

· 综 述 ·

载药水凝胶应用于葡萄膜炎治疗的研究进展

王琦妙¹ 单梦圆² 王雁³¹天津大学医学工程与转化医学研究院,天津 300072;²南开大学 南开大学医学院,天津 300071;³天津市眼科医院 南开大学附属眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室,天津 300020

通信作者:王雁,Email:wangyan7143@vip.sina.com

【摘要】 葡萄膜炎是一类以病程久、易复发为特征的致盲性眼病。临床上针对葡萄膜炎的治疗存在诸多限制:受血-眼屏障结构的限制,局部用药吸收率较低,频繁给药会造成眼表组织的损伤;一些药物(如糖皮质激素)长期使用会引起白内障、青光眼等不良反应。水凝胶以载药量高、眼表停留时间久、生物相容性佳为特点,成为开发葡萄膜炎新型治疗药物递送系统的研究热点。利用不同类型水凝胶的特性,选择合适的药物进行复合配伍,在提升药物的渗透性、生物利用度等方面较传统给药方式有了明显提高。目前载药水凝胶治疗葡萄膜炎的研究仍处于动物实验阶段,葡萄膜炎的动物模型主要有2种:实验性自身免疫性葡萄膜炎和内毒素诱导的葡萄膜炎。本文就葡萄膜炎治疗中所用载药水凝胶的制剂类型、给药方式及所载药物选择策略进行综述,以期对葡萄膜炎的治疗研究提供新的思路与突破方向。

【关键词】 水凝胶;葡萄膜炎;药物递送

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2404502);国家自然科学基金(82271118);天津市医学重点建设学科建设项目(TJYXZDXK-3-004A-3)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231010-00122

Research progress of drug-loaded hydrogel in the treatment of uveitisWang Qimiao¹, Shan Mengyuan², Wang Yan³

¹Tianjin University Academy of Medicine Engineering and Translational Medicine, Tianjin 300072, China; ²Nankai University School of Medicine, Tianjin 300071, China; ³Tianjin Eye Hospital Nankai University Affiliated Eye Hospital Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Yan, Email: wangyan7143@vip.sina.com

【Abstract】 Uveitis is a potentially blinding ocular inflammatory disease characterized by a prolonged course and a high recurrence rate. The clinical treatment of uveitis is limited by the blood-ocular barrier, which reduces the absorption and bioavailability of topically administered drugs. Frequent administration may damage the ocular surface, whereas long-term treatment may cause adverse effects such as cataracts and glaucoma. Hydrogels feature high drug-loading capacity, prolonged ocular surface retention, and good biocompatibility, making them a major research focus in the development of novel drug delivery systems for uveitis. By selecting suitable drugs and delivery strategies according to the properties of different types of hydrogels, drug permeability and bioavailability can be improved compared with conventional administration methods. Currently, research on drug-loaded hydrogels for the treatment of uveitis remains largely at the preclinical animal-model stage. The two main animal models of uveitis are experimental autoimmune uveitis and endotoxin-induced uveitis. This review summarizes the types of hydrogels, routes of administration, and selection of therapeutic agents used in drug-loaded hydrogel formulations for uveitis, with the aim of providing new perspectives and potential directions for the development of uveitis treatments.

【Key words】 Hydrogel; Uveitis; Drug delivery

Fund program: National Key Research and Development Program project (2022YFC2404502); National Natural Science Foundation of China (82271118); Tianjin Key Medical Discipline Construction (TJYXZDXK-3-004A-3)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231010-00122

葡萄膜炎是一种常见的威胁视力的眼内炎症。流行病学调查显示,发达国家的葡萄膜炎年发病率为17~52.4/10万人,

患病率为36.2~730/10万人。此外,西方国家10%的葡萄膜炎患者会出现视力丧失;发达国家5%~20%的葡萄膜炎患者可进



展为法律盲;发展中国家该病致盲比例更高,达25%^[1-2]。葡萄膜炎的分类中,被广泛认可的是基于解剖部位的分类方法,分为前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎^[3];根据病因又可分为感染性和非感染性两类。感染性葡萄膜炎需要针对病原体进行对因治疗;对于非感染性葡萄膜炎,则应积极控制炎症反应,减少炎症因子对眼部组织的病理性损伤,减轻临床症状,改善视觉功能。目前,临床治疗葡萄膜炎的主要药物为糖皮质激素,该类药物能在疾病早期有效快速地控制炎症,但有可能引发局部不良反应(如白内障、青光眼等)和全身不良反应(如股骨头坏死、肾上腺功能不全等),因此并非葡萄膜炎长期治疗的最佳选择^[4]。由于血-眼屏障结构的限制,局部用药吸收较少,频繁给药又会造成眼表组织的损伤。因此,通过延长药物在角膜表面的停留时间、延缓药物释放、提高药物渗透性等方式开发新型高效的眼部药物递送系统,逐渐成为葡萄膜炎临床治疗的研究热点^[5]。其中,采用亲水聚合物制备的水凝胶及基于刺激响应聚合物的原位凝胶越来越多地应用于眼科^[6-7]。目前,载药水凝胶在葡萄膜炎治疗中的应用仍主要处于实验动物研究阶段,用于葡萄膜炎研究的动物模型主要有2种:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)和内毒素诱导的葡萄膜炎(endotoxin-induced uveitis, EIU)。本文就载药水凝胶在葡萄膜炎治疗中的应用研究进展予以综述。

