

■ 主编 凌沛学

眼科药物的 临床应用与研究



中国医药科技出版社

眼科药物的临床应用与研究

主 编 凌沛学
副主编 贺艳丽 张天民

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书是由我国多位在眼科领域中有丰富实践经验和卓有成就的专家编著的眼科用药专著。全书共 9 章, 93 节, 详细介绍了眼科用药的综合性问题及常用药和新药在研究、开发、临床应用的现状与评介, 特别对眼科药物所涉及的新观点、新概念、发展趋势进行了介绍。全书内容丰富, 资料翔实, 针对性强, 非常适合于眼科医生、全科医生和药学工作者使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

眼科药物的临床应用与研究 / 凌沛学主编. —北京:
中国医药科技出版社, 2002.1

ISBN 7-5067-2543-6

I. 眼… II. 凌… III. 眼病-药物-临床应用-研究 IV. R988.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 004052 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

保定时代印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm $1/16$ 印张 23 $1/2$

字数 540 千字 印数 1—11000

2002 年 1 月第 1 版 2002 年 1 月第 1 次印刷

定价：40.00 元

本社图书如存在印装质量问题, 请与本社联系调换 (电话: 62244206)

主 编 凌沛学

副主编 贺艳丽 张天民

编著者(按姓氏笔画为序)

于成庄	于秀敏	方建华	王卫星	王凤山	王丽天
王利华	王 竞	王爱静	王理理	王爽传	王 薇
邓小莲	邓 倩	田 农	毕宏生	刘 杰	江日容
闫洪禄	吕金华	孙兴怀	孙洪臣	成立军	严 密
何振梅	陈晓军	陈 璇	陆志华	吴欣怡	张文奎
张月琴	张玉光	张 华	张丽京	张丽荣	张应玖
张建国	张建浩	张雨春	张晓光	张雁冰	张煜辰
杜 刚	杨朝山	李一壮	李永山	李 华	李兆华
李定章	李美玉	谷静芝	郑秀云	岳爱环	金崇华
金婉容	侯丽君	侯勤英	郝燕生	姚 克	贺翔鸽
胡万方	胡世兴	钟守国	赵定中	赵 悦	赵桂森
高 岩	高晓唯	高殿文	原慧萍	党光福	徐 红
徐国兴	徐彦贵	徐 莲	夏小平	黄经河	梁 虹
曹彩云	蒋志宏	葛 坚	喻长泰	程国强	甄少立

前 言

随着现代医药科技的迅速发展,药物种类繁多,眼科药物亦是如此。这就要求眼科医生不仅要有精湛的手术技能,还要能够合理、安全、有效地应用有关药物。为了使眼科医生和药学工作者更准确、更安全、更合理地掌握与眼科药物有关的知识,使患者在较短的时间内以较低的费用达到最佳治疗目的,我们编著了《眼科药物的临床应用与研究》一书。

本书所选编的大部分论文为2000年10月在长沙举行的中国药学会生化药物专业委员会主办的“全国眼科药物的临床应用与研究学术会议”上宣读,又在2001年经过作者和编著者多次补充修改后定稿的。论文作者多为国内在眼科领域中有丰富实践经验和卓有成就的专家。全书内容丰富、资料翔实,密切联系眼科药物的研究、开发与临床实际,对一些药物在眼科中应用的新观点、新概念和发展趋势特别进行了说明和评价,可供临床医生和药学工作者在实践中参考借鉴。

书中所用名词基本以全国科学技术名词审定委员会公布的名词为基准,其他依据还包括《中国药典》和国家药品标准所用名词以及科学出版社出版的有关词汇。

本书在编写过程中得到了许多眼科医生的热心关怀与支持,并承山东省生物药物研究院、山东正大福瑞达制药有限公司、中国医药科技出版社的大力支持和帮助,在此一并表示诚挚的谢意。

