·新思路·新方法·新技术·
NEW IDEA, NEW METHOD AND NEW TECHNOLOGY



纳米药物递送系统在干眼症治疗中的研究进展

赵振泽，魏会宇*，霍焱

（天津医科大学眼科医院药剂科，天津 300392）

[摘要] 干眼症（dry eye syndrome，DES）是由睑板腺功能障碍及泪膜生成异常所引起的慢性眼表疾病，常见症状包括眼红、瘙痒和视力模糊等。环境与内在因素共同作用可加剧氧化应激，诱发眼表炎症反应，从而促进干眼症的进展。近年来干眼症发病率持续上升，亟需更高效的治疗策略。目前干眼症的临床治疗方案较为有限，且多以缓解症状为主，因此系统揭示其病理机制并开发个体化治疗方案具有重要意义。重点探讨氧化应激在干眼症发展中的作用，并对纳米药物递送系统在干眼症治疗中的研究进展进行综述。

[关键词] 干眼症；纳米药物递送系统；氧化应激；透明质酸

[中图分类号] R988.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）11-0977-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250027

Research Progress of Nanoparticle-based Drug Delivery Systems in the Treatment of Dry Eye Syndrome

ZHAO Zhenze, WEI Huiyu, HUO Yan

(Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300392, China)

[Abstract] Dry eye syndrome (DES) is a chronic ocular surface disease caused by meibomian gland dysfunction and tear film production abnormalities, with common symptoms including ocular redness, pruritus, and blurred vision. The combined effects of environmental and endogenous factors can intensify oxidative stress, induce ocular surface inflammatory responses, and thereby accelerate the progression of DES. In recent years, the incidence of DES has continued to rise, urgently requiring more efficacious therapeutic strategies. Current clinical treatments for DES remain relatively limited and primarily focus on symptom relief. Therefore, it is of great significance to systematically elucidate its pathological mechanisms and develop personalized therapies. This article emphasizes the role of oxidative stress in the progression of DES and reviews recent research progress of nanoparticle-based drug delivery systems in the treatment of DES.

[Key words] dry eye syndrome; nanoparticle-based drug delivery system; oxidative stress; hyaluronic acid

干眼症（dry eye syndrome，DES）是一种由多种因素导致的眼表疾病，其发病原因主要是由于炎症所导致的泪膜稳态丧失[1]。作为眼表最常见疾病之一，其在50岁以上的人群中发病率较高，在女性群体中更为常见[2]。导致其发病率高的因素主要包括遗传性疾病、自身免疫性疾病、免疫功能低下以及药物使用不规范等[3]。角膜作为人体神经最密集的组织，有助于将感觉信息快速传递至大脑高级中枢。角膜神经感觉异常是DES发生的显著特征，常见症状包括眼睛发红、瘙痒、灼烧感、视力模糊、对光敏感以及异物感等，甚至可能出现视力丧失的情况[4]。目前对DES的治疗主要依赖于滴眼液，但许多药物由于生物利用度有限而不能达到预期的治疗效果。眼内注射虽能提高生物利用度，但也伴随较高的安全风险。因此，研究人员开始致力于利用纳米材料研制能提高生物利用度且无毒的新型药物递送系统[5]。纳米材料凭借其独特的物理化学性质（如尺寸、形貌和结构等），能够有效提升药物的生物利用度；通过调控合成方法，可进一步优化这些特性，从而增强其生物学效应[6]。基于上述背景，

接受日期：2025-02-25
*通信作者：魏会宇，主管药师
研究方向：临床药学
E-mail：Zhamabu@sina.com

本文从干眼症最常见病因出发，重点探讨氧化应激在其发病机制中的关键作用，并综述以减轻氧化应激为目标的纳米药物递送系统治疗策略。

1 干眼症的常见病因

DES 的形成主要包含外部环境因素以及内部生理因素（见表 1）。其中，环境因素包括紫外线辐射、干燥多风气候以及空气污染等；生理因素包括激素失衡、自身免疫疾病、神经损伤以及胃肠功能障碍。眼表是由多种组织组成的复杂结构，与循环、神经以及内分泌系统相互作用，以维持泪膜的正常分泌[7]。DES 的主要病因是脂质层缺乏以及睑板腺功能障碍。睑板腺位于眼睑的皮脂腺，能够分泌睑脂，减少表面张力，稳定泪膜[8]。睑板腺最常见的功能障碍包括开口阻塞和输送睑脂效率降低，这种功能障碍会导致泪液蒸发加速、泪膜膨胀减少、炎症和活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平增加，加剧 DES 的发生。由于频繁眨眼，睑板腺的阻塞也可能进一步促进眼表微损伤的发展[9]。

泪膜是眼前节的抗氧化防御屏障，由脂质层（外层）、水层（中间层）和黏液层（内层）组成（见表 2）[14]。泪膜中含有多种抗氧化酶，如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等，其对维持眼表的稳态至关重要。泪膜作为眼内外环境之间的保护屏障，在为眼部结构提供营养的同时，也能够防止机械损伤对眼表造成的感染。衰老、药物滥用以及不良饮食等因素都会对泪膜的功能和组成造成破坏，进一步导致炎症和高渗泪液的产生（见图 1）[15]。

