

# 抗 VEGF 药物在眼内不同给药方式下的药代动力学研究进展

刘 娇,朱蓉嵘

引用:刘娇,朱蓉嵘. 抗 VEGF 药物在眼内不同给药方式下的药代动力学研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(9):1466-1470.

基金项目:南通市科技项目(No.MSZ20180)

作者单位:(226001)中国江苏省南通市,南通大学附属医院眼科

作者简介:刘娇,南通大学在读硕士研究生,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:朱蓉嵘,硕士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜疾病、眼病流行病学调查。zrrey@126.com

收稿日期:2025-02-20 修回日期:2025-07-18

## 摘要

眼底新生血管性疾病(FNDs)是一种由于眼底血管病理性改变引起的眼部疾病,是全球导致视力损害的主要病因。血管内皮生长因子(VEGF)的过度表达在新生血管的形成中起重要作用,目前FNDs的一线治疗是应用抗VEGF药物。眼睛具有特殊的血-眼屏障,滴眼、口服或者静脉使用药物均很难进入眼内发挥作用,眼内注射可以绕过该屏障,将药物直接注射到眼内,是治疗眼部疾病的主要给药途径。与全身给药相比,其更利于药物在靶部位富集并能减少全身不良反应,包括局部玻璃体内注射(IVI)、脉络膜上腔(SCS)注射、视网膜下注射(SRI)、药物缓释系统等。已有研究表明不同的眼内给药方式会影响药物的药代动力学(PK)特性。文章对抗VEGF药物在不同眼内给药方式下的药物代谢动力学变化进行综述。

**关键词:**玻璃体内注射;脉络膜上腔注射;视网膜下注射;药物缓释系统;抗血管内皮生长因子(VEGF)药物;药代动力学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.9.14

## Research progress on the pharmacokinetics of anti-vascular endothelial growth factor drugs under different intraocular injection methods

Liu Jiao, Zhu Rongrong

**Foundation item:** Science and Technology Project of Nantong (No. MSZ20180)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Zhu Rongrong. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zrrey@126.com

Received:2025-02-20 Accepted:2025-07-18

## Abstract

• Fundus neovascular diseases (FNDs) are ocular diseases caused by pathological changes in retinal blood vessels, which are the leading cause of visual impairment globally. The overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the formation of new blood vessels, and the current first-line treatment for FNDs is anti-VEGF drugs. The eyes have a special blood-eye barrier, which makes it difficult for eye drops, oral or intravenous drugs to enter the eye and exert their effects. Intraocular injection can bypass this barrier and directly inject drugs into the eye, which is the main route of administration for the treatment of eye diseases. Compared with systemic administration, it is more conducive to enrich the drug at the target site and reduce systemic adverse reactions. Intraocular administrations include intravitreal injection (IVI), suprachoroidal space (SCS) injection, subretinal injection (SRI), drug delivery systems and other invasive intraocular treatments. Previous studies have shown that different intraocular administration methods can affect the pharmacokinetic (PK) properties of drugs. This article reviews the PK changes of anti-VEGF drugs under different intraocular administration methods.

• **KEYWORDS:** intravitreal injection; suprachoroidal injection; subretinal injections; drug delivery systems; anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs; pharmacokinetics

**Citation:** Liu J, Zhu RR. Research progress on the pharmacokinetics of anti-vascular endothelial growth factor drugs under different intraocular injection methods. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(9):1466-1470.

## 0 引言

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有诱导血管内皮细胞增生,增加血管通透性的作用,视网膜色素上皮细胞、血管内皮细胞等均可产生VEGF。正常情况下VEGF在眼内的含量很少,但是糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)等患者眼内的VEGF含量会异常增加。受到这类物质的刺激,眼底脉络膜处会形成新的细小血管,这些新生血管迅速长在视网膜和脉络膜之间,生长发育不完全且质量脆弱,其内的脂质和蛋白质等大分子从血管渗漏到视网膜,导致眼底出血和血管周围的液体渗漏,如果发生在黄斑区域,就会形成黄斑水肿<sup>[1]</sup>。目前眼底新生血管性疾病(fundus neovascular

diseases, FNDs) 的主要治疗方法是玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物,眼科应用的抗 VEGF 药物种类繁多,主要分为人工合成的寡核苷酸适配体哌加他尼,重组人源化单克隆抗体贝伐单抗、雷珠单抗和布西珠单抗,重组融合蛋白阿柏西普和康柏西普以及酪氨酸激酶抑制剂阿西替尼和舒尼替尼 4 类,目前哌加他尼在国际上和国内已较少使用<sup>[2]</sup>。本文主要总结抗 VEGF 药物在眼内不同给药方式下的药代动力学(pharmacokinetics, PK)变化,为患者制定最佳临床治疗方案提供参考。

