

# 纳米药物在青光眼治疗中的研究进展

陈曦\*,刘美欣\*(天津市眼科医院/天津市眼科学与视觉科学重点实验室/天津市眼科研究所/天津医科大学眼科临床学院,天津 300020)

中图分类号 R944.9;R988.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1573-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.39

**摘要** 目的:了解纳米药物在青光眼治疗中的应用进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,从降眼压、保护视神经和抗纤维化等作用方面对治疗青光眼的纳米药物的研究进行归纳和总结。结果与结论:纳米药物有角膜透过率高、眼表作用时间长、长期缓释和靶向性好等优点,可有效解决青光眼药物治疗中的眼后节靶向给药和蛋白类药物长效释放等难题,并减少防腐剂造成的眼表毒性。在保护视神经方面,纳米药物可以为基因或蛋白类药物提供高效载体,实现细胞靶向的缓控释给药。对于青光眼术后的抗纤维化治疗,纳米药物可显著降低药物的毒副作用,有效减少并发症的发生。以纳米药物为载体的青光眼基因治疗相对于病毒载体有着更好的安全性和有效性,展现出良好的应用前景。

**关键词** 纳米药物;青光眼;降眼压;视神经保护;抗纤维化;基因治疗

青光眼是指眼内压间断或持续升高的一种眼病,是仅次于白内障的三大致盲性眼病之一,全球发病率为1%,45岁以上人群的发病率为2%,以亚洲和非洲为高发区<sup>[1]</sup>。青光眼的治疗存在药物生物利用度低和患者依从性差两大难题,且长期用药防腐剂会造成眼表毒性。纳米药物具有靶向性、缓控释和跨生物膜给药等特征,在青光眼的治疗中具有提高药物在眼部的生物利用度、提高患者依从性和降低眼表损伤等优势。笔者查阅近年来国内外相关文献,就纳米药物在青光眼治疗中的研究进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

## 1 青光眼的病理表现和治疗

青光眼患者的眼内压间断或持续升高,房水循环动态平衡遭受破坏,引起视神经萎缩和视野缺损,其病理表现为视网膜神经节细胞(RGCs)凋亡和轴突的慢性进行性退变<sup>[2-4]</sup>。

青光眼引起的视功能损伤是不可逆的,其治疗方法包括手术(滤过性手术和虹膜切除术)和终身性使用降眼压药。眼部给药的途径包括局部给药、眼周给药、玻璃体内注射和脉络膜上腔给药。其中,眼周给药又分为结膜下、球周、球后和眼球筋膜鞘下给药,较玻璃体内注射的给药方式降低了眼内炎症、眼压增高和视网膜损伤的风险,但生物利用度较低;脉络膜上腔给药主要用于治疗眼后节疾病<sup>[4]</sup>。青光眼的药物治疗以局部给药为主,传统的滴眼液局部给药后,患者眨眼和流泪等反射机制使药液从结膜囊溢出,且角膜上皮细胞、血-房水和血-视网膜等生理屏障的存在,使得不到10%的药物被吸收,约1%进入房水,生物利用度低于5%<sup>[5]</sup>。另外,超过30%的青光眼患者不能完全遵从医嘱,90%以上的患者存在用药错误<sup>[6]</sup>。因此,青光眼药物治疗过程中,提高

眼部给药的生物利用度和患者用药依从性是亟待解决的问题。

## 2 治疗青光眼的纳米药物

纳米药物是指应用纳米技术将原料药直接加工成纳米级别或以纳米级高分子材料承载,进而实现独特的药物传递的新型药物。纳米药物的发展分为3个阶段:(1)初始阶段通过降低药物粒径或提高分散程度,使其表观溶解度、比表面积、表面反应活性和油水分配系数等特征发生改变,进而改善药物吸收;(2)纳米药物以特定器官或部位为目标实现靶向给药,延长药物的局部滞留时间,避免对健康组织的损伤,减轻或消除毒副作用;(3)纳米药物通过使用多糖、抗体或核酸等修饰载体,实现作用于特定细胞、细胞器和蛋白的功能,在细胞分子水平进行靶向治疗<sup>[7]</sup>。治疗青光眼的纳米药物包括脂质体/类脂质体、纳米乳、纳米粒、纳米晶体和树状大分子等剂型<sup>[8]</sup>,主要发挥3种作用:(1)控制眼压、预防青光眼或缓解病程进展的降眼压作用;(2)作用于眼后节、营养视神经、延缓RGCs凋亡的保护视神经作用;(3)抑制青光眼滤过术后滤过泡瘢痕化的抗纤维化作用。

