可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片及其制备

技术领域

本发明属于生物医学材料技术领域，尤其涉及可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片及其制备。

背景技术

小主动脉瓣患者在需要换瓣膜时经常遇到植入的人工瓣膜-患者不匹配（prosthesis-patient mismatch, PPM）问题，如果不进行处理就会造成“手术狭窄”，即植入物所形成新的流出道梗阻，不仅会影响患者术后的心功能恢复，也会对瓣膜的血流动力学表现和耐久性产生严重不良影响。

临床可以采用 Manouguian 手术、Nicks 手术、Yang 手术、Rittenhouse 手术、Mavroudis 手术、Konno-Rastan 手术进行主动脉根部扩大，近年来，尤其是 Yang 手术引人注目，对于因各种原因引起瓣膜病变合并小尺寸瓣环的患者至关重要，可使患者获得更优的血流动力学，提高远期治疗效果。

临床实践已经证明，主动脉根部扩大术可以有效降低 PPM 的发生率，但对如何进行主动脉根部扩张术以及采用何种植入材料尚有争论和优化。目前，还未有专门用以行主动脉根部扩大术使用涤纶生物补片，临床中，医生通常从人工血管上剪下一块进行主动脉根部扩大术，这种补片常存在以下问题：

（1）补片上涂有起到防渗、增加内皮化速度作用的涂层，这种涂层无法适应主动脉根部的高脉动压，易脱落；（2）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；（3）补片厚度较大（＞0.5mm），手术可操作性和顺应性不足，力学性能不佳；（4）防渗漏效果不佳。（5）补片为带有胶原涂层的高分子编织材料，防渗漏效果有待于进一步改善。（6）易产生细菌感染。

发明内容

本发明提供的可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片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涤纶布的内部空隙和涤纶布表面，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，得到涤纶生物补片的涂层稳定，防渗漏效果佳、内皮化速度快、不易脱落、不易降解、生物相容性好、顺应性

佳，力学性能优异。

另外，本发明发现，通过控制最大拉伸伸长率、弹性变形率、最大牵拉力，以及弹性变形率占最大拉伸伸长率的值这四个关键力学参数范围，有助于进一步提高涤纶生物补片的胶原蛋白纤维涂层稳定性，得到的涤纶生物补片防渗漏效果更佳。

作为本发明的一个方面，涉及可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，所述涤纶生物补片为附着胶原蛋白纤维涂层的涤纶布；所述胶原蛋白纤维涂层由胶原蛋白分子或胶原蛋白纤维（pH 为 7.0）经第一次化学交联和第二次化学交联交联而成，第一次化学交联是将胶原蛋白纤维化学交联，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涤纶布的内部空隙和涤纶布表面，交联形成胶原蛋白纤维涂层；经第一次化学交联的胶原蛋白纤维熔点为 68.21-71.53℃，胶原蛋白纤维涂层熔点为 75.13-85.88℃，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的差值范围是 6.68-14.35℃。

作为优选，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的差值范围是 10.04-12.36℃。

作为优选，涤纶生物补片的最大拉伸伸长率范围是 28-69%，弹性变形率范围是 13-39%，最大牵拉力范围是 18-45N，弹性变形率占最大拉伸伸长率的值范围是 19-93%。

作为优选，弹性变形率占最大拉伸伸长率的值 47-79%。

作为优选，所述涤纶布为预先经过碱液处理的涤纶布，所述碱液为含 1%碳酸钠和 0.5%吐温 20 的混合碱溶液以及 0.5%氢氧化钠溶液。

作为优选，所述涤纶布为预先经过紫外照射的涤纶布。

作为本发明的另一个方面，涉及制备可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片的方法，包括：

S1、以动物源（优选哺乳动物源）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 68.21-71.53℃的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维；

S2、对涤纶布喷涂步骤 S1 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布；

S3、将吸附有胶原蛋白纤维的涤纶布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布；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，优选按 1:1 的质量比复配，浓度为 5-80mg/mL；

S4、将步骤 S3 所得的浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的涤纶布浸没于经第一次化学交联的胶原蛋白纤维 0.1-20mg/mL 的胶原蛋白纤维溶液中，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 75.13-85.88℃。

作为优选，步骤 S2 中，经第一次化学交联的胶原蛋白纤维在涤纶布表面的喷涂密度为 1-6mg/cm^2。

作为优选，步骤 S2 中，所述涤纶布是经过碱液预处理或紫外照射预处理的涤纶布；

在具体实施例中，所述碱液预处理包括：

①碱处理 1：将涤纶布浸入 60℃的 1%碳酸钠+0.5%吐温 20 的混合碱溶液中，25-30min 后，用预热至 60℃的超纯水反复清洗涤纶布至洗液不再有明显泡沫，于烘箱 60℃烘干；

②碱处理 2：将烘干的涤纶布浸入预热至 99℃ 0.5%氢氧化钠溶液中，25-30min 后，用常温纯化水反复清洗至洗液 pH 在 6.0-7.0，将涤纶布铺开，烘干；

在具体实施例中，所述紫外照射包括：选用 312nm 波长，在 10-90J 能量范围下将涤纶布曝光 30-120min。

本发明提供一种涂层稳定，能够承受住主动脉根部的高脉动压，不易脱落、防渗漏效果佳、不易降解、生物相容性佳，顺应性佳，力学性能优异的主动脉根部扩大补片，用于行主动脉根部扩大术时使用。

具体实施方式

除非另有说明，本申请所称份为质量份，所称比例为质量比，所称百分含量为质量百分含量。

基于目前临床的实际应用需求，针对主动脉根部的生理环境，本发明实施例提供能够承受住主动脉根部的高脉动压，且缝线不易脱落，防渗漏效果佳、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，顺应性佳的主动脉根部扩大补片。

一、制备胶原蛋白纤维

步骤 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。

步骤 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℃，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。

步骤 3、纯化：利用切向流过滤系统进行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。

步骤 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 Na_2HPO_4：0.2M NaH_2PO_4＝7:3，v:v)。混匀调 pH 为 7.0，30℃放置 6h，得到胶原蛋白纤维。