1 水凝胶概述

水凝胶是一种(交联)聚合物体系,由一个或多个单体或聚合物联合或不联合交联剂反应形成,具有水膨胀性能,呈多孔结构,可容纳大量药物,水凝胶在临床实践及实验医学中有广泛应用,如临床诊断、组织工程、伤口愈合、角膜接触镜制备、局部治疗和再生医学^[8-10]。水凝胶的分类方法多种多样,根据交联方式,分为物理交联和化学交联水凝胶;根据制备方法,通常分为均聚物、多聚物和共聚物水凝胶;根据所携带的离子电荷,可分为中性、阳离子、阴离子和两性水凝胶;根据水凝胶的结构,分为非晶态、氢键和半晶态水凝胶;根据引发其从溶液到凝胶转化的环境刺激,用于原位凝胶的凝胶系统分为温度响应(热响应)、pH或离子响应凝胶系统^[10-12]。因此,可根据临床需求,利用不同类型水凝胶的特性,设计出更高效、更具临床价值的载药水凝胶制剂。

自20世纪60年代软性角膜接触镜和由甲基丙烯酸羟乙酯聚合物制备的可植入材料首次被报道以来^[13],医用水凝胶在眼科的应用发展逐渐得到关注^[14-15]。近年来,原位聚合物凝胶系统在眼部药物输送方面逐渐兴起。部分针对泪液微环境设计的药物被制成液体剂型用于眼局部给药^[16-17],该类剂型在角膜、结膜囊处发生相变,以响应环境刺激形成较黏稠的凝胶。一般环境刺激包括三大类:物理刺激(光和温度)、化学刺激(pH值、氧化还原电位、电解质或分子触发反应)和生物刺激(生物分子,如酶)^[6,12]。每一类刺激因素均有不同的凝胶响应机制,这些触发因素可被利用以调控原位自组装水凝胶系统的形成。

2 用于治疗葡萄膜炎的载药水凝胶种类

2.1 聚合物水凝胶

预制眼用水凝胶中使用的聚合物是天然或半合成的,常见的有壳聚糖、环糊精(cyclodextrin, CD)、透明质酸、羧甲基纤维素等^[18-20]。

Chen等^[18]采用壳聚糖和 β -磷酸二钠于低温(4℃左右)下制备聚合物水凝胶滴眼液,将阿达木单抗(adalimumab, ADA)包裹在水凝胶中,通过局部滴用治疗葡萄膜炎。与游离ADA药物相比,该ADA水凝胶在体外和体内均表现出持续的ADA释放,提高了渗透速率,改善了载药治疗效果。与常规注射ADA相比,这种非侵入式用药策略进一步提升了治疗的持续性。

Fang等^[19]将Soluplus胶束与 γ -CD溶液混合制成聚类轮烷水凝胶,具有剪切稀化和缓释特性,当溶液浓度增加时,流体的剪切稀化特性增强,可更好地实现药物缓释,且水凝胶的经角膜渗透系数高于药物溶液。其中,Soluplus胶束是一种两亲性、可生物降解的聚乙烯醇己内酰胺-聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物,已被广泛用作低水溶性药物的递送系统,例如含有白藜芦醇的Soluplus胶束化学稳定性强,可通过调控促炎细胞因子和氧化应激机制促进在体角膜伤口愈合,具有良好的眼部耐受性和角膜渗透性^[21];此外,Soluplus胶束和 α -CD形成的聚类轮烷已被用于那他霉素的眼部递送^[22]。负载氟比洛芬(flurbiprofen, FLB)通过 γ -CD与Soluplus胶束的聚乙二醇链之间的相互作用制成的FLB水凝胶显著提高了角膜前药物滞留能力、角膜渗透性和眼内生物利用度。最重要的是,在降低给药频率的情况下,FLB水凝胶仍显著抑制眼内炎症,因此聚类轮烷水凝胶作为治疗前葡萄膜炎的高效眼部药物递送系统,具有较强的眼科应用潜力。

Kesavan等^[23]研制了基于羟丙基- β -环糊精(hydroxypropyl- β -cyclodextrin, HP- β -CD)的pH诱导黏附水凝胶,包裹地塞米松(dexamethasone, Dex),用于玻璃体内注射治疗葡萄膜炎。该研究发现,HP- β -CD可提高亲脂性药物Dex的溶解度,其中5% HP- β -CD可以显著提高Dex在眼部的渗透性。

Gaballa等^[24]以立方体凝胶作为载体,负载药物为二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP),加入羧甲基纤维素制备成凝胶制剂,具有较好的流变性能和较高的眼部耐受性,与BDP悬浮液相比,其对兔EIU模型具有更强的抗炎性能。该立方体是基于脂质的自组装双连续立方结晶结构纳米系统,尺寸范围为100~500 nm,由围绕2个不相交水通道折叠形成三维结构的脂质双层构成,可容纳亲水性、疏水性和两亲性药物。立方体凝胶制剂药物释放率的提高主要源于立方体的纳米化修饰和药物分子在其脂质双层结构区域中以可溶性形式存在的比例增加。

