PZUC的SEM图像(图8(b))中可以观察到MN@PZUC形貌完整，针型饱满，无破损情况，微针针型呈四棱锥型，微针针长约为528 μm，足以刺穿皮肤的表皮层[45]. 根据微针截面激光共聚焦图片可以观察到明显的核壳分层结构(红色

为罗丹明B替换Col). 将制备的微针置于万能材料试验机上进行压缩测试，记录应力-应变曲线. 随制备微针的聚合物交联程度上升，微针能承受的压缩应力增强，并且微针更具韧性，压缩后破裂率显著降低，MN在形变400 μm时可以承受(98.53±61.50) N的压力，证明微针有足够的强度穿刺皮肤(图8(c)). 在负载药物Col和PDA-ZIF-90@UOX后，MN@PZUC在形变400 μm时仍然可以承受(90.27±11.50) N的压缩应力，证明Col和PDA-ZIF-90@UOX的引入不会明显降低微针的机械强度(图8(d)).

采用Franz扩散池对MN@PZUC的透皮药物释放性能进行表征，Franz扩散池中采用不同pH值的PBS缓冲液作为接收液，检测72 h内的Col和UOX的释放情况. MN@PZUC中UOX的负载量约为150 μg，Col的负载量约为500 μg. 结果表明MN@PZUC具有明显的pH响应性药物释放性能，在pH=5.5的环境下，MN@PZUC可以释放57.9%的Col和63.1%的UOX，相比于pH=7.4的中性环境，Col和UOX的释放量分别提升了89.0%和114.6%，证明MN@PZUC可以在微酸性环境下智能释放更多的药物，具有显著的pH响应性能(图8(e)和8(f)).

2.5 体外巨噬细胞抗炎效果测试

探究负载PDA-ZIF-90@UOX和Col的MN@PZUC体外抗炎性能. 由于MSU晶体可以引起巨噬细胞的M1型极化进一步引发痛风性关节炎症[46]，将MSU晶体与RAW264.7细胞共孵育作为炎症对照组(MSU)，将RAW264.7细胞作为空白对照组(Blank)，在MSU组基础上加入UOX和Col作为治疗组1 (MSU + U + C)，在MSU组基础上加入PDA-ZIF-90@UOX和Col作为治疗组2 (MSU + PZU + C)，上述各组孵育时间均为24 h. 之后采用CD11b、CD86和CD206荧光抗体标记各组的RAW264.7细胞，用流式细胞仪进一步分析各组巨噬细胞的M1/M2亚群分布(图9(a)). 其中M1型巨噬细胞会被CD11b和CD86标记，M2型巨噬细胞会被CD11b和CD206标记[47].

Blank组M1型巨噬细胞特征亚群分布为3.99%，M2型巨噬细胞特征亚群分布为76.38%；MSU组M1型特征亚群分布为55.87%，M2型特征亚群分布为5.25%，说明MSU晶体成功诱导RAW264.7细胞向M1型极化转变. MSU + U + C组M1型特征亚群分布为14.30%，M2型特征亚群分布为8.55%，相比于MSU组，代表促炎的M1型亚群分布降低了74.4%；MSU + PZU + C组M1型特征亚群分布为12.89%，M2型特征亚群分布为15.31%，相比于MSU组，代表促炎的M1型亚群分布降低了76.9%，证明PDA-ZIF-90@UOX联合Col能抑制巨噬细胞向促炎M1型转变，其对RAW264.7细胞群具有良好的体外抗炎效果.

采用DAPI、CD86与iNOS荧光抗体对RAW264.7细胞进行免疫荧光标记，DAPI用于细胞核染色，CD86与iNOS的共定位荧光强度可用于表征M1型促炎巨噬细胞的极化水平(图9(b)). Blank组中CD86和iNOS荧光信号较弱，经MSU诱导后二者荧光强度显著升高；而MSU + U + C组与MSU + PZU + C组的荧光信号较MSU组明显降低，说明PDA-ZIF-90@UOX联合Col可有效抑制巨噬细胞向M1促炎表型转化，该结果与流式细胞术分析结论一致. 类似的，对RAW264.7细胞进行标记，DAPI用于细胞核染色，CD206与Arg1的共定位荧光强度可反映M2型抗炎巨噬细胞的分布情况(图9(c)). Blank组中CD206和Arg1荧光信号较强，MSU模型组则明显减弱；与MSU组相比，MSU + U + C及MSU + PZU + C组的CD206、Arg1荧光强度显著回升，表明PDA-ZIF-90@UOX与Col联用可有效促进巨噬细胞向M2抗炎表型极化，进一步验证了流式细胞术的检测结果.

2.6 体内外生物相容性测试

首先对MN@PZUC的制备基质Gel-6和负载的PDA-ZIF-90@UOX (图中简称PZU)进行溶血测试(图10). 可以观察到两组分均无溶血现象，因此认为MN@PZUC对红细胞基本无影响.

进一步分别验证微针基质HPCS-MA-FCPBA基水凝胶和PDA-ZIF-90@UOX这2种合成材料与L929细胞的相容性. 可以观察到HPCS-MA-FCPBA基水凝胶具有良好的生物相容性，MN@PZU所使用的Gel-6材料在5 mg/mL时仍然能保持90%以上的细胞存活率，保证了实际使用时的安全性(图11(a)和11(f)). PDA-ZIF-90@UOX. 在400 μg/mL浓度时依然保持80%的细胞存活率，远高于实际使用时的浓度，并且相比于ZIF-90，PDA的包覆改性大幅度提高了其生物安全性(图11(d)和11(e)).

