

抗 VEGF 药物及其在糖尿病视网膜病变状态下的眼内药动学研究进展

崔婷婷^{1,2}, 周璐², 李华^{1,2*}

1. 中国医药工业研究总院, 上海 201203

2. 上海益诺思生物技术有限公司, 上海 201203

摘要: 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的致盲性微血管并发症,其发生发展与血管内皮生长因子(VEGF)过度表达密切相关。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物已成为 DR,尤其是糖尿病黄斑水肿(DME)和增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)的主要治疗方式,而药物眼内药动学特征直接影响治疗方案优化、临床疗效以及用药安全性。系统梳理雷珠单抗、贝伐珠单抗、阿柏西普、康柏西普、法瑞西单抗、哌加他尼的分子特征与药动学规律,分层归纳人体临床、动物实验及模型研究证据。现有研究表明,各类药物在眼内滞留时长、清除速率及全身暴露方面表现出不同特征,但药物半衰期受物种、取样基质、参数估算方法影响,不同研究结果不宜简单横向对比。DR 相关玻璃体结构异常,可改变药物扩散和组织转运;玻璃体切除可能加速部分抗 VEGF 药物的眼内清除,缩短局部滞留及 VEGF 抑制时间;血-视网膜屏障(BRB)损伤可能增加视网膜通透性并改变后路转运。DR 病理状态及眼内结构改变可能增加抗 VEGF 药物眼内暴露的个体差异,且目前针对 DR 特异性人体眼内药动学证据仍有限。临床应结合疾病分期、玻璃体状态及既往眼部干预史,优化药物选择与给药间隔,为个体化治疗提供参考。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 抗 VEGF 药物; 玻璃体内注射; 药动学; 血-视网膜屏障

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)10-3779-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.031

Research progress on anti-VEGF drugs and their intraocular pharmacokinetics in diabetic retinopathy

CUI Tingting^{1,2}, ZHOU Lu², LI Hua^{1,2}

1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

2. Shanghai InnoStar Bio-Tech Co., Ltd., Shanghai 201203, China

Abstract: Diabetic retinopathy (DR) is a common vision-threatening microvascular complication of diabetes mellitus, and its development is closely associated with the overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF). Intravitreal anti-VEGF therapy has become a major treatment strategy for DR, particularly diabetic macular edema (DME) and proliferative diabetic retinopathy (PDR). The intraocular pharmacokinetic properties of these agents directly affect treatment optimization as well as efficacy and safety evaluation. This review summarizes the molecular and pharmacokinetic characteristics of ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, conbercept, faricimab, and pegaptanib, while distinguishing among evidence derived from human clinical studies, animal experiments, and model-based estimates. Current evidence indicates that anti-VEGF agents differ in intraocular residence, clearance, and systemic exposure. Because half-life estimates vary with species, sampling matrix, and estimation methods, direct cross-study comparisons should be interpreted cautiously. DR-related vitreous alterations may affect drug diffusion and tissue distribution, while vitrectomy may accelerate intraocular clearance and shorten both drug residence and VEGF suppression. Blood-retinal barrier (BRB) dysfunction may further increase retinal permeability and alter posterior drug transport and clearance. Overall, DR-related ocular changes may contribute to variability in intraocular drug exposure, whereas DR-specific human pharmacokinetic data remain limited. Disease stage, vitreous status, and prior ocular interventions should therefore be considered when optimizing drug selection and dosing intervals.

Key words: diabetic retinopathy; anti-VEGF agents; intravitreal injection; pharmacokinetics; blood-retinal barrier

收稿日期: 2026-05-22

作者简介: 崔婷婷, 硕士研究生, 研究方向为药理学。E-mail: 2758603151@qq.com

*通信作者: 李华, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药理学。E-mail: hli@innostar.cn

糖尿病是全球重要的公共卫生问题。国际糖尿病联盟 2025 年数据显示,全球糖尿病患者 5.89 亿,预计 2050 年将增至 8.53 亿^[1-2]。糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的微血管并发症,包括非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(PDR),也是工作年龄人群视力损害的重要原因^[3]。长期高糖诱导的缺血缺氧、氧化应激和炎症反应可促使视网膜 Müller 细胞、视网膜色素上皮(RPE)细胞及血管内皮细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF),破坏血-视网膜屏障(BRB)并促进病理性新生血管形成^[4]。玻璃体内注射抗 VEGF 药物已成为治疗 PDR 与糖尿病性黄斑水肿(DME)的一线方案^[5];该给药途径虽可直接作用于视网膜病变并降低系统暴露,但药物的眼内分布、转运和清除仍受玻璃体状态、房水动力学及 BRB 功能影响^[6-7]。代表性抗 VEGF 药物包括雷珠单抗、贝伐珠单抗、阿柏西普、康柏西普、法瑞西单抗及哌加他尼^[8]。由于分子结构、靶点特异性及药动学特征不同,各药物在眼内分布、清除途径、消除半衰期及系统暴露水平方面呈现差异,并可能进一步影响给药间隔、疗效持续时间及安全性^[9-10]。结合近年人体临床、动物及模型研究证据,系统综述上述药物的分子特征和眼内药动学特点,并分析 DR 相关眼内环境改变对药动过程的影响,为抗 VEGF 药物的合理选择和个体化应用提供参考。

