

# 透明质酸钠在真菌性角膜溃疡治疗中的作用

范军华,李学喜,汪美华

作者单位:(362000)中国福建省泉州市,中国人民解放军第180医院眼科中心

作者简介:范军华,男,毕业于第二军医大学研究生院,硕士,副主任医师,研究方向:眼表疾病及泪器病。

通讯作者:范军华. fjh80@126.com

收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-11-13

## Effect of sodium hyaluronate in treating fungal corneal ulcer

Jun-Hua Fan, Xue-Xi Li, Mei-Hua Wang

Eye Centre of the 180<sup>th</sup> Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

**Correspondence to:**Jun-Hua Fan. Eye Centre of the 180<sup>th</sup> Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. fjh80@126.com

Received:2013-07-22 Accepted:2013-11-13

### Abstract

• **AIM:** To retrospectively analyze the effects of sodium hyaluronate in treating fungal corneal ulcer.

• **METHODS:** Since June, 2006, there were 178 patients (178 eyes) with fungal corneal ulcer receiving medical treatment in our hospital. Among them, 81 patients (81 eyes) as the control group received the traditional antifungal treatment with the natamycin and fluconazole being the major medicine, from June 2006 to June 2008. While, 97 patients (97 eyes) as the treatment group received sodium hyaluronate treatment based on traditional antifungal treatment during the period of June 2008 to March 2010. Effects of two therapeutic methods were compared and analyzed.

• **RESULTS:** Of the 97 cases in the treatment group, the average hospital stay was: 14.15±4.23d, with 90 cases (92.8%) cured, 5 cases (5.2%) improved, 2 cases (2.1%) ineffective, the final visual acuity of 51.6% patients better than 0.3. Of the 81 cases in the control group, average hospital stay was: 17.26±6.23d, with 69 cases (85.2%) cured, 7 cases (8.6%) improved, 5 cases (6.2%) ineffective, the final visual acuity of 39.5% patients better than 0.3. After statistical analysis, the average hospital stay, the cure rate, the effective rate and the final visual acuity in both groups showed statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The average hospital stay of the treatment group was shorter than that of the control group, while the cure rate and effective rate and the final visual acuity was better than that of the control group.

• **CONCLUSION:** Sodium hyaluronate can promote fungal corneal ulcer healing, improve the cure rate and reduce

the formation of corneal scar.

• **KEYWORDS:** fungal corneal ulcer; sodium hyaluronate; drug therapy

**Citation:** Fan JH, Li XX, Wang MH. Effect of sodium hyaluronate in treating fungal corneal ulcer. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(12):2501-2503

### 摘要

**目的:** 回顾性分析透明质酸钠在真菌性角膜溃疡治疗中的效果。

**方法:** 2006-06以来,在我院接受药物治疗的真菌性角膜溃疡患者共178例178眼,其中2006-06/2008-06期间共81例81眼作为对照组,接受以那他霉素及氟康唑为主的传统抗真菌方案治疗;2008-06/2010-03期间97例97眼作为治疗组,在传统治疗方案基础上加用透明质酸钠治疗。对比分析两种治疗方法的效果。

**结果:** 治疗组97例,平均住院时间14.15±4.23d,治愈90例,治愈率92.8%,好转5例,占5.2%,无效2例,占2.1%,最终视力>0.3者占51.6%。对照组81例,平均住院时间17.26±6.23d,治愈69例,治愈率85.2%,好转7例,占8.6%,无效5例,占6.2%,最终视力>0.3者占39.5%。经统计学分析,两组的平均住院时间、治愈率、有效率及最终视力差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组的平均住院时间短于对照组,治愈率及有效率高于对照组,最终视力好于对照组。

**结论:** 透明质酸钠可促进真菌性角膜溃疡愈合,提高治愈率,减少角膜瘢痕形成。

**关键词:** 真菌性角膜溃疡;透明质酸钠;药物治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.41

**引用:** 范军华,李学喜,汪美华. 透明质酸钠在真菌性角膜溃疡治疗中的作用. 国际眼科杂志 2013;13(12):2501-2503

### 0 引言

透明质酸及其盐广泛存在于机体的各种组织中,具有促进生长、减轻炎症、保护细胞免受毒素侵害等特殊的生理功能,被广泛应用眼科、骨科、烧伤科<sup>[1]</sup>。2008-06以来,我科在既往的真菌性角膜溃疡治疗方案中,加用透明质酸钠(HA)滴眼液及眼膏进行治疗,取得了很好效果。为此我们对2006年以来就诊我院的178例真菌性角膜溃疡进行了回顾性分析,将2006-06/2008-06未使用HA治疗的真菌性角膜溃疡患者,与2008-06/2010-03使用了HA治疗的患者进行对比分析,以期了解HA对真菌性角膜溃疡治疗效果的影响。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 2006-06/2010-03来我院就诊的真菌性角膜溃疡患者共184例,剔除入院时已溃疡穿孔或直接行角膜

