

丁公藤碱Ⅱ 降眼压和缩瞳作用的研究

彭大伟 陈秀琦 周文炳

(中山眼科中心眼科医院)

曾淑君 丘鹏新 胡本荣

(药理教研室)

提 要 用双盲法研究观察丁公藤碱Ⅱ滴剂(碱Ⅱ),对原发性开角青光眼72例(144眼)的降眼压和缩瞳作用。结果表明0.01%、0.05%碱Ⅱ的降眼压和缩瞳作用同1%毛果芸香碱液相似。长期使用无明显的副作用和毒性。实验室研究表明碱Ⅱ在兔眼发生降眼压和缩瞳的同时,伴有房水c-GMP的升高。

关键词 丁公藤碱Ⅱ 眼内压 缩瞳 c-GMP

丁公藤碱Ⅱ(简称碱Ⅱ)是由旋花科植物 *Erycibe obtusifolia* Benth 分离出来的茛菪烷类生物碱,是一种抗青光眼新药,已被全国鉴定会议通过批准投入临床使用^[1]。在临床观察丁公藤碱治疗青光眼的基础上^[2],本文作者就碱Ⅱ降眼压、缩瞳的剂量反应关系,与毛果芸香碱的对照,作用机制等方面作了进一步的研究和评价,现将结果报告如下。

临 床 研 究

一、对象和方法

病例的选择:原发性开角型青光眼:①眼压波动范围,25~35毫米汞柱;②双眼性高眼压,双眼压差<5毫米汞柱;③有青光眼视野缺损,视盘改变;④未做过眼手术,无其他眼部病理改变。

共72例(144眼),男53例(118眼),女13例(26眼),年龄16~70岁(平均35岁)。

(一) 试验前病人的准备

1.停用局部及全身降压药48小时以上。

2.眼部的完整检查记录:包括视力、眼底、房角、眼压(0.04% Novesin 表麻, Goldmann 压平眼压计测量,每回测2次,取平均值)、裂隙灯检查(前房深浅、虹膜色泽、晶

体、角膜)、瞳孔(用上海电真空研究所研制的红外线瞳孔计在绝对暗房中测量瞳孔横径)。

(二) 滴眼剂的配制与应用

由中山眼科中心药房配制,碱Ⅱ苯甲酸盐有三种浓度:0.25%、0.05%、0.01%,毛果芸香碱是1%,稀释液成分:氯化钠0.67%,三氯叔丁醇0.5%,pH6.5~6.8,广州市医药工业研究所鉴别本滴眼剂含量准确度99.75%。采用双盲法滴药。左右眼随机任选,全部检查由专人负责。

二、单次量的研究

共观察36例72眼。方法:①测量点药前的眼压,瞳孔;②任选一眼点碱Ⅱ一滴,对侧眼同时点毛果芸香碱一滴,点药后1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 10小时测量眼压与瞳孔;③相隔48小时后任选一眼点另一浓度碱Ⅱ一滴,对侧眼点毛果芸香碱一滴,按同样时间测量点药前后的眼压、瞳孔;④再相隔48小时,又任选一眼点入第三种浓度的碱Ⅱ,对侧眼点毛果芸香碱各一滴,同法测量点药前后的眼压、瞳孔。

三、多次量研究

共观察36例72眼,其中一半病例点用0.05%碱Ⅱ,另一半病例点用1%毛果芸香碱,

每日四次点眼,连续点药一个月,分别测定点药前和点药后3小时,1周,1月的眼压和眼压描记的变化,描记时间固定在上午进行。

点用碱Ⅱ组的病人在点药前和点药后一个月尚分别测定心率、血压、血细胞计数、尿分析、心电图等资料。

在上述实验全过程中,严密观察和询问病人的局部与全身副作用。全部数据用统计学处理。

四、结 果

(一) 单次量研究

1. 降眼压作用 三种浓度的碱Ⅱ的眼压下降率分别为54.4%, 35.4%, 24.2%, 眼压下降差值分别为16.6, 10.8, 7.8毫米汞柱, 0.25%碱Ⅱ的降眼压幅度明显强于1%毛果芸香碱, 0.25%, 0.01%碱Ⅱ降眼压幅度与1%毛果芸香碱相接近; 碱Ⅱ在降眼压方面有明显的剂量反应关系(图1)。

