

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1909840 B

(45) 授权公告日 2012. 03. 21

(21) 申请号 200580002867. X

(22) 申请日 2005. 01. 21

(30) 优先权数据

60/538, 365 2004. 01. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 07. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/001847 2005. 01. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02005/070302 EN 2005. 08. 04

(73) 专利权人 库克公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 D·N·阿姆斯特隆

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张轶东 黄可峻

(51) Int. Cl.

A61B 17/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 0074576 A, 2000. 12. 14, 全文.

WO 02074192 A, 2002. 09. 26, 全文.

US 5330503 A, 1994. 07. 19, 说明书第9栏第20行-第30行、附图10-12.

审查员 陈萌

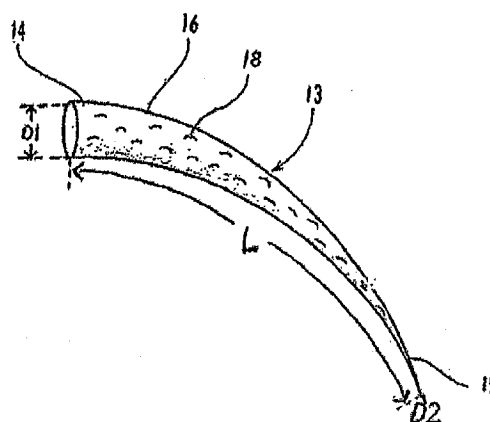
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用来闭合瘘管的植入式移植物

(57) 摘要

提供一种可插入瘘管管道以闭塞瘘管第一开口的植入式移植物。该移植物具有弯曲的常规的圆锥形状,其具有连续缩减到较小尾端的喇叭形头端。该移植物是由单一材料,例如异种移植材料组成的整体器件。也提供了闭合单个和多个瘘管的方法。



1. 一种用于闭合瘘管的植入式移植物,所述移植物包括常规圆锥形主体,该主体具有具有第一直径的第一末端和具有小于第一直径的第二直径的第二末端,其中主体在第一末端和第二末端之间包含连续的锥形部,并且其中移植物包括选自来自捐赠人的尸体材料和来自非人动物供体的异种移植材料的生物材料。

2. 权利要求 1 所述的移植物,其中主体的长度为 5 至 10 厘米。

3. 权利要求 2 所述的移植物,其中所述的第一直径为 2 至 15 毫米,第二直径为 0.5 至 3.5 毫米。

4. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物由单一材料制成。

5. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物是整体器件。

6. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物包括胞外基质材料。

7. 权利要求 6 所述的移植物,其中该移植物包括小肠粘膜下层。

8. 权利要求 4 所述的移植物,其中该移植物包括小肠粘膜下层。

9. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物包括可注射的异种移植材料。

10. 权利要求 1 所述的移植物,还包括主体外表面上的突起。

11. 权利要求 1 所述的移植物,其中移植物包括具有保持完整以允许宿主细胞向内生长的部分的材料。

12. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物包括促进血管生成的材料。

13. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物包括促进位点特异组织重塑的材料。

14. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物包含抗感染的材料。

15. 权利要求 1 所述的移植物,其中该移植物还包含药物。

16. 一种用于闭合瘘管的植入式塞子,所述塞子具有主体,该主体的大小和构形使得它容纳到瘘管中以闭塞瘘管的第一开口,所述塞子是由具有生物营养性质的胞外胶原基质材料的完整薄片形成的,所述塞子具有具有第一直径的第一末端和具有小于第一直径的第二直径的第二末端。