### 2.1 降眼压的纳米药物

**2.1.1 脂质体和类脂质体** 脂质体是将药物包封于双分子结构的单层或多层磷脂分子内形成的内部为水相的闭合微型囊泡,承载亲水性或脂溶性药物;其所传递的药物分子或核酸起到保护作用,增加稳定性,其外脂质层可抵御免疫识别并促进细胞膜的透过,经配基修饰后可产生特定的体内行为<sup>[9]</sup>。脂质体的制备材料有卵磷脂(PC)、二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、硬脂酰胺(SA)、胆固醇及其衍生物等。类脂质体是在制备工艺中以非离子表面活性剂代替磷脂的产物,其结构功能和体内代谢与脂质体类似。类脂质体的制备材料有单棕榈山梨坦(Span-40)、单硬脂山梨坦(Span-60)、聚氧乙烯化胆甾醇(Solulan C-24)、卡波姆、壳聚糖和胆固醇等。

在生理条件下,角膜上皮细胞分泌一层带负电荷的

\* 主管药师,博士。研究方向:眼科分子药理学。电话:022-27313336-80175。E-mail:chen\_mach@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:新型的眼部给药方式。电话:022-27313336-80162。E-mail:lmxing1964@sina.com

黏蛋白,故带正电荷的脂质体滴眼液可以延长药物作用时间,提高其生物利用度。Shafaa MW等<sup>[10]</sup>的研究以DPPC为膜材,设计出的带有正电荷的噻吗洛尔多室脂质体(MLVs)可延长眼部降压作用160 h,在提高生物利用度的同时有效减少了药物的全身毒副作用。Natarajan JV等<sup>[11]</sup>的研究通过薄膜分散法制备了载有拉坦前列素的蛋磷脂酰脂质体;经结膜下注射后,其降眼压作用可维持90 d,且平均降压达 $(4.8 \pm 1.5)$  mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ),显著高于每日局部给药的降压效果 $[(2.5 \pm 0.9) \text{ mmHg}]$ 。与脂质体类似,以Span-60和胆固醇为膜材的洒石酸溴莫尼定/噻吗洛尔也被证实可长效降眼压、无毒副作用<sup>[12]</sup>。同时,由于非离子表面活性剂可抑制细胞膜上的P糖蛋白,类脂质体可降低细胞耐药性,增加药物吸收<sup>[13]</sup>。

**2.1.2 纳米乳** 纳米乳为由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂等以适当比例自发形成的透明或半透明的热力学稳定体系。纳米乳中阴离子表面活性剂如琥珀酸二异辛酯磺酸钠(AOT)等可溶解生物膜中的脂质,增加角膜上皮细胞通透性;阳离子表面活性剂如十六烷基三甲基溴化铵(HDTMA)、(2,3-二油酰基-丙基)三甲基氯化铵(DOTAP)和SA等通过静电作用,延长药物与角膜的作用时间<sup>[13-14]</sup>。此外,纳米乳与泪膜脂质层相互作用,稳定泪膜,在结膜囊中可长时间释药<sup>[15]</sup>。

纳米乳可以分为水包油(O/W)、油包水(W/O)和双连续相型(W/O/W或O/W/O)。Gallarate M等<sup>[16]</sup>以噻吗洛尔为模型药物,通过角膜浑浊及渗透实验对比单独药物和以AOT-75为乳化剂制成的阴离子型O/W纳米乳的刺激性和角膜渗透率,结果显示噻吗洛尔制成纳米乳后角膜渗透率显著增加,且无刺激性产生。Morsi NM等<sup>[17]</sup>研发了一种新型醋甲唑胺纳米乳眼部给药剂型,通过调整处方中组分比例,确定了纳米乳中水含量为39%时释药速度最快、角膜渗透性最强;体内试验证实了该剂型比布林佐胺滴眼液作用时间更长且降眼压效果更好。

**2.1.3 纳米粒** 纳米粒为直径介于1~100 nm的球形粒子,作为独立单位有着独特的药物运输性能,其粒径小,可完全透过多种生物膜和组织屏障,具有较高的比表面积和载药量<sup>[18]</sup>。纳米粒的制备方法有沉积法、乳化-溶剂蒸发法、离子凝胶法和界面聚合法等,制备方法影响其药物负载方式<sup>[19]</sup>。纳米粒的载体材料主要包括丙烯酸树脂(ERL/ERS)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚乙二醇(PEG)、聚己内酯(PCL)和聚乳酸(PLA)等。