本书在编著过程中数易其稿,虽经编著者精心修改和校对,仍难免有不足之处,敬请读者提出宝贵意见。

凌沛学

中国药学会生化药物专业委员会副主任委员

山东省生物药物研究院研究员

二〇〇一年八月一日

■ 责任编辑 薛 军
■ 版式设计 郭小平
■ 封面设计 李书英

目 录

第一章 概述	(1)
1 国内眼用制剂现状及眼科药的发展方向	(1)
2 生化药物在眼科中的应用	(5)
3 玻璃酸在眼科中的应用	(20)
4 眼用溶液的媒介——玻璃酸钠的作用机制和应用	(44)
5 眼部控释给药系统的研究	(47)
6 多肽药物经眼全身给药的研究	(53)
7 眼部给药新剂型的研究进展	(57)
8 门诊眼科用药调查	(61)
第二章 抗感染药	(64)
1 眼科抗菌药的正确使用	(64)
2 抗菌药在眼科的应用	(70)
3 单纯疱疹性角膜炎的现代治疗及其复发预防	(74)
4 氟喹诺酮类药物眼用制剂的开发概况及临床评价	(85)
5 氧氟沙星眼膏对结膜炎和角膜炎的疗效观察	(87)
6 左氧氟沙星对细菌性结膜炎和细菌性角膜炎疗效的临床观察	(92)
7 氧氟沙星滴眼液治疗急性结膜炎的临床研究	(95)
8 阿昔洛韦滴眼液对单纯疱疹性角膜炎的临床疗效观察	(96)
9 阿昔洛韦滴眼液对单纯疱疹性角膜炎的疗效观察	(98)
10 阿昔洛韦滴眼液治疗单纯疱疹性角膜炎的疗效观察.....	(99)
11 氟康唑滴眼液治疗真菌性角膜炎的临床观察.....	(100)
12 尼泊金滴眼液治疗真菌性角膜溃疡的研究.....	(104)
13 黄芩苷对眼科常见病原菌的体外抗菌作用研究.....	(106)
第三章 抗炎药及其与抗感染药的复方制剂	(109)
1 眼炎机制及抗炎药药理	(109)
2 眼内炎的诊断和治疗	(126)
3 白内障人工晶状体植入术后眼内炎的治疗	(135)
4 双氯芬酸钠和氟比洛芬钠滴眼液的应用比较研究	(137)
5 以玻璃酸钠为媒介的复方硫酸新霉素滴眼液减少眼部感染和术后炎症的 疗效	(141)
6 白内障青光眼术后应用复方硫酸新霉素滴眼液的临床观察	(143)

7	谷氨酸锌滴眼液的研制与抗炎作用的临床研究	(144)
8	抗感染药在眼科的临床应用及发展	(146)
9	以玻璃酸钠为媒介的抗生素与激素复方滴眼液的疗效观察	(147)
10	长期使用肾上腺皮质激素治疗眼部疾患的并发症和不良反应	(149)
第四章 黏弹性保护剂在眼科手术中的应用		(152)
1	黏弹剂在眼科手术中的应用	(152)
2	玻璃酸钠在眼科手术中的应用	(158)
3	黏弹剂的特点和应用趋势	(160)
4	高分散性黏弹剂特性在小梁切除术中的应用	(162)
5	黏弹剂在巩膜袋内巩膜槽成形联合小梁切除术中的应用观察	(164)
6	玻璃酸钠在穿透性角膜移植及联合手术中的应用	(167)
7	玻璃酸钠在囊膜上超声乳化白内障人工晶状体植入术中的应用	(169)
8	国产与进口玻璃酸钠注射液在人工晶状体植入术中应用的对比研究	(172)
9	玻璃酸钠注射液在青光眼小梁切除术中的应用	(173)
10	玻璃酸钠注射液在折叠式人工晶状体植入术中的应用	(175)
11	玻璃酸钠在眼科中的应用	(176)
第五章 白内障药物及手术治疗		(179)
1	防治老年性白内障药物的研究进展	(179)
2	白内障的药物防治	(181)
3	苄达赖氨酸治疗老年性白内障的研究	(184)
4	苄达赖氨酸滴眼液治疗老年性皮质性白内障的临床研究	(188)
5	对小瞳孔白内障超声乳化联合小梁切除术的体会	(190)
6	提高白内障手术疗效和减少手术并发症	(192)
7	低分子量肝素在白内障囊外摘出及人工晶状体植入术中的应用	(195)
第六章 角膜病变的治疗		(198)
1	蚕食性角膜溃疡	(198)
2	环磷酰胺与球结膜切除术联合治疗蚕食性角膜溃疡	(201)
3	硫酸软骨素滴眼液治疗暴露性角膜炎	(203)
4	玻璃酸钠在角膜接触镜检查中的应用	(204)
5	眼生素滴眼液治疗角膜上皮持续性缺损的临床观察	(205)
6	毒性内皮细胞破坏综合征的临床研究	(207)
7	软骨源抑制因子抑制角膜新生血管的实验研究	(214)
8	钕激光乳化与超声乳化白内障摘出术对角膜内皮影响的对比观察	(217)
9	内毒素诱导法制作兔角膜新生血管模型的实验研究	(220)
10	角膜移植术环节要素的探讨	(223)

