·综述·

水凝胶在眼部疾病治疗中的研究进展

李嘉怡† 卢 越† 陈 焕* 庞 燕*

(上海市药物靶标发现及递送前沿科学研究基地 创新免疫治疗全国重点实验室
上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要：眼部疾病在全球范围内普遍存在，是威胁视力健康的主要因素。然而，因眼部解剖结构复杂且存在生理屏障，眼部给药时药物生物利用度低，治疗效果不佳。水凝胶作为亲水性高分子材料，具有优异生物相容性、可调控的物理和机械性能，能延长药物滞留并实现缓释，近年来在眼科治疗领域应用潜力巨大。本文系统综述了近年来水凝胶在眼部疾病治疗中的研究进展，着重介绍其多种应用形式，如水凝胶滴眼液、可注射水凝胶、水凝胶隐形眼镜、水凝胶微针及水凝胶植入物，并从交联方式、结构设计与功能化策略等方面总结其制备与优化思路。在此基础上，结合感染与炎症、伤口愈合及组织修复、眼部新生血管、白内障、青光眼及干眼症等常见疾病，系统梳理了水凝胶的作用机制与应用价值。综上，本综述总结了水凝胶在眼科领域的研究热点与最新成果，为未来水凝胶的临床转化与个性化设计提供参考和启示。

关键词：水凝胶；眼疾病；局部给药；药物递送

Research Progress of Hydrogel in Eye Diseases Treatment

LI Jia-yi†, LU Yue†, CHEN Huan*, PANG Yan*

(*Shanghai Frontiers Science Center of Drug Target Identification and Delivery, National Key Laboratory of Innovative Immunotherapy, School of Pharmaceutical Sciences, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240*)

Abstract: Eye diseases are prevalent worldwide and have become a major threat to visual health. However, due to the complex anatomical structure and physiological barrier in the eye, resulting in low drug bioavailability and struggle to achieve ideal therapeutic effects. Hydrogels, as a kind of hydrophilic polymer materials, have shown great potential in the field of ophthalmology in recent years due to their excellent biocompatibility, controllable physical and mechanical properties, and the characteristics of prolonging drug retention and slow release. This article systematically reviewed the research progress of hydrogel in the treatment of eye diseases in recent years, focusing on its various application forms, including hydrogel eye drops, injectable hydrogels, hydrogel contact lenses, hydrogel microneedles, and hydrogel implants. The preparation and optimization of hydrogel implants were summarized from the aspects of crosslinking mode, structural design, and functionalization strategies. On this basis, combined with infection and inflammation, wound healing and tissue repair, eye neovascularization, cataract, glaucoma, dry eye and other common diseases, the mechanism of action and application value of hydrogel were systematically combed. In conclusion, this review not only summarized the research hotspots and latest achievements of hydrogels in ophthalmology, but also provided reference and enlightenment for clinical transformation and personalized design of hydrogels in the future.

Keywords: Hydrogel; Eye diseases; Topical administration; Drug delivery

高分子水凝胶专题；2025-09-10 收稿，2025-10-19 录用，2025-12-04 网络出版
基金项目：国家自然科学基金(基金号 52522307，22375127，22305152)
† 共同第一作者
* 通信联系人：陈焕，E-mail: chenhuan913@sjtu.edu.cn；庞燕，E-mail: yanpang@sjtu.edu.cn
doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2025.25.269

引用：李嘉怡，卢越，陈焕，庞燕. 水凝胶在眼部疾病治疗中的研究进展. 高分子通报，**2026**, 39(1), 125–152.
Citation: Li, J. Y.; Lu, Y.; Chen, H.; Pang, Y. Research progress of hydrogel in eye diseases treatment. *Polym. Bull.* (in Chinese), **2026**, 39(1), 125–152.

眼睛敏感而又脆弱，是人体最重要且复杂的感觉器官之一[1]。眼部疾病是全球范围导致视力损害和失明的主要原因之一[2,3]。根据世界卫生组织报告，约有22亿人受到不同程度的视力障碍困扰，其中有很大一部分与白内障、青光眼和视网膜疾病等有关[4]。尽管手术和药物治疗在临床中已取得一定成效，但受限于眼部特殊的解剖与生理屏障，如泪液动力学屏障、角膜上皮屏障及血眼屏障，传统的局部滴眼液或玻璃体内注射往往存在药物滞留时间短、渗透性差或需要频繁给药等问题，严重影响疗效和患者依从[5,6]。

水凝胶是一种高度水合的三维聚合物网络，因其优异的生物相容性、化学可修饰性和物理可调性，在生物医学领域显示出巨大潜力[7]。近年来，随着刺激响应性材料和仿生结构设计的发展，水凝胶在眼科药物递送和组织修复中的研究进展迅速，为克服传统给药方式的局限性提供了新思路。本文综述了在眼部疾病治疗中水凝胶的制备策略、典型应用形式及其在多类眼病中的应用进展，并结合最新研究提出未来发展方向(图1)。

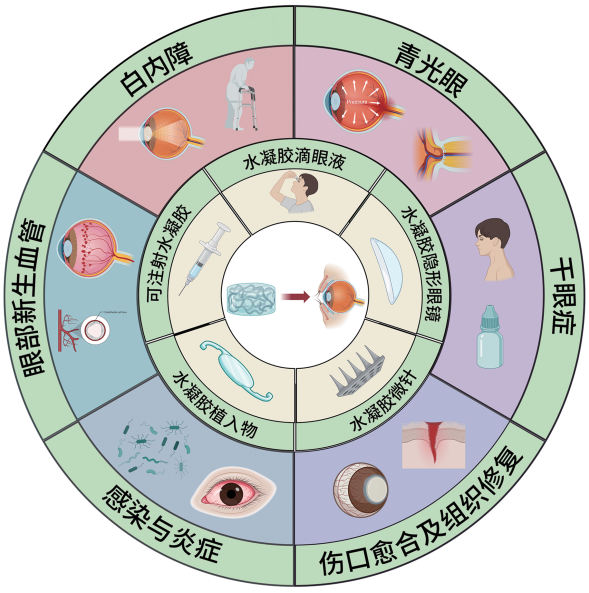


图1 水凝胶在眼部疾病治疗中的应用示意图(BioRender.com创作)

Figure 1 Illustration of hydrogel applied to the treatment of ocular diseases (Created with BioRender.com)

1 眼用水凝胶的设计策略

1.1 水凝胶滴眼液

滴眼液，因其使用操作简便而成为临床眼科用药的首选剂型。然而，药物在眼表的生物利用度始终较低，主要受到泪液稀释与排出、瞬目作用，以及角膜上皮、结膜、血房水屏障等解剖结构限制。传统滴眼液在眼部停留时间短，难以实现足够的药物渗透和持续作用，往往需要频繁给药，从而降低患者依从性并延长疗程[8]。将水凝胶引入滴眼液体系有望改善这一问题，可通过调节水凝胶的原料组成、交联方式和结构设计，延长其在眼表滞留时间、提高药物渗透性并实现长效控释。目前，基于水凝胶的滴眼液主要包括温度响应性、离子响应性、动态共价交联、超分子自组装及光交联等类型。

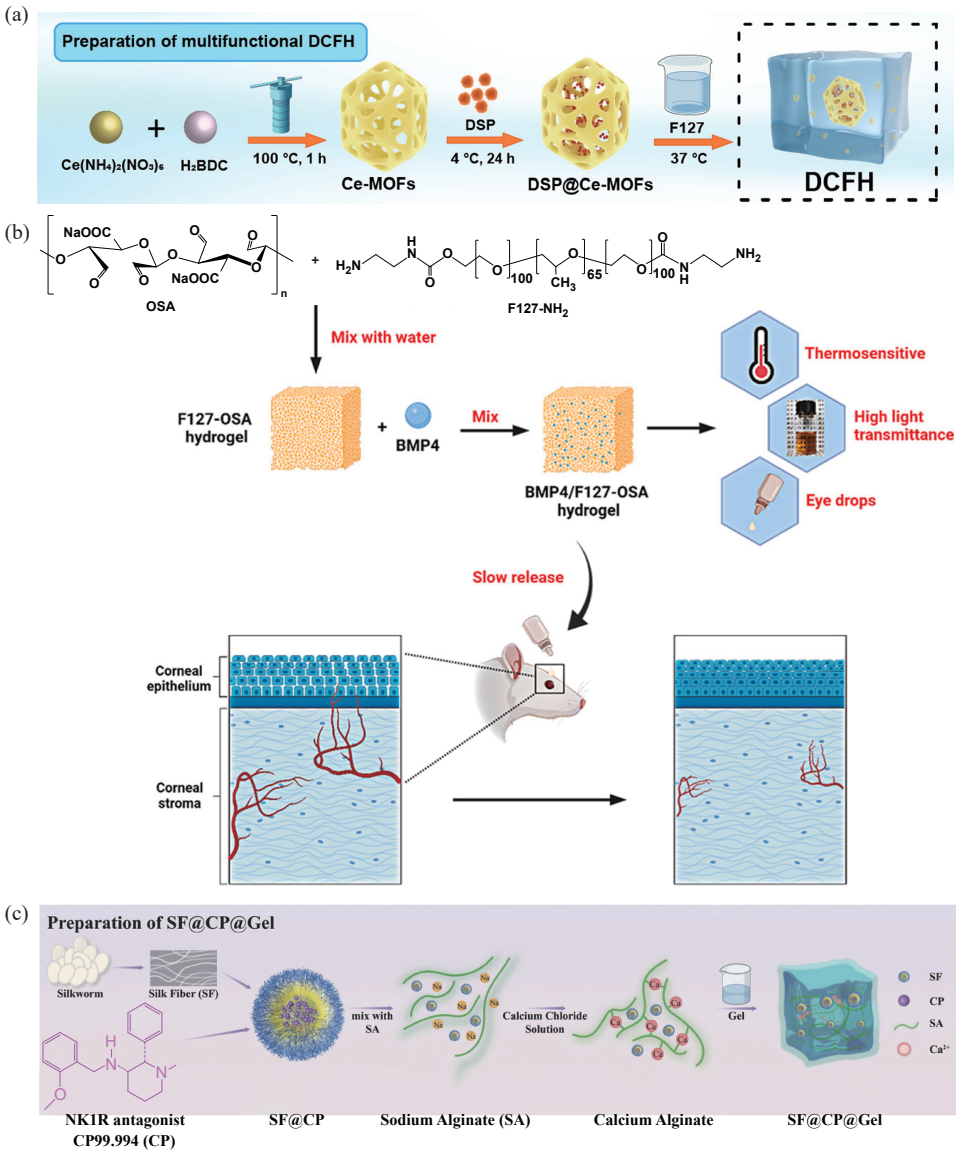
1.1.1 温度响应性水凝胶滴眼液

温度响应性水凝胶滴眼液多采用具有低临界溶液温度的聚合物，在室温下保持低黏度的溶胶便于滴注，进入眼表后随体温升高迅速转变为凝胶，从而延长药物滞留并实现缓释[9,10]。常用材料包括壳聚糖[11]、纤维素[12]、透明质酸[13]等天然聚合物，以及聚(*N*-异丙基丙烯酰胺) (pNIPAM)[14]、泊洛沙姆[15]及其衍生物等合成聚合物[16]。其中Pluronic F127因水溶性、透明度和眼部安全性良好而应用最广[9]，可负载小分子药物(如盐酸倍他洛尔[17]、两性霉素[18])、蛋白质因子(重组人神经生长因子[19])，甚至用于递送活体药物如捕食性细菌[20]和噬菌体[21]，展现出在抗炎、抗感染和组织修复方面的多重潜力。近年来，研究者还尝试将纳米药物载体，如金属有机框架材料、功能化氧化海藻酸钠等与水凝胶复合，以进一步提高药物的稳定性和持续释放效果。例如：Liu等[22]通过将负载有地塞米松的铈基多孔金属有机框架掺入Pluronic F127中开发了用于协同抗炎、抗氧化功能治疗葡萄膜炎的多功能滴眼液(图2a)；此外，Nan等[23]将氧化海藻酸钠与Pluronic F127聚合制备成水凝胶后，通过负载骨形态发生蛋白4，制成水凝胶滴眼液，用于抑制角膜新生血管(图2b)。

近年来，除Pluronic F127外，其它热响应性聚合物也被广泛探索用于水凝胶滴眼液的构建。Fan等[24]报道了一种由聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)和二(1-羟基癸基)硒化物组成的活性氧(ROS)响应性热敏水凝胶药物递送系统。该体系中疏水性硒醚片段能够增强聚合物与角膜黏液层之间的疏水相互作用，从而显著延长负载药物在角膜表面的滞留时间，通过ROS刺激下实现更高效的抗氧化、抗炎及抗血管作用。此外，Ross等[25]通过将壳聚糖引入基于pNIPAM的水凝胶体系，并分别掺入亲水性单体丙烯酸和疏水性共聚单体甲基丙烯酸甲酯，构建了新型热响应性水凝胶滴眼液。研究显示，壳聚糖作为交联剂可有效调节pNIPAM的低临界溶液温度，并通过共价键或离子相互作用改善水凝胶的机械强度及降解行为。

1.1.2　离子响应性水凝胶滴眼液

离子响应性水凝胶滴眼液通常由带有负电荷的高分子链段与阳离子发生静电作用而形成[26]，其独特之处在于可利用泪液中天然存在的Na^+、Ca^{2+}等离子实现原位交联[27]，也可在制备过程中通过预加入阳离子制备稳定的凝胶体系[28,29]。与其他交联方式相比，离子响应性水凝胶的黏度和成胶强度可随阳离子浓度的增加而增强，因此在泪液分泌增多的情况下，有助于延长药物在眼表的滞留时间[30]。目前应用最广的材料包括天然多糖类，如结冷胶[31]和海藻酸钠[32]，它们不仅来源广泛、生物相容性良好，还能赋予水凝胶优异的黏附性和离子敏感性。基于结冷胶的研究中，Lei等[27]开发了一种将达沙替尼与艾瑞安宁共同封装于纳米结构脂质载体中的原位成胶滴眼液。



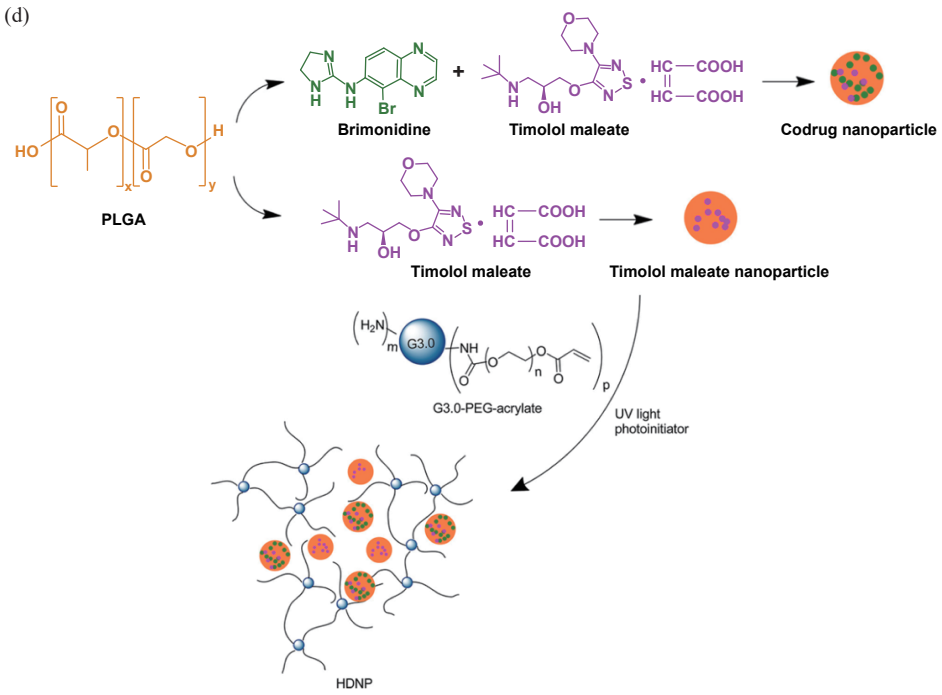


图 2 (a)多功能水凝胶滴眼液的制造工艺示意图以及通过抗氧化和抗炎策略治疗葡萄膜炎的协同方法[22] (2023 American Chemical Society 版权许可)；(b)负载骨形态发生蛋白 4 (BMP4) 的 Pluronic F127- 氧化海藻酸钠热敏水凝胶滴眼液的制备示意图以及该水凝胶促进药物缓释、抑制角膜新生血管生成的功能[23] (2024 The Authors; Published by Elsevier Ltd. 版权许可)；(c)离子凝胶滴眼液的制备及其通过 SP/NK1R 通路对眼表的抗炎和抗氧化作用示意图，该通路稳定泪膜并促进干眼症小鼠的角膜上皮修复[28] (2025 The Author(s); Advanced Science published by Wiley 版权许可)；(d)混合树枝状聚合物水凝胶/纳米颗粒平台：在紫外线照射的条件下，负载溴莫尼定和马来酸噻吗洛尔的纳米颗粒被含有光引发剂的树枝状聚合物-PEG 丙烯酸酯捕获形成水凝胶[36] (2012 American Chemical Society 版权许可)

Figure 2 (a) Schematic illustration of the fabrication process for multifunctional hydrogel eye drops and the synergistic approach to treating uveitis through anti-oxidative and anti-inflammatory strategies (Reprinted with permission from Ref. [22]; Copyright (2023) American Chemical Society); (b) Schematic Illustration of the preparation of F127-OSA thermosensitive hydrogel eye drops loaded with bone morphogenetic protein 4 (BMP4) and its function in promoting drug release and inhibiting corneal neovascularization (Reprinted with permission from Ref. [23]; Copyright (2024) The Authors; Published by Elsevier Ltd.); (c) Schematic illustration of the preparation and its anti-inflammatory and antioxidant effects on the ocular surface *via* the SP/NK1R pathway, which stabilizes the tear film and promotes corneal epithelial repair in mice with dry eye disease (Reprinted with permission from Ref. [28]; Copyright (2025) The Author(s); Advanced Science published by Wiley); (d) Hybrid dendrimer hydrogel/nanoparticle platform (HDNP); nanoparticles loaded with brimonidine and timolol maleate were entrapped in the dendrimer hydrogel by subjecting the dendrimer-PEG acrylate to UV light in the presence of photoinitiator (Reprinted with permission from Ref. [36]; Copyright (2012) American Chemical Society).

