

TOPICAL INSULIN 1 IU/ML FOR THE TREATMENT OF PERSISTENT EPITHELIAL CORNEAL DEFECTS: A PILOT STUDY

Tran Thi Cam Thanh^{1*}, Nguyen Khanh Linh², Lam Minh Vinh¹, Nguyen Thi Diem Chau¹, Tran Minh Tri¹, Trinh Xuan Trang^{1,2}, Duong Nguyen Viet Huong^{1,2}

¹Ho Chi Minh city Eye Hospital - 280 Dien Bien Phu, Xuan Hoa ward, Ho Chi Minh city, Vietnam

²School of Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city, Vietnam - 217 Hong Bang, Cho Lon ward, Ho Chi Minh city, Vietnam

Received: 07/01/2026

Revised: 15/02/2026; Accepted: 05/06/2026

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of topical Insulin in patients with persistent epithelial corneal defects.

Subjects and methods: 11 eyes in 10 patients with refractory persistent epithelial corneal defects were treated with topical Insulin (1 IU actrapid per 1 ml of 0.4% Polyethylene glycol 400 solution), applied 4 times daily in addition to standard supportive care. Topical Insulin was administered as an off-label ophthalmic therapy, with written informed consent obtained from all patients prior to treatment. Follow-ups were performed at 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks. Changes in epithelial defect size, wound healing rate, symptom improvement, and adverse effects were documented. Slit-lamp corneal photos were analyzed using the ImageJ software.

Results: The causes of persistent epithelial corneal defects were attributed to neurotrophic keratitis resulting from limbal stem cell deficiency, herpetic ulcer complication, infectious keratitis, chemical burn, ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. The median age was 55 years (interquartile range [IQR], 46-69 years). The median initial epithelial defect area was 6.48 mm² (IQR, 1.89-13.49 mm²). Ten of 11 eyes achieved complete epithelial healing within a median time of 35 days (IQR, 21-49 days). No adverse effects were observed.

Conclusion: Our case series suggests that topical Insulin may be an effective adjunctive therapy for persistent epithelial corneal defects, even in patients with a history of corneal transplantation or severe ocular surface diseases.

Keywords: Topical Insulin, persistent epithelial corneal defects, neurotrophic keratitis.

*Corresponding author

Email: bstranthcamthanh@gmail.com Phone: (+84) 932333535 DOI: 10.52163/yhc.v67iCD6.5338

NGHIÊN CỨU BAN ĐẦU VỀ SỬ DỤNG DUNG DỊCH NHỎ MẮT INSULIN 1 IU/ML TRONG ĐIỀU TRỊ KHUYẾT BIỂU MÔ GIÁC MẠC LÂU LÀNH

Trần Thị Cẩm Thanh^{1*}, Nguyễn Khánh Linh², Lâm Minh Vinh¹, Nguyễn Thị Diễm Châu¹, Trần Minh Trí¹, Trịnh Xuân Trang^{1,2}, Dương Nguyễn Việt Hương^{1,2}

¹Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh - 280 Điện Biên Phủ, phường Xuân Hòa, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Y, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh - 217 Hồng Bàng, phường Chợ Lớn, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 07/01/2026

Ngày chỉnh sửa: 15/02/2026; Ngày duyệt đăng: 05/06/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml trong điều trị khuyết biểu mô giác mạc lâu lành.

Đối tượng và phương pháp: 11 mắt của 10 bệnh nhân được chẩn đoán khuyết biểu mô giác mạc lâu lành đã được điều trị với dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml (1 IU Insulin actrapid tác dụng nhanh trong 1 ml dung dịch Polyethylene glycol 400 0,4%), nhỏ mắt 4 lần/ngày, cùng với các phương pháp hỗ trợ tiêu chuẩn. Dung dịch nhỏ mắt Insulin được sử dụng với mục đích điều trị off-label với sự đồng ý bằng văn bản của tất cả bệnh nhân trước khi điều trị. Người bệnh được theo dõi, đánh giá sự thay đổi kích thước khuyết biểu mô và tốc độ lành biểu mô, triệu chứng lâm sàng và tác dụng phụ sau 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần. Các thông số về sự thay đổi kích thước khuyết biểu mô được phân tích bằng phần mềm chụp hình kết nối đèn sinh hiển vi và phần mềm phân tích ảnh ImageJ.

