中山大學 中山眼科中心 ZHONGSHAN OPHTHALMIC CENTER, SUN YAT-SEN UNIVERSITY

全文收录于 Lighthouse Scholar

眼科学报

官网： journal.gzzoc. com



doi: 10.12419/24102501
View this article at: https://dx.doi.org/10.12419/24102501

·综述·

小牛血去蛋白提取物眼用制剂在眼表疾病应用中的回顾与展望

叶海琪 综述，应沛汐，袁煜晨，樊昕怡，黎颖莉 审校

(南方医科大学珠江医院(第二临床医学院)眼科，广州510280)

文章亮点

1. 关键发现

- 小牛血去蛋白提取物眼用制剂具有多重作用机制，包括改善细胞代谢、促进细胞增殖与迁移、改善神经元与神经纤维的结构与功能，增加眼表润滑度以及稳定泪膜等。这些机制使得该眼用制剂在不同严重程度的角膜损伤、干眼症、眼烧伤等眼表疾病方面展现出良好的治疗效果。

2. 已知与发现

- 眼表是统一整体，依靠泪液、细胞、神经及免疫等综合因素维持平衡，某个或多个因素的失衡会造成眼表出现一系列连锁反应，导致眼表疾病，影响个体生活质量。
- 眼表疾病 (ocular surface disease, OSD) 是一个涵盖干眼症、角膜损伤为代表的一系列角膜疾病、结膜病、眼睑疾病等的总称，通常是指以角膜和结膜上皮细胞为主的眼表上皮细胞在结构和功能上的损伤，以及泪膜稳定性的下降，引起了眼部的病变及不适症状。
- 近年来越来越多研究围绕细胞能量代谢与多种疾病的发生发展和治疗进行，纠正细胞能量代谢的异常是治疗此类疾病的重要思路。
- 在眼科领域，泪液中的氨基酸等营养物质对眼表健康具有重要作用，并且是眼表结构的营养供应和能量代谢的主要来源，有临床研究表明氨基酸参与眼表应激状态下的病理生理过程，且补充氨基酸对眼表损伤的修复有益，而小牛血去蛋白提取物作为一种生物活性成分丰富的药物在这一领域具有良好的应用前景。

3. 意义与改变

- 系统梳理小牛血去蛋白提取物眼用制剂的临床应用价值，并为其在眼表疾病的进一步应用和深入研究提供依据和参考。
- 首次详细梳理小牛血去蛋白提取物眼用制剂的成分，归纳总结小牛血去蛋白提取物眼用制剂的作用机制，全面回顾小牛血去蛋白提取物眼用制剂在眼表疾病治疗的临床应用现况，为以小牛血去蛋白提取物为经典代表的细胞能量代谢改善药物的应用提供参考。

收稿日期(Received): 2024-10-25; **修订日期(Revised)**: 2024-12-30; **接收日期(Accepted)**: 2025-01-15

通信作者(Corresponding author): 黎颖莉， Email: liyingli333@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金(81800804)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(81800804).

作者贡献声明: 构思设计: 叶海琪, 黎颖莉; 行政支持: 黎颖莉; 提供研究材料: 叶海琪; 数据收集与汇总: 叶海琪, 应沛汐, 袁煜晨, 樊昕怡; 数据分析与解读: 叶海琪; 稿件撰写: 叶海琪; 稿件最终修订与同意: 所有作者

Contributions: Conception and design: YE Haiqi, LI Yingli; Administrative support: LI Yingli; Provision of study materials: YE Haiqi; Collection and assembly of data: YE Haiqi, YING Peixi, YUAN Yuchen, FAN Xinyi; Data analysis and interpretation: YE Haiqi; Manuscript writing: YE Haiqi; Final approval of manuscript: All authors

电子全文

[摘　要] 眼表是统一整体，依靠泪液、细胞、神经及免疫等综合因素维持平衡，某个或多个因素的失衡会造成眼表出现一系列连锁反应，导致眼表疾病，影响个体生活质量。近年来，越来越多研究围绕细胞能量代谢与多种疾病的发生、发展和治疗进行，纠正细胞能量代谢的异常是治疗此类疾病的重要思路。小牛血去蛋白提取物从发现并应用至今已有60多年历史，具有良好的组织修复作用和安全性。作为经典的能量补充修复剂，小牛血去蛋白提取物眼用制剂以特定工艺去蛋白处理的小牛血液提取物作为其主要有效成分，具有多重作用机制，在不同严重程度的角膜损伤、干眼症、眼烧伤等多种眼表疾病的治疗方面展现出良好的效果。文章就小牛血去蛋白提取物眼用制剂的制备工艺、作用机制、安全性以及临床应用等进行综述，旨在系统梳理小牛血去蛋白提取物眼用制剂的临床应用价值，并为其在未来的实验研究以及在眼表疾病的进一步实践应用提供科学依据和参考价值。

[关键词] 小牛血去蛋白提取物眼用制剂；细胞能量代谢；制备工艺；作用机制；眼表疾病；临床应用

[中图分类号] R77，TQ464　[文献标志码] A

引用本文：叶海琪, 应沛汐, 袁煜晨, 樊昕怡, 黎颖莉. 小牛血去蛋白提取物眼用制剂在眼表疾病应用中的回顾与展望[J]. 眼科学报, 2025, 40(7): 574-584. DOI: 10.12419/24102501.

The review and prospect of the applications of deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation in ocular surface disease

YE Haiqi, YING Peixi, YUAN Yuchen, FAN Xinyi, LI Yingli

(Department of Ophthalmology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University (The Second Clinical Medical College), Guangzhou 510280, China)

Abstract The ocular surface is an integrated entity maintained in equilibrium by a complex interplay of factors, including tears, cellular components, neural mechanisms, and immunological processes. Disruption of one or multiple factors can precipitate a cascade of reactions on the ocular surface, leading to ocular surface diseases and consequently affecting an individual's quality of life. In recent years, more researches have focused on the relationship between cellular energy metabolism and the occurrence, development, as well as treatment of a wide range of diseases. To treat such diseases, correcting the abnormality of cellular energy metabolism is an important idea. Deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation has been discovered and applied over sixty years, demonstrating excellent tissue repairment and safety. As a classic energy supplement, deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation process with specific technique involving deproteinized calf blood extract as its main active ingredient and showing significant effects in the treatment of various ocular surface diseases such as corneal injuries, dry eye syndrome, and ocular burns. This article summarized the preparation process, mechanism of action, safety, and clinical applications of deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation. It aims to systematically organize the clinical utility of deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation and provide scientific evidence and reference value for future research and practical applications in the treatment of ocular surface diseases.

