

舒芬太尼在兔眼局部用药的急性毒性研究

陈红斌¹, 孙江文², 陈荣新¹

基金项目:广东省科技厅基金项目(No. 2010B03160023)
作者单位:¹(510060)中国广东省广州市,中山大学中山眼科中心;²(510641)中国广东省广州市,华南理工大学
作者简介:陈红斌,硕士,副主任医师,研究方向:眼科麻醉。
通讯作者:陈红斌, lzh1521@126.com
收稿日期:2013-11-01 修回日期:2014-02-11

Ocular acute toxicity of sufentanil in rabbits

Hong-Bin Chen¹, Jiang-Wen Sun², Rong-Xin Chen¹

Foundation item: Science and Technology Agency Foundation of Guangdong Province, China (No. 2010B03160023)

¹Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China; ²South China University of Technology, Guangzhou 510641, Guangdong Province, China

Correspondence to: Hong - Bin Chen. Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. lzh1521@126.com

Received:2013-11-01 Accepted:2014-02-11

Abstract

• **AIM:** To investigate the ocular acute toxicity of sufentanil in rabbits, in order to provide the scientific basis for its safe administration and reasonable combination.

• **METHODS:** Sixteen healthy rabbits were randomly divided into 4 groups (groups 1-4), control (vehicle), low (5 μ g, 2 drops in 5min), moderate (7.5 μ g, 3 drops in 10min) and high doses (10 μ g, 4 drops in 15min) of sufentanil - treated groups. Solvent without sufentanil was administered to the left eyes in the vehicle control group (group 1). Meanwhile, 9g/L NaCl solutions were given to the right eyes in all 4 groups at equal drip rate for auto-control. After 7d, ocular toxicity was firstly evaluated.

• **RESULTS:** Observed with naked eye and slit lamp, no changes including corneal opacity, conjunctival congestion, chemosis, eye secretions, iris abnormalities and temporal eye closed was in all groups. With slit-lamp microscope, the counts of corneal endothelium cells in all groups have no statistically significant difference. With light microscope, no pathomorphological injury in the conjunctiva, cornea, corneoscleral junction, iris, ciliary body, retina and optic nerve were found.

• **CONCLUSION:** The ophthalmic application of sufentanil alone (5-10 μ g) for sedation and analgesia is safe in a short period.

• **KEYWORDS:** sufentanil; ophthalmic administration; acute toxicity reaction

Citation: Chen HB, Sun JW, Chen RX. Ocular acute toxicity of sufentanil in rabbits. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14 (3):422-424

摘要

目的:研究舒芬太尼对兔眼部用药的急性毒性反应,为其临床局部安全用药提供理论依据。

方法:将16只健康成年新西兰兔随机分成4组。1组为对照组,以空白溶剂作溶媒对照;2,3,4组家兔左眼分别滴舒芬太尼注射液5 μ g(2滴,5min内)、7.5 μ g(3滴,10min内)、10 μ g(4滴,15min内),同时各组右眼以9g/L NaCl溶液作为自身对照,滴速相同。滴药后的7d后进行局部毒性研究。

结果:肉眼及裂隙灯观察:各组角膜无混浊、结膜无明显充血和水肿、无分泌物、虹膜正常,无产生暂时闭目现象。内皮照相:各组的角膜内皮细胞计数无统计学差异;光镜观察:结膜、角膜、角巩缘、虹膜、睫状体、视网膜及视神经均未发现有病理形态学损伤。

结论:单次使用5~10 μ g舒芬太尼眼部给药进行镇静、镇痛在短期内是安全的。

关键词:舒芬太尼;眼部给药;急性毒性反应

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.03.11

引用:陈红斌,孙江文,陈荣新.舒芬太尼在兔眼局部用药的急性毒性研究.国际眼科杂志2014;14(3):422-424

0 引言

舒芬太尼是强效阿片类药物,作用于中枢神经系统 μ 受体,应用范围广泛,可用于术前、术中、门诊手术、重症监护室患者的镇痛、镇静、麻醉诱导、气管插管及术后患者的镇静止痛^[1-5]。与等效剂量的常用阿片类药物芬太尼相比,镇痛效果强,作用维持时间长,心血管及血流动力学变化稳定,呼吸抑制作用较芬太尼发生率低^[1-5]。目前舒芬太尼临床应用主要途径为静脉用药和椎管内镇痛^[4,5-9],多应用在各种外科、妇产科、骨科及门诊小手术,在眼科手术中局部应用尚未见报道。

