

脂质体在眼科药物递送中的创新设计与研究进展

董晓云^{1,2},宋继科^{1,2},毕宏生²

引用:董晓云,宋继科,毕宏生. 脂质体在眼科药物递送中的创新设计与研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(11):1777-1784.

基金项目:国家重点研发计划(No.2019YFC1710203);山东省自然科学基金项目(No.ZR2021LZY045)

作者单位:¹(250014)中国山东省济南市,山东中医药大学;
²(250002)中国山东省济南市,山东中医药大学附属眼科医院
山东省眼病防治研究院 山东省中西医结合眼病防治重点实验室

作者简介:董晓云,女,在读硕士研究生,研究方向:眼科学。

通讯作者:毕宏生,男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,山东省眼病防治研究院院长,山东中医药大学附属眼科医院院长,研究方向:中西医结合临床眼科疾病、白内障与眼视光学研究. hongshengbi@126.com

收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-09-24

摘要

眼部特殊的解剖结构和生理屏障对局部药物递送构成了显著挑战,传统眼用制剂的生物利用度普遍低于5%,频繁或大剂量给药不仅增加患者用药负担,还可能引发局部或全身性不良反应。脂质体作为一种新型药物递送系统,凭借其良好的生物相容性和靶向性,在提高眼部药物生物利用度方面展现出显著优势。近年来,通过表面修饰及功能化设计等策略,脂质体制剂在克服眼部屏障、实现可控释放等方面取得了重要进展,在青光眼、干眼等眼部疾病的治疗中展现出良好的应用前景。文章基于近5 a 研究进展,重点综述了脂质体在眼部药物递送中的创新设计策略及其应用,以期为眼科新药研发提供理论依据和技术参考。

关键词:脂质体;药物递送;眼科疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.10

Innovative design and research progress of liposomes in ocular drug delivery

Dong Xiaoyun^{1,2}, Song Jike^{1,2}, Bi Hongsheng²

Foundation items: National Key Research and Development Program of China (No. 2019YFC1710203); Natural Science Foundation of Shandong Province (No.ZR2021LZY045)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Bi Hongsheng. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi@126.com
Received:2025-03-20 Accepted:2025-09-24

Abstract

The complex anatomical structure and physiological barriers of the eye present substantial challenges for local drug delivery, leading to suboptimal ocular drug bioavailability, which typically remains below 5% in conventional ophthalmic formulations. Frequent or high-dose administration not only increases the treatment burden but also heightens the risk of both local and systemic adverse effects. Liposomes, as an advanced drug delivery system, enhance ocular bioavailability through their biocompatibility and targeted delivery properties. Recent innovations in surface modification and functionalization have further enhanced their ability to overcome ocular barriers and facilitate controlled drug release. Liposome - based formulations have demonstrated significant therapeutic potential for diseases such as glaucoma and dry eye syndrome. Drawing on the research advancements over the past 5 a, this article systematically reviews the innovative design strategies and applications of liposomes in ocular drug delivery, with the aim of providing theoretical basis and technical reference for the development of new ophthalmic drugs.

• KEYWORDS: liposomes; drug delivery; ophthalmic diseases

Citation: Dong XY, Song JK, Bi HS. Innovative design and research progress of liposomes in ocular drug delivery. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(11):1777-1784.

0 引言

眼科疾病是继肿瘤和心血管疾病之后严重危害人类健康和生活质量的第三大疾病,给社会带来了巨大的经济负担^[1]。目前药物和手术治疗是眼科疾病防治的主要手段,其中药物治疗在眼病的诊疗过程中具有不可替代的作用。然而,由于眼部特殊的解剖结构和生理屏障的限制,传统药物的眼部生物利用度普遍较低。为提高疗效,临幊上常需采用高浓度或大剂量给药,这不仅导致眼内药物浓度波动较大,还可能引发眼部和全身性不良反应^[2-3]。因此,针对传统眼科药物递送系统的固有缺陷,开发安全、高效的新型药物递送技术具有重要的临床意义。

随着材料学的快速发展,基于纳米材料的新型眼科药物配方和改进策略不断涌现,显著提高了药物的生物利用度^[4]。脂质体作为一种经 FDA 批准的纳米颗粒,因其制备简便、生物相容性高、可修饰性强等优势,在眼科药物递送领域展现出巨大的应用潜力。本文总结了近 5 a 脂质体的创新设计类型及其在眼科疾病中的应用进展,旨在为临床药物研发提供新的思路和理论依据。

1 脂质体

脂质体是由磷脂和胆固醇(cholesterol, CHOL)自组装形成的双分子层囊泡结构,类似生物膜,具有优异的生物相容性、低免疫原性和可降解性。其两亲性结构使其能够同时包封位于水核的亲水性药物和嵌入脂质双层的疏水性药物,不仅能够保护药物免受酶降解和氧化,提高药物稳定性,还能通过调控脂质组成和结构实现药物的缓释,延长药物作用时间。此外,脂质体可通过表面功能化修饰来优化其药代动力学特性,包括延长半衰期、增强组织黏附性、改善生物屏障穿透性以及提高靶向特异性等,使其能够针对性地满足眼前节疾病和眼后段疾病的差异化治疗需求。脂质体的制备方法多样,包括薄膜水合、反相蒸发、溶剂注入和超临界流体技术等,具有良好的可操作性和规模化生产潜力^[5]。基于上述优势,脂质体药物制剂已在美国眼科临床疾病治疗中获得 FDA 批准并广泛应用^[6],尽管目前获批的脂质体眼科制剂数量有限(表 1),但其在提高药物递送效率、降低副作用方面的优势已得到充分验证。未来,随着脂质体技术的进一步优化和新型功能性材料的开发,脂质体眼科制剂有望在更广泛的眼科疾病治疗中发挥重要作用,为患者提供更安全、高效的治疗方案。

