

· 实验研究 ·

不同降眼压药物对雷珠单抗兔眼内代谢的影响

周天洋 杨晶晶 李翔 夏慧芸 何继军 袁征 张俊杰

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 张俊杰, Email: zhangjunjie@zzu.edu.cn

【摘要】 目的 比较不同降眼压机制药物布林佐胺噻吗洛尔(B&T)滴眼液和盐酸地匹福林(DH)滴眼液点对兔眼玻璃体腔注射雷珠单抗眼内代谢的影响。**方法** 取普通级健康雄性新西兰白兔 18 只,随机平均分为 B&T 组、DH 组和对照组。均以右眼为实验眼,B&T 组和 DH 组分别采用 DH、B&T 点眼,每日 2 次,每次 30 μ l,对照组不点眼。分别于首次点眼前和次日点眼后 1 h 测量双眼眼压,眼压测定结束后,各组实验眼玻璃体内均注射雷珠单抗 0.25 mg。分别于注射后 1、3、7、10、14、21、28 d 抽取房水。采用 ELISA 试剂盒测定房水中雷珠单抗的质量浓度,计算雷珠单抗在兔眼内的达峰时间($t_{\max}$)、达峰浓度($C_{\max}$)、半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积(AUC)。**结果** 对照组、B&T 组和 DH 组房水中雷珠单抗的 $t_{\max}$ 均为 1 d, $C_{\max}$ 分别为(8.122 $\pm$ 2.445)、(13.079 $\pm$ 3.140)和(8.299 $\pm$ 0.899) μ g/ml。除对照组第 3 d 外($P=0.130$),B&T 组在注射后各时间点房水中雷珠单抗的质量浓度均显著高于 DH 组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。对照组、B&T 组和 DH 组房水中雷珠单抗的 $t_{1/2}$ 分别为(2.90 $\pm$ 0.29)、(3.36 $\pm$ 0.35)和(2.80 $\pm$ 0.29) d, AUC_{0-1} 分别为(52.697 $\pm$ 10.178)、(80.244 $\pm$ 11.249)和(51.985 $\pm$ 8.734) μ g/ml $\cdot$ d, B&T 组房水中雷珠单抗的 $t_{1/2}$ 和 AUC_{0-1} 显著高于 DH 组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),B&T 组的平均生物利用度相对于对照组提高 52.3%。**结论** B&T 滴眼可显著延长兔眼玻璃体腔注射雷珠单抗后代谢的半衰期,大幅提高其眼内生物利用度;DH 对雷珠单抗的眼内代谢则无显著影响。

【关键词】 雷珠单抗; 玻璃体腔注射给药; 盐酸地匹福林滴眼液; 布林佐胺噻吗洛尔滴眼液; 房水循环; 眼部药代动力学

基金项目: 河南省立眼科医院 2022 年基础研究专项 (22JCQN007)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240410-00102

Effect of ocular hypotensive agents on the intraocular metabolism of ranibizumab in rabbit

Zhou Tianyang, Yang Jingjing, Li Xiang, Xia Huiyun, He Jijun, Yuan Zheng, Zhang Junjie

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhang Junjie, Email: zhangjunjie@zzu.edu.cn

