

纳米材料药物传输载体在治疗眼病中的应用

孙园园¹, 郭大东², 李少玉¹, 陈美清¹, 刘 滨¹, 毕宏生²

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81373826); 山东医药卫生科技发展计划(No. 2013WS0251)

作者单位:¹(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;
²(250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学眼科研究所
作者简介: 孙园园, 女, 2015 级在读硕士研究生, 研究方向: 屈光不正、白内障。

通讯作者: 毕宏生, 毕业于山东中医药大学, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 白内障及屈光不正、纳米生物技术在眼科防治中的应用研究. hongshengbi@163.com

收稿日期: 2017-05-19 修回日期: 2017-07-31

Applications of nanomaterial-based drug delivery carriers in treating eye diseases

Yuan-Yuan Sun¹, Da-Dong Guo², Shao-Yu Li¹, Mei-Qing Chen¹, Bin Liu¹, Hong-Sheng Bi²

Foundation items: Natural Science Foundation of China (No. 81373826); Development Project of Science and Technology of Medicine of Shandong Province (No. 2013WS0251)

¹The Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi. Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi@163.com

Received: 2017-05-19 Accepted: 2017-07-31

Abstract

• In view of the anatomical and physiological barrier of the ocular surface and the intraocular structure, the conventional ophthalmic agents cannot efficiently reach the lesion site. Currently, the different types of nanomaterials possess great advantages in delivering drugs due to their characteristics of small size, easy preparation, degradability, strong targeting and less irritation to biological tissue. As drug delivery carriers, nanomaterials have been widely used in ocular drug delivery so as to treat different types of eye diseases. In this paper, the applications of nanomaterials as drug delivery carriers in treating eye diseases are briefly reviewed.

• **KEYWORDS:** nanomaterials; drug delivery carrier; eye diseases

Citation: Sun YY, Guo DD, Li SY, et al. Applications of nanomaterial-based drug delivery carriers in treating eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(9):1671-1673

摘要

由于眼表面和眼内结构的解剖、生理屏障作用,常规眼部制剂一般无法到达特定位置发挥作用。纳米材料由于尺寸小、易制备、可降解、靶向性强以及对生物组织刺激性小等特点,不同类型的纳米材料在运载不同化学特性药物方面优势明显。目前,纳米材料作为药物传输载体在眼部给药方面应用越来越多,并被用于各种类型眼部疾病的治疗,显示出良好的应用前景。本文就纳米材料作为药物传输载体在眼科疾病治疗方面的应用作一综述。

关键词: 纳米材料; 药物传输载体; 眼病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.9.16

引用: 孙园园, 郭大东, 李少玉, 等. 纳米材料药物传输载体在治疗眼病中的应用. *国际眼科杂志* 2017;17(9):1671-1673

0 引言

眼是具有独特解剖学和生理学特点的复杂器官,存在角膜屏障、结膜屏障、血液-房水屏障以及血液-视网膜屏障等特殊生理构造,导致药物的生物利用度通常低于5%^[1]。传统的给药方式如玻璃腔注射可以使视网膜中的药物浓度达到较高水平,但药物在玻璃体内的半衰期短,因此慢性葡萄膜炎需要反复多次注射,患者依从性差^[2];眼部植入剂(如醋酸氟轻松玻璃体植入)可提高局部药物浓度,缓慢释放药物,且引起免疫反应和细胞排斥的概率较低,但手术过程和药物沉淀会导致视网膜剥离、玻璃体出血、眼内炎和白内障等不良反应^[3];局部滴眼可以减少眼内植入药物和玻璃体腔注射引起的副作用,从而提高患者的生活质量和依从性,但是药物在眼表面的高清除率也使得滴眼液在眼后段的生物利用度极低。为解决上述问题,纳米材料作为不同的药物传输载体相继涌现出来。与传统给药方式相比,使用纳米材料传输治疗眼部疾病的药物具有很大的优越性,药物纳米制剂通过靶向输送、延长药物作用时间,提高药物的生物利用率,进而减少给药剂量和药物副作用。近年来,研究人员已经开发了纳米胶束、纳米颗粒、纳米混悬剂、脂质体和树突状分子等不同类型的纳米药物制剂,并在治疗眼科疾病方面表现出良好的应用前景。

