(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 116948241 B
(45)授权公告日 2024.03.29

(21)申请号 202310568343.7

(22)申请日 2023.05.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 116948241 A

(43)申请公布日 2023.10.27

(73)专利权人 南京普立蒙医疗科技有限公司
地址 210000 江苏省南京市江北新区药谷大道11号加速器二期07栋5层

(72)发明人 刘平 戴继东

(74)专利代理机构 南京佰腾智信知识产权代理事务所(普通合伙) 32509
专利代理师 郭林

(51)Int.Cl.
*C08J 9/28*(2006.01)
*A61L 24/00*(2006.01)
*A61L 24/10*(2006.01)
*C08L 89/00*(2006.01)

(56)对比文件
CN 103435837 A,2013.12.11
CN 103756005 A,2014.04.30
CN 106421884 A,2017.02.22
CN 107936579 A,2018.04.20
CN 108721690 A,2018.11.02
CN 110615913 A,2019.12.27
US 5116552 A,1992.05.26
郑允权;何泉景;陈金志;石贤爱;郭养浩;陈晓东;江琼;陈昭宏.影响壳聚糖-胶原蛋白冻干海绵敷料结构、性能的因素.材料科学与工程学报.2016,(04),第517-521页.

审查员 秦珊

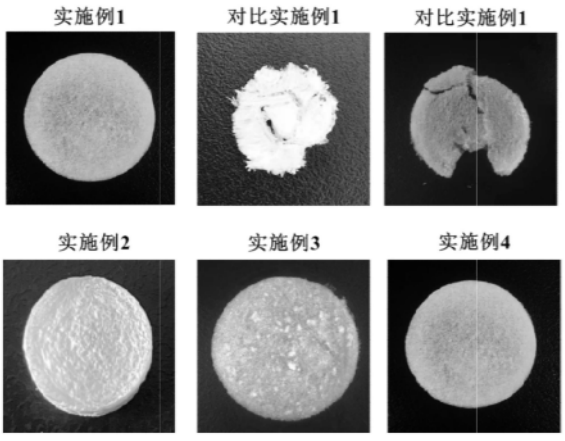
权利要求书1页 说明书7页 附图3页

(54)发明名称

# 一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,所述材料选用常用的天然蛋白作为主要原料,并以冻干海绵形式应用于医疗领域。所述制备方法具体如下:1)蛋白溶液的准备;2)蛋白溶液静置消泡;3)蛋白溶液冷冻;4)交联剂溶液准备;5)交联剂溶液浇铸于冷冻胶原溶液上层;6)样品冷冻;7)化冻;8)冷冻干燥。本方法制得的蛋白海绵,结构更稳定,不会出现在冷冻干燥的过程出现裂痕。另外,该制备方法通过冷冻溶解的方式,使交联剂渗透性更好,从而减少交联剂加入的含量,具有更低的细胞毒性及更好的生物相容性,为蛋白海绵的制备提供了更优的方法。




CN 116948241 B

1.一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,具体步骤包括如下:

步骤一:将蛋白粉末加入溶剂溶解,搅拌均匀后,4℃下静置消泡;

步骤二:将配置的蛋白溶液转移至冰箱中冷冻;

步骤三:将交联剂溶解于MES缓冲液中,搅拌直至完全溶解,静置消泡;所述交联剂为戊二醛、谷氨酰胺转移酶、京尼平、过氧化酶、多酚氧化酶、1,4-丁二醇二缩水甘油醚或NHS(N-羟基琥珀酰亚胺),所述交联剂占蛋白粉末浓度为0.2wt%;

步骤四:将步骤三制备得到的交联剂溶液浇铸于步骤二中冷冻后的蛋白溶液上方,转移至冰箱中继续冷冻;

步骤五:将冷冻后的样品从冰箱中取出,室温存放下直至样品完全融化;

