

光响应的药物递送系统在眼科领域中的应用研究进展

林学琪 综述 徐雯 审校

浙江大学医学院附属第二医院眼科中心, 杭州 310009

林学琪现在复旦大学附属中山医院眼科, 上海 200030

通信作者: 徐雯, Email: xuwen2003@zju.edu.cn

【摘要】 刺激响应的药物递送系统可在外源性或内源性刺激下, 在病变部位准确释放药物。光相较于其他刺激, 具有非侵入性和时空特异性, 且可以通过调整波长、功率以及照射时间等参数精确控制药物释放, 受到了广泛的关注。眼球作为透明的光学系统, 在光响应的药物递送系统应用方面具有独特的优势。本文综述了近十年来光响应的药物递送系统在眼科领域的应用研究进展, 涵盖紫外光、可见光以及红外光在眼部的穿透深度、光能量和光毒性, 眼部应用中光波段的选择, 并综述了基于光裂解、光致异构化、光二聚化及光热转化的药物递送系统中的光敏基团和其发挥作用的机制。此外, 本文还讨论了使用光响应的药物递送系统进行角膜药物渗透、眼后节药物输送以及治疗后发性白内障、脉络膜新生血管、眼内炎、难治性角膜炎等疾病的进展。虽然光响应的药物递送系统在眼科应用方面具有独特的优势, 但是在未来的研究中需要进一步考虑光毒性、光热损伤、光敏基团的生物安全性以及光照频率、光照时间等安全性问题。

【关键词】 药物递送系统; 眼部给药; 光响应; 纳米载体; 光化学反应

基金项目: 国家重点研发计划 (2020YFE0204400); 国家自然科学基金 (82271042、52203191); 浙江省重点研发计划 (2023C03090)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210408-00238

Research progress of light-responsive drug delivery systems in ocular application

Lin Xueqi, Xu Wen

Eye Center, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

Lin Xueqi now works at the Department of Ophthalmology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Xu Wen, Email: xuwen2003@zju.edu.cn

[Abstract] Stimuli-responsive drug delivery systems can precisely release drugs at the lesion site under exogenous or endogenous stimuli. Compared to other stimuli, light is non-invasive and offers spatiotemporal specificity. It can precisely control drug release by adjusting parameters such as wavelength, power and irradiation time, which has attracted widespread attention. The eyeball, as a transparent optical system, offers unique advantages for light-responsive drug delivery systems. This paper reviews the research progress in the application of light-responsive drug delivery systems in ophthalmology in the last decade. It covers aspects such as the penetration depth, light energy, and phototoxicity of ultraviolet, visible, and infrared light in the eye, the selection of light wavelengths for ocular applications, and summarizes photosensitive groups and their mechanisms of action in drug delivery systems based on photolysis, photoisomerization, photodimerization, and photothermal conversion. In addition, it discusses advances in the use of light-responsive drug delivery systems for corneal drug penetration, posterior segment drug delivery, and the treatment of diseases such as posterior capsular opacification, choroidal neovascularization, endophthalmitis, and refractory keratitis. While light-responsive drug delivery systems hold unique advantages for ophthalmic applications, future research must address issues related to phototoxicity, photothermal damage, biosafety of photosensitive groups, and safety concerns such as illumination frequency and duration.

[Key words] Drug delivery systems; Ophthalmic administration; Photoresponse; Nanocarrier; Photochemical reaction

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2020YFE0204400); National Natural Science Foundation of China (82271042, 52203191); Zhejiang Province Key Research and Development

Program (2023C03090)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20210408-00238

刺激响应的递送方式作为一种充满前景的递送策略,在外源性或内源性刺激下,能实现药物的时空特异性释放,可以在减少对正常部位的毒副作用的同时提升治疗效果^[1-4]。在各种刺激中,光作为一种清洁的刺激源,由于其具有非侵入性和时空特异性,且可以通过调整波长、功率以及照射时间等参数精确控制药物释放,受到了广泛的关注^[4-7]。此外,随着激光技术在眼科领域的快速发展,它已广泛应用于近视、散光矫正、后发性白内障及脉络膜新生血管治疗等方面^[7]。目前,人们已开发出基于光化学触发释放、光异构化和光热释放等光响应药物递送系统,以实现响应特定波长照明的药物精确可控释放。许多基于光响应的药物递送系统已在体外验证中展现出显著成效,并且部分系统已在临床前体内实验中取得了充满希望的结果^[8]。眼科已开发出基于光响应的脂质体制剂 Visudyne® (Verteporfin) 来治疗年龄相关性黄斑变性^[9]。

