

• 综述 •

水凝胶在视网膜疾病治疗中的研究进展

徐静逸, 胡仔仲, 谢平*

南京医科大学第一附属医院眼科, 江苏 南京 210029

[摘要] 水凝胶是一种具备多领域应用潜能的前沿高分子材料, 凭借其良好的生物相容性、高效的药物载荷能力、可智能调控的机械和生物性能, 成为组织工程、生物医学工程等领域的研究热点之一。近年来, 水凝胶在眼科领域也得到了广泛研究, 文章首先介绍了水凝胶的制备方法和成胶特性, 然后从抗新生血管、抗氧化和抗炎、玻璃体替代等方面探讨了其在年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜脱离等主要视网膜疾病中的应用前景, 以期为未来的研究和临床应用提供参考。

[关键词] 水凝胶; 视网膜疾病; 眼部给药; 玻璃体替代物

[中图分类号] R774.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)05-691-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN240574

Research advances of hydrogels in the treatment of retinal diseases

XU Jingyi, HU Zizhong, XIE Ping*

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Hydrogels are cutting-edge polymeric materials with potential applications across various fields. They have become one of the hot topics in research areas such as tissue engineering and biomedical engineering, thanks to their good biocompatibility, efficient drug-loading capacity, and intelligently tunable mechanical and biological properties. In recent years, hydrogels have also been widely studied in the field of ophthalmology. This review first introduces the preparation methods and gelation characteristics of hydrogels, and then discusses their application prospects in major retinal diseases such as age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and retinal detachment from aspects of anti-angiogenesis, antioxidant, anti-inflammatory effects, and vitreous substitutes, aiming to provide reference and guidance for future research and clinical applications.

[Key words] hydrogels; retinal diseases; ocular drug delivery; vitreous substitutes

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(05): 691-698]

视网膜疾病是全球范围内人群视力丧失的主要原因^[1]。随着人口老龄化的快速进展, 此类疾病的患病率会进一步升高, 带来沉重的公共卫生负担。目前, 眼底内科疾病以玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)类药物为代表的治疗方式存在药物半衰期短、治疗成本高、继发视网膜瘢痕形成等缺点; 眼底外科以增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)为代表的疾病在手术时常需要填充玻璃体替

代物, 常用的硅油存在易乳化、继发眼压升高、晶体混浊等并发症风险^[2], 术后需严格保持体位及二次手术取出^[3]。迄今为止, 尚无临床可用的长期替代填充物^[4]。基于此, 提高药物生物利用度和降低治疗不良反应是目前视网膜疾病治疗的研究重点和难点。

近期, 一些新型递送系统, 如水凝胶、纳米颗粒、脂质体等被报道可延长药物在眼部的作用时间^[5], 其中, 水凝胶凭借其良好的生物相容性、高载药量、可降解性、可智能调控等成为当下的研究热点。水凝胶不仅能够延长药物的释放时间, 提高药物的稳定性和生物利用度, 还能作为玻璃体切除术后的玻璃体替代物在视网膜疾病治疗中发挥作

[基金项目] 江苏省科技厅重点项目(社发)(BE2021744)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xieping9@126.com
(ORCID: 0000-0003-4257-8970)

用。文章将从水凝胶的制备及安全性、在眼科治疗中的优势、在视网膜不同疾病中的应用等方面进行综述,从而为提高视网膜疾病的长期治疗效果提供新思路。

1 水凝胶的制备及安全性

水凝胶是一种由聚合物通过物理或化学交联方法合成的三维网状结构,其多孔结构中存在亲水基团,能够容纳大量水或其他生物流体^[6]。水凝胶可以由透明质酸(hyaluronic acid, HA)、海藻酸盐、壳聚糖、明胶等天然聚合物制成,也可以由聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物等合成聚合物制成^[7]。天然水凝胶无毒,具有良好的生物相容性和生物降解性,但可能更容易受到内毒素的污染。合成聚合物在化学结构修饰、组分调整以及选材多样性等方面更具优势,可以根据需要设计出具有特定性能的水凝胶。随着聚合物浓度的增加,聚合物分子间相互作用增强,凝胶的黏度和强度也随之增强。

根据凝胶化发生时间不同,可将水凝胶分为原位凝胶和预制凝胶。预制凝胶是指在给药前已经凝胶化形成三维网状结构的一类凝胶,而原位凝胶是在给药后于特定刺激下发生相变的一类凝胶^[8],相变的触发因素为温度、pH值、离子强度等理化因素^[9]。以温敏水凝胶为例,其在室温下呈液态,以滴眼液或玻璃体内注射的方式给药,与眼部接触升温超过其凝胶化温度时,以物理交联的方式完成快速的溶胶-凝胶转变,实现原位缓释给药。当体系温度降低后,水凝胶能恢复为液态,该过程完全可逆。

