

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.08

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.08>

新型纳米材料在干眼中的应用进展

黎彪^{1*}, 李娟^{2*} 综述 邵毅¹ 审校

(1. 南昌大学第一附属医院眼科, 南昌 330006; 2. 西安市第四医院眼科, 西安 710004)

[摘要] 局部点药是眼部用药最常见的方式, 但一般药物通过角膜困难, 药物生物利用度低。纳米载体药物于80年代开始用于眼部, 脂质体和类脂质囊泡(niosomes)与眼表的黏蛋白相互作用, 延长药物在眼表的停留时间。纳米乳剂(nanoemulsion)的表面活性剂可以松解角膜上皮细胞紧密连接, 形成转运开口, 抑制细胞表面糖蛋白酶P(glycoprotein P, Pgp)降解药物活性蛋白。纳米粒子(nanoparticles)通过角膜上皮和结膜上皮而不会引起毒性。纳米胶囊(nanocapsules)更深地内化到角膜上皮(50 μm处)。聚合物胶束(polymeric micelles)自组装成核-壳纳米载体增强药物渗透角膜的能力。阴离子高代聚酰胺胺(poly-amidoamine, PAMAM)树枝状大分子增强药物通透性, 中性和阳离子低代树枝状大分子通过网格蛋白途径介导药物更高的通透性。纳米晶体(nanocrystal), 除增强药物溶解度和溶解速率之外, 它的高黏附能力帮助药物保留和渗透到眼组织中。纳米结构材料与干眼关联密切, 为干眼的治疗、诊断提供手段。

[关键词] 纳米; 纳米结构材料; 干眼; 局部给药; 药物传送

Progress in the application of new nanomaterials in dry eye

LI Biao^{1*}, LI Juan^{2*}, SHAO Yi¹

(1. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006;

2. Department of Ophthalmology, Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an 710004, China)

Abstract Topical administration is the most common method of ocular medication, but it is generally difficult for the drug to pass through the cornea, and the bioavailability of the drug is low. Nanocarrier drugs were used in eyes in the 1980s, and liposomes and lipoids vesicles (Niosomes) interacted with ocular surface mucins to prolong

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-02

通信作者 (Corresponding author): 邵毅, Email: freebee99@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81660158); 江西省重点研发项目 (20181BBG70004); 江西省杰出青年人才计划 (20192BCBL23020); 江西省基层卫生适宜技术“星火推广计划”项目 (20188003); 江西省卫计委科技计划面上项目 (20175116); 江西省卫计委中医药科技计划项目 (20150823)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81660158), Key Research Foundation of Jiangxi Province (20181BBG70004), Excellent Talents Development Project of Jiangxi Province (20192BCBL23020), Grassroots Health Appropriate Technology “Spark Promotion Plan” Project of Jiangxi Province (20188003), Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (20175116), Health Development Planning Commission Science TCM Foundation of Jiangxi Province (20150823), China.

the residence time of the drug on the ocular surface. Nanoemulsion surfactants can release the tight junctions of corneal epithelial cells, form transport openings, and inhibit the degradation of pharmaceutically active proteins by cell surface glycoprotein P (Pgp). Nanoparticles pass through the corneal and conjunctival epithelium without causing toxicity. Nanocapsules internalize deeper into the corneal epithelium (at 50 μm). Polymeric micelles self-assemble into core-shell nanocarriers to enhance the ability of drugs to penetrate the cornea. Anionic high-generation poly-amidoamine (PAMAM) dendrimers enhance drug permeability. Neutral and cationic low-generation dendrimers mediate higher drug permeability through clathrin pathway. Nanocrystal, in addition to enhancing drug solubility and dissolution rate, its high adhesion ability helps drug retention and penetration into ocular tissues. Nanostructured materials are closely related to dry eye and provide a choice for the treatment and diagnosis of dry eye.

