



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103800097 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 21

(21) 申请号 201210457521. 0

A61L 31/14(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 11. 14

(71) 申请人 深圳迈普再生医学科技有限公司

地址 518000 广东省深圳市宝安区 67 区隆昌
路大仟工业厂区 2# 楼 2 层 A 区(办公场
所)

(72) 发明人 郭泽跃 徐弢 袁玉宇

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

A61F 2/02(2006. 01)

A61F 2/40(2006. 01)

A61F 2/10(2006. 01)

A61F 2/06(2013. 01)

A61F 2/08(2006. 01)

A61F 2/28(2006. 01)

A61L 27/50(2006. 01)

权利要求书3页 说明书14页 附图8页

(54) 发明名称

一种组织修复用纤维膜及其制造方法和应用

(57) 摘要

一种组织修复用纤维膜、其制备方法、其在制备组织修复用制品中的应用、以及由其制得的组织修复用制品。该组织修复用纤维膜由直径为 10nm~100 μ m 的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,蓬松度为 200~2000cm³/g。该组织修复用纤维膜有利于细胞的粘附和增殖,有利于引导细胞分化,有利于纤维细胞的迅速长入,有利于与组织之间的紧密缝合,提高病人的舒适感,可以减少补片皱缩、感染以及与脏器粘连等情况的发生。



1. 一种组织修复用纤维膜,其特征在于,所述纤维膜由直径为 $10\text{nm}\sim 100\ \mu\text{m}$ 的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为 $200\sim 2000\text{cm}^3/\text{g}$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,所述纤维膜的蓬松度为 $600\sim 1600\text{cm}^3/\text{g}$ 。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,所述纤维膜的平均孔径为 $50\sim 500\ \mu\text{m}$ 。

4. 根据权利要求 1~3 任一项所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,所述纤维膜的厚度为 $0.5\sim 1.0\text{mm}$,所述纤维膜的抗张强度为 $20\sim 80\text{N}/\text{cm}$ 。

5. 根据权利要求 1~4 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,纤维膜的柔软度为 $50\sim 500$ 毫牛顿。

6. 根据权利要求 5 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,所述纤维膜的柔软度为 $200\sim 450$ 毫牛顿。

7. 根据权利要求 1~6 任一项所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,采用包括静电纺丝步骤的方法制得。

8. 根据权利要求 7 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,采用包括以下步骤的方法制得:

(1) 将两种溶解性质不同的纤维丝材料,分别溶于相应的溶剂中,得到两种均一的纤维丝材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的两种均一纤维丝材料溶液分别装入不同的静电纺丝注射器中,两种纤维丝材料的对应喷针在高压电源板上均匀排列,进行静电纺丝,得到两种溶解性质不同的纤维丝错综交叉的纤维膜;

(3) 根据纤维丝材料的溶解性质,选择合适的溶剂将步骤(2)中制备的纤维膜中的一种纤维丝溶解,另外一种则保持不变,得到所述组织修复用纤维膜。

9. 根据权利要求 7 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,采用包括以下步骤的方法制得:

(1) 将纤维丝材料溶于溶剂中,得到均一的纤维丝材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

(3) 将步骤(2)中制备得到的纤维膜在溶剂超声溶胀后的状态下进行预冻,然后进行真空冷冻干燥,得到组织修复用纤维膜。

10. 根据权利要求 9 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,上述步骤(3)中,将步骤(2)中制备得到的纤维膜用浓度为 $50\%\sim 95\%$ 的乙醇水溶液浸润后,再进行超声溶胀。

11. 根据权利要求 7 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,采用包括以下步骤的方法制得:

(1) 将纤维丝材料溶于溶剂中,得到均一的纤维丝材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

(3) 将步骤(2)中制备的纤维膜沿纤维膜的横轴或纵轴之一的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型;然后将纤维膜沿纤维膜的与上述拉伸方向垂直的方向拉

伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型,得到组织修复用纤维膜。

12. 根据权利要求 1~11 任一项所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,所述纤维丝的材料为可降解材料、不可降解材料或其组合;所述可降解材料为合成可降解材料或天然高分子材料;所述不可降解材料为聚氟类材料、聚丙烯类材料或聚氨酯类材料。

13. 根据权利要求 12 所述的组织修复用纤维膜,其特征在于,所述可降解材料为聚乳酸、聚己内酯、聚羟基乙酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物或 1,3-丙二醇聚合物、胶原蛋白、明胶、纤维蛋白、丝蛋白、弹力蛋白拟态的肽聚合物、壳聚糖、改性壳聚糖;所述聚氟类材料为聚偏二氟乙烯或聚四氟乙烯;所述聚氨酯类材料为聚氨酯、聚碳酸酯聚氨酯、聚醚基聚氨酯或硅烷改性聚氨酯。

14. 制备权利要求 1~6 任一项所述的组织修复用纤维膜的方法,其特征在于,包括静电纺丝步骤。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将两种溶解性质不同的纤维丝材料,分别溶于相应的溶剂中,得到两种均一的纤维丝材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的两种均一纤维丝材料溶液分别装入不同的静电纺丝注射器中,两种纤维丝材料的对应喷针在高压电源板上均匀排列,进行静电纺丝,得到两种溶解性质不同的纤维丝错综交叉的纤维膜;

(3) 根据纤维丝材料的溶解性质,用溶剂将步骤(2)中制造的纤维膜中的一种纤维丝溶解,另外一种则保持不变,得到所述组织修复用纤维膜。

16. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将纤维丝材料溶于溶剂中,得到均一的纤维丝材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

(3) 将步骤(2)中制备得到的纤维膜在溶剂超声溶胀后的状态下进行预冻,然后进行真空冷冻干燥,得到组织修复用纤维膜。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其特征在于,上述步骤(3)中,将步骤(2)中制备得到的纤维膜用浓度为 50%~95% 的乙醇水溶液浸润后,再进行超声溶胀。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的方法,其特征在于,上述步骤(3)中,用于超声溶胀纤维膜的溶剂为注射用水。

19. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将纤维丝材料溶于溶剂中,得到均一的纤维丝材料溶液;

(2) 将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

(3) 将步骤(2)中制备的纤维膜沿纤维膜的横轴或纵轴之一的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型;然后将纤维膜沿纤维膜的与上述拉伸方向垂直的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型,得到组织修复用纤维膜。

20. 根据权利要求 19 所述的方法,其特征在于,所述的拉伸温度为低于纤维丝材料热变形温度 0℃~30℃ 的温度。

21. 根据权利要求 19 或 20 所述的方法,其特征在于,所述的拉伸为 50~400mm/min 的匀

速拉伸。

22. 根据权利要求 19~21 任一项所述的方法,其特征在于,所述纤维膜停止拉伸时的长度为原来长度的 1.5~6.0 倍。

23. 根据权利要求 19~22 任一项所述的方法,其特征在于,所述纤维膜定型时的温度为常温。

24. 根据权利要求 15~23 任一项所述的方法,其特征在于,步骤(2)的静电纺丝中,调节微量注射泵的速率为 0.1~15.0ml / 小时,调节高压发生器的电压为 5~45KV,调节接收装置接收距离为 5.0~30.0cm。

25. 根据权利要求 14~24 任一项所述的方法,其特征在于,所述纤维丝的材料为可降解材料、不可降解材料或其组合;所述可降解材料为合成可降解材料或天然高分子材料;所述不可降解材料为聚氟类材料、聚丙烯类材料或聚氨酯类材料。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其特征在于,所述可降解材料为聚乳酸、聚己内酯、聚羟基乙酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物或 1,3-丙二醇聚合物、胶原蛋白、明胶、纤维蛋白、丝蛋白、弹力蛋白拟态的肽聚合物、壳聚糖、改性壳聚糖;所述聚氟类材料为聚偏二氟乙烯或聚四氟乙烯;所述聚氨酯类材料为聚氨酯、聚碳酸酯聚氨酯、聚醚基聚氨酯或硅烷改性聚氨酯。

27. 权利要求 1~13 任一项所述的组织修复用纤维膜在制备组织修复用制品中的应用。

28. 根据权利要求 27 所述的应用,其特征在于所述组织修复用制品为疝气修复补片、女性盆底功能障碍性疾病修复系统、人工肩袖、硬脑膜修复补片、脊膜修复补片、人工皮肤、心包膜补片、人工血管、人工神经导管、人工牙膜、人工韧带、人工跟腱、骨修复产品。

29. 根据权利要求 28 所述的应用,其特征在于所述女性盆底功能障碍性疾病修复系统为盆底修复补片或尿失禁悬吊带或瘘修补片。

30. 由权利要求 1~13 任一项所述的组织修复用纤维膜制得的组织修复用制品。

31. 根据权利要求 30 所述的组织修复用制品,所述组织修复用制品为疝气修复补片、女性盆底功能障碍性疾病修复系统、人工肩袖、硬脑膜修复补片、脊膜修复补片、人工皮肤、心包膜补片、人工血管、人工神经导管、人工牙膜、人工韧带、人工跟腱、骨修复产品。

32. 根据权利要求 31 所述的组织修复用制品,其特征在于所述女性盆底功能障碍性疾病修复系统包括盆底修复补片或尿失禁悬吊带或瘘修补片。

一种组织修复用纤维膜及其制造方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及组织修复用纤维膜及其制造方法和应用,以及组织修复用制品。

背景技术

[0002] 组织器官修复是一个世界性医学难题。现代外科手术中,常需要对组织和器官进行修复,如疝气修复、女性骨盆底功能障碍性疾病修复、硬脑/脊膜缺损修复、神经导管缺损修复、血管的修复、韧带修复、骨缺损修复等等。由于人体组织结构和功能的特殊性,理想的组织修复用纤维膜需具备以下性能:①一定的强度,能够抵抗机械应力,在健康组织没有完全形成之前要能够承受腹腔内的压强;②便于细胞黏附、爬行和生长,实现组织再生;③防止细菌躲藏滋生,避免因使用人工生物合成材料而引起的感染;④植入人体后能够保持良好的尺寸稳定性,即不能发生收缩和变形;⑤结构稳定,便于裁剪成需要的形状而不脱散,便于与组织缝合;⑥手感柔软,便于成型、增加手术的可操作性、降低病人的不适感、提高手术的效果;⑦生物相容性好,能引导组织生长,达到理想修复。

