

一种用于治疗 and/或预防角膜损伤的药物组合物和方法

本公开要求 2023 年 12 月 25 日提交的中国专利申请 CN202311793641.2 的优先权，前述专利申请的全部内容通过引用并入本公开。

技术领域

本公开涉及生物医药技术领域，具体的，本公开涉及一种用于治疗 and/或预防角膜损伤的方法和药物组合物。

背景技术

眼睛是“心灵的窗户”，眼健康涉及全年龄段人群全生命期，是涉及民生福祉的重大公共卫生问题。角膜是覆盖于眼球最前面的透明组织，含有丰富的角膜神经，是机体中最敏感的组织之一。角膜神经对温度、化学刺激、机械刺激以及疼痛等方面的感觉上发挥着重要作用，具有滋养角膜上皮细胞、角膜基质细胞，维护眼表健康和角膜敏感性等功能，在保护角膜上皮的完整性，促进角膜上皮细胞、角膜基质细胞的增殖、迁移，促进角膜损伤修复等方面起着重要的作用。角膜损伤是眼科临床的常见病，主要包括外伤（如角膜化学灼伤、角膜机械损伤、眼科手术伤、生物伤等）、感染性损伤、炎症性损伤、泪膜功能异常导致的损伤（包括因泪液缺乏或动力学异常、黏蛋白分泌异常、脂质分泌异常导致的角膜上皮和角膜神经损伤，也是干眼病的主要病因）等，眼睛外伤导致的角膜神经损伤也是神经营养性角膜炎的主要病因。若治疗不及时可导致角膜上皮缺损、角膜混浊和角膜新生血管，进而引发角膜组织溃疡或角膜溶解，甚至发生角膜穿孔，严重影响视功能，给患者留下终身的伤痛。

角膜损伤、神经营养性角膜炎和干眼症的病因复杂多样，现有的治疗角膜损伤的方法主要包括，（1）给予促进角膜上皮修复的药物，如人工泪液的使用，有助于稳定泪膜，保护角膜上皮，治疗药物如玻璃酸钠眼液、小牛血去蛋白提取物眼液或凝胶、20%~100%自体血清治疗等；（2）有眼表炎性反应者，同时给予低浓度的糖皮质激素或免疫抑制剂进行抗炎治疗，如 0.02%氟米龙眼液或 0.05%环孢素 A 眼液等。但临床治疗药物仍然非常有限，很多患者眼睛病症（如眼红、眼刺痛、畏光流泪、异物感、干涩感）不能缓解，视力严重受损。

7, 8-二羟基黄酮（代号：7, 8-DHF, CAS 号：38183-03-8）属黄酮类衍生物，至今为止，尚未见有关 7, 8-二羟基黄酮治疗角膜损伤的报道。

简要描述

本公开旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此，本公开提供了 7,8-二羟基黄酮或其药学上可接受的盐用于治疗 and/或预防角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症的方法。

在本公开的第一方面，提供了 7,8-二羟基黄酮或其药学上可接受的盐在制备治疗和/或预防角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症的药物中的用途。

在本公开的第二方面，提供了一种用于预防和/或治疗角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症的药物组合物，所述药物组合物含有 7,8-二羟基黄酮或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅料。

在一些具体实施方案中，所述药物组合物为口服制剂、注射制剂或眼用制剂；其中，口服制剂可选片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、口服溶液剂或口服混悬剂；注射制剂可选注射液、注射用粉针或注射用浓溶液；眼用制剂可选贴膏剂、洗剂、滴眼剂、眼膏剂、眼用凝胶剂、眼内注射溶液、熏蒸剂或眼罩。

在本公开的第三方面，提供了一种预防和/或治疗角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症的方法，包括向受试者施用 7,8-二羟基黄酮，或施用第二方面所述的药物组合物。。

在一些具体实施方案中，所述神经营养性角膜炎或干眼症是由角膜损伤所引起的。

在一些具体实施方案中，所述角膜损伤为角膜上皮损伤和/或角膜神经损伤。

在一些具体实施方案中，所述角膜神经损伤选自角膜上皮层间神经末梢损伤，和/或角膜上皮基底神经丛损伤，和/或角膜基质神经干损伤。

在一些具体实施方案中，所述角膜损伤可以是角膜化学灼伤；角膜机械损伤；角膜异物伤；角膜生物损伤；角膜热烧伤；也可以是由泪膜功能异常、角膜感染、角膜炎症、睫状神经损伤、三叉神经眼分支损伤、神经营养性角膜炎、干眼症或眼科手术引起的角膜损伤。

