

血-眼屏障及眼部疾病全身给药现状

余克富¹, 曹婉昕², 徐蓓¹, 史卫忠¹, 赵志刚^{1*}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部, 北京 100050; 2. 首都医科大学 药学院, 北京 100069

【摘要】 随着人口老龄化、生活方式的改变, 眼部疾病的发病率也在逐渐增多, 其治疗成为了研究热点, 但由于血-眼屏障的存在, 限制了药物在眼部疾病中的应用。本研究旨在对血-眼屏障的分类、血-眼屏障通透性的影响因素、眼部疾病的全身给药现状及常用药物进行综述, 以为眼部疾病治疗药物的研发及用药方案选择提供参考。

【关键词】 血-眼屏障; 通透性; 眼部疾病; 全身给药

【中图分类号】 R988.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0024-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.005

Blood-ocular barrier and status of systemic administration of drugs in ocular diseases

YU Ke-fu¹, CAO Wan-xin², XU Bei¹, SHI Wei-zhong¹, ZHAO Zhi-gang^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. School of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】 With the aging of population and changes of lifestyle, the incidence of ocular disease is gradually increasing, and the treatment of ocular disorders gains great focus. Therefore, the aim of this study is to provide an overview of the classification of the blood-ocular barrier, the influencing factors of the permeability of blood-ocular barrier and current status of systemic drug administration of ocular diseases as well as commonly used drugs, so as to provide a reference to the development of ocular drug delivery formulations and alternative medication regimens.

【Key words】 blood-ocular barrier; permeability; ocular disease; systemic administration of drugs

随着现代社会学习、工作、娱乐用眼强度大幅增加, 各种眼部疾病患病率呈上升趋势^[1], 如黄斑变性、青光眼和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等, 严重者可导致视力丧失, 且随着人口老龄化以及和糖尿病患者数的增加, 一些由眼部疾病引起的视力损害可能会继续扩大。因此眼科用药目前受到越来越多的关注。但由于血-眼屏障的存在, 眼部疾病以局部给药为主。血-眼屏障是血液与眼部的房水、晶状体和玻璃体等组织之间存在的屏障总称, 一方面对维持眼睛结构和功能具有重要的作用; 另一方面全身给药后进入全身血循环的药物在眼球内难以达到有效浓度。如何提高药物对血-眼屏障的通透性

是眼部药物研究的重要内容。本研究旨在对血-眼屏障的分类、血-眼屏障通透性的影响因素、眼部疾病的全身给药现状及常用药物进行综述, 以为眼部疾病治疗药物的研发及用药方案选择提供参考。

1 血-眼屏障的分类

血-眼屏障在维持血液和眼内液之间、眼内液和周围的眼组织之间的溶质交换以及维持眼内环境稳定与眼功能正常方面起着重要的作用。从眼部的结构上划分, 血-眼屏障可分为三部分, 即血-房水屏障、血-视网膜屏障与血-视神经屏障。

*通信作者: 赵志刚, 博士, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: 1022zzg@sina.com

1.1 血-房水屏障

血-房水眼屏障的组成主要是位于前葡萄膜的血管内皮细胞。这些细胞一方面阻止血浆白蛋白进入房水,同时也限制了亲水性药物从血浆进入前房。

1.2 血-视网膜屏障

血-视网膜屏障在眼部处于独特的位置,由两层构成,外层是在视网膜色素上皮细胞,内层位于视网膜毛细血管的紧密连接,这样就会限制水溶性分子进入视网膜。

1.3 血-视神经屏障

对于血-视神经屏障目前存在一些争议,有观点认为在血液和视神经之间存在血-视神经屏障,也有观点认为视乳头区缺乏血-视神经屏障。血-视神经屏障观点的提出是1963年研究者发现二氨基吡啶后^[2],其在视神经硬膜、脉络膜等组织中出现,但在视神经中没有出现,因此研究者认为血液与视神经之间具有屏障,即血-视神经屏障。其屏障的结构基础可能是视神经和软脑膜毛细血管内皮细胞及其紧密连接。

2 血-眼屏障通透性的影响因素

血-眼屏障是眼部重要的生物学屏障,能够调节血液和眼组织之间的物质交换,防止大分子和其他潜在的有害物质进入眼部,维持眼内微环境的稳定。尽管眼内的环境相对很稳定,但研究发现血-眼屏障还会受到很多因素的影响,可以使血-眼屏障的物质通过率发生明显的变化。特别是在病理情况下,DR及儿童的玻璃体视网膜病变、眼部炎症等疾病,原有的血-眼屏障已被破坏或血-眼屏障容易被破坏^[3],从而也会影响血-眼屏障的通透性。

2.1 血-房水屏障通透性的影响因素

血-房水屏障具有选择通透性,脂溶性物质能以高速率通过毛细血管壁进入房水;而对于大分子、中等大小的分子和水溶性物质其通过速率受限^[4]。但当局部炎症时可能破坏血-房水屏障的完整性,导致纤维蛋白、血液其他成分及部分药物对血-房水屏障的通透性会显著增加。另外,外来刺激如外伤、手术也会破坏血-房水屏障的结构,使眼内房水中纤维蛋白原、前列腺素、角膜后渗出物附着等大分子物质也

