

眼科药物药理

陈祖基 编

人 民 卫 生 出 版 社

眼底病和眼外科等方面的药物按药理学分类逐章的进行论述。由于药物的不断增多和应用日趋广泛，因用药引起的眼部不良反应亦日益增加，因此专辟一章“药源性眼病”以引起大家的重视。

书中的主要章节从1973年起在本所内部发行的“眼科资料汇编”（1~7期）中陆续发表，得到全国各地眼科和药理工作者的热情鼓励和指正。1977年11月在郑州的眼科学术会议期间又获全国各地眼科工作者的进一步帮助，使本书内容得以不断完善和提高。在编写过程中，河南省卫生厅、河南省医院和本所领导给予热情鼓励 and 大力支持，本书全稿蒙我所马镇西所长、河北医学院第三附属医院眼科教研室刘英奇主任审阅，人民卫生出版社编辑同志提出了宝贵修订意见，并给予大力协助和支持，在此一并致谢。由于本人业务水平有限，书中难免有许多缺点和错误，殷切期望广大读者批评指正。

编 者

前 言

当代药理学飞速发展,新药层出不穷,为与眼科疾患作斗争提供了极其丰富的手段。眼科用药与内、外科等相比虽有相同的一面,但亦有其独特之处。一些药物毒性较大,全身应用受到限制(如抗病毒药——碘苷),但却适合眼科局部应用;一些全身应用的药物由于使用不当又可出现许多眼部的不良反应(即药源性眼病)。又如眼科疾患大多限于局部,全身用药后究竟有多少药物能达到眼内(即药物的眼内通透性问题)?而一些通透性弱的药物又如何通过一定的给药途径或其他手段来提高药物的眼内浓度,使其充分发挥疗效?这是每个眼科工作者十分关切的课题。因此论述药物对眼的通透性、对眼部各组织的作用、眼科临床疗效和适应症、全身特别是眼局部的给药途径以及可能引起的眼部及全身不良反应等,就成为研究眼科药理学这门新兴学科的特定内容。

目前,我国关于眼科药理学的书籍尚不多见。为此作者参阅了国内、外有关文献,结合我所临床实践和科研成果编写成《眼科药物药理》,希望对眼科临床治疗和眼科药理学研究能有所裨益。本书以专题形式从药理学角度对广泛用于眼科的药物进行综合性论述,以期反映出本学科的新成就和进展。

在内容编排方面,首先介绍“药物的眼内通透性”和“眼用药物的相互作用”,以了解眼用药物的特点。接着对广泛用于眼科感染性疾病、炎症性疾病、青光眼、白内障、

目 录

第一章 药物的眼内通透性·····	1
一、生物膜的结构·····	1
二、药物通过生物膜的方式·····	3
三、药物对角膜的通透性·····	4
四、全身用药后药物对眼的通透性·····	11
第二章 眼用药物的相互作用·····	15
一、直接的物理或化学结合·····	16
二、干扰药物自胃肠道吸收·····	16
三、影响药物与血浆蛋白的结合·····	17
四、药物在作用受体部位的相互作用·····	18
五、改变药物的代谢·····	18
六、影响药物的排泄·····	19
七、干扰电解质平衡从而影响药物作用·····	20
第三章 磺胺类药·····	25
一、抗菌作用·····	34
二、眼内通透性·····	35
三、不良反应·····	37
四、临床应用·····	38
第四章 抗菌素·····	40
第一节 总论·····	40
一、抗菌素的选择·····	40
二、抗菌素的联合应用·····	41
三、抗菌素的不良反应·····	45
四、抗菌素的作用机理·····	53
五、抗菌素的分类·····	54

第二节 各论·····	54
一、主要作用于革兰氏阳性细菌感染的抗菌素·····	54
二、主要作用于革兰氏阴性细菌感染的抗菌素·····	77
三、广谱抗菌素·····	86
四、抗真菌抗菌素·····	94
第五章 抗病毒药·····	103
一、卤化嘧啶类脱氧核糖苷·····	106
二、嘧啶类阿拉伯呋喃糖苷·····	116
三、嘌呤类阿拉伯呋喃糖苷·····	119
四、选择性作用于脱氧胸腺嘧啶核苷激酶的化合物·····	124
五、亚磷酸乙酸·····	126
六、吗啉双胍·····	128
七、羟苄苯并咪唑·····	129
八、酰胺三嗪核苷·····	129
九、干扰素及其诱导剂·····	129
第六章 糖皮质激素药·····	142
一、主要药理作用·····	143
二、眼内通透性·····	145
三、用药途径和剂量·····	147
四、临床应用·····	150
五、不良反应和禁忌症·····	154
第七章 非甾体激素消炎药·····	161
一、水杨酸类·····	163
二、保泰松和羟保泰松·····	164
三、消炎痛·····	165
四、灭酸类·····	166
第八章 免疫抑制药·····	168
一、免疫反应的基本概念·····	168
二、免疫抑制药的类型及其对免疫反应的影响·····	173