Liu等^[25]通过将Dex和活性氧清道夫铈基金属有机框架加入热敏三嵌体共聚物F127,开发出多功能聚合物水凝胶滴眼液,该水凝胶具有温敏性、触变性和良好透光性,滴入眼内后迅速凝胶化,延长眼表滞留时间、提高药物生物利用度。铈基金属有机框架不仅作为药物载体,还通过清除活性氧协同增强

Dex 抗炎活性。在 EIU 模型中,显著抑制炎症反应,下调肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-17 及诱导型一氧化氮合酶、NLR 家族 pyrin 域蛋白 3 表达,疗效优于单药。

2.2 多肽水凝胶

由治疗药物及其衍生物形成的低分子水凝胶以其高药物有效载荷及持续反应性的药物释放特性,已受到广泛关注,特别是药物-肽偶联物(peptide-drug conjugate, PDC)衍生的超分子水凝胶^[26]。PDC 由 3 个部分组成,药物、连接剂和肽。由于多肽由氨基酸残基组成,故其生物相容性和生物可降解性均较好。不同氨基酸的组合可以构建不同类型 PDC,并调节其载物的疏水-亲水性平衡,从而赋予不同的纳米微观结构,以达到相应的治疗效果^[27]。

Yu 等^[28]设计了一种由布洛芬和 GFFY 肽通过可切割的酯键连接形成的凝胶。当该水凝胶被酯酶作用时,布洛芬以持续方式释放,通过建立 EIU 实验模型证实,布洛芬-GFFY 水凝胶治疗效果与双氯芬酸钠滴眼液作用相当。Zhang 等^[29]采用不同氨基酸序列,选择天然氨基酸酪氨酸(tyrosine, Y)作为吲哚美辛(indomethacin, IDM)锚点,建立了酯键连接的吲哚美辛-肽偶联物水凝胶(IDM-YEE)。该偶联物在低临界胶束浓度(0.037 mg/ml)下自组装成透明水凝胶,24 h 内 IDM 缓释率最高可达 40%。IDM-YEE 水凝胶在 4℃ 下储存 30 d 依然表现出良好的稳定性。

2.3 自组装水凝胶

基于体内酶(如碱性磷酸酶、基质金属蛋白酶-7)在疾病部位,特别是肿瘤组织中的过度表达,许多酶指导的自组装(enzyme-instructed self-assembly, EISA)前体药物已被开发出来^[30]。通过 EISA 方法,药物在体内自组装成超分子纳米材料,以提高选择性和治疗效果。将 EISA 与多肽结合制备具有相应生物功能的超分子水凝胶,EISA 触发前体多肽进行原位自组装,有助于稳定由 EISA 形成的疏水肽组装纳米材料^[31]。有研究者通过临床研究发现,葡萄膜炎患者泪液中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的水平要远高于非葡萄膜炎患者。因此,研究者以泪液中 ALP 的过表达为基础,设计了磷酸化多肽-药物前体,该前体在 ALP 的催化作用下可实现眼表自组装,同时通过酯酶裂解酯键,在靶点释放活性药物,且其体外抗炎效力优于 200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的游离布洛芬及 0.1% 双氯芬酸钠滴眼液,可对眼部进行有效的药物输送^[32]。

自组装可增强细胞内或细胞外分子水平的生物活性,所以其在治疗研究方面具有广阔前景,但目前仍存在自组装前体体内循环时间短、特异性差以及相关诊断、检测技术未成熟等问题^[33],自组装水凝胶治疗的可控性研究将是今后的主要研究方向。

2.4 超分子水凝胶

超分子水凝胶是由非共价分子间的相互作用组成,由 2 种或多种分子单体相互堆叠形成。这种非共价的交联使得水凝胶对药物的包载范围更广。Wu 等^[34]报道了一种基于 Ca^{2+} 交联策略构建的 Dex 磷酸钠(Dexp)超分子水凝胶,该水凝胶中 Dex 的释放速率可由氯化钙浓度调节,眼内生物相容性试验表明在眼内 Dex 浓度高达 30 μg 。建立 EAU 模型观察,玻璃体腔注射该水凝胶 1 个月后,EAU 动物的视网膜电图及组织学观察显示

其视网膜功能和形态均保持良好,未出现眼底血管变形、晶状体混浊等不良反应。Zhang 等^[35]同样以 Dex 为研究对象,设计了一种 Dex 肽两亲体(dexamethasone-glycine-glycine-aspartic acid peptide amphiphile, Dex-GGD),在 pH 值为 7.4 的磷酸盐缓冲液中瞬间形成前药超分子水凝胶,可用于玻璃体内注射给药。Dex-GGD 水凝胶具有减少外周血炎症细胞流入和抑制视网膜大胶质细胞和小胶质细胞活化的能力,EAU 模型中,与同等剂量的 Dexp 治疗相比,玻璃体内注射 Dex-GGD 水凝胶未引起眼压升高或眼底血管变形等不良反应。此外,也有研究者设计并合成了琥珀酸与曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)通过酯键连接的化合物,该化合物可形成水凝胶前体,通过水解反应控制药物的缓释性,经球后注射给药治疗 EAU,通过巩膜穿透性试验发现,此类凝胶在给药后快速从眼球代谢,从而提高药物的利用率^[36]。