17. 权利要求 16 的植入式塞子,其中所述胞外胶原基质材料的完整薄片是粘膜下层。

18. 权利要求 16 的植入式塞子,其中所述塞子由来自非人供体的单一异种移植材料制成。

19. 权利要求 18 的植入式塞子,其中所述异种移植材料是小肠粘膜下层。

20. 权利要求 16 的植入式塞子,其中所述异种移植材料是表皮胶原。

21. 权利要求 16 所述的植入式塞子,其中当将塞子主体放置在瘘管中之后,所述塞子主体的第一末端和第二末端中的至少一个适应于被修剪。

22. 一种用于闭合病人中的瘘管的植入式移植物,包括具有用来闭合瘘管的大小和构形的塞子移植物,该塞子移植物包括表皮胶原。

23. 权利要求 22 所述的植入式移植物,其中所述塞子移植物保留了对于获得它的来源组织来说是天然的生长因子。

24. 权利要求 23 的植入式移植物,其中所述的生长因子包括一种或多种成纤维细胞生长因子-2、转化生长因子- β 、表皮生长因子以及血小板源生长因子。

25. 权利要求 22 所述的植入式移植物,其中所述的塞子由从动物组织分离的并且包括表皮胶原的完整的无细胞片材制成。

26. 权利要求 22 所述的植入式移植物,其中所述塞子移植物中掺入了抗生素试剂。
27. 权利要求 22 所述的植入式移植物,其中所述塞子移植物是促血管生成的。
28. 权利要求 22 所述的植入式移植物,其中所述塞子移植物包含来自人尸体捐赠者的无细胞皮组织。
29. 权利要求 22 所述的植入式移植物,其中所述塞子移植物具有足以从瘘管的两端突出出来的长度。

用来闭合瘘管的植入式移植物

[0001] 相关申请

[0002] 根据 35 U. S. C. § 119(e) 的规定,本专利文件要求享有 2004 年 1 月 21 日申请的美国临时专利申请序列号 60/538,365(在此引入作为参考)的申请日。

发明领域

[0003] 提供用于闭塞瘘管的移植物。将移植物末端先拉入瘘管以完全闭塞瘘管,从而避免外科瘘管切除术及其带来的并发症。

[0004] 发明背景

[0005] 瘘管一般发生在男性中。所述的瘘管可以是先天性的,或是由感染引起的,例如炎症性肠病(克罗恩氏病)、辐射、创伤、分娩或外科手术。

[0006] 一些瘘管发生在阴道和膀胱之间(膀胱-阴道瘘管)或发生在阴道和尿道(尿道-阴道瘘管)之间。分娩期间,创伤可引起这些瘘管。用于这些瘘管类型的传统外科手术是复杂和很不成功的。

[0007] 其它的瘘管包括,但不限于,气管-食管瘘管、胃-皮肤瘘管和肛门直肠瘘管。例如,肛门直肠瘘管可发生在肛门直肠和阴道之间(直肠-阴道瘘管)、肛门直肠和膀胱之间(直肠-膀胱瘘管)、肛门直肠和尿道之间(直肠-尿道瘘管),或肛门直肠和前列腺之间(直肠-前列腺瘘管)。如图 1 和 2 所示,肛门直肠瘘管可由肛腺的感染引起,所述肛腺位于形成了被称为齿状线 1 的解剖学标记的肛管末梢的周围。所述的肛腺发生于大约 20-39 岁的男性中。肛腺中的感染导致脓肿,然后其沿着或环绕括约肌进入肛周区,在那里可自然排出或手术引流排出。所得的管被称为瘘管。通常位于齿状线处的瘘管内开口,被称为第一开口 2。位于肛周皮肤的外(外部)开口,被称为第二开口 3。

[0008] 图 1 和图 2 显示了发生肛门直肠瘘管的多种路径的实例。这些路径在复杂度方面不同。发生从第一开口 2 到第二开口 3 的直线路径的瘘管被称为简单瘘管 4。含有从第一开口 2 分支的多管的、并具有多个第二开口 3 的瘘管被称为复杂瘘管 5。

[0009] 根据与肛门括约肌 6、7 的关系将发生肛门直肠瘘管的解剖路径(anatomic path)进行分类。肛门括约肌包括两个同心的肌肉带-内部或内括约肌 6,和外部或外肛门括约肌 7。经过两个同心肛门括约肌之间的瘘管被称为括约肌间型(inter sphincteric)瘘管 8。经过内括约肌 6 和外括约肌 7 的瘘管被称为经括约肌型(trans-sphincteric)瘘管 9,从两括约肌上方经过的瘘管被称为上括约肌上型瘘管 10。克罗恩氏病引起的瘘管通常没有这些解剖路径,并被称为解剖外(extra anatomic)瘘管。

