

# 低剂量卡巴胆碱在有晶状体眼后房型人工晶状体植入术中应用的有效性和安全性

胡盼 黄菊 赵银洁 陈春林 叶剑

400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所眼科(胡盼、黄菊、陈春林、叶剑),麻醉科(赵银洁)

通信作者:黄菊,Email:1140035422@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.03.014

**【摘要】** 背景 质量分数 0.01% 卡巴胆碱注射液是 M 胆碱受体和神经节及骨骼肌 N 胆碱受体激动剂,在眼科用于白内障和晶状体手术中缩小瞳孔和开放周边虹膜切开口,增加房水引流,但其经前房注射后容易引起全身和局部胆碱样反应,而低质量浓度卡巴胆碱前房注射后是否具有较好的效果及较低的胆碱样反应的发生率尚不清楚。目的 比较 0.01% 卡巴胆碱与 0.005% 卡巴胆碱注射液在有晶状体眼后房型人工晶状体(ICL)植入术中前房注射后的疗效及安全性。方法 纳入 2014 年 9 月至 2015 年 9 月在第三军医大学大坪医院拟行 ICL 植入术的患者 76 例 152 眼,患者双眼均接受 ICL 植入术及激光虹膜周边切开术,手术间隔时间为 1 d,术中右眼均用 0.01% 卡巴胆碱原液行前房注射以缩小瞳孔,左眼均用 0.005% 卡巴胆碱稀释液行前房注射。检测指标为手术持续时间、术后 2 h 眼压及术后 24 h 内全身胆碱样反应的发生率。结果 0.01% 卡巴胆碱原液组和 0.005% 卡巴胆碱稀释液组手术持续时间分别为(11.86±2.39)min 和(11.22±1.85)min,组间比较差异无统计学意义( $t=1.851, P=0.066$ )。0.01% 卡巴胆碱原液组手术前后的眼压值分别为(15.76±2.18)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(13.58±2.24)mmHg,而 0.005% 卡巴胆碱稀释液组分别为(15.70±2.35)mmHg 和(13.12±2.17)mmHg,2 个浓度卡巴胆碱对眼压值的影响差异无统计学意义( $F_{\text{分组}}=0.986, P=0.322$ );术后 2 h 眼压值低于术前,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}}=97.339, P=0.000$ );不同时间与药物浓度之间无交互作用( $F_{\text{交互作用}}=0.772, P=0.381$ )。0.005% 卡巴胆碱稀释液组患者头晕、恶心、呕吐的发生率均明显低于 0.01% 卡巴胆碱原液组,差异均有统计学意义( $\chi^2=13.01, 5.16, 4.03$ , 均  $P<0.05$ )。结论 0.005% 卡巴胆碱稀释液能有效发挥缩瞳作用和保证手术时间,同时可降低患者全身胆碱样反应的发生率。

**【关键词】** 卡巴胆碱;人工晶状体;有晶状体眼人工晶状体;胆碱样反应;近视/治疗;前房注射;人

**Effectiveness and safety evaluation of low-dose carbachol application during implantable collamer lens implantation for myopic eyes** Hu Pan, Huang Ju, Zhao Yinjie, Chen Chunlin, Ye Jian

Department of Ophthalmology (Hu P, Huang J, Chen CL, Ye J), Department of Anesthesiology (Zhao YJ), Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Huang Ju, Email: 1140035422@qq.com

**[Abstract]** **Background** Carbachol solution (0.01%) is an agonist of M cholinceptor and skeletal muscle N cholinceptor, and it is used to play miotic effect and open peripheral iridectomic hole during the surgery of implantable collamer lens (ICL) implantation in order to lower intraocular pressure (IOP). However, the anterior chamber injection of 0.01% carbachol solution often causes relevant complications, while whether lower dose of carbachol solution is effective and safe is unclear. **Objective** This study was to compare the effectiveness and safety between 0.01% carbachol solution and 0.005% carbachol solution after anterior chamber injection during the ICL implantation. **Methods** One hundred and fifty-two eyes of 76 cataract patients were included in Daping Hospital of Third Military Medical University from September 2014 to September 2015. ICL implantation and periphery iridectomy were carried out on both eyes of the patients and the 0.01% carbachol solution was injected into the anterior chamber during the surgery of the right eyes and 0.01% carbachol solution was used in the left eyes. The

