

微透析活体采样比较静脉和玻璃体内注射万古霉素在兔玻璃体内的通透性*

王亚玲¹, 于海涛¹, 陈晓隆²

Microdialysis in a conscious rabbit ocular posterior segment and the pharmacokinetics study of vancomycin after intravenous and intravitreal administration

Wang Ya-ling¹, Yu Hai-tao¹, Chen Xiao-long²

Abstract

BACKGROUND: Currently, in the pharmacokinetic studies of the eye, the sample selection is often carried out *in vitro*, and there are many disadvantages.

OBJECTIVE: To develop a novel ocular microdialysis technology in conscious rabbit eyes, and to compare the difference of the pharmacokinetics of vancomycin after intravenous and intravitreal administration.

METHODS: Fifteen healthy and mature rabbits were used to prepare endophthalmitis models and were randomly divided into three groups (intravenous administration, intravitreal administration and intravenous+intravitreal administration) at 24 hours after microdialysis probe was implanted. Vitreous vancomycin concentration was detected by high performance liquid chromatography-ultraviolet (HPLC-UV).

RESULTS AND CONCLUSION: The vancomycin concentration in the intravenous administration group was much lower than the other two groups. At 72 hours after administration, the vancomycin concentrations in the intravitreal administration and intravenous+intravitreal administration groups reached a therapeutic concentration. It is indicated that microdialysis combined with HPLC-UV can continuously and *in vivo* detect the vancomycin concentration in the vitreous body, and single administration of vancomycin cannot reach a therapeutic concentration.

¹Department of Ophthalmology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266001 Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110006, Liaoning Province, China

Wang Ya-ling★, Master, Attending physician, Department of Ophthalmology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266001 Shandong Province, China wyl8226@163.com

Wang YL, Yu HT, Chen XL. Microdialysis in a conscious rabbit ocular posterior segment and the pharmacokinetics study of vancomycin after intravenous and intravitreal administration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(47): 8837-8841. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 目前眼部药代动力学研究的人体及动物实验采样方法, 均是在体外进行, 存在诸多的弊端。

目的: 利用微透析活体采样技术, 建立眼后节清醒动物药代动力学模型, 比较静脉注射和玻璃体内注射万古霉素在兔玻璃体内的通透性。

方法: 纳入 15 只兔, 制备眼内炎模型。将微透析探针植入清醒兔眼玻璃体内 24 h 后, 随机分成 3 组, 即静脉注射组、玻璃体内注射组及静脉注射+玻璃体内注射组, 分别根据不同的给药方式注射万古霉素。高效液相色谱-紫外检测法连续检测兔眼玻璃体内万古霉素的浓度, 3p97 药代动力学软件拟合药动学参数。

结果与结论: 静脉注射组兔眼玻璃体内的药物浓度较低, 达不到有效的治疗效果; 玻璃体内注射组及静脉注射+玻璃体内注射组兔眼给药后 72 h, 玻璃体内万古霉素的浓度均高于有效治疗浓度。提示微透析方法联合高效液相色谱-紫外检测法, 可以连续、在线、活体检测清醒动物玻璃体内药物浓度; 单次静脉注射万古霉素后, 玻璃体内不能达到有效治疗剂量。

关键词: 微透析; 高效液相色谱法; 静脉注射; 玻璃体; 万古霉素

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.47.024

Received: 2011-05-02
Accepted: 2011-07-11

王亚玲, 于海涛, 陈晓隆. 微透析活体采样比较静脉和玻璃体内注射万古霉素在兔玻璃体内的通透性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(47):8837-8841. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

微透析技术是以透析原理为基础的体内采样技术, 在组织中植入配有半透膜的探针, 微量泵使灌注液流经探针, 小分子物质能沿浓度梯度通过半透膜, 而大分子物质则不能通过, 这样在半透膜的两侧沿浓度梯度进行物质交换。在流出端收集透析, 检测其中的药物浓度, 通过探针的回收率计算组织中的药物浓度^[1-2]。

