

· 综 述 ·

四面体框架核酸在眼科的研究进展

张鹏程^{1,2} 王丽强¹ 刘安琪¹¹解放军总医院眼科医学部, 北京 100039; ²解放军中部战区总医院眼科(湖北省激光眼底病中心), 武汉 430000

通信作者: 刘安琪, Email: liuanqi301@hotmail.com

【摘要】 眼科领域尤其组织再生方向, 虽然基因治疗、干细胞技术及药物研发等备受重视, 但在临床转化过程中仍面临体内易降解、递送效率低下及缺乏靶向性等瓶颈。近年来, 核酸纳米材料因有望克服上述瓶颈而备受关注。一种新型DNA纳米材料——四面体框架核酸(tFNAs), 凭借其出色的膜穿透力、高度可编辑性及细胞调控等生物学特性, 在眼科领域的应用潜力正逐渐显现。本文阐述了tFNAs的代际发展、合成表征和生物特性, 重点综述其在眼科领域的载体构建、组织再生调控、免疫调节及疾病检测等方面的应用研究, 并探讨其临床转化过程中面临的挑战和未来发展方向, 旨在为其在眼病防治领域的研究和未来应用提供参考。

【关键词】 四面体框架核酸; 载体; 再生; 视神经**基金项目:** 北京高层次创新创业人才支持计划科技新星计划(20240484520)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250411-00114

Research progress of tetrahedral framework nucleic acids in ophthalmologyZhang Pengcheng^{1,2}, Wang Liqiang¹, Liu Anqi¹¹Senior Department of Ophthalmology, PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ²Ophthalmology Department, General Hospital of Central Theater Command (Hubei Laser Retinopathy Center), Wuhan 430000, China

Corresponding author: Liu Anqi, Email: liuanqi301@hotmail.com

【Abstract】 In the field of ophthalmology, particularly in tissue regeneration, although gene therapy, stem cells, and drug development are highly regarded, their clinical translation still faces bottlenecks such as easy degradation *in vivo*, low delivery efficiency, and lack of targeting. In recent years, nucleic acid nanomaterials have attracted much attention due to their potential to overcome the aforementioned challenges. Tetrahedral framework nucleic acids (tFNAs), a novel DNA nanomaterial, have demonstrated growing potential in ophthalmic applications due to its excellent biological properties such as membrane penetration, high editability and cell regulation. This article elaborates on the generational evolution, synthesis, characterization, and biological features of tFNAs and focuses on their applications in ophthalmology, including vector construction, tissue regeneration, immunomodulation, and disease detection. Additionally, the challenges and future directions in clinical translation are discussed, aiming to provide insights into their potential for eye disease prevention, treatment, and future applications.

【Key words】 Tetrahedral framework nucleic acids; Vector; Regeneration; Optic nerve**Fund program:** Beijing Nova Program (20240484520)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250411-00114

眼科领域微创给药、精准靶向治疗及神经修复等相关临床治疗效果均欠佳, 相关研究尚未取得突破性进展。虽然药物研发、基因治疗及干细胞治疗等备受推崇, 但在临床转化应用过程中仍面临体内易降解、递送效率低下及靶向性不足等瓶颈难题^[1]。核酸纳米材料作为辅助载体策略, 有望克服关键瓶颈, 因此备受关注。近年来, 核酸纳米科学发展迅猛, 在眼科疾病的识别、治疗及预后预测方面取得了巨大进步。DNA纳米材料是新型非病毒载体的研究热点^[2], 其中四面体框架核酸(tetrahedral framework nucleic acids, tFNAs)因其优良的机械性

能、化学稳定性和生物相容性, 展现出独特的应用优势。tFNAs以框架形态为特征, 依据碱基互补配对原则组装而成。本文聚焦于tFNAs在眼科领域作为递送载体的研究, 同时综述其在再生医学、免疫调节及检测应用等方向的进展。

1 tFNAs简介**1.1 发展历程**

DNA纳米技术于1982年由Seeman首次提出^[3], 其结构发展从二维瓦片、刚性双交叉结构, 逐步演进至三维



(three-dimensional, 3D) DNA 纳米结构, 最终可实现任意形态的精准构建^[4]。根据代际发展特征, 第一代 tFNAs 主要用于调节细胞生物学行为、促进组织再生和调节免疫系统功能; 第二代以基因和药物递送系统为代表, 旨在实现靶向治疗和克服耐药性; 第三代通过设计具有条件响应开关的智能组装体系, 实现刺激响应型精准药物释放^[5-6]。第三代 3D DNA 纳米结构中, Goodman 等^[7]于 2004 年首次报道 tFNAs, 该类纳米结构的可编辑性赋予其多样化功能, 静态 tFNAs 能通过工程功能性寡核苷酸修饰或治疗分子耦联实现功能化开发, 动态 tFNAs 则通过附着刺激响应 DNA 装置构建而成。tFNAs 作为一类具有独特多功能特性的 3D DNA 纳米结构, 在靶向治疗、组织再生及抗炎治疗等方面具有潜在应用价值^[8]。

