

布林佐胺噻吗洛尔滴眼液对兔眼内万古霉素代谢的影响

周天洋 杨晶晶 李翔 夏慧芸 何继军 张俊杰

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 张俊杰, Email: zhangjunjie@zzu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼对兔眼玻璃体腔注射万古霉素(VH)后眼内代谢的影响。方法 取普通级健康雄性新西兰白兔 9 只, 其中 3 只用于抽取空白房水, 其余 6 只以右眼为实验眼, 采用布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼, 每日 2 次, 每次 30 μ l, 左眼作为对照眼。分别于首次点眼前和次日点眼前 1 h 测量双眼眼压。于布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼第 2 天, 每只实验兔双眼玻璃体腔内各注射 VH (10 mg/ml) 0.5 mg。分别于注射后 2 h、1 d、2 d、4 d、6 d、8 d、10 d、12 d 抽取房水。采用高效液相色谱紫外检测法测定房水中 VH 的质量浓度, 根据平均质量浓度计算 VH 在兔眼内达峰时间(t_{max})、达峰浓度(C_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积(AUC)。结果 实验眼点眼后眼压值低于点眼前, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。实验眼和对照眼房水中 VH 的 t_{max} 均为 1 d, C_{max} 分别为(61.40 \pm 13.48)和(51.56 \pm 5.07) μ g/ml。注射后 4、6 和 8 d, 实验眼房水中 VH 的质量浓度显著高于对照眼, 差异均有统计学意义($t = 2.378, 3.150, 2.694$, 均 $P < 0.05$)。实验眼和对照眼 VH 在房水中代谢的 $t_{1/2}$ 分别为 2.69 和 2.05 d, 实验眼 $t_{1/2}$ 相对于对照眼延长了 31%。实验眼 AUC_{0-10 d} 相对于对照眼增加了 24.3%。结论 布林佐胺噻吗洛尔滴眼液可延长兔眼玻璃体内 VH 的半衰期。

【关键词】 万古霉素; 玻璃体腔注射; 布林佐胺噻吗洛尔滴眼液; 房水循环; 眼部药代动力学

基金项目: 河南省立眼科医院 2022 年基础研究专项 (22JCQN007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240410-00102

Effect of brinzolamide-timolol maleate eye drops on the metabolism of vancomycin hydrochloride in rabbit eyes

Zhou Tianyang, Yang Jingjing, Li Xiang, Xia Huiyun, He Jijun, Zhang Junjie

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhang Junjie, Email: zhangjunjie@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effect of brinzolamide-timolol maleate eye drops on the metabolism of intravitreally injected vancomycin hydrochloride (VH) in rabbit eyes. **Methods** Nine healthy male New Zealand white rabbits were selected. Among them, three were used to extract blank aqueous humor and the right eyes of the remaining six were set as experimental eyes. The experimental eye was topically administered 30 μ l of brinzolamide-timolol maleate eye drops twice a day. The fellow eyes were set as control eyes. The intraocular pressure of both eyes was measured before the initial application of the eye drops and 1 hour after application of the eye drops next day. Both eyes of each rabbit were intravitreally injected with 0.5 mg of VH (10 mg/ml) solution. The aqueous humor was drawn at 2 hours and 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 12 days after intravitreal injection. VH concentrations in aqueous humor were measured by high performance liquid chromatography. The time of peak concentrations (t_{max}), peak concentration (C_{max}), elimination half-life ($t_{1/2}$) and the area under the concentration-time curve (AUC) of VH in rabbit eyes were calculated by the average concentrations. This study was approved by the Ethics Committee of Henan Eye Hospital (No. HNEECA-2023-01). **Results** The intraocular pressure after eye drop was significantly lower than that before eye drop in experimental eyes ($P < 0.01$). The t_{max} of VH in experimental eyes and control eyes were both 1 day. The C_{max} of VH in experimental eyes and control eyes were (61.40 \pm 13.48) and (51.56 \pm 5.07) μ g/ml, respectively. The VH aqueous concentrations in the experimental eyes on days 4, 6 and 8 after injection were all significantly higher than those in the control eye ($t = 2.378, 3.150, 2.694$; all $P < 0.05$). The $t_{1/2}$ of VH in the aqueous humor of the experimental eyes was 2.69 days, which was 31% longer than 2.05 days of the control eyes. The AUC_{0-10 d} of experimental eyes increased by 24.3% relative to the control eyes. **Conclusions** Brinzolamide-timolol maleate eye drops can significantly extend the ocular residence time of intravitreally injected VH.

