

## 可吸收泪道栓及其在干眼中的应用

袁晴 综述 邵毅 审校

南昌大学第一附属医院眼科,南昌 330006

袁晴现在九江市第一人民医院眼科,九江 332000

通信作者:邵毅,Email:freebee99@163.com

**【摘要】** 泪道栓是一种小型泪道植入物,是目前临床上治疗干眼的主要方式。泪道栓的使用可以使自然泪液保留在眼表,对于解决长期存在的干眼问题具有很好的疗效。泪道栓的插头结构可以机械地阻挡泪管,从而发挥保留泪液的作用,同时泪道栓材料必须具有更好的生物相容性,在达到治疗的同时不会引起小管炎或其他并发症。故而选取合适的泪道栓材料一直以来是医学研究的热点。泪道栓材料一般需要具备生物相容性好、安全、舒适等特点。目前,常见的泪道栓材料主要分为可吸收泪道栓和不可吸收泪道栓,相比于不可吸收泪道栓,可吸收泪道栓往往生物相容性好、安全、可降解。本文将就目前研究中部分可吸收泪道栓材料的使用及其在干眼中的应用进行综述。

**【关键词】** 干眼; 可吸收泪道栓; 材料

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82160195); 江西省双千计划科技创新高端人才项目(2022); 江西省重大(揭榜挂帅)研发专项计划项目(20223BBH80014、20203BBG73059)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200112-00020

### Absorbable punctal plug and its application in dry eye

Yuan Qing, Shao Yi

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Yuan Qing is now working at the Department of Ophthalmology, Jiujiang First People's Hospital, Jiujiang 332000, China

Corresponding author: Shao Yi, Email: freebee99@163.com.

**【Abstract】** The punctal plug is a small implant inserted into the tear ducts, which is currently the main clinical treatment for dry eye. The use of punctal plugs can maintain natural tears on the ocular surface and has a good effect on solving the long-term dry eye problem. The plug structure can mechanically block the lacrimal duct to maintain tears. The material of the punctal plug must have good biocompatibility to achieve the therapeutic effect without causing tubulitis or other complications. Therefore, the selection of a suitable punctal plug material has always been a hot spot in medical research. In general, punctal plug materials must be biocompatible, safe and comfortable. At present, common punctal plug materials are mainly divided into absorbable and non-absorbable. The absorbable punctal plugs are often biocompatible, safe and degradable compared to the non-absorbable ones. The use of absorbable punctal plug materials and their application in the dry eye were reviewed in this article.

**【Key words】** Dry eye; Absorbable punctal plug; Material

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82160195); Jiangxi Double-Thousand Plan High-Level Talent Project of Science and Technology Innovation (2022); Jiangxi Provincial Major (Unveiled) R & D Special Plan (20223BBH80014, 20203BBG73059)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200112-00020

泪道栓是一种小型的医用植入物,通过暂时或永久阻塞泪液引流的通道而使泪液的积聚增加,从而保持眼表的湿润,是目前临床上常见的干眼治疗方式<sup>[1]</sup>。泪道栓材料主要分为可吸收和不可吸收材料。不可吸收泪道栓如 SmartPlug 由热敏丙烯酸材料制成,具有异物感轻、角膜腐蚀性弱、对小管组织的挤压小等优点。SmartPlug 研究小组对 28 例患者由 SmartPlug 插

入和治疗引起的相关并发症进行研究,其中 64.3% (18/28) 患有泪小管炎、泪囊炎和结膜炎等并发症<sup>[2]</sup>,并发症的发生限制了不可吸收泪道栓的使用。相比于不可吸收泪道栓,可吸收泪道栓则更安全,生物相容性更好,但其作用时间短暂,易溶解,只能在一段时间内缓解干眼的症状,且有的可吸收泪道栓也会引起变态反应<sup>[3]</sup>。本文将对可吸收泪道栓材料及其在干眼中