常用的静脉给药方式除了镇痛效应外,不可避免还会产生呼吸抑制、成瘾、耐受等副作用。与静脉给药相比,外周局部给药,如椎管内镇痛、经皮下或黏膜给药具有一定的优势。动物和临床的实验表明阿片类药物可通过作用于外周产生抗伤害或镇痛作用^[6],外周给予更少剂量的阿片类药物可达到静脉给药相同的效应,从而可减少或避免阿片类药物呼吸抑制、成瘾、耐受等不良反应,外周局部给药为阿片类药物的应用开辟了新途径。因此,本研究在阿片类药物的给药方式上进行了大胆的尝试。尽管这种给药方式目前尚处于研究阶段,要真正应用于临床尚需系统的临床试验进行评估,且需要对溶剂

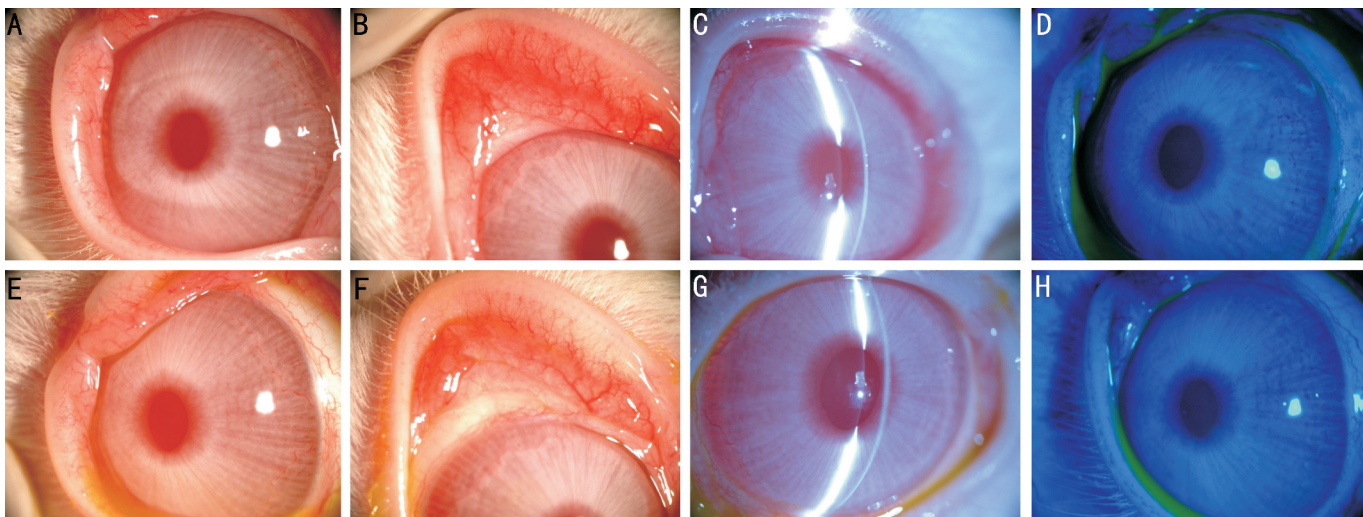


图1 对照组左眼与实验组3左眼滴眼后眼前段情况 A~D:对照组;E~H:实验组3。

和剂型进行一定的改造以使其适用于局部用药。现有的一些临床前研究结果表明,阿片类药物确实可通过鼻黏膜和眼结膜进行局部用药^[4,7,8]。这为舒芬太尼在眼科手术领域临床镇痛提供了新的给药途径参考。

阿片类药物外周用药的优点为舒芬太尼局部应用于眼科手术中的临床镇痛提供了科学依据。然而,目前对于舒芬太尼在眼部局部用药对眼部局部刺激性及毒性少有报道。由于目前舒芬太尼剂型并非滴眼液,因此舒芬太尼在兔眼给药的局部毒性反应成为其眼部用药可行性的关键问题。本文观察短期内舒芬太尼局部用药对眼部刺激性及病理变化,为其通过眼部给药途径用于眼科临床手术镇痛的安全性及可行性提供初步的实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 以下实验操作均通过动物伦理委员会审查。动物及分组:健康成年新西兰兔 16 只,平均体质量 2.3 ± 0.4 kg,经检查兔眼无刺激征,角膜上皮完整、其他眼部结构无异常。随机分为 4 组,每组 4 只,进行眼部急性毒性研究。新西兰兔由中山眼科中心动物实验室提供。药品:舒芬太尼注射液,每支 1 mL,含量 $50 \mu\text{g}$,捷利康公司生产,批号 100878。

