



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110201190 B

(45) 授权公告日 2021.12.14

(21) 申请号 201910568983.1

CN 109876158 A, 2019.06.14

(22) 申请日 2019.06.27

CN 109876158 A, 2019.06.14

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 105396148 A, 2016.03.16

申请公布号 CN 110201190 A

CN 105396148 A, 2016.03.16

(43) 申请公布日 2019.09.06

CN 1895269 A, 2007.01.17

(73) 专利权人 施瑞华

CN 102670648 A, 2012.09.19

地址 210000 江苏省南京市鼓楼区峨眉岭
19号4幢404室

US 2005074405 A1, 2005.04.07

WO 2017060821 A1, 2017.04.13

(72) 发明人 施瑞华 卜迟斌

张瑞丽 等. “食管灌注Lugol's碘溶液对小鼠食管和胃黏膜的损伤作用”.《癌变 畸变 突变》.2007,第19卷(第2期),

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

张瑞丽 等. “食管灌注Lugol's碘溶液对小鼠食管和胃黏膜的损伤作用”.《癌变 畸变 突变》.2007,第19卷(第2期),

代理人 赵琴娜

邵华荣 等. “黄原胶对疼痛的缓解作用”.

(51) Int. Cl.

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

《中国生化药物杂志》.2012,第33卷(第6期),

绍华荣 等. “黄原胶在药物制剂中的应用研究进展”.《食品与药品》.2011,第13卷(第01期),

(56) 对比文件

CN 103623434 A, 2014.03.12

CN 103623434 A, 2014.03.12

审查员 朱小卫

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种用于食管癌早期诊断的染色剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种用于食管癌早期诊断的染色剂及其制备方法,以及黄原胶在活体染色用碘染色剂中的应用。按重量百分计,该染色剂包括:黄原胶0.05~0.1%,碘0.5~1%,1.25~1.5倍碘重量的碘化钾,余量为水。采用一定配比的黄原胶与碘、碘化钾复配,在降低碘、碘化钾含量的同时,能提供足够长的染色时间,对患者影响较小,使用安全,能有效节约检查时间,降低麻醉药物用量,扩大检查适应症,且制剂成本低,具有较好的经济和社会效益。

1. 一种用于食管癌早期诊断的染色剂,其特征在于,按重量百分比计,包括:黄原胶0.05~0.1%,碘0.5~1%,1.25~1.5倍碘重量的碘化钾,余量为水。

2. 根据权利要求1所述的用于食管癌早期诊断的染色剂,其特征在于,碘含量为0.8%。

3. 根据权利要求1所述的用于食管癌早期诊断的染色剂,其特征在于,质量比碘:碘化钾=1:1.25。

4. 权利要求1-3任意一项所述的用于食管癌早期诊断的染色剂的制备方法,其特征在于,包括步骤:

用适量蒸馏水将碘化钾配制成碘化钾溶液,然后将碘溶解于该碘化钾溶液中,再加入余下蒸馏水进行稀释,最后加入黄原胶搅拌均匀。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,碘化钾溶液的质量分数为30~40%。

6. 黄原胶在制备活体染色用碘染色剂中的应用。

一种用于食管癌早期诊断的染色剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医用检测试剂技术领域,具体涉及一种用于食管癌早期诊断的染色剂、其制备方法以及黄原胶在活体染色用碘染色剂中的应用。

背景技术

[0002] 食管癌是常见的消化道肿瘤;我国是食管癌高发地区,每年病死超过15万人。食管癌患者来院就诊时大多已发展至中或晚期,中晚期患者临床疗效差而且花费大。因此,对食管癌开展早期诊断具有十分重要的意义。食管癌早期诊断的常用方法是:将预先配制的含碘溶液经胃镜喷洒至患者的食管黏膜,观察黏膜颜色变化。正常食管黏膜的鳞状上皮细胞内含有丰富的糖原,糖原与碘液接触后可呈现棕褐色;发生癌变的食管黏膜鳞状上皮细胞因异型增生,大量消耗糖原,细胞内糖原含量减少或消失,遇碘液后染色较浅或不染色,呈现黏膜原本的粉红色。根据病黏膜着色深浅、着色范围、边界是否清楚以及黏膜是否有隆起或凹陷等,可以初步判定食道癌是否存在;再用胃镜对可疑组织取小块活检,即可明确是否癌变。该方法敏感度高,特异型强,效果好,可同时完成筛查及诊断,在食管癌的早期诊断中具有重要价值,已在国内多家医院和诊疗中心得到应用。