## 1 不同的眼内给药方式概述

眼后节疾病已经成为全球范围内致盲的主要原因,以 DR、ARMD、RVO 等最常见,近 3 900 万人目前因此失明<sup>[3]</sup>。由于眼睛结构的复杂性及多种给药屏障<sup>[4]</sup>,如泪膜屏障、角膜屏障、结膜屏障、血-房水屏障、玻璃体屏障、血-视网膜屏障等,使滴眼液、软膏、混悬剂和接触镜等都侧重于延长药物在眼表的暴露时间,难以到达眼后节。目前治疗眼后节疾病常用的治疗方法是玻璃体内注药(intravitreal injection, IVI),可以在玻璃体和视网膜中获得较高的药物浓度<sup>[2]</sup>,药效的持续时间取决于药物代谢半衰期。由于常用的抗 VEGF 药物的半衰期短,早期的视力提高往往不能长期维持,所以需要重复 IVI 以维持玻璃体内持续的药物浓度。但是 IVI 是一种有创的侵入性治疗方法,可引起角膜内皮损伤<sup>[5]</sup>、眼内炎、医源性玻璃体出血、医源性白内障及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)撕裂等并发症<sup>[6]</sup>。因此,为了延长抗 VEGF 药物的半衰期,减少注射次数,提高患者的依从性,人们正在不断开发多种替代治疗方案,包括寻找新的长效抗 VEGF 制剂和不同的给药方式,例如脉络膜上腔注射、视网膜下注射及一些新型的给药系统等。

## 2 抗 VEGF 药物在眼内不同给药方式下的药代动力学

VEGF 是一种促进血管内皮细胞增生的分子,VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)<sup>[7]</sup>,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。以 VEGF 作为靶点的药物治疗能从发病机制上抑制异常新生血管的生长,减少血管泄漏,防止进一步的黄斑水肿和损害,从而抑制视网膜疾病的发生发展。2006 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准雷珠单抗治疗 ARMD,自此,抗 VEGF 药物玻璃体内注射疗法成为眼科领域中发展最快的重要治疗方法<sup>[8]</sup>。随后开发了多种创新的药物递送技术,以此来延长药物的半衰期。

PK 是被定义为对药物吸收、分布、代谢及排泄的时间过程进行研究的一门学科,其本质是描述药物在体内随时间变化的量(浓度)及其动态规律。抗 VEGF 药物在眼内的 PK 特性受多种因素影响,包括药物的分子结构、眼内给药方式、眼内填充物及眼科手术等。然而由于眼部存在泪膜屏障、角膜屏障、结膜屏障、血-房水屏障、玻璃体屏障、血-视网膜屏障等多种给药屏障,且药物在眼部各个组织的分布和清除不同,导致眼内的 PK 特征不明确,常应用经典的房室模型对药物在眼部的 PK 特性进行研究。

**2.1 IVI** IVI 是目前治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、nARMD 及 RVO 等多种致盲性眼底病的主要手段,这些疾病的共同特征是视网膜异常血管形成及血管通透性增加<sup>[9]</sup>,如果不及时治疗,最终会导致视

力丧失。对于中心凹受累 DME,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物已成为美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology, AAO)2019 年临床指南和中国 2022 年循证指南推荐的一线治疗方案<sup>[10-11]</sup>。