微透析技术具有活体、实时、在线、连续等优点, 因其微创性、不影响体液容积、样品不用复杂的分离可直接用高效液相色谱分析法 (high performance liquid chromatography,

HPLC) 等分析仪器上检测等优势, 在国外已应用多学科、多领域的研究中, 在国内目前也已应用于许多器官及组织的采样^[3-6], 微透析技术已成为一种重要的科研工具; 在眼科国内外学者也已经成功地用于玻璃体、房水的药理学研究^[7-11], 药物以及代谢的中间产物在视网膜的代谢、转运机制的研究以及眼科电生理的研究^[12-16]。

万古霉素是糖肽类抗生素^[17]。由于眼球血-眼屏障的存在, 万古霉素静脉用药, 是否能透入玻璃体腔内达到治疗浓度, 临床上尚存在分歧; 目前越来越倾向于玻璃体内注射的给药方式, 但是临床上缺乏万古霉素全身用药和玻璃体内给药的药代动力学资料。本实验参考国外

¹ 青岛市市立医院眼科, 山东省青岛市 266001; ² 中国医科大学盛京医院眼科, 辽宁省沈阳市 110006

王亚玲★, 女, 1968 年生, 山东省潍坊市人; 2004 年中国医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事微透析技术在眼科的应用研究。wyl8226@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)47-08837-05

收稿日期: 2011-05-02
修回日期: 2011-07-11
(20110301015/G·W)

学者利用微透析方法体外检测万古霉素在透析液和血浆中浓度的方法^[18], 利用微透析活体采样技术联合高效液相色谱-紫外检测法 (high performance liquid chromatography-UV, HPLC-UV), 分析万古霉素静脉注射和玻璃体腔内注射后在清醒活体兔眼玻璃体内的通透性, 尝试清醒动物实验在眼后节药动力学研究中的可行性。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于2008-01/2009-03在青岛市立医院眼科完成。

材料: 健康成年白化兔15只, 体质量22~2.5 kg, 雌雄不限, 清洁级, 由青岛大学医学院实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(鲁)2008-0012。分养于室温下, 自由饮水和普通饲料喂养。

主要试剂及仪器:

主要试剂及仪器	来源
LD-10 液相泵、LD-10UV 检测器、JS-3050 数据处理器	大连江申分离科学技术公司
色谱柱 Kromasil C ₁₈	CMA/102, 瑞典
微透析探针	CMA 公司, 瑞典
磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠(分析纯)	广州化学试剂厂
乙腈	山东禹王公司
万古霉素	美国礼来公司

磷酸盐缓冲液: 分别配制0.2 mol/L的磷酸二氢钠溶液和0.2 mol/L的磷酸氢二钠溶液, 取19 mL 0.2 mol/L的NaH₂PO₄和81 mL的Na₂HPO₄, 充分混合即pH为7.4的0.2 mol/L的磷酸盐缓冲液。

方法:

动物造模: 将15只兔按随机数字表法分为静脉注射组、玻璃体注射组及混合组, 每组5只, 均选右眼为实验眼。

参照国内外同类研究^[19-20], 局麻成功后, 散大瞳孔, 结膜缘切口, 连续环形撕囊, 超声乳化吸除晶体皮质。用截囊针刺破晶体后囊。术后24 h, 将金黄色葡萄球菌标准菌株(体外抑菌实验显示万古霉素敏感型)配制浓度为2 000 cfu/mL的悬浮液, 在无菌状态下, 用30 G注射针头行前房穿刺抽出0.1 mL房水, 然后在直视下, 于3: 00方位角巩膜缘后2 mm处缓缓0.1 mL悬浮液注入所有兔眼玻璃体腔的中央部, 避免损伤晶状体。72 h后, 出现典型的眼内炎体征: 结膜、角膜水肿、前房和玻璃体积脓、眼底红色反光消失等症状, 即为眼内炎模型形成。

方法学考察:

