

眼部抗 VEGF 药物缓释系统研究进展

杨宋阳 综述 张明亮 李筱荣 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384
杨宋阳现在郑州市第二人民医院眼科, 郑州 450006

通信作者: 李筱荣, Email: lixiaorong@tmu.edu.cn

【摘要】 新生血管是多种眼底疾病的特征性表现, 如糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞和新生血管性年龄相关性黄斑变性等。越来越多的证据表明, 血管内皮生长因子(VEGF)在新生血管的形成中至关重要, 抗 VEGF 药物是治疗新生血管性眼底疾病的一线用药, 取得了显著的效果, 但是存在药物半衰期短、需要长期给药才能维持有效浓度等缺点, 增加了患者的经济负担和医疗风险, 降低了依从性, 因此寻找一种新的眼内药物递送方式具有重要的临床意义。参考糖尿病患者使用胰岛素泵逐渐释放药物的原理, 眼部抗 VEGF 药物缓释系统可在一段时间内持续释放抗 VEGF 药物, 显著减少患者的注射频率, 提高患者的依从性。目前, 眼部抗 VEGF 药物缓释系统研究仍不成熟, 多种眼部抗 VEGF 药物缓释系统正在进行不同阶段的临床试验, 根据设计原理的不同, 可分为微型泵-眼外储存给药系统、可生物降解植入物和不可生物降解植入物 3 大类, 每种类型均有自身的特点。本文就正在进行临床试验的抗 VEGF 药物缓释系统进行总结和分析。

【关键词】 新生血管; 血管内皮生长因子; 玻璃体腔注射; 药物缓释系统

基金项目: 国家自然科学基金项目(81900894); 天津市自然科学基金青年项目(18JQNJC11300); 天津市滨海新区卫生健康委一般扶持项目(2022BWKY011)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200612-00424

Progress in controlled ocular anti-VEGF drug release delivery system

Yang Songyang, Zhang Mingliang, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China
Yang Songyang is now working at Department of Ophthalmology, Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450006, China

Corresponding author: Li Xiaorong, Email: lixiaorong@tmu.edu.cn

【Abstract】 Neovascularization is the hallmark of many fundus diseases, including diabetic retinopathy, retinal vein occlusion and neovascular age-related macular degeneration. More and more evidence suggests that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays a critical role in neovascularization. Anti-VEGF drugs are the first-line treatment for neovascular fundus diseases and have achieved significant results. However, there are drawbacks such as short drug half-lives and the need for long-term administration to maintain effective concentrations, which increases the economic burden and medical risk for patients and reduces compliance. Therefore, finding a new method for intraocular drug delivery is of great clinical importance. Based on the principle that diabetes patients use insulin pumps to gradually release drugs, the ocular anti-VEGF drug delivery system can continuously release anti-VEGF drugs over a period of time, significantly reducing the injection frequency and improving patient compliance. At present, the research on ocular anti-VEGF drug delivery systems is still immature, and various systems are in different stages of clinical trials. According to different design principles, they can be divided into three categories with their characteristics, micropump (extraocular storage delivery systems), biodegradable implants, and non-biodegradable implants. This article summarized and analyzed the controlled ocular anti-VEGF drug release delivery systems currently in clinical trials.

【Key words】 Neovascularization; Vascular endothelial growth factors; Intravitreal injections; Controlled release drug delivery system

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81900894); The Young Scientists Fund of Tianjin Natural Science Foundation (18JJCQNJC11300); Tianjin Binhai New District Health and Health Commission General Support Project (2022BWKY011)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200612-00424

