

刺激响应型眼部给药策略的最新进展与未来展望

倪锡森, 李秀苗, 周璐佳, 曹国凡

引用: 倪锡森, 李秀苗, 周璐佳, 等. 刺激响应型眼部给药策略的最新进展与未来展望. 国际眼科杂志, 2026, 26(7): 1216-1221.

基金项目: 南京市卫生科技发展专项资金项目计划 (No. YKK22263)

作者单位: (210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 倪锡森, 男, 硕士研究生, 研究方向: 眼科新型药物递送系统与眼底病分子病理机制的临床转化。

通讯作者: 曹国凡, 男, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主任医师, 执行副院长. caoguofan587@163.com

收稿日期: 2025-12-22 修回日期: 2026-05-14

摘要

眼部精细的解剖结构与复杂的动态生理屏障严重制约了眼科药物的眼内生物利用度, 传统滴眼液不足 5% 的吸收率及玻璃体腔注射的高侵入性风险, 构成了眼科治疗领域的长期瓶颈。随着材料科学与生物医学工程的交叉融合, 基于刺激响应机制的智能药物递送系统凭借其病理微环境或外源物理场的特异性识别与响应能力, 为实现药物的时空可控释放及突破生理屏障提供了革新性策略。文章系统综述了该领域的最新进展, 从高分子相变热力学与化学键断裂动力学视角, 深入剖析了不同刺激响应载体的物理化学机制。结合青光眼、年龄相关性黄斑变性及眼内感染等重大眼病的临床前与临床研究数据, 论证了智能系统在延长眼表滞留时间、实现生物标志物触发的按需释放及降低全身系统性毒性方面的显著优势。最后, 文章分析了此类复杂制剂在无菌规模化制备、监管审批路径及临床转化中面临的挑战, 并展望未来发展前景。

关键词: 眼部给药; 刺激响应系统; 原位水凝胶; 智能隐形眼镜; 微针; 纳米颗粒

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.18

Latest advances and future prospects of stimuli - responsive ocular drug delivery strategies

Ni Xisen, Li Xiumiao, Zhou Lujia, Cao Guofan

Foundation item: Nanjing Municipal Health Science and Technology Development Special Fund Project (No. YKK22263)

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Cao Guofan. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. caoguofan587@163.com

Received: 2025-12-22 Accepted: 2026-05-14

Abstract

• The intricate anatomical architecture and complex dynamic physiological barriers of the eye severely restrict the intraocular bioavailability of ophthalmic drugs. The limited absorption efficiency of conventional eye drops (<5%) and the highly invasive nature of intravitreal injections remain persistent bottlenecks in ophthalmic therapeutics. Driven by the convergence of materials science and biomedical engineering, intelligent stimuli-responsive drug delivery systems offer revolutionary strategies to overcome these physiological barriers and achieve spatiotemporally controlled drug release. These systems leverage specific recognition and response capabilities targeted at pathological microenvironments or exogenous physical fields. This article systematically reviews recent advances in this domain, providing an in-depth analysis of the physicochemical mechanisms underlying various stimuli-responsive carriers from the perspectives of polymer phase transition thermodynamics and chemical bond cleavage kinetics. By synthesizing preclinical and clinical research data on major ocular diseases, including glaucoma, age-related macular degeneration, and intraocular infections, the significant advantages of these intelligent systems were demonstrated. Highlighted benefits include prolonged ocular surface retention, biomarker-triggered on-demand release, and minimized systemic toxicity. Finally, this review critically analyzes the challenges of translating these complex formulations to the clinic, specifically regarding sterile scale-up manufacturing and regulatory approval pathways, while providing perspectives on future development.

• KEYWORDS: ocular drug delivery; stimuli-responsive systems; *in situ* hydrogels; smart contact lenses; microneedles; nanoparticles

Citation: Ni XS, Li XM, Zhou LJ, et al. Latest advances and future prospects of stimuli-responsive ocular drug delivery strategies. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(7): 1216-1221.

0 引言

据统计, 全球约有数亿患者遭受青光眼、年龄相关性黄斑变性及干眼等致盲性眼病的困扰, 现有的治疗手段仍主要依赖于依从性极差的每日滴眼或风险极高的玻璃体腔注射^[1]。玻璃体腔注射虽然能绕过角膜屏障, 但频繁的眼球穿刺伴随着眼内炎、视网膜脱离及玻璃体出血的风险^[2]。传统缓释制剂确能改善给药频次, 但其释放速率是预设的, 无法应对病情的动态波动如葡萄膜炎的急性发作

