



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101934091 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 05

(21) 申请号 201010273913. 2

(22) 申请日 2010. 09. 07

(71) 申请人 中国海洋大学

地址 266100 山东省青岛市崂山区松岭路  
238 号

(72) 发明人 刘万顺 韩宝芹 孔晓颖 潘学理

(51) Int. Cl.

A61L 27/20 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种多糖人工血管及其制备方法和应用

(57) 摘要

一种多糖人工血管及其制备方法和应用。一种多糖人工血管,其特征是由多糖制成的水不溶性多糖纤维和由多糖制成的胶体溶液共同制成的致密的人工血管;所述的多糖是羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、海藻酸盐、肝素、硫酸软骨素、甲壳素、羧甲基甲壳素、羟丙基甲壳素、羟乙基甲壳素、羧甲基羟丙基甲壳素、羧甲基羟乙基甲壳素、羟丙基羟乙基甲壳素、磺酸化甲壳素、壳聚糖、羧甲基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、羟乙基壳聚糖、羧甲基羟乙基壳聚糖、羧甲基羟丙基壳聚糖、羟丙基羟乙基壳聚糖、磺酸化壳聚糖或琥珀酰壳聚糖中的 1 种或 2 种。本发明的多糖人工血管具有较好的致密性、可拉伸性、可弯曲性、机械强度和柔顺性,可以在创伤修复手术中植入机体内,作为人工血管替代损伤的血管,改善供血状况。

1. 一种多糖人工血管,其特征是由多糖制成的水不溶性多糖纤维和由多糖制成的胶体溶液共同制成的致密的人工血管;所述的多糖是羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、海藻酸盐、肝素、硫酸软骨素、甲壳素、羧甲基甲壳素、羟丙基甲壳素、羟乙基甲壳素、羧甲基羟丙基甲壳素、羧甲基羟乙基甲壳素、羟丙基羟乙基甲壳素、磺酸化甲壳素、壳聚糖、羧甲基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、羟乙基壳聚糖、羧甲基羟乙基壳聚糖、羧甲基羟丙基壳聚糖、羟丙基羟乙基壳聚糖、磺酸化壳聚糖或琥珀酰壳聚糖中的1种或2种。

2. 如权利要求1所述的多糖人工血管,其特征是所述的多糖胶体溶液的质量百分浓度为0.5-20%。

3. 如权利要求1所述的多糖人工血管,其特征是所述的多糖人工血管的横截面内径为1-10mm、长度为2-50cm。

4. 权利要求1所述的多糖人工血管的制备方法,其特征是在横截面直径为1-10mm、长度为2-50cm的人工血管模具上,均匀涂布多糖胶体溶液,将水不溶性多糖纤维紧密地缠绕或编织或机织在人工血管模具上,形成致密的多糖纤维层,再在多糖纤维层上涂布多糖胶体溶液,经自然干燥/加热干燥,或用交联剂进行交联,再经自然干燥/加热干燥,形成致密的膜层,多糖纤维和多糖膜共同形成致密的管状结构,从模具上取下,经裁切、包装、灭菌,制得多糖人工血管。

5. 如权利要求4所述的多糖人工血管的制备方法,其特征是所述的交联剂是乙二醛、丙二醛、戊二醛、乙二醇双缩水甘油醚、丁二醇双缩水甘油醚或环氧氯丙烷中的1种或2种;交联剂的水溶液或乙醇溶液的质量百分浓度为0.05-10%。

6. 权利要求1所述的多糖人工血管作为人工血管在临床手术中植入人体内,替代损伤或缺损的血管,改善供血状况的应用。

## 一种多糖人工血管及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种医用材料,特别是涉及一种多糖人工血管及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 人工血管在治疗血管性疾病和中青年创伤修复中具有重要的作用。人工血管最早在 20 世纪 50 年代研制成功并用于临床,经历了从简单到复杂的发展经历,其性能得到不断改善,越来越接近理想人工血管的性能要求。涤纶、聚四氟乙烯、聚氨酯等材料已经在口径 ( $> 6\text{mm}$ ) 人工血管的制造上取得较满意的效果,5 年通畅率可达 90% 以上,因此常用作大、中口径的动脉移植。但上述材料在制造小口径 ( $\leq 6\text{mm}$ ) 人工血管中存在较多的问题,如易引起血栓、慢性炎症反应、内膜增生、远期通畅率低等,因此在小口径人工血管中的应用并不理想。