[0010] 一些复杂瘘管含有多个管道、一些末端闭塞(blind-ending)11 的管道和通向多个第二开口 3 的其它管道。如图 2 所示,一种最普通和最复杂类型的瘘管被称为马蹄形肛瘘(horseshoefistulae)12。在这种情况下,感染首先发生在肛腺(第一开口 2)并且两瘘管环绕在肛管周围,形成典型的马蹄形状 12。

[0011] 瘘管的外科治疗传统上包括仅用触感和经验引导探针,以盲动方式将瘘管探针穿过管道。将探针穿过瘘管管道后,手术分离压在上方的组织。这被称为外科瘘管切除术。因

为在手术期间切开数量不定的括约肌,瘘管切除术可导致减弱括约肌的控制或甚至导致失禁。

[0012] 或者,通过管道插入窄径橡胶管(称为泄液线)可对瘘管管道进行手术引流。在泄液穿过瘘管管道后,在所容纳的组织周围结扎成回路,并保持几周或数月。在最后闭合或缝合过程前,通常实施该方法以便从所述区域引流感染,并且使瘘管管道成熟。

[0013] 最近,方法已经发展到将致组织硬化物质或密封剂(胶原或血纤蛋白胶)注射入瘘管管道。例如,在 Rhee 的美国专利号 5,752,974 中描述了所述的密封剂。这些方法的主要缺陷在于所述胶具有液体稠度,并且一旦患者走动其容易流出瘘管管道。此外,这些方法失败的比例高(失败的比例最高达到 86%)。参见 Buchanan 等人的“Efficacy of Fibrin Sealant in the Management of Complex Anal Fistula, DIS COLON AND RECTUM Vol.46, No. 9, 46:1167-1174(2003 年 9 月)”。通常,需要多次注射胶来闭合瘘管。在一些情况下,作为两步法使用密封剂进行闭合瘘管,包括第一步放置泄液线,随即几周后注射血纤蛋白胶。在注射密封剂前,该方法可降低残余感染并使瘘管管道“成熟”。作为一步法将密封剂或致组织硬化物质注射入未准备的或感染的瘘管,可引起感染的突然发作,甚至还形成脓肿。可选择的方法和仪器,例如取芯仪(参见美国专利号 5,628,762 和 5,643,305),只能使瘘管更大和更难闭合。

[0014] 闭合第一开口的附加手段是手术创造皮瓣,沿着开口牵引皮瓣并原位缝合的。该方法(肛门内瓣法)可闭合第一开口,但该方法给病人带来痛苦并伴有瘘管高复发率,因此技术上难以实施。

[0015] 成功闭合瘘管中的重要步骤是准确地鉴别和闭合第一开口。如共同未决申请序列号 10/945,634(Armstrong)中公开的,鉴别第一开口的准确方法包括瘘管管道的内窥镜检查造影术(瘘管显微术)。一旦已经准确鉴别了第一开口,需要有效的闭合来预防复发。本发明包括可用于有效堵塞或闭塞瘘管管道的第一开口的移植物。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明的一个目的是提供最低程度地闭合扩散性瘘管的新技术。另一目的是提供避免需要外科瘘管切除术和消除手术疼痛以及手术带来的并发症的新技术。本发明另一目的是还提供准确和完全闭合瘘管从而防止持续性瘘管的复发。本发明另一目的是还提供包括无组织切除、无括约肌创伤或无失禁的技术。

[0018] 本发明可用于任何类型的瘘管。例如,所要求保护的装置和方法可用于堵塞或闭塞气管-食管瘘管、胃-皮肤瘘管、肛门直肠瘘管、发生在阴道和尿道或膀胱之间的瘘管、或发生在身体任何其它两部分之间的瘘管。

[0019] 在本发明的一个实施方案中,通常提供具有弯曲的常规圆锥形状的生物相容性移植物。移植物可用于堵塞或闭塞瘘管的第一开口。理想地是,移植物约 5 至 10 厘米长(2 至 4 英寸)并从较厚的“喇叭形”头部逐渐缩减到薄丝状尾部。理想地是,头部直径为约 5 至 10 毫米,并在尾部逐渐缩减到直径为 1 至 2 毫米。