传统的粘性末端结合方式允许 tFNAs 在其侧臂或顶端携带微小 RNA (microRNA, miRNA), 但这种结构外部的暴露特性在复杂的血清环境中无法被充分屏蔽, 导致其在体内难以有效分布。此外, 末端连接增大了结构体积, 仍相对降低细胞膜穿透效率和摄取效果。为此, 最新研发的第三代 tFNAs 生物开关型 miRNA 递送系统, 包含 3 个 miRNA 及 1 个核酸核心, 该系统保留了特异性结合的立足点区域, 降低了空间位阻, 便于目标识别, 且优化了制备工艺, 降低了生产成本, 提高了产量和组装速度, 在保留 tFNAs 特性的同时最大限度地提高了负载能力, 对皮肤衰老、脓毒症乃至凋亡相关疾病具有更显著的治疗效果和更高的稳定性、渗透性及生物相容性^[9-12]。

1.2 合成与表征

基于 DNA 折纸技术, tFNAs 是在特定条件下, 由 4 条等距单链 DNA 等量自组装折叠形成的尺寸可控且具有六边四顶点的 3D 金字塔纳米结构^[13]。借助透射电子显微镜、原子力显微镜、动态光散射等技术手段可对其形态、粒径、zeta 电位及细胞摄取等进行表征^[14]。

1.3 核心生物特性

1.3.1 合成简单且性能稳定 大部分 tFNAs 是由 4 条化学合成的 DNA 单链通过退火组装形成, 其具有独特的结构优势, 包括重现性高、机械刚性强、在血清及酶环境中相对稳定, 且具有低免疫原性、低生物毒性及良好的生物相容性, 因此生物安全性较高^[15]。

1.3.2 膜穿透性和组织摄取能力强 天然核酸因带负电荷而无法自由穿透细胞膜, 但 tFNAs 依托其 3D 结构可在无任何辅助下大量穿透细胞膜^[16], 粒径 ≤ 75 nm 的 tFNAs 可有效穿透至真皮层^[17]。尽管潜在机制尚未明确, 但有研究证实细胞可通过小窝蛋白介导的内吞作用摄取 tFNAs, 再以微管依赖方式高度有序地转运至溶酶体并能保持结构稳定达 12 h^[18]。研究者采用单粒子跟踪和力追踪等先进技术观察到“角攻击”现象^[19], 即 tFNAs 跨膜前可通过自旋转调整方向, 减少电荷排斥, 并以顶点接近细胞膜, 从而将其一角嵌入膜中, 与受体结合完成包裹内吞。角攻击和旋转角度在内吞途径中起关键作用。tFNAs 不仅膜穿透性强, 还具有良好的组织渗透性, 这使其成为高效转运的药物载体。与其他 7 种不同纳米结构的核酸框架 (tFNA-37、6H714、tFNA-337、6H14498、R13730、B14498、T14498) 相比, 直

径 17 nm 的 tFNA-21 穿透力最佳, 而携带 C-C 趋化因子受体 2 型后 tFNAs 能够穿过颅内出血小鼠模型的血-脑屏障^[20]。

1.3.3 高度可编辑性和刺激响应 tFNAs 修饰位点丰富, 通过序列延伸、粘性末端杂交、静电吸附、插入和封装等方式将治疗性小分子、功能性多肽或核酸等负载于外骨架, 或直接封装于结构内部以靶向递送至目标部位; 还能通过 pH 或酶响应性设计, 实现病变组织部位的可控释放, 作为载体发挥特定的生物学功能^[15]。

1.3.4 调控细胞生物学行为 tFNAs 自身具有调控多种细胞生物学过程的潜力, 包括增殖、迁移、分化、甲基化、免疫防御、神经保护及血管化等^[21]。通过调节细胞信号传导通路, 可广泛用于炎症、缺血、氧化应激和退行性疾病的治疗研究等^[22]。