1.2 方法 四组中 1 组为对照组,2,3,4 组为实验组。2,3,4 组兔左眼分别滴舒芬太尼注射液 $5 \mu\text{g}$ (2 滴,5 min 内); $7.5 \mu\text{g}$ (3 滴,10 min 内); $10 \mu\text{g}$ (4 滴,15 min 内);右眼以 9g/L NaCl 溶液作为自身对照,滴速相同。对照组左眼滴空白溶剂作溶剂对照;右眼以 9g/L NaCl 溶液作为自身对照,滴速相同。滴药后 7 d,先检查兔眼刺激征情况,再进行荧光素角膜染色,裂隙灯显微镜下照相,角膜内皮照相。然后再麻醉处死家兔后,取兔眼各部分组织行病理学检查,进行急性毒性研究。所有兔眼均于滴药前行荧光素角膜染色,裂隙灯显微镜下及角膜内皮照相。观察指标:(1)滴眼前后的眼刺激反应评分^[7];(2)裂隙灯观察:前房炎症、晶状体混浊的情况;(3)角膜内皮细胞计数;(4)病理检查:角膜、睫状体、虹膜、视网膜、视神经乳头的变化。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 进行统计学处理,眼刺激反应评分和角膜内皮细胞计数采用组间配对资料 t 检验,病理检查采用 Fisher's 确切卡方检验分析的统计学方法,检验水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 眼刺激评分结果 根据眼刺激性实验技术要求中“眼

刺激反应分值标准”,实验组和对照组均无眼刺激性反应:角膜无混浊、结膜无明显充血和水肿、无分泌物、虹膜正常(图 1)。经组间配对资料 t 检验,各实验组的实验眼与对照眼的眼刺激性评价差别无统计学意义(均 $P > 0.05$),均无刺激性。

2.2 裂隙灯检查 在实验过程中,所有家兔在舒芬太尼注射液滴眼后均无产生暂时闭目现象,前房水闪辉阴性、晶状体无混浊,裂隙灯观察见图 1。在裂隙灯下观察,所有各组组间及组内家兔角膜无混浊、结膜无充血水肿、结膜囊无明显分泌物、房水闪辉阴性、虹膜晶状体正常,图 1。4 组图检查结果基本相同,本文选取其中之一的实验组 3 图片。

2.3 角膜内皮细胞计数 经组间配对资料 t 检验,在急性毒性研究中,不同浓度舒芬太尼注射液对角膜内皮细胞的影响无统计学意义($P = 0.790$,图 2)。

2.4 病理检查 空白溶剂对照组及实验组的结膜、角膜、角巩缘、虹膜、睫状体、视网膜及视神经均未发现有病理形态学损伤,经 Fisher's 确切卡方检验分析,显示与对照组左眼无统计学差异($P = 0.200$,图 3)。

3 讨论

眼睛本身存在着特殊性和角膜及结膜组织的高度敏感性,而目前滴眼液很多都有不同程度的刺激性^[11]。当某些药物进入眼球最外层——角膜和结膜时可引起刺激作用。药物刺激性较强时,在短间接接触后可引起角膜炎症水肿,从而影响角膜透明度,导致视力障碍;结膜则充血水肿^[12]。另外眼球的细微变化还可导致虹膜、晶状体、视网膜和脉络膜的病变。滴眼液的刺激性与 pH 值、渗透压、溶解度等因素有关。如果滴眼液刺激性较大,不但引起不适感,还可引起闭目及泪液分泌增多。泪液可稀释药物浓度,而闭目可使液体直接流出眼外,并通过泪液进入鼻腔或口腔,从而影响药物的吸收利用,降低药效^[13]。舒芬太尼目前使用的剂型是枸橼酸注射液,不是专门针对眼部用药,是否对眼部产生损伤,其安全性是很重要的问题。而由于该药物滴眼的目的是手术镇痛,准确而足够的药量才能确保其镇痛效能,故很有必要研究其刺激性及毒性作用。而在眼部局部应用舒芬太尼注射液是否会对眼部产生损伤,以及是否对眼部具有刺激性,目前尚不可知,是急需解决的安全性问题,也是在眼部安全使用舒芬太尼的重要保障。

