

透明质酸酶在眼科应用的研究进展

叶 青,何为民

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院

眼科

作者简介:叶青,女,住院医师,医学硕士。

通讯作者:何为民,女,博士,副教授,硕士生导师. hewmhuangy@hotmail.com

收稿日期:2009-06-04 修回日期:2009-06-15

Advanced research on application of hyaluronidase in ophthalmopathy

Qing Ye, Wei-Min He

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei-Min He. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. hewmhuangy@hotmail.com

Received: 2009-06-04 Accepted: 2009-06-15

Abstract

• Hyaluronidase is a specific proteolytic enzyme. It can degrade hyaluronic acid into disaccharide compounds. It is researched and applied widely in medicine and biology as specific hydrolase. Reports showed it had many uses in ophthalmology including regional anesthesia of ophthalmologic operations, cataract, glaucoma, vitreous and retinal disease. This review focuses on the biochemistry, biological function, experimental research advances and therapeutic use and complications of hyaluronidase in ophthalmology.

• KEYWORDS: hyaluronidase; ophthalmopathy

Ye Q, He WM. Advanced research on application of hyaluronidase in ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009; 9(7):1338-1340

摘要

透明质酸酶结构复杂,功能特殊,具有多种生物学活性。作为透明质酸的专一性水解酶在医学和生物学领域有广泛的研究和应用。近年来透明质酸酶在眼科手术局部麻醉,白内障及其并发症、青光眼、玻璃体视网膜疾病等方面的基础研究和临床应用报道很多,并有部分涉及甲状腺相关眼病等疾病的治疗应用情况。现将透明质酸酶基本性质及其在眼科应用的进展作一综述。

关键词:透明质酸酶;眼科疾病

OI:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.07.040

叶青,何为民. 透明质酸酶在眼科应用的研究进展. 国际眼科杂志 2009;9(7):1338-1340

0 引言

透明质酸酶(hyaluronidase, HAase)是能特异性分解透明质酸的一种蛋白水解酶,于1928年被发现,1940年研究确定命名,目前在许多疾病的治疗和生物学研究中呈现应用前景。该酶可水解组织质酸基质中的主要成分透明质酸,增加组织的通透性,促使皮下输液和局部积贮的渗出液或血液的吸收^[1],已被广泛应用于临床。现将透明质酸酶的基本性质及其在眼科临床的应用研究进展作一综述。

1 透明质酸酶的基本性质

1.1 透明质酸酶的来源和结构 根据酶的底物专一性和反应机制的不同,可将此酶分为3种不同类型。临幊上使用的大部分由哺乳动物睾丸中提取。在人体,透明质酸酶存在于各器官(睾丸、脾脏、皮肤、眼、肝、肾、子宫和胎盘中)以及体液(眼泪、血液和精液)中。人类基因组中有6种HAsae相关基因已被确认,它们形成2个紧密的结构,分别位于染色体3p21.3(HYAL-1, HYAL-2, HYAL-3)以及7q31.3(HYAL-4, PH20/SPAM1和拟基因HYAL-P1)上。基因之间的序列相似度是40%左右。人类体细胞组织中, HYAL-1 编码血浆和溶酶体 HAase, HYAL-2 编码溶酶体 HAase,二者是体内最主要的 HAase。

1.2 透明质酸与透明质酸酶及其生物学活性 透明质酸是人体内一种十分重要的糖胺聚糖,由N-乙酰葡萄糖胺和葡萄糖醛酸二糖单位反复交替连接所组成。整个分子呈自然卷曲,带负电荷,具有强亲水性。体内以高分子量和低分子量两种形式存在。它是细胞间关键成分之一,也是细胞生长和形成组织结构的基质成分,对机体的形态发育和分化有重要调控作用。透明质酸酶是透明质酸的专一性水解酶,通常在溶酶体中对其进行降解,直接作用于透明质酸低聚糖的非还原末端,水解透明质酸的β-N-乙酰氨基己糖糖苷键,产生主要为四糖的代谢物。透明质酸酶参与了机体各种生理和病理活动,与透明质酸合成酶一起在透明质酸的动态平衡中发挥重要作用。它在玻璃体内维持透明质酸代谢,保持其凝胶状态^[2];协助毒素扩散,为病原体在宿主细胞表面提供直接接触的机会^[3];部分恶性肿瘤的发展中发现了大量透明质酸寡聚糖的存在,目前认为是透明质酸酶在其中活动的结果^[4];使用抗癌化疗药物的过程中,加入透明质酸酶后可使原已发生耐药的肿瘤重新变敏感^[5]。