表 1 内部生理因素在干眼症发展过程中的作用机制

Table 1 Mechanisms of endogenous physiological factors in the pathogenesis of dry eye syndrome

病因	导致干眼症的机制	参考文献
荷尔蒙失调	雄激素通过上皮细胞中类固醇特异性受体调节泪腺的液体和蛋白质分泌	[10]
肠道失调	肠道菌群失调刺激 CXCR1 树突状细胞或单核/巨噬细胞向眼表迁移	[11]
自身免疫	活化的 $CD8^+$ T 细胞与泪腺上皮细胞死亡相关，减少泪液生成；$CD4^+$ T 细胞与巨噬细胞相互作用，引起泪腺炎症和周围神经病变	[12]
神经损伤	神经损伤引起感觉神经元的敏感性阈值降低或过度兴奋	[13]

表 2 泪膜结构

Table 2 Structure of the tear film

分层	组成	功能
脂质层（外层）	非极性蜡酯、磷脂、脂肪酸和胆固醇	延缓眼泪的蒸发；泪膜分布均匀；保持眼表光滑
水层（中间层）	蛋白质、代谢产物、无机盐、葡萄糖、氧和电解质	排出杂质与毒素；滋润和保护眼表
黏蛋白层（内层）	免疫球蛋白类、尿素、无机盐、葡萄糖和蛋白质类	降低泪膜表面张力，增加泪膜稳定性

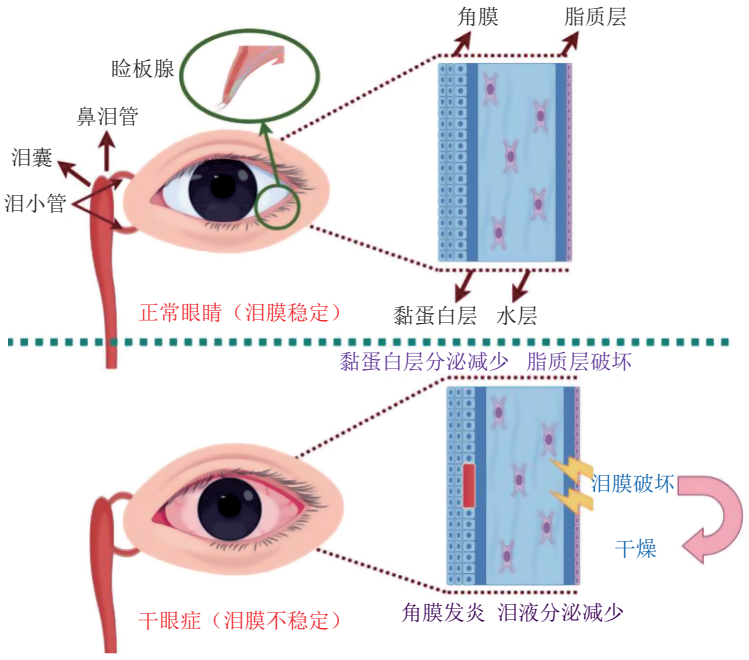


图 1 正常泪膜与干眼症泪膜结构对比示意图

Figure 1 Schematic diagram comparing the structures of normal and dry eye syndrome tear films

黏蛋白与眼表的黏附对于保护角膜上皮具有重要意义。黏蛋白是一种负责润滑的糖蛋白，在眨眼过程中起着至关重要的作用。如果没有足够的黏蛋白，角膜就会疏水，从而减弱泪膜中房水有效成分发挥作用，进一步导致泪液蒸发，激活免疫系统并产生慢性炎症[16]。

2 氧化应激在干眼症中的作用机制

氧化应激涉及各种疾病的发生，包括退行性疾病、癌症以及眼部疾病[17]。一直以来，研究人员对氧化应激稳态中断进行了广泛研究。这种不平衡加剧了几乎所有代谢过程中的氧化还原失衡，导致自由基的过度产生（见表 3）。这些自由基包括活性氮（reactive nitrogen species，RNS）、ROS、活性硫（reactive sulfur species，RSS）、活性羰基（reactive carbonyl species，RCS）以及活性硒（reactive selenium species，RSeS）。其中，过量的 RNS 和 ROS 抑制了维持机体平衡的抗氧化机制。

表 3 氧化应激的强度分类

Table 3 Classification of oxidative stress intensity

氧化应激强度分类	特点
基础氧化应激	无明显症状；氧化还原体内平衡
低强度氧化应激	抗氧化酶活性增加
强氧化应激	氧化剂和抗氧化剂之间的平衡被破坏
极强氧化应激	抗氧化酶活性降低