[0003] 该方法的核心步骤是将含碘溶液喷洒至食管黏膜进行染色后观察。由于目前没有专门的用于食管癌早期诊断的染色剂,国内医疗机构通常将市售或自行配制的卢戈氏碘液的原液(含碘5%、碘化钾10%)或其稀释液(碘含量2%左右)喷洒于黏膜表面进行染色观察。在实际使用中,医护人员发现卢戈氏碘液存在以下不足:

[0004] (1) 卢戈氏碘液对患者食管黏膜刺激性强,使用过程中,患者食道黏膜容易出现痉挛收缩,严重影响医生对病变的观察和取样活检,且食道癌患者群体中,中老年人所占比例远远超过年轻人,中老年患者并发心脏疾患比例较高,在碘液的不良刺激下易诱发致使性心律失常;稀释液碘含量虽然明显低于原液,但仍有部分患者出现烧心、胸痛、恶心、呕吐、过敏等不良反应;

[0005] (2) 为了消除碘液的刺激性,染色后需要用配备的缓冲液来冲洗食管,增加了医疗成本及胃镜检查的时间,增加操作时间还意味着检查过程中麻醉、镇静等药物使用量的增加,其必然伴随着药物毒副作用的增加,同时患者承担的医疗费用也相应提高;

[0006] (3) 甲状腺疾病患者需要严格控制碘的摄入量,患有高钾血症的患者需要严格限制钾摄入,卢戈氏碘液的含碘量和含钾量偏高,对这两类患者存在不良影响。

发明内容

[0007] 传统的卢戈氏碘液,碘和碘化钾含量较高,增加了对患者的刺激性及用药风险。为解决现有技术的上述不足,一方面,提供一种用于食管癌早期诊断的染色剂,采用一定配比的黄原胶与碘、碘化钾复配,在降低碘、碘化钾含量的同时,能提供足够长的染色时间,对患者影响较小,使用安全,能节约检查时间,减少麻醉药物用量,且制剂成本低,降低了患者的用药风险及经济负担。

[0008] 该染色剂的具体实例如下：

[0009] 按重量百分比计，包括：黄原胶0.05~0.1%，碘0.5~1%，1.25~1.5倍碘重量的碘化钾，余量为水。

[0010] 优选的，碘含量为0.8%。

[0011] 优选的，质量比碘：碘化钾=1:1.25。

[0012] 另一方面，还提供上述染色剂的制备方法，包括步骤：

[0013] 用适量蒸馏水将碘化钾配制成碘化钾溶液，然后将碘溶解于该碘化钾溶液中，再加入余下蒸馏水进行稀释，最后加入黄原胶搅拌均匀。

[0014] 优选的，碘化钾溶液的质量分数为30~40%。

[0015] 再一方面，还提供黄原胶在活体染色用碘染色剂中的应用。

[0016] 本发明的有益效果：

[0017] 发明人发现，在对食管粘膜染色时，通过在碘/碘化钾溶液中加入适量黄原胶，能够在降低染色剂中碘和碘化钾含量的基础上提供足够长的染色时间。与现有技术相比，该染色剂对食管黏膜刺激性小，患者无疼痛或疼痛感极低，同时因碘和碘化钾的含量低，可以不用缓冲液来中和食道残余碘，或者只需要很少量的缓冲液，这就减少了整个操作流程所需时间，提高了医生的工作效率，还能减少术中麻醉药物用量，降低患者的用药风险及经济负担。此外，该染色剂还扩大了检查适应症，使更多的患者可以进行检查，具有较好的经济和社会效益。

[0018] 基于黄原胶可以延长碘染色时间这一特性，可应用于活体染色中，降低碘染色剂中的碘含量，减少对生物体的刺激性。

附图说明

[0019] 图1为本发明各实施例和对比例的染色剂对患者食管黏膜染色1分钟后的效果图；

[0020] 图2为本发明实施例2的染色剂对患者食管黏膜染色1-6分钟后的效果图。

具体实施方式

[0021] 下面通过附图及具体实施方式对本发明进行详细的说明。

[0022] 一种用于食管癌早期诊断的染色剂，包括按重量百分比计的以下组分：黄原胶0.05~0.1%，碘0.5~1%，碘化钾0.625~1.5%，余量为水；其中，碘与碘化钾的质量比为1: (1.25~1.5)。发明人发现，加入适量黄原胶后，可以在较低的碘含量下保证一定的染色时间，且碘化钾的用量低于现有的卢戈氏碘液。本方案中，碘含量可低至0.5%，优选0.8%，碘化钾用量可低至碘重量的1.25倍，染色剂使用安全性更高，对患者的刺激性明显减少，大大降低了患者的用药风险和经济负担。

