

宫形不锈钢宫内节育器支架包覆硅橡胶膜的性能研究

苏宝倡¹, 牟善松²

1. 暨南大学附属第一医院输血科, 广东 广州 510630; 2. 暨南大学生物医学工程研究所, 广东 广州 510632

【摘要】目的:宫形不锈钢宫内节育器(IUD)包覆硅橡胶膜后,可减少IUD对子宫内膜的刺激性。本文探讨硅橡胶膜对 Cu^{2+} 的控释性能,为新型IUD的研制提供一条良好途径。**方法:**以宫型不锈钢含铜IUD为支架,对包膜加成型硅橡胶在子宫腔内模拟液、生理盐水中对 Cu^{2+} 的释放性能进行研究,利用原子吸收光谱测定 Cu^{2+} 在上述介质中的日释放浓度和累积释放浓度。**结果:**美国DOW CORNING公司生产的加成型硅橡胶具有较高的撕裂强度、较低的硬度,作为IUD包覆膜具有良好的弹性和成型工艺性。包覆硅橡胶的宫形IUD在宫内模拟液中, Cu^{2+} 的累积释放量浓度不断增加,同时,较之包覆硅橡胶膜前, Cu^{2+} 释放量大为降低($P<0.05$)。**结论:**加成型硅橡胶对 Cu^{2+} 具有良好的控释和缓释性,为新型IUD的研制作了很好的探索。

【关键词】宫内节育器;硅橡胶;铜离子

【中图分类号】R169

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)05-0509-04

Performance study on a stainless steel intrauterine device coated with silicone rubber

SU Baochang¹, MOU Shansong²

1. Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China; 2. Institute of Biomedical Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Abstract: Objective Coating with silicone rubber of the uterine-shaped stainless steel intrauterine device (IUD) reduces endometrial irritation by the IUD. This study was conducted to assess the effect of silicone rubber coating on sustained release of Cu^{2+} from the IUD and provide evidence for the development of a novel IUD. **Methods** The uterine-shaped stainless steel copper-containing IUD with addition-cured silicone rubber was tested for Cu^{2+} release properties in a simulated uterine fluid and physiological saline. The daily release and cumulative release of Cu^{2+} in different media were determined using atomic absorption spectroscopy. **Results** The addition-cured silicone rubber (DOW CORNING Co., USA) had a good flexibility and plasticity for use as the coating of the IUD to provide a high tear strength and a low hardness. The uterine-shaped IUD coated with silicone rubber showed an increasing cumulative release of Cu^{2+} in the simulated uterine fluid. Cu^{2+} release from the coated IUD was significantly decreased compared with that from the IUD without silicone rubber coating ($P<0.05$). **Conclusion** Addition-cured silicone rubber coating is capable of controlled and sustained release of Cu^{2+} and can be used for the development of a novel IUD.

Keywords: intrauterine device; silicone rubber; Cu^{2+}

前言

宫内节育器(Intrauterine Device, IUD)是普遍应用的避孕方法之一^[1-3]。世界卫生组织报告,目前全世界有1.56亿妇女使用IUD,亚洲使用IUD的已婚育龄妇女占全世界使用者的75%,其中,中国占2/3,为1.04亿^[4]。IUD的主要副作用为阴道不规则出血、月

经量增多和腰腹疼痛,甚至会导致妇科疾病。所以尽管IUD是可逆避孕,成本也低,但也不建议长期使用^[5]。现设想研制一种适宜的材料包覆金属铜,使之不直接裸露于子宫腔,从而减少对子宫内膜的刺激性,减少上述副作用的发生。硅橡胶对人体无刺激,具有良好的生物相容性,作为长期植入体内的材料已经得到广泛的应用^[6]。本研究以宫型不锈钢含铜IUD为支架,通过包膜加成型硅橡胶,对其在子宫内模拟液、生理盐水中对 Cu^{2+} 的释放性能进行研究,利用原子吸收光谱测定 Cu^{2+} 在上述介质中的日释放浓度和累积释放浓度,探讨宫形不锈钢IUD包覆硅橡