[Abstract] Objective To compare the effects of brinzolamide-timolol (B&T) eye drops and dipivefrine hydrochloride (DH) eye drops on the intraocular metabolism of ranibizumab after intravitreal injection in rabbit. **Methods** Eighteen New Zealand white rabbits were randomly and equally divided into DH group, B&T group, and control group. The right eye was selected as the experimental eye. The B&T and DH groups received DH and B&T eye drops, respectively, twice daily, 30 μ l each time. The control group did not receive any treatment. Intraocular pressure (IOP) was measured in both eyes before the first administration and 1 hour after the first administration on the second day. After IOP measurement, the experimental eye received an intravitreal injection of 0.25 mg ranibizumab (10 mg/ml). Aqueous humor samples were collected 1, 3, 7, 10, 14, 21 and 28 days after injection. Ranibizumab concentration in the aqueous humor was measured by ELISA kit. Pharmacokinetic parameters including time to peak concentration ($t_{\max}$), peak concentration ($C_{\max}$), elimination half-life ($t_{1/2}$) and area under the concentration-time curve (AUC) of ranibizumab were calculated. This experiment was approved by the Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEECA-2023-03). **Results** The $t_{\max}$ of ranibizumab in the aqueous humor was 1 day in all three groups. The $C_{\max}$ values in the control, B&T and DH groups were (8.122 $\pm$ 2.445), (13.079 $\pm$ 3.140) and (8.299 $\pm$ 0.899) μ g/ml, respectively. Except for day 3 in the control group, the ranibizumab concentrations in aqueous humor of the B&T group were higher than that of the DH group and the control group at all time points after injection, with statistically significant significances (all $P<0.05$). The $t_{1/2}$ of ranibizumab in aqueous humor in the control group, B&T group, and DH group were (2.90 $\pm$ 0.29), (3.36 $\pm$ 0.35) and (2.80 $\pm$ 0.29) days, respectively, and the AUC_{0-1} values were (52.697 $\pm$ 10.178), (80.244 $\pm$ 11.249) and (51.985 $\pm$ 8.734) μ g/ml $\cdot$ d,



respectively. The $t_{1/2}$ and AUC_{0-t} of ranibizumab in aqueous humor of the B&T group were significantly higher than those of the DH group and the control group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The mean bioavailability in the B&T group was increased by 52.3% compared to the control group. **Conclusions** B&T eye drops prolong the half-life and enhance the intraocular bioavailability of ranibizumab after intravitreal injection in rabbits, whereas DH has no significant effect on its intraocular metabolism.

[Key words] Ranibizumab; Intravitreal injection; Dipivefrine hydrochloride eye drops; Brinzolamide/timolol maleate eye drops; Aqueous humor circulation; Ocular pharmacokinetics

Fund program: The 2022 Special Basic Research Grant of Henan Eye Hospital (22JCQN007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240410-00102

新生血管性眼底疾病是以视网膜或脉络膜新生血管为特征的一大类严重威胁患者视力的难治性眼病,如糖尿病视网膜水肿、湿性年龄相关性黄斑变性以及视网膜静脉阻塞等^[1-3]。2006 年,首个玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物雷珠单抗(ranibizumab)眼内注射液上市,为新生血管性视网膜疾病的治疗带来了革命性的进展,有效改善患者的视力和视网膜水肿^[4-6]。然而,抗 VEGF 药物在眼内的驻留时间相对较短,为维持治疗效果,患者需要接受长期反复注射治疗^[7-8]。抗 VEGF 药物的价格和间接成本均较高,在真实世界中,抗 VEGF 药物注射的依从性较差,导致治疗效果不佳^[9]。因此,提升抗 VEGF 药物在眼内的驻留时间,从而延长给药间隔是目前该领域的研究热点,如提高药物的分子量、增加药物的给药剂量及采用更加科学的给药方案(如按需给药方案、治疗和延长给药方案)等^[10-12]。由于视网膜各层对大分子有很强的屏障作用,玻璃体内的大分子抗体蛋白超过 80% 经房水循环途径消除^[13]。而雷珠单抗亦是一种大分子抗体蛋白,推测其玻璃体腔注射后的主要消除途径也是房水循环。本课题组的前期研究发现,布林佐胺噻吗洛尔(brinzolamide-timolol, B&T)滴眼液兔眼点眼后可有效抑制房水生成,显著延长兔眼玻璃体腔注射的阿柏西普在眼内的半衰期,该研究表明应用干预房水循环的降眼压药物可有效延长抗 VEGF 药物在眼内的驻留时间^[14]。为了进一步研究房水循环改变对抗 VEGF 药物眼内代谢的影响规律,本研究拟对比 2 种不同作用机制的降眼压药物盐酸地匹福林(dipivefrine hydrochloride, DH)和 B&T 点眼对兔眼玻璃体腔注射雷珠单抗眼内代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 普通级健康雄性新西兰白兔(郑州市惠济区华兴实验动物养殖场,质量合格证编号:

SCXK(豫)2019-0002), 体质量 2.1~2.5 kg, 实验期间自由进食和饮水。实验前裂隙灯显微镜检查眼部结构, 均无异常。本动物实验经河南省立眼科医院生命科学伦理审查委员会批准实施(批文号: HNEECA-2023-03)。