进入眼房水内。

2.2 血-视网膜屏障通透性的影响因素

血-视网膜屏障一方面会限制水溶性物质进入视网膜,更重要的是血-视网膜屏障上表达了多种外排转运体,这些转运体会限制一些药物进入眼部,如P-糖蛋白,环孢素(cyclosporin)是P-糖蛋白的底物,研究发现,在血浆中检测到显著水平的环孢素,但在眼部却未检测到^[5]。这说明血-视网膜上的P-糖蛋白阻止了药物进入视网膜。

芳香开窍药能使一些药物的血-视网膜屏障的通透性增加,如冰片不仅本身能透过血-视网膜屏障,还可增加药物经不同途径给药后的入眼量。宋西鹏等^[6]研究发现冰片能够提高盐酸青藤碱对角膜的通透性。

3 眼部疾病的全身给药现状及常用药物

由于血-眼屏障的存在,大多数药物在全身给药后并不能在眼部形成有效的药物浓度从而影响疗效。因此一些眼部疾病(如角膜炎、结膜炎、虹膜炎、青光眼等)以局部给药为主,通过局部给药,使药物在眼部能达到有效的药物浓度,又能减少全身给药带来的不良反应。下面将对眼部疾病的全身给药现状及常用药物进行阐述。

3.1 眼压升高

眼压高的原因很多,临床上常见的为青光眼和术后眼压升高。对于眼压升高的治疗,一般以全身加局部治疗为主,全身给药主要分为碳酸酐酶抑制剂和甘露醇两类药物。口服碳酸酐酶抑制剂的代表药物是乙酰唑胺,降眼压作用起效快且效果显著,常用于急性高眼压或顽固性高眼压的治疗,但因其可产生严重的全身不良反应(酸中毒),不可长期使用。甘露醇对于降低眼压有着很好的临床疗效。目前常用于急性高眼压、顽固性高眼压的治疗或手术前的准备,但也不可作为长期使用的降眼压药。

3.2 年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是由视网膜色素上皮细胞和视网膜退行性病变引起的不可逆性视力下降或丧失的一种眼部疾病,由于血-眼屏障的存在,其常规治疗以局

部玻璃体注射为主,但仅部分患者获益,且药物价格昂贵,患者顺应性差,因此随着研究的深入,一些新型口服药物如趋化因子(C-C基元)受体3[chemokine (C-C motif) receptor 3, CCR3]抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂等目前用于AMD的治疗,这些新型的药物通过口服给药的方式不仅增加患者顺应性,还能降低患者负担。

3.2.1 趋化因子(C-C基元)受体3抑制剂 AKST4290是CCR3抑制剂,可以阻断嗜酸性粒细胞趋化蛋白的作用。一项临床试验结果显示,30例湿性AMD患者口服AKST4290治疗6周后,大部分患者的视力得到了明显改善^[7]。另一项试验的研究对象为玻璃体注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗无效的湿性AMD患者,结果发现,AKST4290治疗后72%的患者视力处于稳定水平^[4]。

3.2.2 受体酪氨酸激酶抑制剂 受体酪氨酸激酶是一类酶联受体,可与多种生长因子如VEGF、血小板转化生长因子结合介导信号转导。近年来有研究发现,索拉非尼(sorafenib)可以治疗AMD,当患者给予雷珠单抗(lucentis)联合索拉非尼治疗1个月后,视网膜中央腔液体囊肿残留、视网膜内积液消失,当停止使用索拉非尼后,患者视力下降,且内积液复发,当再次给予索拉非尼单药治疗后患者视力得到提高,且视网膜内积液明显减少^[7]。说明索拉非尼治疗AMD有一定的优势。

3.2.3 中药 中药治疗AMD也有一定的效果,《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组^[8]对AMD患者进行了研究,观察组给予中药进行治疗,对照组则给予常规治疗,结果发现观察组的治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。王大虎等^[9]以芎芩散治疗湿性AMD患者1个月后,检查发现脉络膜新生血管伴神经上皮层水肿、出血减少、黄斑区功能改善,促进了湿性AMD的好转。

3.3 糖尿病视网膜病变

DR是由糖尿病引起的微血管并发症。临床上治疗以手术和药物治疗为主。在药物治疗方面,主要有羟苯磺酸钙(calcium dobesilate)、二甲双胍(metformin)、非诺贝特(fenofibrate)、卡托普利(captopril)等药物。

3.3.1 羟苯磺酸钙 治疗DR最常见的药物是羟苯

磺酸钙,通过其减轻毛细血管通透性和视网膜白蛋白渗出,在一定程度上延缓视网膜病变的进程^[10]。

3.3.2 二甲双胍 二甲双胍是常见的治疗Ⅱ型糖尿病的降糖药。刘会华等^[11]对早期DR患者二甲双胍的治疗效果进行了研究,对照组给予阿卡波糖,观察组在阿卡波糖基础上加用二甲双胍,结果发现观察组改善视力及眼底改变的总有效率高于对照组($P<0.05$)。然而,蒋晶晶等^[5]研究发现,二甲双胍治疗组与非二甲双胍治疗组在DR的发病风险方面差异无统计学意义($P>0.05$)。周建军^[12]研究发现,在对伴视网膜病变的糖尿病性白内障患者用羟苯磺酸钙联合阿卡波糖、二甲双胍治疗时,显著抑制了炎症因子水平。

