

盐酸特比萘芬纳米乳剂点眼经角膜途径的吸收及分布特征

周天洋 夏慧芸 何继军 刘素素 贺司宇 张俊杰

【摘要】 背景 纳米乳剂 (NEs) 具有稳定性好、毒性及刺激性小、载药量大及大幅度提高药物生物利用度的优点,是目前眼局部给药领域研究和应用最多的纳米给药系统之一,眼局部给药后主要经角膜途径吸收。尽管 NEs 具有很多物理化学和生理学优点,但其吸收分布受到角膜各层组织结构的影响。目的 观察角膜上皮和基质对眼用盐酸特比萘芬纳米乳剂 (TH-NEs) 经角膜途径吸收及分布的影响。方法 自乳化法制备 TH-NEs,光散射粒度分析仪测定纳米乳滴的粒径及 Zeta 电位,高效液相色谱法 (HPLC) 观察 TH-NEs 的体外释放特征。取新西兰白兔 60 只,按照随机数字表法分为完整角膜组和去角膜上皮组,每组 30 只,其中去角膜上皮组左眼去除角膜上皮;2 个组实验兔随机平均分配于 5 个时间点,均以左眼为实验眼。TH-NEs 点实验眼,分别于给药后 15、30、60、120 及 240 min 处死动物,剖取角膜组织,HPLC 法测定角膜组织中 TH 质量分数。以荧光素二乙酸酯 (FDA) 对 TH-NEs 进行荧光标记,取 4 只 C57BL/6 小鼠,任意取其中 2 只小鼠麻醉后去除左眼角膜上皮,均以左眼为实验眼,荧光标记 TH-NEs 点眼,双光子激光扫描共焦显微镜观察给药后 30 min 及 60 min 角膜中荧光标记 TH-NEs 的分布情况。结果 TH-NEs 中乳滴的平均粒径为 51.37 nm,Zeta 电位为 -0.2327 mV;加药后 12 h,药物的累积释放量为 0.482%;兔眼完整角膜和去上皮角膜中药物质量分数的达峰时间均为 15 min,药物的峰质量分数分别为 $(17.85 \pm 2.79) \mu\text{g/g}$ 和 $(4.40 \pm 1.75) \mu\text{g/g}$ 。给药后 15、30、60 和 120 min,完整角膜中药物的平均质量分数均显著高于去上皮角膜,差异均有统计学意义 ($t=9.998, 8.658, 6.903, 7.576$, 均 $P=0.000$)。给药后 30 min 和 60 min,小鼠完整角膜中荧光标记 TH-NEs 均分布于角膜上皮,且角膜上皮表层荧光强度明显高于角膜上皮深层,而在去上皮角膜和完整角膜中,角膜基质内均未检测到 FDA 荧光。结论 TH-NEs 点眼后,角膜上皮是 TH-NEs 经角膜途径吸收和分布的主要部位,而角膜基质层是 TH-NEs 向眼内扩散的主要屏障。角膜基质层可能是通过尺寸排阻作用阻碍 TH-NEs 的渗透。

【关键词】 盐酸特比萘芬; 纳米乳剂; 角膜上皮; 角膜基质; 组织分布

Absorption and distribution characteristics of terbinafine hydrochloride nanoemulsions in cornea after instillation Zhou Tianyang, Xia Huiyun, He Jijun, Liu Susu, He Siyu, Zhang Junjie. Henan Eye Institute, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhang Junjie, Email: zhangjj66@126.com

[Abstract] **Background** Nanoemulsions (NEs) is one of the most popular ophthalmic colloidal drug delivery system due to its long-term stability, low toxicity and irritancy, considerable capacity for solubilization of lipophilic drug molecules and great potential in bioavailability improvement. The cornea pathway is the main route of intraocular absorption after topical use of NEs. Though NEs possess numerous physiological and physicochemical advantages, the use of NEs cannot always obtain satisfactory results. **Objective** This study was to investigate the impacts of epithelium and stroma on the corneal permeation of topical ophthalmic terbinafine hydrochloride nanoemulsions (TH-NEs). **Methods** TH-NEs was prepared by the self-emulsification method. The size and Zeta potential of the oil droplets in the formulation were analyzed using a dynamic light-scattering particle size analyzer. The high performance liquid chromatography (HPLC) was used for the *in vitro* release study. Sixty New Zealand

