

眼部微针给药技术的研究进展

刘世杰^{1,2}, 伟², 李兰根²

引用: 刘世杰, 伟, 李兰根. 眼部微针给药技术的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(11): 1984-1990.

基金项目: 内蒙古自治区重点研发和成果转化计划(社会公益领域)项目(No.2025YFSH0048); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(No.2025GLLH0070)

作者单位: ¹(014040) 中国内蒙古自治区包头市, 内蒙古科技大学包头医学院; ²(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介: 刘世杰, 在读硕士研究生, 研究方向: 视网膜病变。

通讯作者: 李兰根, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 视网膜病变. lilangen@sina.com

收稿日期: 2026-05-03 修回日期: 2026-09-18

摘要

传统眼部给药方式存在明显临床缺陷, 滴眼液生物利用度通常仅 1% - 5%, 玻璃体内注射相关眼内炎发生率为 0.01% - 0.1%。眼部微针作为突破传统给药瓶颈的微递送技术, 可显著提升药物生物利用度、延长缓释时间, 在临床前研究中显示出潜在优势。文章围绕临床需求, 系统梳理眼部微针的类型、临床前研究证据与临床应用潜力, 阐述其适用范围与疗效特征, 分析潜在风险与转化瓶颈并提出落地策略。目前该技术仍面临穿刺精度不足、长期眼部安全性数据缺乏等问题。亟需建立眼科专用安全评价体系, 完善审批流程与质量控制标准, 优先推进眼表微针的临床转化, 为眼科慢性及疑难病症提供普惠化微创治疗新方案。

关键词: 眼部微针; 靶向递药; 眼科疾病; 临床转化; 微创治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.11.20

Research progress in ocular microneedle drug delivery technology

Liu Shijie^{1,2}, Wei Wei², Li Langen²

Foundation items: the Key Research and Development and Achievement Transformation Program (Social Welfare Field) of Inner Mongolia Autonomous Region (No. 2025YFSH0048); the Scientific Research Joint Fund Technology Project of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences and Public Hospitals (No. 2025GLLH0070)

¹Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Li Langen. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. lilangen@sina.com

Received: 2026-05-03 Accepted: 2026-09-18

Abstract

• Conventional ocular drug delivery approaches have notable clinical limitations: eye drops achieve only 1% - 5% bioavailability, while intravitreal injections carry a 0.01% - 0.1% risk of endophthalmitis. As a minimally invasive delivery technology that overcomes the bottlenecks of traditional administration, ocular microneedles can significantly improve drug bioavailability and extend sustained release, showing promising advantages in preclinical studies. Focused on clinical needs, this review systematically summarizes the classification, preclinical evidence, and clinical translation potential of ocular microneedles, outlines their scope of application and efficacy characteristics, analyzes potential risks and translational bottlenecks, and proposes targeted implementation strategies. Currently, this technology still faces challenges such as insufficient puncture precision and insufficient long-term ocular safety data in humans. There is an urgent need to establish an ophthalmology-specific safety evaluation system, improve approval procedures and quality control standards, and prioritize the clinical translation of ocular-surface microneedles, so as to provide accessible, minimally invasive treatment options for chronic and refractory ophthalmic diseases.

• **KEYWORDS:** ocular microneedles; targeted drug delivery; ophthalmic diseases; clinical translation; minimally invasive therapy

Citation: Liu SJ, Wei W, Li LG. Research progress in ocular microneedle drug delivery technology. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(11): 1984-1990.

0 引言

全球视力损伤人群已突破 10 亿, 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)、青光眼 (glaucoma, GLC) 等眼病的患病率持续攀升, 视力损伤已成为全球公共卫生领域亟待解决的重要问题^[1]。眼部特殊的生理屏障让传统给药方式始终难以平衡疗效与安全性, 而微针 (microneedles, MNs) 作为新型微创给药载体, 能够突破屏障限制、实现靶向缓释, 是眼科给药技术革新的重要方向^[2]。本文以临床转化视角为主, 兼顾关键材料特征, 聚焦于临床转化与实际诊疗需求, 量化分析传统给药的固有缺陷, 规范梳理眼部微针的临床特征, 覆盖全病种阐述其应用价值, 深入剖析转化瓶颈并提出落地路径, 为眼部微针的临床转化与应用提供理论支撑。

1 传统给药的局限与微针技术的革新

传统眼部给药主要分为局部给药与有创注射两大类, 二者均存在难以突破的临床缺陷。局部给药以滴眼液、眼用凝胶为代表, 泪液快速清除与角膜屏障阻隔导致药物生

物利用度仅 1%–5%,且药物经鼻泪管吸收易引发全身不良反应;对于慢病患者而言,长期频繁滴眼的用药方式导致用药依从性普遍偏低^[2–3]。眼用插入剂(ocular insert, OI)虽能延长药物在角膜前间隙的滞留时间并实现持续释放,但异物感强烈、患者接受度较低,临床适配性较差^[4]。玻璃体腔注射是眼底疾病给药的核心方式,玻璃体腔注射为眼球壁穿刺操作,Davidov 等^[5]对玻璃体腔注射病例的统计分析显示,术后感染性眼内炎总体发生率为 0.045%,其中玻璃体腔注射激素类药物的感染风险可达 0.364%,显著高于抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)制剂;玻璃体腔注射还可能引发出血、眼压骤升、晶状体损伤等并发症,多次抗 VEGF 注射后,并发症风险会进一步升高。在白内障联合手术中,既往有玻璃体腔注射史的患者后囊膜破裂风险会显著增加,进一步加重了有创操作的安全隐患^[6]。传统给药无法实现精准靶向控释,部分感染性、炎症性眼病因病灶药物浓度不足,治疗效果不佳^[7];传统抗 VEGF 滴眼液难以将药物有效递送至视网膜,采用抗聚集配方、搭配透明质酸(hyaluronic acid, HA)改良的新型免滴眼液可一定程度提升视网膜药物蓄积,但仅依靠局部滴眼仍难以在眼底病灶达到稳定足量的治疗浓度,无法满足眼底病的临床治疗需求^[8]。