抗 VEGF 药物通常是大分子,注射到眼内后一般不会发生新陈代谢,多项研究认为其主要通过前路途径(即被动扩散到前房并进入体循环)从玻璃体腔中清除<sup>[12]</sup>。玻璃体内注射抗 VEGF 的 PK 特性取决于多种因素,包括玻璃体的内在特征,例如体积、组成和炎症因子的存在,以及药物的特性,例如电荷、分子量和蛋白质结合能力<sup>[13]</sup>,另外,眼科相关手术也会影响药物在玻璃体内的分布和清除。朱俭等<sup>[14-15]</sup>对贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普、康柏西普及布西珠单抗等常用的抗 VEGF 药物在实验动物及人的玻璃体未切除眼和玻璃体切除眼内的 PK 特性进行了总结,显示抗 VEGF 药物在玻璃体切除术后眼内的 PK 特性发生改变,其清除率加快,半衰期和有效性均降低。

抗 VEGF 药物在玻璃体内具有良好的生物利用度,然而其玻璃体代谢半衰期相对较短。在大多数情况下,患者需要每个月或者每 3 mo 接受 1 次 IVI,尽管该方法通常较安全且耐受性良好,但是反复的注射仍可能会导致眼压升高、医源性白内障、眼内炎、视网膜撕裂或孔源性视网膜脱离、视网膜血管炎等危及视力的并发症<sup>[6]</sup>。同时也会给患者经济、身体和心理带来沉重的负担,随访次数增加从而影响其治疗的依从性。目前研究表明通过剂量递增、采用视网膜下注射或脉络膜上腔注射及通过一些新型的给药系统有望延长 VEGF 抑制的持续时间。

**2.2 玻璃体内药物缓释系统** 为了延长抗 VEGF 药物持续时间、减少注射次数,药物递送缓释系统不断研发。目前一些抗 VEGF 药物的玻璃体内缓释系统正在从动物实验逐渐进入到临床试验,主要集中在颗粒系统(微粒和纳米颗粒)、脂质体、水凝胶等缓释制剂和港式递送系统(port delivery system, PDS)等缓释装置的研究。玻璃体内药物缓释系统通过将抗 VEGF 药物包裹在载体材料中或者使用 PDS 缓慢释放药物,从而延缓药物的清除,延长药物在眼内的作用时间,药物缓释系统的设计优化直接影响药物的 PK 特性。

微粒和纳米颗粒系统通常由生物可降解的聚合物或脂质材料组成,能够有效地包裹抗 VEGF 药物并通过缓慢释放机制实现药物的持续释放。常用于眼部给药系统的微粒一般指直径在 1-10  $\mu\text{m}$  范围内的颗粒,而纳米颗粒的直径则在 1-1 000 nm<sup>[16-17]</sup>。纳米颗粒因其直径较小、比表面积更大以及能够增强细胞摄取的能力,近年来成为抗 VEGF 药物缓释系统的研究热点。Xu 等<sup>[18]</sup>在新鲜的离体牛玻璃体中进行实验得出结论,表面电荷是影响纳米颗粒系统玻璃体半衰期的决定性因素,与自由扩散的带负电荷纳米颗粒相比,带正电荷纳米颗粒在玻璃体 pH 值(7.2)下半衰期更长;而微粒系统的玻璃体半衰期主要受直径的影响,1.19  $\mu\text{m}$  及以上的颗粒表现为非渗透性黏弹性固体,玻璃体半衰期更长。Varshochian 等<sup>[19]</sup>在新西兰兔的玻璃体内注射包裹贝伐单抗的纳米颗粒,采用非隔室分析显示,玻璃体内半衰期为 8.42 d,是玻璃体内直接注射贝伐单抗(5.19 d)的 1.6 倍。Zhang 等<sup>[20]</sup>在小鼠玻璃体内分别注射包裹贝伐单抗的纳米颗粒和无载体材料包裹的贝伐单抗,通过酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测得前者的玻璃体半衰期为

8.65 d,明显长于后者的4.96 d;而且他们观察到包裹贝伐单抗的纳米颗粒注入玻璃体后经历快速释放、持续释放和缓慢释放3个阶段,在注射7 d后达到峰值。Ye等<sup>[21]</sup>通过ELISA测得包裹贝伐单抗的微粒系统玻璃体半衰期为9.6 d、房水半衰期为10.2 d,均显著长于玻璃体内注射贝伐单抗。

