

# 重视蛋白质药物在眼部的应用:挑战与应对策略

冯华阳 李景果

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 郑州大学人民医院, 郑州 450003

通信作者: 李景果, Email: lijingguo@zzu.edu.cn

**【摘要】** 蛋白质药物凭借其高度特异性和强大活性,已在多种眼部疾病治疗中展现出显著疗效,尤其在黄斑变性、糖尿病视网膜病变和葡萄膜炎等眼后节疾病的治疗中占据重要地位。然而,由于眼部复杂的屏障结构与快速清除机制,其药物递送仍面临诸多挑战。滴眼液虽使用方便,但生物利用度低、稳定性差;玻璃体腔药物注射效果明确,但具侵入性,且需频繁给药。本文聚焦蛋白质药物在眼部的应用,梳理主要的递送难点,并探讨应对策略,内容涵盖滴眼液递送所遇到的屏障作用及其改善方案,以及眼内注射后的代谢与清除机制及其延缓手段,希望为更高效的眼部蛋白质药物开发提供启示与方向。

**【关键词】** 蛋白质药物; 眼部疾病; 滴眼液; 眼内注射; 药物递送系统

**基金项目:** 国家自然科学基金 (52173143)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250630-00215

## Focusing on protein drug applications in ocular therapy: challenges and strategies

Feng Huayang, Li Jingguo

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

Corresponding author: Li Jingguo, Email: lijingguo@zzu.edu.cn

**[Abstract]** Protein therapeutics, owing to their high specificity and potent activity, have demonstrated significant efficacy in the treatment of various ocular diseases, particularly playing a central role in posterior segment disorders such as macular degeneration, diabetic retinopathy, and uveitis. However, effective ocular delivery remains challenging because of anatomical barriers and rapid clearance mechanisms. Topical eye drops are convenient but suffer from low bioavailability and poor stability, while intravitreal injections are effective but invasive and require frequent administration. This expert commentary outlines current applications of protein drugs in the eye, evaluates key delivery challenges, and discusses the physiological barriers encountered in ocular protein delivery via eye drops, along with strategies to enhance drug stability and penetration on the ocular surface, as well as the metabolic clearance pathways following intraocular injection and approaches to prolong intraocular drug residence time. By highlighting both limitations and potential solutions, this article aims to enlighten the development of more effective ocular protein therapies.

**[Key words]** Protein therapeutics; Ocular diseases; Eye drops; Intraocular injection; Drug delivery systems

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (52173143)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250630-00215

随着分子生物学技术的发展,蛋白质类药物因其靶向性强、不良反应少和作用机制独特,已成为治疗多种眼科疾病的重要工具<sup>[1]</sup>。近年来,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单抗类药物在年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)中成功应用,显示出蛋白质药物在

眼科临床中的广泛应用前景<sup>[2]</sup>。然而,蛋白质药物结构复杂、稳定性差,且易受酶降解影响,加之眼部天然屏障对外源分子的高效排斥作用,使得其递送面临显著困难。

传统蛋白质药物主要通过玻璃体腔注射给药,以绕过眼前节屏障并实现对眼后节的有效暴露,但该方

式存在创伤性大、患者依从性差、注射频率高等问题。相较之下,滴眼液作为一种非侵入性给药途径,理论上更适合眼科慢性病的长期用药需求,但其在眼表的生物利用度极低,为了提高疗效,往往需要特殊的制剂设计和递送系统,从而使得部分产品的开发过程更具挑战性<sup>[3]</sup>。蛋白质药物在眼部给药的成功依赖于对眼部屏障、生物转运机制以及药物在体内代谢过程的深入理解,并需配合合理的递送系统设计以克服清除机制带来的障碍。

本文将围绕蛋白质药物在眼部给药中的研究进展,从滴眼液和注射剂型两类主流给药形式出发,系统分析其面临的生物屏障与药代动力学挑战,并提出针对性的技术应对策略,为该领域的研究与临床应用提供参考。

## 1 应用于眼部的常见蛋白质药物种类及给药方式

据报道,目前患有视力障碍的人数已超过 2.85 亿,严重影响人们视力的疾病主要包括 AMD、白内障、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、干眼、青光眼和角膜炎等<sup>[3]</sup>。蛋白质药物在多种眼部疾病的治疗中均有应用,根据其作用机制,可以将其分为六类,分别是抗 VEGF 的抗体类蛋白质、抗炎症因子的抗体类蛋白质、生长因子类蛋白质、用于清除体内异常代谢物的酶类蛋白质、增强自身免疫功能的蛋白质和抗微生物的蛋白质(表 1)。