然而,微针技术从递送模式上做出了新的改进,通过微米级微创,可穿刺实现靶向递药、长效控释,并显著提升患者依从性。它既能提高生物利用度、延长释药时长、减少给药次数,又能降低并发症风险,还可搭载大分子与疏水药物,适用于多数眼科疾病,具备较高的临床转化价值^[9]。与传统局部制剂和有创注射相比,微针突破眼部生理屏障与传统给药模式限制,为眼科慢病、疑难病症提供微创治疗新选择。

2 眼部微针分型与临床特征

2.1 实心微针 实心微针(solid microneedles, SMNs)以刚性硅基材料为主体基质,可无痛穿透巩膜完成眼后节靶向递药,多用于 ARMD、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等眼底病,有望替代频繁的玻璃体腔注射^[10]。实心硅基纳米微针可实现 DR 的长效治疗,经跨巩膜递药持续作用于视网膜病变区域,减少反复注射带来的组织损伤^[11]。这类微针穿透性能稳定、给药稳定性好,适合眼底慢病的长期管理,但载药模式单一,不具备自主控释能力,目前主要用于眼后节给药。

2.2 空心微针 空心微针(hollow microneedles, HMNs)以金属或硅基材料构建中空针道结构,依靠内部通道完成液态药物的定量输注,可精准调控穿刺深度与给药容积^[12–13]。该类微针可实现巩膜内局部给药,能精准调控穿刺深度与给药剂量,适配不同眼后节疾病的递药需求,为眼后节精准给药提供了标准化思路^[13]。该给药方式剂量可控、组织靶向性突出,但穿刺操作对器械设计与操作精度要求严苛,现阶段临床普及存在较大阻力,待配套器械与标准化操作体系成熟后,有望成为眼后节精准给药优选方案。

2.3 可溶性微针 可溶性微针(dissolving microneedles, DMNs)以 HA、壳聚糖(chitosan, CS)为基质材料,接触泪液后可快速溶解释药,多用于干眼(dry eye, DE)、过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)等眼表疾病,其生物相容性良好,给药后无组织残留,是具有应用前景的眼表疾

病给药系统^[14]。负载免疫原性细胞死亡诱导剂 PKHB1 肽的 DMNs 可通过免疫调节抑制病毒复制与炎症反应^[15];负载乳铁蛋白纳米混悬液的 DMNs,能同步发挥抗菌与抗炎作用,优化 DE 的治疗效果^[16];嵌入地塞米松纳米粒的 DMNs 用于眼部炎症干预,其安全性与缓释性能均已得到验证^[17];采用立体光固化 3D 打印技术(stereolithography, SLA)制备眼用可溶性微针模具,所得聚乙烯吡咯烷酮(Polyvinyl pyrrolidone, PVP)/聚乙烯醇(Polyvinyl Alcohol, PVA)微针针尖锋利、尺寸保真度高,可顺利穿透离体巩膜与角膜^[18];搭载地拉罗司纳米混悬液 DMNs 可实现疏水药物的高效递送,有效拓宽微针载药类型^[19]。该类微针制备工艺简单、生物相容性好,是眼表疾病的基础给药剂型,但单次释药周期较短,难以满足慢性眼病长期干预需求。

2.4 水凝胶微针 水凝胶微针(hydrogel-forming microneedles, HFMNs)多以 HA、CS、纤维素等生物相容性多糖为基质,吸水膨胀后会形成药物储库,可实现长效缓释,多用于 GLC、葡萄膜炎(uveitis, UVE)等慢性眼病治疗,能有效延长药效持续时间、减少给药频次,生物相容性与眼部适配性良好^[20]。Choi 等^[21]研发了可撑开脉络膜上腔的 HFMNs SI-HFMN,凭借高溶胀特性撑开巩膜-脉络膜间隙,克服传统 HMNs 药液回流,后节递送效率低的缺陷。材料力学与载药性能测试结果显示,该微针穿刺强度为 5.1±0.7 N,可顺利穿透巩膜组织;吸水溶胀倍率达 356%±28%,单位质量水凝胶基质载药量可达 101±9 μg/mg。依靠溶胀形成储库实现长效释药是 HFMNs 一大特色,能大幅减少慢性病患者的给药频次,但材料遇泪液膨胀后会带来明显异物感,微片贴合眼球的牢固度还有待改良。

2.5 刺激响应型微针 刺激响应型微针(smart stimulus-responsive microneedles, SSRMNs)以多糖基质为载体,依托活性氧(reactive oxygen species, ROS)、光敏基团识别病灶微环境,实现靶向触发释药,能提升病灶药物释放效率、降低药物全身暴露风险,已在干燥综合征(sjögren's syndrome, SS)相关干眼等免疫炎症型眼病中显示出治疗潜力^[22]。负载核黄素的该类微针具备微创给药潜力,可辅助角膜交联术开展,为角膜疾病的联合治疗提供了新思路^[23]。依靠病灶微环境触发定点释药,让这类微针在炎症、感染眼病中具备独特使用价值。目前制约其临床落地的关键问题在于光敏材料储存稳定性不足,长期眼内使用的安全证据尚不充分。

