

# 纳米给药系统在眼底疾病治疗中的研究进展

王鑫晨<sup>1</sup>, 张妍春<sup>2</sup>, 黄婵妍<sup>1</sup>

引用: 王鑫晨, 张妍春, 黄婵妍. 纳米给药系统在眼底疾病治疗中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(3): 403-410.

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (No. 2021SF-162); 西安市科技计划重大研究项目 [No. 201805104YX12SF38(3)]; 白求恩-朗沐科研发展专项基金项目 (IIT) (No. BJ2020IIT001); Alcon 资助项目 (No. IIT#75019437)

作者单位: <sup>1</sup>(712000) 中国陕西省咸阳市, 陕西中医药大学第一临床医学院中医系; <sup>2</sup>(710004) 中国陕西省西安市人民医院 (西安市第四医院) 陕西省眼科医院 西北大学附属人民医院 西安市眼底病研究所

作者简介: 王鑫晨, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张妍春, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 副院长, 研究方向: 眼底病. zhangyanchun1239@126.com

收稿日期: 2023-08-22 修回日期: 2024-01-03

## 摘要

眼底疾病是全球导致患者视力严重受损甚至丧失的最主要原因, 由于各种生理屏障使治疗药物难以进入眼底, 严重影响了眼底疾病的治疗。纳米给药系统具有纳米级尺寸、表面积/体积比值大的特点, 可以负载不同理化性质的治疗药物, 同时可以修饰各种表面活性物质, 能够提高药物的溶解度以及生理屏障的穿透性, 保护生物药物不被降解而提高药物安全性与生物利用度, 并将治疗药物递送到特定的眼部靶点, 具有巨大的治疗潜力。目前越来越多围绕利用纳米材料的优势治疗眼底疾病的研究已经展开并引起广泛关注, 包括神经退行性病变、眼底新生血管、眼内炎及眼底肿瘤等。本综述通过分析不同给药途径在眼底疾病治疗中面临的挑战及障碍, 对近年开展的相关研究中常见纳米药物递送系统的理化性质、在常见眼底疾病治疗研究的进展、优势、局限性及未来发展方向进行了总结。

关键词: 纳米给药系统; 眼底疾病; 眼内递送

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.3.14

## Research progress of nano-drug delivery system for the treatment of ocular fundus diseases

Wang Xinchun<sup>1</sup>, Zhang Yanchun<sup>2</sup>, Huang Chanyan<sup>1</sup>

Foundation items: Shaanxi Provincial Key R&D Program (No. 2021SF-162); Xi'an Science and Technology Plan Major Research Project [No. 201805104YX12SF38(3)]; Bethune-Langmu Research Development Special Fund Project (IIT) (No. BJ2020IIT001); Alcon Funded Project (No. IIT#75019437)

<sup>1</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital); Shaanxi Eye Hospital; Affiliated People's Hospital of Northwest University; Xi'an Ocular Fundus Disease Research Institute, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Zhang Yanchun. Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital); Shaanxi Eye Hospital; Affiliated People's Hospital of Northwest University; Xi'an Ocular Fundus Disease Research Institute, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. zhangyanchun1239@126.com

Received: 2023-08-22 Accepted: 2024-01-03

## Abstract

• Diseases of ocular fundus are the leading causes of severe vision impairment or even blindness in patients worldwide, and the medical treatments are seriously limited by the difficulty of therapeutic drugs entering the fundus due to the various physiological barriers. Nano-drug delivery systems, with their nanoscale size and large surface area, can be loaded with therapeutic drugs of different physicochemical properties and modified with various surface active substances, which can not only improve the solubility and penetration of the drugs, but also protect biologic drugs from degradation and improve the biological safety and bioavailability, as well as deliver therapeutic drugs to specific ocular targets. All of these make the therapeutic potential enormous. Currently, more and more studies have been carried out to take advantage of nanomaterials for the treatment of different fundus diseases, including neurodegenerative diseases, fundus neovascularization, endophthalmitis and fundus tumors. This review analyzes the challenges and barriers faced by different routes of drug administration in the treatment of fundus diseases, the physicochemical properties of common nano-drug delivery systems that have been studied in related fields, and further summarizes the progress, advantages, limitations, and future directions of the application of various nano-drug delivery systems for the treatment of ocular fundus diseases in recent years.

• KEYWORDS: nano-drug delivery system; ocular fundus diseases; intraocular delivery

Citation: Wang XC, Zhang YC, Huang CY. Research progress of nano-drug delivery system for the treatment of ocular fundus diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(3): 403-410.

## 0 引言

眼底疾病,如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)等,是世界范围内导致患者视力严重受损甚至丧失的最主要原因<sup>[1-2]</sup>。目前,常见眼底疾病给药途径包括全身给药、眼表局部给药、眼周给药和玻璃体内注射,药物通过这些途径发挥作用需要克服多种解剖及生理屏障,显著降低了一般药物的眼底递送效率。因此,眼底疾病的药物递送是一个具有挑战性的问题,引起包括化学、药学、临床、材料学等多学科领域专家的兴趣<sup>[3]</sup>。纳米材料具有体积小,表面积/体积比值大,表面能量高、生物相容性高等优势<sup>[4]</sup>,独特的理化性质使其在生物医学领域的应用呈指数级增长。最近研究表明,纳米载体可向眼部有效递送一些亲水性或亲脂性的药物,延长药物在玻璃体内半衰期,提高包括蛋白质和多肽在内的许多药物的生物利用度,这为眼部疾病的治疗提供了一种新的思路<sup>[5-7]</sup>。本篇综述主要介绍近年来纳米给药系统在治疗眼底疾病研究中的进展、优势、局限性及未来发展方向。