1 眼部光响应药物递送系统的光源选择

眼是透明的光学器官,加上激光技术在眼科的广泛运用,使得光响应的药物递送系统在眼部的应用相对于全身其他部位来说具有着独特的优势和前景^[10]。光响应药物递送系统的光源根据波长可以分为 3 类:100~400 nm 的紫外光 (ultraviolet ray, UV), 400~700 nm 的可见光,以及 700~10 000 nm 的红外光 (infra-red, IR)^[11-12]。国际照明委员会在紫外光辐射波段内进一步定义了 UV-C (100~280 nm)、UV-B (280~315 nm) 和 UV-A (315~400 nm) 3 个子波段,而在红外波段进一步定义了 IR-A (700~1 400 nm)、IR-B (1 400~3 000 nm) 和 IR-C (3 000~10 000 nm)。不同波长的光具有不同的穿透性能。UV-B 和 UV-C 无法穿透整个角膜,因此它们无法用于眼后节组织如玻璃体和视网膜的药物递送^[13]。成年人中,仅有少量波长在 315~400 nm 的 UV-A 可穿透眼前节的屈光介质到达视网膜^[12]。此外,超过 1 400 nm 的 IR-B 和 IR-C 容易被水分子吸收,难以穿过眼前部。因此,一般只有 UV-A 的较长波段、可见光和 IR-A 能够穿透眼部的屈光介质,用作眼部光响应药物递送系统的光源 (图 1)。

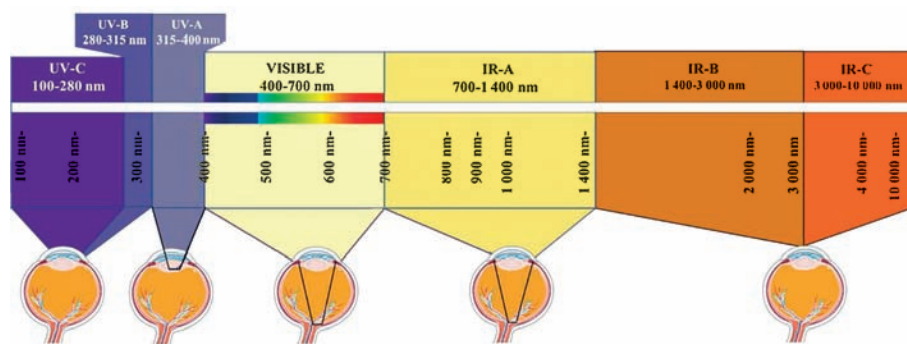


图 1 不同波长的光在眼内的穿透范围 UV: 紫外光; IR: 红外光

光源的选择是开发光响应药物递送系统的重要参数。通常,较短波长的光具有更高的能量,如紫外线可促进多种化学键断裂和异构化^[1,4]。同时,紫外线也具有更强的光毒性以及更高的组织吸收和散射能力,对生物大分子具有较强的破坏作用^[4,14]。相比之下,较长波长的可见光和近红外光由于组织的吸收率相对较低,光毒性也较低^[15-16]。其中,近红外光波段 (650~900 nm) 在活体组织的吸收率最低,因此该光波段是体内光响应药物递送系统光源的最优选择^[13,15]。虽然近红外光具有较好的组织穿透性能,但其能量较低,难以激发大多数的生色团,目前缺乏能够有效响应近红外光线的生物材料^[15]。因此,基于近红外光的药物递送系统常需通过双光子转化和上转化 2 种策略来将低能量的近红外光子转换为高能量的 UV 和/或可见光光子,实现对光敏基团的响应。

除穿透性外,光的安全性也是需要考的重要因素之一,光对组织的损伤取决于光的波长、所使用的功率、照射频率以及照射时间等因素^[10,15]。王一鹏等^[17]的研究结果显示,使用 2 mW, 650 nm 的半导体激光每天照射鸡视网膜 6 min,在持续 6 个月的时间内未观察到眼组织的明显损害;但同样条件下每天照射 30 min 则会引起视杆细胞光损伤、视网膜自由基升高损害。张宇飞等^[18]的研究表明,照度为 500 lx 的激光对视网膜功能的影响存在频率相关性,当每次照射间隔 10 min,单次照射时长小于 1 min 时,小于 10 次的照射频率对眼相对安全,超过 10 次的照射频率可能会对视功能产生损害,而照射频率超过 15 次时则可以明显损害视功能。

光响应的药物递送系统在眼部应用的第一步是选择合适的光源,既要保证其能在特定深度触发药物释放,还要避免对正常组织造成损害。因此,在选择光源时,需综合考虑不同波长光的穿透深度、光能量和光毒性,并严格控制眼部应用的功率、照射时间和频率,以最大程度减少其对晶状体、视网膜等组织造成损害。

