

球囊导尿管材料的研究进展

任英

(国家药品监督管理局 医疗器械技术审评中心, 北京 100081)

摘要:综述以天然胶乳为基础材料的球囊导尿管材料的研究进展。鉴于球囊导尿管临床使用中常见感染、包壳、堵塞和断裂等问题,总结为解决这些问题而使用的球囊导尿管材料。水凝胶、聚四氟乙烯和硅橡胶涂层都能改变球囊导尿管表面性能,硅橡胶是唯一能代替天然胶乳用于球囊制备的材料。目前球囊导尿管的设计和材料仍需改进。建议丰富球囊导尿管相关标准,为开发新型球囊导尿管提供参考,并确保产品的安全性和有效性。

关键词:球囊导尿管;原材料;天然胶乳;涂层;硅橡胶;水凝胶;聚四氟乙烯

中图分类号:TQ336.6

文献标志码:A

文章编号:1000-890X(2020)10-0795-04

DOI:10.12136/j.issn.1000-890X.2020.10.0795



OSID开放科学标识码
(扫码与作者交流)

一次性使用无菌导尿管在临床医疗中主要用于引流膀胱内尿液以达到检查或治疗的目的。为了解决临床使用中遇到的问题,导尿管材质经历了一系列变更,目前导尿管已形成了较为成熟的产品系列,其中,球囊导尿管具有操作简单、管壁柔软、易于固定、密合程度高等优势,已广泛应用于临床。本工作以球囊导尿管为例,分析导尿管用材料的研究进展,并对现行产品标准的修订提出几点建议。

1 球囊导尿管的发展历程

导尿管用材料的发展经历了漫长的过程,许多材料被用于导尿管的设计和制造。希腊生理学家Erasistratus最早使用铜、锡、青铜和黄金等制造导尿管。公元前100年,中国开始使用涂漆或涂油的洋葱茎、干芦苇和棕榈叶制作导尿管。法国于1779年发明了第1根可拉伸的橡胶导尿管,这也是导尿管的雏形。直到1853年,研究者将橡胶或织物浸在亚麻油中并进行烘烤成型,发明了球囊导尿管。目前市场上常见的由天然胶乳制备的球囊导尿管(又称Foley导尿管)是在20世纪30年代由巴德公司开发的。

作者简介:任英(1988—),女,山西太原人,国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心助理研究员,博士,主要从事无源医疗器械技术审评工作。

E-mail:renying@cmde.org.cn

2 球囊导尿管存在的问题

球囊导尿管一般由一个可弯曲的空心管(直径约3.96~5.94 mm)、封合球囊和引流孔组成。球囊导尿管通过尿道插入膀胱,通过向球囊中注入无菌水,可将导尿管固定在导尿口和膀胱结合处。常见的双腔导尿管带有一个导尿腔和一个充气阀,三腔导尿管在双腔的基础上增加一个冲洗腔,用于膀胱冲洗。导尿管留置时间一般为数小时或数天,部分患者可能需要长期使用。

目前,导尿管是尿失禁管理最常用的医疗器械之一。但是,以天然胶乳为原材料制造的球囊导尿管存在易形成包壳、尿道感染、乳胶过敏、断裂和球囊破裂等问题^[1-2]。导尿管长期留置易形成包壳,即尿液中的矿物盐附着在导尿管上,在内腔道上结钙、沉淀、持续积聚,最终导致导管腔内完全堵塞,造成拔管困难等。与导尿管相关的微生物感染和生物膜形成非常常见,其治疗难度大,严重时还会引起败血症。当尿道感染变形杆菌时,也会加剧包壳的形成。乳胶过敏会出现红肿、皮疹、水泡、发痒、眼睛发红、打喷嚏、流鼻涕和气喘等常见症状,甚至会出现呼吸困难和哮喘等严重症状。部分产品球囊破裂导致碎片在膀胱中滞留,需要通过手术取出。

3 球囊导尿管的性能要求

与其他生物医用制品一样,球囊导尿管需要

具有良好的生物相容性。一般参考GB/T 16886系列标准,并结合产品的适用范围和累计留置时间开展生物学评价。

首先,理想的导尿管应表面光滑、摩擦因数小,从而将插管和拔管过程中导尿管与人体组织的摩擦降到最低,以减轻患者痛感。其次,导尿管还需具有良好的弹性,光滑且柔软的导管尖端不仅减轻了插管时的痛感,还能够适应尿道的变化。第三,强度是保证导尿管正常使用的重要指标,主要包括球囊可靠性和拉伸强度两个方面。