### 1 眼底疾病给药方式面临的挑战

眼底疾病的常见给药途径包括全身给药、眼表给药、眼周给药和玻璃体内注射。降低药物眼部穿透性的解剖因素主要包括角膜、结膜、巩膜、血眼屏障<sup>[8]</sup>。其中,最方便和最广泛接受的眼表局部给药剂型是滴眼液。角膜对大多数亲水和亲脂性药物具有屏障作用;结膜内有丰富的血液供应和淋巴循环,可以清除药物分子;巩膜的渗透性随药物分子半径增大呈指数下降,泪液弥散、鼻泪管引流和眨眼反射等也会减少滴眼液在眼表的滞留时间,影响药物利用度。因此,受解剖、生理屏障的共同影响,仅约5%滴眼液可进入眼内<sup>[9]</sup>。球周注射药物的生物利用度较滴眼液稍高,但由于眼周间隙、血-视网膜屏障(blood retina barrier, BRB)、脉络膜循环等导致药物丢失,球周注射远不能满足眼底疾病治疗的需要。全身口服或静脉注射药物是许多眼后段疾病的传统给药途径,但胃肠道恶劣的环境、首过代谢<sup>[10]</sup>、全身血液稀释、BRB限制等均会导致药物疗效显著降低,而全身更频繁和更高剂量给药显然会增加不良反应的风险。近年来,玻璃体内注射已经被越来越多地用于眼后段疾病的治疗,药物通过玻璃体弥散至眼底的生物利用度较高,但玻璃体中胶原纤维和透明质酸分子形成了网状结构,网的孔径和透明质酸携带的负电荷都会对药物的弥散造成影响;同时,现有大多数药物的半衰期较短,且给药方法存在侵入性,需经过培训的眼科医生定期、频繁注射,从而有发生视网膜脱离、白内障、眼内炎、眼压升高等眼部并发症的风险,导致患者对该治疗方法的依从性较差<sup>[11]</sup>。因此,有关新的眼底疾病给药系统的研究引起业内广泛兴趣,其中纳米给药系统值得关注。

### 2 纳米材料的理化性质及常见眼底疾病纳米药物递送系统

纳米材料是指在三维空间尺度上至少有一维处于纳米量级(1-100 nm)的材料,它是由尺寸介于原子、分子和常规宏观体系之间的纳米微粒所组成的新一代材料。由于纳米微粒体积极小,因此材料表面积相当大,使其构成

的体系拥有不同于常规宏观材料体系的特殊性质,在电子、光学、化工、生物、医药等诸多方面具有重要价值并得到广泛应用<sup>[12]</sup>。在医药领域,纳米材料已发展成为重要的药物递送系统。纳米级尺寸除了提高药物溶解度、更易穿透生理屏障到达疾病部位外,通过不同的剂型设计及表面修饰,还可以改善传递效率、减少药物降解提高稳定性、延长药物在治疗靶点的停留时间并提高剂型有效性。通过表面偶联活性靶向修饰,可提高药物与特定组织或细胞类型的亲和力,实现药物对疾病的特异性靶向治疗作用,达到降低药物毒性、给药频率和药物副作用的目的<sup>[13]</sup>。近年来,纳米材料应用于眼病治疗的研究蓬勃开展,部分眼用纳米药物已获批用于临床,遗憾的是,大多数已批准的纳米给药系统集中于角膜疾病的治疗<sup>[14]</sup>。对纳米材料辅助小分子和生物制剂,如肽、蛋白质、抗体和核酸等,治疗眼底疾病方面也已经展开了广泛的研究,相信不久的将来会有临床应用方面的突破。目前相关研究剂型主要包括脂质体、纳米乳剂、纳米胶束、纳米颗粒、树状大分子等<sup>[15]</sup>。不同剂型纳米载体的特征和用于眼底疾病的优势及局限性见表1。

**2.1 脂质体** 脂质体是由一个或多个磷脂双分子层包绕一个含水核构成的脂质囊泡,这使其具有独特优势:(1)包围含水核的脂质双层结构允许结合亲水和亲脂性活性物质,易与生物膜融合,并穿透角膜释放药物。如铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 (Fer-1) 是疏水性的,不能直接应用于临床,Wang 等<sup>[16]</sup>开发的 Fer-1 脂质体,能够提高 Fer-1 的生物利用度,通过抑制由脂质过氧化和线粒体损伤诱导的铁死亡、炎症和新生血管形成,为安全有效治疗角膜碱烧伤提供了新的前景。据报道,脂质体可通过滴眼、结膜下注射等局部给药途径到达视网膜。Gu 等<sup>[17]</sup>制备的新型负载地塞米松脂质体滴眼液,在兔眼脉络膜-视网膜组织中有较高的药物浓度,通过盐酸阿霉素标记该复合物材料后,眼组织冰冻切片的荧光标记显示,药物从眼表向眼后传递的途径可能是非角膜途径。(2)脂质体毒性及免疫原性较低,具有良好的生物降解性。同时,脂质体可负载多种理化性质不同的治疗药物,并且表面容易被高分子聚合物、糖基、抗体、蛋白和多肽修饰,实现靶向性治疗<sup>[18]</sup>。这些优势使其成为最流行的纳米给药系统之一。近年来,玻璃体内注射载药脂质体也被广泛研究。将药物封装在脂质体中可以显著延长药物眼内停留时间。Nirbhavane 等<sup>[19]</sup>进行的山羊巩膜体外经巩膜渗透实验结果显示,经过 8 h 后曲安奈德悬浮液和曲安奈德阳离子脂质体药物渗透率分别为 22% 和 51%,且曲安奈德阳离子脂质体可以在 2 h 内穿透眼球深层,并可在眼球深层保留 24 h。尽管脂质体在治疗眼底疾病方面具有巨大潜力,其应用仍面临诸多挑战:普通脂质体载药量低、长期稳定性差导致保质期短、工业化大规模生产成本高、无菌化困难<sup>[20]</sup>。脂质体通过眼局部途径到达眼底靶点的确切转运机制及传递效率尚需研究,体内注射脂质体在眼底的保留时间有限,玻璃体内长期和重复使用脂质体的眼部安全性不确定。同时,脂质体在玻璃体腔内扩散会引起玻璃体混浊而干扰患者视力<sup>[21]</sup>。

**2.2 纳米乳剂** 纳米乳剂是由油相、水相、乳化剂及助乳

表 1 不同剂型纳米载体的特征和用于眼底疾病的优势及局限性

种类	结构特点	优势	局限性
脂质体	尺寸为 10 nm-10 μm, 单个或多个双层人工脂泡膜和一个水核组成的纳米级人工囊泡	低毒性和低免疫原性; 在体内可生物降解和代谢; 能延长药物在玻璃体中的半衰期; 能降低药物毒性	保质期短、低载药和杀菌问题; 玻璃体内注射后视力模糊
纳米乳剂	微粒直径范围 1-100 nm。水中油(O/W)乳剂	水相和油相形成的表面活性剂膜增加药物的溶解性; 在结膜囊中保留更长时间; 组织通透性好	乳滴的长期稳定性不易控制; 表面活性剂导致的毒性; 不适合用于长期缓释药物
树状大分子	具有树枝状的骨架和球状外形的纳米级聚合物	物理性质和大小可以在分子水平上进行控制; 封装效率高	在体内的安全性尚不清楚
纳米颗粒	直径 1-1 000 nm 的胶质载体; 眼科用药通常封装在天然或人工合成的聚合物中	本身可以作为药物, 又可以作为运输药物的载体; 允许药物的局部释放和组织靶向; 不可降解材料能够长期稳定释放药物	不可降解材料需要手术清除(如 GCV 人工植入物); 可生物降解材料持续释放时间短, 药物浓度不稳定; 许多纳米颗粒稳定性较差, 需要制成冻干制剂长期保存
纳米胶束	双相性分子自组装形成的核-壳纳米载体	增加药物溶解度, 适用于疏水性药物配制; 维持药物缓释; 更易制备及灭菌; 热力学稳定性高	在保存过程中容易聚集; 滴眼后易被泪液稀释, 致使胶束形态消失

