

神经生长因子眼科给药途径及药代动力学的研究进展

曾爱能, 黄丽娜, 王凡寅

作者单位: (518040) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳市眼科医院

作者简介: 曾爱能, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障及青光眼。

通讯作者: 黄丽娜, 女, 博士后, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障及青光眼。loong77@126.com

收稿日期: 2014-01-09 修回日期: 2014-03-11

Research progress on ophthalmological administration routes and pharmacokinetics of nerve growth factor

Ai-Neng Zeng, Li-Na Huang, Fan-Yin Wang

Jinan University Affiliated Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li - Na Huang. Jinan University Affiliated Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. loong77@126.com

Received: 2014-01-09 Accepted: 2014-03-11

Abstract

• Nerve growth factor (NGF) is one of the most important active protein acting on the nervous system, it is applied widely in ophthalmology, the administration route includes systemic drug administration and local drug administration. Compared to systemic drug administration, local drug administration is targeted, it is more effective to achieve the necessary concentration in eyes and it reduces the risk of side effects. Local drug administration has been a common treatment method in eye diseases. With the development of administration route, corresponding pharmacokinetic researches have received the concern. This review provides a reference for the study on ophthalmological administration routes and pharmacokinetics of nerve growth factor.

• **KEYWORDS:** nerve growth factor; administration route; pharmacokinetics

Citation: Zeng AN, Huang LN, Wang FY. Research progress on ophthalmological administration routes and pharmacokinetics of nerve growth factor. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(4):637-640

摘要

神经生长因子是作用于神经系统最重要的生物活性蛋白之一, 在眼科临床中应用广泛, 给药途径包括全身给药及局部给药。局部给药具有目标性, 相对全身给药能更有效的达到必要的眼部浓度且减少了发生副作用的风险, 已成为眼科疾病的常见治疗方法。随着给药途径的不断发展,

相应的药代动力学研究也受到关注。本综述研究为神经生长因子在眼科局部给药和药代动力学研究提供参考。

关键词: 神经生长因子; 给药途径; 药代动力学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.16

引用: 曾爱能, 黄丽娜, 王凡寅. 神经生长因子眼科给药途径及药代动力学的研究进展. *国际眼科杂志* 2014;14(4):637-640

0 引言

神经生长因子(NGF)是第一个被发现也是最具代表性的调控神经元存活的神经营养因子家族成员, 它由包括视觉系统细胞在内的多种细胞产生^[1-3]。NGF具有神经营养和促进轴突生长的双重效应, 已较多运用于眼科疾病的治疗及相关研究, 如青光眼、视网膜色素变性、角膜炎^[4]、前部缺血性视神经病变^[5]、糖尿病视网膜病变^[6]、视神经挫伤^[7]等。由于全身给药的非目标性及眼部目标组织药物浓度的有限性, 必要的眼部浓度维持需要全身给予大剂量药物, 由此增加了发生全身副作用的风险, 影响了神经生长因子的应用^[8]。眼局部用药具有明确的靶组织性, 已成为眼科疾病的常见治疗方法^[9], 特别是眼局部注射方法如玻璃体腔注射能有效提高眼内药物的有效浓度, 能得到较好的治疗效果。现就神经生长因子在眼科中的给药途径及药代动力学研究进展进行综述, 为神经生长因子在眼科局部给药和药代动力学研究提供参考。

1 NGF 眼科给药途径

1.1 全身给药途径 全身给药途径已经用于治疗一些玻璃体视网膜病^[10-12]。但研究表明在治疗眼后段疾病中, 为了通过血眼屏障需要大剂量的全身给药, 这增加了全身副作用的发生^[13]。NGF的全身给药途径主要包括肌肉注射及静脉注射, 其中肌肉注射已广泛用于眼科中的视神经病变及视网膜病变。如马健利等^[14]研究连续3wk每天肌肉注射NGF 30 μ g治疗糖尿病性视神经病变, 结果发现肌肉注射鼠神经生长因子组的总有效率为93%~94%高于常规治疗组的71%~73%。谢溱等^[15]报道大鼠NGF静脉注射32 μ g/kg后分布半衰期为0.330h, 消除半衰期为1.5h。大鼠NGF肌肉注射32 μ g/kg后血浆NGF浓度达峰时间为3.71h, 消除半衰期为4.30h, 24h吸收百分率为69.1%。Tria等^[16]报道大鼠NGF静脉注射35 μ g/kg的神经生长因子后测得分布半衰期为5~6min, 消除半衰期为2~3h。

