

# 无创治疗新策略：水凝胶在糖尿病视网膜病变中的应用进展

储吴艳, 秦涵露, 刘喆, 吕雯, 阮越, 许瑾\*

南京医科大学康达学院, 江苏 连云港

收稿日期: 2026年3月24日; 录用日期: 2026年5月28日; 发布日期: 2026年6月5日

## 摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)传统治疗存在创伤大、依从性差等局限。本文系统检索PubMed、Web of Science、CNKI等数据库2019~2024年文献, 综述水凝胶递药系统的临床转化价值。水凝胶可通过原位凝胶滴眼液、接触镜及结膜下注射实现无创/微创给药, 规避玻璃体腔注射并发症; 壳聚糖、透明质酸等天然材料具有抑制NF- $\kappa$ B、调节巨噬细胞极化等内在抗炎活性, 可保护血-视网膜屏障。已上市产品Ozurdex和Iluvien分别实现3~6个月和36个月长效缓释, III期临床显示视力改善率显著优于对照组。国内相关研究处于临床前阶段。水凝胶为DR长期管理提供新策略, 规模化生产和个体化释药技术的突破将推动其更广泛的应用。

## 关键词

水凝胶, 糖尿病视网膜病变, 药物递送, 无创治疗, 炎症反应

# Non-Invasive Treatment Strategy: Advances in Hydrogel Application for Diabetic Retinopathy

Wuyan Chu, Hanlu Qin, Zhe Liu, Wen Lyu, Yue Ruan, Jin Xu\*

Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang Jiangsu

Received: March 24, 2026; accepted: May 28, 2026; published: June 5, 2026

## Abstract

Traditional treatments for diabetic retinopathy (DR) have limitations, including high invasiveness and poor patient compliance. This review systematically retrieved literature from databases such

\*通讯作者。

文章引用: 储吴艳, 秦涵露, 刘喆, 吕雯, 阮越, 许瑾. 无创治疗新策略: 水凝胶在糖尿病视网膜病变中的应用进展[J]. 生物医学, 2026, 16(4): 605-615. DOI: 10.12677/hjbm.2026.164062

as PubMed, Web of Science, and CNKI from 2019 to 2024 and summarizes the clinical translational value of hydrogel drug delivery systems. Hydrogels enable non-invasive/minimally invasive drug delivery through *in-situ* gel eye drops, contact lenses, and subconjunctival injection, avoiding complications associated with intravitreal injection. Natural materials such as chitosan and hyaluronic acid possess intrinsic anti-inflammatory activities, including NF- $\kappa$ B inhibition and macrophage polarization regulation, protecting the blood-retinal barrier. Approved products Ozurdex and Iluvien achieve sustained release for 3~6 months and 36 months, respectively, with Phase III clinical trials demonstrating significantly better visual acuity improvement compared to control groups. Domestic research remains in the preclinical stage. Hydrogels provide new strategies for long-term DR management, but technical bottlenecks in scalable production and personalized drug release need to be addressed.

## Keywords

Hydrogel, Diabetic Retinopathy, Drug Delivery, Non-Invasive Treatment, Inflammatory Response

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最为常见且危害严重的微血管并发症,已成为全球工作年龄人群视力受损乃至致盲的首要原因。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计,全球约有 1.03 亿糖尿病患者合并 DR,其中威胁视力的病变者达 2800 万左右[1]。血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)破坏、血管通透性升高、炎症反应激活以及病理性新生血管形成是 DR 病理过程的核心环节,最终引发黄斑水肿、玻璃体积血及牵引性视网膜脱离等严重后果,造成患者不可逆的视力损害。

传统治疗手段存在明显不足。全视网膜激光光凝术(panretinal photocoagulation, PRP)虽可抑制新生血管生成,但该疗法属于破坏性治疗,会同时损伤正常的视网膜组织;玻璃体切割术创伤大、手术风险高,仅适用于 DR 晚期出现严重并发症的阶段;抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物经玻璃体腔注射虽有明确疗效,但需每月重复给药,不仅会给患者带来沉重的经济与心理负担,还存在引发眼内炎、视网膜脱离、白内障等严重并发症的风险[2]。据统计,约 30%~40%的 DR 患者因恐惧注射或经济原因中断治疗。由此可见,临床亟须一种创伤小、炎症反应轻、安全性高且患者依从性好的新型干预策略。

据《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)》统计,我国糖尿病患者中 DR 患病率为 23%,患者总数约 4000 万[3],其中 DME 是视力损害的主要原因。随着人口老龄化和糖尿病发病率上升,DR 所致视力损伤已成为我国重要的公共卫生问题。传统治疗模式的局限性导致大量患者未能获得及时有效的治疗,临床迫切需要安全、有效且患者依从性高的新型治疗策略。水凝胶递药系统的出现为破解这一困境提供了新的技术路径,其通过材料学创新与药物治疗相结合,有望实现 DR 从“被动治疗”向“主动管理”的转变。