### 1.1 眼部常见蛋白质药物种类

#### 1.1.1 抗 VEGF 的抗体类蛋白质药物

抗 VEGF 的蛋白质药物可以被用来治疗多种与新生血管有关的疾病,包括新生血管性 AMD、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、角膜新生血管和新生血管性青光眼。目前, FDA 批准的抗 VEGF 蛋白质药物有雷珠单抗、阿柏西普和贝伐单抗,它们通过与血管内皮细胞表面的 VEGF 受体结合,来阻止 VEGF 信号肽促进血

管生长的效应。贝伐单抗于 2004 年研发上市,被 FDA 批准用于治疗恶性肿瘤。2005 年,首次报道玻璃体腔注射贝伐单抗治疗新生血管性 AMD 的病例<sup>[12]</sup>。雷珠单抗于 2006 年获得 FDA 批准上市,用于治疗 AMD,其相对分子质量为 48 000,不到贝伐单抗相对分子质量的 1/3,理论上具有更好的扩散性能,并且对 VEGF 更具亲和力<sup>[12]</sup>。

#### 1.1.2 抗炎症因子的抗体类蛋白质药物

炎症因子是指在炎症过程中发挥作用的分子,主要由免疫细胞、内皮细胞和其他组织细胞分泌,用于调节免疫反应和炎症反应。它可以分为促炎性因子和抗炎性因子等。促炎性因子包括肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素(interleukin, IL) 等。TNF- $\alpha$  在炎症、水肿、新生血管和神经退行性疾病的发病机制中起重要作用。目前, FDA 批准的抗 TNF- $\alpha$  蛋白质药物有阿达木单抗和英夫利昔单抗<sup>[13]</sup>。阿达木单抗可以特异性地结合 TNF,从而阻止后续的炎症反应,于 2016 年被 FDA 批准用于治疗非感染性中、后和全葡萄膜炎。IL-6 是一种多功能细胞因子,在多种眼后节疾病中表达,包括 DR、葡萄膜炎、AMD 等<sup>[14]</sup>。托珠单抗通过靶向 IL-6 受体来发挥抗炎作用。近期的临床试验结果显示,其能有效改善非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎患者的视力,减轻玻璃体混浊和改善黄斑中心厚度<sup>[15]</sup>。

#### 1.1.3 生长因子类蛋白质药物

生长因子可以与细胞表面的生长因子受体结合,从而刺激细胞的生长和存活。目前, FDA 批准的用于眼部疾病的生长因子类蛋白质药物有塞奈吉明<sup>[10]</sup>。塞奈吉明是重组人神经生长因子(recombinant human nerve growth factor, rhNGF),被 FDA 批准用来治疗神经营养性角膜炎(neurotrophic keratitis, NK)。它通过激活 TrkA 和 p75NTR 等 NGF 受体,促进角膜感觉神经纤维再生,增强上皮修复能力,并改善泪液分泌和眼表微环境。我国批准生产的生长因子类蛋白质药物有重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液,适用于多种眼表创伤性疾病<sup>[16]</sup>。除此之外,表皮生长因子也常被制成滴眼液点眼治疗角膜损伤。

表 1 部分用于治疗眼部疾病的蛋白质药物

药物名称	类别	相对分子质量	给药方式	人体内半衰期(d)	FDA 批准时间(年)	适应证	参考文献
雷珠单抗	抗体	48	玻璃体腔注射	9	2006	nAMD、DME*	[4]
阿柏西普	抗体	115	玻璃体腔注射	7	2011	nAMD	[5]
贝伐单抗	抗体	150	玻璃体腔注射	5	2004	nAMD (off-label)	[6]
康柏西普	抗体	143	玻璃体腔注射	5	2013	nAMD*	[7]
法瑞西单抗	抗体	150	玻璃体腔注射	3	2022	nAMD、DME	[8]
阿达木单抗	抗体	148	皮下给药	14	2016	葡萄膜炎	[9]
塞奈吉明	生长因子	13	滴眼液点眼	/	2018	神经营养性角膜炎	[10]
奥克纤溶酶	酶	27.2	玻璃体腔注射	0.1	2012	玻璃体黄斑粘连	[11]

注:nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性;DME:糖尿病性黄斑水肿;off-label:超适应证用药;\*:该药获得中国国家食品药品监督管理总局批准用于治疗 nAMD;/:未见报道

液分泌和眼表微环境。我国批准生产的生长因子类蛋白质药物有重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液,适用于多种眼表创伤性疾病<sup>[16]</sup>。除此之外,表皮生长因子也常被制成滴眼液点眼治疗角膜损伤。

