从其它途径对制剂进行优化，以期得到更好的透皮效果。

参考文献：

[1] 徐叔云，卞如濂，陈 修. 药理实验方法学[M]. 北京：人民卫生出版社，2002. 1.
[2] Klimes J, Sochor J, Dolezal P, *et al*. HPLC evaluation of diclofenac in transdermal therapeutic preparations[J]. Int J Pharm, 2001, 217(1-2): 153-160.
[3] McNeely W, Goa K. Diclofenac-potassium in migraine: a review [J]. Drugs, 1999, 57(6): 991-1003.
[4] Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems [J]. Advanced Drug Delivery Rev, 1995, 16(1): 75-93.
[5] Maghraby G M, Williams A C, Barry B W. Skin delivery of oestradiol from deformable and traditional liposomes: mechanistic studies[J]. J Pharm Pharmacol, 1999, 51(10): 1123-1134.

（编辑 冯崇英）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2004)06-0512-02

法莫替丁联合无环鸟苷治疗 HSV 感染性上皮性角膜炎 124 例

Clinical observation of 124 cases of HSV corneal ulcer treated by famotidine and acyclovir

陈 康，谢汉平 （第三军医大学西南医院全军眼科中心，重庆 400038）

单纯疱疹性感染性上皮性角膜炎是由单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)引起，主要侵犯角膜上皮。根据病理生理学改变将其分为：角膜小泡、树枝状溃疡、地图状溃疡和边缘性溃疡[1]。本研究以甘泰片作对照，进行法莫替丁治疗单纯疱疹性上皮性角膜炎的临床效果对比。

1 临床资料

1.1 病例资料

收集从2001年5月至2003在本院门诊就医的HSV感染性上皮性角膜炎患者124名，其中男性82例(82眼)，女性42例(42眼)，年龄14～53岁。将其随机均分为2组，每组62名。分别采用法莫替丁、甘泰片治疗，通过单盲实验比较疗效。单纯性角膜小泡很少见，予以剔出，树枝状溃疡72眼，地图状溃疡31眼，边缘性角膜溃疡21只眼。随访3个月至1年，对疑似病例收集泪液做普通PCR检查确诊，剔除其他侵犯角膜上皮以组织的单纯疱疹性病毒性角膜炎，如：神经营养性角膜病变、基质性角膜炎、角膜内皮炎等。

1.2 治疗方法

法莫替丁组和甘泰组均用0.1%无环鸟苷滴眼6次/d，法莫替丁组口服法莫替丁20 mg，3次/d，甘泰组口服甘泰片0.2，3次/d，连续3周，服药后3 d、1周、2周、3周定期复查，以后间断随访。

1.3 疗效评价

按疗效分为三级：①治愈：眼部无刺激症状，结膜充血消失，荧光素染色阴性，角膜无水肿。②显效：眼部刺激症状缓解，结膜充血，溃疡变小变浅，荧光素染色阴性或阳性面积缩小，角膜局部水肿减轻。③无效：眼部刺激症状持续或加重，结膜充血明显，角膜溃疡无好转或扩大，荧光素染色持续阳性，角膜水肿明显。

1.4 统计学处理

采用χ^2检验。

2 结果

法莫替丁组的单纯疱疹性角膜溃疡平均治愈时间是(10.23±2.25) d，甘泰片组为(14.37±4.58) d，两组差异显著($P<0.01$)。法莫替丁副作用较少，偶见倦怠、乏力(4人)，腹泻(3人)，无其它不良反应。

表1 法莫替丁和甘泰治疗三种HSV角膜溃疡的疗效比较

	法莫替丁			甘泰片		
	治愈	显效	无效	治愈	显效	无效
树枝状溃疡(只)	30	4	2	25	7	4
地图样溃疡(只)	13	3	1	6	5	3
边缘性溃疡(只)	7	2	2	4	4	2

患者总治愈率：法莫替丁组78.13%，甘泰组58.33%，差异显著($P<0.01$)。其中①树枝状溃疡治愈率法莫替丁组83.33%，甘泰组69.44%，两组差异显著($P<0.05$)。②地图样溃疡治愈率法莫替丁组76.47%，甘泰组42.86%，两组差异显著($P<0.01$)。③边缘性溃疡治愈率法莫替丁组63.64%，甘泰组40%，两组差异显著($P<0.01$)。

（下转516页）

作者简介：陈 康(1972－)，男，重庆市人，医师，主要从事角膜单纯疱疹病毒方面的研究，电话：(023)65390046
通信作者：谢汉平，电话：(023)68754401
收稿日期：2003-07-17；修回日期：2003-10-11

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

一组分,再选用适当溶剂冲去杂质,然后用少量溶剂迅速洗脱,从而达到分离、净化与浓缩的目的。SPE 作为从生物样品中提取净化微量药物或其代谢产物的新方法,已被广泛地用于生物样品的检测中。在本实验中选用了 HLB 萃取柱,通过两步洗脱法对 SPE 进行了优化。利用不同浓度、不同 pH 值洗脱液,对 DP 进行洗脱,最后确定既能尽可能地去除杂质,又能较少减少 DP 的丢失的方法。

