

纳米药物递送系统在眼后段疾病中的研究进展

谢婧^{1,2,3}, 赵粟^{1,2}, 王正静^{1,2}, 蒲丽³, 赵薇³

引用:谢婧,赵粟,王正静,等. 纳米药物递送系统在眼后段疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(10):1569-1575.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82260208);贵州医科大学博士启动基金项目(No.gyfybsky-2022-06)

作者单位:¹(550004)中国贵州省贵阳市,贵州医科大学;

²(550004)中国贵州省贵阳市,贵州医科大学附属医院眼科;

³(550005)中国贵州省贵阳市,贵阳爱尔眼科医院

作者简介:谢婧,贵州医科大学在读硕士研究生,主治医师,研究方向:屈光及眼底病。

通讯作者:赵粟,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:屈光及眼底病. zhaosu@gmc.edu.cn

收稿日期:2023-11-21 修回日期:2024-08-22

摘要

眼部复杂的给药屏障使得传统眼用制剂难以经眼表到达眼后段病变组织。因此,玻璃体腔注射药物在眼后段疾病中得到广泛应用,这种侵入性的给药途径存在药物半衰期短、需反复注射、并发症多等缺陷。当前,纳米制剂新型眼部药物递送系统,因其能克服眼部给药屏障、增强药物渗透性、提高药物生物利用度,使得药物高效递送至眼后段成为可能。但有关纳米递送药物所使用的载体材料相对繁杂,同时各项研究结论亦存在较大差异,不利于后期相关药物的研发。因此,文章以眼部给药的主要生理屏障为研究基础,重点概述了各类常见纳米药物递送系统在眼后段疾病中的应用,并探讨了其在眼后段疾病中的研究进展,以期眼后段疾病的治疗提供更加安全、高效的治疗策略。

关键词:纳米技术;眼部药物递送系统;眼后段疾病;眼部屏障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.10.09

Advances in nanodrug delivery systems for posterior segment eye diseases

Xie Jing^{1,2,3}, Zhao Su^{1,2}, Wang Zhengjing^{1,2}, Pu Li³, Zhao Wei³

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82260208); Doctoral Start-up Fund Project of Guizhou Medical University (No.gyfybsky-2022-06)

¹Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; ³Guiyang Aier Eye Hospital, Guiyang 550005, Guizhou Province, China

Correspondence to: Zhao Su. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China; Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004,

Guizhou Province, China. zhaosu@gmc.edu.cn

Received:2023-11-21 Accepted:2024-08-22

Abstract

• The complex barriers to drug delivery in the eye make it difficult for traditional ophthalmic preparations to reach pathological tissues in the posterior segment of the eye via ocular surface. Therefore, intravitreal drug injection has been widely used for treating posterior segment diseases, but this invasive approach to drug delivery has disadvantages such as short drug half-lives, repeated injections, and many complications. Ophthalmic nanodrug delivery systems, which can overcome ocular drug delivery barriers, enhance drug permeability, and improve drug bioavailability, now make it possible to efficiently deliver drugs to the posterior segment of the eye. However, the carrier materials utilized for nanomedicine delivery are inherently intricate, and substantial disparities exist among research findings, posing a hindrance to the subsequent advancement of pertinent drug formulations. Consequently, this review centers on the principal physiological obstacles encountered in ocular drug delivery, emphasizing the utilization of diverse nanomedicine delivery systems in posterior segment pathologies. It aims to delve into their research progress in posterior segment diseases and establish a safer, more effective therapeutic approach for treating these ocular conditions.

• KEYWORDS: nanotechnology; ocular drug delivery system; posterior segment disease; ocular barrier

Citation: Xie J, Zhao S, Wang ZJ, et al. Advances in nanodrug delivery systems for posterior segment eye diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(10):1569-1575.

0 引言

眼部常用的给药方式包括:眼表局部给药、眼周注射、眼球内注射、全身用药等。在临床实践中,眼表局部用药常用于眼前段疾病。由于眼复杂的解剖和生理屏障,使得眼表局部用药存在生物利用率低、停留时间短等缺点,特别是治疗眼后段疾病,眼表局部用药难以到达眼后段组织^[1]。因此,玻璃体腔注射已成为治疗眼后段疾病的重要方法。虽然玻璃体腔注射可直接到达病变组织,使药物短时间内达到较高浓度并迅速控制病情,但是往往需要反复注射以维持疗效,增加了眼内感染、玻璃体积血、眼内压升高等风险^[2-3]。当前,纳米材料技术发展迅猛,纳米药物递送系统已被证实具有提高药物生物利用度、副作用少等优势^[4],但目前大部分研究关注的重点是纳米药物给药途径和单一纳米药物的治疗优势^[5-6]。而本文将从药物输送面临的主要眼部屏障、不同纳米药物递送系统治疗眼后

段疾病的研究进展和未来前景进行综述,以期为后续纳米药物的研发提供参考。

1 眼部给药屏障

眼部给药屏障主要包括泪膜屏障、角膜屏障、结膜屏障、血-房水屏障(blood-aqueous barrier, BAB)、玻璃体屏障、血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)等(图1)。其中BRB主要限制药物从体循环到眼后段的吸收,而其他屏障主要阻碍药物经眼表渗透到眼前、后段。此外,药物分子的大小、形状、溶解度和亲脂性,也会对眼部药物的递送产生影响^[7]。