1 抗 VEGF 药物眼内药动学机制

1.1 眼内药物分布

玻璃体腔注射是 DR,尤其是 DME 和 PDR 临床治疗中抗 VEGF 药物的主要给药方式。药物直接进入玻璃体腔后,可在玻璃体、视网膜、脉络膜及房水间分布,最终少量进入全身血液循环^[5,11]。药物在眼内滞留时长和分布,受相对分子质量、分子构型、可结晶片段(Fc)结构及玻璃体生理状态等多重因素调控^[9,12]。相关药动学模型研究进一步明确了药物眼内扩散规律。Ruffini 等^[13]构建的数学模型证实,注射初期玻璃体腔内存在瞬时流体运动,会干扰药物均匀扩散效果,药物分布受注射位置、玻璃体流动特性、眼轴长度与眼球容积共同调控。Lamirande 等^[14]构建的眼内扩散模型研究发现,抗 VEGF 药物的玻璃体内滞留时间与注射位置密切相关:相较于玻璃体前部给药,玻璃体后部注射可延长药物眼内滞留时间,并促进药物向视网膜渗透,有效提升眼后节靶组织的药物暴露量。

Chowdhury 等^[15]通过人眼和兔眼对比模型验证,贝伐珠单抗在玻璃体和黄斑区的药物浓度分布与注射位置及清除路径密切相关,眼后节靶向注射更利于维持病变靶区的有效药物浓度。总体而言,抗 VEGF 药物在玻璃体内注射后的眼内分布特征受药物自身分子特征、注射位置、眼内扩散和对流过程共同影响。

1.2 眼内药物清除途径

1.2.1 前路清除 前路清除是抗 VEGF 药物眼内代谢的主要途径,具体为药物由玻璃体向前扩散至后房、前房,最终随房水经小梁网、Schlemm 管等通路排出眼外^[16]。基于人眼和兔眼浓度-时间曲线的模型分析显示,玻璃体腔注射的大分子抗 VEGF 药物以前路清除为主要代谢方式,但不同药物、物种及研究间存在较大差异,且目前针对人体的直接循证证据仍较有限^[11]。García-Quintanilla 等^[17]研究指出,抗 VEGF 药物可通过玻璃体-房水途径进入前房,依托房水循环完成眼外清除。Zhou 等^[18]在兔眼实验中发现,玻璃体腔注射阿柏西普后,房水药物浓度于早期达峰后逐渐下降;通过抑制房水生成,可有效延长药物眼内滞留时间,直接证实房水流动在前路清除中的关键作用。因此,眼压异常、房水动力学紊乱及临床降眼压治疗等因素,均可通过改变前路清除效率,影响抗 VEGF 药物的眼内暴露水平。DR 患者常合并高眼压,临床使用降眼压药物可能通过减少房水生成延长抗 VEGF 药物眼内滞留,联合用药需关注其对药动学及疗效的影响。

1.2.2 后路清除 后路清除是药物经视网膜、RPE 及脉络膜进入体循环的过程,其效率与药物分子尺寸、组织穿透能力以及 BRB 完整性密切相关^[11,19-20]。BRB 完整性以及旁细胞途径和跨胞转运过程,均可影响药物在视网膜组织中的分布和向体循环的转运^[21-22]。DR 相关紧密连接破坏及跨胞转运功能异常,会改变抗 VEGF 大分子药物在后节组织的分布和清除条件^[23]。Li 等^[23]研究进一步指出,DR 相关线粒体损伤、炎症激活及血管通透性升高与 BRB 结构破坏密切相关,为病理性屏障改变可能影响药物在后节组织的暴露和转运过程提供机制依据。然而,目前尚缺乏按 BRB 损伤程度分层的抗 VEGF 药物眼内浓度-时间动力学研究,该屏障损伤对药物整体眼内清除的具体影响仍待验证。BRB 损伤后大分子药物的后路清

除占比会有所升高,但由于前路清除仍占主导地位,整体眼内清除速率的变化幅度有限,需结合屏障损伤程度具体分析,以更准确地评估其眼内滞留、后路清除及个体化给药需求。

2 治疗 DR 各类抗 VEGF 药物眼内药动学特征

2.1 代表性抗 VEGF 药物

2.1.1 雷珠单抗 雷珠单抗为相对分子质量约 48 000 的重组人源化单克隆抗体的抗原结合片段(Fab),可靶向结合 VEGF-A 多种活性亚型^[24]。由于不含 Fc 片段,其视网膜组织穿透能力较强,进入体循环后清除较快,全身暴露水平较低^[25]。目前雷珠单抗在 DR 人群中的临床药动学数据,主要来自 DME 患者的临床研究。Zhang 等^[26]对 435 例患者开展研究,给予每月玻璃体内注射 0.3 mg 或 0.5 mg 雷珠单抗,结果显示给药后 3~30 d 患者血清药物浓度总体低于体外抑制 VEGF-A 活性的半数抑制浓度($3\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。群体药动模型显示,雷珠单抗由眼内缓慢进入体循环,并在血液中较快清除,系统暴露总体较低。但该研究未按 PDR、NPDR 及玻璃体切除手术史进行分层分析,因此雷珠单抗在不同 DR 严重程度及不同玻璃体状态下的眼内分布、清除及药物暴露特征仍需进一步研究。

对于 PDR 患者,玻璃体切除可能加快雷珠单抗眼内清除,但该结论主要依托动物模型验证。恒河猴实验研究显示,单次玻璃体内注射 500 μg 或 2 000 μg 雷珠单抗后,药物可迅速分布至视网膜,给药 6~24 h 即可到达视网膜组织,并在局部维持较长时间的有效药物暴露^[27]。兔眼模型中,玻璃体内半衰期为 2.88~2.9 d^[28]。Ahn 等^[29]的兔眼实验数据显示,玻璃体内注射 0.25 mg 雷珠单抗,在玻璃体切除与非玻璃体切除眼的玻璃体半衰期分别为 2.51、2.75 d; Niwa 等^[30]在恒河猴玻璃体内注射 0.5 mg 雷珠单抗,玻璃体切除眼的房水半衰期(1.4 d)短于非玻璃体切除眼(2.3 d),且房水 VEGF 抑制时间由 3 周缩短至 1 周。上述结果表明,玻璃体切除术可能缩短药物滞留,但其影响受物种、取样基质及眼内状态影响^[31]。