1 纳米材料药物传输载体在青光眼治疗中的应用

青光眼是一种复杂的致盲性神经退行性疾病,眼内压升高被认为是青光眼疾病发生发展的重要危险因素之一,滤过性手术治疗是临床常用的治疗方法,青光眼滤过手术失败的主要原因是结膜下纤维化和引流通道收缩导致眼内压升高。树突状大分子是一种高度分枝化、结构对称、并呈辐射形态的纳米载体材料。与纳米混悬剂一样具有体积小、载药量高、生物相容性好等优点。聚酰胺-胺型树枝状高分子(PAMAM)常被用于眼部药物载体。Madaan等^[4]使用PAMAM作为毛果芸香碱和托吡卡胺的

运载体进行眼部给药,发现 PAMAM 对眼部刺激性较低,生物利用度更高,且附着力更强,治疗效果好。将葡萄糖胺加载入 PAMAM 后,该药物在动物模型眼中的免疫调节和抗新生血管能力更强,这为抗青光眼术后滤过道瘢痕化提供了新方案^[5]。脂质体与带正电的脂质或黏膜附着剂结合后,能够提高药物在角膜的滞留时间。与带负电或电中性的脂质体相比,带正电的脂质体能够与角膜表面的负电荷结合,有效地延长药物的滞留时间,因而在运输药物到眼部方面具有更好的效果。Natarajan 等^[6]研制了脂质体制剂作为运载拉坦前列素到眼前段组织的载体,在兔眼结膜下注射拉坦前列素的脂质体制剂可以持续发挥至少 90d 的降眼压作用,其效果比每天 1 次拉坦前列素滴眼液好。

先前研究已经证实纳米粒子大小与细胞毒性或细胞摄取呈反比关系,粒径较小的阳性聚合物纳米颗粒(45nm)表现出较高的细胞摄取率,但与粒径较大的阳性纳米粒子(90nm)相比表现出更高的细胞毒性^[7]。Yu-Wai-Man 等^[8]按照重量比为 1(脂质体):4(肽):1(siRNA)比例制备脂质体-多肽-siRNA 纳米粒子,发现制备的纳米粒子表现出强阳离子(+42 ~ +56mV)特性,大小约为 100nm,多分散指数(PDI)小于 0.35,具有靶向肽的高效沉默效果以及低生物毒性;将非聚乙二醇脂质体-肽 Y siRNA(non-PEGylated liposome-peptide Y-siRNA,LYR)和非聚乙二醇脂质体肽 me27 siRNA(non-PEGylated liposome-peptide ME27-siRNA,LER)纳米粒子体外作用于人成纤维细胞后,发现有 76% 和 72% MRTF-B 基因被沉默。此外,MRTF-B LYR 纳米粒子可有效抑制成纤维细胞对胶原基质的收缩和阻断结膜纤维化的形成。靶向脂质体-多肽-siRNA 纳米粒作为一种高效、安全的非病毒基因传递系统,可用于预防青光眼滤过手术和其他纤维母细胞诱导的眼部瘢痕形成后的结膜纤维化。

2 载药纳米材料在葡萄膜炎中的应用

葡萄膜炎是一种慢性炎症,反复发作会导致眼前节(前葡萄膜炎)、眼后节(后葡萄膜炎和脉络膜炎)、睫状体(中间葡萄膜炎和睫状体炎)或者全层葡萄膜(全葡萄膜炎)的损伤^[9]。眼部的静态屏障即眼部组织的解剖结构,动态屏障为眼内的淋巴循环和血液循环等,使得药物很难到达眼后段^[10]。目前糖皮质激素、非甾体抗炎药和免疫抑制剂可以有效地治疗葡萄膜炎,但这些药物很难到达视网膜从而发挥全面的治疗作用。因此,葡萄膜炎的治疗仍是一种挑战。最近研究发现,纳米胶束通过良好的亲水性和较高的药物包封能力,可以提高药物的溶解度和增加结膜上皮细胞的渗透性^[11]。用聚乙二醇 40 硬脂酸酯(polyoxyl 40 stearate,P40S)和聚山梨醇酯 80(polysorbate 80,P80)修饰的纳米胶束可以有效地溶解 10g/L 地塞米松^[2];Civiale 等^[12]使用 PHEAC(16)(polyhydroxyethyl aspartamide)共聚物和聚乙二醇化 PEHAC(16)制备了载有地塞米松的纳米胶束,将载有地塞米松的纳米胶束应用于兔活体内,对兔的房水进行取样来研究地塞米松的药物浓度-时间曲线。结果发现,地塞米松纳米胶束制剂的量时曲线下面积比对照组地塞米松混悬剂高 40%,因此运载地塞米松的 PEHAC 纳米胶束与地塞米松混悬剂相比具有更高的生物利用度^[13]。另外,地塞米松-环糊精纳米粒子滴眼液已在临床眼部疾