1.1 泪膜屏障 泪膜是均匀分布在角结膜表面的液体薄膜。当药物滴入结膜囊内会促使泪液分泌增多,使药物被稀释,并随泪液从眼表面、鼻泪管被清除,进而导致药物生物利用度降低。通常只有不到5%的药物能够通过眼表被成功吸收^[8]。

1.2 角膜屏障 角膜覆盖了眼球表面1/6的面积,厚度约为500 μm。从外向内分为上皮细胞层、前弹力层、基质层、后弹力层以及内皮细胞层。由于角膜上皮细胞之间紧密连接,细胞旁孔径约为2.0 nm,从而降低了药物的渗透性。此外,角膜上皮细胞层和基质层分别阻碍亲水和亲脂性药物传递,是局部给药时药物渗透的关键屏障^[9]。

1.3 结膜屏障 结膜是一层富含血管的透明黏膜,位于眼睑后和部分眼球表面。与角膜相比,结膜表面积虽然大,但存在细胞之间连接松散、间隙大、血管及淋巴管丰富等特点,使亲水性小分子药物极易被结膜淋巴、血液循环吸收并进入全身循环,进而降低了眼组织内的药物浓度^[10]。

1.4 玻璃体屏障 玻璃体为无色透明胶状体,约占眼球内容积的4/5。主要由水(约98%-99%)、胶原纤维、透明质酸等组成。凝胶状的玻璃体会限制药物的扩散;此外,带正电荷的大分子药物与带负电荷的透明质酸和胶原纤维相互作用,使药物吸收更加困难^[11]。

1.5 血-眼屏障 血-眼屏障(blood-ocular barrier, BOB)主要由BAB和BRB组成,是血液与房水、晶状体和玻璃体等组织之间的生物屏障,可以阻碍血循环药物在眼球内达到有效浓度。与血脑屏障相似,脂溶性或小分子药物更

易透过BOB^[12]。

1.5.1 BAB BAB主要由虹膜血管内皮细胞和睫状体无色素上皮细胞组成,可以阻止血液内的血浆蛋白等大分子和亲水性药物进入房水。但炎症、外伤、手术时可能会破坏BAB功能,导致蛋白质、细胞、部分药物进入前房^[13]。

1.5.2 BRB BRB主要限制药物从全身循环进入视网膜,视网膜毛细血管内皮细胞和视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)分别构成内部和外部BRB。内BRB限制药物从视网膜毛细血管进入视网膜,外BRB限制高分子量和亲水性药物从脉络膜进入视网膜。虽然药物在RPE的渗透性容易通过实验确定,但在视网膜毛细血管中较难测定。此外,药物的粒径在视网膜毛细血管的渗透性中起着至关重要的作用^[14-15]。

2 常见的眼部纳米药物载体

目前,常见的眼部纳米药物载体主要包括纳米乳剂/微乳剂、树枝状聚合物、胶束、纳米颗粒等,其优势与不足并存(图2),临床上仍没有找到一种较为理想的药物载体。

2.1 纳米乳剂/微乳剂 纳米乳剂(nanoemulsion, NE)和微乳剂(microemulsion, ME)作为新型药物递送载体在眼部疾病治疗中具有潜在价值,两者是由油、水、表面活性剂和助表面活性剂按不同比例组成的两种类型纳米载体^[16]。已有研究表明与纳米乳剂相比,微乳剂的热力学稳定、粒径更小,在制备过程中需要更高的油及表面活性剂占比^[17]。Ikervis®是Santen SAS公司研制的0.1%环孢素阳离子纳米乳剂滴眼液,于2015年在欧洲上市,用于治疗严重角膜炎引起的干眼。这种带正电荷的水油混合物能与带负电荷的眼表黏蛋白相互作用,从而提高药物的黏附性和渗透性。还可以通过增加泪膜脂质层的厚度,减少泪液蒸发,进一步延长药物停留时间^[18]。Hagigit等^[19]制备的反义寡核苷酸(ODN17)纳米乳剂,在早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)小鼠模型中,对视网膜新生血管形成抑制率更高。Kalam等^[20]研究证实以ME为载体制备的加替沙星药物与传统剂型相比,可以延长药物在兔角膜的停留时间、提高生物利用度。Santonocito等^[21]