【Key words】 Vancomycin; Intravitreal injection; Brinzolamide-timolol maleate eye drops; Aqueous humor circulation; Ocular pharmacokinetics

Fund program: The 2022 Special Basic Research Grant of Henan Eye Hospital (22JCQN007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240410-00102

细菌性眼内炎是一种严重威胁视力的感染性疾病,多见于穿透性眼外伤和内眼手术的并发症^[1]。万古霉素(vancomycin hydrochloride, VH)是治疗革兰阳性菌所致眼内炎的一线用药,临床常采用玻璃体腔注射的方式给药,以达到快速有效的治疗目的^[2-3]。正常兔眼玻璃体内 VH 的消除半衰期约为 53.5 h;而在金黄色葡萄球菌感染兔眼模型的玻璃体内, VH 的消除半衰期仅为 12.9 h,即眼内细菌性感染状态下 VH 的消除速率大大加快^[4]。因此,临床很多情况下还需要多次给药或加大注射剂量来维持更长的有效时间^[2,5],而更大剂量和多次注射给药所带来的眼部毒性和其他不良反应不容忽视^[2,5-6]。由于药物的理化性质及生物学特性不同,其在玻璃体内的消除途径有很大差异^[7-8]。VH 的相对分子质量较大,亲水性较强,经玻璃体腔注射后,有很大一部分经眼前节消除^[8]。经前节消除的药物,其代谢易受到房水循环的影响,通过延长 VH 在眼内的驻留时间来降低其给药频次和给药剂量是非常有必要的。本课题组前期的研究表明,使用布林佐胺噻吗洛尔滴眼液抑制兔眼房水生成后,可显著延长兔眼玻璃体内阿柏西普的半衰期^[9]。目前,布林佐胺噻吗洛尔滴眼液对玻璃体内 VH 消除半衰期的影响尚不明确。本研究拟观察布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼对兔眼玻璃体内 VH 消除的影响。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 实验动物 普通级健康雄性新西兰白兔 9 只[郑州市惠济区华兴实验动物养殖场,质量合格证编号:SCXK(豫)2019-0002],体质量 2.2~2.5 kg,实验期间自由进食和饮水。实验前采用裂隙灯显微镜检查眼部结构,均无异常。本研究经河南省立眼科医院伦理审查委员会批准(批文号:HNEECA-2023-01)。

1.1.2 主要试剂及仪器 注射用 VH(希腊 VIANEX S. A. PLANT C 公司);VH 对照品(中国食品药品检定研究院);布林佐胺噻吗洛尔滴眼液[5 ml:布林佐胺 50 mg 和马来酸噻吗洛尔 25 mg(以噻吗洛尔计),比利时 S. A. Alcon-Couvreur N. V. 公司];左氧氟沙星滴眼液(日本参天制药株式会社);盐酸丙美卡因滴眼液(优尼特南京制药有限公司)。汉密尔顿注射器(鲁尔接口,250 μ l,美国 Hamilton 公司);30G 针头(温州

市红星医疗器械厂);iCare TV02 回弹式眼压计(芬兰 Icare Finland Oy 公司);2695 高效液相色谱仪系统、Waters X-Bridge C18 色谱柱(3.5 μ m, 3.0 mm \times 150 mm)(美国 Waters 公司);Mini Spin Plus 离心机(德国 Eppendorf 公司)。

