

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61L 31/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99806083.6

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1181894C

[22] 申请日 1999.5.13 [21] 申请号 99806083.6

[30] 优先权

[32] 1998.5.13 [33] GB [31] 9810127.2

[32] 1999.3.19 [33] US [31] 09/272,713

[86] 国际申请 PCT/GB1999/001306 1999.5.13

[87] 国际公布 WO1999/058168 英 1999.11.18

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.13

[71] 专利权人 ML 实验室 plc.

地址 英国布莱比

[72] 发明人 C·布朗

审查员 田丽丽

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 7 页

[54] 发明名称 用于预防手术粘连的含糊精的组合物

[57] 摘要

一种预防或减少体腔里或与体腔有关的手术后粘连的发生的方法，包括向体腔里引入含多糖糊精的含水溶液或悬浮液或凝胶制剂的组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种用于预防或减少体腔里或与体腔有关的粘连发生的组合物，包括含预防或减少这类粘连有效量的多糖糊精的含水制剂，其中糊精含有多于 15% 的聚合度大于 12 的聚合物，它作为渗透剂使大量含水制剂保留在体腔里，以
5 隔开组织，否则它们会彼此粘连。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中含水制剂是溶液。
3. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中含水制剂是凝胶。
4. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中糊精中 α -1, 6-键的百分数低于 10
10 %。
5. 根据权利要求 4 所述的组合物，其中糊精中 α -1, 6-键的百分数低于 5%。
6. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中糊精的数均分子量为 1,000-30,000。
7. 根据权利要求 6 所述的组合物，其中糊精的数均分子量为 3,000-8,000。
- 15 8. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中糊精的重均分子量为 3,000-50,000。
9. 根据权利要求 7 所述的组合物，其中糊精的重均分子量是 5,000-50,000。
10. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中糊精含有多于 50% 的聚合度大于
20 12 的聚合物。
11. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中糊精是未取代糊精。
12. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中糊精被一个或多个选自负电荷基团，硫酸酯基团，中性基团，正电荷基团和季铵盐基团的基团所取代。
13. 根据权利要求 12 所述的组合物，其中糊精是硫酸酯化的糊精，每个
25 多糖单元里含有至少一个硫酸酯基团。
- 14 根据权利要求 1 所述的组合物，其中糊精的存在量为组合物的 2.5-18% 重量。
15. 根据权利要求 14 所述的组合物，其中糊精的存在量为组合物的 3-5% 重量。
- 30 16. 根据权利要求 14 或 15 所述的组合物，其中糊精的存在量为组合物的

4%重量。

17. 根据权利要求1所述的组合物，它进一步包括钙结合剂。

18. 根据权利要求17所述的组合物，其中钙结合剂是EDTA或柠檬酸钠。

19. 根据权利要求1所述的组合物，它进一步包括合适的润滑剂。

5 20. 根据权利要求19所述的组合物，其中润滑剂是磷脂。

21. 根据权利要求1所述的组合物，它进一步包括透明质酸盐。

22. 根据权利要求1所述的组合物，它进一步包括一种或多种选自下列化合物的化合物：糖胺聚糖，抗生素，前列环素或其类似物，纤维蛋白溶解剂或其类似物，抗炎剂或其类似物，硫酸糊精和/或亚甲蓝。

10 23. 如权利要求1-22任一所述的组合物在制备预防或减少在体腔里或与体腔有关的粘连发生的药物中的应用。

用于预防手术粘连的含糊精的组合物

本发明涉及预防手术粘连，特别涉及发生在浆膜腔里，包括腹膜腔、心包腔、
5 胸膜腔、诸如关节和肌腱的滑液腔里的粘连，和脊柱和/或颅手术后发生的粘连。
下面涉及腹膜粘连的防止进行阐述，但应当明白本发明也可应用于人体和动物体的
其它浆膜腔。

腹部手术是改变迅猛的领域。许多形式的切开手术正在逐渐被腹腔镜检查过
程所代替。虽然腹腔镜手术后能马上显示出明显的手术后益处，但没有减少粘连
10 的发生。间皮严重干燥起因于腹膜暴露于干燥气体的时间延长(2-4 小时气腹)，
这会比迄今为止切开手术中已经遇到的全腹膜粘连的发生率更高。许多具有长期
腹腔镜手术经验的妇科学家认为切开手术和封闭手术粘连的发生率都同样很高。

