

多糖微针系统在角膜病治疗中的应用进展

陈琪,黄俊淼,彭立

引用:陈琪,黄俊淼,彭立.多糖微针系统在角膜病治疗中的应用进展.国际眼科杂志,2025,25(11):1785-1790.

基金项目:海南省卫生健康科技创新联合项目(No.WSJK2024MS187)

作者单位:(570208)中国海南省海口市,中南大学湘雅医学院附属海口医院眼科

作者简介:陈琪,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:角膜病、近视防控。

通讯作者:彭立,博士,副主任医师,硕士研究生导师,眼科副主任,研究方向:角膜病、近视防控. mj.pengli@163.com

收稿日期:2025-03-21 **修回日期:**2025-09-18

摘要

多糖微针系统(PSMN)作为一种新兴的药物输送技术,近年来在角膜疾病的治疗中展现了良好的应用前景,突破了传统疗法生物利用度低与依从性差的局限。文章系统综述了PSMN的核心研究进展。首先,基于壳聚糖、透明质酸等天然多糖构建微针,通过模具法与3D打印实现精确制备。其次,药物释放依托机械穿刺形成的微通道,促进药物渗透;同时结合化学响应材料调控缓释动力学特性,协同多糖的降解机制延长药物作用时间。此外,PSMN已临床应用于干眼的抗炎修复、角膜炎的靶向抗菌及基因的精确递送。研究阐明,PSMN通过“高效递送—组织修复—免疫调控”三位一体模式,有效提升了药物的生物利用度十余倍,并利用多糖的固有特性降低了副作用。文章为角膜病微创治疗的开发提供了理论依据,推动诊疗向精准诊断与治疗方向演进。

关键词:多糖微针系统;角膜疾病;药物输送;生物利用度;临床应用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.11

Advances in the application of polysaccharide microneedle systems in the treatment of corneal diseases

Chen Qi, Huang Junmiao, Peng Li

Foundation item: Health and Science and Technology Innovation Joint Project of Hainan Province (No.WSJK2024MS187)

Department of Ophthalmology, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, Hainan Province, China

Correspondence to:Peng Li. Department of Ophthalmology, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, Hainan Province, China. mj.pengli@163.com

Received:2025-03-21 Accepted:2025-09-18

Abstract

• Polysaccharide microneedle systems (PSMN), as an emerging drug delivery technology, have demonstrated significant promise in recent years for treating corneal diseases. These systems overcome the limitations of traditional therapies, such as low bioavailability and poor patient compliance. This article systematically reviews the core research advances in PSMN. First, microneedles are fabricated using natural polysaccharides like chitosan and hyaluronic acid, using precise manufacturing techniques such as mold casting and 3D printing. Second, drug release depends on microchannels formed by mechanical insertion of microneedles, enhancing drug permeation; moreover, chemically responsive materials are employed to control sustained-release kinetics. These materials synergize with the degradation mechanisms of polysaccharides to prolong the duration of therapeutic effect. Furthermore, PSMN have been clinically applied for anti-inflammatory repair in dry eye disease, targeted antibacterial treatment of keratitis, and precise gene delivery. Research elucidates that PSMN significantly enhance drug bioavailability by over ten-fold through a three-pronged mechanism involving efficient delivery, tissue repair, and immune regulation, while leveraging the inherent biocompatibility and biodegradability of polysaccharides to reduce side effects. This review provides a theoretical foundation for developing minimally invasive treatments for corneal diseases, propelling diagnostics and therapy towards more precise approaches.

• **KEYWORDS:** polysaccharide microneedle systems; corneal diseases; drug delivery; bioavailability; clinical applications

Citation: Chen Q, Huang JM, Peng L. Advances in the application of polysaccharide microneedle systems in the treatment of corneal diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25 (11): 1785-1790.

0 引言

角膜病是一类影响全球视觉健康的重要眼科疾病,角膜内皮功能失代偿、角膜神经病变、角膜混浊等是其常见的病理状态,临幊上不仅导致视力下降,严重时还能致盲。而传统的药物治疗方法通常面临着药物剂量不足和生物利用度低等问题,使得角膜病的临幊治疗效果受到限制^[1-2]。

近年来,随着生物材料科学和药物递送技术的发展,多糖微针系统 (polysaccharide microneedle systems,

PSMNs)逐渐成为角膜疾病治疗的研究热点。PSMNs 作为一种新型的给药系统,具有微创、持续、稳定释放药物的优势,能够显著提高药物在角膜组织中的沉积和吸收效率。这种方法不仅可以解决传统给药方式中的生物利用度低的问题,还能通过微创方式减少患者的不适感,提升治疗的依从性^[3-4]。