3.2 体内的渗透效果

双氯芬酸钾的药效已经非常明确,但要达到治疗作用,则在肌肉中的浓度要在 0.5 μg/g 以上[5]。在本实验中,DP 脂质体组和 DP 凝胶组在肌肉中的渗透能力以及在体内的分布有着较明显的差别。对比 DP 脂质体与 DP 凝胶制剂的外用给药效果,DP 脂质体组肌肉中药物浓度可以较长时间保持治疗浓度,在 2 h 后药物浓度均大于 0.5 μg/g 组织;而 DP 凝胶组虽然在 4~6 h 的肌肉药物浓度大于或接近 0.5 μg/g 组织,但是其浓度小于 DP 脂质体组($P<0.01$),这说明 DP 脂质体制剂经皮给药能力较市售的 DP 凝胶制剂要强,同时也提示,用 DP 脂质体制剂可以减少药物的用量而达到同样的治疗效果。DP 脂质体组给药侧深层较对照侧的药物浓度要高,这说明脂质体经皮给药可以在局部产生一个浓度相对较高的药物"储库",这有利于提高病患处的治疗效果,减少全身的副作用。DP 脂质体制剂在对照侧、血清、肝、胃组织中的浓度在 2~4 h 左右也相对较高,但是峰浓度在 4 h 以后消减的也比较快这提示 DP 脂质体制剂的副作用可能比较小。

DP 脂质体外用制剂在体内实验中,较 DP 凝胶制剂显现出其明显的促透优势、增加局部给药的靶向特点以及其持续给药的能力,这对减少 NSAIDs 的副作用,提高其抗炎作用是非常有意义的,特别在治疗关节、肌肉等局部病患有着很好的应用前景。

参考文献:

[1] Klimes J, Sochor J, Dolezal P, *et al*. HPLC evaluation of diclofenac in transdermal therapeutic preparations[J]. Int J Pharm, 2001, 217(1—2): 153—160.

[2] McNeely W, Goa K. Diclofenac-potassium in migraine: a review[J]. Drugs, 1999, 57(6): 991—1003.

[3] Meisner D, Mezei M. Liposome ocular delivery systems[J]. Adv Drug Delivery Rev, 1995, 16(1): 75—93.

[4] Maghraby G M, Williams A C, Barry B W. Skin delivery of oestradiol from deformable and traditional liposomes: mechanistic studies[J]. J Pharm Pharmacol, 1999, 51(10): 1123—1134.

[5] Cevc G, Blume G. New, highly efficient formulation of diclofenac for the topical, transdermal administration in ultradeformable drug carriers, Transfersomes[J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1514: 191—205.

(编辑 冯崇英)

(上接 512 页)

3 讨论

单纯疱疹性角膜炎是 HSV-1 所致,它是一种较大的 DNA 病毒,对神经组织和来源于外胚叶的上皮细胞有亲和力。在患者感冒、紫外线照射、外伤、变态反应等条件下,潜伏在三叉神经节、颈交感神经节的 HSV 激活,通过神经传导路到达角膜[2],也可以通过潜伏在角膜原位的 HSV 激活,导致感染性上皮性角膜炎[3]。临床所见病例以树枝状角膜溃疡居多,病毒在角膜上皮细胞内复制,导致角膜上皮细胞坏死、脱落,未侵及深层组织,主要表现为不同形式的表浅角膜溃疡。

组胺(Histamine, H)是一种神经介质,能通过免疫细胞表面的2型组胺(H2)受体发挥免疫抑制作用,第一代组胺 H2 受体阻滞剂甲氰咪胍用于治疗消化道溃疡,后来发现它对角膜溃疡同样有效,口服甲氰咪胍治疗带状疱疹能减轻炎症反应,缩短疗程。带状疱疹和单纯疱疹病毒都属于疱疹病毒科,都可产生明显细胞病变,病毒复制相似,均特异性编码一些酶和蛋白质,能在宿主体内引起原发性和继发性感染,都可引起角膜上皮感染。基于两病毒间的相似性和组胺 H2 受体阻滞剂治疗溃疡有效考虑,我们选用第二代组胺 H2 受体阻滞剂法莫替丁治疗感染性上皮性角膜炎。

目前对单纯疱疹病毒性角膜炎主要用 0.1% 无环鸟苷滴眼,它是嘌呤核苷衍生物,对 DNA 合成有抑制作用,但对溃疡修复效果欠佳,法莫替丁作为第二代组胺 H2 受体阻滞剂,可以明显提高 T 淋巴细胞转化率,增强机体免疫功能,促进溃疡愈合,我们的观察主要是对比单纯抗病毒的甘泰和促进溃疡修复的法莫替丁对 HSV 浅层溃疡的疗效差异。初步观察的结果表明,治疗单纯疱疹感染性上皮性角膜溃疡加用法莫替丁,溃疡愈合时间明显缩短,治愈率提高,治疗时间缩短,患者自觉症状改善,无严重不良反应。我们认为对单纯疱疹感染性上皮性角膜溃疡治疗口服法莫替丁联合无环鸟苷能明显促进溃疡愈合,改善症状,效果优于甘泰片。但对于免疫反应导致的基质性角膜炎、角膜内皮炎治疗效果尚待进一步研究证实,对促进角膜溃疡愈合的机制也待深入的研究。从临床角度我们认为口服法莫替丁联合 0.1% 无环鸟苷滴眼治疗单纯疱疹感染性上皮性角膜溃疡是安全有效的。

关键词:法莫替丁;HSV

中图法分类号:R772.210.5 文献标识码:B

参考文献:

[1] 单纯疱疹性角膜炎的临床分类(通讯)[J]. 眼科研究, 2001, 19(3): 282.

[2] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 322—324.

[3] 谢立信, 李绍伟, 董晓光, 等. 单纯疱疹病毒 1 型功能性基因在角膜内潜伏感染的实验研究[J]. 中华眼科杂志, 2000, 31(1): 36—39.

(编辑 刘洪娥)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net