2 tFNAs 在眼科领域的适配应用

2.1 递送载体

相比于病毒类载体、脂质体、纳米乳液、纳米胶束等其他纳米载体, tFNAs 在泪液中的降解速率比脂质体低 2 倍^[17,23], 通过表面修饰靶向分子, 其在视网膜病变部位的富集效率显著提升; 与腺相关病毒载体比较, tFNAs 可同时递送多种治疗分子, 无插入突变风险, 且免疫原性更低。tFNAs 与外泌体、聚合物纳米粒等其他新兴非病毒载体相比, 在眼科领域也具有鲜明特点。外泌体具有天然靶向性, 可归集至炎症或肿瘤部位, 但存在尺寸不均一、眼部屏障穿透效率低、靶向性不可控、分离纯化难度高、批次间差异显著等问题^[24]; 聚合物纳米粒载药灵活、可调控释放、工艺成熟, 但尺寸较大 (50 ~ 300 nm), 易被泪液清除或引发免疫反应, 靶向机制较复杂, 需额外修饰配体, 如转铁蛋白^[25]; 而 tFNAs 能够依托尺寸效应和主动靶向修饰实现高效入胞, 尤其针对角膜上皮和视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC), 可抵抗核酸酶降解, 延长眼内滞留时间, 代谢产物为核苷酸, 无积累毒性。简言之, 通过差异性定位, tFNAs 可与其他载体形成良性互补。tFNAs 核心优势在于纳米级精准靶向性和慢性病管理, 适用于需高效穿透生物屏障、低毒性且靶向性明确的应用场景, 基于其长效缓释特性和良好的生物相容性^[26], 尤其适用于青光眼或年龄相关性黄斑变性的长期基因调控治疗。

2.1.1 搭载药物 tFNAs 是高效递送载体, 无需转染即可跨越细胞屏障, 经物理/化学修饰后可与其他功能系统无缝整合^[4,27]。利用 tFNAs 负载槲皮素^[28], 可通过蛋白激酶 B/血红素氧化酶-1 途径抑制病理性新生血管形成, 减少视网膜非灌注区面积, 保护视网膜神经血管单位及视觉功能。Wang 等^[29]通过结膜下注射, 将抗血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 适体掺入 tFNAs, 构建 apt-tFNAs 复合物, 实现了治疗性靶向适体向眼底的微创递送, 而不影响其抗血管生成特性。由于泪膜代谢酶和结膜血液/淋巴管特点, 药物在角膜的生物利用度较低 (1%~3%), 靶向视网膜的 20 bp 边长无创 tFNAs 滴眼液, 可在 6 h 内以最高效率递送至视网膜^[30]。

2.1.2 搭载核酸 搭载核酸 tFNAs 结膜下注射后, 可穿透外周血-视网膜屏障, 将治疗性核酸输送至大鼠视网膜^[5]。搭载靶



向 RUNX1 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 可抑制视网膜新生血管并通过 Dll4/Notch1 信号通路恢复血管完整性^[14]。miRNA 可在转录后水平调控基因表达、干细胞再生及细胞微环境稳态等过程, 外泌体相关研究间接证实了 miRNA 的治疗潜力^[31-32]。Nicoară 等^[33]在综述中指出, 外泌体含多种生物活性分子, 强调 miRNA 在青光眼治疗中具有重要应用前景。Li 等^[34]进一步研究发现, 经 miR-21 修饰的 tFNAs 在体外表现出强大的酶抵抗力, 通过激活 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路, 促进人角膜上皮细胞增殖和迁移。Mead 等^[35]针对 RGC miRNA 表达谱的研究中, 通过测序鉴定出具有显著神经保护和再生作用的特定 miRNA 抑制剂。有研究者将 tFNAs 作为小分子激活 RNA (small activating RNA, saRNA) 的递送载体, 构建了一种简单有效的 DJ-1saRNA 传递系统, 并证实其在年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变中具有抗氧化作用^[36-37]。针对视网膜色素变性、Leber 遗传性视神经病等难治性遗传性眼病, tFNAs 可有效递送治疗性核酸, 如 siRNA、miRNA 或 saRNA, 通过靶向特定基因发挥基因调控、抗氧化、神经保护等作用, 进而修复或替代缺失的细胞功能。

2.2 再生医学

2.2.1 干细胞修复调控 多能干细胞用于视神经损伤修复研究的局限之一是生物相容性差且利用度低^[38]。而利用 tFNAs 可促进其增殖、迁移及分化等^[39], 通过调节细胞信号传导通路, 促进角膜缘干细胞、视网膜神经细胞等的生长与存活。Khan 等^[40]对 tFNAs 与神经干细胞联合应用治疗脊髓损伤的相关研究进行 meta 分析发现, 该联合方案表现出神经再生和神经保护作用, 可改善治疗效果。