[0003] 现有的组织修复用纤维膜,往往存在如下问题:

[0004] 1) 编制网片是目前组织修复用纤维膜中应用最广的产品,但该产品表面粗糙、质地较硬、生物相容性差、易产生异物感和疼痛、引起常见侵蚀和感染等并发症;并且该类材料引发的免疫排斥反应较强,存在较多的手术后遗症;其与内脏、器官直接接触时,易造成损伤,可引起较严重的粘连、引发严重的异物和免疫反应,需要二次手术取出,给病人带来痛苦,甚至危及生命。

[0005] 2) 目前研究的电纺膜,常见出现细胞难以向其内部长入或长入慢的不足。

[0006] 由此可见,现有编织、电纺技术形成的组织修复用纤维膜的性能不够理想。

发明内容

[0007] 发明要解决的问题

[0008] 本发明是鉴于上述现有技术的问题而作出的。目的在于提供一种组织修复用纤维膜,其具有良好的力学强度,能够在未完全修复前提供足够的力学支撑,且有利于细胞粘附和增殖、引导细胞分化,有利于组织之间的紧密缝合,减少组织修复用制品皱缩、引起感染以及与脏器粘连等情况的发生,提高病人的舒适感,而且快速修复,减少病人的痛苦。

[0009] 用于解决问题的方案

[0010] 本发明者经研究发现,通过使组织修复用纤维膜具有特定的蓬松度,可以实现上述目的,从而完成了本发明。

[0011] 由此,本发明提供一种组织修复用纤维膜,所述纤维膜由直径为 $10\text{nm}\sim 100\mu\text{m}$ 的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为 $200\sim 2000\text{cm}^3/\text{g}$ 。

[0012] 本发明的组织修复用纤维膜可以根据采用的不同纤维丝材料,选用合适的制造方法制得。

[0013] 本发明组织修复用纤维膜的一种优选的制造方法包括如下步骤:

[0014] (1) 将两种溶解性质不同的纤维丝材料, 分别溶于相应的溶剂中, 得到两种均一的纤维丝材料溶液;

[0015] (2) 将步骤(1)中得到的两种均一纤维丝材料溶液分别装入不同的静电纺丝注射器中, 两种纤维丝材料的对应喷针在高压电源板上均匀排列, 进行静电纺丝, 得到两种溶解性质不同的纤维丝错综交叉的纤维膜;

[0016] (3) 根据纤维丝材料的溶解性质, 用合适的溶剂将步骤(2)中制造的纤维膜中的一种纤维丝溶解, 另外一种则保持不变, 得到所述组织修复用纤维膜。

[0017] 本发明组织修复用纤维膜的另一种优选制造方法, 包括如下步骤:

[0018] (1) 将纤维丝材料溶于溶剂中, 得到均一的纤维丝材料溶液;

[0019] (2) 将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中, 进行静电纺丝得到纤维, 并将纤维接收为膜状结构, 得到纤维膜;

[0020] (3) 将步骤(2)中制备得到的纤维膜在溶剂超声溶胀后的状态下于预定温度中进行预冻, 然后进行真空冷冻干燥, 得到组织修复用纤维膜。

[0021] 本发明组织修复用纤维膜的再一种优选制造方法, 包括如下步骤:

[0022] (1) 将纤维丝材料溶于溶剂中, 得到均一的纤维丝材料溶液;

[0023] (2) 将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中, 进行静电纺丝得到纤维, 并将纤维接收为膜状结构, 得到纤维膜;

[0024] (3) 将步骤(2)中制备的纤维膜沿纤维膜的横轴或纵轴之一的方向拉伸, 停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型; 然后将纤维膜沿纤维膜的与上述拉伸方向垂直的方向拉伸, 停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型, 得到组织修复用纤维膜。

[0025] 本发明还提供所述组织修复用纤维膜在制造组织修复用制品中的应用。

[0026] 本发明进一步提供由所述组织修复用纤维膜制造的组织修复用制品。

[0027] 本发明进一步提供所述组织修复用纤维膜以及组织修复用制品用于组织修复中的应用。

[0028] 发明的效果

[0029] 与现有技术相比, 本发明具有如下有益效果:

[0030] (1) 本发明的组织修复用纤维膜, 具有大比表面积, 有利于细胞的粘附和增殖, 而且纤维的表面拓扑结构也有利于引导细胞分化;

[0031] (2) 本发明的组织修复用纤维膜具有多孔蓬松结构, 比普通电纺膜结构更有利于纤维细胞迅速长入, 起到加强和固定的作用, 达到快速理想修复效果;

[0032] (3) 本发明的组织修复用纤维膜质地轻、柔软, 更利于与组织之间的紧密缝合, 提高病人的舒适感;

[0033] (4) 本发明的组织修复用纤维膜, 可以减少修复用制品皱缩、引起感染以及与脏器等组织粘连等情况的发生;

[0034] (5) 本发明的组织修复用纤维膜由于可以不含活细胞成分, 材料来源充分, 成本较低, 避免了自体、异体材料以及动物源性材料的来源不足, 贮存运输简单;

[0035] (6) 本发明的纤维膜的制造方法工艺简单, 生产时间短, 能有效避免加工过程中产品受到污染, 产品质量易于控制, 产品标准容易实现, 产品可实现低成本、高效率的产业化生产。

附图说明

- [0036] 图 1 为实施例 4 得到的蓬松纤维膜切面扫描电镜图；
- [0037] 图 2 为实施例 4 步骤(2)得到的电纺膜切面扫描电镜图；
- [0038] 图 3 为实施例 4 得到的蓬松纤维膜 A 和实施例 4 步骤(2)得到的电纺膜 B 的纤维在 5000× 下扫描电镜对比图；
- [0039] 图 4 为实施例 4 得到的蓬松纤维膜 A 和实施例 4 步骤(2)得到的电纺膜 B 的纤维在 10000× 下扫描电镜对比图；
- [0040] 图 5 为实施例 7 中 PP 组术后 1 个月的修复效果图；
- [0041] 图 6 为实施例 7 中 PVDF1 组术后 6 个月的修复效果图；
- [0042] 图 7 为实施例 7 中 PVDF2 组术后 6 个月的修复效果图；
- [0043] 图 8 为实施例 7 中 PVDF2 组术后 6 个月的修复效果图；
- [0044] 图 9 为实施例 7 PCU 组术后 6 个月的修复效果图；
- [0045] 图 10 为实施例 9 PLLA1 组术后 6 个月的病理图；
- [0046] 图 11 为实施例 9 PLLA2 组术后 6 个月的病理图；
- [0047] 图 12 为实施例 9 动物源性组术后 6 个月的病理图；
- [0048] 图 13 为实施例 9 PLLA1 组术后 6 个月的解剖图；
- [0049] 图 14 为实施例 9 PLLA2 组术后 6 个月的解剖图；
- [0050] 图 15 为实施例 9 动物源性组术后 6 个月的解剖图。

具体实施方式

- [0051] 本发明的组织修复用纤维膜由直径为 10nm~100 μ m 的纤维丝交织而成,具有多孔状结构,其蓬松度为 200~2000cm³/g。
- [0052] 本发明的组织修复用纤维膜中,所述纤维丝的直径优选为 500nm~5 μ m。
- [0053] 本发明的组织修复用纤维膜的蓬松度优选为 600~1600cm³/g。
- [0054] 本发明的组织修复用纤维膜的柔软度优选为 50~500 毫牛顿,优选为 200~450 毫牛顿。
- [0055] 本发明的组织修复用纤维膜优选平均孔径为 50~500 μ m。
- [0056] 本发明的组织修复用纤维膜优选厚度为 0.5~1.0mm。
- [0057] 本发明的组织修复用纤维膜优选抗张强度为 20~80N/cm。
- [0058] 本发明所述的蓬松度是指纤维膜的表观厚度与面密度之比的 1000 倍,即:
- [0059] 蓬松度 B= 表观厚度 T₀/ 面密度 ω × 10³
- [0060] 蓬松度以 cm³/g 表示,表观厚度以 mm 表示,面密度以 g/m² 表示。表观厚度 T₀ 的测试方法是利用 FAST-1 压缩性织物风格仪按照 GB/T 7689.1-2001 方法进行测试,表示为纤维膜在 2cN/cm² 压强下厚度 (mm) 与纤维膜在 100cN/cm² 压强下厚度 (mm) 之差。面密度 ω 的测试方式是在忽略纤维膜的厚度情况下,测定单个面单位面积下的重量。
- [0061] 本发明所述的柔软度是指根据 GB/T 8942-2002 中方法测试出来的膜片抗弯曲力和膜片与缝隙处摩擦力的最大矢量之和,以毫牛顿表示,柔软度值越小说明膜越柔软。
- [0062] 本发明中所述纤维丝直径是通过扫描电镜的方法进行测定的;所述平均孔径是参

照 ASTM D 6767-2002,利用毛细管流动孔径分析仪通过泡点法进行测定的;所述抗张强度是通过 GB/T3923.1-1997《织物断裂强力和断裂伸长率的测定》方法进行测定的;所述厚度是通过压缩性织物风格仪按照 GB/T7689.1-2001 方法进行测定的。

[0063] 作为本发明组织修复用纤维膜的制造方法,包括采用静电纺丝步骤的方法。

[0064] 作为本发明组织修复用纤维膜的一种优选制造方法,可以采用静电纺丝技术结合溶剂溶解法进行,具体包括如下步骤:

[0065] (1)将两种溶解性质不同的纤维丝材料,分别溶于相应的溶剂中,得到两种均一的纤维丝材料溶液;

[0066] (2)将步骤(1)中得到的两种均一纤维丝材料溶液分别装入不同的静电纺丝注射器中,两种纤维丝材料的对应喷针在高压电源板上均匀排列,进行静电纺丝,得到两种溶解性质不同的纤维丝错综交叉的纤维膜;