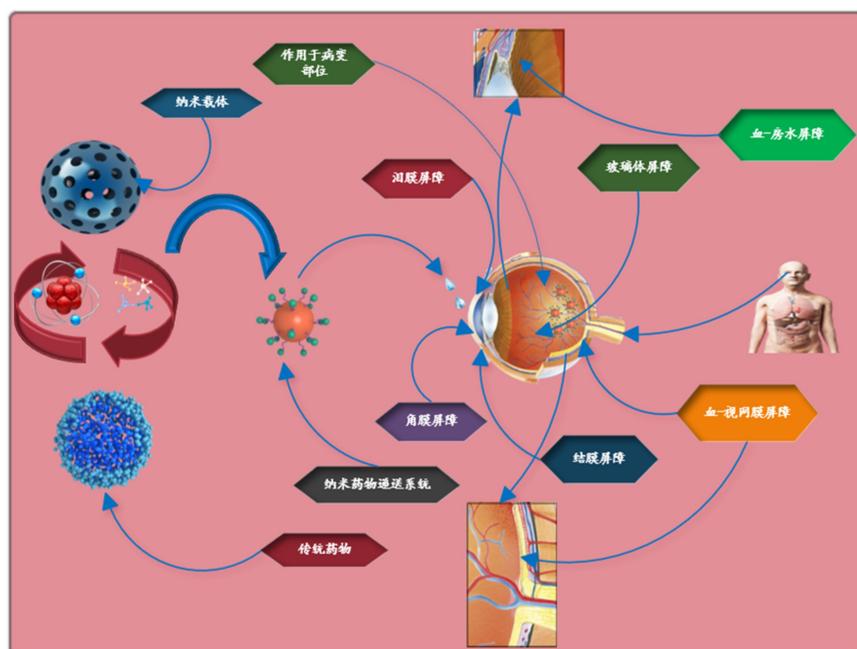


图1 眼部给药屏障及纳米药物载体传递系统。

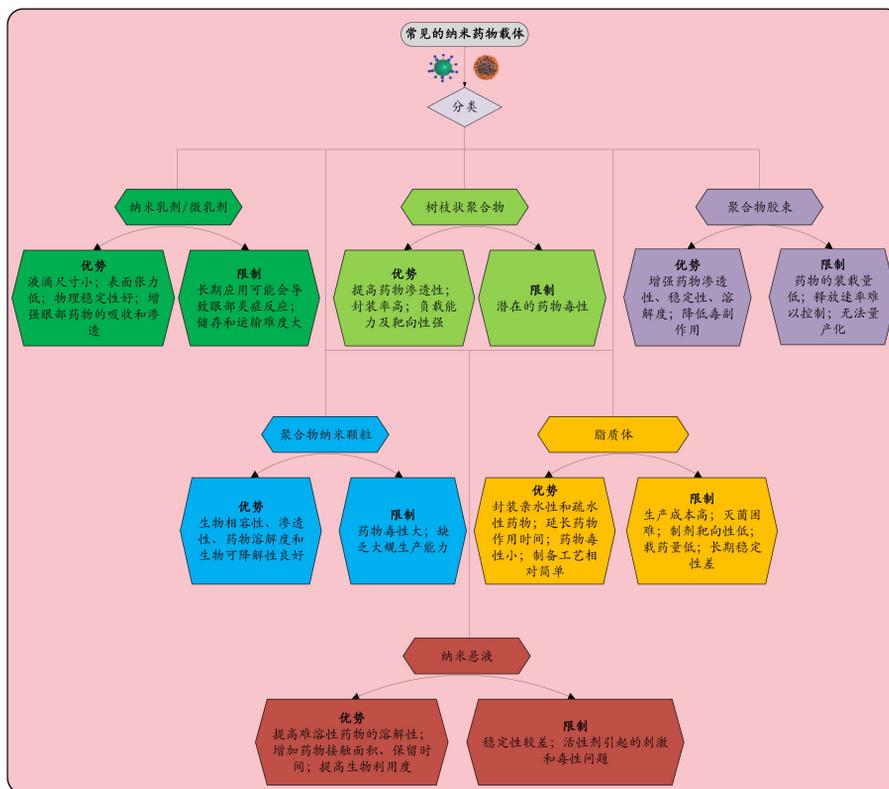


图2 常见纳米药物载体优势及限制。

通过微乳剂能够将甲苯磺酸索拉非尼输送到眼后段,在激光诱导形成的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)小鼠模型中,可以显著减小CNV的病变范围。眼用NE可与泪膜脂质层、角膜上皮细胞和眼表的黏蛋白相互作用,延长药物在眼部的停留时间,进而提高药物利用率^[22]。ME则具备液滴尺寸小、表面张力低、物理稳定性好等优势,可增强眼部药物吸收和渗透,特别是对疏水性药物具有更大的增溶能力^[23]。鉴于上述研究结论,ME/NE理论上能够通过眼表及结膜下注射的方式突破眼部屏障,将药物递送至眼底,具备潜在的应用前景。然而,在研发ME/NE眼用制剂时,应警惕长期使用可能会引起眼部组织的刺激或炎症反应,因此需进一步评估其安全性;并且要实现其商业化应用,还应考虑其制备成本高、储存和运输过程中药物稳定性差等问题。

2.2 树枝状聚合物 树枝状聚合物(dendrimer)是具有高度支化和多个表面官能团的新型聚合物。由于其具有分子结构紧密、高度对称、纳米级尺寸、窄分子量分布等独特的结构优势,使得药物封装效率高、负载能力强;并且通过对其末端官能团的修饰,可以使其与病变部位的细胞表面受体特异性结合,从而加强药物的靶向性。因此,其可作为不同类型眼部药物传递的纳米载体,借助其独特的结构优势克服多种眼部屏障,并增加药物的水溶性、生物利用度^[24]。研究发现树枝状聚合物聚酰胺-胺(polyamidoamine, PAMAM)可以增加硝酸毛果芸香碱和托吡卡胺在眼内的有效滞留时间^[25],还能通过改变角膜屏障来增加葛根素的角膜渗透性^[26]。Yang等^[27]制备了环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸六肽和细胞穿透肽共修饰的PAMAM作为纳米载体,显著提高了药物的渗透性并延长药物在玻璃体腔的滞留时间。Wu等^[28]制备的水溶性5-氨基水杨酸树枝状聚合物(AGFB-ASA),经小鼠腹腔注射后,比5-ASA更有效地预防光诱导的视网膜变性。

然而,目前树枝状聚合物眼用制剂仍处于研究阶段,缺乏足够的人体临床研究数据来证明其长期安全性和潜在的眼部毒性,可能会限制其在临床上的广泛应用^[29]。研究表明高代及表面带正电荷的树枝状聚合物具有较高的细胞毒性,但可以借助表面化学修饰的方式来降低其毒性^[30]。尽管存在这些挑战,但树枝状聚合物优良的材料属性仍使其能成为眼部药物递送系统的潜在选择。