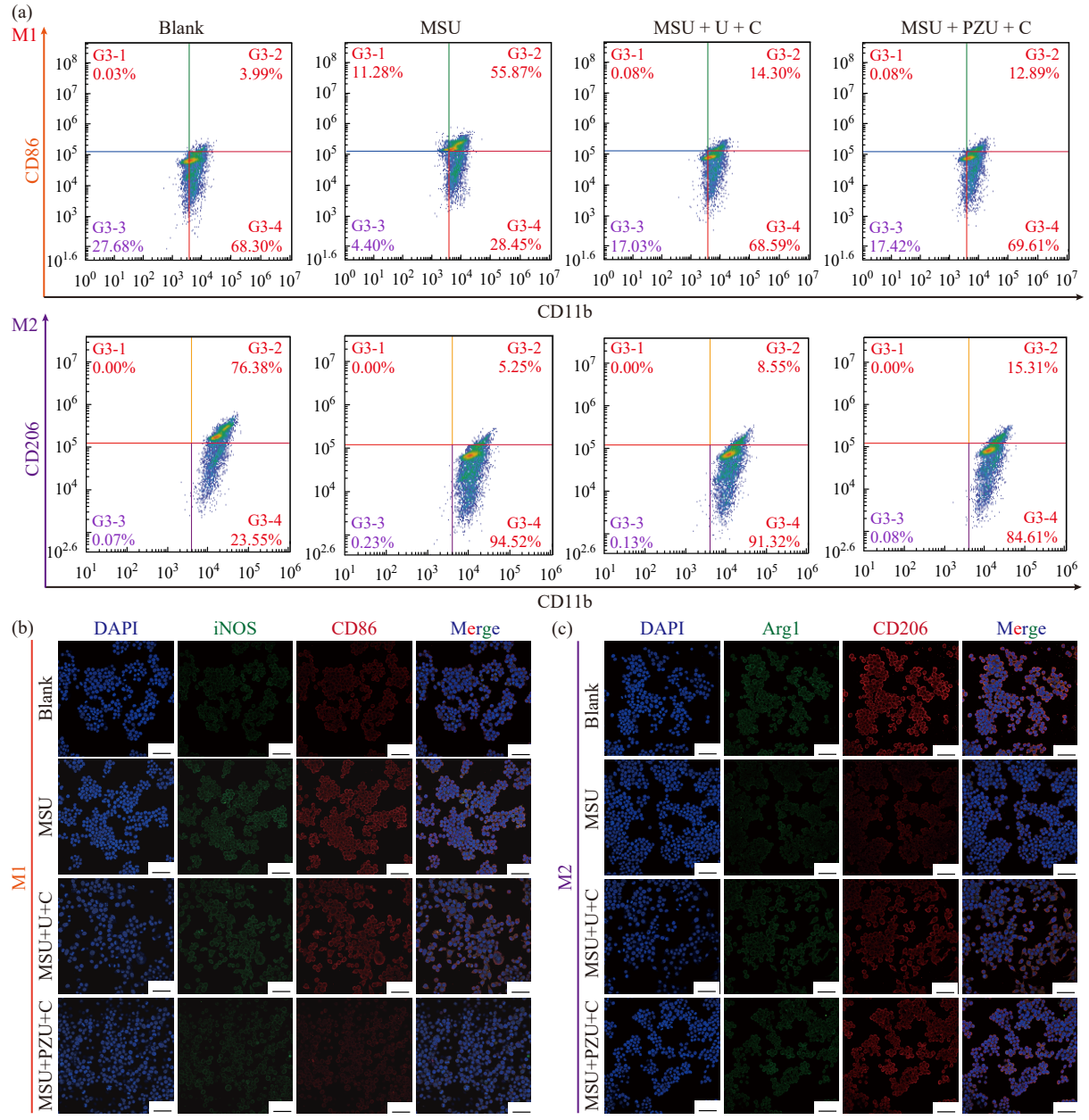


Fig. 9 (a) Distribution of RAW264.7 cell subsets of CD11b, CD86 and CD206 labeled groups; (b, c) M1 and M2 immunofluorescence staining of RAW264.7 in each group (scale bar=50 μm).

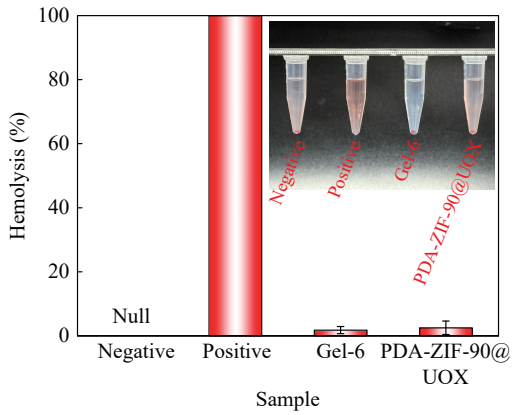


Fig. 10 Hemolysis test for Gel-6 and PDA-ZIF-90@UOX (n=3).

最后验证MN@PZUC在SD雄性大鼠体内的生物安全性. 首先将大鼠分为3组：空白对照组(Health)、皮下注射组(PZU/Col)和微针组(MN@PZUC). PZU/Col组大鼠进行皮下注射PDA-ZIF-90@UOX和Col的生理盐水悬混液，MN@PZUC组大鼠在背部贴敷MN@PZUC. 各组大鼠在正常喂养一周后处死进行主要器官组织切片分析微针体系的体内生物相容性. 主要器官组织H&E染色和Masson染色切片结果显示(图11(g))，各组大鼠的心肝脾肺肾器官无明显的炎症现象和组织损伤情况.

