

[14] Product literature, Gattefosse Corp. 372 Kinderkamack Road, Westwood, NJ 07675 [S]. 15 - 18.

[15] Shah N H, Carvajal M T, Patel C I, et al. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs[J]. *Int J Pharm*, 1994, 106(1):15 - 23.

[16] Wu S H W, Hopkins W K. Characteristics of D- α -tocopheryl PEG 1000 succinate for applications as an absorption enhancer in drug delivery systems[J]. *Pharm Tech*, 1999, 23(3):44 - 58.

[17] Tenjarla S. Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1999, 16(5):461 - 521.

[18] 阎家麒, 王惠杰, 童岩, 等. 紫杉醇微乳的研究[J]. *中国药学杂志*, 2000, 35(3):173.

[19] Loftsson T, Brewster M E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins (1) Drug solubilization and stabilization [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(8):1017 - 1024.

[20] Thompson D. Cyclodextrins-enabling excipients: their present and future use in pharmaceuticals[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1997, 14(1):1 - 104.

[21] Apte S P, Ugwu S O. A review and classification of emerging excipients in parenteral medications [J]. *Pharm Tech*, 2003, 27(3):46 - 60.

脂质体在青光眼治疗中的应用进展

吴建国, 周和政

(广州军区武汉总医院眼科, 430070)

[摘要] 脂质体作为一种眼部释药系统, 将药物包裹后, 转移到眼内, 能够延长药物在眼部的滞留时间, 使药物保持与眼组织接触, 以减少全身吸收, 延长局部作用时间。另外, 脂质体还与基因结合, 作为基因治疗的载体, 广泛应用于眼部的疾病治疗及实验中。回顾国内外文献, 综述脂质体在抗青光眼滴眼液、青光眼滤过术后抗瘢痕形成、光动力疗法(PDT)治疗虹膜新生血管、预防糖尿病皮质激素升高眼压以及青光眼基因治疗中的应用。

[关键词] 脂质体; 青光眼

[中图分类号] R988.1; R775

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)09-0936-04

青光眼是由于眼压增高或低血流灌注压等多种因素引起视神经损害的一组不可逆性致盲性眼病, 目前位于国际上致盲性眼病的第2位。现代青光眼治疗方法包括药物、激光、手术等。若患者不行激光或手术治疗, 则需终生用抗青光眼药物控制眼压, 减少视功能损害。部分患者由于药物治疗后眼压仍控制不良, 需行滤过手术治疗, 青光眼滤过术后滤过泡纤维瘢痕化导致手术失败, 利用药物抗瘢痕化成为眼科医生的突破口。临床实践证明, 一些青光眼患者通过药物或手术治疗, 虽然眼压已得到有效的控制, 但其视野仍在进一步损害; 一些所谓正常眼压性青光眼的患者, 眼压一直没有升高, 视网膜神经节细胞却进行性地受到损害, 因此, 青光眼视神经保护的研究日益受到重视^[1]。脂质体(liposome)作为一种人工合成的化学载体, 一方面通过改变剂型, 提高现有抗青光眼药物的生物利用度, 降低不良反应; 另一方面, 作为基因治疗的载体, 为青光眼的基因治疗提供新的途径。笔者就脂质体在青光眼治疗中的现状和前景作一综述。

1 眼用脂质体概述

1981年 Smolin 等^[2]最早报道利用脂质体作为眼科药物的

载体, 并证明包有碘苷的脂质体治疗兔单纯疱疹病毒性角膜炎的疗效超过普通滴眼药。1988年 Simmons 等首次制成并在兔眼结膜下注射氟尿嘧啶(5-FU)脂质体 5 mg, 应用于青光眼, 抗滤过术后滤过口纤维瘢痕化, 认为可提高手术的成功率且较安全^[3]。

脂质体在眼内使用效率与其本身的生物相容性、大小、电荷、稳定性、停留时间和所含药物的包封率、分布等因素有关。研究发现在无晶体眼和玻璃体切除术后眼中脂质体的清除率变快, 认为这与玻璃体手术后的眼内对流增强、分子运动增加有关。也有实验证实脂质体的清除率与脂质体的大小成反比。推测脂质体越大越稳定。Barza 等设计了一组实验以研究脂质体的大小和脂质构成对药动学的影响。分别将¹²⁵I 标记的含有或不含胆固醇的大、小单室脂质体注入眼内。证实脂质体的清除率只与脂质体的大小有关, 与胆固醇无关。同时还发现脂质体的清除主要是通过眼前部即房水途径。在血-房水屏障破坏眼, 脂质体的半衰期明显小于健康眼。尽管如此, 脂质体包封的药物半衰期仍可达游离药物的 7 倍^[4]。