色谱条件: 参照同类实验, 略有改进^[17, 21-22]。色谱柱为Kromasil C₁₈ (颗粒5 μm, 长度250 mm×内径4.6 mm); 流动相为乙腈0.05 mmol/L, 磷酸二氢钾(质量比10:90), 用磷酸缓冲液调pH=4.0; 流速: 1.0 mL/min, 万古霉素的紫外检测波长为210 nm^[22-23], 柱温为室温, 最低检测浓度为0.05 mg/L。

标准曲线的制备: 精密称取低温保存的万古霉素标准品1 mg置于10 mL的容量瓶中, 加双蒸馏水制成浓度为100 mg/L的储备液, 用双蒸水进行倍比稀释, 配成质量浓度为0.1, 0.25, 0.5, 1.25, 2.5, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 mg/L的系列溶液, 进样20 μL, 按上述色谱条件检测, 记录色谱图与峰面积, 浓度与峰面积进行线性回归方程。

回收率和精密度试验: 分别配制0.5, 25, 100 mg/L 3种质量浓度的标准品万古霉素液, 进样检测, 得万古霉素的回收率; 分别1 d内连续进样5次, 考察日内精密度; 并分别在5 d内每天进样1次, 考察日间精密度(日内和日间的相对标准差), 日内和日间相对标准差均<5%。

微透析探针植入: 参照以前的研究方法^[8], 动物麻醉成功后, 常规消毒、铺巾、开睑器开睑。在上睑约0.5 cm处做5 mm平行于睑缘的皮肤切口, 钝性分离达眶骨, 在12: 00方位角巩膜缘后3.0 mm处做巩膜穿刺口, 将探针柄弯成90°(便于固定), 植入玻璃体的中央部, 将探针固定于巩膜、眶骨及皮肤上, 避免兔清醒后的搔抓。探针的入口管与微量注射泵连接, 以2 μL/min的速度灌注磷酸盐缓冲液, 出口管与自动进样器连接, 探针植入后, 兔清醒置于笼中, 可以自由接近水和饲料^[23-25]。探针植入后24 h进行药动力学实验。

微透析探针回收率: 利用反透析法测定探针的回收率。探针植入24 h后, 以2 μL/min灌注速度灌注的浓度为50 mg/L的万古霉素溶液, 平衡1 h后, 开始采样, 20 min为取样间隔, 每份样品20 μL, 及时、直接进样测定, 共3次, 然后计算探针的相对回收率。

$$\text{探针的回收率} R = \frac{\text{标准溶液的峰面积} - \text{出口管溶液峰面积}}{\text{标准溶液峰面积}} \quad [8, 23-24]$$

实验前对每只探针均需要进行回收率的测定, 并编号记录。

药动力学实验: 测定探针的相对回收率后, 以2 μL/min灌注速度灌注磷酸盐缓冲液, 洗脱1 h, 然后3组动物分别进行不同的给药方式: 静脉注射组静脉注射万古霉素(20 mg/kg)。玻璃体注射组开睑器开睑, 在兔眼6:00角巩膜缘后2 mm处, 将1 mg万古霉素0.1 mL注射于玻璃体的中央部(先抽取玻璃体0.1 mL, 然后注射药物), 用棉签按压10 min, 防止药物外溢。混合组静脉注射万古霉素(20 mg/kg), 同时玻璃体内注射1 mg万古霉素

0.1 mL。方法同玻璃体注射组。

给药的同时开始采样, 每20 min为取样间隔, 每份样品20 μ L, 自动进样, 连续检测12 h后, 然后收集24, 48, 72, 84 h样品检测, 记录0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72和84 h的色谱峰。

利用回归方程和探针的回收率计算, 在0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72和84 h时间点, 每组兔眼玻璃体内万古霉素的浓度, 然后进行药代动力学参数比较。