1.1.2 主要试剂及仪器 雷珠单抗眼内注射液(瑞士 Novartis Pharma Schweiz A. G. 公司); 雷珠单抗 ELISA 检测试剂盒(英国 Abcam 公司); 盐酸地匹福林(美国 MedChemExpress 公司); 布林佐胺噻吗洛尔滴眼液[5 ml: 布林佐胺 50 mg 和马来酸噻吗洛尔 25 mg (以噻吗洛尔计), 比利时 SA Alcon-Couvreur N V 公司]; Multiskan FC 酶标仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]; iCare TV02 回弹式眼压计(芬兰 Icare Finland Oy 公司); FRESCO21 高速冷冻离心机(德国 Thermo Electron 公司); JQB-ZD 全温振荡器(常州普天仪器制造有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 DH 的配制 称取羟苯乙酯 0.003 g, 加入氯化钠注射液(0.9%)适量, 加热搅拌至完全溶解后放冷备用。称取焦亚硫酸钠 0.075 g、依地酸二钠 0.127 g、盐酸地匹福林 0.1 g, 加入氯化钠注射液(0.9%)适量, 搅拌至完全溶解, 与上述羟苯乙酯溶液混合, 加入注射用水至 100 ml, 混匀; 0.22 μm 无菌滤膜过滤, 制得 DH 滴眼液(pH 为 4.56, 渗透压为 0.296 Osmol/kg)。

1.2.2 B&T 及 DH 点眼及眼压测量 将 18 只实验兔按照随机数字表法随机平均分为 DH 组、B&T 组和对照组, 均以右眼为实验眼。其中 DH 组以 DH 点眼, B&T 组以 B&T 点眼, 每日早晚各点眼 1 次, 每次 30 μl , 直至试验结束, 对照组不点眼。第 1 次点眼前, 以 iCare TV02 回弹式眼压计测定各组动物双眼眼压; 第二日上午 DH 和 B&T 点眼后 1 h, 同法测定各组动物双眼眼压。每眼重复测定 3 次, 取平均值。

1.2.3 玻璃体腔注射雷珠单抗和房水取样 第 2 次测定眼压后, 对所有动物的右眼进行雷珠单抗玻璃体腔注射。固定实验兔, 用聚维酮碘消毒液冲洗结膜囊,

盐酸丙美卡因滴眼液点眼表面麻醉,抽取雷珠单抗注射液 25 μl , 装配 30G 针头, 于颞上象限角巩膜缘后 1~2 mm 处垂直进针, 进针深度约 1 cm, 将药物全部缓慢注射至兔眼玻璃体腔内, 缓慢拔出针头, 棉签轻轻按压注射部位约 30 s, 观察无玻璃体液返流至结膜下, 注射完成; 注射后, 左氧氟沙星滴眼液点眼 (1 滴/眼), 每 4 h 给药 1 次, 共给药 4 次。分别于注射后 1、3、7、10、14 和 28 d 抽取房水样品约 50 μl , 置于 0.5 ml EP 管中, -80 $^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存备用; 取样后, 左氧氟沙星滴眼液点眼 (1 滴/眼), 每 4 h 给药 1 次, 共给药 4 次。

1.2.4 房水样品的处理和雷珠单抗质量浓度检测 将房水取出室温避光放置融化后, 涡旋振荡 20 s, 取适量房水, 用 Assay Buffer (AB) 溶液进稀释, 注射后 1、3、7、10、14 和 28 d 的房水分别稀释 800 倍、600 倍、300 倍、200 倍、80 倍、20 倍和 3 倍。涡旋混匀后, 按照雷珠单抗 ELISA 检测试剂盒说明书进行处理, 处理后样品用酶标仪测定吸光度 (检测波长 450 nm)。同时, 按说明书取雷珠单抗标准溶液, 随样处理、检测、计算得工作曲线, 工作曲线的浓度线性范围为 0~30 ng/ml。根据工作曲线计算房水中雷珠单抗的质量浓度。