[0020] 可用任何合适的生物或合成材料制备本发明的移植物。理想地是,头部和尾部是相同材料制成的一种连续片。合适的生物材料包括,但不限于,来自捐赠人的尸体同种移植物或来自动物组织的异种移植物。合适的合成材料包括,但不限于,聚泌乳激素、聚二氧六环酮和聚乙醇酸。理想地是,本发明的移植物中用到的生物和/或合成材料很少引起免疫

反应、对感染具有一定的固有抗性并促进组织重建（而不是移植物被周围组织完全吸收），从而闭塞瘘管。

[0021] 首先将尾部穿过第一开口通向第二开口，将本发明的移植物拉入瘘管。在一个实施方案中，将移植物拉入瘘管，并将喇叭形头端以类似于塞子插入洞的方式逐渐地“契入”第一开口。通过缝合或可形成移植物的整体器件的其它适宜方式，固定头和 / 或尾部。喇叭形头部使得移植物可适应第一开口的任意直径。在插入中通过施加适当力，移植物头部吻合地适应第一开口并符合第一开口的大小。多个或复合移植物可用于多个或复杂瘘管。

[0022] 从附图和以下优选实施方案的具体描述，本发明的附加特征和优点对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0023] 附图简述

[0024] 图 1 显示多种形式的肛门直肠瘘管所采用的一些可能的解剖路线（纵向平面）；

[0025] 图 2 显示单个肛门直肠瘘管和马蹄形肛瘘的会阴图；和

[0026] 图 3 显示本发明的移植物的一个实施方案。

[0027] 优选实施方案的详细描述

[0028] 本发明的移植物可用于堵塞或闭塞任何类型的瘘管，例如图 1 和 2 所示的瘘管类型。通过本发明可闭塞的其它类型的瘘管包括但不限于，气管 - 食管瘘管、胃 - 皮肤瘘管、或发生在阴道和膀胱之间的瘘管（膀胱 - 阴道瘘管）、在阴道和尿道之间的瘘管（尿道 - 阴道瘘管）、在肛门直肠和阴道之间的瘘管（直肠 - 阴道瘘管）、或肛门直肠和膀胱之间的瘘管（直肠 - 膀胱瘘管）、在肛门直肠和尿道之间的瘘管（直肠 - 尿道瘘管），在肛门直肠和前列腺之间的瘘管（直肠 - 前列腺瘘管）或在身体任何其它两部分之间的瘘管。

[0029] 本发明的移植物 13 可具有任何合适的构形。例如，移植物具有凸状构形、凹状构形、S 形构形、常规直线构形、或能被插入并固定在瘘管中的任何其它构形。将移植物弯曲以符合瘘管形状，从而有利于移植物的导入、移植物在瘘管中的稳定安装和减少病人的不适。曲线构形使得移植物易于被导入第一开口并直接朝向弯曲瘘管的第二开口。理想地是，如图 3 所示，移植物 13 是具有从具有第一直径 D1 的一端逐渐缩减到具有第二直径 D2 的另一端的弯曲的常规圆锥状构形的整体器件，其中第一直径 D1 大于第二直径 D2。

[0030] 如图 3 所示，移植物 13 包括具有较厚的喇叭形头部 14 的一端和连续缩减到薄丝状尾部 15 的主体 16。缩减程度根据许多因素而变化，包括但不限于两端的直径（D1 和 D2）和移植物 13 的长度 L。

[0031] 尽管移植物可具有任何适宜的长度 L、直径 D1 和直径 D2，理想地是，移植物 13 具有约 1 至约 15 厘米的长度 L、约 1 至约 20 毫米的第一直径 D1 以及约 0.1 至约 5 毫米的第二直径 D2。更理想地是，移植物具有约 3 至约 12 厘米的长度 L、约 2 至约 15 毫米的第一直径 D1 以及约 0.5 至约 3.5 毫米的第二直径 D2。甚至更理想地是，移植物具有约 5 至约 10 厘米的长度 L、约 5 至约 10 毫米的第一直径 D1 以及约 1 至约 2 毫米的第二直径 D2。本发明的移植物可用于闭合最高达到头部直径 D1 极限的任意直径的第一开口。在插入中施加适当力，移植物 13 的头部 14 正好符合第一开口的大小。