该体系在泪液阳离子作用下由溶胶快速转变为凝胶，使药物在眼表的滞留时间延长了 6 倍以上，并显著提高了角膜的通透性，从而有效抑制角膜新生血管的形成。另外，Gong 等[28]则采用预交联策略，通过将海藻酸钠与葡萄糖酸钙溶液超声混合，形成稳定的离子凝胶滴眼液，通过释放实验和临床症状的改善证明了其长期缓释和作用的能力(图 2c)。此外，离子响应性水凝胶常与其他聚合物结合以获得除了离子响应外的其他功能特性。例如：Liu 等[20]基于 Pluronic F127 与脱乙酰结冷胶复合，构建了兼具温度和离子双重敏感性的原位水凝胶，用于递送嗜细菌芽孢杆菌。该水凝胶在眼部环境中能迅速成胶并长期固定于眼表，不仅保证了细菌的活性维持，还显著延长了其作用时间。这一类复合策略为拓展离子响应性水凝胶在活体微生物递送和复杂眼病治疗中的应用提供了新的可能。

1.1.3 光响应水凝胶滴眼液

光响应性水凝胶滴眼液通常由水溶性光交联聚合物构成，其交联机制依赖光照诱导下的自由

基聚合反应[33]。与其他类型水凝胶相比，光交联体系具有制备条件温和、反应过程可控及性能可精确调节的优势，因此在眼科疾病的药物递送和组织修复中展现出良好的应用潜力[34]。在具体研究中，Wang等[35]通过丙烯酰化明胶的光引发自由基聚合，构建了结合单宁配位纳米酶的杂交水凝胶滴眼液。该体系不仅具备优良的分散性和类似过氧化物酶的活性，还表现出良好的生物相容性与广谱抗菌作用，有效克服了传统纳米颗粒悬浮液中颗粒沉降与聚集的问题。为提升抗青光眼治疗效果，Yang等[36]设计了一种杂化型药物递送平台，即聚酰胺–胺树状大分子水凝胶与聚(乳酸–羟基乙酸共聚物)纳米颗粒组成的平台。在光引发剂作用下，紫外照射可将负载溴莫尼定和马来酸噻吗洛尔的纳米颗粒稳定截留于水凝胶网络中，从而实现多药物的协同递送，并显著延长药物释放时间至96 h以上(图2d)。此外，针对眼部损伤后伴随的中性粒细胞细胞外陷阱形成及M2巨噬细胞的激活，Zhang等分别通过光交联制备了负载纳米碱性离子[37]和黑磷量子点[38]的水凝胶滴眼液。研究结果表明，这类体系不仅性能稳定，还可通过免疫应答和炎症微环境的双重调节促进角膜再生并抑制纤维化，为眼表损伤修复提供了新的思路。

1.1.4　动态共价交联水凝胶滴眼液

动态共价交联水凝胶的核心特征在于其内部含有可逆共价键，如亚胺键[39]、硼酸酯键[40]、二硫键[41]和酰肼键[42]等。这些键能够在温和的条件下断裂并重新形成，从而赋予材料环境适应性和自我修复能力[43]。与物理交联相比，动态共价交联不仅能提供更稳定的网络结构，还允许细胞在其中进行重塑，使其黏弹性更接近天然组织，有利于促进细胞增殖分化、伤口的修复及药物的持续释放[44,45]。因此，动态共价键水凝胶近年来在眼部疾病治疗领域引起了广泛关注，其中亚胺键、硼酸酯键是构建滴眼液体系最常用的交联策略。亚胺键(又称席夫碱键)通过醛或酮与伯胺的亲核加成反应形成，具有良好的可逆性[39]。Shajari等[46]利用结冷胶的醛基与壳聚糖的氨基发生席夫碱反应，制备了一种负载马来酸噻吗洛尔的水凝胶滴眼液，用于青光眼的长效治疗。实验结果证实，该体系不仅具备良好的黏膜黏附性、剪切稀化性和自愈性，而且能够实现药物的持续释放，从而显著延长了降眼压药物的作用时间。在另一项研究中，Yu等[47]通过将含醛基的氧化透明质酸与明胶通过席夫碱反应交联，构建了负载聚乙烯亚胺功能化碳点的水凝胶基质。该体系在干眼症的抗氧化治疗方面表现突出，能够减少角膜上皮过量ROS的产生，逆转组织损伤并促进泪液分泌，同时实现了纳米药物在眼表长达96 h的释放。硼酸酯键则是由硼酸与二醇基团缩合形成，其结合与解离受温度和pH调控，具有典型的刺激响应性[48]。Wang等[49]利用硼酸盐介导的地夸磷索四钠和羟丙基瓜尔胶之间的动态络合反应，制备了一种具有药物缓释特性和长效滞留性能的新型水凝胶滴眼液。此外，Pan等[50]基于透明质酸，通过没食子醇和苯硼酸之间的动态交联，构建了具备抗氧化、促进伤口愈合和组织黏附功能的自交联型水凝胶。该体系显著提升了人角膜上皮细胞的增殖速率(超过2.5倍)，展现出在眼表修复中的巨大潜力。

1.1.5　超分子自组装水凝胶滴眼液

超分子水凝胶依靠小分子之间的非共价相互作用，如主–客体相互作用[51]、π-π堆叠[52]、氢键[53]、疏水作用[54]及离子相互作用[55]，自发形成三维网络结构，具有与生物体系相似的自组装特性[56]。凭借这一仿生特征，超分子水凝胶近年来被广泛用于眼科滴眼液的研究。在仿生肽类材料方面，Hu等[57]通过将纤连蛋白模拟肽与多种自组装基序(Nap-F、Nap-FF、Nap-FFF)偶联，构建了稳定的超分子水凝胶滴眼液。该体系不仅显著提升了生物活性肽的稳定性和眼表滞留性，还保留了其促进角膜上皮愈合的功能，从而在动物实验中实现了角膜再上皮化后的形态学和结构完全恢复。类似地，Chen等[58]基于精甘天冬氨酸肽(RGD)基序的整合素靶向性，设计了由抗炎药地塞米松和RGD组成的药物肽超分子水凝胶。该水凝胶通过配体–受体特异性相互作用增强了角膜渗透性，并显著提升了药物的抗炎效果。Lei等[59]报道了一种含有生物黏附功能肽片段的衍生物，其醛修饰的RGD序列可与角膜基底膜蛋白发生共价锚定，并通过与整合素结合促进角膜上皮损伤的修复。在小分子药物衍生方面，Lin等[54]通过将非甾体抗炎药吲哚美辛与非天然肽序列(Nal-Nal-Asp)偶联，合成了可自组装成单组分超分子水凝胶的吲哚美辛酰胺。该体系表现出对环氧化酶-2的高选择性，并在兔葡萄膜炎模型中展现出优于临床

常用双氯芬酸钠滴眼液的抗炎活性。

1.2 可注射水凝胶

传统滴眼液因渗透性有限，主要用于眼前段疾病的治疗，而眼内注射则是针对年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变等眼后段疾病的常用方法。然而，频繁注射存在疼痛、感染、视网膜脱离、眼压波动及炎症等风险，严重影响患者依从性[60]。为克服这一局限，可注射水凝胶近年来成为研究热点。该类体系在给药前为可流动溶液，注射入眼后可在生理条件下迅速凝胶化，实现药物或细胞的局部、长效递送[61]。同时，眼部应用对其透明度、力学性能、生物降解性能及功能化设计提出了更高要求[62]。因此，基于不同交联机制开发的可注射水凝胶逐渐成为眼后段疾病治疗的重要方向。

1.2.1 温度响应性可注射水凝胶

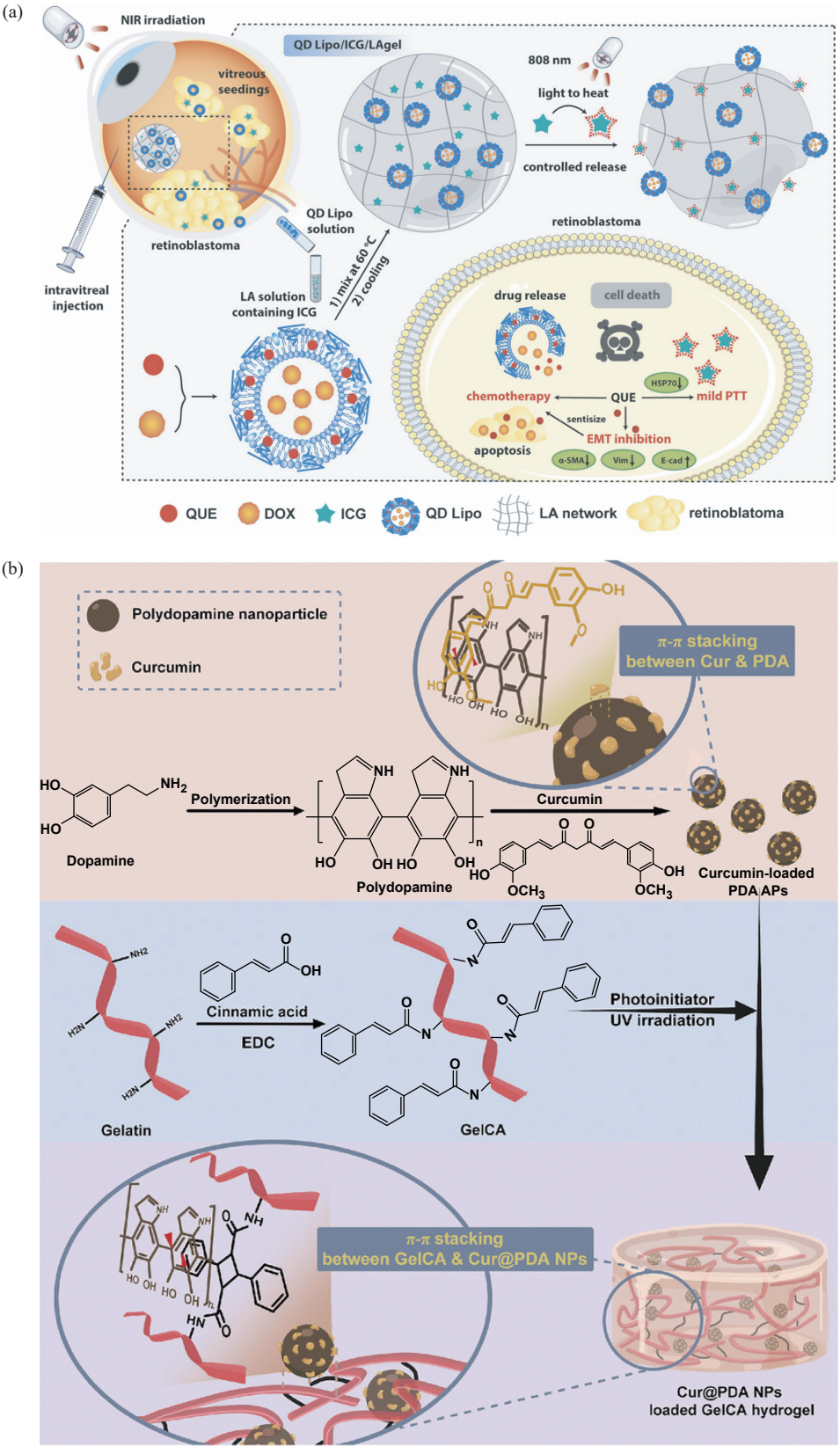
温度是诱导可注射水凝胶原位成胶的关键因素之一。温度响应性聚合物可在低温下保持溶胶状态，便于负载药物和细胞，避免生物活性分子变性；经注射进入人体后，随体温升高转变为凝胶，从而延长药物滞留并防止酶促降解[61,63]。凭借这一独特的溶胶—凝胶转变特性，温度响应性可注射水凝胶在眼科长效治疗中展现出巨大潜力。透明度高、生物相容性良好的材料被研究者们优先考虑，如Yan等[64]以Pluronic F127构建了负载抗干扰素刺激基因药物的温度敏感性超分子水凝胶，并将其注射至眼后节玻璃体腔中。该体系在生理温度下实现溶胶—凝胶的转变，能够在视网膜炎症环境中实现药物的持续精确释放，并在10天内自然降解。玻璃体内的可控降解是水凝胶材料构建的另一重大需求，Lin等[65]将光敏剂与低胶凝温度的琼脂糖混合，玻璃体注射后，由于温度的变化，琼脂糖发生相转变。视治疗时间的需求，其可通过近红外光照引发光敏剂产生热量，进而使水凝胶分解。这一设计显著提高了视网膜母细胞瘤治疗效果，作为药物储库大大减少了注射频率，并通过抑制上皮–间质转化降低肿瘤转移风险(图3a)。然而，该注射性水凝胶在体内的长期安全性仍需要进一步探究。

材料的化学修饰可赋予可注射水凝胶额外的功能。基于甲氧基化可提升材料抗氧化性能的启发，Luo等[66]对壳聚糖-*g*-聚(*N*-异丙烯酰胺)进行苯甲酸衍生物修饰，制成了一种可生物降解的热凝胶。通过在青光眼兔模型中的眼前房注射，该系统不仅缓解了眼后段视网膜神经节细胞的氧化损伤，还通过药物长效释放抑制组蛋白去乙酰化，促进神经元再生。为了实现水凝胶对大分子蛋白质的高效负载与可控释放，Delplace等[67]使用蛋白质结合肽修饰透明质酸/甲基纤维素，并将睫状神经营养因子重组表达为可与该凝胶基质特异性可逆结合的融合蛋白。基于此设计，该平台可高效负载蛋白质药物，在玻璃体内依靠两者之间亲和力的降低持续释放药物并将其输送至视网膜。热敏水凝胶材料的化学修饰还可以将热响应交联与其他交联方式结合，赋予其更为优越的理化特性。Ilochonwu研究团队[68]将呋喃或马来酰亚胺基团引入常见的热敏水凝胶材料pNIPAM，制成2种互补的三嵌段共聚物，通过体温下的自组装和Diels-Alder化学交联形成稳定的注射型水凝胶，显著改善了其凝胶速度与释药性能，为玻璃体内多种药物的持续协同递送提供了新的思路。

1.2.2 光交联可注射水凝胶

光交联可注射水凝胶通常由光引发剂与水溶性光交联聚合物组成，其独特之处在于可通过非侵入性光照穿过角膜与晶状体到达眼内后段，从而触发溶液—凝胶转变。凭借交联条件简单温和且交联部位精准可控的优势，这类水凝胶已成为眼部疾病治疗中极具潜力的研究方向。Tyagi等[69]基于材料聚己内酯二甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸羟乙酯，通过365 nm紫外光条件下的交联反应，开发了一种负载贝伐珠单抗的混合凝胶网络。在注射至大鼠脉络膜上腔后，原位形成的水凝胶可持续局部释放贝伐珠单抗至少60天，同时圆二色性分析及尺寸排阻色谱也证实了该蛋白质药物在眼内的稳定性，为眼后段大分子药物的递送提供了可行的策略。基于明胶优异的组织学特性，Liu等[70]将肉桂酸基团接枝于明胶分子链，开发出具有光交联和注射特性的明胶改性水凝胶。肉桂酸在紫外线照射的条件下可与光引发剂发生光二聚化，其改性形成的水凝胶具有更为优异的黏弹性和疏水性药物的亲和力，并通过负载纳米颗粒在视网膜损伤模型中表现出优良的抗氧化活性和组织黏附能力(图3b)。作为玻璃体的主要成分，透明质酸是极好的眼内递送材料。为了进一步提升其治疗性能，Li等[71]将透明质酸的羧基和感光基团共价连接，制得了可注射光交联凝胶。其合理

组合的给药系统大大提高了玻璃体内的给药能力，通过抑制血管生成、氧化应激及促进视网膜色素上皮细胞自噬等多重机制实现了年龄相关性黄斑变性的有效治疗。除了药物递送外，光交联可注射水凝胶也被广泛应用于眼表损伤修复。Kambhampati 等[72]研发了双组分可注射水凝胶系



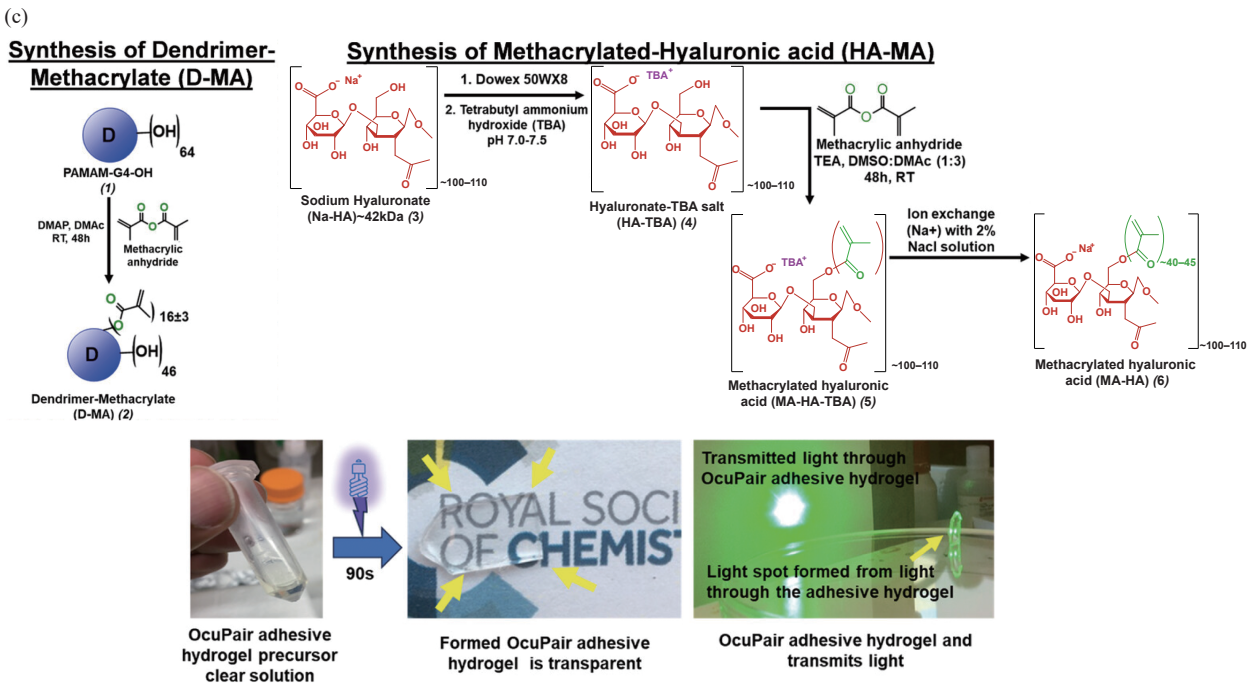


图 3 (a)玻璃体内给药后 QD Lipo/ICG/LAgel 的形成示意图及近红外触发的 QUE 辅助视网膜母细胞瘤协同化疗光热治疗机制。QUE：槲皮素，DOX：阿霉素，ICG：吲哚菁绿，QD Lipo：槲皮素和阿霉素共负载脂质体，LAgel：低胶凝温度琼脂糖水凝胶[65] (2025 Ivyspring International Publisher 版权许可)；(b)聚多巴胺负载姜黄素光交联明胶改性水凝胶的合成及其在体内视网膜视神经损伤模型中治疗机制的示意图[70] (2024 The Authors; Advanced Science published by Wiley 版权许可)；(c) OcuPair 黏合水凝胶组分 (D-MA 和 HA-MA) 的合成方案，HA-MA 和 D-MA 按照 70:30 比例混合产生透明黏性溶液，光交联 90 s 后产生透明、柔韧和黏性水凝胶[72] (2025 The Author(s); Advanced Science published by Wiley 版权许可)