[0067] (3)根据纤维丝材料的溶解性质,选择合适的溶剂将步骤(2)中制备的纤维膜中的一种纤维丝溶解,另外一种则保持不变,得到所述组织修复用纤维膜。

[0068] 上述步骤(2)中,优选微量注射泵的速率调节为 0.1~15.0ml / 小时,更优选 3~6ml / 小时。

[0069] 上述步骤(2)中,优选高压发生器的电压调节为 5~45KV,更优选 20~36KV。

[0070] 上述步骤(2)中,优选接收装置的接收距离调节为 5.0~30.0cm,更优选 15.0~20.0cm。

[0071] 本发明中,所述两种溶解性质不同的纤维丝材料是指,两种纤维丝材料中只有其中一种纤维丝材料能够溶解于某一溶剂中。优选其中的一种纤维丝材料为:PCU(聚碳酸酯聚氨酯)或 PVDF(聚偏二氟乙烯)。优选其中的另一种纤维丝材料为:PLLA(L-聚乳酸)或 PLGA(聚乳酸-羟基乙酸共聚物)。

[0072] 作为本发明组织修复用纤维膜的另一种优选制造方法,包括如下步骤:

[0073] (1)将纤维丝材料溶于溶剂中,得到均一的纤维丝材料溶液;

[0074] (2)将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

[0075] (3)将步骤(2)中制备得到的纤维膜在溶剂超声溶胀后的状态下,在预定温度下进行预冻,然后进行真空冷冻干燥,得到组织修复用纤维膜。

[0076] 上述步骤(2)中,优选微量注射泵的速率调节为 0.1~15.0ml / 小时,更优选 3~6ml / 小时。

[0077] 上述步骤(2)中,优选高压发生器的电压调节为 5~45KV,更优选 30~36KV。

[0078] 上述步骤(2)中,优选接收装置的接收距离调节为 5.0~30.0cm,更优选 15.0~20.0cm。

[0079] 上述步骤(3)中,优选地将步骤(2)中制备得到的纤维膜用浓度为 50%~95%的乙醇水溶液浸润后,再进行超声溶胀。

[0080] 上述步骤(3)中,用于超声溶胀纤维膜的溶剂优选为注射用水。

[0081] 上述步骤(3)中,优选地将步骤(2)中制备得到的纤维膜在浓度为 50%~95%的乙醇水溶液中浸润后,放入盛有注射用水的超声机中,超声溶胀 5~15 分钟后静置,更换注射用水,再超声溶胀,如此重复操作,直至乙醇被注射用水置换完毕。然后将注射用水超声溶胀

状态下的纤维膜放入冷冻干燥箱中于 -50°C 进行预冷冻 2~5 小时,然后开启真空进行真空冷冻干燥 20~26 小时,得到所述组织修复用纤维膜。

[0082] 作为本发明组织修复用纤维膜的再一种优选制造方法,包括如下步骤:

[0083] (1) 将纤维丝材料溶于溶剂中,得到均一的纤维丝材料溶液;

[0084] (2) 将步骤(1)中得到的均一纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接收为膜状结构,得到纤维膜;

[0085] (3) 将步骤(2)中制备的纤维膜沿纤维膜的横轴或纵轴之一的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型;然后将纤维膜沿纤维膜的与上述拉伸方向垂直的方向拉伸,停止拉伸后使纤维膜在这种拉伸状态下定型,得到组织修复用纤维膜。

[0086] 上述步骤(2)中,优选微量注射泵的速率调节为 $0.1\sim 15.0\text{ml} / \text{小时}$,更优选 $3\sim 6\text{ml} / \text{小时}$ 。

[0087] 上述步骤(2)中,优选高压发生器的电压调节为 $5\sim 45\text{KV}$,更优选 $30\sim 36\text{KV}$ 。

[0088] 上述步骤(2)中,优选接收装置的接收距离调节为 $5.0\sim 30.0\text{cm}$,更优选 $15.0\sim 20.0\text{cm}$ 。

[0089] 上述步骤(3)中,横向和纵向的拉伸速率优选各自独立地为 $50\sim 400\text{mm}/\text{min}$,更优选 $50\text{mm}/\text{min}\sim 200\text{mm}/\text{min}$ 。

[0090] 上述步骤(3)中,横向和纵向的拉伸长度优选各自独立地为原来长度的 $1.5\sim 6.0$ 倍。

[0091] 上述步骤(3)中,优选地,用夹具夹住上述步骤(2)中制得的纤维膜的两边,将温度设置为低于材料热变形温度 $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 的温度,以 $50\sim 400\text{mm}/\text{min}$ 的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的 $1.5\sim 6.0$ 倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型 $1\text{h}\sim 4\text{h}$,然后取下并将纤维膜的另外两边用夹具夹住,将温度设置为低于材料热变形温度 $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 的温度,沿与之前拉伸方向垂直的方向以 $50\sim 400\text{mm}/\text{min}$ 的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的 $1.5\sim 6.0$ 倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型 $1\text{h}\sim 4\text{h}$,得到所述组织修复用纤维膜。

[0092] 本发明还提供由上述方法制得的组织修复用纤维膜。

[0093] 本发明的组织修复用纤维膜中使用的纤维丝的材料可以是可降解材料、不可降解材料或其组合。可降解材料可以是合成可降解材料或天然高分子材料;不可降解材料优选为聚氟类材料、聚丙烯类材料或聚氨酯类材料。

[0094] 作为可降解材料,优选聚乳酸(PLA)(特别是 L-聚乳酸(PLLA))、聚己内酯(PCL)、聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)或 1,3-丙二醇聚合物(PDO)、胶原蛋白、明胶、纤维蛋白、丝蛋白、弹力蛋白拟态的肽聚合物、壳聚糖、改性壳聚糖。

[0095] 作为聚氟类材料,优选聚偏二氟乙烯(PVDF)或聚四氟乙烯(PTFE)。

[0096] 作为聚丙烯类材料,优选间规聚丙烯。

[0097] 作为聚氨酯类材料,优选聚氨酯(PU)、聚碳酸酯聚氨酯(PCU)、聚醚基聚氨酯或硅烷改性聚氨酯(SPU)。

[0098] 本发明还提供所述组织修复用纤维膜在制造组织修复用制品中的应用。优选地,本发明的组织修复用纤维膜用于制造疝气修复补片、女性盆底功能障碍性疾病修复系统(包括盆底修复补片或尿失禁悬吊带或瘘修补片)、人工肩袖、硬脑(脊)膜修复补片、人工皮

肤、心包膜补片、人工血管、人工神经导管、人工牙膜、人工韧带、人工跟腱、骨修复(填充)产品等。

[0099] 本发明进一步提供由所述组织修复用纤维膜制造的组织修复用制品。

[0100] 本发明的组织修复用制品,优选为疝气修复补片、女性盆底功能障碍性疾病修复系统(包括盆底修复补片或尿失禁悬吊带或瘘修补片)、人工肩袖、硬脑(脊)膜修复补片、人工皮肤、心包膜补片、人工血管、人工神经导管、人工牙膜、人工韧带、人工跟腱、骨修复(填充)产品等。

[0101] 本发明进一步提供所述组织修复用纤维膜以及组织修复用制品用于组织修复中的应用。优选地提供所述组织修复用纤维膜以及组织修复用制品用于疝气修复、女性盆底功能障碍性疾病的治疗(包括但不限于盆底修复或尿失禁的治疗或瘘修复)、肩袖修复、硬脑(脊)膜修复、皮肤组织修复、心包膜修复、血管修复、神经导管修复、牙膜修复、韧带修复、跟腱修复、骨修复(填充)中的应用。

[0102] 下面结合具体实施例进一步详细说明本发明。本发明实施例采用的试剂和原料除非特别说明,皆为市购常规产品。

[0103] 实施例

[0104] 实施例 1

[0105] (1) 将聚碳酸酯聚氨酯(PCU),溶于 N,N-二甲基甲酰胺与四氢呋喃的混合溶剂,使溶液中 PCU 的浓度为 12g/100mL, N,N-二甲基甲酰胺与四氢呋喃的混合比例(体积比)为 1:1,得到均一的纤维丝材料溶液。

[0106] 将 PLLA 溶于六氟异丙醇(HFIP)溶液中,使溶液中 PLLA 的浓度为 5g/100mL,得到均一的纤维丝材料溶液。

[0107] (2) 将上述两种均一的纤维丝材料溶液分别装入两个静电纺丝注射器中,两种材料的对应喷针在高压电源板上均匀排列,调节微量注射泵的速率为 6ml / 小时,调节高压发生器的电压为 22KV,调节接收装置的接收距离为 20cm,通过两种材料的同时静电共纺制备出两种溶解性质不同的纤维丝材料错综交叉的纤维膜,达到 0.5mm 厚度后关闭静电纺丝。

[0108] (3) 将取下的膜,放入六氟异丙醇溶剂中超声溶胀、溶解 6 小时,使 PLLA 材料溶解完全,PCU 材料则保持不变,从溶剂中取出未被溶解的材料,即得到组织修复用纤维膜。

[0109] 实施例 1 中所得组织修复用纤维膜的纤维平均直径为 2 μ m,膜厚度为 0.5mm,平均孔径为 350 μ m,抗张强度为 25N/cm,蓬松度为 970cm³/g,柔软度为 250 毫牛顿。

[0110] 实施例 2

[0111] (1) 将聚偏二氟乙烯(PVDF)溶于体积比为 4:6 的 N,N-二甲基甲酰胺 / 丙酮的混合溶剂,使 PVDF 在溶液中的浓度为 18g/100mL;将 L-聚乳酸(PLLA)溶于六氟异丙醇(HFIP)溶液中,使溶液中 PLLA 的浓度为 5g/100mL,得到均一的纤维丝材料溶液。

[0112] (2) 将上述两种均一的纤维丝材料溶液分别装入两个静电纺丝注射器中,两种材料的对应喷针在高压电源板上均匀排列,调节微量注射泵的速率为 5ml/ 小时,调节高压发生器的电压为 22KV,调节接收装置的接收距离为 20cm,通过两种材料的同时静电共纺制备出两种溶解性质不同的纤维丝材料错综交叉的纤维膜,达到 0.5mm 厚度后关闭静电纺丝。