视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞、血管内皮细胞等均可产生血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), VEGF 的作用主要是增加现有血管的通透性和促进新生血管生成, 过量表达的 VEGF 促使脂质和蛋白质等大分子从血管逃逸到视网膜, 形成血管周围组织水肿, 发生糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME); 另一方面, 新生血管性年龄相关性黄斑变性 (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) 中过量的 VEGF 促进脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 生成, CNV 向上生长突破 Bruch 膜和 RPE 导致出血和水肿, 最终形成纤维瘢痕破坏黄斑中心的感光细胞^[1]。VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF), VEGF-A 可以选择性剪切表达为 165、121、145 等多种异构体^[2]。VEGF 通过与血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 结合发挥作用, 受体有 VEGFR1 (Flt1)、VEGFR2 (Flk1/Kdr) 和 VEGFR3 (Flt4), VEGFR2 是介导 VEGFA 功能的主要受体, 促使静止的内皮细胞向血管生成表型转化。以上 3 种受体均属于酪氨酸激酶受体家族 (receptor tyrosine kinases, RTK), 具有相似的结构, 细胞外结构域包含 7 个免疫球蛋白同源结构域。抗 VEGF 药物是治疗眼底新生血管性疾病的有效手段, 目前有多种正在研发的眼部抗 VEGF 缓释系统。本文就正在进行临床试验的抗 VEGF 药物缓释系统进行总结和分析。

1 眼内抗 VEGF 药物治疗现状

抗 VEGF 药物可通过以下 4 个方面发挥作用: (1) 直接或间接下调 VEGF 表达; (2) 特异性结合 VEGF; (3) 抑制 VEGFR, 从而抑制 VEGF 信号传导; (4) 阻断细胞内 VEGF 下游信号通路。

目前已上市的眼内抗 VEGF 药物主要有 4 种: (1) 核酸适配体 哌加他尼是首个被批准治疗 nAMD 的药物, 可与 VEGF-A165 特异性结合, 降低血管通透性、减少新生血管生成^[3]。(2) 单克隆抗体 贝伐单抗和雷珠单抗可以结合 VEGF-A 所有亚型, 前者是全长人源化单克隆抗体, 常作为标签外 (off label) 使用药物用于治疗 nAMD; 后者是相对分子量较小的抗体片段, 在 III b 期临床试验 MARIN 和 ANCHOR 中奠定了作为 nAMD 一线治疗的地位^[4]; RISE 和 RIDE 临床试验明确了雷珠单抗治疗 DME 的有效性^[5]。(3) 可溶性诱饵受体 阿柏西普融合 VEGFR1 细胞外结构域 2 和 VEGFR2 细胞外结构域 3, 减少了陷阱分子本身的正电荷, 与 VEGF 的结合力 ($K_d < 1 \text{ pM}$) 远小于雷珠单抗 ($K_d = 192 \text{ pM}$)。VIEW 是比较玻璃体腔注射雷珠单抗和阿柏西普治疗 nAMD 有效性和安全性规模最大的 III 期临床试验, 结果显示阿柏西普与雷珠单抗效果相似^[6]; 康柏

西普与阿柏西普类似, 不同点为康柏西普在结构上多出了 VEGFR2 细胞外结构域 4。2013 年 12 月, 中国食品药品监督管理局批准康柏西普用于治疗 nAMD^[7]。(4) 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) TKI 为疏水性小分子化合物, 与 VEGFR2 细胞内结构域的催化结合位点有较强的抑制活性, 结合后阻断受体二聚体化和自磷酸化过程、抑制信号通路, 主要有舒尼替尼、阿西替尼等。

直接向玻璃体内注射药物可以在玻璃体和视网膜中获得较高的药物浓度^[8], 药效的持续时间取决于药物代谢半衰期。有限的临床试验表明雷珠单抗的玻璃体代谢半衰期为 9 d^[9]; 2 项针对贝伐单抗的代谢模型认为其玻璃体代谢半衰期为 6.7 d 和 4.9 d^[10-11]; 由于阿柏西普的相对分子量介于雷珠单抗和贝伐单抗之间, 研究者推测其半衰期为 9 d, 此后在 AMD 患者中的研究发现阿柏西普在房水中的半衰期约为 9 d^[12]。抗 VEGF 药物短暂的半衰期带来高给药频率, 无论是按需给药, 还是治疗与扩展策略第 1 年, 都至少需要 8 次注射^[13], 伴随药物的经济负担、精神上的焦虑、往来医院的时间和交通限制等, 给患者的依从性带来诸多障碍^[14], 重复注射也使患者面临更高的风险, 如眼内炎、RPE 萎缩和裂孔、高血压等^[15]。