2 脂质体在青光眼治疗中的应用

2.1 脂质体在抗青光眼滴眼液中的应用 滴眼液的剂型可以影响药物对眼作用的强度、速率以及不良反应的发生等。普通的滴眼液具有配制容易、使用方便等优点, 但药物作用时间短, 需反复频繁滴眼, 颇为不便, 而且剂量不准确, 眼内药物浓度波动大。结膜囊内浓度很快下降, 为使药物发挥作用, 必须配成

[收稿日期] 2005-10-31 **[修回日期]** 2005-12-01

[作者简介] 吴建国(1972-), 男, 湖北武穴人, 主治医师, 在读博士, 从事眼科的临床工作及基础研究。联系地址: 北京大学医学部, 邮政编码: 100083。电话: (0)13126600341, E-mail: wujg204329@yahoo.com.cn。

较高浓度,从而增加了药物的毒性。

脂质体作为眼部给药系统,其组成材料为磷脂双分子层膜,类似于生物膜,易与生物融合,促进药物对生物膜的穿透性,提高药物滴眼的跨角膜转运效率。另外,局部滴眼脂质体体积较大,不易从泪道排出,增加药物在局部的滞留时间,并通过角膜细胞的吞噬作用进入眼内,也可通过球结膜、巩膜进入眼内,使药物层层缓慢释放,而提高药物的生物利用度。混悬液或软膏给药后影响视力和眼球运动,而脂质体粒径在 0.02 ~ 5.00 μm 之间,滴入眼部无异物感,不影响眼睛的正常生理功能。

2.1.1 拟副交感神经药 拟副交感神经药类降眼压药主要用于 M-胆碱,引起瞳孔括约肌及睫状肌收缩,为一类缩瞳降眼压的药物。1877 年匹罗卡品应用于临床,现仍为一些类型青光眼的基本治疗药物,是治疗闭角型青光眼的首选药物。张惠成^[5]、王向军^[6]等研究 1% 匹罗卡品脂质体滴眼液对兔眼的缩瞳作用,发现使用匹罗卡品脂质体滴眼剂后眼房水中的药物浓度明显高于匹罗卡品溶液滴眼剂,药物在房水中的保留时间也较溶液滴眼剂显著延长;结果表明,将匹罗卡品的剂型改为脂质体滴眼剂可以明显延长匹罗卡品滴眼剂的作用时间,提高穿透性及生物利用度,增强匹罗卡品疗效,减少用药次数,延缓药物的释放,防止眼部药物浓度的过大波动,减少药物的全身吸收所引起的不良反应,提高青光眼的治疗效果。Monem 等^[7]在兔眼中,比较中性匹罗卡品脂质体、阴离子匹罗卡品脂质体对眼压下降的效果,发现中性匹罗卡品脂质体降眼压最佳。

2.1.2 β -受体阻滞药 噻吗洛尔降眼压效果显著,一直为治疗原发性开角型青光眼的首选药物之一,广泛应用于高血压症。近年来对于噻吗洛尔的全身不良反应,特别是心血管的不良反应报道较多,哮喘或严重阻塞性肺疾病患者禁用。Aggarwal 等^[8]通过反相蒸发,制作被覆壳聚糖或聚羧乙烯 0.25% 噻吗洛尔纳米脂质体,研究其体外释放和降低眼压的药物效果,结果单纯噻吗洛尔纳米脂质体 2 h 里药物释放 91%。而被壳聚糖或聚羧乙烯包裹后,10 h 内释放 40% ~ 43%,缓释作用明显。在兔眼里,壳聚糖噻吗洛尔纳米脂质体降眼压效果持续 8 h(聚羧乙烯 6 h),而噻吗洛尔水溶液仅持续 2 h,且药物峰值也较低。在对侧眼中,脂质体组 20% ~ 40% 出现眼压降低,水溶液组 100% 出现下降,显示噻吗洛尔脂质体全身吸收少于水溶液组,提示不良反应也较少。另外,0.25% 噻吗洛尔脂质体与 0.5% 噻吗洛尔凝胶药效一样,显示脂质体的配方要优于凝胶,并能显著减少局部用药时的心血管不良反应。阿替洛尔系第 2 代 β -肾上腺素受体阻滞药,0.3% 阿替洛尔水溶液滴眼可治疗青光眼、降低眼压。李凌冰等^[9]报道眼用阿替洛尔脂质体制备工艺及处方优化研究,证实硫酸铵梯度法包封率最高且稳定性最好,最优处方制得的脂质体的外观比较圆整,包封率和粒径均令人满意。

