维普资讯 http://www.cqvip.com

181-184

双氯灭痛，眼科疾病 眼炎 眼外伤手术

第22卷 第2期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.2
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

双氯灭痛在眼科临床的应用

临床学院眼科 周善璧* 综述 廖明波 汪湘琳 审校

中图分类号 R98 R971.05 R971.1

双氯灭痛(diclofenac)是新一代环氧酶抑制剂(cyclo-oxygenase inhibitor COI)，属非甾体抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs NSAID)。Vane于1971年首先阐明NSAID的作用主要是抑制前列腺素(prostaglandins PG)的生物合成。其中，双氯灭痛对脂氧酶(lipoxygenase)也有抑制作用从而减少白三烯(leukotriene，LT)生成[1]。在眼科临床炎症治疗中显示出显著疗效。现对这方面的文献综述如下

1 双氯灭痛、PG和眼的关系

1.1 PG

Von Buler1935年首先发现PG，1960年Bergstrom阐明了PG属20碳不饱和脂肪酸，以酯化形式存在于多数细胞膜的磷脂中。现知，PG广泛存在于哺乳动物的组织及体液中。几乎所有组织均可产生，但在血浆中的含量很少。血流经肺、肝后PG减少80-95%，故有"局部激素"之称。

Ambache于1955年从受刺激的眼组织——虹膜中提取出一种具有与乙酰胆碱、组胺、5-羟色胺不同，可使瞳孔扩约肌收缩的物质，称为"虹膜素"。后研究证实，它就是PGE_2和$PGE_{2\alpha}$，并在其它眼组织中也相继发现了PG的存在。

1.1.1 分类 根据五元环上结构不同，PG分为D、E、F、G、I等各型；根据环外双键数目多少分为PG_1，PG_2和主要基团在五元环上的位置不同分为PGα和PGβ各类。型类结合即得名。如$PGF_1\alpha$。

1.1.2 合成与代谢：PG广泛存在于体内组织和体液中，主要由20碳三烯酸和20碳四烯酸合成。脂肪酸在磷脂酶(phospholipase)A_2的作用下，花生四烯酸从细胞膜的磷脂中释放出来，在环氧酶作用下合成极不稳定的环内过氧化物，其在变构酶作用下，生成各种PG。

1.2 PG在眼的主要生理、病理生理作用

1.2.1 破坏血-眼屏障 无论内外源性PG都可引起房水蛋白含量增加，眼压改变，毛细血管充盈和通透性增加等一系列血-房水屏障破坏象[2]和血-视网膜屏障破坏[3]。双氯灭痛有保护稳定血-房水屏障作用[4]

1.2.2 对眼压的改变 Waitzman最早于1967年报告用PGE_1、E_2注入白兔前房能使眼压升高。近年来发现，局部小剂量应且PG具有良好的降眼压作用[5,6]kreff等[7]指出，双氯灭痛眼液对白内障术后眼压改变无影响。

1.2.3 对瞳孔的影响 多数作者先后证实PGE有缩瞳作用，且不受胆碱酯酶的影响。临床上双氯灭痛已用于防止白内障术后瞳孔缩小[8,9]。

2 双氯灭痛在眼科临床的应用

在许多眼部炎症治疗中皮质激素有显著的治疗效果。但近年来研究发现，局部应用皮质激素而引起激素性青光眼，晶体混浊，诱发或加重感染，甚至使全身代谢及免疫紊乱。全身应用突然停药时可出现"反跳现象"，使病情加重或反复。另外，皮质激素对某些由PG直接参与引起的炎症如非感染性睫状体炎疗效不佳，而用NSAID却有较好的效果，且毒副作作少，兼有止痛，退热作用。故NSAID越来越受到眼科医生的重视。

双氯灭痛属苯醋酸衍生物钠盐，性质稳定，既溶于酯又溶于水，有良好的穿透性。通过抑制环氧酶，减少PG生物合成和释放，同时减少细胞内花生四烯酸含量，降低脂氧酸产物，使LT生成减少，达到抗炎、止痛、退热等作用，对环氧酶的抑制力是其它COI的3-1000倍[1,10]。实验表明：双氯灭痛抑制血-房水屏障破坏作用强于消炎痛，局部滴眼能抑制花生四烯酸滴眼或前房穿刺引起的家