2.3 聚合物胶束 聚合物胶束(polymer micelle, PM)是由两性嵌段聚合物组成,含有疏水核和亲水壳。独特的核-壳结构既可以将药物包载在内部,又能将药物递送至靶向部位。该结构不但能显著改善药物的溶解度、稳定性、渗透性及药物作用时间,而且其缓释作用可在一定程度降低药物的毒性和副作用^[31]。Cequa[®]是Sun Pharma公司研制的含有0.09%环孢素A的纳米胶束制剂,于2018年在美国批准上市,用于治疗干眼症。该制剂较低的临界胶束浓度增加了亲脂性药物的溶解度和稳定性,并且可通过结膜-巩膜途径到达眼后段组织^[32]。研究发现在不同种类动物模型中,由于聚合物胶束可以增加如皮质类固醇^[33-34]、金雀异黄酮^[35]、依维莫司^[36]等疏水性药物的渗透性、舒适性,在眼后段疾病中显示出巨大的治疗潜力。Li等^[37]研究表明玻璃体腔注射聚乙二醇-聚己内酯(PEG-b-PCL)胶束递送达沙替尼,可明显提高药物溶解度、延长药物释放,与单独使用达沙替尼相比,其体外治疗增生性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)效果更好,并且在短期使用时产生的细胞毒性较低。综上所述,PM可通过眼周及眼内注射方式穿透眼前、后段屏障来治疗眼后段疾病。尽管PM制剂作为纳米药物载体具有诸多优势,但由于存在药物装载效率低、控释困难、产能低等技术难题,限制了其在临床中的进一步应用,同时长期用药对眼组织的潜在毒性有待进一步研究^[38]。

2.4 聚合物纳米颗粒 在聚合物纳米颗粒(polymeric

nanoparticles, NPs)中,不同分子量的亲水性或疏水性药物可被包裹、溶解或吸附,并通过聚合物修饰、调控组成成分和控制表面电荷等方式来控制递送药物的载药率和释放^[39-40]。聚合物纳米颗粒中天然聚合物包括壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠和羧甲基纤维素钠等,而合成聚合物种类繁多,包括聚乳酸 (polylactic acid, PLA)、聚乙交酯 (polyglycolic acid, PGA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (polylactic-coglycolic acid, PLGA)等^[41]。纳米颗粒独特的表面性质和吸附作用,使其具有负载多种眼部药物的潜力。以其作为药物载体能以眼表局部给药的方式使药物有效成分穿透多层眼部屏障,并在眼底病灶发挥治疗作用。Mahaling等^[42]制备了具有疏水核和亲水壳的纳米颗粒,将曲安奈德通过滴眼剂递送至视网膜,发现其明显改善大鼠视网膜的结构并减轻了视网膜的炎症反应。Pandit等^[43]通过双重乳化法配制含有贝伐单抗的壳聚糖PLGA纳米颗粒,经结膜下注射到大鼠眼中,结果显示在眼后段组织中的贝伐单抗浓度较高,有望用来治疗眼部新生血管疾病。Jiang等^[44]采用单乳化和蒸发法技术用2-羟丙基- β -环糊精(2-HP- β -CD)制备了PLGA纳米颗粒,可显著提高曲安奈德药物的眼部生物利用度且未发现对兔眼有刺激性。目前,聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)、壳聚糖 (chitosan, CTS)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)等可用作制备黏膜黏附性纳米粒,能增加药物在眼表的停留时间。然而,目前针对NP_s的临床药物研发所面临的困难依然严峻,主要体现在细胞毒性大、缺乏大规模生产技术等^[45]。因此,当前的研究重点是探寻一种能够有效改性NP_s的工艺方法,以降低其毒性并简化生产过程。

2.5 脂质体 脂质体 (liposomes) 的结构类似于细胞膜,是由磷脂和胆固醇组成的球形囊泡。脂质体作为眼部药物递送载体具有诸多优势:(1)可以封装亲水性和疏水性药物,保护药物免受体内降解酶和其他因素的影响,一定程度上能提高药物的稳定性;(2)可以通过调节脂质体的组成和制备工艺,延长药物作用时间并增强药物在角膜的渗透性;(3)由于脂质体能在体内自然降解,故药物毒性较低;(4)脂质体的制备工艺相对简单,可以通过修饰等方法对其进行优化和调整;(5)双层的分子结构赋予了它良好生物降解性和生物相容性^[46-47]。Visudyne[®]是Novartis公司研发的含有维替泊芬的脂质体静脉注射液,于2000年被FDA批准用于治疗年龄相关性黄斑变性引起的脉络膜新生血管形成;Navarro-Partida等^[48]研究发现用脂质体包载具有抗炎、抗血管生成作用的药物曲安奈德,局部外用时可以有效地将药物输送到患者眼后段,可用来治疗视网膜分支静脉阻塞导致的黄斑水肿,但是由于受到脂质体粒径和表面电荷的限制,导致其封装效率差、保留时间短。此后有研究人员制备了一种新制剂,即壳聚糖修饰的曲安奈德脂质体,在脉络膜新生血管大鼠模型中具有更高药物封装效率和眼部生物利用度^[49-50]。由于脂质体组成的可调节性,使其在眼部屏障渗透性上具有较大的提升空间,因此,被认为是一种作为眼表局部给药治疗眼后段疾病的良好载体。然而,其在眼部药物递送中的应用受到了一些限制,如生产成本高昂、灭菌难度大、制剂靶向性不足、载药量有限以及长期稳定性差等问题^[51]。因此,开发一种新型的脂质体制剂以克服材料属性上的不足显得十分必要。

