

文章编号: 1672-3384 (2004)-06-0027-05

# 玻璃酸钠的基本特性及其在眼科中的应用

【作者】 刘艳<sup>1</sup> 才瑜<sup>2</sup> 凌沛学<sup>1</sup>

1. 山东生物药物研究所 (济南 250014)

2. 北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R961

【文献标识码】 B

玻璃酸钠 (hyaluronan, HA) 是广泛存在于人及动物各种组织的高分子物质, 是 Meyer 和 Palmer 于 1934 年首先在眼玻璃体中发现并由此而命名<sup>[1]</sup>。其化学构成是由 (1-β-4) D 葡糖醛酸 (1-β-3) N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的双糖重复单位组成的一种酸性黏多糖, 相对分子量 (Mr) 可高达  $(2.7 \sim 7.2) \times 10^6$ , 有着广泛的用途。美国 Balazs 于 20 世纪 70 年代率先推出眼科手术用 HA 黏弹性保护剂, 在眼科界形成了黏性手术的新领域, 并认为是 20 世纪 70~80 年代眼科界重大进展之一; 随后又上市了骨关节炎治疗药物——关节腔注射用 HA 制剂, 目前, 此制剂已成为骨关节炎一线治疗药物。随着人们对 HA 研究的不断深入, 又相继将它用于其他领域, 皮肤科用作保湿、润滑、修复剂; 化妆品中作为保湿剂; 食品中作为保健品, 有美容、护肤的作用; HA 与其他药物如麻醉剂、抗生素、扩瞳药、抗凝药等配伍, 可延长药物作用时间, 提高手术的成功率和愈合速度, 发挥黏弹性调节作用; HA 作为药物的媒介与药物成盐及酯化等, 可增加药物的生物利用度; HA 也可用在术后组织粘连的预防和软组织修复中; 利用 HA 与细胞受体的结合可达到定向给药等目的, 形成了 HA 给药体系<sup>[2]</sup>。本文重点综述其分布、理化性质、生理功能及其在眼科中的应用。

## 1 组织中的分布

在 20 世纪 30 年代和 40 年代, Mayer 等除在动物的眼玻璃体中提取得到 HA 外, 又从脐带、皮肤、关节滑液及雄鸡冠等许多软结缔组织中提取得

到。说明其广泛分布于各种器官组织。因此, HA 具有非常好的生物相容性。

## 2 理化性质

水溶液中的 HA 分子可产生分子内和分子间的相互作用, 具有特殊的理化性质:

### 2.1 零切变黏度

HA 分子处于静止状态时的黏度, 即为其零切变黏度。一般来说, Mr 与浓度越高, 其黏度越大。当浓度、Mr 增高使黏度达 10mPa.s 后, 此时 HA 分子发生缠绕, 黏度随浓度 × Mr 的提高而明显提高<sup>[3]</sup>。眼科常用其黏度为 3~200Pa.s。

### 2.2 假塑性

若提高 HA 溶液的流速, HA 分子在流线中变形和拉长, 占据较小的空间, 溶液流动的阻力减小。因此, 随着切变速率的增高, 溶液的黏度降低。这就是所说的假塑性, 也称为非牛顿流体特性。

### 2.3 黏弹性

HA 溶液由于含有分子网状结构, 可同时具有凝胶的弹性和溶液的黏性这一双重特性, 即为黏弹性。使 HA 溶液受到不同速率的撞击, 表现出不同的黏弹性, 当受到较慢的撞击时, 由于分子有时间解开彼此间的缠绕, 溶液主要显黏性特征; 若受到较快的撞击时, 分子没有足够的时间解开彼此间的缠绕, 溶液则主要呈弹性特征。HA 溶液由低振荡频率向高振荡频率转换时, 溶液由黏性向弹性转换。

## 3 生理功能

HA 在机体内通过其黏弹性及高度水和性等物理功能以及与受体作用的生理学功能来发挥构成多

种基质、调节渗透压、调控大分子物质的转运、在细胞周围形成物理屏障以及调节细胞功能等重要作用。

### 3.1 多种基质的构成

HA 是构成细胞外基质、细胞间质和细胞周基质的主要成分。对维持细胞及组织的结构完整,为细胞提供良好内环境有着重要的作用,从而影响着细胞的生理功能<sup>[4]</sup>。

