

葡萄膜炎的缓释治疗给药研究进展

朱 婷¹, 徐达华², 王晓琳¹, 陈 梅^{1,3}

引用:朱婷,徐达华,王晓琳,等. 葡萄膜炎的缓释治疗给药研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(2):236-240.

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(No.2023JJ30001);爱尔眼科医院集团科研项目(No.AC2001D1)

作者单位:¹(410009)中国湖南省长沙市,中南大学爱尔眼科学院;²(442000)中国湖北省十堰市,湖北医药学院附属医院眼科;³(400020)中国重庆市,重庆爱尔眼科医院

作者简介:朱婷,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病、眼外伤。

通讯作者:陈梅,毕业于温州医科大学,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、眼外伤. cm-8988@163.com

收稿日期:2023-09-13 修回日期:2023-12-25

摘要

葡萄膜炎病因繁多,发生机制复杂,感染、自身免疫及各种理化和机械损伤因素等均可引起,治疗较为棘手,未得到及时有效治疗常可导致失明。随着人们对葡萄膜炎及其相关机制认识的加深,各种新型的葡萄膜炎缓释治疗给药系统被研究,但是,由于眼部各种解剖学和生理学屏障的存在,使得葡萄膜炎的缓释治疗存在多重阻碍。本文综述了该领域近年来的主要研究成果,讨论了各新型缓释给药系统的创新点和局限性,以期能为未来葡萄膜炎的缓释给药治疗提供新思路。这些新型缓释给药系统有助于在未来彻底改变葡萄膜炎治疗副作用大、依从性差的传统治疗模式,带来更长时间的靶向缓释和更少的毒性反应。

关键词:葡萄膜炎;缓释制剂;药物递送系统

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.11

Research progress of sustained-release drug delivery system for uveitis

Zhu Ting¹, Xu Dahua², Wang Xiaolin¹, Chen Mei^{1,3}

Foundation items: General Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2023JJ30001); Scientific Research Foundation of Aier Eye Hospital (No.AC2001D1)

¹Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410009, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; ³Chongqing Aier Eye Hospital, Chongqing 400020, China

Correspondence to: Chen Mei. Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410009, Hunan Province, China; Chongqing Aier Eye Hospital, Chongqing 400020, China. cm-8988@163.com

Received:2023-09-13 Accepted:2023-12-25

Abstract

• Uveitis, a complex ocular disorder with numerous etiologies, can result from infection, autoimmune, and various physicochemical and mechanical injury factors. The treatment of this disease is difficult, and failure to receive timely and effective treatment can often lead to blindness. With the deepening of people's understanding of uveitis and its related mechanisms, various new sustained-release drug delivery systems for uveitis have been studied. However, due to the existence of various anatomical and physiological barriers in the eye, there are multiple obstacles to the sustained release treatment of uveitis. In this paper, the main research results in this field in recent years are reviewed, and the innovations and limitations of various new sustained-release drug delivery systems are discussed in order to provide new ideas for the sustained-release drug delivery treatment of uveitis in the future. These new sustained-release drug delivery systems will help to completely change the traditional treatment mode of uveitis with side effects and poor compliance in the future, bringing longer targeted sustained release and less toxic reactions.

• KEYWORDS: uveitis; sustained-release preparations; drug delivery system

Citation:Zhu T, Xu DH, Wang XL, et al. Research progress of sustained-release drug delivery system for uveitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(2):236-240.

0 引言

葡萄膜炎(uveitis)是指发生在葡萄膜、视网膜、视网膜血管以及玻璃体的炎症,多见于青壮年,易反复发作、治疗棘手,是一类常见的致盲性眼病。研究表明,我国葡萄膜炎患者的人均治疗总费用为2179.03±3293.66元,人均住院总费用占比69.46%^[1]。局部给药仍是目前治疗葡萄膜炎最常用的方法,但由于生物利用度低和角膜渗透性差,对于眼后段的炎症治疗效果欠佳;而全身给药通常需要大剂量的药物才能达到治疗水平,这可能导致严重的全身副作用^[2];玻璃体内短效给药可向眼后段提供相对高浓度的药物,是治疗严重急性后葡萄膜炎和其他严重眼后节疾病的有效方法,然而存在玻璃体和视网膜出血、眼内炎、视网膜脱离、白内障进展加速、眼压升高等潜在风险^[3],长期随访及频繁有创注射更是对患者依从性提出了极大挑战。眼睛是人类独特的感觉器官,具有复杂而精密的解剖学和生理学特征,其受到从静态(膜)到动态(血管)各种屏障的保护,虽然这些屏障非常有效地保护眼睛免受外源性物质的影响,但这种保护机制也成为给药过程中的障碍^[4-5]。如泪液中的蛋白质和多肽与药物分子结合从而干扰其释放和渗透^[6]。对于亲水性药物,角膜上皮细胞层