2.2 脂质体药物抑制青光眼滤过术后瘢痕化 1988 年 Simmons 等首先将 5-Fu 制成 5-Fu 脂质体,对其进行药动学研究,发现兔眼结膜下注射 5-Fu 脂质体 5 mg,不仅可提手术的成功率而且也较安全^[3]。景明等^[10]应用 5-Fu 多相脂质体用于

兔实验性滤过术后,实验组眼压明显较对照组低,病理显示瘢痕量也明显少于对照组,未引起点状角膜上皮剥脱,这样既可使 5-Fu 持续释放抑制纤维化的作用,又同时减少多次注射、不良反应多、毒性大的缺点。

高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)是从我国高三尖杉植物——海南粗榧中提取的抗癌药物,不仅能破坏和杀死胶原纤维(FB),而且能抑制尚存活的 FB 功能,使其不能合成胶原纤维和细胞微丝。Xu 等^[11]利用脂质体具有缓释、控释等特点,将 HHT 包封在脂质体内用于兔青光眼滤过术后,提高滤过术的成功率。但结果不理想,对兔眼滤过术后应用 HHT 脂质体和低剂量 HHT 注射液不能明显提高兔眼滤过术的成功率。但家兔术后 FB 增殖特别旺盛,组织愈合能力明显较人类强。应用兔眼作为滤过术模型的一个缺点是一些确实有抗瘢痕作用但作用较弱的药物在兔青光眼滤过术模型上不易显示疗效,任何药物只要能兔滤过道愈合时间稍微延长就意味着有可能增加人青光眼滤过术的成功率。因此,尽管本实验显示 HHT 可暂时提高兔眼滤过术的成功率,这并不排除该药有增加人青光眼滤过术成功率的可能性。徐岩等还认为 HHT 的疗效与组织型纤溶酶原激活药或低剂量 5-Fu 相似,但远不如丝裂霉素、柔红霉素、多柔比星、博来霉素或高剂量 5-Fu 的效果。而且,高剂量的 HHT 导致角膜水肿、角膜血管翳的发生率高,结膜充血及前房渗出持续时间明显延长,说明该药结膜下应用的安全范围较小,即 HHT 的有效剂量可引起严重的眼部毒性,临床应用价值有限。Peng 等^[12]做了类似实验,结果发现实验组眼压显著性下降($P < 0.01$),剩余的过滤泡数目显著性增加($P < 0.05$)。滤过区的每平方微米的纤维细胞的数目和滤过区瘢痕的厚度小于对照眼。未发现严重的不良反应。Peng 等认为 HHT 脂质体能显著性地抑制青光眼滤过术后瘢痕化,促进滤过泡形成,有临床应用意义。

2.3 脂质体药物光动力学疗法(PDT)治疗实验性虹膜新生血管(NVI) 苯-卟啉衍生物(BPD)是光敏剂,刺激后产生过氧化酶损害和细胞死亡。增殖的血管内皮细胞脂蛋白代谢增强,选择性促进结合低密度脂蛋白(LDL)的光敏剂脂质体的运输到细胞膜。维替泊芬(verteporfin)是 BPD 的脂质体形式,比单纯的 BPD 更有效,由于维替泊芬在血管内存在的时间更长,而且维替泊芬靶记的那些表达 LDL 受体的新生血管内皮浓度更高^[13]。NVI 是眼部缺血性疾病常见的眼部表现,常导致新生血管性青光眼、视力丧失等严重并发症。Husain 等^[14]应用安全、有效的新一代光敏剂脂质体 BPD,689 nm 波长的激光治疗短尾猴实验性 NVI, BPD 剂量为 0.375 ~ 0.750 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,功率密度为 600 $\text{mW} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$,能量密度为 150 $\text{J} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$,发现虹膜新生血管在 24 h 内闭塞。此后 3 ~ 9 d 内的组织学检查也证实虹膜新生血管的消退,仅偶见少量的开放血管。不过,Miller 等认为消除虹膜新生血管主要依靠全视网膜光凝, PDT 可作为辅助疗法^[15]。

2.4 脂质体剂型降低糖皮质激素的升眼压效应的研究 早在 1950 年,人们就观察到长期应用激素可致继发性青光眼。对特定个体而言,眼压升高的程度取决定使用激素的种类、剂量、