WO 92/21354 把手术粘连描述为各器官或组织彼此通过疤痕组织相附着。疤
痕组织的形成被描述为手术或其它组织损伤的正常结果，是正常伤口痊愈中所需
15 要的。但是，在一些病例中，疤痕组织生长超出了预期的区域，产生了手术粘连。
这些疤痕组织的手术粘连限制了被影响机体部位正常的运动和功能。WO92/21354
揭示的发明基于这样的发现：阴离子型聚合物能有效地抑制与不利的愈合过程相
关的细胞的侵袭，即纤维化和疤痕化。特别是，某些抑制性的阴离子聚合物被用
于抑制成纤维细胞的侵袭，从而调节愈合过程并防止纤维化。WO 92/21354 里的
20 阴离子型聚合物包括硫酸葡聚糖，多硫酸戊聚糖和天然的蛋白聚糖，或蛋白聚糖
的葡糖胺多糖(glycosaminoglycan)部分，包括硫酸皮肤素、硫酸软骨素、硫酸角
质素、硫酸乙酰肝素、肝素和藻酸盐。

为了抑制成纤维细胞的侵袭，WO 92/21354 的方法是粘连后处理的一种，因
为成纤维细胞的侵袭是后期阶段，就是说，它在粘连形成后发生。WO 92/21354
25 旨在防止粘连永久化。相反的是，本发明涉及预防粘连的发生。

本发明的第一方面提供了预防或减少体腔里或与体腔相关的粘连发生的方法，
包括向体腔引入含预防或减少这类粘连的有效量的多糖糊精的含水制剂，其
中糊精含有多于 15%的聚合度(DP)大于 12 的聚合物，它作为渗透剂使大量含水
制剂保留在体腔里，以隔开组织，否则它们会彼此粘连。

30 术语“糊精”表示葡萄糖聚合物，它通过淀粉水解产生，主要通过 α -1,4 键
而将葡萄糖单位连接在一起。典型的糊精通过来自如小麦、稻子、玉米和木薯的
各种天然产物的淀粉水解而产生。除了 α -1,4 键外，在特定的糊精里也有一定比

例的 α -1,6 键,其含量根据淀粉起始原料而定。由于 α -1,6 键的生物降解率典型地低于 α -1,4 键,对许多应用优选的是 α -1,6 键的百分数低于 10%,更好的是低于 5%。

任何糊精是不同链长度的聚葡萄糖分子的混合物。结果对这类聚合物的分子量不能用单个的数充分表征。因此,使用各种平均分子量,最常用的是重均分子量(Mw)和数均分子量(Mn)。Mw 对聚合物高分子量含量的变化特别敏感,聚合物低分子量含量对 Mn 有极大的影响。

优选的糊精的 Mn 为 1,000-30,000,理想的是, Mw 为 3,000-50,000。更优选的是, Mn 为 3,000-8,000, Mw 是 5,000-50,000。

术语“聚合度”(DP)也可用于聚合物混合物。对于单一聚合物分子, DP 表示聚合单元数。对于不同 DP 的分子的混合物,重均 DP 和数均 DP 相应于 Mw 和 Mn。另外, DP 也可通过说聚合物混合有某一百分比的聚合物其 DP 大于或小于特定数字而对聚合物表征。

优选的是,糊精含有大于 15%的 DP 大于 12 的聚合物,更优选的是大于 50 %的 DP 大于 12 的聚合物。

用于本发明的糊精是水溶的,或至少在水中能形成溶液或凝胶制剂。用于本发明的糊精可为未取代糊精(通过水解淀粉得到)或可被一个或多个不同基团取代的糊精。取代基可为负电荷基团,如硫酸酯基团,中性基团,或正电荷基团,如季铵盐基团。若取代基是硫酸酯,优选的是硫酸酯化的多糖在每个糖(葡萄糖)单元里含至少一个硫酸酯基团。

本发明也提供了一种用于预防或减少体腔里或与体腔有关的粘连发生的组合物,它含预防或减少这类粘连有效量的多糖糊精的含水制剂,其中糊精含有多于 15%的聚合度(DP)大于 12 的聚合物,它作为渗透剂使大量含水制剂保留在体腔里,以隔开组织,否则它们会彼此粘连。

