

# 0.01%次氯酸局部滴眼治疗细菌性角膜溃疡的临床分析

王 凡, 郭建新, 李明新, 王 贺

引用: 王凡, 郭建新, 李明新, 等. 0.01%次氯酸局部滴眼治疗细菌性角膜溃疡的临床分析. 国际眼科杂志 2019; 19(12): 2131-2134

作者单位: (221006) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院眼科

作者简介: 王凡, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼表与角膜疾病。

通讯作者: 王贺, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼表与角膜疾病. wanghe1111@163.com

收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-11-12

## 摘要

**目的:** 评估 0.01% 次氯酸在细菌性角膜溃疡治疗中的作用。

**方法:** 选取 2018-08/12 在徐州医科大学附属医院眼科就诊的细菌性角膜溃疡患者共 60 例 60 眼, 随机分为 2 组, 常规治疗组给予左氧氟沙星滴眼液治疗 30 例 30 眼, 联合用药组在常规治疗的基础上加用 0.01% 次氯酸水溶液局部滴眼, 观察比较两组患者的治疗效果。

**结果:** 联合用药组溃疡愈合时间明显短于常规治疗组 ( $P=0.005$ ), 但两组治愈率 ( $P=0.643$ )、最佳矫正视力 ( $P=0.787$ ) 无差异。两组患者出现虹膜睫状体炎发生率无差异 ( $P=0.643$ )。两组均未出现角膜穿孔、角膜新生血管等并发症, 联合用药组患者使用 0.01% 次氯酸滴眼无明显角膜刺激症状。

**结论:** 0.01% 次氯酸局部滴眼能加快细菌性角膜溃疡的愈合速度, 且无严重并发症出现。

**关键词:** 次氯酸; 细菌性角膜溃疡; 感染性角膜溃疡

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.31

## Clinical analysis of 0.01% hypochlorous acid eye drops in the treatment of bacterial corneal ulcer

Fan Wang, Jian-Xin Guo, Ming-Xin Li, He Wang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** He Wang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China. wanghe1111@163.com

Received: 2019-04-09 Accepted: 2019-11-12

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the role of 0.01% hypochlorous acid in the treatment of bacterial corneal ulcer.

• **METHODS:** A total of 60 eyes of 60 patients with bacterial corneal ulcer who were admitted to the Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of

Xuzhou Medical University from August to December 2018 were randomly divided into control group and combined treatment group, 30 cases in each group. The control group was treated with antibiotic eye drops. The combined treatment group was treated with 0.01% hypochlorous acid aqueous solution on the basis of conventional treatment. The therapeutic effects of the two groups were observed and compared.

• **RESULTS:** The ulcer healing time was significantly shortened in the combination group ( $P=0.005$ ). However, there was no significant difference between the two groups in cure rate ( $P=0.643$ ) and final visual acuity ( $P=0.787$ ). There was a small number of patients with iridocyclitis in both groups, and the incidence was not statistically different ( $P=0.643$ ). There were no complications such as corneal perforation and corneal neovascularization in both groups. Patients in the combination group had no obvious corneal irritation with 0.01% HOCl eye drops.

• **CONCLUSION:** 0.01% hypochlorous acid eye drops can accelerate the healing rate of bacterial corneal ulcer without serious complications, indicating a promising future in the field of corneal ulcer treatment.

• **KEYWORDS:** hypochlorous acid; bacterial corneal ulcer; infectious corneal ulcer

**Citation:** Wang F, Guo JX, Li MX, *et al.* Clinical analysis of 0.01% hypochlorous acid eye drops in the treatment of bacterial corneal ulcer. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(12): 2131-2134