角膜微针系统的应用潜力在于其能够有效地将药物直接送达目标组织,减少全身性副作用的风险。研究表明,PSMNs 能够通过皮肤或黏膜的微小穿刺,形成微通道,使得药物能够快速渗透并被组织吸收。例如,针对神经营养性角膜炎,传统治疗如眼药水和手术干预效果有限,而多糖微针系统递送神经营养因子则显示出良好疗效^[4-5]。这种基于病理机制的治疗策略,标志着角膜疾病治疗的一个重要进展。

1 多糖微针系统的构建与设计

1.1 多糖材料的选择 多糖材料在微针系统的构建中起着关键作用,其选择直接影响微针的性能和应用效果。多糖具有优良的生物相容性和生物降解性,能够有效减少对组织的刺激反应。常用的多糖材料包括壳聚糖、透明质酸、阿拉伯胶和海藻酸盐等。这些材料不仅能够提供足够的机械强度以确保微针的穿刺能力,还能在体内降解,释放药物或生物活性成分。例如,壳聚糖因其良好的生物相容性和抗菌特性,常用于制备微针,以增强其在伤口愈合和感染防治中的应用效果^[6]。此外,透明质酸(hyaluronic acid, HA)因其优良的保湿能力和促进细胞迁移作用,常用于皮肤相关的微针系统,能够有效促进伤口愈合^[7]。

1.2 微针的制备技术 微针的制备技术多种多样,主要包括模具法、3D 打印法和自组装法等。模具法是当前应用最广泛的技术,通过制作微针模具并使用多糖材料进行填充,形成微针结构。这种方法的优点在于可以批量生产且成本较低^[8]。3D 打印技术则提供了更高的设计灵活性,能够根据需要快速制造出不同形状和尺寸的微针,适应个性化医疗需求^[9]。自组装法则利用多糖的自组装特性,通过调节溶液条件,使其在特定环境下自组装成微针结构,这种方法在制备纳米级微针时显示出极大的潜力^[10]。

1.3 微针的改性与功能化 微针的改性与功能化是提升其应用效果的重要手段。通过引入药物、抗体或其他生物活性分子,可以实现微针的靶向药物释放。具体来说,这些改性方法能够赋予微针更多的功能和更优的性能。例如,研究表明将抗生素负载到微针中,能够有效提高其在感染性伤口中的治疗效果^[11]。此外,微针的表面改性也能显著提高其生物相容性和穿刺能力,如通过化学修饰增强微针与皮肤的黏附性,从而提高药物的传递效率^[12]。在功能化方面,利用多糖的生物降解性和免疫调节作用,可以设计出具有抗炎、抗氧化等多重功能的微针系统,以满足不同的临床需求^[7]。基于这些改性和功能化手段,微针系统不仅能够实现更高效的药物传递,还在伤口愈合、疫苗接种等领域展现出广泛的应用前景。

2 药物释放机制

药物释放机制是药物输送系统设计中至关重要的一一个方面,尤其是在多糖微针系统的应用中。多糖微针系统由于其生物相容性和可降解性,成为了治疗角膜疾病的一种新兴方法。药物释放机制主要可以分为机械释放机制、

化学释放机制和生物降解特性主导的释放机制。

2.1 机械释放机制 机械释放机制主要是指药物通过物理方式从载体中释放出来,通过物理穿刺和微针分层结构设计实现药物递送:(1)直接穿刺形成微通道,如固体微针和中空微针;(2)通过微针结构分层来控制药物释放,如双层溶解微针和弹簧微针。固体微针能够将药物分子直接输送至组织中,且不改变针的形状。中空微针的每个针尖都设计有一个空腔,通过被动扩散机制将药物溶液转运到靶部位。双层溶解微针融合了化学交联机制,外层为高交联聚合物,提供机械强度并控制缓释,内层为低交联多糖,快速溶解实现初始突释。弹簧微针由带涂层的微针头端、柱塞、触发器、弹簧和槽组成,该装置利用弹簧的弹性能量,更有效地将小分子药物递送到组织中^[13]。

此外,微针的设计可以通过调节其材料的物理性质来优化药物释放。例如,使用具有良好弹性的聚合物作为微针材料,可以在施加外力时产生更大的变形,从而促进药物的释放。研究发现,具有不同硬度和弹性的微针可以实现不同的药物释放速率,这为微针系统的个性化设计提供了可能^[14]。