主要观察指标: ①万古霉素的色谱行为。②探针的相容性。③静脉注射和玻璃体内注射万古霉素在兔眼玻璃体内的质量浓度。④万古霉素的药代动力学参数。

统计学分析: 第一、二作者进行统计分析, 药代动力学参数采用3p97药代动力学软件拟合, 3组用药后不同时间点药物浓度的比较采用t检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 纳入15只兔, 分为3组, 在实验过程中生命体征良好, 微透析探针在兔眼内的相容性良好, 无脱失。

2.2 万古霉素的色谱行为 在上述色谱条件下, 万古霉素的保留时间为9.71 min, 玻璃体对测定无干扰, 方法准确度和精确度符合生物样品的测定要求, 见图1, 2。

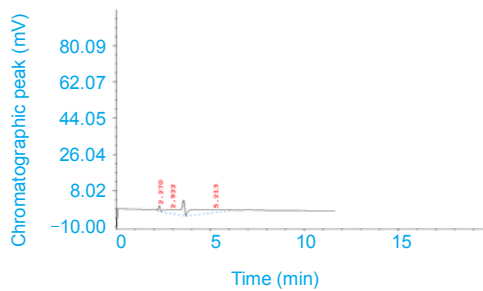


Figure 1 Chromatogram of blank vitreous
图1 空白玻璃体的色谱图

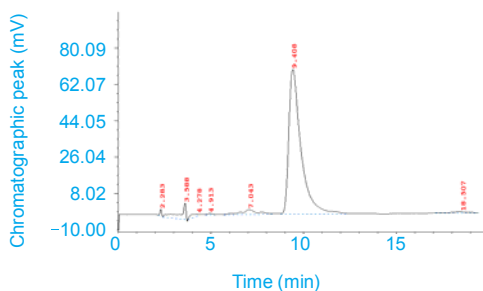


Figure 2 Chromatogram of vitreous containing vancomycin
图2 玻璃体内万古霉素的色谱图

2.3 探针的相容性 在整个实验过程中, 所有兔眼对探针的相容性良好, 药动力学实验结束后解剖兔眼, 观察到探针半透膜完全出于玻璃体腔内, 表明微透析探针处于全效收集状态, 探针可以在动物眼内维持良好的功能状态。探针体内平均回收率为(20.36 \pm 2.51)%。

2.4 静脉注射和玻璃体内注射万古霉素在兔眼玻璃体内的质量浓度 3组兔在不同时间点玻璃体内万古霉素的质量浓度比较见表1。

表1 不同时间点3组兔眼玻璃体内万古霉素的质量浓度比较
Table 1 Comparison of vancomycin concentration in rabbit vitreous at different time points ($\bar{x} \pm s, n=5, \text{mg/L}$)

Time (h)	Intravenous injection	Vitreous injection	Intravenous + vitreous injection
0.5	-	676.95 \pm 102.95	659.42 \pm 85.63
1	0.62 \pm 0.23	706.30 \pm 94.21	711.39 \pm 79.87
2	2.43 \pm 0.96	577.02 \pm 60.82	592.56 \pm 66.92
4	5.24 \pm 0.89	482.36 \pm 84.42	486.31 \pm 72.84
6	2.81 \pm 1.55	398.40 \pm 59.63	392.15 \pm 37.91
12	-	219.63 \pm 51.37	232.09 \pm 45.86
24	-	142.97 \pm 29.58	164.57 \pm 33.24
48	-	79.17 \pm 23.12	90.13 \pm 29.68
72	-	44.16 \pm 6.35	37.83 \pm 9.45
84	-	5.53 \pm 1.21	6.25 \pm 2.18

静脉注射组动物静脉给药后, 兔眼玻璃体内的浓度较低, 2 h兔眼玻璃体内万古霉素的质量浓度为(2.43 \pm 0.976) mg/L; 三四小时接近于最大值, 实测值为(5.24 \pm 0.89) mg/L; 6~12 h低于检测限, 表明万古霉素单次静脉注射在无晶体眼内兔眼玻璃体内的疗效不足。