[0113] (3) 将取下的膜,放入六氟异丙醇溶剂中超声溶胀、溶解 6 小时,使其中 PLLA 材料

完全溶解,制得组织修复用纤维膜。

[0114] 所述组织修复用纤维膜的纤维平均直径为 $3\ \mu\text{m}$,膜厚度为 0.5mm ,平均孔径为 $450\ \mu\text{m}$,抗张强度为 35N/cm ,蓬松度为 $1640\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为 400 毫牛顿。

[0115] 实施例 3

[0116] (1) 将 PVDF 材料溶解于体积比为 4:6 的 N,N-二甲基甲酰胺 / 丙酮混合溶剂,使 PVDF 在溶液中的浓度为 $18\text{g}/100\text{mL}$;制备得到均一的纤维丝材料溶液。

[0117] (2) 将步骤(1)中得到的纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为 $6\text{ml} / \text{小时}$,调节高压发生器的电压为 30KV ,调节接收装置的接收距离为 20cm ,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接受为膜状结构,纺至膜层厚度约为 0.5mm 后关闭静电纺丝,得到纤维膜。

[0118] 此处得到的纤维膜的纤维平均直径为 $2\ \mu\text{m}$,膜厚度为 0.5mm ,平均孔径为 $190\ \mu\text{m}$,抗张强度为 43N/cm ,蓬松度为 $170\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为 930 毫牛顿。

[0119] (3) 将步骤(2)中制得的纤维膜在浓度为 95% 的乙醇溶液中完全浸润,然后取出乙醇溶液浸润后的纤维膜,放入盛有注射用水的超声容器中,使纤维膜完全浸泡在注射用水中,开启超声,功率 90W ,超声 10 分钟,静置 $5\sim 10$ 分钟后,更换超声容器内的注射用水,再开启超声,功率 90W ,超声 10 分钟,如此重复操作 $7\sim 8$ 次,至溶液中乙醇被置换完毕。然后取出注射用水超声溶胀后的纤维膜,放于 -50°C 的冷冻干燥箱中进行预冷冻 4 小时,再开启真空冷冻干燥,使预冷冻的纤维膜真空冷冻干燥 24 小时,得到组织修复用纤维膜。

[0120] 所述组织修复用纤维膜的纤维平均直径为 $2\ \mu\text{m}$,膜厚度为 0.6mm ,平均孔径为 $400\ \mu\text{m}$,抗张强度为 48N/cm ,蓬松度为 $1530\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为 420 毫牛顿。

[0121] 实施例 4

[0122] (1) 将 L-聚乳酸(PLLA)材料溶于六氟异丙醇溶剂中,使溶液中 PLLA 浓度为 $6\text{g}/100\text{mL}$,制备得到均一的纤维丝材料溶液。

[0123] (2) 将步骤(1)中制得的纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为 $6\text{ml} / \text{小时}$,调节高压发生器的电压为 20KV ,调节接收装置的接收距离为 15cm ,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接受为膜状结构,纺至膜层厚度约为 0.5mm 后关闭静电纺丝,得到纤维膜。

[0124] 此处得到的纤维膜的纤维平均直径为 $2\ \mu\text{m}$,膜厚度为 0.5mm ,平均孔径为 $115\ \mu\text{m}$,抗张强度为 33N/cm ,蓬松度为 $130\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为 870 毫牛顿。

[0125] (3) 然后用夹具夹住纤维膜的两边,在温度为 60°C 条件下以 $100\text{mm}/\text{min}$ 的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的 3 倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型 4h ,然后取下纤维膜并用夹具夹住纤维膜的另外两边,在温度为 60°C 条件下,沿与之前拉伸方向垂直的方向以 $100\text{mm}/\text{min}$ 的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的 3 倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型 4h ,得到组织修复用纤维膜。

[0126] 所述组织修复用纤维膜的纤维平均直径为 $2\ \mu\text{m}$,膜厚度为 0.6mm ,平均孔径为 $450\ \mu\text{m}$,抗张强度为 50N/cm ,蓬松度为 $1100\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为 400 毫牛顿。

[0127] 实施例 5

[0128] (1) 将 PVDF 材料溶解于体积比为 4:6 的 N,N-二甲基甲酰胺 / 丙酮混合溶剂,使 PVDF 在溶液中的浓度为 $18\text{g}/100\text{mL}$;制备得到均一的纤维丝材料溶液;

[0129] (2)将步骤(1)中得到的纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为6ml / 小时,调节高压发生器的电压为30KV,调节接收装置的接收距离为20cm,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接受为膜状结构,纺至膜层厚度约为0.5mm后关闭静电纺丝,得到纤维膜。

[0130] 此处得到的纤维膜的纤维平均直径为 $2\mu\text{m}$,膜厚度为0.5mm,平均孔径为 $190\mu\text{m}$,抗张强度为43N/cm,蓬松度为 $170\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为930毫牛顿。

[0131] (3)然后用夹具夹住纤维膜的两边,在温度为 95°C 条件下以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的2.5倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型4h,然后取下纤维膜并用夹具夹住纤维膜的另外两边,在温度为 95°C 条件下,沿与之前拉伸方向垂直的方向以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的2.5倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型4h,得到组织修复用纤维膜。

[0132] 所述组织修复用纤维膜的纤维平均直径为 $2\mu\text{m}$,膜厚度为0.6mm,平均孔径为 $400\mu\text{m}$,抗张强度为65N/cm,蓬松度为 $1300\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为450毫牛顿。

[0133] 实施例6

[0134] (1)将PCU材料溶解于体积比为1:1的N,N-二甲基甲酰胺/四氢呋喃混合溶剂,使PCU在溶液中的浓度为12g/100mL;制备得到均一的纤维丝材料溶液;

[0135] (2)将步骤(1)中得到的纤维丝材料溶液装入静电纺丝注射器中,调节微量注射泵的速率为5ml / 小时,调节高压发生器的电压为36KV,调节接收装置的接收距离为25cm,进行静电纺丝得到纤维,并将纤维接受为膜状结构,纺至膜层厚度约为0.5mm后关闭静电纺丝,得到纤维膜。

[0136] 此处得到的纤维膜的纤维平均直径为 $2\mu\text{m}$,膜厚度为0.5mm,平均孔径为 $160\mu\text{m}$,抗张强度为52N/cm,蓬松度为 $110\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为510毫牛顿。

[0137] (3)然后用夹具夹住纤维膜的两边,在温度为 80°C 条件下以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的2.0倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型6h,然后取下纤维膜并用夹具夹住纤维膜的另外两边,在温度为 80°C 条件下,沿与之前拉伸方向垂直的方向以100mm/min的速率匀速拉伸,使纤维膜被拉长至原来长度的2.0倍后停止拉伸,在常温下使纤维膜在这种拉伸状态下定型6h,得到组织修复用纤维膜。

[0138] 所述组织修复用纤维膜的纤维平均直径为 $2\mu\text{m}$,膜厚度为0.5mm,平均孔径为 $260\mu\text{m}$,抗张强度为60N/cm,蓬松度为 $230\text{cm}^3/\text{g}$,柔软度为470毫牛顿。

[0139] 实施例7 纤维膜在疝气修复中的应用

[0140] 将实施例1、实施例5中制得的组织修复用纤维膜、实施例5步骤(2)中制得的纤维膜以及临床上使用的聚丙烯网片(3DMAX™ Mesh由中山大学第二附属医院提供的样品),裁剪成 $3.5\text{cm}\times 6\text{cm}$,清洗,灭菌,分别制成PCU疝气修复补片(由实施例1的纤维膜制造)、PVD F1疝气修复补片(由实施例5的纤维膜制造)、PVDF2疝气修复补片(由实施例5步骤(2)中得到的纤维膜制造)和PP疝气修复补片(由聚丙烯网片制造)。

[0141] 将上述疝气修复补片进行新西兰兔实验。新西兰兔,体重2.5-2.8Kg,年龄6-12个月,共60只。将实验兔随机分成4组,分别为PCU组、PVD F1组、PVDF2组和PP组,每组15

只实验动物。对进入实验的动物进行麻醉、备皮、仰卧保定于木板上；消毒铺单后；于腹部正中，用 4# 手术刀顺着兔腹白线切开皮肤，长约 8cm，暴露出肌肉，将大小为 2cm×5cm 的腹壁全层（包括腹膜、肌肉、筋膜组织）切除；PCU 组、PVDF1 组、PVDF2 组、PP 组分别采用 PCU 疝气修复补片、PVDF1 疝气修复补片、PVDF2 疝气修复补片和 PP 疝气修复补片，用 0# 丝线将补片与周围的肌肉间断缝合。4# 丝线间断缝合皮肤。

[0142] 术后对动物进行常规的观察和喂养。观察期内 PCU 组、PVDF1 组和 PVDF2 组所有动物进食进水正常，切口愈合良好，未见感染及腹部疝气形成。PP 组 5 只动物在术后第 5~7 天切口处出现隆起，3 只动物于术后第 7~10 天死亡，解剖时发现补片与内脏发生严重粘连。其余动物均存活至取材时间。

[0143] 术后 1 个月，将 PCU 组、PVDF1 组、PVDF2 组每组 5 只动物解剖，PP 组 4 只动物解剖。触摸手术部位，PCU 组和 PVDF1 组手术部位触摸柔软。PVDF2 组触摸较 PVDF1 组稍硬。沿补片边缘 2cm 以上切开肌肉层，肉眼可见，PCU 组、PVDF1 组和 PVDF2 组补片与内脏均无粘连，毛细血管沿补片边缘向中间长入，新生组织已基本覆盖整个补片。镜下结果显示，PCU 组、PVDF1 组、PVDF2 组补片周围可见大量的成纤维细胞及胶原纤维增生，少数淋巴细胞浸润（ ≤ 25 个 /HPF），较多毛细血管增生（5-10 个 /HPF）。且镜下，PCU 组、PVDF1 组毛细血管较 PVDF2 组多，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。可见 PCU 组补片、PVDF1 组补片、PVDF2 组补片具有较好的组织相容性；其中 PCU 组补片和 PVDF1 组补片较高的蓬松度更有利于组织长入。