目前正在开发多种替代治疗方案, 包括寻找新的长效抗 VEGF 制剂和不同的给药系统, 希望在不降低患者收益的基础上减少玻璃体腔注射的频率。但是, 新药的研发在临床前期和临床试验阶段需耗费大量资源, 并且具有极大的不确定性。挖掘已上市药物的治疗潜力提供了一种新的思路, 将已经批准用于临床的药物或者已经上市的药物与缓释给药系统 (drug delivery system, DDS) 结合, 可以更方便、可控、有针对性地递送药物^[16], 较大的储存剂量延长了药物释放时间, 减少了给药频率, 提高了患者的依从性。

目前, 眼部抗 VEGF 药物缓释系统研究仍不成熟, 但多种眼部抗 VEGF 药物缓释系统正在进行不同阶段的临床试验, 根据设计原理的不同, 其可分为微型泵-眼外储存给药系统、可生物降解植入物和不可生物降解植入物 3 大类, 每种类型均有自身的特点 (表 1)。

2 DDS 的现状及其设计原理

2.1 微型泵-眼外储存给药系统

基于糖尿病患者广泛使用胰岛素泵的原理, 在眼部使用微型泵控制药物释放的给药系统是直接易行的方案^[17]。微型泵极大地减小了泵的体积, 方便外科植入, 可以通过修改软件参数改变药物释放模式实现自动化、可编程给药。基于微型泵进一步设计了微型泵给药系统 (posterior micropump drug delivery system, PMP)。

表 1 各种眼部抗 VEGF 缓释系统简介

缓释系统	药物	材质	持续时间(个月)	发展阶段	治疗疾病
MicroPump	雷珠单抗	非降解	12	临床试验中	nAMD、DME
GB-102	舒尼替尼	PLGA(可降解)	6	II b 期临床试验(NCT03953079)	nAMD、DME、RVO
AR-1105	地塞米松	PLGA(可降解)	6	研究前新药会议	DME
ENV1305	贝伐单抗	PLGA(可降解)	-	临床前研究	nAMD
OTX-IVT	抗 VEGF 药物	PEG(可降解)	6	I 期临床试验	nAMD、DME、RVO
OTX-TKI	阿西替尼	PEG(可降解)	6	I 期临床试验	nAMD、DME、RVO
Capsule Drug Ring	贝伐单抗	非降解	6	临床前研究	nAMD
NT-503	抗 VEGF 融合蛋白	聚矾(非降解)	-	已终止	nAMD
PDS	雷珠单抗	聚矾(非降解)	6	已上市	nAMD

注:VEGF:血管内皮生长因子;PLGA:聚乳酸-羟基乙酸共聚物;PEG:聚乙二醇;nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性;DME:糖尿病性黄斑水肿;RVO:视网膜静脉阻塞;-:未说明

PMP 由贮药室、微型泵和经巩膜套管组成^[18],其中贮药室位于结膜下,最多可储存 60 μ l 的抗 VEGF 或类固醇药物,有一个 30G 针头的接口进行药物再填充,内部核心装置是微型泵,由 2 个交错的铂电极构成,本质上起电解作用;软性套管经巩膜切口连接贮药室和内眼,眼内出口可以在前房或玻璃体中,出口末端有流量控制阀防止液体回流,在贮药室一端压力增大到临界值时单向开放。PMP 工作时微型泵接通电源,贮药室药物中的水作为电解质,从液相变为气相压力逐渐增大使流量控制阀打开,药物从套管进入眼内;通过调整微型泵的电,可以实现连续或脉冲给药。这种方案功耗低、结构简单且功率大,是泵送流体的有效手段。

一项为期 90 d 纳入 11 例 DME 患者的单中心非随机化早期临床试验评估了 PMP 缓释雷珠单抗给药的临床前景,所有患者均完成了随访,植入 PMP 后患者眼球运动正常,但是 11 台设备中有 4 台在手术植入过程中损坏,无法达到预先设定的眼内给药剂量^[19]。由于套管出口位于睫状体平坦部,受到前房清除机制的影响,使到达后节的药物剂量和浓度显著降低,这也是 PMP 植入眼的治疗效果相较于对照眼不具有优势的原因。美国 Replenish 公司在 PMP 的基础上持续改进出 MicroPump 系统,尝试递送其他药物^[20]。

