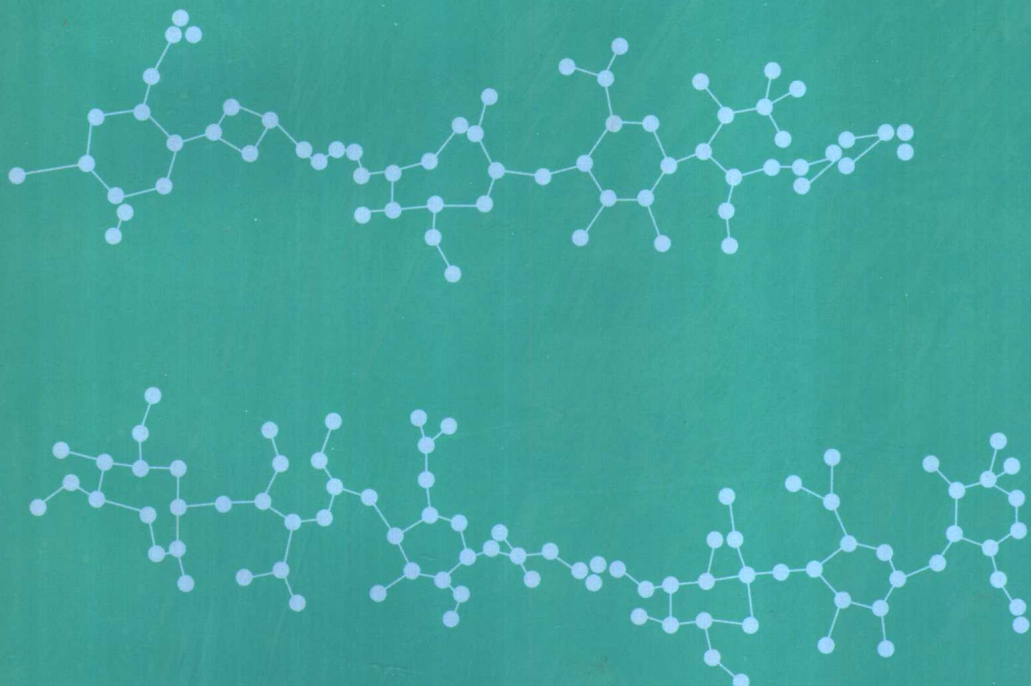


天然可降解性生物医用材料丛书

# 透明质酸与临床医学

Hyaluronan-based Biomaterials in Clinical Medicine

顾其胜 严 凯 主编



第二军医大学出版社

## 内 容 提 要

透明质酸作为一种生物医用材料和以透明质酸为基质构建的医用装置,在生物医用材料学、临床医学、组织工程学和药物学中的应用逐步扩大,已引起众多学者浓厚的兴趣并业已创造了许多新医学概念。

本书从透明质酸及其衍生物的制备、理化性质、检测方法和标准、临床眼科、骨科、整形与修复方面的应用以及透明质酸复合材料和组织工程支架材料的研究和最近开发的新用途作了较为全面的阐述。不仅对大专院校和科研机构,而且对人体临床医学都是一本有实用价值的参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

透明质酸与临床医学/顾其胜,严凯主编.—上海:第二军医大学出版社,2003.11

ISBN 7-81060-333-7

(天然可降解性生物医用材料丛书)

I.透… II.①顾… ②严… III.黏多糖—临床应用 IV.R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 079072 号