水凝胶[4]是由亲水性高分子通过物理或化学交联构建而成的三维网络结构材料,具备高含水量、良好的生物相容性、可控药物释放性能及独特的眼部滞留能力。与传统给药途径相比,水凝胶可实现无创或微创给药,能显著降低甚至完全规避眼内炎、视网膜脱离等严重并发症的发生风险。天然来源的水凝

胶材料，因与人体组织成分高度相似，通常不会诱发免疫反应，引发的炎症反应轻微；部分水凝胶材料本身具有抗炎、抗氧化活性，可针对 DR 的发病机制发挥协同治疗作用，还可通过药物的持续释放减少给药频率，提升患者的治疗依从性。本文系统综述水凝胶在 DR 治疗中的研究进展，重点阐述其无创治疗优势、低炎症反应特性和视网膜保护机制，为开发更安全、有效的 DR 治疗策略提供理论参考。

## 2. 传统 DR 治疗方法的局限性与临床需求

### 创伤性治疗的并发症

全视网膜激光光凝术(PRP)是增殖性 DR 的标准治疗手段，该疗法通过损毁缺血区视网膜组织减少 VEGF 的生成，但激光能量会同时损伤正常的视网膜组织，可导致患者出现视野缺损、夜盲、色觉异常及对比敏感度下降等问题。更为严重的是，激光治疗会破坏血-视网膜屏障，进而诱发或加重黄斑水肿，导致部分患者术后视力不升反降。此外，该激光治疗需分多次完成，单次治疗耗时较长，患者承受的痛苦较大，且激光造成的眼部损伤具有不可逆性。

玻璃体腔药物注射虽可将药物直接递送至靶组织，但属有创操作，并发症不容忽视。该操作可引发多种并发症，包括眼内炎、视网膜脱离、白内障进展、眼压升高等，反复注射更会增加并发症累积风险，且注射过程给患者带来恐惧和心理负担，严重影响治疗依从性。

手术和反复注射可激活眼内炎症级联反应。玻璃体腔穿刺会破坏眼球的密闭性，增加外源性病原体侵入和炎症介质激活的风险；针头的机械刺激可损伤晶状体、视网膜等眼部精细结构。炎症反应不仅加重 BRB 破坏，还可促进纤维增殖，增加视网膜前膜和视网膜脱离风险。此外，反复创伤可激活小胶质细胞和星形胶质细胞，释放肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)等促炎因子，形成慢性炎症循环，加速 DR 进展。

## 3. 无创水凝胶给药系统(见图 1)

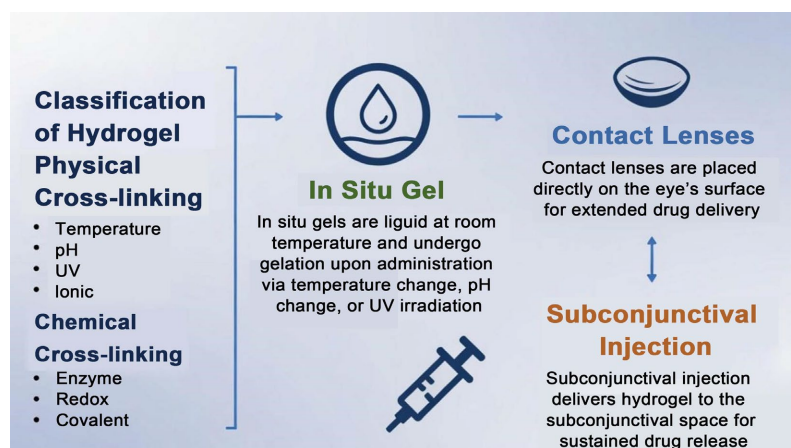


Figure 1. Non-invasive hydrogel drug delivery system  
图 1. 无创水凝胶给药系统

### 3.1. 原位凝胶滴眼液

原位凝胶滴眼液是一种真正意义上的无创眼部给药途径。该制剂在体外为低黏度流体状态，滴眼操作便捷；滴入眼表后，热敏型或 pH 敏感型制剂可随环境温度升高或局部 pH 值改变，快速发生凝胶相变，形成具有黏弹性的生物膜，与角膜、结膜组织紧密贴合[5]。凭借这种独特的溶胶-凝胶相变特性，制剂

可将药物在眼表的滞留时间延长数倍，不仅能显著提升药物的眼部生物利用度，还可增强药物的角膜穿透能力。

原位凝胶完全避免了注射相关并发症。患者可自行给药，无需专业医护人员操作，极大提高治疗便利性和依从性。对于早期 DR 和糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)患者，原位凝胶滴眼液可能替代部分玻璃体腔注射需求,实现早期干预和预防性治疗。此外,原位凝胶可负载多种药物(抗 VEGF、抗炎、抗氧化),实现联合治疗,针对 DR 多因素发病机制进行综合干预。

### 3.2. 水凝胶接触镜

水凝胶接触镜实现了药物递送与视力矫正的有机结合，是患者接受度最高的给药方式。药物均匀分散在接触镜材料中，佩戴后持续释放，释药周期可达数天至数周。与传统滴眼液相比，接触镜给药避免泪液冲刷导致的药物流失，释放速率稳定可控，患者血药浓度波动小，安全性更高。负载抗 VEGF 药物的水凝胶接触镜在体外可实现 7 天以上持续释药，药物可穿透角膜到达眼内组织，在动物模型中有效抑制角膜新生血管。

