眼科微针药物递送的研究进展Δ

刘　涵[1*]，张蓝月[1]，沈　强[1]，彭小静[1,2#]（1.重庆大学附属江津医院眼科，重庆　402260；2.重庆大学附属江津医院肾脏与风湿免疫科，重庆　402260）

中图分类号　R988.1；R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）03-0367-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.03.19

摘　要　由于眼部存在生理屏障（包括外眼屏障和内眼屏障），使得常规眼科用药（滴眼液、眼膏、凝胶等）的生物利用度低，且到达眼后节困难。玻璃体注射虽然能使药物到达眼后节，但存在感染、损伤以及患者耐受性差等缺点。眼用微针突破了眼内外屏障，使药物能够精准到达治疗部位并能持续释放，很大程度地避免了眼内感染和损伤，提高了药物的生物利用度，作为眼部药物输送工具存在着明显的优势。眼用微针按使用方法可分为空心微针、可溶性微针和涂层微针。3种微针各具优势，在治疗细菌性和真菌性角膜炎、青光眼、渗出性老年性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、非感染性葡萄膜炎、角膜新生血管甚至脉络膜黑色素瘤等疾病方面都有令人满意的表现。

关键词　微针；药物递送；眼科用药；细菌性角膜炎；真菌性角膜炎；青光眼；渗出性老年性黄斑变性；糖尿病性黄斑水肿；非感染性葡萄膜炎

Research progress on drug delivery by ophthalmic microneedle

LIU Han[1], ZHANG Lanyue[1], SHEN Qiang[1], PENG Xiaojing[1,2]（1. Dept. of Ophthalmology, Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing 402260, China; 2. Dept. of Nephrology and Rheumatology, Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing 402260, China）

ABSTRACT　The presence of physiological barriers in the eye (both external and internal) makes conventional ophthalmic medications (eye drops, ointments, gels, etc.) less bioavailable and difficult to reach the posterior segment of the eye. Although intravitreal injection can deliver drugs to the posterior segment of the eye, it has disadvantages such as infection, injury, and poor tolerance. Ophthalmic microneedle breaks through the intra- and extra-ocular barriers, enabling the drug to reach the target site accurately and to be released continuously greatly avoiding intraocular infections and injuries, and improving the bioavailability of the drug, which has obvious advantages as an ophthalmic drug delivery tool. Ophthalmic microneedle can be classified into hollow microneedle, dissolving microneedle, and coated microneedle according to the usage methods. Each type of microneedle has its own advantages and has shown satisfactory performance in the treatment of diseases such as bacterial and fungal keratitis, glaucoma, exudative age-related macular degeneration, diabetic macular edema, non-infectious uveitis, corneal neovascularization, and even choroidal melanoma.

KEYWORDS　microneedle; drug delivery; ophthalmic medication; bacterial keratitis; fungal keratitis; glaucoma; exudative age-related macular degeneration; diabetic macular edema; non-infectious uveitis

眼部分为眼前节和眼后节，前者包括角膜、虹膜、睫状体、晶状体等部位，后者包括玻璃体、视网膜、脉络膜等部位。治疗眼前节疾病的常用方式包括局部滴眼液、眼膏或凝胶，但这些局部使用药物可能存在结膜囊流失、角膜/结膜穿透性差的缺点，生物利用度较低，且可因鼻泪管引流致全身吸收而导致并发症；此外，因血-眼屏障的存在，其他需全身给药的药物也很难到达房水、玻璃体、视网膜等眼内组织[1]。治疗眼后节疾病的常用方式为玻璃体注射，但这种方式是有创的，若患者反复给药则耐受性较差，且玻璃体注射常用的抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）药物的分子量大、半衰期短、渗透性差，限制了玻璃体内药动学的可预测性和可重复性。可见，以眼科局部给药或玻璃体注射给药的治疗方式尚无法满足眼科临床治疗的需要。近年来，眼部微针给药因可以穿透眼部屏障将药物输送到眼睛局部，且并发症少，患者普遍耐受，因而受到了临床的青睐。基于此，本文综述了眼科微针类型和微针应用的研究进展，旨在为眼科疾病的临床治疗提供参考。

Δ **基金项目**　重庆市自然科学基金面上项目（No.CSTB2023NSCQ-MSX1061，No.CSTB2023NSCQ-MSX0639）；重庆市公共卫生重点专科（学科）建设项目（No.渝卫办发〔2023〕81号）；重庆市江津区指导性科技计划项目（No.Y2023016）

