

鱼腥草滴眼液眼局部应用的安全性研究

王群 吴志鸿

【摘要】 目的 研究鱼腥草滴眼液眼局部应用的安全性。**方法** 20 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为对照组和实验组,以生理盐水滴眼为对照,鱼腥草滴眼液滴眼为实验组,每日滴眼 4 次,共 14 天。观察局部点眼后大鼠的刺激症状,裂隙灯显微镜观察眼表组织的形态学变化,HE 染色光镜检查大鼠角膜用药后眼表结膜、角膜组织的炎症发生情况。**结果** 两组大鼠接受滴眼液点眼后,无明显行为学改变,无明显刺激症状。两组大鼠 Draize 刺激实验评分用 χ^2 检验后发现差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。裂隙灯观察未发现眼表和眼前节组织有明显异常。病理切片 HE 染色检查发现两组大鼠结膜和角膜上皮完整,基质排列有序规则,未发现明显炎症细胞浸润。**结论** 鱼腥草滴眼液眼局部应用安全性良好。

【关键词】 鱼腥草滴眼液; 安全性; 角膜

【中图分类号】 R276.7 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.010

Research on the ocular safety of Houttuynia cordata Thunb eye drops application WANG Qun, WU Zhi-hong. Ophthalmology Department, General Hospital of The Armed Police Forces, Beijing 100039, China
Corresponding author: WU Zhi-hong, E-mail: fswuzhihong@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the ocular safety of Houttuynia cordata Thunb eye drops application. **Methods** 20 SD rats were randomly divided into two groups: the control group and the test group. In the control group, normal saline was used as the eye drops. In the test group, Houttuynia cordata Thunb eye drops were applied. The eye drops were given 4 times a day for 14 days. The behavior and irritation changes of the rats were observed. Slit lamp corneal microscope examination was used to analyze the changes of the conjunctiva, cornea and iris. HE staining was used to analyze the changes of the ocular tissues. **Results** There were no changes in the behavior of the rats in both groups. There were no obvious irritation changes of the ocular tissues. There was no statistical difference in two groups on the scores from Draize system by χ^2 test. Slit lamp corneal microscope examination showed that there were no obvious changes in the ocular surface and anterior segment. HE staining demonstrated that in the ocular tissues in both groups were both abnormal after the application of eye drops. **Conclusion** The application of Houttuynia cordata Thunb eye drops on cornea was safe.

【Key words】 Houttuynia cordata thunb eye drops; Safety; Cornea

目前常用的抗菌性滴眼液多为抗生素类西药,仅鱼腥草滴眼液为中药制剂。鱼腥草性辛微寒,入肺经,有清热解毒之功效^[1-2]。《本草纲目》中首次应用鱼腥草之名,言其叶子有腥气,故称之为鱼腥草,其味辛,可“散热毒痈肿”。已有大量实验和临床研究证实,鱼腥草具有明显的抗菌和抗病毒作用,对多种微生物有抑制作用,可用于治疗流行性

结膜炎、流行性角结膜炎和病毒性角膜炎等疾病,并取得良好的疗效^[3-6]。用于眼科治疗的鱼腥草制剂,多通过滴眼、结膜下注射、雾化熏蒸和静脉点滴等方式发挥作用,其中滴眼液最为常见。鱼腥草滴眼液的有效性已多有报道,但是安全性研究却较少。本研究通过给予大鼠鱼腥草滴眼液局部点眼来观察评价鱼腥草眼角膜局部应用的安全性。

1 材料和方法

1.1 动物与分组

清洁型健康 7 ~ 8 周雄性 SD 大鼠,重 120 ~ 220 g,由武警总医院实验动物中心提供。实验动物

作者单位:100039 北京,武警总医院眼科

作者简介:王群(1984 -),博士,医师。研究方向:角膜病和眼底病。E-mail:emilywang1984@msn.com

通讯作者:吴志鸿(1963 -),博士,主任医师。研究方向:角膜病和青光眼。E-mail:fswuzhihong@sina.com

及实验所使用的条件均符合国家科学技术委员会的《实验动物管理条例》。20 只大鼠术前经裂隙灯显微镜检查无眼部异常,按照随机数字表法分为两组,每组各 10 只,左眼为实验眼。对照组滴生理盐水(0.9% NaCl),实验组滴鱼腥草滴眼液(四川升和制药有限公司生产,批号:20010110),4 次/日(8:30,12:30,16:30,20:30),每次 1 滴,点眼后使大鼠眼睑闭合 10 秒,共观察 14 天。