以上四个步骤可使用现有技术公开的任何手段，只要能实现对应的技术目的即可。

二、制备经第一次化学交联的胶原蛋白纤维

S1、第一次化学交联：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，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℃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 0.003%-0.04%。实施例 1-8 所采用的戊二醛水溶液浓度如下表 1 所示。实施例 1-8 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）测定实施例 1-8 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，转移实施例 1-8 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埚中，封置于差示扫描量热仪中，氮气气氛下，10K/min 升温温度，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。

实施例 1-8

实施例 1-8 的主要区别及测定的熔点 1 如下表 1 所示：

表 1：实施例 1-8 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（℃）	组别	戊二醛水溶液浓度	熔点 1（℃）
实施例 1	0.003%	68.21	实施例 5	0.008%	69.67
实施例 2	0.005%	68.67	实施例 6	0.01%	70.33
实施例 3	0.006%	68.98	实施例 7	0.02%	70.98
实施例 4	0.007%	69.35	实施例 8	0.04%	71.53

通过表 1 可以得出，实施例 1-8 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 68.21-71.53℃。

三、经第一次化学交联的胶原蛋白纤维对涤纶布的附着

S2、在涤纶布表面均匀喷涂步骤 S1 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/cm^2（即每平方厘米的涤纶布上均匀喷涂 1-6mg），喷涂后，在烘箱中 30-35℃烘干，得到吸附有胶原蛋白纤维的涤纶布。

S3、将吸附有胶原蛋白纤维的涤纶布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涤纶布。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 5-80mg/mL。

S4、第二次化学交联：采用 pH7.2 磷酸盐（PBS）溶液将 S3 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 0.1-20mg/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涤纶布浸没于预期所涂布胶原蛋白纤维相同的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，存在于涤纶布的内部空隙和涤纶布表面，得到可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，涤纶生物补片附着胶原蛋白纤维涂层。

通过差示扫描量热 DSC 测定涂层的熔点（记为“熔点 2”）。具体的，转移步骤 S4 得到的涤纶生物补片、涤纶布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 升温温度，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。涂层的熔点，即为去掉涤纶布背景峰的胶原蛋白纤维涂层的熔点。

将附着胶原蛋白纤维涂层的涤纶生物补片制干，得到涤纶生物补片，具体是将附着胶原蛋白纤维涂层的涤纶生物补片浸没在100%甘油中，将涤纶布中的水分子与甘油充分置换，得到制干的涤纶生物补片。

采用实施例 1-8 得到的具有不同交联度的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维，控制步骤 S2 的喷涂密度、烘干温度，控制 S3 的交联剂溶液浓度，控制步骤 S4 的胶原蛋白纤维溶液浓度、烘干温度，分别进行实施例 9-56。

实施例 9-56

基于三、经第一次化学交联的胶原蛋白纤维对涤纶布的附着，实施例 9-56 的主要区别、熔点 2，以及熔点 2 和熔点 1 的差值测定结果如下表 2 所示：

表 2：实施例 9-56 的主要区别及相关熔点

组别	制备胶原蛋白纤维的实施例	S2 中喷涂密度 (mg/cm^2)	S3 中交联剂浓度 (mg/mL)	S4 中胶原蛋白纤维溶液浓度 (mg/mL)	步骤 S2 和步骤 S4 的烘干温度 (℃)	熔点 1(℃)	熔点 2(℃)	熔点 2 和熔点 1 的差值 (℃)
实施例 9	实施例 1	1	5	1	30	68.21	72.28	4.07
实施例 10	实施例 1	2	20	5	32	68.21	78.48	10.27
实施例 11	实施例 1	1.5	5	1	31	68.21	75.13	6.92
实施例 12	实施例 1	3	50	10	33	68.21	80.86	12.65
实施例 13	实施例 1	4	50	6	34	68.21	79.2	10.99
实施例 14	实施例 1	6	40	5	35	68.21	78.63	10.42
实施例 15	实施例 2	3	50	10	30	68.67	81.02	12.35
实施例 16	实施例 2	1	20	2	31	68.67	77.32	8.65
实施例 17	实施例 2	2	50	8	32	68.67	79.79	11.12
实施例 18	实施例 2	1.5	40	5	33	68.67	78.8	10.13
实施例 19	实施例 2	4	40	6	34	68.67	79.49	10.82
实施例 20	实施例 2	6	50	12	35	68.67	81.03	12.36
实施例 21	实施例 3	3	50	9	30	68.98	80.81	11.83
实施例 22	实施例 3	4	50	12	31	68.98	81.60	12.62
实施例 23	实施例 3	2	50	8	33	68.98	80.13	11.15
实施例 24	实施例 3	1.5	40	5	33	68.98	78.22	9.24
实施例 25	实施例 3	1	5	1	34	68.98	71.61	2.63
实施例 26	实施例 3	6	50	10	35	68.98	80.56	11.58
实施例 27	实施例 4	1	40	6	30	69.35	79.52	10.17
实施例 28	实施例 4	1.5	50	12	31	69.35	81.78	12.43
实施例 29	实施例 4	2	40	5	32	69.35	78.52	9.17
实施例 30	实施例 4	3	50	10	33	69.35	80.94	11.59
实施例 31	实施例 4	4	40	6	34	69.35	79.84	10.49
实施例 32	实施例 4	2	20	1	35	69.35	75.07	5.72
实施例 33	实施例 5	1	50	12	30	69.67	83.35	13.68
实施例 34	实施例 5	1.5	40	5	31	69.67	78.6	8.93
实施例 35	实施例 5	1	80	12	32	69.67	88.19	18.52
实施例 36	实施例 5	3	50	8	32	69.67	80.01	10.34
实施例 37	实施例 5	1	5	1	34	69.67	73.93	4.26