1.1 脂质体理化性质对眼部药物递送的影响与优化 脂质体的理化性质是决定其药物递送效率的关键参数,主要包括粒径、Zeta 电位、包封率、载药量和稳定性等核心指标。研究表明,70~300 nm 粒径范围的脂质体在眼部递送中表现出优越的组织穿透性和生物循环稳定性,且未诱发眼部刺激、视力模糊等症状^[7~9]。Zeta 电位作为表征脂质体表面电荷特性的重要参数,不仅影响其胶体稳定性,还决定着与靶细胞的相互作用模式,可通过添加带电聚合物或表面活性剂引入正电荷以延长眼表或玻璃体内滞留时间,提高细胞摄取效率^[10~12]。药物的负载能力则通过包封率和载药量两个关键指标进行评估,这两个参数受脂质组成、制备工艺和药物-脂质相互作用的共同影响^[13],其中包封率的优化对提高药物生物利用度具有重要意义。此外,脂质体的三重稳定性是其临床应用的前提条件,包括物理稳定性(脂质体结构完整性、粒径分布和药物包封率)、化学稳定性(脂质体膜材料及包封药物的化学降解)

和生物学稳定性(减少免疫清除),针对眼部环境特点,可通过添加维生素 E 等抗氧化剂、聚乙二醇修饰、以及采用冻干技术来显著提高脂质体的稳定性,为药物吸收创造有利条件^[14~15]。这些理化参数的协同优化是实现脂质体药物递送系统高效性和靶向性的基础,也是推动其临床转化的关键。

1.2 功能化脂质体在眼科药物递送中的创新设计

1.2.1 靶向脂质体 靶向脂质体是通过在脂质体表面引入抗体、多肽等靶向分子,使脂质体能够实现对靶目标区过度表达的特异性抗原的识别,从而实现药物的精准递送^[16]。眼科领域的研究表明,新生血管靶向肽(丙氨酸-脯氨酸-精氨酸-脯氨酸-甘氨酸)修饰的脂质体可以靶向眼底新生血管中的血管内皮生长因子受体,实现了眼底新生血管局部的药物蓄积,精准靶向病灶区域^[17];转铁蛋白修饰的脂质体可靶向视网膜转铁蛋白受体,促进脂质体向视网膜的转运,在视网膜疾病的治疗中有良好的应用前景^[18];单羧酸盐(如丙酮酸盐)修饰的脂质体靶向感光细胞上的强乳酸转运蛋白(单羧酸转运蛋白),实现了针对感光细胞的精准药物递送^[19]。靶向脂质体的研发显著提高了眼科药物的递送能力和生物利用度,在多种眼部疾病中展示了广阔的应用前景。

1.2.2 长循环脂质体 长循环脂质体,又称为隐形脂质体,是一种经过特殊修饰的脂质体,旨在延长其在血液循环中的停留时间,从而提高药物递送的有效性和针对性。长循环脂质体通过在脂质体表面修饰 PEG 和磷脂酰肌醇等物质,从而在表面形成致密的构象云,减少血液中调理素对其识别,降低网状内皮系统的快速吞噬或摄取作用,延长其在体内的循环时间^[20]。PEG 的修饰还可增强脂质体递送系统的稳定性、靶向性、组织渗透性^[15,21]。相关研究表明,在 1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[马来酰亚胺(聚乙二醇)-2000](DSPE-PEG2000-Mal)修饰下,阳离子脂质体的玻璃体迁移能力显著增强,达到与中性脂质体相当的水平,有效促进了药物的视网膜靶向递送效率^[11]。这为眼后段疾病的治疗提供了一种新思路。

1.2.3 热敏性脂质体 热敏性脂质体(thermosensitive liposomes, TSLs)是一种在温度达到脂质体相变温度(phase transition temperature, Tm)时引起脂质体对包封的药物分子高度渗漏的巧妙设计。该类型脂质体在室温下保持结构稳定,当温度高于 Tm 时,磷脂双层结构发生变化,膜的通透性增加,使脂质体具有温控释放的特性^[16]。这一特性对所选择的磷脂材料要求较高。研究者们利用热敏性聚合物对脂质体进行增敏^[22~23],研发出的 TSLs 能以温度依赖的方式控制内容物释放行为、表面性质及其与

表 1 经 FDA 批准的脂质体眼科制剂

批准年份	药品名称	活性成分	适应证	给药方式
2000 年	Visudyne®	维替泊芬 (Verteporfin)	湿性年龄相关性黄斑变性、病理性近视或眼拟组织胞质菌病综合征引起的脉络膜新生血管	静脉注射
2003 年	Acular LS®	酮咯酸氨丁三醇 (Ketorolac Tromethamine)	角膜屈光手术后的眼痛	滴眼
2018 年	Dexyu®	地塞米松 (Dexamethasone)	术后眼部炎症	眼内给药

细胞表面的亲和力。热敏性脂质体在眼科疾病中得到了广泛的应用,无创热疗与TSLs的结合更为临床诊疗提供了新的思路。Matuwana等^[24]将具有光热效应的金纳米棒(AuNRs)封装到包载褪黑素-环糊精复合体脂质体中,通过近红外(near-infrared,NIR)光照射实现药物可控缓释,展示出药物递送的时间和空间精度,在视网膜组织的局部治疗中展示了较大的优势。