### 透明质酸与临床医学

主 编:顾其胜 严 凯

责任编辑:阮爱萍

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

上海市崇明裕安印刷厂印刷

开本:850×1168 1/32 印张:11 字数:283千字

2003年11月第1版 2003年11月第1次印刷

印数:1~3 800

ISBN 7-81060-333-7/R·256

定价:23.00元

天然可降解性生物医用材料丛书

《透明质酸与临床医学》参编人员

主    编	顾其胜	严  凯		
编著人员	顾其胜	蒋丽霞	黄治本	
	严  凯	王文斌	王朝静	
	张雪雁			

## 序

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是由(1→4)-D-葡萄糖醛酸-β(1→3)-N-乙酰氨基葡萄糖的双糖构成的线性多糖。20世纪30~40年代Meyer从动物组织,Kendell从细胞体分别提取得到HA。随后,人们致力于研究HA的功能及其医学应用。HA除具有优异的生物相容性和无免疫原性外,主要特点是其溶液具有高黏弹性。HA的分子链缠绕在一起时,链之间发生相互作用,形成螺旋圈,具有一定的机械强度,黏度随浓度呈指数上升。70年代Balazs等首先创立了HA在眼科应用的黏弹性外科概念,随后HA用于关节腔注射治疗骨关节炎(OA)。在20世纪80年代和90年代,HA又作为药物载体用于治疗干眼症和作为术后防粘连制剂。同时HA连同其他氨基葡萄糖聚糖和胶原,在组织修复中发挥必不可少的模板样作用,在烧伤、创伤及整形外科中得到广泛应用。进入21世纪,人们在已形成的HA黏弹性外科、补充、分隔和保护医学概念的基础上,不断探索HA的新医学用途。

由于HA的医学用途主要依赖于其黏弹特性,

因此,HA 作为一种生物医用材料(即生物材料),按“医疗器械监督管理条例”对其生产、销售和使用进行监督管理。同时国家食品药品监督管理局也发布了 HA 的行业标准。

顾其胜研究员等在总结其 HA 研究、生产和临床应用 20 多年实践基础上,参阅国内外文献撰写出的这本“透明质酸”专著必将会进一步推动国内透明质酸及其临床应用的研究和发展。本书是天然可降解生物医学材料丛书的第二本专著,为有关的大专院校、科研机构、生产企业、检验和临床单位的技术人员提供了一本很有价值的参考书。\*



---

\* 奚延斐研究员,博士生导师。现为国家食品药品监督管理局中检所医疗器械质量监督检测中心主任;中国生物医学工程学会生物材料分会主任委员。

## 前 言

透明质酸(hyaluronic acid, 简称 HA)是由葡萄糖醛酸和 N-乙酰氨基葡萄糖以糖苷链交替连接而成的一种线性多聚糖,其分子量在数百万级。在浓度较稀的溶液中,HA 分子任意卷曲形成高度黏弹性的透明胶体;在高浓度下,有较强的成膜性。在生理条件下,透明质酸分子中糖醛酸基上的羟基呈游离状态,当与钠离子结合后,该多聚糖便呈钠盐形式,称之为透明质酸钠(sodium hyaluronate)。然而,在某些组织中,透明质酸仍以酸形式存在。为此,Balazs 等提出用 Hyaluronan 来命名此聚糖,即采用生化领域中糖(碳水化合物)命名中为大家认可的词尾 an,而透明质酸和透明质酸钠保留,以分别表示该聚糖的酸和盐形式。

历史巡礼,还须追溯至 1934 年,Meyer 首次从牛眼玻璃体中分离获得此聚糖。由于该物质在酸性条件下沉淀,经检测含有糖醛酸。故以玻璃体和糖醛酸二者结合而取名为 hyalos + uronic acid = hyaluronic acid,其后的 20 年中(30 ~ 50 年代),Meyer 和其同事,以及其他领域的许多科研人员、

学者都相继发表了从眼睛、皮肤、滑液、脐带、鸡冠以及链球菌中分离制备的文章。同时在这期间,还发表了许多对该物质进行理化性质分析的大量数据。但结构及其性能的特征等系统且全面的分析乃是 50~70 年代的事。70 年代后开始探索其生理功能,经过 10 多年的研究,使我们能较为全面地了解、掌握有关该物质在人体内的生物合成、体内转化、新陈代谢以及其细胞生物学功能等,尤其是各种高黏弹性透明质酸钠制剂的临床应用,导致了許多新医学概念的产生。