Keywords nano; nanostructured materials; dry eye; topical administration; drug delivery

不同眼部药物需要通过不同的生物屏障到达眼表。首先药物分子在泪膜上稀释,泪膜厚度约为10 μm 。由外部脂质层、含盐的中间水层、分泌的粘蛋白、蛋白质和代谢酶组成,内层主要由溶菌酶和结膜杯状细胞分泌的粘蛋白,蛋白质和代谢酶组成,形成粘蛋白层(糖蛋白层),厚度为500 nm^[1]。泪液外层(1~3 $\mu\text{L}/\text{min}$)的快速更新速率以及瞬目反射,严重限制了药物在角膜的停留时间(<1 min),从而严重限制了眼局部滴注药物的生物利用度(<5%)^[2]。局部点药是将药物输送到眼睛的最常见的方式,上述生物屏障使眼部药物生物利用度极低(低于5%)。

由于药物作用靶位点不同,药物需要保留在角、结膜处或穿过这些屏障并到达进入眼内。药物进入结膜通常与全身药物吸收有关,并且它受到巩膜的阻碍^[3]。因此,角膜是滴眼液药物进入眼内的主要通路。穿过角膜屏障是许多药物的关键挑战。而高度组织化的多层角膜上皮细胞和亲水性基质使得药物的通过角膜非常困难。这种情况下可能通过被动扩散发生转运,转运药物蛋白可能发挥重要作用^[4]。提出了局部和眼内给药的递送策略,由于眼表屏障的复杂性,需要设计合理的载体将药物递送入眼,近年兴起的纳米结构材料能较好的搭载药物,使其通过角膜、结膜屏障或者其本身发挥治疗作用。

1 眼部药物的生物利用度

低分子量亲脂性药物可以通过跨角膜上皮细

胞途径扩散。药物保留在角膜基质中,形成贮库,药物从该贮库释放到房水中。这类药物进入内眼有限且缓慢,并伴随患者不适感和药物损失。

低分子量亲水性药物中,例如许多抗生素可以很容易地配制成水性滴眼液。然而,它们通过角膜上皮细胞的能力有限,需要经细胞旁路入眼,这种运输受到细胞间紧密连接的限制^[5]。而目前,包括核酸、肽、蛋白质和抗体等水溶性大分子在眼科领域中受到越来越多的关注,由于这些分子被细胞外酶迅速降解,其通过细胞旁机制进入眼内是完全受限的^[6-7]。

除被动的跨细胞和细胞间转运外,角膜上的转运蛋白可能有助于特定分子通过角膜。但这种运输机制对提高药物的眼部生物利用度的贡献有限^[4]。

总之,提高眼部药物有效药物浓度困难很大。除非该药物具有低分子量和中等亲脂性,并能以适度的方式进入眼内。为改善眼部疾病的治疗,迫切需要一种能提高药物在眼部的生物利用度的递送系统。

2 新型纳米载体

纳米结构材料提供了适合药物克服角膜、结膜屏障的递送系统,眼部药物递送的纳米载体已显示出以下特性:1)能够结合多种药物(包括大的生物大分子);2)减少不稳定药物的降解;3)延长药物在眼表的停留时间;4)改善药物与角膜上皮细胞及结膜细胞的相互作用,从而改善它们的生

物利用度^[8]。纳米载体药物用于眼部给药始于80年代^[9]。纳米结构材料药物局部给药后通过与眼表的相互作用提高药物的生物利用度。基于纳米技术配制的亲脂性, 亲水性和高分子量药物, 是除药物化学修饰之外的提高药物在眼局部的生物利用度的可靠方法。

2.1 脂质体和类脂质囊泡

脂质体在1980年代首次应用, 目的是增强药物的角膜渗透^[10]。有研究^[11]分析了脂质体药物在角膜中的转运。如由硬脂胺(stearyl amine, SA), 1,2-二油基-3-三甲铵丙烷(1,2-diioleyl-3-trimethyl ammonium propane, DOTAP)组成的阳离子脂质体可与眼表面带负电荷的黏蛋白相互作用, 从而有效地通过角膜上皮细胞内化入眼。脂质体药物携带的正电荷延长其在眼表的停留时间, 增强药物在角膜的渗透^[12], 除电荷的影响外, 脂质体的大小也会影响它们的渗透。