1.2.5 药物代谢动力学分析 采用 DAS 2.1.1 版药动学软件 (上海博佳医药科技有限公司) 对每只动物房水中雷珠单抗的质量浓度进行药动学分析, 计算达峰时间 ($t_{\max}$)、达峰浓度 ($C_{\max}$)、半衰期 ($t_{1/2}$)、药时曲线下面积 (AUC)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件 (美国 SPSS 公司) 进行统计分析。本研究的样品数据资料经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 组间数据经 Levene 检验方差齐。各组内给药前后的眼压比较采用配对样本 t 检验。各组眼压、房水药物浓度及药动学参数的总体比较采用单因素方差分析, 组间多重比

较采用 LSD- t 检验。采用双尾检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DH 和 B&T 点眼前后眼压的比较

DH 组和 B&T 组点眼后眼压值均较点眼前显著降低, 差异有统计学意义 ($t = 7.486, P < 0.01; t = 12.090, P < 0.01$); 对照组前后 2 次测定的眼压值比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.771, P = 0.476$) (表 1)。

表 1 DH 和 B&T 点眼前后动物的眼压 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of the IOP of rabbit eyes before and after administration of DH and B&T ($\bar{x} \pm s$)

眼别	眼数	眼压 (mmHg)		t 值	P 值
		点眼前	点眼后		
对照组	6	24.0 $\pm$ 1.1	23.8 $\pm$ 0.9	0.771	0.476
B&T 组	6	23.9 $\pm$ 1.3	18.4 $\pm$ 1.0	12.090	<0.01
DH 组	6	24.1 $\pm$ 1.1	19.9 $\pm$ 0.9	7.486	<0.01

注: (配对样本 t 检验) 1 mmHg = 0.133 kPa DH: 盐酸地匹福林; B&T: 布林佐胺噻吗洛尔

Note: (Paired samples t -test) 1 mmHg = 0.133 kPa DH: dipivefrine hydrochloride; B&T: brinzolamide-timolol

2.2 兔眼房水中各时间点雷珠单抗的质量浓度

除对照组与 B&T 组注射后第 3 d 房水雷珠单抗质量浓度比较差异无统计学意义外, B&T 组实验眼在注射后的所有时间点房水中雷珠单抗的质量浓度均显著高于 DH 组和对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 DH 组和对照组房水中雷珠单抗在各时间点质量浓度比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

2.3 兔眼房水中雷珠单抗的药物代谢动力学特征

B&T 组的 $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 和 AUC_{0-t} 均显著高于 DH 组和对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (图 1, 表 3), B&T 组的平均生物利用度相对于对照组提高了 52.3%。

表 2 兔眼玻璃体腔注射后不同时间点后房水中雷珠单抗质量浓度 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Concentration of ranibizumab in aqueous humor of rabbit at different time points after intravitreal injection ($\bar{x} \pm s$)

组别	样本量	注射后不同时间点质量浓度 ($\mu\text{g/ml}$)						
		1 d	3 d	7 d	10 d	14 d	21 d	28 d
对照组	6	8.122 $\pm$ 2.445	6.232 $\pm$ 1.181	2.408 $\pm$ 0.475	1.616 $\pm$ 0.395	0.718 $\pm$ 0.163	0.095 $\pm$ 0.046	0.010 $\pm$ 0.013
B&T 组	6	13.079 $\pm$ 3.140 ^a	8.265 $\pm$ 1.208	3.736 $\pm$ 0.544 ^a	2.567 $\pm$ 0.203 ^a	1.298 $\pm$ 0.228 ^a	0.224 $\pm$ 0.050 ^a	0.040 $\pm$ 0.011 ^a
DH 组	6	8.299 $\pm$ 0.899 ^b	5.975 $\pm$ 1.162 ^b	2.491 $\pm$ 0.675 ^b	1.447 $\pm$ 0.324 ^b	0.598 $\pm$ 0.088 ^b	0.088 $\pm$ 0.022 ^b	0.014 $\pm$ 0.005 ^b
F 值		8.554	6.604	9.620	21.666	29.216	19.068	13.482
P 值		<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 B&T 组比较, ^b $P < 0.05$ (单因素方差分析, LSD- t 检验) B&T: 布林佐胺噻吗洛尔; DH: 盐酸地匹福林