[0032] 可用适于植入哺乳动物身体的任何生物相容的材料来制备本发明的移植物 13。理想地是，移植物 13 是用单一的非过敏性的生物或合成材料制成的。

[0033] 用于本发明的合适生物材料包括，但不限于，来自病人自身的组织（自体移植

物)、来自人尸体捐赠者的组织(同种移植物)或来自不相关的动物供体的组织(异种移植物)。理想地是,材料促进血管生成和/或位点特异性组织的重塑。

[0034] 自体移植物组织由病人的皮肤活体组织检查生长而来。一旦成纤维细胞已经再生并形成充足的新组织,将新组织转回同一病人的手术位置。需要数周来完成该过程,但得避免组织排斥和疾病传染。一种该产品是 Isolagen(Isolagen Inc. Houston, TX)。

[0035] 合适的尸体材料包括,但不限于,尸体筋膜和硬脑脊膜。特别合适的尸体同种移植物包括,但不限于,AlloDerm(LifeCellCorp. Branchburg, New Jersey)、Cymetra(LifeCellCorp. Branchburg, New Jersey)、Dermaloga、Fascion(FasciaBiosystems, LLC-Beverly Hills, CA) 和 Suspend(Mentor-Irving, TX)。这些产品是来自尸体供体的冷冻干燥的或冻干的无细胞皮组织。移植前一些材料需要重建。尽管可能出现疾病传染或抗原反应,但通过广泛筛选和加工材料可使风险最小化。

[0036] 从一个物种供体采集异种移植物材料并移植入另一物种受体。所述的材料实例包括,但不限于, Surgisis(CookSurgical-Bloomington, IN)、Permacol(TSL-Covington, GA)、Pelvicol(Bard Inc.-Murray Hill, NJ) 和 Peri-Guard(Bio-Vascular Inc.-St Paul, MN)。在本发明的一个实施方案中,使用可注射的异种移植物,例如小肠粘膜下层或具有充足粘性以防止材料流出或被挤出瘘管的其它材料。

[0037] 在加工过程中,使得所述的生物材料是无细胞的以避免免疫排斥。不像可引起异物反应或作为感染病灶的一些合成制备品,可将合适的生物组织植入可能感染的手术区域并且抗感染。

[0038] 理想地是,生物可塑性材料可用于本发明的装置和方法中。更理想地是,使用生物可塑性的胶原材料。例如,从来自温血脊椎动物特别是哺乳动物的适宜组织来源分离胶原材料,可提供生物可塑性的胶原材料。加工所述分离的胶原材料使得具有生物可塑性质并促进细胞扩散和向内生长、和促进宿主组织自身的最终重建。在该条件下使用生物可塑性材料以在植入本发明的医疗装置的位置中促进细胞生长。

[0039] 合适的生物可塑性材料可以由具有生物营养性质的胞外胶原基质材料(ECMs)提供。用于本发明的例证性的合适的胞外基质材料包括,例如,粘膜下层(包括例如小肠粘膜下层、胃粘膜下层、膀胱粘膜下层或子宫粘膜下层,它们各自分离自幼体或成体动物)、肾囊膜、表皮胶原、羊膜、硬脑脊膜、心包膜、绒毛膜、腹膜或基底膜材料、包含肝基底膜或上皮基底膜的材料。可分离这些材料并以完整原貌(如作为薄片)进行使用,或使用包含从这些材料和/或其它胶原材料衍生的胶原的再生胶原层。对于本发明用到的粘膜下层材料及其分离和处理的附加信息,可参见美国专利号 4,902,508、5,554,389、5,733,337、5,993,844、6,206,931、6,099,567 和 6,331,319。如 2002 年 6 月 28 日申请的国际专利申请序列号 PCT/US02/20499(2003 年 1 月 9 日作为 W003002165 公开)中更具体地描述,也可从温血脊椎动物得到肾囊膜。