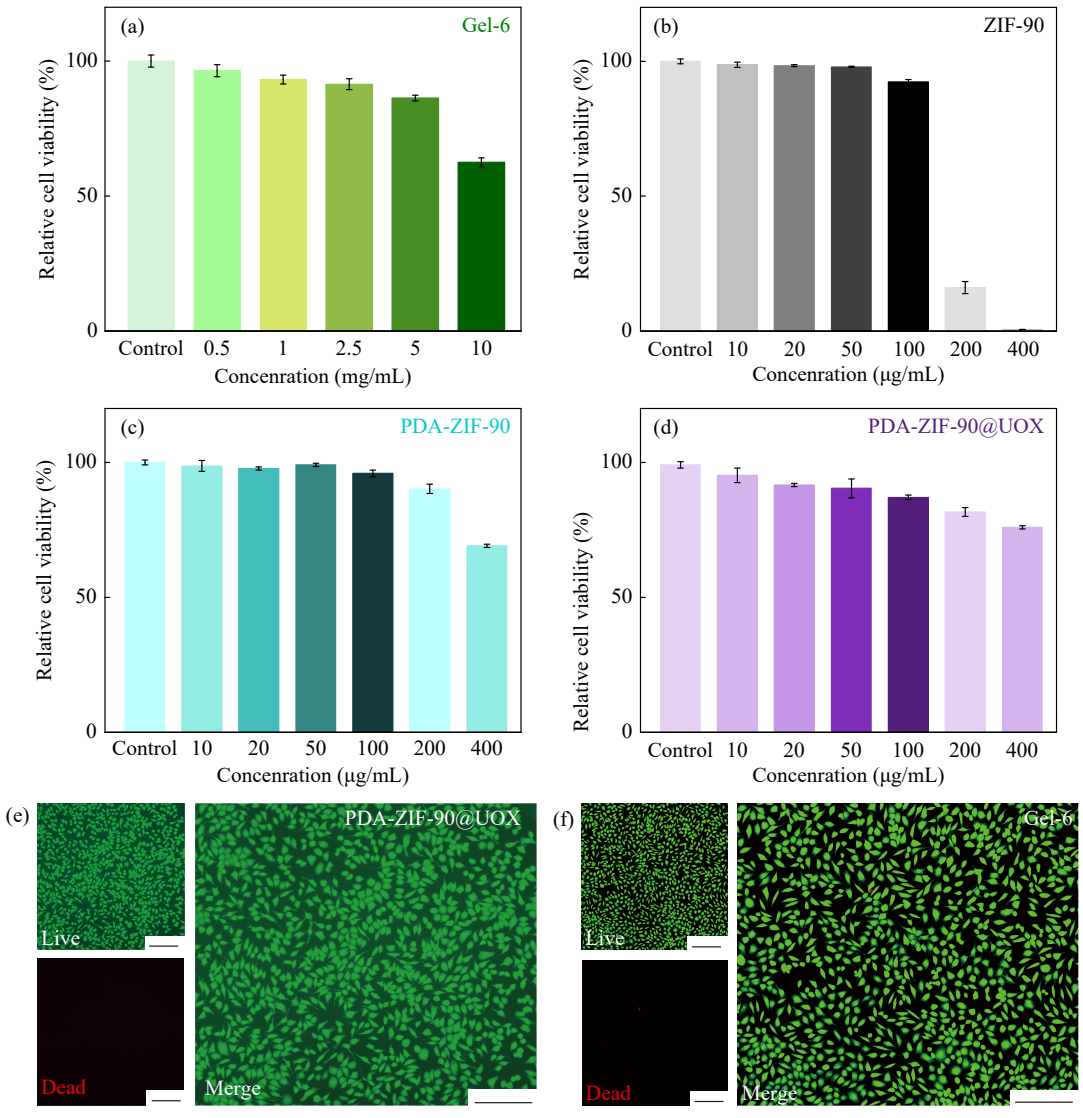
2.7 高尿酸血症痛风性关节炎动物模型治疗表征

探究pH/光热响应性微针MN@PZUC对痛风

性关节炎的体内治疗效果. 实验选用健康雄性SD大鼠，体重为(200±20) g，所有大鼠均给予正常饮食，并经过一周适应性饲养后用于实验. 实验设置4个组别，每组5只SD大鼠，分别为健康组对照组(Health)、疾病对照组(Untreated)、微针治疗组1 (MN@ZUC)和微针治疗组2 (MN@PZUC)，其中MN@ZUC组相比于MN@PZUC的唯一区别为负载的ZIF-90@UOX未经过PDA修饰.

实验构建高尿酸血症痛风性关节炎SD雄性大鼠模型后使用MN@ZUC和MN@PZUC进行治疗(图12(a)). 因SD大鼠体内存在尿酸分解氧化酶[48]，为了模拟人体内的痛风性关节炎病况，选择先对SD大鼠进行高尿酸血症造模. 经过21天造模，观察到SD大鼠的血尿酸浓度维持在600 μmol/L以上(图12(e)). 随后采用MSU混悬液踝关节注射的方式，对大鼠进行痛风性关节炎造模，持续6天，在造模27天成功构建高尿酸血症痛风性关节炎大鼠模型. 造模成功后，探究MN@ZUC与MN@PZUC的体内治疗效果. 经过四次治疗干预后，高尿酸血症痛风性关节炎大鼠的血尿酸浓度出现显著下降(图12(e))，相比于Health和Untreated组，MN@ZUC和MN@PZUC组大鼠血尿酸浓度降低到420 μmol/mL以下，有效缓解了大鼠高血尿酸值，MN@PZUC组降尿酸性能相比于空白对照组提升了68%.

在27天痛风性关节炎造模结束时、29天第一次治疗结束时、31天第二次治疗结束时、33天第三次治疗结束时和35天第四次治疗结束时分别拍摄各组大鼠左后踝关节部位(图12(b)). 观察到Health组大鼠由于踝关节注射的是生理盐水，因此大鼠踝关节部位快速消肿，且后续均保持正常形态；Untreated组大鼠踝关节呈现明显