Figure 3 (a) Schematic illustration of the formation of QD Lipo/ICG/LAgel and the mechanism of NIR-triggered synergistic chemo-photothermal therapy of retinoblastoma adjuvated by QUE after intravitreal administration. QUE: quercetin, DOX: doxorubicin, ICG: indocyanine green, QD Lipo: QUE and DOX co-loaded liposomes; LAgel: low-gelling temperature agarose hydrogel (Reprinted with permission from Ref. [65]; Copyright (2025) Ivyspring International Publisher); (b) Schematic illustration of the synthesis of polydopamine loaded curcumin photocrosslinked gelatin modified hydrogel and its therapeutic mechanism in vivo retinal optic nerve injury model (Reprinted with permission from Ref. [70]; Copyright (2024) The Authors. Advanced Science published by Wiley); (c) Synthesis for OcuPair adhesive hydrogel components (D-MA and HA-MA), 70:30 mixing ratio of HA-MA and D-MA resulted in a transparent viscous solution and upon photo-crosslinking for 90 s yielded transparent, flexible, and sticky hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [72]; Copyright (2025) The Author(s). Advanced Science published by Wiley)

统，利用透明质酸水凝胶维持眼压，同时通过光交联聚酰胺–胺树状大分子实现对角膜全层伤口的快速密封，显著改善了外伤性角膜损伤的治疗效果(图3c)。Xu等[73]结合热交联与光交联策略，以精氨酸和甲基丙烯酸酐修饰羟基丁基壳聚糖，开发出可在10 s内完成伤口密封的双重结构水凝胶。该体系在组织稳定性和可降解性之间实现了平衡，为眼部开放性损伤的应急处理提供了安全高效的新方案。

1.2.3 其他可注射水凝胶

除温度响应和光交联体系外，研究人员还开发了多种功能化可注射水凝胶，以应对不同眼病的病理需求。基于离子交联经典材料海藻酸盐成胶条件温和的特性，Wong等[74]将聚左旋赖氨酸静电络合到海藻酸盐微球上以提升机械性能、减少凝胶解离影响，设计了一种海藻酸盐——聚左旋赖氨酸包被的复合水凝胶。通过钠离子引发凝胶化，其能通过有效负载药物和细胞，并在玻璃体腔内维持细胞活性，实现神经营养因子的长期释放，从而在抑制光感受器凋亡的同时，增强视网膜电生理功能。弱疏水物理交联同样也可在活性物质存在的条件下温和进行，Teal等[75]则通过将透明质酸/甲基纤维素混合物与对视锥细胞活力因子具有亲和力的肽结合伴侣修饰，构建了一种

亲和控释水凝胶系统，实现了蛋白药物在玻璃体内的延长释放。这一“亲和力释放”策略具有良好的拓展性，可应用于多种蛋白药物的治疗研究。除此之外，动态共价交联水凝胶则因具备自修复与适形特性，在眼部应用中显示出独特优势[76,77]。Sun等[78]通过硼酸酯键动态交联，开发了一种具有形状自适应能力的载药水凝胶系统，通过原位注射有效改善结膜下瘢痕形成。Pandala等[79]则受自修复水凝胶优异的可注射性、细胞相容性及可降解性的启发，通过材料各组分之间可逆席夫碱键交联合成了负载诱导多能干细胞衍生的脉络膜内皮细胞的水凝胶库，增强了供体细胞的保留和存活率，为年龄相关性黄斑变性的细胞疗法提供了有效的策略。值得注意的是，近年来机体内特有物质如碱性磷酸酶、葡萄糖等响应性可注射水凝胶的研究亦快速发展。基于自身免疫性葡萄膜炎发病期间眼内组织中碱性磷酸酶水平的显著升高，Li等[80]使用温和的离子交联方法，将地塞米松磷酸钠、阿达木单抗与氯化钙简单组合，开发了一种碱性磷酸酶响应性释放无载体超分子水凝胶，通过单次玻璃体内注射即可实现自身免疫性葡萄膜炎的可控性协同调节。此外，Zhou等[81]也开发了一种基于葡萄糖响应的水凝胶平台，可有效地将复合纳米颗粒递送至视网膜色素上皮。该体系在玻璃体内对局部葡萄糖水平具有响应性，在葡萄糖水平升高时交联密度降低，从而溶胀释放纳米颗粒。通过双重抑制原发性和继发性血视网膜屏障损伤，重塑视网膜微环境，该体系在糖尿病视网膜病变中展现出良好的治疗潜力。

1.3　水凝胶隐形眼镜

隐形眼镜是一类直接佩戴于角膜表面的薄片材料，按硬度可分为硬性、软性及半硬性3种类型。其中，水凝胶因其高含水量和良好的机械性能成为软性隐形眼镜的核心材料[82,83]。除视力矫正外，水凝胶隐形眼镜还可作为药物递送平台，通过延长药物在眼表的滞留实现持续、可控释放。早在1965年，Sedlacek便首次提出将软性隐形眼镜用于药物输送[84]；直至2022年，负载酮替芬用于治疗过敏性结膜炎的Acuvue Theravision获批上市，成为首个商品化载药隐形眼镜[85]。水凝胶隐形眼镜的透氧性与其佩戴的舒适程度密切相关，目前调节含水量及镜片厚度都可以用于调节镜片的透氧性。基于药物递送及临床使用需求，提高水凝胶的光学性能、润湿性、机械强度及抗菌性能又成为了新的设计考量因素[86]。随着材料科学与药物传递技术的进步，隐形眼镜在眼部疾病的应用前景愈加广阔。

1.3.1　光交联水凝胶隐形眼镜

光交联是水凝胶隐形眼镜制备中最常用的策略。以甲基丙烯酸羟乙酯为代表的合成聚合物，其光交联所得水凝胶兼具优良机械性能和稳定性，因而被广泛应用。Jung等[87]通过光引发聚合，分别在交联前掺入和交联后浸渍方式负载噻吗洛尔纳米颗粒，构建了硅水凝胶隐形眼镜，实现了长达1个月的持续药物释放。然而，虽然纳米颗粒的引入不会降低镜片透明度，但其负载量仍与其对镜片性能(如含水量、模量以及离子)和透氧性的不良影响成正比，提示其在临床转化前需进一步提高纳米颗粒的封装工艺，并验证其长期安全性与长期储存能力。Puertas-Bartolomé等[88]通过聚乙烯醇与乙烯基砜光交联，开发出负载谷氨酸梭菌的活体隐形眼镜，该体系可稳定维持细菌活性超过3周，并持续产生透明质酸以缓解干眼不适，展现出药物与生物制剂协同的独特优势。此外，实验表明该隐形眼镜具有良好的细胞相容性，与现有的隐形眼镜制造工艺兼容，可满足商业转化的理化要求。在仿生策略方面，Luo等[89]设计了一种由纤维素纳米晶体与氧化铈组装而成的光交联聚甲基丙烯酸羟乙酯隐形眼镜。该体系符合治疗性隐形眼镜的理化条件，包括透明度高、机械性能优异、活性物质清除效果强、生物相容性高等，巧妙模拟了角膜分层螺旋结构，显著促进角膜损伤修复，同时展现抗炎、抗氧化及抗新生血管等多重生物活性(图4a)。

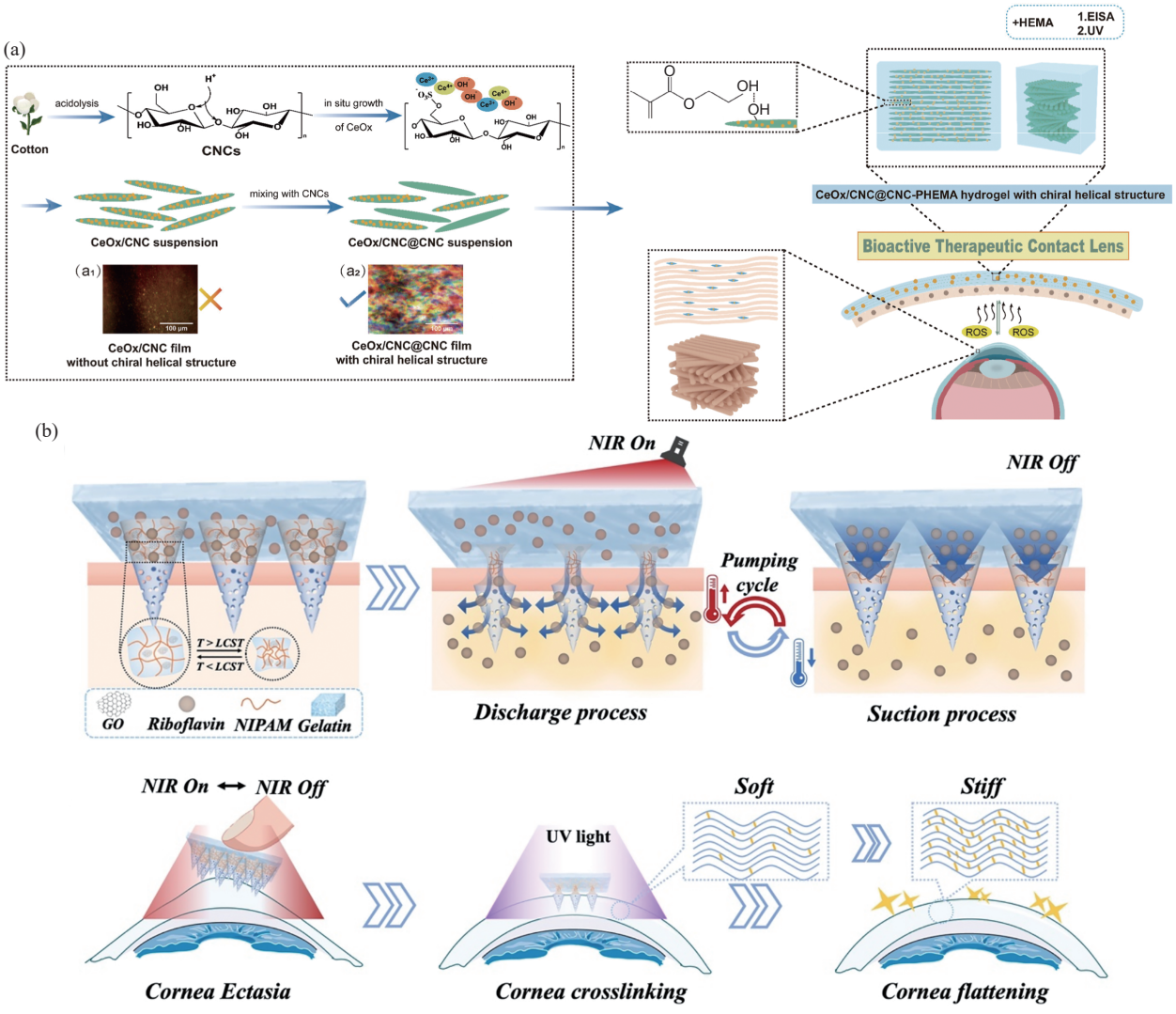
1.3.2　非光交联水凝胶隐形眼镜

除了光交联方式外，水凝胶隐形眼镜还可以通过物理或化学交联获得多样化功能。Huang等[90]利用季铵化壳聚糖、银纳米颗粒和氧化石墨烯(GO)构建了一种新型混合水凝胶隐形眼镜，其中组分之间的静电作用交联，在保证镜片良好的亲水性、细胞相容性及组织黏附性的同时显著提升了镜片的力学性能，而GO作为药物载体可实现药物的持续释放，在体外、体内实验中表现出优异的抗真菌活性。Marto-Costa等[91]在2-羟基丙烯酸乙酯水凝胶中引入2-羟丙基-β-环糊精，通过热引发自由基聚合并结合高压灭菌工艺制得负载曲安

奈德的隐形眼镜。研究表明，在单体混合物中添加2-羟丙基-β-环糊精可以使其有效地掺入丙烯酸网络中，而不会影响其作为治疗性隐形眼镜的关键特性，如含水量、氧和离子渗透性、刚度、粗糙度和透光率等，环糊精的掺入显著增强了单宁酸的溶解性与负载效率，且凝胶灭菌进一步促进主客体相互作用，从而延长药物释放时间，为亲脂性药物递送提供了理想平台。在非光交联体系的仿生设计中，Pereira-da-Mota等[92]通过在甲基丙烯酸羟乙酯中引入类似羟甲基戊二酰辅酶A还原酶活性位点的官能团，经热聚合交联构建了负载普伐他汀的仿生隐形眼镜。研究发现，该改性隐形眼镜表现出市售隐形眼镜典型的溶胀能力、透光率和机械性能，显著提升了普伐他汀的药物负载量，延长了药物在眼表的停留时间，实现了药物向眼后段的有效递送，并在避免他汀类药物全身副作用的同时增强了局部疗效。此外，该载药隐形眼镜对于光照及高静水压灭菌工艺具有优异的稳定性，为临床转化及应用提供了坚实的基础。

1.4 水凝胶微针

微针是一种由微米级针尖以阵列构成的物理促透技术，能够在组织表面形成微通道，从而绕过角膜或皮肤等天然屏障，实现药物、疫苗及生物制剂的高效递送[93,94]。在眼科领域，传统给药方式存在药物利用率低、渗透受限等不足，而微针因其微创、高效的特点逐渐被视为一种具有前景的替代方案，基于眼组织的特殊性，微针形状、穿透长度、药物释放特性、材料生物相容性及机械性能等是其设计与应用过程中必须考量的因素[95]。水凝胶微针自2012年首次提出以来，凭借可膨胀聚合物网络赋予的高亲水性、大载药量以及可控释放优势，逐渐在眼部疾病的治疗研究中崭露头角[96]。Hu等[97]开发了一种基于pNIPAM、GO和载有核黄素的明胶构建的响应性多孔水凝胶微针。该体



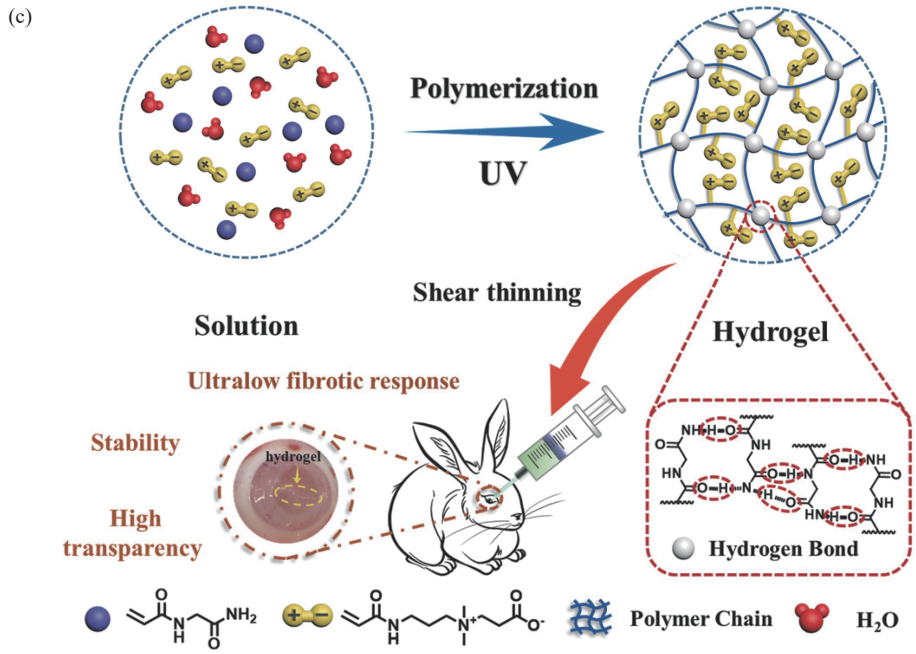


图 4　(a)“生物活性”治疗性隐形眼镜的合成途径及其在快速角膜修复中的应用[89] (2025 American Chemical Society 版权许可)；(b)具有核黄素眼部微注射功能的响应性多孔微针用于角膜胶原交联的示意图。这些微针由 *N*- 异丙基丙烯酰胺 (NIPAM)、GO 和载有核黄素的明胶组成，能够精确地将核黄素输送到角膜；光热响应性水凝胶在近红外光刺激下调节核黄素的释放，促进靶向和可控的递送；与传统方法相比，这种微注射技术显示出更优的核黄素递送和治疗效果，具有最小的侵入性和精确的给药性[97] (2024 BioMed Central Ltd 版权许可)；(c) PNAGA-PCBAA 二元共聚物的分子结构、氢键交联网络以及通过小口径针将形成的超分子聚合物水凝胶作为玻璃体替代物注入兔眼的过程示意图[107] (2018 The Authors. Published by WILEY 版权许可)

Figure 4　(a) Synthesis route of bioactive therapeutic contact lens and its application in rapid corneal repair (Reprinted with permission from Ref. [89]; Copyright (2025) American Chemical Society); (b) Schematic diagram of the use of responsive porous microneedles with riboflavin ocular microinjection capability for corneal collagen crosslinking. Comprised of *N*-isopropyl acrylamide (NIPAM), graphene oxide (GO), and riboflavin-loaded gelatin, these microneedles enable precise delivery of riboflavin into the cornea. A photothermal-responsive hydrogel regulates riboflavin release upon near-infrared light stimulation, facilitating targeted and controlled delivery; this microinjection technique demonstrates superior riboflavin delivery and treatment efficacy compared to conventional methods, with minimal invasiveness and precise administration (Reprinted with permission from Ref. [97]; Copyright (2024) BioMed Central Ltd); (c) Schematic illustration of the molecular structure of PNAGA-PCBAA binary copolymer, hydrogen bonding crosslinked network and injection of the formed supramolecular polymer hydrogel *via* a small gauge needle into rabbit's eyes as a vitreous substitute (Reprinted with permission from Ref. [107]; Copyright (2018) The Authors; Published by WILEY)

系在针尖穿透角膜后，可通过近红外光刺激诱导 pNIPAM/GO 中间层收缩，实现对核黄素的精确控释 (图 4b)。值得注意的是，该微针具有独特的三层结构，能够通过形成的微通道持续将药物输送至角膜基质，从而克服了传统可溶解微针释放速度缓慢的局限性。另一项研究中，Chio 等[98]通过设计烛光形状的水凝胶微针，使其在应用过程中快速膨胀并推动巩膜与脉络膜分离，从而诱导形成脉络膜上腔，实现药物向眼后段的高效输送。但是，仍需进一步的研究评估其负载药物的药代动力学及长期的生物安全性。基于传统微针组织残留风险高、药物渗透率低及药物活性难以长时间维持的局限性，近年来冷冻微针 (cryoMN) 在眼科领域亦受到广泛关注。冷冻微针由含液体材料在冷冻状态下模制而成，它继承了溶解性微针的高载药量优点，同时通过低温制备及允许其完全由治疗剂组成来增强药物的结构稳定性及负载能力[99,100]。Kong 等[101]提出了一种负载纳米酶新型冷冻增强微针，选用生物相容性甲基丙烯酸酯酸酐修饰的重组人胶原蛋白作为其尖端材料，通过冷冻工艺显著提高微针的机械强度，从而促进不同分子量分子在角膜内的可控释放。基于冷冻