1.2 方 法

1.2.1 布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼及眼压测量

取 6 只实验兔,以右眼为实验眼,左眼为对照眼。采用微量移液器吸取布林佐胺噻吗洛尔滴眼液 30 μ l,滴于兔右眼结膜囊内,轻轻闭合眼睑 30 s,每天点眼 2 次,每次间隔 12 h,直至实验结束。第 1 次点眼前,将实验兔固定于实验台,采用 iCare TV02 回弹式眼压计测定双眼眼压,每眼重复测定 3 次,每次测量更换新探头。次日上午,布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼后 1 h,再次同法测定双眼眼压。

1.2.2 玻璃体腔注射 VH 布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼后第 1 天,取注射用 VH,采用注射用生理盐水稀释至 10 mg/ml。汉密尔顿注射器装配 30G 针头,抽取稀释的 VH 溶液约 100 μ l,排出针头内空气及多余药液,精确定位至 50 μ l。用聚维酮碘溶液冲洗结膜囊进行消毒,盐酸丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉,于颞上象限角巩膜缘后 1~2 mm 处进针,进针深度约 1 cm,将药物全部注射至兔眼玻璃体内,针头拔出后,以干棉签按压进针处约 60 s。双眼分别给药。注射后,左氧氟沙星滴眼液点眼(1 滴/眼),每隔 4 h 给药 1 次,共 4 次。

1.2.3 房水样品收集 分别于玻璃体腔注射 VH 后 2 h、1 d、2 d、4 d、6 d、8 d、10 d、12 d,盐酸丙美卡因滴眼液点眼行表面麻醉,干棉球轻轻接触外眦部,吸去多余药液。取装配 30 G 针头的 1 ml 注射器,靠近角巩膜缘处进针,抽取大于 20 μ l 房水样品,置于 0.5 ml EP 管中,-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。取样后,左氧氟沙星滴眼液点眼(1 滴/眼),每隔 4 h 给药 1 次,共 4 次。

1.2.4 房水样品的处理检测 取房水 20 μ l,加入 60 μ l 甲醇,涡旋振荡 1 min,4 $^{\circ}$ C 冰箱放置 15 min;加入 20 μ l 流动相水相以酸化样品,减少蛋白吸附,涡旋振荡 30 s,10 000 r/min,离心半径 6.0 cm,离心 6 min,取上清进行高效液相色谱仪紫外检测(high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection, HPLC-UV)。

1.2.5 色谱条件 参照文献[4]的色谱条件进行房

水 HPLC-UV。有机相为乙腈,水相为 25 mmol/L 磷酸二氢钾溶液(磷酸调 pH 至 4.0),设置流动相为有机相:水相=6.3:93.7,流速为 0.5 ml/min,进样体积为 10 μl,检测波长为 210 nm,柱温为 45 °C。

1.2.6 标准曲线的制备 称取 VH 适量,加注射用水溶解并稀释制得不同浓度的工作液。另取 3 只实验兔,抽取空白房水备用。取各浓度工作液,按照 1:4 的体积比加空白房水稀释,制得 VH 浓度分别为 108.7、54.35、27.18、13.59、6.794、3.397、1.698、0.849 μg/ml 的标准曲线样品,按照 1.2.4 项下方法处理房水并进行 HPLC-UV,并绘制标准曲线。

1.2.7 回收率和精密度实验 按照 1.2.6 方法配制质量浓度为 54.35、27.18、6.794、3.397 μg/ml 的质控样品,每个质量浓度平行制备 5 份,按照 1.2.4 项下方法处理房水并进行 HPLC-UV,计算回收率[回收率=(加标试样测定值-加标量)/加标量×100%]及精密度(相对标准偏差=标准偏差/算术平均值×100%)。