使用频率和持续时间。停止使用激素后,升高的眼压可完全恢复正常,但青光眼所致的视神经损伤是不可逆的^[16]。Al-Muhammed 等^[17]使用放射示踪阳离子脂质体形式的地塞米松,发现在兔眼角膜、房水、虹膜、睫状体和巩膜中药物高浓度可以维持 4 h,结膜中药物高浓度能维持 6 h。提示脂质体形式的地塞米松可以在眼表储集,作者推测是脂质体中的磷脂对抗泪液中的溶菌酶和酯酶,进而提高生物利用度。

2.5 基因治疗 1989~2004 年全球基因治疗临床试验统计显示,使用脂质体转染(带正电的脂质和 DNA 混合物)的应用,占试验总数的 9.3%^[18]。脂质体介导裸基因进入细胞的机制是通过包绕 DNA,合成脂囊,与细胞表面的唾液酸结合,经细胞的胞饮或受体介导的胞饮作用进入细胞内。脂质体核苷酸在溶解酶体作用下降解,质粒 DNA 可移至细胞核内染色体。在活体内应用脂质体可增加角膜及其他眼组织的穿透性,提高药物的生物相容性;保护药物不受眼内酶的代谢;缓慢释放,减少药物毒性;同时携带外源基因入眼组织细胞内辅助外源基因在组织细胞内表达^[19]。

陈 飞等^[20]观察在脂质体介导下,转化生长因子-β₁(TGF-β₁)反义寡核苷酸对牛眼小梁细胞(BTMC)表达 TGF-β₁、纤维连接蛋白、I 型胶原的影响。研究证实 TGF-β₁反义寡核苷酸体外转染 BTMC 可抑制 TGF-β₁、FN、CA- I mRNA 的表达。同时,平行抑制 FN、CA- I mRNA 的表达,提示 TGF-β₁反义寡核苷酸可通过抑制小梁细胞表达 TGF-β₁而抑制细胞外基质(ECM)在小梁网上的异常沉积,从而减少房水流出阻力。

蓝育青等^[21]使用第 2 代多聚阳离子脂质体,体外基因转染技术,初步证实 IFN-R 基因对体外培养的人眼球筋膜囊成纤维细胞具有抑制作用。葛 坚等^[22]进行外周神经移植联合转基因细胞移植治疗青光眼视神经病变的研究。选取 Sprague-Dawley 大鼠作为实验对象,以自体外周神经一坐骨神经桥连接受损的视神经,然后将经过阳性脂质体包裹的 pcDNA3-GDNF 质粒以多聚赖氨酸涂于视神经受损部位。结果表明,视网膜神经节细胞轴索得以再生。同时还进行了视网膜神经节细胞与雪旺细胞共生培养的研究发现雪旺细胞对视网膜神经节细胞的存活及活性均有促进作用并可与视网膜神经节细胞产生突触连接。这些研究为青光眼等视神经病变的防治研究提供了新的思路和理论依据。

3 脂质体研究中存在的问题

脂质体作为载体,从上述研究结果发现,其眼部吸收率、药物的缓释率优于水溶液、凝胶制剂。但是存在以下问题。很多研究设计上样本量过小。如在匹罗卡品、噻吗洛尔的药品研究中,实验组的兔眼仅有 3 或 6 只;只有报道有或无不良反应,没有具体的毒理学方面的研究,虽然脂质体被认为是人工合成的无毒化合物,临床方面也已经使用 0.25% 噻吗洛尔、1% 匹罗卡品滴眼液,但是作为新型药物,还是需要这方面的研究资料。研究深度和广度不够。如噻吗洛尔水溶液存在夜间降眼压效果较差的问题,Broadway 等^[23]认为长期使用长期局部青光眼药物是术后滤过道的瘢痕形成的危险因素,脂质体剂型能否解决这些问题,笔者尚未见报道。抗青光眼药物的研究种类过少。

目前抗青光眼的药,有拟副交感神经药、拟肾上腺素药、抗肾上腺素药、碳酸酐酶抑制剂、高渗脱水药、前列腺素类多种以及复合制剂,脂质体剂型研究的只是很少一部分,其他的药物也存在着提高生物利用度的问题。作为基因载体,脂质体转运效率不如病毒载体高^[24],阳离子脂质体具有一定的细胞毒性。上述所有的研究均是在人体以外环境中进行的,距离临床还有很长距离。