实施例 38	实施例 5	6	60	10	35	69.67	84.34	14.67
实施例 39	实施例 6	1	60	12	30	70.33	84.15	13.82
实施例 40	实施例 6	1.5	60	10	31	70.33	85.34	15.01
实施例 41	实施例 6	4	20	1	32	70.33	76.17	5.84
实施例 42	实施例 6	3	40	6	33	70.33	78.97	8.64
实施例 43	实施例 6	4	50	10	34	70.33	81.11	10.78
实施例 44	实施例 6	6	20	2	35	70.33	76.61	6.28
实施例 45	实施例 7	1	5	1	30	70.98	75.17	4.19
实施例 46	实施例 7	1.5	20	4	31	70.98	77.66	6.68
实施例 47	实施例 7	2	80	12	32	70.98	89.59	18.61
实施例 48	实施例 7	3	20	2	33	70.98	76.24	5.26
实施例 49	实施例 7	4	50	10	34	70.98	84.14	13.16
实施例 50	实施例 7	6	60	12	35	70.98	87.46	16.48
实施例 51	实施例 8	1	80	12	30	71.53	89.99	18.46
实施例 52	实施例 8	2	50	10	31	71.53	81.15	9.62
实施例 53	实施例 8	1.5	60	12	32	71.53	85.88	14.35
实施例 54	实施例 8	3	80	12	33	71.53	89.35	17.82
实施例 55	实施例 8	6	50	10	34	71.53	81.57	10.04
实施例 56	实施例 8	4	20	2	35	71.53	76.88	5.35

表 2 可以看出：

（1）实施例 9-14 得到的涤纶补片采用实施例 1 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维涂层的熔点 1 为 68.21℃，实施例 9-14 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 72.28-80.86℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 4.07-12.65℃。

（2）实施例 15-20 得到的涤纶补片采用实施例 2 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维涂层的熔点 1 为 68.67℃，实施例 15-20 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 77.32-81.03℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 8.65-12.36℃。

（3）实施例 21-26 得到的涤纶补片采用实施例 3 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维涂层的熔点 1 为 68.98℃，实施例 21-26 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 71.61-81.60℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 2.63-12.62℃。

（4）实施例 27-32 得到的涤纶补片采用实施例 4 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维涂层的熔点 1 为 69.35℃，实施例 27-32 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 75.07-81.78℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 5.72-12.43℃。

（5）实施例 33-38 得到的涤纶补片采用实施例 5 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维涂层的熔点 1 为 69.67℃，实施例 27-32 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 73.93-88.19℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 4.26-18.52℃

（6）实施例 39-44 得到的涤纶补片采用实施例 6 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维涂层的熔点 1 为 70.33℃，实施例 39-44 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 76.17-85.34℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 5.84-15.01℃。

（7）实施例 45-50 得到的涤纶补片采用实施例 7 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤

维涂层的熔点 1 为 70.98℃，实施例 45-50 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 75.17-89.59℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 4.19-18.61℃。

（8）实施例 51-56 得到的涤纶补片采用实施例 8 制备的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维，涂层的熔点 1 为 71.53℃，实施例 51-56 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 76.88-89.99℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 5.35-18.46℃。

综上，熔点 1 为 68.21-71.53℃时，实施例 9-56 得到的涤纶补片涂层的熔点 2 范围是 71.61-89.99℃，熔点 2 和熔点 1 的差值是 2.63-18.61℃。

实施例 9-56 得到补片的涂层脱落情况

脉动流实验前后的胶原蛋白含量能够可以直观反应涂层的稳定性。红外强度是胶原含量的另一个间接表征方法，对比脉动流前后补片上胶原红外特征峰的强度也可以间接反应涂层的稳定性。

取上述实施例 9-56 制备涤纶生物补片分别进行脉动流实验，具体按照 ISO 5840 标准，将长 4cm，宽 1cm 涤纶生物补片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补片胶原蛋白的含量、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 3 所示：

表 3：实施例 9-56 得到补片的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
实施例 9	0.596	0.495	0.101	83.27	84.65	1.38
实施例 10	0.805	0.794	0.011	77.35	77.39	0.04
实施例 11	0.653	0.639	0.014	82.55	82.94	0.39
实施例 12	1.220	1.132	0.088	69.62	70.14	0.52
实施例 13	0.932	0.918	0.014	64.31	64.55	0.24
实施例 14	0.892	0.822	0.07	74.69	74.73	0.04
实施例 15	1.259	1.220	0.039	66.62	66.98	0.36
实施例 16	0.752	0.744	0.008	78.46	78.49	0.03
实施例 17	1.035	1.02	0.015	62.52	62.71	0.19
实施例 18	0.894	0.881	0.013	74.69	74.98	0.29
实施例 19	0.985	0.957	0.028	74.85	74.89	0.04
实施例 20	1.260	1.171	0.089	66.05	66.51	0.46
实施例 21	1.190	1.113	0.077	60.55	60.59	0.04
实施例 22	1.460	1.368	0.092	63.25	63.60	0.35
实施例 23	1.096	1.020	0.076	61.38	62.03	0.65
实施例 24	0.783	0.773	0.010	77.92	77.99	0.07
实施例 25	0.583	0.403	0.180	83.56	84.69	1.13
实施例 26	1.108	1.075	0.033	60.65	61.36	0.71
实施例 27	0.994	0.98	0.014	72.78	72.8	0.02
实施例 28	1.556	1.554	0.002	61.57	62.25	0.68
实施例 29	0.865	0.852	0.013	76.19	76.23	0.04
实施例 30	1.225	1.137	0.088	66.24	66.78	0.54
实施例 31	1.136	1.100	0.036	70.48	70.64	0.16
实施例 32	0.682	0.578	0.104	79.4	80.41	1.01