[0144] PP 组触摸手术部位，感觉较其他三组硬，能明显感觉到异物的存在。切开皮肤，可见一层薄薄的新生组织覆盖在补片表面，但与补片易撕开。沿补片周围 2cm 切开肌肉层，肉眼可见 PP 组补片与内脏严重粘连，且不易分离（图 5）。镜下结果显示，PP 组补片内部有在较多空洞，空洞周围有少量成纤维细胞及胶原形成，可见较少量毛细血管增生（ ≤ 2 个 /HPF），大量异物巨细胞及淋巴细胞浸润，可见 PP 组补片组织相容性较差，不利于细胞粘附，排异和免疫炎症反应明显。

[0145] 术后 3 个月，PP 组解剖 4 只动物，其余组每组解剖 5 只。切取补片及其周围 2cm 范围内的组织。PCU 组、PVDF1 组手术部位触摸柔软，与自体组织相近。补片与皮肤间层次清楚，易分离，补片与内脏器官无任何粘连，大量新生组织长入补片内部。镜下结果显示，补片周围与胶原纤维和纤维细胞结合紧密；补片内部可见大量的胶原纤维，伴有少量毛细血管（3-5 个 /HPF）。PVDF2 组材料手术部位触摸较柔软，补片与皮肤间层次清楚，易分离，补片与内脏器官无任何粘连，切开补片内部，新生组织较少。镜下结果显示，补片仅表面可见较多胶原纤维，补片内部未见新生组织，可见新生组织向 PVDF2 膜片内部长入较慢。

[0146] PP 组触摸手术部位，感觉较硬，能明显感觉到异物的存在。PP 组补片表面有一层较薄的新生组织，与皮肤层次不清，不易分离，补片接近内脏，与内脏发生严重粘连，难易撕开，肠道肿胀。镜下结果显示，补片周围有少量成纤维细胞及胶原形成，伴有较少量毛细血管增生（ ≤ 2 个 /HPF）；大量异物巨细胞及淋巴细胞浸润，说明排异和免疫炎症反应明显。

[0147] 术后 6 个月，PP 组解剖 4 只动物，其余组每组解剖 5 只。切取修补处的补片及其周围 2cm 范围内的组织。PVDF1 组与 PCU 组手术部位触摸都很柔软，如图 6 和图 9 所示，补片与新生组织已融合为一体，较难区分开新生组织和补片，新生组织与皮肤间层次清楚，易分离，新生组织与内脏器官无任何粘连。镜下观察结果显示，植入补片部位周围与胶原纤维和

纤维细胞结合紧密;内部可见大量的胶原纤维。PVDF2 组手术部位触摸较柔软,如图 7 和图 8 所示,尚能分辨出补片和新生组织,新生组织与皮肤间层次清楚,易分离,补片与内脏器官无任何粘连。镜下观察结果显示,补片表面可见较多胶原纤维补片,切开补片内部,新生组织仍较少。

[0148] PP 组触摸手术部位,感觉较硬,明显感觉到异物的存在。PP 组与皮肤层次不清,不能分离;与内脏器官粘连严重;镜下观察结果显示,仅补片周围有少量成纤维细胞及胶原形成,表面可见少量毛细血管增生(≤ 5 个 /HPF),大量异物巨细胞及淋巴细胞浸润,异物反应和免疫排斥严重;说明 PP 组补片不利于细胞的粘附和长入,组织相容性和修复效果差。

[0149] 实施例 8 纤维膜在盆底修复中的应用

[0150] 采用由实施例 3 制得纤维膜制造的盆底修复补片(PVDF3 补片)、实施例 3 步骤 2 制得纤维膜制造的盆底修复补片(PVDF4 补片)、实施例 6 制得纤维膜制造的盆底修复补片(PCU 1 补片)和聚丙烯材料制造的盆底修复补片(PP 补片,强生 ProLift™,广州华侨医院提供)进行小型猪实验。所有补片裁剪成 2cm×2cm 大小。选用 20 ~ 25kg,性成熟雌性小型猪 8 只, PVDF3 组、PVDF4 组、PCU1 组和 PP 组共 4 组,每组 2 只。对进入实验的小型猪实施全麻,经下腹部腹壁入路,暴露膀胱、子宫和阴道上段。将补片分别置入阴道膀胱间隙之间,丝线固定。PVDF3 组、PVDF4 组、PCU1 组和作为对照组的 PP 组分别采用 PVDF3 补片、PVDF4 补片、PCU1 补片和 PP 补片。术后对动物进行常规的喂养及观察。所有实验动物观察期内均表现良好,切口愈合良好,无植入物逐出、暴露等发生。术后进食进水正常,均存活至取材时间。

[0151] 术后 4 周,切取包括盆底修复补片在内的阴道膀胱间隙组织标本。用手触摸手术部位, PVDF3 组、PVDF4 组、PCU1 补片和 PP 组中, PP 材料最硬, PVDF4 组材料次之, PCU1 组材料柔软, PVDF3 组材料最柔软且有韧性, PVDF3 组、PVDF4 组、PCU1 组补片表面覆盖一层新生上皮,补片与新生组织不易撕开,肉眼可见新生的毛细血管, PP 组补片表面亦覆盖一层新生组织,补片与新生组织易分开。病理结果显示, PVDF3 组补片内部及表面都有大量成纤维细胞及胶原纤维增生,补片内部有较多毛细血管(5-10 个 /HPF),可见新生组织已长入膜片内部,并且长入较快。PCU1 组、PVDF4 组表面有较多成纤维细胞和胶原纤维,补片内部可见少量的成纤维细胞及胶原纤维增生,少量毛细血管增生(3-5 个 /HPF),说明新生组织长入膜片内部但长入较慢。PVDF4 组内部可见少数淋巴细胞浸润,具有轻微的免疫炎症反应。PP 组补片周围有较多的成纤维细胞及胶原,少量毛细血管(2-3 个 /HPF),少量异物巨细胞(≤ 3 个 /HPF),可见新生组织无法与膜片长成一体,修复较慢,并有异物排斥反应。

[0152] 术后 12 周,切取包括盆底修补植入物在内的阴道及膀胱标本。用手触摸, PVDF3 组、PVDF4 组、PCU1 组和 PP 组中, PP 材料最硬, PVDF4 材料次之,修复部位与周围组织柔软性有较明显差别; PCU1 材料触感柔软, PVDF3 最柔软且有韧性。PVDF3 组补片表面及内部都可见大量成纤维细胞和胶原,且补片与长出的组织形为一体,无法分辨剥离。镜下观察结果显示,植入补片部位周围与胶原纤维和纤维细胞结合紧密,无法区分新生组织和膜片材料,内部可见大量的胶原纤维,新生组织已完全与膜片长成一体,实现再生修复。PCU1 组补片与新生组织不易剥离,肉眼可见,新生组织长入材料内部,材料与新生组织之间难以区分。镜下观察结果显示,表面有大量成纤维细胞及少量毛细血管生长(3-5 个 /HPF),内部可见少量毛细血管(2-3 个 /HPF)。PVDF4 组补片与新生组织能剥离,表面有较多成纤维细胞及

少量毛细血管生长(3-5个/HPF),内部可见较少量毛细血管(≤ 2 个/HPF)。PP组补片表面也可见较多成纤维细胞及较少量毛细血管生长(2-3个/HPF),但补片与所长出的组织较易剥离,可见新生组织无法与膜片长成一体,修复效果较差。

[0153] 可见植入补片的蓬松度对细胞和组织快速粘附到植入补片表面并进入材料内部起到重要作用,且补片的高蓬松度和柔软性更有利于新生组织和材料形成一体;蓬松度较小,则新生组织长入膜片内部较缓慢。

[0154] 实施例9纤维膜在硬脑膜修复中的应用

[0155] 将实施例4中制得的组织修复用纤维膜、实施例4步骤(2)中制得的纤维膜裁剪成4cm×6cm,清洗,灭菌,分别制成 PLLA1 硬脑膜修复补片(由实施例4的纤维膜制造)、PLLA2硬脑膜修复补片(由实施例4步骤(2)中得到的纤维膜制造),对照组采用已商品化的临床上使用的动物源性硬脑膜修补片(脑膜健,由中山大学第三附属医院提供样品)。

[0156] 选择健康犬6只,雌雄不限,体重10-15kg之间,观察期为2-3个月。进入实验的犬实施全麻,双顶开颅,人为制造双侧部分硬脑膜缺损及脑组织损伤,然后用 PLLA1 硬脑膜修复补片以及 PLLA2 硬脑膜修复补片在同只实验犬脑左右两侧分别实施硬脑膜修补术,平行试验3只犬。用 PLLA2 硬脑膜修复补片以及对照组的动物源性脑膜修补片在同一只实验犬脑左右两侧分别实施硬脑膜修补术,平行试验3只犬。术后对犬进行常规的喂养及观察,每个观察期满时在修补补片部位采集标本,对比观察大体标本和镜下组织。各实验动物饲养到设定的时间后麻醉动物,按前述开颅方式暴露颅骨,分离暴露修补补片外表面,静脉注入空气处死动物,锯开颅骨后掀开切取修补补片及周围的组织。肉眼观察修补补片外表面、质地、与周围组织的关系、有无囊肿、硬结及内表面与脑组织的粘连情况。标本装瓶,浸泡于福尔马林固定液,把标本瓶贴标签。室温下福尔马林固定1周后,取手术部位局部组织,常规石蜡包埋,HE组织切片染色。

[0157] 手术后6只犬恢复良好,切口愈合良好,无分泌物。术后进食,进水正常,犬的户外活动正常,没有发现运动障碍。3个月后静脉内推入空气处死犬,以手术部位为中心,在大于手术部位1cm范围切取标本,使其包括修补补片及周边硬脑膜及内面的脑组织。切取出标本后,逐层分离脑骨与脑膜,可见 PLLA1 硬脑膜修复补片植入部位的脑膜完整,补片植入处已完全纤维组织代替,未看见植入材料,且植入处脑膜内表面无粘连,与之对应脑组织表面光滑,无粘连。修复效果如解剖图片图13所示,病理图片如图10所示;PLLA2硬脑膜修复补片植入部位的脑膜完整,可见部分植入材料已经被裂解成碎片,形成新的纤维组织,与之对应的脑组织表面有少许粘连,修复效果如解剖图片图14所示,病理图片如图11所示。而对照组动物源性脑膜修补补片植入部位仍可见完整的未降解植入补片,且植入处脑膜内表面与脑组织存在较多粘连,会引起如脑组织的异位放电、癫痫发作等并发症,修复效果如解剖图片图15所示,病理图片如图12所示。