是限速层,而对于疏水性药物,角膜基质层是限速层^[7]。结膜富含血管,吸收药物进入体循环,引起全身副作用^[8]。药物通过巩膜时分子半径代替极性起主要作用,但其下的脉络膜血管化程度较高,不利于药物的聚集和渗透。当然,血-视网膜屏障仍是眼局部药物输送的巨大障碍^[9]。所以,如何克服眼部多重屏障,提高药物递送效率、研发新的眼部缓释给药系统,为葡萄膜炎等高发病率致盲性眼病提供有效的治疗手段是亟待解决的难题。本文旨在对目前葡萄膜炎的缓释给药研究进展进行综述。

1 葡萄膜炎的缓释治疗给药系统

1.1 纳米技术眼部药物递送系统

由于角膜上皮细胞之间的紧密连接,药物分子通过角膜的细胞旁转运非常困难,故药物通过眼表渗透的主要机制是经细胞途径的被动扩散,这其中药物在眼表的停留时间起关键作用。近年来,许多基于纳米技术的眼部药物递送系统(drug delivery systems, DDS)被研发出来^[10-14],既可延长药物与眼表的接触时间,又能使治疗药物浓度达到靶点。Rebibo等^[11]学者设计了搭载他克莫司(FK506)的纳米胶囊(nanocapsules, NCs),用于经角膜滴注给药治疗葡萄膜炎,为了研究出能够稳定搭载足够含量他克莫司的纳米载体,该团队对比了纳米乳、纳米微球、纳米胶囊三种不同载体,通过体外角膜渗透试验,表明NCs在延长药物停留时间和促进药物渗透到前房方面更具优势。在大鼠角膜滴注NCs后,他克莫司在眼内的浓度很高,而血浆浓度很低,且在小鼠自身免疫性葡萄膜炎模型中显示出临床和组织学疗效。Mahran等^[10]选择用油酸、非离子表面活性剂和丙二醇(propylene glycol, PG)分别作为油、表面活性剂和助表面活性剂,并将曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)掺入不同的物理化学性质稳定的微乳液配方中,成功制得搭载TA的微乳剂。体内研究显示,与TA悬浮液局部应用或结膜下注射相比,该微乳剂对兔眼实验性葡萄膜炎有显著疗效。Wong等^[15]探讨了聚乙二醇脂质体-水溶性类固醇治疗实验性葡萄膜炎的效果,在葡萄膜炎诱导后第4 d,通过31 G针头向实验性葡萄膜炎兔眼模型距角膜缘1.5 mm处1:00位方向结膜下注射脂质体类固醇,结果发现单次结膜下注射脂质体类固醇可持续发挥抗炎作用,单次注射脂质体磷酸强的松持续抗炎2 wk与频点1%醋酸强的松龙滴眼液2 wk效果相似,组织学和免疫染色证实脂质体在炎症眼组织中持续存在至少1 mo。

虽然目前已有大量基于纳米技术的眼部药物递送系统被研发,但通过眼表给药治疗眼后节疾病的研究成果并不乐观,如何改善药物生物活性,增强渗透,从而提高眼后段药物浓度才是亟待解决的问题。

1.2 细胞外囊泡载药系统

小细胞外囊泡(small extracellular vesicles, sev)是由不同细胞分泌的具有脂质膜的生物纳米颗粒,其直径在200 nm以下。它们是理想的药物递送载体,因为其具有颗粒小、生物相容性高、生物屏障穿透性好和免疫原性低等优点^[16-17]。间充质干细胞分泌的小细胞外囊泡(msc-sev)具有促进组织再生、抑制自身免疫反应和保护神经元功能的作用,研究发现msc-sev可以改善大鼠的实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)^[18]。Li等^[19]通过超声将约10 μL雷帕霉素悬浮液载入msc-sev,并经结膜下注射用于治疗EAU小鼠,证实其具有减轻EAU小鼠视网膜炎症和保护视网膜结构的作用。细胞外囊泡的发现