剂以适当比例自发形成的一种透明或半透明、热力学稳定的油水(O/W)混合系统, 其中的油相可提高脂溶性药物的溶解度, 乳化剂和助乳化剂可以延长药物与角膜上皮细胞的接触时间, 增加了药物角膜穿透性, 促进药物到达深层眼组织结构。一些已经上市或正处于临床阶段的眼用纳米制剂, 剂型大多为纳米乳, 且多用于干眼的治疗<sup>[22]</sup>。例如 Allergan 公司生产的 Restasis<sup>®</sup> 已于 2003 年在美国上市; 2008 年 Santen 公司将阳离子纳米乳 Cationorm<sup>®</sup> 投入欧盟市场, 用于中度干眼的治疗; Bausch&Lomb 公司生产的 Soothe XP<sup>®</sup> 是一种由聚山梨酯 80 和矿物油组成的纳米乳, 也已在美国和欧洲上市。此外, Xelpros<sup>®</sup> 是以聚乙二醇和蓖麻油制备而成的纳米乳, 是首个无苯扎溴铵的拉坦前列素制剂, 用于治疗青光眼, 已在美国上市。Durezol<sup>®</sup> 是由蓖麻油与聚山梨酸 80 制成的纳米乳, 用于术后眼睛疼痛和炎症的治疗<sup>[23]</sup>。最近的研究结果显示, 纳米乳剂通过滴眼可以到达眼底, 如何朝星等<sup>[24]</sup>制备的白藜芦醇纳米乳-离子敏感型原位凝胶, 可在家兔玻璃体中有一定的药物蓄积, 部分药物到达眼后段。许凯<sup>[25]</sup>研究证明黄芪甲苷纳米乳眼凝胶能够改善视网膜细胞功能及减轻病理组织损伤, 对实验性干性 ARMD 大鼠视网膜有保护作用。

**2.3 树状大分子** 树状大分子是一种合成的、高度分支的大分子, 其重复单元从核心发出, 形成三维结构, 可通过改变分支的数量来调整分子大小。树状大分子可以通过偶联或附着其他分子, 如胺、羧酸、聚乙二醇、磷酸、磺酸、赖氨酸等进行修饰<sup>[26]</sup>, 并持续释放治疗作用。同时, 已经证明树状大分子通过静脉给药、玻璃体注射均能发挥较好的治疗效果并具有良好的生物耐受性。Pitha 等<sup>[27]</sup>向实验性青光眼大鼠玻璃体内注射近红外荧光标记物(Cy5)缀

合的聚酰胺-胺型(PAMAM)树状大分子, 给药 28 d 后仍可在神经节细胞层和内丛状层观察到药物的摄取; 阴茎静脉注射药物后, 药物可穿透血脑屏障并靶向视盘小胶质细胞。Dąbkowska 等<sup>[28]</sup>报道, 负载神经营养素 4 的 PAMAM 树状大分子在小鼠玻璃体内注射后, 可维持神经营养素 4 持续释放时间超过 28 d。Yavuz 等<sup>[29]</sup>报告, 大鼠玻璃体内注射后, 载地塞米松 PAMAM 树状大分子可在玻璃体和视网膜中保留 > 24 h, 这明显高于地塞米松的保留时间(3 h)。树状大分子也可作为眼底疾病基因治疗的载体, Choi 等<sup>[30]</sup>开发的 PAMAM-地塞米松偶联物对 DNA 的保护作用超过 60 min, 药物分子可以发挥治疗和基因核移位的双重作用。树状大分子的少数临床试验已启动, 对糖尿病患者眼的体外研究表明, 玻璃体内注射树状大分子可以穿透视网膜组织和脉络膜组织层, 并被脉络膜细胞摄取<sup>[31]</sup>。

**2.4 纳米颗粒** 纳米颗粒载体的尺寸范围在 1-1 000 nm, 包括固体脂质纳米粒、聚合物纳米粒、无机纳米粒等。由于颗粒的尺寸非常小, 因此使眼睛发炎的可能性更小。基于纳米粒子具有缓释特性, 在药物向眼内递送方面有着广阔的应用前景。其中固体脂质纳米颗粒(solid lipid nanoparticle, SLN)是指粒径在 10-1 000 nm 之间的固态胶体颗粒, 由生物相容性固体脂质(甘油三酯、聚乙二醇化脂质、脂肪酸、类固醇等)和稳定剂(表面活性剂, 共表面活性剂)组成。抗氧化剂、电解质、防腐剂、黏度增强剂和其他辅料也可以加入到配方中, 广泛用于封装小分子、siRNA、DNA、蛋白质、多肽等, 能提高生物相容性及递送效率, 并延长药物作用时间。固体脂质纳米颗粒面临的主要问题是稳定性, 如粒径增长、凝胶化趋势。目前, 聚合物纳米粒是最受关注的眼部疾病局部治疗药物递送系统之一。

药物可以封装在聚合物核心内或均匀分散在整个纳米颗粒基质中。各种聚合物,如 PLA、PGA、PLGA、壳聚糖等,已经用于制造纳米颗粒药物递送系统<sup>[32]</sup>,但由于所采用的材料和制备方法,导致这些纳米颗粒尺寸相对较大(>100 nm)<sup>[33]</sup>。此外,无机纳米颗粒的视网膜输送也越来越受欢迎,例如金纳米颗粒、银纳米颗粒、二氧化硅纳米颗粒、氧化铈纳米颗粒、氧化铁纳米颗粒、氧化锌纳米颗粒、磁性纳米颗粒等。