2.6 核壳型自植入微针 核壳型自植入微针(core-shell self-implantable microneedles, CSSIMNs)可实现针尖自主植入与序贯释药,用于感染性角膜炎(infectious keratitis, IK)治疗时,单次给药即可维持长效治疗作用。基质以 CS 等天然多糖构建核壳双层结构,外层基质具备生物黏附性,接触组织后可快速降解,使针尖药物内核自主植入病灶部位,实现序贯式长效释药^[24]。其兼具自植入与长效释药双重优势,是感染性眼病的革新剂型,但植入深度难以精准调控,存在角膜浅层损伤的潜在风险。

2.7 仿生微针 仿生微针(biomimetic microneedles, BMNs)是基于眼球曲面解剖特征定制化设计的微针剂型,其多选用 HA、PVA 亲水可降解高分子构建柔性基质,依靠材料自身湿黏附力稳固附着于湿润角膜表面;以环形阵列避开中央光学区,减少角膜组织与神经损伤且能提升眼表贴合

度与给药稳定性,多用于 DE、角膜损伤等眼表疾病的局部给药^[25]。仿生造型贴合眼球曲面,能显著降低配戴异物感,但该类微针仅能作用于眼表浅层组织,适用病种范围比较狭窄。

2.8 纳米复合微针 纳米复合微针 (nanocomposite microneedles, NCMNs) 负载纳米载体,可改善疏水药物的递送效率,多用于干性 ARMD、角膜炎等疾病,突破了大分子、疏水药物的递送瓶颈^[26]。负载纳米酶的微针可同步发挥抗菌、抗炎、抗氧化三重作用,用于角膜炎干预效果显著^[27]。双层可溶性纳米混悬液微针可实现疏水药物向后节眼组织的高效递送,解决了疏水药物眼部递送的难题^[28]。目前纳米技术在眼部给药领域已搭建多元化纳米载体研究体系,NCMNs 可实现纳米制剂向后节微创递送,是衔接纳米载体与眼底靶向给药的关键递送工具^[29]。该类微针载药适配范围广,可兼容多种药物类型。然而,纳米载体的眼内代谢路径尚不明确,远期安全风险仍需持续验证。

2.9 可分离微针 可分离微针 (detachable microneedles, Det-MNs) 采用水溶性多孔层与药物针尖的复合结构,穿刺进入组织后基底快速溶解,使针尖与贴片分离并锚定于靶组织中,能减少动作对给药过程的干扰,多用于眼表、泪腺靶向递送,穿刺创伤小、病灶靶向性优异^[30-31];该类微针兼顾靶向性与解离便捷性,提升眼表给药的依从性,其眼表给药适配性强,靶向性与安全性兼具,此外,Det-MNs 亦可经巩膜途径实现眼内药物递送^[32]。但载药量有限,难以满足重症眼病的剂量需求。

九类眼部微针优点以及存在的问题见表 1,结构示意图见图 1。

3 眼部微针的临床前实验研究

3.1 眼表疾病 眼表疾病 (DE、角膜炎) 的治疗以 DMNs、Det-MNs、SSRMNs 为主,可突破角膜屏障,改善泪膜稳态并抑制局部炎症,整体给药依从性优于传统滴眼液^[2,14]。在角膜微针贴片的动物实验中,微针眼部给药总体耐受性良好,穿刺所致角膜神经损伤多为一过性且程度轻微^[25]。

在兔 DE 模型中,Elhabal 等^[16] 制备的负载乳铁蛋白纳米混悬液的 DMNs,可提升泪液分泌量、抑制眼表 TNF- α 、IL-1 β 表达,适用于轻中度干眼维持治疗。Guo 等^[31] 构建西洛多辛的 Det-MNs 贴片直达泪腺清除活性氧,改善泪液分泌障碍。干燥综合征相关 DE 模型中,负载环孢素 A 与 EGCG 的 ROS 响应微针贴片可长效释药 48 h 以上,较模型组下调泪腺 IFN- γ 、IL-17 分别达 67.4%、83.1%,能够重塑泪腺免疫稳态^[22]。

在各类角膜炎治疗中,微针主要是提升角膜药物渗透率。He 等^[15] 构建负载 PKHB1 肽的 DMNs 可激活免疫应答、抑制小鼠 HSV-1 病毒复制,减轻角膜损伤。Liu 等^[27] 构建了负载氧化锰纳米簇修饰石墨炔纳米片 (manganese oxide nanocluster-decorated graphdiyne nanosheets, MnO_x/GDY) 多酶样纳米酶的眼用微针 (MGMN),该微针对 IK 的治疗效果优于滴眼液,缓解角膜缺氧与炎症浸润,且不易