在一些具体实施方案中，7,8-二羟基黄酮的有效量在 0.1-1000mg/kg 体重的范围内，例如 1-100mg/kg 体重，诸如 50-100mg/kg 体重。

附图说明

图 1：为实施例 1 中，小鼠接受 7,8-DHF 治疗组、模型组以及正常对照组角膜荧光染色评分统计对比图。

图 2：为实施例 1 中，小鼠接受 7,8-DHF 治疗组、模型组以及正常对照组泪液分泌测量结果对比图。

图 3 为实施例 2 中 7,8-DHF 治疗碱灼烧造成的小鼠角膜损伤后,神经染色信号对比图。

(A) 和 (D) 为小鼠角膜碱灼烧模型组 1 周后,角膜上皮层间神经末梢染色信号;

(B) 和 (E) 为小鼠角膜碱灼烧模型组 1 周后,角膜上皮基底神经丛染色信号;

(C) 和 (F) 为小鼠角膜碱灼烧模型组 1 周后,角膜基质神经干染色信号。

(G) 和 (J) 为小鼠角膜碱灼烧后接受 7,8-DHF 治疗 1 周,角膜上皮层间神经末梢染色信号;

(H) 和 (K) 为小鼠角膜碱灼烧后接受 7,8-DHF 治疗 1 周,角膜上皮基底神经丛染色信号;

(I) 和 (L) 为小鼠角膜碱灼烧后接受 7,8-DHF 治疗 1 周,角膜基质神经干染色信号。

从图 3 可见,小鼠角膜碱灼烧后,接受 7,8-DHF 治疗 1 周与不接受治疗相比,角膜上皮层间神经末梢、角膜上皮基底神经丛和角膜基质神经干的损伤显著改善,角膜神经染色信号密度显著提高。

图 4 为实施例 3 中 7,8-DHF 治疗角膜上皮刮伤造成的小鼠角膜损伤后,角膜神经染色信号对比图。

(A) 和 (D) 为小鼠角膜上皮刮伤模型组 1 周后,角膜上皮层间神经末梢染色信号;

(B) 和 (E) 为小鼠角膜上皮刮伤模型组 1 周后,角膜上皮基底神经丛染色信号;

(C) 和 (F) 为小鼠角膜上皮刮伤模型组 1 周后,角膜基质神经干染色信号。

(G) 和 (J) 为小鼠角膜上皮刮伤后接受 7,8-DHF 治疗 1 周,角膜上皮层间神经末梢染色信号;

(H) 和 (K) 为小鼠角膜上皮刮伤后接受 7,8-DHF 治疗 1 周,角膜上皮基底神经丛染色信号;

(I) 和 (L) 为小鼠角膜上皮刮伤后接受 7,8-DHF 治疗 1 周,角膜基质神经干染色信号。

从图 4 可见,小鼠角膜上皮刮伤后接受 7,8-DHF 治疗 1 周与不接受治疗相比,角膜上皮层间神经末梢、角膜上皮基底神经丛和角膜基质神经干的损伤显著改善,角膜神经染色信号密度显著提高。

图 5: 为实施例 2 中,小鼠接受 7,8-DHF 治疗组和模型组角膜神经密度统计对比图。

图 6: 为实施例 3 中,小鼠接受 7,8-DHF 治疗组和模型组角膜神经密度统计对比图。

详细描述

本公开涉及一种以 7,8-二羟基黄酮或其药学上可接受的盐作为活性成分提供一种制备预防或治疗角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症的药物组合物。

在一些具体实施方案中，角膜损伤可以是角膜上皮损伤和/或角膜神经损伤。

在一些具体实施方案中，角膜损伤可以是角膜化学灼伤或角膜机械损伤或相关疾病所引起的角膜损伤。

角膜化学灼伤可能是角膜碱灼伤、角膜酸灼伤、角膜热烧伤等，其中角膜碱灼伤中所述的碱可以是氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等无机碱，也可以是有机碱；角膜酸灼伤可以是盐酸、硫酸、硝酸、磷酸等有机酸，也可以是无机酸。