1.3 透明质酸酶的药效学和药物代谢动力学 大部分透明质酸酶对底物作用的最佳pH值3.7~4.0。睾丸透明质酸酶产生作用的最佳pH值为5,在4~8范围内均表现活性。该酶活性受不同活化剂及抑制剂调节,活化剂有肾上腺素、组织胺及酸性磷酸酶;抑制剂有肝素、维生素C、黄酮类及硫酸化、硝酸化、乙酰化的透明质酸等。透明质酸酶可增加结缔组织的渗透性,减少体液的粘滞性,使药物在组织中吸收速度明显增加,加速药物在滑膜液中的循环,提高蛋白质的生物利用度。该酶不能通过血脑屏障。在血浆中,透明质酸酶被迅速清除,重复静脉注射并不能

使血浆透明质酸酶浓度持续升高。该酶血浆半衰期很短,普遍认为它不存在于尿液和胆汁中。组织分布显示透明质酸酶通过一种甘露糖特异性受体介导主要在肝脏吸收。

2 透明质酸酶在眼科临床中的应用

2.1 眼科麻醉 透明质酸酶作为眼科局部麻醉辅助用药已有较长历史,它能增加组织通透性,使药物容易扩散从而增强麻醉效果。Schulenburg 等^[6]将 62 例行白内障手术的患者随机分组行球筋膜囊下麻醉,发现加入透明质酸酶组最低局部麻醉量低于未加酶组 2.4 倍,认为透明质酸酶可减少局部麻醉药物使用量,降低了因此带来的结膜水肿及眼压升高的风险。作为麻醉辅剂该酶还可加速局部麻醉药物发挥效应的时间^[7],加大麻醉剂的扩散,使麻醉效果更彻底^[8],显著降低患者疼痛体验分数^[9],进而增加手术安全性。Aslam 等^[10]认为添加透明质酸酶的麻醉剂对眼球制动和眼睑(提上睑肌与眼轮匝肌)麻痹更充分。Rowley 等^[11]报道球筋膜囊麻醉中加入 30U/mL 透明质酸酶后能显著提高运动神经阻滞的效果,但对感觉神经无效。透明质酸用于球周/球后麻醉时,能够减少术后复视发生率^[12]。添加 3.75U/mL 或 7.5U/mL 透明质酸酶的利多卡因-布比卡因混合麻醉剂能提高球周/球后阻滞成功率,减少麻醉药用量^[13]。将透明质酸酶加入局部麻醉药物甲哌卡因行白内障术前麻醉发现,其麻醉起效时间缩短,且有效性评价,耐受性和术后疼痛感评价均优于对照组^[7]。徐庆等^[14]认为,在球周麻醉中使用透明质酸酶可以降低眼内压及减少眼内压升高的幅度和持续时间,增加手术安全性。

2.2 白内障及其并发症 上世纪八十年代开始在白内障手术中就开始使用透明质酸以保护角膜和眼内组织。目前透明质酸在白内障手术中已不可或缺,但术后暂时性眼压升高是较常见的并发症,术后处理不当有可能造成严重后果。1986 年 Hein 等^[15]经免前房注入透明质酸酶后未发现组织学的改变,并能显著降低因透明质酸引起的眼内压升高。Harooni 等^[16]发现透明质酸酶能降低含有透明质酸钠的黏弹剂引起的眼压升高,对不含透明质酸的黏弹剂组作用无效。因此认为透明质酸酶的降眼压作用与它在前房分解大分子的透明质酸有关。白内障术后发生前,后囊膜混浊是影响术后远期视功能最常见的并发症,主要是由术后残留的晶状体上皮细胞增殖、移行和化生等引起。有研究表明后囊膜上增生的细胞周围存在透明质酸^[17];囊袋内表面还发现了细胞外基质中的透明质酸及其受体 CD₄₄^[18],提示透明质酸参与了后囊混浊的发生。朱蓉蝶等^[19]在行白内障超声乳化吸出并人工晶状体植入术时注射透明质酸酶联合晶状体抛光,术后随访 18mo,发现术中应用透明质酸酶可以预防后发性白内障的发生,且眼内应用安全。