Kết quả: Trong 11 mắt khuyết biểu mô giác mạc lâu lành, nguyên nhân được xác định là bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh do suy tế bào gốc vùng rìa, biến chứng của Herpes, nhiễm trùng, Pemphigoid màng nhầy và hội chứng Stevens-Johnson. Tuổi trung vị của bệnh nhân là 55 tuổi (IQR: 46-69 tuổi). Trung vị của diện tích khuyết biểu mô ban đầu là 6,48 mm² (IQR: 1,89-13,49 mm²). 10/12 mắt (90,91%) đạt liền biểu mô hoàn toàn với trung vị 35 ngày (IQR: 21-49 ngày). Không ghi nhận tác dụng phụ nào.

Kết luận: Loạt ca lâm sàng này gợi ý rằng dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml có thể là một phương pháp điều trị bổ trợ hiệu quả cho khuyết biểu mô giác mạc lâu lành, ngay cả ở những bệnh nhân có tiền sử ghép giác mạc hoặc mắc bệnh lý bề mặt nhãn cầu nặng.

Từ khóa: Dung dịch nhỏ mắt Insulin, khuyết biểu mô giác mạc lâu lành, bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khuyết biểu mô giác mạc lâu lành là một tình trạng tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài và biểu mô không tự lành sau 10-14 ngày, ngay cả khi đã điều trị với các phương pháp tiêu chuẩn [1-2]. Tình trạng này thường gặp trong bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh và là thách thức lớn do nguy cơ loét, mỏng giác mạc và mất thị lực [3]. Nhiều phương pháp điều trị hiện có như nước mắt nhân tạo, kính tiếp xúc, ghép màng ối, huyết thanh tự thân hay các yếu tố tăng trưởng thần kinh vẫn còn hạn chế về hiệu quả, chi phí hoặc tính khả thi [2]. Dung dịch nhỏ mắt Insulin nổi lên với khả năng kích hoạt các tín hiệu nội bào, từ đó tăng khả năng bám dính, tăng sinh và chống chết theo chu trình của tế bào biểu mô, đồng thời hỗ trợ tái tạo thần kinh giác mạc, cùng với tính sẵn có, chi phí tương đối thấp và an toàn đã cho thấy hiệu quả đầy hứa hẹn ở nhiều nghiên cứu [1], [4].

Nghiên cứu này của chúng tôi nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của dung dịch nhỏ mắt Insulin trong điều trị khuyết biểu mô giác mạc lâu lành, qua đó cung cấp thêm bằng chứng khoa học về khả năng ứng dụng phương pháp này trong việc hỗ trợ thúc đẩy lành biểu mô giác mạc trong những trường hợp khuyết biểu mô kháng trị.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán khuyết biểu mô giác mạc lâu lành đến khám tại phòng ngoại trú Khoa Giác mạc, Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 12/2024 đến tháng 11/2025.

- Tiêu chí nhận vào: bệnh nhân ≥ 18 tuổi; được chẩn đoán khuyết biểu mô giác mạc lâu lành và được chỉ định điều trị dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml; tình trạng khuyết biểu mô

*Tác giả liên hệ

Email: bstranthcamthanh@gmail.com Điện thoại: (+84) 932333535 DOI: 10.52163/yhc.v67iCD6.5338

đã được điều trị bằng các phương pháp tiêu chuẩn (nước mắt nhân tạo, kính tiếp xúc, khâu cò mi, ghép màng ối) trong thời gian ít nhất 14 ngày nhưng chưa lành hoàn toàn.