玻璃体注射组万古霉素玻璃体腔内注射, 1 h内达到最大质量浓度, 1 h时兔眼玻璃体内的万古霉素质量浓度为(706.30 \pm 94.21) mg/L, 始终维持较高的治疗浓度, 72 h内仍高于治疗浓度, 说明单次玻璃体内注射万古霉素可以在玻璃体内维持治疗浓度至少3 d。

混合组静脉注射加玻璃体腔内注射, 同样在给药1 h内达到峰值浓度, 为(711.39 \pm 79.87) mg/L, 给药72 h玻璃体腔内维持较高的药物浓度, 84 h玻璃体内万古霉素的浓度接近于最小抑菌浓度; 玻璃体注射组和混合组在不同时间点兔眼玻璃体内万古霉素的质量浓度进行统计学比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.5 万古霉素的药代动力学参数比较 静脉注射组静脉注射万古霉素后, 兔眼玻璃体内万古霉素的浓度较低, 检测到在不同时间点的万古霉素浓度值无法进行药代动力学参数拟合, 玻璃体注射组和混合组万古霉素在玻璃体内的质量浓度数据分别用计算机拟合并计算药代动力学参数, 见表2。万古霉素在玻璃体注射组和混合组兔眼玻璃体内的经时过程符合开放式二房室模型; 代谢过程相似, 半衰期及清除速率常数接近。

表2 万古霉素在各组兔眼玻璃体内的药代动力学参数比较
Table 2 Comparison of pharmacokinetics parameters of vancomycin in vitreous in each group (n=5)

Group	Peak area [mg/(L·h)]	Clearance rate (mL/h)	Demiperiod (h)	Maximum concentration (mg/L)
Vitreous injection	7 778.96	0.129	7.54	672.55
Intravenous + vitreous injection	8 387.42	0.119	8.25	667.96

3 讨论

静脉注射万古霉素后, 该药物进入眼玻璃体腔的通透性很有限并难以确定, 临床上存在很大分歧。较早期的研究报道, 静脉注射万古霉素后在正常眼和感染眼的玻璃体内未检测到万古霉素^[26-27], 但是也有学者采用动物模型静脉注射万古霉素后玻璃体内药物浓度超过了革兰阳性菌的最小抑菌浓度^[20]。对这种严重的、威胁视力的感染性眼病, 许多学者主张全身使用抗生素, 包括万古霉素, 甚至部分学者主张在微生物诊断确定前即开始静脉注射万古霉素治疗。因此在实验中, 作者模拟细菌性眼内炎的高危因素, 制备临床常见的金葡菌眼内炎模型, 利用目前新兴的微透析技术联合高效液相色谱仪, 建立清醒动物眼部药代动力学研究的实验方法, 活体、实时检测静脉注射、玻璃体内注射、以及静脉注射联合玻璃体内注射万古霉素在细菌性兔眼玻璃体内的通透性, 为细菌性眼内炎的合理用药提供实验依据。

在实验中, 作者利用微透析技术设计进行清醒动物实验, 目的在避免各种人为因素对于实验的干扰。首先, 探针植入兔眼, 有24 h的恢复期, 再药动学实验, 避免探针植入手术过程以及麻醉产生的内源性物质对于药物代谢的干扰; 其次, 兔处于清醒状态, 置于特殊的笼中, 可以自由进水、进食, 避免人为干预和各种刺激对正常生理状态的影响。在清醒动物实验过程中, 没有发现出管脱落、探针损毁等现象, 微透析过程顺利。实验后解剖观察到探针半透膜完全出于玻璃体腔内, 表明微透析探针处于全效收集状态, 由此可见, 探针可以在动物眼内维持良好的功能状态, 清醒动物实验比较适合于临床前期的药动学研究^[28]。