水凝胶的眼内安全性已在多种动物模型(兔、大鼠、小鼠)中得到了评估,注射后眼压、眼底检查、组织学分析和视网膜功能评估均未见明显毒性^[10]。

2 水凝胶在眼科治疗中的优势

目前,临床上常见的治疗眼底内科疾病的方法是玻璃体内注射抗VEGF类药物,然而这类药物的玻璃体内半衰期很短:阿柏西普为7.13 d,雷珠单抗为4.75 d,贝伐珠单抗为8.25 d^[11],患者需要频繁入院以维持治疗浓度,慢性治疗期间眼部药物浓度波动较大。与传统液态药物相比,水凝胶可快速成胶固定药物,延长药物在眼内的作用时间,提高生物利用度,减少给药频率,患者的舒适度和依从性得以改善。水凝胶还可用作视网膜细胞和干细胞的递送系统和支架,包裹细胞,渗透营养物质,较固体

支架的侵入性更低。

眼底外科手术切割玻璃体视网膜牵拉后,需填充新的替代物来使视网膜复位,目前临床使用的材料存在明显缺陷,气体填充要求患者长时间保持固定体位,影响生活质量。硅油引起的继发性青光眼、白内障、油脂乳化问题无法忽略,需密切监测和二次手术取油,增加患者经济负担^[12]。凭借高含水量、高光学清晰度以及与天然玻璃体相近的折射率,水凝胶可作为玻璃体替代物,治疗视网膜脱离(retinal detachment, RD)。

水凝胶的主要优势在于其制备过程简便、生物利用度高及毒性低。它与内环境具有良好的相容性,亲水表面在与体液接触时界面自由能较低,可减少对蛋白质和细胞的黏附。水凝胶的柔韧性和弹性有助于降低对周围组织的刺激,使其在使用过程中更加安全^[13-15]。此外,水凝胶的含水量>90%,可高效装载多种药物;对pH值或温度变化敏感,可根据眼部环境调节药物释放速率,也可以通过调整凝胶的交联度,控制药物的扩散速度;水凝胶还具有一定的机械稳定性,能长期维持药物的稳定性,防止蛋白质降解。

3 水凝胶在视网膜疾病中的研究进展

3.1 抗新生血管形成

血管生成是一个复杂的生理过程,由多种血管生成蛋白协同驱动,其中,VEGF的过度表达是湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wet-AMD)、增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)等多种眼底新生血管疾病的关键病理因素^[16]。异常的血管生成破坏血-眼屏障,新生成的血管结构薄弱而易渗漏,导致水肿、出血乃至视网膜脱离,对视力构成严重威胁。玻璃体内注射抗VEGF药是这类新生血管性眼病的主要治疗方式,然而,这种给药方式的有效性有限,长期治疗仍面临挑战。

高分子量聚合物链水凝胶与药物分子的偶联是一种有效延长药物作用时间的方法,可使酶降解减少、组织扩散减慢和肾脏清除率降低^[17],正被广泛用于眼部给药的研究中。Jiang等^[18]将雷帕霉素微乳剂和雷珠单抗通过热敏水凝胶输送到视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE),72 h内水凝胶释放了约60%的药物,这种序贯给药方式能