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.010

基金项目:国家自然科学基金项目(U1404832)

作者单位:450003 郑州,河南省眼科研究所 河南省立眼科医院

通信作者:张俊杰,Email:zhangjj66@126.com

albino rabbits were randomly divided into intact cornea group and cornea epithelium debrided group. The cornea epithelium of the left eyes was debrided in the cornea epithelium debrided group. The TH-NEs were instilled into the lower conjunctival sac of left eyes. Six rabbits were executed from each group 15, 30, 60, 120 and 240 minutes after dosing, respectively. The corneas were collected and analyzed by HPLC. The fluorescein diacetate (FDA) was used to label the TH-NEs. Two C57BL/6 mice with left cornea epithelium debrided and 2 normal mice were used for the fluorescence tracing study. The fluorescence distribution of FDA labeled TH-NEs was observed by a two-photon laser confocal scanning microscope 30 minutes and 60 minutes after single instillation.

Results The average size and Zeta potential of the oil droplets were 51.37 nm and -0.2327 mV respectively, and 0.482% of encapsulated drugs was released from the TH-NEs after 12 hours. The peak concentrations of TH in the intact cornea and epithelium debrided cornea were $(17.85 \pm 2.79) \mu\text{g/g}$ and $(4.40 \pm 1.75) \mu\text{g/g}$ respectively, which occurred 15 minutes post-dose. The drug concentrations in the intact cornea were significantly higher than that in the debrided cornea 15, 30, 60 and 120 minutes after dosing, with significant differences between them ($t = 9.998, 8.658, 6.903, 7.576$; all at $P = 0.000$). The fluorescence was observed in the cornea epithelium when the cornea was intact. The fluorescence intensity in the superior layer of corneal epithelium was obviously higher than that in the deep layers of corneal epithelium 30 minutes and 60 minutes after dosing. No fluorescence was observed in the cornea stroma of both eyes.

Conclusions The cornea epithelium is the main of absorption and distribution position of TH-NEs. The cornea stroma is the dominating permeation barrier for the intraocular transportation of the TH-NEs. The cornea stroma may stop the permeation of TH-NEs by molecular exclusion mechanism.

[Key words] Terbinafine hydrochloride; Nanoemulsions; Corneal epithelium; Corneal stroma; Tissue distribution

目前,治疗眼前节疾病的药物大部分采用传统的眼表给药方式,滴眼剂是较常用的剂型,然而由于眼部解剖结构的特殊性和各种生理屏障的存在,滴眼剂的生物利用度很低^[1-3]。纳米给药系统的开发和应用为眼部给药系统的研究带来了革命性的影响^[4-5],包括纳米乳剂(nanoemulsions, NEs)及纳米粒(nanoparticles, NPs)等在内的纳米给药系统不仅可以提高药物的生物利用度,还可以减少药物的全身吸收、局部刺激性和不良反应。NEs 还具有对亲脂性药物增溶作用强、热力学稳定性好和铺展性好等优点,具有较好的应用前景^[5-6]。抗真菌药物盐酸特比萘芬(terbinafine hydrochloride, TH)亲脂性强,需制备成油剂后点眼给药,而油剂对眼表的刺激性较强,吸收差且不规律,大大限制了 TH 在眼部临床治疗中的应用。将 TH 制成 NEs(TH-NEs)可显著降低其眼部的刺激性,但同时也发现,与油剂相比,TH-NEs 并不能大幅增加眼内 TH 的浓度^[7],将 TH 制备成 NPs(TH-NPs)同样也未能显著改善 TH 的眼内吸收情况^[8],故推测 TH-NEs 不能有效地透过角膜。在角膜抗真菌治疗过程中,将抗真菌药物输送至真菌感染部位是治疗的关键。真菌的感染部位多位于角膜基质内,抗真菌药物在角膜基质中的吸收分布对最终疗效的影响较大,而目前关于 TH-NEs 在角膜中的分布情况鲜见报道。本研究旨在揭示 TH-NEs 在角膜中的吸收和分布特征,观察角膜上皮层和基质层对 TH-NEs 吸收和分布的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 普通级健康雄性新西兰白兔 60 只(新乡华兰生物工程有限责任公司),体质量 2.2 ~ 2.6 kg。SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 4 只(北京维通利华实验动物技术有限公司),10 ~ 12 周龄,体质量 27 ~ 28 g。动物饲养于 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$, 12 h 暗/12 h 明循环光照环境中,自由进食饮水。实验前经裂隙灯显微镜检查,角膜结构均无异常。本研究动物实验经郑州大学生命科学伦理审查委员会和河南省立眼科医院生命科学伦理审查委员会批准实施。