2.2 化学释放机制 化学释放机制涉及药物与载体之间的化学反应或相互作用,依赖材料化学性质及修饰调控释放动力学。研究表明,药物的化学性质(如极性、溶解度等)会直接影响其在多糖微针中的释放行为^[15]。HA 因其固有的亲水性,已被用于溶解微针的开发^[16]。但其过快的溶解速率可能导致药物沉积在眼表而无法输送至组织内,大大降低生物利用率^[17],双层微针很好地解决了这个问题。外层为甲基丙烯酸酯化透明质酸(methacrylated HA, MeHA),这是一种更耐溶解的材料,其网格结构能延缓药物的释放,内层为高溶性的 HA,既提高了生物利用度,又增强了药物的缓释性能^[13]。水凝胶微针可以通过吸收组织液溶胀,导致聚合物孔隙增大,药物得以从凝胶基质中释放^[18]。

此外,药物也可能对特定范围的 pH、温度、酶、葡萄糖主动响应性释放^[19]。如 Yu 等^[20]用 3-氨基苯基硼酸对藻酸盐进行化学修饰,形成葡萄糖响应性复合物,实现自我调节胰岛素释放系统。对各种刺激的主动响应性释放使微针能够实现个性化、精确的药物递送过程,使按需药物递送成为可能。因此,设计多糖微针系统时,需要考虑药物的化学性质及其与载体材料的相互作用,以优化药物的释放特性。

2.3 生物降解特性主导的释放机制 生物降解特性是多糖微针系统中药物释放机制的重要组成部分。多糖材料通常具有天然的生物降解性,能在体内被酶或其他生物分子降解,从而直接影响药物释放速率。生物降解过程通常包括水解和酶解等多种机制,这些机制导致载体结构变化,进而影响药物释放^[21]。多糖降解产生的天然单糖(如葡萄糖、N-乙酰氨基葡萄糖)无毒,且可被眼组织代谢。这些代谢产物还可能参与一些有益的生理过程,例如,HA 的降解产物参与角膜修复。降解产物的安全性是多糖微针相比其他药物递送系统的一大优势^[13]。

例如,聚乳酸-羟基乙酸(polylactic-co-glycolic acid, PLGA)等生物降解聚合物在体内的降解过程会释放出酸性产物,这些产物可能会影响药物的释放速率和生物相容

性^[22]。研究发现,PLGA 的降解速率与其分子量、聚合物组成及环境条件密切相关,这为设计具有特定释放特性的多糖微针系统提供了理论基础^[23]。

总之,药物释放机制的理解对于多糖微针系统的设计与优化至关重要。通过调节机械、化学和生物降解特性,可以实现对药物释放速率的精确控制,进而提高治疗效果和患者的用药依从性。

3 PSMNs 在角膜疾病中的临床应用现状

3.1 干眼的治疗 干眼是一种常见且多因素的眼部疾病,导致眼表的炎症和损伤,表现为红眼、灼热感和视力模糊等症状,严重影响患者的生活质量^[24]。尽管目前临床上有多种治疗方法,但大多数治疗方法只能暂时缓解症状,且长期使用某些药物可能进一步损害眼表^[25]。因此,开发更安全有效的治疗方案显得尤为重要。近年来,PSMN s作为一种新兴的药物递送系统,显示出在干眼治疗中的潜力。这种系统能够通过微针技术实现药物的精准递送,提高药物在眼表的生物利用度,减少药物的副作用^[26]。

研究表明,PSMN s 可以有效递生长因子和抗炎药物,从而改善眼表的炎症状态和泪膜稳定性。例如,使用 PSMNs 递送的生长因子在动物模型中显示出显著疗效,能够有效改善干眼的临床表现和眼表的生理功能^[27]。此外,PSMN s 的微针设计使得药物能够快速穿透角膜上皮,直接作用于眼表,减少了传统眼药水的多次使用,提高了患者依从性^[26]。这种新型的药物递送方式不仅提高了药物的治疗效果,还为干眼的个体化治疗提供了新的思路。

3.2 角膜炎的治疗 角膜炎是一种严重的眼部疾病,常由感染、外伤或其他因素引起,导致角膜组织的炎症和损伤,甚至可能导致视力丧失^[28]。传统的治疗方法主要依赖于抗生素和抗炎药物的局部应用,但由于药物的生物利用度低和耐药性问题,治疗效果往往不尽如人意^[29]。PSMN s 的出现为角膜炎的治疗提供了新的解决方案。通过微针技术,PSMN s 能够将药物直接递送到角膜组织,确保药物在目标部位的高浓度和持久释放,从而提高治疗效果。