显著减少视网膜损伤,增强抗wet-AMD的疗效。分离小鼠眼球进行体内近红外成像和离体视网膜成像发现,对照组在眼后段未见荧光,而注射水凝胶组在眼后段可见强烈荧光,药物在眼后段中的积累增强。Lee等^[19]实验发现,一种可生物降解的透明质酸微凝胶嵌入的明胶-聚(乙二醇)-酪胺水凝胶可在兔玻璃体中维持雷珠单抗浓度超过120 d,水凝胶所载药物在玻璃体和视网膜中的半衰期是单纯玻璃体腔注药的9.58倍和38.46倍。此外,与单纯注药相比,水凝胶组在房水中的初始药物消除明显减少。Gao等^[20]通过眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检测wet-AMD小鼠模型眼中病理性血管渗漏和脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)病灶的大小,发现单纯注药组初期疗效虽好,但后期疗效呈逐渐下降的趋势,相反,接受水凝胶载药治疗的小鼠,随着水凝胶的降解和抗VEGF药物的持续释放,治疗效果逐渐增强。Kim等^[21]将50 μL载阿柏西普的热响应水凝胶注射至10只健康的恒河猴眼内,发现水凝胶可在非人灵长类动物眼中实现药物的可控、持续释放,还限制药物迁移至前房,减少前葡萄膜炎的发生。Duan等^[22]利用HA-ADH的游离氨基和PF127-CHO的游离醛基之间的席夫碱反应制备了一种可注射水凝胶,在兔视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)模型中释放雷珠单抗长达7周。Basuki等^[23]以琼脂糖水凝胶包载金纳米颗粒所产生的光热作用为基础,开发了一种光反应性局部药物递送系统,可以通过金纳米颗粒和琼脂糖浓度、光强度、暴露时间来调节药物释放速率。但是,光敏水凝胶中的光敏剂在吸收光能后会产生自由基,这些自由基可能对附近的组织造成一定的毒性,紫外线照射也可能影响蛋白质类药物的稳定性。现有的研究多聚焦于通过针头或导管注射的原位形成水凝胶,但凝胶化时间、交联度和药物释放模式易受水凝胶前体溶液与体液稀释的影响,由此, Lee等^[24]开发了一种预交联水凝胶棒,可持续控制贝伐珠单抗的释放曲线,有效降低初始爆发释放,实现玻璃体内抗VEGF药物的长期递送。

美国Ocular Therapeutix公司开发的OTX-TKI水凝胶内包载酪氨酸激酶抑制剂阿昔替尼,可将药物稳定释放至玻璃体中。OTX-TKI的I期HELIOS临床试验已在非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者中完成,治疗组均未出现虹膜炎、血管炎等不良反应。从功效角

度看,糖尿病视网膜病变严重程度评分显示,治疗组有2%的患者有2级改善,46%的患者有一定改善,而对照组患者没有任何改善。目前正在进行OTX-TKI SOL-1的III期临床试验,已有超过300例wet-AMD患者被随机分组参与试验。对试验数据的进一步分析将在未来更全面地展现水凝胶治疗视网膜疾病的安全性和有效性。

多项研究已证实水凝胶装载抗VEGF药物可以延长药物作用时间,降低给药频率,实现可控调节,在抗新生血管形成方面表现出显著效果,为眼底疾病的治疗带来新的希望。但与此同时,可变因素较多导致药代动力学难以预测、制备方法尚未标准化及灭菌相关的技术问题使水凝胶在临床转化上仍需进一步研究。

3.2 抗氧化和抗炎

缺氧和炎症因子失调是导致年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、RVO患者内皮细胞迁移和新生血管形成的主要刺激因素^[25-26]。视网膜缺氧时,缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)表达上调,下游的VEGF、血小板衍生生长因子表达增加,带来血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破坏、无灌注区扩大、新生血管形成及视网膜内层萎缩变薄等多种病理性改变。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8等炎症因子破坏内皮细胞连接蛋白,增强血管通透性,诱导白细胞淤滞,内皮细胞、周细胞凋亡^[27]。液体进出视网膜的平衡遭到破坏是引起视力丧失的重要原因。水凝胶载体系统包载不同的抗炎、抗氧化药物,是针对多种视网膜疾病改善药物生物利用度的共通策略。

Yan等^[28]将PF127与低温去离子水混合,制备了一种可注射的超分子水凝胶来封装难溶的特异性STING抑制剂C-176。该水凝胶的热敏特性可以避免药物在眼内被酶降解,凝胶基质增加了额外扩散阻力,延长了有效治疗持续时间,在调节眼内微环境炎症方面展现出更强的能力。Zhou等^[29]制备了一种葡萄糖响应性水凝胶,当血浆渗漏时,玻璃体中的葡萄糖浓度与血糖浓度相近,水凝胶中ConA和葡萄糖之间的复合物解离,交联密度降低,水凝胶膨胀,随后释放兼具抗氧化和抗新生血管作用的Cu-PEI/siMyD88纳米颗粒至RPE,双重抑制原发性和继发性BRB损伤,重塑视网膜微环境。明胶是一种源自胶原蛋白的部分水解单链蛋白,已被广泛用作细胞生长的底物和组织工程应用中的支架材