脂质体是由脂质材料制备的可作为药物载体的双分子层脂质囊泡,尺寸一般在20-500 nm,具有良好的生物相容性和载药能力。Abrishami等<sup>[22]</sup>将贝伐单抗封装在脂质体中,在兔双眼玻璃体内分别注射贝伐单抗脂质体和贝伐单抗,研究发现在第28、42 d前者的玻璃体内游离贝伐单抗平均浓度比后者分别高出1倍和5倍,表明脂质体的应用可以明显延长贝伐单抗的玻璃体半衰期。Mu等<sup>[23]</sup>在新西兰白兔玻璃体内注射负载贝伐单抗的脂质体,测得其玻璃体半衰期为8.84 d、房水半衰期为8.26 d,均是玻璃体内注射贝伐单抗(分别是4.45、4.23 d)的2倍。

水凝胶是一种具有三维网络结构的高分子材料,能够吸收大量水分膨胀,可作为药物递送的载体,通过其水合作用缓慢释放药物。Rauck等<sup>[24]</sup>使用31G注射针头将溶有贝伐单抗的温敏水凝胶注入新西兰兔的玻璃体腔,通过ELISA测得玻璃体内的浓度是玻璃体腔注射贝伐单抗组的4.7倍,并且可以持续缓慢释放9 wk,这项研究首次显示了贝伐单抗从温敏水凝胶中的体内释放,证明了水凝胶作为抗VEGF药物缓释系统的可行性。Lovett等<sup>[25]</sup>通过将不同浓度的丝素蛋白(0.5%-25%)和贝伐单抗混合,制成了丝素蛋白水凝胶作为抗VEGF药物缓释系统,并将标准剂量(1.25 mg贝伐单抗)和高剂量(5.0 mg贝伐单抗)水凝胶制剂注入荷兰兔玻璃体内,测得玻璃体半衰期分别为13.1、10 d,均显著长于玻璃体内注射贝伐单抗组的4.32 d。

2021年10月美国FDA批准了雷珠单抗PDS用于治疗nARMD。PDS是聚矾制成的不可生物降解、可补充给药的眼内植入物,可容纳0.1 mL定制的雷珠单抗,通过手术固定在巩膜上,由于浓度梯度而产生的被动扩散使药物从端口递送到玻璃体腔。随机双盲、多中心、开放标签的关键性Ⅲ期临床试验Archway<sup>[26]</sup>入组415例nARMD患者,对比PDS每6 mo固定间隔补充给药和每月玻璃体内注射0.5 mg雷珠单抗的疗效和安全性,结果表明,PDS和每月注射雷珠单抗相比,达到并维持相同的视力改善,而且每一个治疗间隔期间不需要接受额外治疗。2023年公布的临床试验Pagoda<sup>[27]</sup>和Pavilion<sup>[28]</sup>的结果显示PDS可改善DME和DR患者的视网膜无灌注区面积和黄斑渗漏。

玻璃体内药物缓释系统正朝着更便捷、更稳定的方向发展,伴随高分子材料科学的研究进展,不断有新型的材料可供选择用于药物载体。然而,载体材料的应用延长药物半衰期的同时也可能会引起相关并发症,可生物降解材料通过自身降解释放药物,降解过程容易受到温度和pH值的影响,在初始快速释放阶段高浓度药物的释放可能会带来潜在的毒性作用等;不可生物降解材料可以维持药物的稳定释放,而且免疫反应性更低,但是PDS在临床试验中出现结膜糜烂、眼内炎、玻璃体出血、视网膜脱离等不良反应事件,大多与外源性异物滞留和植入操作有关,因此需要不断改进生产工艺并对医生进行术前培训改进手术

技术以降低不良事件发生率。

**2.3 视网膜下注射** 抗VEGF药物经玻璃体内注射在玻璃体腔中会被稀释,扩散也会受限于内界膜和Müller细胞的屏障效应,药物注入后对RPE细胞和感光细胞等的作用有限,外层的视网膜和RPE很难达到一定的给药浓度。视网膜下腔是位于RPE层和感光细胞层之间的潜在腔隙,视网膜下注射(subretinal injection, SRI)可以使药物直接进入视网膜下腔,输送到新生血管形成的部位发挥作用,增强药物的功效<sup>[29]</sup>。近年来,SRI技术已成为重要的眼底给药方式之一,在多种眼底疾病的药物及手术治疗中发挥着越来越显著的作用。SRI包括内路和外路两种入路途径,外路是经巩膜通过脉络膜到达视网膜下腔,内路是在巩膜三切口的玻璃体切除手术中进行,玻璃体切除后进一步确定最佳注射部位,使用38G及以上视网膜下微注射针头于视网膜下注射载体溶液或治疗药物,目前临床使用较多的是内路途径<sup>[30]</sup>。