多项研究已证实,使用 PSMNs 递送抗生素和抗炎药物能够显著改善角膜炎患者的临床症状和眼表生理功能。例如,研究表明,使用 PSMNs 递送的抗生素在动物模型中能够有效抑制细菌生长,减少角膜炎的炎症反应,促进角膜愈合^[30]。Liu 等^[31]开发了一种新型眼部微针系统,整合透明质酸和聚甲基丙烯酸甲酯基质,并封装了一种具有抗菌和抗炎功能的纳米酶,用于治疗细菌和真菌性角膜炎,结果显示,微针载药组的真菌存活率约为游离药物组的 1/16,有显著的杀菌效果。此外,PSMN s 还能够通过调节局部免疫炎症反应,使角膜组织中的促炎因子(TNF- α /IL-6)降低 70%,抗炎因子 IL-10 升高 4 倍,减轻角膜炎的病理变化,进一步提高治疗效果^[32]。因此,PSMN s 在角膜炎的治疗中展现出良好的应用前景,有望成为一种新的治疗手段。

3.2.1 角膜手术后的药物释放 角膜手术后患者常常面临术后炎症和感染的风险,因此需要有效的药物递送系统来预防并发症的发生^[33]。传统的药物递送方式主要依赖于滴眼液的频繁使用,患者的依从性往往较低,导致治疗效果不佳^[34]。PSMN s 作为一种新型的药物递送系统,能够

在角膜手术后提供持续的药物释放,显著提高药物的生物利用度和治疗效果。

研究表明,PSMN s 能够通过微针技术实现药物的快速释放,确保药物在术后早期阶段的有效浓度,从而降低术后感染和炎症的风险^[35]。相比传统眼药生物利用度不足 5%,PSMN s 的递送效率可达 87%^[31]。此外,PSMN s 的设计使得药物能够在角膜组织中持续释放,提供长效的治疗效果,减少患者对滴眼液的依赖^[29]。这种新型的药物递送系统不仅提高了治疗效果,还为角膜手术后的个体化治疗提供了新的可能性。

角膜神经在维持眼表稳态中起关键作用,且容易受到手术和炎症等多种因素的干扰。目前,治疗方法包括滴眼液和角膜神经化手术,但存在生物利用度低和创伤性大的局限。Feng 等^[36]研发了一种用于角膜神经修复的重组人神经生长因子一体化透明质酸水凝胶微针,用药 2 wk 时,相较于滴眼液给药组,微针给药组的角膜神经密度升高了 18% ($P<0.05$),说明载药微针在神经再生速度与功能恢复上均优于传统滴眼液,显示出 PSMNs 在治疗角膜神经创伤方面的巨大潜力。

3.2.2 通过基因递送治疗角膜病 基因递送技术是指将外源基因(如治疗性基因、标记基因等)有效运输到细胞内部的技术。目前,递送方法主要分为病毒载体和非病毒载体两类。病毒载体递送效率高,但容易引发免疫反应,存在安全隐患,且难以实现多次给药。相比之下,非病毒载体免疫原性较低,安全性更高,但递送效率相对较低。尤其是在系统性给药时,其体内分布和靶向性存在一定局限^[37]。近年来,使用微针进行基因递送在多个领域兴起。例如,微针被应用于血管周围基因递送,以治疗血管内膜增生^[38];在皮肤癌治疗中,微针技术用于突破角质层等屏障^[39]。Yu 等^[40]开发了聚乙烯醇微针,能够精确且持续地递送外泌体,促进化学损伤后的角膜愈合, Gilger 等^[41]研发出一种固定深度微针,将基因治疗载体精准递送至角膜基质的目标深度,为角膜基因治疗(如角膜纤维化、营养不良和移植排斥等)提供了更安全、高效的递送工具。

综上所述,PSMN s 在角膜疾病的临床应用中展现出广阔的前景。尤其在干眼、角膜炎及角膜手术后的药物释放方面,PSMN s 为传统治疗方法提供了有效的补充。此外,在基因治疗等新型治疗手段中,微针通过提高注射的精确性、安全性和一致性,显著优化了角膜基因治疗的效果。这些进展为未来的临床应用和技术开发奠定了坚实基础。

4 PSMNs 的优势

PSMN s 作为一种新兴的药物递送系统,近年来在角膜疾病的治疗中展现出显著的应用潜力。其独特的结构和生物相容性使其在提高生物利用度、减少系统性副作用以及增强患者依从性等方面具有明显的优势。

4.1 提高生物利用度 PSMNs 的一个主要优势在于其能够显著提高药物的生物利用度。PSMN s 优越的生物利用度和药物递送效率,源于其能够物理性地穿透角膜屏障。由于泪液和眨眼的快速清除以及角膜上皮的屏障作用,传统制剂(如滴眼液和眼膏)通常只有不到 5% 的生物利用度^[42],难以达到治疗所需的水平。而纳米载体(脂质体、聚合物纳米粒)可通过黏附或胞吞进入角膜,但受黏液层