operation duration and IOP at postoperative 2 hours and systemic choline-like reaction were compared between 0.01% carbachol solution group and 0.005% carbachol solution group. **Results** The mean operation duration was (11.86±2.39) minutes and (11.22±1.85) minutes in the 0.01% carbachol group and 0.005% carbachol group, without significant difference between two groups ( $t = 1.851, P = 0.066$ ). IOP was (15.76±2.18) mmHg and (13.58±2.24) mmHg in the 0.01% carbachol group before and after surgery, and those in the 0.005% carbachol group was (15.70±2.35) mmHg and (13.12±2.17) mmHg, there was no significant difference in the IOP between the two concentrations of carbachol ( $F_{\text{group}} = 0.986, P = 0.322$ ). The IOP at postoperative 2 hours was lower than that before operation, the difference was statistically significant ( $F_{\text{time}} = 97.339, P = 0.000$ ). There was no interaction between drug concentration and time ( $F_{\text{correlation}} = 0.772, P = 0.381$ ). The incidences of complications, such as dizziness, nausea and vomiting, were lower in the 0.005% carbachol group than those in the 0.01% carbachol group ( $\chi^2 = 13.01, 5.16, 4.03$ , all at  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Carbachol solution (0.005%) can play intraoperative miosis effect and maintain effective operation duration in ICL implantation. In addition, the application of 0.005% carbachol solution is quite safe in both intraoperation and postoperation.

**[Key words]** Carbachol; Lens implantation, intraocular; Phakic intraocular lenses; Choline-like reaction; Myopia/therapy; Anterior chamber injection; Human

目前,有晶状体眼后房型人工晶状体(implantable collamer lens, ICL)植入术是矫正高度近视和高度散光的有效方法,其优点是可保留患者的自身调节功能、屈光精度和屈光稳定性及屈光可逆性等。此外,ICL 植入术不干扰角膜组织,术后眼的生理结构完整,可用于近视、远视、散光及不宜行角膜屈光手术的患者<sup>[1-3]</sup>。为了预防 ICL 植入后造成瞳孔阻滞而引起房水循环受阻,继而造成眼压升高,术前需行预防性虹膜周边切开。ICL 植入后用卡巴胆碱缩瞳可观察虹膜周边切开孔及房角的开放情况,防止术后高眼压,但应用卡巴胆碱原液常会引起胆碱样反应,主要表现为头晕、恶心、心悸、呕吐等。有研究报道,用质量分数 0.01% 卡巴胆碱原液前房注射可引起全身中毒反应及前房出血<sup>[4-6]</sup>,但低质量浓度卡巴胆碱注射液前房注射是否可避免相应并发症尚不清楚。本研究拟观察 ICL 术中用 0.005% 卡巴胆碱稀释液进行缩瞳的临床疗效及胆碱样反应的发生率。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入于 2014 年 9 月至 2015 年 9 月在第三军医大学大坪医院野战外科研究所眼科就诊的高度近视患者 76 例 152 眼,其中男 40 例 80 眼,女 36 例 72 眼;伴散光者 83 眼,不伴散光者 69 眼;年龄 18~46 岁,平均(28.68±6.98)岁,无其他全身疾病。纳入标准:年龄 18~50 岁;最佳矫正视力>0.6;球镜度-3.0~-23.0 D;柱镜度-1.0~-4.0 D;屈光状态稳定,1 年内球镜度变化≤0.5 D;中央前房深度(anterior central depth, ACD)>2.8 mm;经房角镜检查前房角开放;角膜内皮细胞计

数≥2 000/mm<sup>2</sup>,眼压为 10~21 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。排除标准:有青光眼、白内障、视网膜裂孔、黄斑病变者。患者均知情并签署同意书,本研究经第三军医大学大坪医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 所有手术由同一医师实施,采用瑞士 STAAR 公司生产的(Model; V4) ICL。均于术前 2 h 在术眼 11:00~13:00 位行 YAG 激光虹膜周边切开术,切开孔直径为 0.8~1.0 mm。术中分别在术眼颞侧及 12:00 位行主切口和辅助切口,用生理平衡盐液(山东博士伦福瑞达制药有限公司)冲洗眼内残留色素。前房注入黏弹剂,由主切口注入 ICL;若植入散光型人工晶状体(Toric implantable collamer lens, TICL)则根据 TICL 散光轴向的标志旋转 TICL 至相应的散光轴向,散光轴向根据 STAAR 公司计算设计的旋转示意图于术前在裂隙灯显微镜下标记。植入 ICL 或 TICL 后彻底冲洗眼内残余黏弹剂。用平衡盐溶液将 0.01% 卡巴胆碱原液(0.1 mg/ml, 山东博士伦福瑞达制药有限公司)稀释为 0.005% 卡巴胆碱稀释液,按照研究设计用 2 种不同质量浓度卡巴胆碱注射液注入前房,平衡盐溶液置换后水密闭角膜切口。