2.2.2 眼组织损伤修复 tFNAs 的独特性使其成为促进眼表、角膜及视网膜等组织修复的新兴策略。Liu 等^[41]的体外和体内实验均证实 tFNAs 在角膜上皮伤口愈合中发挥积极作用, 可能与 P38 和 ERK1/2 信号通路的激活有关。视神经损伤治疗的前沿进展有基因联合干细胞治疗、miRNA 治疗^[42]、睫状神经节因子-壳聚糖诱导 RGC 轴突长距离再生^[43]、腺病毒载体递送线粒体 ND4 基因等, 但目前临床疗效有限且缺乏突破性进展。在青光眼或视神经损伤后, 经修饰的 tFNAs 可选择性激活酪氨酸激酶受体 B, 抑制神经元凋亡, 对受损的视网膜发挥神经保护作用^[44]。此外, tFNAs 可促进中枢神经系统微环境重建, 进而促进轴突生长和髓鞘形成, 最终实现神经功能恢复, 如改善阿尔茨海默病小鼠的认知功能等^[45]。基于此, 经刺激响应或结构优化等修饰的 tFNAs 可能具有促进视神经轴突再生的潜力。

2.3 免疫调节

纳米药物作为新型免疫调节剂, 能够抑制炎症反应并重建

免疫耐受, 已应用于干眼、视神经脊髓炎谱系疾病等眼科免疫性疾病的研究与治疗。Yan 等^[46]发现, tFNAs 通过促进角膜上皮愈合、恢复杯状细胞功能和增加泪液分泌, 有效减轻干眼相关炎症, 改善眼表微环境; 同时减少活性氧的过度产生, 调控炎症微环境, 通过 cGAS-STING 途径降低基质金属蛋白酶 9、白细胞介素 6 等炎症细胞因子水平, 有望成为干眼的新治疗策略。tFNAs 对干燥综合征亦有调控作用, 研究已证实 250 nmol/L 的 tFNAs 可成功重建免疫耐受, 抑制非肥胖糖尿病小鼠的炎症并促进唾液分泌功能恢复^[47]。另外, tFNAs 还可通过抑制 MAPK 信号通路, 选择性抑制 T 细胞过度激活和细胞因子分泌^[48]来治疗视神经脊髓炎谱系疾病。

2.4 检测诊断应用

生物传感器是指将生物信号转换为可记录信号的工具。tFNAs 可与特定生物标志物结合, 应用于眼病的早期诊断与检测, 可实现 DNA、RNA 及蛋白质水平的高效检测, 提高对相关抗原或肿瘤标志物等的诊断灵敏度和精确度。由于泪液体积小且生物分子量极小, 现有的泪液传感器难以实现多指标同步分析, 而利用电极 tFNAs 探针可有效捕获 3D 杂交链式反应放大器的新型无线便携泪液传感器, 以自动且灵敏地监测与干眼相关的多种细胞因子^[49]。

3 挑战与未来方向

3.1 主要挑战和瓶颈

3.1.1 眼部生理屏障限制 眼部特殊的生理屏障结构及泪液清除机制, 是制约 tFNAs 眼部生物利用度的核心因素, 主要包括角膜屏障、血-视网膜屏障及泪液快速冲刷清除等, 大幅降低了 tFNAs 的眼部留存效率与作用时长。tFNAs 玻璃体内注射后可能被凝胶结构阻碍扩散, 同时可被细胞吞噬或无法实现溶酶体逃逸, 进而引发稳定性下降及降解问题。此外, tFNAs 存在部分细胞入胞困难或需要的 DNA 纳米药物浓度过高等问题, 限制了其应用; tFNAs 入胞后易被胞内溶酶体快速包裹并降解, 无法释放至细胞质发挥预期的生物学功能^[50]。

3.1.2 递送效率较低且机制不明 虽然 tFNAs 相较于双链 DNA 更稳定, 但仍无法满足体内长时间应用的要求^[36], 且无法结合运输大分子长链基因^[51], 缺乏精准靶向眼内病变细胞 (如神经节细胞) 的配体修饰策略。深层视网膜及视神经信号通路尚未阐明, KEAP1/SOD2 信号通路现有研究较为局限, 需进一步探索潜在的线粒体信号通路及氧化中和酶, 以完善 tFNAs 的作用机制^[34]。

3.1.3 临床转化的多维度挑战 现有研究多为细胞或动物实验, 临床评价标准缺失, 尚无 tFNAs 眼组织分布和稳定性评价

表 1 tFNAs 的眼科应用、优势和不足

眼科应用	优势	不足
递送载体	稳定易制备、低生物毒性、低免疫原性、生物相容性好、可编辑及释放可控	生物稳定性、最大负载和结构可控性仍需提高
再生医学	促进干细胞增殖、分化和迁移, 调控细胞生物学行为	相互作用的具体机制研究较少
免疫调节	调节炎症和免疫反应	多体外实验, 尚未进入临床