1.2 局部给药途径

1.2.1 眼表局部点滴 眼表局部点滴是眼科中最常用的给药途径。它主要是透过角膜进入眼内组织, 由于眼前段的一些屏障作用, 如角膜上皮形成的阻碍液体交换的强大屏障作用, 一滴眼药水中, 能够到达眼前段组织的量要少于5%, 而到达眼后段者则更少甚至没有^[17-20], 所以主要用于眼前段疾病的治疗; 在眼后段疾病仍能得到一些效

果,主要是采用了较高的药物浓度。NGF滴眼液已用于治疗角膜炎及青光眼^[21]的研究,Colafrancesco等^[22]报道用NGF滴眼液在治疗青光眼及糖尿病模型中可减少视网膜神经节细胞的凋亡。

1.2.2 结膜下注射及筋膜囊下注射 结膜下注射及筋膜囊下注射的药物进入玻璃体内的主要途径是经巩膜扩散进入眼内。正常情况下,由于血-眼屏障及玻璃体膜的屏障作用,使药物难以进入玻璃体并达到有效浓度。所以结膜下注射给药主要用于治疗眼前段疾病。Thomas等^[23]研究了曲安奈德筋膜囊下注射后玻璃体的药物浓度,结果显示筋膜囊下注射后玻璃体内可达到有效的药物浓度,认为是一种可行的给药方式。Lambiase等^[24]曾研究了NGF结膜下注射后眼内组织的药物浓度,发现眼内组织均有不同程度的升高,但眼后段组织浓度较低。

1.2.3 球周注射及球后注射 球周注射及球后注射的药物主要是透过巩膜进入眼内,与结膜下注射都为透巩膜给药方式。陈乔等^[25]研究了球周注射80mg曲安奈德后的眼内药物浓度,发现房水中药物浓度于第2wk达到峰值,以后逐渐下降,约在第8wk消失。玻璃体腔药物浓度随时间逐渐下降并有显著线性相关,药物可持续近11wk。NGF的球后注射也已进行了相关的研究,如夏清艳等^[26]研究球后注射18 μ g NGF治疗视神经萎缩,结果发现球后注射组有效率为96.55%,高于肌肉注射组的74.07%。

1.2.4 玻璃体注射 从1940年代开始应用于眼科,现已成为眼科中的常用的给药方式。玻璃体注射将药物直接释放到玻璃体腔内,经过不断扩散到达其他眼内组织;视网膜与玻璃体紧密相接,药物可直接通过玻璃体到达视网膜,使视网膜很快达到较高的药物浓度;而血视网膜屏障可阻止大分子及水溶性药物弥散出眼外,使药物在眼内的停留时间延长。因此药物玻璃体注射后能在眼后段如视网膜较快的达到并较长时间的维持有效药物浓度。如玻璃体注射抗VEGF药(贝伐单抗、雷珠单抗)等。很多眼科药物特别是治疗眼后段疾病的药物在进行玻璃体注射给药的相关研究^[27-33]。在玻璃体内注射NGF治疗眼底疾病及青光眼的研究已进行了较多的研究,如Sivilia等^[34]报道玻璃体注射NGF可减少颈动脉阻塞引起的缺血性视网膜神经节细胞的凋亡,有效持久的保护视网膜及视神经。

2 NGF的药代动力学

2.1 同位素标记示踪法 同位素标记示踪法具有灵敏度高、操作简便、快捷等优点,在研究药物体内分布中常常被采用。NGF属于多肽蛋白质类药物,¹²⁵I标记示踪法是研究多肽蛋白质类药物药代动力学重要的方法,在NGF体内分布的研究中常常被采用。¹²⁵I-NGF的标记方法主要采用氯胺-T法,其具有效率高、重复性好、试剂便宜易得,是目前使用最多的碘标记方法。在国内外均可见相关报道^[35,36]。另一主要标记方法是Iodogen法,其具有标记率高、反应体积小(3mL水平)、可用低浓度的¹²⁵I原料、对多肽激素和蛋白质的免疫活性损失小、稳定等优点。如姜国华等^[37]用Iodogen法标记NGF研究小鼠体内药物的吸收、分布及排泄。但不论使用何种制备方法,要获得合格的标记化合物,都必须将反应物经过仔细的分离、纯化。另外,一些标记化合物,经过一定时间的存放后,往往会出现不纯物,而需再纯化。纯化常用的测定方法有电泳法、高效液相色谱法(HPLC)、柱色谱法和三氯醋酸(TCA)法等。