[0003] 随着生物材料科学的不断发展,可降解的高分子材料作为组织工程型人工血管受到越来越多的关注,是目前研究热点,但并未大量临床使用。目前,作为组织工程型人工血管主要有两类,一类是人工聚合材料,如聚羟基乙酸 (PGA)、聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PLLA) 等,这些材料的共同特点是:具有可塑性和可吸收性,但由于其在体内逐步分解为小分子如乳酸、羟基乙酸等,也产生慢性炎症反应。另一类是从天然组织中提取的材料,如蚕丝蛋白、胶原蛋白、壳聚糖、海藻酸等,这些天然材料在自然界中分布广泛,易于制取,可降解吸收,具有良好的生物相容性,有利于细胞的附着和生长,经过衍生化改性和特殊制造工艺,可以得到理想的小口径人工血管,其技术关键是降低炎症反应、提高抗凝血性、提高远期通畅率、加快内皮化进程。

[0004] 在申请号为 200910264239.9 的中国发明专利中,公开了一种用壳聚糖纤维编织的非血管支架,支架的长度为  $100 \pm 3\text{mm}$ ,直径为  $18 \pm 2\text{mm}$ ,并图示了该非血管支架为编织的网状结构;在申请号为 200910264238.4 的中国发明专利中,公开了一种用壳聚糖纤维编织的血管支架,支架的长度为 28-32mm,直径为 16-20mm,并图示了该血管支架为编织的网状结构。上述两个发明专利,由于其编织成网状结构,能够使血液等液体通过网孔,没有防侧漏作用,因此只能用于血管的管腔术后防治狭窄,不能作为人工血管的替代品。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种多糖人工血管及其制备方法和应用,以克服现有技术的上述缺点。

[0006] 一种多糖人工血管,其特征是由多糖制成的水不溶性多糖纤维和由多糖制成的胶体溶液共同制成的致密的人工血管;所述的多糖是羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、海藻酸盐、肝素、硫酸软骨素、甲壳素、羧甲基甲壳素、羟丙基甲壳素、羟乙基甲壳素、羧甲基羟丙基甲壳素、羧甲基羟乙基甲壳素、羟丙基羟乙基甲壳素、磺酸化甲壳素、壳聚糖、羧甲基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、羟乙基壳聚糖、羧甲基羟乙基壳聚糖、羧甲基羟丙基壳聚糖、羟丙基羟乙基壳聚糖、磺酸化壳聚糖或琥珀酰壳聚糖中的 1 种或 2 种。

[0007] 上述的多糖人工血管的制备方法,其特征是在横截面直径为 1-10mm、长度为 2-50cm 的人工血管模具上,均匀涂布多糖胶体溶液,将水不溶性多糖纤维紧密地缠绕或编织或机织在人工血管模具上,形成致密的多糖纤维层,再在多糖纤维层上涂布多糖胶体溶液,经自然干燥/加热干燥,或用交联剂进行交联,再经自然干燥/加热干燥,形成致密的膜层,多糖纤维和多糖膜共同形成致密的管状结构,从模具上取下,经裁切、包装、灭菌,制得多糖人工血管。

[0008] 上述的多糖人工血管作为人工血管在临床手术中植入人体内,替代损伤或缺损的血管,改善供血状况的应用。

[0009] 本发明的多糖人工血管具有较好的致密性、可拉伸性、可弯曲性、机械强度和柔顺性,在植入动物体内或人体内后,可被机体缓慢降解吸收,无免疫原性,具有较好的生物相容性,并可促进血管内皮细胞的生长,可以在创伤修复手术中植入机体内,作为人工血管替代损伤或缺损的血管,改善供血状况。

[0010] 高分子多糖可生物降解、无毒副作用,还具有良好的成胶性、成膜性、可纺性,部分多糖如壳聚糖、透明质酸等还具有很好的生物学功能,具有促进创面愈合、抑制瘢痕增生、抗菌等作用,所有这些特点都赋予高分子多糖作为生物医用材料的优良性能。