Keywords deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation; cellular energy metabolism;preparation process; mechanism of action; ocular surface diseases; clinical applications

Cite this article as: YE Haiqi, YING Peixi, YUAN Yuchen, FAN Xinyi, LI Yingli. The review and prospect of the applications of deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation in ocular surface disease[J]. Yan Ke Xue Bao, 2025, 40(7): 574-584. DOI: 10.12419/24102501.

OSD是一个涵盖干眼症、角膜损伤为代表的一系列角膜疾病、结膜病、眼睑疾病等的总称[1]，通常是指以角膜和结膜上皮细胞为主的眼表上皮细胞在结构和功能上的损伤，以及泪膜稳定性的下降，引起了眼部的病变及不适症状[2]。OSD在普通人群十分常见，整体发病率为5%～30%，并随着年龄的增长而上升[3]，如果伴有长期使用药物的病史如青光眼患者，OSD的发病率可高达78%[4]，严重影响患者的生活质量。OSD的主要病因包括眼表结构的损伤，泪膜不稳定和泪液高渗，眼表固有免疫反应，可能会引起眼表的慢性炎症，并导致角膜神经的结构和功能异常[5]。OSD病因多元化，“眼表微环境”强调眼表为统一整体，需要依靠泪液、细胞、神经及免疫等综合因素维持平衡[6]。目前已有的药品通常为单一靶点，往往需要联合用药。临床上需有效、安全、具有多作用靶点、新作用机制同时性质稳定的药物，打破传统用药局限[7]。

泪液中含有多种蛋白质、细胞因子、氨基酸、电解质等营养物质，相对比例可能随着眼表不同生理状态而变化，以泪液中不同成分相关的生物制品为代表的药物已成为临床上重要的治疗手段之一，小牛血去蛋白提取物眼用制剂为最经典的药物之一。小牛血去蛋白提取物从发现并应用至今已有60多年历史[8-9]，由德国学者Jaeger等[10]首次于1958年从小牛血液透析液中提取的低分子活性物质。由于小牛血去蛋白提取物具有良好的组织修复作用[11-12]和安全性[13]，临床应用场景广，主要用于治疗包括眼表疾病、糖尿病相关并发症、放射损伤性疾病、中枢神经系统疾病、皮肤修复和口腔黏膜修复等领域。本文对小牛血去蛋白提取物眼用制剂的制备工艺、作用机制、安全性及临床应用现状做一综述，旨在系统梳理该眼用制剂制备与工艺、作用机制及其在眼表疾病已有的证据，并为未来的应用和深入研究提供参考。

1 小牛血去蛋白提取物眼用制剂的制备工艺

小牛血去蛋白提取物是从1～6个月检疫合格的小牛血液中经过灭活、超滤、浓缩等工艺纯化得到的去蛋白生物活性物质，小牛血去蛋白提取物眼用制剂的制备过程严格遵循《药品生产质量管理规范》[14]，包括原料制备、配方设计、参数调控、均质处理、灭菌处理[15-17]。国内制备小牛血去蛋白提取物眼用制剂的常见方法主要有两种，分别是有机溶剂萃取法(血清提取法)和物理提取法(红细胞提取法)[18]。有机溶剂萃取法和物理提取法在生产操作、生产效率以及活性成分的保存方面各有优劣势[15-18]见表1。

2 小牛血去蛋白提取物眼用制剂的主要成分及作用机制

小牛血去蛋白提取物主要成分包括18种游离氨基酸、小于2 000 Da的小分子肽、多种无机离子、磷酸肌醇寡糖(inositol phosphate oligosaccharides, IPOs)[19-25]。眼用制剂剂型包括眼用凝胶和滴眼液。眼用凝胶制剂常为以羧甲基纤维素钠为基质的水凝胶。物理提取方法还含有低浓度甘油[15]。小牛血去蛋白提取物眼用制剂的主要成分及其功能详见表2。

2.1 小牛血去蛋白提取物核心作用机制：提供能量底物，促进细胞生长、神经与组织修复

小牛血去蛋白提取物对眼表结构的修复主要体现在两大方面：其一，对眼表上皮细胞的直接修复：各种营养物质如氨基酸、蛋白质等是参与细胞能量代谢过程的主要原料。眼表疾病的治疗涉及不同类型细胞的激活，局部营养物质的供应十分重要，以确保细胞增殖、分化、分泌、迁移等细胞活动的进行，从而促

表 1 有机溶剂萃取法和物理提取法的优劣势

Table 1 Advantages and disadvantages of organic solvent extraction and physical extraction

分类	有机溶剂萃取法	物理提取法
优势	操作步骤相对简便易操作	避免使用有机溶剂提取导致的红细胞内成分失活，保证了成品的生物活性
	工艺技术成熟	提取的红细胞成分明确，不含血液中的代谢废物
	有效提高生产的效率	生产过程相对环保
劣势	有机溶剂的使用可能会导致样品中的有效生物活性分子部分变性失活	操作工序相对繁琐
		效率低

表 2 小牛血去蛋白提取物眼用制剂成分及功能

Table 2 Components and functions of deproteinized calf blood extract ophthalmic preparation

成分	功能
18 种游离氨基酸类 [26]	参与构成蛋白质
	维持内环境稳定
	参与代谢及免疫功能调控
小分子肽类 (< 2 000 kDa)[24]	促进氨基酸吸收，促进蛋白质合成
	促进矿物元素的吸收
无机盐类 [27]	维持酸碱平衡、酶的活性
	平衡渗透压，维持细胞形态和机能
磷酸肌醇寡糖 [28-29]	促进三羧酸循环，提高葡萄糖利用率
	激活葡萄糖载体，纠正细胞的能量代谢障碍
羧甲基纤维素钠水凝胶 [30-31]	高稳定性
	良好的生物相容性
	补充泪膜水液层
低浓度甘油 [15]	提高药物的稳定性
	补充泪膜脂质层

进眼表组织完整性的修复[11]。小牛血去蛋白提取物的作用机制涉及多重生化途径，目前已被证实在促进细胞代谢和组织修复机制中能够起到关键作用的成分有IPOs、氨基酸和小分子肽等。IPOs能够降低自由基和过氧化物的产生，增强细胞抗氧化能力、保护细胞免受氧化应激导致的损伤。IPOs还能促进三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成而为细胞活动提供能量[28-29]。此外，该制剂所含的氨基酸和小分子肽等成分为ATP的合成提供了重要的外源性前体物质[25, 27]，并通过激活ZR-75细胞的S6激酶而表现出与生长因子类似物的活性，从而进一步促进损伤修复[12]。