## 0 引言

细菌性角膜溃疡是一种严重危及视力的感染性眼病, 其病情发展快, 并发症多, 若不及时治疗, 常可造成严重的视力损害。在发展中国家如印度, 感染性角膜病变造成视觉障碍的比重达到十分之一<sup>[1]</sup>。对于儿童来说, 角膜瘢痕往往是可避免盲中最重要的原因<sup>[2]</sup>。局部使用抗生素, 如左氧氟沙星滴眼液、妥布霉素滴眼液等, 是细菌性角膜溃疡的主要治疗手段。但有研究表明, 长期、大量局部使用抗生素滴眼会造成各种眼表、角膜的损害, 主要表现为角膜上皮剥脱、泪膜稳定性下降、角膜敏感性下降、角膜神经损伤等, 进而影响患者的治疗效果<sup>[3]</sup>。临床上也时常见到对抗生素治疗反应差, 溃疡经久不愈, 甚至并发角膜穿孔的病例。因此, 对于细菌性角膜溃疡的治疗, 在使用常规抗生素药物的基础上, 有必要寻找更加安全有效的治疗手段, 辅以综合治疗以缩短病程, 提高治愈率。次氯酸是一种天然的抗菌剂, 为人体自身免疫系统所产生, 在白细胞氧化爆发中发挥杀菌作用<sup>[4-5]</sup>。本研究尝试在常规治疗的基础上, 加用 0.01% 次氯酸水溶液局部滴眼, 观察并分析治疗效果, 现报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2018-08/12就诊于徐州医科大学附属医院眼科的细菌性角膜溃疡患者。本研究经徐州医科大学伦理委员会批准(批件号:XYFY2018-KL033-01),于中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR1900027108),并签署知情同意书。每位患者在入组前均经过详细的问诊,包括病史、症状持续时间、有无外伤史,已经接受的治疗比如局部类固醇、抗生素等,最后筛选符合条件的患者共60例,均为单眼发病,使用随机数字表法随机分为常规治疗组和联合用药组,其中常规治疗组30例30眼,男21例,女9例;平均年龄 $43.5 \pm 17.6$ 岁;平均发病天数 $4.6 \pm 3.2$ d;治疗前最佳矫正视力(LogMAR) $0.9 \pm 0.3$ ;平均角膜上皮缺损面积(直径) $4.5 \pm 2.4$ mm。联合用药组30例30眼,男19例,女11例,平均年龄 $42.6 \pm 19.3$ 岁;平均发病天数 $4.3 \pm 2.9$ d;治疗前最佳矫正视力(LogMAR) $1.0 \pm 0.2$ ;平均角膜上皮缺损面积(直径) $4.4 \pm 2.3$ mm。所有病例均经角膜刮片、角膜共聚焦显微镜检查证实细菌感染,并除外合并真菌、病毒、阿米巴感染。所有患者均行前节OCT检查确定病变深度。排除病变超过前1/3角膜厚度或角膜明显变薄(总厚度 $<300\mu\text{m}$ )的患者。两组病例在性别、年龄、发病天数、治疗前视力、角膜上皮缺损面积等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 两组患者均常规使用左氧氟沙星滴眼液局部滴眼,1h 1次(共14d),口服复合维生素促角膜修复,静滴抗生素抗感染,并发虹膜睫状体炎时使用复方托吡卡胺扩瞳。联合用药组在常规治疗的基础上加用0.01%次氯酸水溶液局部滴眼,4次/d(共14d)。

**疗效判定标准:**治愈:角膜溃疡愈合,荧光素染色阴性,后弹力层皱褶及水肿消失,前房积脓消失,视力明显好转。好转:角膜溃疡大部分愈合,荧光素染色( $\pm$ ),后弹力层皱褶及水肿减轻或消失,KP明显减少,前房积脓减少或消失,视力略有提高或无变化。无效:各种症状、体征改善不明显,并发角膜穿孔。治愈率:治疗14d时治愈患者与所有入组患者的比例 $\times 100\%$ 。

**统计学分析:**使用SPSS 20.0统计软件,采用独立样本 $t$ 检验对连续变量进行分析,离散变量的组间比较采用 $\chi^2$ 检验。治疗后不同时间点角膜上皮缺损面积及最佳矫正视力的比较采用重复测量方差分析。绘制Kaplan-Meier生存曲线,进一步分析两组治愈天数。 $P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