目前国内外均已制定了一次性使用无菌导尿管的相关标准,规定了产品性能要求和检测方法,包括尺寸、组件连接强度、流量、抗弯曲性能、球囊可靠性和生物相容性等内容。但是,标准涉及的性能指标是导尿管产品最基本的要求^[3],不能完全涵盖具有特殊功能和特殊设计产品的性能指标。

4 球囊导尿管用材料

最初的球囊导尿管由天然胶乳经过浸渍、干燥、硫化等工艺制成,虽然这种导尿管在生物学试验时细胞毒性较大,在临床应用中也存在诸多问题,但是天然胶乳优异的理化性能是其他材料无法替代的。研究^[4-7]证实这些性质不仅源于聚异戊二烯分子,更是由于蛋白质和磷脂等成分的存在,才保证了产品的弹性和强度。

导尿管长期使用引发的问题很早就受到关注,临床上主要通过无菌操作、置管时充分润滑、缩短留置时间、选择合适管路外径等方法降低不良反应的发生率。但是要从根本上解决球囊导尿管存在的问题,离不开材料的革新和变更。与导尿管相关的表面涂层材料、改性材料等是研究热点,部分新材料已获批进入医疗用品市场。

就天然胶乳球囊导尿管而言,常见的高分子涂层包括水凝胶、聚四氟乙烯(PTFE)和硅橡胶3种涂层。涂层应具有良好的生物相容性和稳定性,易制作,能很好地附着在乳胶基体上,具有足够的柔韧性和耐久性,能够满足后续生产工艺如干燥和灭菌过程等的要求。

4.1 水凝胶涂层

水凝胶是一种可以吸收大量液体的交联大分子聚合物。水凝胶吸水后体积急剧增大,但仍保

持原有形状。水凝胶涂层吸水膨胀后在乳胶基体表面形成一层薄薄的水膜,从而提高导尿管表面的平整度和润滑性。

聚乙烯吡咯烷酮(PVP)带有的亲水基团会与水分子迅速结合并溶胀形成凝胶,其作涂层材料提高了导尿管表面的亲水性,不仅具有良好的润滑性,生物相容性也较好^[8]。为了提高PVP与乳胶基体结合的牢固度,涂层材料中使用同时含有亲水基团和亲油基团的硅烷偶联剂作为中间介质。

研究^[9]发现聚乙烯醇涂层有助于降低导尿管表面的粗糙度、提高亲水性,而这些性能的影响因素包括聚乙烯醇的相对分子质量、聚合方式、在乳胶基体表面的构象等。K. W. Kolewe等^[10]合成了具有不同弹性模量的聚乙烯醇-二甲基丙烯酸共聚物并接枝在乳胶基体表面。金黄色葡萄球菌在软性和中等硬度水凝胶涂层上的覆盖面积分别减小了62%和79%,这说明通过调节水凝胶硬度可控制细菌在导尿管表面的粘附性。

水凝胶涂层的应用难点是如何将水凝胶牢固、稳定地附着在乳胶基体表面。同时,由于水凝胶与天然胶乳的弹性模量差别较大,如聚-2-羟乙基甲基丙烯酸酯(p-HEMA)的弹性模量约为天然胶乳的2倍,因此水凝胶涂层的开裂和脱落等问题难以避免。部分学者对水凝胶的使用提出质疑和担忧,认为水凝胶存在脱落,易导致导管堵塞;有些学者还认为涂层脱落会导致细菌迁移^[11]。

4.2 聚四氟乙烯涂层

聚四氟乙烯(PTFE)非常适合用作导尿管涂层材料,其具有摩擦因数非常小以及自润滑、疏水等特性。疏水性确保其不被液体浸湿,从而避免了水分吸收和潜在的降解风险。

早期研究认为光滑的PTFE表面可以降低导尿管形成包壳的机率,但该结论很快被推翻,没有明确的证据表明PTFE涂层导尿管优于普通天然胶乳导尿管。有研究表明,尽管PTFE涂层导尿管的外表面更为光滑,但其表面典型的“铺面”结构为细菌附着提供了理想的条件,反而使导尿管易被污染和形成包壳。此外,尽管完整的涂层可以防止有毒物质从导尿管的乳胶基质中渗出,减少尿道组织中的炎症反应,但PTFE涂层的生物相容性也受到质疑。虽然导尿管的表面粗糙度与细胞毒性