## 具体实施方式

### [0011] 实施例 1

[0012] 取长度为 30cm、直径为 2mm 的表面光滑的不锈钢棒状人工血管模具,将甲壳素多糖纤维在上述不锈钢棒状人工血管模具上均匀地缠绕形成致密的管状结构,再在甲壳素多糖纤维管状结构上涂布质量百分浓度为 2% (下同)的壳聚糖的醋酸水胶体溶液(醋酸水胶体溶液中醋酸的质量百分浓度为 1%),自然干燥成致密的壳聚糖多糖膜,小心从不锈钢棒状人工血管模具上取下上述由甲壳素多糖纤维和壳聚糖多糖膜制成的致密的管状结构,经裁切、包装、<sup>60</sup>Co 灭菌,制得横截面内径 2mm 的多糖人工血管。

### [0013] 实施例 2

[0014] 取长度为 30cm、直径为 4mm 的表面光滑的不锈钢棒状人工血管模具,将羧甲基纤维素多糖纤维在上述不锈钢棒状人工血管模具上均匀地缠绕形成致密的管状结构,再在羧甲基纤维素多糖纤维管状结构上涂布质量百分浓度为 2% (下同)的壳聚糖的醋酸水胶体溶液(醋酸水胶体溶液中醋酸的质量百分浓度为 1%),自然干燥成致密的壳聚糖多糖膜,小心从不锈钢棒状人工血管模具上取下上述由羧甲基纤维素多糖纤维和壳聚糖多糖膜制成的致密的管状结构,经裁切、包装、<sup>60</sup>Co 灭菌,制得横截面内径 4mm 的多糖人工血管。

### [0015] 实施例 3

[0016] 取长度为 20cm、直径为 6mm 的表面光滑的玻璃棒状人工血管模具,将由壳聚糖多糖纤维与甲壳素多糖纤维按质量比为 3 : 7 混合后纺制成的线,沿不锈钢棒状人工血管模具编织形成致密的管状结构,在管状上涂布上述 2%的羧甲基甲壳素的水胶体溶液,自然干燥成致密的羧甲基甲壳素多糖膜,小心从玻璃棒状人工血管模具上取下上述由甲壳素多糖纤维、壳聚糖多糖纤维和羧甲基甲壳素多糖膜制成的致密管状结构,经裁切、包装、<sup>60</sup>Co 灭菌,制得横截面内径为 6mm 的多糖人工血管。

### [0017] 实施例 4

[0018] 取长度为 50cm、直径为 8mm 的表面光滑的不锈钢管状人工血管模具,在管状人工血管模具模具的表面均匀地涂布质量百分浓度为 2% 的羧甲基甲壳素-透明质酸的多糖胶体水溶液(羧甲基甲壳素与透明质酸的质量比为 9:1),取海藻酸多糖纤维均匀致密地缠绕在上述涂有羧甲基甲壳素-透明质酸的多糖胶体溶液的不锈钢管状模具上,再在海藻酸多糖纤维上涂布上述 2% 的羧甲基甲壳素-透明质酸的多糖胶体溶液,自然干燥成致密的多糖膜,将管状结构浸入含有 1% 的戊二醛交联剂的水溶液中,交联 60min,取出后再浸入含有 2% 的硼氢化钠水溶液中还原 2h,再取出放入洁净的水中浸泡 12h,取出后自然晾干,小心从不锈钢管状人工血管模具上取下上述致密的管状结构,经裁切、包装、<sup>60</sup>Co 灭菌,制得横截面内径为 8mm 的多糖人工血管。

[0019] 在上述实施例 1 至实施例 4 中,甲壳素多糖纤维、羧甲基纤维素多糖纤维、壳聚糖多糖纤维和海藻酸多糖纤维均为水不溶性多糖纤维;将甲壳素多糖纤维、羧甲基纤维素多糖纤维、壳聚糖多糖纤维或海藻酸多糖纤维改为多糖是羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、肝素、硫酸软骨素、羧甲基甲壳素、羟丙基甲壳素、羟乙基甲壳素、羧甲基羟丙基甲壳素、羧甲基羟乙基甲壳素、羟丙基羟乙基甲壳素、磺酸化甲壳素、羧甲基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、羟乙基壳聚糖、羧甲基羟乙基壳聚糖、羧甲基羟丙基壳聚糖、羟丙基羟乙基壳聚糖、磺酸化壳聚糖或琥珀酰壳聚糖的水不溶性纤维,均能达到同样的效果。