三、免疫抑制药在眼科的应用·····	178
四、不良反应·····	181
第九章 缩瞳剂·····	184
一、乙酰胆碱和拟乙酰胆碱药·····	184
二、节后拟胆碱药·····	186
三、作用于胆碱酯酶的药物·····	195
第十章 阿托品类扩瞳药·····	209
一、阿托品·····	210
二、东莨菪碱·····	213
三、后马托品·····	213
四、乙酰环戊苯·····	215
五、Tropicamide·····	217
六、后马托品、乙酰环戊苯和 Tropicamide 的比较·····	217
第十一章 肾上腺素能神经药·····	221
一、拟肾上腺素药·····	221
二、抗肾上腺素药·····	236
三、抗肾上腺素能神经药·····	244
第十二章 房水分泌抑制剂·····	250
一、碳酸酐酶抑制剂·····	250
二、钠-钾激活 ATP 酶抑制剂·····	256
第十三章 高渗脱水剂·····	259
一、尿素·····	259
二、甘露醇·····	262
三、甘油·····	263
四、异山梨醇·····	264
第十四章 局部麻醉药·····	267
一、表面麻醉药·····	268
二、注射用局部麻醉药·····	270
第十五章 维生素·····	273

一、维生素 A	274
二、维生素 B ₁	277
三、维生素 B ₂	278
四、维生素 B ₆	279
五、烟酸和烟酰胺	280
六、叶酸	281
七、维生素 B ₁₂	282
八、维生素 C	282
九、维生素 D	283
十、维生素 U	285
第十六章 酶制剂	287
一、胰蛋白酶	287
二、 α -糜蛋白酶	288
三、双链酶	291
四、尿激酶	293
五、溶菌酶	294
六、透明质酸酶	294
第十七章 治疗白内障药	297
一、碘剂	300
二、维生素 C	300
三、腮腺素	301
四、卡他林	301
五、法可立辛	302
六、谷胱甘肽	303
七、 α -巯基丙酰甘氨酸	305
第十八章 药源性眼病	308
一、抗菌素和化学治疗药物	309
二、激素及有关药物	313
三、维生素	315

四、作用于中枢神经系统的药物·····	316
五、作用于植物神经系统的药物·····	320
六、心血管及有关药物·····	321
七、孕期用药可能引起先天性眼畸形的药物·····	321
中文药名索引·····	328
外文药名索引·····	334

第一章 药物的眼内通透性

在眼科临床上，全身或局部给药后，药物能否（或有多少）达到眼组织的作用部位，从而产生治疗效果，是眼科医生十分关心的问题。药物能否达到眼组织作用部位多半取决于它穿透眼部各种生物膜的能力。因此，了解生物膜的结构以及药物如何通过生物膜的一般方式，将有助于我们进一步研究药物对眼的通透性。

一、生物膜的结构

凡机体内一种形态结构，能使物质通过它的穿透速率减慢或加快，显著区别于通过相似的水层者均可视为“生物膜”。根据这样广义的理解，生物膜的含义便比较广泛，不限于单层细胞膜，也可包括隔开两相的细胞组织薄层，如毛细血管壁、小肠上皮、角膜及各种腺管等。药物穿过这些结构时，会遇到至少一层以上的细胞膜，并且还须通过细胞浆。

1902年 Overton 首先描述了活细胞膜的特性，他认为细胞膜是类脂性的。许多化合物以被动扩散的方式渗透入细胞，其通透速率取决于它们的脂溶性。这种观点在许多药物的转运中至今仍是正确的。

单纯类脂膜概念不能解释一些水溶性小分子化合物（如尿素等）和水能迅速进入细胞的问题。因此，1949年 Col-lander 提出细胞膜并非是一种连续的脂相，其中间有许多充水的细孔，即“脂孔学说”。脂溶性化合物以扩散方式通过类脂质部分，而小分子的水溶性物质通过细孔进入细胞。