2.6 纳米混悬液 纳米混悬液 (nanosuspensions, NSs)是难

溶性药物颗粒、液滴在适当的表面活性剂或聚合物等稳定剂作用下形成的胶体分散系统。与传统眼部制剂相比,纳米混悬液具备以下优势:(1)可提高难溶性药物的溶解度,将一些难溶于水的药物以纳米颗粒的形式分散在水中,使药物在水中形成较为稳定的体系;(2)增加药物接触面积、保留时间和生物利用度,由于药物被转化为微小的纳米颗粒后可增加药物的接触面积和有效浓度,最终提高药物的生物利用度^[52]。研究发现将地塞米松、氢化可的松、泼尼松龙等药物制备成纳米混悬液用于治疗眼部炎症时,可显著延长药物的吸收,具有更高的药物生物利用率,以此来降低药物的使用频率。Kala公司研制的Inveltys[®] (1%氯替泼诺混悬滴眼液)于2018年获FDA批准上市,用于眼部术后疼痛和炎症治疗。其纳米黏液渗透颗粒 (mucus-penetrating particles, MPP) 药物递送技术,能够有效地克服泪膜屏障,从而增强药物的渗透能力^[53]。OCS-01[®]是Oculis公司研制的地塞米松环糊精聚集体纳米混悬滴眼液,用于治疗糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME)。在Ⅲ期临床试验第1阶段中,DME患者在开始使用OCS-01滴眼液治疗6 wk后,最佳矫正视力改善7.2个字母,视网膜中心凹厚度减少63.6 μm ;其通过增加亲脂性药物的溶解度,延长药物的停留时间,使药物通过眼表到达眼后段,有可能成为治疗DME的新方案^[54-55]。以上研究表明NSs不但可以穿透泪膜屏障,甚至可以负载目标药物突破眼后段屏障治疗眼底相关疾病。尽管纳米混悬液在眼部药物的输送中疗效确切,但在药物临床转化研究中仍面临着较大的挑战,由于NSs的稳定性受到药物成分、制备工艺、储存条件等多种因素的影响,后期需研究出一种合理且高效的维持NSs稳定性的方法;同时在研究过程中应警惕表面活性剂引起的刺激和毒性等问题。

3 纳米药物治疗眼后段疾病的研究进展

眼后段疾病是一类种类繁多、发病机制复杂的眼科常见病,病变可发生在视网膜、脉络膜、视神经等部位。常见的眼后段疾病主要包括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)、PVR、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO)、CNV等^[56]。研究发现眼内新生血管形成是多种眼后段疾病的共同病理改变,是造成不可逆性视力损害的最大成因。目前,炎症和缺氧导致的血管内皮生长因子 (vasoactive endothelial growth factor, VEGF) 水平升高是触发新生血管生成的重要机制,因此,抗炎、抗VEGF药物在眼后段疾病中得到广泛应用^[57-58]。然而已上市的治疗眼后段疾病的药物主要是通过玻璃体腔注射,此方法存在高频次注射、药物半衰期短、代谢消除速率快、不良反应多等问题^[59]。因此,为了克服传统眼部给药系统的局限性、实现药物的持续释放,部分研究^[19-22,26,28,33-37,42-44,49,60,62,64-71]显示纳米制剂的新型药物递送系统可以增强眼部药物向眼后段输送(表1)。但目前有关抗炎、抗VEGF的纳米药物研究绝大部分仍停留在体外和动物实验阶段。Bhatt等^[60]的体外实验结果显示白藜芦醇负载的PLGA纳米颗粒具有较高的药物包载量和稳定性,能有效地抑制RPE的氧化应激和炎症反应,进而减缓新生血管的形成。Uğurlu等^[61]以涂覆壳聚糖的纳米颗粒作为载体递送抗VEGF药物贝伐单抗到兔眼中,结果显示该方式能提高药物的生物利用度。Yavuz等采用微

