

限位可扩张主动脉瓣管道及其制备

技术领域

本发明属于生物医学材料技术领域，尤其涉及限位可扩张主动脉瓣管道及其制备。

背景技术

用以替换主动脉人工血管和主动脉瓣的手术有 Bentall 手术、Mini-Bentall 手术、Cabrol 手术、Wheat's 手术、David 手术、Ross 手术等（以下统称为“Bentall 类手术”），其中，Bentall 手术由名为 Bentall 和 DeBoNo 的心脏外科专家最早于 1968 年报道，故称“Bentall 手术”。David 手术全称为：主动脉瓣保留的主动脉根部重建术（Valve-Sparing Aortic Root Replacement, 简称 VSRR）。Cabrol 手术是在 Bentall 手术的基础上改良的术式。Wheat's 手术是保留主动脉窦的主动脉瓣和升主动脉替换术。该术式是 Wheat 等于 1964 年设计并完成的。

对于需要更换瓣膜的 Bentall 类手术来说，主动脉瓣管道所用到的心脏瓣膜分为机械瓣和生物瓣，机械瓣是由非金属材料 and 金属材料制成的人工瓣膜。生物瓣是指应用其他动物身体上的材料（例如牛心包和猪心包），经过加工处理制成的人工心脏瓣膜。机械瓣的耐久性佳，但是患者需要终身抗凝治疗。生物瓣置换后 10~15 年后会发生生物瓣衰败（例如钙化），出现主动脉瓣狭窄或主动脉瓣关闭不全的问题，需再次换瓣。

现有技术中的主动脉瓣管道存在以下问题：（1）人工心脏瓣膜的缝合缘与左心室流出道连接，生物瓣衰败后，再次换瓣时，需要二次开胸换瓣，或者通过介入的方式只能介入比之前尺寸小的人工心脏瓣膜；（2）管道的材质大多为涤纶，管道上涂有起到防出血、防渗、增加内皮化速度作用的涂层，这种涂层无法适应主动脉（尤其是主动脉根部）的高脉动压，易脱落，防出血、防渗漏效果有待于进一步改善；（3）生物相容性差，内皮化速度慢，不能快速内皮化会导致溶血或产生血栓及局部的长期钙化；（4）管道的厚度较大（ $>0.5\text{mm}$ ），手术可操作性和顺应性不足，力学性能不佳。

发明内容

本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道用于 Bentall 类手术（可以包括经典 Bentall 手术、改良 Bentall 手术、Mini-Bentall 手术、Cabrol 手术、Wheat's 手术、David 手术、Ross 手术等），并且，在限位可扩张主动脉瓣管道内的人工生物瓣膜衰败后，本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道为采用介入方式置入与原瓣膜尺寸相同的人工生物瓣膜提供了条件，无需对患者采用外科的方式开胸更换人工生物瓣膜，大大减少了对患者的损伤，尤其适用于不具备开胸条件的患者进行二次换瓣治疗。

本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道由附着胶原蛋白纤维涂层的主动脉瓣初步管道制得。在完成本发明的过程中，发明人首先对胶原蛋白纤维涂层的制备方法进行了优

化，然后采用优化的制备方法对主动脉瓣初步管道进行涂层，得到附着胶原蛋白纤维涂层的主动脉瓣初步管道，再制备得到能够承受住高脉动压，且缝线不易脱落，防出血效果佳、内皮化速度快、涂层稳定、抗降解、生物相容性好、力学性能优异，顺应性佳的限位可扩张主动脉瓣管道。

附着胶原蛋白纤维涂层的主动脉瓣初步管道是经过两次化学交联步骤得到，包括第一次化学交联和第二次化学交联，第一次化学交联是将胶原蛋白分子或胶原蛋白纤维交联得到经第一次化学交联的胶原蛋白纤维，第二次交联是将经第一次化学交联的胶原蛋白纤维附着到主动脉瓣初步管道的内部空隙和主动脉瓣初步管道内外表面，交联形成胶原蛋白纤维涂层。

发明人在研究过程中，意外发现，胶原蛋白纤维涂层熔点与经第一次化学交联的胶原蛋白纤维熔点需要满足一定的差值关系，通过优化调整胶原蛋白熔点变化的差值，可以得到涂层稳定，防出血效果佳的主动脉瓣初步管道。

另外，发明人意外发现，通过控制缝线方式，最大周向拉伸伸长率、弹性变形率、最大牵拉力、弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值，以及波纹宽和波纹高的比值，能够有效控制近心管道和左心室流出道连接处、近心管道和瓣膜连接管连接处，以及瓣膜连接管连接和远心管道连接处的出血情况。

作为本发明的一个方面，涉及限位可扩张主动脉瓣管道，包括附着胶原蛋白纤维涂层的主动脉瓣初步管道，主动脉瓣初步管道包括近心管道、瓣膜连接管和远心管道；

所述胶原蛋白纤维涂层是由经第一次化学交联熔点变为 68.54-71.24℃的胶原蛋白纤维再经第二次化学交联形成；所述胶原蛋白纤维涂层附着于所述主动脉瓣初步管道的内部空隙和表面；所述胶原蛋白纤维涂层的熔点为 77.59-79.84℃，所述胶原蛋白纤维涂层的熔点与所述经第一次化学交联的胶原蛋白纤维的熔点的差值范围为 7.39-11.30℃。

优选的，所述主动脉瓣初步管道在自然状态下，所述近心管道的轴向长度为不小于 5mm，轴向至少包括 2 个波纹；所述瓣膜连接管的轴向长度 23-29mm，周向包括 24-36 个波纹；所述远心管道的轴向长度为不小于 70mm，轴向至少包括 30 个波纹。

优选的，所述近心管道、所述瓣膜连接管和所述远心管道由同一规格的涤纶波纹管制得，所述涤纶波纹管的波纹宽和波纹高的比值为 1.24-1.36。

优选的，所述限位可扩张主动脉瓣管道的远心管道的最大周向拉伸伸长率范围是 2.2-4.8%，弹性变形率范围是 1.0-2.3%，弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值范围是 38-68%，最大牵拉力范围是 13.5-55.9N。

优选的，所述瓣膜连接管的最大膨出外径的范围是 28-38mm，瓣膜连接管的两端连接处外径的范围是 24-33mm。

优选的，还包括限位可扩生物瓣膜，限位可扩生物瓣膜缝制在瓣膜连接管的内表面，或限位可扩生物瓣膜缝制在瓣膜连接管与近心管道的连接处内表面。

优选的，还包括与限位可扩生物瓣膜连接的持瓣器。

优选的，所述持瓣器的杆身上一体连接有两个对称布置的打结凸起，两个打结凸起中间形成缝线切割槽。

优选的，所述近心管道/远心管道与瓣膜连接管的连接处向外翻折，瓣膜连接管的端部分别套在近心管道/远心管道的外侧，缝线往复穿过瓣膜连接管和近心管道/远心管道的连接处内外侧壁。

作为本发明的另一个方面，涉及制备限位可扩张主动脉瓣管道的方法，包括：

第一步、剪裁连接：

选取波纹宽为 1.24-1.89mm、波纹高为 0.93-1.44mm、波纹宽和波纹高的比值处于 1.24-1.36 的涤纶波纹管，延其轴向方向剪裁，剪裁得到远心管道、瓣膜中间管和近心管道；将瓣膜中间管沿其轴向方向剪开，得到长方形波纹管材，使波纹呈沿着整个限位可扩张主动脉瓣管道的轴向排列，再缝制成瓣膜连接管；

通过缝线顺次连接近心管道、瓣膜连接管和远心管道，得到主动脉瓣初步管道；

第二步、在主动脉瓣初步管道的内部空隙和内外表面附着胶原蛋白纤维涂层：

S1、制备胶原蛋白纤维；

S2、以生物源胶原蛋白为原料，戊二醛为交联剂，经第一次化学交联，得到熔点为 68.54-71.24℃的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维；

S3、对涤纶波纹管喷涂步骤 S2 所得经第一次化学交联的胶原蛋白纤维，烘干，得到吸附有胶原蛋白纤维的涤纶波纹管；经第一次化学交联的胶原蛋白纤维在涤纶波纹管表面的喷涂密度为 1.5-6mg/cm²；

S4、将吸附有胶原蛋白纤维的涤纶波纹管浸没于交联剂溶液中，得到浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的涤纶波纹管；所述交联剂溶液为 N-羟基丁二酰亚胺和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的复配溶液，按 1:1 的质量比复配，浓度为 27-40mg/mL；

S5、将步骤 S4 所得的涤纶波纹管浸没于经第一次化学交联的胶原蛋白纤维 3.5-5.5mg/mL 的胶原蛋白纤维溶液中进行第二次化学交联，静置 2h 以上，烘干，得到附着胶原蛋白纤维涂层的涤纶生物补片，胶原蛋白纤维涂层的熔点范围是 77.59-79.84℃；

第三步、对限位可扩生物瓣膜制干，得到制干的限位可扩生物瓣膜；

第四步、组装持瓣器、制干的限位可扩生物瓣膜和主动脉瓣初步管道，得到限位可扩张主动脉瓣管道。

本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道的胶原蛋白纤维涂层稳定，能够承受住主动脉（尤其是主动脉根部）的高脉动压，不易脱落、防出血效果佳、不易降解、生物相容性佳，顺应性佳，力学性能优异的限位可扩张主动脉瓣管道，用于行替换主动脉人工血管和主动脉瓣的 Bentall 类手术时使用。

本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道 Bentall 类手术，并且，在人工生物瓣膜衰败后，本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道为采用介入方式置入与原瓣膜尺寸相同的人

工生物瓣膜提供了条件，即可以在生物瓣膜衰败后，通过介入的方式置入与原瓣膜尺寸相同的瓣膜，无需对患者开胸更换同尺寸的生物瓣膜。

本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道的近心管道的流入端与患者的左心室流出道连接，扩开限位可扩生物瓣膜时，无需考虑左心室流出道处的诸多因素。限位可扩生物瓣膜的瓣座缝制在限位可扩张主动脉瓣管道内，通过优化近心管道、瓣膜连接管、远心管道的相关参数可以为扩开限位可扩生物瓣膜提供条件。对于小主动脉瓣患者，为了避免人工瓣膜-患者不匹配（prosthesis-patient mismatch, PPM）问题，直接将近心管道剪开，行主动脉根部扩大术即可。

附图说明

图 1 为实施例 1-3 提供的限位可扩张主动脉瓣管道的结构示意图。

图 2 为涤纶波纹管的结构示意图，其中，A：涤纶波纹管的结构示意图；B：A 中 C 处的局部放大图。

图 3 为持瓣器的结构示意图。

图 4 为实施例 1-3 中主动脉瓣初步管道的结构示意图。

图 5 为实施例 1-3 中近心管道和瓣膜连接管连接处、瓣膜连接管和远心管道连接处的缝制方式。

图 6A-图 6D 为限位可扩生物瓣膜的结构示意图。

图 7 为实施例 4-7 提供的限位可扩张主动脉瓣管道的结构示意图。

图 8 为实施例 4-7 提供的限位可扩张主动脉瓣管道的俯视图。

图 9 为实施例 4-7 中模具的立体图。

图 10 为实施例 8-11 中主动脉瓣初步管道的结构示意图。

图 11 为实施例 12 中主动脉瓣初步管道的结构示意图。

附图标记：主动脉瓣初步管道 1、近心管道 2、瓣膜连接管 3、远心管道 4、可扩窦连接管 5、波浪形走线 6、持瓣器 7、缝线切割槽 8、穿线孔 9、涤纶波纹管 10、标识线 12、模具 13、瓣叶 14、瓣架 15、瓣座 16、带缝合缘涤纶套 17、限位可扩生物瓣膜 18。

