

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.003

复方牛磺酸滴眼液抗眼疲劳实验研究

由 东¹, 刘馨湄², 才 凤^{3△}

(1. 辽宁省药品认证中心, 辽宁 沈阳 110036; 2. 辽宁省中医药研究院, 辽宁 沈阳 110034;
3. 辽宁省食品检验检测院, 辽宁 沈阳 110015)

摘要:目的 探讨复方牛磺酸滴眼液治疗眼疲劳的作用机制。方法 将家兔眼置 254 nm 波长紫外灯前 40 cm 照射, 然后滴用复方牛磺酸滴眼液, 观察照射前后睑结膜、球结膜和角膜的受损程度及眼分泌物; 将家兔眼球置营养液中, 游离睫状肌, 用记录仪记录睫状肌收缩活动情况, 观察睫状肌在滴眼液作用下的张力。结果 复方牛磺酸滴眼液对家兔眼紫外线辐射所致睑结膜、球结膜和角膜的炎性损伤具有较强的保护作用, 可明显减少眼分泌物, 与空白对照组家兔比较有显著差异 ($P < 0.01$); 兔眼睫状肌张力 5 min 最大下降 3.62 mm, 与空白对照组家兔比较有显著差异 ($P < 0.01$)。结论 复方牛磺酸滴眼液具有明显的抗眼疲劳作用, 为其临床适应证提供了实验室依据。

关键词: 复方牛磺酸滴眼液; 紫外线辐射损伤; 睫状肌张力; 眼疲劳; 家兔

中图分类号: R965.2; R988.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)24-0008-03

Experimental Study on Compound Taurine Eye Drops in the Treatment of Eye Fatigue

You Dong¹, Liu Xinmei², Cai Feng³

(1. Liaoning Pharmaceutical Certification Center, Shenyang, Liaoning, China 110036; 2. Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, China 110034; 3. Liaoning Food Inspection and Testing Institute, Shenyang, Liaoning, China 110015)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Compound Taurine Eye Drops in the treatment of eye fatigue. **Methods** Rabbits

第一作者: 由东, 男, 工程师, 研究方向为中药学, (电子信箱) 879928103@qq.com。

△通信作者: 才凤, 女, 硕士研究生, 高级工程师, 研究方向为中药新药研究及食品检测, (电子信箱) 47548597@qq.com。

去研发阶段的抑菌效力问题未引起生产企业重视。要解决老旧处方中的此类问题, 需要得到监管、生产和使用三方的进一步重视。

目前已上市品种的评价参照 2010 年版《中国药典》要求, 而申报品种的评价均参照更严格的 2015 年版《中国药典》要求。药典对相关内容的改版, 通过提高检测标准来良性引导企业在处方设计阶段加强对产品性能的整体关注, 使其关注点不仅仅局限于主药和杂质成分含量, 而是扩大到产品的安全性、稳定性和有效性。

3.3 制剂展望

此次抽验中发现, 市场流通领域存在单剂量包装产品。由于 2015 年版《中国药典》效力检查标准的提高, 可能造成企业选用更强效能的抑菌剂或增大抑菌剂投料量, 从而增加不良反应发生风险。但单剂量包装产品通过减少使用过程中微生物污染的风险而降低对抑菌剂的依赖, 无疑是品种研发的另一方向。

参考文献:

- [1] 胡宗莉, 陈晓明. 牛磺酸保护视网膜神经节细胞的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(3): 468-470.
- [2] 闫文亮. 牛磺酸的生物学功能及其在眼用制剂中的应用分析[J]. 中国药房, 2007, 18(30): 2390-2391.
- [3] 田海燕, 李智慧. HPLC 法同时测定吡诺克辛钠滴眼液中不同抑菌剂的含量[J]. 中国药事, 2017, 31(2): 150-155.
- [4] 谷亦平, 杨 园, 李霜霜, 等. HPLC 法同时测定马来酸噻吗洛尔滴眼液中噻吗洛尔和羟苯乙酯的含量[J]. 药物分析杂志,

2017, 37(1): 150-155.