这种设想随后得到实验证明。

但是，不论脂膜学说或脂孔学说，都不足以说明所有各类物质通过细胞膜的特性，只有在“膜运载体”学说的基础上，才得到了满意的阐述。这个学说假定细胞膜上有一定量的“运载体”(Carriers)，能与水溶性的转运底物作可逆的结合，化合物即以载体-底物复合物的形式通过某种机理，从类脂膜的一侧到达另一侧，再行分解卸下转运底物，载体重新回到膜表面，进行新的转运。

1972年 Singer-Nicolson 提出的液态镶嵌模型 (Fluid mosaic model)^[1]学说获得广大学者的赞同。他们认为细胞膜的结构是在液态的脂质双层中，镶嵌着可以移动的球形蛋白质 (图 1)。这种学说可简述如下：

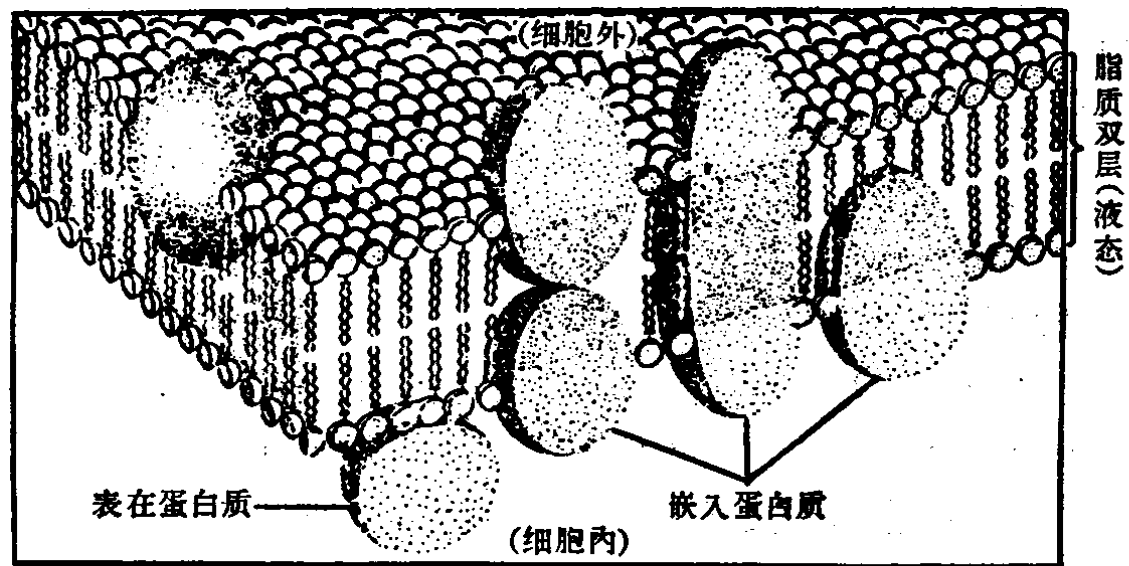


图 1 细胞膜结构的液态镶嵌模型

1. 脂质双层 是由两排脂质分子构成的薄膜。每一个脂质分子一端为亲水端，另一端为疏水端 (脂肪酸链)。其中所有脂质分子的亲水端都朝向膜的两表面，疏水端则朝向膜的中央。球形的蛋白质镶嵌埋在脂质双层内或附着在它表

面。因此，脂质双层成为细胞膜的基质。但脂质双层是液态的、可动的，且主要是与膜表面相平行的横运动。

2. 蛋白质 镶嵌或附着在细胞膜的脂质双层上，从其分子结构看，是许多不同种类的蛋白质。

嵌入蛋白质，又称内在蛋白质。它镶嵌在脂质双层内。有的和物质转运有关，有的是受体。

表在蛋白质。它不嵌在脂质双层内，只附着在脂质双层的内侧表面。

不论是嵌入蛋白质还是表在蛋白质，在细胞膜上的位置都是可移动的。它不仅可与膜表面相平行进行横运动，而且还可上下转换运动。

二、药物通过生物膜的方式

药物通过生物膜的方式，可分为被动转运与主动转运两种^{〔2〕}。

（一）被动转运

1. 简单扩散 许多药物以简单扩散运动通过生物膜，转运速度与膜两侧的浓度差平行，当此种脂溶性物质通过膜达到稳定分布状态时，则膜两侧的浓度相等。

简单扩散主要取决于化合物的脂溶性，与分子大小无关。非极性分子（如皮质激素）和未解离的有机酸及有机硷（如毛果芸香碱、阿托品）是具有脂溶性的两类基本分子构型，因而易于通过生物膜，渗透的程度取决于该物质的油-水分配系数。极性化合物及解离型药物一般易溶于水、难溶于脂，不易透过生物膜。总之，药物以脂溶、未解离分子的形式扩散通过类脂性生物膜。