没有直接联系,但表面裂纹数量和大小已被证明与毒性有关^[12]。

4.3 硅橡胶涂层

硅橡胶涂层已经被公认为是改善天然胶乳导尿管性能的有效途径,硅橡胶涂层球囊导尿管已在国内外上市多年。与水凝胶涂层相比,硅橡胶涂层在稳定性、伸展性和耐磨性能等方面均具有优势(见表1)^[6]。

表1 水凝胶涂层与硅橡胶涂层的性能比较

项 目	硅橡胶涂层	水凝胶涂层
拉伸强度	低	低
在基体表面的粘附力	适中	低
伸展性	适中	低
耐磨性能	适中	低
吸水性	低	高
免疫原性	无	无

硅橡胶不仅具有与天然胶乳(胶膜)相近的物理性能,抗紫外线性能、耐化学介质性能、粘附性和免疫原性也优于天然胶乳(见表2)。由于全硅橡胶导尿管具有更大的刚性,当导尿管外直径相同时,硅橡胶导尿管的管腔比天然胶乳导尿管更大,管壁更薄,因此导尿管流量更大,不易被堵塞。然而,硅橡胶导尿管质地较硬,顺应性和柔软性不如天然胶乳导尿管,患者会感觉不舒服。不仅如此,硅橡胶导尿管球囊比天然胶乳导尿管球囊更易漏气,增加了漏尿和滑脱等风险^[13]。X. Zhou等^[14]开发了一种离子硅橡胶材料,其生物相容性优于传统硅橡胶,表现为细菌粘附和胶原沉积更少。

表2 硅橡胶与天然胶乳性能对比

项 目	硅橡胶	天然胶乳
拉伸强度/MPa	2.4~7	7~30
拉断伸长率/%	350~600	100~700
抗紫外线性能	极好	差
耐化学介质性能	良好	差
粘附性	良好	差
免疫原性	无	有

4.4 其他改性材料

尽管多种抗菌剂(如洗必泰、三氯生)、含银成分(如银粒子、银合金、银纳米颗粒)材料^[15-16]等都被用于导尿管的改性,并开展了大量临床研究,但是导尿管引起的感染问题一直未能得到彻底解决。同时使用这些抗菌剂的抗菌涂层的有效性和

安全性仍存在争议:部分学者认为抗菌涂层能够有效降低导尿管相关感染的发生率,也有部分学者认为抗菌涂层导尿管的抗菌有效性存疑且使用安全性未知,在此不再赘述。

除天然胶乳和硅橡胶外,聚氯乙烯和聚氨酯等材料也被用于导尿管管路的制造,但至今还没有可以替代传统天然胶乳和硅橡胶的材料用于球囊的生产。

5 对球囊导尿管产品标准修订的建议

目前我国球囊导尿管的产品标准是YY 0325—2016,其主要内容与国际标准ISO 20696:2018和ASTM F623-99(2013)基本一致,都存在技术指标单一、不能有效反映新产品使用功能的问题。为了便于直接比较已上市产品和新产品的物理化学性能和生物学性能,促进新产品的开发和应用,建议在产品标准修订时丰富和完善以下内容。

(1)增加摩擦力指标及其检测方法。考虑到产品在干燥、水环境以及润滑剂存在等情况下的表面特性,具有自润滑功能的产品应予以重视。摩擦力检测方法应简便可行,重复性好,测试指标包括摩擦力和伸长率等。

(2)增加涂层形貌指标及其检测方法。建议标准中列出一些参考方法,例如扫描电子显微镜、接触角、表面粗糙度等。

(3)建议根据产品的预期使用时间开展生物学试验,特别是需要长期留置的导尿管应考虑其累计使用时间。

6 结语

为了解决与球囊导尿管长期留置相关的问题,科学家在过去的几十年间进行了诸多尝试,但是导尿管引起的不良事件和并发症仍然非常多,主要表现为球囊破损、导尿管阻塞、导尿管无法拔除、导尿管自行滑出、尿路感染、尿道损伤等^[17]。

目前已有的材料改性方法无法彻底解决临床医疗中导尿管存在的问题,未来导尿管的改进必须依靠化学和生物学的进步和发展。例如,应用抗菌药物抑制由细菌污染引起的包壳,或干扰细菌在材料表面的附着;具有自愈功能的水凝胶涂层在导管表面出现裂缝时能够进行快速修复;

以贻贝蛋白为主要原料制备的高粘附水凝胶能够牢牢固定在导尿管基体上。使用新材料或许可以避免常规水凝胶涂层材料开裂和脱落等问题,希望将来开发出一种具有天然胶乳优点且克服了其缺点的新型生物材料,使球囊导尿管积垢、堵塞以及引发感染等问题得到彻底解决。