这种给药方式完全无创，患者日常佩戴即可接受治疗，依从性极佳。对于需要长期抗 VEGF 治疗的 DR 患者，水凝胶接触镜可能改变治疗模式，从每月注射转变为日常佩戴，显著提高生活质量。此外，接触镜可设计为日抛型，避免护理不当导致的感染风险，进一步提高安全性。

### 3.3. 结膜下注射水凝胶

结膜下注射相比玻璃体腔注射创伤显著降低。结膜血供丰富、愈合能力强，注射后并发症极少，无眼内炎、视网膜脱离风险；药物通过巩膜渗透进入眼内，避免了玻璃体腔穿刺对眼内结构的直接损伤。负载药物的水凝胶在结膜下形成药物储库，通过巩膜持续向眼后段释药，既可维持较高眼内药物浓度，又显著降低系统性暴露。

研究表明，负载曲安奈德的壳聚糖 - 海藻酸钠复合水凝胶经结膜下注射后，可在兔眼内实现 60 天以上的药物持续释放，视网膜内药物浓度可达治疗水平，而血浆药物浓度极低，全身不良反应可忽略不计。这种微创给药方式兼具疗效和安全性，是 DR 长期维持治疗的理想选择。此外，结膜下水凝胶可手术取出或调整，治疗可控性更高。

三种无创/微创水凝胶给药途径的特点及适用人群见表 1。

**Table 1.** Comparison of three hydrogel drug delivery methods  
**表 1.** 三种水凝胶递药方式对比

比较参数	原位凝胶滴眼液	水凝胶接触镜	结膜下注射水凝胶
侵入性	无创	无创	微创
患者依从性	高(自行给药)	极高(日常佩戴)	中等(需专业操作)
后段药物浓度	中等	中等	较高
作用持续时间	数小时至数天	数天至数周	数周至数月
主要风险/副作用	眼部刺激、短暂视物模糊	角膜缺氧、感染风险	结膜充血、异物感
技术成熟度	临床研究中	临床研究中	临床前/早期临床
适用 DR 分期	早期 NPDR、预防性治疗	早期至中期 NPDR	中重度 NPDR、PDR
代表性药物/研究	壳聚糖/透明质酸原位凝胶 [5]	抗 VEGF 载药水凝胶接触镜	曲安奈德壳聚糖 - 海藻酸钠水凝胶

## 4. 水凝胶的生物相容性与安全性

### 4.1. 天然材料的组织相容性

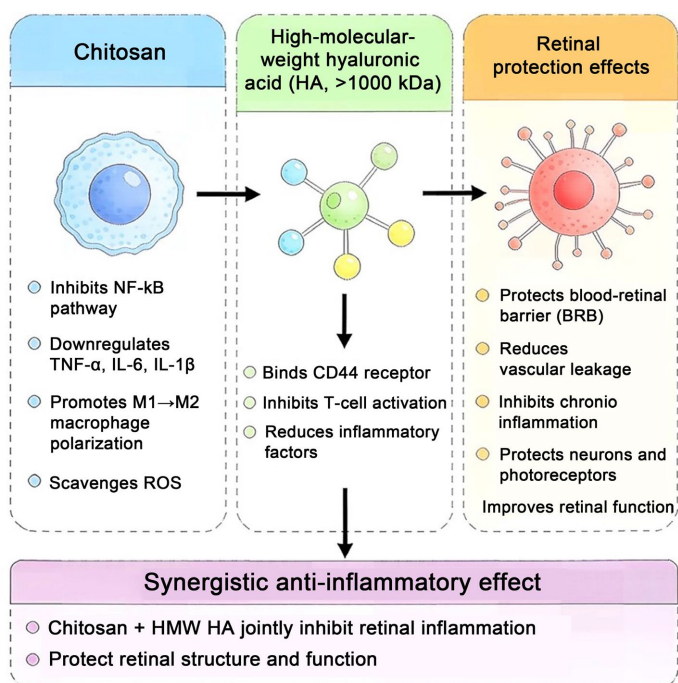
天然来源水凝胶材料与眼部组织具有高度相容性。透明质酸(HA)是眼玻璃体和结缔组织的主要成分,壳聚糖(CS)结构与糖胺聚糖相似,海藻酸钠(SA)为天然多糖。这些材料植入眼内后不会引起明显免疫排斥反应,组织反应轻微。

临床前研究显示,透明质酸水凝胶植入兔眼玻璃体腔后,视网膜各层结构保持完整,无炎症细胞浸润和胶质细胞活化;壳聚糖-海藻酸钠复合水凝胶结膜下注射后,局部组织反应轻微,2周内完全愈合。天然水凝胶可被体内酶降解为无毒小分子(透明质酸酶降解 HA 为单糖,溶菌酶降解壳聚糖为氨基葡萄糖),避免异物长期滞留引发的慢性炎症。