基于高分子材料的电子给药装置自身具有驱动模块,可以精细控制向眼内输送药物的时间和剂量,编程后可实现在不同时间输送不同剂量的药物,更符合人体内分泌的昼夜节律,有助于优化患者的治疗效果;另一方面,PMP 通过管道给药,相较于被动扩散的聚合植入物,在大分子蛋白抗体类药物的输送方面显然更加有吸引力。但是,这类装置内的集成电路结构精巧且脆弱,带来高昂开发成本的同时也提高了手术植入的难度,电路能否在长时间保持稳定仍有待检验,眼周狭小的空间限制了更大体积贮药室的使用,更迫使微型泵和控制系统继续小型化发展。总体而言,以微型泵-眼外储存给药系统为代表的电子给药装置具有主动缓释的特性,是 DDS 未来发展的重要方向。

2.2 可生物降解植入物

可生物降解植入物主要通过骨架材料的降解释放药物,聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)是常

用于释放小分子药物的共聚物骨架,在体内可以生物降解为乳酸和乙醇酸,这一过程会降低周围组织的 pH 值,导致局部炎症反应和组织再生^[21]。调整乳酸(较疏水)和乙醇酸(较亲水)的比例可以调节骨架基质降解和药物释放速率,2 种物质的摩尔比为 1:1 时 PLGA 基质降解最快^[22]。

人们很早就尝试将可降解材料应用于递送非抗 VEGF 药物,已经批准用于治疗视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)的傲适适(Ozurdex[®])(地塞米松玻璃体内植入剂)就是含 0.7 mg 地塞米松的长效 PLGA 植入物。在猴双眼植入 Ozurdex[®] 的实验中,药物代谢动力学研究发现地塞米松在视网膜膜中的浓度在前 2 个月保持在 1 μ g/ml 以上,PLGA 基质可保护药物免受环境侵蚀的时间最长为 9 个月^[23]。

美国 Graybug Vision 公司开发了苹果酸舒尼替尼长效制剂 GB-102。GB-102 是由 PLGA 和甲氧基聚乙二醇(methoxy-polyethylene glycol, mPEG)组成的微粒,mPEG 旨在消除眼部 PLGA 给药带来的炎症反应,促进玻璃体腔注药后聚集成“药物储存库”,能够以恒定的速率释放药物。家兔的药物代谢动力学模型研究表明,玻璃体腔注射包含 1 mg 舒尼替尼的 PLGA 微粒,可将玻璃体腔内药物浓度维持在 5 ng/ml 以上 3 个月。II b 期临床试验 ALTISSIMO 纳入了 56 例 nAMD 患者,评估 2 种剂量 GB-102(1 mg、2 mg)6 个月间隔给药和阿柏西普 2 个月间隔给药的优劣性,1 mg 组($n=21$)受试者首次治疗的中位时间为 5 个月,48% 的受试者至少 6 个月不需要支持治疗,较入组前注射频率降低了 58%,确定了 1 mg 剂量的安全性和有效性(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03953079>)。

美国 Aerie Pharmaceuticals 公司使用 PRINT[®] 技术加工 PLGA,该技术能够快速生产出大小、形状一致的纳米颗粒^[24],与地塞米松结合开发了 AR-1105 用于治疗 DME;与贝伐单抗结合开发了 ENV1305 用于治疗 nAMD。

OTX-IVT 是美国 Ocular Therapeutix 公司开发的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)基质系统,抗 VEGF 药物和 PEG 交联后植入眼中会转化成弯曲、盘绕的水凝胶,药物可持续扩散 6 个月, I 期临床试验正在进行中;OTX-TKI 基于该系统递送阿西替尼,正在澳大利亚进行治疗 nAMD 的 I 期多中心临床试

验,2019 年公布进展已经招募 2 个队列,每个队列 6 名受试者,分别进行 200 μg 和 400 μg 药物注射,完全入组的队列显示受试者耐受性良好,未见眼部严重不良事件,400 μg 注射队列受试者的视网膜下液减少,计划继续招募剩余队列受试者开展长期评估。目前还在研发递送阿柏西普的 OTX-AFS。

