

壳聚糖在眼科临床中的应用

李洁 李晓陵

[关键词] 壳聚糖;眼科;临床应用;综述

中图分类号:R779.6,R988.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)10-0600-02

[本文著录格式] 李洁,李晓陵.壳聚糖在眼科临床中的应用[J].中国康复理论与实践,2004,10(10):600-601.

甲壳素是一种来源于动物的天然多糖,学名为 1,4-2-乙酰氨基- α -脱氧- β -D 葡萄糖,普遍存在于虾、蟹等低等动物及昆虫等节肢动物的外壳中,也存在于真菌和藻类的细胞壁中,资源丰富,分布广泛。壳聚糖是甲壳素脱去部分乙酰基后的产物。甲壳素和壳聚糖的制备方法比较简单,虾或蟹壳经清洗后浸酸脱钙,再用 10% 的碱液脱除蛋白即得到甲壳素,如继续用浓碱去乙酰基则得到壳聚糖。甲壳素的发现已有 100 多年的历史,近年来由于其生物技术、医药、生物医学工程等众多领域具有极大的潜在应用价值和广阔的发展前景而引起人们的重视。在医学领域,壳聚糖是一种新型生物材料,具有良好的组织相容性和生物可降解性,无毒性,无有害降解物,可调节免疫功能,促进组织修复,抑制纤维细胞增长,防止组织粘连,调节胆固醇代谢,而且具有止血和抑菌作用。此外,壳聚糖还具有好的力学特性和阳离子特性,而且结构疏松^[1-12]。

1 壳聚糖的眼科应用基础

1.1 安全性 徐斌等经急性毒性试验、过敏反应、皮肤黏膜刺激反应、热源反应、溶血反应等系列生物学试验观察证实,壳聚糖无毒性、无刺激性、无热源反应、不溶血、无过敏反应,是安全可靠的体内植入材料^[1]。

石玲等进行了壳聚糖的小鼠最大耐受量测定及大鼠的长期毒性实验,以小鼠 24 h 最大灌胃药量以及一次性最大腹腔注射药量表示最大耐受量,大鼠按临床用药剂量的 5 倍、10 倍、20 倍分组灌胃 3 个月,做长期毒性实验。结果,最大耐受量灌胃为临床用量的 124.5 倍,一次性最大腹腔注射量为 1660 mg/kg 体重,两组动物全部存活,体重和血常规、肝、肾功能、血糖、血脂各项生化指标均正常,大体解剖和病理检查较正常对照组无显著性差异。结论:壳聚糖急性毒性及长期毒性均甚小,口服及腹腔应用安全,可供临床应用^[2]。

1.2 眼部毒理学研究 为了解眼科应用基础,Felt 等将壳聚糖滴于角膜表面局部,角膜荧光染色后用激光扫描仪观察,结果发现角膜对壳聚糖的耐受性良好^[3]。

刘彦群等按照国家颁布的眼刺激试验标准对 4 只家兔给予壳聚糖滴眼液点眼,6 h、24 h、48 h、72 h 至 7 d 观察每只家兔的眼角膜、虹膜、结膜,结果均无异常发现,眼刺激反应评分为 0,眼刺激程度评价为无刺激性,因而认为壳聚糖对家兔眼无刺激性^[4]。魏菁等将 40 只兔右眼前房注入 0.1 ml 医用壳聚糖,左眼前房注入平衡盐溶液做对照,术后观察角膜及前房的反应,结果出现结膜充血、角膜混浊、房水混浊,但前房渗出两组无显著性差异,短期的炎症反应可能与手术操作有关,符合临

床病理过程^[5]。角膜内皮细胞密度及形态学检查为评价前房内实验物质毒性及手术效果的指标,两组动物无显著性差异。活细胞染色、光镜及透射电镜的观察结果也证实角膜内皮细胞形态无明显改变。术后 6 h 和 24 h 的眼压明显升高,但 72 h 内可恢复正常。推测壳聚糖在眼内的代谢方式和途径与眼用黏弹剂相似,短期内眼压可恢复正常,对眼内组织无明显损害作用。分析眼压升高的机制可能与术后炎症反应及壳聚糖系大分子物质降低房水排出速度有关^[6,7],可通过减轻手术对组织的损伤和术后冲洗前房使术后眼压升高程度降低,恢复至正常的时间缩短^[7]。