### 4.2. 可生物降解性

天然水凝胶可被体内酶降解为无毒小分子产物,最终代谢排出。透明质酸被透明质酸酶降解为单糖和寡糖;壳聚糖被溶菌酶和壳聚糖酶降解为氨基葡萄糖;海藻酸钠被裂解酶降解为古洛糖醛酸和甘露糖醛酸。这些降解产物无毒性、无免疫原性,可被机体完全吸收,能够避免异物长期滞留引发的慢性炎症与肉芽肿形成。降解速率可通过材料改性和交联度调控:低交联度水凝胶降解快(数天至数周),适用于短期治疗;高交联度或化学改性水凝胶降解慢(数月至数年),适用于长期治疗。

## 5. 水凝胶的保护机制与视网膜功能维护(见图 2)



**Figure 2.** Anti-inflammatory mechanism and retinal protection of hydrogel  
**图 2.** 水凝胶的抗炎机制与视网膜保护

### 5.1. 壳聚糖的抗炎与抗氧化作用

壳聚糖具有内在抗炎和抗氧化双重活性,是保护视网膜功能的核心材料。抗炎方面,壳聚糖抑制核

因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)信号通路, 减少肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 $\beta$  等促炎因子释放, 促进巨噬细胞从 M1 型(促炎)向 M2 型(抗炎)极化。抗氧化方面, 壳聚糖的羟基和氨基可直接清除活性氧 (ROS), 减轻氧化应激损伤。在 DR 动物模型中, 壳聚糖水凝胶显著降低视网膜炎症因子水平, 减少血管渗漏, 保护血-视网膜屏障(BRB)完整性; 负载姜黄素的壳聚糖水凝胶更能抑制高糖诱导的视网膜细胞氧化损伤, 保护线粒体功能。

## 5.2. 透明质酸与海藻酸钠的协同保护作用

透明质酸(HA)的免疫调节具有分子量依赖性: 高分子量 HA (>1000 kDa)通过与 CD44、TLR 受体相互作用抑制炎症信号; 低分子量片段(<500 kDa)则作为损伤相关分子模式(DAMPs)可能促进修复反应, 但过量时亦可激活炎症。海藻酸钠通过螯合金属离子、抑制 Fenton 反应减少 ROS 产生, 并抑制中性粒细胞趋化[6] [7]。两者协同维持血-视网膜屏障完整性和视网膜功能稳定。

## 6. 临床转化与未来展望

### 6.1. 智能响应与纳米复合技术

智能响应型水凝胶[8] (见图 3)能够感知体内微环境变化并自动调节药物释放。葡萄糖响应型水凝胶[9]通过苯基硼酸(PBA)、葡萄糖氧化酶(GOx)或伴刀豆球蛋白 A (ConA)实现血糖依赖释药: 高血糖时快速释药, 及时抑制 VEGF 表达和炎症反应; 血糖正常时自动减缓或停止释药, 避免过度治疗。

纳米复合水凝胶将纳米粒子嵌入水凝胶基质, 结合两者优势实现协同增效。脂质体-水凝胶复合系统[10]可实现多级缓释: 脂质体保护药物免受酶降解和氧化损伤, 水凝胶控制脂质体释放速率和空间分布, 释药周期延长至 30 天以上。聚合物纳米粒-水凝胶系统以聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、壳聚糖等为载体, 将载药聚合物纳米粒分散在水凝胶中, 可进一步延长药物释放时间, 实现纳米粒在眼表的长期滞留。

