

聚乳酸可降解泪道塞的初步实验研究

吴志勇

作者单位:(200437)中国上海市,上海和平眼科医院
作者简介:吴志勇,男,硕士,主治医师,研究方向:眼表疾病、眼底病。
通讯作者:吴志勇. wuzhiyongsh@126.com
收稿日期:2013-06-03 修回日期:2013-10-31

Experimental study of degradable polylactic acid punctal plugs

Zhi-Yong Wu

Shanghai Heping Eye Hospital, Shanghai 200437, China

Correspondence to:Zhi-Yong Wu. Shanghai Heping Eye Hospital, Shanghai 200437, China. wuzhiyongsh@126.com

Received:2013-06-03 Accepted:2013-10-31

Abstract

- AIM: To develop a type of absorbable punctal plug.
- METHODS: To produce punctal plugs with polylactic acid. To model the dry eye rabbits by removing of the main lacrimal gland, the third eyelid and Harder's gland; To record the results of Schirmer test and the pyrogen test before and after the implantation of punctal plugs; Schirmer test and pyrogen test were performed before and after punctal plug implantation. The lacrimal plugs histocompatibility and the degradation time were also observed.
- RESULTS: It can significantly improve the Schirmer test of dry eye rabbits to implant punctal plugs. No pyrogenic reactions had been discovered. Good histocompatibility was achieved and the plugs would degrade within 2 months.
- CONCLUSION: The plugs produced by polylactic acid biodegradable material, which is widely used in biomedical fields, have no toxic effects on rabbits. It's safe and inexpensive, so it's valuable for further research and clinical application.
- KEYWORDS: polylactic acid; punctal plug

Citation: Wu ZY. Experimental study of degradable polylactic acid punctal plugs. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(12):2390-2392

摘要

目的:自主开发研制出一种可降解泪道塞。
方法:选择聚乳酸为原材料,经过加热塑形裁切得到泪道塞;采取摘除主泪腺、摘除第三眼睑、摘除 Harder 氏腺,得

到兔干眼动物模型;观察植入泪道塞前后,泪液分泌试验、热原实验;观察泪道塞组织相容性及降解时间。

结果:泪道塞植入后,能明显改善兔干眼模型泪液分泌试验观察指标,无热原反应,组织相容性佳,完全降解时间约为 2mo。

结论:广泛用于生物医学领域的聚乳酸材料制备的可降解泪道塞对兔无毒害作用,具有极好的安全性及生物相容性,成本低,具有进一步研究价值及临床应用前景。

关键词:聚乳酸;泪道塞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.07

引用:吴志勇.聚乳酸可降解泪道塞的初步实验研究.国际眼科杂志 2013;13(12):2390-2392

0 引言

泪道栓塞是通过人为部分或全部堵塞泪液的正常排泄通道,达到减少泪液丢失的目的,是目前临床治疗各种原因导致的干眼症的有效方法之一^[1-3]。可吸收泪道塞作用时间短,安全、简便和可逆,溢泪、局部感染等并发症极少出现,可作为泪道栓塞治疗干眼的先期步骤,来测试患者对该治疗方法的耐受性及评估该方法的疗效,从而决定是否植入永久性泪道塞。目前国内临床使用的可降解泪道塞主要依靠进口,价格昂贵。为了实现该类产品的国产化,满足大多数低收入人群使用,我们选择广泛用于生物医学领域的聚乳酸(polylactic acid, PLA)为原材料,自主开发研制出一种可降解泪道塞,并进行了初步实验研究。

1 材料和方法

1.1 材料 采用 PLA 为原材料,委托上海同济大学材料科学与工程学院定制。该 PLA 由丙交酯开环聚合得到,其中左旋-丙交酯含量 96%,右旋-丙交酯含量 4%,分子量为 120000 ~ 130000;其理化性质为:玻璃化转变温度 59℃,熔点 160℃左右。于 80℃水浴加热 5min,经过塑形、裁切后得到 1mm 直径、5mm 长的圆柱形泪道塞。采用环氧乙烷灭菌法灭菌,灭菌前后泪道塞大小形状无变化。

1.2 方法

1.2.1 干眼模型制备 新西兰大白兔 10 只,雌雄不限,平均 4 月龄,体质量平均 2kg。采取摘除主泪腺、摘除第三眼睑、摘除 Harder 氏腺,得到干眼动物模型。手术步骤:分别随机选定 1 眼作为实验眼,术前该眼连续 3d 每日 4 次滴 5g/L 可乐必妥滴眼液。采用 100g/L 水合氯醛(300mg/kg)腹腔注射麻醉。麻醉满意后,将实验兔固定于实验台,术眼周围聚维酮碘消毒,铺无菌洞巾;将眼球向前推挤,位于眼窝后壁处寻找到泪腺,完整摘除;在第 3 眼睑的内侧面