Bhagav P等<sup>[20]</sup>通过乳化-溶剂蒸发法,以ERL 100和ERS 100为乳化剂,筛选出洒石酸溴莫尼定纳米粒滴眼液的最优处方;与市售滴眼液相比,患者对纳米粒完全耐受,药-时曲线下面积(AUC)显著增加,药效持续时间从6 h增至72 h,且有效减少了使用频次。Musumeci T等<sup>[21]</sup>通过PLGA-PEG联合载体制备了褪黑素纳米粒;其粒径为100~400 nm,有效延长了药物在角膜前的滞留时间,持续降眼压8 h(5 mmHg)。此外, $\beta$ -受体拮抗药倍

他洛尔、碳酸酐酶抑制剂多佐胺的壳聚糖纳米粒和胆碱能受体激动药毛茛菪碱的PLGA纳米粒的相关研究,都取得了类似的结果<sup>[22]</sup>。体外研究表明,透明质酸修饰的壳聚糖纳米粒和叶酸修饰的PEG-b-PCL嵌段共聚物纳米粒可靶向作用于CD44受体,显著提高角、结膜上皮细胞和视网膜色素上皮细胞的液相内吞作用,提示纳米粒具有作为青光眼基因治疗载体的潜在可能性<sup>[23]</sup>。

**2.1.4 纳米晶体** 药物纳米晶体指药物直接或借助少量辅料形成的纳米级高结晶度的晶体结构,常用辅料包括高分子材料和表面活性剂(如泊洛沙姆和聚山梨醇酯)。纳米晶体的特点是通过增加难溶性药物的溶解度,提高其生物利用度和疗效。在抗青光眼药物中,碳酸酐酶抑制剂为脂溶性药物,难以透过角膜亲水性的基质层,故将该类药物制成相应纳米晶体剂型后,可提高局部给药效果。

Gupta S等<sup>[24]</sup>以泊洛沙姆407为稳定剂制备出佛司可林纳米晶体混悬液原位凝胶,眼压可降低31%并持续12 h,明显优于普通混悬液。Tuomela A等<sup>[25]</sup>的研究考察了羟丙甲纤维素(HPMC)、聚山梨醇酯80、泊洛沙姆F127和F68多种稳定剂后,选用了HPMC并确定了以高速湿磨法制备布林佐胺纳米晶体混悬液的处方工艺;该方法得到的布林佐胺混悬液降眼压效果显著优于市售滴眼液,且无细胞毒性。

**2.1.5 树状大分子** 树状大分子是一种由聚合材料形成的三维立体分子结构,具有大量对称辐射状官能团分支,分子内空腔可用于药物贮存,作为药物传递系统具有生物相容性好、无免疫性和靶向功能等优点,可满足抗青光眼药物眼部给药的需求<sup>[26]</sup>。常用的眼用树状大分子有聚酰胺-胺(PAMAM)、聚L-赖氨酸(PLL)、聚丙烯亚胺(PPI)和含磷树枝状大分子等<sup>[27]</sup>。

研究证实,卡替洛尔和溴莫尼定在制成树状大分子水凝胶后,溶解度、角膜渗透率均得到显著提高,持续释药达72 h;其中季铵化修饰还能替代苯扎氯铵达到自身防腐的作用,且无眼表毒性<sup>[28]</sup>。新型PAMAM/PLGA混合树状大分子水凝胶眼部给药系统可同时载2种抗青光眼药物,其中以溴莫尼定和噻吗洛尔为模型药物时,在体外可持续释药35 d,在动物实验中可持续4 d降眼压(其降压幅度均超18%),生物相容性良好,无刺激性<sup>[29]</sup>。树状大分子通过增加与角、结膜作用时间提高药物渗透率,其作用机制尚不明确,可能与小窝蛋白介导的细胞内化和网格蛋白介导的细胞内吞有关<sup>[27,30]</sup>。与纳米粒类似,树状大分子有潜力成为青光眼基因治疗给药载体<sup>[31]</sup>。