步骤六:将融化后的溶液转移至冷冻干燥机内冷冻干燥处理即可得到蛋白海绵。

2.根据权利要求1所述的一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,步骤一中所述蛋白粉末为动物源性胶原蛋白、重组胶原蛋白、白蛋白、角蛋白、多肽、丝素蛋白、丝胶蛋白、脱细胞基质材料中的一种或多种。

3.根据权利要求1所述的一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,步骤一中配制蛋白溶液中蛋白浓度为2 ~ 50 mg/mL。

4.根据权利要求1所述的一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,步骤一中所述静置消泡时间为0.2 ~4 h。

5.根据权利要求1所述的一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,步骤二中所述冷冻温度为-20 ~ -80℃。

6.根据权利要求1所述的一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,步骤二中所述冷冻时间为1~48 h。

7.根据权利要求1所述的一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,步骤三中所述静置消泡时间为0.2 ~2 h。

8.根据权利要求1所述的一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,其特征在于,步骤四中所述冷冻温度为-20 ~ -80℃。

# 一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法

## 技术领域

[0001] 本发明属于医用材料领域,具体涉及一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法。

## 背景技术

[0002] 止血是创伤及外科手术中所有步骤的第一步,特别是在外科手术中,对止血材料的需求也是日益增长,各种止血材料、粘结剂、封闭剂及伤口敷料在创口处理中的应用迅速增加。为满足止血材料安全、有效及特异性止血,不同天然来源的生物材料均已被开发用于止血材料,如胶原蛋白、壳聚糖、葡聚糖、纤维素、海藻酸盐、淀粉、透明质酸、角蛋白、丝素蛋白等材料。

[0003] 蛋白海绵是一种可吸收性止血材料,已经被认为是局部外伤最有效的材料之一,其通过高效地吸收血液,促进血小板凝结,物理阻隔及促进凝血酶的产生,从而实现止血的效果。

[0004] 目前,蛋白海绵的制备工艺中常采用与交联剂共混或先对蛋白样品冻干,随后浸泡于交联剂中进行交联,随后再通过冷冻干燥的形式获得蛋白海绵;然而,通过这些方法获得的蛋白海绵均会于冷冻干燥或浸泡洗涤工艺中发生样品收缩,从而引起海绵表面产生裂纹或皱缩,影响产品的质量及成品率。

[0005] 通过增加交联剂提高交联度可以改善蛋白海绵因收缩导致开裂的问题,但较高含量的交联剂引入的同时也会导致海绵的刚性增强,同时也带来更多的毒性物质。JP4681214B2中报道了一种通过对蛋白溶液冷冻干燥随后通过高温减压条件下加热干燥,获得不易形变的胶原海绵,但高温塑形的同时也导致了蛋白发生变性;CN106421884B中报道了一种通过在底部预冻一层冰的容器中制备蛋白海绵以减少底部因直接冷冻干燥引起条纹状裂痕,但同时该方法仅能保持有冰层处海绵表面的形态,不能改善海绵整体的收缩情况。同时上述报道的方法中并不能减少交联剂的加入量。

[0006] 因此,本发明中提出了一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,通过将蛋白溶液和交联剂分离冷冻,融化交联,在较低交联剂浓度下,即可实现充分交联,且冻干后不会产生收缩和裂纹的蛋白海绵材料。

## 发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,解决了低交联剂含量下蛋白海绵在冷冻干燥过程中发生收缩及裂纹的情况。

[0008] 本发明提供了如下的技术方案:

[0009] 一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法,具体步骤包括如下:

[0010] 步骤一:将蛋白粉末加入溶剂溶解,搅拌均匀后,4℃下静置消泡;

[0011] 步骤二:将配置的蛋白溶液转移至冰箱中冷冻;

[0012] 步骤三:将交联剂溶解于MES缓冲液中,搅拌直至完全溶解,静置消泡;

[0013] 步骤四:将步骤三制备得到的交联剂溶液浇铸于步骤二中冷冻后的蛋白溶液上

方,转移至冰箱中继续冷冻;

[0014] 步骤五:将冷冻后的样品从冰箱中取出,室温存放下直至样品完全融化;