其二，改善神经元与神经纤维的结构与功能，促进眼表微环境的进一步稳定: 角膜神经调节能够调控泪液分泌量和维持泪液成分分泌，常态下能够促使泪腺分泌足够的泪液并形成泪膜以保护眼表[32]。角膜神经受到异物刺激时可调节分泌大量泪液以清除有害物质。角膜神经还能促进上皮生长和局部免疫调节[33]。角膜神经作为眼表的重要组成成分，其损伤可能会导致干眼症等眼表疾病。因此，修复及改善神经细胞结构功能有助于改善眼表微环境。研究提示，小牛血去蛋白提取物可以在缺氧环境下激活细胞呼吸活性，提高缺氧状态下的能量代谢效率，通过发挥维持细胞膜完整性、减少自由基损伤，以及抑制细胞凋亡途径的激活等生理活动的作用，最终实现对神经细胞的保护[19, 34]。此外，有研究表明IPOs能够改善神经髓鞘细胞的代谢功能[35]。

2.2 眼用制剂的基质(辅料成分)可以协同润滑眼表和稳定泪膜，进而改善眼表

小牛血去蛋白提取物眼用制剂中的增稠剂羧甲基纤维素钠具有润滑特性[36]。小牛血去蛋白提取物能在眼睑与角膜上皮之间形成一层保护膜[37]，眼用凝胶使得小牛血去蛋白提取物在眼表具有较长的滞留时间，有助于保护膜在眼表成形，该保护膜具有缓冲作用，能够减少因眼睑运动时与角膜上皮之间机械摩擦导致角膜损伤的风险。这种物理屏障提供相对稳定的微环境，有利于细胞迁移和连接，促进角膜上皮细胞的修复[38]。部分采用物理提取制备工艺的小牛血去蛋白提

取物眼用制剂，在制剂中添加了低浓度甘油，在进一步稳定药物的同时，补充了泪膜的脂质层，减少蒸发，协同维持正常渗透压平衡，可能有利于眼表微环境的进一步改善[15,39]。

总的来说，小牛血去蛋白提取物眼用制剂不仅能够减轻组织细胞(上皮细胞、神经元等)所受的氧化应激损伤，并且通过增强细胞对氧和葡萄糖的摄取和利用以及提供ATP合成所需的氨基酸等原料等方式，提高ATP的合成效率。这些综合作用最终实现了其对细胞代谢水平的提升和对组织修复能力的增强；眼用制剂的基质成分进一步协同稳定泪膜、润滑眼表，从而稳定眼表微环境。

3 小牛血去蛋白提取物眼用制剂治疗眼表疾病临床应用研究

小牛血去蛋白提取物眼用制剂的安全性评价基于多项实验室及临床研究的数据。动物研究提示，与重组牛碱性生长因子相比，小牛血去蛋白提取物可以减少新西兰大白兔模型的角膜新生血管的形成，这可能与该制剂不含过量生长因子，并在角膜愈合过程中通过抑制成纤维细胞生长因子的作用而使得新生血管生成减少有关[40]。小牛血去蛋白提取物眼用制剂的两个Ⅲ期临床研究均提示其安全性良好: 周世有等[41]临床研究安全性分析提示，小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组只有3.3%发生不良反应，较对照组(重组牛碱性生长因子)发生率低(对照组不良反应发生率为5%)且均为一过性眼局部轻微不适症状。龚岚等[12]临床研究的安全性分析提示，与对照组重组人表皮生长因子衍生物滴眼液相比，小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组在眼部刺激、瘙痒、烧灼感、疼痛、结膜充血等症状差异无统计学意义且在用药后舒适性方面优于对照组，试验组所引起的药物不良事件大多数是轻微的，停药后可自行缓解而不需要特别干预。有研究对多项小牛血去蛋白提取物眼用制剂治疗干眼疾病的安全性进行系统评价和meta分析，发现该眼用制剂的药物不良事件发生率与空白对照组及玻璃酸钠滴眼液等其他眼用制剂相比，差异均无统计学意义；且在使用过程中并未观察到严重的不良事件[13]。总的来看，小牛血去蛋白提取物眼用制剂在临床应用中不良事件发生率低，且大多数不良反应较为轻微，并具有自限性。

3.1 角膜损伤

3.1.1 机械性角膜上皮损伤

孙兴怀等[12]研究提示，小牛血去蛋白提取物可有效治疗不同的机械性角膜上皮损伤，起效时间短且舒适性、安全性良好。与表皮生长因子相比，小牛血去蛋白提取物治疗3 d后的疗效评分更高。角膜上皮损伤是一种常见的眼表疾病，可能是外伤、手术等导致，角膜上皮缺损修复的愈合需要通过基底细胞移行和增殖来完成，这是一个细胞活动十分活跃的过程，需要大量葡萄糖代谢产生能量。故而小牛血去蛋白提取物的应用可能有一定的优势。

3.1.2 角膜内皮损伤

张翠英等[42]在白内障超声乳化术后的角膜内皮损伤的大白兔模型中使用小牛血去蛋白提取物进行术中灌洗，发现术后试验组的角膜内皮平均面积、变异系数更大，内皮数量更多。研究提示，小牛血去蛋白提取物可能通过促进线粒体对氧的吸收利用，减轻细胞器结构损伤，使内皮细胞形态恢复和密度增加，从而达到促进角膜内皮细胞损伤修复的效果。

3.1.3 角膜水肿

张华宇等[43]在治疗白内障超声乳化联合人工晶体植入术后出现角膜水肿的患者中，加用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗1个月观察，角膜水肿的消退时间为(6.56 ± 2.74) d，优于对照组(8.22 ± 2.84) d，且视力恢复更快。白内障手术相关的角膜水肿主要是术中角膜内皮细胞损伤所致，在细胞受损缺血缺氧时，小牛血去蛋白提取物能促进细胞的葡萄糖转运，提高对氧和葡萄糖应用，拮抗细胞低氧缺血状态下的低代谢状态，对术后早期角膜水肿的消退有一定的优势。

3.1.4 角膜神经损伤和知觉减退

Deng等[44]对准分子激光原位角膜磨镶术(laser-assisted in situ keratomileusis, LASIK)术后患者应用小牛血去蛋白提取物眼用制剂治疗2个月时发现，试验组有16.7%的眼睛角膜中央3 mm区域出现再生的角膜基底下神经纤维，而对照组所有眼睛在同一区域并未检测到再生神经纤维；在治疗3个月时试验组角膜中央3 mm区域再生角膜基底下神经纤维的平均百分比高于对照组，提示小牛血去蛋白提取物对促进角膜基底下神经纤维再生有一定的作用。卓娅等[45]观察小牛血去蛋白提取物眼凝胶对准分子激光角膜前弹力层下磨镶术后角膜知觉恢复的影响，试验组的角膜知觉恢复时间缩短，提示小牛血去蛋白提取物可促进角膜神经修复和术后角膜知觉的修复。