料。Liu 等^[30]发现,将肉桂酸结合到明胶上得到的一种新型光交联水凝胶具备良好的黏弹性,包载结合姜黄素的聚多巴胺纳米颗粒后可有效减少活性氧(reactive oxygen species, ROS),保护视网膜组织免受氧化应激损伤。HA 是玻璃体液的主要组成成分,凭借其高生物相容性、黏弹性和生物降解性,已被广泛研究用作眼部疾病治疗中的药物载体, Kim 等^[31]制备了基于 HA 的炎症反应性水凝胶,可根据组织蛋白酶的表达量来释放抗炎药,延迟视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)引起的视力丧失。按需给药不仅可以减少过量用药带来的不良反应,还可根据疾病的严重程度优化给药量来增强治疗效果。急性视网膜坏死是一种需间隔使用抗炎和抗病毒药物的眼部疾病, Zhang 等^[32]研究发现,负载双重药物的可注射水凝胶能以精确的顺序长期释放药物,在治疗需联合用药的疾病方面具有巨大潜力。水凝胶可应用于各种炎症性视网膜疾病,表现出潜在的神经保护作用,为视网膜疾病的治疗提供了新思路。

3.3 抗凋亡

视网膜细胞凋亡和小胶质细胞活化会引起视网膜缺血,治疗剂垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)直接注射至玻璃体内后会被迅速清除,生物利用率低。Chen 等^[33]用 Gel-PEG 水凝胶来递送 PACAP,这种水凝胶易于制备,无需温度、pH 值等额外刺激即可实现快速原位凝胶化,延长 PACAP 的作用时间,明显改善单侧颈总动脉闭塞小鼠的视觉功能。

眼内予神经营养因子可延缓视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的凋亡,用水凝胶递送可进一步降低该操作的侵入性。Nakatani 等^[34]将含有亮氨酸-异亮氨酸(leucine-isoleucine, Leu-Ile)的泊洛沙姆-海藻酸盐水凝胶注射到视神经损伤大鼠的结膜下空间,Leu-Ile 借助水凝胶快速穿透 BRB,在靶组织达到生物活性水平,增强 RGC 的存活率。Wang 等^[35]将分别调节 mTOR 蛋白和组蛋白去乙酰化酶的小分子 3BDO 和 TSA 组合包载于热敏水凝胶中,视神经挤压小鼠的 RGC 存活率从 14% 提高到 21%,再生轴突长达 930 μm ,对照组未观察到明显的轴突再生,有效的载药水凝胶可诱导 RGC 修复并改善视觉功能。水凝胶结合抗凋亡药物,有望延缓细胞凋亡,促进神经元修复,为维持视网膜功能提供支持。

3.4 细胞移植和细胞替代

在 AMD 早期,内皮细胞丢失,视网膜无法及时

清理废物,最终导致玻璃膜疣沉积。Pandala 等^[36]将载有诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)衍生的内皮细胞的水凝胶注射至大鼠的脉络膜上间隙,发现水凝胶可增强供体细胞的存活,为治疗早期 AMD 提供方向。由 HA 和甲基纤维素(methyl cellulose, MC)构成的水凝胶能通过 34G 注射器针头局部递送细胞,与生理盐水载体相比,提供更优的细胞存活率和组织分布。由此, Mitrousis 等^[37]将分散在 HA-MC 水凝胶中的 RPE 和光感受器细胞注射至晚期 RP 小鼠的视网膜下空间,逆转了失明。

诱导多能干细胞或视网膜祖细胞(retinal progenitor cell, RPC)与先进生物材料的结合为视网膜再生带来了希望。水凝胶能显著增强 RPC 的黏附和迁移,并引导其优先分化为视网膜神经元^[38]。Hunt 等^[39]将 hiPSC 和人胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESC)衍生的胚状体封装在 0.5% RGD-海藻酸盐水凝胶中, RGC 标志物 MATH5 表达升高。水凝胶提供了一个无毒的 3D 微环境,其结构和机械性能与细胞外基质相似,促干细胞向 RGC 分化^[40]。水凝胶为细胞移植和细胞替代提供了可靠的载体和支架,有助于细胞的存活、分化和整合,为视网膜病变治疗带来了新的可能。

3.5 玻璃体替代物

玻璃体是一种无色透明的胶状物质,位于晶状体与视网膜之间,具有屈光、固定视网膜的作用。玻璃体切除术是一种常见的眼底外科手术方式,为防止视网膜脱离,切除天然玻璃体后需填充新的替代物。水凝胶具有良好的光学特性和生物相容性,能够支撑视网膜,被视为理想的长期替代物^[41]。国内团队发明了一种可折叠的囊状玻璃体, Feng 等^[42]将其置入兔的玻璃体腔后,向球囊内注入 PVA 水凝胶, 180 d 后仍具有良好的视网膜支持功能。Wang 等^[43]制备的氧化透明质酸和羧甲基壳聚糖交联聚合物构成的原位注射水凝胶,具有可控的溶胀特性,可维持兔子术眼的眼内压和视网膜固有位置,在 90 d 的随访过程中未见视网膜损害。Baker 等^[44]设计的由 HA-醛、HA-酮组成的 HA-脲交联水凝胶也可通过调整官能团浓度来控制凝胶化。Choi 等^[45]研发了一种基于海藻酸盐的原位自修复水凝胶 TALPPH,其特有的黏弹性能分散在注射过程中产生的微气泡,促进视力恢复,抑制视网膜再脱离。Liu 等^[3]开发了一种热凝胶聚合物,通过表面张力和溶胀反作用力提供内部填塞效果。虽然该热