【收稿日期】2017-02-16

【基金项目】国家科技支撑计划课题(0711222800007)

【作者简介】苏宝倡,硕士研究生, E-mail: 594895123@qq.com

【通信作者】牟善松,副研究员,硕士生导师, E-mail: tmuss@jnu.edu.cn

胶膜后,对Cu²⁺的控释性能的影响,为新型IUD的研制提供一条良好的途径。

1 材料和方法

1.1 试验材料及设备

1.1.1 试剂 氯化钾、氯化钠、氯化钙(分析纯,广州化学试剂厂);碳酸氢钠(分析纯,上海虹光化工厂);葡萄糖(分析纯,上海化学试剂分装厂);磷酸二氢钠(分析纯,北京益利精细化学品有限公司);生理盐水(安徽华源生物药业有限公司)。

1.1.2 设备 AG/I 电子拉力机(日本岛津公司);TG3280A 分析天平(上海精科天平);ZDI 恒温水浴振荡器(北京燕华科学仪器厂);宫腔型IUD(铜簧表面积为200 mm²)(重庆医用设备厂计划生育用品分厂);A35 加成型硅橡胶(A/B 型混合胶)(美国道康宁公司);日立 Z8230(HITACHI)色曼火焰原子吸收分光光度(日本日立公司)。

1.2 试验方法及测试

1.2.1 清洗 将用于临床的IUD拆封之后置于酒精浸泡0.5 h,然后在通风橱下晾干,之后用特种溶剂浸泡,去除可能含有的含炔基等不饱和键的有机化合物,防止硫化过程中催化剂中毒,然后晾干。

1.2.2 浸胶 将IUD浸于加成型A/B型混合胶,让IUD表面挂胶,然后用0.5 h的时间让其自然晾干。此操作重复5次,使IUD表面的挂胶达到一定的厚度。

1.2.3 硫化 将自然晾干的已挂胶的IUD置于烘箱,硫化温度设为100 ℃,硫化时间为3.5 h,硫化之后的包膜IUD备用。

1.2.4 配制宫内模拟液 首先用托盘天平粗略称量宫内模拟液各成分,各成分见表1;然后用分析天平精确称量。称量完毕,先用少量蒸馏水在100 mL的烧杯中溶解各成分,之后倒入1 000 mL容量瓶中,加蒸馏水至刻度线备用。

表1 宫内模拟液配方(g·L⁻¹)
Tab.1 Composition of the simulated uterine fluid (g·L⁻¹)

Reagent	NaCl	KCl	CaCl ₂	NaHCO ₃	Glucose	NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O
Concentration	4.970	0.224	0.167	0.250	0.500	0.072

1.2.5 浸提液的提取及数据测试 将硫化好的IUD分组(每组5个IUD)置于50 mL锥形瓶中,用20 mL溶剂(宫内模拟液或生理盐水)浸泡每组IUD,置于恒温振荡器中,温度为(37.2±0.5) ℃,振荡速率为(70±5)次/min。定期取2 mL试样,测量包膜IUD的Cu²⁺日释放量及累积释放量,其中,测量日释放量时,要求将原浸提液倾出,更换新鲜的浸提介质。

1.2.6 硅橡胶物理机械性能的测试 经过反复试验,选用加成型硅橡胶作为包膜材料。根据国家标准GB/T 528-2009^[7]测量硅橡胶的拉伸强度、伸长率;根据国家标准GB/T 529-2008^[8]测量撕裂强度;根据国

家标准GB/T 531.1-2008^[9]测量邵氏硬度,将MED-35硅橡胶制成标准试片,用岛津AG/I电子拉力机在500 mm/M拉伸速率下测定。

2 结果

2.1 加成型硅橡胶的物理机械性能

经多次性能和工艺试验研究,我们选定了宫形IUD包覆膜材料的加成型硅橡胶,其物理机械性能如表2所示。试验结果证明,加成型硅橡胶具有较高的撕裂强度,硬度较低,作为IUD包覆膜具有良好的弹性和成型工艺性。