具体实施方式

基于 Bentall 类手术的实际应用场景需求，针对主动脉以及主动脉根部的生理环境，提供能够承受住高脉动压，且缝线不易脱落，防出血效果佳、内皮化速度快、涂层稳定、抗降解、生物相容性好、力学性能优异，顺应性佳的限位可扩张主动脉瓣管道。人工生物瓣膜衰败后，本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道为采用介入方式置入与原瓣膜尺寸相同的人工生物瓣膜提供了条件，无需对患者采用外科的方式开胸更换人工生物瓣膜。

在完成本发明的过程中，发明人首先对胶原蛋白纤维涂层的制备方法进行了优化，

优化过程中发现, 当经第一次化学交联的胶原蛋白纤维的熔点(记为“熔点 1”)为 68.54-71.36°C 时, 胶原蛋白纤维涂层的熔点(记为“熔点 2”)为 76.92-80.98°C, 熔点 2 和熔点 1 的差值在 7.42-11.33°C 范围内时, 胶原蛋白纤维涂层稳定且防出血效果较佳。

如图 1-图 11 所示, 本发明提供的限位可扩张主动脉瓣管道包括近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4, 发明人首先将涤纶波纹管制得近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4, 依次缝制后得到主动脉瓣初步管道 1, 选择胶原蛋白纤维涂层稳定且防出血效果较佳的制备方法对主动脉瓣初步管道 1 涂层后, 测定胶原蛋白纤维涂层的熔点范围是: 熔点 2 为 76.93-80.97°C, 熔点 1 为 68.54-71.36°C, 熔点 2 和熔点 1 的差值为 7.39-11.30°C, 最后, 将主动脉瓣初步管道 1、持瓣器 7、制干的限位可扩生物瓣膜 18 连接后, 得到限位可扩张主动脉瓣管道。

对限位可扩张主动脉瓣管道进行整体渗水量实验, 发现: 近心管道 2 和瓣膜连接管 3 连接处, 瓣膜连接管 3 连接和远心管道 4 连接处的整体渗水量较大, 通过对比可以发现, 熔点 2 为 77.59-79.84°C, 熔点 1 为 68.54-71.24°C, 熔点 2 和熔点 1 的差值为 7.39-11.30°C, 并且波纹宽(图 2B 中 b)为 1.24-1.89mm, 波纹高(图 2B 中 a)为 0.93-1.44mm, b/a 比值(波纹宽(图 2B 中 b)和波纹高(图 2B 中 a)的比值)处于 1.24-1.36 范围内的限位可扩张主动脉瓣管道的整体水渗透性较小, 提示防出血效果佳。

将限位可扩张主动脉瓣管道进行动物实验发现: 远心管道的最大周向拉伸伸长率范围是 2.2-4.8%, 弹性变形率范围是 1.0-2.3%, 弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值范围是 38-68%, 最大牵拉力范围是 13.5-55.9N 的限位可扩张主动脉瓣管道的抗剪能力强, 也未出现扭结现象, 能够防止近心管道和左心室流出道连接处出血, 力学性能优异。最终得到的限位可扩张主动脉瓣管道相关参数如下:

熔点 2 为 77.59-79.84°C, 熔点 1 为 68.54-71.24°C, 熔点 2 和熔点 1 的差值为 7.39-11.30°C; 远心管道的最大周向拉伸伸长率范围是 2.2-4.8%, 弹性变形率范围是 1.0-2.3%, 弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值范围是 38-68%, 最大牵拉力范围是 13.5-55.9N; 波纹宽(图 2B 中 b)为 1.24-1.89mm, 波纹高(图 2B 中 a)为 0.93-1.44mm, b/a 比值(波纹宽(图 2B 中 b)和波纹高(图 2B 中 a)的比值)处于 1.24-1.36。

一、实验 1-60: 优化管道的胶原蛋白纤维涂层的制备方法

1、胶原蛋白纤维涂层的制备方法

S1、制备猪源 I 型胶原蛋白纤维

(1) 动物源性组织预处理: 取新鲜猪皮组织刮去表面脂肪后, 将其浸泡在丙酮溶液, 室温浸泡 16h 后, 用去离子水清洗 3-5 次, 除去多余丙酮, 再将材料放入 2.0M NaOH 溶液中, 室温搅拌 16h, 处理结束后用去离子水浸泡, 清洗材料至中性。(2) 制备胶原蛋白分子粗提液: 将清洗后的材料放入 0.5M 乙酸中进行破碎, 匀浆, 匀浆后的组织按 20:1 (组织重量/胃蛋白酶重量) 的比例进行胶原蛋白分子提取, 控制温度 18°C, 搅拌提取 72h。将提取液离心收集上清, 并搅拌均匀后进行澄清过滤, 控制浊度小于 30,

得到胶原蛋白分子粗提液。(3) 纯化：利用切向流过滤系统超滤胶原蛋白分子粗提液，浓缩至 3mg/ml 后，进行 20mM 乙酸溶液透析，透析 20 倍体积后得到胶原蛋白分子。

(4) 胶原蛋白分子纤维化：取一定体积的纯化后胶原蛋白分子，加入 1/10 体积的磷酸盐缓冲液 (0.2M Na₂HPO₄: 0.2M NaH₂PO₄=7:3, v:v)。混匀调 pH 为 7.0, 30°C 放置 6h, 得到胶原蛋白纤维。步骤 (1) - (4) 是以生物源胶原蛋白为原料得到的胶原蛋白纤维，以上步骤 (1) - (4) 可使用现有技术公开的任何手段，只要能够实现对应的技术目的即可。

S2、第一次化学交联：

将步骤 (1) - (4) 得到的胶原蛋白纤维加入不同浓度的戊二醛水溶液中，混匀，30°C 下搅拌过夜，离心收集沉淀，采用 pH7.0 磷酸盐缓冲液清洗 2-3 次后，得到经第一次化学交联的胶原蛋白纤维。戊二醛水溶液浓度范围是 0.004%-0.035%。

实验 1-10 所采用的戊二醛水溶液浓度如下表 1 所示。实验 1-10 的区别在于采用的戊二醛水溶液浓度不同。通过差示扫描量热 (Differential scanning calorimetry, DSC) 测定实验 1-10 得到的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维的熔点 (记为“熔点 1”)，具体是，转移实验 1-10 得到的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维至差式扫描量热仪的测试铝坩锅中，封置于差示扫描量热仪中，氮气气氛下，10K/min 升温速度，在升温范围 25-100°C (温度范围涵盖物质的熔点范围) 条件下进行扫描测定。通过表 1 可以得出，实验 1-10 得到的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维的熔点 1 范围是 68.54-71.36°C。实验 1-10 的主要区别及测定的熔点 1 如表 1 所示：

表 1：实验 1-10 的主要区别及测定的熔点 1

组别	戊二醛水溶液浓度	熔点 1 (°C)	组别	戊二醛水溶液浓度	熔点 1 (°C)
实验 1	0.004%	68.54±0.13	实验 6	0.016%	70.77±0.02
实验 2	0.009%	69.82±0.10	实验 7	0.018%	70.83±0.12
实验 3	0.011%	70.17±0.05	实验 8	0.025%	71.08±0.01
实验 4	0.012%	70.36±0.09	实验 9	0.03%	71.24±0.03
实验 5	0.014%	70.61±0.02	实验 10	0.035%	71.36±0.02

S3、制备涂层

选择如下参数的涤纶波纹管：内径 20-22mm、外径 23-25mm、厚度 0.15-0.45mm、波纹高 (图 2B 中 a) 0.5-2.0mm、波纹宽 (图 2B 中 b) 0.5-3.0mm。在涤纶波纹管内外表面均匀喷涂步骤 S2 得到的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维，喷涂密度为 1-6mg/cm² (即每平方厘米的管道内外表面均匀喷涂 1-6mg)，喷涂后，在烘箱中 30-35°C 烘干，得到吸附有胶原蛋白纤维的管道。

表 2: 实验 11-60 的 S3 主要区别

组别	S3 所采用的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维来源	S3 中喷涂密度(mg/cm ²)	S3 中烘干温度	波纹宽 (图 2B 中 b)	波纹高 (图 2B 中 a)	b/a
实验 11	实验 1 制备	1	30	1.07±0.01	0.81±0.05	1.32
实验 12	实验 1 制备	1.5	31	1.48±0.02	1.13±0.02	1.31
实验 13	实验 1 制备	2.5	32	1.56±0.01	1.26±0.04	1.24
实验 14	实验 1 制备	5	33	1.92±0.11	1.35±0.01	1.42
实验 15	实验 1 制备	5.5	32	1.89±0.16	1.44±0.04	1.31
实验 16	实验 2 制备	1	30	0.51±0.01	0.84±0.04	0.61
实验 17	实验 2 制备	2	31	1.11±0.03	1.52±0.01	0.73
实验 18	实验 2 制备	2.5	32	1.65±0.03	1.25±0.01	1.32
实验 19	实验 2 制备	4.5	33	1.24±0.02	0.93±0.04	1.33
实验 20	实验 2 制备	6	35	1.33±0.01	1.96±0.04	0.68
实验 21	实验 3 制备	3	30	1.29±0.02	1.99±0.01	0.65
实验 22	实验 3 制备	4	31	1.08±0.11	1.64±0.02	0.66
实验 23	实验 3 制备	3.5	32	1.37±0.04	1.98±0.04	0.69
实验 24	实验 3 制备	6	33	0.91±0.04	1.11±0.04	0.82
实验 25	实验 3 制备	6	35	0.69±0.12	0.74±0.02	0.93
实验 26	实验 4 制备	1.5	30	0.68±0.15	0.65±0.02	1.05
实验 27	实验 4 制备	3	31	1.38±0.02	1.03±0.01	1.34
实验 28	实验 4 制备	3	32	1.27±0.02	0.94±0.01	1.35
实验 29	实验 4 制备	6	33	1.33±0.02	1.22±0.02	1.09
实验 30	实验 4 制备	6	35	1.69±0.05	1.48±0.03	1.14
实验 31	实验 5 制备	1	30	1.29±0.04	1.08±0.01	1.19
实验 32	实验 5 制备	2	31	1.43±0.02	1.16±0.01	1.23
实验 33	实验 5 制备	3.5	32	1.54±0.04	1.13±0.03	1.36
实验 34	实验 5 制备	4.5	33	1.57±0.01	1.29±0.03	1.22
实验 35	实验 5 制备	5.5	33	1.7±0.03	1.37±0.02	1.24
实验 36	实验 6 制备	1	30	2.25±0.02	1.57±0.01	1.43
实验 37	实验 6 制备	2.5	31	2.48±0.05	1.71±0.04	1.45
实验 38	实验 6 制备	3.5	32	2.41±0.13	1.66±0.05	1.45
实验 39	实验 6 制备	4.5	33	2.47±0.04	1.69±0.02	1.46
实验 40	实验 6 制备	5.5	31	2.53±0.03	1.72±0.03	1.47
实验 41	实验 7 制备	1.5	30	2.14±0.01	1.42±0.03	1.51
实验 42	实验 7 制备	3	31	1.85±0.01	1.22±0.01	1.52
实验 43	实验 7 制备	3.5	32	2.51±0.12	1.57±0.02	1.60
实验 44	实验 7 制备	5.5	33	2.58±0.01	1.52±0.06	1.70
实验 45	实验 7 制备	6	35	2.41±0.03	1.37±0.02	1.76
实验 46	实验 8 制备	1.5	30	2.04±0.04	1.15±0.01	1.77
实验 47	实验 8 制备	2.5	31	2.14±0.04	1.23±0.02	1.74
实验 48	实验 8 制备	3.5	32	2.63±0.12	1.48±0.01	1.78
实验 49	实验 8 制备	6	33	2.55±0.04	1.33±0.03	1.92
实验 50	实验 8 制备	5.5	35	2.57±0.01	1.32±0.04	1.95
实验 51	实验 9 制备	1.5	30	2.57±0.14	1.27±0.02	2.02
实验 52	实验 9 制备	2	31	2.18±0.03	1.05±0.01	2.08