在生理条件下，机体产生适量的自由基，以支持免疫功能，参与细胞呼吸[18]。然而，过量的自由基会造成显著的细胞损伤。ROS 与铁反应，会引发脂质过氧化，这一过程破坏细胞膜的完整性，干扰信号通路，触发炎症反应，甚至导致细胞凋亡[19]。此外，ROS 诱导对 DNA 和 RNA 的各种类型的氧化损伤，会改变基因表达并干扰细胞间信息传递，对相应器官和组织功能造成损害。DNA 功能障碍还会影响蛋白质的表达和修饰，对许多酶促反应和信号转导途径产生影响[20]。由于外部 ROS 对眼前节的复合影响以及抗氧化能力的降低，眼部细胞容易发生损伤。ROS 的外部来源主要包括紫外线辐射、电离辐射以及环境污染等因素。这些途径均会破坏氧化过程，导致眼部结构的分子改变，引发氧化应激相关眼病。

3 治疗干眼症的纳米递药系统

根据世界卫生组织统计，截至目前，至少有 22 亿人存在视力问题，其中一半以上的病例可以治愈。传统的局部用药在眼科疾病的治疗中起到良好作用，但存在生物利用度低的问题，仅有不足 5% 的有效成分能够到达眼内组织。基于眼部表面积小以及眨眼、鼻泪管引流等因素，大多数药物会从眼表迅速清除，频繁使用滴眼液可能会引起眼表炎症以及暂时的视力模糊，甚至导致眼表损伤[21]。传统 DES 治疗面临诸多障碍，为了克服这些挑战，基于纳米技术的药物递送系统引起了研究人员的注意（见图 2）[22]。

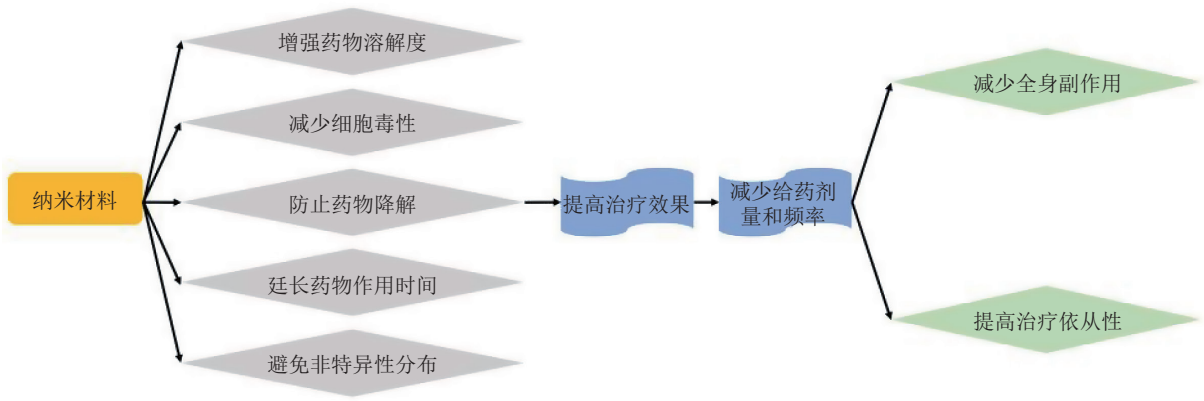


图 2 纳米材料在眼科疾病治疗中的优势

Figure 2 Advantages of nanomaterials in the treatment of ophthalmic diseases

纳米载体为尺寸在 10～1 000 nm 范围内的粒子，其尺寸与表面电荷是决定纳米载体能否在靶部位有效蓄积并发挥作用的关键因素。Zeta 电位（Zeta potential，ZP）是评估纳米系统稳定性的重要指标，当 ZP 绝对值大于 20 mV 时，粒子间因带相同电荷而产生静电排斥力，可有效防止聚集，维持纳米分散体的稳定性；而当 ZP 值处于 ±20 mV 左右时，则被认为是实现纳米粒静电吸附于角膜表面的最佳参数。在眼科给药过程中，鉴于角膜和结膜表面通常携带负电荷，带正电的阳离子纳米粒子可通过静电相互作用被吸引至其表面。这种相互作用增强了纳米粒在眼组织上的黏附与滞留，从而显著提高局

部给药的递送效率[23]。值得注意的是，阳离子纳米粒的这种特性主要利于将药物递送至眼前节；而当需要将药物注射至玻璃体腔以治疗眼后段疾病时，阴离子纳米粒则因其排斥作用而更容易扩散至带负电的视网膜区域。以下将对基于不同材料的眼部纳米递药系统进行介绍。

3.1 基于聚合物材料的纳米递药系统

聚合物纳米粒子分为纳米球与纳米胶囊。纳米球是由交联聚合物形成的固态球体，而纳米胶囊则具有一个被聚合物膜包围的液态核心。在纳米球中，药物可以被吸附在球体表面，也可以被包封在球体内部；而在纳米胶囊中，药物可被吸附在其表面，或被包封在内部的液态核心中[24]。这些纳米粒子均由合成或天然聚合物组成，能够增强药物的生物利用度、眼表黏附性以及停留时间。