2 用于光响应释放的材料和作用机制

光敏基团的选择也是眼部光响应递药系统的一个重要部分。光响应基团是光响应药物递送系统里的功能部分,光敏基团能够捕获光学信号并将其转化为各种形式的能量用于释放药物。根据光敏基团响应释放机制的不同,可将其分为基于光裂解、光致异构化、光二聚化及光热转化的递药系统^[4,19-20]。

基于光裂解的聚合物体系一般有 4 种类型:(1)具有光裂解端基的自消旋聚合物;(2)具有光可裂解侧链的可光降解的聚合物;(3)具有光可裂解侧链聚合物的光诱导疏水性至亲水性



转变;(4)具有多光可裂解接头的自消旋聚合物^[21]。其中邻硝基苄基和香豆素基团是最常用的光敏基团^[21-22]。在紫外光/可见光的照射下,这些光响应基团发生不可逆的化学键断裂,引起药物递送系统的结构变化从而释放药物。由于邻硝基苄基的生物相容性,光降解前后的残留物相对于体内的核酸和蛋白质等脆性生物大分子都是惰性的,因此在生物医学领域被认为是最有用的光敏化合物之一^[16]。香豆素基团作为另一种常用的光敏基团,具有低毒性和高稳定性,常作为胺、醇、酚、磷酸盐和羧酸等基团的保护基。在紫外线的照射下,其羰基可分解为离子中间体,从而水解释放官能团^[21]。

光致异构化也是光化学反应中常见的一类,常见的光致异构化基团有偶氮苯、螺吡喃和二噻吩乙炔^[23-26]。光照可造成这些光敏基团和其异构体之间的可逆转化,导致极性和疏水性质的变化,从而导致纳米粒子结构的分解并释放出药物^[27]。偶氮苯是光致异构化基团中最具有代表性的一类化合物,能在紫外线和可见光的照射下实现反式和顺式之间的相互转变^[28],通过控制疏水相互作用促进内容物的释放^[16]。相似地,疏水性螺吡喃在紫外光照射下通过分子内碳氧键断裂,可异构化为两性离子的巯基菁^[16,21]。这种光诱导转变可以改变聚合物双分子层的渗透性,从而促进药物释放^[29]。利用可逆光触发异构化的特性,已在肿瘤治疗中开发出了可光“开/关”的按需药物递送系统^[16,30-31]。这一特性使得光致异构化基团在眼科的运用也具有吸引力,在眼后节的给药过程中,常需要 3~4 周 1 次的频繁玻璃体注射,利用光致异构化的给药系统可以实现单次玻璃体注射后多次光响应给药,可降低视网膜脱离、感染等的发生风险。

光二聚化也是另一种构建稳定光触发药物递送系统的有效策略。基于光二聚化的药物递送系统常用的光敏基团有香豆素基团、蒽、肉桂酸等,它们能在紫外光照射下通过[2+2]/[4+4]环加成作用下发生光诱导的交联反应^[21,32-34]。蒽是一个代表性的光二聚体基团,在不同的紫外波长下可实现二聚和解二聚的转换^[33]。在紫外光的照射下,蒽的光二聚化作用还能诱导水凝胶之间的凝胶-溶胶的转变^[35]。除光裂解行为外,香豆素基团也可通过光二聚化发挥光响应作用。当使用波长超过 310 nm 的光照射香豆素基团时会引起二聚体的形成,而使用小于 260 nm 的光照射时会引起二聚体的解交联^[22]。

此外,具有光热效应的光敏基团在吸收外部光子后可进行光热转换,产生的能量可用于破坏粒子间的非共价作用,触发药物的释放^[15]。目前具有光热效应的材料大概可以分为以下几类:基于碳基的纳米材料(如石墨烯和碳纳米管)、金属材料(如金和银)、金属复合物纳米材料、聚合物和其他纳米结构^[36]。贵金属纳米材料,如金纳米颗粒的光热效应在眼科光响应释药系统中得到了广泛运用^[37-40]。除了传统的光动力疗法,眼科领域也涌现出越来越多的利用光热疗法直接杀菌和释放出药物用于治疗后发性白内障的研究^[41]。

综上所述,光响应的药物递送系统在选择光响应基团时,以光裂解、光异构化和光二聚化为基础的药物递送系统需注意生色团、光降解产物和游离光引发剂对眼组织的长期毒性,需进行更多的毒理学实验以验证其长期安全性。在应用以光热