放射性标记法的缺点是具有放射性污染。

2.2 免疫分析法 生物药物的免疫原性为免疫分析法提供了依据。相对于生物分析法,免疫分析法具有更高的特异性及客观性,且操作更简便。酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)法是最常用的免疫分析方法,它采用抗原与抗体的特异反应将待测物与酶连接,然后通过酶与底物产生颜色反应进行定量测定。具有高灵敏度、重复性较好、自动化、非放射性、高效性和适合批量测定等优点。随着ELISA法技术日渐成熟,应用的范围也越来越广泛^[38,39]。在NGF的药代动力学中也被采用^[40]。但临床待检标本常受溶血、类风湿因子、高浓度非特异性免疫球蛋白、药物、血液抗凝剂及细菌污染等多种因素的影响,且ELISA法也比较昂贵的缺点,使它的应用受到一定限制。

2.3 色谱法 色谱法(chromatography)具有高度的特异性、能精确的定量以及能够同时测定多种受试分析物,在药物的药代动力学研究中显示出至关重要的作用。高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)是最常用的色谱法,它在经典液相色谱法的基础上,引入了气相色谱的理论和试验方法,采用了高效固定相、高压输送流动相和在线检测技术。根据不同化学物质的性质不同,把这些物质用色谱柱的方式分离再进行定性定量分析。具有特异性高、灵敏度高、定量精确、分离效率高、分离速度快等优点。在我国新药审批实验指导中明确规定:新药在进行临床前药代动力学实验时分析方法应首选高效液相色谱法。高效液相色谱法已大量用于各种药物药代动力学的研究^[41-44]。高效液相色谱分析对样品的预处理要求较高,对操作中注入HPLC系统的溶剂量也有一定限制,色谱柱固相和流动相(溶剂)费用较高,要用各种填料柱,容量小,分析生物大分子有一定困难。相对于单纯同位素分析,检测灵敏度有所降低,重现性稍差;相对于免疫分析法,回收率和灵敏度也有所降低。

2.4 电泳 电泳技术(electrophoretic techniques)在药代动力学研究中常和其它方法如放射性同位素示踪法联合应用于生物技术药物的分离、鉴定和定量分析。广泛应用的方法是聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE),PAGE根据不同蛋白质分子所带电荷的差异及分子大小的不同所产生的不同迁移率将蛋白质分离成若干条区带,SDS是一种阴离子表面活性剂能打断蛋白质的氢键和疏水键,并按一定的比例和蛋白质分子结合成复合物,使蛋白质带负电荷的量远远超过其本身原有的电荷,掩盖了各种蛋白分子间天然的电荷差异。因此,SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳(简称SDS-PAGE)可设法将电泳时蛋白质电荷差异这一因素除去或减小到可以忽略不计的程度,常用来鉴定蛋白质分离样品的纯化程度。具有较高的分辨率和灵敏度,且设备简单、成本低廉、操作简单等优点,可用来分离定量分析原型药物及其代谢物,提高了可靠性,但它有不能检测到小分子水溶性降解代谢物的缺点。姜国华等^[45]采用同位素示踪结合三氯醋酸(TCA)沉淀法或SDS-PAGE电泳法测定小鼠血浆NGF的浓度。结果显示静脉注射¹²⁵I-NGF 25 μ g/kg,电泳法测得消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为2.223h,酸沉法为2.264h。肌肉注射¹²⁵I-NGF 75, 25, 10 μ g/kg,电泳法测得消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别为2.140, 2.331, 3.173h,酸沉法测得消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别