### 3.2 保水作用

HA 分子中的羧基和其他极性基团可与水形成氢键而结合大量的水,以 Mr 为  $4 \times 10^6$  的 HA 为例,当浓度低于 0.1% 时,HA 分子即可占据溶液的所有空间,也可以说 HA 可结合其重量 1 000 倍的水。HA 具有固定水、阻止水流动等保水功能。Hedbys 等发现,角膜基质对水的阻力完全是由 HA 网状结构所产生的,对维持角膜形态稳定具有重要作用。HA 的保水性能与 HA 的浓度及 Mr 成正比相关,浓度或 Mr 越大,保水性能越强。

### 3.3 润滑作用

HA 在人体中发挥润滑作用的典型范例是在关节<sup>[5]</sup>。作为关节滑液的主要成分,赋予滑液良好的黏弹性,对维持关节正常生理功能至关重要。

### 3.4 对细胞的作用

3.4.1 对细胞的保护作用 Clariss 等最先发现细胞周基质可使细胞免受具细胞溶解毒性细胞的攻击,该作用经许多研究得到证实。细胞周基质还可保护细胞免受病毒、植物凝集素等的侵害<sup>[6]</sup>。一定黏弹性的 HA,在细胞周形成屏蔽,阻止刺激因子与细胞的接触,从而抑制刺激因子诱发多形核白细胞产生氧衍生的自由基。

3.4.2 对细胞移动的影响 实验发现,低 Mr HA 可促进细胞的移动。通过与受体的结合,激活蛋白激酶,拉动细胞骨架上的肌动蛋白细丝等一系列反应来完成<sup>[7]</sup>。

3.4.3 对细胞增殖的影响 低 Mr HA 通过与受体作用,可促进细胞的增殖。实验发现,HA 可影响成纤维细胞、淋巴细胞等<sup>[8]</sup>的增殖。

3.4.4 对机械感受器的作用 细胞间质介于神经细

胞膜传感器和刺激源之间,起到过滤器样作用,对机械力、化学物质向膜感受器的传导和接近发挥调控作用。HA 大分子聚阴离子形成的网状结构形成扩散屏障,阻止了受创组织释放的致痛因子对感受器末端的刺激。从而起到止痛作用。动物实验表明,高 Mr HA 对疼痛的改善效果比低 Mr HA 好<sup>[9]</sup>。

3.4.5 对 HA 生成细胞的作用 产生 HA 的细胞如玻璃体细胞、滑膜细胞等的 HA 合成活性均受周围 HA 的影响。实验发现,当基质 HA 的浓度从  $0.2 \mu\text{g/mL}$  提高至  $2 \mu\text{g/mL}$  时,细胞合成 HA 明显提高<sup>[10]</sup>。说明补充外源性 HA,可提高内源性 HA 的生成。

### 3.5 HA 在组织生成过程中的作用

组织和器官在形态生成过程中,必须有细胞凝聚过程,该过程是通过 HA 的一条分子链与多个细胞膜上的受体结合来完成的<sup>[11]</sup>。

### 3.6 HA 在创伤愈合、止血等方面的作用

Weigel 等认为创伤开始愈合时,由血小板或周围细胞可产生一种活化因子,促进凝块中的一种或多种血细胞合成 HA,与血纤维蛋白结合,填充至由血纤维蛋白构成的网状结构内,使原有的血纤维蛋白网状结构变形、溶胀,产生许多空隙,利于细胞向基质内浸润和移动。在创伤愈合的不同阶段,HA 和血纤维蛋白一起发挥构造以及调整功能。随着细胞向创伤处的移动,HA 与血纤维蛋白组成的基质逐渐被降解,取而代之的是胶原和硫酸化糖胺聚糖含量高的基质。降解产生的低 Mr HA 具有促进血管生成活性,对创伤愈合具有重要作用<sup>[11]</sup>。

## 4 玻璃酸钠在眼科中的应用

玻璃酸钠位于眼组织中,发挥着重要的生理功能。在眼玻璃体中含有大量的 HA,与胶原纤维、可溶性蛋白质共同构成玻璃体。胶原形成的网状结构起固体支架作用,HA 的大分子网状结构可结合大量的水分,形成凝胶充填于其中,两个网状体系相互平衡。角膜基质中的 HA 对维持角膜形态具有重要的作用。Hedbys 等发现,角膜对水的作用是由基质中 HA 网状结构所产生。当内皮细胞损伤时,基质内的 HA 则吸水膨胀,打破了以上的平衡

