临床研究 文章编号：0253-3626（2011）07-0869-03

# 复方麝香滴眼液的抗炎与抗菌作用研究

曹喜红[1]，罗 军[1]，周远大[2]，秦 剑[3]

（1. 四川省科学城医院药剂科，绵阳 621900；2. 重庆医科大学附属第一医院临床药理研究室，重庆 400016；
3. 重庆中药研究院，重庆 400065）

【摘 要】目的：研究复方麝香滴眼液的抗炎与抗菌作用。方法：采用琼脂诱发小鼠足趾肿胀和大鼠棉球肉芽肿模型，观察复方麝香滴眼液对急慢性炎症的影响；采用试管倍比稀释法观察复方麝香滴眼液对眼科常见致病菌的抗菌活性。结果：复方麝香滴眼液大、中剂量能够明显减轻小鼠足肿胀，与空白对照组相比差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；复方麝香滴眼液大剂量对大鼠肉芽肿的增生有抑制作用，与空白对照组相比差异具有统计学意义（$P<0.05$）；复方麝香滴眼液对眼科常见大部分革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有一定的抗菌作用。结论：复方麝香滴眼液对急性炎症有明显抗炎作用和一定的抗菌作用。

【关键词】复方麝香滴眼液；抗炎作用；抗菌作用

【中国图书分类法分类号】R285.6 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-12-28

# Anti-inflammatory and antibacterial effects of compound Musk eye drops

*CAO Xi-hong[1], LUO Jun[1], ZHOU Yuan-da[2], QIN Jian[3]*

*(1. Department of Pharmacy, Science City Hospital of Sichuan Provinc; 2. Clinical Pharmacological Laboratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University; 3. Chongqing Institute of TCM)*

【Abstract】*Objective*: To study the anti-inflammatory and antibacterial effects of compound Musk eye drops. *Methods*: The models of swelling caused by agar in rat metatarsal and by cotton ball granulation in mouse were respectively adopted to observe the acute and chronic anti-inflammatory effects of compound Musk eye drops. Tube doubling dilution method was also adopted to investigate the vitro antibacterial activity of compound Musk eye drops on clinic ophthalmic inflammation induced by common pathogenic bacteria. *Results*: Both large and middle doses of compound Musk eye drops significantly mitigated rat metatarsal swelling caused by agar, with remarkable difference from the blank group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Only the large doses of compound Musk eye drops inhibited the swelling caused by cotton ball granulation, with statistical difference from the blank group ($P<0.05$, $P>0.01$). Compound Musk eye drops proved to have certain degree of antibacterial effect against both common gram positive and gram negative bacterium. *Conclusion*: Compound Musk eye drops has evident anti-inflammatory effects and some anti-bacterial effects.

【Key words】compound Musk eye drops; anti-inflammatory effect; antibacterial effect

麝香是我国传统的中药材，其芳香走窜的作用在眼科领域中已得到应用，如麝珠明目散，而有关其抗炎作用虽早在六、七十年代已有研究，但以麝香为主要成分、主要发挥其抗炎作用的滴眼液制剂在用于眼科炎症的治疗中国内外相关报道甚少，本实验旨在探讨以麝香为主要成分所配制的复方麝香滴眼液（Compound Musk eye drops，cMed）对急慢性炎症的影响和体外抗菌作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 药物 复方麝香滴眼液（天然麝香、黄连等组成，黄连含量 10%，外观透明、浅黄色，无菌包装，由重庆市中药研究院提供，批号 060311）；0.5%醋酸可的松滴眼剂（芜湖三益制药有限公司，批号 060601）。

1.1.2 动物 昆明小鼠，SPF 级，雌雄各半；Wistar 大鼠，SPF 级，雌雄各半，2 种动物均由重庆医科大学动物实验中心提供，合格证号均为 SK 渝 20020001。

1.1.3 试剂 琼脂（北京化学试剂公司，批号：080216）。

1.1.4 培养基 Mueller-Hinton（M-H）肉汤（杭州天和微生物试剂有限公司生产，批号 070117），用前按照要求配制并分装于试管中，每管 1 ml，121℃灭菌 15 min 备用。其中培养链球菌的 M-H 肉汤需加入 10%无菌自制兔血清。

1.1.5 仪器 千分尺（上海精密仪器仪表有限公司）；TOMY SD-320 高压蒸汽灭菌锅（北京吉诺思科贸有限公司）；SPX-150 生化培养箱（杭州蓝天化验仪器厂）。