类脂质囊泡(Niosomes)是由两亲性非离子表面活性剂形成的特定类型的囊泡, 已被提出用于局部给药。这种纳米结构可以打开细胞的紧密连接从而改变角膜的渗透性, 提高眼部药物的生物利用度^[13]。此外, 与脂质体一样, 阳离子类脂质囊泡能改善药物在眼表的生物利用度^[14]。

2.2 纳米乳剂

水包油纳米乳剂用于眼局部给药^[15]。纳米乳剂中的表面活性剂与眼表的相互作用在稳定药物活性方面起关键作用。聚氧乙烯化的非离子表面活性剂可以松解细胞紧密连接, 形成转运开口。还可以抑制角膜上皮细胞表面糖蛋白酶P(glycoprotein P, Pgp)降解药物活性蛋白。这两种效应都使油性滴眼药物在角膜中运输增强, 生物利用度提高^[16]。另外, 阳离子表面活性剂, 如十六烷基三甲基溴化铵(hexadecyl trimethyl ammonium bromide, CTAB), 1,2-二油基-3-三甲铵丙烷和硬脂胺, 由于其在角膜上皮静电相互作用, 延长了药物在眼表上的停留时间, 提高药物生物利用度和治疗效果^[17]。此外, 纳米乳液可与泪膜的脂质层相互作用, 使得留在结膜囊中的时间更长, 可作为药物贮库^[18]。

2.3 纳米颗粒

1980年代中期提出, 聚合物基质组成的纳米颗粒用作药物滴眼的递送系统。第1个聚合物

纳米颗粒原型是由聚烷基组成的氰基丙烯酸酯[poly-(alkyl cyanoacrylates), PACA]^[19]。目前, 已研究出了许多聚合物纳米颗粒, 如聚 ϵ -己内酯(poly- ϵ -caprolactone, PCL)、壳聚糖、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、聚丙烯酸树脂(polyacrylic resin)、卡波姆(Carbopol)、明胶、聚丁基氰基丙烯酸酯[poly butyl cyanoacrylate, PBCA)和聚乳酸-共-乙醇酸(poly-lactic-co-glycolic acid, PLGA)等^[20]。这些纳米颗粒现作为眼病局部治疗的药物载体发挥作用。

阳离子和生物黏附材料制成的纳米颗粒滴眼后具有最长的保留时间^[21]。1990年开发了阳离子黏膜黏附多糖壳聚糖组成的纳米颗粒^[22]。且壳聚糖纳米颗粒能够与眼表相互作用, 通过角膜上皮和结膜上皮而不会引起毒性^[23]。研究^[22]发现: 质粒DNA负载的透明质酸/壳聚糖纳米粒子可以通过受体介导的内吞进入细胞, 同样不会引起任何毒性迹象。此外, 这种内化作用能保持持久的有效转染。

2.4 纳米胶囊

1990年代早期首次提出使用聚合物纳米胶囊眼部给药^[24]。这些由聚- ϵ -己内酯壁包围的油性核心组成的纳米胶囊可以结合聚合物纳米粒子与纳米乳剂的优点。纳米胶囊的聚合物外壳会极大的影响纳米胶囊的命运及其与眼表相互作用。聚- ϵ -己内酯壁包围的纳米胶囊, 优先被角膜上皮细胞的表层与结膜细胞内化^[25]。当使用聚- ϵ -己内酯-聚乙二醇(PCL-PEG)复合物时, 纳米胶囊能更深入地内化到角膜上皮, 使涂覆壳聚糖的纳米胶囊在角膜上皮表层更大的保留^[26]。

2.5 聚合物胶束

聚合物胶束由二嵌段或多嵌段两亲共聚物自组装成核-壳纳米载体^[27]。纳米胶束代表分子组装, 其中两亲分子具有极性和非极性区域在水溶液中形成聚集体^[28]。在这种纳米结构中, 表面活性剂/聚合物的极性或非极性头形成外壳, 其保持与水接触, 而非极性尾部在内相中与水隔离, 产生疏水核^[29]。纳米胶束仅在表面活性剂/聚合物与临界浓度胶束(critical micelle concentration, CMC)浓缩时形成。胶束化过程是热力学和自发的^[30]。