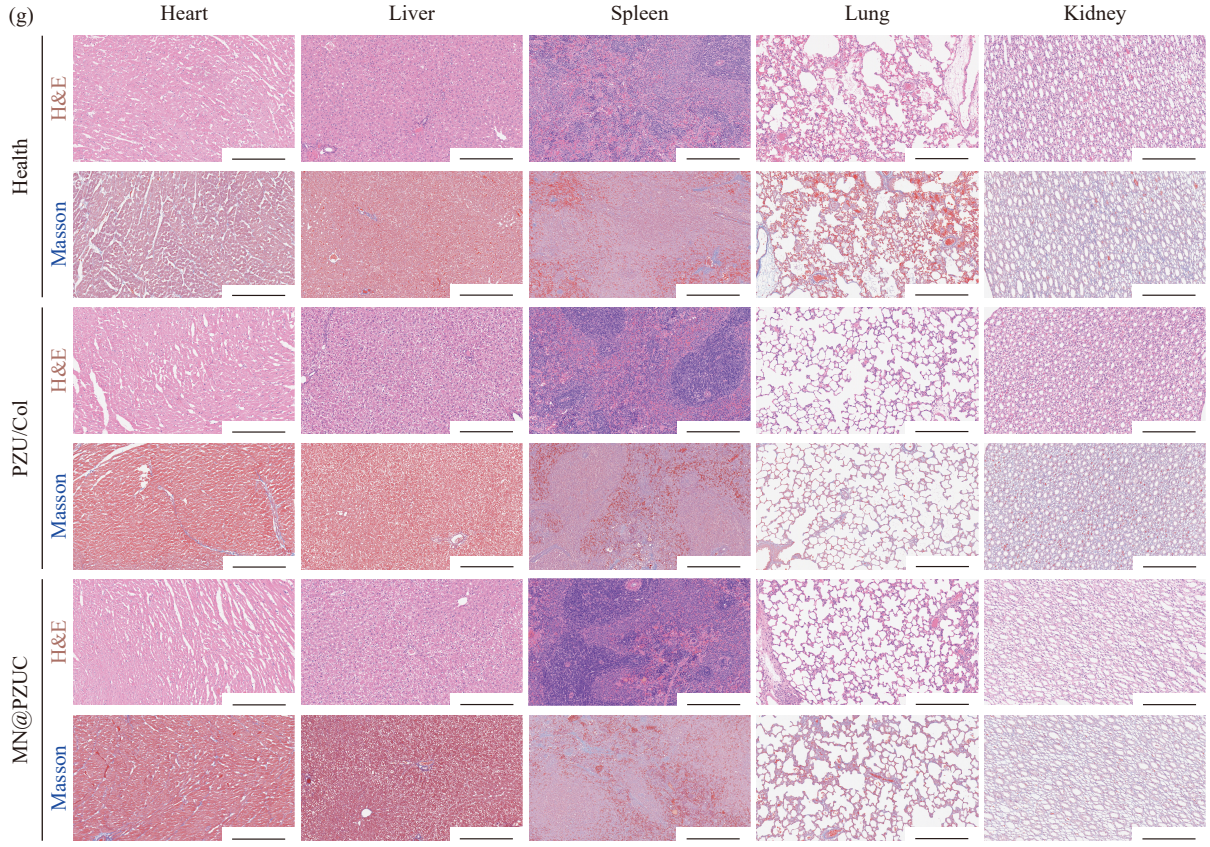


Fig. 11 The L929 cytotoxicities of (a) Gel-6, (b) ZIF-90, (c) PDA-ZIF-90 and (d) PDA-ZIF-90@UOX; (e, f) The L929 cells live-dead staining laser confocal image of (e) PDA-ZIF-90@UOX and (f) Gel-6 (scale bar=200 μm); (g) The main organ tissues of the rats in each group stained with H&E staining and Masson staining (scale bar=300 μm).

的红肿，在35天时仍然存在一定的肿胀；MN@ZUC组和MN@PZUC组大鼠踝关节肿胀程度随着治疗的进行有效缓解，35天治疗结束后MN@PZUC组大鼠恢复效果更好.

实验35天结束后对各组大鼠左后踝关节部位进行Micro-CT三维重建(图12(c))，与Health相比，Untreated组踝关节周围的出现明显的软骨侵蚀现象. 在MN@ZUC组和MN@PZUC组中，踝关节的软骨侵蚀的情况得明显的缓解，证明了PDA-ZIF-90@UOX或ZIF-90@UOX结合Col对MSU晶体在骨关节处的消解有积极帮助，尤其是在MN@PZUC组中，软骨侵蚀现象几乎消失，说明MN@PZUC组微针透皮治疗结合光热疗法可以有效缓MSU晶体对大鼠踝关节的侵蚀. 为进一步验证MN@ZUC组与MN@PZUC组对高尿酸血症痛风性关节炎大鼠的抗炎效能，对各组大鼠踝关节组织进行组织病理学评估，具体包括H&E染色与SO/FG染色(图12(d)).

H&E染色结果显示，与Health组相比，Untreated组大鼠滑膜组织中可见大量免疫细胞浸润及滑膜绒毛增生，表明该组大鼠存在严重的关节炎症反应，且关节滑膜出现明显损伤；MN@PZUC组大鼠滑膜组织中免疫细胞浸润及滑膜绒毛增生现象显著减少，其抗炎效果略优于MN@ZUC组. SO/FG染色切片中，大鼠踝关节骨组织与酸性染料固绿结合呈现绿蓝色，软骨组织与碱性染料番红O结合呈现红色；当软骨发生损伤时，软骨内糖蛋白会发生释放，导致基质成分分布不均，进而引起番红O浅染或不染[49].

SO/FG染色结果显示，Untreated组大鼠踝关节可见明显滑膜肿胀，且软骨存在严重损伤；而MN@PZUC组大鼠软骨损伤程度较轻，滑膜肿胀现象也得到显著消退. 为进一步量化抗炎效果，采用免疫组织化学法对软骨组织中特异性炎症因子TNF-α和IL-1β的表达水平进行测定，以评估各组治疗的抗炎效能(图12(d)). 染色结果表明，与Health组相比，Untreated组大鼠软骨组织中TNF-α和IL-1β的阳性沉积量显著升高；而