Note: Compared with control group, ^a $P < 0.01$; compared with B&T group, ^b $P < 0.05$ (One-way ANOVA, LSD- t test) B&T: brinzolamide-timolol; DH: dipivefrine hydrochloride



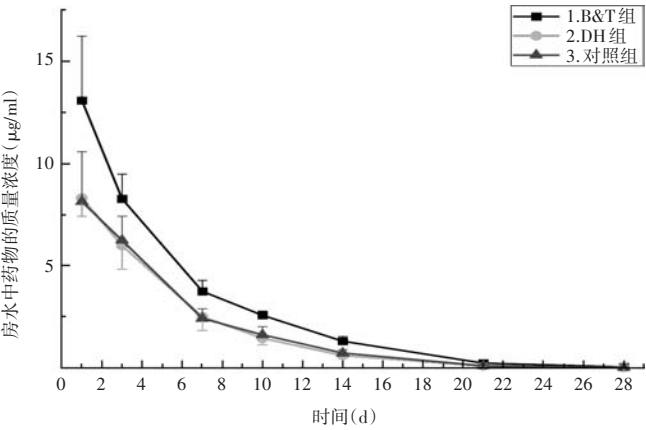


图 1 兔眼玻璃体腔注射雷珠单抗后房水中药物质量浓度随时间的变化曲线 ($n=6$) B&T:布林佐胺噻吗洛尔;DH:盐酸地匹福林
Figure 1 Time curve of ranibizumab concentration in aqueous humor of rabbit after intravitreal injection ($n=6$) B&T:brinzolamide-timolol;DH:dipivefrine hydrochloride

表 3 兔眼玻璃体腔注射后房水中雷珠单抗主要的药动学参数
Table 3 Main pharmacokinetic parameters of ranibizumab in rabbit aqueous humor after intravitreal administration

组别	样本量	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{\max}$ (d)	$t_{1/2}$ (d)	$AUC_{0-28\text{d}}$ ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{d}$)
对照组	6	8.122 ± 2.445	1	2.90 ± 0.29	52.679 ± 10.178
B&T 组	6	13.079 ± 3.140^a	1	3.36 ± 0.35^a	80.244 ± 11.249^a
DH 组	6	8.299 ± 0.899^b	1	2.80 ± 0.29^b	51.985 ± 8.743^b
F 值		8.554	/	5.614	16.578
P 值		<0.01	/	<0.05	<0.01

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 B&T 组比较,^b $P<0.05$ (单因素方差分析,LSD- t 检验)
B&T:布林佐胺噻吗洛尔;DH:盐酸地匹福林; $C_{\max}$:达峰浓度; $t_{\max}$:达峰时间; $t_{1/2}$:消除半衰期; AUC :药时曲线下面积
Note:Compared with control group,^a $P<0.05$;compared with B&T group,^b $P<0.05$ (One-way ANOVA, LSD- t test) B&T: brinzolamide-timolol; DH: dipivefrine hydrochloride; $C_{\max}$: peak concentration; $t_{\max}$: time to peak concentration; $t_{1/2}$: elimination half-life; AUC : area under the concentration-time curve

3 讨论

Hutton 等^[13]参照兔眼的生理学参数建立了大分子蛋白玻璃体腔单次注射后的 3 室代谢模型,即药物进入玻璃体后,分别向房水和视网膜扩散并消除。研究发现内界膜和视网膜色素上皮层是大分子蛋白由玻璃体经视网膜消除的限速屏障,相对分子量为 50 000 和 150 000 的抗体蛋白玻璃体腔注射后,最终 80% 以上经房水循环途径消除^[13]。基于此,推断房水循环的速度会对玻璃体内大分子药物的消除产生显著的影响。本课题组的前期研究表明 B&T 能明显延长玻璃体腔注射的阿柏西普和万古霉素的眼内代谢半衰期^[14-15],初步证明了通过抑制房水生成延长玻璃体内大分子药物代谢 $t_{1/2}$ 的可行性。