状态,导致角膜水肿。眼房水中也存在少量 HA。

#### 4.1 HA 在眼科手术中的应用

利用前面所述 HA 理化性质中的高黏弹性和假可塑性,1%~3%HA 用作眼科手术理想黏弹剂已有 30 多年的历史。在手术中可以有效支撑前房;提供清晰的手术视野;并且易于自注射针头推出,术后易于冲洗;涂布于眼内组织表面及手术器械表面形成保护膜,使角膜和小梁内皮细胞、晶状体、睫状体上皮细胞等避免机械性损伤;避免角膜等组织在手术过程中暴露于空气所致的干燥;并可加速角膜损伤的愈合。HA 本身为人体天然存在的成分,具有很好的生物相容性,符合理想黏弹剂的特点。

#### 4.2 HA 在治疗干眼症方面的应用

对于干眼症一般多采用滴人工泪液的方法对症治疗。人工泪液多为黏性大分子物质如甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、葡聚糖和 HA,其溶液在眼内停留时间长为其共性。HA 由于非牛顿流体的特性而具有明显的优势。在眨眼的间隔期,HA 像泪液中的黏性糖蛋白一样赋予泪液较高的黏性,而在眨眼的瞬间,HA 溶液又具有很好的流动性,使眼睑没有黏糊的感觉。正如前面所述 HA 具有显著的亲水能力和润滑作用,因此,可明显缓解眼干燥症的疼痛、痒、烧灼感、异物感等临床症状<sup>[12]</sup>,明显延长泪膜破裂时间(BUT)<sup>[13]</sup>。研究者一致认为,HA 可能与角膜表面和泪膜发生作用,对泪膜起稳定作用,从而可对眼部产生湿润和润滑作用,消除眼部的不适症状。大量研究证明,能同泪膜发生作用、稳定泪膜的性质唯有 HA 所具有,这一特性为其作为眼用溶液的媒介而其他增稠剂所无法比拟奠定了基础。

#### 4.3 HA 在眼用制剂中的作用

HA 除了作为主要成分配制成滴眼液治疗干眼症以外,还作为眼部给药传输系统的媒介而广泛地应用于眼用制剂中。

4.3.1 提高药物生物利用度(药效)<sup>[14]</sup> 早在 20 世纪 70 年代就发现,眼局部给药治疗眼病虽然有针对性强、全身毒副作用小的优点,但因结膜囊内的

容积小以及泪液的稀释作用,使药物存留量小、作用时间短,限制了药效的发挥。若应用合成高分子黏性物质如纤维素的衍生物、聚丙烯酸(PAA)、聚乙烯醇(PVA)、聚半乳糖醛酸(PGA)、羧甲基甲壳质(CMCh)以及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等作为滴眼液的增黏剂,可延长药液在眼内的滞留时间从而显著提高疗效。从此,国内外均研制成功由合成高分子聚合物作为辅料添加的滴眼液。然而,合成高分子聚合物缺乏生物相容性且具有牛顿流体的特性,即黏度随浓度的增大而提高但不受切变力的影响,而当黏度达到一定的程度,会使眼睑不易眨动且高浓度常会对敏感的眼组织产生刺激,使眼不能耐受。此外,用合成高分子增黏剂产生的增效作用也很局限,当药液达到一定的黏度,即使再增加增黏剂的浓度,药效也不会增强。鉴于上述的流变学特性及缺乏相容性等缺陷,合成高分子物质的应用受到一定的限制。

HA 具有非牛顿流体特性和极好的生物相容性,其稀溶液和泪液相似,具有与生物泪液相同的黏滞性和伸缩性。黏度随切变力的增大而明显减小,即使药液的黏度很高,眼睑仍可眨动自如,没有黏糊的感觉。HA 还具有良好的耐受性,耐受浓度可高达 10mg/mL (1%)。此外,研究还发现,以 HA 为媒介,即使药液的黏度较低,所发挥的增效作用也比其他增黏剂要强得多<sup>[15]</sup>。动物实验也表明,药物生物利用度的提高,并不总是与药液的黏度成正相关。下面将其作用机理作一总结。

目前,普遍认为 HA 提高药物生物利用度是通过物理增稠、膜亲和力及药物结合作用协同产生的<sup>[14]</sup>。①物理增稠作用 该作用是所有增稠物质均有的,溶液具有较高的黏度,通过增加药液的黏稠度,延长药液在眼内的滞留时间来提高药物的生物利用度。在一定黏度范围内,药效增加与增稠剂的浓度成正相关。但物理增稠发挥的增效作用是有限的,当黏度达到一定值时,即使再增大黏度,药效也不再增加。Chrai 和 Patton 等试验还发现,用甲基纤维素(MC)或 PVP 使药液的黏度

