

[文章编号] 1007-7669(2013)07-0552-04

双氯芬酸钠滴眼液促进糖尿病视网膜病变患者瞳孔散大用药时间探讨

张福燕^{1,2}, 娄雪菲¹, 刘林鑫¹, 李青¹, 李建阳¹

(1. 贵阳医学院附属医院 眼科, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳医学院医学科学研究所 头颈部疾病研究室, 贵州 贵阳 550004)

[关键词] 双氯芬酸; 眼药水; 糖尿病视网膜病变; 散瞳药; 时间

[摘要] 目的 研究双氯芬酸钠滴眼液促进糖尿病视网膜病变(DR)患者瞳孔散大的合理用药时间。方法 双眼病变程度相同的DR患者50例100眼,同一患者两眼随机分为试验组和对照组。试验组于散瞳前24h使用双氯芬酸钠滴眼液,早、中、晚各一次,每次1滴;对照组于散瞳前15min使用双氯芬酸钠滴眼液三次,每次1滴。两组同时应用复方托吡卡胺滴眼液散瞳,15min内点眼三次,每次1滴。检测用药前、散瞳前、散瞳后两组的平均瞳孔面积,并观察不良反应。结果 用药前两组平均瞳孔面积无显著差异($P > 0.05$),散瞳前试验组平均瞳孔面积为 $(5.67 \pm 1.80) \text{ mm}^2$,大于对照组 $[(5.55 \pm 1.64) \text{ mm}^2]$,但组间比较无显著差异($P > 0.05$)。散瞳后试验组和对照组平均瞳孔面积分别为 (41.97 ± 10.23) 和 $(37.35 \pm 9.99) \text{ mm}^2$,差异显著($P < 0.05$)。两组均无严重不良反应发生。结论 双氯芬酸钠滴眼液散瞳前24h应用比与散瞳药物同时应用更能有效促进DR患者瞳孔的散大。

[中图分类号] R988.1

[文献标志码] A

Investigation of time of using diclofenac sodium eye drops to help dilating pupil in patients with diabetic retinopathy

ZHANG Fu-yan^{1,2}, LOU Xue-fei¹, LIU Lin-xin¹, LI Qing¹, LI Jian-yang¹

(1. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang GUIZHOU 550004, China; 2. Research Laboratory of the Head Neck Disease, the Institute of Medicine, Guiyang Medical College, Guiyang GUIZHOU 550004, China)

[KEY WORDS] diclofenac; ophthalmic solutions; diabetic retinopathy; mydriatics; time

[ABSTRACT] AIM To study the optimal administrative timing of diclofenac sodium for improving pupillary dilation in patients with diabetic retinopathy (DR). METHODS A total of 50 DR patients (100 eyes) with the comparable lesions in both eyes were enrolled. One side of eye randomly received the diclofenac sodium eye drops at 24 h before mydriasis as trial group (three times in 24 h, at 24 h, 20 h and 12 h before mydriasis respectively, one drop/time) or 15 min before mydriasis as control group (three times in 15 min, interval less than 1min, one drop/time), respectively. All patients received the tropicamide phenylephrine eye drops at the

[收稿日期] 2012-10-13 [接受日期] 2013-05-14

[基金项目] 贵州省科技攻关项目(黔科合S字[2011]3009号)

[作者简介] 张福燕,女,主任医师,硕士,主要从事糖尿病视网膜病变的研究,E-mail: simmonqiu1996@163.com

[责任作者] 李建阳,E-mail: lijianyang@gymc.net

same time to dilate the pupil (three times in 15 min, one drop/time). The average pupil areas were measured before diclofenac sodium treatment, before and after tropicamide phenylephrine treatment and the adverse reactions were observed. RESULTS There were no significant differences in pupil areas before diclofenac sodium treatment between the two groups. Similarly, the average pupil areas before tropicamide phenylephrine treatment in trial group was comparable to control group ($(5.67 \pm 1.80) \text{ mm}^2$ vs. $(5.55 \pm 1.64) \text{ mm}^2$, $P > 0.05$). The pupil areas after tropicamide phenylephrine treatment in the trial group were significantly larger than that in control group ($(41.97 \pm 10.23) \text{ mm}^2$ vs. $(37.35 \pm 9.99) \text{ mm}^2$, $P < 0.05$). No serious adverse reactions were recorded in two groups. CONCLUSION The administration of the diclofenac sodium eye drops at 24 h before tropicamide phenylephrine treatment is more effective in pupillary dilation in patients with DR compared with that at 15 min before mydriatics.