目前已发表的视网膜下注射抗VEGF药物PK特性的研究主要为动物实验。20世纪90年代,Li等<sup>[31]</sup>将含有绿色荧光蛋白基因的慢病毒载体经外路途径注射到小鼠的视网膜下腔中,观察到基因在RPE细胞和感光细胞中的有效表达,初步证实了SRI的可行性。随后SRI逐渐应用于多种眼底疾病的基因治疗、细胞治疗和黄斑下出血的辅助治疗等,近年来以SRI作为递送方式的基因治疗逐渐应用到与单一遗传缺陷无关的眼底疾病中,如ARMD等。Yao等<sup>[32]</sup>分别采用SRI和IVI在新西兰兔玻璃体切除眼前注射0.5 mg/0.05 mL的康柏西普,并通过ELISA测得SRI房水半衰期为 $9.88 \pm 6.48$  d、玻璃体半衰期为 $6.14 \pm 1.69$  d,明显长于IVI(房水半衰期为 $3.34 \pm 0.58$  d、玻璃体半衰期为 $3.12 \pm 0.45$  d),表明SRI可明显降低康柏西普在眼内的清除率,延长半衰期,给患者带来更好更持久的视力恢复的同时也可以减少患者注药次数,减轻患者负担。他们还使用眼B超、视网膜电图、HE染色和细胞存活率等评估SRI的安全性,观察到仅在SRI 24 h后出现视网膜轻微隆起,并未出现视网膜脱离、玻璃体出血和视网膜结构及功能损害等并发症。另外,在不同的玻璃体填充物(硅油或者平衡盐溶液)情况下,采用视网膜下注射抗VEGF药物仍具有更长的玻璃体半衰期。Yao等<sup>[33]</sup>在术中随机采用SRI和IVI对13例16眼硅油填充的DR患者眼内注射0.5 mg/0.05 mL康柏西普,通过ELISA测得前者的房水半衰期为 $11.57 \pm 0.83$  d,显著长于后者的 $7.10 \pm 1.00$  d,而且随访6 mo后发现,SRI组的最佳矫正视力提高28.59个字母,明显优于IVI组。这些研究表明,SRI未来可能成为FNDs患者的一种有价值的治疗选择,其可以直接将抗VEGF药物输送到新生血管形成部位,从而早期即可快速消退水肿且长期不易复发,提高视力,避免感光细胞进一步损伤,也可以显著降低抗VEGF药物在眼内的清除率,延长半衰期。

视网膜下腔在解剖学上是封闭的,同时具有免疫赦免特权,因此发生免疫排斥与炎症的风险较小。此外SRI的专用针头很细,对视网膜的损伤较小,注射后视网膜穿孔部位可自闭愈合。然而,SRI过程中进针深度、注射量及注射压力很有考究,进针过深可导致脉络膜上腔给药、脉络膜出血等;进针过浅可导致视网膜撕裂等;注射量及注射压力控制不当可引起黄斑裂孔、视网膜撕裂等;若注射药物或病毒载体反流入玻璃体腔还可引发免疫反应,但

目前缺乏接受该给药方式的患者及分析长期结果的研究,这些并发症的确切发生率尚未确定。

**2.4 脉络膜上腔注射** 脉络膜上腔 (superior choroidal space, SCS) 是位于脉络膜和巩膜之间的潜在腔隙, SCS 注射可将药物输送到眼睛的后段, 适用于脉络膜和视网膜疾病的治疗。1952 年, Smith<sup>[34]</sup> 首次提出通过 SCS 注射空气治疗视网膜脱离, 是最早的文献记载 SCS 用于眼科疾病治疗的报道。近年来, SCS 注射已被证实是一种极具潜力的药物递送方式, 可成为未来治疗葡萄膜炎性黄斑水肿 (uveitic macular edema, UME)、DME、ARMD 以及其他视网膜或脉络膜疾病的新方式。SCS 注射的给药方式主要包括微导管给药、皮下注射针头给药、手术植入给药以及微注射器给药。目前曲安奈德脉络膜上腔注射混悬液是首个也是唯一一个获得美国 FDA 批准的使用微注射器行 SCS 给药的产品, 用于治疗继发于非感染性葡萄膜炎的黄斑水肿; AL-001 眼用注射液是国内首款通过 SCS 注射而达到治疗 nARMD 的基因治疗药物。