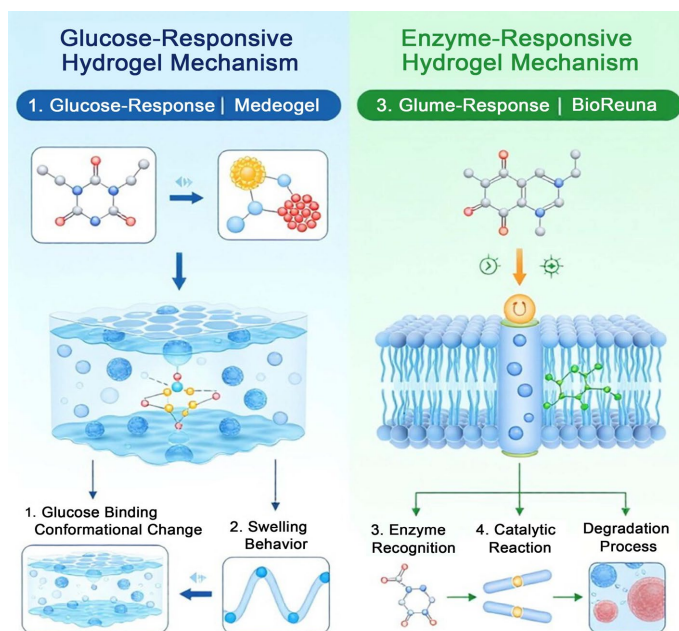


Figure 3. Smart responsive hydrogel  
图 3. 智能响应型水凝胶

## 6.2. 已上市产品的临床证据与国内进展

水凝胶递药系统在 DR 治疗领域的临床转化已取得里程碑式进展。目前全球已有两款基于水凝胶技术的长效制剂获批用于 DME 治疗。

**地塞米松玻璃体腔植入物(Ozurdex):** Ozurdex (艾尔建公司) [11]是全球首个获批用于 DME 治疗的可生物降解水凝胶产品, 采用 PLGA 基质通过相分离技术制备, 药物释放呈三相模式: 初始突释期(第 1~2 周)、稳态释放期(第 2~20 周)和衰减期(20 周后)。关键临床研究(MEAD 研究, NCT00168337)显示: 第 3 年, Ozurdex 0.7 mg 组视力提升 $\geq 15$  个字母(ETDRS 视力表)的患者比例为 22%, 显著高于假注射组(12%,  $P < 0.001$ ); 黄斑中心凹厚度平均减少 150.6  $\mu\text{m}$ , 显著优于对照组; 3 年内平均注射次数为 4.1 次, 显著低于雷珠单抗按需治疗组(约 12 次/3 年)。Ozurdex 于 2017 年在中国获批(国械注进 20173226978), 国内多中心回顾性研究显示, 对于顽固性 DME 患者, 治疗 6 个月后视力改善率约 30%~35%, 但需注意白内障进展(约 40%)和眼压升高(约 15%~20%)的风险。

**氟轻松玻璃体腔植入物(Iluvien):** Iluvien [12] (Alimera Sciences 公司)采用非降解性聚酰亚胺小管搭载氟轻松醋酸酯, 通过水凝胶缓释技术实现超长效释放(36 个月), 适用于慢性 DME。FAME 研究(NCT00344976)显示: 第 3 年, Iluvien 组视力提升 $\geq 15$  个字母的比例为 28.7%(低剂量)和 27.8%(高剂量), 对照组为 18.9% ( $P < 0.05$ ); 治疗组黄斑厚度维持在 $< 300 \mu\text{m}$  的比例为 65%, 对照组为 35%。但白内障手术率在治疗组达 80% (3 年累积), 眼压升高需手术干预率为 4.8%~8.7%。Iluvien 尚未在中国内地获批, 但已纳入海南博鳌乐城先行区临床急需进口药品目录。

两款已上市水凝胶产品的详细对比如表 2 所示。

**Table 2.** Detailed comparison of Ozurdex and Iluvien

**表 2.** Ozurdex 与 Iluvien 详细对比

比较项目	Ozurdex	Iluvien
活性成分	地塞米松(Dexamethasone)	氟轻松醋酸酯(Fluocinolone acetonide)
载体材料	PLGA (可生物降解)	聚酰亚胺小管(不可降解)
作用机制	抗炎、抗 VEGF、稳定 BRB	强效抗炎、长期抑制炎症反应
释放周期	3~6 个月	36 个月
III 期临床试验	MEAD 研究(NCT00168337)	FAME 研究(NCT00344976)
BCVA 改善 $\geq 15$ 字母比例(3 年)	22% (vs 假注射组 12%)	28.7% (vs 假注射组 18.9%)
CMT 变化(3 年)	平均减少 150.6 $\mu\text{m}$	维持 $< 300 \mu\text{m}$ 比例 65% (vs 对照组 35%)
白内障发生率(3 年)	约 67.9%	约 80%~88.7%
高眼压发生率(3 年)	约 36% (需降眼压药物)	约 37%~45.5% (需降眼压药物)
青光眼手术率(3 年)	0.3%~0.6%	4.8%~8.7%
中国获批情况	2017 年获批(国械注进 20173226978)	未获批(纳入海南博鳌乐城先行区目录)

**国内原研进展:** 国内在水凝胶眼部递药领域已建立研究基础。温州医科大学团队开发了 pH 响应性壳聚糖水凝胶滴眼液, 可显著延长药物角膜滞留时间; 天津大学报道了葡萄糖响应型水凝胶在 DR 微环境调控中的作用[9]; 南京医科大学等团队系统评估了水凝胶玻璃体替代的应用潜力[13]。目前这些研究多处于动物实验向临床转化阶段, 尚无本土原研产品进入 III 期临床。

### 6.3. 国内研究进展详述

近年来,国内多家研究机构在水凝胶用于 DR 治疗领域取得重要进展,以下介绍几项具有代表性的研究工作。

天津大学李楠团队开发了一种葡萄糖响应型水凝胶(Cu-PEI/siMyD88@GEMA-Con A, 简称 CSGC),用于 DR 的精准治疗[9]。该研究针对 DR 发病机制中视网膜微环境失衡和血-视网膜屏障(BRB)损伤的核心问题,设计了一种能够同时抑制原发性和继发性 BRB 损伤的智能水凝胶系统。研究背景基于以下认识:DR 的发生发展涉及复杂的病理过程,包括高血糖诱导的氧化应激、炎症反应激活和血管通透性增加,而现有治疗手段多聚焦于单一靶点,难以有效阻断病程进展。技术路线采用苯基硼酸-伴刀豆球蛋白 A (PBA-Con A)体系构建葡萄糖响应机制:当血糖升高时,葡萄糖与 PBA 竞争性结合 Con A,导致水凝胶网络结构松散并释放负载的治疗成分。该水凝胶负载铜离子-聚乙烯亚胺纳米复合物(Cu-PEI)和 siMyD88,前者通过类芬顿反应产生 ROS 清除能力,后者通过 RNA 干扰抑制 MyD88 依赖的炎症信号通路。核心发现包括:1) CSGC 水凝胶在高糖环境下可快速释放治疗成分,实现血糖依赖的智能释药;2) 在 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中,CSGC 显著降低视网膜血管渗漏,保护 BRB 完整性;3) 机制研究表明,该水凝胶通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路减少炎症因子释放,同时通过抗氧化应激保护视网膜神经节细胞。该研究的科学价值在于提出了“微环境重塑”的 DR 治疗新理念,将载体材料本身的治疗活性与药物递送功能相结合,为开发多功能一体化水凝胶系统提供了重要参考。