2. 滤过作用 水溶性物质不能通过类脂质膜，有些小

分子物质经充水的细孔通过生物膜，此时化合物的分子结构和大小起决定作用。一般认为分子量小于 100（如甲醇、乙醇、尿素等）很容易通过生物膜的细孔，分子量在 100~500 之间（如甘露醇、青霉素等）通过细孔就较困难，速度十分缓慢，分子量在 500 以上就完全不能通过。由于膜孔常有固定的电荷，一些较小的离子也难以通过。

（二）主动转运

某些离子和水溶性大分子化合物能对抗浓度梯度通过生物膜，从浓度低的一侧向浓度高的一侧逆向转运（如葡萄糖及钾、钠离子等）。为解释此现象提出了运载体学说。

主动转运具有下述特点：

（1）转运速率有最高限度，当转运底物浓度增加到一定程度时，运载体系统即饱和；

（2）运载体系统对某种特殊类型化学结构具特异性，因此同一系统的转运底物间可互相竞争；

（3）转运须消耗细胞代谢能量，许多干扰细胞代谢的物质可阻断此转运过程；

（4）某些物质能自浓度或电势较低的一侧向较高侧作逆向转运，造成物质在一侧（运向侧）堆积。

三、药物对角膜的通透性

影响药物通透角膜的因素有下述三方面：角膜的结构和性质^[3]、药物的结构和性质^[4]以及滴眼液的配方。现分述如下：

（一）角膜的结构和性质

角膜可粗分为三层：上皮层、实质层和内皮层。每一层均系药物通透的一种屏障。上皮层和内皮层含有丰富的脂

质，易转运非极性脂溶性物质；脂不溶性、极性物质难以通透。实质层含有丰富的水性成分，易转运水溶性、极性物质而非极性、脂溶物质就难以通透。

角膜的擦伤或病变可改变药物进入眼的转运速率。

1. 角膜擦伤 除去角膜上皮一般将增加药物通透的速率和数量，特别是对水溶性、极性物质尤为如此。

极性局麻药 butacaine 和普鲁卡因在角膜擦伤后通透力增强，而丁卡因其一端为极性基、另一端为非极性基因此很少受影响。

许多抗菌素及其盐类皆系水溶性大分子物质，对擦伤角膜的通透力大于完整角膜。这些抗菌素如杆菌肽、氯霉素、强力霉素、红霉素、庆大霉素、四环素类、青霉素、多粘菌素和链霉素等。尚未见有例外者。

糖皮质激素消炎药由于水溶性低，角膜上皮层对它的屏障作用远不如抗菌素那么重要。因此，除去上皮层仅轻度增加（有些不增加）其通透性。角膜擦伤后能轻度增加房水浓度的有：醋酸可的松、地塞米松、氟化可的松、醋酸氟化可的松、氢化可的松、醋酸氢化可的松、甲基强的松龙、强的松龙和醋酸强的松等。另一方面，可的松、醋酸强的松龙和强的松的房水浓度则有所下降。

2. 角膜病变 各种动物实验性角膜病变（如炎症、溃疡、感染或碱烧伤等）造成角膜的病理变化，可增强药物的通透力。在某些情况下，可能是上皮屏障破坏之故。但有些实验性炎症模型，荧光素着色证明上皮完整，其通透性增强的机理则不明。

在动物实验性角膜病变中，通透性增加的抗菌素有：杆菌肽（炎症）、金霉素（溃疡）、庆大霉素（炎症）、青霉素

(炎症)、多粘菌素(炎症)和链霉素(感染)。但卡那霉素和四环素的通透性变化则很小。

对炎症或碱烧伤的角膜,能增加通透性的糖皮质激素有:可的松、醋酸可的松、地塞米松、氟化可的松、氢化可的松和醋酸氢化可的松等。醋酸氟化可的松对碱烧伤角膜的通透力略有下降。

(二) 药物的结构和性质

小分子量的水溶性物质和离子主要通过角膜上皮细胞间隙进入眼内,能够通过的最大微粒直径范围是10~25埃。大于此直径的药物对角膜的通透性受化学结构、物理性质、药液浓度以及溶媒特性(如pH、渗透压与各种赋形剂)等因素的影响,而药物的溶解度性质则起主要作用。非极性、脂溶性物质易于通过角膜。而对于大分子水溶性物质(如青霉素及四环素的盐类),完整的角膜几乎完全是一种不渗透的屏障。