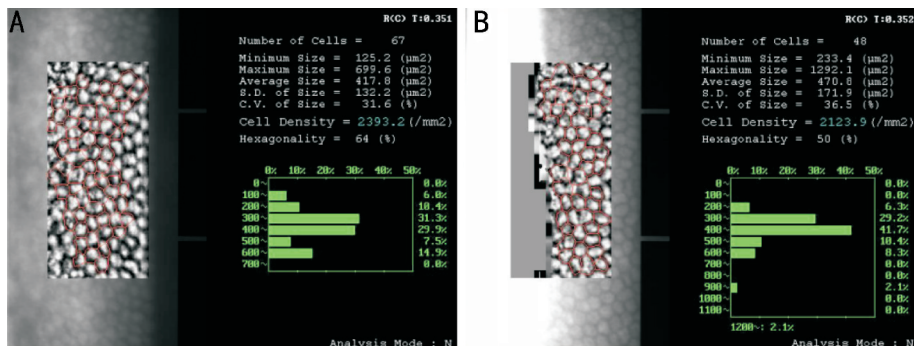


图2 对照组左眼与实验组3左眼滴眼后眼前段情况 A:对照组;B:实验组。

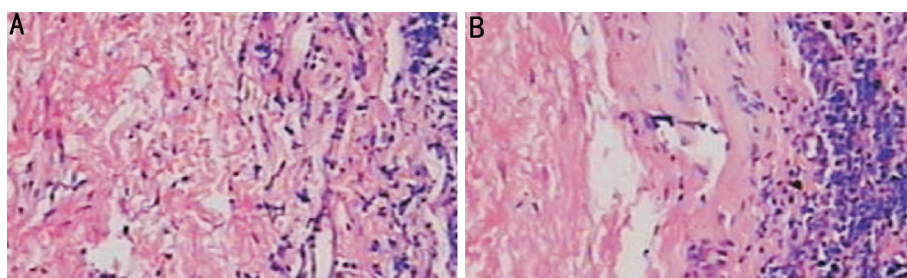


图3 对照组左眼与实验组3左眼滴眼后病理切片情况 A:对照组用药前结膜组织; B:实验组3用药后结膜组织,显示有淋巴细胞略多,但经检验无统计学意义。

文献报道,舒芬太尼经犬眼结膜表面亦可迅速吸收并达到有效镇痛浓度,而且对眼组织学无明显影响^[10]。该报道阐述了舒芬太尼眼部用药的有效性,但是缺乏毒理实验数据。鉴于这种给药方法操作简便、作用迅速,在临床眼科手术中具有较大的应用前景,因此本实验在已有的有效性实验基础上,通过家兔眼部给药进一步对舒芬太尼的眼部用药进行了毒理学分析。本实验通过家兔眼部给药进一步证明,5,7.5和10 μg 舒芬太尼注射液滴眼未引起动物短期内的眼部毒性反应。舒芬太尼在家兔眼部用药具有可行性。

舒芬太尼具有很强的镇痛效应,同时还有镇静效应。其优于芬太尼的药理特性使该药在临床上应用范围不断扩大。目前其主要应用于术中术后的镇痛镇静,给药途径为静脉注射和椎管内持续滴注。这些给药途径均为药物直接作用于中枢神经系统,而不经外周起镇痛作用。有文献提出,阿片类药物除了中枢性镇痛外,还具有外周镇痛作用。其作用机制为外周感觉神经末梢存在阿片受体,炎症能使其密度和活性增加^[6]。如果我们能在局部应用舒芬太尼,将能最大程度地利用它的中枢和外周镇痛作用,可能减少或避免阿片类药物镇痛的副作用,则开辟了临床镇痛用药的新途径。本实验确定舒芬太尼注射液的眼部用药对家兔眼部不具刺激性,这为舒芬太尼眼部给药用于临床眼科局部麻醉手术提供了科学基础和安全保障。当然,更加详尽地了解舒芬太尼对眼球各组织微观的影响,及其用药后中长期是否产生毒性反应还有待进一步研究。该实验为舒芬太尼眼部给药用于临床眼科局部麻醉手术提供科学实验的基础。

参考文献

- 1 金昔陆,池志强. μ 阿片受体激动剂舒芬太尼的药理作用和应用. 中国现代应用药学杂志 1999;16(1):1-5
- 2 Hentgen E, Houfani M, Bilard V, et al. Propofol-sufentanil anesthesia for thyroid surgery: optimal concentration for hemodynamic and electroencephalogram stability, and recovery features. *Anesth Analg* 2002; 95(3):597-605
- 3 刘鲲鹏,廖旭,薛富善. 舒芬太尼的药理学和临床应用. 药物临床研究与应 2005;7(6):454-457
- 4 李玉凤. 舒芬太尼的临床应用. 医学综述 2008;14(7):1086-1088
- 5 裴皓,罗爱林. 舒芬太尼药理作用与临床应用. 医学导报 2009;28(11):1482-1485
- 6 阮林,毕好生. 阿片类药物的外周镇痛作用. 国外医学-麻醉学与复苏分册 2002;23(6):338-341
- 7 Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(7):759-770
- 8 Farnsworth ST, Gauthier ME, McJames SW, et al. Ocular transmucosal absorption and toxicity of sufentanil in dogs. *Anesth Analg* 1998;86(1):138-140
- 9 宋志高,顾正峰,王辉,等. 舒芬太尼用于无痛肠镜效果及最佳用量的探讨. 中国医学导刊 2012;14(4):632-633
- 10 中华人民共和国卫生部药政局. 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则 2005:208-209
- 11 吴纯洁,黄勤挽,齐红艺,等. 中药冰片眼部用药的局部毒性研究. 中国药理学杂志 2005;40(22):1710-1713
- 12 尹宝华,刘晋平,刘延庆,等. 药物对眼的毒性作用. 动物医学进展 2009;30(3):108-111
- 13 刘天强,肖丹,何健,等. SS熊胆眼药水刺激性研究. 亚太传统医学 2009;5(6):22-25