**2.5 聚合物纳米胶束** 聚合物纳米胶束是由双相性分子自组装形成、以疏水基团为内核、亲水基团为外壳的纳米级核-壳结构,它以增加溶解度和维持药物释放而闻名。与固体纳米颗粒相比,聚合物纳米胶束通常更容易制备,并且较易达到灭菌<sup>[34]</sup>,同时表现出高热力学稳定性<sup>[35]</sup>。最常用的亲水嵌段是聚乙二醇-聚环氧乙烷(PEG-PEO)。PEG是无毒的,可以使离子键吸引力最小化,稳定胶束的空间结构。同时,PEG可以阻止蛋白质在生物基质中的结合,降低免疫原性,保护胶束免受酶的降解<sup>[36]</sup>。杨梅黄酮是一种不溶于水的天然类黄酮,由于其稳定性差、生物利用度低,导致临床应用受到限制。Sun等<sup>[37]</sup>利用聚乙烯基己内酰胺-聚乙烯醇-聚乙二醇(PVCL-PVA-PEG)胶束增加它的水溶性和稳定性,该聚合物胶束滴眼液在兔眼角膜展现出良好的角膜渗透性和细胞耐受性,且显著提高了杨梅黄酮的抗氧化活性和抗炎功效。越来越多人认为,他汀类药物对 ARMD 和眼后段的免疫性和炎症性疾病有益,但临床数据多来自口服给药途径,眼内直接使用他汀类药物的安全性和有效性尚不清楚。Pescina等<sup>[38]</sup>开发了载辛伐他汀的 TPGS 聚合物胶束,聚合物胶束使辛伐他汀的溶解度增加了至少 30 倍,在离体猪眼模型实验中,展现了良好的经结膜和巩膜递药效果。虽然前景看好,但还需要在相关疾病模型中进行在体实验,并及时获得局部给药他汀类药物的安全性和疗效证明。

### 3 纳米材料给药系统在常见眼底疾病的研究及应用

**3.1 神经退行性疾病** 神经退行性疾病如视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)、ARMD、DR 与视网膜的神经炎症有关。治疗炎症的常用药物是甾体或非甾体抗炎药,其溶解度较差,不易进入眼内,如在眼内累积可引起局部毒性。同时甾体类药物可以引起眼压升高,损伤视网膜神经细胞。Navarro-Partida等<sup>[39]</sup>设计了一种曲安奈德(TA)脂质体滴眼液,在兔眼中显示出良好的生物耐受性,随后对 4 例糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者进行了 I 期临床试验,并未引起眼内炎症、晶状体混浊和眼压升高,显著改善了 DME 患者的视力并降低了黄斑中心凹厚度。未来需要进行更深入的实验和临床研究,以确定药物的安全浓度和治疗效果,确保不会对眼底视网膜组织造成形态和功能的损伤,从而制定相关临床治疗方案。

氧化应激反应在 DR 和 ARMD 病情进展中发挥关键作用。非诺贝特(Fenofibrate)是过氧化物酶体增殖激活物受体(PPAR $\alpha$ )激动剂,可以调节脂肪酸及葡萄糖氧化代谢过程,抑制视网膜内神经细胞凋亡,已显示对 DR 具有治疗作用。Qiu等<sup>[40]</sup>将非诺贝特封装到聚乳酸-乙醇酸共聚物中,提高了载药量并延长了药物的释放。在豚鼠佐

菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠模型中,玻璃体腔单次注射 Feno-NP,改善了视网膜功能障碍。Wang等<sup>[41]</sup>实验研究表明,将具有抗氧化作用的氧化铈纳米粒子注射到干性 ARMD 小鼠模型的玻璃体中,减少了活性氧(ROS)引起的视网膜损伤。在高血糖影响下,血液流变性失调和血流动力学异常会严重影响视乳头周围微循环,甚至造成视神经萎缩。Rong等<sup>[42]</sup>开发了加载胰岛素的聚合物水凝胶——ICNPH,结膜下注射后实现胰岛素缓释,对 DR 大鼠视网膜具有足够的神经保护作用,可能成为近期 DR 的治疗策略之一。纳米材料也被应用于眼底疾病基因治疗药物的研发。Sen等<sup>[43]</sup>利用磁性纳米粒和磁力将含缬酪肽蛋白(VCP)siRNA 递送到 RHO P23H 大鼠的视网膜组织,未观察到毒性和小胶质细胞活化,VCP 基因沉默有效缓解了视网膜色素变性。这提示磁性纳米粒未来可能成为一种可靠且高效的基因治疗药物载体。高小舒<sup>[44]</sup>制备的载瓣皮素靶向功能化纳米粒子,可实现对 RPE 细胞 GLUT1 基因编辑,显著降低 DR 小鼠 RPE 层 GLUT1 mRNA 与蛋白表达,起到了良好的神经保护作用。

**3.2 新生血管性视网膜脉络膜病变** 新生血管性视网膜脉络膜病变涉及脉络膜新生血管(choroidoretinal neovascularization, CNV)、增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)等,可引起不可逆的视力损伤。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在新生血管形成中发挥重要的作用已经获得共识,抗 VEGF 药物已经成为此类疾病的重要治疗方法。壳聚糖修饰的雷珠单抗 PLGA 微粒<sup>[45]</sup>、雷珠单抗共轭 FeO/PEG-PLGA 聚合物纳米粒<sup>[46]</sup>等,可提高药物的生物利用度,从而降低玻璃体注射的频率、风险和成本,是用于治疗眼底新生血管非常有利且新颖的制剂。白细胞介素-12(IL-12)是趋化因子家族的一种细胞因子,可降低 MMP-9 和 VEGF-A 的水平,抑制血管生成。Zeng等<sup>[47]</sup>采用双乳液法制备负载 IL-12 的聚乳酸-羟基乙酸纳米粒(IL-12-PNP),并向 DR 小鼠眼内注射,更好地抑制了视网膜中 VEGF-A 和 MMP-9 的表达。Kim等<sup>[48]</sup>向 ROP 小鼠的玻璃体内注射金纳米粒子,发现有效地抑制了 VEGF 诱导的视网膜微血管内皮细胞增殖、迁移和管样形成。纳米颗粒有望递送用于基因置换的寡核苷酸,或用于基因抑制的 siRNA,以敲除 VEGF 和 VEGF 受体。抑制 HIF1- $\alpha$  可以减少 VEGF 上游发挥作用的多种促血管生成因子。Zhang等<sup>[49]</sup>利用间充质干细胞携带载 HIF-1 $\alpha$  siRNA 的 PLGA 纳米颗粒,PLGA 的封装对 siRNA 起到保护作用,降低了 RNase 酶降解的发生,并提高载药量,7 d 内可有效降低 RPE 细胞的 HIF-1 $\alpha$  表达,成为治疗脉络膜新生血管的潜在方法。此外,Huang等<sup>[50]</sup>开发了叶酸壳聚糖修饰的介孔二氧化硅纳米颗粒,负载 miRNA-223 以调节视网膜小胶质细胞极化,用以 ROP 的靶向治疗。

维替泊芬脂质体是 FDA 批准的第一个用于治疗湿性 ARMD 的药物,它在静脉注射后优先积聚在脉络膜新生血管中,被 689 nm 波长光激活后产生 ROS,导致新生血管内皮细胞局部损伤和血管闭塞,延缓疾病的进展<sup>[51]</sup>。虽然光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)是湿性 ARMD 非

