

参考文献

- Lazzaroni M, Bianchi – Porto G. Preparation, premedication, and surveillance [J]. *Endoscopy*, 2005, 37(2): 101 – 109
- Triantafillidis JK, Merikas E, Nikolakis D, *et al.* Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(4):463 – 481
- Chatrath V, Attri JP, Bala A, *et al.* Epidural nalbuphine for postoperative analgesia in orthopedic surgery [J]. *Anesth Essays Res*, 2015, 9(3):326 – 330
- 李尚坤, 闵苏, 吴彬, 等. 地佐辛复合舒舒芬太尼在烧伤患者术后静脉自控镇痛中的应用[J]. *中华烧伤杂志*, 2015, 31(1):48 – 51
- 庄心良, 曾因明, 陈伯奎. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1441 – 1458
- Zeng Z, Lu J, Shu C, *et al.* A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta – analysis of randomized controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10927
- Amin SM, Amr YM, Fathy SM, *et al.* Maternal and neonatal effects of nalbuphine given immediately before induction of general anesthesia for elective cesarean section [J]. *Saudi J Anaesth*, 2011, 5(4): 371 – 375
- Akshat S, Ramachandran R, Rewari V, *et al.* Morphine versus nalbuphine for open gynaecological surgery: a randomized controlled double blinded trial [J]. *Pain Res Treat*, 2014, 2014:727952
- Prasarthitha T, Kunakornsawat S, Tungsiripat R, *et al.* A prospective randomized trial comparing epidural morphine through intraoperatively placed epidural catheter and intravenous morphine in major lumbar spinal surgery [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2010, 23(8):43 – 46
- 邱永升, 贾英萍, 徐庆, 等. 右美托咪定滴鼻复合丙泊酚静脉注射用于小儿无痛结肠镜诊疗的临床研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 5:308 – 312
- Yan LM, Chen H, Yu RG, *et al.* Emergence agitation during recovery from intracranial surgery under general anaesthesia: a protocol and statistical analysis plan for a prospective multicentre cohort study [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(4):e007542

(收稿日期:2016 – 06 – 17)

(修回日期:2016 – 06 – 17)

加替沙星眼用凝胶制剂与加替沙星滴眼液兔眼药动学的比较

孙 飒 周天洋 夏慧云 何继军 王丽娅 唐 海 张俊杰

摘 要 **目的** 比较加替沙星眼用凝胶制剂(G组)和加替沙星滴眼液(D组)单次给药后兔眼角膜、结膜和房水中的药物浓度。**方法** 日本大耳白兔双眼给药,分别于给药后5、10、15、30、45、60、120、180、240和360min处死兔子,采集角膜、结膜和房水,反相高效液相色谱法测定药物浓度。**结果** G组角膜、结膜和房水中药物的达峰时间分别为10、10和60min;达峰浓度则分别为 $36.065 \pm 16.728 \mu\text{g/g}$ 、 $37.460 \pm 16.333 \mu\text{g/g}$ 和 $3.010 \pm 0.658 \mu\text{g/ml}$;G组各组织中4h前所有时间点的药物浓度均显著高于D组对应时间点的药物浓度($P < 0.05$); $\text{AUC}_{(0 \sim 360)}$ 分别为 $2296.617 \mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{min})$ 、 $1402.143 \mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{min})$ 和 $271.558 \mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{min})$,分别是D组相应组织中加替沙星 $\text{AUC}_{(0 \sim 360)}$ 的4.7、8.6和4.1倍。**结论** 加替沙星眼用凝胶与加替沙星滴眼液相比,可在兔眼结膜、角膜及房水中达到更高的药物浓度,进入兔眼组织和房水的速度更快。

关键词 加替沙星 眼用凝胶 药动学

中图分类号 R965

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.030

Comparion of the Pharmacokinetics of Gatifloxacin Ophthalmic Gel with Gatifloxacin Rye Drops in Rabbits. Sun Sa, Zhou Tianyang, Xia Huiyun, *et al.* Zhengzhou University People's Hospital, Henan Eye Institute, Henan Key Laboratory of Keratopathy, Henan, 450003, China