1.1.6 菌株 表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、

作者介绍：曹喜红（1975-），女，硕士，
研究方向：新药的研究与开发。
通信作者：周远大，男，教授，Email:haiyingaini8848@sina.com。

大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、化脓性链球菌各 10 株，由重庆医科大学附属第一医院感染科、重庆市传染病寄生虫病学重点实验室细菌检验室提供，均采自近期临床眼科感染病灶培养所获得菌株。

1.2 方法

1.2.1 复方麝香滴眼液对琼脂诱发的小鼠足趾肿胀的影响 昆明小鼠 50 只，雌雄各半，体重 18~20 g，参照文献[1]建立琼脂诱发的小鼠足趾肿胀模型，随机分为 5 组：复方麝香滴眼液大、中、小剂量组（0.3%、0.15%、0.075%）、0.5%醋酸可的松滴眼液（Caed）组和空白对照组（0.9%N.S）。各实验组动物于给药前用千分尺测定右后足趾的厚度，然后分别涂相应药物 100 μl，共 3 次，每次间隔时间为 30 min。末次给药 10 min 后将 1%的琼脂溶液 0.05 ml 注射到右后足趾皮下致炎，致炎后 1、2、4 h 用千分尺分别测量右后足趾厚度，致炎前后右足趾厚度之差为右足趾肿胀度。

1.2.2 复方麝香滴眼液对大鼠棉球肉芽肿的影响 Wistar 大鼠 50 只，雌雄各半，参照文献[1]建立大鼠腹腔肉芽肿模型，腹腔注射戊巴比妥钠 35 mg/kg 麻醉，腹部消毒后切开 1 cm 左右长的切口，将已消毒的棉球（先称重再高压消毒，每个重约 20 mg）置入皮下，缝合皮肤，用青链霉素液 0.2 ml 局部消毒。然后将大鼠随机分为 5 组，每组 10 只：复方麝香滴眼液大、中、小剂量组（0.3%、0.15%、0.075%）、0.5%醋酸可的松滴眼液（Caed）组和空白对照组（0.9%N.S）。于手术当日开始给大鼠手术切口局部涂抹用药，4 次/d，每次 100 μl，连续给药 7 d，第 7 天给药 1 h 后，打开原切口，将棉球连同周围结缔组织一并取出，剔除脂肪组织，烘干称重，将所称重量减去原棉球重量即为肉芽肿重量。

1.2.3 复方麝香滴眼液的体外抗菌作用 将贮藏菌各取少许分别接种于琼脂平板上，35℃培养 24 h 使菌种复苏。将复苏的细菌用肉汤配制成 $1\times10^8$ CFU/ml 菌液，并作 1:10 稀释。采用试管二倍稀释法[2]。取已灭菌好的肉汤稀释药物，按照倍比稀释法，将复方麝香滴眼液按照 1:10、1:20、1:40、1:80、1:160、1:320、1:640、1:128 0、1:256 0 共 9 个浓度稀释。每支试管装 1 ml，并加入新鲜稀释菌液 0.05 ml，其终浓度为 $5\times10^5$ CFU/ml，同时作药物对照和细菌对照。置 35℃空气培养箱内培养 16~20 h，肺炎链球菌放置 5%$CO_2$ 孵箱培养 20~24 h。观察各管的变化。如试管出现浑浊，或者震荡后有肉眼可见的沉淀，或出现特殊颜色者为细菌生长（+），药液无抑菌作用；若试管液体澄明、无沉淀、浑浊、无特殊颜色者为细菌不生长（-），药液有抑菌作用。以细菌不生长的最低药物浓度为该药的最低抑菌浓度 MIC（抑制细菌生长的药液最大稀释倍数[3]）。

取 MIC 终点浓度以上未见细菌生长的各药液管内的培养物，分别定量接种于琼脂平板上，并同时菌株对照。置 35℃培养箱中培养 24 h，观察平板上有无细菌生长，以细菌生长的菌落数≤对照菌落数的 0.1%为该药的最低杀菌浓度 MBC（指药物杀灭 99.9%或以上受试菌所需要的药物浓度[3]）。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析，数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间的比较采用重复测量和单因素的方差分析进行检验，两两比较采用 $q$ 检验，$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 复方麝香滴眼液对琼脂诱发的足趾肿胀的影响