* 男，1964—04出生，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

兔眼瞳孔缩小及房水蛋白增加[10,11]。

2.1 白内障手术方面的应用

2.1.1 保持术中瞳孔扩大:Dimitrados等[8]研究了0.1%双氯灭痛钠和1%消炎痛防止白内障现代囊外摘除十人工晶体植人术中瞳孔缩小。结果表明,0.1%双氯灭痛钠较1%消炎痛作用持续时间长,瞳孔直径大于6mm在双氯灭痛钠治疗组中占50%,消炎痛组中仅占20%。Sachdev等[9]将0.1%双氯灭痛钠和0.03%氟联苯丙酸钠用于亚洲人眼(虹膜色素较多)的白内障囊外摘除术前,观察术中瞳孔扩大。结果显示:两治疗组在术中不同时间段保持瞳孔扩大均较时照组显著($P<0.001$)。双氯灭痛钠组能保持更长时间、但无统计学差异。

2.1.2 防止白内障术后炎症:双氯灭痛钠是首先被美国FDA批准用于治疗白内障术后炎症反应的NSAID滴眼剂。Kraff等[4]报告,双氯灭痛对白内障术后炎症治疗较等量磷酸强的松龙更有效,且避免了皮质激素在眼部的副作用。Othenin-Girard等[12]用前瞻、随机、双盲法,将40例白内障囊外摘除工人晶体植人术病人分成两组,即0.1%醋酸地塞米松+0.1%双氯灭痛钠和0.1%醋酸地塞米松+安慰剂组。前组房水闪辉较后组降低更迅速(术后第三天$P<0.0003$,术后第12天$P<0.028$),两组房水中细胞减少无差异。Suharwardy等[13]对80例白内障常规囊外摘除+人工晶体植人术病人分别用双氯灭痛+庆大霉素滴眼和用倍他米松+新霉素滴眼,观察术后6周抗笑效果。两联合用药组对术后早期炎症治疗均有效,但晚期疗效前者强于后者。他们认为:双氯灭痛+庆大霉素眼液对白内障术后炎症是一种有效且安全的治疗方法。Othenin-Girard等[14]比较了0.1%双氯灭痛钠和0.1%磷酸地塞米松眼液对白内障囊外摘除+人工晶体植人术后抗炎效果。于术后1、3、12、30和60天测量房水中闪辉及细胞,在任何时间段,房水中闪辉减少在两组间无显著差异,术后30天0.1%双氯灭痛钠组房水细胞更少外,其余各时间段两组无差异。作者认为:双氯灭痛钠滴眼液和甾体类抗炎药滴眼液均具有相同的抗炎效能[15,16]且能降低白内障术后不适及疼痛。[17]

2.1.3 防止白内障摘除+人工晶体植人术后囊样黄斑水肿:Guex-Grosier等[18]对25眼(23人)炎性囊样黄斑水肿(CME)11眼为白内障摘除+人工晶体植人术后,14眼(12人)为色素膜炎所致,进行了前瞻开放研究,用醋氮酰胺+抗炎药(双氯灭痛和强的松龙)治疗,无效者加用去炎松球后注射。结果:醋氮酰胺+双氯灭痛+强的松龙对64%的人工晶体眼性CME治疗有效,而对色素膜炎所致的CME须加球后注射皮质激素。

2.2 屈光手术方面的应用

2.2.1 RK手术方面的应用:Epstein等[19]作了双氯灭痛对RK手术后不适程度的研究,65只RK手术眼术前后分别用0.1%双氯灭痛或人工泪液滴眼,病人在不同时段(术后15分钟,1.3.6.18小时)回答不适程度。结果:0.1%双氯灭痛钠组较人工泪液组舒适。两组不适的峰值均在术后3小时,自述疼痛在0.1%双氯灭痛钠组占48%,在人工泪液组占71.9%。口服醋氨酚(退热净)能显著提高局部用双氯灭的止痛效果[20]。

2.2.2 PRK手术方面的应用:Ferrari[21]对10例(20眼)PRK手术病人(屈光度为4.00-9.00D)进行了一年的观察,所有病人一眼用0.1%地塞米松眼液,另眼用0.1%双氯来灭痛钠眼液,观察术后角膜雾状混浊(haze)和屈光状态。10人中的6人角膜haze和屈光状态在两治疗组中无显著性差异。两眼(20%)用0.1%双氯灭痛钠较用0.1%地塞米松角膜haze更轻,屈光更稳定。余下2眼(20%)角膜haze相似,而双氯灭痛组较地塞米松组屈光回退更明显。作者认为:PRK术后局部用双氯灭痛和地塞米松有相似的作用,但前者没有皮质激素的副作用,且对眼球有良好的穿透性。PRK术后局部用NSAID是一种有效的治疗方法Nassaralla等[22]也证实0.1%双氯灭痛钠能减轻PRK术后角膜haze且能有效治疗术后不适和疼痛。