- Tiêu chí loại trừ: viêm loét giác mạc đang giai đoạn hoạt động; bong hóa chất hoặc nhiệt ở mắt giai đoạn sớm (< 3 tuần); dị ứng với Insulin hoặc bất kỳ thành phần nào của dung dịch nhỏ mắt nghiên cứu; hình ảnh chất lượng kém (thiếu hình, không rõ chỉ tiết, không biểu hiện đủ sang thương).

Theo các tiêu chí trên, chúng tôi lựa chọn được 10 bệnh nhân (11 mắt) khuyết biểu mô giác mạc lâu lành đưa vào nghiên cứu.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca tiến cứu.

2.3. Quy trình nghiên cứu

- Trước điều trị: bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí nhận vào được hỏi bệnh sử, đo thị lực bằng bảng Snellen, đo nhãn áp ước lượng bằng tay, khám mắt, nhuộm Fluorescein và chụp hình bán phần trước nhãn cầu bằng đèn sinh hiển vi Haag-Streit AG tích hợp máy ảnh và quản lý bởi phần mềm EyeSuite. Sau đó sử dụng phần mềm ImageJ để phân tích kích thước sang thương khuyết biểu mô. Trước điều trị, bệnh nhân có sự đồng ý bằng văn bản về phương pháp nhỏ mắt dung dịch Insulin.

Toàn bộ 10 bệnh nhân đều được nhỏ mắt dung dịch Insulin 1 IU/ml, 4 lần mỗi ngày cho đến khi hồi phục. Dung dịch nhỏ mắt được pha bằng Insulin tác dụng ngắn (Actrapid HM 1000 U, Novonordisk) trong dung dịch Polyethylene glycol 400 0,4% để đạt nồng độ 1 IU/ml.

- Sau điều trị: những thay đổi về kích thước sang thương khuyết biểu mô giác mạc được đánh giá qua đèn sinh hiển vi tích hợp máy ảnh và phân tích bằng phần mềm ImageJ. Theo dõi và đánh giá lâm sàng tại thời điểm trước điều trị, sau điều trị 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần.

Đáp ứng điều trị khi biểu mô giác mạc lành hoàn toàn thể hiện qua test Fluorescein (-). Không đáp ứng điều trị khi diện tích khuyết biểu mô không giảm sau 30 ngày điều trị hoặc có dấu hiệu xấu đi. Các bệnh nhân không đáp ứng này được chuyển sang can thiệp phẫu thuật hoặc các thủ thuật xâm lấn khác như dán keo, ghép màng ối hoặc ghép mảnh nhu mô giác mạc.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm Stata 17. Thống kê mô tả được sử dụng để tóm tắt đặc điểm dân số nghiên cứu và kết quả lâm sàng. Phép kiểm Wilcoxon signed-rank được sử dụng để so sánh các giá trị trước và sau điều trị cho phân phối không chuẩn, cỡ mẫu nhỏ. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu bao gồm 11 mắt (10 bệnh nhân) khuyết biểu mô giác mạc lâu lành đã được điều trị các phương pháp hỗ trợ tiêu chuẩn trước đó như nước mắt nhân tạo, kính tiếp xúc, ghép màng ối. Các bệnh nhân có tuổi trung vị 55 tuổi (IQR: 46-69 tuổi), tỉ lệ nam/nữ là 2,3/1; tỉ lệ mắt trái/ mắt phải là 1,2/1.