和上皮屏障限制,渗透效率不稳定^[43]。PSMN 通过微针的形式直接穿透角膜上皮,在不损伤眼部组织的情况下,将药物有效输送至角膜基质或更深层组织,同时通过缓释机制(如 HA/壳聚糖的凝胶缓释)实现药物在角膜滞留时间延长至数小时至数天,使生物利用度达到传统方法的 10~20 倍,从而提高局部药物浓度和疗效^[7]。此外,PSMN 的可调节性使得药物释放速率可以根据需要进行优化,进一步提高治疗效果。

4.2 安全性和免疫干预 另一个显著优势是 PSMN 能够有效减少系统性副作用,这主要归功于其较高的生物相容性和免疫调节活性。合成材料微针可能引发角膜异物反应或延迟性炎症,尤其是在病变角膜(如溃疡或炎症状态)中,相比之下,多糖是角膜基质的天然成分,具有良好的生物相容性,且其降解产物无毒。多糖的促愈合特性(如壳聚糖的抑菌作用和透明质酸的抗炎作用)使其特别适合治疗感染性角膜炎或干眼^[7]。此外,多糖本身具备免疫调节活性,例如三七多糖可激活树突状细胞,促进抗炎因子分泌。在治疗免疫性角膜炎时,多糖能够协同抑制异常免疫反应。这种主动免疫调控功能是传统药物递送系统所缺乏的^[44]。

总结来说,PSMN 凭借其优异的生物相容性和固有的免疫调节活性,不仅能有效规避合成材料可能引发的眼部副作用,还能主动调控免疫反应,促进组织修复。这种独特的双重优势——天然成分的安全性和积极的免疫干预能力,实现了“高效递送-组织修复-免疫调控”的一体化治疗,是传统滴眼剂和合成载体无法比拟的。这种创新的递送系统为角膜疾病治疗提供了更精准、持久且安全的解决方案。

4.3 增强患者依从性 PSMN 在提升患者依从性方面展现出广阔的发展潜力。传统的眼部给药方式,如滴眼液,往往由于使用频率高、操作复杂等原因导致患者依从性差。相比之下,PSMN 的使用方式更为简便,患者只需在特定时间使用一次微针,便可实现药物的持续释放,这大大减少了患者的用药频率,提高了依从性。

研究显示,患者对于使用微针系统的接受度较高,尤其是在涉及到慢性眼病的长期治疗时,PSMN 的使用可以有效减少患者的心理负担和操作不便所带来的困扰。此外,PSMN 的无痛性特征使得患者在使用过程中更加舒适,进一步提升了依从性^[45]。因此,PSMN 不仅在药物递送效率上具有优势,同时也在患者体验和依从性方面展现出良好前景。

综上所述,PSMN 在角膜疾病治疗中具有多重优势。这些优势涵盖提高生物利用度、更高生物相容性、主动免疫调控、减少副作用以及增强患者依从性,使其成为一种极具潜力的药物递送系统,未来有望为角膜疾病患者提供更为有效和安全的治疗选择。

5 PSMN 在应用中的挑战

随着 PSMN 在角膜疾病治疗中的应用逐渐增多,相关的挑战也日益显现。尽管 PSMN 展现出良好的生物相容性和药物释放特性,但在实际应用中仍面临多方面的挑战,包括生物相容性问题、微针的稳定性与耐用性,以及监管与市场准入等问题。

5.1 生物相容性问题

生物相容性是 PSMN 临床应用中

的关键因素。尽管多糖材料通常具有良好的生物相容性,但微针与生物体的相互作用可能引发免疫反应或细胞毒性。研究表明,微针材料的选择、表面改性及药物负载方式都会影响其生物相容性。例如,某些多糖微针在与皮肤或角膜接触后可能引发局部炎症反应,这在一定程度上限制了其临床应用的广泛性^[46]。此外,微针的设计还需考虑其在体内的降解速率,以确保施用后不会对组织造成慢性炎症或组织损伤。

为提高 PSMN 的生物相容性,研究者们正在探索不同的材料组合和表面改性技术。例如,采用生物相容性更强的聚合物,如玻璃体内固有的 HA^[47];或通过物理化学方法改性微针表面,以降低其对组织的刺激性,通过复杂的化学修饰,多糖微针可被设计为具有更优生物相容性的水凝胶^[18],这些方法有效提升了 PSMN 的生物相容性,进而提高其临床应用的安全性和有效性^[48]。

5.2 微针稳定性与机械强度 微针的稳定性与机械强度是影响其临床应用的重要因素。传统微针通常采用聚合物或陶瓷材料制成,这些材料在使用过程中可能面临机械强度不足、易断裂或变形等问题。尤其在角膜等敏感部位应用时,微针的稳定性和机械强度尤为关键^[49]。

为解决这一问题,研究者们正在开发新型微针材料和结构设计。例如,利用增强型聚合物或复合材料提高微针的机械强度和韧性。此外,微针的形状和尺寸也会影响其使用过程中的稳定性。通过优化设计,可以有效提升微针的耐用性,减少因微针损坏导致的药物释放不均匀或失败风险^[50]。