[0040] 正如所制备和使用的,所用的 ECM 和任何其它胶原材料可任选地保留对来源组织来说天然的生长因子或其它生物活性成分。例如,粘膜下层或其它 ECMs 可包括一种或多种生长因子,如碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2)、转化生长因子 β (TGF- β)、表皮生长因子(EGF) 和/或血小板源生长因子(PDGF)。同样,本发明用到的粘膜下层或其它 ECM 可包括其它生物材料,例如肝素、硫酸肝素、透明质酸、粘连蛋白等。因此,一般来说粘膜下层或其

它 ECM 材料包含直接或间接地诱导细胞应答（例如细胞形态、增殖、生长、蛋白或基因表达的变化）的生物活性成分。

[0041] 此外，除了所述的天然活性成分以外或作为所述的天然生物活性成分的替代物，非天然生物活性成分（例如由重组技术或其它方法人工制备的那些），可被掺入材料中作为蒙皮。这些非天然生物活性成分是与天然出现在 ECM 组织的材料相对应的天然来源的或重组生产的蛋白质，但可能是不同物种（如适用于来自其它动物的胶原 ECMs 的人蛋白，例如猪）。非天然活性成分也可是药物。例如，可掺入覆盖物中和 / 或上的一种药物是抗生素。

[0042] 例如，如 Cook 等人的美国专利号 6, 206, 931 所述，本发明中优选高度纯化所用的粘膜下层或其它 ECM。因此，优选的 ECM 材料呈现低于约 12 内毒素单位 (EU) 每克、更优选低于约 5EU 每克、最优选低于约 1EU 每克的内毒素水平。作为附加优选，粘膜下层或其它 ECM 材料具有低于约 1 集落形成单位 (CFU) 每克、更优选低于约 0.5CFU 每克的生物负荷。类似地，需要低真菌水平，例如低于约 1 CUF 每克、更优选低于约 0.5CFU 每克。优选核酸水平低于约 5 μ g/mg，更优选低于 2 μ g/mg，并且优选病毒水平低于约 50 噬斑形成单位 (PFU) 每克、更优选低于约 5 PFU 每克。在美国专利号 6, 206, 931 中教导的粘膜下层或其它 ECM 组织的这些和附加性质，可表现本发明中用到的任何 ECM 组织的特点。

[0043] 可以在本发明中使用的适宜合成材料包括，但不限于，聚泌乳激素、聚二氧六环酮、透明质酸、聚乙醇酸和聚对苯二甲酸乙二醇酯。这些材料避免了异物感染，并可最终被掺入宿主组织。

[0044] 理想地是，本发明用到的生物或合成材料参与宿主组织的重建、很少引起免疫反应并对感染具有一定的固有抗性。所述的材料允许移植物插入瘘管（而不是移植物被周围组织完全吸收），从而闭塞瘘管。

[0045] 在本发明的一个实施方案中，将药物例如抗生素掺入本发明的移植物中，以作为治疗瘘管中任何残余感染的额外预防措施或方法。也可联合被注射入主要瘘管管道和任何分支管道的密封剂或致硬化溶液来使用移植物。现有技术描述了一些可能的密封剂。最常使用的一种密封剂是血纤蛋白胶，被称为 Tisseal (Baxter Inc.)。通过将凝结活化因子和可与其反应形成血纤蛋白的纤维蛋白原进行混合，以制备血纤蛋白胶。血纤蛋白形成作为用于组织向内生长的支架并导致封闭瘘管管道的基质。

[0046] 通过将移植物 13 的尾部拉入瘘管的第一开口 2 并朝向第二开口 3，从而将本发明的移植物插入瘘管。这可以通过例如，使用一双外科止血钳或瘘管探针或显微镜穿过第二开口 3 并穿出第二开口 2 而完成该过程。然后用止血钳钳住移植物 13 的尾部 15，或使其固定于探针或显微镜，并反向拉回到瘘管。当使用血纤蛋白胶技术从瘘管取出移植物 13 时，移植物 13 的头部 14 可逐渐地“契入”第一开口 2，使得移植物 13 位于不会脱落或流出的位置。