Nguyên nhân thường gặp nhất là bệnh lý giác mạc khiếm dưỡng thần kinh sau phẫu thuật giác mạc xuyên - suy tế bào gốc vùng rìa (27,27%) và loét giác mạc hậu Herpes (27,27%). Diện tích khuyết biểu mô ban đầu trung vị là 6,48 mm² (IQR: 1,89-13,49). Trong quá trình theo dõi, 10/11 mắt (90,91%) đạt liền biểu mô giác mạc hoàn toàn với thời gian trung vị 35 ngày (IQR: 21-49). Thị lực có sự cải thiện đáng kể sau điều trị Insulin 1 IU/ml, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,016$). Nhãn áp không có sự thay đổi trước và sau điều trị ($p = 1,00$). Không ghi nhận biến cố bất lợi nào trong suốt thời gian theo dõi. Các đặc điểm dân số và lâm sàng ban đầu của bệnh nhân được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

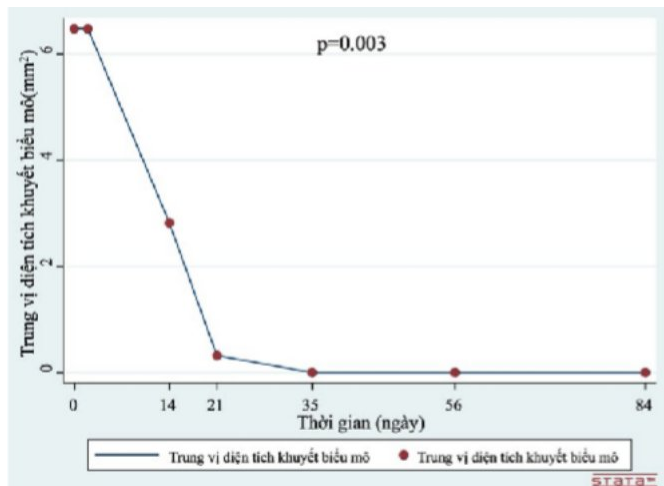
Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Nguyên nhân khuyết biểu mô	Tiền căn PTGM	Thị lực trước điều trị	Đường kính khuyết lớn nhất (mm)	Diện tích khuyết biểu mô (mm ²)	Điều trị nội khoa hỗ trợ lành biểu mô	Tiền căn phẫu thuật hỗ trợ lành biểu mô	Thời gian lành	Thị lực sau điều trị	Lành biểu mô
1	75	Nữ	SJS	-	BBT	3,46	10,14	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer, KTX	Ghép màng ối	49	BBT	Có
2	43	Nữ	Sau PTGM	Ghép xuyên	BBT	4,49	14,61	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	-	BBT	Không
3	38	Nam	Sau PTGM	Lasik	BBT	1,04	0,39	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	21	ĐNT 1m	Có
4	51	Nam	VLGM do vi khuẩn	-	BBT	5,37	13,49	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	22	0,2	Có
5 (phải)	69	Nữ	Suy tế bào gốc vùng rìa	-	ĐNT 1m	3,68	6,48	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	29	0,5	Có
5 (trái)	69	Nữ	Suy tế bào gốc vùng rìa	-	BBT	2,26	1,84	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	15	0,4	Có
6	46	Nam	Herpes	-	BBT	2,15	3,08	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	42	0,5	Có
7	65	Nam	Sau PTGM	Ghép GM xuyên điều trị	BBT	6,67	23,55	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer, KTX	-	77	BBT	Có
8	91	Nam	Herpes	-	BBT	3,53	6,78	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	42	BBT	Có

Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Nguyên nhân khuyết biểu mô	Tiền căn PTGM	Thị lực trước điều trị	Đường kính khuyết lớn nhất (mm)	Diện tích khuyết biểu mô (mm ²)	Điều trị nội khoa hỗ trợ lành biểu mô	Tiền căn phẫu thuật hỗ trợ lành biểu mô	Thời gian lành	Thị lực sau điều trị	Lành biểu mô
9	54	Nam	Herpes	-	BBT	2,86	4,76	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer, KTX	-	35	BBT	Có
10	56	Nam	VLGM do vi khuẩn	-	ĐNT 1m	1,95	1,89	Dox, VitC, Levo, NMNT, carbomer	-	21	0,4	Có

Ghi chú: SJS: hội chứng Stevens-Johnson; PTGM: phẫu thuật giác mạc; VLGM: viêm loét giác mạc; GM: giác mạc; BBT: bóng bàn tay; ĐNT: đếm ngón tay; Dox: Doxycycline 100 mg; Levo: Levofloxacin 1,5%; KTX: kính tiếp xúc; NMNT: nước mắt nhân tạo; VitC: vitamin C 500 mg.