角膜机械损伤可以是角膜上皮刮伤、角膜异物伤、眼科手术引起的角膜损伤，眼科手术是指任何切割眼球的手术，通常是白内障手术、青光眼手术、视网膜手术、LASIK 手术、LASEK 手术或角膜移植等。角膜上皮刮伤可以是戴隐形眼镜引起角膜上皮损伤，或角膜钝器伤造成的角膜上皮损伤。

上述相关疾病所引起的角膜损伤，可以是泪膜功能异常、角膜感染、角膜炎症、睫状神经损伤、三叉神经眼分支损伤、神经营养性角膜炎、干眼症等眼科疾病引起的角膜损伤。

在一些具体实施方案中，神经营养性角膜炎可由角膜损伤引起。神经营养性角膜炎通常是以角膜神经异常为基础，神经感觉及分泌功能减弱，从而导致角膜上皮受损，泪膜、上皮、基质完整性受到破坏的一类疾病。具体而言，神经营养性角膜炎发病机制主要由于角膜神经损伤导致角膜敏感性丧失，角膜去神经支配后，可导致泪液分泌的减少、角膜上皮细胞的有丝分裂减少、角膜上皮细胞的糖原减少、表层上皮细胞的微绒毛脱落等一系列角膜问题，引起角膜炎性反应激活，从而导致角膜上皮缺损、愈合延迟、角膜溃疡等一系列病理变化。

在一些具体实施方案中，干眼症可由角膜损伤引起的。在一些情况下，角膜损伤后，角膜结构的改变，可能破坏泪液黏蛋白对眼表上皮的润滑和黏附功能、破坏泪液动力学、引起泪液分泌量下降，导致泪膜稳定性下降，从而引发干眼症。各种因素导致的角膜神经损伤，可使角膜表面知觉减退，瞬目频率下降，泪液分泌减少，从而引发干眼症。在另一些情况下，角膜损伤后引发角膜炎，角膜炎可通过引起泪液分泌减少、泪膜不稳定、加剧炎症反应、促进细胞凋亡以及干扰神经生理体制等机制，最终导致干眼症的发生。

在另一些具体实施方案中，7, 8-二羟基黄酮及其药学上可接受的盐在治疗由于泪膜损伤和/或角膜炎引起的干眼症中也发挥了积极作用。

由于角膜神经分布在角膜内，角膜上皮损伤通常也会有角膜神经的损伤。

本公开的 7, 8-二羟基黄酮及其药学上可接受的盐，可包括所有可能的溶剂化物、水合物、消旋体或立体异构体。

在一些实施方案中，药学上可接受的盐可以是保持 7, 8-二羟基黄酮的生物学效果和特性

的盐，并且其一般没有生物学或其它方面的不利之处，可以是酸加成盐和碱加成盐，其中酸加成盐可由无机酸和有机酸形成，可用无机或有机碱形成药学上可接受且可具有无机或有机抗衡离子的碱加成盐。

在配制药物组合物时，使用常用的填充剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂、稀释剂等药学上可接受的辅料进行配制。

如本文所使用，术语“药学上可接受的辅料”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料，混合物或溶媒。每种辅料在混合时必须与药物组合物的其它成分相容，以避免对患者给药时会大大降低本公开的药物活性成分的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外，每种辅料必须是药学上可接受的，例如，具有足够高的纯度。

合适的辅料会依所选具体剂型而不同。此外，可根据它们在组合物中的特定功能来选择辅料。例如，可选择能有助于生产均一剂型的某些辅料，可选择能有助于生产稳定剂型的某些辅料，可选择对患者给药时有助于携带或运输本发明公开活性成分从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些辅料，可选择增强患者依从性的某些辅料。