**1.2.2 分组** 将右眼设为 0.01% 卡巴胆碱原液组,左眼设为 0.005% 卡巴胆碱稀释液组,患者均先接受右眼手术,后行左眼手术。为了避免卡巴胆碱的延续反应,每例患者双眼手术间隔 1 d。右眼术中采用 0.01% 卡巴胆碱原液前房注射,左眼术中用 0.005% 卡巴胆碱稀释液前房注射。统计术后 24 h 内头晕、恶心、呕吐的发生率。

**1.2.3 观察指标** (1)术后最佳矫正视力。(2)手术

持续时间:手术持续时间为术中从做第一个切口至瞳孔缩小至 $\leq 3$  mm、2个虹膜周边切开孔开放。(3)测量术后2 h眼压:由于ICL植入术后高眼压常发生于术后2 h,因此测量并记录术后2 h眼压,眼压10~21 mmHg为正常。(4)统计术后24 h内头晕、恶心、呕吐的发生率(依据患者主诉,分别统计例数)。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析。本研究中计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料的数据以频数及百分数表示。采用患者双眼间对照及手术前后自身对照的研究设计,2个组间术眼手术持续时间的差异比较采用配对 $t$ 检验;2个组术眼手术前后眼压的总体差异比较采用重复测量两因素方差分析;2个组间术眼术后胆碱样反应发生率差异比较均采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术眼一般情况

所有术眼手术顺利,术中患者生命体征在正常范围波动,术后当日术眼出现不同程度的异物感,患者出院时术眼视力均等于或高于术前最佳矫正视力。

### 2.2 2个组间手术持续时间的比较

0.01%卡巴胆碱原液组和0.005%卡巴胆碱稀释液组平均手术时间分别为 $(11.86 \pm 2.39)$  min和 $(11.22 \pm 1.85)$  min,组间比较差异无统计学意义( $t = 1.851, P = 0.066$ )。

### 2.3 2个组术眼术后眼压比较

2个组术后2 h眼压均在正常范围,2个浓度卡巴胆碱对眼压值的影响差异无统计学意义( $F_{\text{分组}} = 0.986, P = 0.322$ );术后2 h眼压值低于术前,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 97.339, P = 0.000$ );不同时间与药物浓度之间无交互作用( $F_{\text{交互作用}} = 0.772, P = 0.381$ ) (表1)。

表1 2个组术前及术后2 h眼压比较( $\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$ )

组别	总眼数	术前	术后2 h
0.01%卡巴胆碱原液组	76	15.76 $\pm$ 2.18	13.58 $\pm$ 2.24
0.005%卡巴胆碱稀释液组	76	15.70 $\pm$ 2.35	13.12 $\pm$ 2.17

注: $F_{\text{分组}} = 0.986, P = 0.322$ ;  $F_{\text{时间}} = 97.339, P = 0.000$ ;  $F_{\text{交互作用}} = 0.772, P = 0.381$  (重复测量两因素方差分析)

### 2.4 2个组术眼术后胆碱样反应发生率的比较

0.005%卡巴胆碱稀释液组患者术后头晕、恶心、呕吐的发生率明显低于0.01%卡巴胆碱原液组,差异

有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表2)。

表2 2个组术后胆碱样反应发生率的比较[n(%)]

组别	总眼数	头晕	恶心	呕吐	无症状
0.01%卡巴胆碱原液组	76	36(47.36%)	20(26.31%)	13(17.10%)	40(52.63%)
0.005%卡巴胆碱稀释液组	76	15(19.74%)	9(11.84%)	5(6.58%)	61(80.26%)
$\chi^2$ 值		13.01	5.16	4.03	13.01
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