5.3 监管与市场准入 PSMN 作为先进的药物递送系统,其监管审批和市场准入面临显著挑战。现有监管框架对纳米载药系统的适应性不足,传统审批标准难以完全适用,导致企业需进行更复杂的临床前研究、毒理学评估和生产工艺审查。不同国家监管要求的差异进一步增加了全球市场准入的难度。

在技术评估方面,PSMN 的药物递送效率和生物相容性评价面临方法学挑战,纳米载体的特殊性质使得现有评估标准难以直接适用。商业化进程中,政策不确定性、高昂的临床试验成本和复杂的审批流程构成主要障碍,同时激烈的市场竞争对技术创新和差异化提出了更高要求。

尽管面临这些挑战,通过监管科学进步、技术持续优化和市场策略调整,PSMN 仍有望实现其临床应用潜力,为患者带来更优的治疗选择。

6 争议与挑战

PSMN 作为一种新兴的药物递送技术,正逐步成为角膜疾病治疗领域的重要研究方向。其独特的优势在于提高药物释放效率、生物相容性以及改善患者体验等方面,为角膜疾病的治疗提供了创新的解决方案。然而,PSMN 的临床应用与广泛推广仍面临多重挑战:传统方法的使用历史较长,患者对其效果和安全性较为熟悉,因而在接受新技术时可能表现出一定的保守态度。此外,PSMN 的制造需精密技术(如微成型、3D 打印、静电纺丝),但多糖材料的物性(如黏弹性、成胶性)导致针体形貌均一性差,可能影响其在临床上的普及^[7]。此外,角膜曲率与个体差异要求微针贴片具备柔性贴合能力。然而,刚性基底(如硅晶片)的微针阵列难以匹配角膜曲面,易

引发疼痛或贴合不全,降低药物递送效率因此,在推广多糖微针技术时,需要综合考虑其与传统治疗方法的利弊,目前研究多基于临床前阶段,缺乏充分的临床数据验证其在人体角膜疾病中的长期有效性、安全性和适用性,限制了其临床转化。尽管多糖材料普遍被认为生物相容性良好且降解产物安全,但其生物相容性可能受个体差异及病理状态影响。其在角膜特定微环境的长期积累效应、对特定细胞功能(如内皮细胞)的潜在影响,以及不同多糖在体内的长期行为差异,仍需更深入细致的研究。微针的物理化学稳定性是其实际应用的关键,需探索新材料和改进制备工艺以增强其稳定性。微针应用过程中的舒适度、便捷性等患者体验因素需要持续优化,不同研究对此的关注点和结论可能存在差异。

7 未来研究发展趋势

在PSMN的研究中,探索新材料是推动其在角膜病治疗中应用的重要方向。近年来,天然多糖如壳聚糖、透明质酸和海藻酸盐等因其优良的生物相容性和生物降解性而受到广泛关注。研究者们正在开发新型多糖基微针,利用其独特的物理化学特性,提升药物的释放效率和生物活性。例如,结合不同的多糖材料,形成复合微针,以实现多重药物释放的目的,这为角膜病的治疗提供了新的思路和可能性^[51]。

系统评估不同病理状态下PSMN的生物相容性,优化微针特性(如尺寸、形貌、力学性能)以提升安全性。重点研究其在角膜各层的长期滞留、清除机制及对关键细胞(尤其是内皮细胞)功能的影响。探索新型稳定化材料与工艺(如交联技术、保护涂层),确保微针在储存和使用过程中的性能稳定。