1.1.2 主要试剂及仪器 TH(山东铂源药业有限公司);蓖麻油(湖北科田药业有限公司);甘油(南昌白云药业有限公司);Kolliphor® HS 15(德国巴斯夫公司);荧光素二乙酸酯(fluorescein diacetate, FDA)(美国 Amresco 公司)。Nano ZS-90 型纳米粒度仪(英国马尔文公司);2695 型高效液相色谱分析(high performance liquid chromatography, HPLC)系统(美国 Waters 公司);MiniSpinPlus 小型高速离心机(德国艾本德公司);LSM 780 NLO 型双光子激光扫描共焦显微镜(德国 Carl Zeiss 公司)。

1.2 方法

1.2.1 TH-NEs 的制备 取清洁干燥烧杯,加入甘油 2.0 g、蓖麻油 1.0 g 和 TH 0.2 g,搅拌均匀,加热至约

60 ℃, 搅拌使药物完全溶解, 加入 2.5 g HS 15, 搅拌均匀, 放冷至室温, 搅拌下加入约 80 ℃ 的热水 95 ml, 充分搅拌至微蓝色澄清溶液, 放冷, 质量分数 1% NaOH 调节 pH 至 7.0, 超滤 3~5 次, 除去游离的药物, 一次性 220 μm 无菌滤膜过滤即得 TH-NEs。纳米粒度仪测定 TH-NEs 乳滴的粒径及 Zeta 电位。另平行制备含有 FDA 1 mg 的 TH-NEs, 得荧光标记 TH-NEs, 记作 FDA-NEs。

1.2.2 TH-NEs 的体外释放实验 取透析袋(截留相对分子质量为 14 000) 6 个, 分别加入空白释放液(pH 7.4 磷酸盐缓冲液) 2 ml, 两端封口, 置于 183 ml 释放液中, 水平摇床(34 ℃, 150 r/min) 平衡 30 min。加 TH-NEs 5 ml 至透析袋中, 并开始计时, 分别于 0.5、1、2、4、8、12 h 取出 1 个透析袋, 生理盐水冲淋, 蘸干, 抽取透析袋内液体, -70 ℃ 冰箱保存备用。测定时取样品 100 μl, 加甲醇 200 μl, 涡旋振荡 1 min, 离心半径 5.64 cm, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清进行 HPLC 分析(色谱柱: Waters X-Bridge C₁₈, 3.5 mm, 3.0 mm×150.0 mm; 检测波长: 283 nm; 流动相: 甲醇: 水 = 92:8; 流速: 0.7 ml/min; 柱温: 40 ℃; 进样量: 20 μl)。

1.2.3 TH-NEs 在兔眼中的药代动力学实验 取新西兰白兔 60 只, 按照随机数字表法分为完整角膜组和去角膜上皮组, 每组 30 只。2 个组实验兔均取左眼为实验眼, 右眼不作处理。去角膜上皮组动物于给药前 2 h 以质量分数 0.5% 盐酸丁卡因滴眼液点左眼行局部麻醉, 用蘸有体积分数 50% 乙醇的圆形滤纸片(直径 12 mm) 贴敷于兔眼角膜约 60 s, 取出滤纸片, 以手术刀背刮去变性的上皮。2 个组动物于给药前分别随机分配于 5 个时间点, 每组每个时间点 6 只实验兔 6 只眼。实验眼用 TH-NEs 连续点眼 4 次, 每次 50 μl, 每次间隔 5 min, 并于末次给药后 15、30、60、120 及 240 min 用生理盐水冲眼, 注射过量戊巴比妥钠溶液处死动物, 剖取角膜, 称量, -70 ℃ 冷冻保存备用。测定时取出角膜放至室温, 置玻璃试管中, 剪碎至 2 mm 大小, 加入甲醇 0.4 ml, 密封, 4~8 ℃ 浸泡过夜, 涡旋振荡 30 s, 取 150 μl 置于 1.5 ml EP 管中, 12 000 r/min 离心 10 min,