3.1.5 丝状角膜炎所致角膜损伤

沈志斌等[46]对小牛血去蛋白提取物眼用凝胶联合绷带镜治疗丝状角膜炎进行研究，治疗1周后在裂隙灯下观察所有患者的角膜丝状物均消失；治疗1个月后所有患者角膜上皮完全修复，眼部症状明显减轻，泪膜破裂时间(tear film break-up time, BUT)和泪液分泌试验(Schirmer I test, SIT)显著延长。提示小牛血去蛋白提取物眼用凝胶不仅能够保护角膜上皮、减少眼睑的机械摩擦，还能减少丝状异物的产生。

3.2 干眼症

干眼症是一种常见的多因素引起的慢性眼表疾病，致病因素包括睑板腺功能障碍、泪腺疾病、眼外科手术等[6]。小牛血去蛋白提取物眼用制剂对不同原因导致干眼症的临床应用广泛。

3.2.1 非原发性干燥综合征所致干眼症(非Sjögren's综合征所致干眼)

吴雅英等[47]研究表明，小牛血去蛋白提取物滴眼液可以改善干眼症患者的眼痛症状和眼表疾病指数问卷(Ocular Surface Disease Index, OSDI)光敏感度评分，并且优于人工泪液。研究提示,与玻璃酸钠相比，轻中度干眼患者在使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶30 d后整体治疗有效率更高(97%)，而玻璃酸钠组为81%[48]。高路等[49]观察干眼症患者治疗后的泪膜稳定性指标和白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)等炎症因子水平，结果提示，加用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组的总有效率为95.56%，高于对照组的82.22%，试验组的泪膜稳定指标改善程度更优且IL-1 β 、TNF- α 水平更低。表明小牛血去蛋白提取物眼用凝胶不仅可以提高泪膜稳定性，改善干眼的临床症状，同时还可以通过稳定眼表微环境，对炎症水平有一定抑制作用。

3.2.2 原发性干燥综合征所致干眼症(Sjögren's综合征所致干眼)

原发性干燥综合征相关的干眼是一种特发性自身免疫性疾病引起的难治性干眼。岳建中等[50]对原发性干燥综合征患者加用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶进行治疗2个月后，试验组角膜荧光素染色评分下降，泪膜破裂时间变长，泪液分泌增加，整体治疗效果均优于对照组。提示小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对难治性原发性干燥综合征所致干眼症有良好的临床应用价值。

3.2.3 眼手术相关性干眼症

眼手术由于直接破坏泪膜、眼表上皮、角膜神经等结构和功能，且对泪液动力学产生影响，会导致患者术后出现不同程度的干眼或使得原有的干眼程度加重[51]，围术期的干眼治疗已经成为提高手术质量的重要手段[52]。小牛血去蛋白提取物眼用制剂在不同类型的眼外科手术后干眼均得到了良好的临床应用，专家共识[53]指出激光角膜屈光手术前及术后使用小牛血去蛋白提取物等促损伤修复及神经生长药物，不仅能加速角膜创伤愈合，还能促进角膜神经修复。对LASIK、白内障超声乳化手术、翼状胬肉术、斜视矫正术及开角型青光眼手术术后干眼等应用小牛血去蛋白提取物眼用制剂，发现均能够增加术眼基础泪液分泌，改善泪膜破裂时间及角膜荧光素染色等指标，促进结膜杯状细胞分泌黏蛋白，降低泪液蒸发，显著提高泪膜稳定性，改善泪膜功能；此外，能够促进眼表细胞损害后的功能恢复，促进角膜组织修复，显著改善干眼症状，有利于提高患者术后视觉质量[54-60]。

3.3 眼烧伤

眼烧伤作为常见眼科急症，主要包括由酸性、碱性等化学物质的化学烧伤和热源物质导致的热烧伤，可致眼表甚至眼内组织严重损伤甚至失明，其治疗原则是抗炎抗感染、尽快修复创面、减少并发症、保护视力[61]。临床研究表明，在眼部碱烧伤患者的治疗中联合小牛血去蛋白注射剂静滴及小牛血去蛋白提取物眼用凝胶点眼，能有效改善眼部碱烧伤后局部缺血缺氧状态，促进神经组织细胞的修复，不同程度地抑制成纤维细胞增殖，有助于降低结膜囊浅窄及睑球粘连等并发症的发生[62]。朱海涛等[63]在大面积烧伤伴睑裂闭合不全致角膜溃疡患者的治疗中，予生物羊膜移植术并辅以小牛血去蛋白提取物眼用凝胶涂眼改善角膜损伤取得一定疗效。刘慧杰等[64]予3例氯乙烯爆燃烧伤致角膜烧伤的患者小牛血去蛋白提取物眼用凝胶以促进角膜修复，治疗8个月后随访，所有眼烧伤患者虽遗留不同程度角膜薄翳，但角膜损伤均较前改善。

4 改善细胞能量代谢的治疗理念与小牛血去蛋白提取物新应用的可能

近年来，越来越多研究围绕细胞能量代谢与多种疾病的发生发展和治疗进行，包括糖尿病、肿瘤、神经退行性疾病等[65]，纠正细胞能量代谢的异常是治疗此类疾病的重要思路。其中，氨基酸补充疗法作为一种改善细胞能量代谢治疗的方法，已被证实可以改善糖尿病等高分解代谢综合征的能量代谢异常[66]。

细胞能量代谢在眼科疾病中同样扮演着重要的角色。研究表明，细胞能量代谢异常和多种眼科疾病的发生发展有关，如青光眼、年龄相关性黄斑病变等，这些疾病的病理机制往往涉及线粒体功能障碍和氧化应激，导致细胞能量供应的不足，从而引发细胞死亡和组织损伤[67]，纠正细胞能量代谢异常可能是这一类疾病治疗的新方向。对于眼表疾病而言，泪液中含有丰富的营养物质，包括蛋白质、氨基酸、脂质、电解质等，且是眼表结构的营养供应和能量代谢的主要来源。不同类型的眼表疾病导致泪液成分的改变，还体现在泪液成分中营养物质减少和代谢产物增加。有研究发现，刺激性分泌的泪液中各种氨基酸的比例会出