可生物降解材料仅需一次植入即可不断释放药物,最终在一段时间后被人体降解,无需二次手术,是该类植入物最受欢迎的地方;另一方面,可降解性要求开发过程重点考虑生物相容性,植入后材料应保持化学惰性,降解过程避免引起免疫或炎症反应,降解产物不具有致癌性,这些特性都极大地提高了研发难度。此外,这类装置在初始和终末阶段都伴有不同程度的爆发式药物释放,降解过程容易受到温度和 pH 值的影响,需要考虑高浓度药物的潜在毒性作用^[25],在治疗需要持续稳定药物浓度的疾病时,这一药物动力学特点就变成了主要缺点。

2.3 不可生物降解植入物

聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA)、乙烯-醋酸乙烯酯 (ethylene vinyl acetate, EVA) 和硅均不可生物降解,EVA 对大多数药物不渗透,常用于制作药物周围的薄膜以减少药物释放面积,PVA 则对多种脂溶性药物易渗透,三者结合可以优化植入物的药物释放效率^[26]。此前,已有采用这一设计的 DDS 用于递送更昔洛韦和醋酸氟轻松,并获得美国食品药品监督管理局批准上市。未来有望沿用这种装置释放 TKI。

白内障手术植入的人工晶状体与晶状体囊袋间存在未填充的空间,可以在白内障手术中植入胶囊药物环 (capsule drug ring, CDR),CDR 由聚甲基丙烯酸甲酯支撑 PVA,PVA 作为基质包裹贝伐单抗,通过一侧的半透膜释放药物长达 6 个月,植入后无需缝合,环形结构可以最大限度地利用囊袋中的空间^[27]。尽管仍需长期的药物释放曲线来确认该装置的有效性,但 CDR 放置于晶状体中,可以根据设备的方向将药物递送到眼前节或眼后节,晶状体植入物给药仍然是一种有前途的技术。

聚砜也可用于眼植入物的制造,Neurotech 的 NT-503 细胞胶囊植入物是在聚砜制作的外壳中装载约 1 万个 RPE 细胞,这些细胞经基因修饰可以分泌若干种抗 VEGF 融合蛋白,NT-503 是其中一种。II 期临床试验中由于治疗组需要抢救的患者数量太多,该药物研究现已终止;NT-501 使用同一平台开发,使用基因修饰过的细胞系分泌睫状神经营养因子,正在进行视网膜色素变性和干性 AMD 的 II 期临床试验^[28]。这种治疗策略本质上来说是一种可逆的基因疗法。

瑞士 Roche 公司的雷珠单抗缓释给药系统 Susvimo (port delivery system, PDS) 是聚砜制成的不可生物降解眼内植入物,能够容纳 0.1 ml 定制的雷珠单抗,药物通过专门设计的多孔控制元件被动扩散入玻璃体腔,最长可达 6 个月。2021 年获批用于 nAMD 的治疗,是首个将每年眼内注射减少到 2 次的治疗手段。在局部麻醉下手术操作插入睫状体平坦部,后续可以根据需求进行二次补充。多中心 III 期临床试验 ARCHWAY 纳入了 418 例 nAMD 患者,治疗组使用 100 mg/ml PDS 以 24 周间隔给药,对照组常规注射雷珠单抗以 4 周间隔给药,主要终点为 36 周和 40 周较基线的 BCVA 变化,结果表明 98.4% 的治疗组患

者在 6 个月内不需要额外的眼内注药,视力收益与对照组相当,未出现导致不可逆转视力丧失的不良事件,显示出了良好的耐受性^[29]。ARCHWAY 的扩展研究 Portal 重点关注 PDS 长期治疗 nAMD 的安全性和耐受性,2023 年公布的结果表明,88% 的 ARCHWAY 受试者继续进入 Portal 研究,PDS 可以持续 144 周保持患者的视力和视网膜结构,95% 的 PDS 治疗组患者在每个 24 周的注射周期内未接受额外的眼内注药,PDS 治疗的总体收益-风险分析是有利的。需要注意的是,PDS 在临床试验中出现眼内炎、玻璃体出血等不良事件大多与植入操作有关,有必要进一步改进手术技术并进行更多的手术培训以降低不良事件发生率。此外,2022 年 10 月 Roche 宣布自愿召回 PDS,原因是商业供应测试发现,用针头反复穿刺植入物可导致密封性破坏、药物泄露,不符合性能标准^[30]。正在进行的 III 期临床试验 PAGODA 主要评估 PDS 治疗 DME 的有效性和安全性。