DH 是前体类药物,在眼内可代谢为肾上腺素发

挥降眼压作用,其在给药最初的 1 h 内轻微增加房水的生成,长期降眼压作用的药理基础为增加小梁网和葡萄膜途径的房水流出^[16]。而 B&T 是复方制剂,其中的布林佐胺和噻吗洛尔的主要药理作用均是抑制房水的生成,对房水的排出则没有明显影响^[17-19]。在人眼中,1%布林佐胺滴眼液和 0.05%噻吗洛尔滴眼液可分别使房水流速下降约 19%和 22%,分别使眼压下降约 10%和 18%^[17-18]。二者合用有协同作用,可使眼压下降幅度增加至 30%~33%^[19]。本研究对比考察此两种作用机制完全不同的降眼压药物对雷珠单抗眼内代谢的影响,从而进一步了解房水循环改变对玻璃体内抗 VEGF 药物代谢的影响规律。目前无市售的 DH,也没有市售的同类药物,研究者参考文献进行了配制,用作模型药物。在本研究中,B&T 和 DH 滴眼后眼压均显著下降,表明该两种药物都通过改变房水循环发挥了降眼压的作用。而 B&T 组房水中雷珠单抗的 $t_{1/2}$ 显著长于 DH 组和对照组 ($P<0.05$),而 DH 组与对照组的 $t_{1/2}$ 差异无统计学意义 ($P=0.567$),表明 DH 引起的房水循环动力学改变对雷珠单抗的眼内消除的影响较小。长期使用时,DH 可促进房水的流出,但并不增加单位时间内房水的总生成量,所以理论上 DH 也不会显著增加房水中雷珠单抗单位时间内的消除量。而 B&T 则通过降低房水的生成速率,有效减少了房水的总排出量,也是其延长阿柏西普和万古霉素眼内 $t_{1/2}$ 的主要原因^[14-15]。

新生血管性眼底疾病患者的数量巨大,据估计,2021 年仅糖尿病黄斑水肿患者在全球的总数就超过 3 000 万人,到 2030 年这个数字将达到 3 500 万以上^[20]。眼内注射抗 VEGF 药物已是新生血管性眼底疾病治疗的一线用药。抗 VEGF 药物长期频繁的注射带来的经济负担和心理负担巨大,严重影响了该类患者的治疗意愿和依从性。即使在发达国家,也普遍存在治疗第二年后注射率严重下降的问题^[21]。在本研究中,B&T 显著延长了雷珠单抗在眼内的 $t_{1/2}$,使其生利用度提高 50%以上,再次表明 B&T 对玻璃体内大分子药物代谢的延缓作用,这对于延长给药间隔、降低治疗成本以及提高抗 VEGF 药物治疗的依从性意义重大。Brown 等^[22]的研究表明,原来使用 0.5 mg 剂量雷珠单抗治疗的患者(87 人,平均注射 24 针)改用 2.0 mg 的剂量后,视力和视网膜水肿情况均得到显著