＊ **第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：白内障、眼视光疾病。E-mail：yklh2012@126.com

通信作者　主管护师。研究方向：眼科护理。E-mail：jjqzxyypxj@163.com

1 眼部生理屏障及对传统眼科用药的影响

眼部的生理屏障包括外眼屏障和内眼屏障。外眼屏障由泪膜、角膜、结膜、巩膜构成。其中泪膜屏障包含3层：外部脂质层——防止水分蒸发；中间水液层——保持角膜、结膜湿润；底部黏蛋白层——形成亲水屏障，起保护作用。但泪膜屏障可阻碍药物被角膜和巩膜吸收。同时，一些有刺激性的滴眼液、赋形剂可能刺激泪液分泌，使得泪液迅速通过鼻泪管排出，导致超过85%的药物在到达角膜表面之前流失[2]。由于泪液快速流失，滞留的药物可能还会被进一步稀释，从而降低浓度梯度和扩散速率，导致滴眼液在房水中的生物利用度仅为0.1%～5%[3]。结膜覆盖在巩膜表面，可作为屏障阻止滴眼液或眼膏到达巩膜；结膜中有毛细血管和淋巴管，部分滴眼液可能经此路径进入体循环，从而导致药物的生物利用度降低，同时还可能引起全身不良反应[4]。角膜是眼睛最外层的透明无血管层，具有重要的屈光和屏障功能，但角膜上皮层由富含脂质的细胞层组成，是亲水性和大分子药物的主要渗透屏障[5]；角膜基质层由胶原蛋白组成，虽可促进亲水性药物的渗透和扩散，但限制了亲脂性药物的渗透；角膜内皮层虽是疏水性的，但渗透性高于上皮层[6]。角膜这种疏水-亲水-疏水的生理结构，使得只有兼具水溶性和脂溶性的药物才能顺利通过，极大地限制了滴眼液、眼膏或凝胶等眼科局部使用药物通过角膜输送至眼前房[7]。巩膜是眼球壁的重要组成部分，药物通过巩膜的渗透性受分子量、大小、电荷和亲脂性等因素的影响；巩膜基质层在正常情况下带负电荷，有助于带负电荷的溶质通过[8]。

内眼屏障主要是血-眼屏障，由血-房水屏障和血-视网膜屏障构成。内眼屏障具有高度选择性，能控制离子、蛋白质和水进出眼内，极大地限制了血液中大分子药物向眼内的渗透，使眼部组织中的药物浓度较血液中更低[9]。生理情况下，巩膜和脉络膜之间存在一个潜在的空间——脉络膜上腔（suprachoroidal space，SCS），其是眼后节给药潜在的有效部位，但是空间狭小，导致临床常规针头可能无法刺穿巩膜或刺入过深造成脉络膜或视网膜损伤，无法将药物精准地注射到SCS中。

2 眼科常用微针类型

2.1 微针概述

微针是一种微创药物输送装置，针头尺寸通常为50～2 000 μm，可以穿透生物屏障将药物直接输送到目标组织，从而提高局部药物浓度、提升治疗效果并最大限度地减少药物副作用。通过微针平台进行局部药物输送可在眼睛的特定区域或组织中实现较高的生物利用度，增强药物穿过眼部屏障的能力，从而改善治疗效果；同时，微针具有微创性，比玻璃体注射更容易被患者接受[10－11]。相比玻璃体注射给药，微针具有以下优势：（1）创伤性小，可减少疼痛和感染的风险；（2）无需使用一次性注射器，可减少医疗垃圾的产生；（3）部分可自主使用，使得患者的耐受性较好[12]。

微针根据材质、针头形状和使用方法可分为不同类型，按材质可分为硅基、陶瓷基、聚合物、复合材料微针，按针头形状可分为金字塔形、锥形、箭形、圆柱形、子弹形、八角芯形、方尖碑形微针，按使用方法可分为空心微针（hollow microneedle，HMN）、可溶性微针（dissolving microneedle，DMN）和涂层微针（coated microneedle，CMN）。微针的出现为眼科治疗提供了新的给药途径，可能成为今后眼科部分疾病或部分药物的主流给药方式。下文主要综述了HMN、DMN、CMN在眼科用药中的研究进展。