凝胶在术后3个月内发生了生物降解,但它成功促进了玻璃体样体的最终形成,表明水凝胶的力学特性可能通过机械感应机制影响组织再生。Cai等^[46]用光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)、视网膜电图(electroretinogram, ERG)等对实验兔子进行视网膜微血管检测,定量评估水凝胶作为玻璃体替代物带来的微血管效应,结果显示水凝胶在视网膜愈合和再生的关键阶段起到了良好的支持作用。

上述多个研究主要侧重于模拟天然玻璃体的光学、机械和生物学特性,除缓冲功能以外,天然玻璃体还含高浓度的维生素C,可有效抗氧化,并在晶状体和视网膜之间建立氧浓度梯度:代谢活跃的RPE附近氧浓度较高,而晶状体上皮细胞(lens epithelial cell, LEC)附近氧浓度较低。玻璃体切除手术损耗维生素C,晶状体附近的氧浓度升高,术后晶体混浊加重^[47]。Tram等^[48]将PEGDA和PEGDA-co-PEGMA水凝胶浸泡在2.2 mmol/L的维生素C中72 h,注入眼内后可减少ROS带来的氧化损伤,空载的水凝胶也对氧化损伤具有抑制作用,说明水凝胶和维生素C在降低ROS活性方面具有协同作用。Allyn等^[49]将维生素C和谷胱甘肽加至PEGDA水凝胶中,体外实验发现抗氧化剂的释放多集中于前3 d,呈现明显的初始爆发释放。

多项研究已证实水凝胶作为玻璃体替代物在眼部手术中的潜在价值,但这些水凝胶很少能同时满足玻璃体替代物所需的全部特性,初始爆发释放的问题也有待解决,需要通过相关实验进行更深入的探索。

3.6 封闭裂孔

对于孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment, RRD),目前临床上主要采取激光光凝、巩膜扣带术和玻璃体切割术治疗。PVR是RPD的严重并发症,RPE细胞通过视网膜破裂处迁移至玻璃体腔,经细胞增殖和上皮-间充质转化,形成视网膜下膜或视网膜前膜,其收缩特性导致牵拉性视网膜脱离。因此,一些黏合剂,如纤维蛋白胶、透明质酸钠、贻贝蛋白、转化生长因子 β ,多年来一直被尝试用于封闭视网膜裂孔,但潜在的眼部毒性、炎症反应、弱附着力等使上述材料尚未成为RD治疗的标准程序。

水凝胶具有可生物降解和可生物吸收的优点,还具备密封伤口相关的机械性能,在视网膜疾病治疗方面表现出潜在能力^[2]。Healaflo是一种市售的

半透明水凝胶,已在青光眼滤过手术中用作空间填充剂,普通的黏弹剂停留24~48 h,而Healaflo可停留6~9个月。Ren等^[50]对37例原发性RRD患者的38只眼睛进行了一项前瞻性干预队列研究,接受玻璃体切除术联合Healaflo贴剂和空气填塞后,37只(97.4%)实现了初始再连接,38只(100%)实现了最终再连接,发现水凝胶在封闭视网膜裂孔时可作为手术的辅助治疗。Zheng等^[51]基于Healaflo的特性,使用专利技术设计出一种HA工程水凝胶,利用HA的流体特性,通过提供一定的应力方向来指导交联HA的分子结构重排,保护了分子结构的完整性,并在兔RRD模型中验证了HA工程水凝胶用作视网膜贴片的疗效。

PEG密封胶已被美国食品药品监督管理局批准作为限制肺切除术后漏气的密封剂,它是一种单一的黏性液体并且可光固化,不易滑脱。Hoshi等^[52]将其用作RD时视网膜破裂的密封剂,在术后6个月的随访期内,实验兔子的视网膜附着良好,而对照组在术后第7天均出现视网膜脱离,术后1个月出现PVR。通过眼内填充水凝胶来实现视网膜裂孔的瞬时密封不仅无需患者在术后保持特定体位,还能防止因气体填塞引起屈光变化而导致的视力模糊,为未来视网膜疾病的治疗提供了新的选择。