1.2.8 药物代谢动力学分析 采用 DAS 2.1.1 版药动学软件(上海博佳医药科技有限公司)进行药物代谢动力学分析,采用房水中 VH 的平均浓度计算消除半衰期(elimination half-life, $t_{1/2}$)和药时曲线下面积(area under the curve, AUC)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件(美国 SPSS 公司)进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据经 Levene 检验证实方差齐。实验眼与对照眼的眼压以及给药前后的眼压比较采用配对样本 t 检验,实验眼与对照眼药物浓度差异比较采用独立样本 t 检验。采用双尾检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 房水中 VH 色谱行为及方法学

空白房水样品、54.350 μg/ml VH 质控样品和玻璃体腔注射 VH 后 2 h 的房水样品色谱图显示,VH 在本研究中色谱条件下保留时间为 6.1 min,空白房水样品对测定无干扰(图 1)。

以 VH 的浓度(C)对其色谱峰面积(A)进行线性回归,得到 VH 的标准曲线为: $A = 6\,435.3C - 1\,951.3$ (权重 $1/C^2$, $R = 0.996$)。线性范围为 0.849~108.700 μg/ml。4 个浓度水平的质控样品回收率在 88.8%~108.8%,相对标准偏差均小于 10% (表 1)。

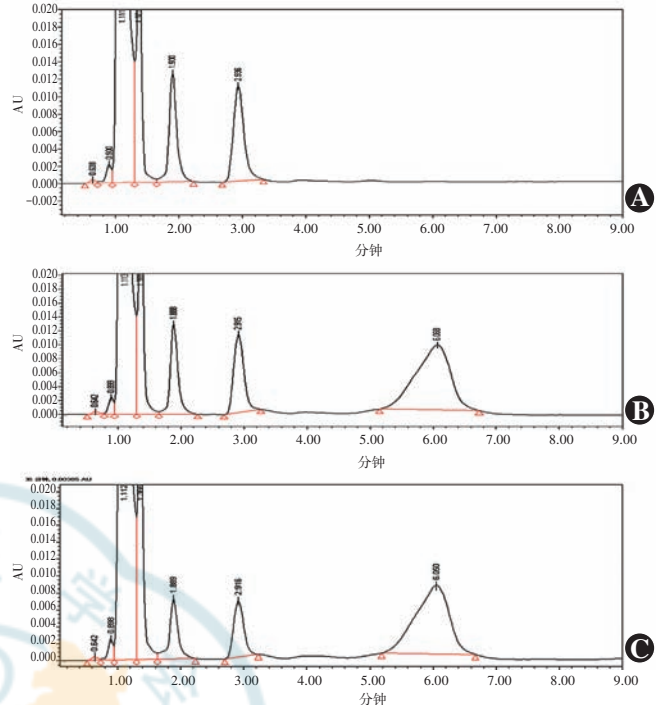


图 1 各房水样品中 VH 的 HPLC-UV 色谱图 A:空白房水 B:质量浓度为 54.35 μg/ml 的质控样品 C:注射后 2 h 时右眼房水样品
Figure 1 HPLC-UV chromatograms of VH in aqueous humor A: Blank aqueous humor B: Quality control sample of 54.35 μg/ml VH C: Aqueous humor sample of right eye at two hours after intravitreal injection

表 1 不同浓度 VH 的回收率和精密度
Table 1 Recovery and precision of VH with different concentrations

质控样品	样本量	理论质量浓度 (μg/ml)	测定质量浓度 ($\bar{x} \pm s$, μg/ml)	回收率 ($\bar{x} \pm s$, %)	相对标准偏差 (%)
1	5	54.35	59.13±0.75	108.80±1.38	1.27
2	5	27.18	27.14±1.80	99.80±6.62	6.63
3	5	6.79	6.36±0.30	93.60±4.42	4.72
4	5	3.40	3.02±0.10	88.80±3.05	3.43

注:VH:万古霉素
Note:VH:vancomycin hydrochloride

2.2 双眼点眼前后眼压比较

点眼前实验眼与对照眼眼压比较,差异无统计学意义($P = 0.501$);实验眼点眼前眼压值低于点眼前眼压值和对照眼点眼前眼压值,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);对照眼点眼前后眼压值比较,差异无统计学意义($P = 0.252$)(表 2)。