第七章 视网膜和视神经病变的药物及手术治疗	(235)
1 视网膜静脉阻塞的治疗	(235)
2 尼莫地平对缺血性视神经视网膜病变治疗作用的实验研究	(245)
3 视网膜中央静脉阻塞倍频激光治疗观察	(256)
4 急性视网膜坏死综合征及治疗	(257)
5 药物性玻璃体分解的研究进展	(261)
6 半导体激光视网膜光凝治疗糖尿病性视网膜病变	(268)
7 青光眼视神经损伤与视神经保护	(271)
8 玻璃酸钠在玻璃体视网膜显微手术中的应用	(281)
9 玻璃体视网膜手术中玻璃酸钠对角膜内皮细胞的保护作用	(282)
10 449 例玻璃体视网膜手术病因分析	(284)
11 复方樟柳碱治疗视神经挫伤的临床疗效观察.....	(286)
第八章 青光眼、屈光和眼肌病的治疗	(289)
1 抗青光眼新药的应用	(289)
2 缩瞳药、扩瞳药和睫状肌麻痹药的药理学和临床应用	(297)
3 葛根素滴眼液降眼压临床疗效观察	(303)
4 含玻璃酸钠的硝酸毛果芸香碱滴眼液	(307)
5 眼生素治疗青少年中低度近视效果观察	(309)
6 盐酸麻黄碱滴眼液与阿托品滴眼液治疗青少年轻度近视	(311)
7 内斜视患者的双眼图形视诱发电位研究	(313)
8 单眼白内障继发外斜视的手术治疗	(316)
9 弱视及其治疗	(318)
10 左旋多巴治疗儿童弱视的研究.....	(322)
11 激光角膜原位磨镶术治疗散光的临床研究.....	(326)
12 原发性闭角型青光眼周边虹膜切除前后房角相关结构的研究.....	(330)
13 青光眼药物治疗概要.....	(335)
第九章 其他	(341)
1 新鲜羊膜移植治疗中重度眼部碱烧伤	(341)
2 维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶治疗眼表轻中度化学伤的临床观察	(343)
3 泪点栓塞术治疗干眼病	(346)
4 准分子激光角膜切削术后激素性高眼压的临床分析	(348)
5 药物引起的药源性眼病	(351)
6 大黄滴眼液的质量标准研究	(353)
7 大黄滴眼液的药学、药效学及毒性初步研究	(355)
8 利福平滴眼液的的添加剂	(358)
9 几种滴眼液 pH 值的探讨	(360)
10 眼用平衡盐溶液的制备及质量控制和临床应用.....	(362)

第一章 概述

1 国内眼用制剂现状及眼科药的发展方向

张建国 曹彩云

眼用制剂指治疗或诊断眼病、直接施用于眼部的各类制剂，数量品种多，应用广泛。随着非处方（OTC）药物的实施，本类药物由于使用方便，将有更为广阔的发展空间。

一、眼用制剂的现状

（一）中药眼用制剂

在 20 世纪 70 年代，开发研制的中药眼用制剂的品种、数量较多，而有疗效及生命力，至今仍然使用的品种较少。就国家药品标准而言，十几册《药品标准——中药成方制剂》中所收载的中药眼用制剂，也不过十几个品种。按剂型分有如下几类。

1. 滴眼剂

（1）千里光滴眼液 千里光为菊科植物 *Sencio scandens* Buch - Ham 的干燥全草，以水提醇沉后，加对羟基苯甲酸乙酯作为防腐剂，经氯化钠调节等渗而制成。用于急、慢性结膜炎等症。

（2）眼净滴眼液 由穿心莲内酯、亚硫酸钠、黄芩苷、眼生素组成，用于沙眼，急、慢性结膜炎^[1]。

（3）退翳滴眼液 由当归、紫草、石菖蒲、公丁香、母丁香组成，以水提醇沉后，加入对羟基苯甲酸乙酯作防腐剂，硼酸、硼砂作为 pH 调节剂制成，用于角膜炎^[2]。

（4）藤菊蓝滴眼液 由忍冬藤、野菊花、板蓝根提取后，加吐温 - 80 及氨丁三醇，以硫柳汞作防腐剂制成，用于结膜炎、眼炎^[3]。

（5）丁公藤碱滴眼液 为旋花科植物丁公藤 *Erycibe obtusifolia* Benth 的干燥藤茎提取的生物碱（含量 0.5% ~ 1.0%），用于青光眼。

2. 熏蒸、洗眼剂

与化学药物洗眼剂不同，中药熏蒸、洗眼剂用于眼部疾病的治疗，如蚕茧洗眼液，由黄连、菊花、花椒、防风、当归、蕤仁、苦杏仁、郁李仁、铜绿、白矾、大青叶、芒硝、冰片组成。制成散剂后以丝棉包裹，使用时，置开水中浸泡，熏蒸和清洗眼部，用于暴发性火眼、睑烂痛痒等症。

3. 散剂

（1）八宝拨云散 以冰片、麝香、牛黄、熊胆等 12 味中药研成极细粉制成。使用时，用冷开水或乳汁调匀，涂入眼内，用于胬肉攀睛，云翳湿痒。

(2) 八宝散 以珍珠、冰片、麝香、熊胆、朱砂等九味中药研成极细粉制成。使用时，直接撒入眼内，用于目赤肿痛、眼缘溃烂等症。

4. 眼膏剂

(1) 白敬字眼膏 由石决明、熊胆、珍珠、海螵蛸、炉甘石、硼砂、麝香、冰片组成，以液体石蜡作为眼膏基质，用于暴发性火眼、眼边刺痒、溃烂肿痛等症。

(2) 清凉眼药膏 由熊胆、冰片、薄荷脑、西瓜霜、硼砂、炉甘石组成，凡士林作为眼膏基质，用于结膜炎、睑缘炎、沙眼、睑腺炎。

5. 锭剂

由黄连、黄芩、黄柏、炉甘石、珍珠、熊胆、硼砂、冰片、硼砂组成的眼用锭剂，用于云翳气蒙、暴发性火眼和眼睑红肿。使用时，沾凉开水，置入眼角。

(二) 化学药眼用制剂

化学药眼用制剂的数量、品种远远多于中药眼用制剂，分为如下剂型。

1. 液体制剂

(1) 滴眼剂 单方滴眼剂，制备时可加（或不加）pH调节剂。加入pH调节剂的品种，如氯霉素滴眼液、氧氟沙星滴眼液、毛果芸香碱滴眼液、一叶萩碱滴眼液、环丙沙星滴眼液、诺氟沙星滴眼液、洛美沙星滴眼液、聚维酮碘滴眼液、阿昔洛韦滴眼液、双嘧达莫（dipyridamole，潘生丁）滴眼液等。不加pH调节剂的品种，如利福平滴眼液、酮康唑滴眼液、咪康唑滴眼液、氟康唑滴眼液、小诺米星滴眼液、妥布霉素滴眼液、吡哌美辛滴眼液、利巴韦林滴眼液等。