病的治疗中取得显著效果,如非感染性葡萄膜炎、黄斑水肿和玻璃体炎^[14]。因此,在局部给药后混合纳米胶束作为载体有效地将地塞米松运送至眼后节的发病部位^[15]。

3 载药纳米材料在视网膜疾病中的应用

眼睛按其解剖结构可分为眼前段和眼后段两部分,很多引起视力障碍的眼部疾病都发生在眼后段。基于眼后段疾病的治疗,实现高载药量与亲水性药物制剂仍是一个难题。纳米胶束作为最常用的水溶液药物运载系统,具有良好的生物相容性和生物降解性,对组织刺激性小,其黏附能力可使药物局部作用时间延长,并可有效避免多次给药。Li 等^[16]成功地将达沙替尼封装在尺寸大小为 55nm,PDI<0.2 的 PEG-b-PCL 纳米胶束中,检测发现达沙替尼 PEG-b-PCL 纳米胶束通过能量依赖性网络蛋白和小窝介导的细胞内吞作用进入 ARPE-19 细胞,且呈剂量依赖性,差异有统计学意义($P<0.05$,配对样本 *t* 检验)。对照研究发现,空白胶束和达沙替尼的抗增殖作用分别为 10% 和 36%,而达沙替尼 PEG-b-PCL 纳米胶束对细胞增殖的抑制作用达 75%,因此,达沙替尼 PEG-b-PCL 纳米胶束能够有效进入 ARPE-19 细胞,抑制视网膜色素上皮细胞增殖、迁移和黏附,进而达到靶向治疗增生性玻璃体视网膜病变的目的。Suen 等^[17]研究表明,0.4mg/mL PEG-b-PCL 对 ARPE-19 细胞无毒性作用,而较高浓度的该聚合物安全性尚未明确。进一步用台盼蓝细胞排斥试验评估 PEG-b-PCL 纳米胶束对 ARPE-19 细胞的毒性作用,发现高达 5mg/mL PEG-b-PCL 纳米胶束对 ARPE-19 细胞的存活率无显著影响($P>0.05$)。

研究者还利用纳米粒子进行了眼部的基因治疗。Apaolaza 等^[18]制备了透明质酸固体脂质纳米粒(HA-SLN),经配体和 DNA 修饰后(重量比为 0.5:2:1:2,HA-P-DNA-SLN),带正电荷的 SLN 可更加有效地与细胞结合,增加细胞的转染效率。在基因敲除的 Rs1h 小鼠玻璃体腔注射 HA-P-DNA-SLN 非病毒载体后,发现基因敲除 Rs1h 小鼠的细胞生存能力为 87.76% ± 5.80%;HA-P-DNA-SLN 通过激活特异启动子减少光感受器细胞缺失,减少丛状层、双极细胞之间的空腔,增加视网膜外核层厚度($P<0.05$),驱动光感受器的 RS1 基因特异性表达,进而改善视网膜结构。因此,在视网膜劈裂蛋白缺陷型小鼠中通过固体脂质纳米粒基因替代疗法可恢复视网膜的结构。