常有前途的治疗方式,但大多数患者需要重复治疗,同时有连带损伤其他重要组织的风险,光敏剂靶向递送到 CNV,并在 CNV 上发生有效光化学反应非常必要。树状大分子已被探索作为治疗湿性 ARMD 和 CNV 的药物载体和光敏剂。Ideta 等<sup>[52]</sup>使用纳米胶束包裹树状光敏剂,发现其在大鼠脉络膜新生血管病变处高度积累,为治疗脉络膜新生血管提供思路。Tamaki<sup>[53]</sup>在实验性 CNV 大鼠模型上,证明了聚四氟乙烯(PIC)胶束可在静脉给药后积累于 CNV 病变处并保留 168 h。此外,他们还开发出一种以 DNA 为核心、外部为阳离子肽和酞菁(提供光敏作用)的三元复合物,结膜下注射该三元复合物,通过激光照射发现,大鼠激光照射部位产生了转基因表达,成为一种很有前途的治疗 ARMD 的方法。

**3.3 PVR** PVR 是孔源性视网膜脱离严重并发症,其病理过程主要是视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞、神经胶质细胞等,在细胞因子及细胞外基质的作用下,经视网膜裂孔进入视网膜表面或玻璃体腔,并大量增生形成增殖膜。Karthikeyan 等<sup>[54]</sup>发现金纳米颗粒通过阻断牛 RPE 细胞中 Src 激酶途径,有效抑制 VEGF 和 IL-1 $\beta$ 诱导的 RPE 细胞的增殖和迁移,可以作为治疗 PVR 的有效制剂。兰小川等<sup>[55]</sup>向 PVR 兔动物模型玻璃体内注射环孢素 A 壳聚糖纳米粒,实验结果显示视网膜脱离的发生率明显降低。贡亦清<sup>[56]</sup>向 PVR 兔动物模型玻璃体内注射 5-氟尿嘧啶(5-FU)脂质体,实验结果表明,脂质体包裹后能降低 5-FU 对视网膜的毒性作用,并有效抑制 PVR 的发展,显著降低牵引性视网膜脱离的发生率。Li 等<sup>[57]</sup>将达沙替尼封装在 PEG-b-PCL 纳米胶束中,抑制了 RPE 细胞增殖、迁移和黏附,进而达到靶向治疗 PVR 的目的。Ueda 等<sup>[58]</sup>在眼外伤猪动物模型的玻璃体内注射达沙替尼 PLGA 纳米粒,显著降低了早期纤维化视网膜改变的发生率。

**3.4 感染性及非感染性眼内炎症** 感染性眼内炎最常见的原因是微生物或病毒感染,常导致视网膜结构严重损伤、视网膜脱离、视力永久丧失。纳米药物的抗菌功能和穿透能力为眼部疾病的治疗提供了新思路。Ye 等<sup>[59]</sup>基于光热治疗(photothermal therapy, PTT)原理,结合银纳米粒子的高效抗菌特性以及铜离子促进愈合方面的优势,开发了一种载溴芬酸钠的金属纳米粒,在兔眼模型中展现出优异的抗菌能力。Mahaling 等<sup>[60]</sup>设计的载阿奇霉素和曲安奈德的壳聚糖纳米粒滴眼液,得益于壳聚糖的亲水性和黏膜黏附性,使药物在小鼠眼内持续释放 300 h,对小胶质细胞发挥了良好的抗炎作用。病毒性眼内炎主要使用抗病毒药物如更昔洛韦、福米韦生等进行治疗,但药物的严重副作用包括溶血、肾功能不全和全身毒性不容忽视。Luganini 等<sup>[61]</sup>开发的新型多肽树状大分子,以生物相容性赖氨酸为核心,以 SB105 和 SB105 A10 肽为构建模块。这些肽抑制病毒粒子附着在细胞表面,对几种病毒株(包括巨细胞病毒、单纯疱疹病毒)具有明显的杀病毒效果。

非感染性葡萄膜炎是一种慢性炎症,全身使用皮质类固醇是一线治疗,但长期使用受到其严重副作用的限制。为了提高药物静脉注射效率,可以将特异性目标识别配体偶联在药物表面,增强药物靶向性。Hashida 等<sup>[62]</sup>将靶向

白细胞和内皮细胞的 Sialyl-Lewis X(SLX),偶联在脂质体的表面,在实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)小鼠模型中,SLX-脂质体(100 nm)静脉注射给药后能在视网膜保留 30 min。Nirbhavane 等<sup>[19]</sup>采用热微乳液法制备了阳离子曲安奈德脂质体,利用其所带的正电荷与带负电荷的角膜表面结合,以增加药物渗透和滞留。Luo 等<sup>[63]</sup>利用锌离子桥接技术,制备负载地塞米松磷酸钠(DSP)的 PLGA 纳米粒;DSP-Zn-NP,在 EAU 大鼠模型中单次结膜下注射,相较于 PBS、DSP 水溶液治疗组,DSP-Zn-NP 治疗组炎症因子的表达降低,视网膜小胶质细胞密度降低,且视网膜结构和功能得以更好地保留。Rebibo 等<sup>[64]</sup>设计的他克莫司纳米胶囊滴眼液在离体猪角膜渗透实验中展现出独特优势,在 EAU 大鼠模型中也能够更深入地进入眼内,发挥抗炎作用。De Paiva 等<sup>[65]</sup>将西罗莫司(SRL)-PLGA 玻璃体植入物应用于 EAU 兔模型,35 d 后的组织病理学检查结果显示,眼内炎症减少,同时保持了血-眼屏障的完整性,SRL-PLGA 植入物有望成为一种安全且有前途的非感染性葡萄膜炎治疗方法。

**3.5 眼底肿瘤** 眼底肿瘤如视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)和脉络膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)并不常见,但对视力和生命具有严重威胁。眼球摘除和放疗是应对眼内恶性肿瘤的传统方法,但这些手术会影响美观并造成视力丧失。纳米技术为 Rb 和 UM 的治疗提供了新的机遇<sup>[66]</sup>。卡铂是一种用于治疗眼内肿瘤的化疗药物,Zhuang 等<sup>[67]</sup>制备了载卡铂聚合物纳米粒,在 Y79 细胞中被检测到优越的卡铂释放能力,有效抑制了肿瘤细胞增殖,将该纳米粒表面通过海藻酸钠进行修饰后,可以更好地抑制增殖细胞核抗原的表达。Xie 等<sup>[68]</sup>制备的载姜黄素的纳米颗粒/水凝胶复合物,能够持续释放药物长达 4 wk,显示出对人 UM 细胞增殖的有效抑制。对多种肿瘤细胞株具有抗肿瘤活性的雷公藤红素水溶性较差,聚合物纳米胶束增加了其溶解性和生物利用度,能够更好地抑制肿瘤细胞的生长<sup>[69]</sup>。纳米技术还可以通过与视网膜肿瘤细胞表面过表达的受体或基因结合,靶向递送抗癌药物。例如,肿瘤细胞表面过表达甘露糖和凝集素样受体,可利用这一特性,将抗肿瘤药物靶向送至眼部肿瘤组织。Makky 等<sup>[70]</sup>开发了基于吡啶的糖树状聚合体,将甘露糖特异性配体蛋白 Concanavalin A 偶联到其表面,特异性靶向作用于视网膜肿瘤细胞。纳米药物在靶向性治疗肿瘤转移方面有特殊意义,但由于依赖于肿瘤细胞标志物,也存在制约药物实际应用等方面的不足。