两组患者治愈率(93% vs 90%)差异无统计学意义,联合用药组治疗时间明显短于常规治疗组,差异有统计学意义( $P=0.005$ ),见表1。联合用药组患者使用0.01%次氯酸滴眼后未诉眼痛、畏光、流泪等角膜刺激症状。使用角膜荧光素染色观察治疗后不同时间所有治愈患者角膜上皮缺损面积的变化,使用重复测量方差分析,结果显示两组患者角膜上皮缺损面积变化的球对称检验分析不满足球对称假设( $P<0.001$ ),说明重复测量数据之间存在相关性,故采用多元方差分析结果。结果表明两组间、不同时间及组别与时间的交互作用均差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=65.732, P_{\text{组间}}<0.01, F_{\text{时间}}=6832.251, P_{\text{时间}}<0.01, F_{\text{组别}\times\text{时间}}=51.279, P_{\text{组别}\times\text{时间}}<0.01$ ,表2)。联合用药组溃疡愈合速度从治疗后第3d开始明显快于常规治疗组,治疗

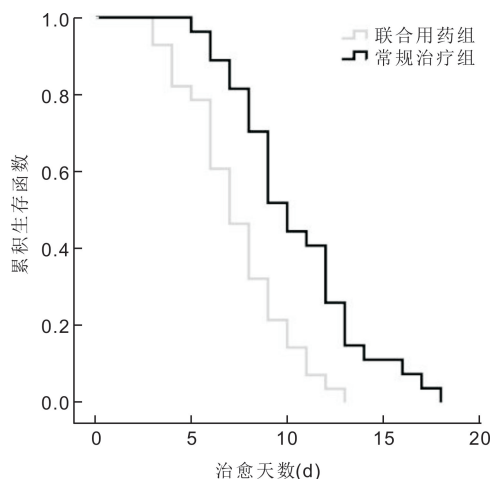


图1 使用Kaplan-Meier法分析两组治愈天数的生存函数。

后第10d联合用药组所有患者角膜上皮缺损已基本愈合,荧光素染色阴性,而常规治疗组角膜上皮愈合时间延长至第14d。治疗后不同时间点最佳矫正视力的变化采用重复测量方差分析进行比较(球对称检验 $P<0.001$ ),估算边界均值图提示联合用药组视力恢复较快,两组间、不同时间及组别与时间的交互作用均差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=189.612, P_{\text{组间}}<0.01, F_{\text{时间}}=306.823, P_{\text{时间}}<0.01, F_{\text{组别}\times\text{时间}}=80.566, P_{\text{组别}\times\text{时间}}<0.01$ ),但两组第10、14d最佳矫正视力无明显差别,见表3。

使用Kaplan-Meier法分析联合用药组和常规治疗组治愈天数的生存函数,结果显示联合用药组优于常规治疗组,差异有统计学意义( $\chi^2=12.250, P=0.001$ ),见图1。

图2显示1例经角膜刮片(提示革兰氏阳性球菌)、角膜共聚焦显微镜检查(见大量急性炎症细胞浸润,未及菌丝、阿米巴结构)诊断明确的细菌性角膜溃疡患者,发病天数为5d,治疗前视力0.9(LogMAR),治疗前裂隙灯检查示球结膜混合性充血,鼻侧近瞳孔区可见类圆形角膜浸润病灶,直径约4mm,表面灰白色脓苔覆盖,边界模糊,周边基质水肿,荧光素染色阳性,前节OCT检查提示浸润深度约为中层基质。使用联合用药方案(左氧氟沙星滴眼液局部滴眼1h 1次联合0.01%次氯酸水溶液局部滴眼4次/d),治疗仅3d即可见溃疡灶脓苔基本消失,上皮逐渐覆盖溃疡表面,角膜水肿明显消退。治疗6d溃疡已愈合,角膜荧光素染色(-),仅残留基质混浊。治疗后多次复查疗效稳定,未复发。患者最终视力0.3(LogMAR)。