为 2.480, 2.552, 2.642h, 达峰时间 t_{max} 为 0.583h。

3 NGF 的全身药代动力学研究

姜国华等^[37]应用放射性同位素示踪法与电泳分离法相结合的方法研究¹²⁵I-NGF 在小鼠体内的吸收、分布和排泄。发现静脉注射和肌肉注射¹²⁵I-NGF 在小鼠体内的代谢规律均符合二房室开放模型。肌肉注射 10, 20, 40 μ g/kg 3 个剂量达峰时间分别为 0.71, 1.66, 3.78h, 峰浓度分别为 1.74ng/mL, 2.82ng/mL, 4.23ng/mL, 消除相半衰期分别为 4.83, 4.49, 4.43h。肌肉注射 10 μ g/kg ¹²⁵I-NGF 生物利用度为 52.7%。静脉注射¹²⁵I-NGF 10 μ g/kg, 分布相半衰期为 0.13h, 消除相半衰期为 3.68h。¹²⁵I-NGF 分布广泛, 在肾、胃、肠中浓度最高, 脑和脊髓最少。肌肉注射¹²⁵I-NGF 在小鼠体内的排泄以尿排泄为主, 48h 尿排出量占给药量的 65.5%, 而粪排出仅为 7.9%。大鼠静脉注射胆汁有一定的排泄, 给药后 24h 胆汁排泄 7.66%。黄才国等^[46]报道小鼠肌肉注射¹²⁵I-NGF 25 μ g/kg 的分布半衰期为 5min, 消除半衰期 3.1h, 最高吸收峰时间为 25min。甲状腺、血浆、颌下腺、颈上神经节、肾上腺素和肾脏中药物浓度较高。肌肉注射¹²⁵I-NGF 在小鼠体内排泄很快, 大部分在 24h 内排出, 如 24h 排泄累积量达 94.1%, 而其中 8h 排泄累积量就达 80.7%, 72h 内小鼠尿液中的排泄总量约 74%, 其中尿内累积排泄量约占 90%, 而粪便中只占 10%。

4 NGF 的眼内药代动力学研究

刘丹宁等^[47]用同位素示踪法(氯胺 T 法标记鼠神经生长因子)研究了 NGF 玻璃体注射及球周注射两种方法的眼内药物分布, 结果发现玻璃体注射¹²⁵I-NGF 30 μ g 后在眼内容物及眼球内壁各组织弥散较快, 玻璃体内含量呈梯度下降, 其它眼内组织含量呈正态曲线变化; 房水、虹膜睫状体、视网膜、脉络膜达峰时间均为给药后 3h, 巩膜、角膜分别为 6, 8h, 除玻璃体直接注射导致高药物含量外, 视网膜药物含量最高, 峰值含量(% ID/g)为 118.32 \pm 18.74; 球周注射 NGF 后在眼内各组织药物含量呈正态曲线变化, 药物达眼内峰值时间较慢, 除房水在给药后 3h 达峰值, 其他组织均在 6h 达峰值。视网膜峰值含量(% ID/g)为 13.56 \pm 2.70。陈慷等^[48]用间接酶联免疫吸附试验(ELISA)研究了大鼠眼玻璃体内注射神经生长因子后的药代动力学特性, 发现在玻璃体内注射 NGF 20 μ g 后, 在玻璃体内的消除半衰期($t_{1/2}$)为 0.93h(55.8min), AUG 为 511.49 μ g/(L·h)。

5 小结

神经生长因子促进神经元生长、分化、存活, 调节视网膜及视神经的发育分化, 对视网膜细胞及视神经具有保护作用, 因此在眼科中应用越来越广泛。NGF 有多种给药途径, 选择适当的给药途径, 既可以提高药物的靶向性、延长药物作用时间、提高生物利用度, 从而增强药物疗效, 又可以减少副作用的发生。因全身给药途径难达到并维持眼内有效治疗浓度, 而眼局部用药具有明确的靶组织性, 所以近年来 NGF 的眼局部给药已成为热门研究, 玻璃体注射因克服了血眼屏障作用, 被认为提供了将药物转运至靶组织最直接方法并可达到较高的药物浓度, 是最有效的给药途径。为了更加有效的提高并维持眼内的药物浓度, 眼局部给药特别是玻璃体注射可联合药物缓释装置及载体, 如近些年研究的脂质体、微球体、纤维蛋白胶、高渗透性膜、纳米粒等, 而随着这些给药途径的不断发展, 相对应的药代动力学也受到关注。NGF 的药代动力学研究中通