2.3 青光眼手术方面的应用

Gwin等[23]对兔眼滤过手术双氯灭痛或强的松龙的作用进行了研究。28只新西兰白兔任一眼行滤过手术,手后随机分成用0.1%双氯灭痛钠滴眼和用1%醋酸强的松龙滴眼组。在不同时段测眼压两组无显著性差异($P>0.05$)。经log-rank life-table分析,在滤泡形成上也无显著性差异。作者

维普资讯 http://www.cqvip.com

认为:双氯灭痛钠和强的松龙对滤过性手术具有相似的抗炎效能。由于双氯灭痛这类抗炎药物能提供足够的抗炎作用,又可保持人眼最佳滤泡形成,没有皮质激素副作用,故其在滤过性手术的抗炎治疗方面具有很大的潜力。

2.4 激光治疗方面的应用

Herbort等[24]对氩激光小梁成形术后双氯灭痛钠眼液的抗炎作用进行了评价。43例假表皮脱落性青光眼和10例色素性青光眼随机分成0.1%双氯灭痛钠治疗组(27眼)和安慰剂对照组(26眼)。术前后分别各用一次,然后每天4次共4天。术前及术后3、6小时,1、2、4、7、14天不同的时间点测视力,眼压及房水中闪辉和细胞。结果表明:术后前房增加的闪辉可完全被0.1%双氯灭痛钠抑制($P<0.05$)。作者认为:0.1%双氯灭痛钠滴眼液能有效治疗氩激光小梁成形术后炎症反应,无需加皮质激素治疗[25]。

2.5 眼外伤方面的应用

双氯灭痛对眼外伤(除手术外)的影响,国内外较少报导。高氏等[11]观察0.1%双氯灭痛钠眼液对兔眼角膜穿刺伤后的抗炎作用。31只白色家兔滴0.1%双氯灭痛钠眼液后,对角膜穿刺伤后及用花生四烯酸滴眼致房水蛋白增加,瞳孔缩小均有显著抑制作用($P<0.05$及$P<0.01$)。他们认为:双氯灭痛眼液对眼局部前列腺素的合成与释放有较强的抑制作用,是一种很有希望的NSAID滴眼剂,为眼创伤性炎症的治疗增添了新的途径。

2.6 其它方面的应用

Van Husen[26]总结30例浅层巩膜炎,9例角膜边缘溃疡,11例枯草热结膜炎或泡性结膜炎用0.1%双氯灭痛钠眼液进行抗炎治疗的效果。认为0.1%双氯灭痛钠眼液是能耐受且有效的NSAID,除有抗炎作用外,还有明显的止痛作用。Gastillo等[27]在39眼上对双氯灭痛钠眼液和噻吗心胺眼液是否存在影响进行了研究。一组两药均用,另两组分别用两种药。结果:两种药联合应用没有改变噻吗心胺降眼压的作用。故当临床需要同时降眼压药和消炎药时(如青睫综合征),即可用噻吗心胺联合双氯灭痛,而不联合皮质激素。Lesoni等[28]对眼后部手术后双氯灭痛和倍他米松的止痛效果作了比较。37例病人一组用0.1%双氯灭痛钠,一组用0.1%倍他米松,术后30天内用标准的心理测量法(MPQ法和VAS法)测量痛度。0.1%双氯灭痛治疗组MPQ法术后1、15天疼痛度明显低于0.1%倍他米松组($P<0.05$)。作者认为:0.1%双氯灭痛钠较0.1%倍他米松在眼后部手术后止痛方面有较强作用,且没有皮质激素的副作用。

3 双氯灭痛局部应用的副作用

双氯灭痛和其它NSAID相比具有副作用少而轻的优点。局部应用可有烧灼感[28];兔角膜上皮损伤后早期角膜上皮形成减慢[29];可使兔及人眼角膜敏感度降低,停药后恢复[30]。

4 小 结

双氯灭痛是新一代非甾体阻滞前列腺素合成与释放的抗炎药物,同时能抑制脂氧酶阻止LT的合成,具有抗炎、止痛、退热等作用。长期应用安全有效且耐受性好。没有皮质激素的副作用。国外已广泛用于白内障手术后抗炎,防止术中瞳孔缩小及术后囊样黄斑水肿;青光眼手术,以便最佳滤泡形成及术后抗炎;屈光性手术及激光治疗后抗炎、止痛等方面。该药在国内的应用将有广阔前景。