的应用进行综述。

## 1 纤维蛋白胶羊膜

羊膜是胎盘的最内层,与人眼结膜组织结构相似,无血管、神经及淋巴组织,且光滑具有一定的弹性<sup>[4]</sup>。羊膜无免疫原性,有促进上皮细胞的分化及增生、减轻炎症反应、抑制新生血管形成、抑制纤维化等作用<sup>[5]</sup>。羊膜在眼科得到了广泛的应用,如翼状胬肉切除术,眼表疾病的化学烧伤和角膜溃疡等常结合羊膜移植术<sup>[5-6]</sup>。宋学英等<sup>[7]</sup>研究发现羊膜可以促进泪小管吻合口愈合,对于抑制泪小管瘢痕的产生有很好的疗效。马明洋等<sup>[8]</sup>将羊膜制作成泪道支架,并观察了其在干眼中的应用,发现羊膜泪道支架可以预防干眼,且其具有生物相容性好、对组织的损伤小等特性,对患者不良反应较小,临床前景较为广阔。纤维蛋白黏合胶以人血浆的纤维蛋白原为原料制备而成,主要用于术前和术后止血和组织黏合,有吸收好、愈合好、安全性高等优点。有研究将纤维蛋白黏合胶注入干眼患者的泪道中,发现其可以在短期内可改善干眼患者的临床症状,增加泪液分泌量,并改善泪膜的稳定性,且纤维蛋白胶可以自行吸收,可作为可降解型泪道栓用于临床干眼患者的治疗<sup>[9]</sup>。马明洋等<sup>[10]</sup>将纤维蛋白胶与羊膜结合制成纤维蛋白胶羊膜棒,并将其植入去势雄兔泪道中,发现纤维蛋白胶羊膜棒可以有效改善干眼症状,且兼具羊膜和纤维蛋白胶的优点,如炎症反应小、安全、舒适、易吸收等。

## 2 羟丁基壳聚糖

羟丁基壳聚糖(hydroxybutyl chitosan, HBC)是一种具有良好的生物相容性的可溶解材料<sup>[11-12]</sup>。HBC 具有热敏特性,可在相当短的时间内发生从溶液到水凝胶形式的转变,即当温度升至 37℃ 时,在 50 s 内迅速从溶液状态转变为凝胶状态<sup>[11]</sup>。HBC 与半乳糖修饰的木葡聚糖混合提供了有效的防粘连系统,可防止粘连松解后复发粘连,单独使用 HBC 被发现在有缺陷的盲肠和腹壁之间形成一道屏障,以防止术后腹膜粘连<sup>[13]</sup>。HBC 由溶液转化为凝胶状态是通过温度升高而引发的,不需要其他交联剂,通过小管腔内注射实现泪道闭塞治疗。与现有的泪道阻塞产品相比,HBC 具有以下潜在的优势。首先,它易于处理和使用的。HBC 在使用前是中等粘度液体,并在人体温度下迅速形成水凝胶,可以填充所有大小的泪小管;此外,相变导致 HBC 栓回缩,保留了泪道的部分功能,避免了数种并发症,包括由于泪道引流系统完全阻塞引起的泪溢<sup>[14]</sup>。作为壳聚糖的衍生物,HBC 具有类似于壳聚糖的抗菌活性<sup>[13]</sup>,可避免感染性小管炎和泪囊炎等并发症的发生。

## 3 交联透明质酸凝胶

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种存在于哺乳动物中的天然、无色无味的粘多糖。HA 不仅是人天然泪膜的一部分,可作为泪膜的保湿剂和润滑剂,有报道称在泪液替代溶液中局部添加 HA 在治疗干眼方面是有益的,同时其还构成了人的玻璃体液,是获得了美国食品药品监督管理局批准用于眼内注射

以维持眼球充盈的物质<sup>[15-16]</sup>。由于 HA 使用前无需进行皮试,且可以通过透明质酸酶降解,故而被批准用作皮肤填充剂,并用于关节面的润滑<sup>[17-18]</sup>。

交联的游离 HA 链可形成更坚固的凝胶,对降解具有更强的抵抗力,交联透明质酸(cross-linked hyaluronic acid, xIHA)凝胶足够柔软,具有较理想的小管阻塞特性,其降解速度较慢且持续时间更长,可以适应小管的细腻内壁,更适合长期进行小管阻塞,具有生物相容性、安全性、可逆性、持久性和可重复性,当作为皱纹填充剂注入时,某些 xIHA 皮肤填充剂可持续使用长达 2 年<sup>[19-21]</sup>。xIHA 凝胶膨胀并模制到小管的内表面,可有效地密封泪液流出系统,从而增加了眼泪在眼表上的保留时间。xIHA 凝胶的放置通过泪液注射器无痛实现,大多数干眼患者在 xIHA 凝胶放置过程中无明显的不适感,且在放置后 3 个月时主观和客观症状有所改善;与传统的泪道栓相比,具有许多潜在的优点,xIHA 凝胶具有生物相容性好、无需施胶、可移除和安全性高等诸多优点<sup>[22]</sup>。