3.1.1 载有黄腐酚的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒

聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid)，PLGA] 纳米颗粒是递送疏水分子到眼表的安全载体。Ghosh 等[25]研究证明，在东莨菪碱诱导的小鼠 DES 模型中，载有黄腐酚的 PLGA 纳米颗粒减弱了角膜上皮细胞的氧化损伤，进一步证实了该纳米递药系统对人角膜上皮细胞氧化应激损伤的保护作用。在该纳米递药系统释放黄腐酚进入细胞后，黄腐酚的 α，β-不饱和酮结构使其能够与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）中的半胱氨酸残基共价结合，这种结合阻止了 Keap1 靶向核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）并介导 Nrf2 通过蛋白酶体途径降解。因此，Nrf2 被稳定化并转移至细胞核中，与基因组中的抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）序列结合，从而激活抗氧化基因的转录，增强细胞的抗氧化反应[26]。

3.1.2 载有环孢素 A 的纳米结构脂质载体

环孢素 A（cyclosporine A，CsA）是一种强效的免疫抑制剂，具有阻止线粒体通透性转换孔开放、抑制细胞色素 c 释放和细胞凋亡等多种作用[27]。此外，CsA 还可通过调节黏蛋白的合成和分泌，抑制结膜杯状细胞和泪腺细胞凋亡[28-29]，并能阻断白介素（interleukin，IL）-1β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-6 等免疫介质的表达，进而抑制 T 淋巴细胞的募集与免疫应答[30]。基于这一机制，CsA 在眼科领域展现出重要价值，尤其用于治疗中重度 DES 等免疫相关性眼病。然而，CsA 本身水溶性极差，这一特性为其滴眼液研发带来巨大挑战。为克服此障碍，目前市面上的 CsA 滴眼液主要依赖油性制剂或先进递送技术进行配制。例如，2002 年获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准的首款 CsA 滴眼液 Restasis®，正是将 CsA 溶于蓖麻油等辅料中形成的乳剂，其问世开启了 DES 治疗的新篇章。另有研究表明，纳米粒子可在注射部位和眼内组织中实现药物的持续释放，并在上皮细胞中长期滞留，从而确保药物与眼黏膜充分接触[31]。纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carrier，NLC）是一类由内聚性涂层包裹脂质核构成的通用载体。研究证实，载有 CsA 的 NLC（CsA-NLC）能有效抑制 IL-2 的产生，从而抑制 T 淋巴细胞的活化，促进角膜上皮再生并发挥抗炎作用。与 CsA 乳剂相比，局部应用 CsA-NLC 治疗 DES 更具优势，这主要源于其在 DES 靶组织中具有更高的生物利用度[32]。

3.2 水凝胶纳米给药系统

水凝胶是由能够吸收并保持大量水分的三维聚合物网络组成。这些聚合可分为天然、半合成及合成三类，常见材料包括甲基纤维素、壳聚糖和透明质酸（hyaluronic acid，HA）等。水凝胶的三维网络结构能使其负载各种药物，实现药物的可控释放。此外，水凝胶的溶胀与降解行为可通过环境刺激（如温度、离子强度或 pH 的变化）进行调节，从而延长药物在眼表的滞留与释放时间。基于这些特性，水凝胶在眼科领域被广泛用作滴眼液、接触镜、植入物以及 ROS 清除剂的载体材料[33]。

3.2.1 温敏性水凝胶

聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）[poly(*N*-isopropylacrylamide)，PNIPAM] 水凝胶具有温敏特性，其分子结构中同时包含亲水与疏水基团，能够响应温度变化而发生相转变：在低于其最低临界溶解温度（32 ℃）时表现为溶胶状态，而当温度升高时则转变为凝胶状态。这一特性使得局部轻微温度调节即可控制药物释放行为。然而，PNIPAM 水凝胶也存在较为明显的缺点，包括机械强度差、载药能力有限及生物可降解性低等。为克服这些局限性，研究人员将 PNIPAM 水凝胶与其他聚合物共混，以提升水凝胶的机械性能与综合功能[34]。温敏性水凝胶的一种重要应用是将药物递送至难以触及的部位（如眼后段）。其工作原理是将药物预先负载于水凝胶中，给药后材料在体温或局部温度刺激下发生相变，从而实现药物的可控释放。研究表明，使用温敏性水凝胶可在目标部位实现较全身给药高 100 倍的药物浓度。与外科手术等传统手段相比，该递送机制提供了一种创伤较小的替代疗法[35]。