为眼部药物传递提供了理想载体,但目前尚无体内外实验证实此种递送系统可以实现对药物的长期缓释,仍需要进一步研究。

1.3 药物洗脱隐形眼镜

葡萄膜炎患者需要长期频繁眼药水点眼治疗,高频率点药加上眼药水本身的毒副作用导致患者依从性差。长期以来,药物洗脱隐形眼镜(drug-eluting contact lenses)被视为持续眼部药物输送的更优解,但是在隐形眼镜中加载足够的药物并控制药物的缓慢释放仍然是一个挑战^[20]。Bengani等^[21]在实验性兔眼模型中证明Dex-Lenses治疗眼前部炎症的安全性和有效性,有效抑制脂多糖诱导的兔眼前葡萄膜炎5 d。Dex-Lenses的疗效与地塞米松滴眼液每小时点眼相似,且Dex-Lenses在实验中显示出良好的生物相容性,未出现毒性反应。研究表明,药物洗脱隐形眼镜可能是治疗眼部炎症的一种选择,与传统滴眼液相比,药物洗脱隐形眼镜延长了药物与角膜的接触时间,从而增加了药物在角膜上皮的渗透。Xu等^[22]综述了药物洗脱隐形眼镜的最新研究进展,认为通过药物洗脱隐形眼镜将药物递送到眼后段既可以通过角膜途径,也可以通过结膜-巩膜途径。眼药水的角膜生物利用度低于5%,导致没有足够浓度的药物能通过角膜途径进入眼后段,但药物洗脱隐形眼镜理论上具有50%-70%的角膜生物利用度,可以提供足够的药物进入眼后段。

1.4 晶状体植入型药物递送系统

治疗性人工晶状体(intraocular lens, IOL)通过药物浸泡、分子印迹、超临界浸渍、纳米载体的掺入和储层附着等方式搭载治疗药物^[23],将IOL与药物递送系统(drug delivery systems, DDS)结合构成IOL-DDS,为治疗眼内疾病实现微创且持续的药物释放。Eperon等^[24]利用丙交酯和乙醇酸酯的50:50聚合物加入环孢素A(ciclosporin A, CsA)或TA,对混合物进行涡流和超声处理,分别用单层膜和双层膜制备负载CsA或TA的DDS,最后固定于IOL上制得IOL-DDS,并将其植入实验性兔眼葡萄膜炎模型,证实其可有效抑制眼内炎症至少3 mo。Li等^[25]利用定制的3D打印模具,研究出负载代替沙星(GAT)的IOL-DDS,其具有良好的药物稳定性、释放量和释放速率,且体外和体内实验均证实其良好的生物相容性,并可成功预防表皮葡萄球菌引起的感染性兔眼实验性葡萄膜炎。IOL-DDS的开发确实为白内障手术后炎症的长期治疗开辟了新的可能,但其适用范围有限,仅限于需要白内障手术的葡萄膜炎患者。

1.5 微针给药系统

眼局部注射给药是治疗眼后节疾病的常用给药方式,常见的给药途径包括结膜下、玻璃体内、球周等,但传统的30 G注射针头侵入性大,且作用时间短,针对葡萄膜炎等慢性眼部疾病往往需要频繁注射,而微针(microneedles, MNs)可以成功克服这些缺点^[26],既可越过眼部屏障实现对病变部位的靶向给药,又可以持续递送药物,不需要反复注射^[27-29]。目前用于眼部给药的微米级针体主要有三种,即固体包被MNs、空心MNs和溶解性聚合物MNs。Gilger等^[30]开发了一种通过脉络膜上腔的空心MNs给药方式,该研究使用猪眼模型评估TA-MNs在急性后葡萄膜炎中的作用,研究结果显示利用MNs在脉络膜上腔中注射0.2 mg TA与2.0 mg TA玻璃体腔注射一样有效地减轻了急性眼部炎症,而0.2 mg TA玻璃体腔注射的效果较差,这可能是由于MNs将TA更有针对性地递送到脉络膜和视网膜,且实验过程中未观察到注射部位

并发症、急性眼压升高或视网膜毒性。尽管如此,想要通过 MNs 给药系统实现更长时间的药物缓释还需要研究出相协同的药物储存装置,如 MNs 结合微型储药泵的药物递送系统。