2011年全世界糖尿病患者已达3.6亿,我国有9240万,居全球第一位^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见并发症之一,严重时会导致失明。几乎所有的1型和60%以上的2型糖尿病患者都将发生DR^[2], DR的防治具有重要意义。定期筛查眼底,及时眼底激光、手术治疗是防治的关键^[3],散大瞳孔是治疗中最基本的步骤。DR患者瞳孔常不容易散大^[4],多次加用散瞳药物复方托吡卡胺(tropicamide phenylephrine)滴眼液不仅不能完全解决此问题,其所含的去氧肾上腺素蓄积吸收,可导致患者血压升高^[5]。寻找既可以帮助散大瞳孔而又无不良反应的药物具有重要意义。前期研究表明非甾体抗炎药双氯芬酸钠(diclofenac sodium)滴眼液与复方托吡卡胺同时合用能促进DR患者瞳孔散大^[6],本研究观察散瞳前24h使用双氯芬酸钠滴眼液对DR患者瞳孔散大的作用。

资料和方法

研究对象 2011年5月至2011年9月我院内分泌科确诊为2型糖尿病,按我国DR诊断分期标准^[7]检查确诊的双眼病变程度相同的DR患者。排除标准:瞳孔黏连、虹膜缺损萎缩和房角新生血管等影响瞳孔散大的患者;双眼或单眼斜视患者;精神状态不稳定以及有自主神经功能障碍的患者;强直性瞳孔、角膜溃疡、上皮大片脱失等角膜病变患者;青光眼、严重白内障、玻璃体混浊及血糖、血压不稳定及严重心、肝、肾功能不全和妊娠患者。共纳入50例患者,100眼。其中男性22例,女性28例,年龄38~76岁,糖尿病病程1~20年;DR I期4例、II期23例、III期7例、IV期15例、V期1例。随机数字表分组,确定同一

患者的一眼为试验组,另一眼为对照组,两组均为50眼。

散瞳和给药方法 两组均在同一时间应用复方托吡卡胺滴眼液(商品名:美多丽,日本参天制药株式会社,批准文号:国药准字J20070071)散瞳,15min内点眼三次,每次1滴。试验组于散瞳前24h使用双氯芬酸钠滴眼液(商品名:迪非,规格为1mL:1mg,沈阳兴齐制药有限公司,批准文号:国药准字H10960176),早(8:00)、中(12:00)、晚(20:00)各一次,每次1滴,最后一次点药时间距离开始点散瞳药的间隔为12h。对照组于散瞳前15min同时使用双氯芬酸钠滴眼液三次,每次1滴,与双氯芬酸钠滴眼液每次间隔不超过1min。

观察项目 最后一次散瞳药物点完后开始计时。采用标准毫米标尺(深圳同兴晟实业有限公司)测量瞳孔大小,由同一位医师在平均照度为179.2Lux的检查室内完成,平均照度按文献^[8]计算。患者明适应5min后,嘱其固视前方30cm处检查者两眉正中,将标准毫米标尺放于患者眼前1cm处,刻度线与待测径线瞳孔两侧缘平行,读取两个瞳孔缘间的数值。假设瞳孔为一理想圆形,取用药24h前、散瞳前5min以及散瞳60min时瞳孔的四条轴线直径(45°、90°、135°、180°)平均值,换算出用药前、散瞳前、散瞳后两组的平均瞳孔面积。

观察患者有无结膜充血,视物模糊、烧灼感及角膜上皮脱失糜烂,以及乏力、困倦、恶心等不良反应。

统计学方法 采用SPSS19.0软件包统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

平均瞳孔面积 用药前试验组与对照组平均瞳孔面积分别为 (5.49 ± 1.63) 和 (5.50 ± 1.61) mm^2 , 两组比较无显著差异 ($P > 0.05$); 散瞳前分别为 (5.67 ± 1.80) 和 (5.55 ± 1.64) mm^2 , 试验组大于对照组, 但无显著差异 ($P > 0.05$); 散瞳后平均瞳孔面积分别为 (41.97 ± 10.23) 和 (37.35 ± 9.99) mm^2 , 试验组大于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$)。

不良反应 试验组有 4 眼出现少许角膜上皮脱失, 滴用重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶(商品名: 贝复舒, 珠海亿胜生物制药有限公司), 3 d 后复查完全修复, 未见结膜充血, 也无视物模糊、烧灼感及乏力、困倦、恶心等不良反应。对照组未见明显不良反应。