3.3.3 非诺贝特 非诺贝特主要用来降低有心血管疾病风险的患者胆固醇水平,常用于降脂治疗。研究发现,非诺贝特组4年DR进展率低于安慰剂组($P=0.006$)^[13]。meta分析结果也表明,非诺贝特能有效延缓DR的进展($P=0.0007$)^[14]。

3.3.4 卡托普利 卡托普利是一种血管紧张素转化酶抑制剂,常用于治疗高血压和某些类型的充血性心力衰竭。高翔^[15]研究发现,卡托普利可以减轻DR的氧化损伤,可以降低一氧化氮的浓度从而抑制过氧化亚硝酸盐的生成、调控脂代谢紊乱,从而发挥保护作用。

3.3.5 天然抗氧化剂 白藜芦醇(resveratrol)是一种天然的抗氧化剂。Soufi等^[16]发现,白藜芦醇可能通过氧化应激-核因子 κ B-细胞凋亡途径改善DR。同时白藜芦醇也可以通过影响肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路和缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)信号通路发挥治疗作用^[17]。在DR大鼠中的研究表明,白藜芦醇可以抑制HIF-1 α /VEGF通路,从而减轻氧化应激反应及炎症反应,进而起到保护DR的作用^[18]。

综上所述,血-眼屏障的存在,使得药物在眼部疾病的应用中受到一定限制,随着对眼部疾病的重视,运用现代医学方式对血-眼屏障的结构和对药物的通透性进行深入研究,相信未来会找到治疗眼部疾病的有效药物,使患者有更多的药物治疗选择。

【参考文献】

[1] Xu T, Wang B, Liu H, et al. Prevalence and causes of vision

- loss in China from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12):e682-e691.
- [2] 赵军平,张卯年. 血-视神经屏障特性研究进展[J]. 国际眼科杂志,2007,7(2):472-474.
- [3] Yang X, Yu XW, Zhang DD, et al. Blood-retinal barrier as a converging pivot in understanding the initiation and development of retinal diseases[J]. Chin Med J(Engl), 2020, 133(21): 2586-2594.
- [4] Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, et al. Emerging therapies in neovascular age-related macular degeneration in 2020[J]. Asia Pac J ophthalmol (Phila), 2020, 9(3):250-259.
- [5] 蒋晶晶,王志军,孙川,等. 二甲双胍治疗与2型糖尿病患者糖尿病性视网膜病变的相关性研究[J]. 眼科学报,2022,37(4): 298-306.
- [6] 宋西鹏,郭俊国,毕宏生,等. 芳香开窍中药与血-视网膜屏障通透性相关研究进展[J]. 山东中医杂志,2019,38(6):603-606.
- [7] 穆兵,栾立标. 口服药物治疗年龄相关性黄斑变性的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2022,41(4):200-205.
- [8] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组,中日友好医院,北京协和医院. 中成药治疗年龄相关性黄斑变性(湿性)临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(2): 151-156.
- [9] 王大虎,苏晶,刘新泉,等. 刘新泉运用芎芩散辨治湿性黄斑变性经验[J]. 上海中医药杂志,2019,53(4):28-32.
- [10] 冉德聪,张忠勇,王晓蕴,等. 中医防治糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 河北中医药学报,2022,37(1):57-60,64.
- [11] 刘会华,陈敏,杨瑾. 二甲双胍治疗早期糖尿病性视网膜病变临床研究[J]. 中国药业,2021,30(13):93-95.
- [12] 周建军. 羟苯磺酸钙联合阿卡波糖、二甲双胍治疗伴视网膜病变糖尿病性白内障的临床效果分析[J/OL]. 心血管外科杂志(电子版),2018,7(4):667.
- [13] ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2010, 363(3): 233-244.
- [14] 陈丽华,熊梦婷,郑涛,等. 基于Meta分析研究非诺贝特治疗糖尿病视网膜病变的有效性及安全性[J]. 巴楚医学,2020,3(3): 84-89.
- [15] 高翔. 卡托普利通过抑制氧化损伤和血脂异常治疗糖尿病视网膜病变[D]. 合肥:安徽医科大学,2021.
- [16] Soufi FG, Mohammad-Nejad D, Ahmadi H. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-Nuclear factor κ B-apoptosis pathway[J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(6): 1505-1514.
- [17] 焦军杰,常昆,姚文艳,等. 基于网络药理学和实验验证探究白藜芦醇治疗糖尿病视网膜病变的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2022,37(5):942-951.
- [18] 刘珣,公婷,钟文,等. 白藜芦醇对糖尿病视网膜病变大鼠的作用[J]. 潍坊医学院学报,2021,43(5):346-348.

收稿日期:2022-06-16 本文编辑:任洁