移植手术的6例,剩余178例,其中121例均经涂片或真菌培养确诊为真菌感染,其余57例则依据典型的临床表现和按真菌性角膜溃疡治疗有效而诊断。有院外治疗史162例,占91.0%,其中有糖皮质激素眼液使用史12例,占6.7%;有前房积脓者29例,占16.3%。院外治疗时间2~65(平均8.5)d。年龄20~70(平均42.6)岁。将2006-06/2008-06期间的真菌性角膜溃疡患者81例,作为对照组;2008-06/2010-03期间97例作为治疗组。两组患者的年龄、性别、轻重分型、入院前病程、入院前视力经统计学分析差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 对照组采取传统治疗方案,即静脉滴注氟康唑注射液0.2g/d;氟康唑滴眼液及那他霉素滴眼液点眼,开始1次/h,1wk内逐渐减为每2小时1次,溃疡明显控制后再减至4次/d;利福平滴眼液4次/d;不含透明质酸钠的氧氟沙星眼膏(2次/d);对症予散瞳孔、溃疡面坏死组织刮除、降眼压、热敷及维生素类支持治疗。治疗组在对照组的治疗方案上加用1g/L透明质酸钠滴眼液点眼,4次/d,以及含透明质酸钠的氧氟沙星眼膏,2次/d。

统计学分析:采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,组间计量资料比较采取独立样本 $t$ 检验,计数资料率的比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

疗效判定标准:(1)治愈:红痛症状消失,角膜溃疡愈合,荧光素染色阴性,前房积脓消失。(2)好转:红痛症状减轻,角膜溃疡面积减小1/3以上,前房积脓减少或消失,因经济或其它原因未坚持治疗者。(3)无效:治疗时间大于1wk,红痛症状无改善,角膜溃疡继续扩大、穿孔,前房积脓加重。

治疗组97例,平均住院时间 $14.15\pm 4.23$ d,治愈90例,治愈率92.8%;好转5例,占5.2%;有效率97.9%;无效2例,占2.1%。无效病例2例中,1例为糖尿病患者,1例前房积脓继发难以控制的青光眼,最后均行眼球摘除术。治疗组最终视力 $>0.3$ 者50例50眼,占51.5%。对照组81例,平均住院时间 $17.26\pm 6.23$ d,治愈69例,治愈率85.2%;好转7例,占8.6%;有效率93.8%;无效5例,占6.2%(经典病例见图1~4)。无效者5例中3例入院时已溃疡穿孔伴前房积脓,1例继发青光眼后出现前房积脓,1例感染未得到控制,经穿透性角膜移植治愈。对照组最终视力 $>0.3$ 者32例32眼,占39.5%。两组的好转病例均因为家庭经济困难或其它原因未能坚持治疗而出院,出院后,治疗组2例失访,对照组3例失访,未失访病例均门诊定期复查,最终治愈。两组的平均住院时间( $t=3.95$ )、治愈率( $\chi^2=16.98$ )、有效率( $\chi^2=9.51$ )差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组的平均住院时间短于对照组,治愈率及有效率高于对照组。治疗组最终视力 $>0.3$ 者高于对照组,差异具有统计意义( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

真菌性角膜溃疡是眼科的常见病和多发病,也是最为难治的角膜溃疡之一。近年来,随着糖皮质激素及抗生素眼液的滥用,眼部真菌感染逐渐增多,如何尽早使溃疡愈合,减轻角膜瘢痕的形成一直是眼科界研究的重点之一。既往的研究和治疗多侧重于直接杀死或抑制真菌,对于如何减轻真菌导致的炎症、清除感染过程中产生的有毒物质以及促进溃疡愈合的研究极少。