表 1 纳米药物递送系统临床研究报道

序号	纳米载体	药物/其他	模型	作用效果	参考文献
1	壳聚糖-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒	雷珠单抗	人血管内皮细胞	体外有效抑制血管生成	[64]
2	壳聚糖-透明质酸-纳米粒	贝伐单抗	兔	延长玻璃体内药物的滞留时间	[65]
3	聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒	白藜芦醇	人视网膜色素上皮细胞	抗血管生成	[60]
4	聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒	非诺贝特	CNV 大鼠/ARMD 小鼠	抗炎、抗血管生成	[66]
5	聚合物纳米颗粒	曲安奈德	DR 大鼠	减轻视网膜的炎症反应	[42]
6	壳聚糖-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒	贝伐单抗	DR 大鼠	结膜下注射治疗眼部新生血管疾病	[43]
7	2-羟丙基-β-环糊精-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒	曲安奈德	离体兔角膜	提高药物的眼部生物利用度	[44]
8	聚乙二醇-脂质体鱼精蛋白透明质酸-纳米颗粒	siRNA 序列	CNV 大鼠	减少 CNV 面积	[67]
9	阳离子纳米脂质载体	曲安奈德	离体山羊角膜	延长药物滞留时间	[68]
10	脂质体	贝伐单抗	兔	延长药物在玻璃体中的滞留时间	[69]
11	多元醇-脂质体	西罗莫司	小鼠/大鼠	克服视网膜屏障,将药物输送到眼后段	[70]
12	壳聚糖-脂质体	曲安奈德	CNV 大鼠	增加药物封装率及渗透性	[49]
13	卡波姆-脂质体	环丙沙星	眼内炎兔	提高药物生物利用度	[71]
14	树枝状聚合物聚酰胺-胺	葛根素	离体兔角膜	改变角膜屏障来增加药物渗透性	[26]
15	树枝状聚合物	5-氨基水杨酸	强光照射小鼠	防止视网膜变性	[28]
16	树枝状聚合物聚酰胺-胺	地塞米松	大鼠	延长玻璃体内药物的清除时间,增强药物的渗透性	[62]
17	阳离子纳米乳剂	反义寡核苷酸	ROP 小鼠/角膜新生血管大鼠	抑制角膜、玻璃体新生血管形成	[19]
18	微乳剂	加替沙星	离体山羊角膜/兔	增强药物抗菌作用及渗透性	[20]
19	纳米乳液	利福平	体外研究	增加药物的渗透性和黏膜黏附性	[22]
20	微乳剂 NaMESys	索拉非尼	CNV 小鼠/DR 大鼠	抑制新生血管形成	[21]
21	纳米胶束	地塞米松	离体兔巩膜	增加药物渗透性	[34]
22	聚乙二醇-聚己内酯胶束	达沙替尼	小鼠	提高药物溶解度、延长药物释放	[37]
23	乙二醇-视黄酸-菊粉胶束	皮质类固醇	人/小鼠角膜、视网膜色素上皮细胞	增加药物渗透性	[33]
24	透明质酸-聚合物胶束	金雀异黄酮	体外实验	抑制脐静脉内皮细胞的血管生成	[35]
25	Soluplus-纳米胶束	依维莫司	离体山羊角膜	药物的渗透性增强	[36]

乳法制备的地塞米松-PAMAM 药物制剂,与结膜下注射地塞米松溶液相比,能够增加药物的渗透性并延长玻璃体内药物的清除时间,但在药物研发过程中应警惕感染、青光眼等并发症^[62-63]。由于纳米药物载体的研究受到药物毒性、伦理、经费等诸多因素的限制,致其临床试验推进缓慢,阻碍了纳米药物的研发进程。但伴随着医学界对纳米药物载体的日益重视,这一困境正逐步得到改善。目前,Oculis 公司研发的用于治疗糖尿病性黄斑水肿的地塞米松环糊精聚集体纳米混悬滴眼液已进入 III 期临床试验^[54-55],这一重要进展为改变眼底疾病的临床治疗模式奠定了基础。

综上所述,纳米药物载体的种类繁多,在部分体内外实验中初步显示了其载体递送优势。但仍然面临着药物毒性高、合成及量产困难、生物稳定性差、人体试验难度大等一系列问题。虽然,纳米药物载体的开发难度巨大,但其仍是未来临床通过眼表局部用药途径治疗眼

底疾病的不二选择,其为眼后段疾病的治疗带来了一丝曙光。

4 结论与展望

眼生理屏障使传统药物到达眼后段并发挥治疗作用面临较大困难。纳米制剂新型眼部药物递送系统具备克服眼部屏障、增强药物渗透性、提高药物生物利用度等诸多优势,显示了其在治疗眼后段疾病中的巨大应用潜力。然而,除地塞米松环糊精聚集体纳米混悬滴眼液作为少数成功进入临床试验阶段外,其他纳米制剂的相关研究仍然进展缓慢,这显示从眼表向眼后段递送药物的研发仍然面临着巨大挑战。此外,需更全面、更深入评估纳米制剂的长期安全性、持续有效性、生物相容性等问题。尽管药物研发面临诸多困难,但新型纳米药物递送系统在眼部疾病治疗中的应用前景仍然乐观。

参考文献

[1] Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, et al. Topical and systemic

drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57 (14):2010–2032.

[2] Wu KY, Tan K, Akbar D, et al. A new era in ocular therapeutics: advanced drug delivery systems for uveitis and neuro-ophthalmologic conditions. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7):1952.

[3] Jiang H, Xu ZP. Hyaluronic acid-based nanoparticles to deliver drugs to the ocular posterior segment. *Drug Deliv*, 2023, 30 (1):2204206.

[4] Onugwu AL, Nwagwu CS, Onugwu OS, et al. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases. *J Control Release*, 2023, 354:465–488.

[5] 王昭, 林青, 张小娟, 等. 基于角膜接触镜的眼部长效给药技术研究进展. *国际眼科杂志*, 2022, 22(10):1647–1651.

[6] 李方琴, 闫巧, 王芳, 等. 纳米乳作为眼部给药递送系统的研究进展. *解放军药学学报*, 2023, 36(3):270–276.

[7] Jumelle C, Gholizadeh S, Annabi N, et al. Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops. *J Control Release*, 2020, 321:1–22.

[8] Al-Qaysi ZK, Beadham IG, Schwikkard SL, et al. Sustained release ocular drug delivery systems for glaucoma therapy. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023, 20(7):905–919.

[9] Dave RS, Goostrey TC, Ziolkowska M, et al. Ocular drug delivery to the anterior segment using nanocarriers: a mucoadhesive/mucopenetrative perspective. *J Control Release*, 2021, 336:71–88.

[10] Grassiri B, Zambito Y, Bernkop-Schnürch A. Strategies to prolong the residence time of drug delivery systems on ocular surface. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, 288:102342.

[11] Gugleva V, Andonova V. Recent progress of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as ocular drug delivery platforms. *Pharmaceutics*, 2023, 16(3):474.