的改善。因此,B&T 带来的雷珠单抗眼内浓度和生物利用度的大幅提高,对于增加其治疗效果也有积极的意义。

综上所述,B&T 和 DH 降眼压的作用机制不同,滴眼后对雷珠单抗的眼内代谢的影响也不同,降眼压药物对房水排出总量的改变可能是其影响玻璃体腔注射抗 VEGF 药物眼内代谢的关键。B&T 不仅能显著延长玻璃体内雷珠单抗的 $t_{1/2}$,还可大幅提高其眼内浓度和生物利用度,有希望为临床上延长抗 VEGF 药物给药间隔并提高其治疗效果提供一种简单、安全、经济的新思路。但本研究纳入样本量较小且未考察性别在其中的作用,正常眼压患者长期使用 B&T 的安全性也有待进一步的考察,未来尚需开展大样本的临床研究进一步验证其临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周天洋: 配酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章;杨晶晶: 实施研究、采集数据、分析/解释数据;李翔: 实施研究、分析/解释数据;夏慧芸、何继军、袁征: 实施研究、采集数据;张俊杰: 配酿和设计实验、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases[J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 49: 67-81. DOI: 10.1016/j.preteyeres. 2015. 06. 002.
- [2] Guymer RH, Campbell TG. Age-related macular degeneration[J]. Lancet, 2023, 401(10386): 1459-1472. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02609-5.
- [3] 杨杰, 彭辉灿. 药物治疗视网膜新生血管的研究进展[J]. 眼科新进展, 2007, 27(10): 792-795. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-5141. Yang J, Peng HC. Recent advances in drug therapy of retinal neovascularization[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2007, 27(10): 792-795. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-5141.
- [4] Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: from epidemiology to artificial intelligence[J]. Ophthalmologica, 2020, 243(1): 9-20. DOI: 10.1159/000502387.
- [5] Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, et al. Therapies for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: a report by the american academy of ophthalmology[J]. Ophthalmology, 2017, 124(9): 1412-1423. DOI: 10.1016/j.ophtha. 2017. 03. 060.
- [6] Ho AC, Scott IU, Kim SJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology[J]. Ophthalmology, 2012, 119(10): 2179-2188. DOI: 10.1016/j.ophtha. 2012. 07. 058.
- [7] Joo K, Park SJ, Choi Y, et al. Role of the Fc region in the vitreous half-life of anti-VEGF drugs[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(10): 4261-4267. DOI: 10.1167/iov. 17-21813.
- [8] Kim HM, Woo SJ. Ocular drug delivery to the retina: current innovations and future perspectives[J/OL]. Pharmaceutics, 2021, 13(1): 108 [2025-02-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33467779>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010108.
- [9] Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies[J]. Eye (Lond), 2016, 30(2): 270-286. DOI: 10.1038/eye. 2015. 217.
- [10] Stern HD, Hussain RM. KSI-301: an investigational anti-VEGF biopolymer conjugate for retinal diseases[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31(5): 443-449. DOI: 10.1080/13543784. 2022. 2052042.
- [11] Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet, 2024, 403(10432): 1141-1152. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00063-1.
- [12] Horner F, Lip PL, Mohammed BR, et al. Comparing effectiveness of three different anti-VEGF treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration: two years' real-world clinical outcomes[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 1703-1713. DOI: 10.2147/OPHTH. S305141.
- [13] Hutton-Smith LA, Gaffney EA, Byrne HM, et al. Ocular pharmacokinetics of therapeutic antibodies given by intravitreal injection: estimation of retinal permeabilities using a 3-compartment semi-mechanistic model[J]. Mol Pharm, 2017, 14(8): 2690-2696. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut. 7b00164.
- [14] Zhou T, Li X, Yang J, et al. Ocular pharmacokinetic properties of intravitreally injected aflibercept in rabbits after using brinzolamide/timolol eye drops[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2023, 39(3): 229-234. DOI: 10.1089/jop. 2022. 0146.
- [15] 周天洋, 杨晶晶, 李翔, 等. 布林佐胺噻吗洛尔滴眼液对兔眼内万古霉素代谢的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2025, 43(1): 27-31. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240410-00102. Zhou TY, Yang JJ, Li X, et al. Effect of brinzolamide-timolol maleate eye drops on the metabolism of vancomycin hydrochloride in rabbit eyes[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(1): 27-31. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240410-00102.
- [16] Hoyng PF, van Beek LM. Pharmacological therapy for glaucoma: a review[J]. Drugs, 2000, 59(3): 411-434. DOI: 10.2165/00003495-200059030-00003.
- [17] Ingram CJ, Brubaker RF. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes[J]. Am J Ophthalmol, 1999, 128(3): 292-296. DOI: 10.1016/S0002-9394(99)00179-8.
- [18] Kazemi A, McLaren JW, Trese M, et al. Effect of timolol on aqueous humor outflow facility in healthy human eyes[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 202: 126-132. DOI: 10.1016/j.ajo. 2019. 02. 014.
- [19] Holló G, Bozkurt B, Irkeç M. Brinzolamide/timolol fixed combination: a new ocular suspension for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension[J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(12): 2015-2024. DOI: 10.1517/14656560903124388.
- [20] Zhang J, Zhang J, Zhang C, et al. Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications[J/OL]. Cells, 2022, 11(21): 3362 [2025-02-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36359761>. DOI: 10.3390/cells11213362.
- [21] Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(2): 220-226. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327.
- [22] Brown DM, Chen E, Mariani A, et al. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2. 0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point[J]. Ophthalmology, 2013, 120(2): 349-354. DOI: 10.1016/j.ophtha. 2012. 08. 008.

(收稿日期: 2025-03-05 修回日期: 2025-04-17)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