重复测量方差分析结果显示：重复测量时间和复方麝香滴眼液剂量组之间无交互作用（$F=1.442$，$P=0.190$）；重复测量时间和复方麝香滴眼液剂量组组间差异均具有统计学意义（$F$ 重复测量时间=88.96，$P$ 剂量组=0.000；$F$ 剂量组=7.93，$P$ 剂量组=0.000）。大、中剂量的复方麝香滴眼液组的小鼠足趾肿胀与空白对照组比较在 2、4 h 均明显减轻（$P<0.01$），见表 1。

2.2 复方麝香滴眼液对大鼠棉球肉芽肿的影响

复方麝香滴眼液大剂量组可以抑制大鼠棉球肉芽肿的增生，与空白对照组比较，具有统计学意义（$P<0.05$），中小剂量的复方麝香滴眼液对棉球肉芽组织增生无抑制作用，与空白对照组比较，无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

2.3 复方麝香滴眼液的体外抗菌作用

在革兰氏阳性球菌中，复方麝香滴眼液对表皮葡萄球菌的 $MIC_{50}$ 为 0.061 25%（MIC 最低抑菌浓度，MBC 最低杀菌浓度），对金黄色葡萄球菌的 $MIC_{50}$ 为 0.125%。在革兰氏阴性球菌中，复方麝香滴眼液对大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯菌的 $MIC_{50}$ 均为 0.062 5%。在所试验的临床常见 9 种细菌中，大部分 $MIC_{90}$ 与 $MIC_{50}$ 相等或者只高 1 倍的浓度，表明复方麝香滴

**表 1 复方麝香滴眼液对小鼠琼脂性足趾肿胀的影响**

| 组别 | 剂量（mg） | 致炎后不同时间（h）足趾肿胀度 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1 h | 2 h | 4 h |
| 空白对照组 | - | 0.128 ± 0.081 | 0.299 ± 0.071 | 0.323 ± 0.066 |
| 醋酸可的松滴眼液 | 0.5 | 0.110 ± 0.084 | 0.226 ± 0.085* | 0.235 ± 0.067* |
| 0.3%复方麝香滴眼液 | 0.3 | 0.079 ± 0.058 | 0.183 ± 0.048* | 0.196 ± 0.051* |
| 0.15%复方麝香滴眼液 | 0.15 | 0.098 ± 0.062 | 0.201 ± 0.041* | 0.215 ± 0.047* |
| 0.075 复方麝香滴眼液 | 0.075 | 0.116 ± 0.071 | 0.225 ± 0.051** | 0.292 ± 0.045** |
| $F$ | | 0.508 | 5.257 | 9.020 |
| $P$ | | 0.730 | 0.001 | 0.000 |

注：*，与空白对照组比较，$P<0.05$；**，与空白对照组比较，$P>0.05$

表 2 复方麝香滴眼液对大鼠棉球肉芽肿的影响

（mg，$\bar{x} \pm s$，$n = 10$）

| 组别 | 剂量（mg） | 肉芽肿干重（mg） |
|---|---|---|
| 空白对照组 | - | 45.08 ± 8.94 |
| 醋酸可的松滴眼液 | 0.500 | 35.96 ± 9.84** |
| 0.3%复方麝香滴眼液 | 0.300 | 33.41 ± 11.03* |
| 0.15%复方麝香滴眼液 | 0.150 | 40.43 ± 10.73** |
| 0.075 复方麝香滴眼液 | 0.075 | 45.60 ± 11.25** |
| $F$ | | 7.707 |
| $P$ | | 0.000 |

注：*，与空白对照组比较，$P<0.05$；**，与空白对照组比较，$P>0.05$

眼液对大部分有较强的抑制或者杀菌作用。其中实验结果发现复方麝香滴眼液对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌作用相对较差，其 MIC 均大于 1%，见表 3、4。

表 3 复方麝香滴眼液抗菌实验的 MIC 结果（百分浓度）

| 菌株 | MIC范围 | $MIC_{50}$ | $MIC_{90}$ |
|---|---|---|---|
| 表皮葡萄球菌 | 0.015 6~0.125 0 | 0.061 25 | 0.062 5 |
| 金黄色葡萄球菌 | 0.062 5~0.250 0 | 0.125 0 | 0.250 0 |
| 肺炎链球菌 | 0.062 5~0.250 0 | 0.125 0 | 0.250 0 |
| 大肠埃希氏菌 | 0.062 5~0.250 0 | 0.062 5 | 0.125 0 |
| 肺炎克雷伯菌 | 0.312 5~0.250 0 | 0.062 5 | 0.125 0 |
| 奇异变形杆菌 | 0.250 0~1.000 0 | 0.500 0 | 1 |
| 鲍曼不动杆菌 | >1 | >1 | >1 |
| 铜绿假单胞菌 | >1 | >1 | >1 |
| 化脓性链球菌 | 0.062 5~0.500 0 | 0.125 0 | 0.250 0 |