在探针植入后, 入口管连续灌注缓冲液, 出口管与自动进样器连接, 20 min收集一次样品, 自动进样检测, 这样可以快捷地动态观察给药初期(12 h)万古霉素在玻璃体内的浓度变化。静脉注射组, 在给药1 h内, 玻璃体内万古霉素的浓度很低; 2 h时, 万古霉素的质量浓度为(2.43±0.96) mg/L, 低于治疗浓度(万古霉素对革兰阳性球菌的最低抑菌浓度MIC90为5 mg/L, 但通常认为血清中的治疗浓度为10~20 mg/L, 可以假定玻璃体内万

古霉素的治疗浓度同血清中一致)^[27, 21-22]; 在3.0~4.0 h时, 万古霉素在玻璃体内达到最大浓度, 4 h时的实测质量浓度为(5.24±0.89) mg/L, 轻度高于最低抑菌浓度, 6 h后逐渐低于检测限。这一结果说明, 利用微透析技术进行的清醒动物实验可以灵活的观察全身用药后, 药物在机体靶部位的浓度及浓度随时间的变化; 实验也验证了静脉注射万古霉素在细菌性眼内炎兔眼内的穿透力仍有限, 达不到有效的治疗浓度, 这一结论与Ferencz等^[27]的研究结果一致。

玻璃体注射组给药1 h内, 万古霉素在兔眼玻璃体内达到峰值浓度, 1 h时的实测浓度为(706.30±94.21) mg/L, 给药24 h内, 玻璃体万古霉素的浓度是有效治疗浓度的数十倍; 给药72 h, 兔眼玻璃体内维持较高的治疗浓度; 仍是有效治疗浓度的几倍, 这一结果显示单次玻璃体注射万古霉素, 可以在兔眼玻璃体内维持有效治疗浓度至少3 d。混合组万古霉素在兔眼玻璃体内的代谢过程与单次玻璃体内注射组相似, 均呈开放式二房室模型, 给药1 h, 兔眼玻璃体内达到最大浓度, 1 h时的实测浓度为(711.39±79.87) mg/L, 给药24 h, 兔眼玻璃体万古霉素的浓度是治疗浓度的数十倍; 给药72 h, 仍高于治疗浓度; 玻璃体注射组和混合组半衰期分别为7.54 h和8.25 h, 清除速率常数分别0.129和0.119 mL/h, 两组兔眼玻璃体内的最大浓度的理论值非常接近, 分别为672.55和667.96 mg/L, 这一结果, 从动物实验方面阐明, 玻璃体内注射万古霉素可以产生较高的治疗浓度, 静脉注射万古霉素在兔眼玻璃体内的疗效具有不确定性^[27]。

实验中72 h时, 玻璃体注射组和混合组兔眼玻璃体内万古霉素的质量浓度分别为(44.16±6.35)和(37.83±9.45) mg/L, 从理论上推算, 兔眼玻璃体体积约为1.6 mL, 人眼玻璃体的体积约为4.5 mL, 这样单次玻璃体内注射万古霉素, 72 h时人眼玻璃体内万古霉素的浓度也高于有效治疗浓度, 这一实验结果对于临床探讨万古霉素玻璃体内重复注射治疗细菌性眼内炎的间隔用药时间提供实验依据。

另外, 本实验中药动学实验结束时, 所有兔存活, 生理状态良好, 这说明在进行万古霉素药动学实验的同时, 还可以同时观察万古霉素对于细菌性眼内炎的疗效, 探讨浓度-效应-时间三维关系, 从而进一步显示了利用微透析技术进行清醒动物实验的潜在优势, 有别于传统的药动学研究方法, 可以同时观察药物浓度、用药的时间与药物疗效之间的关系, 为优化给药剂量, 确定最佳给药方案提供实验依据^[28]。

综上所述, 利用微透析采样技术联合HPLC-UV, 建立的清醒动物眼后节药动学研究的实验方法, 能够满足万古霉素药代动力学检测的要求, 为眼部药代动力学的研究提供了一种新方法; 本实验也从动物实验方面验