#### 1.1.4 用于清除体内异常代谢物的酶类蛋白质药物

在眼科领域,酶类药物

被广泛应用于清除异常代谢产物、病理性结构粘连或术后并发症。常见适应证包括玻璃体积血、玻璃体黄斑粘连(vitreomacular adhesion, VMA)、术后纤维膜增生、黏液样沉积等<sup>[16]</sup>。例如,组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)通过激活纤溶酶分解血凝块可用于玻璃体积血;重组截断人纤溶酶(如奥克纤溶酶)通过降解玻璃体与视网膜间的层粘连蛋白和纤维粘连成分可用于非手术解除 VMA;胰蛋白酶可辅助清除炎性渗出物或降解细胞外基质;透明质酸酶则用于分解玻璃体或手术残留的透明质酸基质,改善药物扩散或视轴清晰度。这些酶多以玻璃体腔注射方式递送,作用靶点明确,是介于药物与手术之间的“化学手术”手段,有助于提高疗效并减少侵入性操作。

**1.1.5 增强自身免疫功能的蛋白质药物** 在眼科治疗中,免疫增强类蛋白质药物主要用于调节局部免疫功能,控制慢性炎症或病毒感染引发的眼病,常见药物包括干扰素和胸腺素等<sup>[16]</sup>。干扰素具有广谱抗病毒作用,可以增强自然杀伤细胞(NK 细胞)和细胞毒性 T 细胞(Tc 细胞)毒性,激活巨噬细胞以增强其吞噬力,被用于治疗单纯疱疹性角膜炎。胸腺素则通过促进 T 细胞成熟和增强抗原递呈功能,在病毒性角膜炎、春季结膜炎、视网膜色素变性等眼病中显示出一定的治疗效果。这些蛋白质药物通过激活宿主免疫反应,有助于改善免疫相关性眼病的治疗效果,特别适用于传统抗炎或抗病毒治疗效果不佳的患者。

**1.1.6 抗微生物的蛋白质药物** 抗微生物的蛋白与多肽类药物在眼科中用于治疗细菌性角膜炎、结膜炎及眼内感染等疾病,具有直接杀灭病原微生物的作用,典型药物包括溶菌酶、万古霉素和多黏菌素 B<sup>[16]</sup>。溶菌酶通过水解细菌细胞壁中的黏多糖,主要对革兰阳性菌有效,常用于滴眼液中以增强抗菌效果。万古霉素是一种糖肽类抗生素,可抑制细菌细胞壁合成,主要用于革兰阳性菌引起的严重角膜炎或眼内炎。多黏菌素 B 为阳离子多肽,对铜绿假单胞菌等革兰阴性菌具有很强的活性。

## 1.2 蛋白质药物的给药方式

人眼是结构复杂的器官,包括角膜、结膜、巩膜、晶状体、玻璃体、视网膜和脉络膜等多种组织<sup>[3]</sup>,不同的给药方式适用于不同的疾病(图 1)。(1)对于发生在眼表的疾病,如角膜炎、结膜炎、干眼等,人们通常使用滴眼液进行治疗。(2)角膜基质注射适用于发生在角膜深部的感染或角膜瘢痕。(3)对于前房的炎症或者对前房药物浓度要求较高的情况,可选择前房注射。(4)结膜下注射适用于慢性结膜炎、巩膜炎、表层巩膜

炎,也适用于术后减轻局部炎症和瘢痕形成。(5)玻璃体腔注射通常适用于玻璃体炎、严重的眼内感染和视网膜疾病,如 AMD、DME、视网膜静脉阻塞。(6)脉络膜注射适用于视网膜脉络膜新生血管相关疾病和中心性浆液性脉络膜视网膜病变等<sup>[3]</sup>。不同的眼部给药方式面临着不同的挑战。