微针对药物活性优异的保护能力，Cui等[102]通过在微针模板中冷冻含有冷冻保护剂的含菌培养基，开发了负载捕食性细菌的眼用冷冻微针。长期储存实验中，该微针负载的细菌活力保持在80%以上，在体内外模型中成功地抑制了革兰氏阴性菌的生长并维持了角膜的正常形态，为眼部感染的治疗提供了新的策略。这些研究表明，结构设计、响应机制及工艺创新的结合显著拓展了水凝胶微针在眼部精准给药中的应用潜力。

1.5 水凝胶植入物

玻璃体和晶状体是眼内维持光学透明性与结构稳定性的关键组织，其中玻璃体主要由水、透明质酸胶原蛋白构成，而晶状体则由晶状体囊和晶状体蛋白组成[103]。在糖尿病视网膜病变、白内障等疾病的外科治疗中，常需移除受损组织并置换人工植入物。常见的眼部人工植入物包括人工玻璃体及人工晶状体，其都是用于替代或修复人眼天然结构的医疗材料，人工玻璃体主要用于维持眼内压，支撑视网膜，而人工晶状体则主要用于白内障手术及视力矫正。眼部人工植入物的设计是极具挑战性的，除了满足常规的生物相容条件，其还应具有适当的折射率、密度、机械刚性、亲水性等，尤其是对不可吸收、不可生物降解并且允许代谢物迁移的特性有着极为严苛的要求。凭借高含水量、优异的光学透明度及与天然组织相似的力学特性，水凝胶逐渐成为人工玻璃体、晶状体等替代物的理想候选材料[104~106]。

在人工玻璃体的开发中，Wang等[107]基于*N*-丙烯酰甘氨酸酰胺(NAGA)的高度稳定性与两性离子羧基甜菜碱丙烯酰胺(CBAA)超强的防污/抗纤维化能力，构建了一种超分子二元共聚物水凝胶。该体系通过NAGA的双酰胺氢键实现物理交联，无需加热或任何化学物质反应即可在玻璃体腔内实现快速凝胶化，在恢复玻璃体生物学功能的同时，可以保持高透明度、稳定性、自调节性、防污性及超低纤维化反应，展现出作为术后玻璃体替代物的巨大潜力(图4c)。在针对人工晶状体的材料研究中，Qin等[108]提出了一种负载抗菌抗炎及光热功能元件热敏泊洛沙姆的杂化水凝胶，其在近红外光的照射下注射进入白内障手术后的空晶状体囊中，然后在短时间蓝光照射下快速固化形成人工晶状体。作为折射介质，其透明度及折射率与天然晶状体高度相似，性能可调且稳定，为晶状体替代提供了新思路。综上所述，水凝胶植入物凭借其生物相似性及可设计性，为人工玻璃体、人工晶状体等植入物的开发提供了新的可能性，有望在未来进一步解决临床人工植入物的安全性与功能性难题。

1.6 水凝胶组织工程

随着社会老龄化的加剧，临床上对于改善器官功能及修复受损组织的需求越来越大，眼科领域也不例外。水凝胶通过对细胞微环境的模拟及调节，可以持续或受控地递送细胞和生物活性分子以促进组织再生，对眼科疾病的治疗及研究起到了重要的作用[109]。

针对角膜基质再生的挑战，Kong等[110]通过在微纤维支架中注入甲基丙烯酸明胶水凝胶，制备了高度模拟天然角膜基质结构的3D纤维水凝胶构建体。研究发现，该水凝胶与无血清培养基协同作用，大大促进了角质细胞表型的维持和受损角膜基质的再生。Dong等[111]从角膜基质内胶原纤维的定向结构中汲取灵感，开发了一种模拟胶原纤维正交排列的水凝胶系统。值得一提的是，在真菌性角膜溃疡的治疗中，其不仅有效抗菌抗炎，更可促进角膜基质细胞的增殖及定向迁移，通过诱导定向修复大大减少了角膜白斑的形成。基于材料科学及细胞生物学近年来的飞速发展，相信未来水凝胶组织工程将在眼科领域得到有效的临床应用及商业转化。

2 水凝胶在眼部疾病治疗中的应用

随着水凝胶设计和制备技术的不断进步，水凝胶在眼部疾病治疗中的应用前景愈发广阔。通过对水凝胶的个性化结构设计，使其可适应不同眼科疾病对凝胶递药系统的力学性能、渗透性、黏附性、药物释放特性等要求，从而更好地应用到临床治疗之中(表1)。此外，通过改善机械性能、引入智能响应特性以及与纳米药物递送系统结合，水凝胶能够进一步显著提升药物在眼部的生物利用度与治疗效果。本节将基于眼部解剖结构分别介绍水凝胶在眼前段疾病干眼症、眼部感染与炎症、眼部伤口与眼后段疾病白内障、青光眼、眼部新生血管等眼科疾病中的应用进展。

2.1 干眼症

干眼症是一种常见的眼表疾病，主要表现为泪膜稳态丧失，患者常表现为眼部干涩、视力模糊

表1　近年水凝胶在眼部疾病治疗中的研究举例

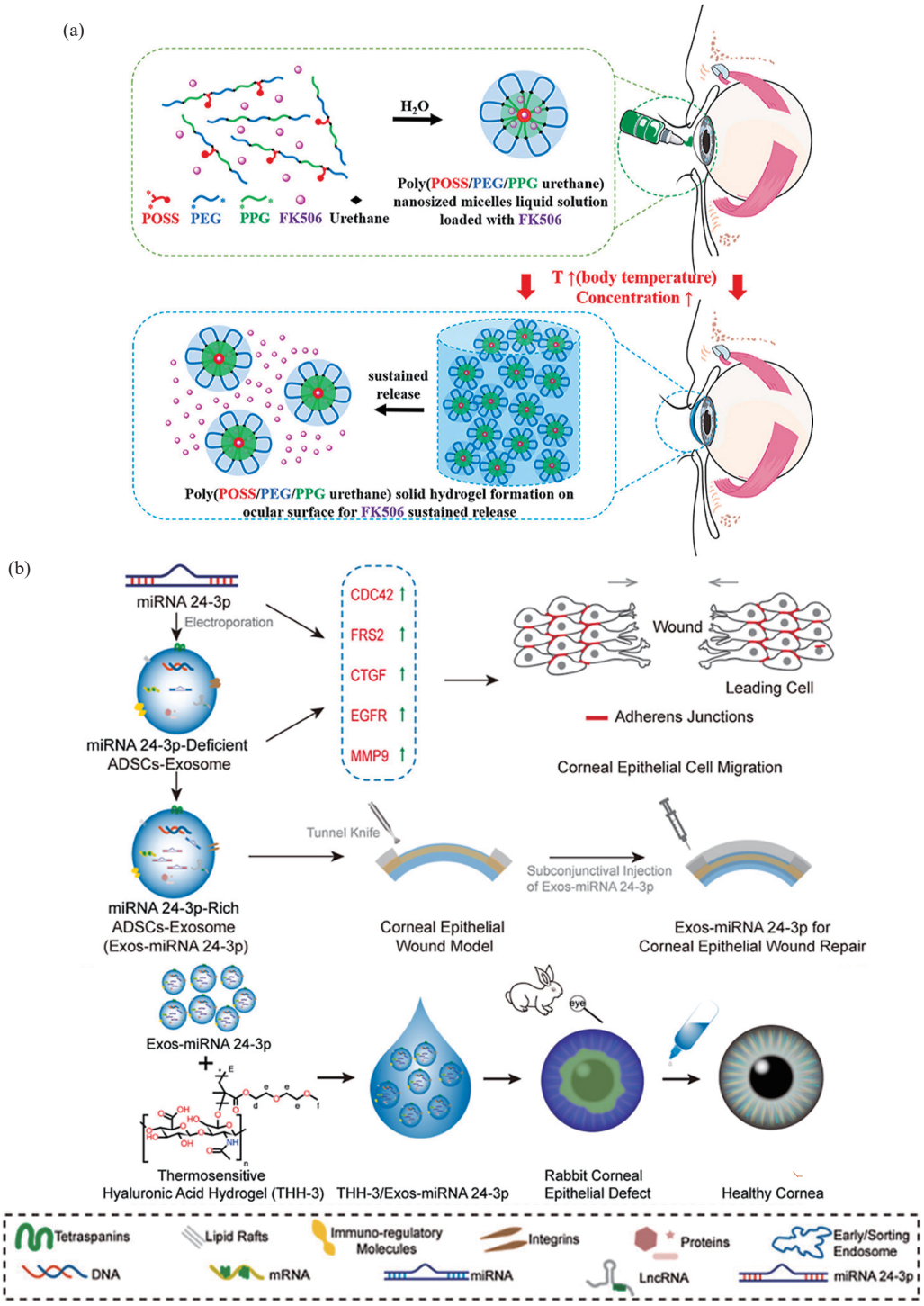
Table 1　Examples of recent researches on hydrogel in the treatment of ocular diseases

应用形式	主要材料	构建方法	负载药物	给药部位	疾病治疗应用	Ref.
水凝胶滴眼液	PluronicF127	热响应交联	重组人神经生长因子	眼表	神经营养性角膜病变	[19]
	硫醇化壳聚糖、*β*-甘油磷酸酯	热响应交联	甘草酸二钾、人参皂苷Rg3脂质体	眼表	角膜损伤及瘢痕形成	[112]
	氧化透明质酸、明胶	动态共价交联	PEI加帽碳点	眼表	干眼症	[47]
	Pluronic F127、脱乙酰结冷胶	离子响应交联、热响应交联	嗜细菌芽孢杆菌	眼表	眼部细菌感染	[20]
	非天然肽序列(Nal-Nal-Asp)	超分子自组装	吲哚美辛	眼表	葡萄膜炎	[54]
可注射水凝胶	巯基改性明胶、硝酸银溶液	动态配位交联	抗CXCL1单克隆抗体	玻璃体	细菌性眼内炎	[113]
	PluronicF127	热响应交联	STING抑制剂C-176	玻璃体	缺血性视网膜病变	[64]
	二丙烯酸酯基团修饰的PEG、盐酸多巴胺、I型胶原蛋白、光引发剂	光交联	—	眼表伤口部位	眼外伤、角膜溃疡	[114]
	复合藻酸盐-胶原蛋白、藻酸盐-聚-l-赖氨酸、胶原蛋白	离子响应交联	可释放药物的细胞	玻璃体	视网膜变性	[74]
水凝胶隐形眼镜	甲基丙烯酸2-羟乙酯、*N*-(3-氨基丙基)甲基丙烯酰胺盐酸盐、乙二醇苯醚甲基丙烯酸酯、2,2'-偶氮双(异丁腈)(引发剂)	热聚合交联	普伐他汀	眼表	糖尿病视网膜病变、干眼症、青光眼、黄斑水肿等	[92]
	聚乙烯醇、用乙烯基砜基团官能化的聚乙烯醇	光交联	谷氨酸梭菌	眼表	干眼症	[88]
水凝胶微针	NIPAM、GO、明胶	光交联	核黄素	角膜	圆锥角膜	[97]
	聚(甲基乙烯基醚-*alt*-马来酸)、PEG	化学交联	—	通过脉络膜上间隙递送到眼后段	眼后段相关疾病	[98]
	甲基丙烯酸酯酸酐修饰的重组人胶原蛋白	冷冻制备	铁离子、单宁酸、聚乙烯吡咯烷酮通过配位反应构建的纳米酶	角膜	细菌性角膜炎	[101]
	PBS、甘油和捕食性细菌组成的缓冲溶液	冷冻制备	捕食性细菌双歧杆菌	角膜	角膜细菌感染	[102]
水凝胶植入物	纤维素纳米纤维、猪真皮胶原蛋白	化学交联、光交联	地塞米松	角膜基质	圆锥角膜	[115]
	聚醚F127二丙烯酸酯、甲基丙烯酰透明质酸	热响应交联、光交联	单宁酸、黑磷纳米片、银纳米颗粒	眼内晶状体囊	白内障	[108]

及疼痛不适等症状。其主要病因包括泪膜不稳定与高渗、眼表炎症与损伤以及神经感觉异常[116]。目前临床治疗策略主要集中在在增加眼表的液体量、减少泪液蒸发、改善泪液脂质层功能及进行抗炎治疗[117]。在药物递送方面，地夸磷索钠是一种亲水性P2Y2受体激动剂，可通过促进黏蛋白的分泌改善干眼症的症状。然而，其需要频繁滴注且难以通过传统载体实现缓释，从而限制了疗效。为解决这一问题，Wang等[49]利用硼酸盐介导的动态共价络合作用，设计了一种基于地夸磷索钠与羟丙基瓜尔胶的亲和水凝胶。这种水凝胶药物亲和力高且角膜渗透率低，显著延长了药物在眼表的滞留时间并实现缓释，在小鼠干眼症模型中展现出优异的治疗效果。针对泪膜润滑不足问题，Wang等[118]构建了一种由聚(*ε*-己内酯-乙醇酸共聚物)–聚乙二醇–聚(*ε*-己内酯-乙醇酸共聚物)三嵌段共聚物与PEG-300/吐温80组成的超润滑体系，能够在眼部条件下稳定缓释达10天，并保持良好的水合作用，显示出在改善干眼症润滑方面的应用潜力。此外，基于组织特异性仿生策略，

Wiebe-Ben Zakour等[119]开发了脱细胞泪腺基质衍生水凝胶，其成分与天然泪腺细胞外基质高度相似，通过胃蛋白酶介导水解48 h获得具有最佳超微结构和力学性能的基质，其能够维持泪腺细胞活力并显著增强泪液分泌，为房水缺乏型干眼症提供了一种可持续的再生治疗途径。

考虑到炎症在干眼症发生发展中的关键作用，免疫调节剂环孢素乳液是目前临床常用的治疗药物[117]。Han等[120]利用单官能团多面体低聚倍半硅氧烷(POSS)、PEG和PPG共聚物(MPEP)，制备了一种温度响应型水凝胶，不仅提高了环孢素的溶解度，还提供了具有黏膜黏附性和长效缓释性能的递送系统，在动物实验中表现出显著疗效(图5a)。与此同时，随着纳米材料的应用日益广泛，具有抗氧化酶活性的纳米颗粒逐渐被用于治疗与氧化应激相关的眼部炎症。Ou等[121]报道



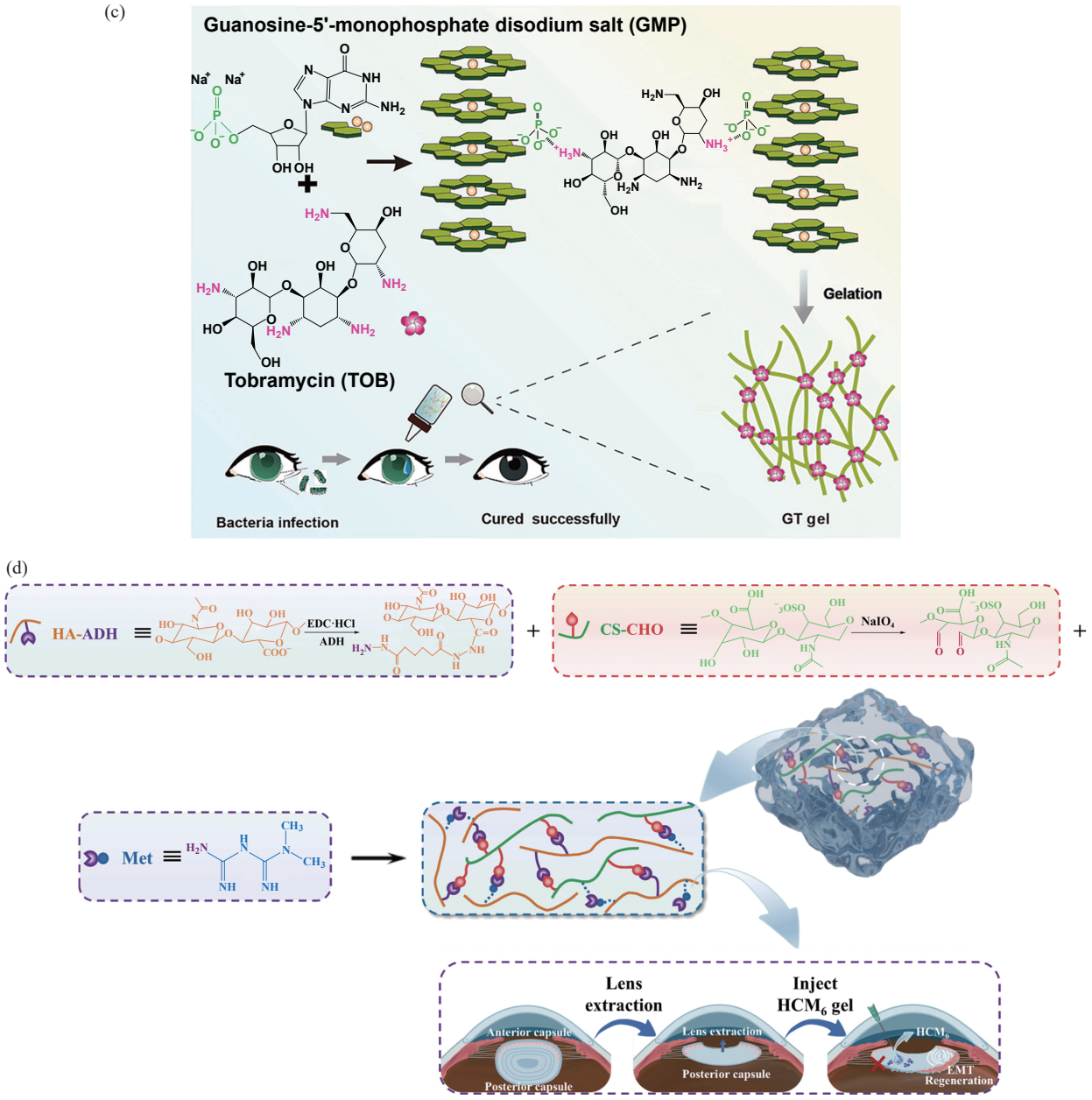


图 5　(a) MPEP 在水中的自组装、水凝胶原位形成及药物释放的示意图[120] (2021 The Authors; Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd. 版权许可)；(b) miRNA 24-3p 和脂肪源性干细胞 (ADSC) 衍生的外泌体调节细胞迁移的机制及其在角膜上皮缺损中的应用途径和潜力。miRNA 24-3p 和 ADSC 衍生的外泌体通过上调 CDC42、FRS2、CTGF、EGFR 和 MMP9 来加速角膜上皮细胞的迁移。通过用 miRNA 24-3p 修饰 ADSC 衍生的外泌体获得的 Exos-miRNA 24-3p，可在体内促进角膜上皮伤口的修复；THH-3/Exos-miRNA 24-3p 通过用富含 miRNA 24-3p 的外泌体功能化热响应透明质酸水凝胶 (THH-3) 获得，其在治疗碱烧伤兔角膜上皮缺损模型中表现出优异的修复效果[128] (2022 The Authors; Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd. 版权许可)；(c) 基于鸟苷-5′-单磷酸二钠盐的 G-四链体与妥布霉素通过静电相互作用形成 GT 凝胶用于治疗细菌性角膜炎的示意图[52] (2022 The Authors; Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd. 版权许可)；(d) pH 响应型可注射水凝胶的制备和应用示意图[142] (2024 American Chemical Society 版权许可)