70 年代初,Balazs 及其同事首先创立了 HA 眼科应用的新医学概念,即:黏弹性外科(viscosurgery)。意指眼科手术中运用 HA 黏弹剂起着手术垫作用,使手术不仅能顺利有效地实施而且该黏弹剂在手术中还可保护眼底细胞、角膜等。随之在 70 年代中叶,又出现了黏弹性补充(viscosupplementation),即用高黏弹性的 HA 作为关节腔内注射,以外源性 HA 替代内源性 HA 的功能。而后,随着在普外科和妇产科防止术后组织粘连的临床应用,便引出了黏弹性分隔(viscoseparation)的新医学概念,最近在烧伤、创伤以及整形外科的应用又相继产生了黏弹性保护(viscoprotection)和黏弹性充填(viscoaugmentation)两个新医学概念。

本书是作者在透明质酸研究、生产及临床应用方面 20 多年的实践,并参阅国内外大量文献资料编辑而成的。在透明质酸及其衍生物的制备,理化性质和检测方法与标准方面,根据本作者的经验体会,客观、全面、详细地予以阐述。随后在眼科黏弹剂、骨关节炎治疗和整形与修复方面,联系本作者临床应用的实际,结合国内外文献资料综合论述。最后就近几年来,透明质酸钠复合材料的研发和透明质酸临床新用途,如:透明质酸钠在人工泪液、临床诊断试剂、药物缓释载体、生物涂层等方面应用实况作一介绍。总之,本作者力求对透明质酸钠在作为一种新型生物医用材料方面的研发与应用作全面论述,以对本行业及医学界提供一本有价值的参考书。

由于作者水平有限,在这方面的的工作还不够深入和全面,因此本书中难免有不足和错误之处,敬请不吝赐教。

**顾其胜 严 凯**

2003 年 9 月



# 目 录

<b>第一章 透明质酸的结构与功能</b> .....	(1)
<b>第一节 透明质酸的巡礼</b> .....	(1)
一、透明质酸的简介 .....	(1)
二、透明质酸与其他蛋白聚糖的比较 .....	(1)
三、透明质酸的研制历史 .....	(3)
四、透明质酸的分布 .....	(5)
<b>第二节 透明质酸的结构</b> .....	(6)
一、透明质酸的一级结构 .....	(6)
二、透明质酸的二级结构.....	(10)
三、透明质酸的三级结构.....	(15)
<b>第三节 透明质酸的功能</b> .....	(16)
一、物理性能.....	(16)
二、生物学功能.....	(19)
<b>第四节 透明质酸的生物合成、分解代谢和更新</b> .....	(25)
一、透明质酸的生物合成.....	(25)
二、透明质酸的分解代谢.....	(29)
三、透明质酸在各组织中的更新.....	(35)
<b>第二章 透明质酸钠及其衍生物的制备</b> .....	(39)
<b>第一节 生物提取法制备透明质酸钠</b> .....	(39)
一、制备原理.....	(39)
二、基本制备工艺.....	(39)
三、常见制备工艺介绍.....	(41)
<b>第二节 细菌发酵法制备透明质酸钠</b> .....	(48)
一、生产工艺流程.....	(48)
二、细菌发酵法生产工艺说明.....	(48)