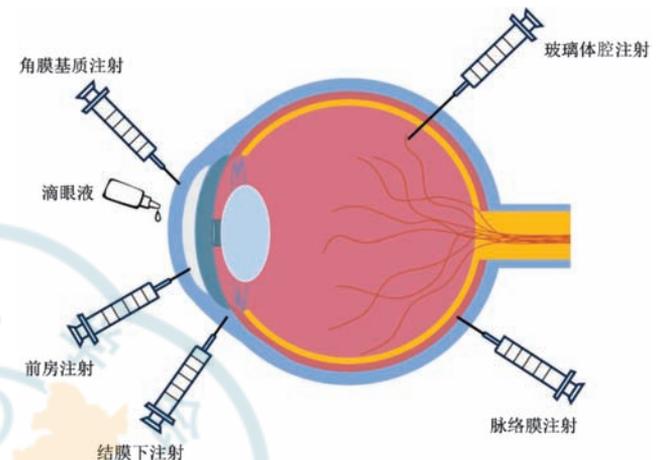


图 1 蛋白质药物眼组织内的递送途径示意图

## 2 蛋白质药物在眼部应用的挑战及应对策略

### 2.1 蛋白质滴眼液在眼部的应用

**2.1.1 眼表的屏障作用** 阻碍了蛋白质滴眼液在眼部吸收。滴眼液是首选用来治疗眼前节疾病,如干眼、角膜炎和结膜炎等的用药方式。然而,有 2 个主要的屏障作用限制了蛋白质药物在眼表疾病中的治疗效果(图 2)。(1)泪膜 泪膜由外到内分为脂质层、水液层和黏蛋白层。这一屏障作用与泪液冲刷作用共同降低了到达角膜的亲水性药物或亲油性药物的浓度。(2)角膜 角膜由外到内分为上皮细胞层、前弹力层、基质层、后弹力层和内皮细胞层<sup>[17]</sup>。紧密排列的上皮细胞阻碍了亲水性的蛋白质药物向角膜基质的扩散,而亲水性的角膜基质也影响了疏水性药物到达角膜内皮细胞。由于上述屏障作用的影响,大多数滴眼液的眼部生物利用度往往不到 5%。

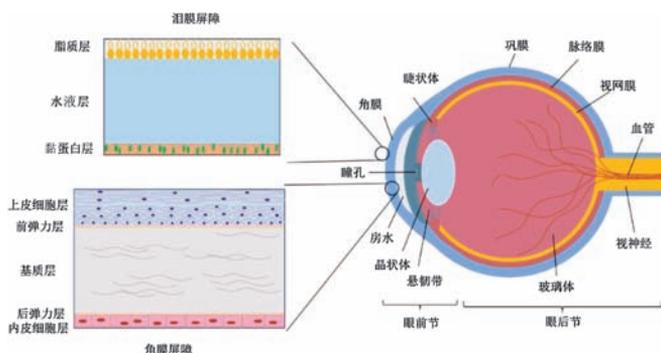


图 2 眼部解剖和眼表给药屏障作用

### 2.1.2 提高蛋白质药物穿透眼表屏障的递药策略

延长滴眼液中的载药粒子在眼表的滞留时间和增强滴眼液中粒子穿透眼表屏障的能力能够有效提高药物的生物利用度(图 3)。延长滴眼液中的粒子在眼表的滞留时间主要通过增强药物粒子与眼表成分的亲和力实现,常用的方式包括增加载药粒子表面的正电荷来提高对角膜上皮细胞的亲和力,以及为载药粒子表面附加高黏附力的成分从而提高对泪液中黏蛋白的亲和力。*Cortesi* 等<sup>[18]</sup>使用阳离子脂质体包封具有抗病毒活性的多肽药物,能够通过静电相互作用延长药物在眼表的滞留时间,从而提高了药物在角膜的吸收程度。

将蛋白质药物封装在具有较强穿透能力的纳米颗粒中能够提高蛋白质药物穿透眼表屏障的能力。常用的策略包括使用具有超小粒径的纳米颗粒和使用具有刚性基团的纳米颗粒<sup>[19-20]</sup>。*Yang* 等<sup>[21]</sup>开发负载贝伐单抗的超小聚合物纳米胶束滴眼液,胶束的平均粒径只有 11 nm,显著增强了药物在眼表的输送和运输能力。与游离的贝伐单抗相比,负载在纳米颗粒中的贝伐单抗在角膜组织的穿透能力提高了 23 倍。*Shen* 等<sup>[22]</sup>使用氟碳改性的壳聚糖封装抗 VEGF 抗体得到纳米颗粒滴眼液,这种刚性的纳米颗粒能通过暂时打开角膜和结膜组织屏障的紧密连接,将蛋白质递送到小鼠和兔的眼后节,如脉络膜和视网膜。通过局部点眼将蛋白质药物直接递送至眼后节,无疑是一种极具吸引力的策略,因其无需手术或注射,具备无创、患者依从性高等优势。然而,其递送效率仍有待提升。与玻璃体注射相比,即便采用递送性能较强的载体,仍需提高数倍甚至数十倍的点眼剂量,才能达到相似的治疗效果。考虑到单克隆抗体类药物本身价格昂贵,剂量成倍提升将显著增加最终产品的成本。

在当前蛋白质滴眼液改进策略的研究中,尽管延长眼表滞留时间和增强穿透能力已显示出显著的实验室成效,但是想要实现临床转化,还需要克服一些挑战。首先,蛋白质药物本身的稳定性问题仍未完全解决。由于蛋白质易受温度、pH、酶降解等因素影响,如何在滴眼液制剂中长期保持其构象和活性,是实现临床转化的主要瓶颈之一。其次,纳米载体的生物相容性与免疫原性也需谨慎评估。虽然阳离子或氟碳改性的载体有助于提高递送效率,但其在眼表的长期使用可能引发刺激或慢性炎症反应,这对慢性眼病的治疗尤为关键。相比之下,采用已有 FDA 批准的安全添加剂对蛋白质药物进行改性更具优势。例如,治疗 NK 的塞奈吉明滴眼液,其配方中除了含有稳定蛋白质结构的海藻糖、甲硫氨酸和甘露醇外,唯一用于提升黏度