本发明进一步提供了组合物在预防或减少体腔里或与体腔有关的粘连发生中的应用,所述的组合物含预防或减少这类粘连有效量的多糖糊精的含水制剂,其中糊精含有多于 15%的聚合度(DP)大于 12 的聚合物,它作为渗透剂使大量含水制剂保留在体腔里,以隔开组织,否则它们会彼此粘连。

本发明进一步提供了多糖糊精在制备用于预防或减少人体和动物体手术后发生粘连的包含糊精含水溶液或悬浮液或凝胶制剂的组合物中的应用。

糊精是用于制备预防粘连组合物的有用材料,因为,它是无毒的,便宜并能留住体腔里的液体。它也容易在机体里代谢。

优选的是，本发明组合物在手术后用于合适的体腔或区域。

优选的是，本发明组合物能在体腔里保持至少 2-3 天，特别是在纤维蛋白渗出最大的期间留在体腔里。更优选的是，组合物在体腔里保留多达 7-8 天，以便让未粘连的表面被修复(间皮再生)。

- 5 优选的是，本发明组合物应以足以保持表面分离的体积施加于体腔。对于腹膜，优选的用量范围为 500-2000 毫升，更优选的是，约 1000-1500 毫升。

10 优选的是，应当以不同的浓度，理想的是 2.5-18%重量，更理想的是 3-5%重量，最理想的是约 4%重量的组合物用于合适体腔或区域，所述的浓度范围根据特定的时间跨度选择，甚至更理想的是，浓度范围在一段时间里进行选择性的改变。

优选的是，组合物应当包括一定的糊精浓度，结果在所述的组合物留在体腔期间大量液体被留住。当组合物包括 4%重量糊精时，一次输注的合适溶胀时间为 2-3 天。高浓度易于使液体进入。在第 3 天进行第二次输注会使总的溶胀时间延续 6-7 天。

- 15 或者，可用较小的体积(可能约 750 毫升)来使用糊精浓度为 12-15%重量组合物，这可使液体进入。但是，单次输注也可足以持续 6-7 天。

糊精与葡聚糖比较，后者具有相对不良的生物相容性。由于它在淋巴结里聚集，并缺乏可代谢性，故易引起免疫学上过敏。葡聚糖溶液或悬浮液的作用至多是分离表面，从而预防粘连，它简单地作为润滑剂。糊精有利地作为渗透剂，它
20 维持了腹膜腔里的溶液体积。糊精溶液在腔里连续存在能分离组织，否则它们会彼此粘连。

使用糊精的溶液或悬浮液或凝胶制剂也可有利地与使用合成的膜贴剂、用于已经发生最大损伤的特定区域的现有技术进行比较。但是，对于体腔，如腹膜，远离手术点，特别是腹腔镜的手术也易于发生损伤，这是由于发生了干燥。在
25 一些全浆膜腔损伤中，其损伤面积有 2 平方米。

作为对创伤的反应，机体促使循环的纤维蛋白原形成纤维蛋白，这样产生的纤维蛋白与粘连的形成有关。需要钙离子将纤维蛋白原聚合成纤维蛋白，因此，本发明组合物可包括钙结合剂，如 EDTA 或柠檬酸钠。

本发明组合物可包括合适的润滑剂，如磷脂。

- 30 本发明组合物可包括透明质酸盐或糖胺聚糖(glycocosolaminoglycan)，后者是与浆膜润滑有关的物质，具有很强的抗粘连性质。在此情况下，糊精溶液或悬浮液或凝胶制剂能有效地将透明质酸盐分散在整个腹膜里。

本发明的组合物可包括抗生素或与预防感染或细菌或异物之类聚集有关的物质/药物。包括这类物质/药物的组合物对预防或改善盆腔炎症疾病尤为有利。

本发明组合物也可包括纤维蛋白溶解剂或其类似物，抗炎剂或其类似物，硫酸糊精和/或亚甲蓝。

- 5 本发明提供了一种优选的组合物，包括糊精的水溶液或悬浮液或凝胶制剂，一种或多种磷脂和透明质酸盐。这类组合物不仅能高度有效地预防粘连，而且具有良好的保存期限。

已经证明间皮能分泌出前列环素(prostacyclin)，该活性增加了间皮的非粘连性质。本发明提供了包含糊精和前列环素或其类似物的组合物。

- 10 本发明的第二方面提供了一种供人体或动物体手术使用的生物相容的、生物可吸收的和无毒的预防手术后粘连的试剂盒，包括一种如上所述的糊精水溶液、悬浮液或凝胶制剂，任选地另外包含如上所述的钙结合剂和/或如上所述的合适的润滑剂和/或如上所述的前列环素或其类似物和/或如上所述的抗生素。