脂溶性物质易透过角膜上皮,但滴入结膜囊内的药物(不论其为何种制剂)在它们抵达角膜表面之前必须首先克服一层水性泪膜,而完全脂溶性的物质难以通过这层泪膜,因此对完整的角膜来说,具有理想通透性的药物应具双相溶解度,即既溶于水,又溶于油(如氯霉素、毛果芸香碱等)。

皮质激素、氯霉素以及某一些脂溶性较大的药物局部点眼后易于透过角膜,获得较高的房水浓度。有机碱(生物碱)如毛果芸香碱、肾上腺素、阿托品等,在其未解离前呈游离碱状态时具脂溶性,易透过角膜。当解离时,就易溶于水,不易透过角膜,在角膜表面泪膜的生理pH环境中(pH 7.2~7.4),这些生物碱约有30~50%为未解离型,且与解离型呈动态平衡;未解离型分子迅速透过角膜上皮,为保持动态平

衡，解离型分子不断转化为未解离型分子，使其始终保持一定的常数（30~50%）。未解离型分子透过角膜上皮层后，在实质层细胞的生理 pH 情况下，又转化为解离型分子，经扩散抵达内皮细胞，此时再一次转变成未解离型游离碱，透过内皮细胞进入房水（图 2）。

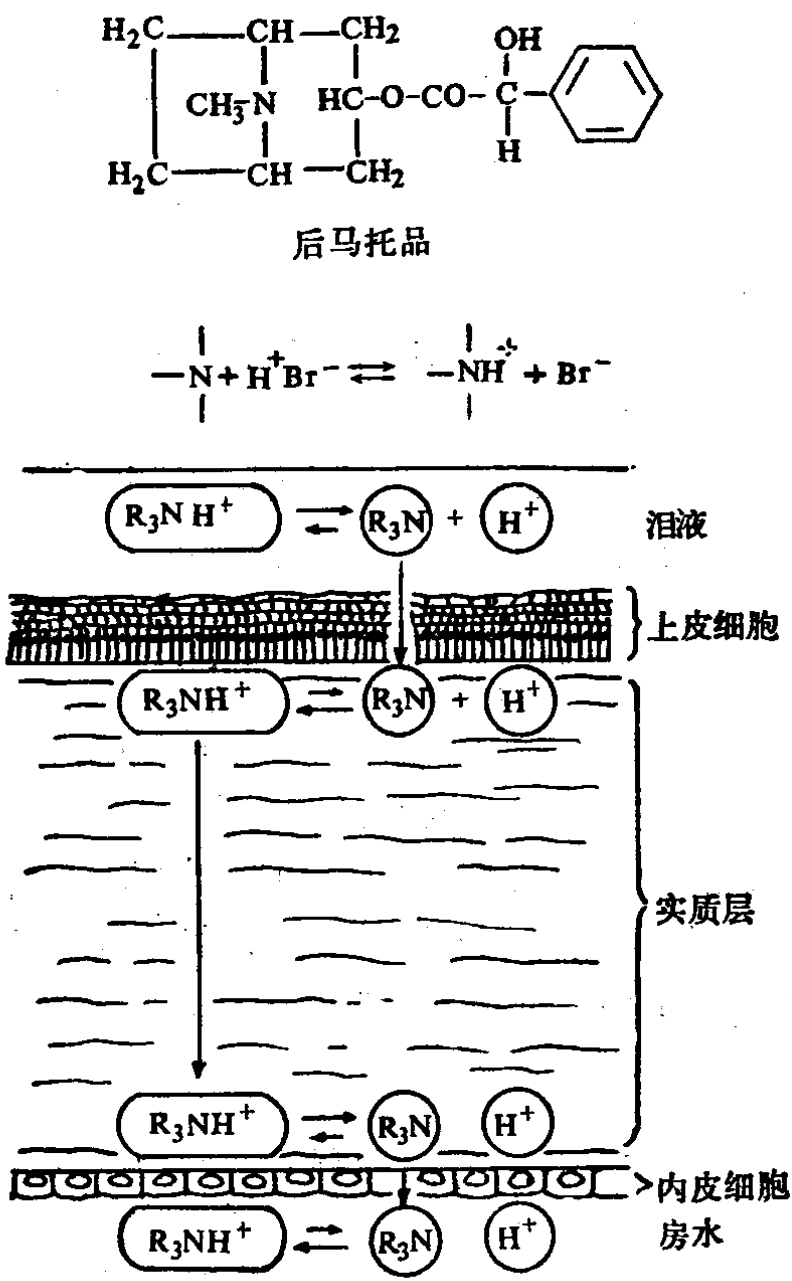


图 2 有机碱角膜通透性示意图

但某些皮质激素的醇型结构与其酯化物（如醋酸酯），却无法从其溶解度性质来预测它们的通透性^[5]。如局部应用氢化可的松（分配系数 1.3，水溶解度 0.30mg/ml）于正常兔眼后，15 分钟最大房水浓度为 5.25 μ g/ml；在同样条件下，应用醋酸氢化可的松（分配系数 13，水溶解度为前者的 1/10），获得的最大房水浓度为 1.4 μ g/ml。

（三）滴眼液的配方

如果某一药物具有固定的角膜通透性，则选择适当的滴眼液配方就有可能增强其通透力。因其溶液的 pH、浓度和粘滞度均可影响药物通透的量或延长其作用时间。

1. pH 对大多数生物碱滴眼剂来说，溶液的 pH 对药物的通透性有较大影响，pH 越低解离型分子越多，溶液性质稳定但对角膜的通透力差。pH 大于 7.0，未解离型分子增多，溶液不稳定但对角膜的通透力强。因此，从理论上讲，溶液偏碱有利于透过角膜更易发挥药物的作用。但在实际应用中由于 1~2 滴溶液（约 0.1ml）滴入眼内，其酸碱度很快被泪液所缓冲。因此，滴眼液的 pH 并不起重要作用，起决定作用的是每一种药物在泪液生理 pH（7.2~7.4）环境下未解离型与解离型的浓度比。这个比值取决于药物本身的 pKa（解离常数）和环境的 pH。如虹膜炎时，炎性组织的 pH 较低，阿托品在低 pH 环境下，大部分呈解离型，因此不易达到炎症组织。虹膜炎时阿托品的扩瞳作用较差即为此故^[6]。