( $\chi^2$ 检验)

## 3 讨论

卡巴胆碱又称氨甲酰胺胆碱,为M、N胆碱受体激动剂<sup>[7]</sup>,对M胆碱受体和神经节及骨骼肌内的N胆碱受体均有激动作用<sup>[8]</sup>。人瞳孔括约肌存在M胆碱受体,因此卡巴胆碱可作用于瞳孔括约肌,主要产生缩瞳作用,此外卡巴胆碱还间接发挥抗胆碱酯酶作用,眼科常用于白内障摘出术、人工晶状体植入术、角膜移植术等,在术中缩小瞳孔,且一般以前房内注射的方式给药,一次0.2 ml即可。卡巴胆碱前房注射后2 s瞳孔开始缩小,作用一般持续24~48 h。高眼压是ICL植入术后早期比较常见的并发症,多与术中机械性损伤小梁网、术后黏弹剂残留和房角狭窄等有关<sup>[9-11]</sup>。卡巴胆碱局部应用后激动M受体,使瞳孔括约肌和睫状肌收缩,将虹膜向中心牵拉,瞳孔缩小后消除了虹膜根部组织在房角的堆积,开放了周边虹膜切开孔及房角,促进房水引流,同时有利于渗出物的排出,从而降低眼压<sup>[12-13]</sup>。凌沛学等<sup>[14]</sup>研究认为,卡巴胆碱的缩瞳作用约为乙酰胆碱的100倍及毛果芸香碱的200倍,0.01%卡巴胆碱直接滴注到兔虹膜上产生的缩瞳效应强于1%乙酰胆碱和2%毛果芸香碱。本研究中所有患者术后2 h均未发生高眼压,验证了上述结果。卡巴胆碱激动M胆碱受体,发挥兴奋胆碱能神经节后纤维的作用,表现为心率减慢、血管扩张、心肌收缩力减弱、血压下降,患者易出现头晕、心悸等症状,同时胃肠道、泌尿道及支气管平滑肌等兴奋使胃肠动力增强及腺体分泌增多<sup>[15-17]</sup>,但患者应用后易出现恶心、呕吐等症状。卡巴胆碱还可通过结合细胞膜上的胆碱能受体 $\alpha 7$ 亚单位兴奋N胆碱受体,从而发挥抗炎作用<sup>[18-20]</sup>。

与0.01%卡巴胆碱原液相比,术中0.005%卡巴胆碱稀释液前房注射后能快速达到目标瞳孔直径及开放虹膜周边切开孔,不延长手术时间;而且降低了0.01%卡巴胆碱原液的M胆碱受体激动作用,从而降低了患者头晕、恶心、呕吐等胆碱样反应的发生率。本研究还观察到0.005%卡巴胆碱稀释液同样可以达到

良好的缩瞳效果,保证了手术需求,起到了预防术后高眼压的效果。

参考文献

[1] Sari ES, Pinero DP, Kubaloglu A, et al. Toric implantable collamer lens for moderate to high myopic astigmatism: 3-year follow-up[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(5): 1413-1422. DOI: 10.1007/s00417-012-2172-8.

[2] Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, et al. Combined corneal collagen cross-linking and posterior chamber toric implantable collamer lens implantation for keratoconus [J/OL]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2011, 42: e22-e25 [2016-7-20]. http://www.healio.com/ophthalmology/journals/osli/2011-11-42-6/%7B340da356-6fd1-46c2-a7f4-8noefdb1180%7D/combrined-corneal-collagen-cross-linking-and-posterior-chamber-toric-implantable-collamer-lens-implantation-for-keratoconus. DOI: 10.3928/15428877-20110210-05.

[3] Iovieno A, Guglielmetti S, Capuano V, et al. Correction of postkeratoplasty astigmatism in keratoconus patients using a toric implantable Collamer lens[J]. Eur J Ophthalmol, 2013, 23(3): 361-367. DOI: 10.5301/ejo.5000232.

[4] 张百新,白玉芹,赵平. 前房注入卡巴胆碱引起全身中毒反应[J]. 中国实用眼科杂志, 1998, 16(2): 119.

[5] 严选红,梅济洪,钟敏琴. 卡米可林眼内注射致中毒反应 1 例[J]. 中国卫生产业, 2011, 8(5): 73.