## 4 L-丙交酯与己内酯共聚物

聚乳酸是一种具有良好的生物相容性及生物降解性的材料,常温下呈玻璃态,且相变温度较高,丙交酯是其合成的中间体<sup>[23]</sup>。聚己内酯在室温下呈橡胶态,可与其他高分子材料相容,且可以安全用于人体,具有良好的生物降解性及相容性<sup>[24-25]</sup>。将 L-丙交酯与己内酯单体共聚后得到的共聚物具有强度高、柔韧性好等优点<sup>[26]</sup>。郝冬海<sup>[27]</sup>等将该共聚物制成泪道栓后用于治疗兔干眼模型,在植入泪道前共聚物呈玻璃态,形态固定,易于操作,植入后在体内温度的影响下会转变成橡胶态,质地软,可与泪道更好地贴合,且植入后不适感较轻,一般在 3~6 个月后降解,实验结果提示兔泪液量明显增加,角膜荧光素染色显著减少,眼表状态明显改善。

目前,越来越多的可吸收材料被用于泪道栓的研究,不仅表现出生物相容性好、安全性高、操作方便简单等特点,且对于改善干眼的症状有很好的疗效、不良反应较小,为干眼治疗提供了新方法,具有十分广阔的应用前景。但这些可吸收材料的获取往往比较困难或者价格较为昂贵,故而很难实现批量生产,希望未来的研究能够突破这些局限性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Song JS, Woo IH, Eom Y, et al. Five misconceptions related to punctal plugs in dry eye management [J]. *Cornea*, 2018, 37 Suppl 1: S58-S61. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001734.
- [2] SmartPlug Study Group. Management of complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients [J/OL]. *Ophthalmology*, 2006, 113(10): 1859. e1-6 [2022-07-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16920195>. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.032.
- [3] Raulin C, Greve B, Hartschuh W, et al. Exudative granulomatous reaction to hyaluronic acid (Hylaform) [J]. *Contact Dermatitis*, 2000, 43(3): 178-179.
- [4] Houlihan JM, Biro PA, Harper HM. The human amniotic membrane is a