南京医科大学第一附属医院眼科团队系统综述了水凝胶在视网膜疾病治疗中的研究进展[13]。该研究从材料科学和临床医学交叉视角,全面分析了水凝胶在年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜脱离等疾病中的应用前景。研究指出,水凝胶作为玻璃体替代物具有独特优势:天然玻璃体主要由水(约 98%)、透明质酸、胶原纤维和蛋白聚糖组成,而水凝胶可通过调控组分比例模拟天然玻璃体的物理化学性质。该团队重点关注了羧甲基壳聚糖(CMCTS)和氧化透明质酸(OHA)通过动态席夫碱反应形成的可注射水凝胶系统。研究表明,CMCTS-OHA 水凝胶的水含量(98.1%)、折射率(1.336)和密度(1.005 g/mL)与人玻璃体高度相似,且在 90 天兔眼模型中显示出良好的生物相容性和缓慢降解特性。该综述的科学价值在于系统梳理了水凝胶从材料设计到临床转化的全链条研究进展,特别强调了国内研究者在该领域的贡献,为推动本土水凝胶产品研发提供了理论支撑。

温州医科大学附属眼视光医院团队开展了水凝胶在眼表疾病治疗中的应用研究。该团队开发的双载药纳米多肽水凝胶复合体系,利用甲氧基聚乙二醇-聚己内酯(MPEG-PCL)包载疏水性药物雷帕霉素形成载药胶束,再以多肽水凝胶 Nap-FFKK 物理包载该载药胶束,同时负载亲水性药物盐酸左氧氟沙星,构建了双载药系统。该研究的技术创新在于实现了疏水性和亲水性药物的共载与协同释放,为角膜移植术后抗排斥和抗感染联合治疗提供了新策略。研究显示,该水凝胶体系可显著延长药物在眼表的滞留时间,提高角膜生物利用度。目前,该团队正在开展高负载 bFGF 水凝胶创新药物的研发,用于治疗外伤性视神经病变(浙江省“尖兵领雁+X”科技计划项目,2025C02152),标志着国内水凝胶眼部递药研究正从基础研究向临床转化迈进。

综合评述:国内水凝胶 DR 治疗研究呈现以下特点:1) 研究主体以高校附属医院和综合性大学为主,形成了医工交叉的研究格局;2) 技术路线紧跟国际前沿,在智能响应型水凝胶、纳米复合水凝胶等方向均有布局;3) 研究阶段多处于临床前动物实验,尚未有本土原研产品进入临床试验阶段。与国际前沿相比,国内研究在以下方面存在差距:1) 原创性材料设计相对不足,多数研究沿用国外已报道的材料体系;2) 产业化转化能力较弱,缺乏 GMP 级别的水凝胶产品生产线;3) 临床研究设计能力有待提升,缺乏大规模、多中心、随机对照的临床试验数据。未来最具潜力的突破方向包括:1) 开发具有自主知识产权的

新型智能响应材料,如基于血糖-炎症双响应的水凝胶系统;2)建立水凝胶眼部递药的临床前评价标准,推动研究规范化;3)加强产学研医协作,加速研究成果向临床转化。

#### 6.4. 临床选择策略

基于现有证据,水凝胶制剂的临床应用应遵循分层原则。对于早期 NPDR 伴黄斑水肿,可优先考虑无创给药(原位凝胶滴眼液或接触镜)进行干预和视力保护;对于中重度 DME 且既往抗 VEGF 治疗  $\geq 3$  次应答不佳者,推荐 Ozurdex 植入以减轻治疗负担;对于慢性 DME 需长期维持治疗且已行白内障手术者,可考虑 Iluvien 实现 3 年长效管理。结膜下注射水凝胶目前仍处于临床研究阶段,适用于玻璃体腔注射禁忌或高风险患者。临床选择时需权衡疗效与白内障进展、眼压升高的风险,实施个体化治疗。