近年来,多功能纳米颗粒也已成为研究热点,有望实现早期诊断和治疗的一体化。Wang 等<sup>[71]</sup>制备的 AuNCs-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MDP/PFP 多功能磁性纳米粒子,通过磁场在肿瘤中累积,在低强度聚焦超声(low intensity focused ultrasound, LIFU)辐射下经历相变,并释放出胞壁酰二肽(MDP),促进树突状细胞的成熟和活化,激活树突状细胞识别和清除肿瘤细胞的能力,实现多模态成像引导下的超声/免疫协同治疗。基于纳米粒子的 PTT 是一种新型癌症治疗手段,纳米药物将光能转化为热能,通过破坏肿瘤细胞膜、细胞骨架和抑制 DNA 合成来杀死肿瘤细胞。Zou

等<sup>[72]</sup>制备的载促吞噬肽的碳化金属有机框架纳米粒,是一种具有双模成像、光热治疗和免疫激活能力的纳米药物。通过磁场在肿瘤组织中积聚,并在激光照射下利用光热转换直接导致肿瘤细胞的凋亡和坏死,释放促吞噬肽诱导巨噬细胞 M1 型激活,分泌 TNF- $\alpha$  等多种抗肿瘤细胞因子,从而产生抗肿瘤免疫作用。Huang 等<sup>[73]</sup>制备的 Fe-TA/PLGA/Ce6 多功能纳米粒,可以作为磁共振(magnetic resonance, MR)/光声成像(photoacoustic Imaging, PAI)造影剂,协同 PTT、PDT,导致线粒体功能障碍,诱导人 UM 细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。

**3.6 其他** 眼底病大鼠眼部给药葡聚糖-鱼精蛋白-DNA-固体脂质纳米粒制剂,通过玻璃体内、视网膜下监测增强型绿色荧光蛋白的表达,研究其效力,证明该制剂可作为 X 连锁视网膜劈裂症少年的潜在用药载体<sup>[74]</sup>。Apaolaza 等<sup>[75]</sup>制备的配体和 DNA 修饰的透明质酸固体脂质纳米粒(HA-P-DNA-SLN),在 Rs1h 缺陷小鼠玻璃体内注射,通过激活特异启动子减少光感受器细胞缺失,进而改善了视网膜结构。

#### 4 展望

综上,随着眼底疾病发病率的不断提高,有效的药物递送已经引起了越来越多的关注。纳米给药系统具有延长药物停留时间、提高生物利用度、增强靶向性等优势,已被广泛探索用于多种眼底疾病的治疗<sup>[76]</sup>,尽管对视网膜纳米给药系统的临床前研究取得了重大进展,但获准启动的临床试验却寥寥无几。纳米药物的安全性问题一直备受关注,纳米颗粒的累积和巨噬细胞的激活可能导致不良免疫反应。因此纳米医学的发展不仅需要动物实验,还可通过以机器学习为代表的人工智能技术预测药代动力学和药物毒理学特性<sup>[77]</sup>。未来期待材料学、药学、生物工程、眼科医学等多学科交叉,进一步研究纳米药物体内的理化性质,从而推动纳米给药系统更好地应用于临床眼底疾病的治疗。同时,急需攻克纳米药物规模化制备、稳定保存的难题,探索更多的视网膜特异性受体,加快视网膜靶向纳米药物的开发。纳米材料与其他输送系统(如干细胞技术、植入物、微针、载药隐形眼镜、水凝胶等)的整合,仍值得进一步研究与推进,以便为治疗眼底疾病开辟新的方向。

#### 参考文献

[1] Wang R, Gao Y, Liu AC, et al. A review of nanocarrier-mediated drug delivery systems for posterior segment eye disease: challenges analysis and recent advances. *J Drug Target*, 2021,29(7):687-702.

[2] Burhan AM, Klahan B, Cummins W, et al. Posterior segment ophthalmic drug delivery: role of muco-adhesion with a special focus on chitosan. *Pharmaceutics*, 2021,13(10):1685.

[3] 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.

[4] 赵娜,宋洪元,高鑫,等. 纳米材料对新生血管生成的抑制作用. *第二军医大学学报*, 2021,42(2):209-213.

[5] Meza-Rios A, Navarro-Partida J, Armendariz-Borunda J, et al. Therapies based on nanoparticles for eye drug delivery. *Ophthalmol Ther*, 2020,9(3):1-14.

[6] Durgun ME, Güngör S, Özsoy Y. Micelles: promising ocular drug carriers for anterior and posterior segment diseases. *J Ocul Pharmacol*

*Ther*, 2020,36(6):323-341.

[7] Tawfik M, Chen F, Goldberg JL, et al. Nanomedicine and drug delivery to the retina: current status and implications for gene therapy. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2022,395(12):1477-1507.

[8] Löscher M, Seiz C, Hurst J, et al. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye. *Pharmaceutics*, 2022,14(1):134.

[9] Amrutkar CS, Patil SB. Nanocarriers for ocular drug delivery: recent advances and future opportunities. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(6):2355-2366.

[10] Li QQ, Weng JW, Wong SN, et al. Nanoparticulate drug delivery to the retina. *Mol Pharm*, 2021,18(2):506-521.

[11] Wu KY, Joly-Chevrier M, Akbar D, et al. Overcoming treatment challenges in posterior segment diseases with biodegradable nano-based drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 2023,15(4):1094.

[12] Ouyang J, Rao SY, Liu RC, et al. 2D materials - based nanomedicine: from discovery to applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022,185:114268.

[13] 常湾湾,沈菁菁,刘庄,等. 用于眼内药物递送的有机纳米载体研究. *浙江大学学报(医学版)*, 2023,52(3):259-266.