[0158] 实施例10纤维膜在皮肤修复中的应用

[0159] 将实施例4中制得的组织修复用纤维膜裁剪成5cm×5cm,清洗,灭菌制成人工皮肤进行动物实验。实验兔体重2-2.5kg,年龄6-8个月,雌雄不限,共12只。随机分为两组(实验组和对照组),每组6只。兔子耳缘静脉麻醉后将动物置于专用手术台上,然后备毛与消毒。用手术刀将背部全层皮肤切除;切除面积为4*4cm。然后贴附人工真皮:实验组在创伤部位贴上由实施例4的纤维膜制得的人工皮肤,每间隔1cm用缝线固定。对照组做空白

对照处理。实验组和对照组分别在伤口上覆盖一层无菌油纱和无菌纱布,用缝线与周围皮肤固定。

[0160] 手术后观察动物有无正常进食,饮水,体温,各组覆盖物与创面分离的时间及其他的生理活动情况,并且观察创面的修复情况。

[0161] 术后第 2、4、8 周每组取 2 只兔子处死,取背部整个创面及邻近正常皮肤,福尔马林固定,进行 HE 染色,光镜下观察真皮中组织的新生情况,炎症反应情况,表皮结构的厚度和附属器的再生情况。

[0162] 对照组兔子在术后全部创面都与油纱或纱布粘连。辅料有脱落现象。创面出血,有大量组织液渗出。创面完全愈合后呈线性痂。实验组术后创面干燥,与油纱和纱布无粘连,与创面之间贴合紧密。创口无红肿热,动物未出现皮肤过敏或感染现象。材料覆盖下无坏死现象。伤口完全愈合后呈矩形痂。通过显微镜观察愈合口皮肤棘细胞层增厚,基底细胞增生活跃,表皮层的角质层、颗粒层棘皮层和基底层均可见。真皮层附属器管,汗腺,毛囊等结构可见,可见大量成纤维细胞平行于皮肤表面排列,其间较多毛细血管增生,局部少量淋巴细胞浸润。

[0163] 观察结果表明:实验组的抗感染能力、防止创面出血的作用优于对照组。实验组创面未见红肿、坏死。组织学观察显示由实施例 4 的纤维膜制得的人工皮肤材料促进皮肤结构再生能力强于对照组。

[0164] 实施例 11 纤维膜在骨填充中的应用

[0165] 将实施例 2 中制得的组织修复用纤维膜清洗,灭菌,制成骨修复支架进行兔动物实验。3 只新西兰兔,体重 $2.5 \pm 0.5\text{Kg}$,其中雌性 1 只,雄性 2 只。全麻后备皮,将动物置于专用手术台上,俯卧位,用碘伏酒精消毒,铺好无菌敷料,布巾钳固定好。切开兔腿部皮肤,使用剥离器分离骨膜,暴露胫骨骨板,用高速骨钻制造兔子胫骨缺损,缺损大小为 $1\text{cm} \times 2\text{cm}$,将由实施例 2 的纤维膜制得的骨修复支架折叠成扇形塞入缺损处,调整填充物高度,使其与骨缺损面平齐,缝合。术后 14 天,肉眼观察骨小梁较粗大,超声骨密度仪检测新生骨质致密,并有较多的编织骨形成。术后 3 个月,缺损的骨洞表面有骨痂形成。敲击骨痂,质地坚硬,与正常骨组织硬度相似,且骨痂颜色与自体骨颜色一致。康复期间无炎症反应。术后动物恢复良好,进食进水正常。肢体运动功能逐渐恢复后,未发现运动障碍。

[0166] 以上实施例足以说明本发明的纤维膜蓬松度为 $200\text{cm}^3/\text{g} \sim 2000\text{cm}^3/\text{g}$ 所带来的有益效果,可归纳如下:

[0167]

表 1

应用类型	疝气修复应用				盆底修复应用				硬脑膜修复应用		
	PCU	PVDF1	PVDF2	PP	PVDF3	PCU1	PVDF4	PP	PLLAI	PLLA2	动物源性
材料 蓬松度 (cm ³ /g)	970	1300	170	85	1530	230	170	76	1100	130	180
柔软度 (毫牛顿)	250	450	930	1340	420	470	930	1100	400	870	930
修复效果	非常柔软，与组织顺应性好，补片内外均有新生组织快速生长，与内脏组织无粘连。	非常柔软，与组织顺应性好，补片内外均有新生组织快速生长，与内脏组织无粘连。	比较柔软，与组织顺应性一般。补片内外均有新生组织缓慢生长，与内脏组织无粘连。	较硬，与组织顺应性较差。补片内外无新生组织生长，与组织粘连严重。	非常柔软且有韧性，新生组织生长快速，补片与新生组织融为一体，无法分离。	柔软，新生组织生长快，补片与新生组织不易剥离。	较柔软，新生组织缓慢，补片与新生组织能分辨，但比较困难。	较硬，补片内部均无新生组织生长。补片与组织剥离。	柔软，能迅速形成新生组织修复硬脑膜，材料降解较快，新生组织与脑组织未发生粘连。	较硬，新生组织生长、修复硬脑膜相对于 PLLAI 材料较慢，材料降解较慢，新生组织与脑组织有少许粘连。	较硬，新生组织生长、修复硬脑膜相对于 PLLA2 材料较慢，材料降解较慢，新生组织与脑组织存在较多粘连。

[0168] 由上表可以看出，蓬松度控制在 200cm³/g ~ 2000cm³/g 的组织修复补片，可以诱导细胞在补片内快速生长形成新生组织，达到修复效果。同样可以看出，对于可降解材料

(PLLA) 来说, 蓬松度在 $200\text{cm}^3/\text{g} \sim 2000\text{cm}^3/\text{g}$ 范围内的补片, 与蓬松度不在该范围内的补片相比, 修复效果更快, 材料降解更快。进一步地, 用柔软度为 $50 \sim 500$ 毫牛顿范围的补片修复后, 修复部位的相对柔软显著提高术后舒适感。