三、细菌发酵法存在的问题·····	(60)
<b>第三节 衍生物制备的理论</b> ·····	(62)
一、交联的透明质酸钠衍生物的制备·····	(62)
二、其他透明质酸衍生物的制备·····	(72)
<b>第四节 几种常用的透明质酸衍生物的制备</b> ·····	(75)
一、碳化二亚胺与透明质酸钠·····	(75)
二、聚乙二醇与透明质酸钠·····	(76)
三、二甲基亚砷与透明质酸钠·····	(77)
四、其他透明质酸钠衍生物的制备·····	(79)
<b>第三章 检测方法及标准</b> ·····	(81)
<b>第一节 物理化学特性的检测</b> ·····	(81)
一、外观·····	(81)
二、装量测定·····	(83)
三、动力黏度和特性黏度·····	(84)
四、弹性和刚性·····	(86)
五、渗透压·····	(87)
六、杂质颗粒·····	(90)
七、透光率曲线·····	(91)
八、分子量分布·····	(92)
九、透明质酸钠含量测定·····	(95)
十、葡萄糖醛酸含量测定·····	(98)
十一、pH值·····	(100)
十二、化学和生物学杂质或污染物·····	(102)
十三、其他类型产品的检测方法·····	(107)
十四、透明质酸钠各类制品的检测项目汇总表·····	(112)
<b>第二节 生物学特性的检测</b> ·····	(112)
一、生物安全性的评估·····	(112)
二、临床评估·····	(128)

<b>第三节 相关的标准和法规</b> .....	(129)
一、透明质酸钠产品的标准 .....	(129)
二、产品制造的通用要求 .....	(132)
三、产品稳定性要求 .....	(133)
四、风险分析 .....	(136)
<b>第四章 眼科黏弹剂</b> .....	(138)
<b>第一节 黏弹性外科基本概念</b> .....	(138)
一、黏弹性制剂的发展概况 .....	(138)
二、黏弹性外科的基本概念 .....	(139)
<b>第二节 眼科黏弹剂的种类和作用</b> .....	(141)
一、眼科粘弹剂的种类 .....	(141)
二、透明质酸钠在眼科手术中的主要功能 .....	(145)
<b>第三节 白内障手术</b> .....	(150)
一、白内障简介 .....	(150)
二、白内障的治疗 .....	(152)
<b>第四节 其他常见的眼科临床应用</b> .....	(163)
一、青光眼 .....	(163)
二、角膜病 .....	(167)
三、其他眼科疾病中的临床应用 .....	(170)
四、透明质酸钠在临床应用中的注意事项 .....	(176)
五、临床中存在的问题 .....	(177)
<b>第五章 骨科临床中的应用</b> .....	(179)
<b>第一节 基础理论与动物实验</b> .....	(180)
一、黏弹性物补充疗法的基本概念 .....	(180)
二、动物实验 .....	(183)
三、黏弹性物补充疗法的几点要求 .....	(187)
<b>第二节 膝关节炎</b> .....	(191)
一、膝关节炎 .....	(191)

二、动物实验 .....	(195)
三、临床研究 .....	(198)
<b>第三节 肩周炎</b> .....	(200)
一、肩周炎临床特征及病程 .....	(200)
二、肩周炎的临床诊断及治疗 .....	(202)
三、临床研究 .....	(203)
<b>第四节 颞下颌关节炎</b> .....	(208)
一、动物实验 .....	(209)
二、临床研究 .....	(209)
<b>第五节 股骨头坏死</b> .....	(213)
一、股骨头坏死的临床表现及诊断 .....	(213)
二、临床研究 .....	(215)
<b>第六节 在骨科其他领域中的应用</b> .....	(221)
<b>第六章 修复整形外科中的应用</b> .....	(223)
<b>第一节 在软组织修复和再生过程中的作用</b> .....	(224)
<b>第二节 透明质酸钠在耳鼓膜穿孔修补中的应用</b> .....	(227)
一、耳鼓膜的解剖结构与生理功能 .....	(227)
二、耳鼓膜穿孔及其治疗 .....	(231)
三、透明质酸的辅助治疗作用 .....	(232)
<b>第三节 透明质酸钠在皱纹充填中的应用</b> .....	(238)
一、皮肤结构与皱纹形成 .....	(238)
二、常见的一些去皱方法 .....	(244)
三、透明质酸填充皱纹的应用特点 .....	(248)
<b>第四节 其他应用及发展</b> .....	(250)
<b>第七章 透明质酸复合材料</b> .....	(253)
<b>第一节 生物医用复合材料概述</b> .....	(253)
一、生物医用复合材料的概念 .....	(253)
二、生物医用复合材料的特征 .....	(254)