2.3 兔眼房水中各时间点 VH 质量浓度比较

2 个组房水中 VH 的达峰时间(time of peak

concentration, t_{max}) 均为 1 d, 实验眼和对照眼房水中 VH 的 C_{max} 分别为 (61.40 ± 13.48) 和 (51.56 ± 5.07) $\mu\text{g/ml}$ (图 2, 表 3), 注射后第 12 天, 所有实验兔房水中 VH 质量浓度均低于检测下限。实验眼注药后 4、6 和 8 d 房水中 VH 的质量浓度分别为 (11.80 ± 1.52)、(4.11 ± 0.84) 和 (1.76 ± 0.38) $\mu\text{g/ml}$, 均显著高于相应时间点对照眼的 (9.26 ± 2.14)、(2.86 ± 0.50) 和 (1.05 ± 0.52) $\mu\text{g/ml}$, 差异均有统计学意义 ($t = 2.378, P = 0.039; t = 3.150, P = 0.010; t = 2.694, P = 0.023$) (图 2)。

2.4 兔眼房水中 VH 药物代谢动力学特征

实验眼房水中 VH 的 $t_{1/2}$ 相对于对照眼延长了 31.2%, AUC_{0-10d} 相对于对照眼增加了 24.3% (表 3)。

表 3 VH 兔眼玻璃体内注射后房水中主要的药动学参数
Table 3 Main pharmacokinetic parameters in aqueous humor after intravitreal injection of VH in rabbit eyes

组别	眼数	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (d)	$t_{1/2}$ (d)	AUC_{0-10d} ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{d}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{d}$)
实验眼	6	61.40 ± 13.48	1	2.693	152.563	154.749
对照眼	6	51.56 ± 5.07	1	2.052	122.699	123.982

注: VH; 万古霉素; C_{max} : 达峰浓度; t_{max} : 达峰时间; $t_{1/2}$: 消除半衰期; AUC : 曲线下面积

Note: VH; vancomycin hydrochloride; C_{max} : peak concentration; t_{max} : time of peak concentration; $t_{1/2}$: elimination half-life; AUC : area under the curve

表 2 点眼前后双眼眼压比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)
Table 2 Comparison of rabbit intraocular pressure between before and after administration ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	不同时间点眼压		t 值	P 值
		点眼前	点眼后		
实验眼	6	23.2 ± 1.4	17.4 ± 0.8	8.512	<0.01
对照眼	6	22.8 ± 0.7	23.6 ± 1.0	-1.294	0.252
t 值		-0.725	11.296		
P 值		0.501	<0.01		

注: (配对样本 t 检验) 1 mmHg = 0.133 kPa
Note: (Paired samples t -test) 1 mmHg = 0.133 kPa

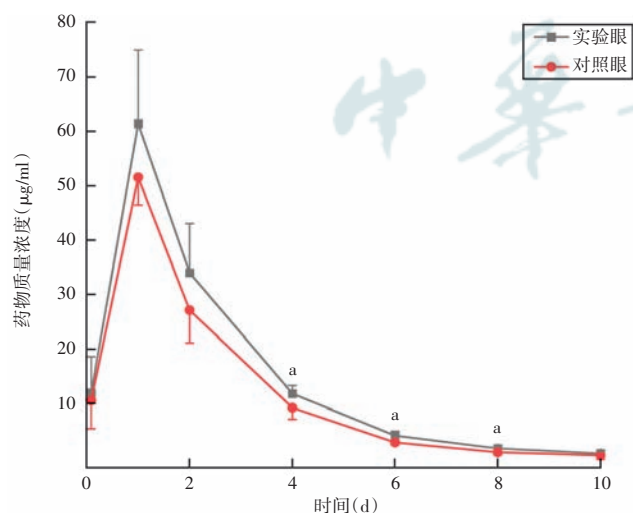


图 2 兔眼玻璃体腔注射 VH 后房水中药物质量浓度随时间的变化曲线 与对照眼比较, $^a P < 0.05$ (独立样本 t 检验, $n = 6$)