[6] 肖静,邓应平. 卡米可林用于穿透性角膜移植并发前房出血 1 例[J]. 眼科新进展, 2004, 24(5): 373.

[7] 吕惠怡,范青. 卡巴胆碱注射液致胆碱样反应 3 例[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(7): 689.

[8] 钱之玉. 药理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 31-32.

[9] 叶诗洋,徐燕,徐洁,等. 有晶体眼后房型人工晶体植入术早期并发症的临床研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(10): 1035-1039. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201501210. Ye SY, Xu Y, Xu J, et al. Early complications of posterior chamber implantable collamer lens implantation [J]. J Third Mil Med Univ, 2015, 37(10): 1035-1039. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201501210.

[10] 胡春明,汪辉,谢汉平,等. 有晶体眼后房型人工晶状体植入 81 眼术后早期高血压的原因分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(7): 680-681. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2012.07.033.

[11] Kamiya K, Shimizu K, Igarashi A, et al. Four-year follow-up of posterior chamber phakic intraocular lens implantation for moderate to high myopia[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(7): 845-850. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.67.

[12] 程爱斌,王瑞刚,陈辉,等. 卡巴胆碱对重症患者的治疗价值[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(24): 2048-2049, 2070. Cheng AB, Wang RG, Chen H, et al. The value of carbachol on the treatment of critical patients[J]. Chin J Hospital Pharm, 2011, 31(24): 2048-2049, 2070.

[13] 谢秀雯,崔红平. 白内障术后感染性眼内炎药物治疗进展[J]. 实用

药物与临床, 2008, 11(2): 109-111.

Xie XW, Cui HP. Research progress of drug therapy of infectious endophthalmitis after cataract surgery[J]. Practic Pharm Clin Remed, 2008, 11(2): 109-111.

[14] 凌沛学,张青,贺艳丽,等. 卡巴胆碱降低青光眼眼压作用的研究[J]. 食品与药品, 2005, 7(4): 22-24.

[15] 张磊,赵春香,王瑞刚,等. 卡巴胆碱联合膳食纤维对烫伤休克大鼠血浆内毒素和 D-乳酸的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(8): 1125-1128. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.08.001. Zhang L, Zhao CX, Wang RG, et al. Effect of carbachol combined with dietary fiber on the levels of plasma endotoxin and D-lactic acid in rats with scald[J]. Hebei Med J, 2015, 37(8): 1125-1128. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.08.001.

[16] 邱方,李志强,安媛. 卡巴胆碱治疗创伤和感染后胃肠功能障碍 78 例[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(20): 2091-2095.

[17] 胡森,郝波,车晋伟,等. 卡巴胆碱对大鼠烫伤休克早期口服排液时胃排空和胃血流量的影响[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32(12): 1252-1253. Hu S, Hao B, Chen JW, et al. Effects of carbachol on gastric emptying and gastric blood flow in oral fluid resuscitation of burn shock in rats[J]. Med J Chin PLA, 2007, 32(12): 1252-1253.

[18] 胡森,周国勇,吕艺,等. 卡巴胆碱对脂多糖刺激巨噬细胞释放炎症细胞因子的影响及其受体研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(12): 1575-1579. Hu S, Zhou GY, Lyu Y, et al. Effects of carbachol on inflammatory cytokine releases from rat peritoneal macrophages induced by lipopolysaccharide and its receptor[J]. Chin Pharmacol Bulletin, 2007, 23(12): 1575-1579.

[19] 徐鑫,孟柠,俞毅君,等. 卡巴胆碱联合黄连素治疗创伤后肠功能障碍的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 600-602. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.07.008. Xu X, Meng N, Yu YJ, et al. Clinical effect of carbachol combined with berberine in the treatment of intestinal dysfunction after trauma [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(7): 600-602. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.07.008.

[20] 宋斌,张雪琳,刘栋,等. 卡巴胆碱在大鼠粘连性肠梗阻形成中对炎症介质水平的影响及与肠粘连程度相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(7): 785-787. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2015.07.005. Song B, Zhang XL, Liu D, et al. The research on the relevance between apply carbachol with the levels of inflammatory mediators and the severity of postoperative adhesion formation in adhesive intestinal obstruction in rats[J]. Shaanxi Med J, 2015, 44(7): 785-787. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2015.07.005.

(收稿日期:2016-10-21)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)