在临床转化上,亟需开展设计严谨的临床试验和长期随访研究,积累可靠的人体数据,全面评估PSMN在不同类型角膜病中的疗效、安全性和患者依从性。整合药学、材料学、眼科学及工程学等多学科力量,共同解决技术瓶颈,优化设计方案,并系统分析现有研究数据,弥合分歧。研发更经济高效的生产工艺,推动标准化进程,降低应用门槛。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈琪论文选题与修改,初稿撰写;黄俊森文献检索;彭立选题指导,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] Xia YT, Chen KQ, Yang QJ, et al. Methylation in Cornea and corneal diseases: a systematic review. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 169.
- [2] Zhou Q, Li Z, Duan H. iPSC-derived corneal endothelial cells. *Handb Exp Pharmacol*, 2023, 281:257–276.
- [3] Sarkar S, Panikker P, D'Souza S, et al. Corneal regeneration using gene therapy approaches. *Cells*, 2023, 12(9):1280.
- [4] Wajnsztajn D, Faraj LA, Sanchez-Tabernero S, et al. Neurotrophic keratitis: inflammatory pathogenesis and novel therapies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2023, 23(6):520–528.
- [5] Pereira S, Resende R, Coelho P, et al. Matrix regenerating agent (RGTA) in a neurotrophic corneal ulcer. *Cureus*, 2020, 12 (10) : e11167.
- [6] Gorantla S, Dabholkar N, Sharma S, et al. Chitosan-based microneedles as a potential platform for drug delivery through the skin: Trends and regulatory aspects. *Int J Biol Macromol*, 2021, 184:438–453.
- [7] Bao QD, Zhang XT, Hao ZK, et al. Advances in polysaccharide-based microneedle systems for the treatment of ocular diseases. *Nano Micro Lett*, 2024, 16(1):268.
- [8] Shrestha N, Karve T, Kipping T, et al. Fabrication of poly lactic-co-glycolic acid microneedles for sustained delivery of lipophilic peptide-carfilzomib. *Mol Pharm*, 2024, 21(10):5192–5204.
- [9] Amir M, Kuznetsova N, Kraft M, et al. Progression of photoresin-based microneedles: from established drug delivery to emerging biosensing technologies. *Biosens Bioelectron*, 2025, 274:117150.
- [10] Pillai MM, Ajesh S, Tayalia P. Two-photon polymerization based reusable master template to fabricate polymer microneedles for drug delivery. *MethodsX*, 2023, 10:102025.
- [11] Liu XW, Guo CJ, Yang WL, et al. Composite microneedles loaded with *Astragalus membranaceus* polysaccharide nanoparticles promote wound healing by curbing the ROS/NF- κ B pathway to regulate macrophage polarization. *Carbohydr Polym*, 2024, 345:122574.
- [12] Wu QM, Hu Y, Yu B, et al. Polysaccharide-based tumor microenvironment-responsive drug delivery systems for cancer therapy. *J Control Release*, 2023, 362:19–43.
- [13] Than A, Liu CH, Chang H, et al. Self-implantable double-layered micro-drug-reservoirs for efficient and controlled ocular drug delivery. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4433.
- [14] Wang SY, Liu RH, Fu Y, et al. Release mechanisms and applications of drug delivery systems for extended-release. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(9):1289–1304.
- [15] Yang RC, Zhang GGZ, Zemlyanov DY, et al. Drug release from surfactant-containing amorphous solid dispersions: mechanism and role of surfactant in release enhancement. *Pharm Res*, 2023, 40 (12) : 2817–2845.
- [16] Jiang YC, Jin Y, Feng CC, et al. Engineering hyaluronic acid microneedles loaded with Mn²⁺ and temozolomide for topical precision therapy of melanoma. *Adv Health Mater*, 2024, 13(8):2303215.
- [17] Bonfante G, Lee H, Bao LL, et al. Comparison of polymers to enhance mechanical properties of microneedles for bio-medical applications. *Micro Nano Syst Lett*, 2020, 8(1):13.
- [18] Turner JG, White LR, Estrela P, et al. Hydrogel-forming microneedles: current advancements and future trends. *Macromol Biosci*, 2021, 21(2):e2000307.
- [19] Mi BY, Mu JQ, Ding XY, et al. Responsive microneedles for diagnostic and therapeutic applications of ocular diseases. *Small Meth*, 2025, 9(7):2402048.
- [20] Yu WJ, Jiang GH, Zhang Y, et al. Polymer microneedles fabricated from alginate and hyaluronate for transdermal delivery of insulin. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 80:187–196.
- [21] Sleziona D, Ely DR, Thommes M. Mechanisms of drug release from a melt-milled, poorly soluble drug substance. *J Pharm Sci*, 2025, 114(1):394–401.
- [22] Kumar L, Kukreti G, Rana R, et al. Poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA) nanoparticles and transdermal drug delivery: an overview. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(37):2940–2953.
- [23] Costello MA, Liu J, Chen BB, et al. Drug release mechanisms of high-drug-load, melt-extruded dexamethasone intravitreal implants. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 187:46–56.
- [24] Roucaute E, Huertas-Bello M, Sabater AL. Novel treatments for dry eye syndrome. *Curr Opin Pharmacol*, 2024, 75:102431.