[0015] 步骤六:将融化后的溶液转移至冷冻干燥机内冷冻干燥处理即可得到蛋白海绵。

[0016] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤一中所述蛋白粉末为动物源性胶原蛋白、重组胶原蛋白、白蛋白、角蛋白、多肽、丝素蛋白、丝胶蛋白、脱细胞基质材料中的一种或多种。

[0017] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤一中所述蛋白溶液中蛋白浓度为2～50mg/mL。

[0018] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤一中所述静置消泡时间为0.2～4h。

[0019] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤二中所述冷冻温度为-20～-80℃。

[0020] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤二中所述冷冻时间为1～48h。

[0021] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤三中所述交联剂为戊二醛、谷氨酰胺转移酶、京尼平、过氧化酶、多酚氧化酶、1,4-丁二醇二缩水甘油醚及NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)。

[0022] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤三中所述交联剂占蛋白粉末浓度为0.2～10wt%。

[0023] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤三中所述静置消泡时间为0.2～2h。

[0024] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤四中所述冷冻温度为-20～-80℃。

[0025] 作为一种冷冻交联蛋白海绵的制备方法的优选技术方案,步骤五中所述的融化时间为4～8h。

[0026] 本发明的有益效果是:本发明以止血海绵中常见的蛋白物质为原料,采用本发明中的方法即可获得冷冻干燥获得不变形且不产生裂纹的蛋白海绵,本发明具有以下优点:1)本发明通过简单的工艺,解决了蛋白类海绵在冷冻干燥过程中因收缩产生海绵变形及裂纹的的问题;2)利用蛋白在冷冻过程中形成的有益冰晶通道,实现在更低的交联剂含量下对蛋白进行充分交联,具有更低的细胞毒性及更好的生物相容性;3)产品不需添加额外的成分,仅需对蛋白溶液及交联剂溶液分别进行冷冻,工艺简单,可实现大批量生产。

## 附图说明

[0027] 附图用来提供对本发明的进一步理解,并且构成说明书的一部分,与本发明的实施例一起用于解释本发明,并不构成对本发明的限制。在附图中:

[0028] 图1是实施例1～4和对比实施例1～2冻干后的海绵光学图像;

[0029] 图2是实施例1和对比实施例3～6样品的细胞毒性测试结果;

[0030] 图3是实施例1和对比实施例1～6力学性能测试结果;

[0031] 图4是实施例1和对比实施例3～6样品的孔隙率测试结果;

## 具体实施方式

[0032] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂,下面结合说明书实施例对本发明的具体实施方式做详细的说明。

[0033] 在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明,但是本发明还可以采用其他不同于在此描述的其它方式来实施,本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似推广,因此本发明不受下面公开的具体实施例的限制。

[0034] 其次,此处所称的“一个实施例”或“实施例”是指可包含于本发明至少一个实现方式中的特定特征、结构或特性。在本说明书中不同地方出现的“在一个实施例中”并非均指同一个实施例,也不是单独的或选择性的与其他实施例互相排斥的实施例。

[0035] 测试方法:

[0036] 吸水倍率测试方法:称取不同实施例条件下制备的海绵,精密称量0.25g,记为$m_1$。将不同海绵浸入至盛有20℃的PBS缓冲液中,用镊子轻轻按压直至样品中所有空气均被除去。待吸足水分后,用小镊子轻轻夹住一角,将其从PBS缓冲液中用镊子取出,在溶液表面排水1min后,再次称量,记为$m_2$。随机抽取试样5份,取平均值,按下式计算

[0037] $$A = \frac{m_2 - m_1}{m_1}$$

[0038] 式中:A—试样吸水倍数;

[0039] m1—试样浸湿前的质量;

[0040] m2—试样浸湿后的质量。

[0041] 吸水用时测试方法:称取不同实施例条件下制备的海绵,精密称量0.25g,记为$m_1$。将不同海绵缓慢置于盛有20℃的PB S缓冲液中,在不施加外力的情况下,用秒表记录海绵完全吸收缓冲液所需的时间。