支持本发明的证据

- 15 方案：

动物：从 Irish 农场(Norco, CA)购得 130 个雌性新西兰白兔，2.4-2.7kg, 使用前在 USC 动物园里隔离至少 2 天。130 个兔子被随机地分成 13 个治疗组，然后进行手术。在 12:12 的光亮：黑暗循环里饲养兔子，任其随意地进食和饮水。

- 20 材料：溶液(7.5%[重量/体积]icodextrin-批号#98A06G33, 20%[重量/体积]icodextrin-批号#SP184772 和安慰剂用于 icodextrin 的电解质溶液)-批号#SP184829, 由 ML 实验室 Plc 提供。icodextrin 是[1→4]- α -葡聚糖，其 85% 分子的分子量为 1,640-45,000, 重均分子量约 20,000。安慰剂电解质溶液在 1 升注射用水中含有 5.4 克氯化钠，4.5 克乳酸钠，257 毫克氯化钙，51 毫克氯化镁。用于关闭肌肉和皮肤的缝线是 3-0 涂覆 Dexon II 的缝线(Davis and Geck, 25 Manati, PR)。

- 30 双子宫角模型：用 55 毫克/kg 盐酸氯胺酮和 5 毫克/kg 赛拉嗪(Rompum)的混合物进行肌肉注射来麻醉兔子。在手术消毒准备后，进行中线的剖腹手术。将双侧子宫角外置，通过用纱布磨擦浆膜表面直到形成点状的出血点来形成创伤。通过除去侧支血供来引起两个子宫角局部缺血。子宫角剩余的血液供给是子宫肌层的子宫-阴道动脉血供的上升支。在手术末，给予 10 到 75 毫升(10, 25, 50, 75 毫升)7.5%或 20%icodextrin, 10 或 75 毫升安慰剂或不作处理(对照)。7 天后，处死兔子，测定子宫角粘连面积的于各器官的百分数。另外，用下列系统对粘连

的韧性划分等级：

0=没有粘连；

1=轻微、容易分割的粘连；

2=中度粘连；不可切开，不撕裂器官；

5 3=紧密性粘连；不可切开，除去时会撕裂器官。

另外，对每个兔子进行考虑所有上述数值的总体评分。使用下列评分系统：

0 没有粘连；

0.5+ 轻度、薄的盆腔粘连，只涉及一个器官，典型地只有 1 或 2 处小粘连；

1.0+ 轻度、薄的粘连，虽然比 0.5 的粘连范围稍大，但不广泛；

1.5+ 比 1 等级的粘连稍坚韧和更广泛；

2.0+ 较坚韧的粘连，更广泛一些，子宫角通常与肠和膀胱粘连；

2.5+ 除了任一位点处的粘连不薄，且更为广泛外，其它与 2 等级相同；

3.0+ 比 2 的粘连更坚韧，更广泛，两个角都与肠和膀胱相连，子宫可以作一些运动；

3.5+ 与 3 相同，但粘连得更广泛一些也更坚韧；

4.0+ 严重粘连，两个角都与肠和膀胱相连，不撕开粘连，子宫就不能运动。

兔子由对先前的动物处理完全不知情的两个独立观察者评分。若对于单个动物的评分不一致，取较高的分数。

10 统计分析：通过秩分析和方差分析来分析坚韧程度和总体评分。通过 Student t 检验比较涉及各器官的角的面积百分数。用 Chi 方分析分析粘连形成发生率的数据。表 14 显示的与安慰剂的比较是在 10 毫升安慰剂组和接受 10-25 毫升 icodextrin 组之间，或在 75 毫升安慰剂组和接受 50 或 75 毫升 icodextrin 组之间进行。

15 结果：来自用 50 毫升 20%icodextrin 处理的一个兔子手术后死亡，验尸时没有炎症或水肿迹象，用另一个代替。在兔子的手术后评价期间，注意到一些给予较高体积的 icodextrin 在手术后开始数天有“凸出”的腹部。这在接受了 75 毫升 7.5%icodextrin 的 3 个兔子和接受了 75 毫升 20%icodextrin 的 8 个兔子发生。接受 7.5% icodextrin 的兔有 24 小时观察到凸出，而在接受 20%的 icodextrin