3.2.2 具有 ROS 清除功能的水凝胶

ROS 是 DES 发生与发展的重要因素。过量的 ROS 会对视网膜与睑板腺造成不可逆的损伤与功能障碍，导致病情迁延不愈。尽管眼表自身的抗氧化防御系统可清除部分

过剩的 ROS，但仍不足以满足临床治疗需求 [36]。具有 ROS 清除功能的水凝胶已在生物医学领域展现出广阔的应用前景，可用于促进伤口愈合、骨组织再生以及眼部疾病治疗 [37]。负载于水凝胶中的纳米粒子可分为无机与有机两类。无机纳米粒子的核心作用机制，在于其能够利用自身金属离子独特的价态循环能力，在生物体内充当纳米酶。当这些纳米粒子到达炎症区域时，会与局部过量产生的 ROS 发生反应。其表面的金属离子通过可逆的价态变化，高效地捕获并中和自由基。这一持续进行的催化过程，本质上是将病态的高氧化还原电势降低。通过重塑局部的氧化还原平衡，不仅直接清除了致病的 ROS，还间接抑制了 ROS 所触发的下游炎症信号通路，从而实现对多种氧化应激相关疾病的治疗。通过选择不同类型的无机纳米粒子，可针对特定治疗需求定制水凝胶功能 [38]。有机纳米粒子则主要通过电子转移机制消除 ROS，其强抗氧化特性有助于保护细胞免受 ROS 的破坏作用，并加速受损组织的修复。除抗氧化功能外，部分水凝胶中还引入抗菌成分，以协同消除潜在的生物病原体，增强治疗效能 [39]。

3.3 纳米乳剂给药系统

纳米乳剂（nanoemulsion，NE）是一种稳定的脂质类纳米给药系统，常作为人工泪液使用。其能够模拟天然泪膜的特性，可有效减少泪液蒸发，并促进受损脂质层的修复 [40]。NE 由水相和油相经适宜乳化剂组合形成，因其体积小，可轻易穿透生物屏障，实现药物向靶部位的快速递送 [41]。NE 中的水相可补充泪膜水层，增强保湿作用；油相释放后则整合入泪膜脂质层，有助于减缓泪液蒸发。此外，NE 中的表面活性剂可稳定乳剂结构，提高药物生物利用度 [42]。Restasis® 是一种不含防腐剂的阴离子水包油纳米乳剂，平均粒径约为 159.3 nm，可有效增加患者的 Schirmer 评分和泪膜破裂时间。然而，该制剂成分复杂、油相黏度高、稳定性较差且易分解，可能引起视物模糊、灼烧感、刺痛和结膜充血等不良反应 [43]。兹润 ® 是一种透明纳米乳剂，平均粒径约 24.2 nm。研究显示，与其他药物相比，该药在相同给药剂量下使用 3 个月即可明显改善干眼患者症状。有研究曾报告其可引起眼痛、角膜染色等不良反应，但未见视物模糊相关报道。为进一步提高 CsA 的眼表滞留时间和生物利用度，Ikervis® 被研制并于 2015 年获欧盟批准用于治疗 DES 所致的严重角膜炎。该制剂是一种无菌、无防腐剂的阳离子型水包油纳米乳剂，其配方内的阳离子油滴可通过与黏蛋白层中阴离子基团的静电作用延长药物与眼表上皮的接触时间，促进药物穿透角膜，从而提高药物的生物利用度。另有研究发现，阳离子乳剂本身可促进泪液分泌，并调节促炎细胞和趋化因子的分泌与表达 [44]，其耐受性优于 Restasis®。

3.4 基于金属纳米材料的给药系统

由于血-视网膜屏障限制药物向眼内转运，加之流泪、眨眼等自身因素的影响，传统治疗方法往往难以达到理想的治疗效果。研究人员曾尝试采用眼内注射来绕过该屏障，但因可能引发较明显的副作用，该方法未被广泛采用。为应对这一挑战，金属纳米粒子在近年来受到广泛关注。其粒径小、形貌可控、结构稳定等特性，使其在生物医学应用方面展现出良好的前景，也为眼科疾病治疗提供了潜在的新途径。通过调控合成工艺可优化纳米粒子的理化性质，进而增强其生物效应和治疗效果。

3.4.1 硒和铜

硒是一种必需的微量元素，参与多种重要生理过程，包括抗氧化、甲状腺激素合成及氧化还原稳态维持等。其以多种形式存在，如硒代半胱氨酸、硒-甲基硒代半胱氨酸、硒组硫氨酸、硒酸盐和亚硒酸盐，每种都具有不同的生物利用度与生物学特性。维持体内硒浓度在适宜范围内对规避其细胞毒性至关重要。硒纳米颗粒（selenium nanoparticle）因对癌细胞具有选择性毒性而受到广泛关注。大量研究表明，硒纳米颗粒在抗肿瘤、神经保护和代谢性疾病干预等多方面展现出潜在应用价值。该类纳米颗粒具有良好的表面修饰能力与生物相容性，可借助其吸附能力实现功能拓展，为眼科疾病如 DES 的治疗提供新思路。