表2 加成型硅橡胶的物理机械性能
Tab.2 Physical mechanical properties of the addition-cured silicone rubber

Addition-cured silicone rubber	Tear strength/kN·m ⁻¹	Tensile strength/Mpa	Elongation/%	Hardness (Shore A)
Value	29.1	6.07	754.8	36

2.2 Cu²⁺释放浓度的测定

测试仪器用HITACHI Z-8230火焰原子吸收分光光度计,分析条件:乙炔-氧气火焰,乙炔压力1.5~

2.0 kg/cm²,超纯水,试剂为空白。由于色曼火焰原子吸收分光光度计在测量的时候存在零点飘移,故需要将所测得的浸提液的Cu²⁺含量的数据减去对照组

的数据,处理后的数据如表3所示。

2.2.1 未包覆硅橡胶的宫形IUD的 Cu^{2+} 释放 由表3可知,无论是在生理盐水还是在宫内模拟液中,随着浸渍时间的延长,宫形IUD释放出的 Cu^{2+} 都显著增加($P<0.05$)。

表3 未包覆硅橡胶的宫形IUD在不同介质中 Cu^{2+} 的释放量($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
Tab.3 Amount of Cu^{2+} release from IUD without silicone coating in different media ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Impregnating medium	Cu ²⁺ release at different time				
	12 h	24 h	48 h	60 h	72 h
Physiological saline	0.55	1.20	3.63	10.8	16.76
Simulated uterine fluid	0.13	0.35	0.96	2.83	5.52

2.2.2 包覆硅橡胶后IUD的 Cu^{2+} 日均释放浓度 由表4可知,在生理盐水和宫腔内模拟液中,包覆硅橡胶的宫形IUD均可以释放出 Cu^{2+} ,说明加成型硅橡胶对 Cu^{2+} 具有很好的缓释作用;表4结果还表明, Cu^{2+} 在宫内模拟液中无论是释放速率还是释放量,都比其在生理盐水中高,说明宫内模拟液可以明显加快 Cu^{2+} 的腐蚀,提高 Cu^{2+} 的释放量。这一试验结果与其它的相关报导和研究一致^[10]。

表4 包膜IUD在不同的介质中 Cu^{2+} 的日释放量浓度
Tab. 4 Daily release of Cu^{2+} from coated IUD in different media

Impregnating time (day)	Daily Cu ²⁺ release/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
	Simulated uterine fluid	Physiological saline
1 st	0.09	0.00
2 nd	0.35	0.00
3 rd	0.49	0.00
6 th	0.84	0.00
7 th	1.63	0.00
13 th	0.43	0.10
15 th	0.23	0.06
17 th	0.25	0.06

2.2.3 包覆硅橡胶后IUD累积 Cu^{2+} 释放浓度 从表5可以看出,随着时间的延长,包覆硅橡胶的IUD在宫内模拟液中, Cu^{2+} 的累积释放量浓度不断增加,这一试验结果再次表明,加成型硅橡胶对 Cu^{2+} 具有很好的通透性。表3和表5对比可以发现,包覆硅橡胶膜后, Cu^{2+} 的释放量比包覆前大为降低($P<0.05$),说明 Cu^{2+} 的释放受到控制。

表5 包膜IUD在宫内模拟液中 Cu^{2+} 的累积释放量浓度
Tab.5 Cumulative release of Cu^{2+} from coated IUD in simulated uterine fluid

Impregnating time/h	Cumulative Cu ²⁺ release/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
24	0.04
48	0.05
72	1.04
96	1.41
120	2.25

3 讨论

IUD放置后月经失血量的多少与IUD在子宫腔中面积大小和类型有关。IUD的重量和面积不仅影响月经出血量,还与疼痛、脱落和意外妊娠有关。IUD的发展与完善大大提高了育龄妇女对其的接受度,拓宽了IUD应用范围。