对于接受玻璃体切除的 PDR 患者,玻璃体凝胶缺失、眼内液体循环加快可能缩短药物滞留时间,因此临床需结合患者视网膜缺血程度、新生血管活动性,评估药物早期疗效与给药间隔。相较于贝伐珠单抗与阿柏西普,雷珠单抗的血浆暴露更低,重复给药无明显蓄积,对血浆游离 VEGF 的影

响也更弱^[32]。对需长期治疗且常合并肾病或心脑血管危险因素的 DR 患者,雷珠单抗低全身暴露的药动学特征具备潜在临床优势,但其能否转化为全身安全性优势仍需临床进一步验证。

2.1.2 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗为相对分子质量约 149 000 的全长人源化抗 VEGF-A 单克隆抗体,含完整 Fc 片段。其相对分子质量较大,眼内扩散速率与系统清除速率均相对较慢^[33]。

目前针对 NPDR、PDR 患者的原位眼内药动学临床数据仍较为匮乏。一项非玻璃体切除人眼连续房水取样研究显示,玻璃体内注射 1.5 mg 贝伐珠单抗后,基于不同给药后时间点房水药物浓度的非线性回归分析估算,其房水消除半衰期为 9.82 d,可作为人体眼内滞留与清除特征的参考数据^[34]。另有小样本临床研究提示,非玻璃体切除眼的药物玻璃体消除半衰期 4.9 d,而玻璃体切除眼的药物半衰期明显缩短^[35],提示 PDR 玻璃体切除患者的眼内药物滞留量可能下降,但该结论受样本量限制,仍需大规模临床研究验证。

动物模型研究方面,兔眼模型中,玻璃体内注射 1.25 mg 贝伐珠单抗后,药物在玻璃体、房水和血清中的半衰期分别为 4.32、4.88、6.86 d,证实眼内给药后药物可缓慢吸收进入全身循环^[36]。需要注意的是,不同物种的眼球体积、玻璃体结构及眼内清除途径不同,动物实验所得药动学参数更适合用于说明药物分布与消除趋势,不可与人体数据直接进行定量比较。

贝伐珠单抗重复玻璃体内注射后可导致药物在体内蓄积,并伴随血浆游离 VEGF 水平下降^[37]。鉴于 DR 患者常合并肾功能异常及心脑血管危险因素,临床评估贝伐珠单抗的用药安全性与有效性时,应同时关注玻璃体切除状态对眼内药物清除的影响,以及长期给药后的全身药物暴露风险。

2.1.3 阿柏西普 阿柏西普是相对分子质量约 115 000 的 VEGF 受体融合蛋白,由 VEGFR1、VEGFR2 的部分胞外结构域与人免疫球蛋白 G1(IgG1) Fc 片段构成,可结合 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子(PlGF)^[38]。DR 病程中,视网膜缺血、BRB 破坏可伴随 VEGF、PlGF 等促血管生成因子表达升高。因此,阿柏西普在 DR 眼内的有效作用时间,不仅取决于药物清除速率,还与眼内靶点负荷、药物-配体结合动态过程密切相关^[38-39]。

目前尚缺乏针对 NPDR、PDR 患者的原位眼内

药物浓度-时间监测数据。近期一项纳入 59 例混合视网膜疾病患者的人体房水群体药动学研究显示,阿柏西普房水半衰期为 2.88 d; 其中包括 5 例 PDR 患者, 该研究并非针对 DR 患者的独立队列, 其结果外推至 NPDR、PDR 人群时仍需谨慎^[40]。动物实验提供了眼内药动学依据: 兔眼实验显示, 阿柏西普在玻璃体、房水、视网膜-脉络膜组织中的半衰期分别为 94.1、48.0、58.2 h^[41]。恒河猴模型进一步证实, 玻璃体切除术后, 药物的房水半衰期由 2.2 d 缩短至 1.5 d, 同时房水 VEGF 水平恢复时间明显提前^[30]。动物实验提示, PDR 玻璃体切除患者的阿柏西普眼内清除速率加快, 局部 VEGF 抑制的持续时间可能缩短。值得注意的是, 药物浓度下降与功能性 VEGF 抑制效应并不完全同步, 临床需结合患者视网膜缺血范围、新生血管活性及既往治疗反应, 个体化调整玻璃体切除术后患者的给药间隔。

系统药动学研究显示, 阿柏西普的血浆暴露量低于贝伐珠单抗、高于雷珠单抗, 且对血浆游离 VEGF 的抑制作用更强、持续时间更久^[37,42]。鉴于 DR 患者常需长期重复治疗, 并可能存在糖尿病肾病、心脑血管病等合并症, 临床应用阿柏西普时, 应综合考虑 DR 分期、玻璃体切除状态、眼内 VEGF 抑制持续时间及全身药物暴露水平, 实现个体化用药。

2.2 其他抗 VEGF 药物

除上述 3 种主流药物外, 康柏西普、法瑞西单抗、哌加他尼也已开展多项与 DR 相关的药动学研究。但相关证据多来自动物模型实验、DME 患者队列或群体药动学模型拟合, 相关药动学参数需结合研究对象与治疗场景综合解读。