现变化，这提示泪液中的氨基酸参与眼表应激状态下的病理生理过程[68]。临床研究提示，无论是作为食品补充剂补充氨基酸，还是使用富含氨基酸的滴眼液进行局部治疗，对眼表均有益且可以改善因不同原因导致眼表损伤的愈合[69-72]。但目前，国内还没有针对氨基酸相关眼用制剂的更多研究与临床应用。小牛血去蛋白提取物眼用制剂是一种已上市多年并已在临床上获得不错的临床应用，作为一种生物活性成分丰富的药物，值得我们深入研究。而近年来，国内外学者对小牛血去蛋白提取物已有一定的新应用，如将小牛血去蛋白提取物用于药物载体中，增强了抗炎药物在角膜损伤中的治疗效果[73]。

5 总结与展望

眼表疾病的治疗中强调眼表微环境的整体调节，要依靠泪液、细胞、神经及免疫等综合因素维持平衡。除了本身活性成分的核心治疗作用以外，制备方式的应用与改良对活性成分的影响、辅料的选择对药物稳定性和对泪膜结构的影响均需要考虑。目前已有的药品通常为单一靶点，往往需要联合用药。有效、安全、具有多作用靶点、新作用机制同时性质稳定的药物是眼表疾病治疗中未被满足的需求；而由于泪液中含有丰富的营养物质是眼表结构的营养供应和能量代谢的主要来源，不同类型的眼表疾病导致泪液成分的改变，也体现在泪液成分中营养物质减少和代谢产物增加。纠正眼表的细胞能量代谢可能是未来药物研发的方向之一。而小牛血去蛋白提取物眼用制剂是一种已上市多年并获得不错临床应用的眼科常用眼表修复剂，作为一种生物活性成分丰富的药物，在现有的工艺制备与临床应用基础上，如何能更好地进行成分研究与提取、剂型改良、剂型创新等，更好地发挥“老药新用”，值得我们进一步深入探讨。

本综述通过系统归纳和概述小牛血去蛋白提取物眼用制剂的工艺、作用机制以及目前的临床应用研究，但需要注意的是，本文所引用的工艺描述与分析均来自目前已上市产品的专利对制备的描述与分析，旨在为该药物在未来的实验研究以及临床的实践应用提供科学依据和参考价值。然而，目前国内外对小牛血去蛋白提取物中含有的多种活性成分的作用机制及相关基础实验研究尚显不足。这一现状虽然凸显了当前研究的局限性，但同时也为未来的科学探索开辟了新的方向。深入研究各个细化成分的生物学效应及其在眼部疾病治疗中的潜在应用价值，不仅能为眼科用药的基础研究和临床应用开辟新的视野，也能为眼表疾病的临床治疗方案的优化提供科学依据。

声明

在论文撰写中无使用生成式人工智能。论文撰写中的所有内容均由作者独立完成，并对出版物的真实性和准确性承担全部责任。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons)，允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享，即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播，但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。

参考文献

1. Kahook MY, Rapuano CJ, Messmer EM, et al. Preservatives and ocular surface disease: a review[J]. Ocul Surf, 2024, 34: 213-224. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.08.001.
2. 葛坚, 王宁利. 眼科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
Ge J, Wang NL. Ophthalmology[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 334-365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
4. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications[J]. Cornea, 2010, 29(6): 618-621. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c325b2.
5. Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease[J]. Ophthalmology, 2017, 124(11S): S20-S26. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.05.031.
6. 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200316-00190.
Chinese Branch of the Asian Dry Eye Society, Ocular Surface and Tear Film Diseases Group of Ophthalmology Committee of Cross-Straits Medicine Exchange Association,Ocular Surface and Dry Eye Group of Chinese Ophthalmologist Association. The expert consensus on dry eye in China: definition and classification (2020)[J].Chin J Ophthalmol, 2020, 56(6): 418-422. DOI:10.3760/ cma.j.cn112142-

20200316-00190.

7. 吴钰清, 洪佳旭. 重视干眼药物的研发与研究[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2023, 23(6): 423-427. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2023.06.001.
Wu YQ, Hong JX. Attach great importance to the drug research and development in dry eye[J]. Chin J Ophthalmol Otorhinolaryngol, 2023, 23(6): 423-427. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2023.06.001.
8. 罗武强, 罗妍, 刘伟民. 小牛血去蛋白提取物的临床研究进展[J]. 内科, 2015, 10(2): 267-268+194. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2015.02.51.
Luo WQ, Luo Y, Liu WM. Clinical research progress of deproteinized extract from calf blood[J]. Intern Med China, 2015, 10(2): 267-268+194. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2015.02.51.
9. 蔡雪峰, 谈弋, 赵瑛, 等. 小牛血去蛋白提取物的临床应用进展[J]. 中国药师, 2016, 19(2): 338-341. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2016.02.043.
Cai XF, Tan Y, Zhao Y, et al. Research progress in clinical application of deproteinized calf blood[J]. China Pharm, 2016, 19(2): 338-341. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2016.02.043.
10. Jaeger KH, Leybold K, Mittenzwei H, et al. Promotion of cell respiration by a blood extract[J]. Arzneimittelforschung, 1965, 15(7): 750-754.
11. Eming SA, Murray PJ, Pearce EJ. Metabolic orchestration of the wound healing response[J]. Cell Metab, 2021, 33(9): 1726-1743. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.07.017.
12. 邱晓嵘, 龚岚, 孙兴怀, 等. 小牛血去蛋白提取物治疗机械性角膜上皮损伤的临床疗效分析[J]. 中华眼科杂志, 2008, 44(8): 720-725. DOI: 10.3321/j.issn: 0412-4081.2008.08.011.
Qiu XD, Gong L, Sun XH, et al. Efficacy of protein-free calf blood extract for mechanical corneal epithelial defects in human eyes[J]. Chin J Ophthalmol, 2008, 44(8): 720-725. DOI: 10.3321/j.issn: 0412-4081.2008.08.011.
13. 倪晓凤,杨春松,李思雨,等.小牛血清去蛋白提取物治疗干眼有效性和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2022,22(01): 51-59.
Ni XF, Yang CS, Li SY, et al. Efficacy and safety of deproteinized calf blood extractives for dry eye syndrome: a systematic review[J]. Chin J Evid Based Med, 2022, 22(1): 51-59.
14. 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范[S]. 中华人民共和国国家食品药品监督管理局令第79号, 2010-02-12.
China Food and Drug Administration.Good Manufacturing Practice of Medical Products[S].Decree No. 79 of the State Food and Drug Administration of the People's Republic of China,2010-02-12.
15. 杨中强, 张国辉, 李小羿. 小牛血去蛋白提取物、其制备方法及其眼膏制剂[P]. 安徽省: CN200410062657.7, 2006-11-29.
Yang ZQ, Zhang GH, Li XY. Deproteinized calf blood extract, its preparation method, and its ophthalmic ointment preparation[P]. Anhui: CN200410062657.7, 2006-11-29.
16. 李小羿, 张国辉, 戴向荣, 等. 一种含小牛血去蛋白提取物的玻璃酸钠滴眼液及其制备方法[P]. 广东: CN201210054827.1, 2012-07-18.
Li XY, Zhang GH, Dai XR, et al. A glass sodium hyaluronate eye drops containing deproteinized calf blood extract and its preparation method[P]. Guangdong; CN201210054827.1, 2012-07-18.
17. 刘继东, 艾立诚, 杨宇春. 小牛血去蛋白提取物的滴眼液[P]. 辽宁省: CN200910000893.9, 2011-09-28.
Liu JD, Ai LC, Yang YC. Deproteinized calf blood extract eye drops[P]. Liaoning:CN200910000893.9, 2011-09-28.
18. 姚静, 宋岐, 宋燕青. 小牛血去蛋白提取物研究进展及应用情况[C]//2017中国临床合理用药大会论文集. 2017: 309-312.
Yao J, Song Q, Song YQ. Research progress and application of deproteinized extract of calf blood [C]//Proceedings of the 2017 China Congress on Clinical Rational Drug Use. 2017: 309-312.
19. 杜宏明. 小牛血清去蛋白提取物层析纯化与成分分析研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
Du HM. Study on chromatographic purification and component analysis of deproteinized calf serum extract[D]. Changchun: Jilin University, 2015.
20. 李爱菊, 郑宏强, 熊爱琴. 小牛血去蛋白提取物注射液中游离氨基酸的含量测定[J]. 中国药业, 2006, 15(7): 40. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2006.07.032.
Li AJ, Zheng HQ, Xiong AQ. Determination of free amino acids in deproteinized calf blood extract injection[J]. China Pharm, 2006, 15(7): 40. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2006.07.032.
21. 胡正波, 卢海波, 谢梅. 小牛血清去蛋白注射液的临床应用[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(43): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5085.2011.43.076.
Hu ZB, Lu HB, Xie M. The clinical applications of deproteinized calf blood extract injection[J]. WORLD HEALTH DIGEST, 2011, 8(43): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5085.2011.43.076.
22. 任丽萍, 邓利娟, 范慧红. 火焰原子吸收法测定小牛血去蛋白提取物浓溶液中的钠离子和钾离子[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(4): 636-638. DOI: 10.16155/j.0254-1793.2014.04.026.
Ren LP, Deng LJ, Fan HH. Determination of sodium and potassium ions in deproteinized calf blood extract concentrate by flame absorption spectrometry[J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(4): 636-638. DOI: 10.16155/j.0254-1793.2014.04.026.
23. 任淑萍. 小牛血清去蛋白注射液与小牛血去蛋白注射液有效成分含量和生物活性的比较[J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(8): 767-769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2006.08.004.
Ren SP. Comparative study of active ingredient content and biological activity between deproteinized calf serum injection and deproteinized calf blood injection[J]. Chin J Neuromed, 2006, 5(8): 767-769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2006.08.004.