三、复合材料的界面和界面设计 .....	(254)
四、医用复合材料 .....	(256)
五、透明质酸复合材料 .....	(256)
第二节 透明质酸-蛋白类复合材料 .....	(258)
一、透明质酸-胶原蛋白复合材料 .....	(258)
二、透明质酸-明胶复合材料 .....	(261)
三、透明质酸-多肽复合材料 .....	(264)
第三节 透明质酸-多糖类复合材料 .....	(266)
一、透明质酸-肝素复合材料 .....	(266)
二、透明质酸-葡聚糖复合材料 .....	(269)
三、透明质酸-海藻酸复合材料 .....	(270)
四、透明质酸-壳聚糖类复合材料 .....	(271)
第四节 透明质酸-生物无机复合材料 .....	(275)
一、HA-羟基磷灰石复合材料 .....	(276)
二、HA- $\beta$ -磷酸三钙复合材料 .....	(278)
第五节 透明质酸-有机高分子复合材料 .....	(279)
一、HA-聚吡咯复合材料 .....	(279)
二、透明质酸-聚乙二醇-聚丙二醇-聚乙二醇三嵌段 共聚物复合材料 .....	(283)
<b>第八章 透明质酸医学研究新应用</b> .....	(285)
第一节 HA 临床诊断试剂 .....	(286)
一、HA 的生理及病理性变化 .....	(286)
二、临床常用检测方法 .....	(288)
三、HA 的临床疾病诊断中的意义 .....	(292)
第二节 干眼症与人工泪液 .....	(301)
一、干眼症概况 .....	(301)
二、人工泪液现状 .....	(302)
三、透明质酸作为人工泪液 .....	(305)

第三节 透明质酸生物涂层	(307)
一、生物涂层的概述	(308)
二、HA 生物涂层	(309)
第四节 透明质酸在组织工程中的应用	(313)
一、软骨组织工程中的应用	(314)
二、骨组织工程中的应用	(317)
三、皮肤组织工程中的应用	(319)
第五节 药物缓释系统	(321)
一、HA 对抗炎药物的缓释作用	(322)
二、在蛋白类药物的缓释作用	(325)
三、HA 对生长因子的缓释作用	(325)
四、HA 与抗肿瘤药物生物结合对癌细胞的靶向作用	(327)
五、HA 对毛果芸香碱的缓释作用	(328)
第六节 透明质酸与透明质酸结合蛋白	(328)
一、HA 结合蛋白	(329)
二、HA 与 HA 结合蛋白的相互作用	(331)
三、HA 与细胞行为	(334)

# 第一章 透明质酸的结构与功能

## 第一节 透明质酸的巡礼

### 一、透明质酸的简介

早在 20 世纪 30 年代, Meyer 首次从牛玻璃体中分离出一种物质, 根据其来源与成分, 组合命名为 Hyaluronic acid, 通常中文译成透明质酸。透明质酸是一种高分子量的聚多糖, 能够形成高黏度的溶液。它广泛存在于高等动物和低等动物的细胞外间质中。作为一种高分子量的聚多糖, 多年来学术界一直在探讨其归类, 目前有两种归类的意见, 第一种意见是依据透明质酸形成的溶液具有高度的黏稠性, 而将其称为黏多糖; 第二种意见是将透明质酸归类于蛋白聚糖类。不论将透明质酸归为黏多糖或是蛋白聚糖, 总之该类聚糖具有如下的共同特性: ①是脊椎动物组织细胞外基质的特征组分; ②是由一种长而不分支的多糖链构成的, 分子上含有大量的酸性基团; ③通常以游离状态存在于脊椎动物的体内。常见的该类物质有: 4-硫酸软骨素、6-硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素、透明质酸和硫酸角质素等。

### 二、透明质酸与其他蛋白聚糖的比较

常见的蛋白聚糖有: 4-硫酸软骨素、6-硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素、硫酸乙酰肝素和硫酸角质素。上述蛋白聚糖与透明质酸的主要异同点见表 1-1 中所列内容。