Figure 2 Time-varying curve of VH concentration after intravitreal injection in rabbit aqueous humor Compared with control eyes, $^a P < 0.05$ (Independent samples t -test, $n = 6$)

3 讨论

布林佐胺和噻吗洛尔均可显著抑制房水生成, 从而降低眼压^[10-11]。在人眼中, 1% 布林佐胺滴眼液可使房水流畅系数下降约 19%, 眼压下降约 10%^[10]; 0.05% 噻吗洛尔滴眼液可使房水流畅系数下降约 22%, 眼压下降约 18%^[11]。1% 布林佐胺与 0.05% 噻吗洛尔合用有协同作用, 可使眼压下降幅度增加至 30%~33%^[12]。本研究中采用新西兰白兔作为实验动物, 使用市售的布林佐胺噻吗洛尔滴眼液点眼, 以建立房水循环减慢的模型。结果显示, 实验眼点眼后眼压显著降低, 表明实验眼房水生成减少, 房水循环减慢。

VH 的相对分子质量较大, 且亲脂性较弱, 导致其更容易经前房途径代谢, 这与抗血管内皮生长因子药物眼内消除特征相似^[7]。而且与玻璃体相比, 房水有取样方便和可以连续取样的特点, 因此本研究以 VH 在房水中的代谢情况反映其在眼内的代谢情况。玻璃体腔注射 VH 后, 实验眼内 VH 的 $t_{1/2}$ 延长了 31.2%, 表明房水循环减慢后, 玻璃体内药物的消除速率相应减慢, 有利于延长 VH 在眼内滞留时间。这与本课题组前期研究的布林佐胺噻吗洛尔滴眼液对玻璃体注射阿柏西普影响作用结果相似^[9], 表明房水循环对玻璃体腔注射的亲水性高分子量药物消除速率的调节极为重要。

细菌性眼内炎发生时, 亦往往累及前节, 导致血-房水屏障和血-视网膜屏障被破坏, 眼内 VH 的代谢加快, 玻璃体和房水中的 $t_{1/2}$ 均大幅缩短^[13-14]。在人眼中, 葡萄球菌引起的眼内炎患者眼前节的感染症状可能出现较早, 这也意味着血-房水屏障的破坏可能早于血-视网膜屏障, 导致 VH 在感染早期经前房的消除加速^[13]。而猴眼中的研究发现, 与正常对照眼相比, 在玻璃体切割眼和硅油眼中, VH 经前房代谢的比例均大幅增加^[15]。因此, 对于细菌性眼内炎患者, 减慢

房水的循环同样可以减慢药物的代谢;而对于葡萄球菌引起的眼内炎早期以及玻璃体切割眼和硅油眼相关的眼内炎患者,布林佐胺噻吗洛尔滴眼液增加 VH 在眼内滞留时间的作用可能会更加显著。但本研究仅观察了减慢房水循环对正常兔眼中 VH 代谢的影响,其对眼内炎患眼及其他特殊情况下玻璃体中 VH 代谢的影响仍需进一步研究证实。