取上清进行 HPLC 分析。

1.2.4 双光子激光扫描共焦显微镜检测 FDA-NEs 在小鼠角膜中的分布 取 C57BL/6 小鼠 4 只, 腹腔内注射戊巴比妥钠溶液进行麻醉, 任意取 2 只, 给药前 30 min 以手术刀片刮去左眼角膜上皮, 所有小鼠均以左眼作为实验眼, 右眼不作处理。FDA-NEs 5 μl 点实验眼 1 次, 置于暗室, 分别于给药后 30 min 及 60 min 后充分冲洗, 置双光子激光扫描共焦显微镜下进行活体荧光观察。双光子成像采用 320(相差, 孔径 1.0) 水镜。图像信号由 11% 光密度 720 nm 波长红外线激发, 然后由 2 个带滤光器的反射光 NDD(R2: LP490-SP485, R1: mirror BP 500-550) 探测器完成。Pinhole 设置到最大值, 样品采用 2 μm/层的步进值逐层进行 Z 轴扫描, 产生从角膜上皮外侧到内皮内侧的 3D 数据。按照 8 bit 512×512 像素保存图像。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件(序列号: 6034524388, 美国 SPSS 公司) 进行统计分析。本研究检测指标的数据资料经 W 检验证实呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 经 Levene 检验方差齐(均 $P > 0.05$)。去角膜上皮组与完整角膜组间兔眼角膜中药物质量分数差异比较采用独立样本 *t* 检验。采用双尾检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TH-NEs 的粒径及 Zeta 电位

TH-NEs 中乳滴的平均粒径为 51.37 nm, 粒径分布范围为 20~80 nm, 呈正态分布且分布较窄(图 1)。TH-NEs 乳滴平均 Zeta 电位为 -0.232 7 mV, 接近电中性(图 2)。

2.2 TH-NEs 的体外释放特征

TH-NEs 没有明显的突释效应, 加药后 30 min 的药物释放量为 0.079%, 加药后 1、2、4、8、12 h 药物呈缓慢均匀释放状态, 加药后 12 h 药物的累计释放量为 0.482%(图 3)。

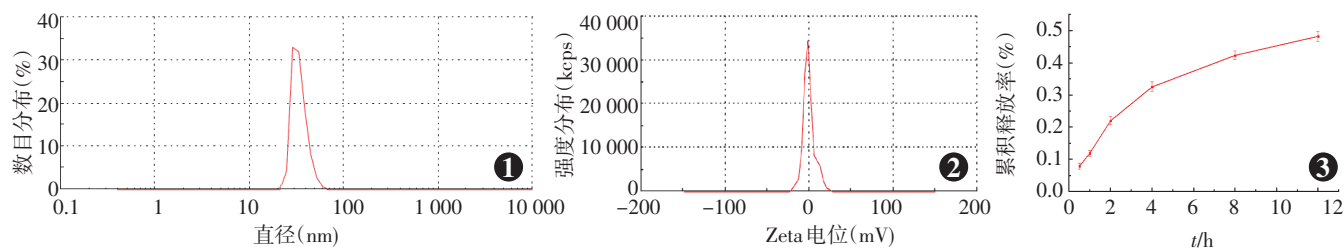


图 1 TH-NEs 的粒径 TH-NEs 中乳滴的平均粒径为 51.37 nm, 粒径分布范围为 20~80 nm, 呈正态分布 图 2 TH-NEs 的 Zeta 电位 TH-NEs 中乳滴平均 Zeta 电位为 -0.232 7 mV, 接近电中性 图 3 TH-NEs 的体外释放曲线 加药后 1、2、4、8、12 h 药物呈缓慢均匀释放状态