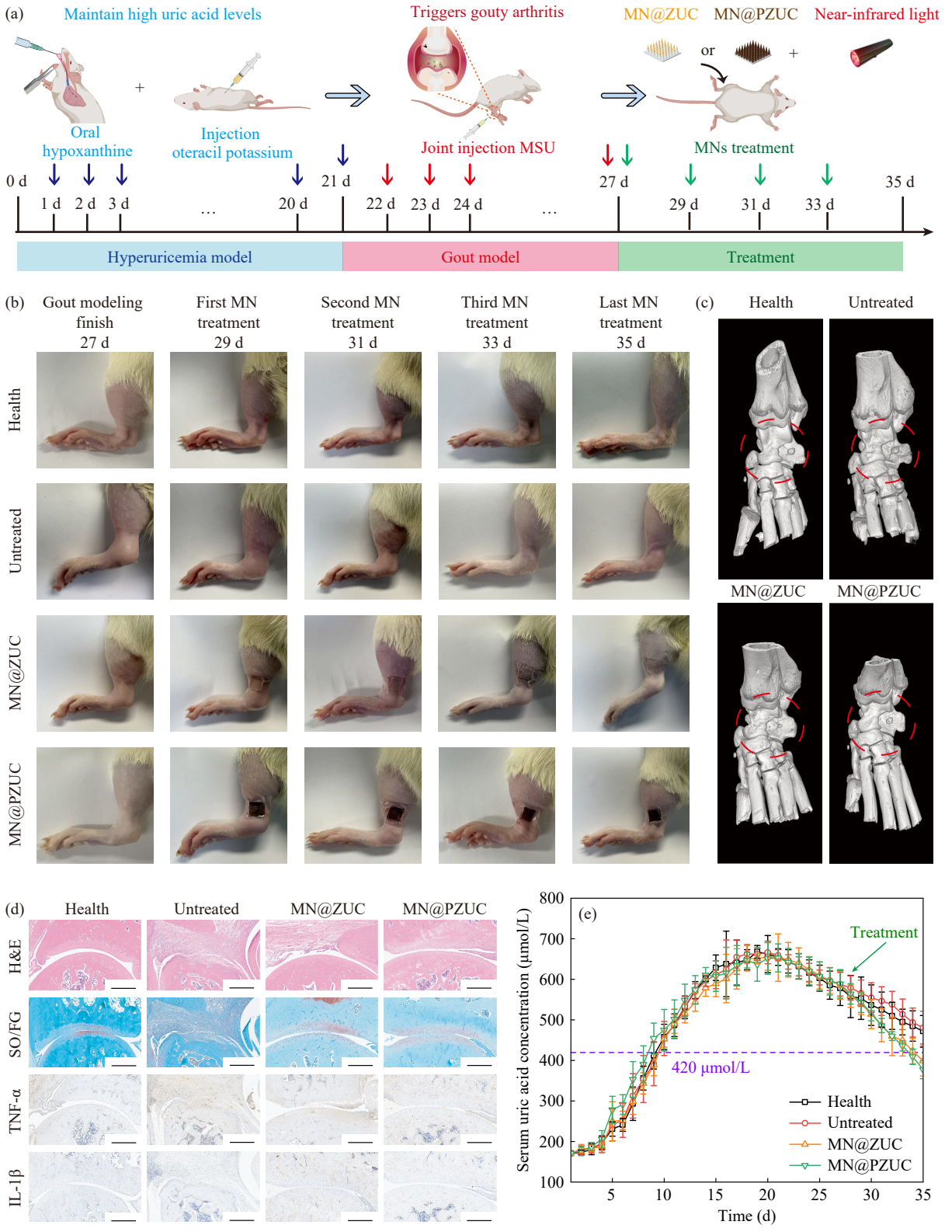


Fig. 12 (a) Schematic diagram of the construction and treatment process of rat model of hyperuricemia gouty arthritis; (b) Images of ankle swelling in each group of rats during treatment; (c) Micro-CT 3D modeling image of the left posterior ankle joint after 35 days of treatment in each group; (d) The stained section images of H&E and Safranin-O/fast green in the left posterior ankle joint of each group of SD rats (scale bar=500 μm); (e) Changes in blood uric acid values in rats with hyperuricemia and gouty arthritis in each group.

MN@PZUC 组与 MN@ZUC 组均能有效抑制这两种炎症因子的表达与沉积. 上述的研究结果表明，MN@ZUC 组和 MN@PZUC 组能有效改善高尿酸血症痛风性关节炎大鼠踝关节的组织病理学变化，微针治疗结合光热疗效对痛风性关节炎的治疗中具有一定的提升.

3 结论

合成了一种负载 UOX 的 PDA 修饰的 ZIF-90 (PDA-ZIF-90@UOX)，采用 XRD、FTIR、Zeta 电位仪、纳米粒度仪、SEM、TEM、N_2吸附-脱附、XPS 和热成像相机对其进行表征. 基于酸酐与氨基/羟基的酰胺化反应合成了 HPCS-MA，之合成了 3 种不同接枝率的 HPCS-MA-FCPBA，采用 FTIR、Zeta 和 ^{1}H-NMR 对其进行表征. 基于 HPCS-MA-FCPBA 制备了 6 种 pH 响应性水凝胶 Gel-1~ Gel-6，探究其流变性能、溶胀性能和溶胀前后质量损失变化. 通过两步离心模版法制备了负载 Col 和 PDA-ZIF-90@UOX 的核壳型 pH/光热响应性微针 MN@PZUC，并对其形貌、机械强度和透皮药物递送性能进行了表征. 探究了 PDA-ZIF-90@UOX 和 Col 的体外抗炎能力. 基于溶血实验、CCK-8 细胞毒性测试、活死染色和生物组织切片考察了 MN@PZUC 的体内外生物相容性. 最后通过高尿酸血症痛风性关节炎 SD 大鼠模型，探究了 MN@PZUC 对大鼠体内痛风性关节炎的治疗效果. 结果表明，本研究制备的微针具有良好的 pH/光热响应能力，将 pH 刺激药物释放与光热响应药物按需释放相结合；将药物治疗与光热治疗相结合，在高尿酸血症痛风性关节炎大鼠动物模型中，微针实现了有效的血尿酸调控，能够有效减轻大鼠病灶处的肿胀和炎症反应.

REFERENCES

1 GBD 2021 Gout Collaborators. Global, regional, and national burden of gout, 1990−2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.*, **2024**, 6(8), e507−e517.

2 Hansildaar, R.; Vedder, D.; Baniaamam, M.; Tausche, A. K.; Gerritsen, M.; Nurmohamed, M. T. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.*, **2021**, 3(1), e58−e70.

3 Fields, T. R. The challenges of approaching and managing gout. *Rheumatic Dis. Clin. N Am*, **2019**, 45(1), 145−157.

4 Qaseem, A.; Harris, R. P.; Forciea, M. A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann. Intern. Med.*, **2017**, 166(1), 58−68.

5 曾志勇, 江国华, 刘天琦, 张雪雅, 孙延芳. 聚合物微针药物经皮递送应用研究进展. 高分子学报, **2022**, 53(8), 876−893.

6 Wang, Y.; Yu, H. J.; Wang, L.; Zhang, L.; Hu, J.; Feng, J. Y.; Deng, Z.; Chen, C. A two-birds-with-one-stone polysaccharide-based microneedle therapy: prolonged glycemic regulation and accelerated diabetic wound healing. *Carbohydr. Polym.*, **2026**, 373, 124653.

7 Jiang, S. P.; Wang, W.; Ke, J. M.; Huang, S.; Wang, J.; Luo, C. X.; Li, X. X.; Zhang, K. L.; Liu, H. H.; Zheng, W. S.; Zhang, J. W.; Peng, C. A mechanically tough and ultra-swellable microneedle for acute gout arthritis. *Biomater. Sci.*, **2023**, 11(5), 1714−1724.