SCS 给药是一种新兴的眼部输送途径, 目前国内外正在针对眼部疾病特别是眼后节如脉络膜、视网膜疾病等进行大量的动物实验和临床试验, 但是直接测算抗 VEGF 药物在 SCS 注射方式下 PK 的研究非常有限。迄今为止, 尚未发现任何确凿的研究可以阐明行 SCS 注射抗 VEGF 药物后的 PK 变化, 仅有少量研究观察 SCS 注射抗 VEGF 药物的疗效。Tetz 等<sup>[35]</sup> 使用微注射器向 21 例常规治疗无效的 nARMD 患者 SCS 注射 4.0 mg 贝伐单抗, 随访观察 6 mo 后发现患者的最佳矫正视力略有改善、黄斑水肿明显减轻; 在注射及随访过程中仅出现注射部位的视网膜轻度隆起, 大部分在 1 wk 内消退, 未出现脉络膜上腔出血、视网膜脱离等并发症。Rizzo 等<sup>[36]</sup> 通过前瞻性、非对照性、干预性研究, 探究了使用微导管行 SCS 注射贝伐单抗治疗 6 例 RVO 和 DME 伴严重黄斑中心凹下硬性渗出的患者, 治疗后随访观察 12 mo 发现 4 例最佳矫正视力提高了 2 行, 2 例最佳矫正视力保持稳定, 黄斑中心凹下硬性渗出完全吸收且黄斑水肿明显减轻, 未出现治疗相关并发症。Olsen 等<sup>[37]</sup> 向猪眼玻璃体腔和 SCS 注射贝伐单抗后的 PK 结果表明, IVI 后贝伐单抗在眼内可维持 32 d, 而 SCS 注射后 7 d 眼内的贝伐单抗即被完全清除; 可能是由于药物经 IVI 更多地分布于视网膜内, 而经 SCS 注射后快速扩散到在脉络膜、视网膜色素上皮和感受器外段, 会通过脉络膜循环被快速清除。

SCS 给药不破坏眼球密闭性, 避免了眼内注射导致眼内炎、视网膜脱离等并发症的潜在风险, 而且与玻璃体内注射不同, 抗 VEGF 药物经 SCS 给药一般不会扩散到眼前节, 降低了医源性白内障、青光眼、感染性角膜炎等眼前节不良事件的发生率。该给药方式能直接将药物输送到脉络膜视网膜组织并且具有良好的安全性, 多项研究表明该给药方式具有良好的治疗前景。但有研究报道, 用于 SCS 给药的微导管、微注射器等可能会引起脉络膜撕裂、脉络膜血流异常、结膜水肿、注射部位感染等并发症<sup>[38]</sup>。

**2.5 其他** 目前还有多种用于治疗慢性视网膜疾病的创新技术处于开发阶段, 例如基因疗法和封装细胞疗法等, 通过持续给药, 有望提高治疗的持久性, 减轻患者负担, 提高依从性。基于基因治疗的新兴疗法通过诱导抗 VEGF 内源性因子表达, 是一种新颖、有效和特异性的抗新生血管生成疗法。Ding 等<sup>[39]</sup> 使用 SRI 方式在大鼠眼内注射以

腺相关病毒为载体携带编码 VEGF 单抗基因片段的基因治疗药物 RGX-314 和 ADVM-022, 用以抑制新生血管形成、渗漏, 观察到其表现出持久的抗 VEGF 效应, 显著降低了患者的注射频率, 具有良好的有效性和安全性。

