

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61P 41/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00115787.6

[43]公开日 2001年5月23日

[11]公开号 CN 1295838A

[22]申请日 1994.8.26 [21]申请号 00115787.6
分案原申请号 94112279.4

[71]申请人 顾其胜

地址 201106 上海市吴淞路1008号

[72]发明人 顾其胜

[74]专利代理机构 上海医药专利事务所
代理人 王巍

权利要求书1页 说明书8页 附图页数0页

[54]发明名称 透明质酸钠制剂的新应用

[57]摘要

本发明涉及透明质酸钠制剂的新应用。本发明公开了透明质酸钠制剂在人体心外科、小儿泌尿外科、椎管外科、妇产科、腹部外科等手术中以及鼓室成形式和防止术后肌腱粘连等方面的新应用。

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

-
- 1、透明质酸钠制剂的新应用，其特征在于透明质酸钠作为在人体心外科、小儿泌尿外科、椎管外科、妇产科、腹部外科手术以及鼓室成形术和防止术后肌腱粘连应用的医用制剂。

透明质酸钠制剂的新应用

本发明涉及透明质酸钠制剂的新应用。

透明质酸钠制剂已在临床上用于人体心外科、小儿泌尿外科、椎管外科、妇产科、腹部外科。

本发明的目的为进一步探讨透明质酸钠制剂的新应用，以使该制剂在临床的用途更广。

本发明公开了透明质酸钠医用制剂在人体心外科、小儿泌尿外科、椎管外科、妇产科、腹部外科等手术中以及鼓室成形术和防止术后肌腱粘连等方面的新应用。

一. 透明质酸钠医用制剂用于心外科手术的临床观察

上海中山医院选用上海建华精细生物制品厂提供的医用透明质酸钠制剂-(SHP)应用于心脏病手术防止术后心包粘连，现将观察结果报告如下：

材料和方法：5 例中女性 3 例，男性 2 例，年龄平均为 35 岁。病种：动脉导管未闭 1 例，二尖瓣狭窄扩张术 2 例，先天心脏病 1 例，二尖瓣换瓣术 1 例。

手术方法：动脉导管未闭 1 例采用怀管结扎术后在纵腹胸膜内注入 SHP3CC 后再缝合纵腹胸膜。另 4 例，均在心包膜内手术结束，止血后在心脏切口表面及心包膜内注入 SHP3CC 后缝合心包。术后 12 小时、24 小时、2、3、7 天观察全身情况及有无不良反应，记录如下，观察结果：

术后能正常复苏，术后 12 小时内无一例出血，心律正常，血压均在正常范围，无高热等，24 小时至 7 天内隔日查血常规，WBC 由高逐日降至正常，与原来未用 SHP 的病人术后情况相同，病员使用 SHP 后无肝功能、肾功能损害或衰落现象，无恶心呕吐、血压等异常现象，伤口均愈合。

结论：临床应用证明，透明质酸钠医用制剂无菌、无毒、无感染、无异常反应，经 5 例病人应用观察，未发现不良反应，术后病人恢复良好。

二. 透明质酸钠医用制剂在小儿泌尿外科应用的报告

上海医科大学儿科医院采用由上海建华精细生物制品厂生产的医用透明质酸钠制剂，进行临床观察。

方法：

1. 先天性肾盂积水 10 例，男 8 例，女 2 例：年龄 5 个月—10 岁。
2. 局部病变情况：肾盂输尿管连接及输尿管上端 2—3 厘米段狭窄 7 例，粘连扭曲 2 例，输尿管腔外血管压迫 1 例。
3. 手术方法：切除病变输尿管 3—4 厘米，作肾盂和输尿管上段

端的吻合术，在吻合四周注入 SHP 溶液 5ml 。

4. 高位隐睾作为分期睾丸固定术 5 例。术后睾丸只能降至外环口下方水平。将睾丸固定在该水平的皮下组织间隙内，在睾丸及精索周围注入 SHP 溶液 5ml 。

结果：

10 例作肾盂输尿管上段端吻合术后 2—3 周，经肾盂造瘘管注入 15%泛影葡胺 40—60ml，在电光镜下见肾盂、输尿管的蠕动波将造影剂推过吻合口向下传递，吻合口通畅。10 例均拔除造瘘管出院，随访时间 1 个月至半年，复查 B 超均提示肾盂积水明显改善，临床症状消失。