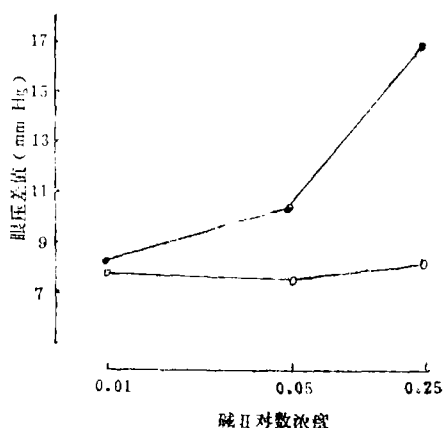


图1 碱Ⅱ降眼压的量效关系

●——●碱Ⅱ
○——○毛果芸香碱1%

2. 缩瞳作用 三种浓度的碱Ⅱ的瞳孔缩小率分别为67.5%, 62.5%, 53.1%, 缩瞳差值分别为2.9, 2.8, 2.5毫米; 三种浓度碱Ⅱ的缩瞳作用与1%毛果芸香碱相比较无显著性差异, 碱Ⅱ在缩瞳方面有一定的剂量反应关系。

(图2)

(二) 多次量研究

1. 降眼压效果 0.05%碱Ⅱ在点药后3小

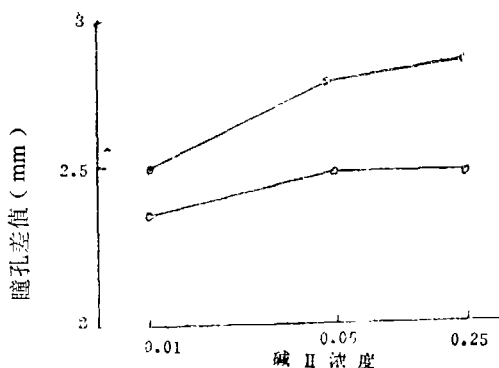


图2 碱Ⅱ缩瞳的量效关系

●——●碱Ⅱ
○——○毛果芸香碱1%

时, 1周, 1月的眼压分别较点药前平均下降35.1%, 29%, 28.4%, 1%, 毛果芸香碱则分别为30.4%, 39.4%, 32.8%, 均有显著性差异, 碱Ⅱ和毛果芸香碱的总眼压下降率相接近, 分别为30.8%和34.2%, 连续点药一个月, 未见两药在疗效方面有下降。

2. 眼压描记 房水排出率(C值)的变化, 0.05%碱Ⅱ点眼3小时, 1周, 1月后的C值分别增加 0.06 ± 0.05 , 0.07 ± 0.06 , 0.09 ± 0.08 立方毫米/分钟/毫米汞柱, 1%的毛果芸香碱的C值则分别增加 0.08 ± 0.06 , 0.08 ± 0.09 , 0.1 ± 0.07 , 均有显著性差异, 特别在点药一个月后的C值增加均非常显著。

房水生成率(F值)的变化, 两药对F值影响不大, 点药前后无明显差异。

3. 副作用 连续点用0.05%碱Ⅱ一个月, 未发现有明显的眼部和全身副作用或其他不良反应。心率、血压、血细胞计数、尿分析、心电图等方面的前后对比检查均正常。

实 验 室 研 究

一、实验方法

选用健康雌性中国大耳白兔15只, 体重 2.1 ± 0.1 公斤, 结膜、角膜均正常。白兔先固定于兔箱内安静休息习惯一小时, 0.04%Novesin点眼表麻, 用Perkins手持压平眼计测量眼压(每回测三次, 取平均值), 用透明胶尺在恒

光源下测量瞳孔横径。

先测量双侧眼压和瞳孔后, 任选一眼点 0.01% 碱Ⅱ或 1% 毛果芸香碱 2 滴 (1 毫升含 20 滴) 对侧眼点稀释液 2 滴。点药后一小时, 再测量双侧眼压和瞳孔, 并即用尖须刀片在透明角膜上作前房穿刺, 用接有 5 号针头的 OT 注射器抽吸 0.2ml 房水, 注入 EDTA 抗凝管, 放低温冰箱中保存, 在一周之内用放射免疫法测定房水中环磷腺苷 c-AMP 和环磷鸟苷 c-GMP 的含量^[3]。

二、结果 (表 1)

表 1 0.01% 碱Ⅱ对兔眼房水 c-AMP、c-GMP 的影响

项 目	对 照 组	碱 Ⅱ 组
眼压 (mmHg) $\bar{X} \pm SD$	9.5 ± 1.3	6.3 ± 1.7**
瞳孔 (mm) $\bar{X} \pm SD$	6.4 ± 1.4	3.9 ± 1.1**
c-AMP (Poml/ml) $\bar{X} \pm SD$	23 ± 7.0	21.7 ± 7.1
c-GMP (Poml/ml) $\bar{X} \pm SD$	20.8 ± 0.4	37.4 ± 0.6**