8 Elhabal, S. F.; Ashour, H. A.; Mohamed Elrefai, M. F.; Teaima, M. H.; Elzohairy, N. A.; Kholeif, N. A.; El-Nabarawi, M. Innovative transdermal delivery of microneedle patch for dual drugs febuxostat and lornoxicam: *in vitro* and *in vivo* efficacy for treating gouty arthritis. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **2025**, 110, 107053.

9 Zhang, S. X.; Zhou, Z. M.; Chen, L. T.; Zeng, Y. J.; Xu, T. L. Wearable ultrasound microneedle patch for on-demand and sustained management of gouty arthritis. *npj Flex. Electron.*, **2026**, 10, 53.

10 Konttinen, Y. T.; Mandelin, J.; Li, T. F.; Salo, J.; Lassus, J.; Liljeström, M.; Hukkanen, M.; Takagi, M.; Virtanen, I.; Santavirta, S. Acidic cysteine endoproteinase cathepsin K in the degeneration of the superficial articular hyaline cartilage in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism*, **2002**, 46(4), 953−960.

11 Lombardi, A.; Ma, Y. J.; Jang, H.; Jerban, S.; Tang, Q. B.; Searleman, A.; Meyer, R.; Du, J.; Chang, E. AcidoCEST-UTE MRI reveals an acidic microenvironment in knee osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23(8), 4466.

12 Svrcina, H.; Greer, A.; Baker, S.; Smith, M.; Martinez, P.; Granger, N.; Thomas, N.; Miller, J.; Steinke, E.; Davitt, K.; Sloane, E.; Nugent, L.; Sabo, R.; Williams, C.; Lipton, M. A.; Jones, D. Death effects of reveromycin A in normal and disease-associated cells of the joint. *J. Cell. Biochem.*, **2018**, 119(6), 4382−4396.

13 Chen, W. J.; Liu, H. H.; Song, F. X.; Xin, L. T.; Zhang, Q.; Zhang, P.; Ding, C. F. pH-switched near-infrared fluorescent strategy for ratiometric detection of $ONOO^-$ in lysosomes and precise imaging of oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Anal. Chem.*, **2023**, 95(2), 1301−1308.

14 Matsumoto, A.; Ishii, T.; Nishida, J.; Matsumoto, H.; Kataoka, K.; Miyahara, Y. A synthetic approach toward a self-regulated insulin delivery system. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51(9), 2124−2128.

15 Yi, H.; Vatsadze, S. Z.; Yuan, X. C.; Ouyang, C. G.; Wang, Y.; Zhang, L.; Hu, J.; Feng, J. Y.; Chen, X. H.; Yu, H. J.; Wang, L. The pH-responsive microneedles based on dynamic phenyl borate ester bonds and electrostatic interaction for the treatment of gouty arthritis. *Appl. Mater. Today*, **2025**, 47, 102980.

16 Chen, S. Q.; Pang, H. K.; Sun, J. N.; Li, K. X. Research advances and applications of ZIF-90 metal-organic framework nanoparticles in the biomedical field. *Mater. Chem. Front.*, **2024**, 8(5), 1195−1211.

17 Xiao, X.; Liang, S.; Zhao, Y. J.; Huang, D. Y.; Xing, B. G.; Cheng, Z. Y.; Lin, J. Core-shell structured 5-FU@ZIF-90@ZnO as a biodegradable nanoplatform for synergistic cancer therapy. *Nanoscale*, **2020**, 12(6), 3846−3854.

18 Wang, W. Q.; Wang, L.; Li, Y.; Liu, S.; Xie, Z. G.; Jing, X. B. Nanoscale polymer metal-organic framework hybrids for effective photothermal therapy of colon cancers. *Adv. Mater.*, **2016**, 28(42), 9320−9325.

19 Yu, H. H.; Fan, J. L.; Shehla, N.; Qiu, Y. X.; Lin, Y.; Wang, Z.; Cao, L.; Li, B.; Daniyal, M.; Qin, Y.; Peng, C. Y.; Cai, X.; Liu, B.; Wang, W. Biomimetic hybrid membrane-coated xuetongsu assisted with laser irradiation for efficient rheumatoid arthritis therapy. *ACS Nano*, **2022**, 16(1), 502−521.

20 Zhang, M.; Hu, W. H.; Cai, C. H.; Wu, Y.; Li, J. M.; Dong, S. W. Advanced application of stimuli-responsive drug delivery system for inflammatory arthritis treatment. *Mater. Today Bio*, **2022**, 14, 100223.

21 Jin, A. T.; Wang, Y. T.; Lin, K. L.; Jiang, L. Y. Nanoparticles modified by polydopamine: working as “drug” carriers. *Bioact. Mater.*, **2020**, 5(3), 522−541.

22 Deng, X. C.; Liang, J. L.; Zhang, S. M.; Wang, Y. Z.; Lin, Y. T.; Meng, R.; Wang, J. W.; Feng, J.; Chen, W. H.; Zhang, X. Z. Interference of ATP-adenosine axis by engineered biohybrid for amplifying immunogenic cell death-mediated antitumor immunotherapy. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(36), 2405673.

23 Yang, L. X.; Shang, J. L.; Fan, Q. Z.; Deng, L.; Yang, J.; Wang, K.; Tao, C.; Jing, P.; Dai, Y.; Ding, Q.; Zhou, M. L. Honokiol-loaded ZIF-90 nanoparticles modified with polydopamine for antitumor therapy. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2024**, 7(22), 25823−25834.

24 Dey, R. K.; Ray, A. R. Synthesis, characterization, and blood compatibility of polyamidoamines copolymers. *Biomaterials*, **2003**, 24(18), 2985−2993.

25 Li, L.; Jiang, G. H.; Yu, W. J.; Liu, D. P.; Chen, H.; Liu, Y. K.; Tong, Z. Z.; Kong, X. D.; Yao, J. M. Preparation of chitosan-based multifunctional nanocarriers overcoming multiple barriers for oral delivery of insulin. *Mater. Sci. Eng. C*, **2017**, 70, 278−286.

26 Tang, Y. K.; Du, Y. W.; Ye, J. N.; Deng, L. F.; Cui, W. G. Intestine-targeted explosive hydrogel microsphere promotes uric acid excretion for gout therapy. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(3), 2310492.