以上 4 种聚合物、多肽、自组装、超分子水凝胶可进行组合,其中 2 种或 3 种结合,形成一类稳定性更强、作用更持久的复合水凝胶体系。如多肽自组装超分子水凝胶在眼部药物递送中展现出独特优势。Pan 等^[37]将自组装短肽 GFFYD 与氯霉素共价偶联,构建 PDC,在中性磷酸盐缓冲液中自发形成超分子水凝胶;眼内源 Ca^{2+} 通过配位交联调控凝胶弹性,优化其抗剪切能力,显著延长兔眼表滞留时间(由 5 min 延长至 15 min)。Chen 等^[38]将 Dex 与精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)靶向肽共价连接,形成 Dex-SA-RGD 超分子水凝胶,利用 RGD-整合素配体-受体相互作用,增强药物角膜渗透性和细胞摄取,在脂多糖激活的巨噬细胞中表现出更优的抗炎活性(抑制 NF- κB 通路),并在兔眼中实现全角膜分布。以上 2 项研究均表明,多肽自组装水凝胶可通过仿生设计或主动靶向策略,突破眼表屏障,实现长期、高效的眼部药物递送。Deng 等^[39]将抗氧化剂(3,5-二羟基苯甲酸)、布洛芬和自组装肽基序列(Gly-Phe-Phe-Tyr-Asp, GFFYD)整合在一起,形成了一种多功能自组装多肽超分子水凝胶,增强体内和体外抗炎作用。另外,有研究者设计合成了一种非肽(NapFFKKFKLKL),可与 Dexp 共组装,生成用于眼部给药的 NapFFKKFKLKL/Dexp 自组装超分子水凝胶,可用于玻璃体注射给药。通过 EAU 大鼠模型,证明该水凝胶可有效缓解眼内炎症和维持正常视网膜结构及形态。此种超分子水凝胶的体外释放试验显示,肽浓度越高,药物释放越慢^[40]。此外,Li 等^[41]将丙酸氯倍他索(clobetasol propionate, CP)通过湿法研磨制成羧甲基壳聚糖稳定的纳米混悬剂(CP-NS),以提高难溶性药物的溶解度;并将其包载于海藻酸钠-泊洛沙姆 407(P407)温敏水凝胶中,形成 CP-NS-GEL 复合递送系统。该水凝胶在低温下为溶液,滴入眼内后因体温触发快速凝胶化,延长眼表滞留时间(约 25 min),实现持续药物释放。在大鼠 EIU 模型中,CP-NS-GEL 显著抑制炎症因子(肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β)表达和中性粒细胞浸润,疗效优于游离药物和纳米混悬剂,且生物相容性良好。该研究为聚合物温敏共组装水凝胶治疗眼前节炎症提供了可行方案。

综上,凝胶种类、载药方式的多样化及其独特优势,为葡萄膜炎的药物递送系统研究提供了更多的选择。



3 用于治疗葡萄膜炎的载药水凝胶给药方式

在载药水凝胶制剂治疗葡萄膜炎的给药方式研究中,针对前葡萄膜炎,首先考虑局部点眼给药,通过酯键水解、自组装、超分子纳米技术、药物包裹等方式增加药物在眼表的停留时间及角膜渗透性。与其他侵入性给药方式相比,该途径具有给药便捷、全身不良反应小、安全性高、患者依从性佳等优势^[18,28,31,34]。载药水凝胶相较于软膏、混悬液,在眼表的作用舒适性更优,不会加重视物模糊的症状。对于严重的葡萄膜炎,局部点用药物难以抵达病变部位,亦无法达到有效治疗浓度,可采用Tenon囊下注射、球后注射、皮下注射给药。体外巩膜转运研究证实,结合纳米载药技术,可增加巩膜的通透性,提高药物生物利用度^[36,42-43]。此外,玻璃体腔注射可直接将药物水凝胶注射至眼内,使药物精准抵达病变部位,在全身吸收最少的情况下为中间及后部葡萄膜炎治疗提供了高效的药物浓度且实现缓释^[34-35,44]。

20世纪50年代以来,皮质类固醇药物被广泛使用,在减轻眼部炎症方面取得了显著成效。滴眼液、混悬液、软膏、注射剂、植入物等多种类固醇药物制剂被用于眼部炎症的治疗^[11,45]。全身用药途径有口服、静脉滴注等,虽然能有效控制眼部炎症,但不良反应严重,可引起骨质疏松症、库欣综合征等,所以在临床上不推荐使用。因此,针对葡萄膜炎的全身用药治疗,载药凝胶制剂的相关研究较少。