## 3 讨论

细菌性角膜溃疡是发展中国家主要的致盲性眼疾之一,它是由细菌感染引起的角膜上皮缺损及缺损区下角膜基质坏死的化脓性角膜炎,其致病菌多为杆菌<sup>[6]</sup>。角膜炎发病急,多在夏秋季爆发。患者会感到双眼发烫、灼热、畏光、眼红肿、流泪、有分泌物,如不及时救治易发生角膜溃疡穿孔,甚至致盲<sup>[7]</sup>。目前,临床主要给予局部抗生素频繁滴眼进行治疗。常用的抗生素包括妥布霉素、左氧氟沙星、泰利必妥、头孢唑林等<sup>[8]</sup>,但细菌耐药性日益严峻,长期大量局部使用抗生素往往会造成多种眼表损害,甚至因耐药性影响溃疡愈合,导致治疗失败<sup>[9-10]</sup>。因此,对于细菌性角膜溃疡,有必要在抗生素的基础上实施综合治疗。目前文献报道的治疗方法主要包括核黄素紫外交联、准分子激光局部切削、皮质类固醇、胶原酶抑制剂、羊膜移植

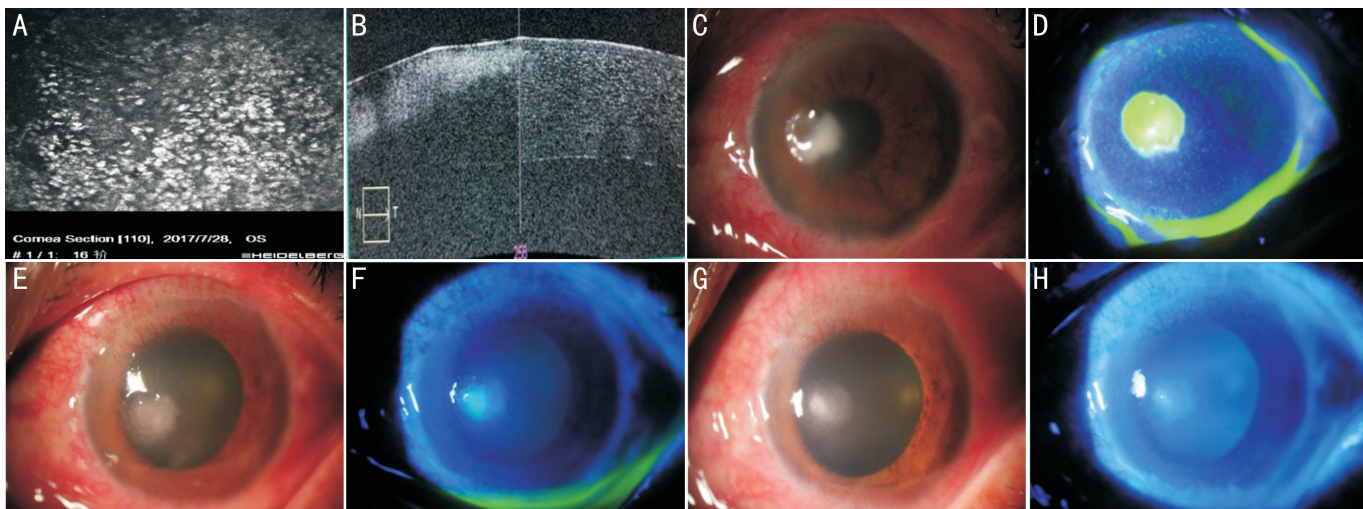


图2 联合治疗组1例患者治疗前后对比 A:治疗前角膜共焦显微镜检查结果,见大量急性炎症细胞浸润,未及菌丝及阿米巴结构; B:治疗前前节OCT图像,提示角膜浸润深度约为中层基质;C、D:治疗前裂隙灯照相,见角膜鼻侧近瞳孔区类圆形溃疡病灶,直径约4mm,荧光素染色阳性;E、F:治疗3d裂隙灯照相,溃疡面积缩小,角膜水肿减轻;G、H:治疗6d裂隙灯照相,溃疡已愈合,荧光素染色阴性。

表1 两组患者治疗14d效果比较

分组	眼数	治愈(眼,%)	治愈时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)	最佳矫正视力( $\bar{x}\pm s$ ,LogMAR)	虹膜炎(眼)
联合用药组	30	28(93)	7.4±2.2	0.5±0.2	2
常规治疗组	30	27(90)	10.5±3.7	0.6±0.3	3
$t/\chi^2$		0.215	16.677	1.845	0.215
$P$		0.643	0.005	0.787	0.643