由1增大到100, 尽管药液的排出速率降低至1/10, 但兔眼房水中的毛果芸香碱的浓度仅提高2倍。因此, 除黏度因素之外, 还有其他因素影响药物生物利用度。②膜亲和作用 以HA为媒介, 在药液黏度较低的情况下, 所发挥的增效作用比其他增稠剂要好得多, 即使后者的黏度明显高。该现象仅用物理增稠作用是不能解释的。Saettone等提出了膜亲和理论<sup>[16]</sup>。媒介的膜亲和作用的强弱取决于本身的结构。由于眼表面所覆盖的黏液, 主要成分为黏多糖、糖蛋白等物质, HA本身也为黏多糖, 分子中含有的大量带负电荷的羧基与黏液成分中的羟基通过形成氢键等方式, 可与黏液的网状结构产生作用, 易于与眼表面亲和。近期的研究发现, 角膜内皮有与HA特异性结合的部位。Park等<sup>[17]</sup>研究发现, HA在体外与人结膜细胞具有强烈的亲和力。③药物结合作用 HA与药物的结合方式是影响药物释放速率的因素之一。以HA为媒介, 可使药物的药效峰值时间滞后, 产生此现象的原因是HA与药物的结合作用, 尤其是带正电荷的药物可与HA聚阴离子结合, 在眼内缓慢释放, 起到缓释的作用。人们正是利用HA的这种性质, 将硝酸或盐酸毛果芸香碱、硫酸庆大霉素等的酸根去掉, 使其与玻璃酸成盐, 制成的滴眼液经动物实验证明, 比带有酸根的滴眼液生物利用度明显提高, 缓释作用显著<sup>[18]</sup>。

4.3.2 降低药物副作用 ①降低眼局部副作用, HA可覆盖痛觉感受器, 并具有保湿润滑、抗炎和促修复等作用, 可缓解药物所致的眼局部刺激, 并可形成网状透气膜, 不影响角膜细胞氧的代谢, 使患者感觉舒适<sup>[19~21]</sup>。②降低全身副作用, 由于HA延长了药物在眼表的停留时间, 药物局限在眼内, 不易流入口、鼻腔, 减少了口、鼻腔对药物的吸收, 另外, 由于HA的加入, 减少了眼局部刺激, 可不致结膜毛细血管扩张, 进一步减少了药物从外周血管的消除<sup>[22]</sup>, 从而减少了全身毒副作用。

## 5 应用前景

由于HA基本上为化学惰性物质, 同大多数化

学物质具有相容性, 在滴眼液中可为许多药物做媒介, 产生增效、缓释和降低药物副反应的作用。已上市的产品有很多, 如毛果芸香碱、噻吗心安、庆大霉素、氯霉素等等。

目前, 用HA作为媒介已不局限于眼科用药, 国外有许多公司将HA加至抗肿瘤药物如氟尿嘧啶、非甾类消炎止痛药物如痛灭定、双氯芬酸钠以及糖皮质激素中, 制成注射液以及外用制剂, 也具有明显的药物增效和缓释作用<sup>[14]</sup>。

研究还表明, 口服HA具有抗皱和美肤的作用, 这是因为衰老出现的皱纹是真皮层HA含量明显降低出现褶皱所致。口服HA可被吸收, 提高真皮层HA的含量, 从而发挥美容的作用, 此外口服HA也具有促进伤口愈合的效果。国外已将HA开发出了多种口服产品<sup>[23]</sup>。

随着人们对HA的深入研究, 将会有越来越多的产品应用于人类, 为人类作出更大的贡献。

## 【参考文献】

- [1] Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. *J Biol Chem*, 1934, 107: 629~634
- [2] Denlinger JL. Hyaluronan and its derivatives as viscoelastics in medicine. In: Laurent TC, ed. The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives. London: Portland Press, 1998, 235~242
- [3] Wik BH, Wik O. Rheology of hyaluronan and its derivatives. In: Laurent TC, ed. The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives. London: Portland Press, 1998, 25~32
- [4] Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen*, 1999 Mar-Apr, 7 (2): 79~89 (medline)
- [5] Hills BA. Boundary lubrication in vivo. *Proc Inst Mech Eng [H]*, 2000, 214 (1): 83~94 (medline)
- [6] Flessner MF. The role of extracellular matrix in transperitoneal transport of water and solutes. *Perit Dial Int*, 2001, 21 (Suppl. 3): S24~S29 (medline)
- [7] Thomas L, Byers HR, Vink J, et al. CD44H regulates tumor cell migration on hyaluronate-coated substrate. *J Cell Biol*, 1992, 118: 971~977