1.2 大鼠行为学变化观察

每天在给予滴眼液点眼后观察大鼠有无抓挠眼部、甩头或频繁眨眼等行为学变化。

1.3 角膜形态变化观察

每天通过裂隙灯显微镜下检查大鼠的结膜、角膜和前节组织的情况,并进行眼前节照相。根据 Draize 等的兔眼刺激性实验评分系统并进行改良后,对眼部相应组织受累的程度和面积,变化和反应进行评分。角膜评分:对角膜受累的强度和面积分别进行评分,各为 0~4 分,将所得的分值相加后,乘以加权系数得到加权角膜积分。虹膜评分:根据虹膜充血、肿胀、角膜周围充血、出血,虹膜对光刺激反应情况等进行总体打分,为 0~3 分,然后乘以加权系数得到加权虹膜积分。结膜评分:对结膜发

红、水肿和分泌物分别打分,分别为 0~3 分,将所得分值相加后乘以加权系数得到获得加权结膜积分。同时记录其他的损伤,如血管翳(角膜新生血管化)和眼球破裂等^[7-8]。具体评分标准见表 1。

1.4 结膜和角膜病理标本观察

滴眼后 14 天,大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg),麻醉充分后,在眼科手术显微镜下分离结膜组织和角膜组织,4% 多聚甲醛固定后,常规制作石蜡切片并进行 HE 染色,显微镜观察并进行照相。

1.5 统计学方法

使用 IBM SPSS 20.0(IBM SPSS,芝加哥,IL)软件进行统计学分析。统计学方法为 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学观察

实验组给予鱼腥草滴眼液后大鼠即有抓挠眼部的行为,半小时后行为消失。对照组大鼠也出现类似症状。

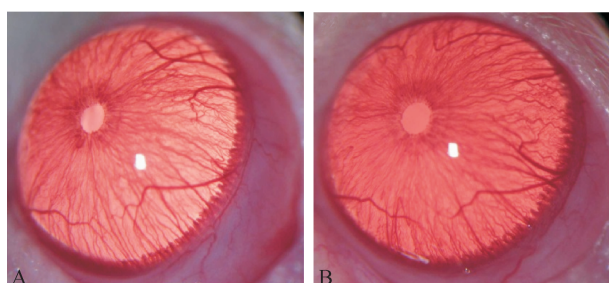
2.2 角膜形态变化观察

滴眼后第 14 天,与实验开始前的前节照相比

表 1 Draize 眼刺激性试验评分标准

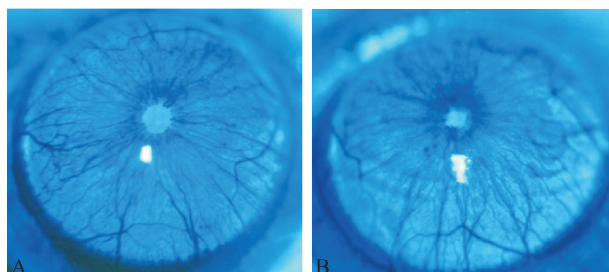
角膜	评分	虹膜	评分	结膜	评分
角膜厚度		房水中的浮游细胞		充血	
仅角膜上皮水肿或伴有轻度基质水肿	1	少量	1	轻度	1
角膜厚度为正常的 1.5 倍	2	中量	2	中度	2
角膜厚度为正常的 2 倍	3	大量	3	明显	3
角膜不透明,无法测厚度	4	房水闪辉		水肿	
角膜损伤面积		轻度	1	轻度	1
≤25%	1	中度	2	中度	2
>25%, ≤50%	2	明显	3	明显	3
>50%, ≤75%	3	虹膜充血		荧光素钠染色	
>75%	4	轻度	1	轻度	1
新生血管或色素迁移		中度	2	中度	2
≤25%	1	明显	3	明显	3
>25%, ≤50%	2	瞳孔反射		溃疡	
>50%, ≤75%	3	有	1	轻度	1
>75%	4	无	2	中度	2
角膜穿孔	4			明显	3
角膜最大积分	20	虹膜最大积分	11	结膜最大积分	12