[0042] 海绵细胞毒性测试方法:

[0043] 细胞复苏:采用小鼠上皮成纤维细胞(L929)评价材料的细胞毒性。以不完全培养基(DMEM):(胎牛血清)FBS=9:1的比例配制完全培养基,混合均匀后静置备用。将细胞从液氮罐中拿出,迅速放入37℃的恒温水浴锅中解冻。将解冻后的细胞悬液转移至培养瓶内,再加入4mL完全培养基,随后转移到37℃的细胞培养箱中孵育24h。孵育24h后,弃去上清液,重新加入6mL完全培养基,继续放入培养箱中孵育。

[0044] 细胞传代:当细胞长满培养瓶底部或占有底部80%面积时,对细胞进行传代。将培养瓶中上清液吸出,用2mL的磷酸缓冲液(PBS)轻轻冲洗重复两次。随后加入1.5mL的胰酶对细胞进行消化。加入胰酶后,将培养瓶转移至37℃的培养箱内,静置3min,待细胞成球状并脱离培养瓶后,加入5mL完全培养基终止消化并在1000rpm下离心5min收集细胞。将收集的细胞内加入6mL完全培养基,轻轻吹打细胞至分散均匀后,取2mL细胞悬液和4mL完全培养基于新的培养瓶内继续孵育。重复上述步骤至细胞传至第三代后再用于后续细胞试验。

[0045] 细胞活性测定:取1.0000g制备的海绵通过紫外灭菌后加入到5mL DMEM不完全培养基中,放入培养箱中静置24h获得材料的浸提液,获得的浸提液在使用前加入10%的FBS。

[0046] 将L929细胞在96孔板内培养24h,随后吸弃培养基并向每孔内加入100L的浸提液,在37℃含有5%的$CO_2$培养箱中分别孵育24h,48h和72h,每隔24h换取浸提液。在不同时间节点下,向所需测试的孔内加入10μL的CCK-8溶液,转移至37℃培养箱内孵育4h。孵育完成后,

吸取上清液于新的96孔板内,用酶标仪在450nm的波长下读取孔内吸光度,并通过以下公式对细胞活性进行计算。

[0047] $$细胞活性\% = \frac{A_s - A_0}{A_C - A_b} \times 100\%$$

[0048] 其中As表示细胞在样品的浸提液中的吸光度值,Ac表示细胞在含有完全培养基和细胞的吸光度值,A0表示空白背景中的吸光度值。

[0049] 孔隙率测试方法:采用排水法测定海绵的孔隙率,将海绵切割成长1cm,宽0.5cm,厚0.5cm的大小并浸没在体积为V1的乙醇中。在乙醇中浸泡2h后,记录乙醇和支架的总体积V2。将支架从乙醇中取出,记录剩余乙醇的体积为V3,按下式计算海绵孔隙率:

[0050] $$Porosity(\%)=\frac{V_1-V_3}{V_2-V_3}$$ 。

[0051] 实施例1

[0052] 步骤1.将45.00mg胶原蛋白溶解于3mL浓度为0.1M醋酸溶液中,200rpm下搅拌直至完全溶解,将完全溶解后的溶液转移至4℃的冰箱中静置2h消泡;

[0053] 步骤2.将消泡后的胶原蛋白溶液转移至-20℃的冰箱中,冷冻6h;

[0054] 步骤3.取3mL pH=5.5的MES缓冲液,并加入5%(v/v)的乙醇溶液,向其中加入1.5mg NHS,搅拌溶解,静置1h消泡;

[0055] 步骤4.将步骤3中配置的交联剂溶液浇铸于步骤2中冷冻后的胶原蛋白溶液上方,转移至-20℃的冰箱中,冷冻4h;

[0056] 步骤5.将冷冻后的样品从冰箱中取出,在室温下静置6h直至完全融化;