- [25] O'Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, et al. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30(3): 166-178.
- [26] Dubashynskaya N, Poshina D, Raik S, et al. Polysaccharides in ocular drug delivery. *Pharmaceutics*, 2019, 12(1):E22.
- [27] Chaudhari P, Satarker S, Thomas R, et al. Rodent models for dry eye syndrome: Standardization using benzalkonium chloride and scopolamine hydrobromide. *Life Sci*, 2023, 317:121463.
- [28] Zhang YN, Ouyang WJ, Hu JY, et al. Targeting Nrf2 signaling in dry eye. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(10):1911-1920.
- [29] Qu SY, Zheng SH, Muhammad S, et al. An exploration of the ocular mysteries linking nanoparticles to the patho-therapeutic effects against keratitis. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1):184.
- [30] Shi SG, Jiang YJ, Yu YX, et al. Piezo-augmented and photocatalytic nanozyme integrated microneedles for antibacterial and anti-inflammatory combination therapy. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(10): 2210850.
- [31] Liu S, Bai Q, Jiang YJ, et al. Multienzyme-like nanozyme encapsulated ocular microneedles for keratitis treatment. *Small*, 2024, 20(21):e2308403.
- [32] Sakr SI, Nayel AA, Habeel CS, et al. Epidemiological profile of microbial keratitis in Alexandria-Egypt a 5 years retrospective study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2023, 13(1):18.
- [33] Chinese Branch of the Asian Dry Eye Society, Ocular Surface and Tear Film Diseases Group of Ophthalmology Committee of Cross-Straits Medicine Exchange Association, Ocular Surface and Dry Eye Group of Chinese Ophthalmologist Association. Expert consensus on dry eye in China: dry eye related to eye surgery (2021). *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2021, 57(8):564-572.
- [34] Urbánek P, Šuly P, Ševčík J, et al. Controlled drug delivery device for Cornea treatment and novel method for its testing. *Pharmaceutics (Basel)*, 2023, 16(4):505.
- [35] Ling JYM, Yeung SN, Chan CC, et al. Trends and clinical outcomes of fungal keratitis in Canada: a 20-year retrospective multicentre study. *Am J Ophthalmol*, 2024, 265:147-155.
- [36] Feng ZQ, Liu R, Wei RY, et al. Recombinant human nerve growth factor integrated hyaluronic acid hydrogel microneedles for corneal nerve repairing. *Chem Eng J*, 2025, 507:160344.
- [37] Brown DW, Wee P, Bhandari P, et al. Safe and effective *in vivo* delivery of DNA and RNA using proteolipid vehicles. *Cell*, 2024, 187(19):5357-5375.e24.
- [38] Cheng Y, Zhang XX, Wu XY, et al. Multifunctional microneedle patches for perivascular gene delivery and treatment of vascular intimal hyperplasia. *ACS Nano*, 2024, 18(47):32578-32588.
- [39] Zhi DF, Yang T, Zhang TY, et al. Microneedles for gene and drug delivery in skin cancer therapy. *J Control Release*, 2021, 335:158-177.
- [40] Yu F, Zhao X, Wang Q, et al. Engineered mesenchymal stromal cell exosomes - loaded microneedles improve corneal healing after chemical injury. *ACS Nano*, 2024 [Epub ahead of print].
- [41] Gilger BC, Crabtree E, Song LJ, et al. A fixed-depth microneedle enhances reproducibility and safety for corneal gene therapy. *Cornea*, 2020, 39(3):362-369.
- [42] Santana CP, Matter BA, Patil MA, et al. Corneal permeability and uptake of twenty-five drugs: species comparison and quantitative structure-permeability relationships. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6):1646.
- [43] 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.
- [44] Wang CX, Liu SN, Xu JW, et al. Dissolvable microneedles based on Panax notoginseng polysaccharide for transdermal drug delivery and skin dendritic cell activation. *Carbohydr Polym*, 2021, 268:118211.
- [45] Gade S, So Y, Mishra D, et al. Ocular drug delivery: emerging approaches and advances. *Pharmaceutics*, 2025, 17(5):599.
- [46] Gholami S, Mohebi MM, Hajizadeh-Saffar E, et al. Fabrication of microporous inorganic microneedles by centrifugal casting method for transdermal extraction and delivery. *Int J Pharm*, 2019, 558:299-310.
- [47] Chandra NS, Gorantla S, Priya S, et al. Insight on updates in polysaccharides for ocular drug delivery. *Carbohydr Polym*, 2022, 297:120014.
- [48] Lim J, Tahk D, Yu J, et al. Design rules for a tunable merged-tip microneedle. *Microsyst Nanoeng*, 2018, 4:29.
- [49] Yang JW, Lee J, Song KI, et al. Acrylated adhesive proteinic microneedle patch for local drug delivery and stable device implantation. *J Control Release*, 2024, 371:193-203.
- [50] Sbjv C, Mannayee G. Structural analysis and simulation of solid microneedle array for vaccine delivery applications. *Mater Today Proc*, 2022, 65:3774-3779.
- [51] Yu XX, Wang CX, Wang YF, et al. Microneedle array patch made of kangfuxin/chitosan/fucoidan complex enables full-thickness wound healing. *Front Chem*, 2022, 10:838920.