讨 论

在相同时间和剂量的散瞳药物作用下, DR 患者瞳孔不易散大且散瞳比正常人慢^[4, 9, 10], 以往研究归因为糖尿病自主神经病变导致的 DR 患者瞳孔神经功能障碍所致^[9, 10]。近年来研究发现, DR 患者或实验动物血清、房水、玻璃体内炎症介质增加, 视网膜内环氧化酶 2 和前列腺素 (PG) 受体的表达也特异性增高^[11]。炎症介质加重 DR 的发生、发展, 也可能引起 DR 患者瞳孔缩小^[4, 11-13]。既往研究报道, 双氯芬酸钠滴眼液可减少白内障等手术刺激所产生的 PG 类炎症介质, 从而抑制其缩瞳作用, 维持术中瞳孔散大^[4, 13-15], 还可以在某种程度上改善 DR 眼内微环境, 缓解糖尿病瞳孔神经功能障碍, 利于散瞳药物作用发挥^[11, 12, 16]。

本研究结果显示散瞳前 24 h 应用双氯芬酸钠滴眼液后再加用散瞳药物比两药同时使用更能促进 DR 患者瞳孔的散大。考虑与双氯芬酸钠滴眼液只能抑制 PG 合成, 不能直接对抗已合成的 PG 有关^[17]。双氯芬酸钠滴眼后 10 min 即可在房水中检测到, 2.4 h 达峰值 ($82 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 浓度保持在 $20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上的时间超过 4 h, 维持在 $3 \sim 16 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 水平可超过 24 h^[18]。提前 24 h 使用可以保证眼内较长时间有一定浓度的双氯芬酸钠来持续抑制 PG 的合成, 减少眼内 PG 生成总量, 减弱其缩瞳作用, 故试验组在散瞳前 5 min 瞳孔面积就已

大于对照组, 但无显著差异, 可能与样本量偏小、双氯芬酸钠能减少炎症介质的缩瞳作用而无直接散瞳作用有关。但炎症介质生成总量的减少利于散瞳药物作用发挥, 散瞳 60 min, 试验组瞳孔面积明显大于对照组。而如与散瞳药物同时使用, 双氯芬酸钠滴眼液抑制 PG 合成的时间相对较短, 眼内 PG 生成总量多, 缩瞳作用强, 散瞳难度较大, 这与文献^[19]报道相似。

本研究用药时间和剂量的设定为 DR 患者白内障玻璃体手术、激光治疗等提供了方便。常规术前 30 ~ 60 min 散瞳, 此时加用滴眼液会改变常规术前准备方法, 增加护士工作量。提前 24 h 使用, 既简化了次日常规术前准备, 还增加了其促进散瞳的功效。当然如能完全根据双氯芬酸钠滴眼液药动学来设定给药时间将会更科学, 但这不完全符合临床需要, 需进一步探讨。

本研究采用传统的瞳孔直尺测量法^[14, 15]测量瞳孔大小, 虽然主观随意性大、精确度欠佳, 但固定了环境照度及检查者, 试验组与对照组又为同一患者的双眼, 两组可比性大; 用平均瞳孔面积来反应瞳孔这个假设理想圆形的大小也较单条瞳孔直径作为观察指标更为全面, 且方便、快捷。但如在以后研究中能采用红外线瞳孔测量仪, 则测量的一致性和可重复性将更为可靠^[20]。

本研究为双氯芬酸钠滴眼液促进 DR 患者瞳孔散大提供了一个方便、有效、安全的临床用药时间参考。但 DR 发病机制复杂, 其瞳孔改变影响因素较多, 双氯芬酸钠滴眼液合理用药时间的确定还需开展进一步的基础和临床研究。

[参考文献]

- [1] YANG W, LU J, WENG J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and woman in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] KLEIN BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007, 14(4): 179-183.
- [3] DODSON PM. Diabetic retinopathy: treatment and prevention[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4 Suppl 3: S9-S11.
- [4] 戴锦晖, 于志强, 陈倩, 等. 复美新抑制玻璃体视网膜手术中瞳孔缩小的临床研究[J]. *眼科研究*, 2004, 22(2): 200-202.
- [5] 杨宝峰. 药理学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 80-83.
- [6] 张福燕, 李青, 娄雪菲, 等. 双氯芬酸钠滴眼液促进糖尿病视网膜病变患者瞳孔散大的临床分析[J]. *中国实用眼科杂志*, 2012, 30(9): 1809-1901.