2.3 TH-NEs 的兔眼药代动力学特征

完整角膜组和去角膜上皮组在兔角膜中药物的达峰时间均为 15 min, 2 个组角膜中的药物峰质量分数分别为 $(17.85 \pm 2.79) \mu\text{g/g}$ 和 $(4.40 \pm 1.75) \mu\text{g/g}$, 完整角膜组的药物峰质量分数约为去角膜上皮组的 4 倍。给药后 15、30、60、120 min 完整角膜组兔眼角膜中药物质量分数均显著高于去角膜上皮组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$) (图 4, 表 1)。

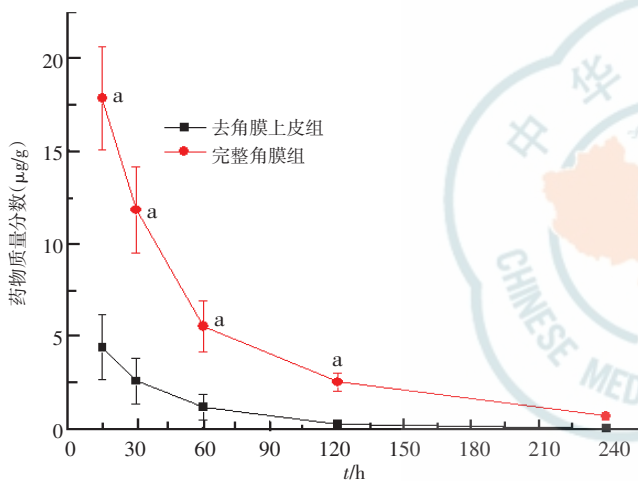


图 4 TH-NEs 点眼后兔眼角膜中 TH 的质量分数-时间曲线 给药后 15、30、60、120 min 完整角膜组兔眼角膜中药物质量分数均显著高于去角膜上皮组 与各自时间点去角膜上皮组比较, $^a P < 0.01$ (独立样本 t 检验)

表 1 各组实验兔给药后各时间点角膜组织中药物质量分数的比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/g}$)

组别	样本量	给药后各时间点角膜中药物质量分数				
		15 min	30 min	60 min	120 min	240 min
完整角膜组	6	17.85 ± 2.79	11.83 ± 2.32	5.52 ± 1.39	2.51 ± 1.39	0.67 ± 0.21
去角膜上皮组	6	4.40 ± 1.75	2.57 ± 1.21	1.16 ± 0.68	0.24 ± 0.12	-
t		9.998	8.658	6.903	7.576	
P		0.000	0.000	0.000	0.000	

注: -: 未检测到 (独立样本 t 检验)

2.4 FDA-NEs 在小鼠角膜中的分布特征

FDA-NEs 点眼后 30 min, 完整角膜组 FDA 荧光主要分布于角膜上皮层, 且角膜上皮表层的荧光强度明显强于角膜上皮深层, 角膜基质内未检测到 FDA 荧光; 给药后 60 min, 角膜上皮层中 FDA 荧光强度增加,

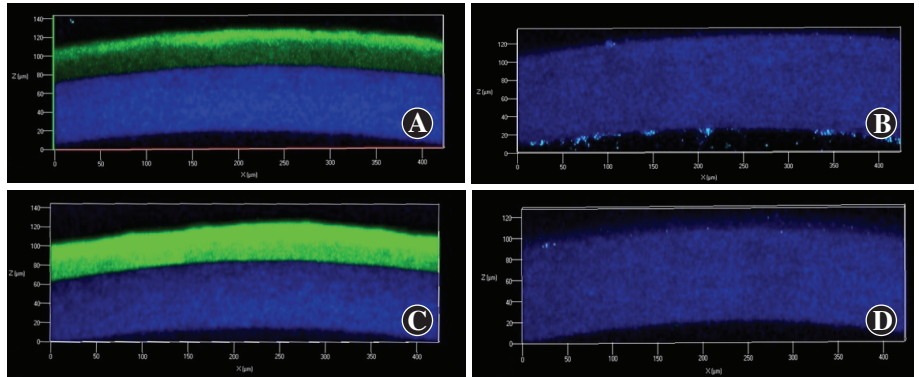


图 5 双光子激光共焦扫描显微镜检测 FDA-NEs 在小鼠角膜中的分布 A: 给药后 30 min, 上皮完整的角膜中 FDA-NEs (绿色荧光) 主要分布于角膜上皮层, 角膜上皮表层的荧光强度明显强于角膜上皮深层, 角膜基质内未检测到绿色荧光 B: 给药后 30 min, 去上皮角膜中未检测到绿色荧光 C: 给药后 60 min, 上皮完整的角膜中角膜上皮层的绿色荧光强度增加, 角膜上皮表层的荧光强度强于角膜上皮深层, 角膜基质内未检测到绿色荧光 D: 给药后 60 min, 去上皮角膜中未检测到绿色荧光