铜也是人体必需的微量元素，作为超氧化物歧化酶、酪氨酸酶及赖氨酸氧化酶等多种关键酶的核心辅因子，广泛参与体内氧化还原反应 [45]。铜基纳米材料相较于银基纳米材料表现出更显著的抗菌活性，因此在医学应用中潜力突出。此外，铜纳米颗粒具有独特的多孔结构，易于进行表面功能化修饰，进一步拓展了其在眼科药物递送中的应用前景 [46]。Ou 等 [47] 研究报道，铜纳米颗粒具有优异的抗氧化、抗炎和抗凋亡特性，可有效清除 ROS，减轻氧化应激，从而显著减缓角膜及视网膜细胞的凋亡进程。现有研究表明，该类纳米颗粒在治疗 DES 方面具有一定潜力，但其临床适用性及长期生物安全性尚待进一步深入研究。

3.4.2 氧化铈

氧化铈纳米颗粒是近年来备受关注的纳米酶之一，其独特之处在于 Ce^{3+} 与 Ce^{4+} 之间的价态转换可促进电子转移，从而赋予其有效清除 ROS 的能力 [48]。研究表明，氧化铈纳米颗粒具有抗炎、抗凋亡和抗氧化特性，并能有效预防视网膜功能障

碍。常见制剂包括嵌入水凝胶或掺入接触镜的羟基壳聚糖包裹的纳米颗粒[49]。氧化铈纳米颗粒凭借其微小粒径能够渗透至眼部深层组织，增强防御机制，修复受损结构，显示出治疗多种眼科疾病的潜力。乙二醇壳聚糖（glycol chitosan，GC）是一种水溶性、无毒且生物相容性良好的壳聚糖衍生物。当其与氧化铈纳米颗粒结合形成 GC 铈纳米颗粒（GC cerium nanoparticle）时，复合材料展现出更强的抗氧化和修复性能，适用于 DES 治疗。GC 铈纳米颗粒的溶解度高于单独的氧化铈，且未见明显毒副作用。目前 DES 的治疗侧重于恢复泪膜正常成分与减轻炎症。研究人员利用 GC 铈纳米颗粒评估了对 DES 相关眼表结构的影响。实验结果表明，GC 铈纳米颗粒能够稳定泪膜、刺激细胞增殖、发挥抗氧化作用，并维持眼表结构的完整性[50]。

4 纳米材料在干眼症治疗中的应用

近期，有研究以聚（2- 羟乙基甲基丙烯酸酯）[poly(2-hydroxyethyl methacrylate)，PHEMA] 为基质，制备了含有纳米铈的水溶性角膜接触镜（water-soluble contact lenses incorporated with nano-ceria，NC-WSCL）。带负电荷的甲基丙烯酸（methacrylic acid，MAA）和带正电荷的铈纳米颗粒之间的静电作用增强了纳米颗粒在镜片基质中的稳定性，形成了稳定的、防止聚集和流失的复合纳米结构。该结构最大限度地保护和暴露了铈纳米颗粒固有的催化活性位点，并使其能长期驻留于作用部位，最终实现了对过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性的高效、长效模拟，从而发挥治疗作用。铈基材料凭借其 Ce^{3+}/Ce^{4+} 可变价态特性，具有清除 ROS 的能力[51]。研究表明，NC-WSCL 中铈纳米颗粒浓度与眼表 ROS 的清除速率呈正相关，可在有效降低细胞外 ROS 水平的同时不影响细胞内 ROS 稳态，显著减轻角膜上皮和内皮细胞的损伤。此外，NC-WSCL 的综合性能与市售隐形眼镜相当，显示出作为 DES 治疗用功能镜片的潜力。

滴眼液受眼表泪液冲刷作用影响显著，药物在角膜滞留时间短，生物利用度低。为克服这一问题，研究人员研制了可使药物在长时间内持续释放的原位凝胶系统。然而，该类系统常因透氧性较差和高黏度引发眼部不适，应用受限。Patel 等[52]提出将含 Brij-52 微乳液或胶束的聚水凝胶用于研制 CsA 角膜接触镜，该方法使 CsA 的生物利用度提高了 50%。体外释放研究表明，其可维持 CsA 治疗浓度长达 20 d，有望通过延长药物作用时间降低给药频率。然而，凝胶中的药物颗粒易引起光线散射，导致接触镜透明度降低，限制了其临床应用。Choi 等[53]开发了具有 CsA 多孔载体的水凝胶接触镜，采用超临界流体（supercritical fluid，SCF）技术将 SCF 作为溶剂，在不影响接触镜光学和物理性能的前提下实现了 CsA 持续释放，使其在眼内保持有效浓度超过 48 h，显著改善 DES 症状。Qin 等[54]通过一种新型淀粉样纳米膜将 CsA 黏附于接触镜表面，研制了治疗性接触镜。该制剂与 Restasis® 相比，CsA 的生物利用度提高 82%，且不影响镜片光学性能。此外，此类载药接触镜还可发挥绷带镜作用，保护并促进角膜上皮愈合。