### 7. 技术瓶颈、产业化障碍与临床转化挑战

尽管水凝胶在 DR 治疗中展现出巨大潜力,但从实验室研究到临床广泛应用仍面临多重挑战,需要科研人员、产业界和监管部门的共同努力。

#### 7.1. 核心技术瓶颈

药物释放的精准控制是当前面临的首要技术难题。理想的水凝胶递药系统应能实现零级释放动力学,即药物以恒定速率持续释放,维持稳定的治疗浓度窗口。然而,实际应用中常出现初始突释(burst release)现象,导致药物在短时间内大量释放,既降低了后续治疗期的药物浓度,又增加了毒副作用风险。此外,水凝胶的降解速率与药物释放速率之间的匹配关系复杂,难以精确预测和控制。研究表明,水凝胶的交联密度、孔隙结构、药物-基质相互作用等因素均会影响释放行为,但多因素耦合作用机制尚不完全清楚,导致释放曲线的可预测性较差。

长期应用的生物安全性问题不容忽视。虽然天然水凝胶材料本身具有良好的生物相容性,但长期植入后可能引发慢性炎症反应、异物肉芽肿形成等问题。水凝胶降解产物的代谢途径和长期毒性研究相对缺乏,特别是对于需要数年持续释放的长效制剂,降解产物的累积效应需要充分评估。此外,水凝胶与眼内组织的长期相互作用,如对视网膜感光感受器细胞、小胶质细胞功能的影响,尚需更深入的研究。

免疫原性问题是蛋白质类水凝胶中尤为突出。胶原蛋白、明胶等动物源性蛋白质水凝胶可能携带异源抗原,诱发免疫排斥反应。即使对于壳聚糖、海藻酸钠等天然多糖,不同来源(如虾蟹壳来源 vs 真菌来源)的材料及其纯度、分子量分布、脱乙酰度等参数差异可能导致免疫原性变化。目前缺乏标准化的免疫原性评价体系,难以对不同批次、不同来源的材料进行一致性评估。

#### 7.2. 产业化障碍

GMP 规模化生产是水凝胶产品产业化的关键瓶颈。实验室研究阶段的水凝胶制备通常采用小批量、手工操作方式,而工业化生产需要实现大规模、自动化、可重复的生产流程。水凝胶的交联反应对温度、pH、离子强度等参数敏感,大规模生产中难以保证反应条件的均一性,导致产品批次间差异。此外,水凝胶产品的无菌生产工艺复杂,高温灭菌可能导致材料变性,辐照灭菌可能影响材料性能,而无菌过滤对高黏度水凝胶体系不适用。

质量控制标准缺失严重制约产业发展。目前国内外均缺乏专门针对眼部水凝胶制剂的质量控制标准,现有标准多参照普通眼用制剂或植入剂的相关要求,难以全面反映水凝胶的特殊性质。关键质量属性如凝胶强度、溶胀率、孔隙率、降解速率、药物释放曲线等缺乏统一的检测方法和标准限度。不同研究机构和生产企业采用不同的评价方法,导致数据难以比较,给监管审批带来困难。

生产成本高昂影响产品可及性。水凝胶原材料(尤其是高纯度医用级原料)价格昂贵,复杂的生产工艺

进一步推高成本。以 PLGA 为例,医用级 PLGA 的价格是普通工业级产品的数倍甚至数十倍[14]。此外,水凝胶产品的质量控制检测项目多、周期长,增加了生产成本。高昂的成本最终转嫁至患者,限制了产品的临床推广应用。

### 7.3. 临床转化挑战

缺乏统一的临床前评价标准是制约转化的重要因素。目前水凝胶眼部制剂的临床前评价缺乏标准化指南,不同研究采用的动物模型、评价指标、观察周期差异较大,导致研究结果难以比较和重复[15]。理想的动物模型应能模拟人类 DR 的病理特征和病程进展,但现有模型(如 STZ 诱导糖尿病大鼠/小鼠)与人类疾病存在差异,且缺乏能够完全模拟人类玻璃体腔环境的动物模型。此外,水凝胶在动物眼内的降解速率和药物释放行为可能与人类存在种属差异,动物实验结果向人体转化的可靠性需要更多验证。

高昂的研发成本和投资风险阻碍产业投入。水凝胶眼部制剂的研发周期长(通常需要 10~15 年)、投入大(单个产品研发费用可达数亿美元),且成功率低。临床试验设计面临诸多挑战:由于水凝胶的释药周期长达数月甚至数年,传统临床试验的观察周期和终点设计难以直接套用;对照组选择困难,安慰剂对照在眼科疾病中伦理可接受性有限;疗效评价指标需要兼顾视力、解剖结构、生活质量等多个维度。此外,监管部门对新型递药系统的审批经验有限,审批路径和要求的确定性不足,增加了投资风险。

监管审批框架有待完善。水凝胶眼部制剂作为药械组合产品或新型药物递送系统,其监管分类和审批路径尚不明确。不同国家/地区的监管要求存在差异,增加了产品进入国际市场的难度。例如,美国 FDA 将 Ozurdex 归类为药品,而欧盟 EMA 则将其作为医疗器械管理。这种分类差异导致企业需要准备不同的申报资料,增加了合规成本。此外,水凝胶产品的上市后监管体系尚不完善,长期安全性和有效性的真实世界数据收集和分析机制有待建立。