1.6 经巩膜给药

1.6.1 微型泵-眼外储存给药系统 Zhao 等^[2]将带有导管的 24 G 针头穿刺入兔眼 Tenon 囊,导管另一端连接自动输注泵储药装置,导管置入后拔出针头,实现对急性葡萄膜炎兔眼模型的微创持续缓释给药地塞米松,诱导葡萄膜炎后初释地塞米松(1.5 mg),持续缓释地塞米松(0.5 mg) 1 wk, 10 h/d。Tenon 囊是位于结膜和巩膜外丛之间的一层由致密胶原蛋白组成的脆弱组织层,起源于角膜缘,延伸至视神经,不含血管组织,故药物代谢慢,与巩膜的接触时间长,具有较好的缓释药物递送前景,该研究结果显示此装置对兔眼严重急性葡萄膜炎模型表现出了优越的治疗效果。

1.6.2 植入式缓释给药装置 Ang 等^[31]利用复发性兔眼葡萄膜炎模型,探讨载有醋酸泼尼松龙(prednisolone acetate, PA)的聚己内酯药物缓释微膜的治疗效果,结果证实持续释放 PA 的缓释药物微膜植入结膜下,可以有效抑制炎症,且植入的生物可降解缓释药物微膜,具有良好的耐受性,不会引发过多的结膜下瘢痕。结膜下植入物可以有效规避玻璃体腔给药的风险,且由于植入位置表浅,必要时方便移除。体外研究亦证实该缓释药物微膜可以实现 60 d 内 0.12 mg/d PA 的持续释放,这相当于每 2-3 h 1 滴 1% 醋酸泼尼松龙滴眼液的疗效。Barbosa Saliba 等^[32]将载有地塞米松的聚氨酯生物可降解薄片(dexamethasone - PUD, DX - PUD)植入内毒素(lipopolysaccharide, LPS)诱导的急性葡萄膜炎(experimental infective uveitis, EIU)大鼠模型的前部脉络膜上腔,通过减少炎症细胞浸润、减少小胶质细胞或巨噬细胞活化、调节细胞因子表达,成功地抑制了 EIU 的进展。该研究还讨论了空白的聚氨酯薄片(poly-urethane dispersion, PUD)可单独调节细胞因子和趋化因子的表达,考虑 PUD 的降解产物可能具有抗炎潜力。

1.6.3 经巩膜被动扩散缓释给药 Papangkorn 等^[33]研究了一种无创性的经巩膜被动给药器(Visulex applicator),该装置由硅胶聚合物外壳和位于给药器边缘的环形白色海绵组成,给药前需将药物溶液装入海绵中,海绵与巩膜表面相接触,利用药物浓度梯度促进药物通过巩膜渗透。该项研究证实通过 Visulex 给药系统给药地塞米松磷酸钠可以治疗兔眼实验性葡萄膜炎,在为期 29 d 的实验中,各浓度组均表现出了良好的耐受性,但 8% 和 15% 的 DSP-Visulex 治疗组被认为最安全有效。该装置可减少滴眼液频繁点眼、减少口服治疗的全身副作用,并避免与玻璃体腔注射和眼周注射相关的严重风险,从而提高患者的依从性,但是高药物浓度的载药海绵与巩膜长期接触的安全性有待进一步验证。

1.6.4 经巩膜离子导入 离子导入是指通过低振幅电流的无创应用增强带电药物分子穿过生物膜(如皮肤、关节、眼球组织)的传递方式,药物的递送量与施加的电流(mA)呈正比,此外还与持续时间(min)和接触的面积有关,根据所需的药物渗透动力学可选择使用连续或脉冲导入^[34]。Eyegate(Optis Group, Paris, France)和 OcuPhor(IOMED, Salt Lake City, USA)是常见的两种离子导入给药