Trong 11 mắt được phân tích, diện tích khuyết biểu mô giác mạc giảm ở tất cả các trường hợp sau điều trị bằng Insulin nhỏ mắt. 10/11 mắt đạt liền biểu mô giác mạc hoàn toàn trong thời gian theo dõi. Hình 1 minh họa diễn tiến lâm sàng của khuyết biểu mô giác mạc qua các thời điểm theo dõi, cho thấy sự thu hẹp dần và liền biểu mô hoàn toàn sau điều trị bằng dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml. So sánh diện tích khuyết biểu mô trước điều trị và tại thời điểm theo dõi sau 12 tuần (84 ngày) bằng kiểm định Wilcoxon signed-rank cho thấy sự giảm diện tích có ý nghĩa thống kê ($z = 2,93$; $p = 0,0033$). Diễn tiến khuyết biểu mô theo thời gian điều trị được thể hiện trong biểu đồ 1.

Ở trường hợp duy nhất chưa đạt liền biểu mô giác mạc hoàn toàn, diện tích khuyết biểu mô giác mạc giảm 96,3%, từ 14,61 mm² trước điều trị xuống còn 0,54 mm² tại thời điểm theo dõi cuối. Không ghi nhận trường hợp nào có tăng diện tích tổn thương hoặc không đáp ứng điều trị. Không ghi nhận tác dụng phụ tại chỗ hay toàn thân liên quan đến Insulin nhỏ mắt.



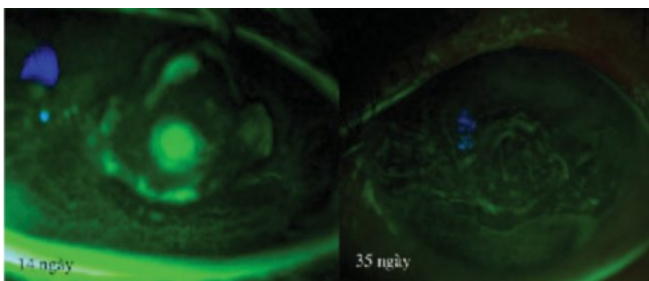
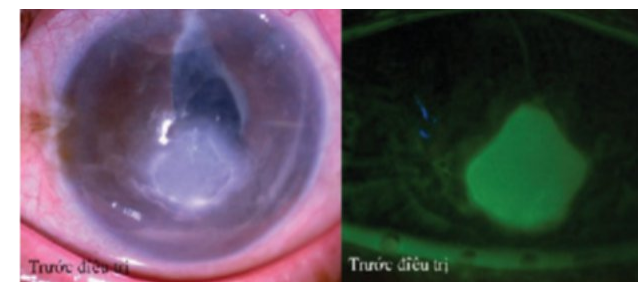
Biểu đồ 1. Trung vị diện tích khuyết biểu mô giác mạc trong quá trình theo dõi điều trị với dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml mang lại hiệu quả cao trong điều trị khuyết biểu mô giác mạc lâu lành kháng trị với tỉ lệ liền biểu mô đạt 90,91% và thời gian lành trung vị 35 ngày, kết quả so sánh trước và sau điều trị bằng kiểm định Wilcoxon signed-rank cho thấy sự giảm diện tích khuyết biểu mô giác mạc có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước. Diaz-Valle D và cộng sự [5] nghiên cứu trên 21 mắt khuyết biểu mô giác mạc lâu lành kháng trị ghi nhận 81% trường hợp đạt lành biểu mô giác mạc hoàn toàn, với thời gian hồi phục trung vị 23 ngày; đáng chú ý, ở nhóm chưa liền biểu mô giác mạc, các tác giả vẫn ghi nhận mức giảm diện tích tổn thương trung bình lên đến 91,5%. Quan sát này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, khi trường hợp duy nhất chưa liền biểu mô (bệnh nhân số 2) vẫn đạt mức giảm diện tích 96,3%, từ 14,61 mm² giảm còn 0,54 mm², Insulin 1 IU/ml vẫn được tiếp tục sử dụng sau đó và bệnh nhân này đã đạt lành biểu mô sau 91 ngày.