[0047] 为了帮助将移植物固定在瘘管中，移植物的外表面可含有与瘘管相互作用的突起。肛门直肠瘘管穿过轮廓分明的圆柱形内括约肌 6，其含有作为沿瘘管管道的最窄点的几乎坚硬的孔。理想地是，移植物的突起适于被从孔拉出，并紧靠孔的远侧部楔入以进一步固定移植物。

[0048] 在本发明可选择的实施方案中，手术后通过缝合术定位和修剪移植物的任一端或

两端,以避免任一端从瘘管过度突出。可使缝合线作为移植物的整体部分或作为单独部分。

[0049] 在另一个实施方案中,通过用具有中腔的定位装置在移植物尾部上方穿线并使其定位在皮肤中(例如将其卷边),将移植物固定在瘘管中。还在另一个实施方案中,使用例如作为移植物的小肠粘膜下层异种移植物(使用前需要再水合的冻干材料)的材料并在移植材料经水合作用得到充分展开之前将移植物插入管道,也可得到固定的移植物。

[0050] 在一个实施方案中,与瘘管移植物一起使用自体血纤蛋白胶以补充所公开发明的粘合性质和闭塞性质。这包含使用从病人自身血液衍生的血小板和生长因子的自体复合材料(Symphony PCS, DePuy AcroMed Inc.)。手术时可从病人抽取的新鲜血样中衍生复合材料。然后离心血液,并收集含有生长因子(例如表皮生长因子(EGF)和转化生长因子- β (TGF β s))的血小板。离心血液、回收血小板“球”并制备复合材料后,然后将密封剂注射入瘘管管道以便于原地固定移植物。

[0051] 以一步或两步法进行闭合瘘管管道。作为一步法,在手术开始的同时就闭合瘘管管道。该方法的优势在于避免二次操作并最大程度地减少费用和不便。主要缺陷是将移植物直接植入“未有准备的”和可能感染的瘘管管道可导致移植物的二次感染。作为两步法,首先将泄液线放在穿过瘘管管道的位置以便瘘管管道的机械导流。几周后,除去泄液线并将移植物插入瘘管。

[0052] 如共同未决的申请序列号 10/945,634(Armstrong)中公开的,可选择的方法包括瘘管管道的预备性内窥镜检查显示(瘘管显微术)和“清除术”。通过很细的柔性内窥镜实施该方法,其中内窥镜被插入瘘管管道的第二开口,并根据肉眼向前穿过瘘管管道和穿出第一开口。通过实施瘘管管道的预备性瘘管显微术,准确地鉴定第一开口并通过流体冲洗法清洁管道。因此在插入移植物前除去管道中任何炎性或坏死的组织。如上所述,可以将移植物尾部连接到瘘管显微镜上,然后可通过瘘管管道取回瘘管显微镜使得原地契入移植物。

[0053] 对于多个瘘管,可插入多个移植物直至闭合所有瘘管。就复杂瘘管而言,例如马蹄形肛瘘,有一个第一开口和两个或多个从开口通来的管道。在这种情况下,将移植物制成具有一个“头”部件(末端直径较大)和两个“尾”部件(末端直径较小)的形状。理想地是,通过首先实施瘘管显微术,可促进准确地鉴定所有瘘管管道和第一开口。一旦已经鉴定和清理了整个管道,理想地是使用瘘管显微镜或经过显微镜检测通道的仪器,依次通过第一开口将各个尾部拉入各个瘘管。对尾部施加适当力以保证移植物头部稳定地固定在第一开口中。通过上述任何方法,还可固定移植物的头部和/或各个尾部。

[0054] 本发明的成功在临床试验中被证明,该临床试验评价与血纤蛋白胶技术在闭合肛门直肠瘘管方面相比,生物可降解的冻干的猪粘膜下层塞子的疗效。在用该塞子治疗的 15 个病人中有 13 个(87%)已完全闭合了所有瘘管管道,而用血纤蛋白胶技术治疗的 10 个病人中只有 4 个(40%)已完全闭合了瘘管。