## 2.2 保护视神经的纳米药物

高眼压对青光眼患者的视神经造成损伤后,可通过多种因素引起大量RGCs的继发凋亡,主要包括慢性局部缺血、氧化应激、兴奋性神经毒性和营养缺失等。再生医学研究证实,高血压造成的视神经和RGCs损伤,可通过以下方法进行控制:①抑制凋亡通路中关键蛋白如Caspase和Semaphorin;②抑制N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)

受体;③给予神经营养因子如胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、睫状神经营养因子(CNTF)、脑源性神经营养因子(BDNF)等<sup>[32]</sup>。上述治疗的难点涉及了靶向给药和蛋白类药物长效释放等问题,通过纳米药物则可较好地解决。

Sasaki H等<sup>[33]</sup>研发出一种PLL修饰的脂质体,滴眼后可显著提高眼后节药物浓度,实现视网膜靶向给药,且对角膜、结膜无毒副作用,其最优承载药物分子量为15~30 kD,浓度为0.005%,在抑制RGCs凋亡、保护视神经上具有较高的应用价值。与此类似,载有经荧光染料标记质粒的双子表面活性剂磷脂纳米粒(GL-NPs)以两种方式眼部给药后,玻璃体注射的纳米粒主要分布于视网膜神经纤维层,局部滴眼的纳米粒主要分布于角膜缘、虹膜和结膜,提示其可以作为非侵入性神经修复和基因治疗的有效载体<sup>[34]</sup>。Checa-Casalengua P等<sup>[35]</sup>的研究将GDNF包裹进PLGA/维生素E纳米粒后,在体外可保持活性并连续释药3个月;在青光眼动物模型中进行玻璃体注射后,可显著提高RGCs存活率,且药效持续超过11周,有效缓解青光眼引起的视神经病变。

### 2.3 抗纤维化的纳米药物

青光眼滤过术是除药物以外降低患者眼内压最直接的治疗方法,但术后滤过口处成纤维细胞的增殖、瘢痕的形成和胶原的沉积使滤过泡功能减退,成为手术失败的主要原因,术后2年内失败率高达25%。因此,术中或术后使用抗纤维化药物处理十分必要的。抗纤维化药物一般分为抗代谢药、抗凝血药、免疫抑制剂和生物制剂[如转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂、Rho激酶(ROCK)抑制剂等]4类。长时间使用上述药物可能会产生持续性的低眼压、角膜浅层血管化、眼内炎甚至黄斑病变,而纳米药物给药体系可以稳定、缓慢地释放药物,有效减少并发症产生。

Nagarwal RC等<sup>[36]</sup>通过离子凝聚法制备了载有5-氟尿嘧啶的壳聚糖包被海藻酸钠-壳聚糖纳米粒(CH-SA-CH-NPs),其可持续、缓慢释药,较药物溶液直接给药可显著提高房水药物浓度,且对眼部无刺激性。Occhiutto ML等<sup>[37]</sup>的研究考察紫杉醇纳米乳在小梁切除术后抑制瘢痕生成的效果,术中分别于结膜下注射紫杉醇纳米乳(1.5 mg)和丝裂霉素C(1.2 mg),术后28 d内监测滤泡形态和眼压,28 d后通过组织学分析评价瘢痕生成和结膜、睫状体毒性。结果表明,紫杉醇纳米乳在眼压控制、抗纤维化和抗血管生成方面与丝裂霉素C功效基本相当,但其结膜、睫状体毒性显著低于丝裂霉素C,具有良好的临床应用前景。Peng R等<sup>[38]</sup>将贝伐单抗负载于PEG-PCL-PEG(PECE)水凝胶上,构建贝伐单抗PECE水凝胶缓释系统,于兔眼滤过术后前房注射。结果显示,3周后该凝胶系统完全降解吸收且无炎症、排斥反应,能明显降低兔术后的眼内压,滤过泡形态良好、功能正常,可明显减少 $\alpha$ -肌动蛋白的表达和胶原蛋白沉