### 3 小结与展望

目前, 仅有少量文献归纳总结了眼部药物在不同眼内给药方式下 PK 模型<sup>[40]</sup>, 本文的创新点在于对抗 VEGF 药物在眼内多种给药方式下的半衰期及 PK 特性等进行总结, 未来可以有多种给药方式应用于临床以延长抗 VEGF 药物的半衰期, 增强其疗效并减轻患者的负担。近年来, 随着人口老龄化和糖尿病患病率的增加, DR、ARMD、RVO 等眼底病的发病率呈上升趋势, 逐渐成为致盲的主要因素, 严重影响患者的视力和生活质量, 对抗 VEGF 药物的需求也随之增加。IVI 是目前主要的给药方式, 但由于其药物半衰期短, 需反复注射等局限性, 近年来研究开发了许多新型的给药方式, 然而在提高药物疗效和延长半衰期的同时, 想要保持良好的眼部生物利用度并避免全身和局部不良反应仍然具有挑战性。因此, 尽管进行了大量体外研究, 但只有少数新型技术已经进入临床试验阶段。未来理想的眼内给药方式应满足药物缓释和微创给药的要求, 并保持药物在眼内的疗效。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 刘娇论文选题, 文献检索, 数据分析, 初稿撰写与修改; 朱蓉嵘选题指导, 论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终文本。

### 参考文献

- [1] 杨宋阳, 张明亮, 李筱荣. 眼部抗 VEGF 药物缓释系统研究进展. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(6): 612-616.
- [2] Lanzetta P. Anti-VEGF therapies for age-related macular degeneration: a powerful tactical gear or a blunt weapon? The choice is ours. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259(12): 3561-3567.
- [3] Wang YY, Xu XY, Gu Y, et al. Recent advance of nanoparticle-based topical drug delivery to the posterior segment of the eye. Expert Opin Drug Deliv, 2018, 15(7): 687-701.
- [4] Wang R, Gao Y, Liu AC, et al. A review of nanocarrier-mediated drug delivery systems for posterior segment eye disease: challenges analysis and recent advances. J Drug Target, 2021, 29(7): 687-702.
- [5] Malvasi M, Calandri A, Pacella E, et al. Effects on corneal endothelium of intravitreal injection of anti-VEGF drugs. Cutan Ocul Toxicol, 2024, 43(4): 369-382.
- [6] Patel D, Patel SN, Chaudhary V, et al. Complications of intravitreal injections: 2022. Curr Opin Ophthalmol, 2022, 33(3): 137-146.
- [7] Stewart M. Extended duration vascular endothelial growth factor inhibition in the eye: failures, successes, and future possibilities. Pharmaceutics, 2018, 10(1): 21.
- [8] 赵晶, 戴虹. 中国抗血管内皮生长因子药物眼科临床应用现状及存在问题. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(12): 1-5.
- [9] Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. Clin Ophthalmol, 2008, 2(4): 879-889.
- [10] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. Ophthalmology, 2020, 127(1): 66-145.
- [11] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年). 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124.
- [12] Lamminalo M, Urtti A, Ranta VP. Quantitative pharmacokinetic

analyses of anterior and posterior elimination routes of intravitreal anti-VEGF macromolecules using published human and rabbit data. *Exp Eye Res*, 2022,222:109162.

[13] Gisladdottir S, Loftsson T, Stefansson E. Diffusion characteristics of vitreous humour and saline solution follow the Stokes Einstein equation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009,247(12):1677-1684.

[14] 朱俭, 陈易寻, 朱蓉嵘. 抗 VEGF 药物在年龄相关性黄斑变性眼内的药代动力学研究进展. *国际眼科纵览*, 2023,47(3):223-227.

[15] 朱俭, 刘娇, 朱蓉嵘. 玻璃体切除术后抗 VEGF 药物眼内药物代谢动力学研究进展. *中华眼科杂志*, 2024,60(9):787-792.

[16] Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, et al. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Prog Retin Eye Res*, 2014,42:27-43.

[17] Iyer S, Radwan AE, Hafezi-Moghadam A, et al. Long-acting intraocular Delivery strategies for biological therapy of age-related macular degeneration. *J Control Release*, 2019,296:140-149.

[18] Xu QG, Boylan NJ, Suk JS, et al. Nanoparticle diffusion in, and microrheology of, the bovine vitreous *ex vivo*. *J Control Release*, 2013, 167(1):76-84.

[19] Varshochian R, Riazi-Esfahani M, Jeddi-Tehrani M, et al. Albuminated plga nanoparticles containing bevacizumab intended for ocular neovascularization treatment; albuminated plga nanoparticles for ocular neovascularization treatment. *J Biomed Mater Res*, 2015, 103(10):3148-3156.