[0023] 按表1的配方分别配制实施例1-3和对比例1-2的染色剂，其中，对比例2为卢戈氏碘液，对比例1为相对于对比例2的稀释液。上述实施例和对比例中，黄原胶为食品级，碘和碘化钾为分析纯。

[0024] 在染色剂配制过程中，可以先将碘溶解在一定浓度的碘化钾溶液中，再加入余下蒸馏水进行稀释，对实施例1-3，进一步在稀释液中加入黄原胶分散均匀即可。其中，对碘化钾溶液的浓度没有特别限定，只要能溶解碘即可，可以是质量分数为30~40%的浓溶液，还

可辅以超声震荡处理,提高碘的溶解效率。

[0025] 表1(单位:g)

[0026]	组分	实施例1	实施例2	实施例3	对比例1	对比例2
	碘	0.5	0.8	1	2	5
	碘化钾	0.65	1	1.5	4	10
	黄原胶	0.05	0.1	0.1	/	/
	蒸馏水	98.8	98.1	97.4	94	85

[0027] 在通过医院伦理委员会的审批后,在东南大学附属中大医院等多家医院开展随机双盲临床对照试验,共300例患者参加试验。在患者及家属充分知情、并签署知情同意书的情况下,按照随机数字法将患者平均分至五组(每组60例),分别用不同的染色剂行食管染色,各组所用染色剂为:一组,实施例1;二组,实施例2;三组,实施例3;四组,对比例1;五组,对比例2。

[0028] 具体操作方法:染色前,对患者静脉注射适量的麻醉药(1%丙泊酚中长链脂肪乳注射液),然后将胃镜送入患者食管,置于齿状线处,稳定镜头,从胃镜活检通道插入喷洒管,喷洒管头端伸出胃镜1.5cm。用注射器抽取相应的染色剂20ml,自喷洒管尾端推注,从喷洒管头端喷洒至食管黏膜。在胃镜观察下,自下而上,边喷洒边退镜,使碘液均匀洒在全食管黏膜上。对碘染色后的食管黏膜,进行仔细观察,尤其注意边界清晰的淡染区和不着色区,对可疑区域进行多点活检;也可在可疑区边缘外5mm处做标记,以进行内镜下粘膜切除手术(EMR)或内镜下粘膜下剥离手术(ESD)操作。

[0029] 检查结束后,一组和二组患者无需用缓冲液冲洗;三组患者可用少量缓冲液冲洗,以充分去除粘附在食管黏膜上的碘成分,或者也可仅对较为敏感及有过敏史的患者进行冲洗,消除不良反应;而四组和五组需要用大量的缓冲液冲洗,如表2所示。该缓冲液可以采用本领域已知的类型,本试验采用质量分数为5%的硫代硫酸钠溶液。

[0030] 试验过程中,统计如下临床指标:

[0031] (1) 染色维持时间:从染色开始,到颜色变淡至难以分辨病变和非病变区域为止;以分钟计。

[0032] (2) 检查耗时:从染色开始至完成对可疑区域活检或标记所需的时间,包括染色、观察、活检或标记、冲洗等步骤;以分钟计。

[0033] (3) 疼痛评分:在术后30分钟,由患者对咽喉及胸骨后疼痛感进行评分。采用视觉模拟评分法,评分等级为0~10分,其中0分为完全无痛苦,10分为最大的痛苦。

[0034] (4) 不良反应发生率:不良反应包括恶心、呕吐等,记录检查完成(含冲洗)后24小时内发生的与染色剂相关的不良反应,由原发病和其他并发疾病引起的除外。

[0035] (5) 麻醉药用量:检查过程中用量越少越经济,且可能带来的副作用越少;以mL为计算单位。

[0036] (6) 缓冲液用量:用量越少越经济;以mL为计算单位。

[0037] (7) 严重并发症数:呼吸抑制、氧饱和度下降、心律失常等并发症的发生例数。

[0038] 图1为采用各实施例和对比例的染色剂染色1分钟后的效果图,图中:图1a、1b、1c、1d、1e分别对应实施例1、实施例2、实施例3、对比例1和对比例2的染色剂。每组患者各项指标的统计结果见表2。