积,并抑制瘢痕形成。

### 3 治疗青光眼的纳米药物的不足

目前,大部分治疗青光眼的纳米药物的研究处于动物实验阶段,仅有少数应用于临床,如Novagali制药公司的0.005%拉坦前列素阳离子纳米乳(商品名Catio-prost<sup>®</sup>)在美国完成了II期临床试验,其特点是通过辅料中阳离子表面活性剂抑菌,无防腐剂添加,眼表毒性低,与拉坦前列素滴眼液具有同等的降眼压效果,但可减少42%患者的结膜充血<sup>[39]</sup>。而且,国内外对于纳米药物的质量控制和安全性评价尚无统一标准。纳米药物的药学特性和载体材料对其毒理特性有着重要的影响:(1)纳米药物的粒径会影响其体内代谢特征;(2)高分子载体的生物相容性可能会影响细胞的分布、摄取甚至细胞膜通透性的改变,引起细胞内成分变化,造成靶器官毒性效应<sup>[40]</sup>。大部分眼部给药系统的纳米药物使用的高分子载体材料被证明是安全、有效的,如PLGA和ERL/ERS已通过美国食品与药物管理局(FDA)认证<sup>[41]</sup>。但由于眼部的特殊性和重要性,在评价相关治疗青光眼的纳米药物安全性时,应结合处方工艺和辅料质量控制,同时结合药动力学和有效性等进行全面评估<sup>[42]</sup>。

### 4 结语

综上所述,随着纳米技术的发展,越来越多的纳米药物被开发并应用于青光眼的治疗中。与传统降眼压药相比,纳米药物有着角膜透过率高、眼表作用时间长、长期缓释和靶向性好等优点,可有效解决青光眼药物治疗中的眼后节靶向给药和蛋白类药物长效释放等难题,并减少防腐剂造成的眼表毒性。在保护视神经方面,纳米药物可以为基因或蛋白类药物提供高效载体,实现细胞靶向的缓控释给药。对于青光眼术后的抗纤维化治疗,纳米药物可显著降低药物的毒副作用,有效减少并发症的发生。以纳米药物为载体的青光眼基因治疗相对于病毒载体有着更好的安全性和有效性,展现出良好的应用前景。因此,建立完整的药理、毒理和安全性评价体系,使更多的抗青光眼纳米药物应用于临床,以及以纳米药物为载体的细胞靶向定位的青光眼基因治疗,将是未来纳米药物治疗青光眼的热点研究内容。

### 参考文献

- [1] Tham YC, Li X, Wong TY, *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ophthalmol*, 2014, 121(11):2081-2090.
- [2] Diekmann H, Fischer D. Glaucoma and optic nerve repair[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 353(2):327-337.
- [3] Munemasa Y, Kitaoka Y. Molecular mechanisms of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma and future prospects for cell body and axonal protection[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, doi:10.3389/fncel.2012.00060.
- [4] Ranta VP, Mannermaa E, Lummeppuro K, *et al.* Barrier an-