装置^[35-38]。OcuPhor 系统由药物涂抹器、分散电极和电子离子导入剂量控制器组成。药物涂抹器是一个小型硅胶外壳,其中包含银-氯化银油墨导电元件、用于吸收药物的水凝胶垫,以及将导电元件连接到剂量控制器的小软线。Eyegate 则由一个接触面积为 0.5 cm² 的环形硅胶探头和一个 13 mm 的开口组成。另一种经巩膜离子电泳装置是 Action 公司开发的 VisulexTM,其将药物从设备输送到巩膜,再导入眼内,该装置目前正处于治疗前葡萄膜炎的 I/II 期临床试验中,并正在研究治疗其他眼后节疾病^[39]。Patane 等^[40]利用兔眼探讨经巩膜离子导入磷酸地塞米松的药物动力学和安全性,研究结果表明磷酸地塞米松可经巩膜反复离子导入,可以安全用于需要长期或反复皮质类固醇治疗的眼部炎症。许多临床前研究亦表明低电流的离子导入是安全的,不会引起眼部组织的病理性结构改变^[38, 40-42]。另有前瞻性、多中心的双盲临床试验随机选取非感染性葡萄膜炎患者 40 例 40 眼接受不同剂量的经巩膜 EGP-437(用于离子导入的磷酸地塞米松)离子导入治疗,结果显示有 24 例患者在第 28 d 时前房炎症细胞评分降为 0,且最小剂量组的效果似乎最好,药代动力学结果显示离子导入后地塞米松短期全身暴露量低,未观察到皮质类固醇的全身副作用^[43]。

一系列的动物模型和临床试验已经证明离子导入技术的可行性,但目前为止美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的离子导入设备并不多,该项技术相对缺乏临床实践,尚没有一个公认的安全的治疗标准,故需要进一步探讨离子导入的原理,提高离子导入效率,降低临床开发成本。

1.7 玻璃体腔注射或植入给药系统 玻璃体腔注射可以避免血-视网膜屏障,使眼后段迅速达到有效药物浓度,但随着药物在玻璃体腔的代谢,患者只能接受长期反复注射,易导致眼内炎、出血、白内障、视网膜脱离等并发症,所以研究者希望设计出能在玻璃体腔内停留时间更长,给药频率更低,治疗效果更持久的玻璃体腔植入物^[44]。Retisert[®] 是第一种负载皮质类固醇的玻璃体腔植入物,搭载醋酸氟西诺酮 0.59 mg, 2005 年获得 FDA 批准用于治疗眼后段的慢性非感染性葡萄膜炎。该植入物在 30 mo 的疗效观察中,初始药物释放率为 0.6 μg/d,第 1 mo 的稳态释放率为 0.3-0.46 μg/d^[45],但该植入物仅一端植入到玻璃体内另一端需要缝合固定在巩膜表面,这推动了研究者们对无缝线植入物的研究^[46-48]。IluvienTM 是一种不可降解的自由漂浮式植入物,其是一个由聚酰亚胺制成的圆柱形管状植入物,载有 0.19 mg 氟西诺酮,借助于 25 G 推注器植入玻璃体腔,无需缝线即可自行闭合,植入后 18-36 mo 持续低剂量释放氟西诺酮 0.24-0.35 μg/d^[49-50],但该植入物不可生物降解,药物缓释完全后,部分患者需要手术取出聚酰亚胺圆柱管。所以,可生物降解的玻璃体腔植入物被研发出来, Ozurdex[®] 是一种完全可生物降解的棒状种植体,通过 NOVADUR 固体聚合物系统释放地塞米松,其由含 700 μg 微粒化地塞米松的聚乳酸-羟基乙酸共聚物组成,通过 22 G 的预置注射器经睫状体平坦部注入玻璃体腔,可持续释放地塞米松达 3-6 mo^[51],在 2010 年被批准用于治疗非感染性眼部炎症或葡萄膜炎。从静态植入物到自由浮动植入物,从不可生物降解植入物到生物完全降解植入物,玻璃体腔注射或植入给药系统的研发在