2.2 HMN

HMN与传统的注射针头类似，通过针中间的空心通道将药物注射到眼内，但HMN的直径明显小于传统注射针头，长度也明显短于传统注射针头[13]。故采用HMN注射可以绕过眼部屏障，提高药物的生物利用度，确保药物在所需部位有更高的浓度，同时最大限度地减少副作用，并可以减少激素类药物对晶体、睫状体和前房角的影响。同时，HMN对眼压有较好的稳定作用——Allmendinger等[14]用HMN以较小的注射速度和推力往猪眼中推注溶液，发现即使累计注射体积高达100 μL，猪的眼压也没有显著增加。常规玻璃体内注射给药由于注射针头孔径较大，部分患者的巩膜穿刺口可能无法完全闭合甚至形成通道，导致存在感染的风险，而HMN超细的穿刺孔径则可降低这种并发症风险[15]。另外，HMN针头的特定长度还可做到精准注射——Kim等[16]使用长度为750 μm的HMN在兔角膜缘后3 mm进针并注射药物，通过高精度数码相机显示，HMN能精准地将药物注射到兔的SCS中。

HMN极短的长度避免了注射过程中刺到视网膜的风险，超细孔径使患者在治疗中也有更舒适的体验。但是由于HMN的尺寸较小，存在堵塞、断裂的风险，同时其制造工艺较为复杂且成本较高，故其也存在一定的使用限制。HMN的孔径、注射角度和适配器设计是影响药物成功注射到眼组织同时最大限度减少并发症的关键因素，注射过程中操作者施加的外力也是确保最小组织损伤的重要标准，因此，今后对HMN的研究热点可能集中于此；同时，HMN给药可能因具备更细、更微创、感染风险更小的优点，成为临床常规玻璃体注射的替代给药途径。

2.3 DMN

DMN将药物嵌入到以纳米颗粒封装的可降解的微针材料中，插入眼部后，这些可降解的微针材料与眼内液体接触就会溶解并在眼内并释放药物[17]。目前，DMN已用于肿瘤和皮肤病治疗、疫苗接种、胰岛素注射、生物标志物检测等各个领域[18]。DMN的设计多为阵列型，使

用简单，只需要用手指轻按眼表即可完成；给药后，针头即溶解在眼内组织中，只需将底座从眼表移除即可。这种操作类似佩戴角膜接触镜，其最大的好处是一次性注射药物，不用缩回针头，可保持眼球系统闭合。Roy等[19]设计出了一种基于角膜接触镜的DMN，用于输送小分子药物（如毛果芸香碱），其针头由可溶解并具有生物相容性的材料制成，无需从目标组织中取出，因此没有针头断裂留在眼内的风险，也没有损伤性医疗废物，同时针头的形状设计、生产和使用也相对灵活[20]。Fitaihi等[21]发明了一种高精度3D打印的DMN，经过不同针尖长度和斜刺角度的测试，发现25 μm的针头长度和67.5°的斜刺角度是最佳条件；在猪眼球实验中，该DMN可插入角膜0.772 mm、巩膜0.865 mm。

DMN可以很快地将药物递送至眼内，且针头属于可溶性材料，对眼部损伤小，对于眼前节给药有着独特的优势。但其仍然存在一些局限性，比如可溶性的针头在眼表泪液湿度下会迅速丧失机械强度；可溶性针头与水溶性聚合物存在生物相容性问题；每个人的角膜曲率不同，微针贴片最外侧区域的针头可能无法有效插入，导致给药剂量与药物分布可能会有误差，等等。因此，今后的研究可集中于DMN的针头形状、可溶性设计等方面。

2.4 CMN

CMN的工作原理是将治疗药物预先涂在针尖，刺入目标眼组织后，药物可释放在作用部位或迅速在眼内溶解，从而提高局部药物浓度。与DMN的区别是，CMN的针头是不锈钢、硅、金属等，不具有生物降解性。与未涂层微针瞬间释放全部药物相比，CMN能够逐渐释放药物，延长释药时间[22]。与传统滴眼液、眼膏或凝胶相比，CMN可避开眼部屏障将药物输送至眼内并可停留在某个部位，形成眼内持续释放药物的“库房”，大大提升了药物的生物利用度。Jakka等[23]将带有伏立康唑的CMN刺入猪眼，发现1 h后针头仍完好无损，6 h内猪眼玻璃体中的药物浓度仍在逐渐增加，表明CMN能够在眼内持续释放药物。