Trong 2 trường hợp có thời gian lành lâu nhất, 91 ngày và 77 ngày (bệnh nhân số 2 và 7) đều liên quan đến bệnh cảnh sau phẫu thuật giác mạc (ghép xuyên và ghép bảo tồn). Các mắt sau ghép giác mạc có giảm mật độ thần kinh giác mạc và bề mặt nhãn cầu kém ổn định, dẫn đến liền thương chậm, và xu hướng này phù hợp hoàn toàn với ý văn [3].

Về độ an toàn, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận bất kỳ tác dụng phụ tại chỗ hay toàn thân nào liên quan đến Insulin nhỏ mắt. Điều này phù hợp với các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trước đó của Fai S [6] và Dasrilsyah A.M [7], cũng như các loạt ca của Diaz-Valle D [5] và Abdi P [8], trong đó Insulin tại chỗ được chứng minh là dung nạp tốt và không gây biến chứng đáng kể.



Hình 1. Lành khuyết biểu mô giác mạc hoàn toàn ở bệnh nhân số G

Tuy nhiên, nghiên cứu này vẫn tồn tại một số hạn chế, bao gồm cỡ mẫu nhỏ, thiết kế mô tả và không có nhóm chứng đối chứng trực tiếp. Dù vậy, các kết quả quan sát được phản ánh thực hành lâm sàng thực tế và góp phần bổ sung bằng chứng rằng Insulin nhỏ mắt là lựa chọn hữu ích trong điều trị khuyết biểu mô giác mạc lâu lành kháng trị, đặc biệt ở những bệnh cảnh giác mạc phức tạp.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy dung dịch nhỏ mắt Insulin 1 IU/ml là phương pháp hỗ trợ điều trị khuyết biểu mô giác mạc lâu lành an toàn, hiệu quả và chi phí tương đối thấp, trong đó các trường hợp sau phẫu thuật giác mạc có thời gian lành kéo dài hơn. Insulin nhỏ mắt là lựa chọn bổ trợ hứa hẹn trong điều trị khuyết biểu mô giác mạc lâu lành kháng trị.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Jaworski M et al. Topical Insulin in neurotrophic keratopathy: a review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. *Pharmaceutics*, 2023, 16 (1): 15. doi: 10.3390/pharmaceutics16010015.
- [2] Vaidyanathan U et al. Persistent corneal epithelial defects: a review article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2019, 8 (3): 163-176.
- [3] Dua H.S et al. Neurotrophic keratopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018, 66: 107-131. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
- [4] Chen K et al. The role of the PI3K/AKT signalling pathway in the corneal epithelium: recent updates. *Cell Death C Disease*, 2022, 13 (5): 513. doi: 10.1038/s41419-022-04963-x.
- [5] Diaz-Valle D et al. Topical Insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31 (5): 2280-2286. doi: 10.1177/1120672120958307.
- [6] Fai S et al. Randomized controlled trial of topical Insulin for healing corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6 (5): 418-424. doi: 10.22608/APO.201780.
- [7] Dasrilsyah A.M et al. Randomized clinical trial of topical insulin versus artificial tears for healing rates of iatrogenic corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Cornea*, 2023, 42 (11): 1395-1403. doi: 10.1097/ICO.0000000000003308.
- [8] Abdi P et al. Topical Insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Scientific Reports*, 2024, 14 (1): 12459. doi: 10.1038/s41598-024-63091-y