实验 53	实验 9 制备	3.5	32	2.26±0.14	1.08±0.05	2.09
实验 54	实验 9 制备	4	33	1.58±0.01	1.16±0.03	1.36
实验 55	实验 9 制备	5.5	34	2.52±0.11	1.12±0.02	2.25
实验 56	实验 10 制	1.5	30	2.73±0.03	1.21±0.03	2.26
实验 57	实验 10 制	3	31	2.55±0.01	1.11±0.01	2.30
实验 58	实验 10 制	3.5	32	1.62±0.01	1.15±0.06	1.41
实验 59	实验 10 制	4.5	33	1.11±0.01	0.84±0.05	1.32
实验 60	实验 10 制	5.5	30	2.62±0.06	1.02±0.01	2.57

由上表可以看出实验 11-60 得到的管道的波纹高（图 2B 中 a）范围为 0.65-1.99mm，波纹宽（图 2B 中 b）范围为 0.51-2.73mm，b/a 范围是 0.61-2.57。

S4、将吸附有胶原蛋白纤维的管道充分浸没于第二交联剂溶液中，室温下静置 20min，得到浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的管道。第二交联剂溶液的配制方法：按照质量比 1:1 称量 N-羟基丁二酰亚胺（NHS）和 1-（3-二甲氨基丙基）-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（EDC）于离心管中，加入 pH7.2 磷酸盐（PBS）溶液得到交联剂溶液，NHS 和 EDC 的浓度范围均为 10-60mg/mL。

表 3：实验 11-60 的 S4 的浓度

组别	S4 中交联剂浓度 (mg/mL)	组别	S4 中交联剂浓度 (mg/mL)	组别	S4 中交联剂浓度 (mg/mL)
实验 11	10	实验 28	35	实验 45	47
实验 12	27	实验 29	46	实验 46	15
实验 13	38	实验 30	54	实验 47	23
实验 14	48	实验 31	12	实验 48	44
实验 15	31	实验 32	15	实验 49	41
实验 16	17	实验 33	33	实验 50	59
实验 17	12	实验 34	45	实验 51	14
实验 18	29	实验 35	52	实验 52	15
实验 19	37	实验 36	11	实验 53	28
实验 20	60	实验 37	15	实验 54	36
实验 21	18	实验 38	32	实验 55	53
实验 22	57	实验 39	42	实验 56	13
实验 23	58	实验 40	25	实验 57	34
实验 24	55	实验 41	49	实验 58	39
实验 25	56	实验 42	43	实验 59	40
实验 26	16	实验 43	50	实验 60	20
实验 27	30	实验 44	51		

S5、第二次化学交联

采用 pH7.2 磷酸盐（PBS）溶液将 S2 得到的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维配制成为浓度为 1-8.5mg/mL 的胶原蛋白纤维溶液。将浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的管道浸没于胶原蛋白纤维溶液中，室温静置 2h 以上（优选静置过夜），在 30-35℃充分烘干，此时，经过两次化学交联的胶原蛋白纤维形成胶原蛋白纤维涂层，存在于管道的内部空隙和管道内外表面，得到附着胶原蛋白纤维涂层的管道。

通过差示扫描量热 DSC 测定胶原蛋白纤维涂层的熔点（记为“熔点 2”）。具体的，转移附着胶原蛋白纤维涂层的管道、管道原料（或称为：涤纶波纹管）至差式扫描量热仪的测试铝坩埚中，封置于差示扫描量热仪中，氮气气氛下，10K/min 升温速度，在升温范围 25-100℃（温度范围涵盖物质的熔点范围）条件下进行扫描测定。胶原蛋白纤维涂层的熔点，即为去掉管道原料背景峰的胶原蛋白纤维涂层的熔点。表 4 可以看出：熔点 1 为 68.54-71.36℃时，实验 11-60 得到的管道胶原蛋白纤维涂层的熔点 2 范围是 71.36-85.53℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 0.65-15.71℃。

表 4：实验 11-60 的 S5 区别和相关熔点

组别	S5 中胶原蛋白纤维溶液的浓度 (mg/mL)	S5 中烘干温度(℃)	熔点 2(℃)	熔点 1(℃)	熔点 2 和熔点 1 的差值(℃)
实验 11	1	30	71.36±0.05	68.54±0.13	2.82
实验 12	3.5	31	76.92±0.03	68.54±0.13	8.38
实验 13	5.5	32	79.87±0.21	68.54±0.13	11.33
实验 14	7	33	82.93±0.03	68.54±0.13	14.39
实验 15	4	35	78.04±0.08	68.54±0.13	9.50
实验 16	3	30	74.54±0.02	69.82±0.10	4.72
实验 17	1.5	31	71.66±0.03	69.82±0.10	1.84
实验 18	3.5	32	77.51±0.07	69.82±0.10	7.69
实验 19	5	33	79.25±0.02	69.82±0.10	9.43
实验 20	8.5	35	85.53±0.06	69.82±0.10	15.71
实验 21	3	30	74.62±0.03	70.17±0.05	4.45
实验 22	8.5	31	85.28±0.02	70.17±0.05	15.11
实验 23	8.5	32	85.31±0.12	70.17±0.05	15.14
实验 24	8	33	84.52±0.04	70.17±0.05	14.35
实验 25	8	35	84.73±0.02	70.17±0.05	14.56
实验 26	3	30	73.88±0.01	70.36±0.09	3.52
实验 27	4	31	77.78±0.11	70.36±0.09	7.42
实验 28	4.5	32	78.82±0.08	70.36±0.09	8.46
实验 29	6.5	33	82.25±0.02	70.36±0.09	11.89
实验 30	7.5	35	84.07±0.04	70.36±0.09	13.71
实验 31	1	30	71.57±0.25	70.61±0.02	0.96
实验 32	2.5	31	73.54±0.01	70.61±0.02	2.93
实验 33	4.5	32	78.23±0.02	70.61±0.02	7.62
实验 34	6.5	33	81.93±0.04	70.61±0.02	11.32
实验 35	7	35	83.86±0.05	70.61±0.02	13.25
实验 36	1	30	71.42±0.08	70.77±0.02	0.65
实验 37	2.5	31	73.62±0.02	70.77±0.02	2.85
实验 38	4	32	78.16±0.04	70.77±0.02	7.39
实验 39	6	33	81.09±0.08	70.77±0.02	10.32
实验 40	3.5	35	75.83±0.02	70.77±0.02	5.06
实验 41	7	30	83.17±0.07	70.83±0.12	12.34
实验 42	6	31	81.22±0.05	70.83±0.12	10.39
实验 43	7	32	83.26±0.02	70.83±0.12	12.43
实验 44	7	33	83.44±0.04	70.83±0.12	12.61
实验 45	6.5	35	82.68±0.06	70.83±0.12	11.85

实验 46	2	30	73.41±0.01	71.08±0.01	2.33
实验 47	3.5	31	75.66±0.01	71.08±0.01	4.58
实验 48	6	32	81.59±0.05	71.08±0.01	10.51
实验 49	5.5	33	81.07±0.11	71.08±0.01	9.99
实验 50	8.5	35	85.44±0.12	71.08±0.01	14.36
实验 51	2	30	73.19±0.04	71.24±0.03	1.95
实验 52	2.5	31	73.48±0.11	71.24±0.03	2.24
实验 53	3.5	32	76.98±0.02	71.24±0.03	5.74
实验 54	5	33	78.93±0.03	71.24±0.03	7.69
实验 55	7.5	35	84.04±0.05	71.24±0.03	12.8
实验 56	2	30	72.22±0.02	71.36±0.02	0.86
实验 57	4.5	31	78.55±0.14	71.36±0.02	7.19
实验 58	5.5	32	80.91±0.01	71.36±0.02	9.55
实验 59	5.5	33	80.98±0.13	71.36±0.02	9.62
实验 60	3.5	35	75.73±0.10	71.36±0.02	4.37

S6、制干

将附着胶原蛋白纤维涂层的管道制干，具体是将附着胶原蛋白纤维涂层的管道浸没在 100%甘油中，将附着胶原蛋白纤维涂层的管道中的水分子与甘油充分置换，得到制干的管道。

2、实验 11-60 得到的管道涂层脱落情况

通过脉动流实验前后的胶原蛋白含量、胶原蛋白红外透过率反应涂层的稳定性。具体的，取上述实验 11-60 制备的管道分别进行脉动流实验，具体按照 ISO 5840 标准，将管道剪裁成长 4cm，宽 1cm 的片状样品，缝制于脉动流平台上，在标准生理条件下，脉动 90 天后，对比脉动流测试前后片状样品胶原蛋白的含量、胶原红外透过率，评估胶原蛋白纤维涂层在脉动流下的稳定性。测试结果如表 5 所示，由表 5 可知：实验 12-13、15、18-19、27-28、33、54、58-59 得到的管道的胶原蛋白纤维涂层较为稳定。