2.3 青光眼 小梁网中存在包括透明质酸在内的粘多糖和透明质酸酶成分,均由小梁网的内皮细胞产生;透明质酸酶注入前房,小梁网粘多糖减少,房水流畅度增加。对于糖皮质激素性青光眼,一种学说认为激素能稳定溶酶体膜从而抑制透明质酸酶释放,导致过多糖胺聚糖聚集在房角组织中阻碍房水流出,升高眼内压^[20]。“药物性小梁切除术”即利用它改善细胞外间质解聚,使房水流速增加,眼内压降低^[21]。Rankova 等^[22]将透明质酸酶在滤过泡上方以球结膜下注射的方式用于 62 例原发性开角型青光眼小梁切除术后失败者,发现可明显降低眼内压,且未

出现并发症。史春^[23]对 13 例青光眼患者在滤过性手术后行透明质酸酶结膜下注射,无 1 例发生早期高眼压。透明质酸酶能够水解小梁网上的粘多糖,且能促进局部渗出的扩散和吸收,因此该酶可用于青光眼滤过术后早期,使滤过泡通畅,并增加小梁网的滤过,降低眼内压。

2.4 玻璃体视网膜手术 正常情况下玻璃体是一种无色透明的凝胶组织,由 II 型胶原纤维网支架和交织在其中的透明质酸构成,二者处于平衡状态。现代玻璃体视网膜手术旨在切除病变的玻璃体,松解视网膜上的玻璃体牵引,机械去除玻璃体和视网膜的粘附,即人为造成的玻璃体后脱离。但手术中使用机械的方法将玻璃体皮质完全从视网膜上分离比较困难,尤其在年轻患者更易造成医源性损害。因此探讨如何引导玻璃体液化并较为完全的后脱离以增加玻璃体视网膜手术安全性和成功率的研究已成为热点^[24]。Gottlieb 等^[25]在兔的动物实验中使用透明质酸酶成功造成玻璃体液化,监测的各项指标表明在一定剂量范围内使用安全有效。但 Harooni 等^[26]发现单独使用透明质酸酶玻璃体腔注射诱导的玻璃体后脱离并不完全,分析部分后脱离的形成是因为透明质酸酶单纯引发玻璃体液化后眼球自身活动发生的机械脱离。Wang 等^[27]报道将纤溶酶 1U 与透明质酸酶 20U 联合行玻璃体腔注射可诱导兔眼完全性玻璃体后脱离,未见明显毒性作用,单纯使用透明质酸酶的对照组对玻璃体后脱离形成无效。针对严重的玻璃体积血,Kuppermann 等^[28,29]设计了两个大规模的前瞻性随机双盲对照试验,表明注射高纯度绵羊透明质酸酶 55U 1mo 后能够使玻璃体积血显著减轻,视力明显改善,同时眼内注射也比较安全。

2.5 其他 赵立明^[30]应用透明质酸酶、地塞米松和盐酸利多卡因混合液注射上天柱等穴位结合针刺、中药等方法治疗甲状腺功能亢进突眼症后发现疗效显著,未见副反应,相关机制不甚明确。马德环^[31]在早期的放射状角膜切开术后应用透明质酸酶治疗切口瘢痕愈合的 83 眼,发现能促进切口瘢痕吸收重建,减低该处角膜表面张力,改善光线在瘢痕区域内的折射及散射,增加视觉清晰度。目前这些治疗尚无足够依据支持,还处于探讨和摸索的过程中。