较,未见明显瞬目、流泪等症状,耐受性好。两组大鼠滴眼后行为学无明显差异,所有鼠眼接受药物点眼后用裂隙灯显微镜观察,未发现结膜充血、坏死及角膜混浊。观察期内各组实验鼠结膜和巩膜未见充血、水肿及坏死,角膜均保持透明,无水肿及内皮皱褶。虹膜表面无渗出、出血及坏死,瞳孔对光反射灵敏。晶状体透明,表面无渗出物。直接检眼镜观察玻璃体未见混浊,视网膜血管未见缩窄,视网膜平伏,未见渗出及出血(见图 1)。两组角膜荧光素钠染色未见明显点染,角膜上皮完整(见图 2)。两组大鼠结膜、角膜和虹膜 Draize 评分采用 χ^2 检验统计分析后提示差异无统计学意义($P > 0.05$)。



A 对照组 B 实验组

图 1 裂隙灯前节照相



A 对照组 B 实验组

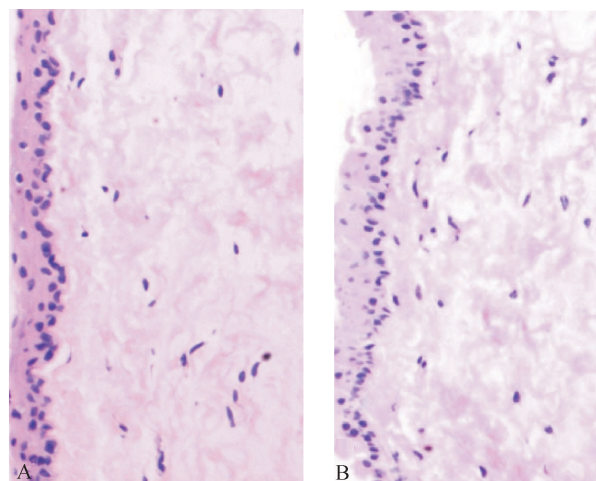
图 2 角膜荧光素钠染色后裂隙灯前节照相

2.3 HE 染色光镜观察

HE 染色光镜观察发现两组大鼠结膜组织完整,未见明显炎性细胞浸润(见图 3)。两组大鼠角膜上皮层完整,基质纤维排列规则,未见明显炎性细胞浸润(见图 4)。

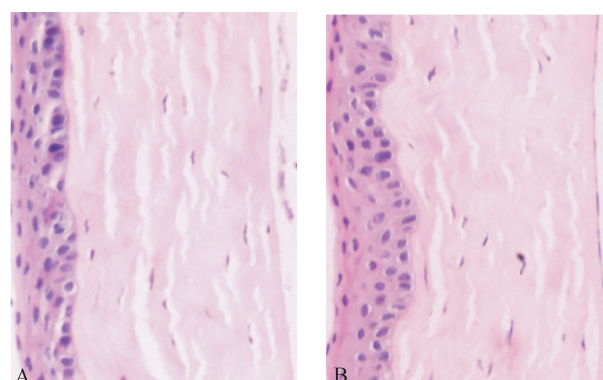
3 讨论

药物在眼内产生毒副作用通常是由功能性改变到亚微观形态学改变,再到微观形态学改变,最后到肉眼可见的改变。角膜是眼科药物吸收的主要途径,尤其是滴眼液剂型药物的直接作用部位,也必然是药物毒性损伤的主要组织。眼科药物对



A 对照组 B 实验组

图 3 大鼠结膜 HE 染色结果(HE 染色, $\times 400$)



A 对照组 B 实验组

图 4 大鼠角膜 HE 染色结果(HE 染色, $\times 400$)

角膜的毒性研究主要通过动物实验和临床观察来完成。本实验为了验证鱼腥草滴眼液局部应用的安全性,利用 SD 大鼠进行在体实验,观察鱼腥草滴眼液点眼后的刺激性。刺激性是指在通过非口服给药方式给药后,药物对给药部位产生的不可逆的炎性反应,如果给药部位发生不可逆的损伤则称该药物对给药部分具有腐蚀性。本实验中对滴眼后大鼠结膜、角膜和虹膜组织的形态学进行了观察,并通过 Draize 评分系统评估鱼腥草滴眼液的局部刺激性。结果发现鱼腥草滴眼液组和生理盐水组的差异不具有统计学意义,即鱼腥草滴眼液局部应用无明显刺激性。