[12] Dubald M, Bourgeois S, Andrieu V, et al. Ophthalmic drug delivery systems for antibiotherapy—a review. *Pharmaceutics*, 2018, 10 (1):10.

[13] Kim HM, Woo SJ. Ocular drug delivery to the retina: current innovations and future perspectives. *Pharmaceutics*, 2021, 13(1):108.

[14] Suri R, Beg S, Kohli K. Target strategies for drug delivery bypassing ocular barriers. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 55:101389.

[15] Rodrigues FSC, Campos A, Martins J, et al. Emerging trends in nanomedicine for improving ocular drug delivery: light-responsive nanoparticles, mesoporous silica nanoparticles, and contact lenses. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(12):6587–6597.

[16] Choradiya BR, Patil SB. A comprehensive review on nanoemulsion as an ophthalmic drug delivery system. *J Mol Liq*, 2021, 339:116751.

[17] Üstündağ Okur N, Çağlar EŞ, Sıfaka PI. Novel ocular drug delivery systems; an update on microemulsions. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, 36(6):342–354.

[18] Singh M, Bharadwaj S, Lee KE, et al. Therapeutic nanoemulsions in ophthalmic drug administration: Concept in formulations and characterization techniques for ocular drug delivery. *J Control Release*, 2020, 328:895–916.

[19] Hagigit T, Abdulrazik M, Valamanesh F, et al. Ocular antisense oligonucleotide delivery by cationic nanoemulsion for improved treatment of ocular neovascularization: an in-vivo study in rats and mice. *J Control Release*, 2012, 160(2):225–231.

[20] Kalam MA, Alshamsan A, Aljuffali IA, et al. Delivery of gatifloxacin using microemulsion as vehicle: formulation, evaluation, transcorneal permeation and aqueous humor drug determination. *Drug Deliv*, 2016, 23(3):896–907.

[21] Santonocito M, Zappulla C, Viola S, et al. Assessment of a new nanostructured microemulsion system for ocular delivery of sorafenib to posterior segment of the eye. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4404.

[22] Bazán Henostroza MA, Curo Melo KJ, Nishitani Yukuyama M, et al. Cationic rifampicin nanoemulsion for the treatment of ocular tuberculosis. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2020, 597:124755.

[23] Gautam N, Kesavan K. Development of microemulsions for ocular delivery. *Ther Deliv*, 2017, 8(5):313–330.

[24] Chakraborty M, Banerjee D, Mukherjee S, et al. Exploring the advancement of polymer-based nano-formulations for ocular drug delivery systems: an explicative review. *Polym Bull*, 2023, 80(11):11759–11777.

[25] Rodríguez Villanueva J, Navarro MG, Rodríguez Villanueva L. Dendrimers as a promising tool in ocular therapeutics: Latest advances and perspectives. *Int J Pharm*, 2016, 511(1):359–366.

[26] Yao WJ, Sun KX, Liu Y, et al. Effect of poly(amidoamine) dendrimers on corneal penetration of puerarin. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33 (8):1371–1377.

[27] Yang X, Wang L, Li L, et al. A novel dendrimer-based complex co-modified with cyclic RGD hexapeptide and penetratin for noninvasive targeting and penetration of the ocular posterior segment. *Drug Deliv*, 2019, 26(1):989–1001.

[28] Wu X, Yu G, Luo C, et al. Synthesis and evaluation of a nanoglobular dendrimer 5-aminosalicylic Acid conjugate with a hydrolyzable schiff base spacer for treating retinal degeneration. *ACS Nano*, 2014, 8(1):153–161.

[29] Kambhampati SP, Kannan RM. Dendrimer nanoparticles for ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(2):151–165.

[30] Janaszewska A, Lazniewska J, Trzepiński P, et al. Cytotoxicity of dendrimers. *Biomolecules*, 2019, 9(8):E330.

[31] Mandal A, Bisht R, Rupenthal ID, et al. Polymeric micelles for ocular drug delivery: From structural frameworks to recent preclinical studies. *J Control Release*, 2017, 248:96–116.

[32] 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.

[33] Di Prima G, Saladino S, Bongiovi F, et al. Novel inulin-based mucoadhesive micelles loaded with corticosteroids as potential transcorneal permeation enhancers. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 117:385–399.

[34] Vaishya RD, Gokulgandhi M, Patel S, et al. Novel dexamethasone-loaded nanomicelles for the intermediate and posterior segment uveitis. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(5):1238–1251.

[35] Li C, Chen R, Xu MZ, et al. Hyaluronic acid modified MPEG-b-PAE block copolymer aqueous micelles for efficient ophthalmic drug delivery of hydrophobic genistein. *Drug Deliv*, 2018, 25(1):1258–1265.

[36] Mehra N, Aqil M, Sultana Y. A grafted copolymer-based nanomicelles for topical ocular delivery of everolimus: Formulation, characterization, ex-vivo permeation, in-vitro ocular toxicity, and stability study. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 159:105735.

[37] Li Q, Qian X, Li HY, et al. Safety assessment of polymeric micelles as an ophthalmic drug delivery system for intravitreal administration of dasatinib. *Int J Pharm*, 2021, 596:120226.

[38] Imperiale JC, Acosta GB, Sosnik A. Polymer-based carriers for ophthalmic drug delivery. *J Control Release*, 2018, 285:106–141.