- alysis of periocular drug delivery to the posterior segment [J]. *J Control Release*, 2010, 148(1):42-48.
- [ 5 ] Patel A, Cholkar K, Agrahari V, *et al.* Ocular drug delivery systems: an overview[J]. *World J Pharmacol*, 2013, 2(2):47-64.
- [ 6 ] Gupta R, Patil B, Shah BM, *et al.* Evaluating eye drop instillation technique in glaucoma patients[J]. *J Glaucoma*, 2012, 21(3):189-192.
- [ 7 ] Desai N. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics[J]. *AAPS J*, 2012, 14(2):282-295.
- [ 8 ] Reimondez-Troitiño S, Csaba N, Alonso MJ, *et al.* Nanotherapies for the treatment of ocular diseases[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 95(Pt B):279-293.
- [ 9 ] Agarwal R, Iezhita I, Agarwal P, *et al.* Liposomes in topical ophthalmic drug delivery: an update[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(4):1075-1091.
- [10] Shafaa MW, Sabra NM, Fouad RA. The extended ocular hypotensive effect of positive liposomal cholesterol bound timolol maleate in glaucomatous rabbits[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2011, 32(9):507-517.
- [11] Natarajan JV, Ang M, Darwitan A, *et al.* Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, doi:10.21147/ijn.25468.
- [12] Dubey A, Prabhu P. Development and investigation of liposomes of brimonidine tartrate and timolol maleate for the treatment of glaucoma[J]. *Int J Pharmtech Res*, 2014, 6(3):942-950.
- [13] Jiao J. Polyoxyethylated nonionic surfactants and their applications in topical ocular drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(15):1663-1673.
- [14] Hegde RR, Verma A, Ghosh A. Microemulsion: new insights into the ocular drug delivery[J]. *ISRN Pharm*, 2013, doi:10.1155/2013/826798.
- [15] Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(4):531-541.
- [16] Gallarate M, Chirio D, Bussano R, *et al.* Development of O/W nanoemulsions for ophthalmic administration of timolol[J]. *Int J Pharm*, 2013, 440(2):126-134.
- [17] Morsi NM, Mohamed MI, Refai H, *et al.* Nanoemulsion as a novel ophthalmic delivery system for acetazolamide [J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2014, 6(11):227-236.
- [18] Mahaling B, Katti DS. Understanding the influence of surface properties of nanoparticles and penetration enhancers for improving bioavailability in eye tissues in vivo[J]. *Int J Pharm*, 2016, 501(1/2):1-9.
- [19] Maruthi G, Smith AA, Manavalan R. Nanoparticles: a review[J]. *J Adv Sci Res*, 2011, 2(4):12-18.
- [20] Bhagav P, Upadhyay H, Chandran S. Brimonidine tartrate-eudragit long-acting nanoparticles: formulation, optimization, in vitro and in vivo evaluation[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(4):1087-1101.
- [21] Musumeci T, Bucolo C, Carbone C, *et al.* Polymeric nanoparticles augment the ocular hypotensive effect of melatonin in rabbits[J]. *Int J Pharm*, 2013, 440(2):135-140.
- [22] Jain K, Kumar RS, Sood S, *et al.* Betaxolol hydrochloride loaded chitosan nanoparticles for ocular delivery and their anti-glaucoma efficacy[J]. *Curr Drug Deliv*, 2013, 10(5):493-499.
- [23] De LFM, Seijo B, Alonso MJ. Novel hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for ocular gene therapy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(5):2016-2024.
- [24] Gupta S, Samanta MK, Raichur AM. Dual-drug delivery system based on in situ gel-forming nanosuspension of forskolin to enhance antiglaucoma efficacy[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11(1):322-335.
- [25] Tuomela A, Liu P, Puranen J, *et al.* Brinzolamide nanocrystal formulations for ophthalmic delivery: reduction of elevated intraocular pressure in vivo[J]. *Int J Pharm*, 2014, 467(1/2):34-41.
- [26] Rodriguez VJ, Navarro MG, Rodriguez VL. Dendrimers as a promising tool in ocular therapeutics: latest advances and perspectives[J]. *Int J Pharm*, 2016, 511(1):359-366.
- [27] Kambhampati SP, Kannan RM. Dendrimer nanoparticles for ocular drug delivery[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(2):151-165.
- [28] Spataro G, Malecaze F, Turrin CO, *et al.* Designing dendrimers for ocular drug delivery[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(1):326-334.
- [29] Yang H, Tyagi P, Kadam RS, *et al.* Hybrid dendrimer hydrogel/PLGA nanoparticle platform sustains drug delivery for one week and antiglaucoma effects for four days following one-time topical administration[J]. *ACS Nano*, 2012, 6(9):7595-7606.
- [30] Manunta M, Nichols BJ, Tan PH, *et al.* Gene delivery by dendrimers operates via different pathways in different cells, but is enhanced by the presence of caveolin[J]. *J Immunol Methods*, 2006, 314(1/2):134-146.
- [31] Chaplot SP, Rupenthal ID. Dendrimers for gene delivery-a potential approach for ocular therapy?[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(4):542-556.
- [32] Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5):979-986.
- [33] Sasaki H, Karasawa K, Hironaka K, *et al.* Retinal drug delivery using eyedrop preparations of poly-L-lysine-modified liposomes[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(3):364-369.
- [34] Alqawlaq S, Sivak JM, Huzil JT, *et al.* Preclinical development and ocular biodistribution of gemini-DNA nanoparticles after intravitreal and topical administration: towards non-invasive glaucoma gene therapy[J]. *Nanomedicine*,

# 雷莫芦单抗在肿瘤分子靶向治疗中的应用进展

曹园园\*, 张文锐, 张杰\*(吉林大学第一医院药学部, 长春 130021)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1577-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.40