复方滴眼液，从药物组方来看，复方滴眼液有如下几种：①抗菌药（如抗生素，含氟喹诺酮类）+糖皮质激素的复方制剂；②磺胺类药+抗结核药的复方制剂；③抗生素+抗病毒药的复方制剂，如复方硫酸新霉素滴眼液（硫酸新霉素+地塞米松磷酸钠，商标：科恒）、复方诺氟沙星滴眼液（诺氟沙星+地塞米松磷酸钠）、复方氧氟沙星滴眼液（氧氟沙星+地塞米松磷酸钠）、复方硫酸庆大霉素滴眼液（硫酸庆大霉素+甲氧苄啶）、复方利福定滴眼液（利福定+磺胺醋酰钠）、复方利福平滴眼液（利福平+磺胺醋酰钠）、复方疱疹净滴眼液（硫酸新霉素+碘苷）、复方近视明滴眼液（硫酸山莨菪碱+甲萘醌）、近视防治灵滴眼液（硫酸阿托品+氯霉素）、复方牛磺酸滴眼液（牛磺酸+氯苯那敏）等。

(2) 洗眼剂 洗眼剂多用于眼科手术中眼部冲洗。处方有多种，一般由无机盐及少量有机盐组成，涉及的药物有：盐酸盐（钾盐、钠盐、钙盐）、碳酸氢钠、磷酸二氢钠、硫酸镁、醋酸钠、枸橼酸钠、乙二胺四醋酸二钠等。也有将甲基纤维素、脱乙酰甲壳质^[4]等高分子化合物加入洗眼剂中，以提高洗眼剂黏稠度，增加舒适感。

(3) 注射剂 眼科注射剂涉及的药物如下：①糖皮质激素（多为球旁注射），如可的松、氢化可的松、甲泼尼龙、地塞米松等；②酶制剂（多为球后或球结膜下注射），如双链酶、胰蛋白酶、玻璃酸酶、抑肽酶、链激酶、尿激酶；③其他（多为结膜下注射），如聚肌苷酸-聚胞苷酸、氟尿嘧啶、转移因子、肌苷、肾上腺素、甲状腺素、腮腺素等。

2. 眼膏剂

眼膏剂的基质多为凡士林、液体石蜡及羊毛脂。如氧氟沙星眼膏、红霉素眼膏、四环素眼膏、醋酸可的松眼膏、新地松眼膏、后马托品眼膏、复方疱疹净眼膏、酰胺松眼膏、毒扁豆碱眼膏等。

3. 眼用膜剂

眼用膜剂的成膜材料多为聚乙烯醇(PVA),如诺氟沙星眼膜^[5]、吲哚美辛眼膜^[6]、复方硫酸锌眼膜(由板蓝根、金银花、菊花的水、醇提取物与硫酸锌组成)等。也有PVA与羧甲基纤维素类(CMC)组成的成膜材料,如复方环丙沙星眼膜^[7]、复方熊胆眼膜^[8](由引流熊胆粉与盐酸丁卡因组成)等。

(三) 生物来源的眼用制剂

除上述注射剂中的酶制剂外,其他生物来源的眼用制剂如下。

1. 玻璃酸钠

以新鲜雄鸡冠、正常人脐带以及细菌发酵等制备的玻璃酸钠在眼科方面应用较广,主要表现在以下方面:①以自身为主成分配制滴眼液,治疗干眼症(眼干燥症)和促进角膜损伤愈合;②以自身为主成分配制注射液,作为眼科手术黏弹剂;③作为媒介与其他药物(如氯霉素)配制延效滴眼剂。

2. 其他动物来源的眼用制剂

动物来源的眼科用制剂,如近视明滴眼液(以猪全眼提取液制成)、氨肽碘滴眼液(以猪全眼与甲状腺的酶水解提取物制成)、眼生素注射液和眼生素滴眼液(以牛羊的眼球内容物经提取制成)、硫酸软骨素滴眼液(由猪喉骨、鼻中骨、气管等软骨组织提取的硫酸软骨素制成)、眼清注射液和眼清滴眼液(以牛眼提取物制成)、素高捷疗眼膏(Solcosery),以去蛋白质的幼牛血液提取物制成)等。