在1980年代末, Saettone等^[31]首次报道了纳米胶束用于局部眼部给药的情况。初始胶

束仅由聚氧乙烯-聚氧丙烯(polyoxyethylene-polyoxypropylene, POE/POP)嵌段共聚物组成^[31]。最近, 胶束由聚乳酸(poly lactic acid, PLA)、普朗尼克(聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物)、N异丙基丙烯酰胺(isopropyl acrylamide, NIPAAM)、乙烯基吡咯烷酮(Vinylpyrrolidone, VP)、丙烯酸(acrylic acid, AA)、聚羧乙基天冬(polyhydroxyethyl aspartame, PHEA-C16)和N'-亚甲基双丙烯酰胺(methylene bisacrylamide, MBA)组成, 它们能增强药物渗透角膜的能力^[32]。

如前所述, 通过在胶束亲水壳中引入阳离子电荷或引入能够与胶束粘蛋白层的结合的反应基团, 如硫醇基团可延长聚合物胶束在眼表面的停留时间^[33]。一般而言, 胶束增加药物渗透性的能力, 无论是细胞途径还是细胞旁途径, 都是通过两亲共聚物干扰细胞膜的能力实现的^[34]。胞吞机制也介导基于聚-ε-己内酯和聚环氧乙烷(polyethylene oxide, PEO)等完整聚合物胶束的内化^[35]。

2.6 树状大分子

树枝状大分子是围绕核中心的重复分支分子形成的对称结构, 已提出将其应用于眼部药物递送^[36]。眼部递送中最常用的树枝状大分子是聚(酰胺胺)(poly-amidoamine, PAMAM), 聚赖氨酸(poly-L-lysine, PLL), 聚丙烯亚胺(poly propylene imines, PPI)和磷树枝状大分子。这些分子载体主要用于基于核酸的药物的输送^[37], 可以通过聚乙二醇化或乙酰化等修饰其表面来增强载体的性能, 并使毒性降低^[38]。

通常, 在局部点眼后, 树枝状大分子会延长药物在眼表停留时间。改善药物在角膜前区域的生物利用度和治疗效果^[39]。阴离子高代PAMAM树枝状大分子作为通透性增强剂, 主要通过小窝蛋白介导药物内化进入细胞。而中性和阳离子低代树枝状大分子通过网格蛋白途径介导药物更高的通透性^[36]。

2.7 纳米晶

在纳米晶体中, 药物本身形成纳米结构的大部分, 被赋形剂包围, 这有助于它们的稳定性并促进它们与生物屏障的相互作用^[40]。除增强药物溶解度和溶解速率外, 纳米晶体具有高黏附能力, 可改善药物保留和渗透到眼组织中。这种黏附和內化能力取决于表面活性剂的性质。目前最

常用的表面活性剂是泊洛沙姆和聚山梨醇酯^[40]。

上述提出的各种用于眼科的装载药物的纳米结构, 这些纳米结构的尺寸, 从树枝状聚合物的几纳米到脂质体的几微米, 内部结构和表面特性不同。所描述的纳米载体可使药物在眼黏膜中的保留时间或多或少增加, 并且导致药物向眼睛前段的渗透增强。通常, 当它们具有小尺寸和正电荷时, 它们与角膜上皮的相互作用有利于药物吸收。部分纳米材料通过破坏角膜上皮细胞间的紧密连接以进入其表层。

3 纳米材料在干眼的应用

干眼是一种多因素疾病, 由于眼表泪液产生不足或维持泪膜稳定的能力不足而引起的眼睛刺激感, 导致眼表的损伤, 眼疲劳和视力受损等症状^[41]。一些自身免疫病如Sjögren综合征、1型糖尿病、过敏和泪腺功能障碍可是干眼的发病机制^[42]。年龄、性别(特别是女性)、药物、环境条件或长时间使用隐形眼镜等参数也被视为风险因素。干眼的治疗旨在改善患者的症状, 主要包括使用无药物人工泪液、非处方滴眼液和润滑剂, 以使眼表水合、泪膜稳定。严重病例也可能需要给予免疫抑制药物环孢素A(cyclosporine A, CyA)^[43]。装载CyA的纳米系统也越来越多用于干眼治疗。