5 结语与展望

DES 作为一种常见眼表疾病，因传统疗法存在的清除迅速、生物利用度低等问题，疗效往往无法达到预期效果，因而开发新型递药系统成为研究热点。纳米药物递送系统在 DES 治疗方面已展现出良好的应用潜力，通过提高药物溶解性、延长眼表滞留时间及增强靶向性等机制，显著提升了治疗效果。然而，受限于药物自身的疏水性及制剂工艺的复杂性，纳米药物递送系统在临床转化中仍面临挑战。理想的 DES 治疗策略需要统筹安全性与有效性，尤其在 DES 患者的眼表屏障已受损的情况下，制剂的不良反应风险不容忽视。因此，多年来，研究者致力于在克服眼部生理屏障的同时，确保纳米药物递送系统的生物安全性，避免对眼组织造成长期或不可逆损伤。目前，部分基于聚合物纳米材料的眼用药物已获美国 FDA 批准，更多候选材料也正处于临床试验阶段，显示出纳米技术在眼科疾病治疗领域的广阔前景。综上所述，持续推进新型纳米制剂的研发，重点关注其临床安全性和长期有效性，将是未来眼科疾病治疗领域的核心方向。

[参考文献]

[1] Rolando M, Barabino S. Dry eye disease: what is the role of vitamin D?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1458.

[2] Aljeaidi M, Keen C, Bell J S, *et al*. Dry eyes, ocular lubricants, and use of systemic medications known or suspected to cause dry eyes in residents of aged care services[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(15): 5349.

[3] Kassumeh S, Priglinger S G, Messmer E M. Volkskrankheit: das trockene auge[J]. *MMW Fortschr Med*, 2022, 164(4): 36–39.

[4] Zhang J, Lin H, Li F, *et al*. Involvement of endoplasmic reticulum stress in trigeminal ganglion corneal neuron injury in dry eye

disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1083850.
[5] Grassiri B, Zambito Y, Bernkop-Schnürch A. Strategies to prolong the residence time of drug delivery systems on ocular surface[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2021, 288: 102342.
[6] Zhang Y, Tang H, Chen W, *et al*. Nanomaterials used in fluorescence polarization based biosensors[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8625.
[7] Vazirani J, Sridhar U, Gokhale N, *et al*. Autologous serum eye drops in dry eye disease: preferred practice pattern guidelines[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4): 1357–1363.
[8] Shoari A, Kanavi M R, Rasaee M J. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 for the treatment of dry eye syndrome; a review study[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 205: 108523.
[9] Kaur K, Stokkermans T J. *Meibomian Gland Disease*[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: 14–15.
[10] Gorimanipalli B, Khamar P, Sethu S, *et al*. Hormones and dry eye disease[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4): 1276–1284.
[11] Moon J, Yoon C H, Choi S H, *et al*. Can gut microbiota affect dry eye syndrome?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8443.
[12] Srivastava A, Makarenkova H P. Innate immunity and biological therapies for the treatment of Sjögren's syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9172.
[13] Andersen H H, Yosipovitch G, Galor A. Neuropathic symptoms of the ocular surface: dryness, pain, and itch[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(5): 373–381.
[14] Mohamed H B, Abd El-Hamid B N, Fathalla D, *et al*. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175: 106206.
[15] Sheppard J D, Nichols K K. Dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: focus on tear film characteristics and the therapeutic landscape[J]. *Ophthalmol Ther*, 2023, 12(3): 1397–1418.
[16] Chang A Y, Purt B. *Biochemistry*, *Tear Film*[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023: 10–11.
[17] Dammak A, Pastrana C, Martin-Gil A, *et al*. Oxidative stress in the anterior ocular diseases: diagnostic and treatment[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 292.
[18] Wang M, Zheng Y. Oxidative stress and antioxidants in the trabecular meshwork[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e8121.
[19] Zeng X, Li J, Yang F, *et al*. The effect of narcotics on ferroptosis-related molecular mechanisms and signalling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1020447.
[20] Hsueh Y J, Chen Y N, Tsao Y T, *et al*. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1255.
[21] Vaneev A, Tikhomirova V, Chesnokova N, *et al*. Nanotechnology for topical drug delivery to the anterior segment of the eye[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12368.
[22] Chen L, Wu F, Pang Y, *et al*. Therapeutic nanocoating of ocular surface[J]. *Nano Today*, 2021, 41: 101309.
[23] Ahmed S, Amin M M, Sayed S. Ocular drug delivery: a comprehensive review[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(2): 66.
[24] Joshi V P, Singh S, Thacker M, *et al*. Newer approaches to dry eye therapy: nanotechnology, regenerative medicine, and tissue engineering[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4): 1292–1303.
[25] Ghosh A K, Thapa R, Hariani H N, *et al*. Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles encapsulating the prenylated flavonoid, xanthohumol, protect corneal epithelial cells from dry eye disease-associated oxidative stress[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1362.
[26] Yao J, Zhang B, Ge C, *et al*. Xanthohumol, a polyphenol Chalcone present in hops, activating Nrf2 enzymes to confer protection against oxidative damage in PC12 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(5): 1521–1531.
[27] Xu W, Zhao X, Jin H, *et al*. A randomized controlled trial involving college student: comparing 0.15% hyaluronic acid with 0.05% cyclosporine A and 3% diquafosol sodium in the treatment of dry eye[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(36): e34923.
[28] Schultz C. Safety and efficacy of cyclosporine in the treatment of chronic dry eye[J]. *Ophthalmol Eye Dis*, 2014, 6: 37–42.
[29] Jerkins G W, Pattar G R, Kannarr S R. A review of topical cyclosporine a formulations-a disease-modifying agent for keratoconjunctivitis sicca[J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 481–489.
[30] Periman L M, Mah F S, Karpecki P M. A review of the mechanism of action of cyclosporine A: the role of cyclosporine a in dry eye disease and recent formulation developments[J]. *Clin Ophthalmol*, 2020, 14: 4187–4200.
[31] Wagh V D, Apar D U. Cyclosporine A loaded PLGA nanoparticles for dry eye disease: *in vitro* characterization studies[J]. *J Nanotechnol*, 2014, 2014: 683153.
[32] 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.
[33] Li Q, Cao Y, Wang P. Recent advances in hydrogels for the diagnosis and treatment of dry eye disease[J]. *Gels*, 2022, 8(12): 816.
[34] Xu X, Liu Y, Fu W, *et al*. Poly(*N*-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive composite hydrogels for biomedical applications[J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 12(3): 580.
[35] Asfour M H, Abd El-Alim S H, Awad G E A, *et al*. Chitosan/β-glycerophosphate in situ forming thermo-sensitive hydrogel for improved ocular delivery of moxifloxacin hydrochloride[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 167: 106041.
[36] Choi S W, Cha B G, Kim J. Therapeutic contact lens for scavenging excessive reactive oxygen species on the ocular surface[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 2483–2496.
[37] Wang S, Zheng H, Zhou L, *et al*. Injectable redox and light responsive MnO_2 hybrid hydrogel for simultaneous melanoma therapy and multidrug-resistant bacteria-infected wound healing[J]. *Biomaterials*, 2020, 260: 120314.
[38] 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.