1.2.4 光敏性脂质体 光敏性脂质体是一种光响应性药物释放脂质体,向脂质体中引入光响应性组分,适当光源照射使膜成分异构化或者被产生的单线态氧氧化导致层状膜完整性被破坏而引起包封内容物释放^[25]。光敏剂是光敏性脂质体的主要触发策略之一,其赋予脂质体制剂光热疗法和响应释放双重功能。黎梦^[26]利用肿瘤靶向性叶酸、抗癌药物多柔比星(DOX)、超声造影剂全氟戊烷(perfluoropentane, PFP)和声光造影剂吲哚青绿(indocyanine green, ICG)制备了多功能相变型脂质体造影剂,制剂静脉注射给药后在激光辐照下,可通过光声/超声双模态成像监测肿瘤大小,并提高DOX的释放速率。该脂质体实现了光声/超声双模态成像引导下化学/光热治疗视网膜母细胞瘤,为眼部肿瘤的治疗提供了新思路。

1.2.5 磁性脂质体 磁性脂质体(magnetic liposomes, MLs)是基于磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles, MNP)的应用而发展起来的。MNP是一组无机纳米体系,包括纯金属、金属氧化物、铁氧体和磁性纳米复合材料等,具备良好的光学特性和磁性,被广泛应用于治疗、诊断、磁共振成像以及肿瘤的无创成像和早期恶性生长检测^[27]。MLs由MNP和脂质体重组而成,兼具两者的优点,在癌症治疗和磁共振成像等方面有着广泛的应用。郑文笛等^[28]构建出包裹光声造影剂ICG和PFP的 Fe_3O_4 磁性脂质体,经尾静脉注射后,在小鼠眼睛外周施加磁场,磁性颗粒在体内定向移动至视网膜,该脂质体结合光声/超声/核磁成像于一体,为早期诊断视网膜母细胞瘤提供更精准的影像学依据。

2 脂质体在眼部疾病治疗中的应用研究

脂质体较强的可修饰性为眼部药物递送系统的研发提供了广阔的空间,如靶向脂质体、长循环脂质体、热敏性脂质体、光敏性脂质体及磁性脂质体等各种新型脂质体显著提高了药物的生物利用度,为干眼、青光眼、眼部炎症、眼底新生血管性疾病、遗传性视网膜变性及眼部肿瘤等疾病的治疗提供了新方案(表2)。

2.1 干眼 干眼是一种常见且复杂的多因素疾病,由于泪液的量、质或流体动力学异常引起泪膜不稳定和眼表缺损,从而导致眼不适症状及视功能障碍,常有不同程度的眼表上皮病变、炎症和感觉神经异常^[29]。其严重影响着患者视力、生活质量、工作效率以及心理和身体的健康。眼表的动静态屏障很大程度上限制了干眼的治疗效果。Wong等^[7]使用黏蛋白1适体对环孢菌素A脂质体进行功能化修饰,使脂质体靶向结合角膜上皮中高表达的黏蛋白1,有效的抵抗了眼表清除机制,显著提高了干眼的治疗效果。Chen等^[9]以合成阳离子磷脂为原料制备Zeta电位为 $31.1\pm0.83\text{ mV}$ 的载他克莫司阳离子脂质体,通过静电相互作用与带负电的眼表黏蛋白层及角膜上皮细胞膜结合,从而延长药物眼表滞留时间并增强药物的角膜穿透性,最

终显著缓解干眼相关的眼表炎症。Huang等^[30]使用全氟溴辛烷(PFOB)进行脂质体靶向修饰,通过PFOB可靶向上皮细胞并定位损伤区域炎症的功能,使药物更多的被炎症损伤角膜上皮细胞摄取,并随着炎症转归细胞摄药减少,避免过度药物吸收导致的毒性损害。此外,脂质体中的磷脂成分本身即可补充泪液脂质层,减少泪液的蒸发,脂质体制剂在干眼的治疗中展现出独特的优势。

2.2 青光眼 青光眼是一种影响视网膜和视神经的慢性不可逆性眼病,是全球范围内导致失明的主要原因之一,预计到2040年,青光眼患者数量将增加到1.118亿^[31]。及时控制眼压,最大限度地减少视神经损伤是治疗青光眼的重要举措。

眼局部给药是控制眼压最常用的治疗方法,但频繁的用药及青光眼治疗相关的眼表疾病降低了治疗效果和患者依从性^[32]。脂质体长效缓释和多重药物递送功能有效的规避了传统降眼压药物存在的弊端。Bigdeli等^[33]研发了马来酸噻吗洛尔和酒石酸溴莫尼定复方脂质体滴眼液,该制剂同时引入阳离子硬脂胺和生物黏附性聚合物羟丙基甲基纤维素,延长了药物眼表停留时间,使得降压效果显著优于单一药物包封脂质体及常规药物制剂。此外,药物的联合装载避免了多种药物同时使用需频繁点眼所导致的患者的依从性低等问题。Badran等^[34]使用生物黏附性聚合物壳聚糖(chitosan, CS)对甲托洛尔脂质体进行修饰,随后与温敏原位凝胶结合,制备了一款温敏型脂质体滴眼液。该滴眼液在眼表温度下可实现溶胶-凝胶转变,增强了角膜黏附力和眼表保留时间,使单次滴眼给药的降压效果可长达6 h,显著减少了给药频次,为降眼压药物的研发提供了新策略。