- [5] 李 茜, 刘 英. HPLC 法检测醋酸奥曲肽注射剂中 5 种抑菌剂[J]. 中国药事, 2017, 31(1): 60-68.
- [6] 李 珏, 王知坚, 相露婷. 苄达赖氨酸滴眼液中抑菌剂的检测与评价[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(5): 884-888.
- [7] 赵敬丹, 秦 峰, 杨 燕, 等. 滴眼液中抑菌剂的快速高通量测定及抑菌效力的研究初探[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(4): 308-313.
- [8] 国家药典委员会. 国家药典委员会公开征求《滴眼剂中抑菌剂含量测定法》(征求意见稿) 意见[EB/OL]. (2018-03-28) [2018-05-17]. http://www.chp.org.cn/view/ff80808161653a9301626a576dad794f?_a=tz.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 134-附录 135.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 151-152.
- [11] 杨文龙. 一种萘敏维滴眼液及其制备方法[P]. CN101129399, 2008-02-27.
- [12] 肖 璜, 王似锦, 周发友, 等. 硼类化合物在滴眼剂中抑菌效力的探讨[J]. 微生物学杂志, 2016, 36(4): 58-61.
- [13] 杨美琴, 曹 莹, 戴 翠, 等. 国产氧氟沙星滴眼液中抑菌剂使用现状分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(6): 516-520.
- [14] 肖 璜, 林吉恒, 陈万胜, 等. 氯霉素滴眼液中尼泊金乙酯含量合理性的探讨[J]. 中国药师, 2014, 17(5): 785-788.
- [15] 林吉恒, 肖 璜, 陈万胜, 等. 氯霉素滴眼剂处方中硫柳汞含量的合理性分析[J]. 中国药师, 2014, 17(10): 1687-1690.

(收稿日期: 2018-05-22)

were irradiated 40 cm before a 254 nm ultraviolet lamp and then dripped with Compound Taurine Eye Drops. The damage degree of palpebral conjunctiva, bulbar conjunctiva, cornea and the eye secretion before and after irradiation were observed. The rabbits' eyeballs were placed in the nutrient solution, free of the ciliary muscle. The ciliary muscle contraction activity was recorded by a recorder, in order to observe the ciliary muscle tension under the action of Compound Taurine Eye Drops. **Results** Compound Taurine Eye Drops had a strong protective effect on inflammatory damage of palpebral conjunctiva, bulbar conjunctiva and cornea caused by ultraviolet radiation in rabbits, and could significantly reduce eye secretion, which were significantly different from those of the blank control group ($P < 0.01$). The maximal decrease of the ciliary muscle tension of rabbits irradiated by ultraviolet radiation was 3.62 mm in 5 min, which was significantly different from that of the blank control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Compound Taurine Eye Drops have an obvious anti-eye fatigue effect and provide an experimental basis for its clinical indications.

Key words: Compound Taurine Eye Drops; ultraviolet radiation injury; ciliary muscle tension; eye fatigue; rabbits

眼疲劳会引起眼干、眼涩、眼酸胀、视物模糊,甚至视力下降。维生素与眼疾的发生及视力的好坏关系密切,用眼过多者,需要更多的维生素及矿物质,合理补充眼睛所需营养素,对于保护眼睛、防治眼疾、提高视力非常重要。牛磺酸是一种特殊的高渗透性氨基酸类物质,对视网膜损伤和视细胞凋亡有明显的保护作用^[1-3]。复方牛磺酸滴眼液主要由牛磺酸、盐酸萘甲唑林、维生素B₆、马来酸氯苯那敏、透明质酸钠和氯化钠组成,用于防治眼疲劳及过敏等。本研究主要考察了复方牛磺酸滴眼液对紫外线辐射所致家兔睑结膜、球结膜和角膜炎症性损伤的防护作用,以及对家兔眼分泌物和眼睫状肌张力的影响。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试药

实验动物:健康成年家兔30只,普通级,日本大耳白种,体质量为2.1~2.7 kg,雌雄兼用,由中国医科大学第二临床学院医学实验动物中心提供,合格证号为SCXK(辽)2003-0013。所有家兔均自由采食和饮水。本研究严格符合眼科与视觉研究中使用动物的科学声明。

仪器:紫外灯,功率为30 W,波长为254 nm,由沈阳市东陵灯具厂生产。

试药:复方牛磺酸滴眼液,规格为每支10 mL,其成分为牛磺酸、盐酸萘甲唑林、维生素B₆、马来酸氯苯那敏,含量分别为2%,1%,0.5% (以牛磺酸含量计),辽宁省药物研究院提供,批号为20050513;空白溶剂为透明质酸钠和氯化钠;萘敏维滴眼液,规格为每支10 mL,其成分为盐酸萘甲唑林、马来酸氯苯那敏、维生素B₁₂,含量为0.02% (以盐酸萘甲唑林计),山东博士伦福瑞达制药有限公司生产,批号为20040302。