表 5：实验 11-60 得到的管道脉动前后胶原涂层含量的变化

组别	胶原蛋白含量（mg/cm ² ）			胶原蛋白红外透过率（%）		
	脉动前	脉动后	差值	脉动前	脉动后	差值
实验 11	0.121±0.005	0.017±0.002	0.104	78.02±0.14	79.19±0.01	1.17
实验 12	0.808±0.001	0.807±0.011	0.001	72.81±0.03	72.89±0.01	0.08
实验 13	0.919±0.009	0.892±0.023	0.027	68.24±0.06	68.78±0.06	0.54
实验 14	1.193±0.002	0.879±0.002	0.314	62.91±0.04	64.06±0.05	1.15
实验 15	0.863±0.006	0.819±0.004	0.044	70.91±0.02	70.96±0.13	0.05
实验 16	0.694±0.001	0.493±0.001	0.201	75.18±0.02	76.22±0.04	1.04
实验 17	0.234±0.001	0.112±0.001	0.122	76.55±0.04	77.79±0.08	1.24
实验 18	0.849±0.01	0.816±0.012	0.033	71.72±0.13	72.48±0.08	0.76
实验 19	0.913±0.004	0.888±0.003	0.025	69.72±0.22	69.96±0.14	0.24
实验 20	1.495±0.002	0.993±0.011	0.502	56.84±0.13	57.72±0.05	0.88
实验 21	0.697±0.005	0.204±0.013	0.493	74.57±0.06	75.86±0.04	1.29
实验 22	1.356±0.006	1.161±0.009	0.195	58.51±0.06	59.54±0.06	1.03

实验 23	1.464±0.003	1.042±0.003	0.422	57.42±0.07	58.66±0.08	1.24
实验 24	1.249±0.01	0.436±0.004	0.813	59.63±0.18	61.97±0.04	2.34
实验 25	1.353±0.003	1.139±0.011	0.214	58.48±0.06	60.31±0.06	1.83
实验 26	0.694±0.001	0.476±0.001	0.218	75.15±0.08	76.19±0.07	1.04
实验 27	0.855±0.003	0.838±0.013	0.017	70.96±0.18	71.1±0.06	0.14
实验 28	0.903±0.017	0.887±0.002	0.016	70.01±0.03	70.14±0.02	0.13
实验 29	1.147±0.018	0.611±0.005	0.536	63.96±0.05	65.33±0.04	1.37
实验 30	1.225±0.003	1.051±0.009	0.174	58.92±0.18	60.69±0.04	1.77
实验 31	0.206±0.006	0.077±0.003	0.129	76.64±0.12	77.79±0.03	1.15
实验 32	0.623±0.007	0.434±0.021	0.189	75.55±0.07	76.74±0.03	1.19
实验 33	0.875±0.002	0.799±0.009	0.076	70.17±0.01	70.94±0.05	0.77
实验 34	1.123±0.002	0.546±0.005	0.577	64.73±0.33	66.1±0.05	1.37
实验 35	1.239±0.001	0.532±0.007	0.707	60.71±0.04	62.82±0.07	2.11
实验 36	0.188±0.004	0.074±0.002	0.114	77.28±0.01	79.29±0.05	2.01
实验 37	0.623±0.007	0.024±0.021	0.599	75.69±0.05	76.64±0.03	0.95
实验 38	0.868±0.009	0.552±0.011	0.316	70.25±0.06	71.4±0.03	1.15
实验 39	0.989±0.001	0.371±0.008	0.618	67.01±0.01	69.06±0.02	2.05
实验 40	0.784±0.002	0.467±0.031	0.317	72.98±0.03	74.14±0.02	1.16
实验 41	1.225±0.002	0.607±0.003	0.618	62.24±0.02	64.25±0.07	2.01
实验 42	1.003±0.002	0.47±0.014	0.533	66.95±0.06	68.31±0.09	1.36
实验 43	1.235±0.018	0.474±0.004	0.761	61.34±0.01	63.49±0.05	2.15
实验 44	1.238±0.010	1.008±0.005	0.230	61.34±0.01	62.3±0.05	0.96
实验 45	1.151±0.006	0.563±0.019	0.588	63.24±0.06	64.42±0.02	1.18
实验 46	0.442±0.006	0.128±0.015	0.314	76.33±0.04	78.26±0.08	1.93
实验 47	0.711±0.001	0.498±0.001	0.213	74.52±0.01	75.59±0.47	1.07
实验 48	1.086±0.012	0.604±0.001	0.482	65.28±0.03	66.34±0.16	1.06
实验 49	0.965±0.05	0.361±0.005	0.604	67.11±0.02	68.86±0.01	1.75
实验 50	1.475±0.002	0.654±0.011	0.821	56.39±0.13	57.43±0.02	1.04
实验 51	0.326±0.011	0.109±0.006	0.217	76.38±0.02	77.55±0.01	1.17
实验 52	0.565±0.014	0.161±0.003	0.404	76.22±0.04	77.96±0.02	1.74
实验 53	0.842±0.011	0.24±0.025	0.602	72.16±0.06	73.9±0.06	1.74
实验 54	0.905±0.009	0.892±0.003	0.013	69.98±0.04	70.01±0.12	0.03
实验 55	1.246±0.004	0.64±0.002	0.606	60.15±0.02	61.74±0.04	1.59
实验 56	0.242±0.012	0.128±0.005	0.114	76.44±0.06	77.78±0.05	1.34
实验 57	0.875±0.002	0.671±0.009	0.204	70.11±0.04	71.18±0.06	1.07
实验 58	0.942±0.009	0.917±0.012	0.025	67.42±0.03	67.85±0.04	0.43
实验 59	0.958±0.021	0.94±0.019	0.018	67.37±0.01	67.66±0.04	0.29
实验 60	0.732±0.004	0.144±0.008	0.588	74.43±0.04	75.86±0.04	1.43

3、整体渗水量实验

按照 YYT0500-2021 执行，测量在 16kPa（120mmHg）压强下穿过管道管壁的水渗漏的流量。具体测试步骤为：

在测试前，将管道用洁净的经过滤的室温下（或指定温度）的水浸湿。在可植入状态下对管道进行实验。采用适合管道内径的插塞或适配器将供试样本的远端密封。将管道的近端连接到特定内径的适配器上，保证密封。将适配器和管道连接到压强发生和测

量的固定装置上。逐渐增加样本的管腔内压强，排出滞留空气。使压强达到 $16.0\text{kPa}\pm0.3\text{kPa}$ ($120\text{mmHg}\pm2\text{mmHg}$)，保持压强或流量稳定，并测量 60s 内通过道壁的渗出的水量并计算整体水渗透性。整体水渗透性表示为 $\text{ml}/(\text{cm}^2\cdot\text{min})$ 。

表 6：实验 11-60 得到的管道的整体渗水量

组别	整体水渗透性 ($\text{ml}/(\text{cm}^2\cdot\text{min})$)	组别	整体水渗透性 ($\text{ml}/\text{cm}^2\cdot\text{min}$)	组别	整体水渗透性 ($\text{ml}/\text{cm}^2\cdot\text{min}$)
实验 11	0.98 ± 0.38	实验 28	0.28 ± 0.02	实验 45	1.04 ± 0.02
实验 12	0.32 ± 0.01	实验 29	1.57 ± 0.03	实验 46	0.97 ± 0.01
实验 13	0.47 ± 0.02	实验 30	1.05 ± 0.02	实验 47	2.23 ± 0.07
实验 14	1.40 ± 0.04	实验 31	1.44 ± 0.01	实验 48	2.89 ± 0.03
实验 15	0.13 ± 0.01	实验 32	2.86 ± 0.06	实验 49	3.14 ± 0.04
实验 16	2.10 ± 0.01	实验 33	0.17 ± 0.01	实验 50	2.03 ± 0.05
实验 17	2.23 ± 0.02	实验 34	1.45 ± 0.08	实验 51	1.32 ± 0.06
实验 18	0.24 ± 0.05	实验 35	1.49 ± 0.04	实验 52	1.07 ± 0.02
实验 19	0.11 ± 0.03	实验 36	3.42 ± 0.02	实验 53	2.79 ± 0.01
实验 20	1.56 ± 0.30	实验 37	2.32 ± 0.08	实验 54	0.08 ± 0.02
实验 21	1.94 ± 0.01	实验 38	1.53 ± 0.09	实验 55	1.74 ± 0.07
实验 22	0.82 ± 0.06	实验 39	1.69 ± 0.02	实验 56	2.72 ± 0.01
实验 23	0.59 ± 0.01	实验 40	1.93 ± 0.03	实验 57	1.34 ± 0.05
实验 24	1.34 ± 0.02	实验 41	2.01 ± 0.05	实验 58	0.13 ± 0.01
实验 25	1.30 ± 0.03	实验 42	1.30 ± 0.06	实验 59	0.26 ± 0.01
实验 26	1.42 ± 0.06	实验 43	0.93 ± 0.04	实验 60	1.55 ± 0.03
实验 27	0.16 ± 0.01	实验 44	1.38 ± 0.02		

综上所述可以看出，实验 12-13、15、18-19、27-28、33、54、58-59 得到的管道的涂层整体渗水量的较低，整体水渗透性范围是 $0.08\text{-}0.47\text{ml}/(\text{cm}^2\cdot\text{min})$ 。

综合涂层脱落情况和整体渗水量情况，发明人惊奇地发现，当熔点 1 为 $68.54\text{-}71.36^\circ\text{C}$ 时，熔点 2 为 $76.92\text{-}80.98^\circ\text{C}$ ，熔点 2 和熔点 1 的差值在 $7.42\text{-}11.33^\circ\text{C}$ 范围内的涂层更加稳定，并且整体渗水量较低，防出血效果佳。

实验 12-13、15、18-19、27-28、33、54、58-59，以下简称 11 个优化实验。

二、实施例 1-12：限位可扩张动脉瓣管

1、实施例 1-12 的限位可扩张主动脉瓣管道的结构

如图 1-图 11 所示，实施例 1-12 提供一种限位可扩张主动脉瓣管道，限位可扩张主动脉瓣管道包括近心管道 2、瓣膜连接管 3、远心管道 4 和限位可扩生物瓣膜 18。

近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4 的材料为同一规格或不同规格的涤纶波纹管 10，如图 2 所示，涤纶波纹管 10 的相关参数如下：内径 $20\text{-}22\text{mm}$ 、外径 $23\text{-}25\text{mm}$ 、厚度 $0.15\text{-}0.45\text{mm}$ 、波纹高（图 2B 中 a） $0.5\text{-}2.0\text{mm}$ 、波纹宽（图 2B 中 b） $0.5\text{-}3.0\text{mm}$ 。实施例 1-12 中的涤纶波纹管 10 的参数如下表 8 所示。

近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4 依次缝制后得到主动脉瓣初步管道 1。

近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4 连接后，除去连接处的翻折等缝制操作处，根据图 1、图 4、图 7、图 10 和图 11 所呈现的结构，三者的相关规格如下：

自然状态下，近心管道 2 的轴向长度为不小于 5mm，轴向至少包括 2 个波纹。瓣膜连接管 3 的轴向长度 23-29mm，周向包括 24-36 个波纹。自然状态下，远心管道 4 的轴向长度为不小于 70mm，轴向至少包括 30 个波纹。实施例 1-12 中的主动脉瓣初步管道 1 上的主要规格如下表 7 所示。