注:常规治疗组:使用左氧氟沙星滴眼液滴眼;联合用药组:使用左氧氟沙星滴眼液联合0.01%次氯酸局部滴眼。

表2 两组患者治疗后不同时间点的角膜上皮缺损面积(直径)比较

分组	d0	d1	d3	d5	d7	d10	d14
联合用药组	4.4±2.3	4.1±1.9	3.5±1.7 <sup>a</sup>	2.3±1.5 <sup>a</sup>	1.5±0.8 <sup>a</sup>	0.3±0.2 <sup>a</sup>	0
常规治疗组	4.5±2.4	4.2±2.1	3.8±1.9	3.5±1.2	2.6±0.7	1.7±0.3	0

注:常规治疗组:使用左氧氟沙星滴眼液滴眼;联合用药组:使用左氧氟沙星滴眼液联合0.01%次氯酸局部滴眼。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 常规治疗组。

表3 两组患者治疗后不同时间点的最佳矫正视力比较

分组	d0	d1	d3	d5	d7	d10	d14
联合用药组	1.0±0.2	0.8±0.1	0.7±0.1 <sup>a</sup>	0.6±0.2 <sup>a</sup>	0.55±0.1 <sup>a</sup>	0.5±0.1	0.5±0.2
常规治疗组	0.9±0.3	0.9±0.2	0.85±0.1	0.8±0.15	0.7±0.1	0.6±0.05	0.6±0.3

注:常规治疗组:使用左氧氟沙星滴眼液滴眼;联合用药组:使用左氧氟沙星滴眼液联合0.01%次氯酸局部滴眼。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 常规治疗组。

等<sup>[11-13]</sup>,这些手段均有文献支持可缩短病程,增加治愈率,但这些疗法并非作用于细菌本身,因此不可能脱离抗生素单独使用,且常由于价格昂贵或需特殊仪器,限制其在临床上的应用。

1976年,Harrison等<sup>[14]</sup>在白细胞氧化爆发过程中证明次氯酸的存在,并首次证明次氯酸有明显的杀菌作用。1979年,Thomsa<sup>[15]</sup>发现次氯酸的杀菌机制,即破坏细菌的DNA、蛋白和酶失活作用,包括切割肽键和氧化细菌成分巯基。2008年,Kim等<sup>[16]</sup>发现次氯酸不仅杀灭细菌,还可作用于真菌、病毒等微生物。次氯酸水溶液临床上主要作为伤口液体辅料,并且在糖尿病足、坏死性筋膜炎、压力性溃疡等疾病的治疗上显示较好的安全性和有效性。实验室研究发现,1 $\mu$ g/mL的次氯酸即可显示广谱抗菌活性,可以在2min内杀灭包括金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠

埃希菌在内的大多数致病菌<sup>[5,16]</sup>。在眼部用药安全性上,动物实验表明,使用浓度为0.01%、0.03%、0.1%的次氯酸水溶液局部滴眼,均未出现眼部刺激症状<sup>[5]</sup>。国外已有团队使用次氯酸治疗Boston 1型人工角膜术后的真菌感染,取得良好效果<sup>[17]</sup>。聚维酮碘结膜囊消毒,可显著减少白内障术后感染并发症,研究表明,使用次氯酸水溶液消毒,也可有效杀灭结膜囊细菌,并减少角膜上皮损伤等聚维酮碘相关眼部并发症的发生<sup>[18]</sup>。然而,据我们所知,目前尚无次氯酸水溶液应用于细菌性角膜溃疡治疗的报道。在本研究中,我们把细菌性角膜溃疡患者随机分为两组,联合治疗组在细菌性角膜溃疡常规治疗的基础上,加用0.01%次氯酸水溶液局部滴眼,两组治疗前的视力、角膜上皮缺损面积等指标无明显差异,联合用药组平均治愈时间为7.4±2.2d,常规治疗组平均治愈时间为10.5±3.7d,