寻找到 Harder 氏腺的总导管,顺着导管逐渐分离 Harder 氏腺,连同第 3 眼睑及 Harder 氏腺一起完整摘除;用眼科热凝器烧灼止血;术毕涂妥布霉素地塞米松眼膏。术后前 3d 滴妥布霉素地塞米松滴眼液每日 4 次,妥布霉素地塞米松眼膏每晚 1 次,以后改为每日妥布霉素地塞米松滴眼液 2 次,1wk 后停用。

1.2.2 泪道塞植入 兔泪道仅有一处开口,位于下穹隆结膜囊前部。所有实验兔在干眼模型制作完成 2wk 后,经检查术眼无红肿无明显充血及分泌物。作双眼泪道冲洗,确认泪道通畅。选择干眼模型眼进行泪道塞植入。植入方法:以爱尔凯因滴眼液点术眼每 5min 1 次,共 2 次,进行表面麻醉,轻轻拉开下睑,暴露兔泪道开口,以泪道冲洗针头确认泪道开口位置后,用眼科镊夹取泪道塞,完全植入兔泪道。植入后第 1wk 每日检查,以后每周检查 1 次,检查结果:兔眼无充血,无分泌物,无搔抓等异常。

1.2.3 泪液分泌试验 采用泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)评价泪液储备效果。S I t 主要检查泪液分泌的量,反映泪液的基础分泌。虽然泪液分泌受许多因素的影响,但它仍能较客观的反映泪液分泌的量,所以目前 S I t 试验仍然是诊断干眼症的重要指标之一。泪道塞植入术后 1wk 时,进行 S I t,记录滤纸湿长值(mm)为 S I t 试验值。

1.2.4 热原实验 作为大白兔体内的植入物,在降解吸收过程中,降解释放的物质是否会成为一种热原,对兔产生毒性作用,引起体温升高。本实验通过测量泪道塞植入泪道前后,分别测量兔口腔体温的方法,评价该泪道塞的热原性。

1.2.5 泪道塞降解时间及组织相容性实验 PLA 材料在潮湿的环境中,可以逐渐降解。为了记录了解泪道塞的组织相容性,我们每周检查实验兔泪道塞植入眼的眼表充血情况,结膜囊有无分泌物,泪点有无溢脓。每月处死部分实验兔,检查泪道塞形态变化,并进行兔泪道组织病理检查。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 12.0,计量资料采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干眼动物模型制备 正常大白兔的 S I t 平均值 20.0 ± 1.70 mm,干眼模型大白兔的 S I t 平均值 7.63 ± 1.51 mm。两者比较,经过 *t* 检验,有明显统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 泪道塞植入前后兔干眼模型 S I t 变化 植入前 S I t 平均 7.63 ± 1.51 mm,植入泪道塞后 S I t 平均 12.38 ± 2.50 mm。两者比较,经过 *t* 检验,有统计学意义($P = 0.0004$)。

2.3 植入前后体温变化 植入前兔口腔平均体温 $39.34 \pm 0.87^\circ\text{C}$,植入后兔口腔平均体温 $39.11 \pm 0.71^\circ\text{C}$ 。植入前后体温比较,经 *t* 检验,无统计学差异($P = 0.58$)。

2.4 组织相容性及泪道塞降解时间 每周检查实验兔眼表无充血,结膜囊无分泌物,泪点无溢脓。植入后 1mo 时处死 2 只实验兔,摘除兔泪道组织,取出泪道塞,发现均较植入时有所缩小,长约为 4mm,中段直径约为 0.4mm,两端略细,与泪道壁无明显粘连。植入后 2mo 时处死 2 只实验兔,摘除兔泪道组织,泪道中均未发现泪道塞存留。病

理切片检查,泪道壁细胞形态无明显异常,与正常兔泪道组织比较,未发现明显差异。

3 讨论

泪道栓塞是通过人为部分或全部堵塞泪液的正常排泄通道,达到减少泪液丢失的目的;理论上对于水液缺乏型干眼的疗效可能略好于蒸发过强型干眼。故而本实验选择制备水液缺乏性干眼动物模型。

3.1 兔干眼模型制备 目前有多种方法用来制作干眼模型:(1)蒸发过强型兔干眼模型:破坏睑板腺功能或机械性上提眼睑等方法^[4];(2)泪液缺乏型兔干眼模型:手术摘除泪腺、第三眼睑和 Harder 氏腺^[5];滴用阿托品眼液抑制泪液分泌^[6];采用三叉神经节射频破坏泪液分泌反射弧等方法^[7];缺乏维生素 A 的饮食^[8]。本实验主要研究泪道塞在治疗干眼方面的疗效观察,尤其是泪液缺乏型干眼,疗效可能更加显著,因此我们采取摘除泪腺、第三眼睑及 Harder 氏腺的方法制作干眼模型,并经过泪液分泌试验证实,成功获得了泪液缺乏型兔干眼动物模型。