24. 薛巧如, 邓锋, 梁蔚阳. UPLC-QTOF质谱分析小牛血去蛋白提取物的多肽来源及组成[J]. 药物生物技术, 2015, 22(2): 142-145. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.2015.02.010.
Xue QR, Deng F, Liang WY. Analysis of polypeptides from deproteinized caif blood extractives injection[J]. Pharm Biotechnol, 2015, 22(2): 142-145. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.2015.02.010.

25. 孙秀娥. 小牛血清去蛋白提取物的常用分析方法[J]. 现代商贸工业, 2016, 37(34): 463-464. DOI: 10.19311/j.cnki.1672-3198.2016.34.266.
Sun XE. Common analytical methods of deproteinized calf serum extract[J]. Mod Bus Trade Ind, 2016, 37(34): 463-464. DOI: 10.19311/j.cnki.1672-3198.2016.34.266.

26. Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS. Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic states[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(8A): 3A-5A. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.11.001.

27. 王庭槐. 生理学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
Wang TH. Physiology[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.

28. 白国平. 小牛血去蛋白提取物联合鼠神经生长因子治疗急性颅脑损伤的疗效分析[J]. 北方药学, 2015, 12(9): 89-90.
Bai GP. Effect of deproteinized calf blood extract combined with rat nerve growth factor on acute craniocerebral injury[J]. J N Pharm, 2015, 12(9): 89-90.

29. 吕媛, 权菊香. 小牛血清去蛋白注射液对脑细胞缺血缺氧的保护作用及临床应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(2): 141-144. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2006.02.019.
Lv Y, Quan JX. Protection and clinical application of free protein serum of cow injection on the cerebral ischemia and cerebral anoxia[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2006, 22(2): 141-144. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2006.02.019.

30. 崔桓, 冯松福, 陆晓和. 将水凝胶作为药物缓释载体的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(4): 18-20.
Cui H, Feng SF, Lu XH. Advances in the study of hydrogels as sustained-release drug carriers[J]. Contemp Med Symp, 2020, 18(4): 18-20.

31. 陈子健, 唐艳军, 朱鹏, 等. 羧甲基纤维素的制备及其应用进展[J]. 中国造纸学报, 2022, 37(3): 144-154. DOI: 10.11981/j.issn.1000-6842.2022.03.144.
Chen ZJ, Tang YJ, Zhu P, et al. Progress in preparation and applications of carboxymethyl cellulose[J].Transactions of China Pulp and Paper, 2022, 37(3): 144-154. DOI: 10.11981/j.issn.1000-6842.2022.03.144.

32. Ma L, Yang L, Wang X, et al. CGRP released by corneal sensory nerve maintains tear secretion of the lacrimal gland[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(4): 30. DOI: 10.1167/iovs.65.4.30.

33. Vereertbrugghen A, Galletti JG. Corneal nerves and their role in dry eye pathophysiology[J]. Exp Eye Res, 2022, 222: 109191. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109191.

34. 李晓华, 闫晓洁, 马玉萍, 等. 小牛血清去蛋白注射液联合丁苯酞治疗急性缺血性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 797-800. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.015.
Li XH, Yan XJ, Ma YP, et al. Clinical study on deproteinised calf blood serum injection combined with butylphthalide in treatment of acute ischemic cerebral infarction[J]. Drugs Clin, 2016, 31(6): 797-800. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.015.

35. 张瑞清, 孙存序, 赵社芬. 爱维治治疗糖尿病性周围神经病变88例临床观察[J]. 中外医疗, 2008, 27(36): 79. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2008.36.108.
Zhang RQ, Sun CX, Zhao SF. Clinical observation on 88 cases of diabetic peripheral neuropathy treated with Aiweizhi[J]. China Foreign Med Treat, 2008, 27(36): 79. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2008.36.108.