CMN的针头不用留在眼内待降解，可以延缓药物有效成分的释放，能预测释放速率或药物浓度，较DMN有一定的优势。但CMN也存在特定的缺陷，如：只能将药物装载到针头表面，限制了装载药物的总剂量；涂层分布不均或材料选择不当可能会导致药物释放速率不稳定；插入后再将实心针头拔出，操作可重复性较差。因此，在今后的研究中应着重解决上述几个缺陷特别是CMN药物在眼内的释放等问题。

3 微针给药在眼科疾病中的应用

3.1 感染性角膜炎

角膜特有的生理屏障，使得局部外用药物很难穿透其中，而微针递送显示出良好的穿透效果。一项有关细菌性角膜炎的体外实验中，Bhatnagar等[24]将贝西沙星装载在总面积为1 cm^2的DMN内，发现其穿透角膜深度可达200 μm，并在5 min内就完全溶解在角膜中，且在角膜组织中检测到的贝西沙星浓度高于使用贝西沙星滴眼液后的浓度；同时，DMN还可以缓慢释放药物，延长药物作用时间，显著降低局部用药频率。Cui等[25]将噬菌体装置在微针中并注射到被大肠杆菌感染的小鼠眼角膜中，发现菌落数量在24 h内急剧下降，且在48 h内持续保持低水平状态。Fang等[26]将一种有抗菌作用的石墨烯基材料封装在微针中并注射到被金黄色葡萄球菌诱导的细菌性角膜炎感染的兔眼角膜中，结果显示，该微针制剂可以明显降低细菌存活率，且抑菌活性与石墨烯基材料的浓度成正比。Jiang等[27]将带有银离子的纳米材料和西罗莫司一起封装在微针中并用于细菌性角膜炎大鼠模型，结果表现出令人满意的抗菌活性、优越的抗血管生成和抗炎效果。上述内容均表明眼用微针在临床上治疗细菌性角膜炎有很大潜力。

真菌性角膜炎是一种由致病真菌引起的、致盲率较高的感染性角膜病。Mahfufah等[28]将氟康唑溶入DMN用于干预猪眼真菌性角膜炎，结果显示，与氟康唑滴眼液及眼膏相比，经氟康唑微针干预的真菌菌落数最少。Shi等[29]发明了一种载有氟康唑的贴剂型DMN，该DMN可穿透角膜上皮而不会产生刺激性，并可使药物在结膜囊中的停留时间延长2.5 h；与传统眼药水给药或角膜基质内注射给药相比，该DMN具有更高的药物生物利用度，可用于改善兔的真菌性角膜炎。两性霉素B是治疗眼部真菌感染的有效药物，但其脂溶性和水溶性都较差，难以穿透角膜进入眼内达到治疗浓度。Albadr等[30]将两性霉素B装入具有生物相容性的载体材质中，通过DMN成功地将两性霉素B注射到猪眼角膜内，并能持续地释放药物。

针对感染性角膜炎的治疗，目前需要克服的主要问题在于如何使药物穿透角膜屏障到达治疗部位，而眼用微针很好地解决了这一难题，并将其他抗菌材料融合在一起，增强了治疗效果；同时，眼用微针可以在角膜或前房中持续释放药物，在有治疗效果的同时兼顾了给药的持久性，从而降低了给药频率，增强了患者的依从性。但目前针对感染性角膜炎的眼用微针研究正处在动物实验阶段，尚需要进一步开展临床试验来验证其疗效。

3.2 青光眼

青光眼的药物治疗主要是通过各种渠道控制眼压以延缓疾病进展，目前的治疗方式为每天多次、通过正确使用方式将滴眼液滴入结膜囊，这大大降低了患者的依从性，且不良反应较多——有研究发现，8%～53%的患者在眼部或全身使用抗青光眼药物后发生了不良反应[17]。在一项针对青光眼的研究中，Yadav等[31]采用毛果芸香碱覆盖的CMN刺入猪眼巩膜，能使药物迅速溶解