**摘要** 目的:了解雷莫芦单抗在肿瘤分子靶向治疗中的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对雷莫芦单抗的作用机制、药动学特征、临床研究、不良反应等进行归纳和总结。结果与结论:雷莫芦单抗是一种全人源化免疫球蛋白1单克隆抗体,可特异性地与血管内皮生长因子受体2结合后诱导其构象和空间位阻变化,干扰其与配体结合,抑制新生血管的形成,阻断肿瘤细胞的血液供应,导致肿瘤细胞凋亡。雷莫芦单抗药动学特征符合非线性药动学特点,且消除机制存在饱和现象。目前,已开展雷莫芦单抗用于非小细胞肺癌、胃癌、胃-食管结合部腺癌、转移性结直肠癌、原发性肝癌、肾细胞癌、乳腺癌、卵巢上皮性肿瘤、转移性去势抵抗性前列腺癌、黑色素瘤、复发性胶质母细胞瘤、膀胱上皮癌、胆管癌和胰腺癌等肿瘤的临床研究。雷莫芦单抗的不良反应在可耐受范围内。

**关键词** 雷莫芦单抗;血管内皮生长因子;肺癌;胃癌;肾细胞癌;临床试验

雷莫芦单抗(Ramucirumab)是一种新型的单克隆抗体,可与血管内皮生长因子受体2(VEGFR-2)特异性结合并阻滞其活化,抑制肿瘤血管生成<sup>[1]</sup>。目前,雷莫芦单抗已被美国食品与药物监督管理局(FDA)批准用于胃癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和结直肠癌(CRCs)的二线治疗。笔者查阅近年来国内外相关文献,就雷莫芦单抗的研究进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

## 1 作用机制

雷莫芦单抗是全人源化免疫球蛋白G(IgG)1单克隆抗体<sup>[2]</sup>,是由2条重链和2条轻链组成的多肽分子<sup>[3]</sup>。雷莫芦单抗可特异性结合VEGFR-2胞外结构域,并阻断VEGFR-2及其配体间的相互作用。其中,VEGFR-2是介导和调节下游配体VEGFR-A的主要受体。雷莫芦

单抗与VEGFR-2结合亲和力强,约为与天然配体VEGFR-A结合力的8倍。雷莫芦单抗与VEGFR-2结合后诱导其构象和空间位阻变化,以干扰其与配体结合<sup>[4]</sup>,抑制新生血管生成,从而阻断肿瘤细胞的血液供应,导致肿瘤细胞凋亡。

## 2 药动学特征

雷莫芦单抗药动学特征符合非线性药动学特征,随着其剂量和给药次数的增加,其清除率减小。Spratlin JL等<sup>[2]</sup>的研究纳入37例晚期实体肿瘤患者,分别给予雷莫芦单抗2、4、6、8、10、13、16 mg/kg, ivgtt, 每周1次,给药4周后停药2周,观察药物的体内清除情况。结果发现,雷莫芦单抗的给药剂量从2 mg/kg增至8 mg/kg时,其清除率呈增加趋势;但给药剂量进一步增加时,其清

- 2014, 10(8):1637-1647.
- [35] Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, et al. Retinal ganglion cells survival in a glaucoma model by GDNF/Vit E PLGA microspheres prepared according to a novel microencapsulation procedure[J]. *J Controlled Release*, 2011, 156(1):92-100.
- [36] Nagarwal RC, Kumar R, Pandit J K. Chitosan coated sodium alginate-chitosan nanoparticles loaded with 5-FU for ocular delivery: in vitro characterization and in vivo study in rabbit eye[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(4):678-685.
- [37] Occhiutto ML, Freitas FR, Lima PP, et al. Paclitaxel associated with lipid nanoparticles as a new antiscarring agent in experimental glaucoma surgery[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(3):971-978.
- [38] Peng R, Qin G, Li X, et al. The PEG-PCL-PEG hydrogel as an implanted ophthalmic delivery system after glauco-

- ma filtration surgery: a pilot study[J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2014, 3(1):3-8.
- [39] Daull P, Buggage R, Lambert G, et al. A comparative study of a preservative-free latanoprost cationic emulsion (Catioprost) and a BAK-preserved latanoprost solution in animal models[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(5):515-523.
- [40] Nemmar A, Holme JA, Rosas I, et al. Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013(4):465-469.
- [41] Prow TW. Toxicity of nanomaterials to the eye[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2010, 2(4):317-333.
- [42] Han Z, Conley SM, Makkia R, et al. Comparative analysis of DNA nanoparticles and AAVs for ocular gene delivery[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52189.

\* 药师。研究方向:临床合理用药。电话:0431-88782347。E-mail:yuanyuan113424@126.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:临床合理用药。电话:0431-88782347。E-mail:738083389@qq.com

(收稿日期:2016-06-27 修回日期:2016-09-22)  
(编辑:陶婷婷)