36. 郑莹莹. 用于干眼治疗的他克莫司复合纳米晶的制备[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
Zheng YY. Preparation of tacrolimus composite nanocrystals for dry eye treatment[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2018.

37. 孙玉振, 杨汉高, 吕有为, 等. 小牛血去蛋白提取物临床应用与作用机制的关联研究进展[J]. 科技资讯, 2019, 17(31): 231-232. DOI: 10.16661/j.cnki.1672-3791.2019.31.231.
Sun YZ, Yang HG, Lü YW, et al. Research progress on the correlation between clinical application and mechanism of deproteinized calf blood extract[J]. Sci Technol Inf, 2019, 17(31): 231-232. DOI: 10.16661/j.cnki.1672-3791.2019.31.231.

38. 王佳. 重组人表皮生长因子与小牛血去蛋白提取物滴眼液对白内障超声乳化术后角膜水肿的影响[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(8): 1494-1496. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.23.
Wang J. Effect of recombinant human epidermal growth factor eye drops and deproteinized calf blood extract eye drops on corneal edema after phacoemulsification[J]. Int Eye Sci, 2017, 17(8): 1494-1496. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.23.

39. 陆菁, 刘辰, 吴晋晖, 等. 人工泪液成分的最新研究及进展[J]. 中南药学, 2022, 20(11): 2635-2641. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.11.031.
Lu J, Liu C, Wu JH, et al. Research and progress in the components of artificial tears[J]. Cent South Pharm, 2022, 20(11): 2635-2641. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.11.031.

40. 骆非, 接英, 郭旭明, 等. 小牛血红细胞提取物眼用凝胶治疗兔角膜损伤的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(8): 597-600. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2011.08.016.
Luo F, Jie Y, Guo XM, et al. Experiment study of bred cell calf blood extract eye gels in the treatment of rabbit corneal ulcer rehabilitation[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2011, 27(8): 597-600. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2011.08.016.

41. 周世有, 金涛, 邹留河, 等. 小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗角膜上皮缺损的多中心临床研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2009, 27(2): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2009.02.024.

Zhou SY, Jin T, Zou LH, et al. Multicenter cinicaltriat on protein-free calf blood extract eye gel for corneal epithelial defect[J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2009, 27(2): 161-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2009.02.024.

42. 张翠英, 穆长征, 刘华, 等. 小牛血去蛋白提取物对超声乳化术角膜内皮损伤的修复作用[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(3): 661-664. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2007.03.020.
Zhang CY, Mu CZ, Liu H, et al. Rehabilitation function of deproteinized extract of calf blood in phacoemulsification of corneal endothelium[J]. Int J Ophthalmol, 2007, 7(3): 661-664. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2007.03.020.

43. 张华宇, 张斌, 牛萍, 等. 小牛血去蛋白提取物在白内障超声乳化术后应用的临床效果观察[J]. 河北医药, 2009, 31(19): 2623-2624. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2009.19.057.
Zhang HY, Zhang B, Niu P, et al. Clinical observation of deproteinized calf blood extract after phacoemulsification[J]. Hebei Med J, 2009, 31(19): 2623-2624. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2009.19.057.

44. Deng S, Wang M, Zhang F, et al. Corneal subbasal nerve fiber regeneration in myopic patients after laser in situ keratomileusis[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(20): 1556-1562. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.20.005.

45. 卓娅. 小牛血去蛋白提取物眼凝胶对SBK术后角膜知觉的影响[J]. 新疆医学, 2012, 42(5): 42-44.
Zhuo Y. Effect of deproteinized calf blood extract eye gel on corneal perception after SBK[J]. Xinjiang Med J, 2012, 42(5): 42-44.

46. 沈志斌, 李佳林, 陈梅. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶联合绷带镜治疗丝状角膜炎的疗效[J]. 中国实用眼科杂志, 2018(6): 444-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2018.06.015.
Shen ZB, Li JL, Chen M. Effect of the deproteinized calf blood extract eye gel combined with bandage lens for filamentary keratitis[J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2018(6): 444-447. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2018.06.015.

47. Wu Y, Jin X, Mou Y, et al. A 4-week, randomized, double-masked study to evaluate efficacy of deproteinized calf blood extract eye drops versus sodium hyaluronate 0.3% eye drops in dry eye patients with ocular pain[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(4): 3617-3625. DOI: 10.21037/apm-20-1453.

48. 杨洁, 马英慧, 石晶. 玻璃酸钠滴眼液与小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗干眼症的疗效对比[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(16): 98-99. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.16.058.
Yang J, Ma YH, Shi J. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate eye drops and deproteinized calf blood extract eye gel on dry eye[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2016, 9(16): 98-99. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.16.058.

49. 高路, 郑树锋. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对干眼症患者泪膜稳定性及炎症因子水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(13): 115-117. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201913048.
Gao L, Zheng SF. Effect of deproteinized calfblood extract eye gel on tear film stability and the levels of inflammatory factors in xeroma patients[J]. Clin Res Pract, 2019, 4(13): 115-117. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201913048.

50. 岳建中, 王晶晶. 原发性干燥综合征患者干眼病的临床特征及治疗效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(9): 97-98. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201809047.
Yue JZ, Wang JJ. Clinical characteristics and therapeutic effect of dry eye disease in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Clin Res Pract, 2018, 3(9): 97-98. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201809047.

51. 张卫鹏, 陈曦, 王晓娜, 等. 小牛血去蛋白提取物眼用制剂临床应用评价[J]. 中国城乡企业卫生, 2017, 32(1): 40-43. DOI: 10.16286/j.1003-5052.2017.01.014.
Zhang WP, Chen X, Wang XN, et al. Review of clinical application of deproteinized extract of calf blood ophthalmic preparation[J]. Chin J Urban Rural Enterp Hyg, 2017, 32(1): 40-43. DOI: 10.16286/j.1003-5052.2017.01.014.

52. Nieuwendaal CP, van der Meulen IJE, Mourits M, et al. Long-term follow-up of pterygium surgery using a conjunctival autograft and Tissucol[J]. Cornea, 2011, 30(1): 34-36. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181dea7f0.

53. 中国微循环委员会眼微循环屈光专业委员会. 中国激光角膜屈光手术围手术期用药专家共识(2024年)[J]. 中华眼科杂志, 2024, 60(8): 648-657. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20240124-00045.
Ocular Microcirculation Branch,Chinese Society of Microcirculation. Chinese expert consensus on the perioperative medication in laser corneal refractive surgery (2024)[J]. Chin J Ophthalmol, 2024, 60(8): 648-657. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20240124-00045.