的兔有 48~72 小时。在接受了 75 毫升安慰剂的兔子组里观察不到该凸出现象。验尸时没有观察到任何 icodextrin 或安慰剂处理的兔子里有过量液体。在验尸时发现接受了 75 毫升 20% icodextrin 的一个兔子皮下有少量液体。

表 1-13 列出了 icodextrin 对该兔模型中形成粘连的效应。表 14 列出了
5 icodextrin 对粘连发生率的效应。对于每个部位, 给出了子宫角和该部位之间粘连的程度和坚韧度(括号里为坚韧度)。在每栏的最后一行(最右栏除外), 给出了每一部位程度评分的平均值和平均值的标准差。在最后一栏的最后一行, 给出了秩的平均值和平均值的标准误。若秩与对照相比有所减少 ($p \leq 0.05$), 该行注有*。
在 icodextrin 给予较高体积(25 至 75 毫升)时, 显著减少了粘连形成。但是, 在
10 该研究中注意到 7.5% 和 20% 溶液之间没有差异。该效应在于腹腔内植入某些材料时并不出现炎症。

结果显示, 高体积 icodextrin(两种百分数)能高度有效地减少该模型中的粘连形成, 在给予 50 毫升或 75 毫升 icodextrin 后注意到此效应。较低体积的 icodextrin 的效应较低, 安慰剂对粘连形成没有作用。因此, 我们证明本发明组
15 合物能有效地减少手术后粘连形成的发生。

表 1 来自手术对照兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
30(2)	30(2)	30(1)	40(1)	30(2)	30(2)	30(1)	40(1)	2.5+
30(1)	30(1)	50(2)	50(2)	30(1)	30(1)	30(1)	50(2)	2.5+
30(2)	30(1)	40(2)	40(2)	30(2)	30(2)	40(2)	40(2)	3.0+
40(1)	20(1)	50(2)	30(1)	40(1)	20(1)	30(1)	30(1)	3.0+
20(1)	30(1)	50(2)	40(2)	20(1)	30(1)	50(2)	40(2)	3.0+
40(1)	30(1)	50(1)	40(1)	40(1)	30(1)	60(1)	40(1)	3.5+
40(1)	-	50(1)	40(2)	40(1)	-	50(1)	40(1)	3.0+
40(1)	20(1)	50(1)	40(1)	40(1)	20(1)	40(2)	40(1)	3.0+
40(2)	20(2)	40(2)	30(2)	40(2)	20(2)	50(1)	30(2)	3.5+
40(1)	20(1)	60(1)	50(1)	40(1)	20(1)	60(1)	50(1)	3.0+
31±3.7	23±3.0	47±2.6	40±2.1	34±3.7	23±3.0	44±3.7	40±2.1	111.2±4.0

表 2 来自 10 毫升安慰剂兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
30(1)	20(1)	50(2)	30(1)	30(1)	20(1)	40(1)	30(1)	2.5+
50(2)	50(2)	60(1)	30(2)	50(2)	50(2)	60(1)	30(2)	3.5+
40(2)	-	50(1)	20(2)	40(2)	-	50(1)	20(2)	3.0+
20(1)	-	30(1)	20(1)	20(1)	-	30(1)	20(2)	1.5+
-	30(2)	40(1)	40(2)	-	30(2)	40(1)	40(2)	2.5+
50(1)	20(1)	40(2)	30(1)	50(1)	20(1)	50(1)	30(1)	3.0+
30(2)	-	20(2)	40(2)	30(2)	-	20(2)	40(2)	3.0+
30(2)	-	30(2)	40(1)	30(2)	-	50(2)	40(1)	3.0+
50(2)	-	40(1)	50(2)	50(2)	-	40(1)	50(2)	3.0+
30(2)	20(2)	30(1)	40(1)	30(2)	20(2)	50(1)	40(1)	2.5+
33±5.0	14±5.4	39±3.9	34±3.0	33±5.0	14±5.4	43±3.7	34±3.1	100.7±7.5