[0039] 表2

临床指标	实施例 1	实施例 2	实施例 3	对比例 1	对比例 2
染色维持时间/min	3.0	4.9	5.3	6.2	7.5
检查耗时/min	6.3	5.2	5.6	6.7	7.2
疼痛评分	0	0	1	2	3
不良反应发生例数	1	2	3	7	9
不良反应发生率/%	1.7	3.3	5.0	11.7	15.0
麻醉药用量/mL	13	10	15	18	26
缓冲液用量/ mL	0	0	7	18	23
严重并发症数/例	0	0	0	2	4

[0042] 由以上结果可知,与对比例1-2相比,实施例1-3能有效降低患者的疼痛感和不良反应发生率,其麻醉药用量和缓冲液用量明显减少,且未出现严重并发症。通常,染色维持时间及染色深度随着染色剂中碘含量的增加而增加,而实施例3(碘1%,碘化钾1.5%)在加入黄原胶后,染色维持时间与对比例1稀释后的卢戈氏碘液(碘2%,碘化钾4%)差异较小,在保证染色时间的基础上显著降低了碘和碘化钾的添加量,正因为如此,后续无需用大量的缓冲液冲洗,节约了医生的操作时间,减少了麻醉药用量。

[0043] 与实施例3相比,实施例2(碘0.8%,碘化钾1%)碘含量略低,虽然染色维持时间及染色深度有所降低,但足以使医生在该时间内完成检查操作,同时,因为无需使用缓冲液冲洗,节约了操作时间,其检查耗时反而低于实施例3。实施例2的染色剂在染色1-6分钟后的效果分别如图2a-2f所示,可以看出,染色5分钟后,如图2e,染色和不染色区域间的分界线依然很清晰,染色6分钟后,如图2f,肉眼可见染色区域的颜色开始消退,染色和不染色区域间的分界线开始变模糊。在实施例2的基础上,发明人将黄原胶含量降至0.05%,发现染色维持时间略有减少,但依然在4min以上,对检查操作影响不大。进一步降低碘含量,如实施例1的方案,由于其染色效果有限,因而在第一次染色后无法完成全部检查,需要再次染色,导致检查时间明显增加,但其耗时依然少于对比例1和对比例2,且刺激性大大降低,患者无疼痛感,无严重并发症,无不良反应发生,麻醉药用量明显减少。

[0044] 对比例1和对比例2虽然具有较好的染色效果,但是需要用大量的缓冲液冲洗,同时由于患者疼痛感强,影响医生检查,因此其检查耗时明显增加,麻醉药用量和不良反应发生率均明显高于实施例1-3,且部分患者出现了严重并发症,因此其安全性和经济性都有所欠缺。