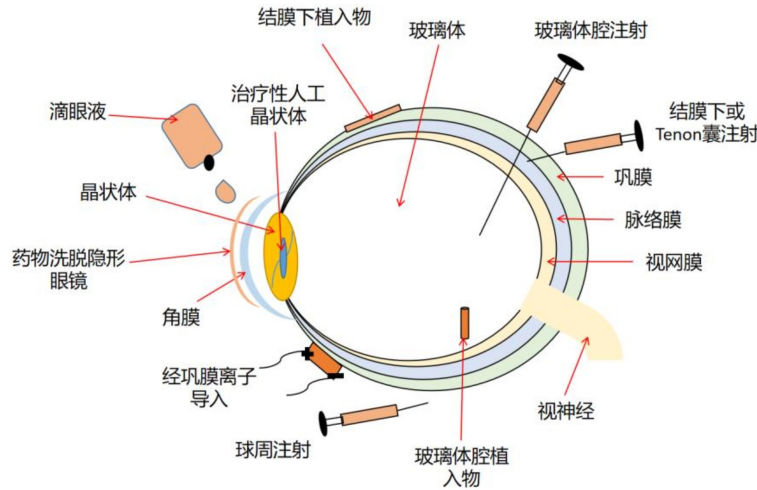


图1 葡萄膜炎的缓释治疗给药途径。

最近 10 a 实现了质的飞跃。但研究者们仍然致力于探讨如何更进一步延长药物缓释时间,使可生物降解载体的降解速率与药物释放更趋一致,可以预见,生物可降解性玻璃体腔植入物仍然是未来的研发热点。

2 小结与展望

葡萄膜炎的治疗旨在消除炎症,避免视力损害。皮质类固醇是治疗葡萄膜炎的主要药物,但皮质类固醇治疗的副作用也是有据可查的,包括白内障、高眼压等。为了避免这些副作用,人们对不含类固醇的抗炎药物进行了大量研究^[52],包括免疫抑制剂和免疫调节剂。免疫抑制药物如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和霉酚酸酯是常用的抗代谢药物,环磷酰胺和氯霉素是常用的烷基化剂。FK506、托珠单抗、英夫利昔单抗、阿达木单抗等生物制剂均属于免疫调节药物,这些药物在眼部的递送均须经过多重眼部屏障。因此,葡萄膜炎的治疗需通过多种不同的给药途径、使用多种载药技术实现对病变部位的长期缓释给药^[53]。葡萄膜炎的治疗部位主要在视网膜或脉络膜,但是目前尚没有一个成熟的眼部药物递送系统可以直接向其持续输送药物,主要选择在其邻近组织释放药物,如在玻璃体腔释放药物、经巩膜释放药物、脉络膜上腔释放药物、眼表局部释放药物等^[48,54-55]。目前纳米制剂的眼周局部靶向给药被提倡^[10-11],但通过巩膜等非角膜途径的药物释放率仍然很低^[56-57]。

本文综述了近年来葡萄膜炎缓释治疗给药的研究进展,随着大家对葡萄膜炎发病机制和免疫生物学的进一步了解,越来越多的眼部缓释给药系统被探索(图1)。该领域未来发展的主要目标是提高药物的生物利用度,延长药物缓释时间,减少毒性反应,从而提高患者的依从性。这就为研究者们提出了以下难点:(1)如何实现对病变部位的更加微创和靶向给药;(2)可降解药物载体的降解速度必须与药物释放速度同步;(3)药物的持续释放时间可根据各类葡萄膜炎的病程特点实现个性化设计。相信不久的将来,这些给药系统都将得到改进和创新,帮助葡萄膜炎患者减轻痛苦。

参考文献

[1] 陈莉莉, 范长生. 我国葡萄膜炎患者治疗费用及疾病负担分析. 中国卫生经济, 2022,41(6):72-74.
[2] Zhao LB, Huang XT, Peng MQ, et al. Sub-Tenon sustained controllable delivery of dexamethasone for treating severe acute