2.2.1 康柏西普 康柏西普是相对分子质量约 143 000、含人 IgG1 Fc 片段的 VEGF 受体融合蛋白, 可结合 VEGF-A、VEGF-B 及 PlGF^[43]。兔眼模型中, 玻璃体内注射 0.5 mg 康柏西普后, 药物玻璃体消除半衰期为 4.24 d, 可广泛分布于房水、视网膜和脉络膜组织。

2.2.2 法瑞西单抗 法瑞西单抗是相对分子质量约 150 000 的双特异性抗体, 可同时靶向 VEGF-A 和血管生成素-2 (Ang-2), 其 Fc 结构域经氨基酸工程化改造, 以降低与免疫球蛋白 G Fc γ 受体 (Fc γ R) 及新生儿 Fc 受体 (FcRn) 的结合, 从而削弱 Fc 介导的免疫效应功能, 并促进药物的系统清除, 而对眼内清除影响较小^[44]。基于 DME 患者房水和

血浆数据建立的群体药动学模型显示, 药物由玻璃体向房水转运过程是其眼内消除的限速步骤, 估算转运半衰期为 7.5 d^[45]。该研究为合并 DME 的 DR 患者提供了群体药动学证据, 但玻璃体相关参数均由模型估算, 其在不同 DR 阶段中的适用性仍需临床验证。

2.2.3 哌加他尼 哌加他尼是经聚乙二醇 (PEG) 修饰的 RNA 适配体, 可选择性结合血管内皮生长因子 165 (VEGF₁₆₅), 其相对分子质量约 50 000, 由 28 个核苷酸组成, PEG 化修饰可提高药物稳定性、延长体内滞留时间^[46-47]。一项纳入 58 例 DR 相关患者的群体药动学研究显示, 每 6 周玻璃体内注射 0.3、1.0、3.0 mg 哌加他尼, 重复给药后血浆峰浓度及给药间隔内总暴露的增加幅度均低于 6%, 表明系统蓄积较少^[48]。该研究证实, 肌酐清除率是影响系统清除的协变量, 合并肾功能减退的 DR 患者可出现全身药物暴露升高, 需警惕用药风险。恒河猴实验显示, 哌加他尼以眼内局部暴露为主, 玻璃体终末半衰期为 3.9 d, 可有效反映其眼内滞留特征^[49]。

综上, 目前各类抗 VEGF 药物的 DR 相关药动学研究, 在研究对象、实验物种、检测基质及参数估算方法上存在差异。表 1 系统汇总各类药物的分子特征、人体及动物模型药动学数据, 并结合 DR 临床场景完成针对性解读。临床应用中, 需结合患者 DR 分期、玻璃体状态、既往手术及治疗史, 解读药物药动学参数、评估用药疗效与安全性。

3 DR 病理状态下眼内结构与 BRB 改变对抗 VEGF 药物眼内药动学的影响

3.1 玻璃体结构改变对药物眼内过程的影响

玻璃体的黏度水平、网状结构完整性及液化程度, 是调控眼内药物分布和滞留时间的重要因素, 可影响药物在玻璃体腔内的扩散、对流和清除过程^[50]。其中, 相对分子质量较大的蛋白、单克隆抗体及纳米制剂的扩散行为易受玻璃体网状结构阻滞; 而玻璃体液化、玻璃体后脱离及玻璃体切除术后, 眼内流体环境发生改变, 药物扩散和对流特性随之变化, 最终影响眼后节组织的药物分布及眼内滞留效率^[13,50]。已有研究证实, 玻璃体液化可改变荧光素、葡聚糖及微粒的玻璃体空间分布规律, 一方面减弱药物受到的空间阻滞作用, 提升靶组织早期药物暴露水平, 另一方面会加速药物经前房通路或视网膜-脉络膜通路的清除进程^[51-52]。DR 尤其是 PDR 患者, 长期处于高糖状态, 可促进玻璃体内晚期糖基化终末产物 (AGEs) 蓄

表 1 玻璃体内注射抗 VEGF 药物分子特点及主要药动学特征

Table 1 Molecular characteristics and key pharmacokinetic properties of anti-VEGF drugs administered by intravitreal injection				
药物	分子特征	人体/临床药动学参数	动物/模型药动学参数	DR 相关解读
雷珠单抗	Fab 片段, 相对分子质量 48 000; 结合 VEGF-A; 不含 Fc	系统暴露较低; 缺乏 DR 特异性人体眼内药动学数据	兔玻璃体半衰期 2.88~2.9 d; 恒河猴玻璃体切除前后房水半衰期分别为 2.3、1.4 d	玻璃体切除可能加快清除; 系统蓄积较低
贝伐珠单抗	全长抗体, 相对分子质量 149 000; 结合 VEGF-A; 含 Fc	人房水估算半衰期 9.82 d	兔玻璃体半衰期 4.32 d, 并可在血清中检测到药物	玻璃体切除后滞留可能缩短; 重复给药可能增加系统暴露
阿柏西普	受体融合蛋白, 相对分子质量 115 000; 结合 VEGF-A、VEGF-B 及 PlGF; 含 Fc	人房水估算半衰期 2.88 d ($n=59$; 含 5 例 PDR)	兔玻璃体半衰期 3.92 d; 恒河猴玻璃体切除前后房水半衰期分别为 2.2、1.5 d	玻璃体切除可能缩短滞留; 作用持续时间受配体结合及 VEGF 负荷影响
康柏西普	受体融合蛋白, 相对分子质量 143 000; 结合 VEGF-A、VEGF-B 及 PlGF; 含 Fc	缺乏连续人体眼内药动学数据	兔玻璃体半衰期 4.24 d; 激光光凝后由 4.36 d 缩短至 3.82 d	光凝可能改变眼内分布与清除
法瑞西单抗	双特异性抗体, 相对分子质量 150 000; 靶向 VEGF-A 和 Ang-2; 工程化 Fc	人群模型估算玻璃体向房水转运半衰期 7.5 d	玻璃体参数主要由人体房水和血浆数据推算	为伴 DME 的 DR 患者提供了群体药动学依据; 缺乏疾病分期及玻璃体切除分层
哌加他尼	PEG 化 RNA 适配体, 相对分子质量 50 000; 选择性结合 VEGF ₁₆₅	重复给药后系统蓄积较少	恒河猴玻璃体半衰期 3.9 d	NPDR 和 PDR 患者的直接眼内药动学资料有限, 现有证据主要用于描述其作为 PEG 化适配体的眼内滞留与清除特征