1.2 方法

1.2.1 分组

将家兔按体质量随机分为5组,各6只,即空白对照组(等容量溶剂,A组),萘敏维滴眼液组(0.02%,B组),复方牛磺酸滴眼液大剂量组(2.0%,C₁组)、中剂

量组(1.0%,C₂组)、小剂量组(0.5%,C₃组)。

1.2.2 模型建立与试验

兔眼紫外线辐射损伤模型^[4-5]:取兔夹固定家兔,将波长为254 nm的紫外灯置兔眼前40 cm进行照射,照射强度为5 000 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 。第1天上午照射3 h,下午照射1 h,第2天、第3天上午照射2 h,下午照射2 h,3 d共照射12 h。末次照射后次日,开始滴眼药,连续给药6 d。每天滴眼药4次,每次1只眼1滴(0.05 mL),间隔2 h。自然光下,肉眼观察紫外灯照射前及照射后第3、6天睑结膜、球结膜和角膜的受损程度,以及眼分泌物。用分级计分法观察与统计结膜、角膜等辐射损伤程度,损伤评分标准参考文献[6]。

家兔眼睫状肌张力模型^[7-9]:随机取健康家兔,摘取眼球,置K-H营养液中,除去晶状体和玻璃体,于巩膜和睫状肌间剥离,游离睫状肌,肌韧带与巩膜相连。将睫状肌连同巩膜纵向剪成约4 mm宽的肌条,剪断距离睫状肌正端约3 mm处巩膜,去掉多余的巩膜。将2条睫状肌条用丝线串连,上下两端串线,下固定于盛有K-H营养液的麦氏浴管底部,上连于换能器杠杆上,加负荷100 mg,恒温30 $^{\circ}\text{C}$,通氧气,用记录仪记录睫状肌收缩活动,温育约1 h,待肌张力稳定后,麦氏浴管中放19 mL K-H营养液,加空白溶剂(A组)、0.02%萘敏维滴眼液(B组)或2%复方牛磺酸滴眼液(C组)1 mL,终浓度即为原眼液被稀释20倍的浓度,观察睫状肌在药物作用下的张力。

1.2.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件分析,计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对兔眼紫外线辐射损伤的防护作用

家兔眼经紫外线辐射后,睑结膜和球结膜均呈现充血、水肿等炎性反应,炎性反应随辐射剂量的增加而加重,复方牛磺酸滴眼液呈现显著的保护作用($P < 0.05$);眼角膜受长时间紫外线辐射后,出现散在浑浊或半透明区,给药各组眼角膜的损伤明显减轻($P < 0.01$);经紫

表1 对家兔眼紫外线辐射损伤的保护作用试验结果($\bar{X} \pm s$, 分, $n=6$)

组别	给药剂量(%)	睑结膜损伤程度			球结膜损伤程度		
		给药前	3 d	6 d	给药前	3 d	6 d
A 组	—	2.40 ± 0.52	2.30 ± 0.48	1.80 ± 0.42	2.25 ± 0.45	2.20 ± 0.47	1.70 ± 0.48
B 组	0.02	2.40 ± 0.52	1.30 ± 0.48 [△]	0.80 ± 0.63 [*]	2.30 ± 0.67	1.30 ± 0.82 [△]	0.90 ± 0.74 [△]
C ₁ 组	2.0	2.30 ± 0.48	1.10 ± 0.57 [△]	0.30 ± 0.48 [△]	2.40 ± 0.52	1.20 ± 0.63 [△]	0.20 ± 0.42 [△]
C ₂ 组	1.0	2.30 ± 0.67	2.00 ± 0.67	1.10 ± 0.88 [*]	2.40 ± 0.69	1.50 ± 0.53 [△]	0.60 ± 0.69 [△]
C ₃ 组	0.5	2.27 ± 0.65	1.80 ± 0.79	1.30 ± 0.82	2.30 ± 0.48	1.90 ± 0.57	1.30 ± 0.67

组别	给药剂量(%)	眼角膜损伤程度			眼分泌物变化		
		给药前	3 d	6 d	给药前	3 d	6 d
A 组	—	2.50 ± 0.53	2.20 ± 0.42	1.72 ± 0.48	2.50 ± 0.53	2.20 ± 0.63	1.60 ± 0.52
B 组	0.02	2.40 ± 0.52	1.20 ± 0.63 [△]	0.52 ± 0.53 [△]	2.60 ± 0.52	1.60 ± 0.52 [*]	0.60 ± 0.52 [△]
C ₁ 组	2.0	2.40 ± 0.52	1.00 ± 0.67 [△]	0.40 ± 0.52 [△]	2.40 ± 0.69	1.30 ± 0.67 [△]	0.40 ± 0.52 [△]
C ₂ 组	1.0	2.40 ± 0.69	1.40 ± 0.69 [△]	0.70 ± 0.48 [△]	2.50 ± 0.53	1.80 ± 0.63	0.70 ± 0.48 [△]
C ₃ 组	0.5	2.60 ± 0.52	1.60 ± 0.52 [*]	0.90 ± 0.57 [△]	2.40 ± 0.69	1.90 ± 0.57	1.10 ± 0.74