[0057] 步骤6.将融化后的样品在-80℃的冰箱中冷冻5h,随后转移至冷冻干燥机中干燥48h。

[0058] 对比实施例1

[0059] 步骤1.将45.00mg胶原蛋白溶解于3mL浓度为0.1M醋酸溶液中,200rpm下搅拌直至完全溶解,静置2h消泡。

[0060] 步骤2.取3mL pH=5.5的MES缓冲液,并加入5%(v/v)的乙醇溶液,向其中加入1.5mg NHS,搅拌溶解,静置1h消泡。

[0061] 步骤3.将步骤2中的交联剂溶液与步骤1中的胶原蛋白溶液混合,充分搅拌,静置2h消泡。

[0062] 步骤4.将样品在-80℃的冰箱中冷冻5h,随后转移至冷冻干燥机中干燥48h。

[0063] 对比实施例2

[0064] 步骤1.将45.00mg胶原蛋白溶解于3mL浓度为0.1M醋酸溶液中,200rpm下搅拌直至完全溶解。

[0065] 步骤2.将样品在-80℃的冰箱中冷冻5h,随后转移至冷冻干燥机中干燥48h。

[0066] 步骤3.取3mL pH=5.5的MES缓冲液,并加入5%(v/v)的乙醇溶液,向其中加入1.5mg NHS,搅拌溶解;

[0067] 步骤4.将步骤2中获得的冻干海绵浸泡于步骤3中的交联剂溶液中,交联6h后取出;

[0068] 步骤5.将样品在-80℃的冰箱中冷冻5h,随后转移至冷冻干燥机中干燥48h。

[0069] 对比实施例3

[0070] 本实施例中与实施例1中步骤相同,只是在步骤S3中NH S含量为2.0mg。

[0071] 对比实施例4

[0072] 本实施例中与实施例1中步骤相同,只是在步骤S3中NH S含量均为3.0mg。

[0073] 对比实施例5

[0074] 本实施例中与实施例1中步骤相同,只是在步骤S3中NH S含量为4.0mg。

[0075] 对比实施例6

[0076] 本实施例中与实施例1中步骤相同,只是在步骤S3中NH S含量为5.0mg。

[0077] 实施例2

[0078] 步骤1.将400mg丝素蛋白溶解于10mL水溶液中,400rpm下搅拌直至完全溶解。将完全溶解后的溶液转移至4℃的冰箱中静置6h消泡;

[0079] 步骤2.将消泡后的胶原蛋白溶液转移至-20℃的冰箱中,冷冻6h;

[0080] 步骤3.取6mg 1,4-丁二醇二缩水甘油醚加入至3mL水溶液中,搅拌均匀后,静置0.3h消泡;

[0081] 步骤4.将步骤3中配置的1,4-丁二醇二缩水甘油醚溶液浇铸于步骤2中冷冻后的丝素蛋白溶液上方,转移至-20℃的冰箱中,冷冻12h;

[0082] 步骤5.将冷冻后的样品从冰箱中取出,在室温下静置4h直至完全融化;

[0083] 步骤6.将融化后的样品在-80℃的冰箱中冷冻5h,随后转移至冷冻干燥机中干燥48h。

[0084] 实施例3

[0085] 步骤1.将5.00g脱细胞真皮基质加入至500mL的去离子水中,50rpm下搅拌直至脱细胞真皮基质完全溶胀,将溶胀后的样品用筛网过筛,称取湿重为100g的脱细胞真皮基质;

[0086] 步骤2.将溶胀后的脱细胞真皮基质倒入容器内,转移至-80℃的冰箱中,冷冻24h;

[0087] 步骤3.取0.4g京尼平加入至100mL的PBS中,100rpm下搅拌直至完全溶解,静置1h消泡;

[0088] 步骤4.将步骤3中配置的京尼平溶液浇铸于步骤2中冷冻后的脱细胞真皮基质上方,转移至-20℃的冰箱中,冷冻3h;