不同的真菌,其导致角膜损伤的机制不尽相同,比如,

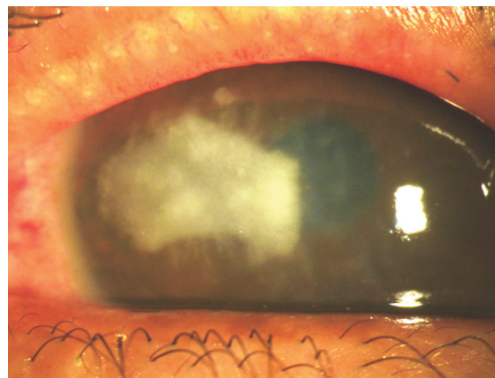


图1 患者甲,女,45岁,真菌性角膜溃疡,具有典型的菌丝苔被及羽毛状伪足,外院已治疗15d,入院视力指数/眼前。

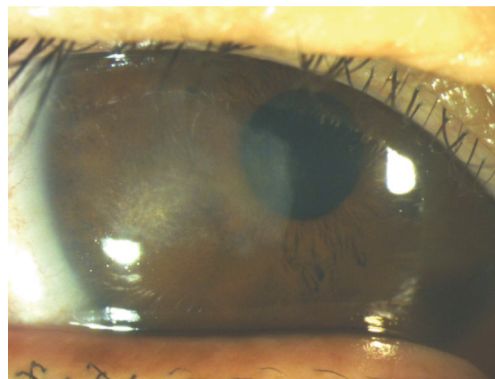


图2 患者甲加入治疗组治疗20d后,留轻微云翳,视力0.6,散光矫正后1.0。

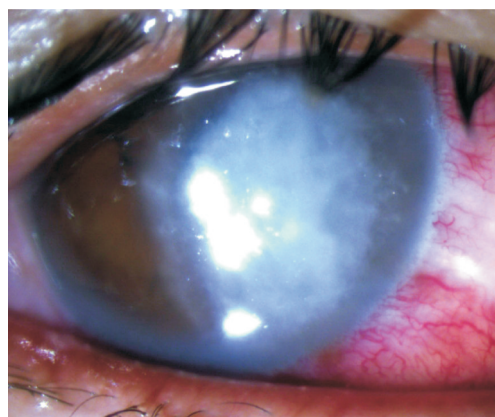


图3 患者乙,女,43岁,真菌性角膜溃疡,具有典型的菌丝苔被及伪足,面积占角膜面积约2/5,外院治疗10d,入院视力手动/眼前。

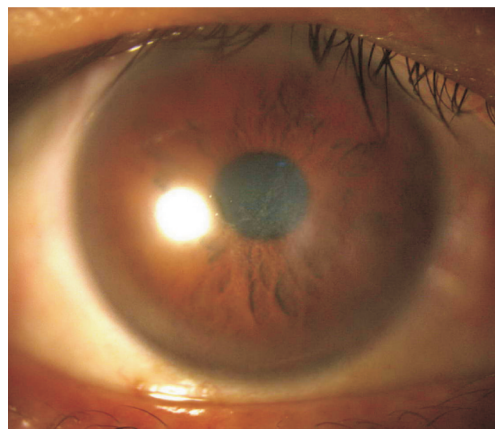


图4 患者乙加入治疗组治疗30d后溃疡完全愈合,留薄翳,视力0.4,2mo后角膜混浊进一步减轻,最终视力0.8。



白色念珠菌对中性粒细胞具有很强的趋化作用,而茄病镰刀菌能产生毒素,可导致菌体周围细胞死亡和溶解,烟曲霉菌的成份则可能抑制中性粒细胞的趋化作用,分泌抵抗吞噬细胞吞噬的物质,并能产生降解胶原组织的酶类物质<sup>[2,3]</sup>。但是,不同真菌导致的角膜溃疡却具有相类似的病理过程,感染过程中能产生毒素及炎症介质,并诱发中性粒细胞浸润并释放各种蛋白酶,从而导致溃疡不断发展并穿孔<sup>[4]</sup>。因此,治疗真菌性角膜溃疡,在杀死真菌菌体的基础上,还要尽量消除感染过程中由真菌或自身免疫细胞产生的有毒物质,保护角膜细胞和组织免受有毒物质的损害,促进溃疡愈合。