大鼠在接受鱼腥草滴眼液点眼后,结膜、角膜和眼内组织形态学上都未观察到异常变化,病理切片组织结构正常,结膜上皮完整,角膜上皮完整,基质胶原排列整齐,未见炎性细胞浸润。鱼腥草滴眼液给药后,角膜荧光素钠染色结果阴性,角膜上皮完整。综上所述鱼腥草滴眼液局部应用比较安全。

本研究初步分析了鱼腥草滴眼液的眼部用药安全性,后继需要进行一系列的研究,系统探讨鱼腥草滴眼液安全性,如检测不同浓度鱼腥草滴眼液对结膜上皮细胞和角膜上皮细胞的毒性作用,确定安全用药浓度区间;对鱼腥草滴眼液结膜下注射后的大鼠进行电生理检查,了解鱼腥草滴眼液是否对视网膜视神经功能产生影响;对鱼腥草滴眼液结膜下注射后的眼内组织进行病理学检查,了解鱼腥草滴眼液是否引起眼底组织的形态变化等。

参 考 文 献

- [1] 孙思邈. 银海精微[M]. 北京:人民卫生出版社,1955:17-18.
- [2] 杨磊. 鱼腥草滴眼液的制备及临床应用[J]. 中国药业,2006,15(11):47.
- [3] 王本祥. 现代中药药理学[M]. 天津:科技技术出版社,1997:252-257.
- [4] 李翔,王明芳,肖放,等. 鱼腥草滴眼液治疗流行性角膜结膜炎[J]. 中国中医眼科杂志,2000,10(4):211-214.
- [5] 李翔,王明芳,谢学军,等. 鱼腥草滴眼液治疗急性卡他性结膜炎[J]. 眼科新进展,2001,21(6):417-419.
- [6] 赵海滨,彭清华,吴权龙,等. 鱼腥草滴眼液治疗单纯疱疹性角膜炎的实验研究[J]. 中国中医眼科杂志,2002,12(3):129-131.
- [7] NAS committee for the revision of NAS Publication. Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of House-hold Substances[M]. Washington. D. C., National Academy of sciences, 1977:41-54.
- [8] 石磊. 靶向 Bcl-2 小分子化合物纳米悬混液对碱烧伤诱导的大鼠角膜新生血管的抑制作用及其作用机制研究[D]. 北京:解放军医学院,2013:17-20.

(收稿日期:2014-06-08)

(本文编辑:蒲晓田)

· 临床报道 ·

金水宝胶囊预防经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的临床研究

张彤 陈松 宫照伟 闫述钧 王志远

【摘要】 目的 探讨金水宝胶囊预防经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的临床效果。**方法** 选择 60 例择期行经皮冠状动脉介入治疗患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 30 例。对照组采用水化预防,观察组在对照组基础上口服金水宝胶囊。观察两组患者在术前 2 小时、术后 24 小时及 48 小时的血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、血清丙二醛(methanedicarboxylic aldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),以及对对比剂肾病的发病率与不良反应。**结果** 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两组 BUN、Scr 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验 $F = 0.000$),重复测量方差分析无明显差异(BUN: $F = 1.986, P = 0.167$; Scr: $F = 1.959, P = 0.158$)。两组 Cys C、MDA 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验 $F = 0.000$),重复测量方差分析具有明显差异(Cys C: $F = 5.043, P = 0.019$; MDA: $F = 5.410, P = 0.017$),且以术后 24 小时浓度最高,术后 48 小时浓度回落。两组 SOD 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验 $F = 0.000$),重复测量方差分析具有明显差异($F = 5.039, P = 0.011$),术后 24 小时、48 小时浓度逐渐升高,至术后 48 小时浓度最高。**结论** 金水宝胶囊能减轻对比剂所致的急性肾损伤,其机制可能与抑制氧化应激反应有关。

【关键词】 金水宝胶囊; 经皮冠状动脉介入治疗; 对比剂肾病; 氧化应激反应

【中图分类号】 R277.5 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.011

基金项目:黑龙江省中医药管理局资助项目(ZHY12-Z148);黑龙江省卫生厅资助科技项目(2011-170)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院心内科

作者简介:张彤(1979-),硕士,主治医师。研究方向:冠心病的介入治疗。E-mail:zhangtongwt@126.com

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是心内科常用的治疗方法,对比剂广泛应用于 PCI 治疗的过程中。对比剂常用碘剂,药物最终从肾脏排出,因此具有一定的肾毒性,诱发急性肾损伤亦称对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN),发病率达 0.3% ~ 14.5%^[1]。因此,有必要对 CIN 实施有效的预防措施。目前