由于传统给药方式难以满足临床需求,新型给药方式逐步得到研发与应用。自软性角膜接触镜问世以来,含药物洗脱功能的角膜接触镜相关研究持续开展^[46],即把预制角膜接触镜和药物溶液共同孵育,但此方法无法控制药物释放速度;也有将药物聚合物薄膜加入普通角膜接触镜外层以实现药物缓释,但无法实现均匀缓释,且药物作用时间短^[47]。DiPasquale等^[48]开发了一种可延长佩戴时间的新型有机硅水凝胶角膜接触镜,可释放出多种小分子药物。药物控释原理侧重于通过大分子记忆策略实现药物装载和释放。通过将药物添加到非共价结合药物的功能单体预聚物制剂中,实现药物以模板化方式浸润到角膜接触镜的聚合物网络中。这些单体药物复合物在聚合过程中被保留在镜片中,而药物在镜片内的模板化会形成大分子记忆位点。这些位置提供了对载荷的严格控制及释放,而不会对透镜的物理特性产生负面影响,如氧化传输、光学清晰度、弹性模量和含水量。此种角膜接触镜对前葡萄膜炎的治疗时间一般为6~10周。载药硅水凝胶角膜接触镜为葡萄膜炎治疗方式的创新拓展了思路。

4 用于治疗葡萄膜炎的水凝胶载药制剂的选择

4.1 糖皮质激素水凝胶制剂的应用

糖皮质激素是高效的抗炎药物,被广泛用于治疗各种炎症性眼病,尤其适用于以难治性、病程久、易复发、对视力影响大为特点的葡萄膜炎。Dex、TA、BDP等是眼科常用的糖皮质激素^[45],这类药物具有良好的化学键连接及自组装能力,已被用于制备多种纳米载体和水凝胶。

Dex作为一种强效的糖皮质激素,常用于葡萄膜炎急性期的治疗,但在玻璃体中的半衰期非常短,需要频繁给药,这会降低患者依从性,导致疗效不佳。利用Dex的相对亲脂性,优化其释放速率和靶向性,实现持续释放和靶向治疗是目前研究的方向^[34-35,49]。

TA通常为白色结晶状粉末,药物本身可通过水解反应形成透明的分子水凝胶,既不会附着于视网膜,也不会引发高眼压和白内障等并发症。这在眼病治疗方面表现出了很大的应用潜力^[36,50]。

BDP是一种合成前药,经酯酶水解成活性代谢物17-单丙酸倍氯米松,无活性的21-单丙酸倍氯米松和倍氯米松^[51]。作为第二代糖皮质激素,BDP通过胞质糖皮质激素受体发挥抗炎作用,但因其水溶性差,局部吸收不完全而导致生物利用度不佳,于是有研究通过水凝胶递送方式,来提高其生物利用度^[24]。

4.2 非甾体抗炎药物水凝胶制剂的应用

在前葡萄膜炎的治疗中,非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)也是常用的一类药物,尽管其抗炎活性低于甾体类药物,但其发生白内障、青光眼等不良反应的风险也较低。

IDM是一种强效的NSAIDs,具有高效抗炎活性,被广泛应用于缓解发热、疼痛、僵硬、肿胀等症状。由于水溶性较低,IDM很少用于滴眼液的制备,但为实现药物活性的持续释放,通过化学修饰手段将IDM负载于水凝胶,可作为抑制眼部炎症的有效策略^[52]。布洛芬的抗炎效能较IDM弱,但其可通过酯键与多肽连接形成原位自组装水凝胶,当被眼表环境中酯酶作用时,布洛芬可实现持续释放^[28]。

FLB亦是一种水溶性较差的NSAIDs,目前市售的0.03% FLB滴眼液易引发眼部刺激、短暂的刺痛和灼烧感。通过眼部药物递送系统构建新的FLB水凝胶,既可以增强药物抗炎作用,又能减少不适反应^[19,53-54]。

4.3 免疫抑制剂水凝胶制剂的应用

环孢素A和他克莫司具有免疫抑制作用,可用于治疗变应性结膜炎、重度干眼、巩膜炎、葡萄膜炎等。这类药物全身使用可产生肝肾毒性,局部使用一般不会引起皮质类固醇类药物所致的不良反应(白内障、高眼压等),低浓度环孢素A纳米制剂已用于干眼治疗^[17];研发这类药物的高浓度制剂以提升其眼表组织渗透性,可用于治疗合并青光眼或皮质类固醇不耐受的葡萄膜炎患者^[55]。

4.4 生物制剂水凝胶制剂的应用

ADA是一种重组全人源化肿瘤坏死因子单克隆抗体,已被用于治疗免疫性疾病,如类风湿关节炎、青少年特发性关节炎、强直性脊柱炎等。ADA的应用可减少皮质类固醇的使用,进而减少白内障、青光眼等并发症的发生^[18]。ADA的常规给药方式为注射给药,通过与水凝胶结合,可实现局部滴用,提高了药物的普适性。