转换为基础的光响应药物递送系统时,需注意光热系统产生的热量对眼组织的热灼伤风险。

3 基于不同机制的光响应药物递送系统在眼科的应用

在光裂解的药物输送系统方面,一些基于光裂解的纳米粒子已被开发成眼科的光响应药物递送系统^[42]。Kim 等^[43]利用双光子吸收触发光化学反应,合成了含有邻硝基苄基连接基的丙烯酸聚合物,用于释放 5-氟尿嘧啶治疗术后发性白内障。相似地,Kehrloesser 等^[44]采用以邻硝基苄基为连接剂,5-氟尿嘧啶为模型药物,2-(4-苯甲酰-3-羟基苯氧基)乙基丙烯酸酯[2-(4-benzoyl-3-hydroxy phenoxy) ethyl acrylate, BHP-EA]为紫外线吸收剂合成了一种新的聚合物,并使用这种聚合物制备了人工晶状体,结果表明,在存在紫外线吸收剂的情况下,532 nm 的光辐照下可实现双光子诱导的体外药物释放。该研究具有潜在的应用价值,但其作用和眼组织相容性仍需动物实验进一步探索。Wang 等^[45]合成了一种可光靶向脉络膜新生血管的纳米颗粒。静脉给药后,通过眼部蓝光(400 nm, 50 mW/cm², 5 min)照射,将笼罩基团 7-(二乙氨基)香豆素-4-甲基羧基通过键断裂除去,可使纳米药物通过其表面修饰的细胞穿透肽在脉络膜新生血管部位蓄积;同时,组织学检查结果显示该纳米颗粒具有良好的安全性。Long 等^[46]开发了一种基于二氰基亚甲基香豆素的绿光响应纳米载体,该载体由光可裂解的三角小分子自组装而成,静脉注射载药纳米载体后,绿光可触发视网膜血管中纳米载体的分解,从而导致眼内药物释放和蓄积,抑制视网膜母细胞瘤的生长。

基于光异构的药物输送系统方面,Tong 等^[47]报道了一种基于螺吡喃衍生物的纳米颗粒,在紫外光(365 nm, 1 w/cm², 10 s)的照射下,螺吡喃经过光异构化生成两性离子型聚氨酯,进而缩小纳米粒子粒径,从而引发药物的释放^[47]。体外实验表明,通过向离体猪角膜上涂抹荧光素 Cy5 标记的螺吡喃纳米粒子(Cy5/spirocyan lipid-polyethylene glycol nanoparticles, Cy5/SP NPH)和不含荧光素标记的 SP NPH 纳米颗粒,紫外线照射后能显著增加 Cy5/SP NPH 在角膜内的渗透^[47]。

基于光二聚化的药物输送系统方面,水凝胶基质的网络状结构可包裹蛋白质在内的大分子药物和一些小分子药物。通过在水凝胶中添加光敏基团,光线照射后能改变水凝胶的性质,如弹性、孔隙大小和膨胀程度等,进而通过调节其网孔的大小来控制药物的释放^[13]。Wells 等^[33]合成了一种 PEG-蒽接枝的透明质酸,用于眼后节传递各种分子量的药物。在蒽发生去二聚时可以使透明质酸脱交联,使水凝胶内包埋的药物迁出水凝胶基质。通过开启/关闭紫外线(365 nm)的照射可以增加或减少药物递送,从而避免频繁的眼后节有创注射,但仍需动物实验进一步的验证。与 pH 值、温度和离子触发的原位凝胶相比,光触发的方法可致更快的溶胶-凝胶转化,并形成硬度和孔隙率合适的结构,从而确保植入物的完整性。

基于光热转换的药物输送系统方面,Lin 等^[41]报道了一种纳米结构光热环集成人工晶状体(Nano-IOLs),用硅包覆的 Au 纳米棒(Au@SiO₂)修饰市售人工晶状体边缘,能够高效预防后