1.3 生物可降解性 甲壳素在人体内的代谢途径是在溶菌酶的作用下分解,以 CO_2 的形式由呼吸道排出体外,也可以糖蛋白的形式为人体吸收利用。卢凤琦等将壳聚糖植入小鼠股部肌肉内研究壳聚糖的生物降解与生物相容性,结果显示,原材料不同或同一原材料所制壳聚糖分子量不同,其膜的生物降解速度不同^[8]。由蟹壳制得的壳聚糖生物降解速度比虾壳的快,而同是虾壳材料,壳聚糖分子量越小其膜的降解速度越快。植入初期局部有轻度炎症反应,至 16 周后炎症反应基本消失。崔鹏程等将壳聚糖埋入大白兔背部皮下,植入早期可见非特异性炎症反应,以后炎症反应逐渐消失,至 8 周时基本为纤维结缔组织包埋^[9]。Tomihata 等研究表明,壳聚糖是可生物降解物,其生物降解性可由脱乙酰化度调控^[10]。陆放等将自行制备的壳聚糖膜置于家兔眼球结膜下,发现其在兔眼结膜下可自行降解^[11]。

壳聚糖具有独特的物理特性^[12],如亲水性、黏弹性、黏滞性、假可塑性和分子表面带负电荷等,而且化学性质稳定,电解质平衡,与角膜房水具有相同的渗透压,并具有良好的光学性能,不妨碍视力,在眼科有广泛的应用前景。

2 壳聚糖眼科研究应用现状

2.1 人工泪液 王爱勤等选择无泪液患者及干燥性角膜炎、结膜炎患者分为两组,治疗组使用壳聚糖人工泪液点眼,对照组用甲基纤维素人工泪液点眼,以眼球湿润、充血、干燥情况评价疗效,结果壳聚糖人工泪液组总有效率 100%,甲基纤维素人工泪液组总有效率 60.5%,两组均无不良反应^[13]。壳聚糖贮存时不降解,具有良好的吸水性和成膜性,溶于水中形成大分子胶体溶液,具有黏滞性,可延长药物在眼内的滞留时间并增强疗效,具有抗炎杀菌、止血、促进血管内皮细胞良好生长的生物相容性等药物作用特性,而甲基纤维素无生理活性,故两者的疗效有显著性差异。

2.2 医用黏弹剂 随着现代眼科显微手术的不断开展,黏弹性物质的使用可使眼内组织的损伤降低到最小程度。目前普遍采用医用透明质酸钠作为术中黏弹剂。

李由等将 20 只新西兰白兔右眼前房内注入壳聚糖(为实验组),左眼注入透明质酸钠(为对照组),观察球结膜充血、角

作者单位:1. 100027 北京市,武警北京总队医院眼科(李洁);2. 100816 北京市,解放军总医院眼科(李晓陵)。作者简介:李洁(1972-),女,河北辛集市人,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:眼前节疾病诊治。

膜混浊、前房渗出、眼压变化、角膜内皮活细胞染色并计数,结果两组无显著性差异,光镜及透射电镜观察细胞形态无明显异常;两组均有一过性眼压升高,但均短期恢复正常,均有轻度炎症反应,考虑与手术本身有关非感染引起;结论为壳聚糖与透明质酸钠在眼内的反应相似,作用无差异,可作为眼内黏弹剂使用^[14]。随后对 140 例白内障手术患者分别使用壳聚糖和透明质酸钠作为术中黏弹剂,观察术后矫正视力、角膜内皮、前房反应以及眼压变化,两组亦无显著性差异,并且术后 1 周和 3 个月的数据显示,壳聚糖保护内皮细胞的作用可能稍好于透明质酸钠^[15]。

术中使用的壳聚糖相对分子量在 70 万以上,动力黏度大于 850 mp·s,经严格的理化及生物学性质分析,表明为无毒、无茵、无致热源、无炎性反应、无免疫原性,且化学性质稳定,电解质平衡,与角膜房水具有相同的渗透压,可溶于水,易注入和清洗,可体内降解,具有良好的组织相容性,符合国际眼科界对眼内黏弹剂的要求^[6]。经深加工后制备的壳聚糖分子表面带有大量负电荷,对带有正电荷的眼内组织有一定的亲和力,因而具有良好的渗透和保护内皮细胞作用。此外,壳聚糖具有来源丰富、不须冷藏、可高温灭菌、价格低廉等优点,使其更具优势。