积, 并诱导白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、VEGF 等炎症因子和促血管生成介质异常高表达^[5,53]。病变过程中, 新生血管及纤维血管膜多沿玻璃体-视网膜界面、后玻璃体皮质异常增殖扩张, 易并发玻璃体反复出血, 进一步重塑玻璃体微环境。与此同时, 玻璃体后界面的结构异常, 还会直接干扰抗 VEGF 药物的视网膜穿透过程。

Goldenberg 等^[54]在兔眼模型研究中发现, 经微纤溶酶诱导玻璃体后脱离模型后, 贝伐珠单抗给药 6~24 h 的视网膜内抗体标记信号增强, 表明玻璃体后界面的结构状态可能影响抗 VEGF 药物的早期视网膜穿透效率。该结果说明, 玻璃体后脱离除改变玻璃体腔内药物分布外, 还可能影响药物跨玻璃体-视网膜界面的转运。玻璃体切除术可进一步改变眼内药物的分布和清除环境。Niwa 等^[30]在恒河猴玻璃体切除模型中发现, 与未进行玻璃体切除手术的眼相比, 玻璃体切除手术后雷珠单抗、阿柏西普的房水半衰期分别由 2.3、2.2 d 缩短至 1.4、1.5 d,

且房水 VEGF 水平恢复时间提前。结合兔眼实验数据^[29], 玻璃体切除缩短抗 VEGF 药物眼内滞留是跨物种的共性趋势。该结果表明, 玻璃体凝胶去除后, 抗 VEGF 药物的眼内滞留时间会明显缩短, 但相关结果仅基于动物模型数据, 外推至 PDR 患者时仍需谨慎。除玻璃体切除外, 硅油填充等眼内介质替代亦可能进一步影响抗 VEGF 药物的局部分布。Yao 等^[55]对行玻璃体切除联合硅油填充的 PDR 患者开展研究, 比较视网膜下注射与玻璃体内注射康柏西普的药动学差异, 结果显示 2 种给药方式的房水药物浓度及平均滞留时间不同, 提示在眼内介质异常状态下, 给药部位也是影响眼内暴露的变量。兔眼实验显示, 在视网膜散射激光光凝模型中, 药物玻璃体半衰期由 4.36 d 缩短至 3.82 d, 房水和视网膜组织的药物暴露量同步下降^[56]。鉴于散射激光光凝是 PDR 的重要治疗方式之一, 该结果提示光凝所致的眼内改变可影响康柏西普的分布与清除, 但目前尚缺乏 PDR 患者光凝前后的直接临床药动学数据佐证该结论。综上,

玻璃体液化、玻璃体后脱离、玻璃体切除手术及眼内介质替代, 会共同影响抗 VEGF 药物的眼内早期分布、眼内滞留和后节靶组织暴露程度, 是 DR 患者眼内药物代谢个体化差异的诱因。

3.2 BRB 损伤对药物转运及清除的影响

BRB 包括由视网膜毛细血管内皮细胞构成的内血-视网膜屏障 (iBRB) 和 RPE 构成的外血-视网膜屏障 (oBRB) [21,57]。2 种屏障结构通过紧密连接、黏附连接、基底膜结构及受调控的跨胞转运维持视网膜稳态, 并限制体循环与眼内视网膜组织间的物质交换[57]。

在 DR 状态下, 高糖应激、氧化损伤、炎症反应及缺血缺氧可诱导 VEGF 升高, 进而破坏视网膜内皮细胞和 RPE 细胞的紧密连接, 导致 BRB 功能受损[58-59]。糖尿病大鼠模型研究证实, 相对分子质量约 66 000 的荧光标记白蛋白在视网膜中的渗漏增加, 并伴随紧密连接蛋白 occludin 表达水平下调; 体外细胞实验也进一步验证, VEGF 干预可降低视网膜内皮细胞中 occludin 的蛋白表达[60]。该结果提示, 糖尿病状态可削弱 BRB 对相对分子质量较大物质跨屏障转运的阻滞能力, 提升其视网膜通透效率。

除细胞旁通路通透性升高外, DR 介导的跨胞转运功能异常也是诱发 BRB 功能损伤的机制。视

网膜内皮细胞体外研究发现, VEGF 可通过一氧化氮依赖性细胞膜小窝形成通路, 显著提升视网膜内皮细胞的跨膜通透性[61]; 而抑制质膜囊泡相关蛋白 (PLVAP) 的表达, 可有效阻断 VEGF 诱导的细胞膜小窝生成, 减少示踪物的跨内皮渗漏[62]。因此, DR 相关紧密连接结构破坏与跨胞转运功能异常, 可协同改变抗 VEGF 相对分子质量较大的药物在视网膜、脉络膜组织中的分布, 并改变药物经视网膜-脉络膜通路进入体循环的转运条件, 最终影响药物眼内药动学特征。该机制目前主要基于大分子示踪实验推导, 尚缺乏抗 VEGF 药物的人体直接验证。