或青光眼眼压的昼夜节律。相比之下,刺激响应型(亦称“智能型”)药物递送系统是一种具备“感知-响应”能力的仿生系统。它们能够根据病灶部位的炎症因子水平、pH 值变化或外部施加的物理信号,智能调节药物释放动力学,从而实现真正的精准医疗^[3]。该策略有望克服传统药物滞留时间短和依从性差的不足,提高眼部疗效并降低全身不良反应。经过长期的基础与临床探索,部分经典刺激响应策略(如基于泊洛沙姆等聚合物体系的温敏相变水凝胶)已建立成熟的理论基础,并在延长眼表药物滞留时间等实际应用中展现出确切的转化价值^[4]。然而,面对眼内复杂、动态且存在显著病程异质性的生理微环境,传统单一响应系统逐渐暴露出触发阈值固定、缺乏自适应反馈等局限。为突破此瓶颈,当前研究正加速向多重响应系统与动态共价化学(如可逆席夫碱网络、动态苯硼酸酯键等)等前沿创新方向演进。这些新型设计通过构建逻辑门控释放网络与动态交联自适应结构,赋予了材料优异的剪切变稀注射性、原位自修复能力以及精准调控特性,构成了该领域迈向下一代智能自适应递送系统的颠覆性趋势^[5]。根据刺激来源,刺激响应系统主要可分为内源性和外源性两大类:内源性刺激利用病灶微环境的变化作为药物释放“开关”(如炎症或缺氧导致的局部 pH 降低、酶水平异常升高);外源性刺激则依靠光、电、磁等外加物理信号远程调控药物释放,具备高度的时空可控性^[6-7]。眼科领域对两类刺激响应策略均有积极探索:许多眼病的病灶微环境变化为内源性触发提供基础;通过光学或磁控装置将外源物理刺激精确施加于特定眼部区域,已实现药物释放的精确时空调控。与依赖扩散或载体缓慢降解持续释药的传统系统相比,刺激响应型载体能够靶向且可控地按需释药,提升治疗精准性,并有望实现个体化治疗。为直观呈现相关概念,图 1 展示了不同刺激源的分类及其在智能眼部给药系统中的整合路径。

1 刺激响应型药物递送系统的物理化学机制与分子基础

1.1 pH 响应机制 眼表及眼部病灶微环境存在可被利用的 pH 差异:正常泪液通常接近生理 pH,而在角膜感染、缺氧或局部炎症等病理状态下,局部微环境可发生酸性偏

移,从而为 pH 响应型智能递送系统提供明确的生理学与病理学触发靶标^[8]。此类系统主要依赖两类底层化学机制实现按需释药:一类基于含可电离侧基(如羧基、氨基)的聚电解质,另一类基于对酸敏感的动态共价键。

对于聚电解质材料而言,其刺激响应行为的核心热力学参数是聚合物的酸度系数(pKa)。当局部微环境的 pH 跨越聚合物的 pKa 时,高分子链上侧基的质子化与去质子化状态会发生快速且可逆的逆转,进而引发高分子链内及链间静电作用力(排斥或缔合)的剧变。宏观上,这种分子级别的构象转换表现为原位水凝胶的急剧溶胀或收缩,或纳米载体的结构解体,进而大幅增加聚合物网络的孔隙率并触发药物的扩散释放。不同高分子材料由于带有不同的特征 pKa 值,其质子化机制和适用的眼部给药场景也各有侧重(表 1)。

另一方面,除了非共价的静电作用,将对酸敏感的共价键引入聚合物骨架或交联网络是实现更精准药物释放的另一项重要策略。常见的酸敏键包括胺键、缩醛、亚胺及特定的金属-配体配位键等^[9]。这些化学键在 pH 7.4 的中性生理条件下能够保持高度的热力学稳定性,但在微酸性病灶环境中,氢离子的催化作用会显著降低键断裂的活化能,导致化学交联点或药物连接臂发生快速水解,最终实现靶向部位的不可逆药物暴释^[10]。

1.2 温度响应机制 温度响应型系统是目前眼科应用中最成熟的智能策略之一,其核心在于利用高分子材料的临界溶解温度特性。在眼科,最常利用的是具有下临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)的聚合物,这类材料在低温下易溶于水,当温度升高超过 LCST 时发生相分离,形成凝胶或沉淀。考虑到眼表温度约为 34-35 °C,设计 LCST 略低于体温的材料可实现“室温液态给药,眼部原位凝胶化”^[16-17]。以 Poloxamer 407 为例,在低温下高分子链保持为溶胶状,当温度升高超过 LCST 时,疏水的聚丙二醇链段开始聚集成胶束核心,亲水的聚乙二醇链段形成外壳。聚合物浓度超过临界值后,胶束相互堆积缠结形成三维网络,体系由液态迅速转变为黏弹性的凝胶^[18]。除了单纯的溶胶-凝胶转变,现代温敏系统的