实施例 33	1.562	1.515	0.047	61.94	62.88	0.94
实施例 34	0.869	0.846	0.023	74.98	75.09	0.11
实施例 35	1.992	1.833	0.159	58.81	60.57	1.76
实施例 36	1.213	1.177	0.036	69.96	70.25	0.29
实施例 37	0.607	0.390	0.217	83.12	84.27	1.15
实施例 38	1.961	1.927	0.134	60.68	62.45	1.77
实施例 39	1.852	1.834	0.018	60.79	61.55	0.76
实施例 40	1.874	1.725	0.149	62.31	64.45	2.14
实施例 41	0.723	0.517	0.206	77.15	79.19	2.04
实施例 42	0.931	0.903	0.028	74.25	74.36	0.11
实施例 43	1.320	1.229	0.091	63.39	63.95	0.56
实施例 44	0.736	0.629	0.107	79.26	80.32	1.06
实施例 45	0.694	0.589	0.105	81.15	83.19	2.04
实施例 46	0.758	0.749	0.009	78.18	78.21	0.03
实施例 47	2.325	2.163	0.162	52.03	53.81	1.78
实施例 48	0.726	0.607	0.119	79.21	81.37	2.16
实施例 49	1.723	1.707	0.016	61.10	61.81	0.71
实施例 50	2.215	2.053	0.162	58.71	60.14	1.43
实施例 51	2.358	2.159	0.199	50.03	51.32	1.29
实施例 52	1.356	1.214	0.142	63.64	64.67	1.03
实施例 53	1.985	1.937	0.048	60.23	60.28	0.05
实施例 54	2.059	1.799	0.26	59.51	61.24	1.73
实施例 55	1.420	1.376	0.044	63.73	64.42	0.69
实施例 56	0.750	0.530	0.22	78.70	79.88	1.18

（1）由表 3 可知：实施例 9-14 得到的涤纶补片中，实施例 9 得到的涤纶补片的涂层脉动流前后的胶原蛋白含量、胶原红外透过率的变化较大。结合表 2 可以看出，实施例 9 的熔点 2 较低，熔点 2 和熔点 1 的差值较小。

结合表 2，除去实施例 9 得到的涤纶补片，实施例 9-14 得到的涤纶补片中，当熔点 1 为 68.21℃时，熔点 2 的优化范围是 75.13-80.86℃，熔点 2 和熔点 1 的差值的优化范围是 6.92-12.65℃。

（2）由表 3 可知：实施例 15-20 得到的涤纶补片涂层脉动流前后的胶原蛋白含量、胶原红外透过率的变化均较小。

结合表 2，实施例 15-20 得到的涤纶补片中，当熔点 1 为 68.67℃时，熔点 2 的优化范围是 77.32-81.03℃，熔点 2 和熔点 1 的差值的优化范围是 8.65-12.36℃。

（3）由表 3 可知：实施例 21-26 得到的涤纶补片中，实施例 25 得到的涤纶补片的涂层脉动流前后的胶原蛋白含量、胶原红外透过率的变化较大。结合表 2 可以看出实施例 25 的熔点 2 较低，熔点 2 和熔点 1 的差值较小。

结合表 2，除去实施例 25 得到的涤纶补片，实施例 21-26 得到的涤纶补片中，当熔点 1 为 68.98℃时，熔点 2 的优化范围是 78.22-81.60℃，熔点 2 和熔点 1 的差值的优化范围是 9.24-12.62℃。

（4）由表 3 可知：实施例 27-32 得到的涤纶补片中，实施例 27-31 得到的涤纶补片涂层

脉动流前后的胶原蛋白含量、胶原红外透过率的变化均较小。对比可以发现，实施例 32 得到的涤纶补片涂层熔点 2、熔点 2 和熔点 1 的差值均较小。

结合表 2，实施例 27-32 得到的涤纶补片，熔点 1 为 69.35℃时，熔点 2 的优化范围是 78.52-81.78℃，熔点 2 和熔点 1 的差值的优化范围是 9.17-12.43℃。

（5）由表 3 可知：实施例 33-38 得到的涤纶补片中，实施例 33-34、36 得到的涤纶补片涂层脉动流前后的胶原蛋白含量、胶原红外透过率的变化较小，涂层较为稳定。对比可以发现，实施例 35、37 得到的涤纶补片涂层熔点 2、熔点 2 和熔点 1 的差值均为端值，并且实施例 38 得到的涤纶补片熔点 2、熔点 2 和熔点 1 的差值靠近最大端值。

结合表 2，除去实施例 35、37-38，实施例 33-38 得到的涤纶补片中，熔点 1 为 69.67℃，熔点 2 的优化范围是 78.60-83.35℃，熔点 2 和熔点 1 的差值的优化范围是 8.93-13.68℃。

（6）由表 3 可知：实施例 39-44 得到的涤纶补片中，实施例 39、42-43 得到的涤纶补片的涂层更加稳定，结合表 2，得出涂层的熔点 1 为 70.33℃，熔点 2 的优化范围是 78.97-84.15℃，熔点 2 和熔点 1 的差值的优化范围是 8.64-13.82℃。

（7）由表 3 可知：实施例 45-50 得到的涤纶补片中，实施例 46、49 得到的涤纶补片的涂层更加稳定，结合表 2，得出涂层的熔点 1 为 70.98℃时，熔点 2 的优化范围是 77.66-84.14℃，熔点 2 和熔点 1 的差值的优化范围是 6.68-13.16℃。

（8）由表 3 可知：实施例 51-56 得到的涤纶补片中，实施例 53、55 得到的涤纶补片的涂层更加稳定，结合表 2，得出涂层的熔点 1 为 71.53℃，熔点 2 优化范围是 81.57-85.88℃，熔点 2 和熔点 1 的差值优化范围是 10.04-14.35℃。

综上，通过对比表 2 和表 3，发明人惊奇地发现，当熔点 1 为 68.21-71.53℃时，熔点 2、熔点 2 和熔点 1 的差值均需要满足一定的数值，得到涤纶补片的涂层更加稳定性。综合上述（1）-（8）的结论，可以得出：

当熔点 1 为 68.21-71.53℃时，熔点 2 范围是 75.13-85.88℃，熔点 2 和熔点 1 的差值 6.68-14.35℃时，制备得到的涂层稳定的涤纶补片的概率高。

当熔点 1 为 68.21-71.53℃时，熔点 2 和熔点 1 的差值 10.04-12.36℃时，制备得到的涤纶补片涂层均非常稳定。

对满足熔点 2 和熔点 1 的差值 10.04-12.36℃范围的实施例 11-12、16、22、24、28-29、33-34、39、42、46、49、53（以下简称“14 个优化实施例”）得到涤纶生物补片进行如下实验。