载药水凝胶治疗葡萄膜炎的相关研究中,药物选择以疏水性药物为主,考虑这类药物单纯使用时在体液中的生物利用度较低,为增强药物在局部的治疗浓度蓄积、提高生物利用度,可

通过水凝胶递送方式进行改善,最终实现增强疗效、减少不良反应的目的。

5 小结

葡萄膜炎是一种难治性眼病,其治疗的有效性和靶向性一直是研究的重点和难点。目前,葡萄膜炎的治疗原则已基本形成共识,即感染性葡萄膜炎采用对因治疗和非感染性葡萄膜炎采用抗炎治疗。随着纳米技术的发展及新型药物递送系统的开发,借助水凝胶实现对药物的高效利用,并结合相应的给药方式进行有效的治疗,在实验性葡萄膜炎模型中已经取得了一些进展。在此基础上,未来的研究可能会聚焦于进一步提升水凝胶制剂载药高效性及优化其在体治疗的可控性,并加强临床转化研究,以期早日应用于临床,解决葡萄膜炎患者的治疗难题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Polanfa D, Reyes-Guanes J, Rojas-Carabali W, et al. A new look into uveitis in Colombia: changes in distribution patterns and clinical characteristics over the last 25 years[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023, 261(2): 561-573. DOI: 10.1007/s00417-022-05796-2.
- [2] Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, et al. Review on the worldwide epidemiology of uveitis[J]. Eur J Ophthalmol, 2013, 23(5): 705-717. DOI: 10.5301/ejo.5000278.
- [3] Deschenes J, Murray PI, Rao NA, et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2008, 16(1): 1-2. DOI: 10.1080/09273940801899822.
- [4] Valdes LM, Sobrin L. Uveitis therapy: the corticosteroid options[J]. Drugs, 2020, 80(8): 765-773. DOI: 10.1007/s40265-020-01314-y.
- [5] Ahmed S, Amin MM, Sayed S. Ocular drug delivery: a comprehensive review[J]. AAPS PharmSciTech, 2023, 24(2): 66. DOI: 10.1208/s12249-023-02516-9.
- [6] Al-Kinani AA, Zidan G, Elsaid N, et al. Ophthalmic gels: past, present and future[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 126: 113-126. DOI: 10.1016/j.addr.2017.12.017.
- [7] Wu X, Hu M, Cai Y, et al. Nano-based drug delivery systems for the treatment of non-infectious uveitis[J]. Adv Ophthalmol Pract Res, 2025, 5(2): 124-134. DOI: 10.1016/j.aopr.2024.11.003.
- [8] Belanger NL, Barbero R, Barclay R, et al. Improved detection of herpesviruses from diluted vitreous specimens using hydrogel particles [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(12): 3016. DOI: 10.3390/diagnostics12123016.
- [9] DiPasquale SA, Wuchte LD, Mosley RJ, et al. One week sustained *in vivo* therapeutic release and safety of novel extended-wear silicone hydrogel contact lenses[J/OL]. Adv Healthc Mater, 2022, 11(7): e2101263[2025-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34519442/>. DOI: 10.1002/adhm.202101263.
- [10] Varaprasad K, Raghavendra GM, Jayaramudu T, et al. A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 79: 958-971. DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.096.
- [11] Madamsetty VS, Mohammadinejad R, Uzielienė I, et al. Dexamethasone: insights into pharmacological aspects, therapeutic mechanisms, and delivery systems[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2022, 8(5): 1763-1790. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00026.
- [12] 席蕾, 赵峰, 王涛, 等. MMC的PTMC-F127-PTMC温敏型水凝胶缓释剂对兔小梁切除术术后滤过泡瘢痕化的调控作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(6): 506-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.006.
- [13] Xi L, Zhao F, Wang T, et al. PTMC-F127-PTMC thermosensitive hydrogel as mitomycin C delivery implant for rabbit trabeculectomy surgery[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(6): 506-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.06.006.
- [13] Dreifus M, Wichterle O. Clinical experiences with hydrogel contact lenses[J]. Cesk Oftalmol, 1964, 20: 393-399.
- [14] 郭译远, 贤惠敏, Shereen Tan, 等. 以聚乙二醇水凝胶膜为载体构建的角膜上皮移植片对LSCD治疗的可行性[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(12): 1125-1133. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201125-00794.
- [15] Guo YY, Xian HM, Shereen Tan, et al. Feasibility of corneal epithelial transplantation with polyethylene glycol hydrogel membrane as a carrier for limbal stem cell deficiency[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(12): 1125-1133. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201125-00794.