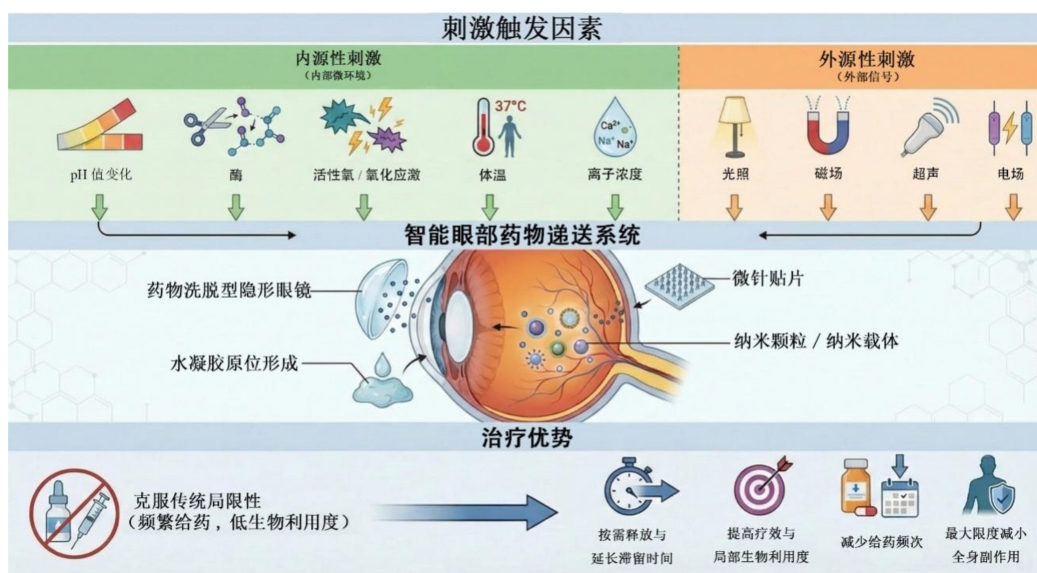


图 1 刺激响应型智能眼部药物递送系统示意图:刺激源分类、载体平台及治疗优势。

表1 眼科常用 pH 响应性聚合物的 pKa 特征及典型应用场景

聚合物类型	代表性材料	典型 pKa 值	响应机制与质子化状态特征	眼部应用场景示例
聚丙烯酸类(PAA)	卡波姆(Carbopol) ^[11]	约 5.5	pH>pKa 时羧基去质子化,静电排斥导致高分子链伸展及溶胶-凝胶转变	原位凝胶滴眼液,抵抗泪液冲刷并延长角膜表面药物滞留时间
纤维素衍生物	醋酸纤维素酞酸酯(CAP) ^[12]	4.5-5.5	微酸性环境下质子化并保持致密收缩,进入中性生理泪液后解离溶解	智能隐形眼镜药物涂层封存、干眼长效释药微粒基质
甲基丙烯酸共聚物	Eudragit L100/S100 ^[13]	>6.0/>7.0	随 pH 升高发生特异性解离,严格在设定阈值 pH 以上迅速溶解	拓展用于结膜下植入物或纳米颗粒外壳,实现抗炎药物的长效缓释
阳离子聚电解质	壳聚糖(Chitosan) ^[14]	约 6.5	pH<pKa 时氨基高度质子化呈溶解态,生理中性下形成三维凝胶网络	黏膜黏附型眼表给药系统、基因递送载体或溶菌酶双重响应系统
甲基丙烯酸酯衍生物	PDMAEMA ^[15]	7.5-8.1	弱酸微环境下叔胺基团发生高度质子化,引发相变或破坏细胞内涵体膜	眼后节靶向及视网膜新生血管基因治疗(如 siRNA 细胞内递送)

设计更强调流变学性质的优化。理想的眼用凝胶应具备高储能模量,以抵抗眨眼时的剪切力和泪液冲刷^[16];同时需具备剪切稀化或触变性。触变性意味着材料在受到高剪切力(通过注射器针头推注)时黏度迅速降低,呈流体状以便于注射;一旦剪切力消失(进入玻璃体腔或眼表),材料能迅速恢复高黏度结构^[19]。