[0089] 步骤5.将冷冻后的样品从冰箱中取出,在室温下静置8h直至完全融化;

[0090] 步骤6.将融化后的样品在-80℃的冰箱中冷冻5h,随后转移至冷冻干燥机中干燥48h。

[0091] 实施例4

[0092] 步骤1.将50.00mg重组胶原蛋白溶解于3mL去离子水中,200rpm下搅拌直至完全溶解。将完全溶解后的溶液转移至4℃的冰箱中静置0.5h消泡;

[0093] 步骤2.将消泡后的胶原蛋白溶液转移至-20℃的冰箱中,冷冻12h。

[0094] 步骤3.取0.3mL的戊二醛加入至2.7mL的去离子水溶液中,100rpm下搅拌均匀,静置0.5h消泡;

[0095] 步骤4.将步骤3中配置的戊二醛溶液浇铸于步骤2中冷冻后的重组胶原蛋白溶液上方,转移至-20℃的冰箱中,冷冻3h;

[0096] 步骤5.将冷冻后的样品从冰箱中取出,在室温下静置4h直至完全融化;

[0097] 步骤6.将融化后的样品在-80℃的冰箱中冷冻5h,随后转移至冷冻干燥机中干燥48h。

[0098] 空白对照组

[0099] 仅含有L929培养细胞。

[0100] 图1是实施例1～4和对比实施例1～2冻干后的海绵光学图像,从图1中的实验数据可以看出:实施例1、2、3和4中均为采用冷冻交联的方式获得的蛋白海绵,简单冷冻干燥后能够保持与模具一致的结构,不发生收缩变形,表面不产生裂纹,稳定性较好。对比实施例1中,同样浓度下,将胶原蛋白与交联剂共混后,对料液进行冷冻交联并冻干,最终形成的海绵表面产生较多裂纹且海绵发生收缩变形。对比实施例2中,将胶原溶液直接冻干制备成海绵,再经过浸泡交联剂后冻干,传统的冻干方式会导致海绵破碎裂开。

[0101] 表1不同海绵的吸水速率和吸水量测试数据

[0102]

| | 干态质量/g | 吸水后/g | 吸水倍率 | 吸水用时/s |
|---|---|---|---|---|
| 实施例 1 | 0.25 | 6.00 | 24.03 | 0.6 |
| 实施例 2 | 0.25 | 3.09 | 12.35 | 30.2 |
| 实施例 3 | 0.25 | 5.31 | 21.22 | 4.3 |
| 实施例 4 | 0.25 | 4.20 | 16.80 | 1.3 |
| 对比实施例 1 | 0.25 | 5.89 | 23.54 | 0.4 |
| 对比实施例 2 | 0.25 | 5.05 | 23.18 | 2.3 |

[0103]

[0104] 表1是不同海绵的吸水速率和吸水量测试数据,实施例1至4不同材料的蛋白粉制备的海绵的吸水倍率和吸水量分别为12.35至24.03和0.6至30.2;通过实施例1和对比实施例1对比可知,材料性质未发生变化,材料具有与实施例1中相近的吸水倍率,但吸水用时更短,这是因为冻干后的表面出现的裂纹使水更容易进入海绵;通过实施例1和对比实施例2对比可知,材料性质未发生变化,故吸水倍率变化不大,但材料吸水时间变长,这主要是因为浸泡交联过程中,外表面更易交联,外层较高的交联度使海绵吸水速率下降,吸水用时增加。

[0105] 图2是实施例1和对比实施例3～6样品的细胞毒性测试结果,从结果中看出,胶原材料具有良好的生物相容性,因此前48h内细胞活性变化较小;当培养时间延长至72h后,随交联剂含量增加,细胞活性出现下降趋势,说明实施例1中较低交联剂得到的胶原蛋白海绵具有更好的生物相容性。

[0106] 图3是实施例1和对比实施例1～6力学性能测试结果,从实施例1与对比实施例3-6的拉伸性能对比可以看出,采用冷冻交联的方法,当改变交联剂含量对于海绵拉伸性能提高并不大,说明较低交联剂浓度下海绵能够充分交联;对比实施例1-2中,冻干后的海绵发生破裂或裂纹,影响产品力学性能。