角膜上皮表层的荧光强度仍强于角膜上皮深层, 角膜基质内未检测到 FDA 荧光。去角膜上皮组给药后 30 min 和 60 min 均未检测到 FDA 荧光 (图 5)。

3 讨论

角膜上皮的表层细胞排列紧密, 细胞间存在紧密连接, NEs 很难通过细胞间隙扩散的方式向角膜深部渗透, 其主要通过角膜上皮细胞吸收性内吞作用进入角膜上皮^[9-11]。NEs 均具有生物黏附和促进细胞内吞的特性^[6,12], 因此 NEs 眼内吸收效果不理想, 原因可能是其仅促进了 TH 在角膜上皮层的吸收^[7,13-14]。本研究结果显示, 兔眼去除角膜上皮后, 角膜对药物的吸收急剧下降, 峰质量分数仅为完整角膜的 1/4。小鼠角膜中的 FDA-NEs 绝大部分都被局限在了角膜上皮层, 而且更倾向于分布在上皮层的表层, 随着向角膜渗透的加深, 其分布逐渐减少。角膜上皮细胞通过内吞和外排作用进行的跨细胞转运途径可能是将 NEs 传递至深层角膜上皮细胞的主要机制^[11,15]。本研究结果还显示, FDA-NEs 几乎无法进入无上皮覆盖的小鼠角膜基质, 也无法在透过角膜上皮后继续向角膜基质深部扩散。与角膜上皮相比, 角膜基质对 TH-NEs 的屏障作用更为强大, 这可能与角膜基质内部的片层结构有关。角膜基质由数百层紧密排列的片层结构组成, 每一层都由相互交错排列的胶原纤维和蛋白聚糖以及分散于其中的基质细胞构成, 形成致密的网状结构。这些紧密堆叠的网状结构具有很强的亲水性, 并具有类似于分子筛的功能, 这些筛孔的直径可能只有 20 ~ 40 nm, 其对亲脂性药物和体积过大的粒子或大分子有很强的阻滞作用^[16-19]。本研究中制备的 TH-NEs 接近电中性, 而且释药缓慢, 可以排除因为静电反应和药物

渗漏对实验结果的影响,但 TH-NEs 的粒径为 51.73 nm,远远超过了角膜基质多重网状结构的筛孔直径,可能是 TH-NEs 无法进入角膜基质的主要原因。角膜基质的尺寸排阻作用是角膜屏障作用的一个重要机制,而对于抗真菌制剂来讲,药物的主要靶点在角膜基质层,因此对无法有效地向角膜基质内部扩散的 TH-NEs 来讲,可能会严重影响其抗真菌治疗的效果。

综上所述,角膜上皮是 TH-NEs 的主要吸收和分布部位,而角膜基质层则是阻碍局部应用 TH-NEs 向眼内扩散的主要屏障,无论角膜上皮是否完整,TH-NEs 都无法在基质中进行有效渗透。