二、眼用制剂的发展方向

(一) 单剂量包装

现在的滴眼剂为多剂量包装,为防止滴眼剂多次开启后药液染菌,滴眼剂中必须加入防腐剂。最近的研究表明,滴眼剂中某些常用的防腐剂,如苯扎溴铵、醋酸氯己定等,长期、频繁的应用会对角膜上皮有不同程度的损害^[9]。为此,研制单剂量的滴眼剂,使其不含防腐剂,可进一步提高产品质量,减少防腐剂长期使用的毒副作用。

(二) 新剂型、新技术的应用

普通滴眼剂最突出的问题是生物利用度较低,其主要原因是滴入结膜囊内的滴眼液通过泪液稀释、鼻泪管流失、与蛋白质结合等途径,易迅速消除,使药物的作用时间不足。因此,迫切需要利用新剂型、新技术,提高产品的技术含量,改造旧的、传统的眼用制剂,提高眼用药物的生物利用度,开发新的眼用制剂。目前国内外采用的新技术和开发的新剂型如下。

1. 脂质体

脂质体是一种定向药物载体,它具类细胞结构。脂质体眼部给药可以解决普通滴眼剂不能在一个较长时间内提供和维持足够的药物浓度这一缺陷。由于脂质体的特殊结构,它既可以在眼内迅速释放药物,又具有缓释性能(“缓释”可以降低某些药物毒性),还能增强药物对角膜的通透性,起到增效作用。在治疗细菌性眼内炎、病毒性角膜炎或角膜溃疡等方面,脂质体将是一种重要剂型。

2. 亲水凝胶

凝胶是一种交联的高聚物(high polymer)或共聚物(copolymer)吸收大量水分形成

的溶胀状态的半固体，其交联方式有离子键、共价键、氢键等。这种聚合物可以是水溶性的，也可以是水不溶性的，前者即亲水凝胶。亲水凝胶适于眼部等敏感性部位的给药。药物以眼用亲水凝胶方式给药的特点如下：①延长药物的释放时间；②保持药物在结膜囊内的有效浓度；③降低某些药物的刺激性；④避免普通油脂性眼膏剂产生的“糊视现象”。

3. 微球

微球是一种用适宜高分子材料为载体包裹或吸附药物而成的球形或类球形微粒，属于胶体范畴。微球能保护药物免遭破坏，因此，在水溶液中不稳定的药物或水溶性差的药物都可以制成微球。眼用药物微球制剂的特点是延效，还可以克服一般滴眼剂易在角膜前被清除的缺点。治疗青光眼、炎症和眼部感染的药物适于制成微球。

4. 眼用植入剂

按植入剂载体（空植入剂）在药物释放过程中能否降解，可分为不溶性眼用植入剂与可溶性眼用植入剂，前者在药物完全释放后须取出空植入剂。与普通眼用制剂相比较，眼用植入剂有以下优点：①以缓慢或恒定速率释放药物，无需多次给药；②剂量准确，不受泪液影响；③比水溶液稳定；④减少全身吸收（全身吸收后可能产生副作用）。几乎所有眼局部使用的药物都可制成眼用植入剂。

（三）开发中药眼用新制剂

由于中药毒副作用小，原料品种多，而且许多中药作为眼局部用药，已有很长的历史，所有这些都为中药眼用制剂的开发提供了时机及广阔的空间。目前，中药在眼科方面的缺陷为：①品种少，除了极少部分的医院制剂外，市场上的品种很少；②剂型落后，如散剂使用时，不论是用冷开水调匀涂入眼角，还是直接加入眼内，都不方便，受污染的几率较大；眼膏基质几乎全部都是凡士林等油溶性的物质；③处方中大多数有效成分不十分明了，如赛空青眼药所含的中药多达44味。大多数中药复方眼用制剂，由于有效成分复杂或不十分清楚，其含量测定暂时无法进行。因此，中药眼用制剂在进行基础研究的同时，应用新技术改造已有的品种，开发新剂型和新品种势在必行。

（四）脉冲给药系统

该系统是一种新型控释给药系统，其目的不是维持稳定、持续的血药浓度，而是适时地释放药物，即按预定的时间，单次或多次释放药物。该系统在眼用制剂中可应用于抗生素类药物，使其在预定时间、按预定剂量释放药物，避免普通抗生素类滴眼液滴入眼内后因溢出、流入鼻腔等因素，使剂量降低而产生细菌耐药性。抗生素类药物按这种“脉冲”方法给药可产生“首量加倍”的效果。

（五）眼黏膜给药作为全身给药新途径

眼黏膜给药较其他途径给药有以下明显优势：①使用简便；②药物在眼内的吸收与皮下注射、肌肉注射几乎一样快；③同注射剂一样，可避免肝脏首过效应；④眼组织发生免疫反应的敏感性比其他组织低得多。对于促甲状腺激素释放激素、脑啡肽、缩宫素、加压素、促黄体生成激素释放激素、肠血管活性肽、降钙素、胰高血糖素、促肾上腺皮质激素、 β -内啡肽等多肽及蛋白质类药物，由于其稳定性差，在胃肠道中易被水解，且存在能否被吸收问题，故多制成注射剂。但由于此类药物半衰期短，临床上常常需要重复注射给药，给患者带来负担。因此，这类药物制成眼用制剂，以眼黏膜给药发挥全身治疗作