- [15] 江枫, 颜华. 玻璃体替代物的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(4): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.020.
- [16] Jiang F, Yan H. Recent advance in vitreous substitutes[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(4): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.020.
- [16] van Haeringen NJ, Glasius E. Enzymes of energy-producing metabolism in human tear fluid[J]. Exp Eye Res, 1974, 18(4): 407-409. DOI: 10.1016/0014-4835(74)90118-3.
- [17] Zhang A, Sun R, Ran M, et al. A novel eyes topical drug delivery system: CsA-LNC for the treatment of DED[J]. Pharm Res, 2020, 37(7): 146. DOI: 10.1007/s11095-020-02872-2.
- [18] Chen Z, Yang M, Wang Q, et al. Hydrogel eye drops as a non-invasive drug carrier for topical enhanced Adalimumab permeation and highly efficient uveitis treatment[J]. Carbohydr Polym, 2021, 253: 117216. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117216.
- [19] Fang G, Wang Q, Yang X, et al. γ -Cyclodextrin-based polypseudorotaxane hydrogels for ophthalmic delivery of flurbiprofen to treat anterior uveitis[J]. Carbohydr Polym, 2022, 277: 118889. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118889.
- [20] Chang WH, Liu PY, Lin MH, et al. Applications of hyaluronic acid in ophthalmology and contact lenses[J]. Molecules, 2021, 26(9): 2485. DOI: 10.3390/molecules26092485.
- [21] Li M, Zhang L, Li R, et al. New resveratrol micelle formulation for ocular delivery: characterization and *in vitro/in vivo* evaluation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2020, 46(12): 1960-1970. DOI: 10.1080/03639045.2020.1828909.
- [22] Lorenzo-Veiga B, Sigurdsson HH, Loftsson T, et al. Cyclodextrin - amphiphilic copolymer supramolecular assemblies for the ocular delivery of natamycin[J]. Nanomaterials (Basel), 2019, 9(5): 745. DOI: 10.3390/nano9050745.
- [23] Kesavan K, Kant S, Singh PN, et al. Effect of hydroxypropyl - β -cyclodextrin on the ocular bioavailability of dexamethasone from a pH-induced mucoadhesive hydrogel[J]. Curr Eye Res, 2011, 36(10): 918-929. DOI: 10.3109/02713683.2011.593728.
- [24] Gaballa SA, El Garhy OH, Moharram H, et al. Preparation and evaluation of cubosomes/cubosomal gels for ocular delivery of beclomethasone dipropionate for management of uveitis[J]. Pharm Res, 2020, 37(10): 198. DOI: 10.1007/s11095-020-02857-1.
- [25] Liu X, Chen Z, Bai J, et al. Multifunctional hydrogel eye drops for synergistic treatment of ocular inflammatory disease[J]. ACS Nano, 2023, 17(24): 25377-25390. DOI: 10.1021/acsnano.3c08869.
- [26] Cooper BM, Iegre J, O' Donovan DH, et al. Peptides as a platform for targeted therapeutics for cancer: peptide-drug conjugates (PDCs) [J]. Chem Soc Rev, 2021, 50(3): 1480-1494. DOI: 10.1039/d0cs00556h.
- [27] Wang Y, Cheetham AG, Angacian G, et al. Peptide-drug conjugates as effective prodrug strategies for targeted delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 110-111: 112-126. DOI: 10.1016/j.addr.2016.06.015.
- [28] Yu X, Zhang Z, Yu J, et al. Self-assembly of an ibuprofen-peptide conjugate to suppress ocular inflammation[J]. Nanomedicine, 2018, 14(1): 185-193. DOI: 10.1016/j.nano.2017.09.010.
- [29] Zhang Z, Ma X, Xia T, et al. A novel indomethacin-tripeptide hydrogel for inhibiting ocular inflammation[J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(7): 1417-1425. DOI: 10.1166/jbn.2021.3118.
- [30] Tanaka A, Fukuoka Y, Morimoto Y, et al. Cancer cell death induced by the intracellular self-assembly of an enzyme-responsive supramolecular gelator[J]. J Am Chem Soc, 2015, 137(2): 770-775. DOI: 10.1021/