- [8] Bryan Toole. Hyaluronan in Morphogenesis and Tissue Remodeling. Science of Hyaluronan Today, 1998
- [9] Sakakibara Y, Miura T, Iwata H, et al. Effect of high-molecular-weight sodium hyaluronate on immobilized rabbit knee. Clin Orthop Res, 1994, 299: 282 ~ 292
- [10] Johnson P, Maiti A, Brown KL, Li R. A role for the cell adhesion molecule CD44 and sulfation in leukocyte-endothelial cell adhesion during an inflammatory response? Biochem Pharmacol, 2000 Mar 1, 59 (5): 455 ~ 465 (medline)
- [11] Noble PW. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. Matrix Biol, 2002 Jan, 21 (1): 25 ~ 29 (medline)
- [12] Patrick I Condon, Charles G McEwen, Mark Wright, et al. Double blind, randomized, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavise) in the treatment of dry eye syndrome. British Journal Of Ophthalmology, 1999, 83: 1121 ~ 1124
- [13] Takashi HAMANO, Koji HORIMOTO, et al. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. Jpn J Ophthalmol, 1996, 40: 62 ~ 65
- [14] 张丽荣, 冷玉敏, 贺艳丽, 等. 眼用溶液的载体——玻璃酸钠的作用机理和应用. 中国生化药物杂志, 1999, 20: 251 ~ 253
- [15] 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, 7: 131
- [16] Saettone MF, Chetoni P, Torracca MT, et al. Evaluation of muco-adhesive properties and in vivo activity of ophthalmic vehicles based on hyaluronic acid. Int J Pharm, 1989, 51: 203 ~ 212
- [17] Park K, Robinson JR. Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: method to study bioadhesion. Int J Pharm, 1984, 19: 107 ~ 127
- [18] Stephanie F. Bernatchez, Ola Camber, et al. Use of hyaluronic acid in ocular therapy. Biopharmaceutics of ocular drug delivery. 1993, 109 ~ 115
- [19] 成立军, 舒东, 等. 含玻璃酸钠的毛果芸香碱滴眼液. 中国生化药物杂志, 2000, 21 (3): 145
- [20] 田野青, 张雁冰. 捷普滴眼液治疗病毒性角膜炎的临床观察. 中国生化药物杂志, 1998, 19: 309
- [21] 庄铭忠. 正大维他滴眼液治疗结膜炎的临床观察. 中国生化药物杂志, 1998, 19: 332
- [22] 张钧寿主编. 药剂学. 北京: 中国医药科技出版社, 1996, 98
- [23] Yamamoto H. Development and treat roles of our digestive hyaluronic acid. Fragrance J, 1998, 26: 70 ~ 75

(上接第 23 页)

- consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. Neurology, 1998, 51 (4): 1034 ~ 1039
- [6] Foldvary N. and Wyllie E. Epilepsy (Chapter 52). In: Goetz, Textbook of Clinical Neurology, 1st ed. Copyright (c) W. B. Saunders Company press, 1999, p1679
- [7] Commission on Terminology ILAE, Epilepsia, 1964, 5: 297 ~ 306
- [8] Strange G, et al. APLS: the pediatric emergency medicine course. Dallas: American College of Emergency Physicians, 1998
- [9] Bishop-Kurylo D, Masiello M. Pediatric resuscitation: development of a mock code program and evaluation tool. Pediatr Nurs, 1995, 21: 333 ~ 336
- [10] Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. Neurology, 2000 Sep, 55 (5): 722 ~ 724
- [11] Venkataraman V, Wheless JW. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. Epilepsy Res, 1999 Jun, 35 (2): 147 ~ 153
- [12] Limdi NA, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion. Epilepsia, 2000 Oct, 41 (10): 1342 ~ 1345
- [13] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med, 1998 Apr 2, 338 (14): 970 ~ 976
- [14] Fountain NB, Adams RE. Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus. Clin Neuropharmacol, 1999 Sep-Oct, 22 (5): 261 ~ 267
- [15] Ramsay RE. Treatment of status epilepticus. Epilepsia, 1993, 34 (Suppl.): S71 ~ S81
- [16] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1981 Aug, 22 (4): 489 ~ 501.
- [17] Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. JAMA, 1993 Aug 18, 270 (7): 854 ~ 859