Abstract Objective To investigate and compare the concentrations in aqueous humor, cornea and conjunctiva after gatifloxacin ophthalmic gel and gatifloxacin eye drops single dose in rabbits. **Methods** Japanese white rabbit's eyes were topically applied with gatifloxacin ophthalmic gel or gatifloxacin eye drops according to groups and rabbits were sacrificed 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240 and 360min after medication. Then aqueous humor, cornea and conjunctiva were obtained. All samples were analyzed by reversed – phase high performance liquid chromatography. **Results** In G group the drug concentration in cornea, conjunctiva and aqueous humor peaked at 10min ($36.065 \pm 16.728 \mu\text{g/g}$), 10min ($37.460 \pm 16.333 \mu\text{g/g}$) and 60min ($3.010 \pm 0.658 \mu\text{g/ml}$) respectively. G group maintained sig-

作者单位:450003 郑州大学人民医院、河南省眼科研究所、河南省角膜病重点实验室(孙飒、周天洋、夏慧云、何继军、王丽娅、张俊杰); 110000 沈阳兴齐制药股份有限公司(唐海)

通讯作者:张俊杰,电子邮箱:zhangjj66@126.com

nificantly higher concentrations before 4h in cornea, conjunctiva and aqueous humor as compared to D group ($P < 0.05$). The $AUC_{(0-360)}$ of the drug level in tissue samples were $2296.617 \mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{min})$, $1402.143 \mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{min})$ and $271.558 \mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{min})$ and 4.7 fold, 8.6 fold and 4.1 fold higher as compared to D group in the corresponding eye tissue. **Conclusion** The concentrations of gatifloxacin ophthalmic gel were increased more significantly and which penetrated more fastly into cornea, conjunctiva and aqueous humor compared with gatifloxacin eye drops.

Key words Gatifloxacin; Ophthalmic gel; Pharmacokinetics

加替沙星 (Gatifloxacin) 为氟喹诺酮类抗菌药物, 具有抗菌谱广, 抗菌活性强的特点。它对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌及衣原体均具有强大的抗菌作用^[1]。沈阳兴齐制药有限责任公司采用新工艺开发了新型的加替沙星眼用凝胶。本研究旨在对加替沙星眼用凝胶制剂和加替沙星滴眼液兔眼局部应用后的眼部药动学进行比较。笔者采用反相高效液相色谱法 (HPLC) 测定兔眼角膜、结膜及房水中的药物浓度^[2, 3]。

材料与方法

1. 仪器及试剂: 美国 Waters 公司 2695 高效液相色谱系统; EMPOWER2 工作软件; 加替沙星眼用凝胶 (迪友®, 沈阳兴齐制药有限责任公司), 规格: 5g: 15mg, 批号: 120703; 加替沙星滴眼液 (千寿制药株式会社, 日本), 规格: 5ml: 15mg, 批号: A183; 加替沙星对照品 (批号: 130518-200402, 含量 97.2%, 中国药品生物制品检定所); 乙腈、甲醇为色谱级, 其他试剂均为分析纯。

2. 动物及分组: 日本大耳白兔 60 只, 健康、无眼疾, 雄性, 体重 $2.0 \sim 2.5 \text{ kg}$ [河南省康达实验动物有限公司, 实验动物合格证号: SCXK (豫) 2011-0001]。完全随机分成 G (凝胶组)、D (滴眼液) 两组, 每组各 30 只动物, 分为 10 个时间组, 每个时间组 3 只动物共 6 眼。

3. 色谱条件: 色谱柱为 Waters X-Bridge C18, $3.5 \mu\text{m}$, $3.0 \times 150 \text{ mm}$; 流动相为 25 mmol/L 磷酸盐缓冲液 (磷酸调 pH 值至 3.5): 乙腈 = 86.7: 13.3; 流速为 0.8 ml/min ; 柱温为 40°C , 检测波长: 293 nm ; 进样量为 $15 \mu\text{l}$ 。

4. 实验方法: (1) 样品的采集: G 组每眼以玻璃点眼棒给予替沙星眼用凝胶 0.05 g , D 组每眼以微量取样器 G 给予加替沙星滴眼液 $50 \mu\text{l}$ 。给药后 5、10、15、30、45、60、120、180、240 和 360 min 后, 耳缘静脉注射过量戊巴比妥钠溶液 (4%) 处死动物, 抽取房水, 剖取上半睑板结膜组织及角膜组织, 精密称重, 样品均储存于 -60°C 冰箱内保存备用。(2) 样品的处理