54. 关东旭, 邹丹, 刘芳, 等. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶与玻璃酸钠滴眼液治疗飞秒激光制瓣LASIK术后干眼症效果对比[J]. 世界复合医学, 2020, 6(1): 116-118. DOI: 10.11966/j.issn.2095-994X.2020.06.01.37.
Guan DX, Zou D, Liu F, et al. Comparison of the effects of calf blood deproteinized ophthalmic gel and sodium hyaluronate eye drops on dry eye syndrome after femtosecond laser flap LASIK[J]. World J Complex Med, 2020, 6(1): 116-118. DOI: 10.11966/j.issn.2095-994X.2020.06.01.37.

55. 黄峥, 谢春红, 张阳. 三种药物治疗白内障术后干眼的效果比较[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2020, 42(1): 60-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2020.01.013.
Huang Z, Xie CH, Zhang Y. Comparison of the efficacy of three different drugs on dry eye after cataract surgery[J]. Chin J Ocul Trauma Occup Eye Dis, 2020, 42(1): 60-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2020.01.013.

56. 林志荣, 吴护平, 谢智文, 等. 小牛血去蛋白提取物滴眼液对原发性翼状胬肉切除术后早期修复的作用[J]. 中华眼科杂志, 2019,

55(2): 134-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.02.012.
Lin ZR, Wu HP, Xie ZW, et al. Efficacy of deproteinized calf blood extract eye drops on early recovery after pterygium surgery[J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55(2): 134-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.02.012.

57. 张淑琦, 唐孟苏, 范忠义. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对翼状胬肉术后干眼的临床研究[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(7): 720-722.
Zhang SQ, Tang MS, Fan ZY. Therapeutic effect of protein free calfblood extract eye gel on dry eye after pterygium surgery[J]. Clin J Med Off, 2015, 43(7): 720-722.

58. 张恒丽, 唐广贤, 李凡, 等. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对青光眼术后泪膜和舒适度的影响[J]. 临床眼科杂志, 2018, 26(6): 537-541. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2018.06.016.
Zhang HL, Tang GX, Li F, et al. Effects of deproteinized calf blood extract eye gel on tear film and ocular comfort after glaucomatous surgery[J]. J Clin Ophthalmol, 2018, 26(6): 537-541. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2018.06.016.

59. 胡丹, 向勤. 对比多种眼药治疗先天性上睑下垂术后相关性干眼症的临床疗效[J]. 当代护士(上旬刊), 2018, 25(6): 6-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6411.2018.06.002.
Hu D, Xiang Q. Clinical comparative study among deproteinized calf blood extract eye gel, polyethylene glycol eye drops and tobramycin eye ointment in treatment of dry eyes induced by congenital ptosis surgery[J]. Today Nurse, 2018, 25(6): 6-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6411.2018.06.002.

60. 郑帆, 王峥, 陈迎月. 小牛血去蛋白提取物对斜视手术后泪膜功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(25): 32-33. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.25.018.
Zheng F, Wang Z, Chen YY. The influence of protein-free calf blood extract eye gel on the tear film function after strabismus surgery[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2016, 9(25): 32-33. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.25.018.

61. 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国眼烧伤临床诊疗专家共识(2021年)[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(4): 254-260. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20201226-00849.
Cornea Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of eye burns in China (2021)[J]. Chin J Ophthalmol, 2021, 57(4): 254-260. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20201226-00849.

62. 徐卫. 小牛血去蛋白制剂治疗眼部碱烧伤的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(17): 1886-1887. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2013.17.028.
Xu W. Observation on therapeutic effect of deproteinized calf blood preparation on ocular alkali burn[J]. J Third Mil Med Univ, 2013, 35(17): 1886-1887. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2013.17.028.

63. 朱海涛, 沈余明, 田彭, 等. 氯乙烯爆燃烧伤患者的治疗体会[J/OL]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2021, 16(4): 340-342. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2021.04.010.
Zhu HT, Shen YM, Tian P, et al. Treatment experience of patients with vinyl chloride deflagration burn[J/OL]. Chin J Inj Repair Wound Heal (Electron Ed), 2021, 16(4): 340-342. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2021.04.010.

64. 刘慧杰. 生物羊膜在大面积烧伤伴睑裂闭合不全患者中角膜修复的疗效评估[C]//中华医学会第二十二次全国眼科学术会议论文集. 2017: 1-1.
Liu HJ. Efficacy evaluation of biological amniotic membrane in corneal repair of patients with extensive burns and incomplete closure of palpebral fissure[C]. Proceedings of the 22nd National Ophthalmology Symposium of National Medical Association of China. 2017: 1-1.

65. 吴漾. 干眼对角膜上皮细胞能量代谢的影响及补充氨基酸对干眼的治疗作用[D]. 厦门: 厦门大学, 2019.
Wu Y. Effect of dry eye on energy metabolism of corneal epithelial cells and therapeutic effect of amino acid supplementation on dry eye[D]. Xiamen: Xiamen University, 2019.

66. Aquilani R. Oral amino acid administration in patients with diabetes mellitus: supplementation or metabolic therapy?[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(8): 21-22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.11.005.

67. Brooks CD, Kodati B, Stankowska DL, et al. Role of mitophagy in ocular neurodegeneration[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1299552. DOI: 10.3389/fnins.2023.1299552.

68. Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K, et al. Amino acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(5): 799-808.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.11.003.

69. Rusciano D, Roszkowska AM, Gagliano C, et al. Free amino acids: an innovative treatment for ocular surface disease[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 787: 9-19. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.029.

70. Meduri A, Grenga PL, Scorolli L, et al. Role of cysteine in corneal wound healing after photorefractive keratectomy[J]. Ophthalmic Res, 2009, 41(2): 76-82. DOI: 10.1159/000187623.

71. Torres Munoz I, Grizzi F, Russo C, et al. The role of amino acids in corneal stromal healing: a method for evaluating cellular density and extracellular matrix distribution[J]. J Refract Surg, 2003, 19(2 Suppl): S227-S230. DOI: 10.3928/1081-597X-20030302-11.

72. Vinciguerra P, Camesasca FI, Ponzin D. Use of amino acids in refractive surgery[J]. J Refract Surg, 2002, 18(3 Suppl): S374-S377. DOI: 10.3928/1081-597X-20020502-20.

73. Yin C, Liu Y, Qi X, et al. Kaempferol incorporated bovine serum albumin fibrous films for ocular drug delivery[J]. Macromol Biosci, 2021, 21(12): e2100269. DOI: 10.1002/mabi.202100269.

(**责任编委**: 吴文玉; **责任编辑**: 李扬杵)