到猪眼内，且与传统滴眼液相比，该微针能够向眼内传输更多的药物。Yamagishi-Kimura等[32]将HMN与压力传感器连接，插入麻醉后的小鼠眼前房，用恒压灌注法对小鼠眼压、房水动力学进行了研究，并将数据发送到了数据采集和分析系统。可见，微针不仅可以在青光眼药物递送方面起重要作用，还可在动物实验中充当眼压和房水动力检测的工具。

目前抗青光眼药物的研究热点是延长药物与眼表的接触时间以及减缓其消除，而微针可以将抗青光眼药物靶向输送到眼部，提高药物利用效率和患者依从性，是理想的抗青光眼药物输送平台。但是目前该作用还没有经过确切的临床试验来验证，尚需要进一步研究。

3.3 渗出性老年性黄斑变性

渗出性老年性黄斑变性是一种重要的致盲性眼病，其一线治疗方案为抗VEGF治疗，目前主要是通过玻璃体注射。而微针的出现使给药方式有了更好的选择，其能更加安全、有效、持久地将抗VEGF药物输送至黄斑视网膜。RGX-314是一种以病毒作为载体的抗VEGF蛋白，在VEGF诱发的大鼠视网膜血管渗漏模型中，其可通过微针注射至SCS，结果安全、有效[33]。另有研究者通过微针将RGX-314递送至渗出性老年性黄斑变性患者的视网膜下，为该类患者提供了一种持续抗VEGF的新方法，该方法可在单次给药后控制视网膜渗出、维持视力并减轻治疗负担，患者耐受性良好[34]。在渗出性老年性黄斑变性的干预研究中，Jung等[35]将贝伐珠单抗和透明质酸组合后封装在DMN中，然后注射到兔眼SCS，可检测到贝伐珠单抗被缓慢释放，时间超过6个月，说明DMN能在SCS中缓慢释放药物，从而减少反复注射药物的次数。阿昔替尼是一种具有广泛抗VEGF特性的酪氨酸激酶抑制剂。与玻璃体注射相比，通过微针将阿昔替尼注射至兔眼SCS，可使兔眼视网膜色素上皮、脉络膜巩膜和视网膜中的药物浓度均显著提高，而其玻璃体、房水和血浆中的暴露量均降低[36]。

目前将微针应用于渗出性老年性黄斑变性的研究已从动物实验阶段逐渐发展到临床试验阶段，今后势必会出现更多更加安全、有效、持久的抗VEGF药物眼用微针的设计和应用，从而减少该类患者进入手术室的次数，降低经济和时间成本。

3.4 糖尿病性黄斑水肿

糖尿病性黄斑水肿是一种威胁视力的重要疾病，目前除了控制血糖、血压、血脂与行为干涉外，眼科治疗主要是采用玻璃体注射抗VEGF药物和激素。但由于病情的特殊性，该类患者往往需要反复注射，且糖尿病患者注射后发生感染性眼内炎的风险较正常人群更高，因而患者治疗的依从性较低。微针的使用能够减轻上述问题。Barakat等[37]使用HMN将曲安奈德注射至糖尿病性黄斑水肿患者的SCS中，并联合阿柏西普玻璃体注射，这种联合疗法与单纯使用阿柏西普相比，可使患者黄斑水肿程度和视力均得到更好的改善，且耐受性更好。在针对抗VEGF药物治疗欠佳的糖尿病性黄斑水肿患者的研究中，Nawar[38]将曲安奈德通过HMN注入患者的SCS，随访12个月后，发现患者的黄斑中心凹厚度显著下降、视力显著提升，且高眼压并发症的发生率较曲安奈德玻璃体注射组患者更低。

随着生活方式的变化，糖尿病的发病率越来越高，糖尿病性黄斑水肿的发病率也随之升高。眼用微针的出现使得该类患者的给药方式可能发生变化，能够减少注射次数、降低感染风险，且治疗效果较好。