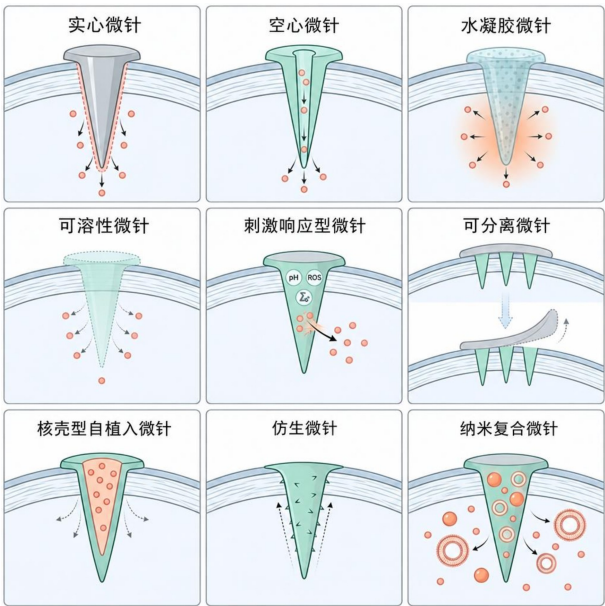


图 1 九类眼部微针结构示意图。

表 1 九类微针的优点以及存在的问题

微针类型	基质材料	适用眼病	优点	存在问题
SMNs	硅基刚性材料	ARMD、DR	穿透性强、眼后节给药稳定	载药模式单一,无自主控释能力
HMNs	金属/硅中空结构	UVE、糖尿病黄斑水肿 (DME)、ARMD	剂量精准可控,靶向脉络膜上腔	对器械、操作精度要求极高
DMNs	HA、CS	DE、AC	可完全降解无残留、制备简单	缓释时长有限,不适用于长期慢病
HFMNs	HA、CS、纤维素	GLC、UVE	吸水形成储库,长效缓释	吸水后异物感强,贴附稳定性差
SSRMNs	多糖+光敏/ROS 响应基团	BK、UVE、角膜交联辅助治疗	炎症病灶靶向释药,全身暴露少	光敏组分稳定性差,长期安全数据不足
CSSIMNs	壳聚糖核壳基质	感染性 IK	针尖自主植入、序贯长效释药	植入深度难以精准调控,存在角膜浅层损伤风险
BMNs	HA、PVA	DE、角膜浅表损伤	贴合眼球曲面,舒适度高	应用场景局限,仅适配眼表
NCMNs	多糖+纳米酶/纳米混悬液	干性 ARMD 角膜炎	兼容疏水、大分子药物,递送效率高	纳米载体眼内代谢路径不明,远期毒性待验证
Det-MNs	水溶性多孔层复合基质	角膜损伤 DE	操作不受瞬目干扰,角膜靶向性好	载药量偏低,不适用于重症眼病

诱导耐药。兔真菌性角膜炎 (fungal keratitis, FK) 模型中, 载两性霉素 B 脂质体壳聚糖微针可破坏 90% 以上真菌生物膜, 体内通过 TLR4/NLRP3 通路减轻角膜浸润与混浊^[33]。氟康唑包合物 DMNs 可清除 99% 以上白色念珠菌, 无角膜刺激性^[34]。上述方案均仅对普通敏感真菌有效, 尚未开展针对多重耐药菌的研究, 也未设置眼内注射作为阳性对照。当前该领域结论的分歧并非源于材料本身特性, 而主要来自实验设计的异质性, HA 与 CS 基质穿透效率的差异, 主要受针长设计、针尖锥度及给药压力影响; 反复给药的角膜神经损伤争议, 则与穿刺频次、针径直接相关, 低频次、细针径方案多仅造成一过性损伤, 高频次方案则存在神经纤维丢失风险, 目前仍缺乏统一操作标准下的大样本长期验证数据。

3.2 UVE UVE 等眼内炎症多采用脉络膜上腔微针给药, 该递送方式可精准靶向眼后节炎症病灶, 减少全身药物暴露。猪眼动物实验证实, 脉络膜上腔注射曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 仅需玻璃体腔注射 1/10 的剂量即可达到等效抗炎效果, 且无明显眼部毒副作用^[12]。人体 AZALEA 开放标签单臂试验纳入 38 例非感染性 UVE 患者, 分两次给予 4 mg CLS-TA 脉络膜上腔注射, 随访 24 wk 平均最佳矫正视力提高约 7 个字母, 黄斑中心凹厚度平均下降约 52 μm (约 15%), 仅 15.8% 参与者眼压升高超 10 mmHg^[35], 结合传统玻璃体腔注射 0.045% 的感染性眼内炎发生率来看^[5], 脉络膜上腔微针给药的侵入性更低, 严重并发症风险更具优势。动物实验与人体研究的剂量-效应存在明显差异, 二者并非线性对应关系, 这是当前基础研究向临床转化的核心争议点之一。其本质是物种解剖结构与制剂粒径不同导致的组织滞留速率差异, 动物实验结论无法直接推导至人体临床场景。Anand 等^[36]的小样本研究同样验证了单次低剂量给药的黄斑水肿改善效果, 但现有研究均为非随机对照设计, 证据等级有限, 且多聚焦后极部炎症, 对前葡萄膜炎的病灶覆盖不足, 随访时长不足 12 mo, 长期复发控制效果仍不明确。

3.3 眼底退行性疾病 针对眼底疾病 (ARMD、DR、DME), 微针可经巩膜将药物递送至脉络膜上腔, 绕开血-视网膜外屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 提升眼底药物蓄积、延长滞留时间, 是长效眼底给药的重要研究方向^[37-38]。Nguyen 等^[10-11]的载贝伐珠单抗可降解硅纳米针贴片接触泪液 1 min 内溶解, 可实现 1 a 长效缓释, 在湿性 ARMD 兔模型中, 干预 4 mo 时脉络膜新生血管面积平均缩小 82%, 抑制效果稳定且未见明显眼部不良反应。Nawar 等^[39]采用改良微针脉络膜上腔注射 4 mg 曲安奈德, 纳入难治性 DME 患者 55 眼并随访 12 mo, 平均黄斑中心厚度由 478.7 $\pm$ 170.2 μm 降至 230.2 $\pm$ 47.4 μm , LogMAR 视力由 1.193 提升至 0.76, 仅出现一过性眼压升高, 相比传统玻璃体腔注射需反复给药、并发症随注射次数累积升高的缺陷, 该方案在长效性与安全性上更具临床潜力。同时, 兔巩膜厚度显著薄于人眼, 动物实验的穿透效率与滞留效果无法直接套用至临床场景。整体而言, 不同研究间的释药周期、疗效幅度存在较大差异, 除物种解剖差异外, 微针参数、制剂类型与给药部位的不同也是重要原因, 目前尚未形成标准化的眼底微针给药方案。