Figure 5　(a) Illustration of the self-assembly of MPEP in water, *in situ* hydrogel formation and drug release (Reprinted with permission from Ref. [120]; Copyright (2021) The Authors. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd.); (b) The mechanism of miRNA 24-3p and ADSC-derived exosomes regulating cell migration and its application pathway and potential in corneal epithelial defect. MiRNA 24-3p and ADSC-derived exosomes accelerate corneal

epithelial cell migration by up-regulating CDC42, FRS2, CTGF, EGFR and MMP9 in this study. Exos-miRNA 24-3p obtained by modifying ADSC-derived exosomes with miRNA 24-3p can prompt corneal epithelial wound repair *in vivo*; THH-3/Exos-miRNA 24-3p is obtained by functionalizing THH-3 with miRNA 24-3p-rich exosome, it showed an excellent repair effect in the treatment of alkali burned rabbit corneal epithelial defect models (Reprinted with permission from Ref. [128]; Copyright (2022) The Authors; Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd.); (c) Illustration of GT Gel formation *via* electrostatic interactions between GMP-based G-quadruplex and tobramycin for the treatment of bacterial keratitis (Reprinted with permission from Ref. [52]; Copyright (2022) The Authors. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd.); (d) Schematic diagram of the preparation and application of the pH responsive injectable hydrogel (Reprinted with permission from Ref. [142]; Copyright (2024) American Chemical Society)

了一种醛基功能化Pluronic F127水凝胶滴眼液，用于递送多功能抗氧化剂$Cu_{2x}Se$纳米颗粒。研究表明，该水凝胶基质通过形成席夫碱键对眼表表现出良好的黏附性，而其负载的纳米颗粒能够通过核因子E2相关因子2与P38蛋白激酶信号通路有效清除ROS，抑制细胞凋亡，并在小鼠干眼症模型中显著缓解疾病进展。综上，水凝胶在干眼症治疗中展现出多维度的应用潜力：不仅能够改善药物的眼表滞留与缓释性能，还可通过仿生基质或纳米功能化策略增强泪液分泌、润滑作用及抗炎抗氧化效果，为干眼症的个性化与长期治疗提供了新的思路。

2.2 伤口愈合及组织修复

伤口愈合是机体自我修复的重要生理过程，通过细胞替换和组织再生恢复组织的完整性。然而，愈合过程过度或持续时间过长时，往往会导致纤维化和瘢痕形成，进而影响功能恢复[122]。在眼科领域，伤口通常由角膜外伤或手术干预引起。轻度损伤可依靠自身修复机制恢复，而严重创伤则可能导致角膜瘢痕和视力损害。因此，如何有效促进组织修复并预防纤维化是眼部损伤治疗的关键[123]。在眼部开放性损伤的治疗中，快速有效的伤口封闭是第一步。然而，传统治疗方法不仅存在操作创伤，还可能带来术后感染及纤维化的风险。针对这一问题，Bayat等[124]开发了一种可注射的热响应密封剂，由NIPAM与丙烯酸丁酯物理交联而成，注射后在体温作用下迅速凝胶化，实现伤口封闭。通过流变分析、黏度测量、拉伸测试及相变温度测试，他们发现这种水凝胶在体温下具有弹性和足够的内聚力，满足作为眼部密封剂应用的可成型性、形状持久性以及承受眼压的韧性要求。除此之外，该密封剂在体内外实验中表现出良好的封闭性能和生物相容性，能够维持眼压且易于移除。不过，其目前仅在小范围巩膜切口模型中进行了验证。为突破小伤口局限，Jumelle等[125]进一步设计了一种基于明胶甲基丙烯酰化物、透明质酸甲基丙烯酸缩水甘油酯和聚乙二醇二丙烯酸酯的水凝胶贴剂。该系统结合了3种聚合物的优势，实现了高黏附性、柔韧性和优异的抗渗漏性，在猪眼模型中成功封闭大切口、复杂损伤甚至伴随组织缺损的创口，展现了较传统方法更优的应用前景。除了封闭创口，水凝胶还可以通过调控微环境或递送活性因子促进角膜及眼表组织的修复。纤维蛋白在细胞黏附、迁移与分化中发挥关键作用[126]。Hu等[57]将纤连蛋白模拟肽与自组装基序偶联制成超分子水凝胶滴眼液，不仅增强了蛋白模拟肽的稳定性和眼表滞留性，还有效促进了角膜再上皮化及形态恢复。Chen等[127]将透明质酸水凝胶与负载抗纤维化药物维替泊芬的脂质体复合，制成了结膜下注射制剂。动物实验显示，该系统能显著促进角膜无瘢痕愈合。此外，Sun等[128]利用二(乙二醇)甲基丙烯酸单甲醚酯修饰透明质酸制备热敏水凝胶，实现了外泌体负载miRNA 24-3p的控释递送。实验表明，该水凝胶基质可改变溶胶–凝胶的温度，具有优异的生物安全性和剪切稀化性能，其制剂兼具水凝胶的缓释优势和miRNA促进角膜上皮修复的药理活性，在角膜损伤修复中展现了良好的应用潜力(图5b)。综上，水凝胶在眼部伤口愈合与组织修复中不仅能作为高效安全的封闭材料，还能通过与药物或生物活性分子结合，调控炎症反应，抑制纤维化并促进再上皮化，为眼部损伤的精准治疗提供了新的解决思路。

2.3 感染与炎症

炎症性眼病可发生于眼睛的各个部位，包括眼表、视网膜、视神经，乃至眼眶组织，典型症状表现为组织充血、疼痛和视力下降[129]。其病因复

杂，既可能源于病原体感染，也可能因过敏或自身免疫反应而引发[130]。感染性炎症主要由细菌、真菌、寄生虫和病毒导致，其中以金黄色葡萄球菌、链球菌和铜绿假单胞菌等细菌感染最为常见，通常采用局部或全身抗生素治疗；真菌和病毒感染则分别需对症使用抗真菌或抗病毒药物[131,132]。非感染性炎症则常与过敏、免疫性疾病或化学刺激相关，治疗多依赖非甾体类抗炎药及免疫抑制剂，而在炎症反应严重时需联合糖皮质激素，但其副作用需密切监测[133]。由于现有治疗常面临耐药性及局部疗效不足等局限，新型安全高效的治疗策略亟待开发。

水凝胶凭借其良好的生物相容性和可调控的药物释放特性，为炎症性眼病的治疗提供了新思路。Cheng等[52]开发了一种由鸟苷-5′-单磷酸二钠盐与妥布霉素自组装形成的超分子水凝胶，具备触变性、剪切稀化特性及药物持续释放能力。在细菌性角膜炎小鼠模型中，该水凝胶显著减轻了炎症浸润并提高了角膜透明度(图5c)。在非感染性葡萄膜炎的治疗中，Chen等[134]利用低脱乙酰化壳聚糖/β-甘油磷酸盐水凝胶负载阿达木单抗，通过低交联率和大孔径的结构设计显著提高了药物自眼表到脉络膜的渗透性，较游离的阿达木单抗具有更强的抗炎效果。除了通过负载抗炎药物，研究人员还通过选用具有抗炎功能的官能团如季铵基团进行抗炎治疗。Lin等[135]构建了基于聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯)的新型隐形眼镜，将季铵化壳聚糖与表没食子儿茶素没食子酸酯整合其中，赋予其抗菌与抗氧化活性。动物实验表明，该隐形眼镜可在7天内治愈细菌性角膜炎，疗效优于左氧氟沙星滴眼液且无组织损伤。类似地，Jiao等[136]将季铵化壳聚糖和单宁酸引入聚丙烯酰胺半互穿网络水凝胶隐形眼镜，同样展现了良好的抗菌、抗炎作用。这类修饰策略通过非抗生素手段实现抗菌抗氧化，巧妙规避了耐药风险，并赋予了水凝胶高含水量、抗溶胀性、高透光率和可调节的力学性能，使其可供长期佩戴。水凝胶与纳米递送系统的复合则进一步提升了药物在眼部的疗效。Li等[137]将不溶性的丙酸氯倍他索制备成纳米悬浮液并与藻酸盐–泊洛沙姆407热敏水凝胶复合，大大提升了药物的眼部黏附性及溶解度，成功实现了葡萄膜炎的高效治疗。Fang等[138]则基于γ-环糊精与吐温80形成的假聚轮烷结构，将地塞米松封装于纳米乳剂中制成水凝胶滴眼液。该系统兼具水凝胶的眼部长时间驻留和纳米乳剂的高透膜性，在角膜炎症模型中展现出显著优于传统制剂的抗炎效果。综上，水凝胶通过直接负载药物、修饰赋能或与纳米系统复合，在感染性及非感染性炎症的治疗中均展现出良好的应用前景，为缓解耐药性和减少全身副作用提供了新的策略。

2.4　白内障

晶状体位于虹膜、玻璃体和视网膜之间，是一种高度透明的光学结构，能够将光线聚焦到视网膜。当晶状体因各种原因失去透明性时，即发生白内障，它已成为全球范围内导致视力障碍与失明的主要原因[139]。高龄是最主要的危险因素，而先天遗传、辐射曝露、高度近视、药物滥用以及既往眼科手术等也均与白内障的发生密切相关。目前，人工晶状体植入是唯一能够根治白内障的治疗手段，但市售人工晶状体在预防术后炎症反应、异物反应及后囊混浊(PCO)等并发症方面效果有限。尽管有学者尝试通过药物阻止或逆转白内障的发生，但迄今为止尚无相关药物进入人体临床试验[140]。PCO是白内障术后最常见的并发症，其发生主要源于人工晶状体植入后晶状体上皮细胞的异常增殖和蛋白质过度黏附。为了解决这一临床问题，Yang等[141]基于天然纤维素水凝胶开发了一种可折叠人工晶状体植入物。该水凝胶通过重复冻融处理获得较高机械强度、透明度及稳定性，在拉伸实验中表现出显著的变形性，即使在反复折叠时间后也没有裂纹或折痕，可以轻松用于眼部插入。与此同时，其通过两性离子修饰有效减少蛋白质与晶状体上皮细胞(LEC)的黏附，显著抑制了PCO的发生。此外，研究者在人工晶状体后表面引入多巴胺修饰，使其在保持透明性的同时能够牢固附着于后囊上并阻止LEC的迁移。Yin等[142]利用改性透明质酸钠、氧化硫酸软骨素和二甲双胍之间的动态共价交联，构建了一种pH响应型可注射水凝胶(图5d)。在流变学研究中，该系统保持稳定的凝胶状态，其表现出的剪切稀化行为进一步展示了其自愈和可注射特性。此外，这种水凝胶还具有优异的黏附性及生物降解性，可在LEC增殖相关的酸性微环境中实现二甲双胍的控释，从而抑制LEC迁移、上皮–间充质转化及晶状体再生，为PCO早期预防提供

了一种创新策略。术后炎症同样是白内障治疗中的重要挑战。Topete等[143]将市售的人工晶状体材料CI26Y浸泡于含有莫西沙星、酮咯酸和双氯芬酸2组药物的溶液中，并利用蒸汽和压力灭菌。研究结果显示，负载有莫西沙星及酮咯酸的晶状体对金黄色葡萄球菌和表皮链球菌的抗菌效果维持15天，且释放的酮咯酸具有至少16天的抗炎作用。Qin等[108]设计了一种多功能可注射热/光交联水凝胶，其溶液前体中同时负载了具有光热效应的黑磷纳米片、具有抗菌效应的银纳米粒子和具有抗炎效应的单宁酸。在近红外光照射下，该体系迅速由溶液转变为凝胶，并在短时蓝光照射下进一步光交联成形，最终在眼内构建出类天然人工晶状体。这种水凝胶性质稳定，可以承受巨大的变形，不仅具备与天然晶状体相似的适应性、透射率、分辨率等光学性能，还能有效降低术后感染与炎症风险。综上，水凝胶在人工晶状体的开发与术后并发症防治中展现出巨大潜力。通过材料改性、响应性设计及药物负载，水凝胶有望为白内障手术后的PCO预防与炎症控制提供更加安全、持久和高效的解决方案。

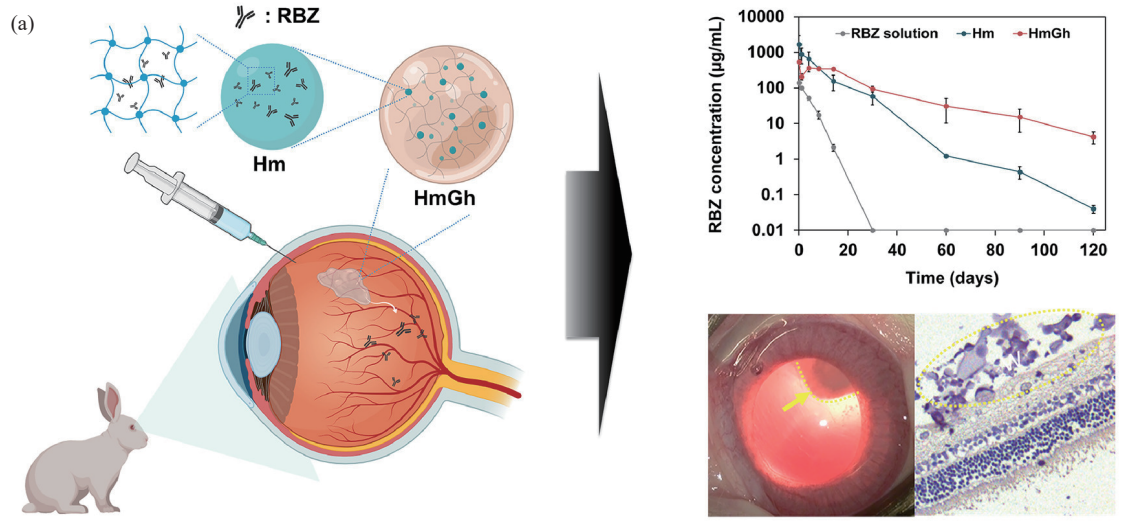
2.5 青光眼

青光眼是一种导致视力不可逆丧失的严重疾病，全球约有9500万人受其影响，其病理特征为视网膜神经节细胞的进行性丢失和视神经损伤，通常伴随眼压升高[144]。根据发病机制，青光眼可分为开角型青光眼和闭角型：前者多因小梁网的房水流出阻力增加导致眼压升高，而后者则源虹膜阻塞引起的房角关闭，从而阻碍房水排出[145]。目前，降低眼压仍是唯一被证实有效的治疗策略。临床上，青光眼的治疗主要依赖局部滴眼液，其中前列腺素类似物是首选药物，可通过促进房水流出降低眼压，而β受体阻滞剂则作为减少房水生成的二线方案[144]。针对传统滴眼液的局限性，Cheng等[146]设计了一种基于壳聚糖的热敏性水凝胶载体，用于拉坦前列素的持续释放。这种体系的溶胶—凝胶转变温度为34.18 ℃，在扫描电镜下表现出互连接的孔和层状微观结构，其可能允许小分子在水凝胶中自由扩散及释放。以液体形式滴入眼表后，该体系可迅速交联形成水凝胶，显著延长药物在角膜的滞留时间并提升渗透率。在兔青光眼模型中，每周一次给药即可稳定维持眼压在正常水平。为了提高药物的递送效率，Wang等[147]进一步开发了一种负载酒石酸溴莫尼定与马来酸噻吗洛尔的树枝状凝胶颗粒，利用逆乳液法结合高效氮杂–迈克尔加成反应制备。该颗粒同时具备树枝状聚合物、水凝胶和微颗粒的多重优势，具有良好的细胞相容性及生物降解性，能够使药物角膜通透性提高17倍，实现接近零阶的延长释放动力学，在动物实验中显著降低眼压。除了通过小梁网从眼睛清除房水的常规途径外，房水还可以穿过睫状肌的细胞外基质进入脉络膜上腔从眼前房排出[148]。根据此机制，Chae等[149]提出了一种无药物、非手术的创新策略：通过微针注射在脉络膜上腔中原位形成透明质酸水凝胶，物理性扩展该间隙以促进房水流出。基于透明质酸水凝胶的高生物相容性及其易被生物降解的局限性，他们通过优化交联配方将水凝胶在透明质酸酶中的降解时间延长至1个多月，在动物实验中证实单次注射即可在4个月内持续降低眼压，且未观察到明显并发症。综上，水凝胶在青光眼治疗中不仅能够提升常用药物的生物利用度与持续释放能力，还可通过新型物理机制实现无药物降眼压，显示出在临床转化中的广阔前景。

2.6 眼部新生血管

在正常生理状态下，血管生成受到严格的炎症水平的动态平衡调节。然而，当机体受到生物力学刺激、缺氧、缺血、自身免疫或炎症反应以及遗传变异等因素影响时，这种平衡会被打破，从而诱发病理性血管生成。眼部的新生血管常见于视网膜、脉络膜以及角膜，一旦失控可导致严重的损害甚至失明[150]。目前，血管内皮生长因子拮抗剂是临床治疗的主要手段，但其依赖玻璃体内的反复注射，不仅增加了感染和炎症等并发症风险，还可能带来全身性副作用[151]。因此，开发更加安全高效的长效给药系统成为该领域的研究热点。

为减少反复注射带来的负担，Lee等[152]将负载雷珠单抗的透明质酸微凝胶包埋于可原位形成的明胶-PEG-酪胺水凝胶中，通过玻璃体内注射实现药物的缓释递送。结果表明，增加透明质酸的浓度可促进其交联密度及结构刚度的进一步增加，从而最大限度地减少了微凝胶制备过程中的药物损失，显著改善了微凝胶的载药性能。该系统的微凝胶包埋结构有效控制了药物初始爆发释放和整体释放曲线，单次注射后可在眼内维持4个月药效，并具备良好的生物降解性(图6a)。