- site of MHC class I expression; evidence for expression of HLA-E and HLA-G [J]. *J Immunol*, 1995, 154: 5665-5571.
- [5] Rauz S, Saw VP. Serum eye drops, amniotic membrane and limbal epithelial stem cells—tools in the treatment of ocular surface disease [J]. *Cell Tissue Bank*, 2010, 11(1): 13-27. DOI: 10. 1007/s10561-009-9128-1.
- [6] Hino T, Sotozono C, Inatomi T, et al. Indications and surgical outcomes of amniotic membrane transplantation [J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2012, 116(4): 374-378.
- [7] 宋学英, 胡长娥, 齐绍文, 等. 羊膜修复联合泪小管吻合术治疗泪道断裂 [J]. *实用医药杂志*, 2012, (10): 874-875. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4008. 2012. 10. 009.
- Song XY, Hu CE, Qi SW, et al. Repairing with amniotic membrane combined with canaliculus lacrimalis lacerastomia eyelid laceration induced lacrimal duct injury [J]. *Pract J Med Pharm*, 2012, (10): 874-875. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4008. 2012. 10. 009.
- [8] 马明洋, 袁晴, 刘启, 等. 羊膜泪道支架预防去势雄兔干眼症的实验研究 [J]. *眼科新进展*, 2017, 37(8): 709-713. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2017. 0180.
- Ma MY, Yuan Q, Liu Q, et al. Experimental study of amniotic lacrimal duct stent used to prevent dry eye of castrated rabbits [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(8): 709-713. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2017. 0180.
- [9] 邸新, 赵宇丹, 刘玉哲, 等. 纤维蛋白胶封闭泪道治疗干眼症的临床观察 [J]. *沈阳医学院学报*, 2009, 11(2): 87-90. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-2344. 2009. 02. 009.
- Di X, Zhao YD, Liu YZ, et al. Clinical observation on treatment of dry eye syndrome with fibrin glue for obstructing lacrimal canal [J]. *J Shenyang Med Coll*, 2009, 11(2): 87-90. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-2344. 2009. 02. 009.
- [10] 马明洋, 叶蕾, 周双双, 等. 纤维蛋白胶羊膜棒在去势雄兔干眼症的应用研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(24): 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2017. 24. 001.
- Ma MY, Ye L, Zhou SS, et al. Effect of fibrin glue amniotic rod on treatment of dry eye in models of castrated rabbit [J]. *Chin J Mod Med*, 2017, 27(24): 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2017. 24. 001.
- [11] Wei CZ, Hou CL, Gu QS, et al. A thermosensitive chitosan-based hydrogel barrier for post-operative adhesions' prevention [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(29): 5534-5540. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2009. 05. 084.
- [12] Dang JM, Sun DD, Shin-Ya Y, et al. Temperature-responsive hydroxybutyl chitosan for the culture of mesenchymal stem cells and intervertebral disk cells [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(3): 406-418. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2005. 07. 033.
- [13] Zhang E, Guo Q, Ji F, et al. Thermoresponsive polysaccharide-based composite hydrogel with antibacterial and healing-promoting activities for preventing recurrent adhesion after adhesiolysis [J]. *Acta Biomater*, 2018, 74: 439-453. DOI: 10. 1016/j. actbio. 2018. 05. 037.
- [14] Jehangir N, Bever G, Mahmood SM, et al. Comprehensive review of the literature on existing punctal plugs for the management of dry eye disease [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 9312340 [2022-07-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088009>. DOI: 10. 1155/2016/9312340.
- [15] Polack FM, McNiece MT. The treatment of dry eyes with Na hyaluronate (Healon®) [J]. *Cornea*, 1982, 1(2): 133-136. DOI: 10. 1097/00003226-198201020-00007.
- [16] Pape LG, Balazs EA. The use of sodium hyaluronate (Healon) in human anterior segment surgery [J]. *Ophthalmology*, 1980, 87(7): 699-705. DOI: 10. 1016/s0161-6420(80)35185-3.
- [17] Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, et al. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers [J]. *Aesthet Surg J*, 2013, 33(8): 1167-1174. DOI: 10. 1177/1090820X13511970.
- [18] Iwata H. Pharmacologic and clinical aspects of intraarticular injection of hyaluronate [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1993, (289): 285-291.
- [19] Capita L, Chalita MR, dos Santos-Neto LL. Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye [J]. *Cornea*, 2015, 34(2): 188-192. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000325.
- [20] Tomihata K, Ikada Y. Preparation of cross-linked hyaluronic acid films of low water content [J]. *Biomaterials*, 1997, 18(3): 189-195. DOI: 10. 1016/s0142-9612(96)00116-0.
- [21] Glaser DA, Kenkel JM, Paradkar-Mitragotri D, et al. Duration of effect by injection volume and facial subregion for a volumizing hyaluronic acid filler in treating midface volume deficit [J]. *Dermatol Surg*, 2015, 41(8): 942-949. DOI: 10. 1097/DSS. 0000000000000416.
- [22] Fezza JP. Cross-linked hyaluronic acid gel occlusive device for the treatment of dry eye syndrome [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 2277-2283. DOI: 10. 2147/OPHT. S187963.
- [23] Maharana T, Mohanty B, Negi YS. Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability [J]. *Prog Polym Sci*, 2009, 34(1): 99-124. DOI: 10. 1016/j. proppolym. 2008. 10. 001.
- [24] 戴炳枫, 茹敏良, 何月英, 等. 新型官能团化聚己内酯的研究进展 [J]. *高分子通报*, 2008(9): 12-21.
- Dai WF, Ru ML, He YY, et al. Research progress on the functionalized poly( $\epsilon$ -caprolactone) [J]. *Chin Polym Bull*, 2008(9): 12-21.
- [25] Kammerer M, Fabritius M, Carvalho C, et al. Valproate release from polycaprolactone implants prepared by 3D-bioplotting [J]. *Pharmazie*, 2011, 66(7): 511-516.
- [26] 鲁越, 熊左春, 李庆, 等. 聚(L-丙交酯-co- $\epsilon$ -己内酯)力学性能和降解性能研究 [J]. *塑料工业*, 2010, 38(8): 34-38.
- Lu Y, Xiong ZC, Li Q, et al. Study on the mechanical and degradable properties of poly(L-lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) [J]. *Chin Plast Ind*, 2010, 38(8): 34-38.
- [27] 郝冬海, 王连嵩, 袁振丽, 等. 泪道栓子对实验性干眼的治疗作用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2014, 31(10): 804-808. DOI: 10. 14066/j. cnki. cn21-1349/r. 2014. 10. 010.
- Hao DH, Wang LS, Yuan ZL, et al. Therapeutic effects of lacrimal plug in experimental dry eye [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2014, 31(10): 804-808. DOI: 10. 14066/j. cnki. cn21-1349/r. 2014. 10. 010.

(收稿日期:2022-07-24 修回日期:2023-02-14)

(本文编辑:张宇 骆世平)