用,是一个好的选择。

参 考 文 献

- 1 胡清孝, 由祥波, 回阳春. 眼净滴眼液的制备和疗效观察. 中国医院药学杂志, 1987, 7 (4): 168
- 2 叶金荣. 退翳眼药水的制备及应用. 中国医院药学杂志, 1992, 12 (10): 468
- 3 喻耀华. 藤菊蓝滴眼液的制备及临床应用. 实用中西医结合杂志, 1996, 9 (3): 173
- 4 李平, 王爱勤. 壳聚糖人工泪液的制备及应用. 中国医院药学杂志, 1997, 17 (5): 22
- 5 朱兴年, 丁骥. 诺氟沙星眼用膜剂的制备和质量控制. 中国医院药学杂志, 1998, 18 (6): 281
- 6 徐祥澄. 眼用吡哌美辛膜剂的处方和含量测定. 中国现代应用药学, 1995, 12 (6): 26
- 7 韩光伟, 周莉. 复方环丙沙星眼膜的制备与应用. 中国医院药学杂志, 1994, 14 (2): 79
- 8 方子年, 郭素华. 熊胆眼膜治疗急性结膜炎. 中国医院药学杂志, 1994, 14 (2): 69
- 9 张 涿. 各类滴眼剂对角膜上皮细胞的毒性. 眼科新进展, 1999, 19 (3): 158

2 生化药物在眼科中的应用

王凤山 王爱军

生化药物 (biochemical drug) 是从生物体分离纯化所得, 用于预防、治疗和诊断疾病的生化基本物质, 以及通过化学合成、微生物合成或现代生物技术制得的这类物质。作为生化药物的生化基本物质, 主要是氨基酸、肽类和蛋白质、酶及辅酶、多糖、脂质、核酸及其降解产物, 这些成分均具有生物活性或生理功能^[1]。由于生化药物种类繁多, 生物活性和生理功能各异, 近年来在眼科中的应用越来越广泛。为了总结生化药物在眼科的应用研究成果, 进一步推动其在这一领域的应用, 本文以近 5 年来的文献为主, 分类对生化药物在眼科中的应用加以综述。

一、氨基酸类药物

在眼科应用的氨基酸类药物主要有多聚甘氨酸、氨基己酸、速血凝 M、复方氨基酸、 α -巯基丙酸甘氨酸、甲状腺素等。各种氨基酸类药物的作用机制及在眼科中的应用见表 1-1。

表 1-1 氨基酸类药物的作用机制及在眼科的应用

药物名称	作用机制	眼科应用	剂型
多聚甘氨酸 (polyglycine)	能降低血液黏度, 促进微循环的恢复, 防止或减少血清有形成分的聚集 ^[2]	试用于各种要求矫正微循环障碍、使血凝作用正常化的病理过程, 如开角型青光眼 ^[2] 等	注射剂

续表

药物名称	作用机制	眼科应用	剂型
氨基己酸 (aminocaproic acid)	为止血药,能抑制血纤蛋白溶解酶原的激活因子,使血纤蛋白溶解酶原不能被激活为血纤蛋白溶酶,从而抑制血纤蛋白的溶解,产生止血作用。高浓度情况下,对血纤蛋白溶酶也有直接抑制作用,对于血纤蛋白溶酶活性增高所致的出血症有良好疗效	用于预防各种出血性眼病,如继发性前房出血(静滴、口服) ^[3,4] 、外伤性前房积血 ^[5-7] 、钝伤性前房再出血(口服) ^[8] 等;术中早期用药或术前用药,可预防内、外眼手术中出血和止血,减少手术中渗血,并减少输血量 ^[9]	注射剂、片剂
速血凝 M (Trostini M)	为一种磷脂质凝血致活酶和氨基己酸的混合制剂,氨基己酸能增强磷脂质凝血致活酶的作用,促进血管收缩,缩短带病血液的凝固时间。皮下或肌注后,即可收到持久高效的止血效果	用于出血性眼病,并可作为手术前和手术中预防出血及止血剂 ^[9]	注射剂
复方氨基酸 (Aminoplasmal)	含合成蛋白质所需的20种氨基酸,可保护血浆氨基酸的体内平衡,提供广泛的氨基酸需求 ^[10]	用于治疗中心性浆液性视网膜病变,能明显缩短病程 ^[11]	注射剂
α -巯基丙酸甘氨酸 (thiola)	与谷胱甘肽结构类似,富含巯基。具有强还原性,可维持晶状体透明性,阻止和逆转晶状体混浊的病理过程,并具有广泛的解毒和抗过敏作用	用于老年性白内障、老年性黄斑病变和过敏性眼病等	滴眼剂
甲状腺素 (thyroxine)	是一种含碘氨基酸激素,具有促进新陈代谢、耗氧量增加及产热作用,促进生长发育。还可使晶状体恢复透明,从而维持其正常功能	用于老年性白内障、角膜溃疡、角膜移植术后等	滴眼剂、注射剂