干眼是最先用纳米系统药物管理的疾病之一, 例如无药物阳离子纳米乳剂和CyA负载纳米乳剂。此外, 在临床中, 许多基于CyA的替代品以及基于基因技术的纳米疗法已被研究出。研究^[24]显示: 载有CyA的PCL纳米胶囊的配方, 与CyA油性溶液相比, 可使角膜中CyA浓度增加5倍。这是由于角膜上皮中PCL纳米胶囊的内化^[25]。后来通过CyA封装到具有不同聚合物壳的各种纳米胶囊中获得了类似的结果, 如透明质酸和PCL的双壳^[44]、半胱氨酸聚乙二醇单硬脂酸酯(Cys-PEG-SA)^[45]或表面活性剂与丙二醇的混合物^[46]。通常, 这些纳米制剂较普通油性溶液在广泛的眼组织(包括角膜、结膜、虹膜、睫状体和房水)中都具有更高的浓度(长达24 h)。

一种含有CyA的纳米粒子壳聚糖配方可作为PCL纳米胶囊的替代品^[47]。在对健康兔局部滴注后, 这些纳米颗粒导致角膜和结膜上皮细胞中CyA浓度的显著增强(2~6倍)。此外, 血液或血浆中未检测到CyA^[47]。

Konat Zorzi等^[48]最近报道了一种治疗干眼的

新颖的策略。该方法基于使用阳离子化明胶纳米颗粒技术,使编码MUC5AC(具有凝胶形成性质的粘蛋白)的质粒DNA转染结膜上皮细胞。在对兔子进行局部给药后,这种新的纳米疗法导致兔子MUC5AC的表达增加,重要的是能够恢复泪液的产生并改善角膜屏障的完整性。基因治疗策略为未来的干眼治疗方法开辟了新的见解。

多酚,尤其是明胶-表没食子儿茶素没食子酸酯(gelatin-epigallocatechin gallate, EGCG),具有抗炎作用,有助于抑制与干眼相关的炎症^[49]。明胶-EGCG相互作用驱动EGCG的自组装与白蛋白葡聚糖形成的纳米颗粒^[50]。EGCG在其结构中具有多个酚羟基,EGCG和明胶肽链之间的电吸引力驱动,导致粒子聚集并在适当的浓度形成的多酚-明胶纳米颗粒^[51]。

明胶-EGCG制成的纳米颗粒,其表面装饰有透明质酸(hyaluronic acid, HA)并命名为“GEH”。通过用人角膜上皮细胞(human corneal epithelium cells, HCECs)培养测定纳米颗粒的体外生物相容性。合成的GEH纳米颗粒具有约250 nm的直径并带正电荷。实验^[52]显示:20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ GEH对HCEC没有细胞毒性,且EGCG浓度为0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 下调了HCEC中表达炎症的基因。大量的GEH纳米颗粒积聚在HCEC的细胞质和大鼠和兔的眼表中,表明GEH纳米颗粒眼部递送药物的优势。GEH处理的兔眼表面显示正常的角膜结构,角膜裂解物中的炎性细胞因子水平没有显著变化。GEH纳米颗粒改善了泪液分泌,并恢复了角膜荧光素染色。表明在动物眼具有高亲和力的GEH纳米颗粒,有效抑制眼部炎症,可用于治疗干眼^[52]。

Lee等^[52]的一项研究显示:干燥应力显著降低泪液产生并增加角膜不规则评分。此外,干燥应力显著增加了上角膜皮细胞的分离并减少了结膜杯状细胞的数量。干燥应激诱导泪腺中促炎因子的表达。聚乙二醇/儿茶素纳米复合物可有效地诱导泪液产生的增加,稳定角膜上皮。聚乙二醇以剂量依赖性的方式增加结膜杯状细胞和改善炎症。该研究^[52]发现聚乙二醇可以提高儿茶素的生物利用度。聚乙二醇/儿茶素纳米复合物通过稳定泪膜和抑制炎症来治疗干眼^[52]。