的添加剂为羟丙基甲基纤维素,简洁的成分设计有效降低了研发成本,提升了制剂的安全性和可控性。

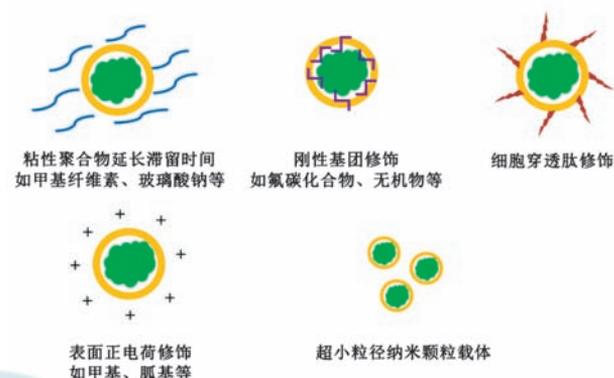


图 3 提高蛋白质药物穿透眼表屏障的递药策略

### 2.2 蛋白质注射液在眼部的应用

#### 2.2.1 眼内给药的优势、劣势与清除途径

向眼内患病部位直接注射蛋白质药物可以最大程度减少药物到靶点的扩散距离,从而有效提高患病组织的药物浓度,改善药物的眼部生物利用度。向角膜基质直接注射蛋白质药物可以绕过泪膜屏障作用和角膜屏障作用。*Hashemian* 等<sup>[23]</sup>使用皮下注射针直接将贝伐单抗注射到患者的角膜基质,从而实现了角膜基质的血管消退。玻璃体腔注射可以最大程度地提高蛋白质药物到达眼后节的效率。*Nomoto* 等<sup>[24]</sup>对比了不同给药方式,如滴眼液、结膜下注射和玻璃体腔注射处理后,兔眼视网膜/脉络膜中的贝伐单抗浓度,结果显示使用滴眼液时仅能在视网膜/脉络膜中检测到非常少量的贝伐单抗,而贝伐单抗经玻璃体腔注射后在视网膜/脉络膜的药物浓度是经结膜下注射的 317 倍。

眼部注射液虽然能最大程度地提高药物在眼部的有效浓度,但注射过程也会对患者眼部组织造成一定损伤,并且很多疾病往往需要多次注射,注射后药物的代谢与清除仍限制了其疗效持续时间。

玻璃体腔注射后药物的代谢与清除主要存在 2 条途径(图 4)。第 1 条途径是药物通过玻璃体向房水腔扩散排出。玻璃体虽为凝胶状结构,但蛋白质药物可逐渐扩散至前房,再通过房水流出途径排出眼外。该途径受玻璃体密度、药物相对分子质量及电荷等因素影响。第 2 条清除途径是药物向眼底扩散并被视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)及脉络膜吸收代谢,随后通过眼后血流清除。这一途径尤其影响小分子和部分蛋白质药物在视网膜层的留存时间。由于这 2 条清除路线的协同作用,眼内注射药物的半衰期通常有限,需反复给药以维持治疗浓度。如何延长

蛋白质药物在患病组织维持有效浓度的时间并减少注射次数,是用作注射液的蛋白质药物主要面临的挑战。

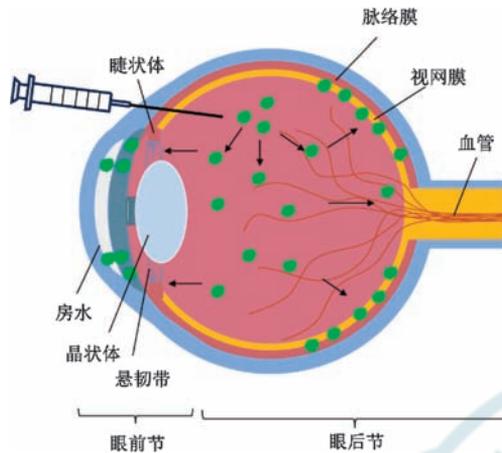


图 4 玻璃体腔注射后药物的清除途径

**2.2.2 提高蛋白质药物在眼内滞留时间的策略** 有效延长药物经玻璃体腔注射后在眼内滞留时间的策略主要有 3 种,分别是改进蛋白质药物的物理化学结构、将蛋白质药物封装到具有缓释功能的载体中以及联合使用影响房水循环的药物(图 5)。

改进蛋白质药物的物理化学结构可以提高蛋白质的半衰期和增强对靶分子的亲和力,常用的手段包括偶联聚合物大分子和偶联 Fc 片段。偶联聚合物大分子增加蛋白质的相对分子质量,可以减缓蛋白质药物在玻璃体中的扩散速率,从而延长蛋白质药物的半衰期。Fc 受体是人体内广泛存在的蛋白质,它们可以与具有 Fc 片段的蛋白质结合,包括 IgG 和白蛋白,从而延缓其降解代谢的速率。如阿柏西普,它是新一代含有 Fc 片段的融合蛋白,偶联 Fc 片段延缓了其降解代谢速率。