表 7：实施例 1-12 得到主动脉瓣初步管道 1 的主要规格区别

组别	近心管道 2 的轴向长度 (mm)	近心管道 2 的完整波纹数	瓣膜连接管 3 的轴向长度 (mm)	瓣膜连接管 3 的完整波纹数	瓣膜连接管 3 的两端连接处外径 (mm)	瓣膜连接管 3 的最大膨出处外径 (mm)	远心管道 4 的轴向长度 (mm)	远心管道 4 的完整波纹数
实施例 1	5.4±0.2	3	26.8±0.2	24	24.1±0.4	29.3±0.3	70.6±0.2	47
实施例 2	5.5±0.5	3	25.0±0.5	26	24.7±0.1	29.7±0.2	72.5±0.5	46
实施例 3	5.6±0.2	2	27.6±0.1	26	26.2±0.1	31.4±0.1	77.2±0.2	40
实施例 4	7.1±0.7	4	25.4±0.7	28	26.6±0.4	31.1±0.3	75.65±0.7	45
实施例 5	6.2±0.5	5	26.8±0.5	28	28.3±0.2	33.4±0.2	78.4±0.5	63
实施例 6	5.5±0.2	3	25.5±0.2	30	28.5±0.2	33.9±0.1	73.75±0.2	53
实施例 7	5.7±0.3	4	26.8±0.3	32	30.8±0.1	35.6±0.5	72.4±0.3	57
实施例 8	5.9±0.5	3	26.3±0.5	34	30.2±0.1	35.5±0.4	72.6±0.5	47
实施例 9	6.3±0.3	3	28.4±0.3	36	32.7±0.2	37.2±0.3	76.2±0.3	48
实施例 10	5.6±0.4	3	25.2±0.4	28	32.4±0.1	37.6±0.2	74.2±0.4	45
实施例 11	5.9±0.5	5	27.1±0.5	27	32.5±0.4	37.8±0.2	76±0.5	68
实施例 12	5.4±0.2	3	26.8±0.2	24	24.1±0.4	29.3±0.3	70.6±0.2	47

表 8：实施例 1-12 的涤纶波纹管 10 参数

组别	所对应的优化实验的管道	波纹宽 (图 2B 中 b)	波纹高 (图 2B 中 a)	b/a 比值
实施例 1	实验 12	1.48±0.02	1.13±0.02	1.31
实施例 2	实验 13	1.56±0.01	1.26±0.04	1.24
实施例 3	实验 15	1.89±0.16	1.44±0.04	1.31
实施例 4	实验 18	1.65±0.03	1.25±0.01	1.32
实施例 5	实验 19	1.24±0.02	0.93±0.04	1.33
实施例 6	实验 27	1.38±0.02	1.03±0.01	1.34
实施例 7	实验 28	1.27±0.02	0.94±0.01	1.35
实施例 8	实验 33	1.54±0.04	1.13±0.03	1.36
实施例 9	实验 54	1.58±0.01	1.16±0.03	1.36
实施例 10	实验 58	1.62±0.01	1.15±0.06	1.41
实施例 11	实验 59	1.11±0.01	0.84±0.05	1.32
实施例 12	实验 12	1.48±0.02	1.13±0.02	1.31

由表 8 可以看出，实施例 1-12 的涤纶波纹管 10 的波纹宽（图 2B 中 b）为 1.11-1.89mm，波纹高（图 2B 中 a）为 0.84-1.44mm，b/a 比值为 1.24-1.41。

瓣膜连接管 3 呈规则灯笼状，或仿照人生理窦部结构，自其两端连接处向中部的外径逐渐增加。具体的，瓣膜连接管 3 的最大膨出处外径的范围是 28-38mm，瓣膜连接管 3 的两端连接处外径的范围是 24-33mm。

近心管道 2 和瓣膜连接管 3 连接处、瓣膜连接管 3 和远心管道 4 连接处的缝制方式可以参照图 5，近心管道 2/远心管道 4 与瓣膜连接管 3 的连接处向外翻折，瓣膜连接管 3 的端部分别套在近心管道 2/远心管道 4 的外侧，缝线往复穿过瓣膜连接管 3 和近心管道 2/远心管道 4 的连接处内外侧壁。这种缝制方式有助于防止瓣膜连接管 3 和近心管道 2/远心管道 4 的连接处出血，有助于增加管道连接处的耐久性，降低人工缝制的难度。

采用 11 个优化实验的胶原蛋白纤维涂层的制备方法在主动脉瓣初步管道 1 的内部空隙和内外表面附着胶原蛋白纤维涂层。实施例 1-12 得到的主动脉瓣初步管道 1 的熔点 1 是经第一次化学交联的胶原蛋白纤维的熔点（第一次化学交联的胶原蛋白纤维由一、实验 1-60：优化管道的胶原蛋白纤维涂层的制备方法得到），熔点 2 是胶原蛋白纤维涂层的熔点。通过 DSC 测定熔点 1 和熔点 2。相关胶原蛋白纤维涂层的制备方法、熔点的检测方法参见“一、实施例 1-60：优化管道胶原蛋白纤维涂层的制备方法”。具体熔点 1 和熔点 2 参见下表：

表 9：实施例 1-12 的相关熔点

组别	所对应的优化实验的制备方法	熔点 2 (°C)	熔点 1 (°C)	熔点 2 和熔点 1 的差值 (°C)
实施例 1	实验 12	76.93±0.02	68.54±0.13	8.39
实施例 2	实验 13	79.84±0.03	68.54±0.13	11.30
实施例 3	实验 15	78.08±0.02	68.54±0.13	9.54
实施例 4	实验 18	77.59±0.01	69.82±0.10	7.77
实施例 5	实验 19	79.26±0.04	69.82±0.10	9.44
实施例 6	实验 27	77.75±0.02	70.36±0.09	7.39
实施例 7	实验 28	78.80±0.03	70.36±0.09	8.44
实施例 8	实验 33	78.25±0.05	70.61±0.02	7.64
实施例 9	实验 54	78.94±0.06	71.24±0.03	7.70
实施例 10	实验 58	80.90±0.02	71.36±0.02	9.54
实施例 11	实验 59	80.97±0.01	71.36±0.02	10.31
实施例 12	实验 12	76.93±0.02	68.54±0.13	8.39

综上，实施例 1-12 得到的熔点 2 为 76.93-80.97°C，熔点 1 为 68.54-71.36°C，熔点 2 和熔点 1 的差值为 7.39-11.30°C。

涂层后，将限位可扩生物瓣膜 18 连接到限位可扩张主动脉瓣管道，得到限位可扩张主动脉瓣管道。具体的，限位可扩张主动脉瓣管道还包括持瓣器 7 和缝线。限位可扩生物瓣膜 18 的结构参见 CN116196150B，示意图如图 6 所示。持瓣器 7 的具体结构如图 1 和图 3 所示。限位可扩生物瓣膜 18 包括瓣叶 14、瓣架 15、瓣座 16 和带缝合缘涤纶套 17，瓣叶 14 由牛心包或猪心包制得。将瓣叶 14 和瓣架 15 连接，将瓣座 16 外套接带缝合缘涤纶套 17，再将这两个部分通过缝线连接，得到限位可扩生物瓣膜 18，具体连接方式可参见现有技术。限位可扩生物瓣膜 18 衰败后，由于瓣座 16 可扩，所以可以介入与原人工生物瓣膜尺寸相同的瓣膜，无需对患者开胸。

缝线具体为聚酯缝合线，数量为二至三根。聚酯缝合线用于将限位可扩生物瓣膜 18

与持瓣器 7 连接。持瓣器 7 的杆身上一体连接有两个对称布置的打结凸起，两个打结凸起中间形成缝线切割槽 8，聚酯缝合线的一端在一个打结凸起打结后，沿着持瓣器 7 的杆身向下与限位可扩生物瓣膜 18 连接后，再顺着持瓣器 7 的杆身向上跨过缝线切割槽 8 后，再在打结凸起上再打结。即与限位可扩生物瓣膜 18 连接后，跨过缝线切割槽 8 后，再在打结凸起上打结，手术时，在缝线切割槽 8 处剪断缝线，就可以将持瓣器 7 和限位可扩生物瓣膜 18 分离，这次引线方式能够方便医生操作，并且剪短缝线后，三根缝线的自由端长度相差不多，医生将持瓣器 7 和限位可扩生物瓣膜 18 分离时，三根缝线的自由端与持瓣器 7 的分离时间相当，无需医生依次等待持瓣器 7 和缝线的分离，方便了医生的操作，节约了手术时间。

近心管道 2 的流入端与患者的左心室流出道连接，限位可扩生物瓣膜 18 的瓣座 16 外的带缝合缘涤纶套 17 缝制在瓣膜连接管 3 和近心管道 2 的连接处的内表面，或者缝制瓣膜连接管 3 的内表面（靠近瓣膜连接管 3 的流入端）。本发明通过优化瓣膜连接管 3 和近心管道 2 的连接处的缝制方式、瓣膜连接管 3 的褶皱数量、瓣膜连接管 3 的膨出大小可以为扩开限位可扩生物瓣膜 18 提供条件，并且，近心管道 2 的设置方便了医生将近心管道 2 和患者的左心室流出道连接，限位可扩生物瓣膜 18 扩开时，由于近心管道 2 的流入端与患者的左心室流出道连接，无需考虑左心室流出道处的诸多因素，也不会出现损伤左心室流出道的问题。为了方便医生手术操作，近心管道 2、瓣膜连接管 3 和/或远心管道 4 上设有沿其轴向方向的标识线 12，标识线 12 优选设在近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4 上，也可以仅在近心管道 2 和瓣膜连接管 3 上设有，也可以仅在瓣膜连接管 3 和远心管道 4 上设有。标识线 12 的数量优选为三条，三条标识线 12 分别与瓣架 15 凸起（或者称为瓣叶 14 和瓣叶 14 连接处）的位置对准。

实施例 1-3 提供的主动脉瓣初步管道 1 的具体结构示意图如图 4 所示。实施例 4-7 提供的主动脉瓣初步管道 1 的具体结构示意图如图 7 所示。实施例 8-11 提供的主动脉瓣初步管道 1 的具体结构示意图如图 10 所示。实施例 12 提供的主动脉瓣初步管道 1 的具体结构示意图如图 11 所示。

具体的，在另外的优选实施例 4-7 中，瓣膜连接管 3 包括窦部结构，将“瓣膜连接管 3”再命名为“可扩窦连接管 5”，具体的，如图 7-图 8 所示，在瓣膜连接管 3 的周向均布有三个窦，自然状态下，每个窦包括 8-12 个波纹。一方面，窦部结构能够仿照人的生理结构，每个窦内形成血液涡流，更便于瓣叶 14 的打开和关闭，另一方面，窦部结构的设置能够更加匹配扩开前的限位可扩生物瓣膜 18，还能够匹配扩开后的限位可扩生物瓣膜 18。

在另外的优选实施例 8-11 中，如图 10 所示，可扩窦连接管 5 和近心管道 2 的连接处为与限位可扩生物瓣膜 18 的底部走向一致的波浪形走线 6。除了波纹管道上的波纹外，波浪形走线 6 的缝制方式能够为近心管道 2 的流出端（或可扩窦连接管 5 的流入端），扩大后的生物瓣座 16 预留更多的空间。