3.5 非感染性葡萄膜炎

葡萄膜炎是一种复杂的眼部疾病，主要影响眼睛的葡萄膜组织，包括虹膜、睫状体和脉络膜等。该疾病主要分为感染性葡萄膜炎和非感染性葡萄膜炎，后者通常由自身免疫性疾病、创伤、药物反应等原因引起，目前有效的治疗方式主要是局部采用激素或免疫抑制剂治疗。Muya等[39]用HMN将曲安奈德输送至兔眼SCS，发现与玻璃体注射相比，前者抗炎效果更好且更持久，兔眼晶状体、虹膜睫状体和玻璃体的激素暴露量分别降低了460、34、22倍，且房水中暴露量可忽略不计，血浆中未检测到药物含量。一项3期临床试验中，观察组患者使用HMN注射曲安奈德至SCS，对照组患者仅口服激素，随访24周后，观察组患者的黄斑视网膜厚度明显下降、视力明显提升，需要补充的治疗数是对照组的1/3，且未见明显的高眼压发生[40]。Fitaihi等[41]先将地塞米松装入聚乳酸-乙醇酸微球中，再将微球装入DMN中，发现该微针在干预眼底炎症性疾病中具备缓慢释放药物的功能，即使注射4 h后，在猪眼玻璃体中也能检测到19.2%浓度的地塞米松。环孢素A是一种环肽免疫抑制剂，在眼科常用于一些自身免疫性炎症的治疗，但传统的环孢素A制剂（如滴眼液或口服制剂）在猪眼中的渗透性较差，在眼后节的生物利用度有限。Alrbyawi等[42]将环孢素A溶入DMN并注入全猪眼灌注模型，结果显示，DMN在5 min内溶解，且与局部应用眼膏相比，全猪眼灌注模型各眼后节组织中的环孢素A浓度显著增加。

综上，由于血-眼屏障的存在，非感染性葡萄膜炎患者应用激素或环孢素A的眼部生物利用度较低，且存在药物全身不良反应，而微针能够精确地将药物输送至SCS或玻璃体中，在增加治疗效果的同时大大减少了药物副作用。但目前这类微针给药方式大多还在动物实验阶段，尚需更多临床试验来证实治疗效果。

3.6 其他眼部疾病

Than等[43]将抗VEGF药物封装在DMN中并使用在小鼠角膜烧伤模型中，结果显示，小鼠的角膜新生血管面积减少了90%，而使用滴眼液干预者仅减少了44%；随后，该研究者又将抗VEGF药物和双氯芬酸混合后用

DMN传递至小鼠角膜，这种联合用药又比单独用药的角膜新生血管面积更小，且干预后未发现角膜不良反应。Savinainen等[44]将抗肿瘤药物AU-011通过微针注射到兔的SCS来干预脉络膜黑色素瘤，显示出良好的干预效果和很少的副作用。

4 总结与展望

眼部特有的生理屏障导致常规眼科用药在眼球表面被快速清除，使得药物生物利用度低，且到达眼后节困难。玻璃体注射虽然能使药物到达眼后节，但存在感染、损伤等相关操作并发症，患者耐受性差。眼用微针突破了眼内外屏障，使药物能够精准到达治疗部位且能持续释放，延长了治疗时间，减少了全身副作用，很大程度地避免了眼内感染和损伤，提高了药物的生物利用度。其作为眼部药物输送工具存在着明显的优势，目前已在动物实验（部分疾病已有临床试验）中取得满意的效果。但目前眼用微针仍存在一些挑战和缺点。今后的研究方向应集中于微针的设计、材料、使用方法等方面，并逐渐开展应用于人眼的大样本、多中心的临床试验以验证其效果；同时，还应将微针与3D打印、纳米技术和功能化纳米粒子等热门技术相融合，从而开发出经济的、可获得的、操作简易的眼用微针，让药物精准地到达治疗部位并持久释放，使得眼科用药更加方便、安全、持久。

参考文献

[1] TAVAKOLI S, PEYNSHAERT K, LAJUNEN T, et al. Ocular barriers to retinal delivery of intravitreal liposomes: impact of vitreoretinal interface[J]. J Control Release, 2020, 328: 952-961.

[2] GORANTLA S, RAPALLI V K, WAGHULE T, et al. Nanocarriers for ocular drug delivery: current status and translational opportunity[J]. RSC Adv, 2020, 10(46): 27835-27855.

[3] SUBRIZI A, DEL AMO E M, KORZHIKOV-VLAKH V, et al. Design principles of ocular drug delivery systems: importance of drug payload, release rate, and material properties[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(8): 1446-1457.

[4] WU Y M, LIU Y Y, LI X Y, et al. Research progress of in situ gelling ophthalmic drug delivery system[J]. Asian J Pharm Sci, 2019, 14(1): 1-15.