2.3 眼部炎症 眼部炎症包括角膜炎、结膜炎和葡萄膜炎,可引起严重的眼部不适,甚至危害视力健康^[35]。目前,眼部炎症的治疗仍以眼局部给药方式为主,由于眼部屏障的阻碍,为达到良好的治疗效果往往需要高剂量、高浓度或高频给药,极易诱发耐药性及药物副作用等问题。脂质体作为一种安全无毒的药物载体,可通过理化性质和表面修饰设计有效穿透眼部屏障,提高药物的生物利用度。Wu等^[36]设计出TAT细胞穿透肽(TAT cell-penetrating peptide, TAT-CPP)功能化氟比洛芬脂质体,在TAT-CPP的修饰下,脂质体不仅能打开细胞之间的紧密连接增加药物渗透,还能通过增加钙离子内流促进细胞摄取药物,滴眼后可在房水中迅速达到治疗浓度,有效提高了药物生物利用度,展现出良好的抗炎作用。Peng等^[37]制备了负载光敏剂四羧基苯基卟啉、地塞米松、铂纳米酶的脂质体滴眼液,成功解决了细菌缺氧微环境对光动力疗法的限制,更好的发挥了灭菌效果。该脂质体中的过氧化氢酶样铂纳米酶可内源性催化产生 O_2 ,缓解了缺氧微环境、提高了光动力疗法的杀菌功能,使脂质体在感染性角膜炎的治疗中展现出独特的优势。

2.4 眼底新生血管疾病 眼底新生血管疾病是一类发病率较高,以脉络膜、视网膜出现异常新生血管为特征的疾病,是老年患者不可逆性视力丧失的主要原因之一。随着老龄化与饮食结构的改变,该类疾病的发生率逐年上升,严重威胁人类健康,带来了沉重的社会与经济负担^[38-39]。

目前,眼底新生血管的治疗包括局部类固醇、抗血管

表 2 脂质体在眼部疾病治疗中的应用研究进展

疾病模型	修饰材料	脂质体类型	主要功效	文献作者	发表时间
干眼	TAT-CPP、DSPE-PEG2000-Mal	多功能脂质体	增加细胞摄取效率, 延长药物眼表停留时间	Lou 等 ^[49]	2023 年
	HA	多功能脂质体	抗氧化性, 增加对细胞的黏附作用	Landucci 等 ^[50]	2023 年
	HA	多功能脂质体	抗氧化性, 增加对细胞的黏附作用	López-Machado 等 ^[51]	2021 年
	(2,3-二油酰氨基丙基)-三甲基铵(DOTAP)、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[氨基(聚乙二醇)-2000] (DSPE-PEG2000-NH ₂)	阳离子脂质体	延长药物眼表停留时间, 增加角膜穿透性	Chen 等 ^[9]	2022 年
	黏蛋白 1 适体	靶向脂质体	靶向角膜黏蛋白 1, 增加靶向性并延长药物眼表停留时间	Wong 等 ^[7]	2023 年
	唾液酸靶向肽、1,2-二硬脂酰-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (DSPE-PEG2000)	靶向脂质体	靶向角膜表面唾液酸, 增加靶向性并延长药物眼表停留时间	Zhang 等 ^[52]	2025 年
翼状胬肉	PFOB	靶向脂质体	靶向结膜上皮细胞, 局限作用于损伤区域的炎症	李涛等 ^[53]	2024 年
角膜碱烧伤	DOTAP、DSPE-PEG2000	阳离子脂质体	延长药物眼表停留时间, 增加角膜穿透性	Lin 等 ^[54]	2021 年
	TMC	阳离子脂质体	带正电荷, 增加组织黏附力, 保护核酸, 提高核酸转染能力	熊晓菁 ^[55]	2023 年
	巯基化壳聚糖、 β -甘油磷酸盐、DSPE-mPEG2000	温敏性脂质体	温度敏感型水凝胶低温成型后体温下保持凝胶状态, 增加与角膜黏附性, 延长药物眼表停留时间	Tang 等 ^[56]	2025 年
眼部炎症	卟啉锆金属-有机框架 (PCN-224)、氯铂酸六水合物 ($H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$)	光敏性脂质体	缓解缺氧状态, 增强 PDT, 带正电脂质体, 延长药物眼表停留时间, 增加细胞摄取效率	Peng 等 ^[37]	2024 年
	维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯	多功能脂质体	增加组织的渗透性, 增强载药系统的稳定性	张丹等 ^[57]	2023 年
	再生丝素蛋白	靶向脂质体	增加细胞黏附性, 提高细胞摄取效率, 延缓药物释放	Bhat 等 ^[58]	2024 年
	转铁蛋白、DSPE-PEG2000-Mal	靶向脂质体	靶向视网膜细胞表面转铁蛋白受体, 增加细胞摄取效率	Asasutjarit 等 ^[18]	2020 年
	N-三甲基壳聚糖	阳离子脂质体	带正电荷, 延长药物眼表停留时间, 增加组织渗透性, 药物缓释	胡拥军等 ^[59]	2021 年
	TAT-CPP、DSPE-mPEG2000-Mal	多功能脂质体	打开细胞间紧密连接, 增加角膜穿透性。增加细胞摄取效率。通过静电作用, 延长药物眼表停留时间	Wu 等 ^[36]	2021 年
青光眼	CS、原位凝胶	多功能脂质体	原位凝胶体温下保持凝胶状态, 延长药物眼表停留时间。打开上皮细胞间紧密连接, 增强角膜通透性	Badran 等 ^[34]	2022 年