3.2 材料选择 作为一种植入泪道的植入物,首要条件是安全。目前在临床上广泛使用的不可吸收泪道塞,植入后 6mo 至数年不等,常会发生各种并发症。尤其是感染性的并发症如泪小管炎^[9-11]及化脓性肉芽肿^[12,13]、泪囊炎^[13-15]等,对眼球的安全造成很大的威胁。而可吸收泪道塞,经过一段时间后即可降解,并发症的发生几率明显低于不可吸收泪道塞。其次,该泪道塞应达到有效价廉的要求。对于已经投入临床使用的泪道塞基本均依靠国外进口,在疗效方面虽已经过大量实验证实,然而价格昂贵,增加了很多低收入人群的经济负担。在经过大量对比后,本研究最终选择了 PLA 作为可降解泪道塞的原材料。PLA 材料是由丙交酯开环聚合得到。在生物体内,通过水解作用而降解,水解产物为乳酸和乙醇酸,其中乙醇酸一部分经肾脏排出,一部分转变为丙酮酸盐,并进而与乳酸经过柠檬酸循环,最终降解为 CO_2 和 H_2O ,均为生物体正常代谢产物,无毒害作用^[16]。经过兔泪道植入实验,热原实验,泪道壁组织病理检查,证明该泪道塞对兔无毒害作用,具有极好的安全性及生物相容性。然而本研究仅为初步实验研究,今后我们将扩大样本量进一步研究该材料的安全性。

3.3 疗效及展望 泪道栓塞的目的是减少泪液自泪道丢失,衡量泪道塞疗效的有效方法为泪液分泌试验。本研究设计制作的泪道塞,植入兔干眼模型的泪道后能明显改善兔干眼模型的 S I t 值,具有进一步研究价值及临床应用前景,并为下一步的临床试验提供了实验依据。泪道塞使用的聚乳酸材料目前已经广泛用作外科手术移植材料,可吸收缝线,连续缓释的基质等;有学者研究苦参碱聚乳酸微球(MAT-PLA-MS)作为缓释药物载体进行玻璃体腔注射^[17]。其在国内的生产已经形成规模,制作为可降解泪道塞后预期价格明显低于同类进口产品,尤其适合国内大多数低收入人群。但是该材料制作的泪道塞在兔泪道中的完全降解时间约为 2mo,低于目前临床使用的进口同类产品,这要求我们在今后的研究中需要更进一步探索更长降解时间的新材料。而可缓释药物的聚乳酸泪道塞必

将成为一个新的研究方向。

致谢: 特别感谢同济大学材料科学与工程学院任杰教授、顾书英教授, 上海体育学院王人卫教授对本课题顺利完成所给予的大力支持。

参考文献

- 1 Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the management of dry eye. *Ocul Surf* 2004;2(4):255-265
- 2 Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, et al. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002;21(2):135-139
- 3 李学民, 张君, 王薇. 泪道栓塞术治疗干眼症的临床效果. *中华眼科杂志* 2005;41(12):1098-1102
- 4 Fujihara T, Nagano T, Nakamura M, et al. Establishment of a rabbit short-term dry model. *J Ocul Pharmacol* 1995;11(3):503-508
- 5 谢汉平, 张汉承. 家兔干眼模型的角膜上皮超微结构及几种眼药的疗效. *眼科研究* 1992;10(1):10-12
- 6 肖启国, 刘祖国, 张梅. 局部滴用阿托品建立兔干眼模型的评价. *眼科研究* 2005;8(23):340-343
- 7 Gilbard JP, Scott R, Ros, si SR, et al. Tear film and ocular; surface change after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmol* 1989;96(8):1180-1186
- 8 马轶群, 王传富, 王绣. 维生素 A 缺乏干眼症模型兔泪腺分泌及泪膜稳定性的改变. *中华现代眼科杂志* 2005;2(1):36-39

- 9 Rumelt S, Remulla H, Rubin PA. Silicone punctal plug migration resulting in dacryocystitis and canaliculitis. *Cornea* 1997;16(3):377-379
- 10 Yokoi N, Okada K, Sugita J, et al. Acute conjunctivitis associated with biofilm formation on a punctal plug. *JPN J Ophthalmol* 2000;44(5):559-560
- 11 Takemura M, Yokoi N, Nakamura, et al. Canaliculitis caused by actinomyces in a case of dry eye with punctal plug occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2002;106(7):416-419
- 12 Rapoza PA, Ruddat MS. Pyogenic granuloma as a complication of silicone punctal plug. *Am J Ophthalmol* 1992;1(13):454
- 13 Kim BM, Osmanovic SS, Edward DR. Pyogenic granulomas after silicone punctal plugs; a clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 2005;139(4):678-684
- 14 Akova YA, Demirhan B, Cakmakci S, et al. Pyogenic granuloma; A rare complication of silicone punctal plugs. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30(7):584-585
- 15 Piccone MR. A new technique for retrieval or repositioning of damaged or migrated silicone punctal plugs. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31(4):351-352
- 16 任杰. 可降解与吸收材料. 北京: 化学工业出版社 2003:96-113
- 17 刘丹岩, 马景学, 曹德英. 苦参碱聚乳酸微球的缓释性和玻璃体腔注射的安全性研究. *眼科研究* 2010;28(1):34-39