本公开的活性成分可以全身给药或对眼睛局部给药(例如，局部给药、眼房内给药或通过植入来给药)。活性成分可被混入到用于对眼睛给药的局部眼科制剂中。活性成分可以与可眼用的防腐剂、表面活性剂、增粘剂、渗透促进剂、缓冲剂、氯化钠以及水合用以形成一种无菌的水性眼用混悬液或溶液。眼用溶液制剂可以通过将活性成分溶解于生理上可接受的等渗水性缓冲液中进行制备。等渗剂用于调节滴眼液的等渗性，通常可以选自氯化钠或氯化钾。缓冲液具有调节滴眼液酸度或碱度的功能。常用于制备滴眼液的缓冲剂包括氨基己酸、磷酸一氢钠和磷酸二氢钠。稳定剂起到稳定滴眼液的作用，可以使用依地酸钠和/或过硼酸钠作为稳定剂。pH 调节剂调节滴眼液组合物的 pH，其实例包括盐酸和/或氢氧化钠。此外，该眼用溶液还可以包含可眼用的表面活性剂以有助于活性成分的溶解。此外，该眼用溶液还可以包含用于增加粘度的物质如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等，以改善该制剂在结膜囊中的保留。还可以使用胶凝剂，其非限制性地包括吉兰糖胶和黄原胶。为了制备无菌的眼用软膏剂，可以将活性成分和防腐剂在适宜的基质中混合，其中所述的适宜基质如矿物油、液体羊毛脂或白凡士林。无菌的眼用凝胶制剂可以根据所公开的用于类似眼用制剂的配方，通过将活性成分混悬于由例如卡波普-940 等的组合所制得的亲水性基质中进行制备；可以向其中混入防腐剂和张力剂。

用于口服给药的固体制剂包括片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、锭剂等，这些固体制

剂在一种或多种本发明的化合物中含有至少一种赋形剂,例如淀粉或碳酸。它由钙、蔗糖或乳糖或明胶混合制成。除了简单的赋形剂外,还使用了润滑剂,如苯乙酸钠镁和滑石粉。口服液体制剂包括混悬剂、内溶液剂、乳剂或糖浆剂,除常用的简单稀释剂水和液体石蜡外,还可加入润湿剂、甜味剂、芳香剂、防腐剂等各种赋形剂。

用于肠胃外给药的制剂包括灭菌水溶液、非水溶液、混悬液、乳剂、冻干制剂、栓剂等。

如本公开所使用的术语“治疗”任何疾病或病症,是指所有可以减缓、中断、阻止、控制或停止疾病或病症的进展,但不一定表示所有疾病或病症的症状全部消失,其也包括对所述症状的预防性治疗,尤其是在容易患有这样疾病或障碍的患者中。在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

如本公开所使用的术语“有效量”、“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指能够引发个体的生物学或医学响应(例如降低或抑制酶或蛋白质活性,或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病发展,或预防疾病等)的本公开化合物的量。

本公开药物组合合物中活性组分的剂量可以改变,但是,活性组分的量必须是可以获得适当剂型的量。活性组分可以以提供最佳药物效力的剂量给药于需要这种治疗的患者(动物和人)。所选择的剂量取决于期望的治疗效果,取决于给药途径和治疗持续时间。剂量将会随患者而异,这取决于疾病的属性和严重程度、病人的重量、病人的具体饮食、同时使用的药物以及本领域技术人员将会认识到的其它因素。

在一些实施方案中,本公开 7,8-二羟基黄酮的有效量可根据患者的年龄、性别和体重而变化,通常为 0.1-1000mg/kg 体重的范围内,例如 1-100mg/kg 体重、50-100mg/kg 体重,可隔日给药或每日分 1 至 3 次给药。然而,由于其可能根据给药途径、疾病的严重程度、性别、体重、年龄等而增加或减少,因此剂量不以任何方式限制于本公开的范围。

在一些实施方案中,本公开的滴眼液组合物的使用次数可以为每次 1~3 滴,每日 5~6 次,可根据症状适当增减。特定患者的剂量水平可根据患者的体重、年龄、性别、健康状况、给药时间、给药频率、疾病的严重程度等而变化。

本公开还提供了以下技术方案:

在一些实施方案中,本公开提供了 7,8-二羟基黄酮在制备具有预防和/或治疗角膜损伤或

角膜上皮损伤的药物中的用途。

在一些具体实施方案中，所述角膜损伤或角膜上皮损伤选自角膜化学灼伤、角膜机械损伤、角膜异物伤、角膜生物损伤、角膜热烧伤、眼科手术后的角膜损伤、神经营养性角膜炎、干眼症。

在一些具体实施方案中，所述角膜损伤选自角膜上皮层间神经末梢损伤，和/或角膜上皮基底神经丛损伤，和/或角膜基质神经干损伤。

在另一些实施方案中，本公开提供了一种药物的组合物，其含有 7,8-二羟基黄酮以及药学上可接受的辅料。

在一些具体实施方案中，所述组合物为眼用制剂、混悬剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂、片剂、溶液剂或滴剂中的任意一种。