- ja510156v.
- [31] Li X, Wang Y, Zhang Y, et al. Enzyme-instructed self-assembly (EISA) assists the self-assembly and hydrogelation of hydrophobic peptides[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(17): 3242–3247. DOI: 10.1039/d2tb00182a.
- [32] Hu Y, Wang Y, Deng J, et al. Enzyme-instructed self-assembly of peptide-drug conjugates in tear fluids for ocular drug delivery[J]. J Control Release, 2022, 344: 261–271. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.03.011.
- [33] Gao J, Zhan J, Yang Z. Enzyme-Instructed Self-Assembly (EISA) and hydrogelation of peptides[J/OL]. Adv Mater, 2020, 32(3): e1805798 [2025–10–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31018025/>. DOI: 10.1002/adma.201805798.
- [34] Wu W, Zhang Z, Xiong T, et al. Calcium ion coordinated dexamethasone supramolecular hydrogel as therapeutic alternative for control of non-infectious uveitis[J]. Acta Biomater, 2017, 61: 157–168. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.05.024.
- [35] Zhang R, Zhou J, Lin D, et al. Dexamethasone-peptide prodrug supramolecular hydrogel effectively alleviates experimental autoimmune uveitis (EAU)[J]. Chem Eng J, 2021, 421: 129623. DOI: 10.1016/j.cej.2021.129623.
- [36] Li X, Wang Y, Yang C, et al. Supramolecular nanofibers of triamcinolone acetonide for uveitis therapy[J]. Nanoscale, 2014, 6(23): 14488–14494. DOI: 10.1039/c4nr04761c.
- [37] Pan M, Ren Z, Ma X, et al. A biomimetic peptide-drug supramolecular hydrogel as eyedrops enables controlled release of ophthalmic drugs[J]. Acta Biomater, 2023, 167: 195–204. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.06.036.
- [38] Chen L, Deng J, Yu A, et al. Drug-peptide supramolecular hydrogel boosting transcorneal permeability and pharmacological activity via ligand-receptor interaction[J]. Bioact Mater, 2022, 10: 420–429. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.09.006.
- [39] Deng J, Lin D, Ding X, et al. Multifunctional supramolecular filament hydrogel boosts anti-inflammatory efficacy *in vitro* and *in vivo*[J]. Advanced Functional Materials, 2022, 32(16): 2109173. DOI: 10.1002/adfm.202109173.
- [40] Li X, Liu H, Yu A, et al. Bioinspired self-assembly supramolecular hydrogel for ocular drug delivery[J]. Chin Chem Lett, 2021, 32(12): 3936–3939. DOI: 10.1016/j.cclet.2021.03.037.
- [41] Li B, Shemkai JC, Zhang Q, et al. Fabrication of an alginate-polyoxamer 407 thermosensitive carboxymethyl chitosan stabilized nanosuspension hydrogel for enhanced ocular delivery of clobetasol propionate in uveitis management[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 319(Pt 1): 145356. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.145356.
- [42] Uğurlu N, Aşık MD, Çakmak HB, et al. Transscleral delivery of bevacizumab-loaded chitosan nanoparticles[J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(4): 830–838. DOI: 10.1166/jbn.2019.2716.
- [43] Chan PS, Xian JW, Li Q, et al. Biodegradable thermosensitive PLGA-PEG-PLGA polymer for non-irritating and sustained ophthalmic drug delivery[J]. AAPS J, 2019, 21(4): 59. DOI: 10.1208/s12248-019-0326-x.
- [44] Frère A, Caspers L, Makhoul D, et al. Single dexamethasone intravitreal implant in the treatment of noninfectious uveitis[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2017, 33(4): 290–297. DOI: 10.1089/jop.2016.0139.
- [45] Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives[J]. Drug Deliv Transl Res, 2021, 11(3): 866–893. DOI: 10.1007/s13346-020-00843-z.
- [46] 徐江宁, 周通. 分子印迹水凝胶载药角膜接触镜的研究现状[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(7): 685–689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.020.
- Xu JN, Zhou T. Research status of molecularly imprinted hydrogel drug-loaded contact lenses[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(7): 685–689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.020.
- [47] Bengani LC, Kobashi H, Ross AE, et al. Steroid-eluting contact lenses for corneal and intraocular inflammation[J]. Acta Biomater, 2020, 116: 149–161. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.08.013.
- [48] DiPasquale SA, Uricoli B, DiCerbo MC, et al. Controlled release of multiple therapeutics from silicone hydrogel contact lenses for post-cataract/post-refractive surgery and uveitis treatment[J]. Transl Vis Sci Technol, 2021, 10(14): 5. DOI: 10.1167/tvst.10.14.5.
- [49] Rodríguez Villanueva J, Rodríguez Villanueva L, Guzmán Navarro M. Pharmaceutical technology can turn a traditional drug, dexamethasone into a first-line ocular medicine. A global perspective and future trends [J]. Int J Pharm, 2017, 516(1–2): 342–351. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.053.
- [50] Xiong T, Li X, Zhou Y, et al. Glycosylation-enhanced biocompatibility of the supramolecular hydrogel of an anti-inflammatory drug for topical suppression of inflammation[J]. Acta Biomater, 2018, 73: 275–284. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.04.019.
- [51] Rizzello F, Mazza M, Salice M, et al. The safety of beclomethasone dipropionate in the treatment of ulcerative colitis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(9): 963–969. DOI: 10.1080/14740338.2018.1510914.
- [52] Nalamachu S, Wortmann R. Role of indomethacin in acute pain and inflammation management: a review of the literature[J]. Postgrad Med, 2014, 126(4): 92–97. DOI: 10.3810/pgm.2014.07.2787.
- [53] Li DX, Han MJ, Balakrishnan P, et al. Enhanced oral bioavailability of flurbiprofen by combined use of micelle solution and inclusion compound[J]. Arch Pharm Res, 2010, 33(1): 95–101. DOI: 10.1007/s12272-010-2231-9.
- [54] Shen J, Gan L, Zhu C, et al. Novel NSAIDs ophthalmic formulation: flurbiprofen axetil emulsion with low irritancy and improved anti-inflammation effect[J]. Int J Pharm, 2011, 412(1–2): 115–122. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.03.041.
- [55] Kasper M, Gabriel D, Möller M, et al. Cyclosporine A-loaded nanocarriers for topical treatment of murine experimental autoimmune uveoretinitis[J]. Mol Pharm, 2018, 15(7): 2539–2547. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00014.
- (收稿日期: 2025–12–20 修回日期: 2026–07–10)
- (本文编辑: 施晓萌 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引3~8个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组, 中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选择关键词, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称, 每个关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)