[14] Kannan RM, Pitha I, Parikh KS. A new era in posterior segment ocular drug delivery: translation of systemic, cell-targeted, dendrimer-based therapies. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023,200:115005.

[15] Gogoi NR, Marbaniang D, Pal P, et al. Targeted nanotherapies for the posterior segment of the eye: an integrative review on recent advancements and challenges. *Pharm Nanotechnol*, 2022,10(4):268-278.

[16] Wang K, Jiang L, Zhong YY, et al. Ferrostatin-1-loaded liposome for treatment of corneal alkali burn via targeting ferroptosis. *Bioeng Transl Med*, 2021,7(2):e10276.

[17] Gu Y, Xu C, Wang YY, et al. Multifunctional nanocomposites based on liposomes and layered double hydroxides conjugated with glycylsarcosine for efficient topical drug delivery to the posterior segment of the eye. *Mol Pharm*, 2019,16(7):2845-2857.

[18] Guimarães D, Cavaco-Paulo A, Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. *Int J Pharm*, 2021,601:120571.

[19] 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.

[20] 陈悦,王琨,张凌琳.壳聚糖包覆脂质体递药系统的研究进展. *中国现代应用药学* 2021,38(10):1251-1256.

[21] Bochet A, Fattal E, Boutet V, et al. Intravitreal delivery of oligonucleotides by sterically stabilized liposomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002,43(1):253-259.

[22] de Oliveira IF, Barbosa EJ, Peters MCC, et al. Cutting-edge advances in therapy for the posterior segment of the eye: solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm*, 2020,589:119831.

[23] 李秀敏,汤湛,王俏. 眼部给药系统的研究进展. *中国现代应用药学*, 2021,38(18):2296-2304.

[24] 何朝星,王欣,高淑颖,等. 白藜芦醇眼用纳米乳-离子敏感型原位凝胶的制备与质量评价. *中国药学杂志*, 2022,57(2):124-131

[25] 许凯. 黄芪甲苷纳米乳眼用凝胶对实验性大鼠干性年龄相关性黄斑变性的作用研究. *中国中医科学院*, 2018.

[26] Kim Y, Park EJ, Na DH. Recent progress in dendrimer-based nanomedicine development. *Arch Pharm Res*, 2018,41(6):571-582.

[27] Pitha I, Kambhampati S, Sharma A, et al. Targeted microglial

attenuation through dendrimer – drug conjugates improves glaucoma neuroprotection. *Biomacromolecules*, 2023,24(3):1355–1365.

[28] Dałkowska M, Rogińska D, Kłos P, et al. Electrostatic complex of neurotrophin 4 with dendrimer nanoparticles: controlled release of protein *in vitro* and *in vivo*. *Int J Nanomedicine*, 2019,14:6117–6131.

[29] Yavuz B, Bozdağ Pehlivan S, Sümer Bolu B, et al. Dexamethasone–PAMAM dendrimer conjugates for retinal delivery: preparation, characterization and *in vivo* evaluation. *J Pharm Pharmacol*, 2016,68(8):1010–1020.

[30] Choi JS, Ko KS, Park JS, et al. Dexamethasone conjugated poly (amidoamine) dendrimer as a gene carrier for efficient nuclear translocation. *Int J Pharm*, 2006,320(1–2):171–178.

[31] Kambhampati SP, Bhutto IA, Wu T, et al. Systemic dendrimer nanotherapies for targeted suppression of choroidal inflammation and neovascularization in age – related macular degeneration. *J Control Release*, 2021,335:527–540.

[32] Srinivasarao DA, Lohiya G, Katti DS. Fundamentals, challenges, and nanomedicine–based solutions for ocular diseases. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2019,11(4):e1548.

[33] Swetledge S, Jung JP, Carter R, et al. Distribution of polymeric nanoparticles in the eye: implications in ocular disease therapy. *J Nanobiotechnology*, 2021,19(1):10.

[34] Grimaudo MA, Pescina S, Padula C, et al. Topical application of polymeric nanomicelles in ophthalmology: a review on research efforts for the noninvasive delivery of ocular therapeutics. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019,16(4):397–413.

[35] Noh G, Keum T, Seo JE, et al. Development and evaluation of a water soluble fluorometholone eye drop formulation employing polymeric micelle. *Pharmaceutics*, 2018,10(4):208.

[36] Adams ML, Lavasanifar A, Kwon GS. Amphiphilic block copolymers for drug delivery. *J Pharm Sci*, 2003,92(7):1343–1355.

[37] Sun FY, Zheng Z, Lan J, et al. New micelle myricetin formulation for ocular delivery: improved stability, solubility, and ocular anti – inflammatory treatment. *Drug Deliv*, 2019,26(1):575–585.

[38] Pescina S, Sonvico F, Clementino A, et al. Preliminary investigation on simvastatin – loaded polymeric micelles in view of the treatment of the back of the eye. *Pharmaceutics*, 2021,13(6):855.

[39] Navarro–Partida J, Altamirano–Vallejo JC, Gonzalez–De la Rosa A, et al. Safety and tolerability of topical ophthalmic triamcinolone acetate – loaded liposomes formulation and evaluation of its biologic activity in patients with diabetic macular edema. *Pharmaceutics*, 2021,13(3):322.

[40] Qiu FF, Meng T, Chen Q, et al. Fenofibrate–loaded biodegradable nanoparticles for the treatment of experimental diabetic retinopathy and neovascular age – related macular degeneration. *Mol Pharm*, 2019,16(5):1958–1970.

[41] Wang K, Zheng M, Lester KL, et al. Light–induced Nrf2<sup>-/-</sup> mice as atrophic age–related macular degeneration model and treatment with nanoceria laden injectable hydrogel. *Sci Rep*, 2019,9(1):14573.

[42] Rong XF, Ji YH, Zhu XJ, et al. Neuroprotective effect of insulin–loaded chitosan nanoparticles/PLGA–PEG–PLGA hydrogel on diabetic retinopathy in rats. *Int J Nanomedicine*, 2018,14:45–55.

[43] Sen M, Bassetto M, Poulhes F, et al. Efficient ocular delivery of VCP siRNA via reverse magnetofection in RHO P23H rodent retina explants. *Pharmaceutics*, 2021,13(2):225.

[44] 高小舒.治疗糖尿病视网膜膜病变的纳米粒子的制备及药效学研究.吉林大学,2020.

[45] Elsaid N, Jackson TL, Elsaid Z, et al. PLGA microparticles

entrapping chitosan – based nanoparticles for the ocular delivery of ranibizumab. *Mol Pharm*, 2016,13(9):2923–2940.

[46] Yan J, Peng XF, Cai YL, et al. Development of facile drug delivery platform of ranibizumab fabricated PLGA–PEGylated magnetic nanoparticles for age–related macular degeneration therapy. *J Photochem Photobiol B*, 2018,183:133–136.