2.3 抑制眼部术后瘢痕 为有效控制眼压,提高青光眼滤过术的成功率,抑制术后瘢痕化,陆放等在青光眼术后兔眼结膜下注射壳聚糖^[16]。对照组术后 7 d 出现少量纤维细胞增生,并且渐增多,纤维排列紧密、规则;治疗组术后 10—20 d 内仅见少量纤维细胞增生,并且形成的胶原纤维排列疏松、不规则,结膜下见微囊泡,部分眼的滤过道完全通畅。两组的炎症反应均不明显。术后 7—20 d,两组的眼压下降程度有非常显著性差异。结论:壳聚糖在青光眼滤过术后能有效抑制纤维细胞增生,维持滤过道通畅和降低眼压。苏颖等为防止术后粘连提高手术成功率,采用 Nd:YAG 泪道激光联合泪道内注入壳聚糖治疗慢性泪囊炎患者,随访 3—6 个月,壳聚糖组冲洗率 95.6%,生理盐水对照组为 64.1%,两组有显著性差异^[17]。

2.4 青光眼手术植入物 非穿透性小梁切除术联合植入物充填切除后的组织腔降压效果良好,且减少了术后并发症。临床植入物有透明质酸钠生物胶、羊膜、自体巩膜等材料。程进学等观察了壳聚糖膜在兔眼非穿透性滤过手术中植入巩膜瓣下的炎症反应、组织相容性、抑制纤维组织增生等情况,以及代谢吸收情况,发现壳聚糖膜能有效降低眼压,并在较长的时间内将眼压维持在一个较低的水平,组织反应不明显,而且兼有一定的抗菌消炎和抑制纤维组织增生作用,可成为非穿透性滤过手术理想的植入材料^[18]。

2.5 眼用药物长效缓释制剂 增加滴眼剂黏度是保持滴眼液在眼球周围长时间滞留的简单有效的方法。壳聚糖是一种天然碱性多糖,溶于酸性介质中,因含有胺基,可与醛或酸酐交联,交联产物不易溶解,溶液具有一定黏性,且黏度与浓度具有指数增长型关系^[19]。壳聚糖亦有良好的组织相容性,生物可降解性、无毒性、无刺激性、无有害降解产物,因此,可作为药物缓释系统的载体,制备眼部药物长效缓释制剂。

黄虹等研究了壳聚糖增稠后的氯霉素滴眼液的表面张力和黏度,发现加入壳聚糖不影响氯霉素溶液的稳定性,表面张力变化不大,不会使患者感到不适,而药液黏度的提高有利于药物在眼内的长时间附着并维持药液浓度^[20]。该作者将壳聚糖或透明质酸钠溶液加入环丙沙星均不影响环丙沙星的稳定性,且可提高药液浓度,增强药物的附着性,对兔眼无刺激性,因此两者均可作为药物的增稠剂^[21]。但壳聚糖的价格仅为透明质酸钠的 1/10,具有价格优势。王军等将 150 例外眼患者分

为观察组和对对照组,前者滴用盐酸洛美沙星壳聚糖滴眼液,后者滴用盐酸洛美沙星滴眼液,结果显示,壳聚糖的加入不影响主药的理化性质,对其含量测定亦无干扰,两组患者均无眼刺激症状,痊愈早,总有效率及细菌转阴率无显著性差异,但观察组平均治愈天数明显缩短,给药次数减半,表明壳聚糖是一种具有应用价值的新型药物增稠剂和增效剂^[22]。

2.6 其他应用 壳聚糖能形成一种坚硬的、吸水性的生物相容性膜,其吸水性强,平衡吸水量可达 50%。壳聚糖还具有良好的透氧性,其透氧率可达 $7 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{s}$ 。壳聚糖的乙酸溶液和氧化锂、二羟基乙烯氧化硫的混合物可形成可塑性膜用来制备各种形式的透镜,因其具有柔软性好、强度高、吸水性和透氧性俱佳等特点,是制作隐形眼镜的良好材料。壳聚糖还可用作眼科敷料,在动物实验中发现壳聚糖与动物眼膜相容性良好,而且能够生成较多的胶原和成纤维细胞,有利于眼疾治疗^[23]。