当前,国内外已经有几十种类型的IUD,但都是以金属或塑料为支架,加上铜套或铜线,放置到子宫内发挥其避孕作用。为了适应子宫在静止或收缩时的形态,增强宫腔对IUD的适应性,人们发明了形态各异的IUD,但是仍然不能完全摆脱上述副作用的困扰。随着妊娠病理、生理的深入研究和相关学科的发展,人们对IUD这种避孕方法的认识加深,带来了对于IUD本身材料的更新和技术的改进。20世纪70年代以来,含铜IUD的应用,显著地提高了避孕效果,使带器妊娠率降为0.13%~1.15%^[4]。澳大利亚的相关研究也表明,选择使用含铜IUD避孕比选择药物或其它方法避孕更受女性欢迎^[11]。含铜IUD避孕效果的提高主要基于铜在宫腔内腐蚀而释放出的 Cu^{2+} 。铜的腐蚀情况直接关系到含铜IUD能否安全、有效、长期地使用。与惰性IUD相比,含铜IUD具有带器妊娠率低、脱落率低、续用率高、安全高效等优点,但出血较多。发生上述副作用的主要原因是IUD作为异物放入子宫腔内,刺激了子宫收缩^[12],IUD因含有裸露的金属铜,加之不锈钢或塑料支架本身的刺激,子宫收缩更剧烈,内膜损伤更为明显^[13]。虽然,没有任何统计数据显示IUD使用者得盆腔炎(PID)、盆腔疼痛等症状比其他避孕方法要高;IUD是如何导致PID的发生或者是不是PID发生病因的证据也很缺乏;但是,还是有妇女从不接受IUD,甚至有少数女性表示抗拒^[14-15]。因此笔者设想,如果选择一种适宜的材料包覆金属铜使之不直接裸露于子宫腔,减少含铜IUD对子宫内膜的刺激性,从而减少副作用的发生。此种材料的重量较轻,对 Cu^{2+} 具有良好

的控释和缓释性,这样可以在不增加IUD本身重量的情况下,既可以释放 Cu^{2+} ,也可以减轻对子宫的刺激。硅橡胶对人体无刺激,具有良好的生物相容性,作为长期植入体内的材料已经得到广泛的应用;其硅橡胶的性质主要与直链聚硅氧烷的化学结构有关,其分子主链由Si-O-Si链组成,具有优良的热氧化稳定性;在用于人体的时候,硅橡胶表现出了无毒及生理惰性,与皮肤接触也不会引起刺激,具有选择透气性和 Cu^{2+} 缓释的功能。利用硅橡胶作为金属或塑料IUD支架的薄膜材料,可以有效地减轻IUD对子宫内壁的刺激,避免现有IUD的副作用。

在本研究中,我们将加成型硅橡胶配制成乳胶后,以宫型不锈钢含铜IUD为支架,用浸渍成型的方法在不锈钢宫型IUD表面包覆一层硅橡胶膜,对其在子宫腔内模拟液、生理盐水中对 Cu^{2+} 的释放性能进行了研究,结果表明无论在宫内模拟液还是在生理盐水中,包覆了加成型硅橡胶膜的宫型IUD均可以稳定地释放出 Cu^{2+} ,说明加成型硅橡胶对 Cu^{2+} 具有很好的缓释和控释性,这为用加成型硅橡胶作包覆膜,制备出既能释放 Cu^{2+} 又能减轻IUD支架对子宫刺激的新型活性IUD探索了一条有效途径。