注: tFNAs: 四面体框架核酸

指标;伦理、法规和审批复杂,其基因编辑特性(即使靶向眼部)可能触发伦理争议,且tFNAs兼具基因治疗载体和医药器械的双重特性,导致分类模糊,形成监管困境,且高纯度tFNAs的大规模合成成本较高,也限制了其临床转化进程。破局关键在于多学科合作:成立“tFNAs转化联盟”,临床前研究阶段纳入生物伦理学家,联合监管科学家与纳米毒理学家,推动制订新分类标准,可参考新兴纳米载体如外泌体治疗指南监管框架^[52]。跨学科联合工程学团队,开发“眼类器官芯片”深度学习模型以替代部分动物实验,或利用分子动力学模拟预测tFNAs代谢路径。建立tFNAs临床安全性评价标准,注重开展多中心临床试验,从而加速临床转化^[53]。

3.2 未来方向

在眼科治疗中,tFNAs作为滴眼液载体兼具穿透性和安全性,通过玻璃体注射可实现高效视网膜传递,在渗透性能上优于外泌体,且规避了聚合物载体的毒性问题。未来应聚焦于以下方向:

3.2.1 人工智能辅助优化 借助人工智能(artificial intelligence, AI)技术预测tFNAs的创新结构并进行靶向优化,可利用SymProFold改进算法^[54]预测tFNAs顶点修饰(如适配体或肽链修饰)对结构稳定性和靶标结合能的影响,扩大搭载范围,如开发DNA-杂化载体携带大分子。AI平台快速筛选数千种化学修饰方案,锁定最佳药物负载位点(如小分子嵌入DNA骨架或顶点共轭)。基于图神经网络的模型预测tFNAs与眼科药物(如抗VEGF药物、siRNA或雷帕霉素)的结合自由能,优化载药效率。另外,结合需求反馈、病变部位差异性定位等实际应用场景,通过AI辅助设计可动态智能响应眼内微环境(如活性氧、眼压、pH或酶水平)的tFNAs构象变化策略^[51]。如氧化响应tFNAs可在糖尿病视网膜病变区域特异性释放药物,眼压感应tFNAs可实时响应青光眼的病情变化。

3.2.2 多模态治疗融合 协同各类突破性前沿技术,通过融合联用实现技术整合。如tFNAs与金纳米颗粒联用,将金纳米颗粒修饰于tFNAs顶点形成互补,同步局部光热疗与基因调控的作用,增强靶向精准性并实现诊疗一体化、治疗可视化等多模态融合。通过tFNAs-类病毒杂合载体,提高编辑效率,或将tFNAs装载至外泌体中仿生杂化,兼具tFNAs的编程能力和外泌体的天然归巢性,可同时递送神经营养因子和促再生RNA。此外,联合生物打印、干细胞技术及基因修饰等多领域技术,有望突破圆锥角膜、视神经再生等眼科难题。

3.2.3 智能化与临床转化闭环 建立“眼病靶点数据库-AI载体设计-类器官验证”的全链条系统,加快个性化tFNAs制剂的开发。重点关注多模态诊疗一体化,整合多种前沿技术形成复合物,实现“筛查-诊断-治疗-监测”一体化。

4 结语与展望

综上所述,tFNAs作为近年理想的DNA纳米材料,在递送载体、再生医学、免疫调节及检测应用等眼科前沿领域取得突出进展,其设计理念正从静态转向动态,从“载体为主”升级为“智能诊疗系统”,在精准可控方面展现出巨大潜力。其突破性