注:与空白对照组比较,[△] $P < 0.01$,^{*} $P < 0.05$ 。

外线辐射后,从外观所见兔眼分泌物增加,与空白对照组相比,眼分泌物均明显少于给药各组。详见表1。

2.2 对家兔眼睫状肌张力的影响

给予复方牛磺酸滴眼液后,睫状肌张力逐渐降低,5 min 最大下降(3.62 ± 0.61)mm,详见表2。

表2 对家兔眼睫状肌张力的影响试验结果

组别	稀释倍数	实验例数(只)	张力下降值($\bar{X} \pm s$, mm)
A 组	20	6	0.18 ± 0.08
B 组	20	6	1.93 ± 0.12 [△]
C 组	20	6	3.62 ± 0.61 [△]

注:与空白对照组比较,[△] $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前,眼科常用消炎药为皮质激素类或非甾体激素类滴眼剂,前者副作用较大,长期应用可导致白内障、青光眼等严重并发症^[10],后者虽无严重副作用,但有一定的刺激性^[11]。马来酸氯苯那敏为 H₁ 受体拮抗剂,对由组织胺引起的渗出、水肿有较强的抑制作用,广泛用于过敏及其他炎症的治疗^[12]。本研究中将副作用极小的复方牛磺酸滴眼液应用于动物实验,观察其消炎作用和对眼睫状肌张力的影响,验证其是否具有抗眼疲劳作用。

根据视疲劳的临床症状和电光性眼炎动物模型实验报道^[13-15],用家兔经过多次试验确定紫外线辐射的剂量、时间和距离,建立视疲劳动物模型。结果表明,复方牛磺酸滴眼液能显著防护兔眼睑结膜、球结膜和角膜的炎性损伤,拮抗紫外线辐射所致眼分泌物增多的作用较强,并成一定的量效关系,具有明显的降低兔眼睫状肌张力作用。

综上所述,复方牛磺酸滴眼液具有明显的抗眼疲劳作用,为治疗眼疲劳的适应证提供了实验室依据。

参考文献:

- [1] 李金芳,周荫庄,屠淑洁. 牛磺酸对细胞的保护功能[J]. 首都师范大学学报(自然科学版),2006,27(1):63-66.
- [2] 糜漫天,黄国荣,韦娜,等. 牛磺酸及微量营养素对人体夜视功能的影响[J]. 营养学报,2000,22(3):228-231.
- [3] 吴盛,吴至凤. 视疲劳研究概述[J]. 赣南医学院学报,2007,27(3):480-482.
- [4] 周淮新. 紫外线辐射强度与电压和距离的关系[J]. 中国消毒学杂志,1991,8(4):237-238.
- [5] 李树贤,提长清,周安寿,等. 紫外线的物理性能与电光性眼炎[J]. 眼外伤职业眼病杂志,1987,9(3):148-150.
- [6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:54-56.
- [7] 徐介文,张作华,李书桐,等. 溴化 N-甲基阿托品扩瞳与睫状肌麻痹作用的实验研究[J]. 中国药理学通报,1989,5(4):229-230.
- [8] 王养正,肖湘华,潘士印,等. 山茱萸碱滴眼液对兔眼睫状肌及视网膜血流的影响[J]. 国际眼科杂志,2008,8(11):2219-2220.
- [9] 谢芳,陈跃国. 近视发生机制的研究进展[J]. 眼视光学杂志,2007,9(6):425-427.
- [10] 陈祖基. 实用眼科药理学[M]. 北京:中国科学技术出版社,1993:212-234.
- [11] Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology[J]. Surv Ophthalmol,1992,36(4):259.
- [12] 杨澡宸. 医用药理学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,1994:632-646.
- [13] 陈胜利,张红玉,孙东生,等. 电光性眼炎防治研究与临床形态观察[J]. 眼外伤职业眼病杂志,1995,17(3):164-166.
- [14] 刘艳,崔本涛. 电光性眼炎 53 例临床分析[J]. 临床军医杂志,2007,35(5):792.
- [15] 樊天觉. 角膜外伤 1289 例分析报告[J]. 国际医药卫生导报,2004,10(22):50.

(收稿日期:2018-06-30)