Niamprem等^[53]由磷脂酰胆碱和角鲨烯制成的与泪膜相似的人工泪液,粒径为($\sim 39 \pm 5$) nm, zeta电位为-30 mV的纳米结构脂质载体(nanostructured

lipid carriers NLCs), pH值为 6.90 ± 0.01 ,渗透压为 273 ± 1 mOsm/L,表面张力的为(39 ± 1) mN/m滴眼液。使用甲基噻唑二苯基-四唑溴化物测定法评估其对猪角膜上皮细胞无毒。且NLC滴眼液在保护角膜表面免受干燥应激方面表现出更大的功效,与生理盐水滴眼液相比,NLC滴眼液表现出更好的眼表保护作用并形成稳定的泪膜,在兔眼中具有生物相容性,可作为治疗干眼理想的人工泪液载体^[53]。

4 结语

在过去的几十年中,研究者已经开发了多种纳米结构材料,用于局部给药治疗不同的眼部疾病。纳米结构材料药物已证明其潜力:1)在角膜前区提供更长的停留时间;2)改善药物与眼表的相互作用;3)促进药物进入目标组织;4)提高治疗效果。

纳米载体的结构类型、组成和表面性质是改善它们与眼表面相互作用的关键因素,并且对于经角膜运输也是关键的。带正电的制剂可减缓药物消除。因其可以与角膜和结膜上皮中存在的带负电的粘蛋白结合,并增加药物在局部的接触时间。与中性或阴离子制剂相比,阳离子纳米载体显示出改善药物局部应用药理学效果的作用。在纳米结构中,包含黏膜的黏附聚合物也可产生类似的结果。

纳米技术代表了治疗干眼的一种有前景的策略,然而,迄今为止大部分纳米材料都集中在局部递送低分子量药物上,而生物大分子的结合和递送是一个尚待解决的挑战。考虑纳米材料的潜力,以向眼局部递送复杂的生物大分子以进行新的治疗干预,其与再生医学和基因治疗的结合,将成为纳米材料的一个突破点。

参考文献

1. Yañez-Soto B, Mannis MJ, Schwab IR, et al. Interfacial phenomena and the ocular surface[J]. *Ocul Surf*, 2014, 12(3): 178-201.
2. Wilson CG, Tan LE. Nanostructures overcoming the intestinal barrier: physiological considerations and mechanistic Issues[M]. London: RSC, 2012: 173-189.
3. Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, et al. A comprehensive insight on