在另外的优选例实施例 12 中，如图 11 所示，与上述实施例 11 提供的限位可扩张主动脉瓣管道相比，本实施例提供的限位可扩张主动脉瓣管道的近心管道 2 的纵截面呈喇叭状，更加方便了手术时，近心管道 2 铺贴到患者的左心室流出道，方便了医生的缝合。

2、实施例 1-12 的限位可扩张主动脉瓣管道的制备方法

第一步、剪裁连接：

选取内径 20-22mm、外径 23-25mm、厚度 0.15-0.45mm、波纹高（图 2B 中 a）0.5-2.0mm、波纹宽（图 2B 中 b）0.5-3.0mm 的涤纶波纹管 10，延其轴向方向剪裁，剪裁得到远心管道 4、瓣膜中间管和近心管道 2。将瓣膜中间管沿其轴向方向剪开，得到长方形波纹管材，使波纹呈沿着整个限位可扩张主动脉瓣管道的轴向排列，再缝制成瓣膜连接管 3。瓣膜连接管 3 的尺寸要能够匹配扩开前的限位可扩生物瓣膜 18，以及能够匹配扩开后的限位可扩生物瓣膜 18。按照近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4 的顺序顺次连接，得到主动脉瓣初步管道 1。

在另外的优选例实施例 4-7 中，将瓣膜连接管 3 套在模具 13（图 9）上进行高温定型，得到周向均布有三个窦的可扩窦连接管 5。依次缝制的近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4，得到主动脉瓣初步管道 1。或者是先依次缝制的近心管道 2、瓣膜连接管 3 和远心管道 4，得到主动脉瓣初步管道 1，再将主动脉瓣初步管道 1 套在模具 13 上进行高温定型，使瓣膜连接管 3 成为周向均布有三个窦的可扩窦连接管 5。

在另外的优选例实施例 12 中，将瓣膜中间管沿其轴向方向剪开，得到长方形波纹管材，使波纹呈沿着整个限位可扩张主动脉瓣管道的轴向排列，再缝制成瓣膜连接管 3。将近心中间管道沿其轴向方向剪开，再通过适当剪裁，得到呈梯形的波纹管材，缝制成纵截面呈喇叭状的近心管道 2。

第二步、采用 11 个优化实验的胶原蛋白纤维涂层的制备方法在主动脉瓣初步管道 1 的内部空隙和内外表面附着胶原蛋白纤维涂层。具体步骤如下：

S1、制备猪源 I 型胶原蛋白纤维

参考“一、实施例 1-60：优化管道胶原蛋白纤维涂层的制备方法”进行制备。

S2、第一次化学交联：

将得到的胶原蛋白纤维加入不同浓度的戊二醛水溶液中，混匀，30℃下搅拌过夜，离心收集沉淀，采用 pH7.0 磷酸盐缓冲液清洗 2-3 次后，得到经第一次化学交联的胶原蛋白纤维。通过 DSC 测定经第一次化学交联的胶原蛋白纤维的熔点（记为“熔点 1”）。实施例 1-12 的 S2 主要区别如下：

表 10：实施例 1-12 的 S2 区别

组别	所对应的 优化实验	戊二醛水溶 液浓度	熔点 1(°C)	组别	所对应的 优化实验	戊二醛水 溶液浓度	熔点 1(°C)
实施例 1	实验 12	0.004%	68.54±0.13	实施例 7	实验 28	0.012%	70.36±0.09
实施例 2	实验 13	0.004%	68.54±0.13	实施例 8	实验 33	0.014%	70.61±0.02
实施例 3	实验 15	0.004%	68.54±0.13	实施例 9	实验 54	0.03%	71.24±0.03
实施例 4	实验 18	0.009%	69.82±0.10	实施例 10	实验 58	0.035%	71.36±0.02
实施例 5	实验 19	0.009%	69.82±0.10	实施例 11	实验 59	0.035%	71.36±0.02
实施例 6	实验 27	0.012%	70.36±0.09	实施例 12	实验 12	0.004%	68.54±0.13

由表 10 可以看出，实施例 1-12 的戊二醛水溶液浓度为 0.004-035%，熔点 1 为 68.54-71.36°C。

S3、制备涂层

在主动脉瓣初步管道 1 的内外表面均匀喷涂步骤 S2 得到的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维，喷涂密度为 1.5-6mg/cm²（即每平方厘米的管道内外表面均匀喷涂 1.5-6mg），喷涂后，在烘箱中 31-33°C 烘干，得到吸附有胶原蛋白纤维的主动脉瓣初步管道 1。实施例 1-12 的 S3 主要区别如下：

表 11：实施例 1-12 的 S3 区别

组别	S3 中喷涂 密度 (mg/cm ²)	S3 中 烘干 温度	组别	S3 中喷涂 密度 (mg/cm ²)	S3 中 烘干 温度	组别	S3 中喷涂 密度 (mg/cm ²)	S3 中 烘干 温度
实施例 1	1.5	31	实施例 5	4.5	33	实施例 9	4	33
实施例 2	2.5	32	实施例 6	3	31	实施例 10	3.5	32
实施例 3	5.5	32	实施例 7	3	32	实施例 11	4.5	33
实施例 4	2.5	32	实施例 8	3.5	32	实施例 12	1.5	31

S4、将吸附有胶原蛋白纤维的主动脉瓣初步管道 1 充分浸没于第二交联剂溶液中，室温下静置 20min，得到浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的主动脉瓣初步管道 1。

第二交联剂溶液的配制方法：按照质量比 1:1 称量 N-羟基丁二酰亚胺（NHS）和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（EDC）于离心管中，加入 pH7.2 磷酸盐（PBS）溶液得到交联剂溶液，NHS 和 EDC 的浓度范围均为 27-40mg/mL。

表 12：实施例 1-12 的 S4 区别

组别	S4 中交联剂 浓度(mg/mL)	组别	S4 中交联剂 浓度(mg/mL)	组别	S4 中交联剂 浓度(mg/mL)
实施例 1	27	实施例 5	37	实施例 9	36
实施例 2	38	实施例 6	30	实施例 10	39
实施例 3	31	实施例 7	35	实施例 11	40
实施例 4	29	实施例 8	33	实施例 12	27

S5、第二次化学交联

采用 pH7.2 磷酸盐（PBS）溶液将 S2 得到的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维配制成为浓度为 3.5-5.5mg/mL 的胶原蛋白纤维溶液。将浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的主动脉瓣初步管道 1 浸没于胶原蛋白纤维溶液中，室温静置 2h 以上（优选静置过夜），在 31-35℃充分烘干，此时，经过两次化学交联的胶原蛋白纤维形成胶原蛋白纤维涂层，存在于主动脉瓣初步管道 1 的内部空隙和管道内外表面，得到附着胶原蛋白纤维涂层的主动脉瓣初步管道 1。通过差示扫描量热 DSC 测定胶原蛋白纤维涂层的熔点（记为“熔点 2”）。

表 13：实施例 1-12 的 S5 区别

组别	S5 中胶原蛋白纤维溶液的浓度(mg/mL)	S5 中烘干温度(℃)	熔点 2(℃)	组别	S5 中胶原蛋白纤维溶液的浓度(mg/mL)	S5 中烘干温度(℃)	熔点 2(℃)
实施例 1	3.5	31	76.93±0.02	实施例 7	4.5	32	78.80±0.03
实施例 2	5.5	32	79.84±0.03	实施例 8	4.5	32	78.25±0.05
实施例 3	4	35	78.08±0.02	实施例 9	5	33	78.94±0.06
实施例 4	3.5	32	77.59±0.01	实施例 10	5.5	32	80.90±0.02
实施例 5	5	33	79.26±0.04	实施例 11	5.5	33	80.97±0.01
实施例 6	4	31	77.75±0.02	实施例 12	3.5	31	76.93±0.02

第三步、制干

将限位可扩生物瓣膜 18 浸没在 100%甘油中，将使水分子与甘油充分置换，得到制干的限位可扩生物瓣膜 18。如图 6 所示，限位可扩生物瓣膜 18 的组织环直径范围是 19.0-29.0mm，可以扩大的直径范围是 2-3mm，扩张以后的组织环直径范围是 21.0-31.0mm。

第四步、组装

通过缝线连接持瓣器 7 的一端和限位可扩生物瓣膜 18，再通过缝线连接限位可扩生物瓣膜 18 与第三步得到的主动脉瓣初步管道 1，得到限位可扩张主动脉瓣管道。

三、实施例 1-12 的相关测试

1、物理性能

目视观察实施例 1-12 得到限位可扩张主动脉瓣管道，瓣膜瓣叶对称、对合整齐、无折皱、无划痕；连缝合针脚整齐均匀，无裂痕、无线头外露；瓣膜管道接处及游离端、无线头、线结外露，无毛边、断丝或拉丝；管道为褶皱结构，具有弹性可拉伸。采用测厚仪、通用量具测量，实施例 1-12 得到限位可扩张主动脉瓣管道的厚度为 0.33±0.08mm。限位可扩主动脉瓣管道的瓣膜可通过球囊辅助扩张，在 607.9±101.3kPa（6±1atm）条件下能够完全扩张，扩张后外观无破坏。

2、化学性能

按 GB/T 14233.1 制备浸提检验液，具体是按 0.2g 样品加 1mL 的比例加水，

37°C±1°C条件下浸提 72h，将样品与液体分离，冷至室温，作为检验液。按 GB/T 14233.1-2022 中 5.6.1 和 5.9.2 方法检测重金属含量。实验结果发现，实施例 1-12 得到的限位可扩张主动脉瓣管道的检验液中钡、铬、铜、铅、锡的总含量均不超过 1μg/mL，镉的含量均不超过 0.1μg/mL。重金属含量（以铅计）均不超过 1mg/L。

按 GB/T 14233.1-2022 方法检测实施例 1-12 得到的限位可扩张主动脉瓣管道的环氧乙烷残留，测量后，实施例 1-12 得到的限位可扩张主动脉瓣管道的环氧乙烷残留量均不超过 10μg/g。

3、力学实验

参照 YY_T 0500-2021，具体将两个圆形销放置在限位可扩张主动脉瓣管道内，以稳定的 100mm / min 的速率沿周向拉伸限位可扩张主动脉瓣管道，直至限位可扩张主动脉瓣管道断裂，得到断裂时的限位可扩张主动脉瓣管道的内径，通过（断裂时的限位可扩张主动脉瓣管道内径长度-限位可扩张主动脉瓣管道原内径长度）/限位可扩张主动脉瓣管道原内径长度×100%，得到远心管道的最大周向拉伸伸长率。弹性变形率的测定是使用本领域的常规测定方法。具体是基于测定最大周向拉伸伸长率时绘制的拉伸曲线，基于拉伸曲线的弹性变形段，计算弹性变形率。