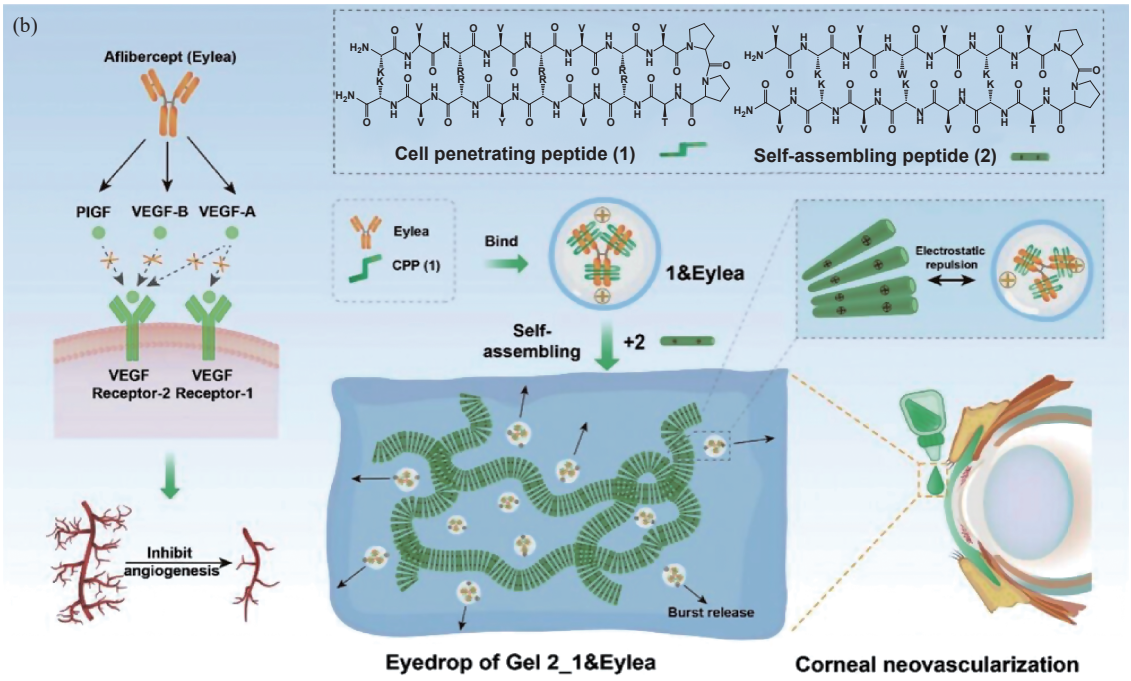


图 6　(a)开发了一种玻璃体内注射透明质酸微凝胶包埋明胶水凝胶，以减少雷珠单抗 (RBZ) 的初始爆发释放和长期输送。它表现出玻璃体内雷珠单抗递送120天，具有生物降解性[152] (2024 Shenyang Pharmaceutical University; Published by Elsevier B.V. 版权许可)；(b)使用 Gel 2_1&Eylea 滴眼液治疗角膜新生血管。阿柏西普 (Eylea) 的药理学机制基于其对 VEGF 的高亲和力，包括 VEGF-A、VEGF-B 和 PIGF。这种结合事件阻止了天然 VEGFR1 和 VEGFR2 的后续结合和激活，导致血管生成和血管通透性降低。此外，Gel 2_1&Eylea 滴眼液具有细胞穿透肽 1 和自组装肽 2 的分子结构[154] (2023 Wiley 版权许可)

Figure 6　(a) An intravitreal injectable hyaluronan microgel-embedded gelatin hydrogel was developed to achieve reduced initial burst release and long-term delivery of ranibizumab (RBZ). It exhibited intravitreal ranibizumab delivery for 120 days with biodegradability (Reprinted with permission from Ref. [152]; Copyright (2024) Shenyang Pharmaceutical University. Published by Elsevier B.V.); (b) Administration of Gel 2_1&Eylea for the treatment of corneal neovascularization.The pharmacological mechanism of Eylea is based on its high affinity for VEGF, including VEGF-A, VEGF-B, and PIGF.T his binding event prevents subsequent binding and activation of native VEGFR1 and VEGFR2, leading to decreased angiogenesis and vascular permeability. Besides, Gel 2_1&Eylea eyedrops have molecular structures of cell penetrating peptide 1 and self-assembling peptide 2 (Reprinted with permission from Ref. [154]; Copyright (2023) Wiley)

进一步地，Jung等[153]设计了一种由透明质酸、贝伐珠单抗和与聚(乙二醇)二丙烯酸酯组成的原位水凝胶，并通过微针注射至脉络膜上腔。该系统在体内实现了长达6个月的药物释放，未引起明显的组织损伤或炎症反应。由于所用成分均为眼科常用材料，这种微创长效递药策略在湿性年龄相关性黄斑变性的治疗中展现出良好的临床转化前景。除注射途径外，水凝胶还可作为眼表给药平台治疗角膜新生血管。Zhou等[154]设计了一种细胞穿透肽介导的阿柏西普水凝胶滴眼液。该制剂的细胞穿透肽可以中和带负电荷的阿柏西普并促进其穿透角膜基质，而水凝胶基质可以作为液体给药，并在应用于角膜时迅速凝胶化，增加药物的保留时间和摄取效率。在兔角膜新生血管治疗实验中，显著抑制了角膜新生血管形成，同时不影响正常角膜缘血管的生理功能(图6b)。针对角膜新生血管常伴随ROS水平升高的特点，Sun等[155]将ROS响应单体甲基丙烯酸2-(甲基硫代)乙酯引入水凝胶材料，制备了疾病适应性分子门控隐形眼镜。该系统利用单体在ROS作用下由疏水转为亲水的特性，实现了地塞米松的按需释放，最长可达168 h，同时避免了药物过量引起的不良反应。此外，该系统还可用于保护上皮细胞免受眨眼和眼睑运动引起的剪切力的影响，并为上皮细胞的迁移提供支撑平台。尽管氟硅氧烷基水凝胶材料含水量及离子渗透率较低，其具备高透氧性、高机械强度及低蛋白质吸附性，满足隐形眼镜长期佩戴的需求。综上所述，水凝胶通过注射与眼表给药等多种途径为眼部新生血管治疗提供了新的解决思路。其长效、可控和响应性释放等优势，不仅有望减少反复注射的负担，还可能显著提升患者依从性和治疗效果。

3 总结与展望

眼部疾病的治疗长期受到药物生物利用度低、给药依从性差以及眼内注射风险高等问题的困扰。基于水凝胶的治疗策略在很大程度上克服了这些难题，其良好的生物相容性和长效滞留特性可显著提高药物利用效率；智能响应、水凝胶植入物、表面修饰与纳米系统复合等策略则进一步拓展了其应用边界。在本综述中，我们从水凝胶在眼部给药中的设计与制备方法入手，结合具体疾病机制与临床需求，系统总结了其在抗感染与抗炎、促进组织修复、抑制新生血管、预防术后并发症以及调节眼压与泪膜稳态等方面的应用进展。

尽管水凝胶在眼部的应用已被广泛研究，但目前多数的研究仍集中于现有药物递送模式的改良，缺乏从疾病发生发展机制出发的创新型治疗策略。此外，从实验室到临床应用，水凝胶制剂的灭菌工艺、保质期评估及给药工具的兼容则成为了必须解决的关键问题。目前水凝胶制剂的灭菌工艺分为对材料的无菌灭菌和对于最终制剂的终端灭菌，可采取蒸汽、电离辐射等物理方式或气体、液体等化学方式进行。在现有灭菌条件下，水凝胶容易降解、分解、进一步交联和诱导毒性作用，水凝胶中存在的水也加剧了灭菌的一些破坏性影响。由于聚合物及交联剂之间相互作用会随着时间的推移而减弱，最终形成的水凝胶制剂并不能保持长时间的稳定，因此水凝胶制剂的保质期评估也成为了其临床转化的一大难题，目前单独储存单个成分是延长水凝胶保质期的一大策略。眼用水凝胶与给药系统的兼容也是临床转化重要的考虑因素，通过调整水凝胶交联程度改善可注射性，设计双腔注射器促进眼内原位水凝胶的均匀凝胶化等方式均可使水凝胶的临床应用变得更加有效和便利。除了生产工艺的局限性，目前眼用水凝胶的研究大多局限于基础表征及动物模型，进入临床试验阶段的产品屈指可数。因此，体内长期安全性与稳定性验证不足，动物模型与人体病理生理条件间的差异，也制约了临床转化的推进。

基于上述原因，在未来的研究中，亟需进一步建立更接近临床实际的表征与评价模型；解决灭菌、保质期及初始爆发释放等关键工艺问题；提高患者依从性与使用便捷性；融合智能响应、仿生材料、计算机AI辅助模拟及精准药物设计等前沿技术。随着这些问题逐步得到解决，水凝胶有望在眼科疾病治疗中实现从实验室走向临床的跨越，为精准、长效和个性化的治疗提供新路径。

参考文献

1 Cholkar, K.; Dasari, S. R.; Pal, D.; Mitra, A. K. Eye: anatomy, physiology and barriers to drug delivery. *Ocul. Transp. Recept.*, **2013**, 1–36.

2 Patel, A.; Cholkar, K.; Agrahari, V.; Mitra, A. K. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J. Pharmacol*., **2013**, 2(2), 47–64.

3 Pawar, S. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the right to sight: an analysis for the global burden of disease study. *SSRN Electron. J*., **2021**, 9(2), e144–e160.

4 Burton, M. J.; Ramke, J.; Marques, A. P.; Bourne, R. R. A.; Congdon, N.; Jones, I.; Ah Tong, B. A. M.; Arunga, S.; Bachani, D.; Bascaran, C.; Bastawrous, A.; Blanchet, K.; Braithwaite, T.; Buchan, J. C.; Cairns, J.; Cama, A.; Chagunda, M.; Chuluunkhuu, C.; Cooper, A.; Crofts-Lawrence, J.; Dean, W. H.; Denniston, A. K.; Ehrlich, J. R.; Emerson, P. M.; Evans, J. R.; Frick, K. D.; Friedman, D. S.; Furtado, J. M.; Gichangi, M. M.; Gichuhi, S.; Gilbert, S. S.; Gurung, R.; Habtamu, E.; Holland, P.; Jonas, J. B.; Keane, P. A.; Keay, L.; Khanna, R. C.; Khaw, P. T.; Kuper, H.; Kyari, F.; Lansingh, V. C.; MacTaggart, I.; Mafwiri, M. M.; Mathenge, W.; McCormick, I.; Morjaria, P.; Mowatt, L.; Muirhead, D.; Murthy, G. V. S.; Mwangi, N.; Patel, D. B.; Peto, T.; Qureshi, B. M.; Salomão, S. R.; Sarah, V.; Shilio, B. R.; Solomon, A. W.; Swenor, B. K.; Taylor, H. R.; Wang, N. L.; Webson, A.; West, S. K.; Wong, T. Y.; Wormald, R.; Yasmin, S.; Yusufu, M.; Silva, J. C.; Resnikoff, S.; Ravilla, T.; Gilbert, C. E.; Foster, A.; Faal, H. B.. The lancet global health commission on global eye health: vision beyond 2020. *Lancet Glob. Health*, **2021**, 9(4), e489–e551.

5 Mofidfar, M.; Abdi, B.; Ahadian, S.; Mostafavi, E.; Desai, T. A.; Abbasi, F.; Sun, Y.; Manche, E. E.; Ta, C. N.; Flowers, C. W.. Drug delivery to the anterior segment of the eye: A review of current and future treatment strategies. *Int. J. Pharm*., **2021**, 607, 120924.

6 Cabrera, F. J.; Wang, D. C.; Reddy, K.; Acharya, G.; Shin, C. S. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye. *Drug Discov. Today*, **2019**, 24(8), 1679–1684.

7 Cooper, R. C.; Yang, H. Hydrogel-based ocular drug delivery systems: emerging fabrication strategies, applications, and bench-to-bedside manufacturing considerations. *J. Control. Release*, **2019**, 306, 29–39.

8 Wang, C. H.; Pang, Y. Nano-based eye drop: topical and noninvasive therapy for ocular diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev*., **2023**, 194, 114721.

9 Russo, E.; Villa, C. Poloxamer hydrogels for biomedical applications. *Pharmaceutics*, **2019**, 11(12), 671.

10 Luo, J. L.; Zhao, X.; Guo, B. L.; Han, Y. Preparation, thermal response mechanisms and biomedical applications of thermosensitive hydrogels for drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv*., **2023**, 20(5), 641–672.

11 Irimia, T.; Dinu-Pîrvu, C. E.; Ghica, M. V.; Lupuleasa, D.; Muntean, D. L.; Udeanu, D. I.; Popa, L. Chitosan-based *in situ* gels for ocular delivery of therapeutics: a state-of-the-art review. *Mar. Drugs*, **2018**, 16(10), 373.

12 Gupta, B.; Mishra, V.; Gharat, S.; Momin, M.; Omri, A. Cellulosic polymers for enhancing drug bioavailability in ocular drug delivery systems. *Pharmaceuticals*, **2021**, 14(11), 1201.

13 Zhang, X. D.; Wei, D. Y.; Xu, Y.; Zhu, Q. Hyaluronic acid in ocular drug delivery. *Carbohydr. Polym*., **2021**, 264, 118006.

14 Cao, Y. X.; Zhang, C.; Shen, W. B.; Cheng, Z. H.; Yu, L. L.; Ping, Q. N. Poly(*N*-isopropylacrylamide)–chitosan as thermosensitive *in situ* gel-forming system for ocular drug delivery. *J. Control. Release*, **2007**, 120(3), 186–194.

15 Soliman, K. A.; Ullah, K.; Shah, A.; Jones, D. S.; Singh, T. R. R. Poloxamer-based *in situ* gelling thermoresponsive systems for ocular drug delivery applications. *Drug Discov. Today*, **2019**, 24(8), 1575–1586.

16 Sapino, S.; Chirio, D.; Peira, E.; Abellán Rubio, E.; Brunella, V.; Jadhav, S. A.; Chindamo, G.; Gallarate, M. Ocular drug delivery: a special focus on the thermosensitive approach. *Nanomaterials*, **2019**, 9(6), 884.

17 Huang, W. W.; Zhang, N.; Hua, H. Y.; Liu, T. B.; Tang, Y. F.; Fu, L. L.; Yang, Y. N.; Ma, X. J.; Zhao, Y. X. Preparation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ophthalmic thermosensitive *in situ* hydrogel of betaxolol hydrochloride. *Biomed. Pharmacother*., **2016**, 83, 107–113.

18 Wang, X. C.; Mohammad, I. S.; Fan, L. F.; Zhao, Z. M.; Nurunnabi, M.; Sallam, M. A.; Wu, J.; Chen, Z. J.; Yin, L. F.; He, W. Delivery strategies of amphotericin B for invasive fungal infections. *Acta Pharm. Sin. B*, **2021**, 11(8), 2585–2604.

19 Yao, Y. L.; Wang, L.; Ding, J. T.; Pan, X. Y.; Yang, L. X.; Guo, C. R.; Wang, Y. H.; Gruber, R.; Nan, K. H.; Li, L. L. Nerve growth factor loaded hypotonic eye drops for corneal nerve repair. *J. Control. Release*, **2025**, 380, 71–84.

20 Liu, Y.; Guo, W. T.; Wang, W. M.; Zhang, H.; Jin, Y. G. *In situ* forming hydrogel loaded with predatory bacteria treats drug-resistant corneal infection. *J. Control. Release*, **2023**, 364, 393–405.

21 Abdelrahman, F.; Makky, S.; Teba, H. E.; Agwa, M. M.; Abd ElAziz, M. M.; Awad, R.; Hassan, Y. Y.; Abdelsattar, A. S.; Connerton, I. F.; El-Shibiny, A. Potential of vB_Pa_ZCPS1 phage embedded *in*

situ gelling formulations as an ocular delivery system to attenuate *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in a rabbit model. *J. Control. Release*, **2025**, 380, 52–70.

22 Liu, X. Y.; Chen, Z. X.; Bai, J. Y.; Li, X.; Chen, X.; Li, Z.; Pan, H. X.; Li, S. H.; Gao, Q. Y.; Zhao, N.; Chen, A. D.; Xu, H. L.; Wen, Y. N.; Du, L.; Yang, M.; Zhou, X. T.; Huang, J. H. Multifunctional hydrogel eye drops for synergistic treatment of ocular inflammatory disease. *ACS Nano*, **2023**, 17(24), 25377–25390.

23 Nan, W. J.; Shen, S. T.; Yang, Y. Y.; Wu, M. L.; He, Y. X.; Zhang, R. T.; Cui, X. J.; Zhang, Y. Bone morphogenetic protein 4 thermosensitive hydrogel inhibits corneal neovascularization by repairing corneal epithelial apical junctional complexes. *Mater. Today Bio*, **2024**, 24, 100944.

24 Fan, K.; Yang, D. J.; Zhu, X. Y.; Zheng, L.; Han, Y.; Lin, J. W.; Xiang, Z. X.; Guo, Y. F.; Tao, K. Y.; Li, J. T.; Qu, J.; Wu, Y. L.; Li, H. Q.; Li, C. High-efficiency antioxidant ROS-responsive thermosensitive hydrogel encapsulated Fenofibrate for the treatment of corneal neovascularization. *J. Control. Release*, **2025**, 382, 113650.

25 Ross, M.; Hicks, E. A.; Rambarran, T.; Sheardown, H. Thermo-sensitivity and erosion of chitosan crosslinked poly[*N*-isopropylacrylamide-*co*-(acrylic acid)-*co*-(methyl methacrylate)] hydrogels for application to the inferior fornix. *Acta Biomater.*, **2022**, 141, 151–163.

26 Khan, F.; Atif, M.; Haseen, M.; Kamal, S.; Khan, M. S.; Shahid, S.; Nami, S. A. A. Synthesis, classification and properties of hydrogels: their applications in drug delivery and agriculture. *J. Mater. Chem. B*, **2022**, 10(2), 170–203.

27 Lei, J. X.; Wang, L.; Yang, C.; Li, D. D.; Zhang, J. X.; Ma, J.; Zhang, P. P.; Li, Q. Q.; Zhang, J. Y. Dasatinib and erianin co-loaded ion-responsive *in-situ* hydrogel for effective treatment of corneal neovascularization. *J. Control. Release*, **2024**, 376, 94–107.

28 Gong, B.; Liu, Y.; Li, H.; Ju, X. M.; Li, D. F.; Zou, Y. H.; Guo, X. X.; Dong, K.; Xiao, J. L.; Wu, W. J.; Chai, R. J.; Zhang, R. F.; Yu, M. A silk fibroin nanoparticle hydrogel loaded with NK1R antagonist has synergistic anti-inflammatory and reparative effects on dry eye disease. *Adv. Sci.*, **2025**, 12(15), 2404835.

29 Chouhan, G.; Moakes, R. J. A.; Esmaeili, M.; Hill, L. J.; deCogan, F.; Hardwicke, J.; Rauz, S.; Logan, A.; Grover, L. M. A self-healing hydrogel eye drop for the sustained delivery of decorin to prevent corneal scarring. *Biomaterials*, **2019**, 210, 41–50.

30 Kant, A.; Reddy, S.; Shankraiah, M.; Venkatesh, J.; Nagesh, C. J. P. *In situ* gelling system—an overview. *Pharmacologyonline,* **2011**, 2(1), 28–44.

31 Biswal, S.; Parmanik, A.; Das, D.; Sahoo, R. N.; Nayak, A. K. Gellan gum-based *in-situ* gel formulations for ocular drug delivery: a practical approach. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 290, 138979.