3.4 GLC 与高眼压症 青光眼需终身降眼压治疗, HFMNs、NCMNs 经睫状体上腔靶向给药, 可实现长效平稳降眼压, 适配长期治疗需求^[40]。从递送效率上看,

Kim 等^[40]证实经睫状体上腔微针给药的短期降压幅度约 3 mmHg, 作用可维持 5 h, 用药剂量较滴眼剂降低 100 倍。从中长效效果看, Chung 等^[41]食蟹猴高眼压模型实验显示, 经微针向脉络膜上腔注射透明质酸水凝胶后眼压平均下降 47.5% $\pm$ 16.7%, 降压压效果稳定维持 38 d, 提供了非人灵长类转化依据。两项研究结果差异显著, 核心原因并非微针技术本身的优劣, 而是作用机制完全不同: 前者以药物直接作用于睫状体实现药理降压, 后者则通过水凝胶溶胀撑开脉络膜上腔、改善房水流出通路实现物理降压, 二者的评价维度与适用场景存在本质区别, 不能直接横向对比。从新型载药体系看, Elsherbiny 等^[42]构建负载木犀草素初乳的外泌体 DMNs, 巩膜渗透效率较普通凝胶提升 2.6 倍, 给药 3 h 即可将眼压降至正常范围, 疗效稳定维持 7 d, 同时显著改善 GLC 相关炎症与氧化应激损伤。整体来看, 治疗青光眼的微针已实现从短期到数周长效降压的技术递进, 相较每日滴眼可显著降低长期用药负担。但不同研究因给药部位、基质释药模式不同, 降压幅度差异较大; 且终身治疗下反复穿刺是否诱发巩膜纤维化、导致降压效果进行性衰减, 目前尚存争议, 仍缺乏长期动物实验与临床数据的系统验证。

3.5 角膜损伤与修复 针对化学灼伤、外伤性角膜缺损, 微针可负载干细胞外泌体、神经生长因子等活性物质, 实现局部长效给药, 促进角膜愈合并减少瘢痕形成^[43-44]。针对创伤与化学性角膜损伤, Yu 等^[44]制备的 PVA 可溶性微针负载工程化间充质干细胞外泌体, 可促进角膜愈合、减轻炎症。Huang 等^[45]构建的无药透明质酸微针可抑制苯扎氯铵诱导的炎症反应与胶原沉积, 预防瘢痕效果优于人工泪液频繁滴眼, 该结果在大鼠模型中得到验证。针对圆锥角膜交联辅助, Hu 等^[23]构建的核黄素光热响应多孔微针, 可提升角膜杨氏模量与交联效果, 且无需剥除角膜上皮、损伤轻微。目前多糖基质微针搭载修复因子存在储存稳定性缺陷, 需冷链储运, 采用核壳结构微针、外泌体包裹等改性方式能够改善药物稳定性^[46]。不同修复方案的效果差异与载药类型、损伤模型高度相关, 尚无统一的疗效评价标准, 且均为短期动物实验数据, 远期安全性待验证。

3.6 其他眼科疾病 除主流病种外, 视网膜动脉阻塞 (retinal artery occlusion, RAO)、睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD)、眼科局部麻醉等场景也有初步探索, 但整体处于早期阶段、转化壁垒较高。视网膜动脉阻塞领域已开展小样本临床探索, Li 等^[47]采用玻璃体切割联合 48G 超细针头辅助动脉机械取栓术, 治疗 1 例急性分支视网膜动脉阻塞 (branch retinal artery occlusion, BRAO), 术后 1 wk 患者视力由基线 20/1000 提升至 20/25。针对 MGD 的治疗, Yu 等^[48]开发载罗格列酮光热响应 DMNs 贴片, 可通过近红外产热液化脂质、修复腺体结构, 改善高脂小鼠睑板腺萎缩与眼表炎症。眼表麻醉方向, Liu 等^[49]研发仿生蚊喙弧形利多卡因微针贴片适配眼球曲面, 麻醉作用至少可持续 30 min, 角膜应激反应轻, 穿刺通道 24 h 可自愈, 镇痛效果优于单纯贴片。上述场景虽均取得阳性结果, 但急症穿刺精度难把控, 配套器械与操作标准未定型, 整体转化难度较高。

4 总结

眼部微针凭借微创、高生物利用度、长效释药的核心优势, 有效弥补了传统眼部给药方式的临床短板。本文所

述微针亚型可用于眼表疾病、眼后节疾病及慢性眼病的诊疗需求,整体临床疗效与安全性较传统给药方式更具竞争力。

基于前述临床前研究证据,结合眼科临床诊疗的实际需求,不同临床场景的微针选型策略清晰:针对眼表疾病,轻中度慢性眼病维持治疗可优先选择 DMNs;角膜基质层精准干预可选用 Det-MNs;重症炎症与感染可选择 SSRMNs 与 CSSIMNs,前者依托病灶微环境触发生效,全身暴露低,尤其适配干燥综合征相关干眼等免疫炎症型眼病的泪腺局部调控^[22];后者可实现序贯长效释药,但二者穿刺深度可控性不足,仅推荐用于角膜浸润较深的感染病灶^[50]。