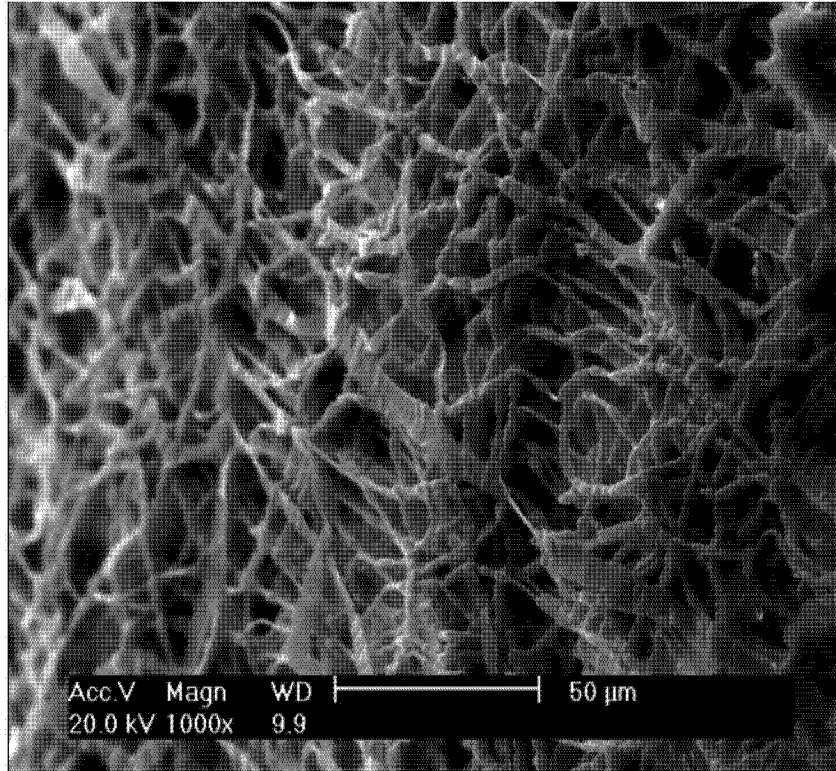


图 1

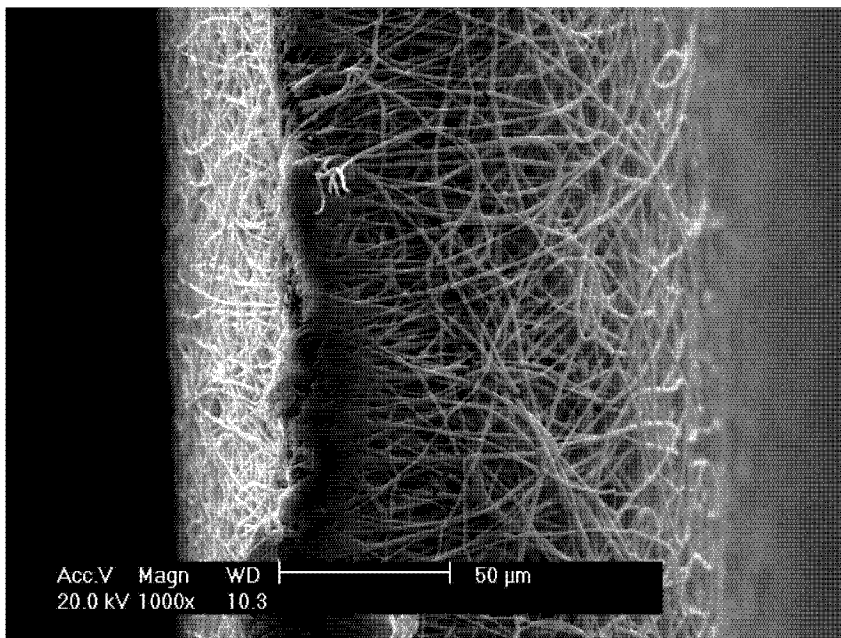


图 2

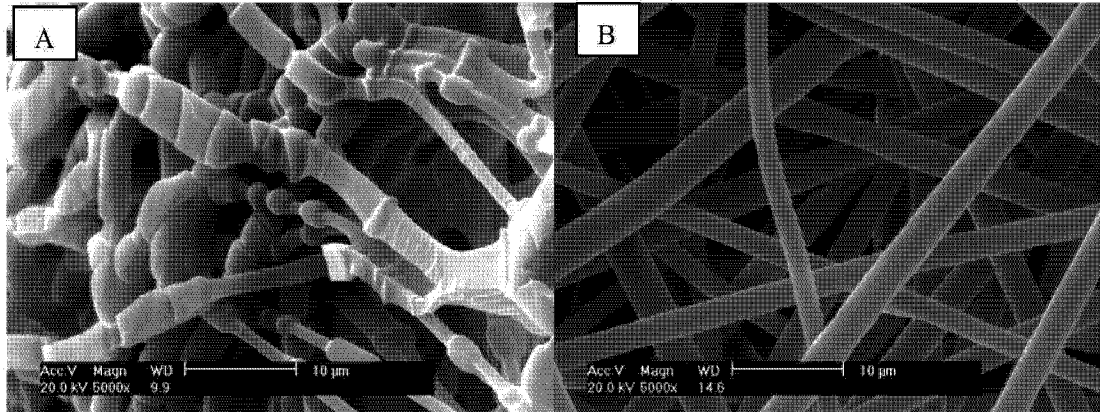


图 3

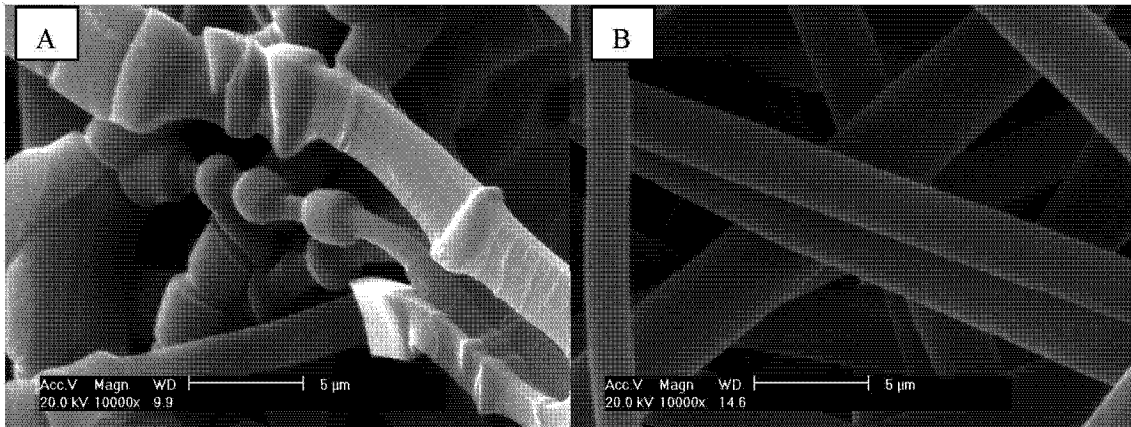


图 4

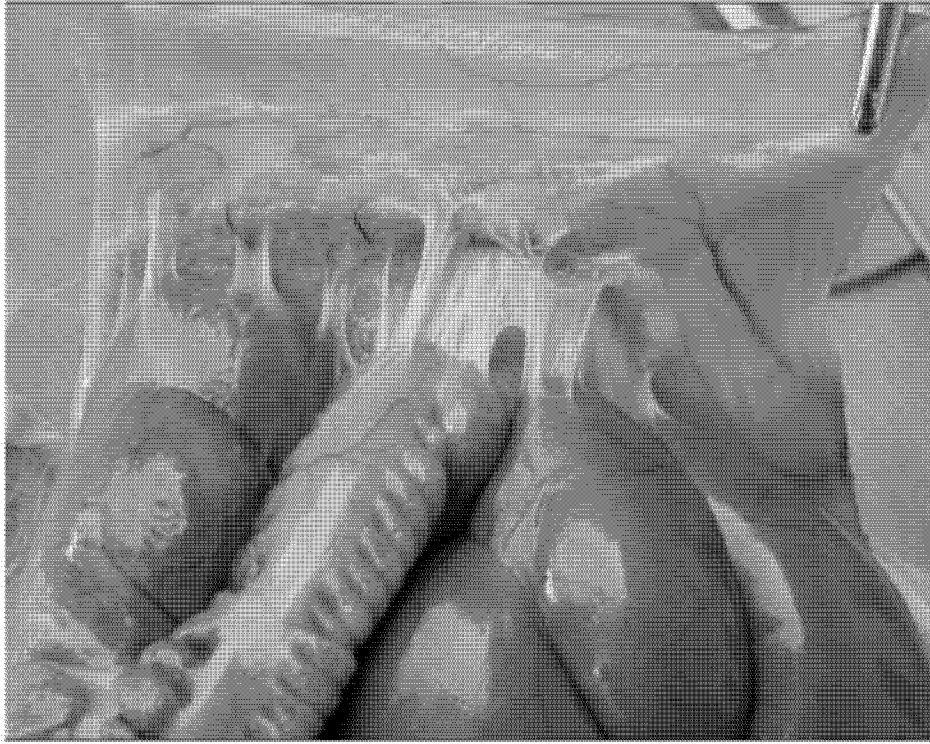


图 5

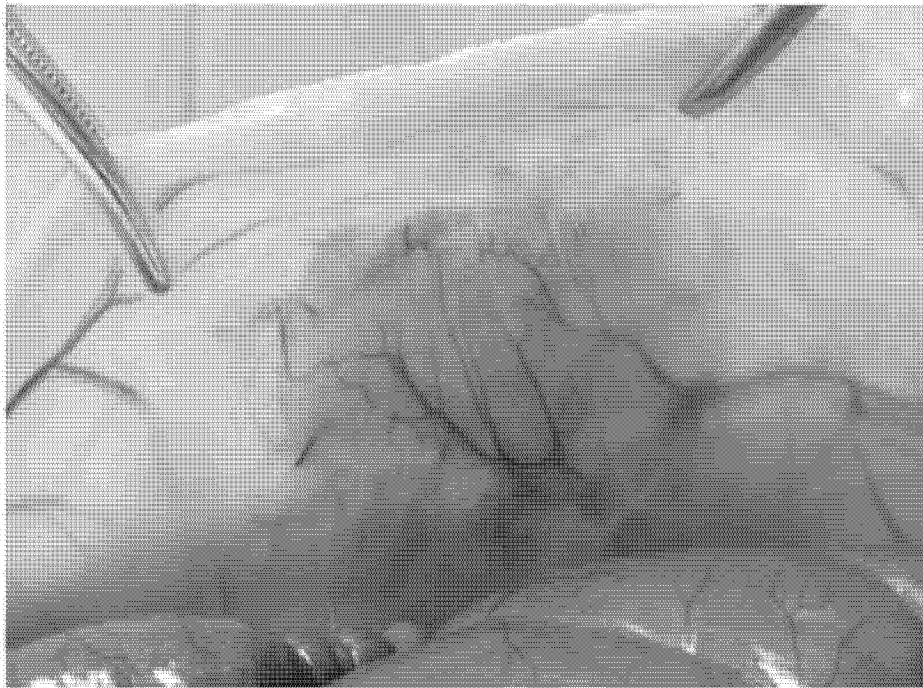


图 6



图 7