- ocular pharmacokinetics[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2016, 6(6): 735-754.
4. Bachu RD, Chowdhury P, Al-Saedi ZHF, et al. Ocular drug delivery barriers-role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(1): 28.
 5. Ramsay E, Delamo EM, Toropainen E, et al. Corneal and conjunctival drug permeability: Systematic comparison and pharmacokinetic impact in the eye[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 119: 83-89.
 6. Apaolaza PS, Delgado D, del Pozo-Rodríguez A, et al. A novel gene therapy vector based on hyaluronic acid and solid lipid nanoparticles for ocular diseases[J]. *Int J Pharm*, 2014, 465: 413-426.
 7. Yin H, Kanasty RL, Eltoukhy AA, et al. Non-viral vectors for gene-based therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 541-555.
 8. Lakhani P, PATIL A, Majumdar S. Recent advances in topical nano drug-delivery systems for the anterior ocular segment[J]. *Ther Deliv*, 2018, 9(2): 137-153.
 9. Harmia T, Speiser P, Kreuter J.A solid colloidal drug delivery system for the eye: encapsulation of pilocarpin in nanoparticles[J]. *J Microencapsul*, 1986, 3(1): 3-12.
 10. Stratford R. Effects of topically applied liposomes on disposition of epinephrine and inulin in the albino rabbit eye[J]. *Int J Pharm*, 1983, 13 (3): 263-272.
 11. Agarwal R, Iezhita I, Agarwal P, et al. Liposomes in topical ophthalmic drug delivery: an update[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23: 1075-1091.
 12. Phua JL, Hou A, Lui YS, et al. Topical delivery of senicapoc nanoliposomal formulation for ocular surface treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2977.
 13. López-Cano JJ, González-Cela-Casamayor MA, Andrés-Guerrero V, et al. Liposomes as vehicles for topical ophthalmic drug delivery and ocular surface protection[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, Epub ahead of print.
 14. Maiti S, Paul S, Mondol R, et al. Nanovesicular formulation of brimonidine tartrate for the management of glaucoma: in vitro and in vivo evaluation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(2): 755-763.
 15. Daull P, Lallemand F, Garrigue JS, Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(4): 531-541.
 16. Jiao J. Polyoxyethylated nonionic surfactants and their applications in topical ocular drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60: 1663-1673.
 17. Klang S, Abdulrazik M, Benita S. Influence of emulsion droplet surface charge on indomethacin ocular tissue distribution[J]. *Pharm Dev Technol*, 2000, 5(4): 521-532.
 18. Alany RG, Rades T, Nicoll J, et al. W/O microemulsions for ocular delivery: evaluation of ocular irritation and precorneal retention[J]. *J Control Release*, 2006, 111: 145-152.
 19. Gurny R, Boye T, Ibrahim H. Ocular therapy with nanoparticulate systems for controlled drug delivery[J]. *J Control Release*, 1985, 2: 353-361.
 20. Zhang Z, Xu L, Chen H et al. Rapamycin-loaded poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles: preparation, characterization and potential application in corneal transplantation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(4): 557-563.
 21. Katiyar S, Pandit J, Mondal RS, et al. In situ gelling dorzolamide loaded chitosan nanoparticles for the treatment of glaucoma[J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 102: 117-124.
 22. Contreras-Ruiz L, De La Fuente M, Párraga JE, et al. Intracellular trafficking of hyaluronic acid-chitosan oligomer-based nanoparticles in cultured human ocular surface cells[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 279-290.
 23. Diebold Y, Jarrín M, Sáez V, et al. Ocular drug delivery by liposome-chitosan nanoparticle complexes (LCS-NP)[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(8): 1553-1564.
 24. Calvo P, Sanchez A, Martinez J, et al. Polyester nanocapsules as new topical ocular delivery systems for cyclosporin A[J]. *Pharm Res*, 1996, 13(2): 311-315.
 25. Calvo P, Thomas C, Alonso MJ, et al. Study of the mechanism of interaction of poly(ϵ -caprolactone) nanocapsules with the cornea by confocal laser scanning microscopy[J]. *Int J Pharm*, 1994, 103(3): 283-291.
 26. Pandian S, Jeevanesan V, Ponnusamy C, et al. RES-loaded pegylated CS NPs: for efficient ocular delivery[J]. *IET Nanobiotechnol*, 2017, 11(1): 32-39.
 27. Ahmad Z, Shah A, Siddiq M, et al. Polymeric micelles as drug delivery vehicles[J]. *RSC Adv*, 2014, 4 (33): 17028-17038.
 28. Vaishya RD, Khurana V, Patel S, et al. Controlled ocular drug delivery with nanomicelles[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2014, 6(5): 422-437.
 29. Kamaleddin MA. Nano-ophthalmology: applications and considerations[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(4): 1459-1472.
 30. Mandal A, Gote V, Pal D, et al. Ocular pharmacokinetics of a topical ophthalmic nanomicellar solution of cyclosporine (Cequa®) for dry eye disease[J]. *Pharm Res*, 2019, 36(2): 36.
 31. Saettone MF, Giannaccini B, Delmonte G, et al. Solubilization of tropicamide by poloxamers: physicochemical data and activity data in rabbits and humans[J]. *Int J Pharm*, 1988, 43(1): 67-76.
 32. Zhang K, Tang X, Zhang J, et al. PEG-PLGA copolymers: their structure and structure-influenced drug delivery applications[J]. *J Control Release*, 2014, 183: 77-86.
 33. Khutoryanskiy VV. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers[J]. *Macromol Biosci*, 2011, 11(6): 748-764.