1.3 酶响应机制 与 pH 或温度等物理刺激相比,酶响应机制具有极高的生物特异性。眼部特定疾病往往伴随着特征性酶谱的改变,利用这些酶作为“分子开关”,可实现真正意义上的“病变依赖性”智能给药。酶响应载体通常在聚合物骨架或交联网络中引入特定的多肽序列或酯键,作为靶向酶的底物。在角膜炎、干眼及脉络膜新生血管等炎症性疾病中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达水平显著上调。研究者将特定的多肽连接臂(如经典的八肽序列 GPLGLIAG,分子量约 696.8 Da)引入水凝胶网络,该肽段能被 MMP-9 特异性识别并切割(主要在 Gly-Leu 键处断裂)。酶动力学研究表明,该序列对 MMP-9 具有极高的催化效率(野生型催化特异性常数 k_{cat}/K_m 约为 8.6×10^4 至极高选择性的 $10^5 M^{-1} s^{-1}$ 量级),且通过纳米载体表面的静电电荷匹配,可进一步将水解速率精细调控达 12 倍以上^[20]。在健康眼中,肽段完整,药物被束缚;在患病眼中,局部高表达的 MMP-9 高效催化肽键断裂,导致网络降解,释放速率与酶浓度严格呈正相关。泪液中含有丰富的溶菌酶,且在感染状态下浓度波动^[21]。Kumara 等^[14]利用壳聚糖及其衍生物作为载体,壳聚糖的主链糖苷键可被溶菌酶特异性水解。通过调节壳聚糖的脱乙酰度,可以精确控制载体的降解速率,从而实现药物的阶段性释放。

1.4 光响应机制 光响应系统利用外源光能触发药物释放,具有非接触、可远程控制、以及极高的时空分辨率(可精确聚焦至微米级区域)等独特优势^[22]。光响应材料的设计涉及光化学与光物理能量转换过程。某些发色团如偶氮苯在特定波长光照下会发生顺反异构转变。这种分子构型的巨大变化会导致聚合物体积收缩或极性改变,直接将包裹的药物“挤出”。利用对光敏感的化学键(如邻

硝基苯基),在光照下发生共价键断裂。Yu 等^[23]提及的系统利用光子能量打断载体与药物间的连接臂,实现不可逆的药物释放。为了规避紫外光穿透浅及光毒性的劣势,位于“生物光学窗口”的近红外光常被作为理想的替代刺激源,但受限于近红外光子能量较低,难以直接引发光化学反应。为解决这一矛盾,上转换纳米粒子被引入作为能量转换中介,其可将深穿透的近红外光转换为能激活光敏剂的紫外/可见光^[24]。另一种策略是基于光热转换,将光热剂(如金纳米棒、碳纳米管)掺入温敏载体中,当红外光照射时,光热剂吸收光能并将其转化为局部的热能,导致载体温度瞬间升高至 LCST 以上或导致脂质体双分子层流动性增加,从而触发药物释放^[25-26]。

1.5 物理场响应机制 物理刺激不仅能触发药物释放,往往还兼具物理导航与屏障开放功能。借助超顺磁性氧化铁纳米颗粒,在外加恒定磁场下,磁性载体可被物理牵引至眼底特定部位(如视网膜特定象限),实现靶向富集。在交变磁场下,磁滞损耗产生热量,触发热敏释放机制^[27]。利用导电聚合物(如聚吡咯)或电场对生物膜的影响,电刺激不仅可以控制载体的氧化还原状态从而释放药物,还可利用电场产生的电穿孔效应暂时性打开细胞间隙。Qin 等^[28]研究表明,电刺激可暂时开放脉络膜-视网膜屏障的细胞间紧密连接,显著提升大分子药物的通透性。此外,超声波的空化效应和声孔效应,微气泡在超声作用下振荡、膨胀甚至破裂,产生微射流,增加组织通透性并破坏载体结构释放药物^[29]。

1.6 多重刺激响应型 单一刺激响应往往难以满足复杂的临床需求,多重响应系统通过整合多种机制,更能适应眼表复杂多变的生理环境。例如,结合 pH 与温度响应,可以确保制剂在生理 pH 和体温的双重条件下才发生相变,避免在非目标区域(如意外接触冷水或不同 pH 液体)发生误胶凝。动态共价化学代表了该领域的最新前沿,其中席夫碱反应备受瞩目。席夫碱键具有 pH 敏感的可逆性(酸性水解),同时赋予了凝胶独特的自愈合能力。当凝胶在注射过程中受剪切力破坏后,席夫碱键断裂,而在静止后迅速重组。这种动态化学键断裂与重

构的平衡,从分子层面赋予了材料优异的注射性与原位滞留性^[5]。

2 智能递送平台与载体系统的代表性设计

基于上述物理化学机制,药物递送科学家们开发了多种针对眼部特定屏障的智能剂型。本章将重点探讨水凝胶、纳米载体、智能隐形眼镜及微针系统四大平台,结合具体的临床前研究数据,分析其在各眼病中的应用优势与转化潜力。

2.1 水凝胶 在眼前节给药中,泪液快速更新是药物流失的主要原因。温敏型水凝胶通过体温触发的溶胶-凝胶相变,显著增加了制剂黏度,抵抗泪液冲刷。在抗炎与长效滞留方面,Quan 等^[30]开发的普拉洛芬温敏凝胶,药-时曲线下面积达到普通滴眼液的 1.85 倍,表明原位形成的凝胶网络有效延长了药物在角膜前的接触时间,使得更多的药物分子有机会通过被动扩散穿透角膜上皮。