脂质体自身也有不足之处。①稳定性差,保存期短,脂质体的膜材成分磷脂容易发生水解氧化,膜材的水解导致脂质体包封药物渗漏,磷脂氧化反应是自由基连锁反应,其氧化反应产物对人体有一定毒性;②消毒灭菌较困难,尤其是包封不耐热药物的脂质体,高温高压气体消毒易致脂质体变性裂解、药物泄漏;③⁶⁰钴照射则成本上升。临床上如使用纯度较高的脂质体成本较大,而纯度低的效果又不理想;④药物载量有限。

4 展望

青光眼研究和治疗进展迅速,实验和临床上都需要使用各种药物剂型。脂质体虽然还不完善,但在促进药物吸收、减少药物毒性和延长药物半衰期等方面的优势,使其应用日趋广泛。它的研制和使用必将对临床用药产生积极的影响。青光眼基因治疗仍处于初期阶段,脂质体作为载体转染的效果尚未达到预期目标,且存在一定的危险性,但近期的研究结果令人鼓舞,将逐步过渡到临床应用。

[参考文献]

[1] Yoles E, Schwartz M. Potential neuroprotective therapy for glaucomatous optic neuropathy [J]. *Surv Ophthalmol*, 1998, 42 (4): 367-372.

[2] Smolin G, Okumoto M, Eiler S, et al. Idoxuridine-liposome therapy for herpes simplex keratitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 1981, 91 (2): 220-225.

[3] Shehab E, Gholam A, Peyman, et al. Applications of liposomes in ophthalmology [J]. *Surv Ophthalmol*, 2005, 50 (2): 168-182.

[4] 宋正宇, 王 方. 脂质体在增生性玻璃体视网膜病变中的应用 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2005, 23 (1): 1-3.

[5] 张惠成, 姚 克. 1% 匹罗卡品脂质体滴眼液对兔眼的缩瞳作用 [J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25 (3): 343-345.

[6] 王向军, 陈 滨, 姚彤炜, 等. RP-HPLC 法测定眼房水中三种不同剂型匹罗卡品含量 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2004, 33 (1): 33-36.

[7] Monem A S, Ali F M, Medhat W, et al. Prolonged effect of liposomes encapsulating pilocarpine HCl in normal and glaucomatous rabbits [J]. *Inter J Pharm*, 2000, 198 (1): 29-38.

[8] Aggarwal D, Kaur I P. Improved pharmacodynamics of timolol maleate from a mucoadhesive niosomal ophthalmic drug delivery system [J]. *Int J Pharm*, 2005, 290 (16): 155-159.

[9] 李凌冰, 刘华强. 阿替洛尔脂质体制备工艺及处方优化研究 [J]. *中南药学*, 2005, 3 (4): 201-203.

[10] 景 明, 奚寿增, 陈荣家, 等. t-PA 和 5-Fu 多相脂质体联合应用对兔青光眼滤过术后瘢痕形成的影响 [J]. *中华眼科杂志*, 1997, 33 (5): 376-380.

[11] Xu Y, Yang G, Jin W, et al. Effects of homoharringtonine liposomes

- and homoharringtonine solution on glaucoma filtration surgery in rabbits [J]. *Zhonghua Yanke Zazhi*, 1998, 34(4): 304-307, 321.
- [12] Peng D, Yu K, Zeng S, et al. An experimental study on homoharringtonine liposome and glaucoma filtration surgery [J]. *Yanke Xuebao*, 1999, 15(1): 51-54.
- [13] Lange N, Ballini J P, Wagnieres G, et al. A new drug-screening procedure for photosensitizing agents used in photodynamic therapy for CNV [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(1): 38-46.
- [14] Husain D, Miller J W, Kenney A G, et al. Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivative [J]. *Ophthalmology*, 1997, 104(8): 1242-1250.
- [15] 周海英. 虹膜新生血管的治疗新进展 [J]. 国外医学眼科学分册, 2002, 26(5): 291-295.
- [16] 肖 骏, 魏 辉. 糖皮质激素在眼科的应用 [J]. 中国实用眼科杂志, 2004, 22(12): 960-963.
- [17] Al-Muhammed J, Ozer A Y, Ercan M T, et al. In vivo studies on dexamethasone sodium phosphate liposomes [J]. *J Microencapsul*, 1996, 13(3): 293-306.
- [18] Edelstein M L, Abedi M R, Wixon J, et al. Gene therapy clinical trials worldwide 1989-2004-an overview [J]. *J Gene Med*, 2004, 6(6): 597-602.
- [19] 杨 桦, 张 晰, 管红兵, 等. 脂质体介导基因转染活体眼组织的研究 [J]. 眼科研究, 2000, 18(3): 227-229.
- [20] 陈 飞, 魏厚仁, 曾艳彩, 等. TGF- β 1 AS-2ODN 对牛眼小梁细胞 TGF- β 1、纤维连接蛋白、I 型胶原表达的影响 [J]. 眼科新进展, 2004, 24(4): 260-263.
- [21] 蓝育青, 葛 坚, 林明楷, 等. 体外转染 C2 干扰素基因抑制人眼球筋膜囊成纤维细胞的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(6): 527-532.
- [22] 葛 坚, 郭 彦. 青光眼视神经损伤与视神经保护 [J]. 食品与药品, 2005, 7(5): 17-23.
- [23] Broadway D C, Chang L P. Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva [J]. *J Glaucoma*, 2001, 10(3): 237-249.
- [24] Borras T, Brandt C R, Nickell R, et al. Gene therapy for glaucoma: treating a multifaceted chronic disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 43(8): 2513-2518.