表 15：实施例 1-12 的限位可扩张主动脉瓣管道的远心管道的相关力学参数

组别	最大周向拉伸伸长率	弹性变形率	弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值	最大牵拉力
实施例 1	3.6±0.2	2.1±0.2	58%	25.3±0.2
实施例 2	4.2±0.5	1.8±0.3	43%	34.7±0.1
实施例 3	2.9±0.3	1.1±0.2	38%	16.2±0.1
实施例 4	4.8±0.1	1.0±0.3	21%	45.1±0.1
实施例 5	2.6±0.2	1.2±0.1	46%	18.8±0.2
实施例 6	2.2±0.1	1.4±0.2	64%	21.4±0.1
实施例 7	2.3±0.2	1.2±0.4	52%	55.9±0.1
实施例 8	2.4±0.1	1.4±0.1	58%	17.4±0.1
实施例 9	2.2±0.1	1.5±0.4	68%	25.7±0.2
实施例 10	2.3±0.2	1.3±0.5	57%	13.5±0.1
实施例 11	2.4±0.3	1.8±0.1	75%	18.2±0.1
实施例 12	3.5±0.3	2.3±0.1	66%	25.5±0.3

综上，实施例 1-12 的限位可扩张主动脉瓣管道的远心管道的最大周向拉伸伸长率范围是 2.2-4.8%，弹性变形率范围是 1.0-2.3%，弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值范围是 21-75%，最大牵拉力范围是 13.5-55.9N。近心管道与远心管道的力学性能一致。

4、整体渗水量实验

按照 YYT0500-2021 执行，测量在 16kPa（120mmHg）压强下穿过管道管壁的水渗漏的流量。具体测试步骤为：

在测试前，具体将限位可扩张主动脉瓣管道用洁净的经过滤的室温下（或指定温度）的水浸湿。在可植入状态下对限位可扩张主动脉瓣管道进行实验。采用适合管道内

径的插塞或适配器将限位可扩张主动脉瓣管道的远端密封。将限位可扩张主动脉瓣管道的近端连接到特定内径的适配器上，保证密封。将适配器和限位可扩张主动脉瓣管道连接到压强发生和测量的固定装置上。逐渐增加限位可扩张主动脉瓣管道的管腔内压强，排出滞留空气。使压强达到 $16.0\text{kPa}\pm0.3\text{kPa}$ ($120\text{mmHg}\pm2\text{mmHg}$)，保持压强或流量稳定，并测量 60s 内通过道壁的渗出的水量并计算整体水渗透性。整体水渗透性表示为 $\text{ml}/(\text{cm}^2\cdot\text{min})$ 。

表 14：实施例 1-12 得到的限位可扩张主动脉瓣管道的整体渗水量

组别	整体水渗透性 ($\text{ml}/(\text{cm}^2\cdot\text{min})$)	组别	整体水渗透性 ($\text{ml}/(\text{cm}^2\cdot\text{min})$)
实施例 1	2.24 ± 0.09	实施例 7	0.26 ± 0.07
实施例 2	0.18 ± 0.03	实施例 8	0.42 ± 0.21
实施例 3	0.35 ± 0.05	实施例 9	0.65 ± 0.23
实施例 4	0.97 ± 0.21	实施例 10	3.67 ± 0.01
实施例 5	0.12 ± 0.04	实施例 11	1.22 ± 0.08
实施例 6	0.34 ± 0.01	实施例 12	2.28 ± 0.03

由于 11 个优化实验得到的管道的整体水渗透性较小，而实施例 1-12 中，实施例 1、10-12 的限位可扩张主动脉瓣管道的整体渗水量较大，并且限位可扩张主动脉瓣管道的主要渗水部位主要是瓣膜连接管 3 连接和远心管道 4 连接处、近心管道 2 和瓣膜连接管 3 连接处。

由表 14 可以看出，实施例 2-9 得到的限位可扩张主动脉瓣管道整体水渗透性较小，提示防出血效果佳。通过对比可以发现，实施例 2-9 得到的限位可扩张主动脉瓣管道的熔点 2 为 $77.59\text{-}79.84^{\circ}\text{C}$ ，熔点 1 为 $68.54\text{-}71.24^{\circ}\text{C}$ ，熔点 2 和熔点 1 的差值为 $7.39\text{-}11.30^{\circ}\text{C}$ ，波纹宽（图 2B 中 b）为 $1.24\text{-}1.89\text{mm}$ ，波纹高（图 2B 中 a）为 $0.93\text{-}1.44\text{mm}$ ，b/a 比值（波纹宽（图 2B 中 b）和波纹高（图 2B 中 a）的比值）处于 $1.24\text{-}1.36$ 。

四、动物实验

羊有与人类近似的血流动力学特征和实验室指标，特别是血液凝血系统特征和人体接近，常被选作心脏瓣膜置换和血管置换的动物模型。绵羊性情温顺，易于管理，术后不易发生感染，长期饲养较容易控制，长期存活率高。因此，本实验选择绵羊作为实验动物。

选择绵羊作为实验动物。在实验动物上进行 Bentall 手术，用于评价限位可扩张主动脉瓣管道在动物体内的安全性和有效性，以及评价球囊扩张后的限位可扩生物瓣膜中放置介入瓣中瓣的可行性和安全性。通过在限位扩张后，植入一个瓣中瓣模拟未来介入瓣中瓣的需求，动物实验评价后续观察介入后动物心脏功能、监测血常规，辅助评价限位可扩张主动脉瓣管道的安全有效性。

1、入选标准及饲养

实验动物购自西安迪乐普生物医学有限公司。本实验用绵羊，雄性，术前平均体重

为 $56.35 \pm 6.911\text{kg}$ ，体重范围在 42kg-75kg 之间；12 月龄以上；体温正常，无感冒发烧咳嗽等病症，正常检疫合格，检疫时进行采血化验；观察期 7 天，确认合格后进行编号；术前禁食时间 12-16 小时，不禁水；如动物凝血机制异常不可入选；如有其他可能会影响实验结果的动物也不可入选。实验动物术前一周进行适应环境和隔离检疫，术后动物饲养于动物房。设施温度在 16-26°C 范围内，每只动物单笼饲养。每天清洁羊监护笼具 2 次。饲喂标准化饲料，自由摄食，自由饮水。

2、分组和数量

实验动物共 24 头绵羊。采用 8 个实施例得到的限位可扩张主动脉瓣管道进行实验，8 个实施例分别是实施例 2-9，每个实施例使用 3 头进行实验。

采用限位可扩张主动脉瓣管道行 Bentall 手术后 30 天，8 头（8 个实施例，每个实施例 1 头）绵羊到达实验终点，其余 16 头采用胸小切口微创的方式对已植入的限位可扩张生物瓣膜行球囊限位扩张，记录术前超声、扩瓣压力和 DSA 测量扩后瓣膜尺寸以确认限位情况。然后经导管于扩后瓣膜介入相应型号的介入瓣，以验证扩后瓣膜瓣座牢固的可靠性及有无瓣周漏情况。术后动物继续饲养 30 天至实验终点，行超声、解剖等检查。实验过程中记录动物信息：体重、手术时间、存活天数、限位可扩张主动脉瓣管道信息等。术前测量血常规、血生化、凝血功能、血气。术后测量、血常规、血生化、凝血功能、血气。

3、实验方案

术前准备：术前适应性饲养 1 周：12h 的光-暗循环，室温 $22 \pm 6^\circ\text{C}$ ，湿度 40-70%，术前禁食时间 12-16h，不禁水。手术开始前使用 CT 测量每只动物的主动脉瓣环直径。氢溴酸东莨菪碱注射液（剂量 0.01mg/kg ，肌注）注射减轻呼吸道分泌物，面罩吸入异氟烷，气管插管接入异氟烷。建立静脉通路，连接心电监护仪，监测心率、血压、血氧饱和度。

24 头实验动物按常规流程进行 Bentall 手术，具体流程如下：

a. 按常规检查的要求经胸做心脏多普勒彩色超声检查，记录术前数据；b. 动物右侧卧位，常规消毒胸部、无菌铺单，左侧开胸，取第四肋骨后全身肝素化，显露心脏；c. 常规建立体外循环，置左心引流管，阻断升主动脉，经主动脉和（或）左右冠状动脉灌注冷血停跳液，心脏表面用冰屑降温；d. 升主动脉斜切口，切开升主动脉并切除病变瓣叶；e. 近端吻合以限位可扩张主动脉瓣管道行根部替换，连续或间断缝合；f. 于限位可扩张主动脉瓣管道的瓣膜连接管的对应左右冠状动脉开口位置打孔，并将纽扣状左、右冠状动脉开口直接缝合于瓣膜连接管上，连续缝合限位可扩张主动脉瓣管道远心端及升主动脉；g. 经食道超声检查人工生物瓣膜的功能，以及血流动力学情况；h. 检查胸腔内无活动性出血后，胸腔置引流管，间断逐层关胸，放置胸腔引流管接引流瓶；i. 拔除颈静脉和股动脉穿刺鞘管，压迫止血至少 10min；j. 待实验动物自主呼吸、角膜放射恢复，血压、心律稳定后拔除气管插管，自然体位下观察 30min。

Bentall 手术后 30 天后，对 13 头实验动物采用经胸小切口微创的方式进行球囊扩张，具体流程如下：

a. 动物术前 12~16 小时禁食，不禁水。手术前采血化验作为基础值。在动物术前通过静脉抽取血液检测。b. 氢溴酸东莨菪碱注射液（剂量 0.03mg，肌注）注射减轻呼吸道分泌物，面罩吸入异氟烷，气管插管接入异氟烷。建立静脉通道。c. 进行动脉穿刺对实验动物进行有创血压监控。接上电极，观察心电图是否正常。d. 准备过程中药物给予由医生决定。保持异氟烷呼吸麻醉，通过观察动物血压，耳朵是否游动，下巴有无张合，眼睛反射和脚趾是否夹紧来监测麻醉状态。在手术开始前给予头孢唑啉钠，如果手术时间超过 5 小时则重新给予头孢唑啉钠。e. 按常规检查的要求经胸做心脏多普勒彩色超声检查，记录术前数据；f. 动物右侧卧位、左胸小切口，常规消毒胸部、左侧腹股沟区皮肤，穿刺左侧股静脉，置入鞘管建立造影通路；g. 按常规检查的要求经胸或经心表面心脏彩超，记录数据；h. 逐层切开皮肤、皮下组织、肌肉，以剪刀小心剪开胸骨，切开心包，6×14 号线心包吊篮悬吊心脏，结合已植入 M23 牛心包瓣膜型号规格选择相应的介入式牛心包瓣的规格。暴露心尖部位，用 5-0 prolene 线在心尖位置处缝合荷包；i. 穿刺鞘从荷包中心向左室流出道方向刺入左室，沿穿刺鞘芯置入医用导丝，确认医用导丝进入左心房，退出穿刺鞘；j. 沿医用导丝送入 25 规格的球囊，通过 DSA 造影让球囊进入主动脉瓣位置。用充压泵打压球囊扩张，至 5.0-6.0atm 保持 2s 左右完成限位可扩展生物瓣膜 18 的扩张；h. 再沿医用导丝送入 24F 预装有介入瓣中瓣的输送鞘，将介入瓣中瓣送入二尖瓣处，通过 DSA 造影确定支架位置合适后，用球囊压力泵扩充瓣膜支架，瓣膜完全扩张后回收球囊，撤出输送鞘，退出导引鞘及医用导丝。荷包收紧后，心尖伤口无出血，结扎荷包。i. 超声检查介入式牛心包瓣功能，以及血流动力学情况，检查胸腔内无活动性出血后逐层关胸。待羊自主呼吸、角膜放射恢复，血压、心律稳定后拔除气管插管，自然体位下观察 30 分钟