在一些具体实施方案中，所述眼用制剂为滴眼液、眼膏、眼用凝胶剂或注射剂。

本公开的药物活性成分或其药物组合物的受试对象是指动物。典型的所述动物是哺乳动物。受试对象，例如也指灵长类动物(例如人类，男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中，所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中，所述受试对象是人。

为了促进对本公开原理的理解的目的，现参考在附图中举例说明的实施方案，并且具体描述所述实施方案。然而，这些描述并不旨在对本公开的范围进行任何限制。

实施例

实施例 1：测试 7,8-DHF 在小鼠角膜 BAC 滴眼模型中，对角膜上皮损伤、神经营养性角膜炎和干眼症的作用。

材料与方法：

PBS 为磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffered saline)。

BAC 是指苯扎氯铵。

0.1%BAC 是指 BAC 的含量为 0.1g 每 100mL。

0.1%荧光素钠是指荧光素钠的含量为 0.1g 每 100mL。

正常对照组：连续 7 天，小鼠两只眼睛各滴 5 μ L 生理盐水，每天两次。

模型组：连续 7 天，小鼠两只眼睛各滴 5 μ L 的 0.1%BAC，每天两次。

7,8-DHF 治疗组：连续 7 天，小鼠两只眼睛各滴 5 μ L 的 0.1%BAC，每天两次。从 0.1%BAC 给药的第 3 天开始，每天 7,8-DHF 给药两次，给药方式是口服给药，给药剂量为 100mg/kg 体重，给药体积为 10 μ L/g，连续 7,8-DHF 给药 7 天。

角膜荧光染色：以模型组给药的第1天记为第1天，往后的第5天和第10天分别对模型组、治疗组和正常对照组进行角膜荧光染色，染色方法为：麻醉小鼠之后，在小鼠两只眼睛各滴5 μ L 的0.1%荧光素钠，闭上小鼠眼睛若干秒让荧光素钠尽可能均匀分布在角膜，裂隙灯下观察。角膜分成四个区域，分别记录每个区域的分值。每个区域的分值相加得到最后的分值，角膜损伤越严重，评分越高。评分标准如下：

缺乏，0分；

少于30个点的轻微点状着色，1分；

大于30个点的点状着色，2分；

严重的弥散染色但是没有成明显片状，3分；

明显的片状染色，4分。

角膜荧光染色评分统计结果如图1所示。

结论：与模型组相比，7,8-DHF治疗组角膜荧光染色评分明显更低，正常对照组的角膜荧光染色评分最低，说明7,8-DHF在小鼠BAC滴眼模型中，能显著促进小鼠角膜上皮损伤的修复。

泪液检测方法：以模型组给药的第1天记为第1天，往后的第5天和第10天分别对模型组、治疗组和正常对照组进行泪液检测，检测方法为：麻醉小鼠之后，轻轻拉开小鼠下眼睑，用镊子将酚红棉线放入眼睑内靠外1/3处，立即开始计时1min后，测量并记录酚红棉线变红的长度。统计结果如图2所示。

结论：在7,8-DHF治疗开始后的第二天，与模型组相比，治疗组的泪液量明显增加，且在7,8-DHF治疗7天之后，治疗组与正常对照组的泪液量相当。说明7,8-DHF在小鼠BAC滴眼模型中，具有促进泪膜功能恢复的作用。

泪液缺乏或动力学异常，造成泪膜功能受损，可引起角膜上皮损伤和/或角膜神经损伤，妨害角膜上皮和角膜神经之间的相互作用，造成角膜敏感度异常、角膜结构完整性异常、角膜炎症反应，引起干眼症、神经营养性角膜炎。在小鼠BAC滴眼模型中，相比模型组，7,8-DHF治疗组角膜损伤程度得到明显改善，泪膜功能得到恢复，体现了7,8-DHF具有治疗干眼症、神经营养性角膜炎的效果。