物理性能

（1）外观、厚度

对 14 个优化实施例得到涤纶生物补片进行目视观察，补片表面无污点或异物，无撕痕、磨损和颗粒物。

采用测厚仪、通用量具测量，14 个优化实施例得到涤纶生物补片的厚度为 0.35±0.15mm。

（2）力学和整体水渗透性测试

对 14 个优化实施例得到涤纶生物补片进行力学测试，测定补片的最大拉伸伸长率、弹性变形率、最大牵拉力，以及弹性变形率占最大拉伸伸长率的值这四个力学参数范围。最大拉伸伸长率和最大牵拉力的测定参考现有文献（李崇崇, 刘丽, 王硕, 等. 同种异体与动物源性补片的力学性能比较[J]. 北京生物医学工程, 2021.）。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，计算主动脉根部扩大补片的弹性变形率。

对 14 个优化实施例得到涤纶生物补片进行整体水渗透性实验，具体按照 YYT0500-2021 执行，裁剪直径为 3cm 的圆片，收集 16kPa 压力下，1min 内补片渗出的水量并计算整体水渗透性。整体水渗透性表示为 ml/（cm^2·min）。

力学和整体水渗透性测试的实验结果如表 4 所示：

表 4：涂层稳定的实施例得到涤纶生物补片的力学和整体水渗透性测试

14 个优化实施例	最大拉伸伸长率	弹性变形率	最大牵拉力	弹性变形率占最大拉伸伸长率的值	整体水渗透性（ml/（cm^2·min））
实施例 11	69%	13%	27N	19%	3.28
实施例 12	37%	20%	19N	54%	0.21
实施例 16	34%	15%	31N	44%	1.62
实施例 22	41%	36%	18N	88%	2.39
实施例 24	36%	25%	29N	69%	0.83
实施例 28	37%	20%	19N	54%	0.66
实施例 29	30%	28%	20N	93%	4.32
实施例 33	38%	30%	21N	79%	0.15
实施例 34	56%	39%	22N	70%	0.27
实施例 39	56%	39%	45N	70%	0.24
实施例 42	28%	21%	35N	75%	0.37
实施例 46	30%	14%	34N	47%	0.34
实施例 49	45%	15%	44N	33%	1.86
实施例 53	37%	18%	31N	49%	0.93

由上表可知，14 个优化实施例得到涤纶生物补片的最大拉伸伸长率范围是 28-69%，弹性变形率范围是 13-39%，最大牵拉力范围是 18-45N，弹性变形率占最大拉伸伸长率的值范围是 19-93%。整体水渗透性 0.15-4.32ml/（cm^2·min）。

结合表 2，实施例 12、24、28、33-34、39、42、46、53 的整体水渗透性＜1ml/（cm^2·min）。此时，发明人惊奇发现，此时，涤纶生物补片的弹性变形率占最大拉伸伸长率的值 47-79%。

化学性能

（1）重金属含量和微量元素

按 YY/T 1814-2022《外科植入物合成不可吸收补片疝修补补片》中的水浸提检验液的制备方法中方法 3 制备检验液，按浸提比例为 6cm^2/mL，浸提条件为 70℃±2℃浸提 24±2h 进行操作，按照双面计算试样总面积。取制备的检验液，按照《中华人民共和国药典》(2020 版)通则 0412 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)对各微量元素进行测定 14 个优化实施例得到涤纶

生物补片，实验结果发现，14 个优化实施例得到涤纶生物补片浸提液镍、钴、铜、砷、汞、铅、铬总含量不超过 1 μg/mL；镉不超过 0.1μg/mL；浸提液呈现的颜色不超过浓度 1 μg/mL 铅标准对照液。

（2）胶原含量

按 YY/T 0954-2015《无源外科植入物 I 型胶原蛋白植入剂》附录 A 的方法测定 14 个优化实施例得到涤纶生物补片的胶原含量，其中 k（换算系数）为 7.46，结果符合要求，按照面积（正反两面）计算胶原蛋白含量为 0.5-3.0mg/cm^2。

（3）红外吸收光谱

使用 IRXross 傅里叶变换红外光谱仪（岛津）对 14 个优化实施例得到涤纶生物补片进行傅里叶变换红外光谱（FTIR）表征。红外光谱记录在 4000-400cm^{-1}，扫描速度为 4cm^{-1}。补片的特征峰波长范围分别在 1647.72-1664.28cm^{-1} 之间和 1548.22-1563.78cm^{-1} 之间。

（4）环氧乙烷残留

测量后，14 个优化实施例得到涤纶生物补片的环氧乙烷残留量均不超过 10μg/g。

四、预处理 1：碱处理涤纶布

配制溶液 1：称量 20g 碳酸钠粉末于 1990mL 灭菌注射用水中，再取 10g 吐温 20，配成 1%碳酸钠+0.5%吐温 20 的混合碱溶液（简称“溶液 1”）。加入磁子，充分搅拌后待用。配制溶液 2：称量 10g 氢氧化钠粉末于 2000mL 玻璃瓶中配成 0.5%氢氧化钠溶液，简称溶液 2，量筒量取 2000ml 灭菌注射用水加入玻璃瓶中。加入磁子，充分搅拌后待用。

①碱处理 1：将涤纶布浸入 60℃的溶液 1 中，25-30min 后，用预热至 60℃的超纯水反复清洗涤纶布至洗液不再有明显泡沫，放置于烘箱 60℃烘干。

②碱处理 2：将烘干的涤纶布浸入预热至 99.0℃溶液 2 中，25-30min 后，用常温纯化水反复清洗至洗液 pH 在 6.0-7.0（使用 pH 计检测），将涤纶布铺开放置于 15cm 皿中，使用烘箱 60℃烘干，得到碱处理后的涤纶布。

参照三、经第一次化学交联的胶原蛋白纤维对涤纶布的附着，采用碱处理后的涤纶布制备得到实施例 57-66 的涤纶补片。通过 DSC 测定涂层的熔点（记为“熔点 3”）。