价值体现在安全性、精准性及可编辑性。当前该技术仍处于探索阶段,其体内稳定性及安全性问题仍面临挑战,规模化生产与长期安全性评价仍需跨学科协作攻克。然而,通过对tFNAs的持续优化和临床转化进程的加速,未来有望在角膜再生、遗传性视网膜病变及视神经病变中实现纳米眼科学领域的突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu D, Webber HC, Bian F, et al. Optineurin-facilitated axonal mitochondria delivery promotes neuroprotection and axon regeneration [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1789. DOI: 10.1038/s41467-025-57135-8.
- [2] 卫星, 睢瑞芳. 非病毒载体在遗传性视网膜变性基因治疗中的应用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(8): 737-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200627-004570.
- [3] Wei X, Sui RF. Non-viral vector for gene therapy in inherited retinal degeneration[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(8): 737-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200627-004570.
- [4] Seeman NC. Nucleic acid junctions and lattices[J]. *J Theor Biol*, 1982, 99(2): 237-247. DOI: 10.1016/0022-5193(82)90002-9.
- [5] Li J, Yan R, Shi S, et al. Recent progress and application of the tetrahedral framework nucleic acid materials on drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023, 20(11): 1511-1530. DOI: 10.1080/17425247.2023.2276285.
- [6] Wang R, Liu Y, Xiao W, et al. Framework nucleic acids as blood-retinal-barrier-penetrable nanocarrier for periocular administration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(1): 541-551. DOI: 10.1021/acsami.2c18042.
- [7] Duangrat R, Udomprasert A, Kangsamaksin T. Tetrahedral DNA nanostructures as drug delivery and bioimaging platforms in cancer therapy[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9): 3164-3173. DOI: 10.1111/cas.14548.
- [8] Goodman RP, Berry RM, Turberfield AJ. The single-step synthesis of a DNA tetrahedron[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2004, (12): 1372-1373. DOI: 10.1039/b402293a.
- [9] Zhang T, Tian T, Lin Y. Functionalizing framework nucleic-acid-based nanostructures for biomedical application[J/OL]. *Adv Mater*, 2022, 34(46): e2107820[2025-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34787933/>. DOI: 10.1002/adma.202107820.
- [10] Lyu X, Wu H, Xu M, et al. A bioswitchable miRNA delivery system: tetrahedral framework DNA-based miRNA delivery system for applications in wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(26): 33192-33204. DOI: 10.1021/acsami.4c06460.
- [11] Jiang Y, Li S, Shi R, et al. A novel bioswitchable miRNA mimic delivery system: therapeutic strategies upgraded from tetrahedral framework nucleic acid system for fibrotic disease treatment and pyroptosis pathway inhibition[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(1): e2305622[2025-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37984862/>. DOI: 10.1002/advs.202305622.
- [12] Li He Y, Liu Z, Li S, et al. A tetrahedral framework DNA-based bioswitchable miR-150 delivery system for sepsis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(43): 58477-58488. DOI: 10.1021/acsami.4c14928.
- [13] Li S, Liu Y, Zhang T, et al. A tetrahedral framework DNA-based bioswitchable miRNA inhibitor delivery system: application to skin anti-aging[J/OL]. *Adv Mater*, 2022, 34(46): e2204287[2025-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35901292/>. DOI: 10.1002/adma.202204287.
- [14] Joaqui-Joaqui MA, Maxwell Z, Ramakrishnam Raju MV, et al. Metallointercalators-DNA tetrahedron supramolecular self-assemblies with increased serum stability[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 2928-2941. DOI: 10.1021/acsnano.1c10084.
- [15] Zhou X, Xu X, Wang Q, et al. Targeted siRNA delivery against RUNX1 via tFNA: inhibiting retinal neovascularization and restoring vessels through Dll4/Notch1 signaling[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(3): 39. DOI: 10.1167/iov.66.3.39.
- [16] Lin Y, Li Q, Wang L, et al. Advances in regenerative medicine applications of tetrahedral framework nucleic acid-based nanomaterials: an expert consensus recommendation[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 51. DOI: 10.1038/s41368-022-00199-9.
- [17] Mariconti M, Dechamboux L, Heckmann M, et al. Intracellular delivery of functional proteins with DNA-protein nanogels-lipids complex[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(8): 5118-5127. DOI: 10.1021/jacs.3c08000.
- [18] Wiraja C, Zhu Y, Lio D, et al. Framework nucleic acids as