术后处理：手术成功后，实验动物复苏后送回动物房继续观察饲养。定期提供食物和水。关胸后使用盐酸布比卡因注射液做肋间封闭止痛。在整个术后护理期间应密切监测动物状态。术后 7 天内，头孢噻唑钠每次 5mg/kg，肌肉注射，每日两次，做好记录。术中给予肝素钠注射液静脉注射，1.5mg/kg 或 100-200U/kg，维持 ACT>500s。术后当日开始给华法林钠片加阿司匹林，起始剂量 5mg+100mg，根据 INR 结果调整华法林钠片剂量，维持 INR 数值在 1.5-2.5 范围内。当出现出血等情况时，抗凝方案根据医生要求调整。当出现出血等情况时，抗凝方案根据医生要求调整。

实验终点：本实验中所有达到实验终点和未达到实验终点动物均进行大体解剖和病理检查。终点动物在麻醉状态下安乐死后，取出心脏，及其他主要脏器并进行脏器解剖，包括脑、肾脏、脾脏、肺脏、肝脏，肉眼观察各脏器外观、剖面检查及血栓形成情况：切开心脏，观察瓣膜流入与流出面的血栓情况，并拍照存档。心、脑、肾脏、脾脏、肺脏、肝脏等主要脏器，制作切片，通过切片进行血栓检查、瓣膜变化情况及各脏

器继发性或其他病理学检查。

4、观察指标

一般情况：包括吻合口出血情况，以及实验动物进食、精神状态、生活习性、大小便，有无气急、尿少、行为异常等。血液检查：包括血气、血常规（包括血浆游离血红蛋白、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞数目、单核细胞数目、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、红细胞数、血红蛋白、红细胞积压、血小板数目）、血生化（包括总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、C 反应蛋白、碱性磷酸酶、谷氨酰胺基转移酶、总蛋白、白蛋白、肌酐、尿酸、尿素氮）、血凝（包括凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间）及免疫学等；评价植入器械后动物血液溶血、炎症及免疫等反应。经胸超声检查：观察瓣膜及瓣环处有无赘生物、管道内血流异常等情况；测量左室容积，和主动脉瓣血流速度和压差以及左室射血分数；观察并记录实验动物各心腔大小、各个瓣膜返流程度和返流。大体解剖和病理检查：本实验中所有达到实验终点和未达到实验终点动物均进行大体解剖和病理检查。全麻，股静脉穿刺抽血（血常规、肝、肾功能）；全身肝素化，3mg/kg（肝素化目的是防止动物处死后血液凝固，与限位可扩生物瓣膜内形成的血栓相混淆）；在全麻下通过放血处死动物；观察植入动物体内限位可扩生物瓣膜周围组织情况和组织交接处有无形态学改变、粘连、纤维囊腔等，并拍照记录；肉眼观察限位可扩生物瓣膜的瓣叶形态变化、血栓形成情况、钙化情况并拍照记录；如有血栓，记录血栓的重量（湿重）及其植入物表面占比；观察假体限位可扩张主动脉瓣管道的形态，记录变形状况；留取限位可扩生物瓣膜及周围组织制成病理切片，镜下观察病理学改变：对限位可扩生物瓣膜和周围 3mm 区域进行取样，于 10%中性福尔马林中固定 10-14 天，石蜡包埋，组织切片，HE 染色；器官解剖：解剖心脏、肺、脾、肝、肾、脑等脏器，先做大体检查，观察手术（胸部）切口创面的情况、有无梗死灶及异常病变并拍照记录。心脏标本的处理和分析：切开左心房、左心室自心内膜面观察瓣膜放置位置。随后取心室腔壁及主动脉瓣膜周边组织，新鲜或 4℃冰箱保鲜标本，实验终点处死当日或意外死亡 24h 以内送检。全脏器检查，重点了解瓣膜表面改变和各脏器血栓栓塞、感染和坏死情况，常规光镜取材，其中取材包含左心室、左心房、限位可扩张主动脉瓣管道及主动脉瓣膜周边组织，并包含限位可扩生物瓣膜。

5、动物实验结果

（1）8 个实施例中，采用实施例 4 的限位可扩张主动脉瓣管道行 Bentall 手术中，近心管道和左心室流出道连接处出现较为严重的出血，推测原因在于，弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值较低，所以弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值应该大于 21%，可以控制在 38-68%。

（2）8 个实施例中，采用实施例 2-3、5-9 得到的限位可扩张主动脉瓣管道，对动物，术中和术后均未出现无法控制的吻合口出血情况。并且管道抗剪能力强，也未出现扭结现象，力学性能优异。

微创介入术后，采用实施例 2-3、5-9 得到的限位可扩张主动脉瓣管道的实验动物存活饲养期间一般情况良好，体温、饮食、排泄均正常，自主活动良好，未出现气急、尿少、明显体重下降、发烧、厌食、狂躁等行为异常表现，顺利活到终点，未出现如心肌梗死、严重心律失常、栓塞、人工瓣膜功能障碍等并发症。血常规、血生化、血凝均无异常。检查在心外射频消融手术后各随访期电解质，肝肾功能数值几乎在正常范围内，凝血 INR 值术前及随访期间都在 1.0 左右。全血细胞数量、形态、质量均未见异常；白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板等检测结果表明，总体结果稳定，未发现重要的血常规指标异常。未见肝、肾功能异常。

显然，本领域的技术人员可以对本发明进行各种改动和变型而不脱离本发明的精神和范围。本公开并不局限于上面已经描述并在附图中示出的精确结构，并且可以在不脱离其范围进行各种修改和改变。本公开的范围仅由所附的权利要求来限制。这样，倘若本发明的这些修改和变型属于本发明权利要求及其等同技术的范围之内，则本发明也意图包含这些改动和变型在内。

权 利 要 求

1. 限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，包括附着胶原蛋白纤维涂层的主动脉瓣初步管道，主动脉瓣初步管道包括近心管道、瓣膜连接管和远心管道；

所述胶原蛋白纤维涂层是由经第一次化学交联后熔点变为 68.54-71.24℃的胶原蛋白纤维再经第二次化学交联形成；所述胶原蛋白纤维涂层附着于所述主动脉瓣初步管道的内部空隙和表面；所述胶原蛋白纤维涂层的熔点为 77.59-79.84℃，所述胶原蛋白纤维涂层的熔点与所述经第一次化学交联的胶原蛋白纤维的熔点的差值范围为 7.39-11.30℃。

2. 根据权利要求 1 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，所述主动脉瓣初步管道在自然状态下，所述近心管道的轴向长度为不小于 5mm，轴向至少包括 2 个波纹；所述瓣膜连接管的轴向长度 23-29mm，周向包括 24-36 个波纹；所述远心管道的轴向长度为不小于 70mm，轴向至少包括 30 个波纹。

3. 根据权利要求 2 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，所述近心管道、所述瓣膜连接管和所述远心管道由同一规格的涤纶波纹管制得，所述涤纶波纹管的波纹宽和波纹高的比值为 1.24-1.36。

4. 根据权利要求 1 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，所述限位可扩张主动脉瓣管道的所述远心管道的最大周向拉伸伸长率范围是 2.2-4.8%，弹性变形率范围是 1.0-2.3%，弹性变形率占最大周向拉伸伸长率的值范围是 38-68%，最大牵拉力范围是 13.5-55.9N。

5. 根据权利要求 1 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，所述瓣膜连接管的最大膨出处外径的范围是 28-38mm，瓣膜连接管的两端连接处外径的范围是 24-33mm。

6. 根据权利要求 1 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，还包括限位可扩生物瓣膜，限位可扩生物瓣膜缝制在瓣膜连接管的内表面，或限位可扩生物瓣膜缝制在瓣膜连接管与近心管道的连接处内表面。

7. 根据权利要求 6 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，还包括与限位可扩生物瓣膜连接的持瓣器。

8. 根据权利要求 7 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，所述持瓣器的杆身上一体连接有两个对称布置的打结凸起，两个打结凸起中间形成缝线切割槽。

9. 根据权利要求 1 所述的限位可扩张主动脉瓣管道，其特征在于，所述近心管道/远心管道与瓣膜连接管的连接处向外翻折，瓣膜连接管的端部分别套在近心管道/远心管道的外侧，缝线往复穿过瓣膜连接管和近心管道/远心管道的连接处内外侧壁。

10. 制备限位可扩张主动脉瓣管道的方法，其特征在于，包括：

第一步、剪裁连接：

选取波纹宽为 1.24-1.89mm、波纹高为 0.93-1.44mm、波纹宽和波纹高的比值）处于

1.24-1.36 的涤纶波纹管，延其轴向方向剪裁，剪裁得到远心管道、瓣膜中间管和近心管道；将瓣膜中间管沿其轴向方向剪开，得到长方形波纹管材，使波纹呈沿着整个限位可扩张主动脉瓣管道的轴向排列，再缝制成瓣膜连接管；

通过缝线顺次连接近心管道、瓣膜连接管和远心管道，得到主动脉瓣初步管道；

第二步、在主动脉瓣初步管道的内部空隙和内外表面附着胶原蛋白纤维涂层：

S1、制备胶原蛋白纤维；

S2、以生物源胶原蛋白为原料，戊二醛为交联剂，经第一次化学交联，得到熔点为 68.54-71.24℃的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维；

S3、对涤纶波纹管喷涂步骤 S2 所得经第一次化学交联的胶原蛋白纤维，烘干，得到吸附有胶原蛋白纤维的涤纶波纹管；经第一次化学交联的胶原蛋白纤维在涤纶波纹管表面的喷涂密度为 1.5-6mg/cm²；

S4、将吸附有胶原蛋白纤维的涤纶波纹管浸没于交联剂溶液中，得到浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的涤纶波纹管；所述交联剂溶液为 N-羟基丁二酰亚胺和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的复配溶液，按 1:1 的质量比复配，浓度为 27-40mg/mL；

S5、将步骤 S4 所得的涤纶波纹管浸没于经第一次化学交联的胶原蛋白纤维 3.5-5.5mg/mL 的胶原蛋白纤维溶液中进行第二次化学交联，静置 2h 以上，烘干，得到附着胶原蛋白纤维涂层的涤纶生物补片，胶原蛋白纤维涂层的熔点范围是 77.59-79.84℃；

第三步、对限位可扩生物瓣膜制干，得到制干的限位可扩生物瓣膜；

第四步、组装持瓣器、制干的限位可扩生物瓣膜和主动脉瓣初步管道，得到限位可扩张主动脉瓣管道。