眼后节给药的核心矛盾是巩膜屏障穿透效率与操作侵入风险的平衡,不同类型微针并非替代关系。精准给药场景可选用 HMNs;慢病长期管理可选用缓释型微针,实心硅基微针可实现 1 a 长效缓释,适配湿性 ARMD、DR 等长期抗 VEGF 治疗^[10-11]。HFMNs 依靠吸水溶胀形成药物储库,可实现长效平稳控释,更适配慢性 UVE 等眼后节慢性疾病,安全性较好^[21]。疏水药物、大分子生物制剂的递送可依托 NCMNs,其通过纳米载体预包载突破载药瓶颈,适配干性 ARMD、视网膜神经保护等新兴治疗方向,但制剂复杂度高、质控难度大,转化进度相对滞后^[51-52]。

从临床诊疗影响来看,眼部微针是现有治疗体系的重要补充而非替代,其临床价值集中体现在三个维度:(1)慢病管理维度,眼表 DMNs 可将干眼患者用药频率从每日 4-6 次滴眼降低至每周 1 次甚至每月 1 次,显著提升老年、手部活动不便患者的用药依从性;长效眼底缓释微针可将抗 VEGF 治疗从每月 1 次注射延长至每 6 mo 甚至每年 1 次,大幅降低患者就诊负担与并发症累积风险;(2)特殊人群维度,微针给药无需患者主动配合滴眼,可用于儿童眼表疾病、认知障碍患者的眼部治疗,填补现有给药方式的空白;(3)难治病例维度,脉络膜上腔微针为不耐受玻璃体腔注射、多次注射后效果不佳的眼底病患者提供了新的给药路径。

目前,远期组织安全性仍是当前的技术短板,也是学界争议的核心焦点。不可降解实心硅基微针长期留置眼内可能诱发异物炎症与周围组织纤维化,SSRMNs、NCMNs 的辅料存在眼内长期蓄积毒性风险,反复跨巩膜穿刺可能导致巩膜变薄与纤维化,上述风险均缺乏长期随访数据支撑,不同研究的安全预判存在明显分歧^[50,53]。同时,眼部微针的安全性评价多沿用皮肤微针或普通眼用制剂的评价标准,未针对眼球的特殊解剖结构建立专属评价体系;角膜神经损伤、巩膜纤维化等关键指标缺乏统一评价规范,导致不同研究结果无法横向对比,也难以满足药品注册审评要求^[50]。

眼部微针的临床转化需遵循“由表及里、由易到难”的分级策略,同步破解监管、质控与临床推广三大瓶颈,优先推动眼表 DMNs 的临床转化,该类制剂可作用于角膜表层,降低眼内侵入风险,质控重点聚焦穿刺深度一致性与基质降解速率,可先从 DE、AC 等慢病的辅助治疗切入,逐步积累人体安全性数据^[54],进一步推进脉络膜上腔 HMNs 转化,现有临床数据已初步证实其在非感染性 UVE、难治性 DME 中的疗效与安全性^[39,55],需配套 OCT 可视化穿刺设备,统一操作标准,针对眼底病专科场景开展Ⅲ期临床验证^[56-57];此外,SMNs、HFMNs 等眼底给药剂型需待长期

毒理与非人灵长类实验数据完善后,再逐步推进人体临床探索^[58-59]。

从发展趋势看,眼部微针将沿着“由表及里、逐步落地”的路径演进,眼表 DMNs 有望率先实现临床应用,眼底长效缓释剂型则依赖材料、影像与制剂技术的协同突破。未来研究应聚焦四个核心方向:(1)开发影像引导的精准穿刺体系,配套 OCT 可视化穿刺设备,解决穿刺深度不可控的核心痛点,缩小动物向人体转化的效率差异,建立标准化临床操作流程;(2)构建病灶响应型诊疗一体化微针,优化储存稳定性与批间一致性,适配个体化给药需求;(3)完善纳米-微针复合递送体系,补充纳米载体眼内代谢通路与远期毒性数据;(4)建立行业统一的安全评价与质量控制标准,打通基础研究、临床验证与产业化的完整链条,明确药械组合产品的注册审评路径,逐步实现眼部微针规范化、普惠化的微创治疗。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:刘世杰、伟伟论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;李兰根选题指导,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] Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The lancet global health commission on global eye health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*, 2021,9(4):e489-e551.

[2] Glover K, Mishra D, Gade S, et al. Microneedles for advanced ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023,201:115082.

[3] Hovanesian J, Singh IP, Bauskar A, et al. Identifying and addressing common contributors to nonadherence with ophthalmic medical therapy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2023,34(Supplement 1):S1-S13.

[4] Pelusi L, Mandatori D, Mastropasqua L, et al. Innovation in the development of synthetic and natural ocular drug delivery systems for eye diseases treatment: focusing on drug-loaded ocular inserts, contacts, and intraocular lenses. *Pharmaceutics*, 2023,15(2):625.

[5] Davidov B, Ohayon A, Trivizki O, et al. Postintravitreal injection endophthalmitis: incidence, characteristics, management, and outcome. *J Ophthalmol*, 2023,2023:9212524.

[6] Leite J, Castro C, Abreu AC, et al. Posterior capsular rupture during cataract surgery in eyes previously treated with intravitreal injections. *Ophthalmologica*, 2023,246(1):9-13.