二、多肽、蛋白质类药物

1. 眼科应用的多肽、蛋白质类药物的分类

眼科应用的多肽、蛋白质类药物种类很多,按其作用性质可分为如下三类。

(1) 多肽、蛋白质类激素 如胸腺素、腮腺素等。

(2) 多肽、蛋白质类细胞生长调节因子 如表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、角质细胞生长因子(KGF)、转移因子(TF)、干扰素(IFN)、白介素-2(IL-2)、组织纤溶酶原激活剂(t-PA)等。

(3) 其他多肽、蛋白质类药物 如眼生素、脑活素、谷胱甘肽(GSH)、纤维连接蛋白(FN)、人血纤维蛋白原、鱼精蛋白、胎盘组织液、仙诺林特、素高捷疗、强(弱)蛋白银等。

2. 多肽和蛋白质类药物在眼科中的应用

多肽和蛋白质类药物的作用机制及在眼科中的应用见表1-2。

表 1-2 多肽和蛋白质类药物的作用机制及在眼科的应用

药物名称	作用机制	眼科应用	剂型
胸腺素 (thymosin)	为免疫调节剂,主要作用是促进T淋巴细胞的分化和成熟,从而增强机体免疫能力	用于病毒性角膜炎、春季卡他结膜炎、蚕食性角膜溃疡等	注射剂、粉针剂

续表

药物名称	作用机制	眼科应用	剂型
腮腺素 (parotin)	可促进晶状体的新陈代谢,改善蛋白质合成障碍,防止晶状体的蛋白质变性,利于混浊吸收	用于老年性白内障、糖尿病性白内障及外伤性白内障等,与维生素C合用效果更好	注射剂、片剂
表皮生长因子 (epidermal growth factor)	能刺激角膜上皮、内皮和成纤维细胞增殖,加速角膜上皮缺损和穿通伤口的愈合,对于多种上皮缺损和角膜机械性穿通伤有治疗作用	用于治疗角膜上皮缺损(点眼或结膜下注射) ^[12] 、持续性角膜上皮缺损 ^[13,14] 、常规无效或病情反复的病毒性角膜炎 ^[15] 、角膜外伤等 ^[16~19] 角膜性疾病;电光性眼炎(外用点眼) ^[20] ;斯耶格伦综合征 ^[21] 等	滴眼剂、注射剂
碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor)	是一种生物活性较强的促分裂原,由于能触发血管内皮细胞的增殖而促进血管新生,参与创伤修复过程,具有神经营养作用。能刺激多种细胞包括角膜、视网膜及晶状体上皮细胞分裂增殖	用于治疗点状角膜炎、角膜损伤、单纯疱疹性浅层角膜炎 ^[22] 、视神经萎缩 ^[23] 等	滴眼剂
神经生长因子 (nerve growth factor)	可促进中枢及外周神经系统的发育和分化,维持神经系统的正常功能,加快神经系统损伤后的修复。外源性NGF可以保护感觉神经元、效应神经元和中枢胆碱能神经元,减轻其受伤害的程度,促进再生神经纤维的生长,有利于其功能的恢复	用于弥漫性脑损伤、脊髓损伤、颅脑损伤、外周神经损伤、中枢神经系统缺血、缺氧;糖尿病性视神经病变;感觉神经、交感神经及中枢胆碱能神经营养不良等	粉针剂
胰岛素样生长因子I (insulin-like growth factor-I)	本品能刺激角膜上皮移行,对于由于角膜无感觉或对润滑剂无反应的干眼症引起的角膜病变有疗效 ^[24]	用于治疗幼儿严重神经营养性和无泪性角膜病等角膜病变 ^[25]	滴眼剂
角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor)	本品能刺激角质细胞生长,促进角膜上皮修复、愈合	用于治疗角膜上皮损伤、持续性角膜上皮缺损等 ^[26]	滴眼剂
转移因子 (transfer factor)	本品能将供体细胞免疫活性转移给受体,以提高后者的细胞免疫功能,非特异性地增强机体免疫功能,促进干扰素的释放	用于治疗各种疱疹病毒性葡萄膜炎、角膜炎、角膜外伤 ^[27] 、带状疱疹及眼部肿瘤等	注射剂
干扰素 (interferon)	本品具有抑制病毒繁殖、免疫调节和抗肿瘤等药理活性,通过调动机体细胞免疫功能、促分化、抑制增殖及调控某些致癌基因表达,对迅速分裂的肿瘤细胞有选择性抑制作用	用于各种疱疹病毒性皮炎、角膜炎 ^[28] 、急性出血性结膜炎 ^[29] 、急性结膜炎 ^[30] 、眼内新生血管病变 ^[31] 、增生性玻璃体视网膜病变 ^[32] 、眼部肿瘤、白塞病的眼部症状 ^[33,34] 、早期滤过泡失败的再治疗 ^[35] 等	冻干粉针剂、滴眼剂、片剂
白介素-2 (interleukin-2)	本品能刺激T淋巴细胞分化增殖;增强自然杀伤细胞活性;激活产生淋巴因子激活的杀伤细胞;刺激B淋巴细胞分化增殖,分泌抗体;诱导干扰素等多种细胞活素的分泌,在体内免疫功能调节中起极其重要的作用 ^[36]	用于治疗单纯疱疹性角膜炎(与0.1%阿昔洛韦配合) ^[36,37]	注射剂
组织纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator)	本品为溶栓药物,可高效特异性激活血液中组织纤溶酶原,使之变成纤溶酶,使血纤蛋白溶解,从而产生溶栓作用 ^[38,39]	用于玻璃体切除术后眼内纤维蛋白渗出(前房内注射,玻璃体内注射) ^[38] 、前房出血(前房内注射) ^[39,40] 、玻璃体渗出 ^[41] 、眼内积血(结膜下注射) ^[42] 、玻璃体积血(玻璃体内注射) ^[43,44] 、玻璃体出血(眼内注射) ^[45] 、青光眼 ^[46] 等	注射剂