文献报道的可以缓释蛋白质药物的载体有脂质体、树枝状大分子、PLGA 颗粒和海藻酸钠颗粒等<sup>[25-26]</sup>,它们显著延长了蛋白质药物单次注射后持续作用的时间。Abrishami 等<sup>[27]</sup>对比了经过玻璃体腔注射后不同时间点游离的贝伐单抗和被脂质体包封起来的贝伐单抗在玻璃体腔中的药物浓度,结果发现与注射游离贝伐单抗的眼相比,注射脂质体贝伐单抗的眼中游离贝伐单抗的平均浓度在第 28 和 42 天分别高出 1 和 5 倍(48 vs 28  $\mu\text{g/ml}$ ; 16 vs 3.3  $\mu\text{g/ml}$ )。使用可生物降解的聚合物包封抗体可以有效延长抗体的释放时间,但是包封过程可能会导致抗体失活。Varshochian 等<sup>[28]</sup>发现,在使用 PLGA 包封贝伐单抗过程中添加白蛋白可以提高抗体的活性,延长抗体的释

放时间。

因为经房水流出是蛋白质药物清除的途径之一,所以联合使用影响房水循环的药物可以影响蛋白质药物的半衰期。Zhou 等<sup>[29]</sup>报道了布林佐胺噻吗洛尔对阿柏西普眼内代谢的影响。噻吗洛尔是一种  $\beta$  受体阻滞剂,可以减少房水生成。他们发现单独的阿柏西普在兔眼的半衰期为 3.65 d,而联合噻吗洛尔用药后,阿柏西普的半衰期提高到了 4.70 d,因此选择合适的药物联合使用是一种有效提高蛋白质药物半衰期的途径。



图 5 提高蛋白质药物在眼内滞留时间的策略

随着蛋白质药物递送载体的不断发展,已有研究表明,透明质酸/葡聚糖水凝胶和 PLGA 微球/PNIPAAm 水凝胶复合材料等多种载体材料可实现蛋白质药物长达 6 个月的持续释放,有望减少治疗过程中的创伤性操作,显著提升患者依从性<sup>[30-31]</sup>。然而,部分材料,如 PLGA 在降解过程中会产生酸性微环境,可能导致蛋白质结构变性,进而诱发炎症反应和免疫应答,影响治疗安全性与效果<sup>[32]</sup>。因此,实现蛋白质药物在眼内的长期稳定释放是蛋白质注射液研发中的一大挑战。在设计基于载体材料,如 PLGA 缓慢降解从而缓慢释放蛋白质药物的注射液时,要考虑到载体材料降解产物对蛋白质结构的影响,必要时可添加一些维持蛋白质结构的添加剂,如海藻糖等<sup>[33]</sup>。

此外,爆释现象也限制了此类载体材料的临床应用<sup>[32]</sup>。许多具备长效释放潜力的材料在给药初期(通常为数天内)可释放多达约 30% 的药物,而余下部分则在随后数周至数月内缓慢释放。这种初期大量释放会导致局部药物浓度在短时间内急剧升高,增加潜在毒性风险。为缓解该问题,已有多种策略被提出。例如,在脂质体纳米颗粒中引入结晶化脂质,以增强其与药物的相互作用,从而降低初期释放速率。此外,还可通过材料复合实现更为稳定的释放曲线,如先将药物封装于纳米颗粒中,再将其嵌入水凝胶基质,实现双重载体封装,从而有效抑制爆释现象<sup>[31]</sup>。

目前被 FDA 批准的蛋白质药物缓释系统有雷珠单抗 Port Delivery System(商品名 Susvimo),2021 年获

FDA 批准用于治疗新生血管性 AMD, 2025 年获 FDA 批准用于治疗 DME。它是一种不可降解、可重复填充药物的玻璃体腔植入装置, 能够向玻璃体腔内持续地释放雷珠单抗长达 6 个月。临床试验表明, 接受 Susvimo 治疗的 DME 患者, 获得的视力结果与每月 1 次接受 0.5 mg 雷珠单抗注射的患者一致。然而, Susvimo 植入物的眼内炎发生率是每月玻璃体内注射雷尼珠单抗的 3 倍, 其中许多事件与结膜退缩或糜烂有关。适当的结膜管理, 早期发现并进行结膜退缩或糜烂手术修复可降低眼内炎的风险。