发性白内障的形成。Nano-IOLs 能在温和的近红外光照射下清除残留在晶状体周围的晶状体上皮细胞,在体动物实验研究表明,应用 Nano-IOLs 治疗后 30 d (808 nm, 3.3 W/cm², 10 min), 家兔后发性白内障的发生率约为 30%~40%, 显著低于商品化人工晶状体治疗组 (100%)。Ye 等^[48] 开发了一种新型中空核壳纳米粒子 (AuAgCu₂O-bromfenac sodium nanoparticles, AuAgCu₂O-BS NPs), 用于治疗白内障术后引起的眼内炎, 在空心金属核纳米粒子结构表面包覆 Cu₂O 外壳, 然后负载溴芬酸钠, 使得其兼具抗菌和抗炎作用, 实验结果证明其在体内外均能杀灭多重耐药菌。在近红外光的作用下, 温和的光热效应可促进金属离子 Ag⁺、Cu²⁺ 的释放, 根除耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌; 同时, 释放的溴芬酸钠可减轻眼内炎症。体外家兔白内障眼内炎模型治疗 (808 nm, 0.75 w/cm², 10 min) 也证实了这一作用^[48]。该团队使用这种复合结构铜空心纳米壳, 用于治疗糖尿病角膜病变引起的难愈合的角膜炎^[49]。相似的, Mao 等^[50] 也开发了一种羧基化的 CuInS/ZnS 量子点修饰的人工晶状体 (QDs-IOLs), 在温和的近红外激光照射下, QDs-IOLs 会产生局部热量, 能够在体外防止晶状体上皮细胞的增殖, 有望在动物实验中用于治疗白内障术后后囊膜混浊。Xu 等^[51] 在人工晶状体的非光学表面沉积贻贝涂层对其进行改性, 使其具有光热转化性能, 在近红外光的照射下, 该人工晶状体温度可达到 50~60 °C, 在体外对晶状体上皮细胞具有明显的抑制作用。在体动物实验表明, 植入光热人工晶状体的新西兰白兔的后发性白内障评分明显低于正常晶状体植入眼。Basuki 等^[40] 利用金纳米颗粒的光热转化特性, 开发了一种含金纳米颗粒的琼脂糖水凝胶用于贝伐单抗的递送, 当可见光 (400~500 nm, 508 mW/cm², 10 min) 照射时, 水凝胶温度升高并发生凝胶-溶胶转变, 药物可扩散到周围环境中。Chen 等^[52] 构建了一种纳米复合材料 ZPMAVP NPs 用于递送广谱光敏抗菌剂甲苯铵蓝治疗眼内炎; 体外针对 3 种细菌的抗菌实验表明, 激光照射后, ZPMAVP 可在 5 min 内快速杀灭细菌, 并且在停止激光照射后, 缓释出的银离子能发挥长期的抗菌效果; 使用激光和 ZPMAVP 联合治疗新西兰白兔细菌性眼内炎模型后, 眼内炎症症状减轻, 细菌浓度、炎症细胞浸润和炎症评分均表明 ZPMAVP NPs 治疗组效果明显优于 PBS 组和单纯万古霉素治疗组。

尽管目前眼科已经出现了一些基于不同机制的光响应药物递送系统, 但大多数仍局限于概念构建和体外药物释放的研究。鉴于体内和体外环境的巨大差异, 仍需进一步在动物体内验证这些新型光触发药物递送系统的稳定性、安全性、有效性、生物相容性和生物降解性。此外, 单纯基于光热杀菌的疗法也可与抗菌药物联用, 探索光热杀菌和光触发的药物释放协同治疗是否能起到更佳的治疗效果。

4 光响应药物递送系统在眼科应用的优势和限制因素

光相较于其他刺激, 易于控制, 具有非侵入性, 并且可以在短时间内远距离施加, 具有很高的时间和空间精度。光触发的方式避免了药物在保存和运输过程中的损失, 药物仅在目标作用部位时才能在光的作用下释放, 减少了对非靶标部位的毒副

作用。在眼后节的给药过程中, 由于某些光敏基团的可逆性, 可将光响应药物递送系统制成具有“开/关”功能的按需给药系统。通过调节光的功率以及照射时间调节药物的释放, 从而减少如玻璃体内注射等侵入性操作的频率, 提高患者的依从性。

然而, 光响应药物递送系统在眼科应用中也面临着一定的挑战。目前仍有许多问题等待解决: (1) 在采用紫外线作为光源时, 需关注其光毒性和可能造成的组织损伤, 尤其是光化学损伤; 相比之下, 近红外光具有较低的辐射和较高的组织穿透性能, 是更具前景的药物递送系统光源。(2) 光敏基团、光降解产物及游离光引发剂的安全性和生物相容性尚不明确, 仍需进一步研究。目前, 一些光响应基团的毒性和生物降解性尚不确定, 因此, 寻找生物相容性更佳的材料并对其毒理学性质和代谢进行研究, 以确保眼部不会产生毒性或者组织损害^[53]。(3) 光照时和采用光热疗法时, 由于含色素的部位如视网膜色素上皮细胞可强烈吸收光能, 产生的高温可对眼球及其周围组织造成严重的炎症和热损伤, 因此在达到治疗效果的同时需避免对眼球的热损伤。