参考文献

- [1] Diebold Y, Calonge M. Applications of nanoparticles in ophthalmology[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(6): 596-609. doi:10.1016/j.preteyeres.2010.08.002.
- [2] Barar J, Javadzadeh AR, Omid Y. Ocular novel drug delivery: impacts of membranes and barriers[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5(5): 567-581. doi:10.1517/17425247.5.5.567.
- [3] Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, et al. Ocular drug delivery[J]. *AAPS J*, 2010, 12(3): 348-360. doi:10.1208/s12248-010-9183-3.
- [4] Sahoo SK, Dilnawaz F, Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(3-4): 144-151. doi:10.1016/j.drudis.2007.10.021.
- [5] Cholkar K, Patel SP, Vadlapudi AD, et al. Novel strategies for anterior segment ocular drug delivery[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(2): 106-123. doi:10.1089/jop.2012.0200.
- [6] Tamilvanan S. Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems[J]. *Prog Lipid Res*, 2004, 43(6): 489-533. doi:10.1016/j.plipres.2004.09.001.
- [7] Tayel SA, El-Nabarawi MA, Tadros MI, et al. Promising ion-sensitive in situ ocular nanoemulsion gels of terbinafine hydrochloride: design, in vitro characterization and in vivo estimation of the ocular irritation and drug pharmacokinetics in the aqueous humor of rabbits[J]. *Int J Pharm*, 2013, 443(1-2): 293-305. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.04.043.
- [8] Tayel SA, El-Nabarawi MA, Tadros MI, et al. Positively charged polymeric nanoparticle reservoirs of terbinafine hydrochloride: preclinical implications for controlled drug delivery in the aqueous humor of rabbits[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(2): 782-793. doi:10.1208/s12249-013-9964-y.
- [9] Hämläinen KM, Kananen K, Auriola S, et al. Characterization of paracellular and aqueous penetration routes in cornea, conjunctiva, and sclera[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38(3): 627-634.
- [10] Wadhwa S, Paliwal R, Paliwal SR, et al. Nanocarriers in ocular drug delivery: an update review[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(23): 2724-2750. doi:10.2174/138161209788923886.
- [11] Pleyer U, Grammer J, Kosmidis P, et al. Analysis of interactions between the corneal epithelium and liposomes: qualitative and quantitative fluorescence studies of a corneal epithelial cell line[J]. *Surv Ophthalmol*, 1995, 39 Suppl 1: S3-16.
- [12] Hegde RR, Verma A, Ghosh A. Microemulsion: new insights into the ocular drug delivery[J/OL]. *ISRN Pharm*, 2013, 2013: 826798 [2015-07-26]. <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/826798>. doi:10.1155/2013/826798.
- [13] Zimmer A, Kreuter J, Robinson JR. Studies on the transport pathway of PBCA nanoparticles in ocular tissues[J]. *J Microencapsul*, 1991, 8(4): 497-504.
- [14] De Campos AM, Sánchez A, Gref R, et al. The effect of a PEG versus a chitosan coating on the interaction of drug colloidal carriers with the ocular mucosa[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 20(1): 73-81. doi:10.1016/S0928-0987(03)00178-7.
- [15] Lu Y, Park K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs[J]. *Int J Pharm*, 2013, 453(1): 198-214. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.08.042.
- [16] Müller LJ, Pels E, Schurmans LR, et al. A new three-dimensional model of the organization of proteoglycans and collagen fibrils in the human corneal stroma[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(3): 493-501.
- [17] Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(3): 503-512.
- [18] Jain D, Carvalho E, Banerjee R. Biodegradable hybrid polymeric membranes for ocular drug delivery[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(4): 1370-1379. doi:10.1016/j.actbio.2009.11.001.
- [19] Lieleg O, Ribbeck K. Biological hydrogels as selective diffusion barriers[J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(9): 543-551. doi:10.1016/j.tcb.2011.06.002.

(收稿日期:2015-08-08)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

读者·作者·编者

常用英文缩略语名词解释

ILCs: 先天淋巴样细胞 (innate lymphoid cells)
 LCs: 朗格汉斯细胞 (Langerhans cells)
 EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
 MSCs: 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells)
 APCs: 抗原递呈细胞 (antigen presenting cells)
 Th17: 辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17)
 IL-17: 白细胞介素-17 (interleukin-17)
 TON: 外伤性视神经病变 (traumatic optic neuropathy)
 AhR: 芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor)
 TLR2: Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2)
 Tregs: 调节性 T 细胞 (regulatory T cells)

CCR7: 趋化因子受体 7 (chemokine receptor 7)
 imDCs: 未成熟树突状细胞 (immature dendritic cells)
 IMH: 特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole)
 PCV: 息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy)
 Gal-3: 半乳糖凝集素-3 (galectin-3)
 CSC: 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (central serous chorioretinopathy)
 NEs: 纳米乳剂 (nanoemulsions)
 AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
 RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)

(本刊编辑部)