3 临床应用中出现的不良反应

早期透明质酸酶于前房注射后发生严重的炎症反应和角膜损伤,可能为当时的透明质酸酶所含杂质引起。随着透明质酸酶在眼科应用的开展,其过敏反应的报道逐渐增多。Leibovitch 等^[32]报道了 5 例行白内障手术球周麻醉后 12~72h 内出现的急性眶周炎症、表现为突眼、眶周红肿、眼外肌功能受限、眶周痛痒和球结膜水肿等,应用抗生素、激素以及抗组胺药治疗 3~5d 后好转,皮肤过敏反应提示围手术期药物仅透明质酸酶呈阳性反应。Kempeneers 等^[33]发现球后麻醉晚期 5 例眼眶炎性假瘤,测试提示他们均对术前麻醉使用的透明质酸酶呈高敏反应。另外还发现一些眼内使用的反应和毒性。Gottlieb^[25]将不同浓度的透明质酸酶注入兔眼玻璃体腔观察玻璃体液化情况,分别进行间接检眼镜、眼底照相、荧光血管造影检查。结果表明,1U 透明质酸酶在 7d 内对视网膜无损害,而 15U 组第 7d 时出现了视网膜水肿、玻璃体混浊,150U 组则可造成视网膜坏死。Kuppermann 等^[29]在透明质酸酶玻璃体腔注射的安全试验中发现,不同浓度的透明质酸酶引起的自限性虹膜炎比较常见,且虹膜炎的严重程度与剂量呈相关性。

4 展望

透明质酸酶在眼科已有效应用于手术的局部麻醉,白内障、青光眼以及玻璃体视网膜手术中,在其他一些眼病,如甲状腺相关眼病的应用也有了初步探讨。其主要作用是促进药液和积血在组织中的扩散吸收,并分解内/外源性透明质酸为小分子物质来达到相应治疗目的。虽然一些研究还处于基础或临床试验阶段,并存在争议,偶尔可见不良反应的报道,但是由于透明质酸酶取用方便、费用经济、操作简单,它在眼科领域的发展前景仍很广阔,有待于进一步研究和应用。