[20] Zhang XP, Sun JG, Yao J, et al. Effect of nanoencapsulation using poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) on anti-angiogenic activity of bevacizumab for ocular angiogenesis therapy. *Biomed Pharmacother*, 2018,107:1056-1063.

[21] Ye Z, Ji YL, Ma X, et al. Pharmacokinetics and distributions of bevacizumab by intravitreal injection of bevacizumab-PLGA microspheres in rabbits. *Int J Ophthalmol*, 2015,8(4):653-658.

[22] Abrishami M, Ganavati SZ, Soroush D, et al. Preparation, characterization, and *in vivo* evaluation of nanoliposomes-encapsulated bevacizumab (avastin) for intravitreal administration. *Retina*, 2009, 29(5):699-703.

[23] Mu HJ, Wang YY, Chu YC, et al. Multivesicular liposomes for sustained release of bevacizumab in treating laser-induced choroidal neovascularization. *Drug Deliv*, 2018,25(1):1372-1383.

[24] Rauck BM, Friberg TR, Medina Mendez CA, et al. Biocompatible reverse thermal gel sustains the release of intravitreal bevacizumab *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(1):469-476.

[25] Lovett ML, Wang XQ, Yucel T, et al. Silk hydrogels for sustained ocular delivery of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapeutics. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015,95:271-278.

[26] Sheth VS, Holekamp NM, Khanani AM, et al. Retinal fluid and thickness fluctuations in archway trial for port delivery system with

ranibizumab versus monthly ranibizumab injections. *Ophthalmol Retina*, 2025,9(4):330-342.

[27] Khanani AM. Port Delivery System with ranibizumab in patients with diabetic macular edema: primary analysis results of the phase 3 Pagoda trial. Presented at: Bascom Palmer Eye Institute Angiogenesis, Exudation, and Degeneration, 2023.

[28] Pieramici D. Port Delivery System with ranibizumab in patients with diabetic retinopathy: primary analysis results of the phase 3 Pavilion trial. Presented at: Bascom Palmer Eye Institute Angiogenesis, Exudation, and Degeneration, 2023.

[29] del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*, 2017,57:134-185.

[30] 万光明, 王明阳. 重视网膜下注射技术的临床应用. *眼科新进展*, 2024,44(4):253-257.

[31] Li T, Adamian M, Roof DJ, et al. *In vivo* transfer of a reporter gene to the retina mediated by an adenoviral vector. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994,35(5):2543-2549.

[32] Yao TT, Jin XL, Yang Y, et al. Intraocular pharmacokinetics and safety of subretinal injection compared with intravitreal application of conbercept in vitrectomized rabbit eyes. *J Ophthalmol*, 2020, 2020:2674780.

[33] Yao TT, Yang Y, Jin XL, et al. Intraocular pharmacokinetics of anti-vascular endothelial growth factor agents by intraoperative subretinal versus intravitreal injection in silicone oil-filled eyes of proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled pilot study. *Acta Ophthalmol*, 2020,98(7):e795-e800.

[34] Smith R. Suprachoroidal air injection for detached retina: preliminary report. *Br J Ophthalmol*, 1952,36(7):385-388.

[35] Tetz M, Rizzo S, Augustin AJ. Safety of submacular suprachoroidal drug administration *via* a microcatheter: retrospective analysis of European treatment results. *Ophthalmologica*, 2012,227(4):183-189.

[36] Rizzo S, Ebert FG, Di Bartolo E, et al. Suprachoroidal drug infusion for the treatment of severe subfoveal hard exudates. *Retina*, 2012,32(4):776-784.

[37] Olsen TW, Feng X, Wabner K, et al. Pharmacokinetics of pars Plana intravitreal injections versus microcannula suprachoroidal injections of bevacizumab in a porcine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7):4749-4756.

[38] Olsen TW, Feng X, Wabner K, et al. Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment. *Am J Ophthalmol*, 2006,142(5):777-787.

[39] Ding K, Shen JK, Hafiz Z, et al. AAV8-vectored suprachoroidal gene transfer produces widespread ocular transgene expression. *J Clin Invest*, 2019,129(11):4901-4911.

[40] 林子衿, 刘晓东. 眼用药物药代动力学模型研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(9):1408-1415.