experimental uveitis. Ocul Immunol Inflamm, 2020,28(6):984-993.
[3] 廖星星, 徐国兴. 葡萄膜炎的治疗进展. 国际眼科杂志, 2020,20(4):631-634.
[4] Bansal R, Gupta A. Protein biomarkers in uveitis. Front Immunol, 2020,11:610428.
[5] Teabagy S, Wood E, Bilisbury E, et al. Ocular immunosuppressive microenvironment and novel drug delivery for control of uveitis. Adv Drug Deliv Rev, 2023,198:114869.
[6] Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. J Pharm Sci, 1998,87(12):1479-1488.
[7] Grass GM, Robinson JR. Mechanisms of corneal drug penetration I: *in vivo* and *in vitro* kinetics. J Pharm Sci, 1988,77(1):3-14.
[8] Resende AP, Silva B, Braz BS, et al. *Ex vivo* permeation of erythropoietin through porcine conjunctiva, cornea, and sclera. Drug Deliv Transl Res, 2017,7(5):625-631.
[9] Xu C, He XQ, Liu WH, et al. An inhibitor peptide of toll-like receptor 2 shows therapeutic potential for allergic conjunctivitis. Int Immunopharmacol, 2017,46:9-15.
[10] Mahran A, Ismail S, Allam AA. Development of triamcinolone acetonide-loaded microemulsion as a prospective ophthalmic delivery system for treatment of uveitis: *in vitro* and *in vivo* evaluation. Pharmaceutics, 2021,13(4):444.
[11] Rebibo L, Tam C, Sun Y, et al. Topical tacrolimus nanocapsules eye drops for therapeutic effect enhancement in both anterior and posterior ocular inflammation models. J Control Release, 2021,333:283-297.
[12] Nirbhavane P, Sharma G, Singh B, et al. Triamcinolone acetonide loaded - cationic nano - lipoidal formulation for uveitis; Evidences of improved biopharmaceutical performance and anti-inflammatory activity. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020,190:110902.
[13] Gaballa SA, El Garhy OH, Moharram H, et al. Preparation and evaluation of cubosomes/cubosomal gels for ocular delivery of beclomethasone dipropionate for management of uveitis. Pharm Res, 2020,37(10):198.
[14] Lakhani P, Patil A, Majumdar S. Recent advances in topical nano drug-delivery systems for the anterior ocular segment. Ther Deliv, 2018,9(2):137-153.
[15] Wong CW, Czamy B, Metselaar JM, et al. Evaluation of subconjunctival liposomal steroids for the treatment of experimental uveitis. Sci Rep, 2018,8(1):6604.
[16] Barile L, Vassalli G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases. Pharmacol Ther, 2017,174:63-78.