表 4 复方麝香滴眼液抗菌实验的 MBC 结果（百分浓度）

| 菌株 | MBC范围 | $MBC_{50}$ | $MBC_{90}$ |
|---|---|---|---|
| 表皮葡萄球菌 | 0.031 25~0.125 00 | 0. 062 5 | 0.125 0 |
| 金黄色葡萄球菌 | 0.125 00~0.500 00 | 0.250 0 | 0.500 0 |
| 肺炎链球菌 | 0.062 50~0.500 00 | 0.125 0 | 0.500 0 |
| 大肠埃希氏菌 | 0.125 00~0.500 00 | 0.250 0 | 0.500 0 |
| 肺炎克雷伯菌 | 0.031 25~0.500 00 | 0.062 5 | 0.500 0 |
| 奇异变形杆菌 | 0.500 00~1.000 00 | 0.500 0 | 1.000 0 |
| 鲍曼不动杆菌 | >1 | >1 | >1 |
| 铜绿假单胞菌 | >1 | >1 | >1 |
| 化脓性链球菌 | 0.125 0~0.500 0 | 0.250 0 | 0.500 0 |

## 3 结 论

本实验通过琼脂诱发的小鼠足趾肿胀模型和大鼠棉球肉芽肿模型，证实复方麝香滴眼液对急性炎症具有明显抗炎作用，对慢性肉芽肿组织的增生作用抑制不明显，此结果与我实验室曾经报道麝香滴眼液对急性结角膜炎具有抗炎作用[4]相符合。考虑到很多炎症在未得到及时控制时易继发细菌感染，导致炎症进一步加重，我实验室调整复方麝香滴眼液处方，在原先主要成分不变下加入了对革兰氏阳性菌、阴性菌均有抑制作用的黄连与麝香配伍，使本滴眼液在抗炎的同时能够预防细菌的感染。

试管二倍稀释法实验发现一定浓度的复方麝香滴眼液对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌等 7 种细菌有一定抗菌作用，但对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌没有明显的抗菌作用，考虑与临床菌株的耐药性有关。研究结果显示了一定浓度的复方麝香滴眼液的抗菌作用。在本实验中复方麝香滴眼液对 $G^+$菌起抑菌作用的 MIC 值最低值对金黄色葡萄球菌为 1:160，相当于稀释前原药（黄连）浓度为 0.062 5 g/ml，这较 2004 年刘如玉等报道[5]黄连对金黄色葡萄球菌起抑菌作用的 MIC 值高，对奇异变形杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、化脓性链球菌无明显作用。此实验结果考虑原因可能有 2 个：①目前细菌耐药性的进一步增加；②经过配伍后黄连的抗菌作用普遍减弱且不同配伍其减弱程度不一[6]。中药的抗菌活性与其浓度成正相关，药物的浓度越高，其抗菌能力越强，但由于为本实验所开发的滴眼液的主要作用是抗炎，而抑菌只是为了增加其临床应用，所以在配比上以发挥最强的抗炎作用为关键。从本实验结果可以看出，复方麝香滴眼液在具有强的抗炎作用前提下具有一定程度的抗菌作用，为眼科医生提供了很好的用药武器，在临床具有广阔的应用前途。

## 参 考 文 献

[1] 徐叔云，卞如濂，陈 修.药理实验方法学[M].北京：人民卫生出版社，2002.905-934.

[2] 李影林.临床微生物学及检验[M].北京：人民卫生出版社，1995.77-90.

[3] 陆永绥，张伟民.临床检验管理与技术规程[M].浙江：浙江大学出版社，2004.924.

[4] 曹喜红，秦 剑，周远大.麝香滴眼液的抗炎作用[J].中成药，2008，30(4)：494-497.

[5] 刘如玉，陈守涛.黄连等 8 种中药对常引起医院内感染的条件致病菌体外抗菌活性检测[J].福建中医学院学报，2004，14(2)：26-27.

[6] 王桂红.黄连与药物配伍对抑菌作用影响的研究[J].中医药学刊，2001，19(4)：400-401.

（责任编辑：冉明会）