[39] Hussain M, Suo H, Xie Y, *et al*. Dopamine-substituted multidomain peptide hydrogel with inherent antimicrobial activity and antioxidant capability for infected wound healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(25): 29380–29391.

[40] Chávez-Hurtado P, Pesqueda-Pinedo L, Ceballos-Delgadillo H A, *et al*. Physicochemical characterization of a DMPC-based nanoemulsion for dry eye and compatibility test with soft contact lenses *in vitro*[J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022, 45(2): 101428.

[41] Hadipour Jahromy M, Qomi M, Fazelipour S, *et al*. Evaluation of curcumin-based ophthalmic nano-emulsion on atropine-induced dry eye in mice[J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e29009.

[42] Coco G, Buffon G, Taloni A, *et al*. Recent advances in nanotechnology for the treatment of dry eye disease[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2024, 14(8): 669.

[43] Coursey T G, Wassel R A, Quiambao A B, *et al*. Once-daily cyclosporine-A-MiDROPS for treatment of dry eye disease[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2018, 7(5): 24.

[44] Daull P, Lallemand F, Philips B, *et al*. Distribution of cyclosporine A in ocular tissues after topical administration of cyclosporine A cationic emulsions to pigmented rabbits[J]. *Cornea*, 2013, 32(3): 345–354.

[45] Varlamova E G, Turovsky E A, Blinova E V. Therapeutic potential and main methods of obtaining selenium nanoparticles[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10808.

[46] Woźniak-Budych M J, Staszak K, Staszak M. Copper and copper-based nanoparticles in medicine-perspectives and challenges[J]. *Molecules*, 2023, 28(18): 6687.

[47] Ou L, Wu Z, Hu X, *et al*. A tissue-adhesive F127 hydrogel delivers antioxidative copper-selenide nanoparticles for the treatment of dry eye disease[J]. *Acta Biomater*, 2024, 175: 353–368.

[48] Zou H, Wang H, Xu B, *et al*. Regenerative cerium oxide nanozymes alleviate oxidative stress for efficient dry eye disease treatment[J]. *Regen Biomater*, 2022, 9: rbac070.

[49] Yu F, Zheng M, Zhang A Y, *et al*. A cerium oxide loaded glycol chitosan nano-system for the treatment of dry eye disease[J]. *J Control Release*, 2019, 315: 40–54.

[50] Alrobaian M. Pegylated nanoceria: a versatile nanomaterial for noninvasive treatment of retinal diseases[J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(10): 101761.

[51] Choi S W, Kim J. Therapeutic contact lenses with polymeric vehicles for ocular drug delivery: a review[J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(7): 1125.

[52] Patel D, Wairkar S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(6): 1067–1081.

[53] Choi J H, Li Y, Jin R, *et al*. The efficiency of cyclosporine A-eluting contact lenses for the treatment of dry eye[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(5): 486–496.

[54] Qin R, Guo Y, Ren H, *et al*. Instant adhesion of amyloid-like nanofilms with wet surfaces[J]. *ACS Cent Sci*, 2022, 8(6): 705–717.

（责任编辑：杨臻峥）