$$pK_a = pH + \log \frac{\text{未解离型药物浓度}}{\text{解离型药物浓度}}$$

$$pK_a - pH = \log \frac{\text{未解离型药物浓度}}{\text{解离型药物浓度}}$$

2. 浓度 一些以简单扩散运动通过生物膜的药物，在一定范围内增加溶液浓度可增强其通透力。但随浓度增高通透的绝对值虽有轻度增加，而百分率却下降。如局部滴 0.1ml 的 1%、4% 和 8% 毛果芸香碱溶液，房水药浓的绝对值随溶液浓度提高而增加，但通透入房水中的百分率则以 1% 滴眼液最高。若固定浓度（1%）滴不同体积（如 0.005、0.025 和 0.05ml），则以滴最小体积（0.005ml）在房水中所获的药物百分浓度最高。这可能系过量药液溢出之故^[7]。

3. 溶液附加剂

(1) 表面活性剂：双相溶解度的概念促使人们考虑应用表面活性剂来增进药物对角膜的通透性。在表面活性剂的分子结构中，有一个极性基（亲水性）和一个非极性基（亲脂性）。亲水基面向水，亲脂基面向角膜上皮细胞，因而可降低表面张力而增加药物的通透性。表面活性剂有三种类型：阳离子型（洁尔灭、新洁尔灭），阴离子型（气溶胶）和非离子型（吐温等）。其增强透性的作用以阳离子型最强，但对眼的刺激性和毒性亦最大。非离子型对眼的刺激性和毒性最小，然增强透性作用亦较小。阴离子型则介于二者之间。国外文献介绍洁尔灭较多，如氨甲酰胆碱易溶于水，但很难透过角膜，故溶液滴眼几乎不起缩瞳作用，若在本品溶液中加入 0.03% 洁尔灭，则氨甲酰胆碱对角膜的通透性大大增强，点眼引起明显的缩瞳作用，用于治疗青光眼。我所实验室^[8]应用 0.01% 新洁尔灭能提高盐酸四环素滴眼液的角膜通透性，获得有效的房水浓度，且对眼无刺激性。甲基纤维素属非离子型表面活性剂，为一长链纤维素聚合物，溶于冷水成胶体溶液。Haas 等证明 0.5% 甲基纤维素能增强毛果芸香碱的缩瞳作用。我所实验室用 1% 甲基纤维素溶液证明能增强