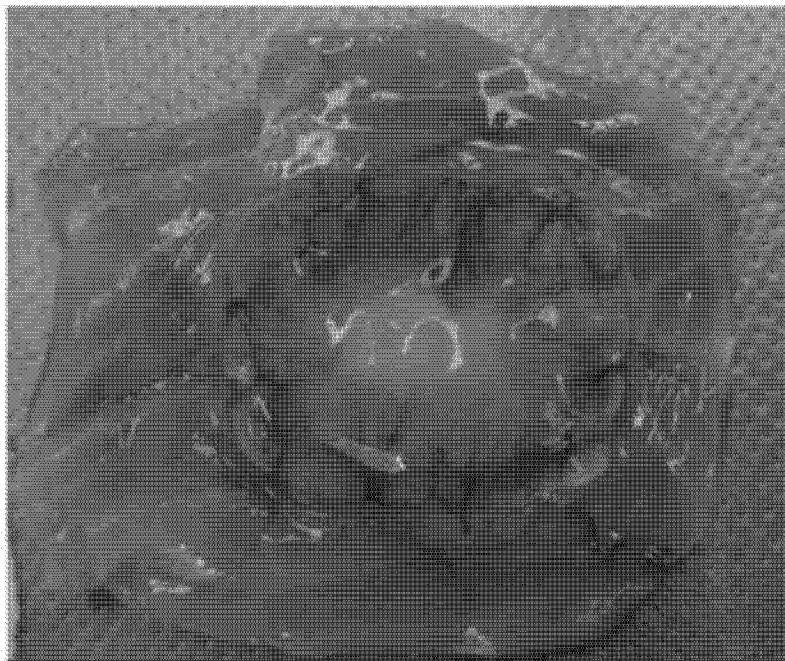


图 8

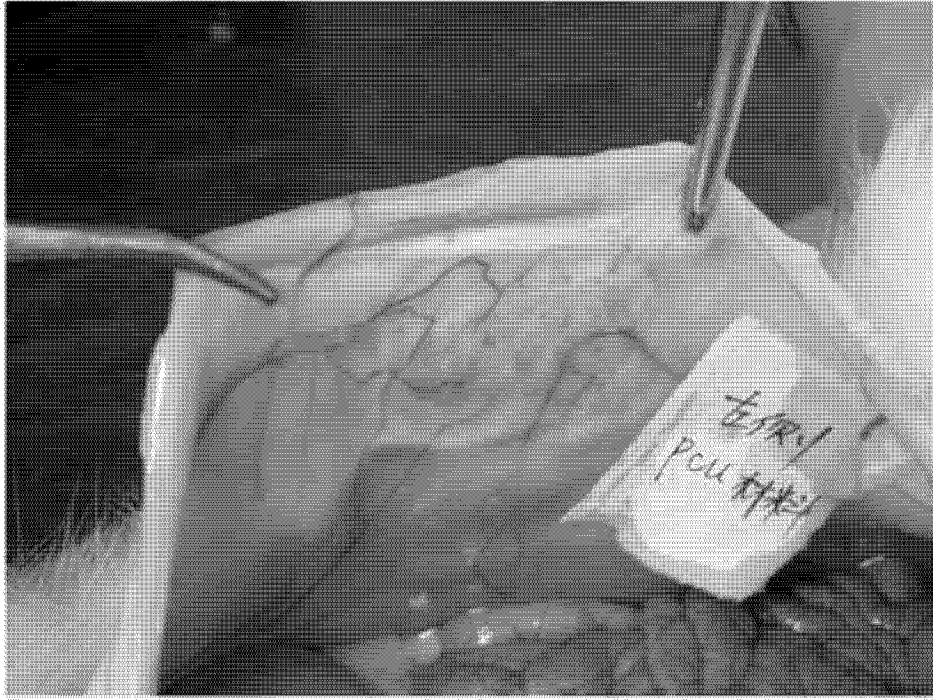


图 9



图 10

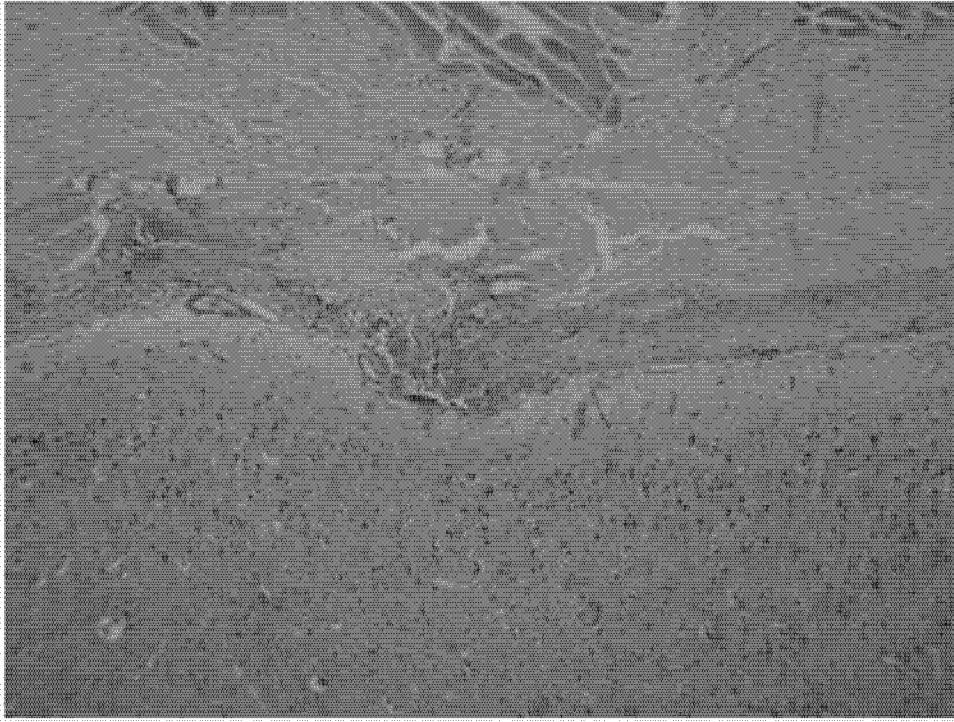


图 11

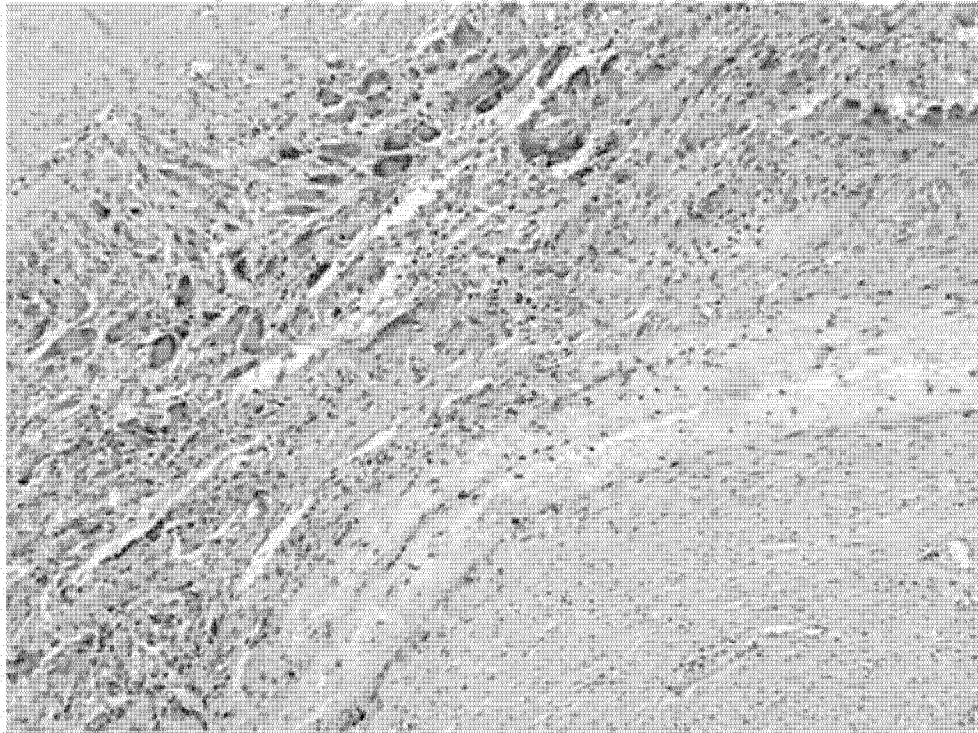


图 12

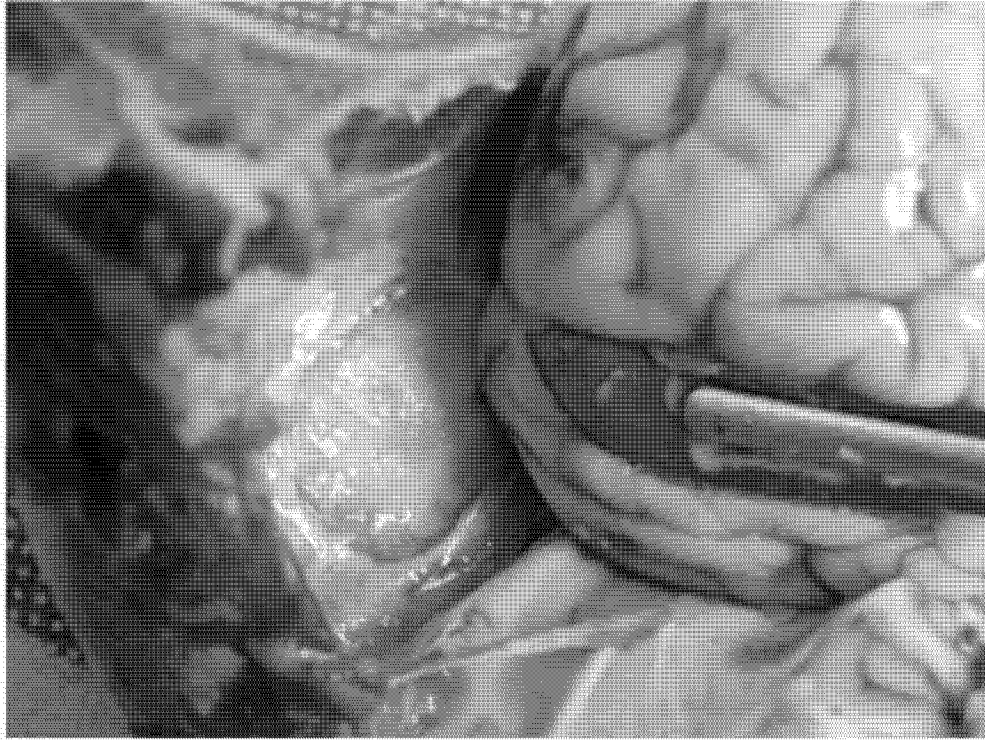


图 13

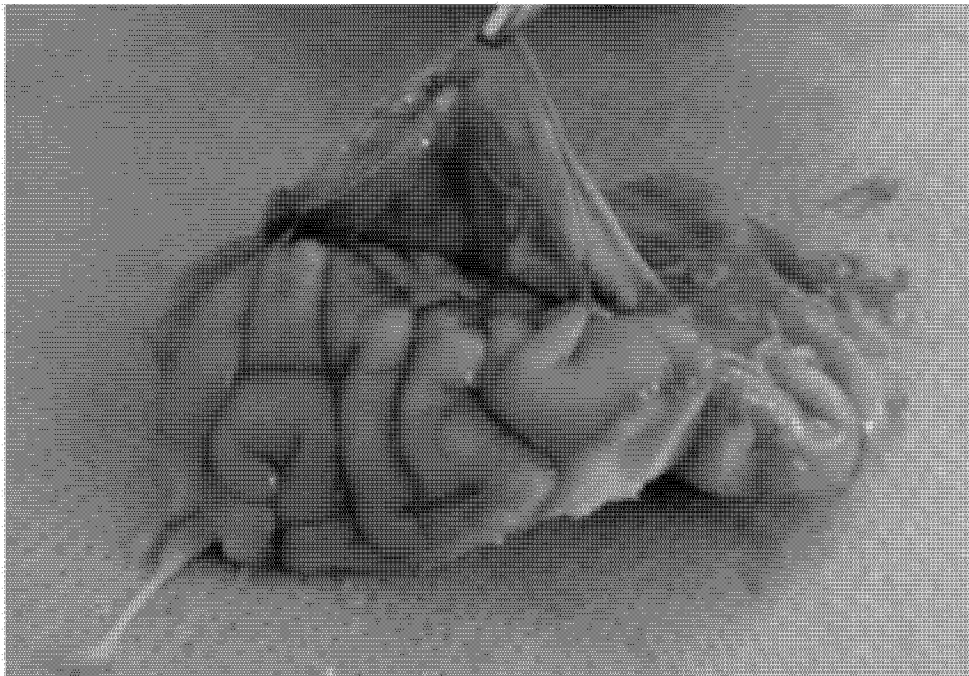


图 14



图 15