参 考 文 献

1. Ku EC,et al. Am J Med 1986;80(Suppl 4B):18
2. 费连雄(综述),国外医学,眼科分册 1981;(1):24
3. Naveh N.et al.prostaglandins 1990;39(2):147
4. Kraff MC,et al.Arch Ophthalmol 1990;108(3):380
5. Bito LZ,Exp Eye Res 1984;38(2):181
6. Gum GG,et al.J Ocul Pharmacol 1991;7(2):107
7. Kraff MC,et al.J Cataract Refractive Surg 1994;20(2):138
8. Dimitrakos SA,et al.J FR Ophthalmol 1992;15(1):5
9. Sachdev MS,et al.Ophthalmic Surg 1994;25(4):92
10. 谢雷克(综述),国外医学,眼科分册 1993;17(3):148
11. 高长风,等,眼科研究 1993;11(4):242
12. Uthenin-Girard F,et al.Klin Monatsbl Augenheilkd 1992;200(8):362
13. Suharwardy J,et al.Eye 1994;8(5):550
14. Othenin-Girard P,et al.J Cataract Refractive

维普资讯 http://www.cqvip.com

Surg 1994;20(1):9
15. Sanders DR,et al,Arch Ophthalmol 1988;106(3):383
16. Roberts CM,et al.Arch Ophthalmol 1995;113(6):725
17. Fry LL,J Cataract Refractive Surg 1995;21(2):187
18. Guex-Grosier Y,et al.Klin Monatsbl Augenheilkd 1992;200(5):367
19. Epstein RL,et al.J Cafractive Surg 1994;20(4):378
20. Epstein RL.et al.J Cataract Refractive Surg 1995;21(2):156
21. Ferrari M,J Refractive Corneal Surg 1994;10(25 supple):5287
22za Nassaralla B,et al.Ophthalmology 1995;102(3):469
23. Gwin TD,et al. Ophthalmic Surg 1994;25(4):245
24. Herbort CP,et al.Arch Ophthalmol 1993;111(4):481
25. Mermoud A,et al.Arch Ophthalmol 1992;110(2):368
26. Van HH,Klin Monatsbl Augenheilkd 1986;188(6):615
27. Castillo LJ,et al.J FR Ophthalmol 1991;14(2)87
28. Lesononi G,et al.Retina 1995;15(1):34
29. Herst PS,et al.Arch Ophthalmol 1990;108(4):577
30. Szerenyi K,et al.Am J Ophthalmol 1994;118(3):312

(收稿日期 1996-09-03)

糖尿病 线粒体 DNA突变 病因

184-187

线粒体DNA突变与糖尿病

(36)

临床学院内科 任 伟* 综述 张素华 审校

R587.102

中图分类号 R87.1

近年来，有研究提出，人线粒体DNA-(mtDNA)
突变可能是糖尿病(DM)的病因之一，有人称之为线粒体糖尿病，此病并不罕见，临床上以母系遗传伴神经性耳聋为特征。其DM类型可为IDDM或NIDDM。由于线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)在胰岛β细胞的胰岛素(INS)分泌中起重要作用，mtDNA突变使OXPHOS障碍，ATP产生不足，可以导致INS分泌障碍引起糖尿病。本文就此作一综述。

1 mtDNA的结构和遗传特性

mtDNA是人体细胞内唯一的核外DNA，是一全长为16569bp的双链闭环分子，一条链为重链(H链)，一条链为轻链(L链)，两条链均具有编码功能。每个mtDNA分子共编码2个tRNAs，22个tRNAs和13条与细胞OXPHOS有关的亚基，其中，tRNAs和rRNAs为粒体内蛋白质翻译过程必需的结构RNA[1]。

mtDNA有与核DNA不同的遗传学特征[2-4]：(1)人mtDNA的遗传方式为母系遗传。因为精子所含线粒体数目最少，且环绕在推进精子前进的尾部纤维中，受精时精子的头部穿入卵细胞，而尾部纤维消失在受精卵之外，故几乎所有的线粒体均来源于卵细胞。因此，发生在生殖细胞系中的突变通过线粒体所遗传的物质来源于母亲，父亲从不将其mtDNA传递给后代。(2)一个细胞内有成百上千个线粒体，每个细胞内的mtDNA有多重拷贝，因而其遗传规律并不遵循孟德尔定律，而是在细胞分裂期随机将mtDNA分配到子细胞。mtDNA突变时会导致细胞内同时存在野生型(正常的mtDNA)和突变型两种类型的mtDNA，称异质性。异质性的细胞分裂时，突变的线粒体基因组的比例会因子细胞而不同。分裂旺盛的细胞如血细胞，有排斥突变mtDNA的趋势，朝着具有全部正常型mtDNA的方向发展，而分裂不旺盛的细胞，如肌肉组织则会逐渐累积突变型的mtDNA，朝着具有全部突变型的mtDNA的方向发展。(3)mtDNA中几乎不含内含子，没有完整的修复系统，且暴露于OXPHOS产生的氧自由基

* 男，1967-11出生，硕士生