** P < 0.01 兔数: 15 只

0.01% 碱Ⅱ在降低兔眼和缩小瞳孔的同时, 伴有房水中 c-GMP 含量的升高, 但 c-AMP 的含量则无明显的变化。

讨 论

1. 已证实碱Ⅱ是一种拟胆碱能药物^{4,5}, 可兴奋瞳孔括约肌, 牵拉巩膜嵴, 增宽小梁网间隙, 改善 C 值, 降低眼压, 治疗青光眼。

2. 毛果芸香碱降眼压半数有效浓度是 1.1%, 碱Ⅱ的降眼压半数有效浓度是 0.035%^[8], 表明碱Ⅱ的效能强于毛果芸香碱。本文研究尚看出碱Ⅱ的单次量点眼有明显的剂量反应关系, 这提示碱Ⅱ更适用于顽固性青光

眼, 深色泽虹膜青光眼或黑人青光眼。

3. 新近的文献报道^[9], 作用于 M-胆碱受体的胆碱能药物, 通过鸟苷酸环化酶 Guanylate cyclase 的激活, 可增加细胞内 c-GMP 的水平, c-GMP 作为第二信使在细胞内引起一系列生化改变而发挥毒蕈碱样效应。本文表明, 碱Ⅱ在降眼压和缩瞳的同时伴有房水中 c-GMP 的升高。另有实验证明眼睫状体的鸟苷酸环化酶有很高的活性^[10], 这就说明碱Ⅱ在眼部的药理作用机制可能是通过 c-GMP 的途径而发挥效能的。

参 考 文 献

- [1] 广州市医药工业研究所. 丁公藤碱缩瞳有效成份的分离. 丁公藤碱Ⅱ在全国技术鉴定会议资料之二, 广州: 1980; 8: 8
- [2] 周文炳, 等. 丁公藤碱治疗青光眼的初步报告. 中华眼科杂志 1981; 17: 65.
- [3] 陈春南. I¹²⁵-c-GMP 放射免疫分析法. 中华核医学杂志 1984; 4: 87.
- [4] 王心田, 等. 丁公藤缩瞳药理研究, 新医学 1978; 6: 279.
- [5] 广州市医药工业研究所. 丁公藤碱Ⅱ的药理研究 丁公藤碱Ⅱ全国技术鉴定会议资料之四, 第 21 页. 广州, 1980; 8.
- [6] Harris, LS et al. Dose response analysis of pilocarpine-induced ocular hypotension. Arch Ophthalmol 1970; 84: 605.
- [7] Bartlett JO, Jannus SD: Clinical Ocular Pharmacology, Boston Butterworth Publishers 1984, p 90-96.
- [8] 曾淑君, 等. 丁公藤碱Ⅱ的药理研究 (一) 对眼内压的作用, 全国第二届神经药理学术会议论文摘要汇编 1985; 11: 95.
- [9] Boehringer Ingelheim: Receptor Update (Symposium), Excerpta Medica. Sydney 1982, p 78-79.
- [10] Sears MI: Pharmacology of the eye. Berlin Springer-verlag 1984; p158, 223-229.

Studies on Ding Gong Teng in Lowering of Intraocular Pressure and Miosis

Peng Tawai Chen Xiuqi Zhou Wenbing

(Eye Hospital, Zhongshan Ophthalmic Centre)

Zeng Shujun Qin Pengxin Hu Benrong

(Department of Pharmacology)

Abstract

Ding Gong Teng is an alkaloid extracted from a Chinese plant *Erycible obtusifolia* Benth (EOB). The intraocular pressure (IOP) and miotic responses of topically applied EOB were investigated in 72 cases (144 eyes) of open glaucoma in a double-blind study, using Goldmann applanation tonometer and infrared pupillometer.

0.01%, 0.05% EOB produced IOP reduction similar to that of 1% pilocarpine nitrate. The miotic responses of 0.25, 0.05, 0.01% EOB were similar to that of 1% pilocarpine nitrate. No significant difference in the ocular hypotensive response occurred at 0.05% EOB and 1% pilocarpine nitrate on chronic administration (one month). No apparent side effects were noted throughout the study.

Using radioimmunoassay method to determine the c-AMP and c-GMP concentration in the 0.01% EOB-treated rabbit eyes and as compared to the diluent-treated rabbit eyes, the c-GMP concentration was significantly increased, and there was a simultaneous IOP reduction and miotic action in EOB-treated eyes, but the c-AMP concentration was not affected. In this paper the relationship between the c-GMP and the muscarinic cholinoreceptors of EOB is discussed.

Key words: Ding gong teng Intraocular pressure Miosis c-GMP