实施例 57-66

14 个优化实施例得到的涤纶生物补片熔点 2 和熔点 1 的差值 10.04-12.36℃内，实施例 57-66 为采用碱处理涤纶布制备的涤纶生物补片，实施例 57-66 得到的涤纶生物补片与熔点 2 和熔点 1 的差值不在 10.04-12.36℃范围内的 10 个实施例进行对比，主要区别及测定的熔点的详细内容如下表 5 所示；

表 5：实施例 57-66 的主要区别及测定的熔点

组别	区别	相关熔点 2（℃）	相关熔点 2 和熔点 1 的差值（℃）	熔点 3（℃）	熔点 3 和熔点 1 的差值（℃）
实施例 57	较实施例 11 采用碱处理涤纶布	75.13	6.92	79.58	11.37

实施例 58	较实施例 12 采用碱处理涤纶布	80.86	12.65	80.42	12.21
实施例 59	较实施例 16 采用碱处理涤纶布	77.32	8.65	80.07	11.40
实施例 60	较实施例 22 采用碱处理涤纶布	81.60	12.62	81.04	12.06
实施例 61	较实施例 24 采用碱处理涤纶布	78.22	9.24	81.11	12.13
实施例 62	较实施例 28 采用碱处理涤纶布	81.78	12.43	81.2	11.85
实施例 63	较实施例 29 采用碱处理涤纶布	78.52	9.17	80.74	11.39
实施例 64	较实施例 33 采用碱处理涤纶布	83.35	13.68	80.33	10.66
实施例 65	较实施例 34 采用碱处理涤纶布	78.60	8.93	80.61	10.94
实施例 66	较实施例 39 采用碱处理涤纶布	84.15	13.82	81.71	11.38

通过测定熔点，由表 5 可以看出，采用经过碱处理的涤纶布制备涤纶生物补片涂层的熔点 3 和熔点 1 的差值范围会更接近 10.04-12.36℃。

实施例 57-66 得到补片的涂层脱落情况

取上述实施例 57-66 制备涤纶生物补片分别进行脉动流实验，测试结果如表 6 所示：

表 6：实施例 57-66 得到补片的脉动前后涂层的变化

组别	脉动前后胶原蛋白含量差值（mg/cm^2）	脉动前后胶原蛋白红外透过率差值（%）
实施例 57	0.004	0.08
实施例 58	0.024	0.03
实施例 59	0.006	0.11
实施例 60	0.013	0.05
实施例 61	0.002	0.08
实施例 62	0.007	0.04
实施例 63	0.003	0.15
实施例 64	0.004	0.07
实施例 65	0.022	0.63
实施例 66	0.013	0.32

上表可知，采用经过碱处理的涤纶布制备涤纶生物补片涂层脱落的更少，涂层更加稳定。

实施例 57-66 得到补片的力学和整体水渗透性测试

将实施例 57-66 得到涤纶生物补片分别进行整体水渗透性实验，实验结果如表 7 所示：

表 7：实施例 57-66 得到补片的力学和整体水渗透性测试的实验结果

组别	最大拉伸伸长率	弹性变形率	最大牵拉力	弹性变形率占最大拉伸伸长率的值	整体水渗透性（$ml/(cm^2 \cdot min)$）
实施例 57	31%	17%	43N	55%	0.32
实施例 58	47%	30%	36N	64%	1.06
实施例 59	48%	24%	27N	50%	0.87
实施例 60	52%	27%	31N	52%	0.33
实施例 61	55%	42%	22N	76%	0.95
实施例 62	48%	30%	19N	63%	1.38
实施例 63	35%	20%	25N	57%	0.71
实施例 64	57%	32%	33N	56%	0.87
实施例 65	33%	23%	40N	70%	0.61
实施例 66	28%	16%	36N	57%	0.85

由上表可知，实施例 57-66 得到补片的整体水渗透性均较低。

综合表 5-表 7 可以得出，经过碱处理后的涤纶布得到涤纶生物补片，熔点 3 和熔点 1 的差值范围 10.66-12.21℃（更接近 10.04-12.36℃），弹性变形率占最大拉伸伸长率的值 50-76%（处于 47-79%范围内），涂层的稳定性较高，整体水渗透性较低。

五、预处理 2：紫外照射涤纶布

实施例 67-71

选用 312nm 波长，在 10-90J 能量范围下将涤纶布曝光 30-120min，得到紫外照射后的涤纶布。参照二、胶原蛋白纤维对涤纶布的附着，采用紫外照射后的涤纶布制备得到实施例 67-71 的涤纶补片。通过 DSC 测定涂层的熔点（记为“熔点 4”）。

实施例 67-71

表 8：实施例 67-71 的主要区别及测定的熔点

组别	区别	能量（J）	曝光时间（min）	相关熔点 2（℃）	相关熔点 2 和熔点 1 的差值（℃）	熔点 4（℃）	熔点 4 和熔点 1 的差值（℃）
实施例 67	较实施例 11 采用紫外照射涤纶布	10	120	75.13	6.92	78.53	10.32
实施例 68	较实施例 12 采用紫外照射涤纶布	15	30	80.86	12.65	79.13	10.92
实施例 69	较实施例 16 采用紫外照射涤纶布	20	60	77.32	8.65	80.12	11.45
实施例 70	较实施例 22 采用紫外照射涤纶布	25	120	81.6	12.62	80.81	11.83
实施例 71	较实施例 24 采用紫外照射涤纶布	30	120	78.22	9.24	80.44	11.46
实施例 72	较实施例 28 采用紫外照射涤纶布	35	30	81.78	12.43	80.6	11.25
实施例 68	较实施例 29 采用紫外照射涤纶布	40	45	78.52	9.17	81.16	11.81
实施例 69	较实施例 33 采用紫外照射涤纶布	60	60	83.35	13.68	81.77	12.1
实施例 70	较实施例 34 采用紫外照射涤纶布	80	100	78.6	8.93	80.23	10.56
实施例 71	较实施例 39 采用紫外照射涤纶布	90	120	84.15	13.82	81.2	10.87