- programmable carrier for transdermal drug delivery[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1147. DOI: 10.1038/s41467-019-09029-9.
- [18] Zhu J, Yang Y, Ma W, et al. Antiepileptic effects of tetrahedral framework nucleic acid via inhibition of gliosis-induced downregulation of glutamine synthetase and increased AMPAR internalization in the postsynaptic membrane[J]. Nano Lett, 2022, 22(6): 2381–2390. DOI: 10.1021/acs.nanolett.2c00025.
- [19] Chen X, Tian F, Li M, et al. Size-independent transmembrane transporting of single tetrahedral DNA nanostructures[J]. Glob Chall, 2020, 4(3): 1900075. DOI: 10.1002/gch2.201900075.
- [20] Zhang T, Ma H, Zhang X, et al. Functionalized DNA nanomaterials targeting toll-like receptor 4 prevent bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw via regulating mitochondrial homeostasis in macrophages[J]. Adv Funct Mater, 2023, 33(15): 2213401.
- [21] Luo Y, Yang X, Du Y, et al. DNA tetrahedra-based delivery of microRNA-22 to reduce depressive symptoms in mice[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(25): 29813–29826. DOI: 10.1021/acsami.3c03054.
- [22] Garcia-Chamé M, Wadhvani P, Pfeifer J, et al. A versatile microfluidic platform for extravasation studies based on DNA origami-cell interactions[J/OL]. Angew Chem Int Ed Engl, 2024, 63(28): e202318805[2025–12–16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38687094/>. DOI: 10.1002/anie.202318805.
- [23] 陈颖颖, 傅秋黎, 姚克. 纳米材料应用于眼科治疗的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(10): 831–838. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220130-00043.
- Chen SY, Fu QL, Yao K. Advances of nanomaterials applied in ophthalmic treatment[J]. Chin J Ophthalmol, 2022, 58(10): 831–838. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220130-00043.
- [24] Elsharkasy OM, Nordin JZ, Hagey DW, et al. Extracellular vesicles as drug delivery systems: why and how? [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 159: 332–343. DOI: 10.1016/j.addr.2020.04.004.
- [25] Ling X, Dong Z, He J, et al. Advances in polymer-based self-adjuvanted nanovaccines[J/OL]. Small, 2025, 21(16): e2409021[2025–12–16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40079071/>. DOI: 10.1002/smll.202409021.
- [26] Huang J, Chakraborty A, Tadepalli LS, et al. Adoption of a tetrahedral DNA nanostructure as a multifunctional biomaterial for drug delivery[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2024, 7(8): 2204–2214. DOI: 10.1021/acscptsci.4c00308.
- [27] Pishnamazi M, Hafizi H, Shirazian S, et al. Design of controlled release system for paracetamol based on modified lignin[J]. Polymers (Basel), 2019, 11(6): 1059. DOI: 10.3390/polym11061059.
- [28] Jin Y, Zhou X, Chen L, et al. Framework nucleic acids loaded with quercetin: protecting retinal neurovascular unit via the protein kinase B/heme oxygenase-1 pathway[J]. ACS Nano, 2024, DOI: 10.1021/acsnano.4c05845.
- [29] Wang R, Liu Y, Zhang Y, et al. DNA framework-enabled ocular barrier penetration for microinvasive antiangiogenic therapy[J]. J Am Chem Soc, 2025, 147(9): 7545–7554. DOI: 10.1021/jacs.4c16529.
- [30] Zhu S, Yan Q, Wang L, et al. Noninvasive framework nucleic acid eye drops for retinal administration[J]. ACS Appl Bio Mater, 2023, 6(11): 5078–5085. DOI: 10.1021/acsbam.3c00760.
- [31] Chang C, Weiping L, Jibing C. Exosomal miRNA therapy for central nervous system injury diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2024, 45(1): 3. DOI: 10.1007/s10571-024-01522-0.
- [32] Yu B, Wang K, Hao H, et al. Small extracellular vesicles derived from microRNA-22-3p-overexpressing mesenchymal stem cells protect retinal ganglion cells by regulating MAPK pathway[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 807. DOI: 10.1038/s42003-024-06511-z.
- [33] Nicoară SD, Brie I, Jurj A, et al. The future of stem cells and their derivatives in the treatment of glaucoma. A critical point of view[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11077. DOI: 10.3390/ijms222011077.
- [34] Li Y, Wang S, Dong Y, et al. Tetrahedral DNA-based functional microRNA-21 delivery system: application to corneal epithelial wound healing[J/OL]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(19): e2304381[2025–12–16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38549217/>. DOI: 10.1002/adhm.202304381.
- [35] Mead B, Kerr A, Nakaya N, et al. miRNA changes in retinal ganglion cells after optic nerve crush and glaucomatous damage[J]. Cells, 2021, 10(7): 1564. DOI: 10.3390/cells10071564.
- [36] Wu Q, Zhu J, Zhang X, et al. The antioxidant effect of tetrahedral framework nucleic acid-based delivery of small activating RNA targeting DJ-1 on retinal oxidative stress injury[J/OL]. Cell Prolif, 2024, 57(8): e13635[2025–12–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38594962/>. DOI: 10.1111/cpr.13635.