方法: 房水: 房水 $100 \mu\text{l}$, 加入二氯甲烷 2.0 ml , 涡旋振荡 1 min , 3000 r/min 离心 5 min , 弃去上层 (水层), 有机层在 60°C 加热下氮气吹干, 加入流动相 $100 \mu\text{l}$, 涡旋振荡 1 min , 3500 r/min 离心 10 min , 取上清进行 HPLC 分析; 角膜及结膜样品: 取精密称重的角膜 (结膜), 剪碎置于试管中, 加入注射用水 1.0 ml , 匀浆, 取匀浆液 $100 \mu\text{l}$, 加入二氯甲烷 2.0 ml , 余下步骤参照房水样品的处理检测。(3) 加替沙星标准曲线制备: 精密称取加替沙星对照品 0.01389 g (折合加替沙星 0.0135 g), 置于 50 ml 的容量瓶中, 加甲醇至刻度, 充分振荡使溶解完全得 A 液; 精密量取 A 液 1 ml 置 100 ml 的容量瓶中, 加甲醇至刻度, 充分振荡混匀得标准储备液 (B, $2.700 \mu\text{g/ml}$)。取储备液 B 液依次以甲醇稀释, 分别得浓度为 2.700 、 1.350 、 0.540 、 0.270 、 0.108 、 $0.054 \mu\text{g/ml}$ 的标准曲线系列溶液。取上述标准液各 $100 \mu\text{l}$, 置试管内, 60°C 加热下氮气吹干, 加入空白兔眼角膜匀浆液 (结膜匀浆液或空白房水) $100 \mu\text{l}$, 振荡 1 min , 然后按“样品的处理方法”项目介绍进行处理检测。以加替沙星的色谱峰面积对浓度进行线性回归得工作曲线, 在 $0.054 \sim 2.700 \mu\text{g/ml}$ 范围内, 兔眼各组织标准曲线的线性关系良好, 相关系数 (r) 均 > 0.999 , 定量下限为 $0.0054 \mu\text{g/ml}$ 。(4) 精密度和准确度: 按标准曲线制备方法制备低、中、高 ($0.108 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.540 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.350 \mu\text{g/ml}$) 浓度的模拟生物样品, 每个浓度每批配制并测定 5 份, 连续测定 3 批, 求得准确度 (回收率) 和精密度 (批间差和批内差)。兔眼各组织中、低浓度样品回收率为 $83\% \sim 111\%$, 中、高浓度样品的回收率 $92\% \sim 111\%$; 各浓度质控样品的批间差 ($n = 15$) 及批内差 ($n = 5$) 均 $< 11\%$ 。(5) 稳定性: 加替沙星模拟生物样品冷冻 3 周后取出反复冻融 3 次后稳定, 处理好的样品室温放置 24 h 稳定。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计软件分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间计量资料均数比较采用独立样本 t 检验。采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 专属性:在本研究色谱条件下,加替沙星保留时间为 3.8min。角膜、结膜及房水中加替沙星的色谱图如图 1 所示,角膜匀浆液、结膜匀浆液及房水对加替沙星的测定均无干扰。

2. 生物样品测定分析:采集的生物样品按照“样品的处理方法”项目介绍进行处理检测,参照精密度和准确度相关方法制备低、中、高浓度的质控样品,按生物样品总量 10% 的比例均匀插入检测序列,各组织的检测数据均符合要求。各时间点的药物浓度数据用 DAS2.1.1 软件进行拟合并计算得药动学参数。加替沙星在各组织中的经时过程如图 2 所示,主要的药动学参数如表 1 所示。