表 3 来自 75 毫升安慰剂兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
40(2)	30(2)	50(2)	40(2)	40(20)	30(2)	40(3)	40(2)	3.5+
-	-	50(1)	20(1)	-	-	40(1)	20(1)	2.5+
-	40(2)	30(1)	40(2)	-	40(2)	40(2)	40(2)	3.0+
40(1)	20(1)	50(1)	20(1)	40(1)	20(1)	50(1)	20(1)	3.0+
20(1)	-	40(1)	20(1)	20(1)	-	30(1)	20(1)	2.0+
-	10(1)	20(1)	40(1)	-	10(1)	40(1)	40(1)	2.0+
-	30.2	50(2)	40(2)	-	30(2)	50(2)	40(2)	3.0+
40(1)	20(1)	50(1)	20(1)	40(1)	20(1)	30(1)	20(1)	2.5+
20(1)	-	60(1)	50(1)	20(1)	-	50(1)	50(1)	3.0+
20(2)	10(1)	40(1)	30(1)	20(2)	10(1)	50(2)	30(1)	3.0+
18±5.5	16±4.5	44±3.7	32±3.6	18±5.5	16±4.5	42±7.9	32±3.6	100.5±6.8

表 4 来自 10 毫升 7.5% Icodextrin 兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
30(1)	20(1)	50(1)	40(1)	30(1)	20(1)	50(1)	40(1)	2.5+
40(1)	30(1)	50(1)	40(2)	40(1)	30(1)	50(1)	40(2)	3.0+
40(1)	10(1)	30(1)	10(1)	40(1)	10(1)	10(1)	10(1)	2.0+
30(1)	20(1)	30(2)	30(1)	30(1)	20(1)	30(2)	30(1)	2.5+
-	-	10(1)	10(1)	-	-	10(1)	10(1)	1.0+
40(2)	20(1)	50(1)	30(1)	40(2)	20(1)	50(2)	30(1)	3.5+
-	10(1)	40(1)	40(2)	-	10(1)	50(1)	40(2)	2.5+
-	30(2)	30(1)	40(2)	-	30(2)	50(2)	40(2)	3.0+
30(2)	-	50(1)	30(1)	30(2)	-	40(1)	30(1)	2.5+
30(2)	-	10(1)	30(1)	30(2)	-	50(1)	30(1)	2.5+
24±5.4	14±3.7	35±5.0	30±3.7	24±5.4	14±3.7	39±5.3	30±3.7	88.8±9.3*

表 5 来自 15 毫升 7.5%Icodextrin 兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
20(1)	10(1)	40(1)	40(1)	20(1)	10(1)	40(1)	40(1)	2.5+
10(1)	-	30(1)	30(1)	10(1)	-	30(1)	30(1)	2.0+
30(2)	30(2)	40(1)	20(1)	30(2)	30(2)	40(1)	20(2)	2.5+
10(1)	20(1)	30(1)	10(1)	10(1)	20(1)	30(1)	10(1)	2.0+
30(1)	30(1)	40(1)	30(1)	30(1)	30(1)	40(1)	30(1)	2.5+
40(1)	10(1)	50(1)	50(1)	40(1)	10(1)	50(1)	50(1)	3.0+
-	20(1)	30(1)	20(1)	-	20(1)	30(1)	20(1)	1.5+
20(1)	10(1)	30(1)	10(1)	20(1)	10(1)	30(1)	10(1)	1.5+
30(2)	30(2)	40(1)	10(1)	30(2)	30(2)	50(1)	10(1)	2.5+
-	30(1)	40(1)	30(2)	-	30(1)	50(2)	30(2)	2.5+
19±4.3*	19±3.5	37±2.1*	25±4.3*	19±4.3*	19±3.5	39±2.8	25±4.3*	78.2±7.0*

表 6 来自 25 毫升 7.5%Icodextrin 兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
10(1)	-	30(1)	20(1)	10(1)	-	30(1)	20(1)	1.5+
-	-	40(1)	-	-	-	40(1)	-	1.0+
10(1)	-	30(1)	20(2)	10(1)	-	30(1)	20(1)	2.0+
10(1)	-	30(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	2.0+
-	-	10(1)	10(1)	-	-	-	10(1)	1.0+
-	-	30(1)	-	-	-	10(1)	-	1.0+
-	-	20(1)	40(1)	-	-	30(2)	40(1)	2.0+
40(1)	30(1)	30(1)	10(1)	40(1)	30(1)	30(1)	10(1)	2.5+
10(1)	-	20(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	1.5+
30(1)		30(1)	30(1)	30(1)	-	40(1)	30(1)	2.0+
11±4.3*	3±3.0*	27±2.6*	15±4.0*	11±4.3*	3±3.0*	27±3.0*	15±4.0*	50.6±7.6*