32 Kurl, S.; Mittal, N.; Kaur, G. Advancing ocular therapeutics: the role of alginate hydrogels in overcoming drug delivery barriers—a review. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 321, 146319.

33 Choi, J. R.; Yong, K. W.; Choi, J. Y.; Cowie, A. C. Recent advances in photo-crosslinkable hydrogels for biomedical applications. *BioTechniques*, **2019**, 66(1), 40–53.

34 Zhang, Q. H.; Yan, K.; Zheng, X. Q.; Liu, Q. P.; Han, Y.; Liu, Z. G. Research progress of photo-crosslink hydrogels in ophthalmology: a comprehensive review focus on the applications. *Mater. Today Bio*, **2024**, 26, 101082.

35 Wang, H. W.; Song, F. Y.; Feng, J.; Qi, X.; Ma, L.; Xie, L. X.; Shi, W. Y.; Zhou, Q. J. Tannin coordinated nanozyme composite-based hybrid hydrogel eye drops for prophylactic treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *J. Nanobiotechnology*, **2022**, 20(1), 445.

36 Yang, H.; Tyagi, P.; Kadam, R. S.; Holden, C. A.; Kompella, U. B. Hybrid dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration. *ACS Nano*, **2012**, 6(9), 7595–7606.

37 Zhang, J.; Zhang, L. C.; Sun, Z.; Li, Z. A.; Zou, X.; Sun, S. S.; Zhu, L.; Xi, K.; Liu, Z. N.; Deng, G. H. nano-alkaline ion-excited NETs ablative eye drops promote ocular surface recovery. *J. Control. Release*, **2025**, 378, 864–879.

38 Zhang, J.; Su, L.; Liu, Z. N.; Tang, J. C.; Zhang, L. C.; Li, Z. A.; Zhou, D.; Sun, Z.; Xi, K.; Lu, P. R.; Deng, G. H. A responsive hydrogel modulates innate immune cascade fibrosis to promote ocular surface reconstruction after chemical injury. *J. Control. Release*, **2024**, 365, 1124–1138.

39 Meyer, C. D.; Joiner, C. S.; Stoddart, J. F. Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36(11), 1705–1723.

40 Brooks, W. L. A.; Sumerlin, B. S.. Synthesis and applications of boronic acid-containing polymers: from materials to medicine. *Chem. Rev.*, **2016**, 116(3), 1375–1397.

41 Yoon, J. A.; Kamada, J.; Koynov, K.; Mohin, J.; Nicolaÿ, R.; Zhang, Y. Z.; Balazs, A. C.; Kowalewski,

T.; Matyjaszewski, K. Self-healing polymer films based on thiol–disulfide exchange reactions and self-healing kinetics measured using atomic force microscopy. *Macromolecules*, **2012**, 45(1), 142–149.

42 Lehn, J. M. From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry. *Chem. Soc. Rev*., **2007**, 36(2), 151–160.

43 Zhang, A. D.; Liu, Y.; Qin, D.; Sun, M. J.; Wang, T.; Chen, X. G. Research status of self-healing hydrogel for wound management: a review. *Int. J. Biol. Macromol*., **2020**, 164, 2108–2123.

44 Zhang, X. Y.; Liang, Y. P.; Huang, S. F.; Guo, B. L. Chitosan-based self-healing hydrogel dressing for wound healing. *Adv. Colloid Interface Sci*., **2024**, 332, 103267.

45 Rizwan, M.; Baker, A. E. G.; Shoichet, M. S.. Designing hydrogels for 3D cell culture using dynamic covalent crosslinking. *Adv. Healthc. Mater*., **2021**, 10(12), 2100234.

46 Shajari, G.; Erfan-Niya, H.; Fathi, M.; Amiryaghoubi, N. *In situ* forming hydrogels based on modified gellan gum/chitosan for ocular drug delivery of timolol maleate. *Int. J. Biol. Macromol*., **2024**, 278, 135071.

47 Yu, H. L.; Yu, X. X.; Huang, Y.; Yu, T.; Lan, H. M.; Zhang, Q. Q.; Huang, Y. Q.; Peng, X.; Jiang, Z. B. Engineering biocompatible carbon dots nanozymes hydrogel for efficient antioxidative and anti-inflammatory treatment of dry eye disease. *J. Control. Release*, **2025**, 381, 113490.

48 Cho, S.; Hwang, S. Y.; Oh, D. X.; Park, J. Recent progress in self-healing polymers and hydrogels based on reversible dynamic B—O bonds: boronic/boronate esters, borax, and benzoxaborole. *J. Mater. Chem. A*, **2021**, 9(26), 14630–14655.

49 Wang, J. J.; Liu, X. X.; Zhu, C. C.; Wang, T. Z.; Wang, S. Y.; Liu, Y.; Pan, X. Y.; Liu, M. H.; Chen, D.; Li, L. L.; Zhou, Z. M.; Nan, K. H. Improving ocular bioavailability of hydrophilic drugs through dynamic covalent complexation. *J. Control. Release*, **2023**, 355, 395–405.

50 Pan, X. Y.; Wang, Z. H.; Wu, X. Q.; Guo, C. R.; Yang, L. X.; Liu, H. R.; Wang, Y. H.; Chen, W. J.; Wang, J. J.; Nan, K. H.; Li, L. L. ROS scavenging and corneal epithelial wound healing by a self-crosslinked tissue-adhesive hydrogel based-on dual-functionalized hyaluronic acid. *Int. J. Biol. Macromol*., **2025**, 293, 139200.

51 Liu, Z. X.; Lin, W. J.; Liu, Y. Macrocyclic supramolecular assemblies based on hyaluronic acid and their biological applications. *Acc. Chem. Res*., **2022**, 55(23), 3417–3429.

52 Cheng, X. J.; Chen, H. Y.; Yang, F.; Hong, J. X.; Cheng, Y. Y.; Hu, J. J. All-small-molecule supramolecular hydrogels assembled from guanosine 5'-monophosphate disodium salt and tobramycin for the treatment of bacterial keratitis. *Bioact. Mater*., **2022**, 16, 293–300.

53 Omar, J.; Ponsford, D.; Dreiss, C. A.; Lee, T. C.; Loh, X. J. Supramolecular hydrogels: design strategies and contemporary biomedical applications. *Chem*., **2022**, 17(9), e202200081.

54 Lin, D. Q.; Xu, X. N.; Chen, L.; Chen, L.; Deng, M. Y.; Chen, J. R.; Ren, Z. B.; Lei, L.; Wang, J. Q.; Deng, J.; Li, X. Y. Supramolecular nanofiber of indomethacin derivative confers highly cyclooxygenase-2 (COX-2) selectivity and boosts anti-inflammatory efficacy. *J. Control. Release*, **2023**, 364, 272–282.

55 Pan, M.; Ren, Z. B.; Ma, X. H.; Chen, L.; Lv, G. H.; Liu, X. Y.; Li, S.; Li, X. Y.; Wang, J. Q. A biomimetic peptide—drug supramolecular hydrogel as eyedrops enables controlled release of ophthalmic drugs. *Acta Biomater*., **2023**, 167, 195–204.

56 Gao, F.; Yang, X. H.; Song, W. L. Bioinspired supramolecular hydrogel from design to applications. *Small Meth*., **2024**, 8(4), 2300753.

57 Hu, Y. H.; Shi, H.; Ma, X. H.; Xia, T.; Wu, Y. P.; Chen, L.; Ren, Z. B.; Lei, L.; Jiang, J.; Wang, J. Q.; Li, X. Y. Highly stable fibronectin-mimetic-peptide-based supramolecular hydrogel to accelerate corneal wound healing. *Acta Biomater*., **2023**, 159, 128–139.

58 Chen, L.; Deng, J.; Yu, A. L.; Hu, Y. H.; Jin, B.; Du, P. Y.; Zhou, J. H.; Lei, L.; Wang, Y.; Vakal, S.; Li, X. Y. Drug-peptide supramolecular hydrogel boosting transcorneal permeability and pharmacological activity *via* ligand-receptor interaction. *Bioact. Mater*., **2022**, 10, 420–429.

59 Lei, L.; Liu, J.; Shi, Y. T.; Wu, Y. P.; Wu, W.; Hu, Y. H.; Wang, H. X.; Wang, J. Q.; Li, X. Y. A bioadhesive functional peptide-derived supramolecular hydrogel for the promotion of corneal re-epithelization. *Biomacromolecules*, **2025**, 26(7), 4219–4229.

60 Bisht, R.; Nirmal, S.; Agrawal, R.; Jain, G. K.; Nirmal, J. Injectable *in situ* gel depot system for targeted delivery of biologics to the retina. *J. Drug Target*., **2021**, 29(1), 46–59.

61 Yu, L.; Ding, J. D. Injectable hydrogels as unique biomedical materials. *Chem. Soc. Rev*., **2008**, 37(8), 1473–1481.

62 Wang, K.; Han, Z. C. Injectable hydrogels for ophthalmic applications. *J. Control. Release*, **2017**, 268, 212–224.

63 Wang, C. H.; Hwang, Y. S.; Chiang, P. R.; Shen, C.

R.; Hong, W. H.; Hsiue, G. H. Extended release of bevacizumab by thermosensitive biodegradable and biocompatible hydrogel. *Biomacromolecules*, **2012**, 13(1), 40–48.

64 Yan, D.; Wang, Y. Q.; Ouyang, W. J.; Huang, C. H.; Chen, Q.; Hu, J. Y.; Liu, Z. G. Revamping anti-cGAS-STING therapy *via* an injectable thermo-responsive supramolecular hydrogel for pathological retinal angiogenesis. *Asian J. Pharm. Sci*., **2024**, 19(5), 100969.

65 Lin, M.; Liu, X. M.; Li, J.; Zou, H.; Wang, J.; Yan, Z.; Liu, Y.; Lyu, Y. Q.; Feng, N. P. Hybrid NIR-responsive liposome/hydrogel platform mediating chemo-photothermal therapy of retinoblastoma enhanced by quercetin as an adjuvant. *Theranostics*, **2025**, 15(9), 3995–4015.

66 Luo, L. J.; Nguyen, D. D.; Lai, J. Y. Benzoic acid derivative-modified chitosan-*g*-poly(*N*-isopropyl-acrylamide): methoxylation effects and pharmacological treatments of glaucoma-related neurodegeneration. *J. Control. Release*, **2020**, 317, 246–258.

67 Delplace, V.; Ortin-Martinez, A.; Tsai, E. L. S.; Amin, A. N.; Wallace, V.; Shoichet, M. S. Controlled release strategy designed for intravitreal protein delivery to the retina. *J. Control. Release*, **2019**, 293, 10–20.

68 Ilochonwu, B. C.; van der Lugt, S. A.; Annala, A.; Di Marco, G.; Sampon, T.; Siepmann, J.; Siepmann, F.; Hennink, W. E.; Vermonden, T. Thermo-responsive Diels-Alder stabilized hydrogels for ocular drug delivery of a corticosteroid and an anti-VEGF fab fragment. *J. Control. Release*, **2023**, 361, 334–349.

69 Tyagi, P.; Barros, M.; Stansbury, J. W.; Kompella, U. B. Light-activated, *in situ* forming gel for sustained suprachoroidal delivery of bevacizumab. *Mol. Pharm*., **2013**, 10(8), 2858–2867.

70 Liu, Y. C.; Lin, Y. K.; Lin, Y. T.; Lin, C. W.; Lan, G. Y.; Su, Y. C.; Hu, F. R.; Chang, K. H.; Chen, V.; Yeh, Y. C.; Chen, T. C.; Yu, J. Injectable, antioxidative, and tissue-adhesive nanocomposite hydrogel as a potential treatment for inner retina injuries. *Adv. Sci*., **2024**, 11(11), 2308635.

71 Li, X.; Lv, Y.; Liu, Y.; Zhang, H.; Chen, Y.; Su, W.; Liu, C.; Qu, D. Photosensitive vitreous injectable gel useful in preparing medicine for inhibiting age-related macular degeneration, comprises raw material medicine composed of traditional Chinese medicine active ingredient, hyaluronic acid-containing photosensitive material, upconverting nanoparticles and water. China patent, CN114042157-A CN11546832. **2021-12-16**.

72 Kambhampati, S. P.; Sharma, R.; Lin, H.; Appiani, S.; Cleland, J. L.; Yiu, S. C.; Kannan, R. M. Ocupair, a novel photo-crosslinkable PAMAM dendrimer-hyaluronic acid hydrogel bandage/bioadhesive for corneal injuries and temporary corneal repair. *Adv. Sci*., **2025**, 12(23), 2417731.

73 Xu, P. F.; Chen, P. J.; Sun, Y. M.; Nuliqiman, M.; Zhou, Y. F.; Cao, J.; Yu, S.; Huang, J.; Ye, J. A novel injectable thermo/photo dual-crosslinking hydrogel based on modified chitosan for fast sealing open globe injury. *Carbohydr. Polym*., **2024**, 331, 121854.

74 Wong, F. S. Y.; Tsang, K. K.; Chan, B. P.; Lo, A. C. Y. Both non-coated and polyelectrolytically-coated intraocular collagen-alginate composite gels enhanced photoreceptor survival in retinal degeneration. *Biomaterials*, **2023**, 293, 121948.

75 Teal, C. J.; Ho, M. T.; Huo, L.; Harada, H.; Bahlmann, L. C.; Léveillard, T.; Monnier, P. P.; Ramachandran, A.; Shoichet, M. S. Affinity-controlled release of rod-derived cone viability factor enhances cone photoreceptor survival. *Acta Biomater*., **2023**, 161, 37–49.

76 Ren, H.; Zhang, Z.; Cheng, X. L.; Zou, Z.; Chen, X. S.; He, C. L. Injectable, self-healing hydrogel adhesives with firm tissue adhesion and on-demand biodegradation for sutureless wound closure. *Sci. Adv*., **2023**, 9(33), eadh4327.

77 Bertsch, P.; Diba, M.; Mooney, D. J.; Leeuwenburgh, S. C. G. Self-healing injectable hydrogels for tissue regeneration. *Chem. Rev*., **2023**, 123(2), 834–873.

78 Sun, X.; Cui, H. H.; Li, J. F.; An, B. Y.; Liu, R. X.; Guo, Z. H.; Chu, D. D.; Geng, X. C.; Cui, B. B.; Zhu, L.; Li, J. G.; Li, Z. R. An injectable shape-adaptive hydrogel system for subconjunctival injuries: *in situ* and permanently releases rapamycin to prevent fibrosis *via* promoting autophagy. *Mater. Today Bio*, **2025**, 30, 101380.

79 Pandala, N. G.; Han, I. C.; Renze, L. J.; Steffen, H. J.; Meyering, E. E.; Stone, E. M.; Mulfaul, K.; Mullins, R. F.; Tucker, B. A. Development of self-healing hydrogels to support choroidal endothelial cell transplantation for the treatment of early age related macular degeneration. *Acta Biomater*., **2025**, 194, 98–108.

80 Li, Y. J.; Lin, D.; Chen, J. R.; Zhang, W. Q.; Jin, H. T.; Feng, S. Q.; Mao, H. Y.; Hou, J. B.; Li, X. Y.; Wang, Y. Q.; Zhou, J. H. Alkaline phosphatase-responsive hydrogel for efficient management of autoimmune intraocular inflammation. *J. Control. Release*, **2025**, 387, 114229.

81 Zhou, Y.; Zhao, C.; Shi, Z. Y.; Heger, Z.; Jing, H. Q.; Shi, Z. M.; Dou, Y. S.; Wang, S. Y.; Qiu, Z. T.; Li, N. A glucose-responsive hydrogel inhibits primary and secondary BRB injury for retinal microenvironment remodeling in diabetic retinopathy. *Adv. Sci*., **2024**, 11(32), 2402368.

82 Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm*., **2000**, 50(1), 27–46.

83 Nicolson, P. C.; Vogt, J. Soft contact lens polymers: an evolution. *Biomaterials*, **2001**, 22(24), 3273–3283.

84 Torres-Luna, C.; Fan, X.; Domszy, R.; Hu, N. P.; Wang, N. S.; Yang, A. Hydrogel-based ocular drug delivery systems for hydrophobic drugs. *Eur. J. Pharm. Sci*., **2020**, 154, 105503.

85 Ono, J.; Toshida, H. Use of ketotifen fumarate-eluting daily disposable soft contact lens in management of ocular allergy: Literature review and report of two cases. *Cureus*, **2022**, 14(7), e27093.

86 Xu, J. W.; Xue, Y. Y.; Hu, G. Y.; Lin, T. Y.; Gou, J. X.; Yin, T.; He, H. B.; Zhang, Y.; Tang, X. A comprehensive review on contact lens for ophthalmic drug delivery. *J. Control. Release*, **2018**, 281, 97–118.

87 Jung, H. J.; Abou-Jaoude, M.; Carbia, B. E.; Plummer, C.; Chauhan, A. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J. Control. Release*, **2013**, 165(1), 82–89.

88 Puertas-Bartolomé, M.; Gutiérrez-Urrutia, I.; Teruel-Enrico, L. L.; Duong, C. N.; Desai, K.; Trujillo, S.; Wittmann, C.; del Campo, A. Self-lubricating, living contact lenses. *Adv. Mater*., **2024**, 36(27), 2313848.

89 Luo, X. Y.; Zhao, S. J.; Wang, T.; He, X.; Yang, M. X.; Tao, J.; Zhu, S. M.; Zhao, H. “Bioactive” therapeutic contact lens triggered by biomimetic chiral helical nanoarchitectonics for rapid corneal repair. *ACS Nano*, **2025**, 19(9), 9250–9264.

90 Huang, J. F.; Zhong, J.; Chen, G. P.; Lin, Z. T.; Deng, Y. Q.; Liu, Y. L.; Cao, P. Y.; Wang, B. W.; Wei, Y. T.; Wu, T. F.; Yuan, J.; Jiang, G. B. A hydrogel-based hybrid theranostic contact lens for fungal keratitis. *ACS Nano*, **2016**, 10(7), 6464–6473.

91 Marto-Costa, C.; Toffoletto, N.; Salema-Oom, M.; Antunes, A. M. M.; Pinto, C. A.; Saraiva, J. A.; Silva-Herdade, A. S.; Alvarez-Lorenzo, C.; Serro, A. P. Improved triamcinolone acetonide-eluting contact lenses based on cyclodextrins and high hydrostatic pressure assisted complexation. *Carbohydr. Polym*., **2024**, 331, 121880.

92 Pereira-da-Mota, A. F.; Vivero-Lopez, M.; Serramito, M.; Diaz-Gomez, L.; Serro, A. P.; Carracedo, G.; Huete-Toral, F.; Concheiro, A.; Alvarez-Lorenzo, C. Contact lenses for pravastatin delivery to eye segments: design and *in vitro-in vivo* correlations. *J. Control. Release*, **2022**, 348, 431–443.