- [39] Khiev D, Mohamed ZA, Vichare R, et al. Emerging nano-formulations and nanomedicines applications for ocular drug delivery. *Nanomaterials*, 2021,11(1):173.
- [40] Ghafoorianfar S, Ghorani-Azam A, Ahmad Mohajeri S, et al. Efficiency of nanoparticles for treatment of ocular infections; Systematic literature review. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020,57:101765.
- [41] 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.
- [42] Mahaling B, Srinivasarao DA, Raghu G, et al. A non-invasive nanoparticle mediated delivery of triamcinolone acetonide ameliorates diabetic retinopathy in rats. *Nanoscale*, 2018,10(35):16485-16498.
- [43] Pandit J, Sultana Y, Aqil M. Chitosan coated nanoparticles for efficient delivery of bevacizumab in the posterior ocular tissues via subconjunctival administration. *Carbohydr Polym*, 2021,267:118217.
- [44] Jiang G, Jia H, Qiu J, et al. PLGA Nanoparticle Platform for Trans-Ocular Barrier to Enhance Drug Delivery; A Comparative Study Based on the Application of Oligosaccharides in the Outer Membrane of Carriers. *Int J Nanomedicine*, 2020,15: 9373-9387.
- [45] Yang C, Yang J, Lu A, et al. Nanoparticles in ocular applications and their potential toxicity. *Front Mol Biosci*, 2022,9:931759.
- [46] Tasharrofi N, Nourozi M, Marzban A. How liposomes pave the way for ocular drug delivery after topical administration. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022,67:103045.
- [47] Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, et al. Liposome; classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*, 2013,8(1):102.
- [48] Navarro-Partida J, Altamirano-Vallejo JC, Lopez-Naranjo EJ, et al. Topical triamcinolone acetonide-loaded liposomes as primary therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion; a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020,36(6):393-403.
- [49] Khalil M, Hashmi U, Riaz R, et al. Chitosan coated liposomes (CCL) containing triamcinolone acetonide for sustained delivery; a potential topical treatment for posterior segment diseases. *Int J Biol Macromol*, 2020,143:483-491.
- [50] Li J, Cheng TJ, Tian Q, et al. A more efficient ocular delivery system of triamcinolone acetonide as eye drop to the posterior segment of the eye. *Drug Deliv*, 2019,26(1):188-198.
- [51] Jacob S, Nair AB, Shah J, et al. Lipid nanoparticles as a promising drug delivery carrier for topical ocular therapy-an overview on recent advances. *Pharmaceutics*, 2022,14(3):533.
- [52] Tsung TH, Chen YH, Lu DW. Updates on biodegradable formulations for ocular drug delivery. *Pharmaceutics*, 2023,15(3):734.
- [53] 周湘颖, 李佳俐, 王亚敏, 等. 新剂型在眼部给药系统的应用进展. *中国新药杂志*, 2020,29(1):55-62.
- [54] Loftsson T, Stefánsson E. Topical dexamethasone delivery to the retina: an aqueous cyclodextrin-based microsuspension. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023,81:104281.
- [55] Loftsson T, Stefánsson E. Aqueous eye drops containing drug/cyclodextrin nanoparticles deliver therapeutic drug concentrations to both anterior and posterior segment. *Acta Ophthalmol*, 2022,100(1):7-25.
- [56] Li Q, Weng J, Wong SN, et al. Nanoparticulate drug delivery to the retina. *Mol Pharm*, 2021,18(2):506-521.
- [57] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016,17(10):611-625.
- [58] Cao YH, Langer R, Ferrara N. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(6): 476-495.
- [59] Kang-Mieler JJ, Rudeen KM, Liu WQ, et al. Advances in ocular drug delivery systems. *Eye*, 2020,34:1371-1379.
- [60] Bhatt P, Fnu G, Bhatia D, et al. Nanodelivery of resveratrol-loaded PLGA nanoparticles for age-related macular degeneration. *AAPS PharmSciTech*, 2020,21(8):291.
- [61] Uğurlu N, Aşık MD, Çakmak HB, et al. Transscleral delivery of bevacizumab-loaded chitosan nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*, 2019,15(4):830-838.
- [62] 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.
- [63] Qiu XY, Hu XF, Qin YZ, et al. Comparison of intravitreal aflibercept and dexamethasone implant in the treatment of macular edema associated with diabetic retinopathy or retinal vein occlusion; a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(9): 1511-1519.
- [64] 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.
- [65] Badiie P, Varshochian R, Rafiee-Tehrani M, et al. Ocular implant containing bevacizumab-loaded chitosan nanoparticles intended for choroidal neovascularization treatment. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(8):2261-2271.
- [66] Qiu F, 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.
- [67] Liu HA, Liu YL, Ma ZZ, et al. A lipid nanoparticle system improves siRNA efficacy in RPE cells and a laser-induced murine CNV model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(7):4789-4794.
- [68] 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.
- [69] Abrishami M, Zarei-Ghanavati S, Soroush D, et al. Preparation, characterization, and *in vivo* evaluation of nanoliposomes-encapsulated bevacizumab (avastin) for intravitreal administration. *Retina*, 2009, 29(5):699-703.
- [70] Suri R, Neupane YR, Mehra N, et al. Sirolimus loaded polyol modified liposomes for the treatment of Posterior Segment Eye Diseases. *Med Hypotheses*, 2020,136:109518.
- [71] Feghhi M, Sharif Makhmalzadeh B, Farrahi F, et al. Anti-microbial effect and *in vivo* ocular delivery of Ciprofloxacin-loaded liposome through rabbit's eye. *Curr Eye Res*, 2020,45(10):1245-1251.