可乐定的临床研究进展

李亚文, 罗爱林

(华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉学教研室, 武汉 430030)

[摘要] 可乐定是一种 α_2 肾上腺素受体激动药, 具有稳定围手术期血流动力学和心肌缺血保护作用; 可用于防治术后寒战, 术后镇痛; 能用于痛敏治疗及戒断综合征的防治。

[关键词] 可乐定; 药理作用

[中图分类号] R971.93; R614.1

[文献标识码] A **[文章编号]** 1004-0781(2006)09-0939-03

可乐定是一种 α_2 肾上腺素受体激动药, 已被用于临床麻醉及疼痛治疗等领域。笔者就其临床研究进展作一综述。

1 用于减轻气管插管时的心血管反应及心肌缺血保护

直视下气管内插管可以引起血浆中儿茶酚胺、皮质醇、 β -内啡肽等应激性激素浓度升高, 致心动过速和血压升高, 严重者导致心肌缺血。减轻气管插管时心血管反应的方法包括阿片类镇痛药、血管扩张药、 β 受体阻滞药或加深麻醉等。可乐定能产生良好的抗焦虑、镇静作用, 而且该药可作用于脑干蓝斑肾上腺素能神经突触前膜的 α_2 受体, 降低中枢交感神经张力, 围手术期血流动力学稳定作用优于芬太尼、舒芬太尼和利多卡因。在人脑和配体内 α_2 受体的密度很高, 尤其在大脑皮质和在延髓的分布可以解释可乐定所引起的心动过缓和低血压^[1]。术前使用可乐定有助于减轻喉镜暴露和气管插管时的不良反应, 有效降低体内应激性激素的水平, 以维持血流动力学的稳

定, 加速术后苏醒^[2]。

可乐定在保护心肌细胞完整性、防止心肌细胞凋亡方面有一定作用。它的合理应用可减少围术期心肌缺血的发生率和严重性, 同时对长期生存有一定益处。Arthur 等^[3] 的研究显示, 心血管疾病患者术前一天晚上、手术当天及术后连续 2 d 使用可乐定可明显减少围术期心肌缺血发生率和术后病死率, 且在 α_2 肾上腺素受体激动药中只有可乐定可减少围术期心肌缺血发生率及降低病死率。

2 用于术后寒战的防治

术后寒战的发生机制复杂, 受手术和麻醉因素的影响。寒战的发生导致患者氧耗量增加、伤口疼痛加剧, 甚至眼内压升高、颅内压增高等, 严重者威胁患者生命。术后寒战的发生与患者体温降低有关。然而, 寒战亦发生于正常体温者。因此麻醉医生求助于药物来抑制/减少术后寒战的发生。可乐定是术后寒战防治最常用的药物之一。Peter 等^[4] 将可乐定小、中、大剂量分别定义为 65~110, 140~150, 220~300 μg , 然后分别于麻醉诱导前、诱导时、术中、麻醉结束后给药来观察可乐定在防治术后寒战发生的效果时发现, 可乐定可有效防治寒战, 且可

[收稿日期] 2005-11-21

[作者简介] 李亚文 (1975 -), 男, 湖北大冶人, 住院医师, 硕士, 主要从事临床麻醉工作。电话: 027-83662124, E-mail: tjlyw@hotmail.com。现在工作单位: 深圳市妇幼保健院麻醉科, 邮政编码: 518028。