两者之间差异具有统计学意义,但两组间最终最佳矫正视力、治愈率差异无统计学意义,提示联合用药治疗周期更短,角膜上皮愈合更快,视力恢复也更快,且未出现明显并发症,患者未出现明显的眼部刺激症状,次氯酸在角膜溃疡的治疗中具有良好的应用前景。

虽然从次氯酸的发现到临床应用已有半个世纪的历史,但在眼科的使用才刚刚起步,该药物的安全性和有效性尚需更严谨的细胞分子生物学实验证实。本研究虽显示0.01%次氯酸对细菌性角膜溃疡的治疗效果,但仍是在联合使用抗生素的基础之上,单独应用次氯酸治疗角膜溃疡因涉及伦理问题尚无法开展,需前期大量实验室研究作为基础。此外,次氯酸是否可用于治疗真菌性、阿米巴性角膜溃疡尚需进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Murthy GV, Vashist P, John N, *et al*. Prevalence and causes of visual impairment and blindness in older adults in an area of India with a high cataract surgical rate. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4):185-195
- 2 Gogate P, Kalua K, Courtright P. Blindness in childhood in developing countries; time for a reassessment? *PLoS Med* 2009;6(12):e1000177
- 3 伍志琴,刘剑平,聂尚武,等. 感染性角膜炎196例临床分析. *中国实用眼科杂志* 2013;31(10):1304-1307
- 4 Hurst JK. What really happens in the neutrophil phagosome? *Free Radic Biol Med* 2012;53(3):508-520
- 5 Wang L, Bassiri M, Najafi R, *et al*. Hypochlorous acid as a potential wound care agent; part I. Stabilized hypochlorous acid: a component of the inorganic armamentarium of innate immunity. *J Burns Wounds* 2007;6:e5.
- 6 Lakhundi S, Siddiqui R, Khan NA. Pathogenesis of microbial keratitis. *Microb Pathog* 2017;104:97-109
- 7 Schmack I, Müller M, Kohnen T. Microbial keratitis: Understand, recognize, and treat - part 1: General aspects and characteristics of

- bacterial keratitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018;235(3):331-350
- 8 李芳,辛俊勃. 细菌性角膜炎的药物治疗进展. *临床合理用药杂志* 2012;35(5):180
- 9 Peng MY, Cevallos V, McLeod SD, *et al*. Bacterial Keratitis: Isolated Organisms and Antibiotic Resistance Patterns in San Francisco. *Cornea* 2018;37(1):84-87
- 10 Chang VS, Dhaliwal DK, Raju L, *et al*. Antibiotic Resistance in the Treatment of Staphylococcus aureus Keratitis; a 20-Year Review. *Cornea* 2015;34(6):698-703
- 11 Luo ZK, Chodosh J. Nonantibiotic therapy in the management of bacterial keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51(4):157-166
- 12 Kilic BB, Altiors DD, Demirbilek M, *et al*. Comparison between corneal cross-linking, topical antibiotic and combined therapy in experimental bacterial keratitis model. *Saudi J Ophthalmol* 2018;32(2):97-104
- 13 Dakhil T, Stone DU, Gritz DC. Adjunctive Therapies for Bacterial Keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24(1):11-17
- 14 Harrison JE, Schultz J. Studies on the chlorinating activity of myeloperoxidase. *J Biol Chem* 1976;251(5):1371-1374
- 15 Thomas EL. Myeloperoxidase - hydrogen peroxide - chloride antimicrobial system: effect of exogenous amines on antibacterial action against Escherichia coli. *Infect Immun* 1979;25(1):110-116
- 16 Kim HJ, Lee JG, Kang JW, *et al*. Effects of a low concentration hypochlorous Acid nasal irrigation solution on bacteria, fungi, and virus. *Laryngoscope* 2008;118(10):1862-1867
- 17 Odorcic S, Haas W, Gilmore MS, *et al*. Fungal Infections After Boston Type I Keratoprosthesis Implantation: Literature Review and In Vitro Antifungal Activity of Hypochlorous Acid. *Cornea* 2015;34(12):1599-1605
- 18 Stroman DW, Mintun K, Epstein AB, *et al*. Reduction in bacterial load using hypochlorous acid hygiene solution on ocular skin. *Clin Ophthalmol* 2017;11:707-714