[47] Zeng LN, Ma WB, Shi LY, et al. Poly (lactic–co–glycolic acid) nanoparticle – mediated interleukin – 12 delivery for the treatment of diabetic retinopathy. *Int J Nanomedicine*, 2019,14:6357–6369.

[48] Kim JH, Kim MH, Jo DH, et al. The inhibition of retinal neovascularization by gold nanoparticles via suppression of VEGFR – 2 activation. *Biomaterials*, 2011,32(7):1865–1871.

[49] Zhang L, Yan JJ, Wang HY, et al. A Trojan horse biomimetic delivery system using mesenchymal stem cells for HIF–1 $\alpha$  siRNA–loaded nanoparticles on retinal pigment epithelial cells under hypoxia environment. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(11):1743–1751.

[50] Huang KK, Lin ZQ, Ge YY, et al. Immunomodulation of MiRNA–223 – based nanopatform for targeted therapy in retinopathy of prematurity. *J Control Release*, 2022,350:789–802.

[51] Schwartz SG, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Drug delivery techniques for treating age – related macular degeneration. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014,11(1):61–68.

[52] Ideta R, Tasaka F, Jang WD, et al. Nanotechnology – based photodynamic therapy for neovascular disease using a supramolecular nanocarrier loaded with a dendritic photosensitizer. *Nano Lett*, 2005,5(12):2426–2431.

[53] Tamaki Y. Novel approach for management of age–related macular degeneration—antiangiogenic therapy and retinal regenerative therapy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2007,111(3):232–268;discussion269

[54] Karthikeyan B, Kalishwaralal K, Sheikpranbabu S, et al. Gold nanoparticles downregulate VEGF–And IL–1 $\beta$ –induced cell proliferation through Src kinase in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*, 2010,91(5):769–778.

[55] 兰小川, 陈辉, 顾海鹰, 等. 环孢素 A 壳聚糖纳米微粒防治增生性玻璃体视网膜病变. *眼科研究*, 2007,25(12):946–949.

[56] 贡亦清. 5–氟尿嘧啶脂质体防治增生性玻璃体视网膜病变的实验研究.安徽医科大学, 2004.

[57] Li QQ, Lai KL, Chan PS, et al. Micellar delivery of dasatinib for the inhibition of pathologic cellular processes of the retinal pigment epithelium. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016,140:278–286.

[58] Ueda S, Nunn BM, Chauhan R, et al. Sustained dasatinib treatment prevents early fibrotic changes following ocular trauma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021,259(5):1103–1111.

[59] Ye Y, He J, Qiao Y, et al. Mild temperature photothermal assisted anti–bacterial and anti–inflammatory nanosystem for synergistic treatment of post–cataract surgery endophthalmitis. *Theranostics*, 2020,10(19):8541–8557.

[60] Mahaling B, Baruah N, Ahamad N, et al. A non – invasive nanoparticle–based sustained dual–drug delivery system as an eyedrop for endophthalmitis. *Int J Pharm*, 2021,606:120900.

[61] Lukanini A, Giuliani A, Pirri G, et al. Peptide – derivatized dendrimers inhibit human cytomegalovirus infection by blocking virus binding to cell surface heparan sulfate. *Antivir Res*, 2010,85(3):532–540.

[62] Hashida N, Ohguro N, Yamazaki N, et al. High–efficacy site–directed drug delivery system using sialyl–Lewis X conjugated liposome. *Exp Eye Res*, 2008,86(1):138–149.

[63] Luo LX, Yang J, Oh Y, et al. Controlled release of corticosteroid

with biodegradable nanoparticles for treating experimental autoimmune uveitis. *J Control Release*, 2019,296:68-80.

[64] 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.

[65] De Paiva MRB, Vasconcelos - Santos DV, Vieira LC, et al. Sirolimus - loaded intravitreal implant for effective treatment of experimental uveitis. *AAPS PharmSciTech*, 2021,22(1):35.

[66] Yang C, Wang R, Hardy P. Potential of miRNA - based nanotherapeutics for uveal melanoma. *Cancers*, 2021,13(20):5192.

[67] Zhuang H, Xu YN, Zheng HH, et al. Carboplatin-loaded surface modified-PLGA nanoparticles confer sustained inhibitory effect against retinoblastoma cell *in vitro*. *Arq Bras Oftalmol*, 2022,85(5):450-458.

[68] Xie LX, Yue WZ, Ibrahim K, et al. A long - acting curcumin nanoparticle/In situ hydrogel composite for the treatment of uveal melanoma. *Pharmaceutics*, 2021,13(9):1335.

[69] 杨凡. 聚合物胶束联合传输雷公藤红素和 siRNA 调控 HIF-1 $\alpha$  对人视网膜母细胞瘤细胞作用机制研究. 河南大学, 2020.

[70] Makky A, Michel JP, Maillard P, et al. Biomimetic liposomes and planar supported bilayers for the assessment of glycodendrimeric porphyrins interaction with an immobilized lectin. *Biochim Biophys Acta*, 2011,1808(3):656-666.

[71] Wang ML, Yang QM, Li M, et al. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging - guided low - intensity focused ultrasound/ immunosynergistic retinoblastoma therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020,12(5):5642-5657.

[72] Zou HM, Li M, Li X, et al. Multimodal imaging and photothermal synergistic immunotherapy of retinoblastoma with tuftsin - loaded carbonized MOF nanoparticles. *Drug Deliv*, 2022,29(1):1785-1799.

[73] Huang T, Xu XZ, Cheng C, et al. Cooperative phototherapy based on bimodal imaging guidance for the treatment of uveal melanoma. *J Nanobiotechnology*, 2023,21(1):146.

[74] Delgado D, del Pozo-Rodríguez A, Solinís MÁ, et al. Dextran and protamine-based solid lipid nanoparticles as potential vectors for the treatment of X-linked juvenile retinoschisis. *Hum Gene Ther*, 2012,23(4):345-355.

[75] Apaolaza PS, Del Pozo-Rodríguez A, Torrecilla J, et al. Solid lipid nanoparticle-based vectors intended for the treatment of X-linked juvenile retinoschisis by gene therapy: *in vivo* approaches in Rs1h-deficient mouse model. *J Control Release*, 2015,217:273-283.

[76] 孙园园, 郭大东, 李少玉, 等. 纳米材料药物传输载体在治疗眼病中的应用. *国际眼科杂志*, 2017,17(9):1671-1673.

[77] Lu WJ, Yao J, Zhu X, et al. Nanomedicines: Redefining traditional medicine. *Biomed Pharmacother*, 2021,134:111103.