- [7] 罗成仁. 关于我国制订的糖尿病视网膜病变的分期标准[J]. 中华眼底病杂志, 1998, 14(3): 131.
- [8] 蒋勇, 龙海珊. 建筑照明照度计算探讨[J]. 中外建筑, 2008, 2(11): 162-163.
- [9] 刘庆淮, 刘肖艺. 糖尿病患者瞳孔动态变化[J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(1): 59.
- [10] 杨亚波, 俞一波, 付清. 型糖尿病患者瞳孔相关性自主神经病变的研究[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(7): 616-619.
- [11] 蒋玲, 吕红彬. 细胞因子与糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 眼科研究, 2009, 27(12): 1165-1168.
- [12] 朱永红, 顾振纶, 谢梅林, 等. 非甾体抗炎药防治糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(9): 1124-1127.
- [13] 杜军辉, 王雨生, 李蓉. 眼局部应用非甾体类抗炎药的研究进展[J]. 临床眼科杂志, 2009, 17(3): 284-287.
- [14] CHATTERJEE S. Preventing preoperative miosis in cataract surgery[J]. J Cataract Refract Surg, 2003, 29(3): 423.
- [15] SRINIVASAN R, MADHAVARANG A. Topical ketorolac tromethamine 0.5% versus diclofenac sodium 0.1% to inhibit miosis during cataract surgery[J]. J Cataract Refract Surg, 2002, 28(3): 517-520.
- [16] 李筱荣. 糖尿病视网膜病变基础研究的热点和难点[J]. 中华眼底病杂志, 2007, 23(4): 234-237.
- [17] 高长风, 谢雷克, 宋洁贞, 等. 双氯灭痛滴眼剂的抗炎作用[J]. 眼科研究, 1993, 11(4): 242-245.
- [18] ELLIS PP, PFOFF DS, BLOEDOW DC, *et al.* Intraocular diclofenac and flurbiprofen concentrations in human aqueous humor following topical application[J]. J Ocul Pharmacol, 1994, 10(4): 677-682.
- [19] 马洪亭. 白内障术前不同时间应用双氯芬酸钠临床疗效观察[J]. 医药产业资讯, 2005, 2(11): 43.
- [20] WACHLER BS, KRUEGER PR. Agreement and repeatability of infrared pupillometry and the comparison method[J]. Ophthalmology, 1999, 106(2): 319-323.

[文章编号] 1007-7669(2013)07-0555-06

大黄酚的分离纯化及其在兔体内药动学及组织分布

谭晓虹, 田嘉铭, 信秀玲, 王书华, 安芳
(河北北方学院 药学系, 河北 张家口 075000)

[关键词] 大黄酚; 色谱法, 高压液相; 药动学; 组织分布

[摘要] 目的 建立一种利用制备型高效液相色谱 (PHPLC) 法纯化大黄酚的方法, 并研究大黄酚在兔体内的药动学及组织分布规律。方法 大黄经石油醚脱脂后, 稀硫酸水解总蒽醌苷, 氯仿提取苷元, 去除杂质, 用氢氧化钠萃取氯仿提取液中的大黄酚, 酸化后, 沉淀析出并真空干燥, 得到大黄酚粗品。在色谱柱为 ZORBAX SB-C18 (21.2 mm × 250 mm, 7 μm)、流动相为甲醇-0.1%磷酸溶液 (85:15, V/V)、流速为 20 mL·min⁻¹、检测波长为 254 nm、柱温为 30 °C、进样量为 8 mL 的条件下, 对大黄酚粗品进行纯化得到大黄酚单体。利用高效液相色谱研究单体大黄酚静脉注射、肌内注射、腹腔给药在兔体内的药动学及静脉给药后组织分布。结果 大黄酚纯度达到 98.8%, 经 ¹H-NMR 鉴定, 制备得到的大黄酚单体的化学位移值与标准品大黄酚化学位移值一致。大黄酚静脉给药药动学符合二室开放模型, 消除半衰期 (155.73 ± 0.87) min, AUC 为 (103.05 ± 3.78) μg·min·mL⁻¹, 大黄酚主要分布在兔的心、肺、肝等组织中。兔腹腔注射大黄酚后, 其血药浓度在 150 min 达峰值, 浓度为 0.78 μg·mL⁻¹。兔肌内注射大黄酚 15 和 30 mg·kg⁻¹, 血浆中均不能明确测得大黄酚浓度, 未发现达峰时间。结论 利用 PHPLC 法提取高纯度大黄酚, 制备工艺稳定, 适用于实验室大规模制备。静脉注射大黄酚的药动学符合二室模型, 药物在兔体内分布快, 以消除过程为主。

[收稿日期] 2012-04-19 [接受日期] 2013-05-02

[基金项目] 张家口市科技局基金项目 (11110015D)

[作者简介] 谭晓虹, 女, 副教授, 硕士, 主要从事中药有效成分分析与药动学研究, Phn: 86-313-402-9306, E-mail: TXHZBWZL@126.com; 安芳, 男, 教授, 硕士生导师, 硕士, E-mail: anfang1965@yahoo.com.cn

[责任作者] 安芳