针对大量眼科药物(如抗真菌药酮康唑、环孢素 A)水溶性差的难题,单纯的凝胶化往往不足以解决渗透性问题。Chaudhari 等^[31]使用超分子主客体策略,采用磺丁基醚- β -环糊精作为“主体”分子,包合难溶性药物酮康唑,随后将其载入温敏凝胶基质中。环糊精不仅将药物溶解度提高了 5 倍,还作为渗透促进剂破坏角膜上皮的水化层。实验数据显示,这种“凝胶+环糊精”的协同策略使药物跨角膜通量提升了约 16 倍,为难治性真菌性角膜炎提供了高效的局部治疗方案。

青光眼治疗通常需要长期使用 β -受体阻滞剂,这些药物若经鼻泪管排出,并被鼻黏膜吸收进入全身血液循环,可能引发心动过缓、支气管痉挛等严重副作用。Rawat 等^[32]设计的温度/离子双重响应奈必洛尔原位凝胶,利用眼表离子的交联作用进一步增强凝胶强度,有效提高了房水药物浓度并降低了全身血浆药物暴露。这种突出的“增效减毒”特性,主要归功于凝胶网络对药物经鼻泪管排出的物理阻滞作用,是智能递药系统改善药物安全窗的有力证据。

2.2 纳米载体 纳米载体的核心竞争力则在于对眼部屏障的穿透和对病灶细胞的靶向,凭借其亚微米级的尺寸效应、巨大的比表面积、可调的表面电荷以及易于功能化的特性,能够携带药物穿越屏障,甚至实现细胞器级别的精准递送^[33-34]。细菌性角膜炎常伴随生物膜形成,传统抗生素难以渗透。Gao 等^[35]构建的金属-多酚网络纳米粒利用了感染灶的酸性微环境。该载体在健康组织中稳定,一旦接触酸性生物膜即刻崩解,释放高浓度庆大霉素。这种机制实现了“无菌处不释药,感染处强释药”,在保证局部杀菌浓度的同时,极大降低了对健康角膜上皮的毒性及抗生素耐药性的诱导风险。

视网膜新生血管疾病的基因治疗需要将 siRNA 或质粒 DNA 递送至细胞核或细胞质。Guo 等^[36]研究证实,pH 响应性聚合物三嵌段共聚物能有效包裹 siRNA。在小鼠视网膜新生血管模型中,该系统成功递送了抗 VEGF 基因,显著抑制了病理性血管的生长,且未引起明显的视网膜炎,证明了智能纳米载体在基因治疗中的关键辅助作用。Zou 等^[37]另辟蹊径,开发了一种功能化氧化铈纳米酶。该纳米酶具有类超氧化物歧化酶和类过氧化氢酶活性,利用 Ce^{3+}/Ce^{4+} 的循环氧化还原反应高效清除活性氧,

在应用过程中同时扮演强效 ROS 清除剂和黏膜黏附载体的双重角色。

2.3 微针系统 微针通常长度为严格控制的 500–750 μm ,其设计高度依赖于与眼球壁解剖厚度的量化匹配。人类中央角膜平均厚度约 415–500 μm (周边部增至 536–550 μm),而巩膜厚度差异显著(赤道部最薄约 491 μm ,后极部最厚达 996 μm)。因此,针对角膜的微针常设计为 500 μm 长及 45° 针尖角以避免全层穿通前房;针对巩膜则常采用 750 μm 长度及 55° 针尖角,在克服基质黏弹性变形后,实际穿透深度稳定在约 200–300 μm (仅为巩膜厚度的一半)^[38]。此项策略与靶组织厚度高度匹配的微创设计,既能将药物直接跨屏障递送入眼,又避免了眼球穿孔风险,疼痛感极轻微,极大地改善了依从性。

角膜炎的治疗通常需要早期抗感染、后期抗炎修复,Jiang 等^[39]设计的“核-壳”结构微针实现了这一复杂的时序给药需求。微针插入角膜后,外壳迅速溶解,释放高剂量抗菌药物杀灭病原体;随后的数天内,内核缓慢降解,持续释放抗炎药物以减轻炎症反应并促进伤口愈合。这种“单次给药,程序化释放”的模式,极大减轻了患者频繁点眼的负担。

眼后节疾病(如黄斑水肿、葡萄膜炎)通常依赖玻璃体腔注射,风险较高。Choi 等^[40]开发的吸湿膨胀型微针利用了脉络膜上腔这一潜在解剖间隙。微针穿透巩膜后,针体材料吸收组织液迅速膨胀。这种膨胀产生的机械力将巩膜与脉络膜分离开来,创造出一个人工的药物扩散通道。药物可以直接向后扩散至视网膜色素上皮层和脉络膜,且主要富集在眼后节,前节药物浓度极低。该给药避开了光路区,不损伤玻璃体,切实降低了并发症风险,被认为是未来眼后节给药最具潜力的微创途径。