参考文献

- 1 樊德厚,王永利.中国药物大全.西药卷.北京:人民卫生出版社 2005;881-882, 906-907
- 2 Schwartz DM, Shuster S, Jumper MD, et al. Human vitreous hyaluronidase: isolation and characterization. *Curr Eye Res* 1996;15 (12) : 1156-1162
- 3 Girish KS, Kempuraju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci* 2007;80(21):1921-1943
- 4 Stern R. Hyaluronidases in cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18(4) : 275-280
- 5 Baumgartner G, Gomar-Höss C, Sakr L, et al . The impact of extracellular matrix on the chemoresistance of solid tumors-experimental and clinical results of hyaluronidase as additive to cytostatic chemotherapy. *Cancer Lett* 1998;131(1) : 85-99
- 6 Schulenburg HE, Sri-Chandana C, Lyons G, et al . Hyaluronidase reduces local anaesthetic volumes for sub-Tenon's anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;99 (5) : 717-720
- 7 Remy M, Pinter F, Nentwich MM, et al . Efficacy and safety of hyaluronidase 75IU as an adjuvant to mepivacaine for retrobulbar anaesthesia in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(11) : 1966-1969
- 8 Khandwala M, Ahmed S, Goel S, et al . The effect of hyaluronidase on ultrasound-measured dispersal of local anaesthetic following Sub-Tenon injection. *Eye* 2008;22(8) : 1065-1068
- 9 Moharib MM, Mitra S, Rizvi SG, et al . Effect of alkalinization and/or hyaluronidase adjuvancy on a local anaesthetic mixture for sub-Tenon's ophthalmic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(5) : 599-602
- 10 Aslam S, Sarker SJ, Tran-Dang M, et al . Effect of hyaluronidase on ocular motility and eyelid function in sub-tenon's anaesthesia: randomized controlled trial. *Eye* 2006;20(5) : 579-582
- 11 Rowley SA, Hale JE, Finlay RD. Role of hyaluronidase in diplopia after peribulbar anesthesia for cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2000;84 (4) : 435-436
- 12 Hamada S, Devys JM, Xuan TH, et al . Role of hyaluronidase in diplopia after peribulbar anesthesia for cataract surgery. *Ophthalmology* 2005;112(5) : 879-882
- 13 Kallio H, Paloheimo M, Maunuksela EL. Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. *Anesth Analg* 2000;91(4) : 934-937
- 14 徐庆,周慧芳,罗敏,等.球后阻滞麻醉中透明质酸酶对眼内压及间接眼内压的影响.中国实用眼科杂志 2004;22(4) : 263-265
- 15 Hein SR, Keates RH, Weber PA. Elimination of sodium hyaluronate-induced decrease in outflow facility with hyaluronidase. *Ophthalmic Surg* 1986;17 (11) : 731-734
- 16 Harooni M, Freilich JM, Abelson M. Efficacy of hyaluronidase in reducing increases in intraocular pressure related to the use of viscoelastic substances. *Arch Ophthalmol* 1998;116 (9) : 1218-1221
- 17 Fagerholm P, Fitzsimmons T, Hjorthstrand A, et al . Reactive formation of hyaluronic acid after small and large lens injury. *Acta Ophthalmol* 1992;205 (Suppl) : 58-64
- 18 Saika S, Kawashima Y, Miyamoto T, et al . Immunolocalization of hyaluronan and CD44 in quiescent and proliferating human lens epithelial cells. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(9) : 1266-1270
- 19 朱蓉嵘,管怀进,吴坚,等.晶状体囊抛光及透明质酸酶预防囊的浑浊.眼外伤职业眼病杂志 2005;27 (9) : 657-659
- 20 周文炳.临床青光眼.北京:人民卫生出版社 2000:264
- 21 葛坚.青光眼防治工作中面临的问题与挑战.中华眼科杂志 2002; 38(6) : 321-324
- 22 Rankova CB, Siarov NP, Petkova N, et al . Application of hyaluronidase after unsuccessful trabeculectomy. *Doc Ophthalmol* 1992;80 (4) : 381-383
- 23 史春.透明质酸酶在预防青光眼滤过术后早期高眼压的作用.临床眼科杂志 2006;14(12) : 162-163
- 24 张志红,陶海,吴海洋.透明质酸酶在玻璃体手术中的应用研究进展.国际眼科杂志 2007;7(3) : 776-778
- 25 Gottlieb JL, Antoszyk AN, Hatchell DL, et al . The safety of intravitreal hyaluronidase: A clinical and histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31 (11) : 2345-2352
- 26 Harooni M, McMillan T, Reijojo M, et al . Efficacy and safety of enzymatic posterior vitreous detachment by intravitreal injection of hyaluronidase. *Retina* 1998;18 (1) : 16-22
- 27 Wang ZL, Zhang X, Xu X, et al . PVD following plasmin but not hyaluronidase: implications for combination pharmacologic vitreolysis therapy. *Retina* 2005;25 (1) : 38-43
- 28 Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, et al . Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreous injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrace) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2005;140 (4) : 573-584
- 29 Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, et al . Safety results of two phase III trials of an intravitreous injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrace) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2005;140 (4) : 585-597
- 30 赵立明.针药并用治疗甲状腺机能亢进性突眼症疗效观察.辽宁中医杂志 2003;30(10) : 848
- 31 马德环.透明质酸酶治疗放射状角膜切开术切口瘢痕.安徽医科大学学报 1997;32(5) : 622-623
- 32 Leibovitch I, Tamblyn D, Casson R, et al . Allergic reaction to hyaluronidase: a rare cause of orbital inflammation after cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244 (8) : 944-949
- 33 Kempeneers A, Dralands L, Ceuppens J. Hyaluronidase induced orbital pseudotumor as complication of retrobulbar anesthesia. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1992;243 : 159-166