相比容易受到外界环境影响而改变释放曲线的可生物降解植入物,不可生物降解植入物携带的药物通过特定的扩散界面释放药物,不具有初始阶段爆发释放的药代动力学特征,在植入物内外相对平衡的情况下可以维持稳定的药物释放,不可降解材料在结构上也更稳定,免疫反应性更低,患者在植入后若不能耐受可以立即移除。但是,这类装置最大的缺点是必须在药物负荷耗尽后进行二次手术,移除空的载体,以避免外源性异物长期滞留体内的不确定安全性风险。

可降解和不可降解两类生物植入物大多以自身固定的模式释放药物,缺乏外部控制,在疾病发生进展、治疗出现不良反应等需要改变药物释放模式的情况下,仍需要医生干预,进行额外的玻璃体腔注射或手术取出植入物等,这也是两类植入物相比微型泵-眼外储存给药系统的最大不足。

3 小结及展望

使用新型聚合材料将治疗眼底新生血管的药物持续输送至玻璃体腔是减少频繁进行玻璃体腔注药的重要研究方向,递送药物的相对分子质量大小是研发的关键。人们已经广泛探索了释放疏水性小分子药物的可能,包括皮质类固醇和 TKI;临床试验已经证明玻璃体腔注射单克隆抗体和融合蛋白类药物保持和改善视力的有效性。但是,适用于小分子的 DDS 在递送亲水性大分子药物时并不顺利,这些生物药物容易被水解、化学修饰变形,如何在缓释装置发挥作用的较长时间内保持大分子蛋白的活性是另一个难点。

DDS 与传统的玻璃体腔注射相比,减少了频繁的有创操作,提高了患者的依从性;然而已提交上市申请和批准上市的植入物价格相对昂贵,手术植入和植入后监测都增加了治疗成本,若使用不可生物降解植入物还需要额外的手术移除,在初期并不一定能减轻患者的经济负担,缓释系统的安全性也有待在更长的时间段内继续评估。不过随着 DDS 的不断进步,一次植入可以维持药物的有效释放长达半年,如果像 PDS 一样允许非手术二次填充,进一步延长植入物的使用年限,有望切实减少总体治疗费用,并提供更好的治疗效果。此外,电子给药