讨 论

加替沙星因其抗菌谱广,不良反应及耐药性少,

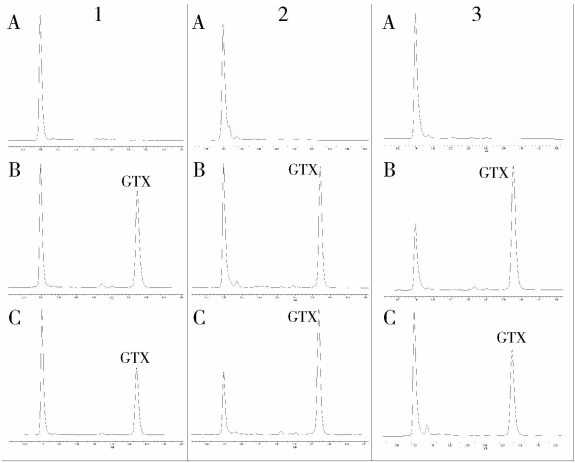


图 1 兔眼角膜、结膜及房水样品的色谱图

A. 空白角膜匀浆液样品; B. 空白角膜匀浆液 + 加替沙星 (0.540 μ g/ml); C. 给药后 45min 时的角膜样品; 1. 角膜; 2. 结膜; 3. 房水

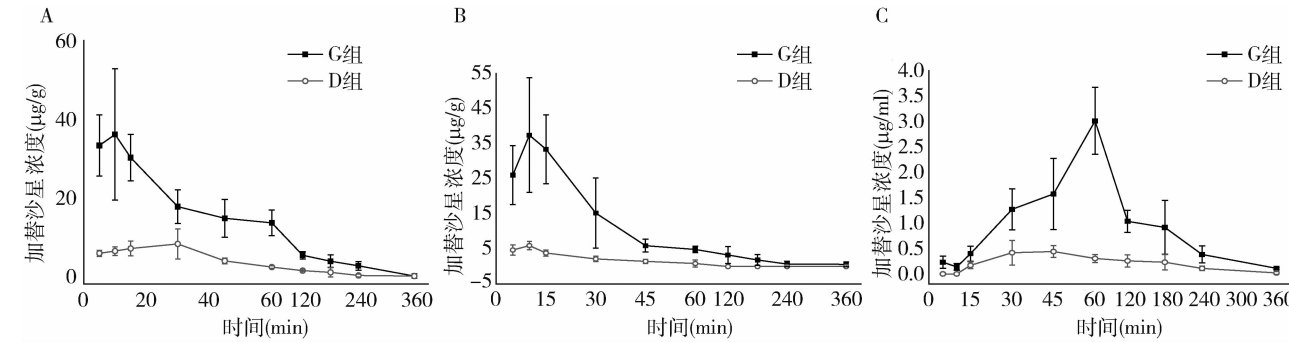


图 2 加替沙星眼用凝胶和加替沙星滴眼液单次兔眼局部给药后药物在兔眼中的经时过程

A. 角膜; B. 结膜; C. 房水

表 1 加替沙星眼凝胶及滴眼液单次给药后兔眼药动学参数 (n = 6)

药动学参数	组别	角膜	结膜	房水
C_{max} ($\bar{x} \pm s$) [μ g/g(μ g/ml)]	G 组	36.065 $\pm$ 16.728	37.460 $\pm$ 16.333	3.010 $\pm$ 0.658
	D 组	8.186 $\pm$ 3.860	5.976 $\pm$ 1.168	0.440 $\pm$ 0.116
T_{max} (min)	G 组	10	10	60
	D 组	30	10	45
$t_{1/2}$ (min)	G 组	45.8	23.2	62.1
	D 组	38.2	27.2	43.8
$AUC_{(0-360)}$ [(μ g/g) $\cdot$ min/ (μ g/ml) $\cdot$ min]	G 组	2296.617	1402.143	271.558
	D 组	489.115	162.335	66.382

广泛应用于临床。加替沙星滴眼液容易被泪水稀释并快速通过泪道清除,为了保持较高的生物利用度需要频繁点眼。近年开发滞留时间长、具有缓控释能力的新型眼部药物传递系统成为研究的热点^[4,5]。在我国眼用凝胶是缓释剂型中应用较多的剂型,以大分子亲水性聚合物作为药物载体延长药物滞留时间。本研究中加替沙星凝胶采用了新型的辅料和制备工

艺,在眼组织中既能延长作用时间又能快速释放药物以增加加替沙星的生物利用度。

本研究中 G 组各组织中加替沙星的达峰浓度均显著高于 D 组 ($P < 0.01$); 4h 前所有时间点 G 组各组织中的药物浓度均显著高于 D 组对应时间点的药物浓度 ($P < 0.05$),表明加替沙星凝胶给药后被眼部组织的吸收的速度更快,而且药物穿透角膜进入前房

的速度也更快。G 组角膜、结膜及房水中加替沙星 $AUC_{(0-360)}$ 分别是 D 组的 4.7 倍、8.6 倍和 4.1 倍,表明加替沙星凝胶给药后的生物利用度更高。这之前文献报道的结果一致,眼组织中所测浓度更高^[6-8]。总之,加替沙星眼用凝胶制剂具有良好的抗菌作用,到达眼部组织的浓度高,速度快,不良反应小,使用舒适,是一种具有良好市场前景的抗菌药物。