从表 1-1 中可以看出, 透明质酸与其他几种蛋白聚糖的不同点有两方面: ①透明质酸的分子量远大于其他几种蛋白聚糖。②其他几种蛋白聚糖均含有硫酸基团, 透明质酸分子中却不含有该基团。

透明质酸与其他几种蛋白聚糖的相同点有：①它们均是由双糖单元不断重复组合而成的。②它们的双糖单元中均是以(1→4)位的糖苷键连接而成的。

表 1-1 透明质酸与其他蛋白聚糖的比较

名称	分子量 × 10 <sup>3</sup>	主要的双糖单元		硫酸基团		
				种类	位置	
		糖残基 1	糖残基 2		残基 1	残基 2
透明质酸	4 000~ 8 000	→3βGlcNAc (1→4)	βGlcuA(1→	-	0	0
6-硫酸软骨素	5~50	→3βGalNAc6 SO <sub>4</sub> (1→4)	βGlcuA(1→	0-硫酸	6 4+6	0 0
4-硫酸软骨素	5~50	→3βGalNAc4 SO <sub>4</sub> (1→4)	βGlcuA(1→	0-硫酸	6 4+6	0 0
硫酸皮肤素	15~40	→3βGalNAc4 SO <sub>4</sub> (1→4)	αIduA(1→	0-硫酸	4 4	0 2/3
		→3βGalNAc4 SO <sub>4</sub> (1→4)	αGlcuA(1→	0-硫酸	4+6 4+6	0 2/3
硫酸角质素	4~19	→3βGal(1→4)	βGlcNAc6	0-硫酸	6	0
			SO <sub>4</sub> (1→		0	0
肝素	4~16	-4)αIduA(1→4)	αGlcNA(1→	0-硫酸	2	0
		-4)βGlcuA(1→4)	αGlcNSO3(1→		0-硫酸和 N-硫酸	0
硫酸乙酰肝素	50	→4βGlcuA(1→4)	AGlcAc(1→	N-硫酸	0	6



### 三、透明质酸的研制历史

透明质酸作为一种早在 20 世纪初期就已发现的生物医用材料,从其被发现至今的 70 年间,人们对透明质酸从提纯技术、分子结构到临床应用的方方面面均有了诸多了解,在 70 年的透明质酸研究历史中,基本可以划分为以下几个时间段。

#### (一)30~40 年代

在这一阶段主要是针对透明质酸的制备进行了大量的研究。其中 1934 年, Meyer 和 Palmer 首先描述了一种自玻璃体分离的黏多糖,并将其命名为透明质酸,这一发现标志着人类对透明质酸这一生物大分子物质研究的开始。1937 年, Kendall 等成功地从细菌如链球菌中分离出了透明质酸,为细菌发酵生产透明质酸开创了先河。在 1934 年至 40 年代末的十几年间,以 Meyer 为首的科学家,先后从滑液、鸡冠、皮肤和脐带中分离出了透明质酸,从而扩大了透明质酸生物提纯的来源。

#### (二)50~60 年代中期

在这十几年中,科学家们均着力研究透明质酸的化学结构。这一阶段具有代表性的是:1951 年, Meyer 等分离了一个以透明质酸酶和无机酸联合作用所降解的聚合物——透明双糖醛酸,从而证实透明质酸分子是由双糖单元重复连接所构成的。1964 年, Brimacombe 和 Webber 应用酶解和分析获得了由酶降解的透明质酸低聚糖结构,进而确定透明质酸结构中的双糖是由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰-D-葡萄糖胺所构成的。

#### (三)60 年代中后期

在此期间,科学家通过一系列的研究,确定了透明质酸在空间中的构象。如:1966 年, Fessler 等用电子显微镜首次观察到透明质酸在溶液中的立体构造为线性链状物,从而证实了 1954 年 Rapport 等的发现。