常采用的方法为¹²⁵I 标记示踪法、ELISA 法、高效液相色谱法等。三种方法各有优缺点, 使用程度也各不相同,¹²⁵I 标记示踪法因放射性污染逐渐被淘汰, ELISA 法技术日渐成熟使之应用范围也越来越广泛, 而高效液相色谱法分离效率高且对药物的分离鉴定时不影响受试物的分子结构和生物活性, 可作为研究 NGF 药代动力学的首选方法。

参考文献

- 1 Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987;237(4819):1154-1162
- 2 Aloe L, Calzà L. NGF and related molecules in health and disease. *Progr Brain Res* 2004;146(32):515-522
- 3 Carmignoto G, Maffei L, Candeo P, et al. Effect of NGF on the survival of rat retinal ganglion cells following optic nerve section. *J Neurosci* 1989;9(4):1263-1272
- 4 Lambiasi A, Mantelli F, Sacchetti M, et al. Clinical applications of NGF in ocular diseases. *Arch Ital Biol* 2011;149(2):283-292
- 5 周丽霞, 白嵘. 神经生长因子与缺血性视神经病变. *航空航天医药* 2010;21(6):999-1000
- 6 黄辰晔, 杨柳. 神经生长因子治疗糖尿病视网膜病变初探. *国际眼科杂志* 2012;12(9):1654-1658
- 7 王玉国, 张丹丹. 鼠神经生长因子治疗视神经挫伤的研究. *航空航天医药* 2010;21(4):435-436
- 8 Lee SB, Geroski DH, Prausnitz MR, et al. Drug delivery through the sclera: effects of thickness, hydration, and sustained release systems. *Exp Eye Res* 2004;78(3):599-607
- 9 Kearns VR, Williams RL. Drug delivery systems for the eye. *Expert Rev Med Devices* 2009;6(3):277-290
- 10 Urtti A, Rouhiainen H, Kaila T, et al. Controlled ocular timolol delivery: systemic absorption and intraocular pressure effects in humans. *Pharm Res* 1994;11(9):1278-1282
- 11 Charles JB, Ganthier R Jr, Wilson MR, et al. Use of bioerodible polymers impregnated with mitomycin in glaucoma filtration surgery in rabbits. *Ophthalmology* 1991;98(4):503-508
- 12 Chang SC, Chien DS, Bundgaard H, et al. Relative effectiveness of prodrug and viscous solution approaches in maximizing the ratio of ocular to systemic absorption of topically applied timolol. *Exp Eye Res* 1988;46(1):59-69
- 13 Choonara YE, Pillay V, Danckwerts MP, et al. A review of implantable intravitreal drug delivery technologies for the treatment of posterior segment eye diseases. *J Pharm Sci* 2010;99(5):2219-2239
- 14 马健利, 孙先勇, 张杰, 等. 鼠神经生长因子对糖尿病性视神经病变的疗效分析. *国际眼科杂志* 2012;12(10):1958-1960
- 15 谢溱, 沈心亮, 辛芳. ELISA 法对神经生长因子在大鼠体内药代动力学的研究. *中国药理学通报* 1999;15(3):268-270
- 16 Tria MA, Fusco M, Vantini G, et al. Pharmacokinetics of nerve growth factor (NGF) following different routes of administration to adult rats. *Exp Neurol* 1994;127(2):178-183
- 17 Laties AM, Rapoport S. The blood-ocular barriers under osmotic stress. Studies on the freeze-dried eye. *Arch Ophthalmol* 1976;94(7):1086-1091
- 18 Rapoport SI. Osmotic opening of the blood-brain barrier: principles, mechanism, and therapeutic applications. *Cell Mol Neurobiol* 2000;20(2):217-230
- 19 Foulds WS, Moseley H, Eadie A, et al. Vitreal, retinal, and pigment epithelial contribution to the posterior blood-ocular barrier. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1980;100(3):341-342
- 20 Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol* 1979;23(5):279-296
- 21 Lambiasi A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(32):13469-13474

22 Colafrancesco V, Coassin M, Rossi S, *et al.* Effect of eye NGF administration on two animal models of retinal ganglion cells degeneration. *Ann Ist Super Sanita* 2011;47(3):284-289