表 7 来自 50 毫升 7.5%Icodextrin 兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
-	-	30(1)	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1.0+
-	-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1.0+
10(1)	-	30(1)	-	10(1)	-	30(1)	-	1.0+
-	-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1.0+
-	-	30(2)	10(1)	-	-	30(2)	10(1)	1.5+
20(1)	10(1)	10(1)	-	20(1)	-	-	-	1.0+
-	10(1)	30(2)	40(2)	-	10(1)	30(2)	40(2)	2.5+
30(1)	-	40(1)	10(1)	30(1)	-	10(1)	10(1)	2.0+
10(1)	10(2)	10(1)	10(1)	10(1)	10(2)	10(1)	10(1)	1.5+
-	-	20(1)	30(1)	-	-	40(1)	30(1)	1.5+
7±3.4*	3±1.5*	24±3.1*	13±4.0*	7±3.4*	2±1.3*	22±3.9*	13±4.0*	39.4±7.4*

表 8 来自 75 毫升 7.5%Icodextrin 兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
-	-	-	-	-	-	10(1)	-	0.5+
10(2)	-	30(1)	-	10(2)	-	20(1)	-	1.0+
-	-	-	-	-	10(1)	30(1)	-	0.5+
10(1)	10(1)	40(1)	-	10(1)	10(1)	-	-	1.5+
20(2)	-	30(1)	-	20(2)	-	-	-	1.0+
-	-	10(1)	-	-	-	50(1)	-	1.0+
10(1)	20(1)	-	10(1)	10(1)	20(1)	10(1)	10(1)	1.5+
-	-	20(1)	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1.0+
-	10(1)	10(1)	-	-	10(1)	10(1)	-	1.0+
-	-	20(1)	20(1)	-	-	20(1)	20(1)	1.0+
5±2.2*	4±2.2*	16±4.5*	4±2.2*	5±2.2*	5±2.2*	18±4.9*	4±2.2*	22.5±4.2*

表 9 来自 10 毫升 20%Icodextrin 兔子的数据

涉及的角 %

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
20(2)	-	50(2)	30(2)	20(2)	-	50(2)	30(2)	3.0+
10(1)	-	10(1)	10(1)	10(1)	-	50(1)	10(1)	2.0+
40(1)	-	50(2)	30(1)	40(1)	-	40(1)	30(1)	2.5+
40(1)	20(1)	40(1)	30(2)	40(1)	20(1)	30(1)	30(2)	2.5+
-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	20(1)	-	1.0+
30(2)	-	40(1)	30(1)	30(2)	-	30(1)	30(1)	2.5+
30(1)	20(2)	40(1)	40(1)	30(1)	20(2)	10(1)	40(1)	2.5+
10(1)	-	50(1)	20(1)	10(1)	-	30(1)	20(1)	2.0+
20(1)	10(1)	40(1)	40(1)	20(1)	10(1)	30(1)	40(1)	2.5+
20(1)	-	20(1)	20(1)	20(1)	-	40(2)	20(1)	2.0+
22±4.2	7±3.0*	35±5.0*	25±4.0*	22±4.2	7±3.0*	33±4.0	25±4.0*	78±7.9*

表 10 来自 15 毫升 20% Icodextrin 兔子的数据

涉及的角 %

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
-	-	50(1)	50(1)	-	-	50(1)	50(1)	2.5+
20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	20(1)	2.0+
-	30(2)	50(1)	30(1)	-	30(2)	20(1)	30(1)	2.5+
20(1)	20(1)	40(1)	30(1)	20(1)	20(1)	40(1)	30(1)	2.0+
30(1)	20(1)	40(1)	20(1)	30(1)	20(1)	40(1)	20(1)	2.0+
40(2)	30(2)	50(1)	50(1)	40(2)	30(2)	50(1)	50(1)	3.0+
20(1)	-	20(1)	-	-	-	-	-	0.5+
-	-	-	10(1)	-	-	-	10(1)	0.5+
-	20(1)	10(1)	10(1)	-	20(1)	20(1)	10(1)	1.5+
30(1)	30(1)	40(1)	40(1)	20(1)	30(1)	40(1)	30(1)	2.5+
16±4.8*	17±4.0	32±5.7	25±5.2*	14±5.0*	17±4.0	28±5.9	25±5.2*	61.3±11.6*