实施例2：测试7,8-DHF在小鼠角膜碱烧灼模型中，对角膜神经保护和促进角膜神经生长的作用

材料与方法：

A. 碱灼烧用溶液配制：称取0.4g氢氧化钠粉末，溶于10mL去离子水中。

B. 小鼠角膜碱灼烧模型：制作 2mm 直径大小的滤纸，小鼠麻醉后，吸 1 μ L 碱液点在滤纸上，待碱液完全浸润滤纸片后，将滤纸片贴在角膜中央，8 秒后立刻取下滤纸，用 10mLPBS 冲洗眼球。

7,8-DHF 治疗：造模后给药，每天给药一次，给药剂量为 50mg/kg，在给药 7 天后，经心脏灌流并取材，取整个角膜制作平铺片，荧光显微镜成像。

本公开的实施例 2 中使用的是转基因小鼠，转基因小鼠的角膜神经中特异性表达绿色荧光蛋白，因此可用绿色荧光信号记角膜神经分布。角膜神经在角膜上皮、角膜上皮基质、角膜基底的解剖特征表现为：由三叉神经的眼支，经睫状神经，达到角膜，穿行于基质层中，并旋转 90 度，在角膜上皮基质层形成神经丛，神经丛再发出垂直小支，在角膜上皮间形成密集神经末梢。因此，角膜神经的主要分布特征为：角膜基质神经干、角膜上皮基质神经丛、角膜上皮间神经末梢。

在使用氢氧化钠造成小鼠角膜中心区的碱灼烧 1 周后，在角膜基质神经干、角膜上皮基质神经丛、角膜上皮间神经末梢层面，角膜神经分布均非常稀疏，参见图 3 的 (A) 至 (F)。小鼠角膜碱灼烧并接受一周 7,8-DHF 治疗后，较模型组相比，角膜基质神经干、角膜上皮基质神经丛、角膜上皮间神经末梢层面，角膜神经分布的密度均显著提高，参见图 3 的 (G) 至 (L)。

通过荧光显微镜获取图片，在图像分析软件 Image J 中分析并统计角膜神经的密度后，进行组间比较。小鼠角膜碱灼烧并接受一周 7,8-DHF 治疗后，较模型组相比，角膜神经密度明显更高，统计结果参见附图 5。

结论：在小鼠碱灼烧的角膜损伤模型中，7,8-DHF 可以显著提高角膜神经密度，促进角膜神经生长。角膜神经具有滋养角膜上皮细胞的功能，在保护角膜上皮的完整性及促进角膜上皮细胞的增殖和修复等方面起着重要的作用。说明 7,8-DHF 在治疗化学灼烧造成的角膜损伤方面具有显著效果。

在小鼠角膜碱灼烧模型中，模拟了小鼠的角膜上皮和角膜神经损伤，角膜上皮损伤和角膜神经损伤是干眼症的主要病因，而角膜神经损伤是神经营养性角膜炎的主要病因。实施例 2 表明 7,8-DHF 在治疗由于角膜上皮损伤和/或角膜神经损伤引起的神经营养性角膜炎和干眼症具有意料不到的效果。

实施例 3：测试了 7,8-DHF 在小鼠角膜上皮刮伤模型中，对角膜神经保护和促进角膜神经生长的作用。

材料与方法：

A. 小鼠角膜上皮刮伤模型：小鼠麻醉后，用电动上皮刮刀将角膜上皮刮除至角膜缘，暴露角膜基质。

B. 7,8-DHF 治疗：小鼠造模后，每天给药一次，给药剂量为 50mg/kg，给药 7 天后，经心脏灌流取材，取整个角膜制作平铺片，荧光显微镜成像。

本公开的实施例 3 中使用的是转基因小鼠，转基因小鼠的角膜神经中特异性表达绿色荧光蛋白，因此可用绿色荧光信号标记角膜神经分布。角膜神经的主要分布特征为：角膜基质神经干、角膜上皮基底神经丛、角膜上皮间神经末梢。

在小鼠角膜上皮刮伤 1 周后，在角膜基质神经干、角膜上皮基底神经丛、角膜上皮间神经末梢层面，角膜神经分布均非常稀疏，参见图 4 的（A）至（F）。角膜上皮刮伤并接受一周 7,8-DHF 治疗后，较模型组相比，角膜基质神经干、角膜上皮基底神经丛、角膜上皮间神经末梢层面，角膜神经分布的密度均显著提高，参见图 4 的（G）至（L）。

通过荧光显微镜获取图片，在图像分析软件 Image J 中分析并统计角膜神经的密度后，进行组间比较。小鼠角膜上皮刮伤并接受一周 7,8-DHF 治疗后，较模型组相比，角膜神经密度明显更高，统计结果参见附图 6。