5 例高位隐睾，需半年至一年后再作手术固定时观察。

结论：

以往，肾盂、输尿管吻合术后失败的主要原因是吻合口周围产生粘连后的疤痕狭窄，及吻合漏致尿液外渗引起继发感染后的炎性狭窄。而应用 SHP 制剂后能减少吻合的炎性粘连反应，其主要是抑制成纤维细胞的活性和抑制毛细血管形成，从而降低炎性狭窄的发生率。此外，SHP 制剂是一种高分子化合物，遇水后能膨胀，在吻合周围注入 SHP 溶液后能起到隔开组织表面作用，防止由于粘连后的疤痕狭窄。经过 10 例患儿术后在电镜下造影观察，可见造影剂能顺利通过吻合口的蠕动波，证实术后 2—3 周吻合口已能恢复良好的排空功能，肾盂输尿管吻合口的通畅率大大提高。

临床应用证明本制剂无菌、无毒、无感染；使用安全，效果良好。15 例病人术后 12 小时、24 小时、2、3、7 天观察全身情况，无恶心呕吐、高热、出血现象。血压、呼吸、心率均在正常范围。24 小时至 7 天内隔日查血常规和尿常规，未见异常情况。术后复查肝、肾功能均正常。伤口一期愈合。

结果证明由上海建华精细生物制品厂提供的医用透明质酸钠在临床使用无不良反应，在预防术后粘连提高手术成功率方面临床效果明显，是值得推广应用的。

三. 透明质酸钠医用制剂在椎管手术中的应用

上海市长宁区中心医院骨科应用透明质酸钠在腰椎管内手术中预防术后神经粘连取得初步结果。

男性 15 例，女性 8 例，年龄 25—46 岁。椎板减压 19 例，髓核摘除 4 例，共 23 例。

选用透明质酸钠(关节腔注射用)，每例 2.5ml。每例在手术缝合关闭前严格止血，冲洗缝合创面后吸尽液体和血块，基本做到手术区内无出血点和血液，然后将透明质酸钠涂布在脊膜和神经根。

术后均无心率、体温、血尿常规、肝脾功能异常改变，无过敏反应，大小便均正常，鞍区及双下肢无烧灼感、无神经刺激症状。

术后随访时间较短尚难定论，但从术后 0.5—4 个月观察 21 例病例(91.3%)术后均感无下肢任何牵拉不舒感。

透明质酸钠在椎管内手术中应用的初步观察表明，本品使用方便、安全，为预防术后神经粘连提供了一个值得可取的手段。

四. 透明质酸钠医用制剂在妇产科应用的临床小结

长征医院妇产科对 166 例患者在手术中应用了透明质酸钠医用制剂，其中妇科手术 97 例，产科手术 69 例。患者年龄为 23—70 岁，平均 42.05 ± 9.54 岁。

妇科急腹症包括 6 例异位妊娠，1 例卵巢囊肿；恶性肿瘤中 2 例为卵巢囊腺癌，1 例子宫内膜癌。子宫肌腺症与子宫内膜异位症一并在子宫内膜异位症中统计。

透明质酸钠医用制剂由上海建华精细生物制品厂提供。为妇产科手术专用型，规格为 5ml/瓶，每个患者用 1 瓶。在手术关腹前，将透明质酸钠均匀涂布在手术创面上，术后严密观察血压、脉搏、血压和血、尿常规。术后一至两月门诊随访，详细询问是否存在肠粘连引起的自觉症状。

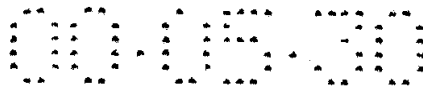
结果：患者手术后，心率和血压均正常，除术后 2—3 天有吸收热和短暂白细胞增高外，无因应用透明质酸钠引起的炎症反应。无恶心、呕吐及腹泻等胃肠道副反应，无皮疹、高热、寒战等过敏反应。住院期间，在活动很少的情况下，无一例患者有腹腔炎症粘连的表现，妇科手术组住院天数为 10.55 ± 2.62 天，无因用透明质酸钠引起副作用而需延长住院时间者。术后一至两月门诊随访，患者腹部柔软，盆腔内无压痛，无阵发性腹痛发作史。5 例行输卵管显微吻合术的患者，均在术后 2 月内妊娠。

讨论：透明质酸钠医用制剂的主要成份是多糖，仅含 0.025% 的蛋白质，因此不会引起免疫反应。也没有种族特异性。由于其不是药品，故在妇产科手术中应用没有绝对的禁忌症，本研究显示，透明质酸钠制剂在应用中，无毒无刺激，未引起任何副作用。

五. 透明质酸钠医用制剂在腹部外科临床应用的小结

长征医院普外科对接受腹部手术的 186 例病人术中应用了透明质酸钠医用制剂。其中，男性 97 例，女性 89 例；年龄 28—85 岁，平均 52.64 岁；急诊手术 25 例(13.44%)，平诊 140 例(86.56%)；I 类手术 23 例(12.37%)，II 类 140 例(75.27%)，III 类 23 例(12.37%)。186 例疾病种类及具体手术情况见表 1 和表 2。