表 11 来自 25 毫升 20% Icodextrin 兔子的数据
涉及的角 %

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
20(1)	-	-	10(1)	20(1)	-	40(2)	10(1)	1.5+
20(1)	20(1)	40(1)	-	-	-	30(1)	-	1.5+
10(1)	-	40(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	1.5+
30(1)	-	40(1)	-	30(1)	-	10(1)	-	1.5+
-	-	10(1)	10(1)	-	-	10(1)	10(1)	1.0+
10(1)	20(1)	10(1)	10(1)	10(1)	20(1)	20(1)	10(1)	2.0+
20(2)	-	30(1)	40(2)	20(2)	-	30(1)	40(2)	2.5+
-	-	20(1)	20(1)	-	-	50(1)	20(1)	1.5+
-	-	-	-	-	-	10(1)	-	0.5+
-	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	20(1)	-	1.0+
11±3.5*	6±3.1*	20±5.2	10±3.0*	9±3.5*	4±2.7*	25±4.3*	10±3.9*	42.5±7.5*

表 12 来自 50 毫升 20% Icodextrin 兔子的数据
涉及的角 %

右侧角				左侧角				
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	总体
-	-	10(1)	-	-	-	-	-	0.5+
10(1)	-	10(1)	-	-	-	20(2)	-	1.0+
20(1)	-	20(1)	10(1)	20(1)	-	10(1)	10(1)	1.5+
-	10(1)	-	-	-	-	-	-	0.5+
-	-	10(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1.0+
30(1)	-	20(1)	10(1)	30(1)	-	20(1)	10(1)	1.5+
-	10(1)	-	10(1)	-	10(1)	20(1)	10(1)	1.5+
-	20(1)	40(1)	30(1)	-	20(1)	10(1)	30(1)	2.0+
-	30(1)	40(1)	10(1)	-	30(1)	20(1)	10(1)	2.0+
-	30(2)	30(1)	20(1)	-	30(2)	30(2)	20(1)	2.0+
6±3.4	10±3.9*	18±4.7*	10±3.0	5±3.4*	9±4.1*	15±3.1*	10±3.0*	38.4±7.6*

表 13 来自 75 毫升 20% Icodextrin 兔子的数据
涉及的角%

右侧角				左侧角				总体
肠	膀胱	本身	左侧	肠	膀胱	本身	右侧	
-	-	10(1)	10(1)	-	-	20(2)	10(1)	1.0+
-	-	-	-	-	-	30(1)	-	0.5+
-	-	30(1)	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1.0+
20(1)	40(1)	10(1)	-	20(1)	40(1)	10(1)	-	2.0+
-	10(1)	30(1)	10(1)	-	10(1)	30(1)	10(1)	1.5+
10(1)	10(1)	20(1)	30(1)	10(1)	10(1)	20(1)	30(1)	1.5+
-	30(1)	10(1)	10(1)	-	30(1)	10(1)	10(1)	1.5+
-	-	40(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1.5+
-	-	10(1)	20(1)	-	-	-	20(1)	1.0+
-	-	10(1)	-	20(1)	-	-	-	0.5+
3±2.1*	9±4.5*	17±4.0*	10±3.0*	5±2.7*	9±4.6*	17±3.7*	10±3.0*	31.7±6.3*

表 14 粘连形成的发生率

	游离部位/ #可能部位	不粘连%	p 值	
			对照	安慰剂
对照	2/80	2.5		
10ml 安慰剂	12/80	15.0	0.012	
75ml 安慰剂	14/80	17.5	0.004	
10ml 7.5%Icodextrin	12/80	15.0	0.012	1.00
15ml 7.5%Icodextrin	6/80	7.5	0.277	0.211
25ml 7.5%Icodextrin	31/80	38.8	0.000	0.001
50ml 7.5%Icodextrin	32/80	40.0	0.000	0.003
75ml 7.5%Icodextrin	44/80	55.0	0.000	0.000
10ml 20%Icodextrin	16/80	20.0	0.001	0.533
15ml 20%Icodextrin	20/80	25.0	0.000	0.167
25ml 20%Icodextrin	34/80	42.5	0.000	0.000
50ml 20%Icodextrin	36/80	45.0	0.000	0.000
75ml 20%Icodextrin	36/80	45.0	0.000	0.000