2.4 药物洗脱型隐形眼镜 传统浸泡吸附药物的隐形眼镜存在严重的突释效应,即配戴初期药物大量释放,随后迅速耗尽。Bebawy 等^[8]的 pH 响应双层设计巧妙解决了这一问题:利用酸性保存液维持聚合物涂层的致密性以封锁药物,配戴后利用泪液的中性环境触发涂层溶解与药物释放。上述创新机制不仅平抑了初始峰浓度,还将有效治疗窗口延长至数天。

更先进的镜片集成了传感器与微流控芯片。Wang 等^[41]开发的磁驱动泵型隐形眼镜,在镜片内部集成了微型泵和单向阀。通过外部磁场信号,可以精确控制微泵的冲程,实现药物的脉冲式、按需定量喷射。该无电池、无线控制的设计,为青光眼等需要严格定时定量给药的慢性病管理提供了革命性的工具。此外,Mu 等^[42]提出的“日光响应”镜片利用光裂解连接臂,患者只需进行户外活动接触日光,药物即自动缓慢释放。此项策略将治疗过程无缝融入患者的日常生活方式,无需额外的电子设备,极具普惠价值。

3 结论与展望

综上所述,刺激响应型系统为突破眼部生理屏障提供了革新策略。近年来,已有研究深入展示了特定智能载体在眼科局部的卓越应用潜力^[43-44]。以此为基础,本文的新颖性在于从高分子热力学与动态共价化学的底层机制出发,系统构建了多平台多维响应图谱。这种全局视角不仅论证了智能载体按需释药的核心优势,更揭示了复杂材

料的理化脆弱性。正是其极高的结构精密度,使其在迈向临床时必然面临严苛的工程化考验。审视从“实验台”到“临床”的转化路径,仍有若干关键壁垒亟待攻克:(1) 无菌生产与材料稳定性的矛盾,眼用制剂必须严格无菌。然而,许多智能材料如复杂的多肽水凝胶、精密的微针结构等对高温高压敏感,传统的终端灭菌工艺(高压蒸汽、 γ 射线辐照)极易导致聚合物降解或药物变性^[45]。因此,开发全过程无菌生产工艺是实现量产的前提,但这无疑会大幅增加生产成本与质控难度。(2) 监管审批路径的复杂性:智能递药系统常涉及药-械组合(如载药隐形眼镜、电控给药装置)。在现有的监管框架下,界定其首要作用方式决定了是按药品还是按医疗器械审批,这一界定的模糊性往往导致审批周期延长。(3) 个体差异对响应精度的影响,内源性刺激(如酶浓度、pH值)在不同患者甚至同一患者不同病程阶段存在显著异质性。基于此,未来的研究需致力于开发具有更宽“容错窗口”或具备“闭环反馈”功能的自适应系统。解决上述问题有赖于材料科学、药剂学及临床医学等多学科的紧密合作,在安全有效的前提下优化制备工艺,满足监管要求。

展望未来,刺激响应型递送系统有望彻底突破单一响应的局限,向多重机制协同(逻辑门控)的范式深度演进。鉴于眼底和眼表病理微环境往往是多种异常信号的叠加,开发如pH/酶双重响应系统具有极为广阔的临床前景。例如,结合感染或缺氧灶的微酸性(pH<6.5)与局部被上调的蛋白酶(如MMP-9),双重响应系统能实现仅在“酸性且富酶”特定病灶处触发不可逆的级联崩解,从根本上杜绝单一触发阈值带来的脱靶释药毒性^[35,46]。响应系统有望与前沿技术深度融合,如在智能隐形眼镜中集成微流控泵实现闭环调控,或利用上转换纳米颗粒实现深层组织光激活。这种多重刺激协同与跨学科技术的整合,将赋予眼科递送系统前所未有的时空精准治疗能力。此外,人工智能(artificial intelligence, AI)的引入正在重塑制剂设计模式,借助AI算法可基于庞大的高分子理化性质数据库预测材料的相变行为和药物释放动力学,从而大幅缩短“试错式”研发周期^[47]。随着智能材料设计的持续创新以及临床转化障碍的不断突破,刺激响应型眼科药物递送技术有望逐步走出实验室,进入临床应用,为难治性眼病患者提供更安全、更高效的治疗,并显著改善其生活质量。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:倪锡森论文选题与修改,初稿撰写;李秀苗选题指导;周璐佳文献检索;曹国凡论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Meng Y, Liu Y, Ma Y, et al. Global, regional, and national burden of blindness due to diabetic retinopathy, 1990–2021. *Ophthalmol Ther*, 2025,14(10):2599–2615.
- [2] Abou-Taleb BA, Abdelwahab IA. Comparative evaluation of nano ocular delivery systems loaded pH and thermosensitive *in situ* gels for Acanthamoeba keratitis treatment. *Sci Rep*, 2025,15(1):19430.
- [3] Chhoker D, Yadav AK, Sinha VR. Ocular implants and inserts: revolutionizing drug delivery in ophthalmology. *Int J Pharm*, 2025, 685:126248.
- [4] Longo E, Giuliano E, Gagliardi A, et al. *In situ* forming poloxamer-