- [37] Zhang X, Deng Z, Xu X, et al. Tetrahedral framework nucleic acid-based delivery of DJ-1-saRNA prevent retinal ischaemia-reperfusion injury via inhibiting ferroptosis[J/OL]. Cell Prolif, 2025, 58(7): e13820[2025–12–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38594962/>. DOI: 10.1111/cpr.13820.
- [38] Li T, Xing HM, Qian HD, et al. Small extracellular vesicles derived from human induced pluripotent stem cell-differentiated neural progenitor cells mitigate retinal ganglion cell degeneration in a mouse model of optic nerve injury[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(2): 587–597. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01414.
- [39] Fu L, Li P, Zhu J, et al. Tetrahedral framework nucleic acids promote the biological functions and related mechanism of synovium-derived mesenchymal stem cells and show improved articular cartilage regeneration activity in situ[J]. Bioact Mater, 2022, 9: 411–427. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.07.028.
- [40] Khan FI, Ahmed Z. Experimental treatments for spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Cells, 2022, 11(21): 3409. DOI: 10.3390/cells11213409.
- [41] Liu N, Zhang X, Li N, et al. Tetrahedral framework nucleic acids promote corneal epithelial wound healing *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. Small, 2019, 15(31): e1901907[2025–12–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31192537/>. DOI: 10.1002/smll.201901907.
- [42] Deka Dey A, Yousefi S, Kumar A, et al. miRNA-encapsulated abiotic materials and biovectors for cutaneous and oral wound healing: Biogenesis, mechanisms, and delivery nanocarriers[J/OL]. Bioeng Transl Med, 2023, 8(1): e10343[2025–12–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36684081/>. DOI: 10.1002/btm2.10343.
- [43] Liu X, Hao F, Hao P, et al. Regeneration and functional recovery of the completely transected optic nerve in adult rats by CNTF-chitosan[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 81. DOI: 10.1038/s41392-022-01289-0.
- [44] Li J, Xiao L, Yan N, et al. The neuroprotective effect of microRNA-22-3p modified tetrahedral framework nucleic acids on damaged retinal neurons via TrkB/BDNF Signaling pathway[J]. Adv Funct Mater, 2021, 31(36): 2104141.
- [45] Zhai L, Shen H, Sheng Y, et al. ADMSC exo-microRNA-22 improve neurological function and neuroinflammation in mice with Alzheimer's disease[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(15): 7513–7523. DOI: 10.1111/jcmm.16787.
- [46] Yan D, Huang C, Ouyang W, et al. Unleashing novel therapeutic strategies for dry eye: targeting ROS and the cGAS-STING signaling pathway with tetrahedral framework nucleic acids[J/OL]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(30): e2400198[2025–12–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39073031/>. DOI: 10.1002/adhm.202400198.
- [47] Gao S, Wang Y, Li Y, et al. Tetrahedral framework nucleic acids reestablish immune tolerance and restore saliva secretion in a Sjögren's syndrome mouse model[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(36): 42543–42553. DOI: 10.1021/acsami.1c14861.
- [48] Liu X, Yu Z, Wu Y, et al. The immune regulatory effects of tetrahedral framework nucleic acid on human T cells via the mitogen-activated protein kinase pathway[J/OL]. Cell Prolif, 2021, 54(8): e13084[2025–12–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170049/>. DOI: 10.1111/cpr.13084.
- [49] Lu X, Zhou X, Song B, et al. Framework nucleic acids combined with 3D hybridization chain reaction amplifiers for monitoring multiple human tear cytokines[J/OL]. Adv Mater, 2024, 36(26): e2400622[2025–12–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38489844/>. DOI: 10.1002/adma.202400622.
- [50] Elbllov á P, Lunova M, Henry S, et al. Peptide-coated DNA nanostructures as a platform for control of lysosomal function in cells[J]. Chem Eng J, 2024, 498. DOI: 10.1016/j.cej.2024.155633.
- [51] Fan Q, Sun B, Chao J. Advancements in engineering tetrahedral framework nucleic acids for biomedical innovations[J/OL]. Small Methods, 2025, 9(6): e2401360[2025–12–22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39487613/>. DOI: 10.1002/smt.202401360.
- [52] Miceli RT, Chen TY, Nose Y, et al. Extracellular vesicles, RNA sequencing, and bioinformatic analyses: challenges, solutions, and recommendations[J/OL]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(12): e70005[2025–12–22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39625409/>. DOI: 10.1002/jev.2.70005.
- [53] Yang Z, Shi L, Wang Y, et al. Unveiling the potential of tetrahedral DNA frameworks in clinical medicine: mechanisms, advances, and future perspectives[J/OL]. Small, 2025, 21(5): e2410162[2025–12–22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39707665/>. DOI: 10.1002/smll.202410162.
- [54] Buhlheller C, Sagmeister T, Grininger C, et al. SymProFold: structural prediction of symmetrical biological assemblies[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8152. DOI: 10.1038/s41467-024-52138-3.

(收稿日期:2025-12-25 修回日期:2026-07-04)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