[0045] 基于黄原胶可以延长碘染色时间这一特性,可将其应用于活体染色中,以降低碘染色剂中的碘含量,减少对生物体的刺激性。

[0046] 以上实施例是对本发明的解释,但是,本发明并不局限于上述实施方式中的具体

细节,本领域的技术人员在本发明的技术构思范围内进行的多种等同替代或简单变型方式,均应属于本发明的保护范围。

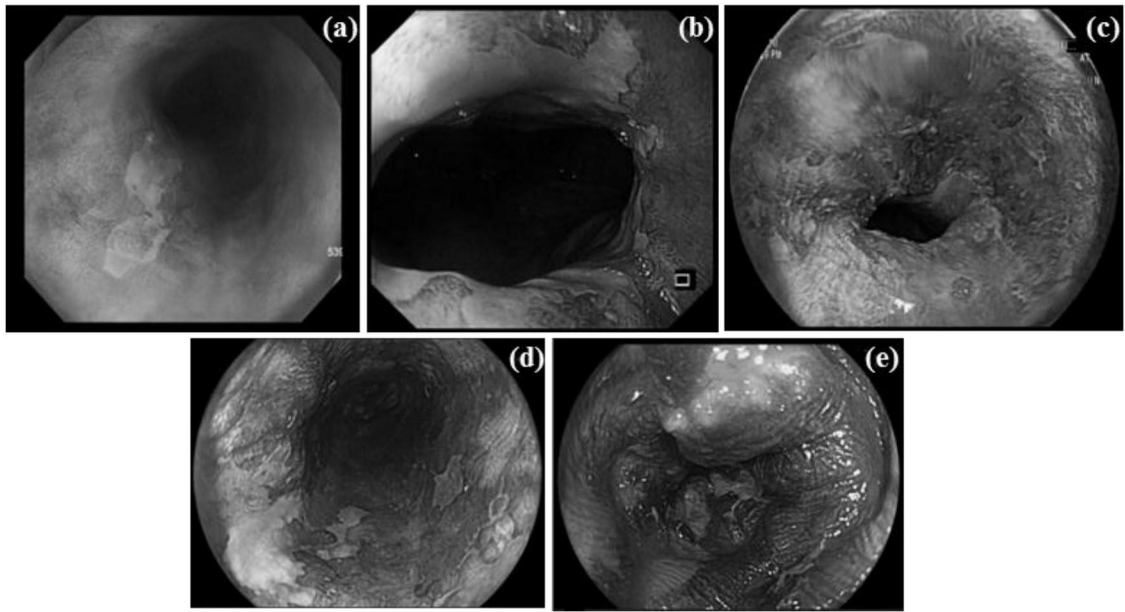


图1

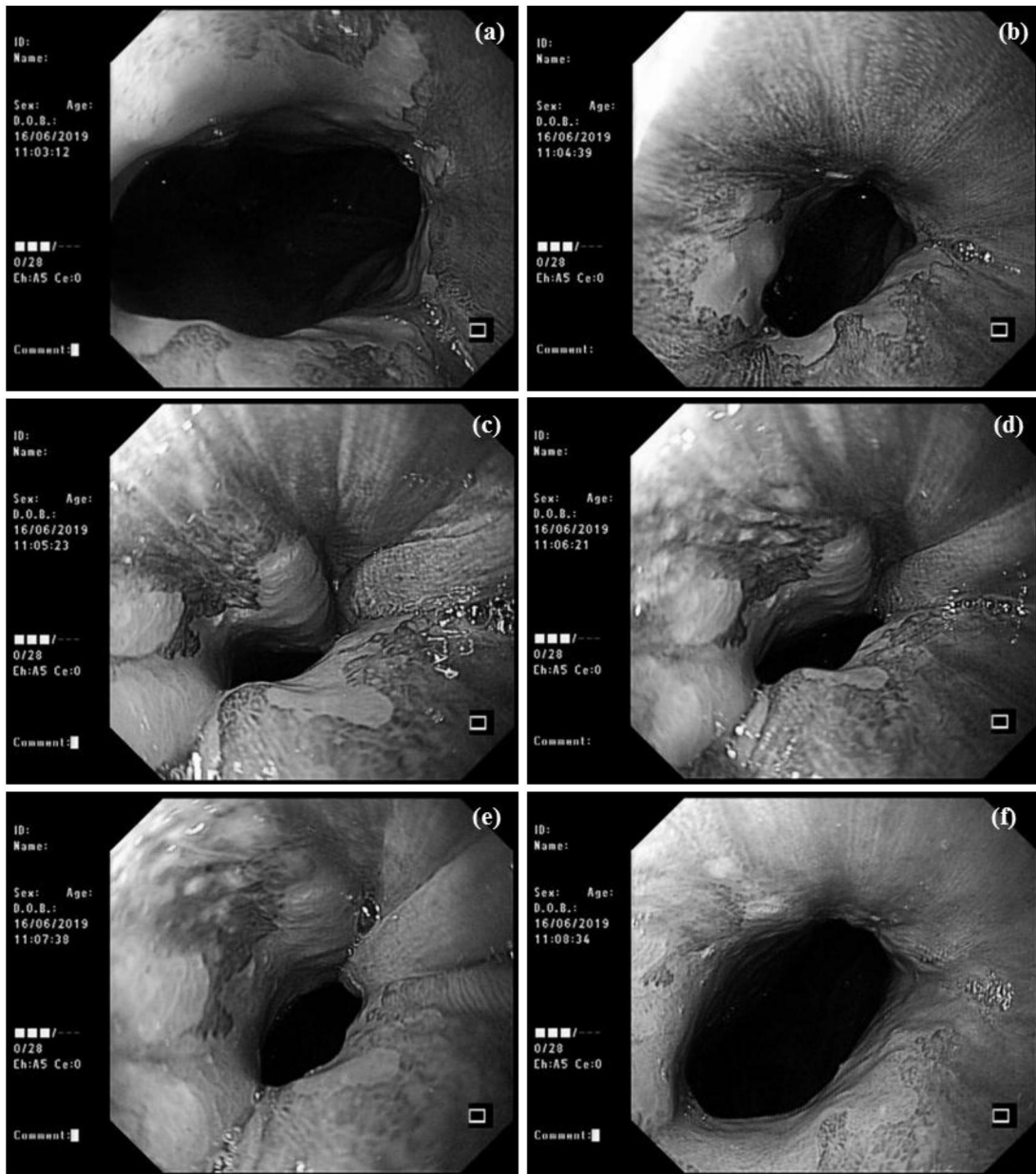


图2