4 总结与展望

玻璃体内注药或手术治疗是目前视网膜疾病的首选治疗方案,但由于药物半衰期短,术后需严格保持体位等,极大地挑战了患者的依从性。理想的治疗方案应具备更低的治疗频率和更优的药代动力学特性。因此,集良好的吸水性、缓释性及生物相容性于一体的水凝胶受到了广泛关注,其制备方法简便,可实现更高的生物利用度和更长的给药间隔,从而提高治疗效果,减少不良反应,在多种视网膜疾病的治疗中展现出显著优势。

尽管人们对水凝胶在眼科疾病治疗中的探索日益成熟,但临床开发和工业生产仍面临诸多挑战,如液态水凝胶前体可能会泄露至邻近组织或被体液稀释、体内环境可能干扰水凝胶的交联过程、尚不准确的凝胶化时间以及初始药物爆发释放对药效的影响等问题。此外,如何在符合《药品生产质量管理规范》的前提下实现水凝胶的批量生产和无菌保存也是一个待解决的难题。虽然已在多种动物模型中评估了眼内注射水凝胶的安全性,但目前尚无获得FDA批准的玻璃体注射用水凝胶产

品。材料学家和眼科医生在促进水凝胶临床转化过程中需解决技术和人体安全性评估等问题,未来应着重研究药物释放机制和速率,结合不同疾病的发病机制进一步优化水凝胶系统的设计,以推动其临床应用。

本综述探讨了水凝胶在视网膜疾病治疗中的研究进展,尽管大多数研究仍处于临床前阶段,但预计部分将顺利进入临床试验,并最终应用于临床实践。文章旨在为未来的研究和临床应用提供参考,以期改善治疗效果并提高患者的生活质量。

利益冲突声明:

本文作者声明不存在任何与本稿件相关的利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors of this article declare that there is no conflict of interests related to this manuscript.

作者贡献声明:

所有作者都为研究概念和设计作出了贡献。材料准备、数据分析由徐静逸完成。初稿由徐静逸撰写,胡仔仲对稿件的内容进行了评价。

Author's Contributions:

All authors contributed to the study conception and design. The material preparation and data analysis were performed by XU Jingyi. The first draft of the manuscript was written by XU Jingyi, and HU Zizhong commented on previous versions of the manuscript.

[参考文献]

- [1] LANZETTA P, KOROBELNIK J F, HEIER J S, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10432): 1141-1152
- [2] LIN K T, WANG A, NGUYEN A B, et al. Recent advances in hydrogels: ophthalmic applications in cell delivery, vitreous substitutes, and ocular adhesives [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1203
- [3] LIU Z, LIOW S S, LAI S L, et al. Retinal-detachment repair and vitreous-like-body reformation via a thermogelling polymer endotamponade [J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(8): 598-610
- [4] MONDELO-GARCÍA C, BANDÍN-VILAR E, GARCÍA-QUINTANILLA L, et al. Current situation and challenges in vitreous substitutes [J]. *Macromol Biosci*, 2021, 21(8): e2100066
- [5] HAM Y, MEHTA H, KANG-MIELER J, et al. Novel drug delivery methods and approaches for the treatment of retinal diseases [J]. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2023, 12(4): 402-413
- [6] 吴迪,王萍,雷晨,等. 负载抗菌多肽温敏水凝胶的制备及性能研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(7): 957-964
WU D, WANG P, LEI C, et al. Preparation and properties of antimicrobial peptide-loaded thermosensitive hydrogel [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2022, 42(7): 957-964
- [7] ARAGÓN-NAVAS A, LÓPEZ-CANO J J, JOHNSON M, et al. Smart biodegradable hydrogels: drug-delivery platforms for treatment of chronic ophthalmic diseases affecting the back of the eye [J]. *Int J Pharm*, 2024, 649: 123653
- [8] ALONSO J M, ANDRADE DEL OLMO J, PEREZ GONZALEZ R, et al. Injectable hydrogels: from laboratory to industrialization [J]. *Polymers*, 2021, 13(4): 650
- [9] 赵婵,刘昊,陈洁莹,等. 温度/超声双重响应型相变液滴对水凝胶结构性能的调控 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(7): 948-956
ZHAO C, LIU H, CHEN J Y, et al. Structure and properties regulation of hydrogels by temperature/ultrasound dual-responsive phase-change droplets [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2022, 42(7): 948-956
- [10] RAFAEL D, GUERRERO M, MARICAN A, et al. Delivery systems in ocular retinopathies: the promising future of intravitreal hydrogels as sustained-release scaffolds [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1484
- [11] TORKASHVAND A, IZADIAN A, HAJRASOULIHA A. Advances in ophthalmic therapeutic delivery: a comprehensive overview of present and future directions [J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(6): 967-983
- [12] HAMMER M, HERTH J, MUUSS M, et al. Forward light scattering of first to third generation vitreous body replacement hydrogels after surgical application compared to conventional silicone oils and vitreous body [J]. *Gels*, 2023, 9(10): 837
- [13] HENNINK W E, VAN NOSTRUM C F. Novel crosslinking methods to design hydrogels [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, 54(1): 13-36
- [14] JOGLEKAR M, TREWYN B G. Polymer-based stimuli-responsive nanosystems for biomedical applications [J]. *Biotechnol J*, 2013, 8(8): 931-945
- [15] RADHAKRISHNAN J, KRISHNAN U M, SETHURAMAN S. Hydrogel based injectable scaffolds for cardiac tissue regeneration [J]. *Biotechnol Adv*, 2014, 32(2): 449-461
- [16] XUE K, ZHAO X, ZHANG Z, et al. Sustained delivery of anti-VEGFs from thermogel depots inhibits angiogenesis without the need for multiple injections [J]. *Biomater Sci*,