[5] MOFIDFAR M, ABDI B, AHADIAN S, et al. Drug delivery to the anterior segment of the eye: a review of current and future treatment strategies[J]. Int J Pharm, 2021, 607: 120924.

[6] KAUL S, NAGAICH U, VERMA N. Investigating nanostructured liquid crystalline particles as prospective ocular delivery vehicle for tobramycin sulfate: *ex vivo* and *in vivo* studies[J]. J Adv Pharm Technol Res, 2021, 12(4): 356-361.

[7] LIU L C, CHEN Y H, LU D W. Overview of recent advances in nano-based ocular drug delivery[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 1535.

[8] VARELA-FERNÁNDEZ R, DÍAZ-TOMÉ V, LUACES-RODRÍGUEZ A, et al. Drug delivery to the posterior segment of the eye: biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(3): 269.

[9] BORA K, KUSHWAH N, MAURYA M, et al. Assessment of inner blood-retinal barrier: animal models and methods[J]. Cells, 2023, 12(20): 244.

[10] GLOVER K, MISHRA D, GADE S, et al. Microneedles for advanced ocular drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 201: 11508.

[11] PARIS J L, VORA L K, TORRES M J, et al. Microneedle array patches for allergen-specific immunotherapy[J]. Drug Discov Today, 2023, 28(5): 103556.

[12] 吕晓燕，陈道远，苏林豫，等. 眼用微针药物递送系统研究进展[J]. 中国新药杂志，2020，29(24)：2794-2800.
LYU X Y, CHEN D Y, SU L Y, et al. Research progress in ophthalmic microneedles drug delivery system[J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(24): 2794-2800.

[13] ABD-EL-AZIM H, TEKKO I A, ALI A, et al. Hollow microneedle assisted intradermal delivery of hypericin lipid nanocapsules with light-enabled photodynamic therapy against skin cancer[J]. J Control Release, 2022, 348: 849-869.

[14] ALLMENDINGER A, BUTT Y L, MUELLER C. Intraocular pressure and injection forces during intravitreal injection into enucleated porcine eyes[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2021, 166: 87-93.

[15] GADE S, GLOVER K, MISHRA D, et al. Hollow microneedles for ocular drug delivery[J]. J Control Release, 2024, 371: 43-66.

[16] KIM Y C, OH K H, EDELHAUSER H F, et al. Formulation to target delivery to the ciliary body and choroid via the suprachoroidal space of the eye using microneedles[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 95(Pt B): 398-406.

[17] WU Y, VORA L K, DONNELLY R F, et al. Rapidly dissolving bilayer microneedles enabling minimally invasive and efficient protein delivery to the posterior segment of the eye[J]. Drug Deliv Transl Res, 2023, 13(8): 2142-2158.

[18] YU X Q, ZHAO J, FAN D D. The progress in the application of dissolving microneedles in biomedicine[J]. Polymers (Basel), 2023, 15(20): 4059.

[19] ROY G, GALIGAMA R D, THORAT V S, et al. Microneedle ocular patch: fabrication, characterization, and *ex-vivo* evaluation using pilocarpine as model drug[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2020, 46(7): 1114-1122.

[20] SARTAWI Z, BLACKSHIELDS C, FAISAL W. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic

potential[J]. J Control Release，2022，348：186-205.
[21] FITAIHI R，ABUKHAMEES S，CHUNG S H，et al. Optimization of stereolithography 3D printing of microneedle micro-molds for ocular drug delivery[J]. Int J Pharm，2024，658：124195.
[22] MATADH A V，JAKKA D，PRAGATHI S G，et al. Polymer-coated polymeric microneedles for intravitreal delivery of dexamethasone[J]. Exp Eye Res，2023，231：109467.
[23] JAKKA D，MATADH A V，SHANKAR V K，et al. Polymer-coated polymeric（PCP）microneedles for controlled delivery of drugs：dermal and intravitreal[J]. J Pharm Sci，2022，111(10)：2867-2878.
[24] BHATNAGAR S，SAJU A，CHEERLA K D，et al. Corneal delivery of besifloxacin using rapidly dissolving polymeric microneedles[J]. Drug Deliv Transl Res，2018，8(3)：473-483.
[25] CUI M Y，ZHENG M J，WIRAJA C，et al. Ocular delivery of predatory bacteria with cryo-microneedles against eye infection[J]. Adv Sci（Weinh），2021，8(21)：e2102327.
[26] FANG Y R，ZHUO L，YUAN H，et al. Construction of graphene quantum dot-based dissolving microneedle patches for the treatment of bacterial keratitis[J]. Int J Pharm，2023，639：122945.
[27] JIANG X，JIN Y L，ZENG Y N，et al. Self-implantable core-shell microneedle patch for long-acting treatment of keratitis via programmed drug release[J]. Small，2024，20(29)：e2310461.
[28] MAHFUFAH U，SYA'BAN MAHFUD M A，SAPUTRA M D，et al. Incorporation of inclusion complexes in the dissolvable microneedle ocular patch system for the efficiency of fluconazole in the therapy of fungal keratitis[J]. ACS Appl Mater Interfaces，2024，16(20)：25637-25651.
[29] SHI H，ZHOU J H，WANG Y，et al. A rapid corneal healing microneedle for efficient ocular drug delivery[J]. Small，2022，18(4)：e2104657.
[30] ALBADR A A，TEKKO I A，VORA L K，et al. Rapidly dissolving microneedle patch of amphotericin B for intracorneal fungal infections[J]. Drug Deliv Transl Res，2022，12(4)：931-94.
[31] YADAV K S，RAJPUROHIT R，SHARMA S. Glaucoma：current treatment and impact of advanced drug delivery systems[J]. Life Sci，2019，221：362-376.
[32] YAMAGISHI-KIMURA R，HONJO M，AIHARA M. Effect of a fixed combination of ripasudil and brimonidine on aqueous humor dynamics in mice[J]. Sci Rep，2024，14(1)：7861.
[33] DING K，SHEN J K，HAFIZ Z，et al. AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression[J]. J Clin Invest，2019，129(11)：4901-4911.
[34] CAMPOCHIARO P A，AVERY R，BROWN D M，et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314：a phase 1/2a dose-escalation study[J]. Lancet，2024，403(10436)：1563-1573.
[35] JUNG J H，KIM S S，CHUNG H，et al. Six-month sustained delivery of anti-VEGF from in situ forming hydrogel in the suprachoroidal space[J]. J Control Release，2022，352：472-484.
[36] KANSARA V S，MUYA L W，CIULLA T A. Evaluation of long-lasting potential of suprachoroidal axitinib suspension via ocular and systemic disposition in rabbits[J]. Transl Vis Sci Technol，2021，10(7)：19.
[37] BARAKAT M R，WYKOFF C C，GONZALEZ V，et al. Suprachoroidal CLS-TA plus intravitreal aflibercept for diabetic macular edema：a randomized，double-masked，parallel-design，controlled study[J]. Ophthalmol Retina，2021，5(1)：60-70.
[38] NAWAR A E. Effectiveness of suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide in resistant diabetic macular edema using a modified microneedle[J]. Clin Ophthalmol，2022，16：3821-3831.
[39] MUYA L，KANSARA V，CAVET M E，et al. Suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide suspension：ocular pharmacokinetics and distribution in rabbits demonstrate high and durable levels in the chorioretina[J]. J Ocul Pharmacol Ther，2022，38(6)：459-467.
[40] YEH S，KHURANA R N，SHAH M，et al. Efficacy and safety of suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis：phase 3 randomized trial[J]. Ophthalmology，2020，127(7)：948-955.
[41] FITAIHI R，ABUKHAMEES S，ORLU M，et al. Transscleral delivery of dexamethasone-loaded microparticles using a dissolving microneedle array[J]. Pharmaceutics，2023，15(6)：16.
[42] ALRBYAWI H，ANNAJI M，FASINA O，et al. Rapidly dissolving trans-scleral microneedles for intraocular delivery of cyclosporine A[J]. AAPS PharmSciTech，2024，25(2)：28.
[43] THAN A，LIU C H，CHANG H，et al. Self-implantable double-layered micro-drug-reservoirs for efficient and controlled ocular drug delivery[J]. Nat Commun，2018，9(1)：44.
[44] SAVINAINEN A，GROSSNIKLAUS H，KANG S，et al. Ocular distribution and efficacy after suprachoroidal injection of AU-011 for treatment of ocular melanoma[J]. Invest Ophth Vis Sci，2020，61：3615.

（收稿日期：2024-07-18　修回日期：2024-12-25）
（编辑：胡晓霖）