27 Liu, X. H.; Chen, X.; Fei, Y. F.; Zhang, J. M.; Yue, O. Y.; Wang, X. C.; Jiang, H. E. Locally injectable, ROS-scavenging, and ROS-/ pH-responsive polymeric-micelles-embedded hydrogels for precise minimally invasive and long-lasting rheumatoid therapy. *Adv. Healthc. Mater.*, **2025**, 14(3), 2403579.

28 Xiang, S. Y.; Wang, D. D.; Zhang, K.; Liu, W. D.; Wu, C.; Meng, Q. N.; Sun, H. C.; Yang, B. Chelation competition induced polymerization (CCIP): construction of integrated hollow polydopamine nanocontainers with tailorable functionalities. *Chem. Commun.*, **2016**, 52(66), 10155−10158.

29 Wang, L.; Liu, S. W.; Ren, C. X.; Xiang, S. Y.; Li, D. W.; Hao, X. Q.; Ni, S. L.; Chen, Y. X.; Zhang, K.; Sun, H. C. Construction of hollow polydopamine nanoparticle based drug sustainable release system and its application in bone regeneration. *Int. J. Oral Sci.*, **2021**, 13, 27.

30 Li, H.; Kang, A.; An, B.; Chou, L. Y.; Shieh, F. K.; Tsung, C. K.; Zhong, C. Encapsulation of bacterial cells in cytoprotective ZIF-90 crystals as living composites. *Mater. Today Bio*, **2021**, 10, 100097.

31 Yang, M.; Sun, Z. J.; Jin, H.; Gui, R. J. Urate oxidase-loaded MOF electrodeposited on boron nanosheet-doxorubicin complex as multifunctional nano-enzyme platform for enzymatic and ratiometric electrochemical biosensing. *Talanta*, **2022**, 243, 123359.

32 Addisu, K. D.; Hsu, W. H.; Hailemeskel, B. Z.; Andrgie, A. T.; Chou, H. Y.; Yuh, C. H.; Lai, J. Y.; Tsai, H. C. Mixed lanthanide oxide nanoparticles coated with alginate-polydopamine as multifunctional nanovehicles for dual modality: targeted imaging and chemotherapy. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2019**, 5(10), 5453−5469.

33 Deng, Z. W.; Shang, B.; Peng, B. Polydopamine based colloidal materials: synthesis and applications. *Chem. Rec.*, **2018**, 18(4), 410−432.

34 Zou, Y. L.; Liu, X. Y.; Zhang, H. X. A dual enzyme-containing microreactor for consecutive digestion based on hydrophilic ZIF-90 with size-selective sheltering. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2021**, 197, 111422.

35 Huang, S. M.; Chen, G. S.; Ouyang, G. F. Confining enzymes in porous organic frameworks: from synthetic strategy and characterization to healthcare applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2022**, 51(15), 6824−6863.
36 Zhao, H. Q.; Cheng, Y.; Ma, J. N.; Zhang, Y. N.; Ji, G. B.; Du, Y. W. A sustainable route from biomass cotton to construct lightweight and high-performance microwave absorber. *Chem. Eng. J.*, **2018**, 339, 432−441.
37 Liu, Y. F.; Zhao, F. X.; Song, T.; Tang, M.; Tian, L. Q.; He, T. H.; Li, D. X.; Xiao, Y. M.; Zhang, X. D. Nanohybrid dual-network chitosan-based hydrogels: synthesis, characterization, quicken infected wound healing by angiogenesis and immune-microenvironment regulation. *Carbohydr. Polym.*, **2024**, 325, 121589.
38 Zhang, D.; Yu, G. H.; Long, Z.; Yang, G. H.; Wang, B. Controllable layer-by-layer assembly of PVA and phenylboronic acid-derivatized chitosan. *Carbohydr. Polym.*, **2016**, 140, 228−232.
39 Onishi, H. Chitosan microparticles. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **2010**, 20(1), 15−22.
40 Yang, E. K.; Hou, W.; Liu, K.; Yang, H.; Wei, W. Y.; Kang, H. F.; Dai, H. L. A multifunctional chitosan hydrogel dressing for liver hemostasis and infected wound healing. *Carbohydr. Polym.*, **2022**, 291, 119631.
41 Harugade, A.; Sherje, A. P.; Pethe, A. Chitosan: a review on properties, biological activities and recent progress in biomedical applications. *React. Funct. Polym.*, **2023**, 191, 105634.
42 Samani, S.; Bonakdar, S.; Farzin, A.; Hadjati, J.; Azami, M. A facile way to synthesize a photocrosslinkable methacrylated chitosan hydrogel for biomedical applications. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, **2021**, 70(10), 730−741.
43 Li, A. Q.; Chen, W. P.; Shi, H.; Ye, Y. Q.; Gong, P. X.; Jiang, B.; Xiao, B. Synthesis, properties, and applications of a polyampholyte hydroxypropyl chitosan derivative with the phenylboronic acid functional group. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 258, 128721.
44 Roberts, M. C.; Hanson, M. C.; Massey, A. P.; Karren, E. A.; Kiser, P. F. Dynamically restructuring hydrogel networks formed with reversible covalent crosslinks. *Adv. Mater.*, **2007**, 19(18), 2503−2507.
45 Bhatnagar, S.; Dave, K.; Venuganti, V. V. K. Microneedles in the clinic. *J. Control. Release*, **2017**, 260, 164−182.
46 Gaddum, J. H. Annual review of physiology. *Nature*, **1958**, 182(4640), 901.
47 Mohapatra, A.; Rajendrakumar, S. K.; Chandrasekaran, G.; Revuri, V.; Sathiyamoorthy, P.; Lee, Y. K.; Lee, J. H.; Choi, S. Y.; Park, I. K. Biomineralized nanoscavenger abrogates proinflammatory macrophage polarization and induces neutrophil clearance through reverse migration during gouty arthritis. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, 15(3), 3812−3825.
48 Wang, R.; Sun, Y. F.; Wang, H.; Liu, T. Q.; Shavandi, A.; Nie, L.; Yunusov, K. E.; Jiang, G. H. Core-shell structured microneedles with programmed drug release functions for prolonged hyperuricemia management. *J. Mater. Chem. B*, **2024**, 12(4), 1064−1076.
49 Kothari, P.; Sinha, S.; Sardar, A.; Tripathi, A. K.; Girme, A.; Adhikary, S.; Singh, R.; Maurya, R.; Mishra, P. R.; Hingorani, L.; Trivedi, R. Inhibition of cartilage degeneration and subchondral bone deterioration by spinacia oleracea in human mimic of aclt-induced osteoarthritis. *Food Funct.*, **2020**, 11(9), 8273−8285.