续表

药物名称	作用机制	眼科应用	剂型
眼生素 (extract of ocular globe)	含有多种氨基酸、多肽、核苷酸及微量钙、镁等,可增强眼的新陈代谢,促进角膜上皮细胞组织再生等作用	用于非化脓性角膜炎、葡萄膜炎、中心性浆液性视网膜炎,对玻璃体混浊、巩膜炎、早期老年性白内障、视网膜色素病变、轻度近视、视力疲劳等眼病有不同程度的疗效	注射剂
脑活素 (cerebrolysin)	本品为水解动物脑蛋白制备的含游离氨基酸和低分子肽的水溶液,能直接作用于视网膜神经细胞的核酸代谢和蛋白质合成,增加脑组织对葡萄糖的利用。因此,能较好地改善视神经视网膜代谢功能,使失代偿的视神经视网膜神经细胞得以激活,从而可医治视神经视网膜疾病 ^[47]	用于治疗各种视神经视网膜疾病,如视神经炎、原发性或继发性视神经萎缩、黄斑部病变、视网膜震荡、视网膜炎 ^[47-49] 、视网膜中央静脉阻塞 ^[50] 、中心性浆液性脉络膜视网膜炎 ^[51,52] 等;急性缺血性视乳头病变 ^[53] 等	注射剂
谷胱甘肽 (glutathione)	晶状体内进行着有数十种酶参加的新陈代谢反应,其中一部分酶的活性依赖于巯基(-SH),GSH的巯基对这些酶具有良好的赋活及保护作用。当晶状体受损害而发生混浊时,这些酶的活性显著降低,体外供给GSH则有助于阻止或逆转此病理过程,不仅能保护可溶性蛋白质的一SH不受氧化,还能使含一SS—基的不溶性蛋白质还原成含一SH的可溶性蛋白质	用于各类早、中期白内障,角膜溃疡,角膜上皮剥离,角膜炎及青光眼绝对期等	滴眼剂、粉针剂、片剂
纤维连接蛋白 (fibronectin)	本品可附着于上皮细胞缺损处,与角膜上皮裸区的基底膜黏着,并与上皮细胞间构成桥梁作用,使上皮细胞易于附着、移行、再生,从而加速角膜缺损的修复过程 ^[54,55]	用于治疗各种角膜疾病 ^[56] ,如角膜上皮缺损 ^[57] 、溃疡性角膜损伤 ^[58] 、持续性角膜上皮缺损 ^[59,60] 、角膜碱性烧伤 ^[61-63] 、角膜上皮脱落 ^[64] 、单纯疱疹性深层角膜炎 ^[54] 等	滴眼剂
人血纤维蛋白原 (fibrinogen human)	本品为止血药,其在血浆中受凝血酶的作用,变成纤维蛋白,构成血凝块的基础,使血液凝固	用于纤维蛋白原缺乏的凝血障碍;在一般止血剂无效的情况下,用于治疗眼外伤或手术时的大出血	注射剂
鱼精蛋白 (protamine)	本品为止血药,在体内通过与分子内带酸性基团的肝素结合,使其失去抗凝血能力而发挥其止血的药理作用	用于因注射肝素过量所引起的出血及其他各种自发性出血	注射剂
胎盘组织液 (extract of placenta)	本品具有激发细胞的生物活性,调节并提高机体的生理功能的作用,可促进晶状体的新陈代谢,并在很大程度上增强机体的免疫力	用于角膜炎、角膜血管翳、角膜斑翳、老年性白内障、玻璃体混浊、陈旧性视网膜脉络膜病变、视神经萎缩及眼睑瘢痕等	注射剂
仙诺林特 (Sanolent)	本品为牛眼提取物与维生素C、核黄素及碘化钾的复合制剂。有资料认为白内障成因之一是由于特殊的细胞毒素所致。由于晶状体蛋白具有脏器的特异性作用,应用本品后,可在毒素尚未进入眼内时就将其消灭,从而达到防治白内障的目的	用于防治各种白内障	片剂
素高捷疗 (Solcoseryl)	本品具有提高组织细胞对葡萄糖和氧的摄取和利用能力,并促进主要代谢产物的吸收,可作为替代泪液剂;也能有效地促进肉芽和上皮的生成,加速组织的修复	用于眼干燥症、各种原因引起的角膜溃疡、角膜损害、由酸碱引起的角膜灼伤、大泡性及神经麻痹性角膜炎、病毒性角膜炎 ^[65] 、角膜和结膜变质性病变等	眼膏剂