此外, 创新的封装细胞疗法植入装置 NT-501 (商品名 Encelto) 于 2025 年 3 月获得 FDA 批准, 用于治疗 2 型黄斑远端毛细血管扩张症。该装置通过持续向玻璃体递送经基因工程改造的 RPE 细胞分泌的神经营养因子, 实现对视网膜的长期保护。临床试验结果显示, 与未接受治疗的眼相比, 接受 Encelto 治疗的眼在感光细胞丢失方面的进展显著减缓, 治疗过程中常见的不良反应包括结膜出血、暗适应延迟、异物感、眼痛以及与缝合相关的并发症等。由于 Encelto 获 FDA 批准时间尚短, 其在实际临床应用中的疗效稳定性仍有待进一步验证。

### 3 迈向精准与长效: 蛋白质药物眼部递送技术的演进之路

蛋白质药物已在眼科治疗中展现出前所未有的潜力, 尤其在视网膜疾病、炎症病变和新生血管相关病变等领域发挥了关键作用。尽管当前玻璃体腔注射仍是临床主流递送方式, 但其侵入性限制了患者长期依从性, 推动了对长效注射制剂和替代给药方式的迫切需求。正在如火如荼推进的基因治疗, 如 ABBV-RGX-314, 通过将编码抗 VEGF 抗体片段的基因导入眼内细胞, 提供了仅需 1 次注射即可治疗新生血管性 AMD 的可能性。同时, 蛋白质滴眼液作为非侵入式给药路径, 尽管存在屏障限制和稳定性挑战, 但近年来的递送系统和制剂技术创新也为其实现突破提供了可能。

蛋白质药物眼部递送的未来发展需要聚焦于新型药物递送系统的开发与材料科学的创新。在注射剂方面, 生物可降解材料和智能植入装置的结合有望实现缓释功能, 减少频繁注射带来的组织损伤; 而在滴眼液方面, 通过渗透增强材料及生物黏附材料的应用, 可以提高药物在眼部的生物利用度和疗效。实现这些目标需要多学科的深度融合与协作。化学家、材料科学家、生物学家和眼科学家需要共同努力, 通过药物-材料协同设计和对疾病病理机制的深入研究, 开发具有更

高靶向性和适应性的递送系统。人工智能与大数据技术的引入, 以及基因编辑和个性化医疗的兴起, 将进一步推动蛋白质药物眼部递送的创新进程。未来, 通过技术突破与临床转化相结合, 蛋白质药物在眼部的应用将迎来新的机遇与发展, 从而为患者提供更加精准、高效的医疗解决方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Shastri DH, Silva AC, Almeida H. Ocular delivery of therapeutic proteins; a review [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (1): 205 [2025-06-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36678834/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010205.
- [2] Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration; a review [J]. *JAMA*, 2024, 331 (2): 147-157. DOI: 10.1001/jama.2023.26074.
- [3] Mandal A, Pal D, Agrahari V, et al. Ocular delivery of proteins and peptides; challenges and novel formulation approaches [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 126: 67-95. DOI: 10.1016/j.addr.2018.01.008.
- [4] 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.
- [5] Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, et al. Aflibercept in wet AMD; specific role and optimal use [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 711-722. DOI: 10.2147/DDDT.S40215.
- [6] 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.
- [7] Zhou P, Zheng S, Wang E, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration and visual impairment due to diabetic macular edema or pathologic myopia choroidal neovascularization; a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 696201 [2025-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8546330/>. DOI: 10.3389/fphar.2021.696201.
- [8] Sahni J, Dugel PU, Patel SS, et al. Safety and efficacy of different doses and regimens of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration; the AVENUE phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138 (9): 955-963. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2685.
- [9] Balevic SJ, Rabinovich CE. Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 2997-3003. DOI: 10.2147/DDDT.S94188.
- [10] Deeks ED, Lamb YN. Cenergermin; a review in neurotrophic keratitis [J]. *Drugs*, 2020, 80 (5): 489-494. DOI: 10.1007/s40265-020-01289-w.
- [11] Neffendorf JE, Kirthi V, Pringle E, et al. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10 (10): CD011874 [2025-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6485716/>. DOI: 10.1002/14651858.CD011874.pub2.
- [12] 丁小燕, 王志容, 孙立梅. 创造向未来: 湿性 AMD 治疗进展及展望 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (1): 63-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.014.  
Ding XY, Wang ZR, Sun LM. Treatment of wet age-related macular degeneration; now and future [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37 (1): 63-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.014.
- [13] Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents - comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists [J]. *Cytokine*, 2018, 101: 56-63. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.08.014.