4 载药纳米材料在晶状体后囊膜混浊中的应用

晶状体后囊膜混浊(posterior capsular opacification,PCO)是白内障手术后晶状体上皮细胞(lens epithelial cells,LECs)增殖、迁移和转分化导致后囊膜增生和纤维化,使位于视轴区的细胞和纤维成分引起入射光的散射和入射光亮度减弱,从而影响患者的视觉质量^[19]。近年来,关于多肽自组装在新型生物医用材料的研究备受关注。人们通过多肽的一级和二级结构的相互转变及其自组装行为得到各种类型的纳米结构材料,如纳米纤维、纳米管、纳米囊泡、纳米颗粒等^[20],其中多肽水凝胶是一种具有纳米纤维结构的自组装纳米材料。多肽水凝胶具有良好的生物相容性和可控降解性,作为药物控释系统具有载药量大、智能化释药等优点。Nibourg 等^[21]在猪眼模型中,将比例为 0.5:1 ~ 1:0.5 的多肽纳米纤维凝胶应用于晶状体上皮细胞后,发现 α -SMA 和细胞密度的表达变化具有明显的统计学差异(分别为 $P=0.036$, $P<$

0.001),在等比例多肽纳米纤维凝胶中, α -SMA和细胞密度的表达无明显变化。因此,多肽纳米纤维凝胶通过影响LEC的增殖和分化,预防PCO的发生,从而达到更好的治疗效果。

多项研究结果表明,使用纳米载体运载药物可以明显地提高药物的生物利用率,减少给药剂量和给药次数,提高药物在局部组织的滞留时间并降低药物的副作用,克服了传统给药方式的诸多弊端,可以更好地治疗眼部组织的病变。目前,大多数的纳米药物传输系统处于初步研究阶段,如:Wang等^[22]发现,通过应用氧化锌(ZnO)纳米粒子抑制人晶状体上皮细胞钙ATP酶(Ca^{2+} -ATPase)的表达,维持细胞内钙稳态的平衡,启动细胞凋亡、抑制细胞增殖,进而治疗晶状体后囊混浊,显示出较好的应用前景;Li等^[23]研究发现南蛇藤醇纳米胶束通过抑制血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9的表达,进而抑制巨噬细胞低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和NF- κ B信号转导通路,从而有效地抑制巨噬细胞诱导角膜新生血管;Pereira等^[24]将脂多糖金纳米粒子局部应用于内毒素诱导的葡萄膜炎大鼠眼部后发现,与对照组相比,大鼠房水中TNF- α 、过氧化物酶含量降低和虹膜氧化损伤减轻。进一步研究发现脂多糖金纳米粒子通过抑制蛋白激酶B的激活抑制脂多糖诱导的NF- κ B活化,从而抑制TLR4、TNF- α 的表达和巨噬细胞的激活,减轻眼内炎症反应和氧化损伤。

目前,眼部给药系统还在不断地完善过程中,注射型和植入型缓释给药系统需要提高患者的耐受性并将副作用降到最低。因此,研发具有缓控释作用、无损伤且患者可自行给药的眼后段给药系统是一大挑战。新出现的一些眼病治疗药物如抗体、siRNA、寡核苷酸适配子等的出现,更需要采用新型药物传输系统作为载体。纳米载药系统和给药技术的进步极大地推动了眼部给药的发展,为眼病的治疗提供了广阔的发展前景。但纳米载药系统在质量控制和安全性评价的报道较少,因此尚需进一步的研究探索。相信随着相关研究的不断深入,纳米载药系统在眼部药物传输方面会更多地应用到临床治疗,为眼部疾病患者带来福音。

参考文献

- 1 杨龙,陈凌云,魏刚. 眼用脂质纳米制剂的研究进展. 中国医药工业杂志 2016;47(12):1592-1599
- 2 Patel S, Garapati C, Chowdhury P, et al. Development and evaluation of dexamethasone nanomicelles with potential for treating posterior uveitis after topical application. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(4):215-227
- 3 Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24(5):S3-S19
- 4 Madaan K, Kumar S, Poonia N, et al. Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues. *J Pharm Bioallied Sci* 2014;6(3):139-150
- 5 Yu - Wai - Man C, Khaw PT. Developing novel anti - fibrotic therapeutics to modulate post-surgical wound healing in glaucoma: big potential for small molecules. *Expert Rev Ophthalmol* 2015;10(1):65-76