综上所述,布林佐胺噻吗洛尔滴眼液通过减慢房水循环可延长玻璃体腔注射 VH 的眼内滞留时间。亲水性大分子药物玻璃体腔注射时,应充分关注眼部病理生理状态或药物对房水循环的影响。本研究为延长玻璃体内药物的滞留时间提供了一种简便、经济的新思路,有望减少玻璃体腔注射的次数,降低治疗成本,具有临床应用潜力。但其安全性还需更多的动物实验来验证,也需要进一步的临床研究验证该方法的有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 周天洋: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章;杨晶晶、夏慧芸: 实施研究、采集数据、分析/解释数据;李翔: 实施研究、分析/解释数据;何继军: 实施研究、采集数据;张俊杰: 酝酿和设计实验、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] Durand ML. Endophthalmitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(3): 227-234. DOI: 10.1111/1469-0691.12118.
- [2] 汪泽卿,唐永萍,赵应征,等. 玻璃体注射用万古霉素的应用与发展[J]. 中南药学, 2023, 21(1): 146-154. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2023.01.024.
Wang ZQ, Tang YP, Zhao YZ, et al. Application and development of vancomycin for intravitreal injection [J]. Central South Pharmacy, 2023, 21(1): 146-154. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2023.01.024.
- [3] Imamura T, Kakinoki M, Hira D, et al. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin and ceftazidime in silicone oil-filled macaque eyes [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2021, 10(3): 1 [2024-04-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34003935>. DOI: 10.1167/tvst.10.3.1.
- [4] 王亚玲,于海涛,陈晓隆. 万古霉素在正常兔眼和细菌性眼内炎兔眼内的药代动力学研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(12): 1111-1115. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2011.12.013.
Wang YL, Yu HT, Chen XL. Study on pharmacokinetic of vancomycin in normal and endophthalmitis eyes in rabbit [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(12): 1111-1115. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2011.12.013.
- [5] Gan IM, van Dissel JT, Beekhuis WH, et al. Intravitreal vancomycin and gentamicin concentrations in patients with postoperative endophthalmitis [J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85(11): 1289-1293. DOI: 10.1136/bjo.85.11.1289.
- [6] Patel D, Patel SN, Chaudhary V, et al. Complications of intravitreal injections; 2022 [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2022, 33(3): 137-146. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000850.
- [7] Del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: clinical predictability and quality of the published data [J]. Exp Eye Res, 2015, 137: 111-124. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.003.
- [8] Luaces-Rodríguez A, González-Barcia M, Blanco-Teijeiro MJ, et al. Review of intraocular pharmacokinetics of anti-infectives commonly used in the treatment of infectious endophthalmitis [J/OL]. Pharmaceutics, 2018, 10(2): 66 [2024-04-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844284>. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020066.
- [9] Zhou T, Li X, Yang J, et al. Ocular pharmacokinetic properties of intravitreally injected aflibercept in rabbits after using brinzolamide/timolol eye drops [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2023, 39(3): 229-234. DOI: 10.1089/jop.2022.0146.
- [10] Ingram CJ, Brubaker RF. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes [J]. Am J Ophthalmol, 1999, 128(3): 292-296. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00179-8.
- [11] Kazemi A, McLaren JW, Trese M, et al. Effect of timolol on aqueous humor outflow facility in healthy human eyes [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 202: 126-132. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.014.
- [12] Holló G, Bozkurt B, Irkeç M. Brinzolamide/timolol fixed combination; a new ocular suspension for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension [J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(12): 2015-2024. DOI: 10.1517/14656560903124388.
- [13] Coco RM, López MI, Pastor JC, et al. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin in normal and infected rabbit eyes [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 1998, 14(6): 555-563. DOI: 10.1089/jop.1998.14.555.
- [14] 王亚玲,王洪格,陆岩,等. 万古霉素在不同病理状态兔眼内炎模型中药代动力学研究[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(6): 573-576. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1005-1015.2011.06.017.
Wang YL, Wang HG, Lu Y, et al. A pharmacokinetic study of vancomycin injected into the vitreous of rabbit eyes with endophthalmitis in different pathological conditions [J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2011, 27(6): 573-576. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1005-1015.2011.06.017.
- [15] Imamura T, Kakinoki M, Hira D, et al. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin and ceftazidime in silicone oil-filled macaque eyes [J/OL]. Transl Vis Sci Technol, 2021, 10(3): 1 [2024-04-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34003935>. DOI: 10.1167/tvst.10.3.1.

(收稿日期: 2024-07-17 修回日期: 2024-12-13)

(本文编辑: 张宇)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……封三

中华医学会杂志社英文系列期刊 《中华医学杂志》社有限责任公司……封底