BRB 病理损伤对抗 VEGF 药物整体眼内清除效率和全身暴露的影响尚不十分明确, 现有相关推论主要基于屏障结构病理改变及大分子示踪物实验推导。未来研究可联合光学相干断层扫描 (OCT)、荧光素眼底血管造影、光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 等影像学检查结果, 结合房水生物标志物检测及药物浓度定量数据, 评价 BRB 损伤与药动学参数的相关性, 为 DR 病理状态下药物暴露预测和个体化给药方案的制定提供依据。

DR 相关病理改变对抗 VEGF 药物眼内药动学过程的作用关系见图 1。

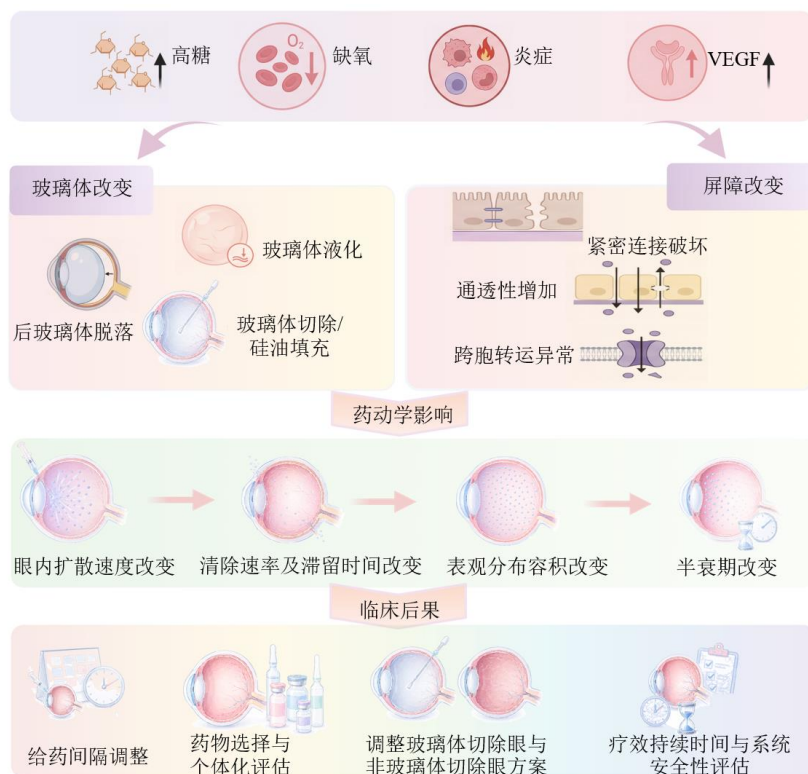


图 1 糖尿病视网膜病变眼内病理改变对抗 VEGF 药物玻璃体内给药药动学的影响

Fig. 1 Impact of intraocular pathological changes in diabetic retinopathy on pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF therapy

4 结语与展望

综上,玻璃体内注射抗 VEGF 药物已成为 DR,尤其是 DME 和 PDR 的重要治疗方式。不同药物在分子结构、眼内分布、消除半衰期及全身暴露水平上存在显著差异,并与给药频率、作用持续时间及安全性评价密切相关。现有研究表明,DR 病程中伴随的玻璃体液化、玻璃体-视网膜界面异常、BRB 功能损伤等病理改变,均可对药物在眼内的扩散、转运和清除过程产生影响。因此,在解释眼内药动学参数、制定个体化临床治疗方案时,应结合患者疾病分期、玻璃体手术状态、黄斑水肿程度及眼部微环境综合判断。

近年来,抗 VEGF 药物眼内药动学研究,已由动物半衰期测定逐步拓展至群体药动学建模、病理状态下药动学特征、长效递药系统疗效评价等多个方向。法瑞西单抗群体药动学模型,为依托房水、血浆数据估算玻璃体相关参数提供了方法学参考,但该模型在不同 DR 分期、不同玻璃体切除状态及既往接受治疗的特殊人群中的适用性,仍需大样本临床研究验证^[45]。动物研究显示,视网膜散射激光光凝后,康柏西普在玻璃体、房水及视网膜组织中的暴露量降低、清除速率加快,表明激光光凝可能改变抗 VEGF 药物的眼内分布与清除,并可能影响临床治疗时序,但相关结果外推至 PDR 患者时仍需审慎^[56]。此外,眼球解剖几何结构、玻璃体容积、药物注射位置的差异,也是导致眼内滞留时间存在个体化差异的重要原因^[14]。在长效递药技术方面,可注射水凝胶等新型递药系统,已在动物研究中显示出延长雷珠单抗在玻璃体及视网膜组织中的药物暴露时长的潜力,但其在 DR 病理眼中的释放特征、降解过程及长期安全性仍有待进一步评价^[63]。

未来应优先开展 DR 特异性的前瞻性眼内药动学研究,并根据患者疾病分期、临床表型,以及玻璃体切除、硅油填充、激光光凝等眼部干预史开展分层分析。针对难以序贯获取玻璃体样本的情况下,可整合房水和血浆药物浓度、OCT 或 OCTA 影像学指标、眼内 VEGF 和炎症相关生物标志物,构建药动学-药效学联合模型,以进一步阐明药物眼内暴露水平、靶点抑制效果与临床反应的内在关联。同时,应发展适用于 DR 病理眼部特征的群体药动学或生理药动学模型,将眼轴长度、玻璃体液化程度、BRB 损伤程度、既往治疗史等眼部因素纳入协变量分析,并在评价药物全身暴露时,考虑患者肾