证了单次静脉注射万古霉素治疗金葡萄眼内炎在玻璃体内不能达到有效的治疗浓度;万古霉素玻璃体内注射是治疗眼内炎的最佳用药方式。

4 参考文献

- [1] Lü L, Zhang HY. Zhongguo Yaoxue Zazhi. 2010;45(6):849-852. 吕良,张恒义. 在体血管微透析技术的建立及对大鼠体内丹参素药动学参数的研究[J]. 中国药理学杂志,2010,45(6):849-852.
- [2] Macha S, Mitra AK. Ocular pharmacokinetics in rabbits using a novel dual probe microdialysis technique. Exp Eye Res. 2001; 72(3):289-299.
- [3] Wang DQ, Wang W, Jing FC, et al. Zhongguo Yaolixue Tongbao. 2007;23(22):1527-1530. 王丹巧,王巍,景富春,等. 应用脑微透析技术建立L2DOPA引起的PD大鼠脑氧化损伤的模型[J]. 中国药理学通报,2007,23(22): 1527-1530.
- [4] Zhang QL, Zhao J, Wang QG, et al. Zhonghua Guke Zazhi. 1999; 19(6):363-366. 张秋林,赵杰,王秋根,等. 腺苷在继发脊髓损伤中的作用及其机制[J]. 中华骨科杂志,1999,19(6):363-366.
- [5] Bao Q, Cai XJ, Li FZ. Zhongguo Yaolixue Tongbao. 2010;26(6): 731-735. 包强,蔡鑫君,李范珠. 不同粒径神经毒素21纳米粒鼻腔给药脑动力学研究[J]. 中国药理学通报,2010,26(6):731-735.
- [6] Zhang YF, Yu Y, Zhou LL. Zhongguo Shiyang Fangjixue Zazhi. 2010; 16(6):147-151. 张英丰,于洋,周莉玲. 微透析技术-同位素示踪法联用进行青藤碱贴剂的皮肤局部药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6): 147-151.
- [7] Wei G, Ding PT, Zheng JM, et al. Pharmacokinetics of timolol in aqueous humor sampled by microdialysis after topical administration of thermosetting gels. Biomed Chromatogr. 2006; 20(1):67-71.
- [8] Wang YL, Yu HT, Chen XL. Yanke Xinjinzhan. 2009;29(11): 825-828. 王亚玲,于海涛,陈晓隆. 微透析法检测万古霉素在兔眼玻璃体内的代谢[J]. 眼科新进展, 2009,29(11):825-828.
- [9] Duvvuri S, Rittenhouse K, Mitra AK. Microdialysis assessment of drug delivery systems for vitreoretinal targets. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57:2080-2091.
- [10] Janoria KG, Boddu SH, Wang Z, et al. Vitreal pharmacokinetics of biotinylated ganciclovir: role of sodium-dependent multivitamin transporter expressed on retina. J Ocul Pharmacol Ther. 2009; 25(1):39-49.
- [11] Liu ZH, Zhang XH, Lli JW, et al. Effects of labrasol on the corneal drug delivery of baicalin. Drug Deliv. 2009;16(7):399-404.
- [12] Macha S, Mitra AK. Ocular disposition of ganciclovir and its monoester prodrugs following intravitreal administration using microdialysis. Drug Metab Dispos. 2002;30(6):670-675.
- [13] Qu Y, Massie A, Gucht VE. Retinal lesions affect extracellular glutamate levels in sensory-deprived and remote non-deprived regions of cat area 17 as revealed by in vivo microdialysis. Brain Res. 2003;962:199-206.
- [14] Pradeep K, Karla TL, Quinn BL, et al. Expression of multidrug resistance associated protein 5 (MRP5) on cornea and its role in drug efflux. J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25(2):121-132.
- [15] Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(4):1372-1375.
- [16] Atluri H, Talluri RS, Mitra AK. Functional activity of a large neutral amino acid transporter (LAT) in rabbit retina: a study involving the in vivo retinal uptake and vitreal pharmacokinetics of L-phenyl alanine. Int J Pharm. 2008;347(1-2):23-30.
- [17] Coco RM, Lopel MI, Pastor JC. Pharmacokinetics of 0.5mg of a single and a multiple dose of intravitreal vancomycin in infection rabbit eyes. J Ocul Pharmacol Ther. 2000;16(4):373-381.
- [18] Plock N, Buerger C, Kloft C. Successful management of discovered pH dependence in vancomycin recovery studies: novel HPLC method for microdialysis and plasma samples. Biomed. Chromatogr. 2005;19: 237-244.