- [17] Armstrong JPK, Stevens MM. Strategic design of extracellular vesicle drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018,130:12–16.
- [18] Bai LL, Shao H, Wang HX, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental autoimmune uveitis. *Sci Rep*, 2017,7(1):4323.
- [19] Li H, Zhang ZH, Li YT, et al. Therapeutic effect of rapamycin-loaded small extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells on experimental autoimmune uveitis. *Front Immunol*, 2022,13:864956.
- [20] Gote V, Sikder S, Sicotte J, et al. Ocular drug delivery: present innovations and future challenges. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019,370(3):602–624.
- [21] Bengani LC, Kobashi H, Ross AE, et al. Steroid-eluting contact lenses for corneal and intraocular inflammation. *Acta Biomater*, 2020,116:149–161.
- [22] Xu JW, Xue YY, Hu GY, et al. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J Control Release*, 2018,281:97–118.
- [23] Toffoletto N, Saramago B, Serro AP. Therapeutic ophthalmic lenses: a review. *Pharmaceutics*, 2020,13(1):36.
- [24] Eperon S, Rodriguez-Aller M, Balaskas K, et al. A new drug delivery system inhibits uveitis in an animal model after cataract surgery. *Int J Pharm*, 2013,443(1–2):254–261.
- [25] Li MN, Xu JW, Li JY, et al. A novel gatifloxacin-loaded intraocular lens for prophylaxis of postoperative endophthalmitis. *Bioact Mater*, 2022,20:271–285.
- [26] Gupta P, Yadav KS. Applications of microneedles in delivering drugs for various ocular diseases. *Life Sci*, 2019,237:116907.
- [27] Yadav KS, Rajpurohit R, Sharma S. Glaucoma: current treatment and impact of advanced drug delivery systems. *Life Sci*, 2019,221:362–376.
- [28] Hejri A, Bowland II, Nickerson JM, et al. Suprachoroidal delivery in rats and guinea pigs using a high-precision microneedle injector. *Transl Vis Sci Technol*, 2023,12(3):31.
- [29] Naftali Ben Haim L, Moisseiev E. Drug delivery via the suprachoroidal space for the treatment of retinal diseases. *Pharmaceutics*, 2021,13(7):967.
- [30] Gilger BC, Abarca EM, Salmon JH, et al. Treatment of acute posterior uveitis in a porcine model by injection of triamcinolone acetonide into the suprachoroidal space using microneedles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(4):2483–2492.
- [31] Ang M, Ng X, Wong C, et al. Evaluation of a prednisolone acetate-loaded subconjunctival implant for the treatment of recurrent uveitis in a rabbit model. *PLoS One*, 2014,9(5):e97555.
- [32] Barbosa Saliba J, Vieira L, Fernandes-Cunha GM, et al. Anti-inflammatory effect of dexamethasone controlled released from anterior suprachoroidal polyurethane implants on endotoxin-induced uveitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(4):1671–1679.
- [33] Papangkorn K, Prendergast E, Higuchi JW, et al. Noninvasive ocular drug delivery system of dexamethasone sodium phosphate in the treatment of experimental uveitis rabbit. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017,33(10):753–762.
- [34] Perez VL, Wirostko B, Korenfeld M, et al. Ophthalmic drug delivery using iontophoresis: recent clinical applications. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020,36(2):75–87.
- [35] Thrimawithana TR, Young S, Bunt CR, et al. Drug delivery to the posterior segment of the eye. *Drug Discov Today*, 2011,16(5–6):270–277.
- [36] Varela-Fernández R, Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, et al. Drug delivery to the posterior segment of the eye: biopharmaceutical and pharmacokinetic considerations. *Pharmaceutics*, 2020,12(3):269.
- [37] Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2014,4:22.
- [38] Gratiere T, Santer V, Kalia YN. Basic principles and current status of transcorneal and transscleral iontophoresis. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017,14(9):1091–1102.
- [39] Eljarrat-Binstock E, Pe'er J, Domb AJ. New techniques for drug delivery to the posterior eye segment. *Pharm Res*, 2010,27(4):530–543.
- [40] Patane MA, Schubert W, Sanford T, et al. Evaluation of ocular and general safety following repeated dosing of dexamethasone phosphate delivered by transscleral iontophoresis in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013,29(8):760–769.
- [41] Souza JG, Dias K, Pereira TA, et al. Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods. *J Pharm Pharmacol*, 2014,66(4):507–530.
- [42] Huang D, Chen YS, Rupenthal ID. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018,126:96–112.
- [43] Cohen AE, Assang C, Patane MA, et al. Evaluation of dexamethasone phosphate delivered by ocular iontophoresis for treating noninfectious anterior uveitis. *Ophthalmology*, 2012,119(1):66–73.
- [44] 蒋继泽, 牛童童, 李明, 等. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗非感染性葡萄膜炎顽固性黄斑水肿. *国际眼科杂志*, 2022,22(11):1900–1903.
- [45] Haghjou N, Soheilian M, Abdekhodaie MJ. Sustained release intraocular drug delivery devices for treatment of uveitis. *J Ophthalmic Vis Res*, 2011,6(4):317–329.
- [46] Kang-Mieler JJ, Osswald CR, Mieler WF. Advances in ocular drug delivery: emphasis on the posterior segment. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014,11(10):1647–1660.
- [47] Freitas-Neto CA, Maghsoudlou A, Dhanireddy S, et al. Outcome of multiple implants and dissociation of fluocinolone acetonide intravitreal implant (Retisert) in a series of 187 consecutive implants. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015,23(6):425–429.
- [48] Kang-Mieler JJ, Rudeen KM, Liu WQ, et al. Advances in ocular drug delivery systems. *Eye*, 2020,34(8):1371–1379.
- [49] Schmit-Eilenberger VK. A novel intravitreal fluocinolone acetonide implant (Iluvien®) in the treatment of patients with chronic diabetic macular edema that is insufficiently responsive to other medical treatment options: a case series. *Clin Ophthalmol*, 2015,9:801–811.
- [50] Testi I, Pavesio C. Preliminary evaluation of YUTIQ™ (fluocinolone acetonide intravitreal implant 0.18 mg) in posterior uveitis. *Ther Deliv*, 2019,10(10):621–625.
- [51] Massa H, Georgoudis P, Panos GD. Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature. *Ther Deliv*, 2019,10(6):343–351.
- [52] 徐达华, 朱婷, 陈梅. 结膜下注射曲安奈德治疗非感染性葡萄膜炎继发黄斑水肿的 Meta 分析. *国际眼科杂志*, 2022,22(12):2028–2032.
- [53] Löscher M, Seiz C, Hurst J, et al. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye. *Pharmaceutics*, 2022,14(1):134.
- [54] Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed Pharmacother*, 2018,107:1564–1582.
- [55] Silva-Cunha A. Advances in ocular drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 2021,13(9):1383.
- [56] Barar J, Aghanejad A, Fathi M, et al. Advanced drug delivery and targeting technologies for the ocular diseases. *Bioimpacts*, 2016,6(1):49–67.
- [57] Wei D, Pu N, Li SY, et al. Application of iontophoresis in ophthalmic practice: an innovative strategy to deliver drugs into the eye. *Drug Deliv*, 2023,30(1):2165736.