- based thermo-sensitive hydrogels for ocular application: a focus on the derivatives 407 and 188. *Gels*, 2025,11(9):752.
- [5] Shajari G, Erfan-Niya H, Fathi M, et al. Gellan gum/gelatin Schiff-base hydrogel for ocular drug delivery of timolol maleate. *BMC Biotechnol*, 2025,25(1):118.
- [6] Nguyen DD, Lai JY. Advancing the stimuli response of polymer-based drug delivery systems for ocular disease treatment. *Polym Chem*, 2020,11(44):6988–7008.
- [7] Xu ST, Zhang YM, Li J, et al. External stimuli-responsive drug delivery to the posterior segment of the eye. *Drug Deliv*, 2025,32(1):2476140.
- [8] Bebawy G, Sanderson J, Qi S. Nanoelectrospray fabrication of pH-responsive double-layered drug-eluting contact lenses for ocular drug delivery. *Int J Pharm*, 2025,686:126323.
- [9] Fu DT, Zhong LL, Xu J, et al. Hydrazone-functionalized nanoscale covalent organic frameworks as a nanocarrier for pH-responsive drug delivery enhanced anticancer activity. *RSC Adv*, 2024,14(29):20799–20808.
- [10] Murphy JN, Kobti JL, Dao M, et al. Therapeutic coordination polymers: tailoring drug release through metal-ligand interactions. *Chem Sci*, 2024,15(19):7041–7050.
- [11] Suhail M, Fang CW, Chiu IH, et al. Designing and *in vitro* characterization of pH-sensitive aspartic acid-graft-poly(acrylic acid) hydrogels as controlled drug carriers. *Gels*, 2022,8(8):521.
- [12] Kim J, Mondal H, Jin RJ, et al. Cellulose acetate phthalate-based pH-responsive cyclosporine A-loaded contact lens for the treatment of dry eye. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3):2361.
- [13] Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013,10(1):131–149.
- [14] Kumara BN, Shambhu R, Shim YB, et al. Lysozyme activated co-delivery of latanoprost-timolol from mucoadhesive chitosan nanocomposite to manage glaucoma. *RSC Pharm*, 2024,1(3):548–569.
- [15] Giaouzi D, Pispas S. PDEGMA-b-PDMAEMA-b-PLMA triblock terpolymers and their cationic analogues: synthesis, stimuli responsive self-assembly and micelleplex formation. *Polym Chem*, 2024,15(15):1536–1551.
- [16] Villapiano F, Silvestri T, Gatto CL, et al. Thermosensitive *in situ* gelling poloxamers/hyaluronic acid gels for hydrocortisone ocular delivery. *Gels*, 2024,10(3):193.
- [17] Alsheikh R, Haimhoffer Á, Nemes D, et al. Formulation of thermo-sensitive *in situ* gels loaded with dual spectrum antibiotics of azithromycin and ofloxacin. *Polymers*, 2024,16(21):2954.
- [18] Chen IC, Su CY, Chen PY, et al. Investigation and characterization of factors affecting rheological properties of poloxamer-based thermo-sensitive hydrogel. *Polymers*, 2022,14(24):5353.
- [19] Abbas MN, Khan SA, Sadozai SK, et al. Nanoparticles loaded thermoresponsive *in situ* gel for ocular antibiotic delivery against bacterial keratitis. *Polymers*, 2022,14(6):1135.
- [20] Turk BE, Huang LL, Piro ET, et al. Determination of protease cleavage site motifs using mixture-based oriented peptide libraries. *Nat Biotechnol*, 2001,19(7):661–667.
- [21] Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear lactoferrin and lysozyme as clinically relevant biomarkers of mucosal immune competence. *Front Immunol*, 2019,10:1178.
- [22] Chen XB, Cao QY, Liang ZX, et al. Hollow magnetic nanocarrier-based microrobot swarms for NIR-responsive targeted drug delivery and synergistic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(44):60874–60883.