## 8. 未来发展方向

未来水凝胶在 DR 治疗领域的发展方向包括:1) 开发真正无创的原位凝胶滴眼液和水凝胶接触镜,实现 DR 早期干预和长期维持治疗,从根本上改变 DR 治疗模式;2) 设计具有多重功能(抗炎、抗氧化、抗血管生成、神经保护)的复合水凝胶,针对 DR 多因素发病机制进行综合治疗,克服单药治疗抵抗;3) 构建诊疗一体化智能系统,整合血糖监测、视网膜成像和药物递送功能,实现 DR 的实时监测和精准干预;4) 加强国产可降解水凝胶的研发,降低治疗成本,提高药物可及性,推动水凝胶产品从实验室走向临床,最终惠及广大 DR 患者。

## 9. 结论

水凝胶作为新型药物载体,通过原位凝胶滴眼液、接触镜及结膜下注射等途径实现无创/微创给药,显著降低眼内炎、视网膜脱离等并发症风险,提高患者依从性。天然来源材料(透明质酸、壳聚糖、海藻酸钠)具有低免疫原性和内在抗炎、抗氧化活性,可抑制视网膜慢性炎症、保护血-视网膜屏障,发挥“载体即药物”的协同治疗作用。智能响应型水凝胶可根据血糖或病灶微环境精准释药,纳米复合系统实现多级缓释与靶向递送,为 DR 的安全、有效、个体化治疗提供了新策略,有望革新现有治疗模式。然而,药物释放精准控制、长期生物安全性、产业化规模化生产等技术瓶颈仍需突破,临床前评价标准、监管审批框架等制度建设亟待完善。随着材料科学、生物医学工程和临床医学的深度融合,水凝胶递药系统必将在 DR 治疗领域发挥越来越重要的作用。

## 参考文献

- [1] International Diabetes Federation (2023) IDF Diabetes Atlas (10th Edition). IDF.

- [2] Boyer, D.S., Yoon, Y.H., Belfort Jr., R., *et al.* (2014) Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **121**, 1904-1914. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>
- [3] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2021年)[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(11): 832-849.
- [4] 商立超, 袁坤山, 张海军. 水凝胶药物递送系统在疾病治疗中的应用进展[J]. 化学与生物工程, 2025, 42(10): 1-7.
- [5] Ahmed, B., Jaiswal, S., Naryal, S., Shah, R.M., Alany, R.G. and Kaur, I.P. (2024) *In Situ* Gelling Systems for Ocular Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, **371**, 67-84. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.031>
- [6] Rosales, P., Vitale, D., Icardi, A., Sevic, I. and Alaniz, L. (2024) Role of Hyaluronic Acid and Its Chemical Derivatives in Immunity during Homeostasis, Cancer and Tissue Regeneration. *Seminars in Immunopathology*, **46**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01024-7>
- [7] Jadach, B., Świątlik, W. and Froelich, A. (2022) Sodium Alginate as a Pharmaceutical Excipient: Novel Applications of a Well-Known Polymer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **111**, 1250-1261. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.12.024>
- [8] 陈嘉莉, 陈泽冰, 况焱, 等. 智能响应型壳聚糖基纳米水凝胶的制备及其在功能成分递送中的研究进展[J]. 功能材料, 2025, 56(9): 9049-9065.
- [9] Zhou, Y., Zhao, C., Shi, Z., Heger, Z., Jing, H., Shi, Z., *et al.* (2024) A Glucose-Responsive Hydrogel Inhibits Primary and Secondary BRB Injury for Retinal Microenvironment Remodeling in Diabetic Retinopathy. *Advanced Science*, **11**, e2402368. <https://doi.org/10.1002/advs.202402368>
- [10] Binaymotlagh, R., Hajareh Haghighi, F., Chronopoulou, L. and Palocci, C. (2024) Liposome-Hydrogel Composites for Controlled Drug Delivery Applications. *Gels*, **10**, Article 284. <https://doi.org/10.3390/gels10040284>
- [11] Faber, H., Thaler, S. and Schüttauf, F. (2024) Intralenticles Ozurdeximplantat. *Die Ophthalmologie*, **121**, 261. <https://doi.org/10.1007/s00347-023-01968-5>
- [12] Mushtaq, Y., Mushtaq, M.M., Gatzioufas, Z., Ripa, M., Motta, L. and Panos, G.D. (2023) Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant (ILUVIEN®) for the Treatment of Retinal Conditions. A Review of Clinical Studies. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 961-975. <https://doi.org/10.2147/dddt.s403259>
- [13] 徐静逸, 胡仔仲, 谢平. 水凝胶在视网膜疾病治疗中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45(5): 691-698.
- [14] Segneanu, A., Bejenaru, L.E., Bejenaru, C., Blendea, A., Mogoșanu, G.D., Biță, A., *et al.* (2025) Advancements in Hydrogels: A Comprehensive Review of Natural and Synthetic Innovations for Biomedical Applications. *Polymers*, **17**, Article 2026. <https://doi.org/10.3390/polym17152026>
- [15] Fan, Y., Han, Q., Li, H., Cai, X., Dyett, B., Qiao, R., *et al.* (2025) Recent Developments in Nanoparticle-Hydrogel Hybrid Materials for Controlled Release. *Advanced Science*, **12**, Article 2507209. <https://doi.org/10.1002/advs.202507209>