参考文献:

- [1] Dellimore K H, Helyer A R, Franklin S E. A Scoping Review of Important Urinary Catheter Induced Complications[J]. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 2013 (24): 1825-1835.
- [2] 吕明哲,李志锋,潘俊任,等. 我国天然胶乳制品行业面临的挑战[J]. *橡胶工业*, 2019, 66 (2): 155-159.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 一次性使用无菌导尿管:YY 0325—2016[S]. 北京:中国标准出版社, 2016.
- [4] 张冰冰,韦燕婵,罗明超,等. 蛋白质含量对天然胶乳中橡胶粒子稳定性的影响[J]. *功能材料*, 2019, 50 (4): 4170-4173.
- [5] 马明月,雷根珠,张志娥,等. 蛋白质和磷脂对天然胶乳胶膜性能的影响[J]. *功能材料*, 2018, 49 (4): 4067-4071.
- [6] Jitladda Sakdapipanich, Ruttapoom Kalah, Adun Nimpaboon, et al. Influence of Mixed Layer of Proteins and Phospholipids on the Unique Film Formation Behavior of Hevea Natural Rubber Latex[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineer*, 2015, 466: 100-106.
- [7] Lawrence E L, Turner I G. Materials for Urinary Catheters: A Review of Their History and Development in the UK[J]. *Medical Engineering & Physics*, 2005, 27: 443-453.
- [8] 马婷芳,史铁钧. 聚乙烯吡咯烷酮的性能、合成及应用[J]. *应用化工*, 2002 (3): 16-19.
- [9] Hamming L M, Messersmith P B. Fouling Resistant Biomimetic Poly (Ethylene Glycol) Based Grafted Polymer Coatings[J]. *Material Matters*, 2008 (3): 52-56.
- [10] Kolewe K W, Peyton S R, Schiffman J D. Fewer Bacteria Adhere to Softer Hydrogels[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015 (7): 19562-19569.
- [11] Sabbuba N, Hughes G, Stickler D J. The Migration of *Proteus Mirabilis* and Other Urinary Tract Pathogens over Foley Catheters[J]. *BJU International*, 2002, 89: 55-60.
- [12] Gravier D, Durrall R L, Okada T. Surface Morphology and Friction Coefficient of Various Types of Foley Catheter[J]. *Biomaterials*, 1993, 14: 465-469.
- [13] Erickson B A, Navai N, Patil M, et al. A Prospective, Randomized Trial Evaluating the Use of Hydrogel Coated Latex Versus All Silicone Urethral Catheters after Urethral Reconstructive Surgery[J]. *Journal of Urology*, 2008, 179: 203-206.
- [14] Zhou X, Chen X, Mao T C, et al. Carbon Ion Implantation: A Good Method to Enhance the Biocompatibility of Silicone Rubber[J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2016, 137: 690-699.
- [15] Aljohi A A, Hassan H E, Gupta R K. The Efficacy of Noble Metal Alloy Urinary Catheters in Reducing Catheter-associated Urinary Tract Infection[J]. *Urology Annals*, 2016 (8): 423-429.
- [16] Gomez-Carretero S, Nybom R, Richter-Dahlfors A. Electroenhanced Antimicrobial Coating Based on Conjugated Polymers with Covalently Coupled Silver Nanoparticles Prevents *Staphylococcus Aureus* Biofilm Formation[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2017 (6): 1700435.
- [17] 尹建兵,王雯,张淑霞. FMEA在导尿管类医疗器械不良事件风险分析中的应用探讨[J]. *中国医疗设备*, 2018, 33 (11): 162-165.

收稿日期: 2020-05-21

Research Progress of Materials for Foley Catheters

REN Ying

(Center for Medical Device Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100081, China)

Abstract: The research progress of the materials used in Foley catheter based on natural rubber latex is reviewed. In order to solve the common problems in clinical use of Foley catheter, such as infection, encrustation, blockage and rupture, materials used in response to these problems are summarized. Hydrogels, polytetrafluoroethylene and silicone rubber coatings are effective to alter the properties of Foley catheter surfaces. Silicone rubber is the only material that can replace natural rubber latex for balloon preparation. The design and materials of the Foley catheters still need to be improved. It is suggested to enrich the related standards of Foley catheter to provide a reference for the development of new Foley catheters and to ensure the safety and effectiveness of the product.

Key words: Foley catheter; raw material; natural rubber latex; coating; silicone rubber; hydrogel; polytetrafluoroethylene