系统能根据临床需要调整药物释放模式,提高治疗效益,减少不良反应,有着更好的应用前景。

另一方面,雷珠单抗等药物均作用于 VEGF 信号通路,考虑到有相当数量的患者对抗 VEGF 治疗没有反应,随着治疗进展一部分患者出现耐受,更凸显了对于内皮细胞增生不同机制研究的重要性,新的机制可用于抗 VEGF 治疗无效的患者。不同的 DDS 可以参考类似的设计标准,极大地扩展了应用范围,目前研发的 DDS 在临床应用后可以与其他靶点治疗药物相结合,加快药物研发的节奏,给眼后节疾病患者的治疗带来希望。DDS 赋予了已上市药物第二次生命,在开发全新药物之外,提供了一种相对直观且经济的替代方案。虽然目前眼部新生血管性眼病的治疗还依赖于玻璃体腔注射,但随着 DDS 的快速发展,我们正在朝着解决重复侵入式给药的目标不断前进。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Yorston D. Anti-VEGF drugs in the prevention of blindness [J]. *Community Eye Health*, 2014, 27(87): 44-46.
- Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 579-591. DOI: 10.1038/nrc2403.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ETJ, et al. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(4): 761-762. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.02.003.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(1): 57-65. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018.
- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials; RISE and RIDE [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 789-801. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(1): 193-201. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011.
- Wang Q, Li T, Wu Z, et al. Novel VEGF decoy receptor fusion protein conbercept targeting multiple VEGF isoforms provide remarkable anti-angiogenesis effect *in vivo* [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70544 [2022-06-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3741282/. DOI: 10.1371/journal.pone.0070544.
- 陈翀, 许迅. 血-视网膜屏障转运载体的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(12): 1131-1137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.017.
Chen C, Xu X. Advances in the study of blood-retinal barrier transporters [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(12): 1131-1137. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.017.
- Xu L, Lu T, Tuomi L, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 1616-1624. DOI: 10.1167/iovs.12-10260.
- Moisseiev E, Waisbourd M, Ben-Artzi E, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(2): 331-337. DOI: 10.1007/s00417-013-2495-0.
- Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(10): 1750-1755. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.04.023.
- Do DV, Rhoades W, Nguyen QD. Pharmacokinetic study of intravitreal aflibercept in humans with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2020, 40(4): 643-647. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002566.
- Okada M, Kandasamy R, Chong EW, et al. The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 192: 184-197. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.026.
- Smith AG, Kaiser PK. Emerging treatments for wet age-related macular degeneration [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2014, 19(1): 157-164. DOI: 10.1517/14728214.2014.884559.
- Baek SU, Park IW, Suh W. Long-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(4): 310-314. DOI: 10.3109/15569527.2015.1124886.
- 赵巍, 张晓农. 药物纳米控释系统在眼科的应用研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2002, 20(2): 186-189.
- Zhao W, Zhang XN. Application and investigation of drug nanoparticle-delivery-system in ophthalmology [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2002, 20(2): 186-189.
- Li P, Shih J, Lo R, et al. An electrochemical intraocular drug delivery device [J/OL]. *Sensors Actuators A: Physical*, 2008, 143(1): 41-48 [2022-06-12]. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924424707005286. DOI: 10.1016/j.sna.2007.06.03.
- Saati S, Lo R, Li PY, et al. Mini drug pump for ophthalmic use [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2009, 107: 60-70.
- Humayun M, Santos A, Altamirano JC, et al. Implantable micropump for drug delivery in patients with diabetic macular edema [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2014, 3(6): 5 [2022-06-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25653883/. DOI: 10.1167/tvst.3.6.5.
- Pons-Faudoa FP, Ballerini A, Sakamoto J, et al. Advanced implantable drug delivery technologies: transforming the clinical landscape of therapeutics for chronic diseases [J/OL]. *Biomed Microdevices*, 2019, 21(2): 47 [2022-06-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161312/. DOI: 10.1007/s10544-019-0389-6.
- 陈鹏飞, 郝玉华, 杨娜, 等. 塞来昔布-聚乳酸-羧基醋酸共聚物微球的缓释性及其对实验性脉络膜新生血管抑制作用的在体研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(6): 489-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.06.003.
Chen PF, Hao YH, Yang N, et al. The sustained releasing ability of CEL-PLGA-MS *in vitro* and its inhibitory effects on experimental choroidal neovascularization after intravitreal injection [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(6): 489-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.06.003.
- Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier [J]. *Polymers (Basel)*, 2011, 3(3): 1377-1397. DOI: 10.3390/polym3031377.
- Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 80-86. DOI: 10.1167/iovs.10-5285.
- Beletskii A, Galloway A, Rele S, et al. Engineered PRINT® nanoparticles for controlled delivery of antigens and immunostimulants [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(7): 1908-1913. DOI: 10.4161/hv.28817.
- 张俊杰. 重视药物造成的眼部毒性 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(12): 897-901. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.001.
Zhang JJ. Pay more attention to drug-induced ocular toxicity [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(12): 897-901. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.001.
- 陈放, 盛耀华, 高金榜, 等. 可植入玻璃体的 FK506 控释药膜的实验研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2002, 20(4): 296-299.
Chen F, Sheng YH, Gao JB, et al. Evaluation of an implantable intravitreal device controlling release of FK506 [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2002, 20(4): 296-299.
- Molokhia SA, Sant H, Simonis J, et al. The capsule drug device: novel approach for drug delivery to the eye [J]. *Vision Res*, 2010, 50(7): 680-685. DOI: 10.1016/j.visres.2009.10.013.
- Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(15): 6241-6245. DOI: 10.1073/pnas.1018987108.
- Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 ladder clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(8): 1141-1154. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.036.
- Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang MA, et al. Archway randomized phase 3 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(3): 295-307. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.09.016.

(收稿日期:2022-08-12 修回日期:2023-05-03)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)