透明质酸钠医用制剂系上海建华精细生物制品厂产品。手术



结束关腹前，取该药 20ml 倒入腹腔，并使之均匀涂布于创面。术后除常规观察必要指标外，定期严密观察病人体温、有无过敏征象，腹部情况，血象，必要时复查腹腔 B 超。出院后门诊随访，调查有无肠粘连征象及其它情况。

表 1 186 例病人病种分布

	例数	百分比(%)
胆囊炎胆石症	60	32.26
胆管结石	10	5.38
胆管癌	2	1.08
原发性肝癌	24	12.90
肝血管癌	4	2.15
胃癌	30	16.13
消化性溃疡	8	4.30
结肠癌	21	11.29
直肠癌	16	8.60
阑尾炎	4	2.15
胰腺癌	2	1.08
肠粘连	2	1.08
门脉高压	3	1.61
合 计	186	100.0

结果：全部病人均顺利渡过手术期。体温和血象多于术后 6—7 天内恢复正常。肠鸣音多于 2—3 天内恢复。患者无高热、剧吐、阵发性腹痛等症状。切口愈合良好，均如期拆线，复查 B 超无腹腔积液。

表 2 186 例病人手术情况

	例数	百分比(%)
胆囊切除术	60	32.26
胆切+T 管引流	10	5.38
胆道空肠吻合	2	1.08
肝叶切除术	10	5.38
肝动脉 DDS 置管	16	8.60
肝血管瘤捆扎术	2	1.08

胃癌根治(全胃)	6	3.23
胃癌根治(胃大部)	20	10.75
胃大部切除术	8	4.30
胃空肠吻合术	4	2.15
右半结肠切除	10	5.38
左半结肠切除	8	4.30
直肠前切除	6	3.23
Mile's 手术	8	4.30
结肠造口+DDS 管	5	2.69
阑尾切除术	4	2.15
胰十二指肠切除	1	0.54
胆囊空肠吻合	1	0.54
肠粘连松解术	2	1.08
脾切除术	2	1.08
脾切+断流术	2	1.08
<hr/>		
合 计	186	100.00

所有患者用药后未见皮疹、肠麻痹、腹泻等全身或局部之过敏症象。

术后随访 1 周到 6 个月, 患者均无肠粘连及其它胃肠功能紊乱之征象。2 例粘连性梗阻病人术后告痊愈, 随访 4—5 个月效果良好。

六. 透明质酸钠医用制剂防止术后肌腱粘连临床应用研究

上海医科大学华山医院运用上海建华精细生物制品厂提供的医用透明质酸钠制剂(SHP), 进行防止肌腱粘连的临床应用研究, 报告如下:

材料和方法

一. 一般资料: 手部 11 区肌腱损伤患者 6 名(8 例手指), 男性 4 名, 女性 2 名, 平均年龄 24.6 岁, 其中急症手术 1 名, 择期手术 5 名; 右示指 2 例, 右环指 1 例, 右手中指 2 例, 左拇指 1 例, 左中环指 1 例, 左示指 1 例, 均为 11 区(无人区)肌腱损伤。术中样查完全离断 1 名(1 例), 肌腱粘连 5 名(7 例)。肌腱粘连 5 名中有 2 名为双指肌腱损伤术后粘连(右示中指及中环指各 1 名)。

二. 方法:

a. 1 例肌腱完全离断者, 得 11 区内肌腱直接致良 K 氏修复, 切掉部分滑车, 局部置 SHP1ml, 彻底止血闭切口。

b. 3 例肌腱粘连者行肌腱粘连分离后局部置 SHP1ml, 彻底止血

闭切口。

c. 另 2 名患者(4 例)因同时双指肌腱损伤术后粘连, 给予彻底肌腱粘连分离后单指局部置 SHP1ml, 另一指作自体对照, 彻底止血后闭切口。

所有患者均术后置石膏固定 48 小时后拆去石膏, 作保护下主动伸指、被动屈指功能训练。

以 TAM 改进差值($\Delta TAM = TAM$ 术后 - TAM 术前)作比较。进行小样本量 Fisher's 计学分析。

结果

1. 2 名自体对照患者(4 指)TMA 改进值:

用 SHP2 指(实验组): $\Delta TAM = 188.3$

未用 SHP2 指(对照组): $\Delta TAM = 124.2$

显而易见, 两者有定差异, 提示运用 SHP 者效果较为理想。

2. 4 名(4 指)患者, 其中 3 名肌腱粘连, 1 名为肌腱断损, 其中:

肌腱粘连术后平均: $\Delta TAM = 162.4$

肌腱断损直接缝接局部 SHP1ml 后: $\Delta TAM = 118.3$

未用 SHP 对照组平均: $\Delta TAM = 142.4$

Fisher's 精确检验统计分析 $P < 0.01$ 有显著差异, 提示运用 SHP 防止肌腱粘连有临床意义。

讨论

1. 透明质酸钠因具有可靠的生物相容性, 可安全地应用于临床。本组 6 名患者 8 例手指中 6 例应用 SHP, 术后均无全身毒性反应及局部严重肿胀、渗出等表现, 伤口愈合良好, 证实了其安全性。

2. 透明质酸钠具有可吸收性及亲水性, 可附着在肌腱等组织周围, 形成一层隔离膜, 防止肌腱与周围组织粘连, 本研究实验组及对照组术后 ΔTAM 的比较, 实验关节主动活动度比对照组有显著增高, 说明 SHP 在防止肌腱粘连中有实际、有效的意义。

七. 透明质酸钠医用制剂在鼓室成形术中的应用

上海医科大学华山医院应用上海建华精细生物制品厂制备的透明质酸钠医用制剂, 对 23 例鼓室成形术作临床究结果如下:

材料及方法

23 例均为住院病人, 其中男性 14 例, 女性 9 例。年龄范围 20—64 岁, 平均 39 岁。其中慢性中耳炎单纯鼓膜修补术 6 例, 一期鼓室成形术(III型)2 例; 粘连性中耳炎鼓室成形术 10 例; 鼓室成形术后鼓膜萎缩再次修补 5 例。

8 例慢性中耳炎病人于鼓膜穿孔边缘除去鳞状皮移植床, 鼓室内填以含 1%SHp 之明胶海绵, 取耳屏软骨膜或乳突骨膜作移植鼓膜, 其中 2 例鼓室成形术均凿取乳突皮质骨修成骨小柱, 立于

镫骨中板上，以含 1%SHP 之明胶海绵围绕扶持固定。

10 例粘连性中耳炎均做耳道内切口，分离与听骨粘连之鼓膜，分离听小骨之间粘连带，然后于听骨之间及鼓室内填以含 1%SHP 之明胶海绵，鼓耳道皮办复位。

5 例鼓室成形术后时间不等，因鼓膜萎缩致再次出现鼓膜穿孔，经 3 月以上刺激修补，贴硼酸尿素棉片，穿孔未能愈合。乃于穿孔边缘去鳞状上皮，搔刮刺激后，取 1%SHP 滴于穿孔边缘及鼓室内，每周 1 次，至穿孔愈合。

结果

8 例慢性中耳炎病人术后 2 周取出耳道内填塞海绵后，见移植骨膜全部成活，且鼓膜表面大部分已成为鳞状上皮覆盖，术后 3—4 周则全部覆盖，均较未使用 SHP 者创面修复快。随访 2—4 月未发生鼓膜萎缩及穿孔。其中 2 例鼓室成形术(III型)骨小柱位置固定，未见移动或倒伏，听力提高明显，语言频率平均 20—30db。10 例粘连中耳炎病人术后 1 周取出耳道填塞海绵，见耳道内切口愈合良好，鼓膜完整，无明显内陷粘连，术后随访 2—4 月未见鼓膜内陷粘连，听力提高稳定，平均 20—30db。其中 4 例系外伤性传导性聋，术中见鼓室内积血已消除，听骨之间、听骨与上鼓室外侧壁之间有广泛粘连形成，镫骨活动差，术后听力提高明显，平均约 30db，随访 2—4 月听力明显下降，未见明显听骨粘连征象。

5 例鼓室成形术后鼓膜萎缩病人，原手术时均未用过 SHP。经 1—3 次 SHP 治疗后，其中 4 例鼓膜孔愈合。另 1 例治疗 1 月后仍未愈合，放弃治疗。

讨论

鼓膜是研究创伤愈合的理想器官。鼓膜有独特的结构，它的内外两侧均存有空气。我们可以通过耳道清楚地看到鼓膜修复情况。证实 SHP 能明显提高鼓膜穿孔治愈率，且愈合时间相当短，自然愈合也无法相比。有些穿孔病程很长，看上去很稳固，使用 SHP 后穿孔也能闭合。且愈合过程中没有出现萎缩现象。

本文 23 例进一步证实鼓室成形术中使用 SHP，移植鼓膜成活率明显提高，创面愈合过程加快，愈合后鼓膜再萎缩穿孔的机率下降。SHP 还能起到暂时固定骨小柱的作用，减轻术后听骨粘连，从而提高鼓室成形术的疗效。

23 例病人治疗过程中没有出现耳鸣、眩晕、耳背症状，也没有引起内耳损伤，且无不良反应、未引起耳内感染，病人易于接受，值得在耳科临床中推广应用。

上述临床结果表明透明质酸钠医用制剂在人体心外科、小儿