93 Prausnitz, M. R.; Langer, R. Transdermal drug delivery. *Nat. Biotechnol*., **2008**, 26(11), 1261–1268.

94 van der Maaden, K.; Jiskoot, W.; Bouwstra, J. Microneedle technologies for (*trans*)dermal drug and vaccine delivery. *J. Control. Release*, **2012**, 161(2), 645–655.

95 Lee, J. S.; Jeong, J.; Nguyen, V. P.; Hong, S.; Paulus, Y. M.; Lee, C. H. Microneedles for controlled and sustained intraocular drug delivery. *NPG Asia Mater*., **2025**, 17(1), 33.

96 Turner, J. G.; White, L. R.; Estrela, P.; Leese, H. S. Hydrogel-forming microneedles: current advancements and future trends. *Macromol. Biosci*., **2021**, 21(2), 2000307.

97 Hu, X. J.; Kong, B.; Wang, Y. Z.; Zhao, Y. J.; Li, M. Y.; Zhou, X. T. Responsive porous microneedles with riboflavin ocular microinjection capability for facilitating corneal crosslinking. *J. Nanobiotechnology*, **2024**, 22(1), 588.

98 Choi, J.; Shim, S.; Shin, J.; Lee, A.; Strang, J.; Braun, T.; Naef, R.; Jung, H. 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.

99 Yang, C. L.; Zhang, L.; Zhou, A. X.; Wang, S. Y.; Ren, Y.; Xiang, M. Y.; Tian, R.; Yu, Y.; Li, R.; Gou, M. L. Cryomicroneedle arrays for biotherapeutics delivery. *Small Sci*., **2025**, 5(8), 2500009.

100 Li, R.; Zhang, L.; Jiang, X. B.; Li, L.; Wu, S. S.; Yuan, X.; Cheng, H.; Jiang, X.; Gou, M. L. 3D-printed microneedle arrays for drug delivery. *J. Control. Release*, **2022**, 350, 933–948.

101 Kong, B.; Liu, R.; Shan, J. Y.; Li, M. Y.; Zhou, X. T.; Zhao, Y. J. Frozen reinforced microneedles loaded with NIR-photothermal nanozyme for keratitis treatment. *Nano Today*, **2023**, 52, 102000.

102 Cui, M. Y.; Zheng, M. J.; Wiraja, C.; Chew, S. W. T.; Mishra, A.; Mayandi, V.; Lakshminarayanan, R.; Xu, C. J. Ocular delivery of predatory bacteria with cryomicroneedles against eye infection. *Adv. Sci*., **2021**, 8(21), 2102327.

103 Donati, S.; Caprani, S. M.; Airaghi, G.; Vinciguerra, R.; Bartalena, L.; Testa, F.; Mariotti, C.; Porta, G.; Simonelli, F.; Azzolini, C. Vitreous substitutes: the present and the future. *Biomed Res. Int*., **2014**, 2014, 351804.

104 Lin, K. T.; Wang, A.; Nguyen, A. B.; Iyer, J.; Tran, S. D. Recent advances in hydrogels: ophthalmic applications in cell delivery, vitreous substitutes, and ocular adhesives. *Biomedicines*, **2021**, 9(9), 1203.

105 Marcos, S.; Martinez-Enriquez, E.; Vinas, M.; de Castro, A.; Dorronsoro, C.; Bang, S. P.; Yoon, G.; Artal,

P. Simulating outcomes of cataract surgery: important advances in ophthalmology. *Annu. Rev. Biomed. Eng*., **2021**, 23, 277–306.

106 Holland, G.; Pandit, A.; Sánchez-Abella, L.; Haiek, A.; Loinaz, I.; Dupin, D.; Gonzalez, M.; Larra, E.; Bidaguren, A.; Lagali, N.; Moloney, E. B.; Ritter, T. Artificial cornea: past, current, and future directions. *Front. Med*., **2021**, 8, 770780.

107 Wang, H. B.; Wu, Y. H.; Cui, C. Y.; Yang, J. H.; Liu, W. G. Antifouling super water absorbent supramolecular polymer hydrogel as an artificial vitreous body. *Adv. Sci*., **2018**, 5(11), 1800711.

108 Qin, C.; Fei, F.; Wei, Y. F.; Han, Y. M.; Hu, D.; Lin, Q. K. Thermo-sensitive *Poloxamer* based antibacterial anti-inflammatory and photothermal conductive multifunctional hydrogel as injectable, *in situ* curable and adjustable intraocular lens. *Bioact. Mater*., **2024**, 41, 30–45.

109 Seong, T.; Jun, L. Advances in hydrogel delivery systems for tissue regeneration. *Mater. Sci. Eng. C*, **2014**, 45, 690–697.

110 Kong, B.; Chen, Y.; Liu, R.; Liu, X.; Liu, C. Y.; Shao, Z. W.; Xiong, L. M.; Liu, X. N.; Sun, W.; Mi, S. L. Fiber reinforced GelMA hydrogel to induce the regeneration of corneal stroma. *Nat. Commun*., **2020**, 11(1), 1435.

111 Dong, L. N.; Fan, Z. X.; Fang, B. X.; Zhao, X. Y.; Yao, H. Y.; Cai, G. P.; Yang, S.; Zhang, G. M.; Cheng, X. Q.; Feng, Y.; Mi, S. L.; Sun, W. Oriented cellulose hydrogel: directed tissue regeneration for reducing corneal leukoplakia and managing fungal corneal ulcers. *Bioact. Mater*., **2024**, 41, 15–29.

112 Tang, H.; Li, X. N.; Li, C. M.; Shen, W. H.; Jin, L.; Zhou, Y. M.; Jiao, W. N.; Zhang, L. J.; Cheng, F. Sequential delivery of anti-inflammatory and anti-scar drugs by Rg3 liposome-embedded thiolated chitosan hydrogel eye drops for corneal alkali burn. *Carbohydr. Polym*., **2025**, 361, 123626.

113 Ming, Z. Z.; Han, L.; Zhu, H. H.; Bao, M. Y.; Fan, Q. Y.; Xue, S. B.; Wang, K. S.; Zhang, Y.; Lu, M. L.; Xu, C. S.; Wu, Q.; Li, T. T.; Sun, F. Y. An injectable antibacterial hydrogel to regulate ocular immune for endophthalmitis treatment. *Chem. Eng. J*., **2023**, 465, 142889.

114 Kabir, H.; Mahdavi, S. S.; Abdekhodaie, M. J.; Rafii, A. B.; Merati, M. Development of an *in situ* forming collagen-based hydrogel as a regenerative bioadhesive for corneal perforations. *Int. J. Biol. Macromol*., **2024**, 278, 134761.

115 Xeroudaki, M.; Rafat, M.; Moustardas, P.; Mukwaya, A.; Tabe, S.; Bellisario, M.; Peebo, B.; Lagali, N. A double-crosslinked nanocellulose-reinforced dexamethasone-loaded collagen hydrogel for corneal application and sustained anti-inflammatory activity. *Acta Biomater*., **2023**, 172, 234–248.

116 Nelson, J. D.; Craig, J. P.; Akpek, E. K.; Azar, D. T.; Belmonte, C.; Bron, A. J.; Clayton, J. A.; Dogru, M.; Dua, H. S.; Foulks, G. N.; Gomes, J. A. P.; Hammitt, K. M.; Holopainen, J.; Jones, L.; Joo, C. K.; Liu, Z. G.; Nichols, J. J.; Nichols, K. K.; Novack, G. D.; Sangwan, V.; Stapleton, F.; Tomlinson, A.; Tsubota, K.; Willcox, M. D. P.; Wolffsohn, J. S.; Sullivan, D. A. TFOS DEWS II introduction. *Ocul. Surf*., **2017**, 15(3), 269–275.

117 Clayton, J. A. Dry eye. *N Engl J. Med*., **2018**, 378(23), 2212–2223.

118 Wang, H. D.; Wang, Q.; Su, Y. J.; Wang, J. Y.; Zhang, X. C.; Liu, Y. H.; Zhang, J. H. Thermosensitive triblock copolymer for slow-release lubricants under ocular conditions. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16(1), 1675–1687.

119 Wiebe-Ben Zakour, K. E.; Kaya, S.; Matros, J. C.; Hacker, M. C.; Cheikh-Rouhou, A.; Spaniol, K.; Geerling, G.; Witt, J. Enhancement of lacrimal gland cell function by decellularized lacrimal gland derived hydrogel. *Biofabrication*, **2024**, 16(2), 025008.

120 Han, Y.; Jiang, L.; Shi, H. H.; Xu, C. F.; Liu, M. T.; Li, Q. J.; Zheng, L.; Chi, H.; Wang, M. Y.; Liu, Z. G.; You, M. L.; Loh, X. J.; Wu, Y. L.; Li, Z. B.; Li, C. Effectiveness of an ocular adhesive polyhedral oligomeric silsesquioxane hybrid thermo-responsive FK506 hydrogel in a murine model of dry eye. *Bioact. Mater*., **2022**, 9, 77–91.

121 Ou, L. L.; Wu, Z. X.; Hu, X.; Huang, J. Y.; Yi, Z. Q.; Gong, Z. H.; Li, H. Q.; Peng, K.; Shu, C.; Koole, L. H.. A tissue-adhesive F127 hydrogel delivers antioxidative copper-selenide nanoparticles for the treatment of dry eye disease. *Acta Biomater*., **2024**, 175, 353–368.

122 Shu, D. Y.; Lovicu, F. J.. Myofibroblast transdifferentiation: the dark force in ocular wound healing and fibrosis. *Prog. Retin. Eye Res*., **2017**, 60, 44–65.

123 Mohan, R. R.; Kempuraj, D.; D'Souza, S.; Ghosh, A. Corneal stromal repair and regeneration. *Prog. Retin. Eye Res*., **2022**, 91, 101090.

124 Bayat, N.; Zhang, Y.; Falabella, P.; Menefee, R.; Whalen, J. J. 3rd, Humayun, M. S.; Thompson, M. E. A reversible thermoresponsive sealant for temporary closure of ocular trauma. *Sci. Transl. Med*., **2017**, 9(419), eaan3879.

125 Jumelle, C.; Yung, A.; Sani, E. S.; Taketani, Y.; Gantin, F.; Bourel, L.; Wang, S. D.; Yüksel, E.; Seneca, S.; Annabi, N.; Dana, R. Development and characterization of a hydrogel-based adhesive patch for sealing open-globe

injuries. *Acta Biomater*., **2022**, 137, 53–63.

126 Kearney, K. J.; Ariëns, R. A. S.; MacRae, F. L. The role of fibrin(ogen) in wound healing and infection control. *Semin. Thromb. Hemost*., **2022**, 48(2), 174–187.

127 Chen, F.; Kang, N. W.; Wungcharoen, T.; Jiang, L.; Basco, C. A.; Garcia-Sanchez, J.; Lin, D. T.; Seo, Y. A.; Jang, K.; Myung, D.; Liu, W. W. Repurposing verteporfin and hyaluronic acid gel for ocular surface treatment to prevent corneal scarring. *J. Control. Release*, **2025**, 380, 1141–1151.

128 Sun, X. M.; Song, W. J.; Teng, L. J.; Huang, Y. R.; Liu, J.; Peng, Y. H.; Lu, X. T.; Yuan, J.; Zhao, X.; Zhao, Q.; Xu, Y. N.; Shen, J. J.; Peng, X. Y.; Ren, L. MiRNA 24-3p-rich exosomes functionalized DEGMA-modified hyaluronic acid hydrogels for corneal epithelial healing. *Bioact. Mater*., **2023**, 25, 640–656.

129 Chang, J. H.; McCluskey, P. J.; Wakefield, D. Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease. *Br. J. Ophthalmol*., **2006**, 90(1), 103–108.

130 Durand, M. L.; Barshak, M. B.; Sobrin, L. Eye infections. *N Engl J. Med*., **2023**, 389(25), 2363–2375.

131 Ting, D. S. J.; Ho, C. S.; Deshmukh, R.; Said, D. G.; Dua, H. S.. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye*, **2021**, 35(4), 1084–1101.

132 Lynn, W.; Lightman, S. The eye in systemic infection. *Lancet*, **2004**, 364(9443), 1439–1450.

133 Dang, D. H.; Riaz, K. M.; Karamichos, D. Treatment of non-infectious corneal injury: review of diagnostic agents, therapeutic medications, and future targets. *Drugs*, **2022**, 82(2), 145–167.

134 Chen, Z. X.; Yang, M.; Wang, Q.; Bai, J. Y.; McAlinden, C.; Skiadaresi, E.; Zhang, J.; Pan, L. T.; Mei, C. Y.; Zeng, Z. H.; Yu, J. J.; Feng, Y. F.; Jiang, Z. X.; Xu, W. J.; Xu, H.; Ye, X. H.; He, H. H.; Wang, Q. M.; Deng, J. J.; Huang, J. H. Hydrogel eye drops as a non-invasive drug carrier for topical enhanced *Adalimumab* permeation and highly efficient uveitis treatment. *Carbohydr. Polym*., **2021**, 253, 117216.

135 Lin, S.; Zheng, Y. J.; Xue, P. F.; Wang, L. X.; Cong, Y. Y.; He, X.; Zhang, C. F.; Yuan, C. S. Hydrogel contact lenses modified by quaternary chitosan and epigallocatechin gallate with enhancement of antimicrobial for bacterial keratitis. *Int. J. Biol. Macromol*., **2025**, 306, 141787.

136 Jiao, Z. H.; Huo, Q. Y.; Lin, X. Y.; Chu, X. Y.; Deng, Z. N.; Guo, H. W.; Peng, Y. O.; Lu, S.; Zhou, X. J.; Wang, X. P.; Wang, B. L. Drug-free contact lens based on quaternized chitosan and tannic acid for bacterial keratitis therapy and corneal repair. *Carbohydr. Polym*., **2022**, 286, 119314.

137 Li, B.; Shemkai, J. C.; Zhang, Q.; Qiao, F. X.; Yu, N.; Zhao, J. J.; Zuo, W. B.; Yang, J. H. Fabrication of an alginate-poloxamer 407 thermosensitive carboxymethyl chitosan stabilized nanosuspension hydrogel for enhanced ocular delivery of clobetasol propionate in uveitis management. *Int. J. Biol. Macromol*., **2025**, 319(Pt 1), 145356.

138 Fang, G. H.; Zhao, R. R.; Zhu, L.; Wang, Q. X.; Peng, S. F.; Kang, L. H.; Lu, H.; Zhang, G. W.; Tang, B. Nanoemulsion-based pseudopolyrotaxane hydrogel for enhanced corneal bioavailability and treatment of corneal inflammation. *J. Control. Release*, **2025**, 379, 14–29.

139 Asbell, P.; Dualan, I.; Mindel, J.; Brocks, D.; Ahmad, M.; Epstein, S. Age-related cataract. *Lancet*, **2005**, 365(9459), 599–609.

140 Chen, S. P.; Woreta, F.; Chang, D. F. Cataracts: a review. *Jama*, **2025**, 333(23), 2093.

141 Yang, C. J.; Huang, W. L.; Yang, Y.; Kuan, C. H.; Tseng, C. L.; Wang, T. W. Zwitterionic modified and freeze-thaw reinforced foldable hydrogel as intraocular lens for posterior capsule opacification prevention. *Biomaterials*, **2024**, 309, 122593.

142 Yin, C.; Zhang, Y.; Fan, C.; Zheng, J.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Jiang, J. Injectable and pH-responsive metformin-loaded hydrogel for active inhibition of posterior capsular opacification. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16(44), 59880–59894.

143 Topete, A.; Serro, A. P.; Saramago, B. Dual drug delivery from intraocular lens material for prophylaxis of endophthalmitis in cataract surgery. *Int. J. Pharm*., **2019**, 558, 43–52.

144 Jayaram, H.; Kolko, M.; Friedman, D. S.; Gazzard, G. Glaucoma: now and beyond. *Lancet*, **2023**, 402(10414), 1788–1801.

145 Weinreb, R. N.; Aung, T.; Medeiros, F. A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, **2014**, 311(18), 1901–1911.

146 Cheng, Y. H.; Tsai, T. H.; Jhan, Y. Y.; Chiu, A. W.; Tsai, K. L.; Chien, C. S.; Chiou, S. H.; Liu, C. J. Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment. *Carbohydr. Polym*., **2016**, 144, 390–399.

147 Wang, J.; Li, B. X.; Huang, D.; Norat, P.; Grannonico, M.; Cooper, R. C.; Gui, Q.; Nam Chow, W.; Liu, X. R.; Yang, H. Nano-in-nano dendrimer gel particles for efficient topical delivery of antiglaucoma drugs into the eye. *Chem. Eng. J*., **2021**, 425, 130498.

148 Johnson, M.; McLaren, J. W.; Overby, D. R. Unconventional aqueous humor outflow: a review. *Exp.*

Eye Res., **2017**, 158, 94–111.

149 Chae, J. J.; Jung, J. H.; Zhu, W.; Gerberich, B. G.; Bahrani Fard, M. R.; Grossniklaus, H. E.; Ethier, C. R.; Prausnitz, M. R. Drug-free, nonsurgical reduction of intraocular pressure for four months after suprachoroidal injection of hyaluronic acid hydrogel. *Adv. Sci*., **2021**, 8(2), 2001908.

150 Lin, F. L.; Wang, P. Y.; Chuang, Y. F.; Wang, J. H.; Wong, V. H. Y.; Bui, B. V.; Liu, G. S. Gene therapy intervention in neovascular eye disease: a recent update. *Mol. Ther*., **2020**, 28(10), 2120–2138.

151 Dorrell, M.; Uusitalo-Jarvinen, H.; Aguilar, E.; Friedlander, M. Ocular neovascularization: basic mechanisms and therapeutic advances. *Surv. Ophthalmol*., **2007**, 52(1), S3–S19.

152 Lee, S. M.; Park, J. Y.; Hong, H. K.; Son, J. Y.; Kim, B.; Chung, J. Y.; Woo, S. J.; Park, K. D. Intravitreal long-term sustained ranibizumab delivery using injectable microgel-embedded hydrogel. *Asian J. Pharm. Sci*., **2024**, 19(5), 100947.

153 Jung, J. H.; Kim, S. S.; Chung, H.; Hejri, A.; Prausnitz, M. R. Six-month sustained delivery of anti-VEGF from *in situ* forming hydrogel in the suprachoroidal space. *J. Control. Release*, **2022**, 352, 472–484.

154 Zhou, J. N.; Cai, Y. T.; Li, T. T.; Zhou, H. X.; Dong, H. L.; Wu, X.; Li, Z. H.; Wang, W. J.; Yuan, D.; Li, Y.; Shi, J. F. Aflibercept loaded eye-drop hydrogel mediated with cell-penetrating peptide for corneal neovascularization treatment. *Small*, **2024**, 20(2), 2302765.

155 Sun, R.; Ma, S. T.; Chen, X.; Deng, Y. X.; Gou, J. X.; Yin, T.; He, H. B.; Wang, Y. J.; Tang, X.; Zhang, Y. Inflammation-responsive molecular-gated contact lens for the treatment of corneal neovascularization. *J. Control. Release*, **2023**, 360, 818–830.