- 2019, 7(11): 4603-4614
- [17] ALSHAIKH R A, WAEBER C, RYAN K B. Polymer based sustained drug delivery to the ocular posterior segment: barriers and future opportunities for the treatment of neovascular pathologies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 187: 114342
- [18] JIANG X, LIU C, ZHANG Q, et al. Strategic delivery of rapamycin and ranibizumab with intravitreal hydrogel depot disrupts multipathway-driven angiogenesis loop for boosted wAMD therapy [J]. *J Control Release*, 2025, 377: 239-255
- [19] LEE S, PARK J Y, HONG H K, et al. Intravitreal long-term sustained ranibizumab delivery using injectable microgel-embedded hydrogel [J]. *Asian Pharm Sci*, 2024, 19(5): 100947
- [20] GAO H, CHEN M, LIU Y, et al. Injectable anti-inflammatory supramolecular nanofiber hydrogel to promote anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration treatment [J]. *Adv Mater*, 2022, 35(2): e2204994
- [21] KIM S, KANG-MIELER J J, LIU W, et al. Safety and biocompatibility of aflibercept-loaded microsphere thermo-responsive hydrogel drug delivery system in a nonhuman primate model [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(3): 30
- [22] DUAN N, MEI L, HU L, et al. Biomimetic, injectable, and self-healing hydrogels with sustained release of ranibizumab to treat retinal neovascularization [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(5): 6371-6384
- [23] BASUKI J S, QIE F, MULET X, et al. Photo-modulated therapeutic protein release from a hydrogel depot using visible light [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 56(4): 966-971
- [24] LEE S, HONG H K, SONG J S, et al. Intravitreal injectable hydrogel rods with long-acting bevacizumab delivery to the retina [J]. *Acta Biomater*, 2023, 171: 273-288
- [25] LIANG Y, KONG L, ZHANG Y, et al. Transfer RNA derived fragment, tRF - Glu - CTC, aggravates the development of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Theranostics*, 2024, 14(4): 1500-1516
- [26] MAXWELL C J, SOLTISZ A M, RICH W W, et al. Tunable alginate hydrogels as injectable drug delivery vehicles for optic neuropathy [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2022, 110(10): 1621-1635
- [27] KANTER J E, HSU C C, BORNFELDT K E. Monocytes and macrophages as protagonists in vascular complications of diabetes [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 10
- [28] YAN D, WANG Y, OUYANG W, et al. Revamping anti-cGAS-STING therapy *via* an injectable thermo-responsive supramolecular hydrogel for pathological retinal angiogenesis [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(5): 100969
- [29] ZHOU Y, ZHAO C, SHI Z, et al. A glucose-responsive hydrogel inhibits primary and secondary BRB injury for retinal microenvironment remodeling in diabetic retinopathy [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(32): e2402368
- [30] LIU Y C, LIN Y K, LIN Y T, et al. Injectable, antioxidative, and tissue-adhesive nanocomposite hydrogel as a potential treatment for inner retina injuries [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(11): e2308635
- [31] KIM H, ROH H, KIM S H, et al. Effective protection of photoreceptors using an inflammation-responsive hydrogel to attenuate outer retinal degeneration [J]. *NPJ Regen Med*, 2023, 8(1): 68
- [32] ZHANG Y, SHI D, WANG W, et al. Injectable hydrogels embedded with chitosan nanoparticles coated with hyaluronic acid for sequential release of dual drugs [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 256(Pt 2): 128527
- [33] CHEN M, LIANG X, CHEN X, et al. Injectable Gel-PEG hydrogels as promising delivery system for intravitreal PACAP release: novel therapeutics for unilateral common carotid artery occlusion induced retinal ischemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117427
- [34] NAKATANI M, SHINOHARA Y, TAKII M, et al. Periocular injection of in situ hydrogels containing Leu - Ile, an inducer for neurotrophic factors, promotes retinal ganglion cell survival after optic nerve injury [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(6): 873-879
- [35] WANG L, ZHANG S, HAN Y, et al. An effective pharmacological hydrogel induces optic nerve repair and improves visual function [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 67(3): 529-542
- [36] PANDALA N, HAN I, RENZE L, et al. Development of self-healing hydrogels to support choroidal endothelial cell transplantation for the treatment of early age related macular degeneration [J]. *Acta Biomater*, 2024, 194: 98-108
- [37] MITROUSIS N, HACIBEKIROGLU S, HO M T, et al. Hydrogel-mediated co-transplantation of retinal pigmented epithelium and photoreceptors restores vision in an animal model of advanced retinal degeneration [J]. *Biomaterials*, 2020, 257: 120233
- [38] LADERO M, RECHE-SAINZ J A, GALLARDO M E. Hereditary optic neuropathies: a systematic review on the interplay between biomaterials and induced pluripotent stem cells [J]. *Bioengineering(Basel)*, 2024, 11(1): 52
- [39] HUNT N C, HALLAM D, KARIMI A, et al. 3D culture of human pluripotent stem cells in RGD-alginate hydrogel improves retinal tissue development [J]. *Acta Biomater*, 2017, 49: 329-343
- [40] ROOZAFZON R, LASHAY A, VASEI M, et al. Dental