续表 2 脂质体在眼部疾病治疗中的应用研究进展

疾病模型	修饰材料	脂质体类型	主要功效	文献作者	发表时间
	AuNRs、 2-羟丙基-β-环糊精、 DSPE-PEG2000	热敏性脂质体	控制释放	Matuwana 等 ^[24]	2024 年
	BET、LEU、HA	多功能脂质体	增加角膜黏附性, 延长药物眼表停留时间, 添加渗透保护剂, 抗炎	Brugnera 等 ^[60]	2025 年
眼底新生血管性疾病	AS1411 核酸适体、外泌体	靶向脂质体	增加质粒封装效率, 靶向内皮细胞核仁素, 增加细胞摄取能力	Zhang 等 ^[41]	2024 年
	Penetratin、 DSPE-PEG2000	多功能脂质体	增加组织穿透性, 增加细胞摄取效率	徐楠等 ^[61]	2021 年
	Penetratin、HA DSPE-PEG2000-Mal	多功能脂质体	增加组织穿透性。HA 靶向视网膜色素上皮细胞 CD44 受体, 增加细胞摄取效率	Sun 等 ^[42]	2024 年
	聚乙烯亚胺(PEI)、 DSPE-PEG2000	阳离子脂质体	增加核酸负载; PEI 通过质子海绵效应介导的溶酶体渗透性破裂, 实现核酸的胞质递送	Supo 等 ^[62]	2023 年
	isoDWGR 肽、TAT-CPP、血红蛋白、1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[琥珀酰亚胺酯(聚乙二醇)-2000] (DSPE-PEG2000-NHS)	多功能脂质体	isoDWGR 肽靶向视网膜上皮细胞整合素受体 $\alpha\beta 3$ 。TAT-CPP 增加组织穿透力, 增加药物在视网膜蓄积	Li 等 ^[63]	2023 年
	DOTAP、 细胞质反应性硬脂酰化肽 STR-CH2R4H2C	多功能脂质体	增加 siRNA 负载率和转染效率; 增加组织穿透性。STR-CH2R4H2C 通过质子海绵效应增强脂质体的溶酶体逃逸效率, 增加细胞摄取效率	Nishida 等 ^[8]	2023 年
蓝光诱导视网膜损伤	三甲基壳聚糖	阳离子脂质体	带正电荷, 增加组织黏附力。打开细胞间紧密连接, 增加组织穿透性	Gu 等 ^[64]	2023 年
遗传性视网膜疾病	丙酮酸、 DSPE-mPEG2000	靶向脂质体	靶向光感受器单羧酸转运蛋白, 增加递送效率	Christensen 等 ^[19]	2023 年
视网膜母细胞瘤	PFOB、ICG、 Fe_3O_4 、 DSPE-PEG2000	常规脂质体 多功能脂质体	递送功能性蛋白 结合光声/超声/核磁成像技术, 为 RB 诊断提供准确的影像学依据	Asteriti 等 ^[46] 郑文笛等 ^[28]	2023 年 2022 年
	低胶凝温度琼脂糖、ICG、 DSPE-PEG2000	多功能脂质体	通过 ICG 光热转换, 分解低胶凝温度琼脂糖, 控制药物释放	Lin 等 ^[48]	2025 年

内皮生长因子(VEGF)药物、非类固醇抗炎剂、激光治疗、光动力疗法及基因疗法等。脂质体的应用使一些疗效好、安全性高, 但溶解度差、半衰期短的药物分子成为有潜力的新型抗新生血管药物^[19,40]。Lai 等^[17]使用肿瘤新生血管靶向肽(丙氨酸-脯氨酸-精氨酸-脯氨酸-甘氨酸)对雷公藤甲素脂质体进行表面修饰, 通过玻璃体腔注射靶向抑制脉络膜新生血管中的血管内皮生长因子受体 1, 实现了药物的精准递送, 显著降低了病灶内 VEGF 和炎性因子水平, 抑制了脉络膜新生血管的发展。Zhang 等^[41]构建了一种基于外泌体-脂质体杂化纳米颗粒的 CRISPR/Cas9

递送系统。该载体系统整合了外泌体的天然生物相容性和脂质体的高效载药特性, 并通过表面修饰 AS1411 核酸适体实现对新生血管内皮细胞的特异性靶向, 显著降低家兔脉络膜新生血管的生长。Nishida 等^[8]将 siRNA 非侵入性递送至眼后段, 在细胞质响应性硬脂酰化肽的修饰下, 脂质体的 siRNA 络合、细胞渗透和细胞内动力学的能力得以提高, 实现了眼后段的高效转染。此外, Sun 等^[42]用细胞穿透肽 Penetratin 和生物黏附性聚合物透明质酸(hyaluronic acid, HA)对康柏西普脂质体进行双重修饰, 制备了可特异性靶向视网膜的脂质体滴眼液。该脂质体可