结论：在小鼠角膜上皮刮伤模型中，7,8-DHF 可以提高角膜神经密度，促进角膜神经生长。角膜神经具有滋养角膜上皮细胞的功能，在保护角膜上皮的完整性及促进角膜上皮细胞的增殖和修复等方面起着重要的作用。说明 7,8-DHF 在治疗机械诱因造成的角膜损伤方面具有显著效果。

在小鼠角膜上皮刮伤模型中，模拟了小鼠的角膜上皮和角膜神经损伤，角膜上皮损伤和角膜神经损伤是干眼症的主要病因，而角膜神经损伤是神经营养性角膜炎的主要病因。实施例 3 表明 7,8-DHF 在治疗由于角膜上皮损伤和/或角膜神经损伤引起的神经营养性角膜炎和干眼症具有意料不到的效果。

实施例中的小鼠角膜化学碱灼伤、角膜上皮刮伤模型和 BAC 角膜损伤模型，可以代表性的模拟临床角膜损伤，包括但不限于角膜化学灼伤、角膜机械损伤、角膜异物伤、角膜生物损伤、角膜热烧伤、眼科手术后的角膜损伤等，以及角膜损伤导致的神经营养性角膜炎和干眼症，或神经营养性角膜炎和干眼症中的角膜损伤，上述角膜损伤包括角膜上皮损伤和/或角膜神经损伤。

虽然在本文已经非常详细地描述了本公开的各种实施方案，但该实施方案仅作为本文描述的申请内容的非限制性实例而提供。因此，本领域技术人员将理解，可以对本申请进行

各种变化和改变，而不偏离本申请的范围。实际上，本申请内容不旨在是穷尽性的或旨在限制本申请的范围。

进一步，在代表性实施方案的描述中，本申请内容已经以特定步骤顺序给出本申请的方法和/或过程。然而，该方法或过程不应限于所描述的特定步骤顺序。其它步骤顺序是可能的。因此，本文申请的特定步骤顺序不应解释为对本申请的限制。此外，针对方法和/或过程的申请内容不应限于以所描述的顺序进行它们的步骤。这样的顺序可以变化并且仍在本申请的范围

以上所述仅是本申请的具体实施方式，使本领域技术人员能够理解或实现本申请。对这些实施例的多种修改对本领域的技术人员来说将是显而易见的，本文中所定义的一般原理可以在不脱离本申请的精神或范围的情况下，在其它实施例中实现。因此，本申请将不会被限制于本文所述的这些实施例，而是要符合与本文所申请的原理和新颖特点相一致的最宽的范围。

权 利 要 求 书

1、7,8-二羟基黄酮或其药学上可接受的盐在制备预防和/或治疗角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症药物中的用途。

2、根据权利要求1所述用途，其中，所述神经营养性角膜炎或干眼症是由角膜损伤所引起的。

3、根据权利要求1或2所述用途，其中，所述角膜损伤为角膜上皮损伤和/或角膜神经损伤。

4、根据权利要求3所述用途，其中，所述角膜神经损伤选自角膜上皮层间神经末梢损伤，和/或角膜上皮基底神经丛损伤，和/或角膜基质神经干损伤。

5、根据权利要求1至4任一项所述用途，其中，所述角膜损伤选自角膜化学灼伤；角膜机械损伤；角膜异物伤；角膜生物损伤；角膜热烧伤；以及，

由泪膜功能异常、角膜感染、角膜炎症、睫状神经损伤、三叉神经眼分支损伤、神经营养性角膜炎、干眼症或眼科手术引起的角膜损伤。

6、一种药物组合物，其含有7,8-二羟基黄酮或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅料，所述药物组合物用于预防和/或治疗角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症。

7、根据权利要求6项所述药物的组合物，其特征在于，所述组合物为口服制剂、注射制剂或眼用制剂；其中，

任选地，所述口服制剂选自片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、口服溶液剂或口服混悬剂；

任选地，所述注射制剂选自注射液、注射用粉针或注射用浓溶液；

任选地，所述眼用制剂选自贴膏剂、洗剂、滴眼剂、眼膏剂、眼用凝胶剂、眼内注射液、熏蒸剂或眼罩。

8、一种预防和/或治疗角膜损伤或神经营养性角膜炎或干眼症的方法，包括向受试者施用7,8-二羟基黄酮或其药学上可接受的盐，或施用权利要求6或7任一项所述的药物组合物。