- pulp stem cells differentiation into retinal ganglion-like cells in a three dimensional network [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(2): 154–160
- [41] YU Z, MA S, WU M, et al. Self-assembling hydrogel loaded with 5-FU PLGA microspheres as a novel vitreous substitute for proliferative vitreoretinopathy[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(12): 2435–2446
- [42] FENG S, CHEN H, LIU Y, et al. A novel vitreous substitute of using a foldable capsular vitreous body injected with polyvinylalcohol hydrogel[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1838
- [43] WANG S, CHI J, JIANG Z, et al. A self-healing and injectable hydrogel based on water-soluble chitosan and hyaluronic acid for vitreous substitute [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117519
- [44] BAKER A E G, CUI H, BALLIOS B G, et al. Stable oxime-crosslinked hyaluronan-based hydrogel as a biomimetic vitreous substitute[J]. *Biomaterials*, 2021, 271: 120750
- [45] CHOI G, AN S H, CHOI J W, et al. Injectable alginate-based in situ self-healable transparent hydrogel as a vitreous substitute with a tamponading function[J]. *Biomaterials*, 2024, 305122459
- [46] CAI Y, XIANG Y, DONG H, et al. Injectable self-assembling peptide hydrogel as a promising vitreous substitute [J]. *J Control Release*, 2024, 376: 402–412
- [47] QU S, TANG Y, NING Z, et al. Desired properties of polymeric hydrogel vitreous substitute[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 172: 116154
- [48] TRAM N K, JIANG P, TORRES-FLORES T C, et al. A hydrogel vitreous substitute that releases antioxidant [J]. *Macromol Biosci*, 2019, 20(2): e1900305
- [49] ALLYN M M, RYAN A K, RIVERA G, et al. *In vivo* assessment of an antioxidant hydrogel vitreous substitute[J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2024, 113(1): e37813
- [50] REN X J, BU S C, WU D, et al. Patching retinal breaks with healaflo in 27-gauge vitrectomy for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment [J]. *Retina (Philadelphia, Pa)*, 2020, 40(10): 1900–1908
- [51] ZHENG C, XI H, WEN D, et al. Biocompatibility and efficacy of a linearly cross-linked sodium hyaluronic acid hydrogel as a retinal patch in rhegmatogenous retinal detachment repairment[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 914675
- [52] HOSHI S, OKAMOTO F, ARAI M, et al. Patching retinal breaks with polyethylene glycol-based synthetic hydrogel sealant for retinal detachment in rabbits [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 177: 117–121

[收稿日期] 2024-07-23

(本文编辑:唐震)