穿透眼部屏障通过角膜或非角膜途径进入眼后段,并在视网膜色素上皮层中长期累积并缓释药物。该类脂质体的研发为眼底新生血管性疾病的治疗提供了一种有前景的无创疗法。

2.5 遗传性视网膜疾病 遗传性视网膜疾病 (inherited retinal diseases,IRD) 是一组遗传和临床表型异质性的视力损害性疾病,主要由视网膜感光细胞发育不当、功能障碍或过早死亡所致。IRD 包括色素性视网膜炎、Stargardt 病、视锥细胞营养不良、Leber 先天性黑朦等。其中,色素性视网膜炎是最常见的表现形式,往往首先累及视杆细胞,出现夜视力的丧失,随着疾病的发展,最终累及视锥细胞而影响中央视力^[43]。

由于疾病遗传异质性、缺乏药物靶点以及血-视网膜屏障的限制,IRD 的治疗缺乏特效药物,仅靠补充维生素和营养来保护感光细胞功能,延缓疾病进展。在实际治疗过程中,感光细胞所需要的药物浓度较高,普通给药方式效果甚微,随着生物纳米技术和材料科学的飞速发展,脂质体靶向治疗IRD得到了广泛关注。光感受器中环磷酸鸟苷(cGMP)异常增高是多种IRD的共同特征^[44-45],Christensen 等^[19]将单羧酸盐(丙酮酸盐)与聚乙二醇化脂质体缀合,以靶向感光细胞的单羧酸转运蛋白,显著增高了药物在感光细胞的靶向积累,在靶向保护感光细胞功能的同时减少了药物对健康组织的伤害。此外,Asteriti 等^[46]创新性的将调节光转导级联的重组蛋白(人鸟苷酸环化酶激活蛋白 1)封装在脂质体中,通过玻璃体腔注射成功将外源性蛋白输送到视网膜感光层,显著改善了视杆细胞的光反应功能。这表明脂质体对完整的功能性蛋白的递送是一种可行的基因治疗代替方法,为IRD的治疗带来了新希望。

2.6 眼部肿瘤 眼部的肿瘤可发生在眼睑、结膜、眼球各层组织以及眼附件等部位,会破坏眼部组织及其功能,恶性肿瘤发生颅内扩散或全身转移,甚至会危及生命^[47]。目前治疗的方式需参照病灶的大小、位置、恶性程度、以及病患的年龄而定。瘤组织特有的高通透性和滞留效应使脂质体易富集于肿瘤部位,抗肿瘤效果显著。研究证实,包封ICG、PFP等造影剂的脂质体纳米给药系统^[24],在保证造影剂体内稳定性的同时可以靶向视网膜母细胞瘤。经静脉注射后,可实现成像引导的化学/光热治疗,发挥精确的肿瘤消融作用,为癌症治疗提供精确和个性化的干预措施。Lin 等^[48]构建了一种NIR响应性混合脂质体-水凝胶药物递送系统。该系统采用低胶凝温度琼脂糖作为基质,将槲皮素和DOX共载脂质体与ICG共同包封其中。在NIR照射下,ICG发生光热转换,升温促使水凝胶基质发生可逆溶胶-凝胶相变,从而可控释放载药脂质体,实现了药物储库的时空特异性释放以及远程响应性的化学-光热联合治疗模式。

3 小结

纳米脂质体药物递送系统在眼科疾病治疗中展现出显著优势,有效提高了药物生物利用度,延长药物释放时间及增强靶向性。尽管脂质体递送系统在眼科应用中展现了广阔前景,但其临床转化仍面临一些挑战,如规模化生产的稳定性、长期安全性评估以及成本控制等问题,目前国内尚无一种眼用脂质体药物上市。未来的研究应进一步优化脂质体的制备工艺,探索新型功能性材料,通

过多中心临床研究等更全面地评估其长期疗效和安全性,从而推动脂质体递送系统在眼科临床中的应用。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 董晓云初稿撰写;宋继科论文选题与修改;毕宏生选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(2):e130-e143.
- [2] Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*, 2016, 6(6):735-754.
- [3] Ozer F, Tokuc EO, Albayrak MGB, et al. Comparison of before versus after intravitreal bevacizumab injection, growth factor levels and fibrotic markers in vitreous samples from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(6):1899-1906.
- [4] Han HJ, Li S, Xu MY, et al. Polymer- and lipid-based nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 196:114770.
- [5] Patil YP, Jadhav S. Novel methods for liposome preparation. *Chem Phys Lipids*, 2014, 177:8-18.
- [6] Donnenfeld E, Holland E. Dexamethasone intracameral drug-delivery suspension for inflammation associated with cataract surgery: a randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Ophthalmology*, 2018, 125(6):799-806.
- [7] Wong KY, Liu YB, Zhou LP, et al. Mucin-targeting-aptamer functionalized liposomes for delivery of cyclosporin A for dry eye diseases. *J Mater Chem B*, 2023, 11(21):4684-4694.
- [8] Nishida S, Takashima Y, Udagawa R, et al. A multifunctional hybrid nanocarrier for non-invasive siRNA delivery to the retina. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2):611.
- [9] Chen X, Wu JC, Lin XQ, et al. Tacrolimus loaded cationic liposomes for dry eye treatment. *Front Pharmacol*, 2022, 13:838168.
- [10] Bassetto M, Ajoy D, Poulhes F, et al. Magnetically assisted drug delivery of topical eye drops maintains retinal function *in vivo* in mice. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10):1650.
- [11] Al-Amin MD, Mastrotto F, Subrizi A, et al. Tailoring surface properties of liposomes for dexamethasone intraocular administration. *J Control Release*, 2023, 354:323-336.
- [12] Acar D, Molina-Martínez IT, Gómez-Ballesteros M, et al. Novel liposome-based and *in situ* gelling artificial tear formulation for dry eye disease treatment. *Contact Lens Anterior Eye*, 2018, 41(1):93-96.
- [13] 丁文华. 红景天苷脂质体滴眼液的制备及体外药理活性的初步研究. 安徽中医药大学, 2024.
- [14] 任红涛, 周宁, 余秋颖, 等. 逆向蒸发-超声微波协同制备原花青素纳米脂质体及其稳定性与抗氧化活性分析. *食品工业科技*, 2025, 46(16):235-248.
- [15] Deng LY, Wang YP, Jiang HY, et al. Specific protection mechanism of oligosaccharides on liposomes during freeze-drying. *Food Res Int*, 2023, 166:112608.
- [16] Zhao Y, Peng Y, Yang ZZ, et al. pH-redox responsive cascade-targeted liposomes to intelligently deliver doxorubicin prodrugs and