尽管目前光响应药物递送系统在眼科仍处于起步阶段, 但其作为有前途的药物输送系统, 潜力是不可否认的, 我们期望在将来设计和开发出更先进的光触发药物递送系统, 为疾病的治疗带来新的突破和发现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang A, Jung K, Li A, et al. Recent advances in stimuli-responsive polymer systems for remotely controlled drug release [J/OL]. Prog Polym Sci, 2019, 99: 101164 [2023-10-01]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.101164>.
- [2] Chen H, Jin Y, Wang J, et al. Design of smart targeted and responsive drug delivery systems with enhanced antibacterial properties [J/OL]. Nanoscale, 2018, 10 (45): 20946-20962 [2023-10-01]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406235>. DOI: 10.1039/c8nr07146b.
- [3] Hajebi S, Rabiee N, Bagherzadeh M, et al. Stimulus-responsive polymeric nanogels as smart drug delivery systems [J]. Acta Biomater, 2019, 92: 1-18. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.05.018.
- [4] Karimi M, Sahandi Zangabad P, Baghaee-Ravari S, et al. Smart nanostructures for cargo delivery: uncaging and activating by light [J]. J Am Chem Soc, 2017, 139 (13): 4584-4610. DOI: 10.1021/jacs.6b08313.
- [5] Li H, Yang X, Zhou Z, et al. Near-infrared light-triggered drug release from a multiple lipid carrier complex using an all-in-one strategy [J]. J Control Release, 2017, 261: 126-137. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.06.029.
- [6] Rodrigues F, Campos A, Martins J, et al. Emerging trends in nanomedicine for improving ocular drug delivery: light-responsive nanoparticles, mesoporous silica nanoparticles, and contact lenses [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6 (12): 6587-6597. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01347.
- [7] Mardin CY, Tornow RP, Kruse FE. Lasers in ophthalmology [J]. Physics Procedia, 2010, 5: 631-636. DOI: 10.1016/j.phpro.2010.08.091.
- [8] Linsley CS, Wu BM. Recent advances in light-responsive on-demand drug-delivery systems [J]. Ther Deliv, 2017, 8 (2): 89-107. DOI: 10.4155/tde-2016-0060.
- [9] Bisht R, Jaiswal JK, Oliver VF, et al. Preparation and evaluation of PLGA nanoparticle-loaded biodegradable light-responsive injectable implants as a promising platform for intravitreal drug delivery [J]. J Drug Deliv Sci Tec 2017, 40: 142-156. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.