【参考文献】

- [1] 徐勤莉,胡敏荣.放置吉妮IUD与活性元宫IUD 24个月临床效果观察[J].中华当代医学,2007,5(1):23.
XU Q H, HU M R. Clinical observation on the effect of placement of Jeanne IUD and active uterine IUD for 24 months[J]. Chinese Modern Medicine, 2007, 5(1): 23.
- [2] 杜青平.剖宫产术中放置吉娜IUD 126例临床观察[J].基层医学论坛,2013,17(20):19.
DU Q P. Clinical observation of 126 cases of Gina IUD placed in cesarean section[J]. Public Medical Forum Magazine, 2013, 17(20): 19.
- [3] WILSON S, BAECHER L, STROHSNITTER W, et al. Intrauterine device as a contraceptive option for adolescents: practices and perceptions among pediatricians[J]. Contraception, 2012, 85(3): 329.
- [4] 吴尚纯.宫内节育器的开发和应用状况[J].实用妇产科杂志,2003,19(6):323-324.
WU S C. The development and application of intrauterine device[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2003, 19(6): 323-324.
- [5] MOREAU C, BOHET A, HASSOUN D, et al. IUD use in France: women's and physician's perspectives[J]. Contraception, 2014, 89(1): 9-16.
- [6] 何泽文,牟善松.咪喹莫特凝胶对宫内节育器基体材料性能及铜离子释放的影响[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2010,31(4):378-380.
HE Z W, MOU S S. Influence of drug loading of IMC on IUD materials and the release of cupric ions [J]. Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition), 2010, 31(4): 378-380.
- [7] 全国橡胶委橡胶物理和化学试验方法分技术委员会.硫化橡胶或热塑性橡胶拉伸应力应变性能的测定:GB/T 528-2009[S].北京:中国标准出版社,2009:3-10.
National Technical Committee for rubber physical and chemical test methods. Rubber, vulcanized or thermoplastic-determination of tensile stress-strain properties: GB/T 528-2009 [S]. Beijing: China Standards Press, 2009: 3-10.
- [8] 全国橡胶委橡胶物理和化学试验方法分技术委员会.硫化橡胶或热塑性橡胶撕裂强度的测定(裤形、直角形和新月形试样):GB/T 529-2008[S].北京:中国标准出版社,2008:1-7.
National Technical Committee for rubber physical and chemical test methods. Rubber, vulcanized or thermoplastic-determination of tear strength (trouser, angle and crescent test pieces): GB/T 529-2008 [S]. Beijing: China Standards Press, 2008: 1-7.
- [9] 全国橡胶委橡胶物理和化学试验方法分技术委员会.硫化橡胶或热塑性橡胶压入硬度试验方法第1部分:邵氏硬度计法(邵氏硬度):GB/T 531.1-2008[S].北京:中国标准出版社,2008:1-6.
National Technical Committee for rubber physical and chemical test methods. Rubber, vulcanized or thermoplastic-determination of indentation hardness-Part 1: durometer method (Shore hardness): GB/T 531.1-2008 [S]. Beijing: China Standards Press, 2008: 1-6.
- [10] 朱建军,徐乃欣,张承典,等.模拟宫腔液中蛋白质对铜腐蚀的影响[J].生殖与避孕,2000,20(3):161-164,176.
ZHU J J, XU N X, ZHANG C D, et al. Effect of proteins on corrosion of copper in simulated uterine fluid [J]. Reproduction and Contraception, 2000, 20(3): 161-164, 176.
- [11] DEBORAH B, CAROLINE H, LIEU T, et al. User characteristics, experiences and continuation rates of copper intrauterine device use in a cohort of Australian women[J]. Aust N Z J Obst Gynaecol, 2016, 56: 655-661.
- [12] 陆子兰.计划生育理论与实践[M].广州:广东科技出版社,1988.
LU Z L. The theory and practice of family planning [M]. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Press, 1988.
- [13] 董白桦,候桂华,张萍,等.长期放置宫内节育器的安全性研究[J].山东大学学报(医学版),2002,40(5):447.
DONG B H, HOU G H, ZHANG P, et al. Safety of long-term placement of intrauterine devices [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2002, 40(5): 447.
- [14] LEVI E E, STUART G S, ZERDEN M L, et al. Intrauterine device placement during cesarean delivery and continued use 6 months postpartum: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(1): 5-11.
- [15] HUBACHER D, GRIMES D, GEMZELL-DANIELSSON K. Pitfalls of research linking the intrauterine device to pelvic inflammatory disease[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(5): 1091-1098.

(编辑:谭斯允)