透明质酸钠及其盐广泛存在于机体的各种组织中,具有特殊的生理功能。研究表明<sup>[1,5,6]</sup>,HA可在细胞表面形成一层HA外壳,即后来所谓的细胞周基质(pericellular matrix,PCM)或细胞周分子笼蔽(pericellular molecular cage,PMC)。PCM对细胞具有两种物理功能:(1)滤器作用,可使细胞免受淋巴细胞和病毒侵害,并抵挡毒素、氧自由基及蛋白酶对细胞的破坏作用;(2)具有稳定细胞受体及感受器的作用。还有研究表明,HA还可抑制多形核白细胞产生氧自由基,并抑制淋巴细胞的自身免疫作用。因此,HA能保护角膜细胞免受真菌感染过程中的损害。此外,HA还通过细胞表面的HA受体,达到促进细胞(特别是上皮细胞)生长和组织修复的作用<sup>[1,7]</sup>。我们既往的研究已证实透明质酸钠有助于角膜内皮细胞及上皮细胞活性的保存,能减少外环境中有害因素对角膜内皮细胞或上皮细胞的损害<sup>[8-10]</sup>。

HA还是一种物理增粘剂,能增加药液的黏度,延长药液在眼表面的滞留时间,减少用药次数,提高药物的生物利用度<sup>[11]</sup>。HA对角结膜上皮细胞有强烈的膜亲和力,可维持眼表药液膜的稳定,延长药物作用时间<sup>[12]</sup>。

正是基于透明质酸钠的以上作用,联系真菌性角膜溃疡的致病机制,我们在真菌性角膜溃疡的治疗中使用了透明质酸钠滴眼液。通过透明质酸钠,达到保护细胞免受毒素、氧自由基及蛋白酶破坏,减轻炎症反应,促进细胞生长和修复的目的。应用HA眼液后,增加了抗真菌药物的

眼表作用时间及对角结膜的膜亲和力,可极大减少点眼次数,减少眼液中防腐剂对眼表的损害。真菌性角膜溃疡的病程漫长,局部用药时间久,减少药物毒性作用对于溃疡的愈合是十分重要的。

本结果表明,使用透明质酸钠的患者,溃疡愈合时间缩短,治愈率提高,治疗过程中患者的舒适度也得到提高。

#### 参考文献

- 1 凌沛学.透明质酸.北京:中国轻工业出版社2000;1-10,55-59,69-72
- 2 刘敬,谢立信,史伟云.主要致病真菌在角膜内生长方式的研究.眼科研究2008;26(1):26-29
- 3 白海青,金梅玲,赵桂秋,等.镰刀菌和曲霉菌性角膜溃疡的组织病理学特点.中华眼科杂志2004;40(5):341-342
- 4 曾庆延,董晓光,史伟云,等.真菌孢子黏附和基质金属蛋白酶在角膜真菌感染中的作用.中华眼科杂志2004;40(11):774-777
- 5 Rilla K, Tiihonen R, Kultti A, et al. Pericellular hyaluronan coat visualized in live cells with a fluorescent probe is scaffolded by plasma membrane protrusions. *J Histochem Cytochem* 2008;56(10):901-910
- 6 Belda JI, Artoa A, Gareia - Manzanares MD, et al. Hvaluronie acid combined with mannitol to improve protection against free - radical endothelial damage;experimental model. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(6):1213-1218
- 7 Tammi RH, Tammi MI. Hyaluronan accumulation in wounded epidermis: a mediator of keratinocyte activation. *J Invest Dermatol* 2009;129(8):2046-2058
- 8 蒋华,范军华.透明质酸钠在甘油冷冻保存角膜中的应用.解放军医学杂志2007;32(7):694-696
- 9 范军华,李学喜,潘栋平.改良甘油长期冷冻保存角膜的超微结构及板层角膜移植.国际眼科杂志2010;10(1):118-119
- 10 范军华,李学喜,潘栋平.改良甘油冷冻保存角膜用于桥式穿透性角膜移植效果观察.中国实用眼科杂志2012;30(9):1107-1110
- 11 Saettone MF, giannaccini B, Chetoni MT, et al. Evaluation of high- and low-molecular-weight fractions of sodium hyaluronate and an ionic complex as adjuvants for topical ophthalmic vehicles containing pilocarpine. *Int J pharm* 1991;72(2):131-139
- 12 Saettone MF, giannaccini B, Teneggi A, et al. Vehicles effects on ophthalmic bioavailability: the influence of different polymers on the activity of pilocarpine on rabbit and man. *J Pharm pharmacol* 1982;34(7):464-466