[0020] 在上述实施例 1 至实施例 4 中,所述的多糖人工血管是由多糖制成的水不溶性多糖纤维和由多糖制成的胶体溶液共同制成的致密的人工血管;所述的多糖是羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸、海藻酸盐、肝素、硫酸软骨素、甲壳素、羧甲基甲壳素、羟丙基甲壳素、羟乙基甲壳素、羧甲基羟丙基甲壳素、羧甲基羟乙基甲壳素、羟丙基羟乙基甲壳素、磺酸化甲壳素、壳聚糖、羧甲基壳聚糖、羟丙基壳聚糖、羟乙基壳聚糖、羧甲基羟乙基壳聚糖、羧甲基羟丙基壳聚糖、羟丙基羟乙基壳聚糖、磺酸化壳聚糖或琥珀酰壳聚糖中的 1 种或 2 种;所述的多糖胶体溶液的质量百分浓度为 0.5-20%。

[0021] 在上述实施例 1 至实施例 4 中,制备所述的多糖人工血管时,先在横截面直径为 1-10mm、长度为 2-50cm 的人工血管模具上,均匀涂布多糖胶体溶液,将水不溶性多糖纤维紧密地缠绕或编织或机织在人工血管模具上,形成致密的多糖纤维层,再有多糖纤维层上涂布多糖胶体溶液,经自然干燥/加热干燥,或用交联剂进行交联,再经自然干燥/加热干燥,形成致密的膜层,多糖纤维和多糖膜共同形成致密的管状结构,从模具上取下,经裁切、包装、灭菌,制得横截面内径为 1-10mm、长度为 2-50cm 的多糖人工血管;所述的交联剂是乙二醛、丙二醛、戊二醛、乙二醇双缩水甘油醚、丁二醇双缩水甘油醚或环氧氯丙烷中的 1 种或 2 种;交联剂的水溶液或乙醇溶液的质量百分浓度为 0.05-10%。

[0022] 在本发明的多糖人工血管中,水不溶性多糖纤维以紧密缠绕、紧密编织、紧密机织的方式在人工血管模具上形成致密的管状结构;水不溶性多糖纤维起到了骨架支持作用,增加了人工血管的可拉伸性、可弯曲性、机械强度和柔顺性;所述的多糖胶体溶液在多糖纤维层的内层或外层干燥成致密的膜层,增加了人工血管的致密性、可拉伸性、可弯曲性、机械强度和柔顺性,起到了防止侧漏的作用。

[0023] 实施例 5

[0024] 多糖人工血管的功能评价试验:取上述实施例 1 制得的横截面内径 2mm 的多糖人工血管,无菌条件下用手术剪剪取长度 4cm 的人工血管,以杂种犬为试验动物,采用戊巴比

妥钠腹腔注射麻醉,剂量为 45mg/Kg。手术切开试验犬大腿根内侧,手术暴露股动脉,用止血夹夹住一段长度为 8cm 的股动脉两端,截断股动脉 4cm,采用端端缝合,将剪取的人工血管缝合到截断的股动脉处,取下止血夹,逐层缝合肌肉、皮肤。试验狗术后正常饲养,定期观察试验狗的行为状态,并进行超声检查股动脉血流情况。实验结果表明,股动脉人工血管置换术后 1 周,试验狗行走基本恢复正常;在术后 3 个月、6 个月和 9 个月的观察期内,动物行动及表现均正常,对人工血管移植部位进行的彩色超声观察显示,人工血管血流通畅,端口吻合良好,无明显的狭窄和堵塞现象。

[0025] 本发明实施例中所制备的多糖人工血管,在动物血管替换的功能性评价试验研究中均能获得类似的结果,均能替代损伤或缺损的血管,改善供血状况的应用。

[0026] 本发明的多糖人工血管具有较好的致密性、可拉伸性、可弯曲性、机械强度和柔顺性,在植入动物体内或人体内后,可被机体缓慢降解吸收,无免疫原性,具有较好的生物相容性,并可促进血管内皮细胞的生长,可以在临床创伤修复手术中植入人体内,作为损伤血管的替代物,作为人工血管替代损伤或缺损的血管,改善供血状况。因此,本发明的多糖人工血管作为人工血管在临床手术中植入人体内,替代损伤或缺损的血管,改善供血状况的应用。