- [14] Xiao R, Lei C, Zhang Y, et al. Interleukin-6 in retinal diseases: from pathogenesis to therapy [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2023, 233 : 109556 [2025-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37385535/>. DOI:10.1016/j.exer.2023.109556.
- [15] Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, et al. Primary (month-6) outcomes of the STOP-Uveitis Study: evaluating the safety, tolerability, and efficacy of tocilizumab in patients with noninfectious uveitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 183 : 71-80. DOI:10.1016/j.ajo.2017.08.019.
- [16] 陈祖基, 张俊杰. 眼科临床药理学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2021 : 101-560.
- [17] Onugwu AL, Nwagwu CS, Onugwu OS, et al. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases [J]. *J Control Release*, 2023, 354 : 465-488. DOI:10.1016/j.jconrel.2023.01.018.
- [18] Cortesi R, Argnani R, Esposito E, et al. Cationic liposomes as potential carriers for ocular administration of peptides with anti-herpetic activity [J]. *Int J Pharm*, 2006, 317(1) : 90-100. DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.02.050.
- [19] 梁珍, 张振, 李景果, 等. 益康唑固体脂质纳米粒滴眼液兔眼单次点眼的眼部药代动力学研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(12) : 1032-1037. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191008-00429.
- Liang Z, Zhang Z, Li JG, et al. Ocular pharmacokinetics of econazole solid lipid nanoparticle eye drops after single dose topical administration in rabbits [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(12) : 1032-1037. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191008-00429.
- [20] 卢萍, 梁珍, 张振, 等. 布替萘芬纳米胶束兔眼局部点眼药代动力学研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(12) : 1038-1044. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200526-00374.
- Lu P, Liang Z, Zhang Z, et al. Ocular pharmacokinetics of topical administration of butenafine nanomicelles in rabbit eyes [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(12) : 1038-1044. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200526-00374.
- [21] Yang R, Tang S, Xie X, et al. Enhanced ocular delivery of beva via ultra-small polymeric micelles for noninvasive anti-VEGF therapy [J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(32) : e2314126 [2025-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38819852/>. DOI:10.1002/adma.202314126.
- [22] Shen J, Gao H, Chen L, et al. Eyedrop-based macromolecular ophthalmic drug delivery for ocular fundus disease treatment [J/OL]. *Sci Adv*, 2023, 9(4) : eabq3104 [2025-06-10]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9882978/>. DOI:10.1126/sciadv.abq3104.
- [23] Hashemian MN, Zare MA, Rahimi F, et al. Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior lamellar keratoplasty, a novel technique [J]. *Cornea*, 2011, 30(2) : 215-218. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181e291a6.
- [24] Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10) : 4807-4813. DOI:10.1167/iov.08-3148.
- [25] Carrasquillo KG, Ricker JA, Rigas IK, et al. Controlled delivery of the anti-VEGF aptamer EYE001 with poly (lactic-co-glycolic) acid microspheres [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(1) : 290-299. DOI:10.1167/iov.01-1156.
- [26] Oh EJ, Choi JS, Kim H, et al. Anti-Flt1 peptide-Hyaluronate conjugate for the treatment of retinal neovascularization and diabetic retinopathy [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(11) : 3115-3123. DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.01.003.
- [27] Abrishami M, Zarei-Ghanavati S, Soroush D, et al. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of nanoliposomes-encapsulated bevacizumab (avastin) for intravitreal administration [J]. *Retina*, 2009, 29(5) : 699-703. DOI:10.1097/IAE.0b013e3181a2f42a.
- [28] Varshochian R, Jeddi-Tehrani M, Mahmoudi AR, et al. The protective effect of albumin on bevacizumab activity and stability in PLGA nanoparticles intended for retinal and choroidal neovascularization treatments [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(3-4) : 341-352. DOI:10.1016/j.ejps.2013.07.014.
- [29] 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.
- [30] Yu Y, Lau LC, Lo AC, et al. Injectable chemically crosslinked hydrogel for the controlled release of bevacizumab in vitreous: a 6-month *in vivo* study [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2015, 4(2) : 5 [2025-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25774331/>. DOI:10.1167/tvst.4.2.5.
- [31] Liu W, Borrell MA, Venerus DC, et al. Characterization of biodegradable microsphere-hydrogel ocular drug delivery system for controlled and extended release of ranibizumab [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8(1) : 12 [2025-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701127/>. DOI:10.1167/tvst.8.1.12.
- [32] Boddu S, Acharya D, Hala V, et al. An update on strategies to deliver protein and peptide drugs to the eye [J/OL]. *ACS Omega*, 2023, 8(39) : 35470-35498 [2025-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37810716/>. DOI:10.1021/acsomega.3c02897.
- [33] Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(9) : 655-672. DOI:10.1038/nrd4363.

(收稿日期:2025-06-30 修回日期:2025-07-25)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

## 本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)