[参考文献]

- [1] 徐斌,张建湘,蔡克勤,等.生物降解材料甲壳胺安全性评价与实验研究[J].安徽医科大学学报,1997,32(4):329—334.
- [2] 石玲,胡利平,浦锦宝,等.壳聚糖的安全性研究[J].中国海洋药物,2000,19(1):25—28.
- [3] Felt O, Furrer P, Mayer JM, et al. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention[J]. Int J Pharm, 1999, 180(2):185—193.
- [4] 刘彦群,刘凯,何静.壳聚糖家兔眼刺激试验[J].徐州医学院学报,2002,22(3):201—202.
- [5] 魏菁,蒲明秋.医用几丁糖注入家兔眼前房的实验研究[J].洛阳医学学报,2000,18(2):81—83.
- [6] Thomas J, Liesegang MD. Viscoelastic substance in ophthalmology[J]. Surv Ophthalmol, 1990, 34:268—276.
- [7] Dade VK, Sindha N, Sachdev M, et al. Postoperative intraocular pressure changes with use of different viscoelastics[J]. Ophthalmology, 1994, 101:540—548.
- [8] 卢凤琦,曹宗顺,庄昭霞,等.壳聚糖膜的降解与生物相容性研究[J].生物医学工程杂志,1998,15(2):183—185.
- [9] 崔鹏程,刘梅,陈文弦,等.多孔壳聚糖可降解材料的制备与生物相容性实验研究[J].西南国防医药,2001,11(3):158—160.
- [10] Tomihata K, Ikada Y. In vitro and in vivo degradation of films of chitin and its deacetylated derivatives[J]. Biomaterials, 1997, 18(7):567—575.
- [11] 陆放,黄亦武,盛耀华,等.青光眼滤过术后辅助药物:甲壳类多糖的制备和初步研究[J].眼外伤职业眼病杂志,1993,15(3):169—171.
- [12] Shigenasa Y, Minami S. Application of chitin and chitosan for biomaterials[J]. Biotechnol Bioeng Res, 1996, 13:383—419.
- [13] 王爱勤,谭干祖,张建林,等.壳聚糖人工泪液的制备及应用[J].中国医院药学杂志,1996,16(12):569—570.
- [14] 李由,周韵秋,侯春林,等.壳聚糖眼内应用的实验研究[J].第二军医大学学报,1997,18(5):455—457.
- [15] 李由,周韵秋,侯春林,等.壳聚糖在白内障人工晶体植入术中的应用[J].眼外伤职业眼病杂志,1999,21(6):541—543.
- [16] 陆放,黄亦武,盛耀华,等.青光眼滤过术后辅助药物:甲壳类多糖的制备和初步研究[J].眼外伤职业眼病杂志,1993,15(4):254—255.
- [17] 苏颖,王峰,胡滨.壳聚糖在激光泪道成形术中的应用[J].中国激光医学杂志,2002,11(2):114—116.
- [18] 程进学,胡平,李晓陵,等.壳聚糖膜在青光眼非穿透滤过手术中应用的动物实验[J].军医进修学院学报,2002,23(2):139—141.
- [19] 史红军.壳聚糖在制剂中的应用研究[J].中国药业,2001,10(2):63—64.
- [20] 黄虹,唐琦文,樊丽蓉,等.医用几丁糖用作氯霉素滴眼液增稠剂的稳定性考察[J].中国医院药学杂志,1999,19(11):689—690.
- [21] 黄虹,唐琦文,何国珍,等.两种新型增粘剂在环丙沙星滴眼剂中的应用[J].中国临床药学杂志,1999,8(6):360—363.
- [22] 王军,何文,周健,等.盐酸洛美沙星壳聚糖滴眼液的研制及疗效观察[J].中国现代应用药学杂志,2001,18(2):146—148.
- [23] 孙多先.天然高分子生物医学材料[A].见:顾汉卿,徐国凤主编.生物医学材料学[C].天津:天津科技翻译出版公司,1993.320—323.

(收稿日期:2004-04-07)