34. Pepic I, Lovric J, Filipovic-grcic J. Polymeric micelles in ocular drug delivery: rationale, strategies and challenges[J]. *Chem Biochem Eng Q*, 2012, 26(4): 365-377.
35. Sakai-Kato K, Un K, Nanjo K, et al. Elucidating the molecular mechanism for the intracellular trafficking and fate of block copolymer micelles and their components[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5): 1347-1358.
36. Kambhampati SP, Kannan RM. Dendrimer nanoparticles for ocular drug delivery[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(2): 151-165.
37. Chaplot SP, Rupenthal ID. Dendrimers for gene delivery--a potential approach for ocular therapy?[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(4): 542-556.
38. Gajbhiye V, Vijayaraj Kumar P, et al. PEGylated PPI dendritic architectures for sustained delivery of H2 receptor antagonist[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44 (3): 1155-1166.
39. Holden CA, Tyagi P, Thakur A, et al. Polyamidoamine dendrimer hydrogel for enhanced delivery of antiglaucoma drugs, nanomedicine nanotechnology[J]. *Nanomedicine*, 2012, 8: 776-783.
40. Pawar VK, Singh Y, Meher JG, et al. Engineered nanocrystal technology: In-vivo fate, targeting and applications in drug delivery[J]. *J Control Release*, 2014, 183: 51-66.
41. Zeev MS, Miller DD, Latkany R, et al. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies[J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 581-590.
42. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 539-574.
43. Mantelli F, Massaro-Giordano M, Macchi I, et al. The cellular mechanisms of dry eye: From pathogenesis to treatment[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228 (12): 2253-2256.
44. Yenice I, Mocan MC, Palaska E, et al. Hyaluronic acid coated poly-ε-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87 (3): 162-167.
45. Shen J, Deng Y, Jin X, et al. Thiolated nanostructured lipid carriers as a potential ocular drug delivery system for cyclosporine A: improving in vivo ocular distribution[J]. *Int J Pharm*, 2010, 402: 248-253.
46. Khan W, Aldouby YH, Avramoff A, et al. Domb, cyclosporin nanosphere formulation for ophthalmic administration[J]. *Int J Pharm*, 2012, 437: 275-276.
47. De Campos AM, Sánchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A[J]. *Int J Pharm*, 2001, 224 (1/2): 159-168.
48. Konat Zorzi G, Contreras-Ruiz L, Párraga JE, et al. Expression of MUC5AC in ocular surface epithelial cells using cationized gelatin nanoparticles[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(5): 1783-1788.
49. Tseng CL, Hung YJ, Chen ZY, et al. Synergistic effect of artificial tears containing epigallocatechin gallate and hyaluronic acid for the treatment of rabbits with dry eye syndrome[J]. *PLoS One*. 2016, 11(6): e0157982.
50. Li Z, Gu L. Fabrication of self-assembled (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) ovalbumin-dextran conjugate nanoparticles and their transport across monolayers of human intestinal epithelial Caco-2 cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(6): 1301-1309.
51. Huang HY, Wang MC, Chen ZY, et al. Gelatin-epigallocatechin gallate nanoparticles with hyaluronic acid decoration as eye drops can treat rabbit dry-eye syndrome effectively via inflammatory relief[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7251-7273.
52. Lee H, Shim W, Kim CE, et al. Therapeutic efficacy of nanocomplex of poly(ethylene glycol) and catechin for dry eye disease in a mouse model[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(3): 1682-1691.
53. Niamprem P, Teapavaraprak P, Srinivas SP, et al. Impact of nanostructured lipid carriers as an artificial tear film in a rabbit evaporative dry eye model[J]. *Cornea*, 2019, 38(4): 485-491.

本文引用：黎彪, 李娟, 邵毅. 新型纳米材料在干眼中的应用进展[J]. *眼科学报*, 2021, 36(3): 233-239. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.08

Cite this article as: LI Biao, LI Juan, SHAO Yi. Progress in the application of new nanomaterials in dry eye[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2021, 36(3): 233-239. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.08