参考文献

- 1 Hosaka M. Antibacterial property and clinical effect of gatifloxacin, a novel quinolone antibacterial agent [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2003, 121(6): 447-456
- 2 Güngör SG, Akova YA, Bozkurt A, *et al.* Aqueous humour penetration of moxifloxacin and gatifloxacin eye drops in different dosing regimens before phacoemulsification surgery [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(9): 1272-1275
- 3 Chung JL, Lim EH, Song SW, *et al.* Comparative intraocular penetration of 4 fluoroquinolones after topical instillation [J]. *Cornea*, 2013, 32

(7): 1046-1051

- 4 Agrawal AK, Das M, Jain S. In situ gel systems as 'smart' carriers for sustained ocular drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(4): 383-402
- 5 Khan N, Aqil M, Imam SS, *et al.* Development and evaluation of a novel in situ gel of sparflaxacin for sustained ocular drug delivery; in vitro and ex vivo characterization [J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, 20(6): 662-669
- 6 Liu Z, Yang XG, Li X, *et al.* Study on the ocular pharmacokinetics of ion-activated in situ gelling ophthalmic delivery system for gatifloxacin by microdialysis [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(12): 1327-1331
- 7 韩培, 李娟. 加替沙星原位凝胶的体外释放及兔眼房水药动学研究 [J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(4): 293-296
- 8 Ding W, Ni W, Chen H, *et al.* Comparison of drug concentrations in human aqueous humor after the administration of 0.3% gatifloxacin ophthalmic Gel, 0.3% gatifloxacin and 0.5% levofloxacin pphthalmic solutions [J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(6): 517-523

(收稿日期: 2016-06-23)

(修回日期: 2016-06-30)

中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者 尿白三烯 E_4 测定及临床意义

刘海玲 胡苏萍 聂汉祥 张固琴

摘要 目的 探讨白三烯 E_4 在中重度稳定期慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 发病机制中的作用, 及白三烯受体拮抗剂治疗的临床疗效。方法 将 60 例中重度稳定期 COPD 患者随机分为孟鲁司特组及常规治疗组各 30 例, 取 30 例健康患者为对照组。观察 3 个月治疗前后各组尿白三烯 E_4 ($uLTE_4$) 水平、肺功能 (PFT)、短效 β_2 受体激动剂使用剂量、健康相关生活质量 (HRQL) 评分变化。同时研究第 1 秒时间肺活量 (FEV_1) 与 $uLTE_4$ 、HRQL 评分相关性。结果 孟鲁司特组治疗后肺功能参数用力肺活量 (FVC)、第 1 秒钟用力呼气量 (FEV_1)、1 秒量占预计值的百分比 ($FEV_1\%$ pre) 均较治疗前明显提高 (P 均 < 0.05), HRQL 评分均明显低于治疗前 (P 均 < 0.01), β_2 受体激动剂使用剂量较治疗前显著减少 ($P < 0.05$); 治疗后孟鲁司特组 $uLTE_4$ 水平显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 常规治疗组治疗前后 $uLTE_4$ 水平无明显改变, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 FEV_1 与 $uLTE_4$ 、HRQL 评分均呈负相关 (r 分别为 -0.67 、 -0.73 , $P < 0.05$)。结论 白三烯在慢性阻塞性肺疾病发病中可能起了重要的作用, 检测尿液 $uLTE_4$ 水平对于了解慢性阻塞性肺疾病患者体内白三烯水平, 以及评价白三烯受体拮抗剂的疗效具有一定的临床意义。孟鲁司特长期使用可改善中重度稳定期 COPD 患者生活质量, 肺功能及减少 β_2 受体激动剂使用剂量。

关键词 尿白三烯 E_4 慢性阻塞性肺疾病 孟鲁司特

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.031

Detection of Urinary Leukotriene E_4 in Patients with Moderate to Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Clinical Significance. Liu Hailing, Hu Suping, Nie Hanxiang, *et al.* Department of Respiratory Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To explore the role of Leukotriene in pathogenesis of moderate to severe stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and evaluate clinical efficacy of leukotriene receptor antagonist to the patients of COPD. **Methods** Sixty patients