通过测定熔点，由表 8 可以看出，经过紫外照射处理的涤纶布制备涤纶生物补片涂层的熔点 4 和熔点 1 的差值范围会更接近 10.04-12.36℃。

实施例 67-71 得到补片的涂层脱落情况

取上述实施例 67-71 制备涤纶生物补片分别进行脉动流实验，测试结果如表 9 所示：

表 9：实施例 67-71 得到补片的脉动前后涂层的变化

组别	脉动前后胶原蛋白含量差值	脉动前后胶原蛋白红外透过率差值
实施例 67	0.003	0.13

实施例 68	0.004	0.12
实施例 69	0.008	0.09
实施例 70	0.015	0.03
实施例 71	0.012	0.11
实施例 72	0.002	0.24
实施例 68	0.013	0.23
实施例 69	0.008	0.02
实施例 70	0.003	0.09
实施例 71	0.004	0.43

上表可知，实施例 67-71 得到涤纶生物补片的涂层较未经过紫外照射处理的涤纶布制备的补片的涂层脱落的更少，涂层更加稳定。

实施例 67-71 力学和整体水渗透性测试

将实施例 67-71 得到涤纶生物补片分别进行整体水渗透性实验，实验结果如表 10 所示：

表 10：实施例 67-71 得到补片的力学和整体水渗透性测试的实验结果

组别	最大拉伸伸长率	弹性变形率	最大牵拉力	弹性变形率占最大拉伸伸长率的值	整体水渗透性（ml/（cm^2·min））
实施例 67	32%	19%	18N	58%	0.29
实施例 68	34%	21%	43N	62%	0.62
实施例 69	45%	24%	32N	54%	0.31
实施例 70	46%	22%	35N	47%	0.53
实施例 71	62%	44%	29N	71%	0.74
实施例 72	34%	18%	25N	52%	0.63
实施例 68	55%	30%	33N	55%	1.15
实施例 69	42%	29%	42N	68%	0.51
实施例 70	56%	27%	19N	49%	0.71
实施例 71	35%	26%	36N	73%	0.93

由上表可知，实施例 67-71 得到补片的整体水渗透性均较低。

综合表 8-表 10 可以得出，经过紫外处理后的涤纶布得到涤纶生物补片，熔点 4 和熔点 1 差值范围 10.32-12.10℃（更接近 10.04-12.36℃），弹性变形率占最大拉伸伸长率的值 47-73%（处于 47-79%范围内），涂层的稳定性增加，整体水渗透性增加。

六、动物实验

羊有与人类近似的心脏大小和体重，血流动力学特征和实验室化验指标也相近，凝血系统特征和人体接近或略比人易凝血，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，本试验选择绵羊作为实验动物。在同一只动物上进行主动脉置换，同时行主动脉根部扩大手术，用于评价主动脉根部扩大补片在动物体内的安全性和有效性。

1、试验设计及分组

试验为单臂试验，共 6 只绵羊动物，雄性，月龄不限，体重在 60-90kg，对动物进行开胸手术，选取 14 个优化实施例中的实施例 10、实施例 15 和实施例 21 得到涤纶生物补片完成进行主动脉置换，同时行主动脉根部扩大手术。

动物采用悬浮式不锈钢笼进行饲养，每天至少给予两次饲料，动物饮用水为城市供水，动物饮水方式为自由饮水。饲养条件为：温度 16-28℃，湿度 40-70%RH，换气频率≥8/h，照明 12h 明/12h 暗循环，全光谱日光灯。

动物实验的设施条件、笼具质量、饲料、饮水及各项环境指标，均达到 GB 14925-2023《实验动物环境及设施》的标准，动物管理和饲养符合《实验动物管理和使用指南》的相关规定。设施、设备均不会对动物造成意外伤害，笼具定期清洗消毒，保持清洁舒适。动物饮水采食装置安全可靠、方便饮食，清洁卫生。

2、实验方案

（1）术前准备

术前适应性饲养 1 周：12h 的光-暗循环，室温 22±6℃，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。

（2）手术流程

按常规流程进行，先对动物进行主动脉根部扩大手术，使用主动脉根部补片进行修复。

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，经主动脉根部和（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，切除主动脉瓣叶，测定瓣环径，将主动脉斜切口自右侧壁向下延伸至左、无冠瓣的交界处，而不切开左心房、二尖瓣环及前叶根部，然后用补片扩大主动脉根部，随后使用测瓣器测量加宽后的主动脉瓣膜直径，记录加宽的数据；

e. 选择合适大小的人工生物主动脉瓣，缝合固定主动脉瓣膜；

f. 主动脉开放后行电除颤复跳，生命体征平稳后停机，鱼精蛋白中和肝素，拔除各灌注管，创面止血；

g. 经食道超声检查外科植入式人工主动脉瓣膜功能，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 30min。

（3）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。在整个术后护理期间应密切监测动物状态，观测实验动物是否有疼痛症状，适当给予止痛药物。

术后 7 天内，头孢噻呋钠每次 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 1.0-2.5 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。

3、观察指标

（1）一般情况

进食、精神状态、生活习性、大小便，有无气急、尿少、行为异常等。

（2）血液检查

包括血气、血常规、血生化、凝血及免疫学等；评价植入器械后动物血液溶血、炎症及免疫等反应。

（3）经胸超声检查

观察瓣膜及瓣环处有无赘生物、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。

（4）CT

通过 CT 测量动物术前和术后主动脉瓣环的直径数据。

（5）大体解剖和病理检查

本实验中所有达到试验终点和未达到试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，与人工生物心脏瓣膜内形成的血栓相混淆）；在全麻下通过放血处死动物；观察植入动物体内人工生物心脏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；肉眼观察人工生物心脏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；观察假体形态，记录变形状况；留取人工生物心脏瓣膜及周围组织制成病理切片，镜下观察病理学改变：对人工生物心脏瓣膜和周围 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，H.E.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。

表 11：评估与观察项目表

	术前	植入术后即刻	术后 1d	术后 3d	术后 1w	术后 4w	术后 12w	术后 26w
体检[1]	√	√	√	√	√	√	√	√
血常规	√	√	√	√	√	√	√	√
血生化	√	√	√	√	√	√	√	√
血气[2]	√	√						