23 Thomas ER, Wang J, Ege E, *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):860-861

24 Lambiase A, Tirassa P, Micera A, *et al.* Pharmacokinetics of conjunctivally applied nerve growth factor in the retina and optic nerve of adult rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3800-3806

25 陈乔,杨红,陈建斌.球周注射大剂量曲安奈德后眼内药物浓度与安全性实验. *医药导报* 2007;26(7):713-716

26 夏清艳,潘晓波.球后注射鼠神经生长因子治疗视神经萎缩的临床疗效观察. *医学信息* 2011;7:3255-3256

27 Claro C, Ruiz R, Cordero E, *et al.* Determination and pharmacokinetic profile of liposomal foscarnet in rabbit ocular tissues after intravitreal administration. *Exp Eye Res* 2009;88(3):528-534

28 Douglas LC, Yi NY, Davis JL, *et al.* Ocular toxicity and distribution of subconjunctival and intravitreal rapamycin in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2008;31(6):511-516

29 Hu T, Le Q, Wu Z, *et al.* Determination of doxorubicin in rabbit ocular tissues and pharmacokinetics after intravitreal injection of a single dose of doxorubicin-loaded poly-beta-hydroxybutyrate microspheres. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43(1):263-269

30 Gupta SK, Velpandian T, Dhingra N, *et al.* Intravitreal pharmacokinetics of plain and liposome-entrapped fluconazole in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000;16(6):511-518

31 Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, *et al.* Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110(4):681-686

32 Ahn J, Kim H, Woo SJ, *et al.* Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29(7):612-618

33 Damico FM, Scolari MR, Ioshimoto GL, *et al.* Vitreous pharmacokinetics and electroretinographic findings after intravitreal injection of acyclovir in rabbits. *Clinics* 2012;67(8):931-937

34 Sivilia S, Giuliani A, Fernández M, *et al.* Intravitreal NGF

administration counteracts retina degeneration after permanent carotid artery occlusion in rat. *BMC Neurosci* 2009;10(52):1-14

35 Xie Y, Ye LY, Zhang XB, *et al.* Transport of nerve growth factor encapsulated into liposomes across the blood-brain barrier; *in vitro* and *in vivo* studies. *J Control Release* 2005;105(1-2):106-119

36 Angeletti RH, Aneletti PU, Levi-Montalcini R. Selective accumulation of (125 I) labelled nerve growth factor in sympathetic ganglia. *Brain Res* 1972;46(13):421-425

37 姜国华,刘忠敏.同位素示踪法研究¹²⁵I在小鼠体内的吸收、分布及排泄. *研究报告* 2012;18(1):10-13

38 Krohne TU, Liu Z, Holz FG, *et al.* Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012;154(4):682-686

39 Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, *et al.* Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4807-4813

40 Luk YO, Chen WY, Wong WJ, *et al.* Treatment of focal cerebral ischemia with liposomal nerve growth factor. *Drug Deliv* 2004;11(5):319-324

41 刘丹岩,马景学,安建斌,等.苦参碱聚乳酸微球玻璃体腔内注射的代动力学研究. *眼科研究* 2009;27(10):833-837

42 Zhang LH, Li Y, Zhang C, *et al.* Pharmacokinetics and tolerance study of intravitreal injection of dexamethasone-loaded nanoparticles in rabbits. *Int J Nanomedicine* 2009;4(1):175-183

43 Inoue M, Takeda K, Morita K, *et al.* Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6):1046-1048

44 解云,刘子修,周玲,等.曲安奈德离子导入在兔眼房水中的代动力学研究初探. *中国药物与临床* 2011;11(2):137-139

45 姜国辉,唐刚华,张云,等.神经生长因子的代动力学研究. *中国药理学杂志* 2000;35(3):181-184

46 黄才国,魏善建,姜华,等.神经生长因子在小鼠体内的动力学、组织分布和排泄实验. *第二军医大学学报* 2001;22(1):65-67

47 刘丹宁,阴正勤.两种不同注射方法眼局部注射鼠神经生长因子后兔眼内药物分布. *中华眼底病杂志* 2009;25(6):470-473

48 陈慷,郭希让,鲍玉洲,等.大鼠眼玻璃体内注射神经生长因子的代动力学研究. *眼科研究* 2003;21(3):267-268