[0055] 目的是前面详细的描述被视为用于举例说明而不是用于限制,并且应当理解的是包括所有等同物的下列权利要求,意味着限定本发明的精神和范围。

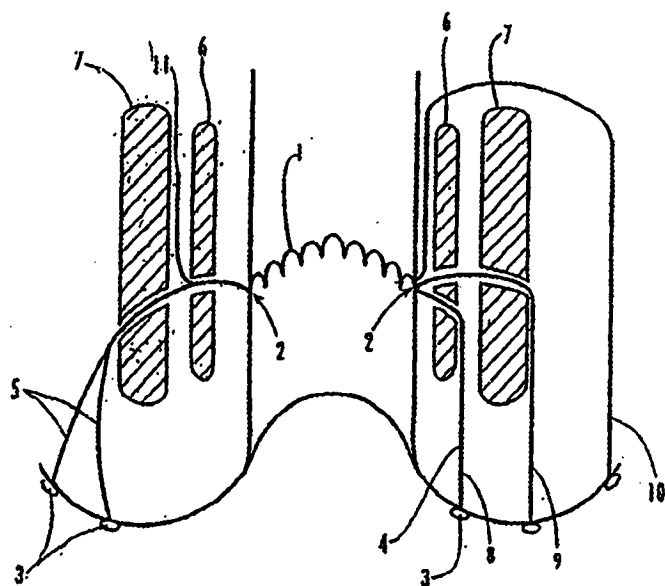


图 1

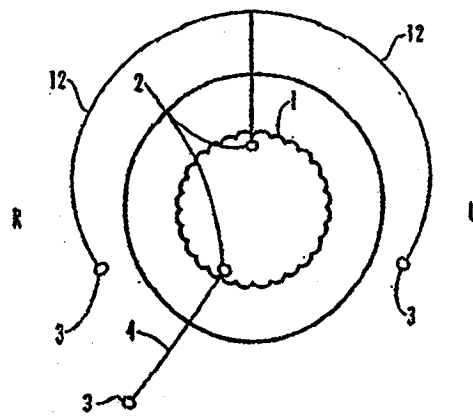


图 2

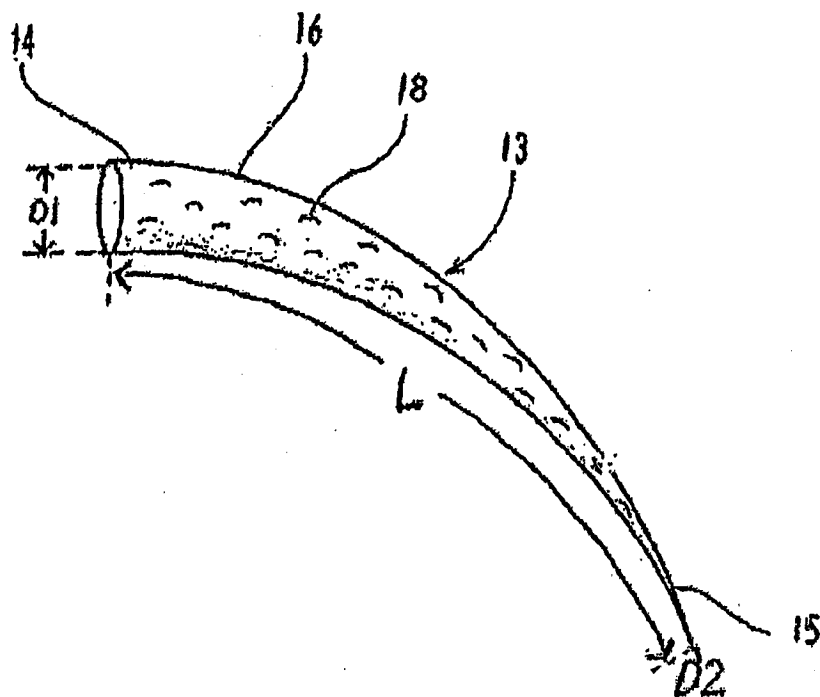


图 3