溶血	√					√	√	√
凝血五项	√					√	√	√
免疫学[3]	√					√	√	√
超声心动图[4]	√	√				√	√	√
CT	√	√				√	√	√
造影						√	√	√
病理解剖						√[5]		√
植入物分析[6]						√		√
其他并发症或事件[7]	√							

备注：1）体重、性别、体温、心率、呼吸频率等。2）术前、术中、术后即刻。3）C 反应蛋白。4）跨瓣压差、返流情况、瓣周漏、心功能，术前、术中、术后即刻及术后间隔随访点及随访终点，进行超声心动图评估。间隔随访点仅进行经胸超声及食道超声。术前腹部超声查看肝肾功能，剔除非正常动物模型。计划解剖前腹部超声查看肝肾功能。5）试验组和对照组各 9 只动物，3 例在 4 周取材观察内膜化等大体情况并进行病理检验，6 例在 26 周血液学数据、超声与造影检查后大体解剖取材。6）肉眼观察：心脏植入部位血管翳形成、组织生长、血栓形成、钙沉积、人工瓣膜移位或脱落、与流向相关的准确定位（注意器械成角、弯曲、扭结）、人工瓣膜形态及结构组件变化、内皮化等。组织病理学：主要脏器、植入部位炎症、钙化、血栓形成、排斥反应、与组织的其他非预期相互作用、内皮化等。其他：检查人工瓣膜结构变化及钙化情况、钙含量测定。7）如心肌梗死、严重心律失常、栓塞、人工瓣膜功能障碍。

（6）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，试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、主动脉、主动脉根部及主动脉瓣膜周边组织，并包含人工生物心脏瓣膜。

表 12：安全性评价组解剖取材及镜检清单

组织/脏器	组织/脏器采集	固定	组织病理学
补片及人工生物瓣膜植入部分	√	F	√
左心房、左心室	√	F	√
主动脉、主动脉根部	√	F	√
主动脉瓣膜周边组织	√	F	√
肝脏	√	F	√
脾脏	√	F	√
肺	√	F	√
肾脏	√	F	√
脑	√	F	√
肉眼异常（如有）	√	F	√

4、动物实验结果

（1）采用 14 个优化实施例中的实施例 10、实施例 15 和实施例 21 得到涤纶生物补片对

动物行主动脉根部扩大术，术中和术后均未出现吻合口出血和渗液情况。

（2）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（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（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）和血凝（包括凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间）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，部分值略高于或低于参考值范围，但不具有临床意义。在术前和试验终点前，无异常的实验室检查结果被认为具有临床意义。

以上详细描述了本发明的较佳具体实施例。应当理解，本领域的普通技术人员无需创造性劳动就可以根据本发明的构思作出诸多修改和变化。因此，凡本技术领域中技术人员依本发明的构思在现有技术的基础上通过逻辑分析、推理或者有限的实验可以得到的技术方案，皆应在由权利要求书所确定的保护范围内。

权 利 要 求 书

1. 可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，其特征在于，所述涤纶生物补片为附着胶原蛋白纤维涂层的涤纶布；所述胶原蛋白纤维涂层由胶原蛋白纤维经第一次化学交联和第二次化学交联交联而成，第一次化学交联是将胶原蛋白纤维化学交联，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涤纶布的内部空隙和涤纶布表面，交联形成胶原蛋白纤维涂层；经第一次化学交联的胶原蛋白纤维熔点为 68.21-71.53℃，胶原蛋白纤维涂层熔点为 75.13-85.88℃，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的差值范围是 6.68-14.35℃。

2. 根据权利要求 1 所述的可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，其特征在于，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的差值范围是 10.04-12.36℃。

3. 根据权利要求 1 所述的可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，其特征在于，涤纶生物补片的最大拉伸伸长率范围是 28-69%，弹性变形率范围是 13-39%，最大牵拉力范围是 18-45N，弹性变形率占最大拉伸伸长率的值范围是 19-93%。

4. 根据权利要求 3 所述的可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，其特征在于，弹性变形率占最大拉伸伸长率的值 47-79%。

5. 根据权利要求 1-4 任一所述的可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，其特征在于，所述涤纶布为预先经过碱处理的涤纶布。

6. 根据权利要求 5 所述的可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，其特征在于，所述碱液为含 1%碳酸钠和 0.5%吐温 20 的混合碱溶液以及 0.5%氢氧化钠溶液。

7. 根据权利要求 1-4 任一所述的可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片，其特征在于，所述涤纶布为预先经过紫外照射的涤纶布。

8. 制备可用于主动脉根部扩大的涤纶生物补片的方法，其特征在于，包括：

S1、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 68.21-71.53℃的经第一次化学交联的胶原蛋白纤维；

S2、对涤纶布喷涂步骤 S1 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布；

S3、将吸附有胶原蛋白纤维的涤纶布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布；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，优选按 1:1 的质量比复配，浓度为 5-80mg/mL；

S4、将步骤 S3 所得的浸有交联剂的吸附有胶原蛋白纤维的涤纶布浸没于经第一次化学交联的胶原蛋白纤维 0.1-20mg/mL 的胶原蛋白纤维溶液中，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 75.13-85.88℃。

9. 根据权利要求 8 所述方法，其特征在于，步骤 S2 中，经第一次化学交联的胶原蛋白纤维在涤纶布表面的喷涂密度为 1-6mg/cm^2。

10. 根据权利要求 8 所述方法，其特征在于，还包括对涤纶布进行预处理的碱处理或紫外照射步骤；

所述碱处理包括：

①碱处理 1：将涤纶布浸入 60℃的含 1%碳酸钠和 0.5%吐温 20 的混合碱溶液中，25-30min 后，用预热至 60℃的超纯水反复清洗涤纶布至洗液不再有明显泡沫，于烘箱 60℃烘干；

②碱处理 2：将烘干的涤纶布浸入预热至 99℃ 0.5%氢氧化钠溶液中，25-30min 后，用常温纯化水反复清洗至洗液 pH 在 6.0-7.0，将涤纶布铺开，烘干；

所述紫外照射包括：选用 312nm 波长，在 10-90J 能量范围下将涤纶布曝光 30-120min。