[7] Ambekar A, Sahoo J, Singh K. Breaking barriers in ocular drug delivery for Uveitis: Advanced drug delivery systems, challenges and future prospects. *Exp Eye Res*, 2025,257:110456.

[8] Giannos SA, Kraft ER, Luisi JD, et al. Topical solution for retinal delivery: bevacizumab and ranibizumab eye drops in anti-aggregation formula (AAF) in rabbits. *Pharm Res*, 2024,41(6):1247-1256.

[9] Gadziński P, Froelich A, Wojtyłko M, et al. Microneedle-based ocular drug delivery systems—recent advances and challenges. *Beilstein J Nanotechnol*, 2022,13:1167-1184.

[10] Nguyen VP, Jeong J, Zhe J, et al. Silicon nanoneedle patches for painless, sustained treatment of macular degeneration. *ACSBiomater Sci Eng*, 2026,12(2):1269-1285.

[11] Nguyen VP, Jeong J, Zheng M, et al. Long-term diabetic retinopathy treatment using silicon nanoneedles. *Small*, 2025,21(9):2410166.

[12] Gilger BC, Abarca EM, Salmon JH, et al. Treatment of acute posterior uveitis in a porcine model by injection of triamcinolone acetonide into the suprachoroidal space using microneedles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(4):2483-2492.

- [13] Gade S, Vora LK, Thakur RRS. Design and characterization of hollow microneedles for localized intrascleral drug delivery of ocular formulations. *Methods*, 2025,234:196–210.
- [14] Bao QD, Zhang XT, Hao ZK, et al. Advances in polysaccharide-based microneedle systems for the treatment of ocular diseases. *Nanomicro Lett*, 2024,16(1):268.
- [15] He Y, Zhang D, Liu J, et al. Ocular soluble microneedle patch loaded with immunogenic cell death inducer PKHB1 peptide for alleviating herpes simplex keratitis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(30):42824–42837.
- [16] Elhabal SF, Faheem AM, Hababeh S, et al. Dissolving microneedles containing lactoferrin nanosuspension for enhancement of antimicrobial and anti-inflammatory effects in the treatment of dry eye disease. *Pharmaceutics*, 2025,17(5):653.
- [17] Fitaihi R, Alshamsan A, Abokhamees S, et al. Safety and efficacy of dissolvable microneedles embedded with dexamethasone-loaded nanoparticles for treating ocular inflammation. *Int J Pharm*, 2025,681: 125871.
- [18] Fitaihi R, Abukhamees S, Chung SH, et al. Optimization of stereolithography 3D printing of microneedle micro-molds for ocular drug delivery. *Int J Pharm*, 2024,658:124195.
- [19] Faizi HS, Nasiri MI, Wu Y, et al. Deferasirox nanosuspension loaded dissolving microneedles for ocular drug delivery. *Int J Pharm*, 2024,664:124614.
- [20] Wang TJ, Rethi L, Ku MY, et al. A review on revolutionizing ophthalmic therapy: Unveiling the potential of chitosan, hyaluronic acid, cellulose, cyclodextrin, and poloxamer in eye disease treatments. *Int J Biol Macromol*, 2024,273:132700.
- [21] 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.
- [22] Mu JQ, Ding XY, Song YP, et al. ROS-responsive microneedle patches enable peri-lacrimal gland therapeutic administration for long-acting therapy of sjögren's syndrome-related dry eye. *Adv Sci (Weinh)*, 2025,12(16):e2409562.
- [23] Hu XJ, Kong B, Wang YZ, et al. Responsive porous microneedles with riboflavin ocular microinjection capability for facilitating corneal crosslinking. *J Nanobiotechnology*, 2024,22(1):588.
- [24] 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.
- [25] Wang L, Guo YS, Chen B, et al. An annular corneal microneedle patch for minimally invasive ophthalmic drug delivery. *Sci Adv*, 2025, 11(10):eadv1661.
- [26] Wu Y, Li X, Fu XY, et al. Innovative nanotechnology in drug delivery systems for advanced treatment of posterior segment ocular diseases. *Adv Sci (Weinh)*, 2024,11(32):e2403399.
- [27] Liu S, Bai Q, Jiang YJ, et al. Multienzyme-like nanozyme encapsulated ocular microneedles for keratitis treatment. *Small*, 2024, 20(21):e2308403.
- [28] Wu Y, Vora LK, Mishra D, et al. Nanosuspension-loaded dissolving bilayer microneedles for hydrophobic drug delivery to the posterior segment of the eye. *Biomater Adv*, 2022,137:212767.
- [29] Bairagi RD, Reon RR, Hasan MM, et al. Ocular drug delivery systems based on nanotechnology: a comprehensive review for the treatment of eye diseases. *Discov Nano*, 2025,20(1):75.
- [30] Lee YJ, Park SH, Kim SI, et al. Rapidly detachable microneedles using porous water-soluble layer for ocular drug delivery. *Adv Mater Technol*, 2020,5(5): 1901145.
- [31] Guo Q, Li D, Ren H, et al. Localized Silodosin Delivery via a Separable Microneedle Patch Promoting ROS Scavenging and Modulating NA-Adra1a-Ucp2 Signaling in Dry Eye Disease. *Adv Funct Mater*, 2026,36(39): e27889.
- [32] Alrbyawi H, Annaji M, Fasina O, et al. Rapidly dissolving trans-scleral microneedles for intraocular delivery of cyclosporine A. *AAPS PharmSciTech*, 2024,25(2):28.
- [33] Elhabal SF, Al-Zuhairy SAS, Elrefai MFM, et al. Chitosan-based intelligent microneedles for delivery of amphotericin B loaded oleosomes: antifungal ocular patch targeting for effective against fungal keratitis using rabbit model *via* TLR4/NLRP3 pathway. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 5949–5981.
- [34] Mahfufah U, Sya'ban Mahfud MA, Saputra MD, et al. Incorporation of inclusion complexes in the dissolvable microneedle ocular patch system for the efficiency of fluconazole in the therapy of fungal keratitis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024,16(20):25637–25651.
- [35] Henry CR, Shah M, Barakat MR, et al. Suprachoroidal CLS-TA for non-infectious uveitis: an open-label, safety trial (AZALEA). *Br J Ophthalmol*, 2022,106(6):802–806.
- [36] Anand A, Sinha S, Gupta A, et al. Single low-dose suprachoroidal triamcinolone acetate injection in macular edema secondary to noninfectious posterior uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2023, 30(1):6–12.
- [37] Zong Y, Liu JM, Yang MM, et al. Advances in microneedle Technology for Treatment of retinal degenerative diseases: a narrative review. *Biomed Microdevices*, 2026,28(1):5.
- [38] Chiang B, Chung YG, Prausnitz MR. Suprachoroidal drug delivery for VEGF suppression in wet AMD and other diseases with choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2025,277:556–569.
- [39] Nawar AE. Effectiveness of suprachoroidal injection of triamcinolone acetate in resistant diabetic macular edema using a modified microneedle. *Clin Ophthalmol*, 2022,16:3821–3831.
- [40] Kim YC, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Targeted delivery of antiglaucoma drugs to the supraciliary space using microneedles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(11): 7387–7397
- [41] Chung YG, Fan S, Gulati V, et al. IOP reduction in nonhuman Primates by microneedle injection of drug-free hydrogel to expand the suprachoroidal space. *Transl Vis Sci Technol*, 2024,13(10):14.
- [42] Elsherbiny SA, El-Kamel AH, Bakr BA, et al. Microneedle loaded with luteolin-colostrum-derived exosomes: a dropless approach for treatment of glaucoma. *Drug Deliv Transl Res*, 2026,16(2):613–634.
- [43] Zhang JM, Song LR, Zhai XR, et al. Silk fibroin hydrogel microneedles loaded with recombinant human nerve growth factor for corneal tissue engineering. *Polymers*, 2026,18(3):412.
- [44] Yu F, Zhao X, Wang Q, et al. Engineered mesenchymal stromal cell exosomes-loaded microneedles improve corneal healing after chemical injury. *ACS Nano*, 2024, 18(31): 20065–20082.
- [45] Huang BS, Zeng R, Liu X, et al. Drug-free hyaluronic acid-microneedle with unexpected inhibition activity on benzalkonium chloride-induced corneal inflammation and stromal scarring. *Mater Today Bio*, 2025,32:101722.
- [46] 陈琪, 黄俊森, 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.
- [47] Li HB, Zhou YL. Microneedle-assisted embolectomy restoring retinal perfusion in branch retinal artery occlusion. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2026,15(2):100260.
- [48] Yu F, Zhao X, Wang Q, et al. Photothermal-responsive soluble microneedle patches for meibomian gland dysfunction therapy. *Adv Sci (Weinh)*, 2025,12(11):e2413962.
- [49] Liu XQ, Sun XQ, Zhu HY, et al. A mosquito Proboscis-inspired