- [19] Aguilar HE, Meredith TA, El-massry A, et al. Vancomycin levels after intravitreal injection effects of inflammation and surgery. Retina. 1995;15(5):428-432.
- [20] Meredith TA, Aguilar HE, Shaarawy A, et al. Vancomycin levels in the vitreous cavity after intravenous administration. Am J Ophthalmol. 1995;119(6):774-778.
- [21] DelNozal MJ, Bernal JL, Pampliega A, et al. High-performance liquid chromatographic determination of vancomycin in rabbit serum, vitreous. Chromatographiy. 1996;727:231-238.
- [22] Coco RM, Lopel MI, Pastor JC, et al. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin in normal and infected rabbit eyes. J Ocul Pharmacol Ther. 1998;14(6):555-563.
- [23] Waga J, Nilsson-Ehle I, Ljungberg B, et al. Microdialysis for pharmacokinetic studies of ceftazidime in rabbit vitreous. J Ocul Pharmacol Ther. 1999;15(5):455-463.
- [24] Macha S, Mitra AK. Ocular pharmacokinetics of cephalosporins using microdialysis. J Ocul Pharmacol Ther. 2001;17(5):485-498.
- [25] Koide K, Zhang XM, Ohishi K, et al. Ascorbic acid concentration in rabbit vitreous measured by microdialysis with HPLC-electrochemical detection before and after vitreous surgery. Exp Eye Res. 2006;82(5):868-873.
- [26] Jaban M, Behrens A, Newcomb RL, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. Arch Ophthalmol. 2005;123(5):613-620.
- [27] Ferencz JR, Assia EI, Diamantstein L, et al. Vancomycin concentration in the vitreous after intravenous and intravitreal administration for postoperative endophthalmitis. Arch Ophthalmol. 1999;117:1023-1027.
- [28] Dias CS, Mitra AK. Posterior segment ocular pharmacokinetics using microdialysis in a conscious rabbit model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(1):300-305.

来自本文课题的更多信息一

作者贡献: 实验设计、实施为全部作者、评估为第一、三作者, 经过正规培训, 采用盲法评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 实验过程中对动物处置方法符合动物伦理学要求。

本文创新性: 检索 MEDLINE 数据库 2002/2010 的相关文献, 发现利用微透析技术在活体动物眼内进行药动学研究具有可行性和创新性。

微透析方法是一种有效、简单、快捷的活体采样方法, 可以直接反映出药物浓度随时间的变化, 已成为许多学科重要的科研工具。文章将这种新兴的采样技术用于眼科, 克服了以前的传统的采样方法的弊端, 如实验动物量大、样品需要预处理等, 为眼部药代动力学的研究打开一个新窗口。

细菌性眼内炎是眼外伤与内眼手术后严重的并发症, 常常在短时间内对眼组织造成严重破坏, 导致失明甚至眼球萎缩。临床上以金黄色葡萄球菌眼内炎最常见, 万古霉素作为金黄色葡萄球菌眼内炎治疗的首选药物, 在临床上有广泛的应用, 但是关于万古霉素全身用药和眼球局部用药后, 在玻璃体内代谢的研究甚少。文章采用目前新兴的活体采样, 结合先进的高效液相色谱检测技术, 目的在于建立一种活体采样的实验动物模型, 检测眼科常用药万古霉素在玻璃体内代谢的情况, 为眼内炎的合理用药提供实验依据, 填补万古霉素在眼部应用基础研究的空白。