- [23] Yu YB, Huang YD, Feng WQ, et al. NIR - triggered upconversion nanoparticles@thermo-sensitive liposome hybrid theranostic nanopatform for controlled drug delivery. *RSC Adv*, 2021, 11(46): 29065-29072.
- [24] Zheng SS, Zhang HJ, Sheng T, et al. Photoswitchable upconversion nanoparticles with excitation - dependent emission for programmed stepwise NIR phototherapy. *iScience*, 2023, 26(10): 107859.
- [25] Ding J, Jiang J, Tian Y, et al. Temperature-responsive hydrogel system integrating wound temperature monitoring and on-demand drug release for sequentially inflammatory process regulation of wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(49): 67444-67457.
- [26] 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.
- [27] Desai O, Kumar S, Köster M, et al. Macrophages co-loaded with drug-associated and superparamagnetic nanoparticles for triggered drug release by alternating magnetic fields. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(8): 2779-2793.
- [28] Qin X, Shi HL, Li HY, et al. Wearable electrodriven switch actively delivers macromolecular drugs to fundus in non-invasive and controllable manners. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 33.
- [29] Delaney LJ, Isguven S, Eisenbrey JR, et al. Making waves: how ultrasound-targeted drug delivery is changing pharmaceutical approaches. *Mater Adv*, 2022, 3(7): 3023-3040.
- [30] Quan ZY, Liu X, Lu Y, et al. A temperature-sensitive gel of pranoprofen with stable tear film, anti-inflammatory, and sustained-release effects for alleviating dry eye symptoms. *Exp Eye Res*, 2026, 262: 110694.
- [31] Chaudhari P, Naik R, Sruthi Mallela L, et al. A supramolecular thermosensitive gel of ketoconazole for ocular applications: *in silico*, *in vitro*, and *ex vivo* studies. *Int J Pharm*, 2022, 613: 121409.
- [32] Rawat PS, Ravi PR, Mir SI, et al. Design, characterization and pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of poloxamer and kappa-carrageenan-based dual-responsive *in situ* gel of nebulolol for treatment of open-angle glaucoma. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 405.
- [33] Xu JW, Ge Y, Bu RX, et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. *J Control Release*, 2019, 305: 18-28.
- [34] Janagam DR, Wu LF, Lowe TL. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 122: 31-64.
- [35] Gao Q, Chu XY, Yang J, et al. An antibiotic nanobomb constructed from pH - responsive chemical bonds in metal - phenolic network nanoparticles for biofilm eradication and corneal ulcer healing. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(22): e2309086.
- [36] Guo S, Li CH, Wang CR, et al. pH-Responsive polymer boosts cytosolic siRNA release for retinal neovascularization therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(2): 781-794.
- [37] Zou HY, Hong YZ, Xu BQ, et al. Multifunctional cerium oxide nanozymes with high ocular surface retention for dry eye disease treatment achieved by restoring redox balance. *Acta Biomater*, 2024, 185: 441-455.
- [38] Norman RE, Flanagan JG, Rausch SM, et al. Dimensions of the human sclera: Thickness measurement and regional changes with axial length. *Exp Eye Res*, 2010, 90(2): 277-284.
- [39] Jiang X, Jin YL, Zeng YN, et al. Self-implantable core-shell microneedle patch for long-acting treatment of keratitis *via* programmed drug release. *Small*, 2024, 20(29): e2310461.
- [40] Choi J, Shim S, Shin J, et al. Suprachoroidal space-inducing hydrogel-forming microneedles (SI-HFMN): an innovative platform for drug delivery to the posterior segment of the eye. *Bioact Mater*, 2025, 50: 47-60.
- [41] Wang C, Park J. Magnetic micropump embedded in contact lens for on-demand drug delivery. *Micro Nano Syst Lett*, 2020, 8(1): 1.
- [42] Mu CH, Shi M, Liu P, et al. Daylight-mediated, passive, and sustained release of the glaucoma drug timolol from a contact lens. *ACS Cent Sci*, 2018, 4(12): 1677-1687.
- [43] Dastaviz F, Vahidi A, Khosravi T, et al. Impact of umbelliprenin-containing niosome nanoparticles on VEGF - A and CTGF genes expression in retinal pigment epithelium cells. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(1): 7-15.
- [44] Xia HQ, Jiang XD, Song YF, et al. Hydrogel dressings on neurotrophic keratitis in an experimental animal model. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(8): 1396-1402.
- [45] Sanjanwala D, Shinde A, Patravale V. Formulation, sterilization, and clinical evaluation of microneedles for vaccine and biologic delivery: a review. *Int J Pharm*, 2025, 682: 125874.
- [46] Kim H, Roh H, Kim SH, et al. Effective protection of photoreceptors using an inflammation-responsive hydrogel to attenuate outer retinal degeneration. *NPJ Regen Med*, 2023, 8(1): 68.
- [47] Tung NPH, Lim WM, Liew YK, et al. Recent advances in nanomedicine for ocular drug delivery. *Biomater Transl*, 2025 [Online ahead of print].