cambered microneedle patch for ophthalmic regional anaesthesia. J Adv Res, 2025,72:605-614.

[50] Jo Y, Gouya C, Mieler WF, et al. Advancements and challenges in ophthalmic microneedles to treat eye diseases. Drug Deliv, 2026,33(1) : 2617688.

[51] Huang Y, Yan D, Ouyang W, et al. Recent achievements and perspectives in smart nano - in - micro platforms for ocular disease treatment. Int J Nanomedicine, 2025:7579-7612.

[52] Liu JX, Hu J, Li Y, et al. Microneedle - mediated biomimetic nanoparticles for targeted antioxidant and anti - inflammatory therapy in age - related macular degeneration. J Control Release, 2025,384:113908.

[53] Tsung TH, Chen YH, Lu DW. Updates on biodegradable formulations for ocular drug delivery. Pharmaceutics, 2023,15(3) :734.

[54] Thakur RR, Tekko IA, Al-Shammari F, et al. Rapidly dissolving polymeric microneedles for minimally invasive intraocular drug delivery. Drug Deliv Transl Res, 2016,6(6) :800-815.

[55] Yeh S, Khurana RN, Shah M, et al. Efficacy and safety of suprachoroidal CLS - TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis: phase 3 randomized trial. Ophthalmology, 2020, 127 (7) : 948-955.

[56] Ciulla T, Yeh S. Microinjection *via* the suprachoroidal space: a review of a novel mode of administration. Am J Manag Care, 2022, 28(Suppl 13):S243-S252.

[57] Ciulla TA, Cunningham ET Jr. Suprachoroidal drug delivery: a versatile therapeutic platform. Expert Opin Drug Deliv, 2024,21(12) : 1705-1713.

[58] Park W, Nguyen VP, Jeon Y, et al. Biodegradable silicon nanoneedles for ocular drug delivery. Sci Adv, 2022,8(13) :eabn1772.

[59] Yiu G, Chung SH, Mollhoff IN, et al. Suprachoroidal and subretinal injections of AAV using transscleral microneedles for retinal gene delivery in nonhuman Primates. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020, 16:179-191.