功能等全身因素,提升模型的临床适配性。对于长效制剂、缓释递药系统及多靶点药物,其评价重点不应局限于给药间隔的延长,还应系统考察其在玻璃体切除后、BRB 受损等特殊眼部状态下的药物释放稳定性、眼后节组织药物暴露量及全身与眼部安全性。上述研究有望推动现阶段 DR 抗 VEGF 治疗由固定给药方案向基于疾病表型和个体暴露特征的精准给药模式转变,进一步提升 DR 临床治疗的有效性与安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Duncan B B, Magliano D J, Boyko E J. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050 [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 41(1): 7-9.
- [2] 王天一, 高陈佳, 董晓范, 等. 中药多糖抗糖尿病作用机制及其发展前景 [J]. *中草药*, 2025, 56(6): 2184-2196.
Wang T Y, Gao C J, Dong X F, et al. Antidiabetic mechanism of polysaccharides in traditional Chinese medicine and its development prospect [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(6): 2184-2196.
- [3] Teo Z L, Tham Y C, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580-1591.
- [4] Antonetti D A, Silva P S, Stitt A W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(4): 195-206.
- [5] Ciorba A L, Saber S, Abdelhamid A M, et al. Diabetic retinopathy in focus: Update on treatment advances, pharmaceutical approaches, and new technologies [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2025, 214: 107307.
- [6] Nafar H, Mahdavi Sharif P, Rezaei N. Advances in nanomedicine-based retinal drug delivery: Mechanisms and translational applications [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 24(1): 33.
- [7] Mishra D, Gade S, Glover K, et al. Vitreous humor: Composition, characteristics and implication on intravitreal drug delivery [J]. *Curr Eye Res*, 2023, 48(2): 208-218.
- [8] Khandelwal A, Gowthamarajan K, Nirmal J, et al. Exploring the therapeutic potential of anti-VEGF drugs for the management of diabetic retinopathy: An overview [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2025, 21(9): e160424228951.
- [9] Avery R, Diack C, Holekamp N, et al. Ocular half-life:

- What it does and does not mean for intravitreal anti-angiogenic drug durability [J]. *Ophthalmol Ther*, 2026, 15(4): 1195-1204.
- [10] Mohammed A W, Al-Shaikhli M S, Suhail R I, et al. Targeting VEGF: A review of ranibizumab in retinal disorders [J]. *Pharmacia*, 2025, 72: 1-10.
- [11] Lamminsalo M, Urtti A, Ranta V P. Quantitative pharmacokinetic analyses of anterior and posterior elimination routes of intravitreal anti-VEGF macromolecules using published human and rabbit data [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 222: 109162.
- [12] Jakubiak P, Alvarez-Sánchez R, Fueth M, et al. Ocular pharmacokinetics of intravitreally injected protein therapeutics: Comparison among standard-of-care formats [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(6): 2208-2217.
- [13] Ruffini A, Casalucci A, Cara C, et al. Drug distribution after intravitreal injection: A mathematical model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(4): 9.
- [14] Lamirande P, Gaffney E A, Gertz M, et al. A first-passage model of intravitreal drug delivery and residence time-influence of ocular geometry, individual variability, and injection location [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(12): 21.
- [15] Chowdhury J M, Ruiz E A C, Ohr M P, et al. Computer modeling of bevacizumab drug distribution after intravitreal injection in rabbit and human eyes [J]. *J Pharm Sci*, 2025, 114(2): 1164-1174.
- [16] Ben-Arzi A, Spector I, Keshet Y, et al. Anti-VEGF agents clearance through the aqueous outflow pathway in a rat model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(6): 1.
- [17] García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, et al. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 365.
- [18] Zhou T Y, Li X, Yang J 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.
- [19] Rudraraju M, Narayanan S P, Somanath P R. Regulation of blood-retinal barrier cell-junctions in diabetic retinopathy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105115.
- [20] Del Amo E M, Rimpelä A K, Heikkinen E, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 57: 134-185.
- [21] Daikohara K, Akanuma S I, Kubo Y, et al. Lipopolysaccharide-induced functional alteration of P-glycoprotein in the *ex vivo* rat inner blood-retinal barrier [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15504.
- [22] Tajima K, Akanuma S I, Ohishi Y, et al. Freshly isolated retinal capillaries to determine efflux transporter function at the inner BRB [J]. *J Control Release*, 2022, 343: 434-442.
- [23] Li M T, Yang L Y, Zhai H Y, et al. A new perspective on protecting the blood-retinal barrier against injury in diabetic retinopathy: Mitophagy [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1617797.
- [24] Chatzimichail E, Pfau K, Gatziofas Z, et al. Ranibizumab biosimilars in treating retinal disorders: A cost-effective revolution? [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2024, 18: 365-374.
- [25] Avery R L, Castellarin A A, Steinle N C, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(12): 1636-1641.
- [26] Zhang Y, Yao Z L, Kaila N, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2237-2246.
- [27] Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(2): 726-733.
- [28] Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2006, 26(8): 859-870.
- [29] Ahn S J, Ahn J, Park S, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(1): 567-573.
- [30] Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, et al. Ranibizumab and aflibercept: Intraocular pharmacokinetics and their effects on aqueous VEGF level in vitrectomized and nonvitrectomized macaque eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(11): 6501-6505.
- [31] Wang Y H, Xu Q, Luan J. Effectiveness of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes: A Meta-analysis [J]. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(4): 729-735.
- [32] Avery R L, Castellarin A A, Steinle N C, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab [J]. *Retina*, 2017, 37(10): 1847-1858.
- [33] Koksaldi S, Karti O, Saatci A O. Anti-vascular endothelial growth factor therapies in ophthalmology [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2025, 14(3): 107-