Research Article

Synthesis of Modified Hydroxypropyl Chitosan/Poly(vinyl alcohol)-based Hydrogel and Preparation and Properties of Their Microneedles for Gouty Arthritis Treatment

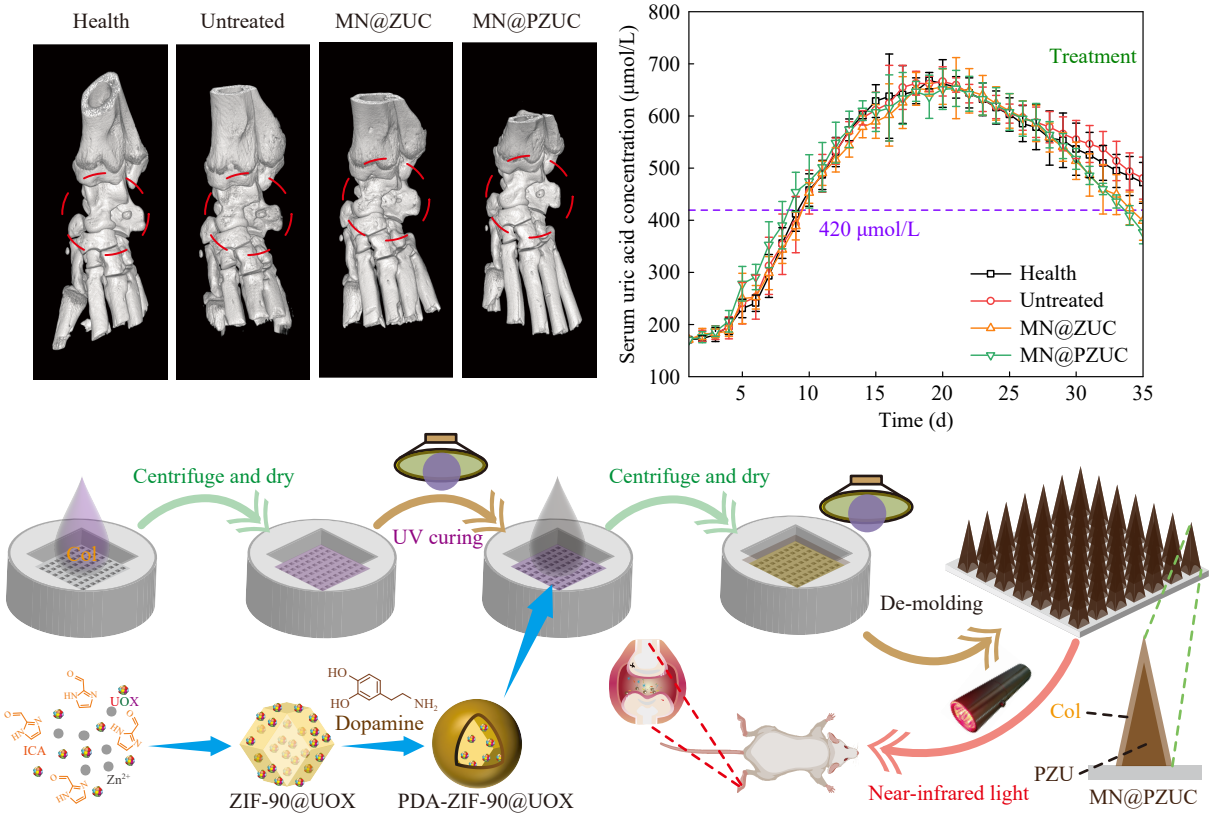
Peng Zhang[1,2], Hong Yi[1,2], Hao-jie Yu[1,2*], Li Wang[1,2,*]

([1]*State Key Laboratory of Chemical Engineering and Low-Carbon Technology,* [2]*Zhejiang-Russia Joint Laboratory of Photo-Electron-Megnetic Functional Materials, College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310058*)

Abstract The clinical treatment of gouty arthritis (GA) needs to balance rapid anti-inflammation in the acute phase and long-term sustained uric acid reduction. As a transdermal drug delivery method, microneedles can penetrate the skin barrier, respond to the acidic microenvironment of lesions, and enhance drug bioavailability

* Corresponding authors: Hao-jie Yu, E-mail: hjyu@zju.edu.cn
Li Wang, E-mail: opl_wl@dial.zju.edu.cn

through diversified drug delivery strategies, which show great potential for gouty arthritis treatment. In this study, uricase (UOX)-loaded polydopamine (PDA)-modified ZIF-90 (PDA-ZIF-90@UOX) was prepared. PDA-ZIF-90@UOX has both excellent photothermal conversion performance and pH-responsive dissociation characteristics, which can accurately match the therapeutic needs of GA. A phenylboronic acid-modified methacrylamidated hydroxypropyl chitosan/poly(vinyl alcohol) hydrogel (HPCS-MA-FCPBA/PVA) was synthesized, with colchicine (Col) and PDA-ZIF-90@UOX separately loaded into the shell and core hydrogel, and core-shell structured microneedles (MN@PZUC) were prepared *via* a two-step centrifugal template method. The prepared MN@PZUC had good pH-responsive drug release performance, releasing 57.9% of the total loaded Col and 63.1% of the total loaded UOX at pH=5.5. *In vitro* experiments confirmed that the combination of PDA-ZIF-90@UOX and Col reduced the proportion of M1-type pro-inflammatory macrophage subpopulation by 77%, showing excellent anti-inflammatory activity. In the SD rat model of hyperuricemia with gouty arthritis, the serum uric acid-lowering effect of MN@PZUC was 68% higher than that of the disease control group. These results indicate that MN@PZUC has good pH and photothermal dual-responsive capabilities, a significant anti-inflammatory effect, and can effectively alleviate ankle swelling in rats.



Keywords Modified hydroxypropyl chitosan; Stimuli-responsive; Microneedles; Gouty arthritis