06. 006.
- [10] Abdelmohsen H, Copeland NA, Hardy JG. Light-responsive biomaterials for ocular drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13 (8) : 2159–2182. DOI: 10. 1007/s13346-022-01196-5.
- [11] 李一啸, 贾毓琇, 张令坤, 等. 视网膜光损伤发生机制与治疗研究进展 [J]. *中国斜视与小兒眼科杂志*, 2020, 28 (3) : 44+36. DOI: 10. 3969/J. ISSN. 1005-328X. 2020. 03. 015.
Li YX, Jia YX, Zhang LK. The progress of the mechanism of light-induced damage in retina [J]. *Chin J Strab Pediat Ophthalmol*, 2020, 28 (3) : 44+36. DOI: 10. 3969/J. ISSN. 1005-328X. 2020. 03. 015.
- [12] Glickman RD. Ultraviolet phototoxicity to the retina [J]. *Eye Contact Lens*, 2011, 37 (4) : 196–205. DOI: 10. 1097/ICL. 0b013e31821e45a9.
- [13] Bisht R, Jaiswal JK, Chen YS, et al. Light-responsive in situ forming injectable implants for effective drug delivery to the posterior segment of the eye [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13 (7) : 953–962. DOI: 10. 1517/17425247. 2016. 1166334.
- [14] Fomina N, McFearin C, Sermsakdi M, et al. UV and near-IR triggered release from polymeric nanoparticles [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132 (28) : 9540–9542. DOI: 10. 1021/ja102595j.
- [15] Rwei AY, Wang W, Kohane DS. Photoresponsive nanoparticles for drug delivery [J]. *Nano Today*, 2015, 10 (4) : 451–467. DOI: 10. 1016/j. nantod. 2015. 06. 004.
- [16] Tomatsu I, Peng K, Kros A. Photoresponsive hydrogels for biomedical applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63 (14–15) : 1257–1266. DOI: 10. 1016/j. addr. 2011. 06. 009.
- [17] 王一鹏, 陈松, 杨文超, 等. 治疗性 650 nm 低功率半导体激光照射鸡视网膜的安全剂量研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (7) : 573–580. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200519-00359.
Wang YP, Chen S, Yang WC, et al. Safe dose of 650 nm low-power semiconductor laser irradiation in chicken retina [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38 (7) : 573–580. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200519-00359.
- [18] 张宇飞, 危冬昱, 王伟, 等. 激光照射频次和单次照射时长对眼部组织的损伤作用评估 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39 (3) : 184–190. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200105-00007.
Zhang YF, Wei DY, Wang W, et al. Evaluation of eye injury degree of laser irradiation frequency and single duration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39 (3) : 184–190. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200105-00007.
- [19] Fomina N, Sankaranarayanan J, Almutairi A. Photochemical mechanisms of light-triggered release from nanocarriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64 (11) : 1005–1020. DOI: 10. 1016/j. addr. 2012. 02. 006.
- [20] Sanchis A, Salvador JP, Marco MP. Light-induced mechanisms for nanocarrier's cargo release [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 173 : 825–832. DOI: 10. 1016/j. colsurf. 2018. 10. 056.
- [21] Zhao W, Zhao Y, Wang Q, et al. Remote light-responsive nanocarriers for controlled drug delivery: advances and perspectives [J]. *Small*, 2019, 15 (45) : e1903060 [2023–10–02]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599125>. DOI: 10. 1002/smll. 201903060.
- [22] 张留伟, 钱明, 王静云. 光控释药型药物递送系统的研究进展 [J]. *化学学报*, 2017, 75 (8) : 770–782. DOI: 10. 6023/A17050194.
Zhang LW, Qian M, Wang JY. Progress in research of photo-controlled drug delivery systems [J]. *Acta Chimica Sinica*, 2017, 75 (8) : 770–782. DOI: 10. 6023/A17050194.
- [23] Zhu M, Zhou H. Azobenzene-based small molecular photoswitches for protein modulation [J]. *Org Biomol Chem*, 2018, 16 (44) : 8434–8445. DOI: 10. 1039/c8ob02157k.
- [24] 盛旺, 陈建苏, 唐仕波. 眼光遗传学研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (11) : 932–936. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 11. 015.
Sheng W, Chen JS, Tang SB. Research progress on ophthalmologic optogenetics [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, (11) : 932–936. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 11. 015.
- [25] Hu C, Xu W, Conrads CM, et al. Visible light and temperature dual-responsive microgels for crosslinking of spiropyran modified prepolymers [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 582 (Pt B) : 1075–1084. DOI: 10. 1016/j. jcis. 2020. 08. 081.
- [26] Gohy JF, Zhao Y. Photo-responsive block copolymer micelles; design and behavior [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42 (17) : 7117–7129. DOI: 10. 1039/c3cs35469e.
- [27] Alvarez-Lorenzo C, Bromberg L, Concheiro A. Light-sensitive intelligent drug delivery systems [J]. *Photochem Photobiol*, 2009, 85 (4) : 848–860. DOI: 10. 1111/j. 1751-1097. 2008. 00530. x.
- [28] Weis P, Wu S. Light-switchable azobenzene-containing macromolecules; from UV to near infrared [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2018, 39 (1) : 1700220 [2023–10–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28643895>. DOI: 10. 1002/marc. 201700220.
- [29] Wang X, Hu J, Liu G, et al. Reversibly switching bilayer permeability and release modules of photochromic polymersomes stabilized by cooperative noncovalent interactions [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137 (48) : 15262–15275 [2023–10–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583385>. DOI: 10. 1021/jacs. 5b10127.
- [30] Tong R, Chiang HH, Kohane DS. Photoswitchable nanoparticles for *in vivo* cancer chemotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (47) : 19048–19053 [2023–10–10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24191048>. DOI: 10. 1073/pnas. 1315336110.
- [31] Yao C, Wang P, Li X, et al. Near-infrared-triggered azobenzene-liposome/upconversion nanoparticle hybrid vesicles for remotely controlled drug delivery to overcome cancer multidrug resistance [J]. *Adv Mater*, 2016, 28 (42) : 9341–9348. DOI: 10. 1002/adma. 201503799.
- [32] Maddipatla MVS N, Wehrung D, Tang C, et al. Photoresponsive coumarin polymers that exhibit cross-linking and chain scission properties [J]. *Macromolecules*, 2013, 46 (13) : 5133–5140. DOI: 10. 1021/ma400584y.
- [33] Wells LA, Furukawa S, Sheardown H. Photoresponsive PEG-anthracene grafted hyaluronan as a controlled-delivery biomaterial [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12 (4) : 923–932. DOI: 10. 1021/bm101233m.
- [34] Shi D, Matsusaki M, Akashi M. Photo-cross-linking induces size change and stealth properties of water-dispersible cinnamic acid derivative nanoparticles [J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20 (10) : 1917–1923. DOI: 10. 1021/bc900239j.
- [35] Sako Y, Takaguchi Y. A photo-responsive hydrogelator having gluconamides at its peripheral branches [J]. *Org Biomol Chem*, 2008, 6 (20) : 3843–3847. DOI: 10. 1039/b810900a.
- [36] Xu JW, Yao K, Xu ZK. Nanomaterials with a photothermal effect for antibacterial activities; an overview [J]. *Nanoscale*, 2019, 11 (18) : 8680–8691. DOI: 10. 1039/c9nr01833f.
- [37] Yasin MN, Svirskis D, Seyfoddin A, et al. Implants for drug delivery to the posterior segment of the eye: a focus on stimuli-responsive and tunable release systems [J]. *J Control Release*, 2014, 196 : 208–221. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2014. 09. 030.
- [38] Lajunen T, Viitala L, Kontturi LS, et al. Light induced cytosolic drug delivery from liposomes with gold nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2015, 203 : 85–98. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2015. 02. 028.
- [39] Lajunen T, Nurmi R, Kontturi L, et al. Light activated liposomes: functionality and prospects in ocular drug delivery [J]. *J Control Release*, 2016, 244 (Pt B) : 157–166. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2016. 08. 024.
- [40] Basuki JS, Qie F, Mulet X, et al. Photo-modulated therapeutic protein release from a hydrogel depot using visible light [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56 (4) : 966–971. DOI: 10. 1002/anie. 201610618.
- [41] Lin YX, Hu XF, Zhao Y, et al. photothermal ring integrated intraocular lens for high-efficient eye disease treatment [J]. *Adv Mater*, 2017, 29 (34) : 1701617 [2023–10–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28714205>. DOI: 10. 1002/adma. 201701617.
- [42] Mu C, Shi M, Liu P, et al. Daylight-mediated, passive, and sustained release of the glaucoma drug timolol from a contact lens [J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4 (12) : 1677–1687. DOI: 10. 1021/acscentsci. 8b00641.
- [43] Kim HC, Härtner S, Behe M, et al. Two-photon absorption-controlled multidose drug release; a novel approach for secondary cataract treatment [J]. *J Biomed Opt*, 2006, 11 (3) : 34024 [2023–10–20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167714205>.

- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822073. DOI: 10.1117/1.2209564.
- [44] Kehrloesser D, Behrendt PJ, Hampp N. Two-photon absorption triggered drug delivery from a polymer for intraocular lenses in presence of an UV-absorber[J]. J Photoch Photobio A, 2012, 248: 8-14. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2012.08.012.
- [45] Wang Y, Liu CH, Ji T, et al. Intravenous treatment of choroidal neovascularization by photo-targeted nanoparticles [J/OL]. Nat Commun, 2019, 10(1): 804 [2023-10-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30778060. DOI: 10.1038/s41467-019-08690-4.
- [46] Long K, Yang Y, Lv W, et al. Green light-triggered intraocular drug release for intravenous chemotherapy of retinoblastoma[J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(20): e2101754 [2023-10-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34448360. DOI: 10.1002/advs.202101754.
- [47] Tong R, Hemmati HD, Langer R, et al. Photoswitchable nanoparticles for triggered tissue penetration and drug delivery [J]. J Am Chem Soc, 2012, 134(21): 8848-8855. DOI: 10.1021/ja211888a.
- [48] 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[J]. Theranostics, 2020, 10(19): 8541-8557. DOI: 10.7150/thno.46895.
- [49] Qiao Y, He J, Chen W, et al. Light-activatable synergistic therapy of drug-resistant bacteria-infected cutaneous chronic wounds and nonhealing keratitis by cupriferous hollow nanoshells [J]. ACS Nano, 2020, 14(3): 3299-3315. DOI: 10.1021/acsnano.9b08930.
- [50] Mao Y, Yu S, Kang Y, et al. CuInS/ZnS quantum dots modified intraocular lens for photothermal therapy of posterior capsule opacification[J/OL]. Exp Eye Res, 2021, 202: 108282 [2022-10-20]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33049272. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108282.
- [51] Xu JW, Li HN, Hu DF, et al. Intraocular lens with mussel-inspired coating for preventing posterior capsule opacification via photothermal effect[J]. ACS Appl Bio Mater, 2021, 4(4): 3579-3586. DOI: 10.1021/acsbam.1c00089.
- [52] Chen H, Yang J, Sun L, et al. Synergistic chemotherapy and photodynamic therapy of endophthalmitis mediated by zeolitic imidazolate framework-based drug delivery systems [J/OL]. Small, 2019, 15(47): e1903880 [2023-10-26]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31588682. DOI: 10.1002/smll.201903880.
- [53] Liu J, Kang W, Wang W. Photocleavage-based photoresponsive drug delivery[J]. Photochem Photobiol, 2022, 98(2): 288-302. DOI: 10.1111/php.13570.

(收稿日期:2023-11-17 修回日期:2024-06-19)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再版的稿件,如2个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过Email发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期2个月不修回者,视作自行撤稿。

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用ng/(kg·min)的形式,而不用ng/kg/min的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L±18.2 ng/L”可以表示为“(75.4±18.2)ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为*A*。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明mmHg或cmH₂O与kPa的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

(本刊编辑部)