- lonidamine for glioma. *Eur J Med Chem*, 2022, 235: 114281.
- [17] Lai KB, Li YQ, Gong YJ, et al. Triptolide – nanoliposome – APRPG, a novel sustained – release drug delivery system targeting vascular endothelial cells, enhances the inhibitory effects of triptolide on laser – induced choroidal neovascularization. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 131: 110737.
- [18] Asasutjarit R, Managit C, Phanaksri T, et al. Formulation development and *in vitro* evaluation of transferrin – conjugated liposomes as a carrier of ganciclovir targeting the retina. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119084.
- [19] Christensen G, Chen YY, Urimi D, et al. Pyruvate – conjugation of PEGylated liposomes for targeted drug delivery to retinal photoreceptors. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 163: 114717.
- [20] Moiseev RV, Kaldybekov DB, Filippov SK, et al. Maleimide – decorated PEGylated mucoadhesive liposomes for ocular drug delivery. *Langmuir*, 2022, 38(45): 13870–13879.
- [21] Amato R, Giannaccini M, Dal Monte M, et al. Association of the somatostatin analog octreotide with magnetic nanoparticles for intraocular delivery: a possible approach for the treatment of diabetic retinopathy. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 144.
- [22] Korami M, Nikoofal – Sahlabadi S, Nikpoor AR, et al. The effect of phase transition temperature on therapeutic efficacy of liposomal bortezomib. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(6): 700–708.
- [23] Nagase K, Hasegawa M, Ayano E, et al. Effect of polymer phase transition behavior on temperature – responsive polymer – modified liposomes for siRNA transfection. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 430.
- [24] Matuwana D, Hong E, Huang SZ, et al. Near – infrared activated liposomes for neuroprotection in glaucoma. *J Mater Chem B*, 2024, 12(42): 10902–10914.
- [25] Liu D, Wang S, Xu S, et al. Photocontrollable intermittent release of doxorubicin hydrochloride from liposomes embedded by azobenzene – contained glycolipid. *Langmuir*, 2017, 33(4): 1004–1012.
- [26] 黎梦. 近红外激光联合多功能脂质体在光声/超声双模态成像引导下化学/光热治疗视网膜母细胞瘤. 重庆医科大学, 2022.
- [27] Zeid LS, El – Masry HA, Mohamed HH, et al. Review on macromolecule – based magnetic theranostic agents for biomedical applications: Targeted therapy and diagnostic imaging. *J Pharm Sci*, 2025, 114(2): 787–804.
- [28] 郑文笛, 李醒, 邹宏密, 等. 包裹吲哚菁绿及全氟戊烷和Fe3O4的脂质体纳米粒三模态成像的实验研究. 中国超声医学杂志, 2022, 38(3): 338–341.
- [29] Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu ZG, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9271.
- [30] Huang LD, Gao HH, Wang ZG, et al. Combination nanotherapeutics for dry eye disease treatment in a rabbit model. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 3613–3631.
- [31] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta – analysis. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2081–2090.
- [32] Hollé G, Katsanos A, Boboridis KG, et al. Preservative – free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages. *Drugs*, 2018, 78(1): 39–64.
- [33] Bigdeli A, Makhmalzadeh BS, Feghhi M, et al. Cationic liposomes as promising vehicles for timolol/brimonidine combination ocular delivery in glaucoma: formulation development and *in vitro/in vivo* evaluation. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(4): 1035–1047.
- [34] Badran MM, Alomrani AH, Almomem A, et al. Novel metoprolol – loaded chitosan – coated deformable liposomes in thermosensitive in situ gels for the management of glaucoma: a repurposing approach. *Gels*, 2022, 8(10): 635.
- [35] Ali, Davinelli S, Mencucci R, et al. Crosslinked hyaluronic acid with liposomes and crocin confers cytoprotection in an experimental model of dry eye. *Molecules*, 2021, 26(4): 849.
- [36] Wu BH, Li MS, Li KK, et al. Cell penetrating peptide TAT – functionalized liposomes for efficient ophthalmic delivery of flurbiprofen: Penetration and its underlying mechanism, retention, anti – inflammation and biocompatibility. *Int J Pharm*, 2021, 598: 120405.
- [37] Peng YO, Pang SY, Zeng YL, et al. Antibiotic – free ocular sterilization while suppressing immune response to protect corneal transparency in infectious keratitis treatment. *J Control Release*, 2024, 374: 563–576.
- [38] Wong WL, Su XY, Li X, et al. Global prevalence of age – related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta – analysis. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106–16.
- [39] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [40] Vighi E, Trifunović D, Veiga – Crespo P, et al. Combination of cGMP analogue and drug delivery system provides functional protection in hereditary retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(13): E2997–E3006.
- [41] Zhang MM, Lu XY, Luo LF, et al. Targeting glutamine synthetase with AS1411 – modified exosome – liposome hybrid nanoparticles for inhibition of choroidal neovascularization. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 703.
- [42] Sun C, Zhang SY, Xu N, et al. Topical ophthalmic liposomes dual – modified with penetratin and hyaluronic acid for the noninvasive treatment of neovascular age – related macular degeneration. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1887–1908.
- [43] Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, et al. Non – syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 66: 157–186.
- [44] Xu JH, Morris L, Thapa A, et al. cGMP accumulation causes photoreceptor degeneration in CNG channel deficiency: evidence of cGMP cytotoxicity independently of enhanced CNG channel function. *J Neurosci*, 2013, 33(37): 14939–14948.
- [45] Iribarne M, Masai I. Neurotoxicity of cGMP in the vertebrate retina: from the initial research on rd mutant mice to zebrafish genetic approaches. *J Neurogenet*, 2017, 31(3): 88–101.
- [46] Asteriti S, Marino V, Avesani A, et al. Recombinant protein delivery enables modulation of the phototransduction cascade in mouse retina. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(12): 371.
- [47] Martínez Arce CA, Villegas VM, Di Nicola M, et al. Update on Retinoblastoma Therapies. *Medicina (Kaunas)*, 2025, 61(7): 1219.
- [48] Lin M, Liu XM, Li J, et al. Hybrid NIR – responsive liposome/ hydrogel platform mediating chemo – photothermal therapy of retinoblastoma enhanced by quercetin as an adjuvant. *Theranostics*, 2025, 15(9): 3995–4015.
- [49] Lou Q, Pan L, Xiang SJ, et al. Suppression of NLRP3/caspase – 1/GSDMD mediated corneal epithelium pyroptosis using melatonin – loaded liposomes to inhibit benzalkonium chloride – induced dry eye disease. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 2447–2463.