- 6 Natarajan JV, Chattopadhyay S, Ang M, et al. Sustained release of an Anti-glaucoma drug: demonstration of efficacy of a liposomal formulation in the rabbit eye. *PLoS One* 2011;6(9):e24513
- 7 Bhattacharjee S, Ershov D, Gucht Jv, et al. Surface charge-specific cytotoxicity and cellular uptake of tri-block copolymer nanoparticles. *Nanotoxicology* 2013;7(1):71-84
- 8 Yu - Wai - Man C, Tagalakis AD, Manunta MD, et al. Receptor-targeted liposome-peptide-siRNA nanoparticles represent an efficient delivery system for MRTF silencing in conjunctival fibrosis. *Sci Rep-UK* 2016;6:21881
- 9 Patel S, Garapati C, Chowdhury P, et al. Development and evaluation of dexamethasone nanomicelles with potential for treating posterior uveitis after topical application. *J Ocul Pharmacol* 2015;31(4):215-227
- 10 Janoria KG, Gunda S, Boddu SH, et al. Novel approaches to retinal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4(4):371-388
- 11 Trivedi R, Kompella UB. Nanomicellar formulations for sustained drug delivery: strategies and underlying principles. *Nanomedicine* 2010;5(3):485-505
- 12 Civile C, Licciardi M, Cavallaro G, et al. Polyhydroxyethylaspartamide-based micelles for ocular drug delivery. *Int J Pharm* 2009;378(1-2):177-186
- 13 王淑荣,王选重,崔学军,等. 纳米控释系统在眼科给药方面应用的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(12):2094-2098
- 14 Shulman S, Jóhannesson G, Stefánsson E, et al. Topical dexamethasone-cyclodextrin nanoparticle eye drops for non-infectious Uveitic macular oedema and vitritis - a pilot study. *Acta Ophthalmol* 2015;93(5):411-415
- 15 Vadlapudi AD, Mitra AK. Nanomicelles; an emerging platform for drug delivery to the eye. *Ther Deliv* 2013;4(1):1-3
- 16 Li Q, Lai KL, Chan PS, et al. Micellar delivery of dasatinib for the inhibition of pathologic cellular processes of the retinal pigment epithelium. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;140:278-286
- 17 Suen WL, Chau Y. Specific uptake of folate-decorated triamcinolone-encapsulating nanoparticles by retinal pigment epithelium cells enhances and prolongs antiangiogenic activity. *J Contro Release* 2013;167(1):21-28
- 18 Apaolaza PS, del Pozo - Rodríguez A, Solinís MA, et al. Structural recovery of the retina in a retinoschisin-deficient mouse after gene replacement therapy by solid lipid nanoparticles. *Biomaterials* 2016;90:40-49
- 19 张亚琳,张宁,邹燕红,等. 白内障术后晶状体后囊膜混浊及远期视力下降影响因素分析. 眼科新进展 2012;32(4):347-350
- 20 Fichman G, Gazit E. Self-assembly of short peptides to form hydrogels: design of building blocks, physical properties and technological applications. *Acta Biomater* 2014;10(4):1671-1682
- 21 Nibourg LM, Gelens E, Nibourg SAF, et al. Effects of peptide ratios in nanofibre-based hydrogels for the prevention of capsular opacification. *Acta Ophthalmol* 2016;94(7):721-729
- 22 Wang D, Guo D, Bi H, et al. Zinc oxide nanoparticles inhibit Ca^{2+} -ATPase expression in human lens epithelial cells under UVB irradiation. *Toxicol In Vitro* 2013;27(8):2117-2126
- 23 Li Z, Li J, Zhu L, et al. Celestrol nanomicelles attenuate cytokine secretion in macrophages and inhibit macrophage-induced corneal neovascularization in rats. *Int J Nanomed* 2016;11:6135
- 24 Pereira DV, Petronilho F, Pereira HRSB, et al. Effects of Gold Nanoparticles on Endotoxin-Induced Uveitis in Rats Gold Nanoparticle on Endotoxin-Induced Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8036-8041