- 135.
- [34] Krohne T U, Eter N, Holz F G, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146(4): 508-512.
- [35] 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.
- [36] Bakri S J, Snyder M R, Reid J M, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (avastin) [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(5): 855-859.
- [37] Sharma S, Venkatesh P, Kalra S, et al. Evidence-based guidelines for intravitreal anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy in chronic kidney disease [J]. *Diabetes Ther*, 2025, 16(11): 2073-2082.
- [38] Veritti D, Sarao V, Di Bin F, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for extending VEGF inhibition increasing intravitreal aflibercept dose [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1416.
- [39] Kaiser P K, Kodjikian L, Korobelnik J F, et al. Systemic pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of intravitreal aflibercept injection in patients with retinal diseases [J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2019, 4(1): e000185.
- [40] Nagaoka K, Kimura N, Inoda S, et al. Comparative pharmacokinetic analysis of aflibercept and brotacizumab in human aqueous humor using nano-surface and molecular-orientation limited proteolysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 556.
- [41] Park S J, Choi Y, Na Y M, et al. Intraocular pharmacokinetics of intravitreal aflibercept (Eylea) in a rabbit model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(6): 2612-2617.
- [42] Banerjee M, Moharana S, Padhy S K. Systemic effects of intravitreal anti-VEGF therapy: A review of safety across organ systems [J]. *Ophthalmol Ther*, 2025, 14(8): 1661-1684.
- [43] Xie H, Ju H, Lu J, et al. Comparative study on the efficacy of Conbercept and Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11997.
- [44] Regula J T, Lundh von Leithner P, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(5): e10666.
- [45] Diack C, Gibiansky L, Jaminion F, et al. Ocular pharmacokinetics of faricimab following intravitreal administration in patients with retinal disease [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2024, 13(11): 14.
- [46] Bege M, Ghanem Kattoub R, Borbás A. The 20th anniversary of pegaptanib (MacugenTM), the first approved aptamer medicine: History, recent advances and future prospects of aptamers in therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(3): 394.
- [47] Cronin J M, Yu A M. Small RNA or oligonucleotide drugs and challenges in evaluating drug-drug interactions [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1720361.
- [48] Basile A S, Hutmacher M M, Kowalski K G, et al. Population pharmacokinetics of pegaptanib sodium (Macugen[®]) in patients with diabetic macular edema [J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 323-335.
- [49] Drolet D W, Nelson J, Tucker C E, et al. Pharmacokinetics and safety of an anti-vascular endothelial growth factor aptamer (NX1838) following injection into the vitreous humor of rhesus monkeys [J]. *Pharm Res*, 2000, 17(12): 1503-1510.
- [50] Auel T, Scherke L P, Hadlich S, et al. *Ex vivo* visualization of distribution of intravitreal injections in the porcine vitreous and hydrogels simulating the vitreous [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 786.
- [51] Henein C, Awwad S, Ibeanu N, et al. Hydrodynamics of intravitreal injections into liquid vitreous substitutes [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 371.
- [52] Penkova A, Moats R, Humayun M S, et al. Diffusive transport in the vitreous humor: Experimental and analytical studies [J]. *J Heat Transfer*, 2019, 141(5): 050801.
- [53] Qian H Y, Wei X H, Huang J O. Inflammatory mechanisms in diabetic retinopathy: Pathogenic roles and therapeutic perspectives [J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(8): 6262-6274.
- [54] Goldenberg D T, Giblin F J, Cheng M, et al. Posterior vitreous detachment with microplasmin alters the retinal penetration of intravitreal bevacizumab (Avastin) in rabbit eyes [J]. *Retina*, 2011, 31(2): 393-400.
- [55] Yao T T, Yang Y, Jin X L, 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 [J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(7): e795-e800.
- [56] Chen L L, Liu H, Zhang Q R, et al. Ocular pharmacokinetics of intravitreal conbercept in a rabbit model following retinal scatter laser photocoagulation [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1534048.

- [57] Liu L, Liu X D. Roles of drug transporters in blood-retinal barrier [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1141: 467-504.
- [58] Mimura T, Noma H. Oxidative stress in diabetic retinopathy: A comprehensive review of mechanisms, biomarkers, and therapeutic perspectives [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(10): 1204.
- [59] Li M, Tian M M, Wang Y L, et al. Updates on RPE cell damage in diabetic retinopathy (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(4). DOI:10.3892/mmr.2023.13072.
- [60] Antonetti D A, Barber A J, Khin S, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: Vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group [J]. *Diabetes*, 1998, 47(12): 1953-1959.
- [61] Feng Y, Venema V J, Venema R C, et al. VEGF-induced permeability increase is mediated by caveolae [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(1): 157-167.
- [62] Wisniewska-Kruk J, van der Wijk A E, van Veen H A, et al. Plasmalemma vesicle-associated protein has a key role in blood-retinal barrier loss [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(4): 1044-1054.
- [63] Lee S, Park J Y, Hong H K, et al. Intravitreal long-term sustained ranibizumab delivery using injectable microgel-embedded hydrogel [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(5): 100947.

[责任编辑 孙英杰]