- [50] Landucci E, Mazzantini C, Calvani M, et al. Evaluation of conventional and hyaluronic acid-coated thymoquinone liposomes in an *in vitro* model of dry eye. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2):578.
- [51] López-Machado A, Díaz-Garrido N, Cano A, et al. Development of lactoferrin-loaded liposomes for the management of dry eye disease and ocular inflammation. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10):1698.
- [52] Zhang Y, Zhou TL, Wang K, et al. Corneal mucin-targeting liposome nanoplatforms enable effective treatment of dry eye diseases by integrated regulation of ferroptosis and inflammation. *Adv Sci*, 2025, 12(3):2411172.
- [53] 李涛, 廖灵珊, 朱胜兰, 等. 丝裂霉素 C-全氟溴辛烷脂质体纳米药物对人翼状胬肉成纤维细胞治疗安全性及效果评价. *眼科新进展*, 2024, 44(2):100-105.
- [54] Lin XQ, Yu XW, Chen X, et al. Inhibition of neovascularization and inflammation in a mouse model of corneal alkali burns using cationic liposomal tacrolimus. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:791954.
- [55] 熊晓菁. 共载胰岛素和 siVEGF 的三甲基壳聚糖脂质体对角膜碱烧伤的治疗作用和机制研究. 重庆医科大学, 2023.
- [56] Tang H, Li XN, Li CM, et al. Sequential delivery of anti-inflammatory and anti-scar drugs by Rg3 liposome-embedded thiolated chitosan hydrogel eye drops for corneal alkali burn. *Carbohydr Polym*, 2025, 361:123626.
- [57] 张丹, 杜之渝. TPGS 修饰的载胰岛素脂质体眼用制剂的制备及其在兔眼的离体角膜渗透与药代动力学. *南方医科大学学报*, 2023, 43(5):832-838.
- [58] Bhat UM, Khan NA, Raza SN, et al. Ciprofloxacin hydrochloride-loaded ocular silk fibroin liposomes: Formulation, characterisation, *in vitro* cytotoxicity, and antimicrobial activity. *Heliyon*, 2024, 10(22):e38777.
- [59] 胡拥军, 宋玲. N-三甲基壳聚糖包覆司帕沙星纳米脂质体兔眼房水及角膜药动学研究. *中国药师*, 2021, 24(1):180-183, 205.
- [60] Brugnera M, Vicario-de-la-Torre M, González-Cela-Casamayor MA, et al. Disclosing long-term tolerance, efficacy and penetration properties of hyaluronic acid-coated latanoprost-loaded liposomes as chronic glaucoma therapy. *J Control Release*, 2025, 379:730-742.
- [61] 徐楠, 张姝月, 丁雪鹰. 细胞穿透肽 Penetratin 修饰的眼用脂质体的构建与体外评价. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(5):595-602.
- [62] Supe S, Upadhyay A, Tripathi S, et al. Liposome-polyethylenimine complexes for the effective delivery of HuR siRNA in the treatment of diabetic retinopathy. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(6):1675-1698.
- [63] Li ZP, Yu HL, Liu CL, et al. Efficiency co-delivery of ellagic acid and oxygen by a non-invasive liposome for ameliorating diabetic retinopathy. *Int J Pharm*, 2023, 641:122987.
- [64] Gu H, Chen P, Liu X, et al. Trimethylated chitosan-coated flexible liposomes with resveratrol for topical drug delivery to reduce blue-light-induced retinal damage. *Int J Biol Macromol*, 2023, 252:126480.