[0107] 图4是实施例1和对比实施例3～6样品的孔隙率测试结果,从图中实验结果可以得知,随交联剂浓度升高,海绵的孔隙率随之下降;交联剂浓度处于较低水平时(实施例1),在融化交联过程中,海绵整体的交联速率更均一,得到的海绵孔隙率相对更优达到98%,还可以保持较高的抗拉性能,其抗拉强度可以达到接近3N;随交联度浓度升高,海绵的交联速率提升,大量的交联剂自上而下进入海绵内部,导致上层海绵的交联度较高,孔隙率较小,影

响海绵整体的孔隙率。

[0108] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

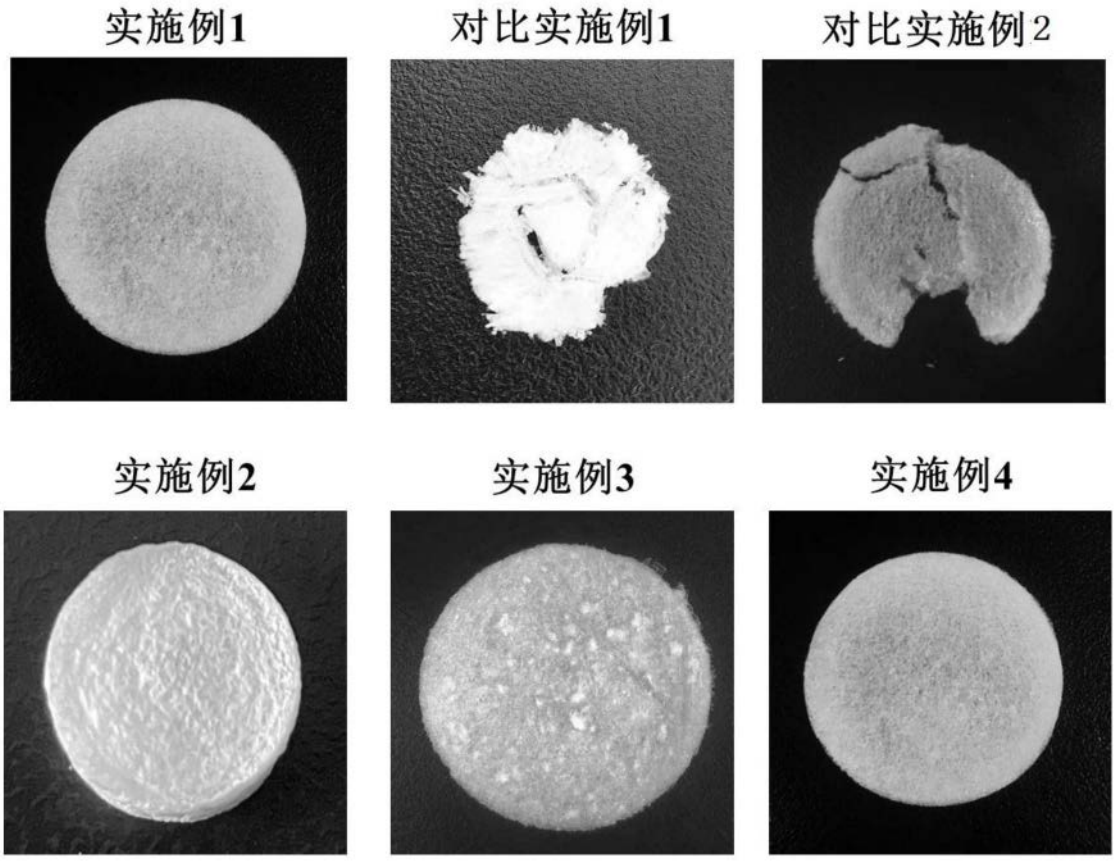



图1

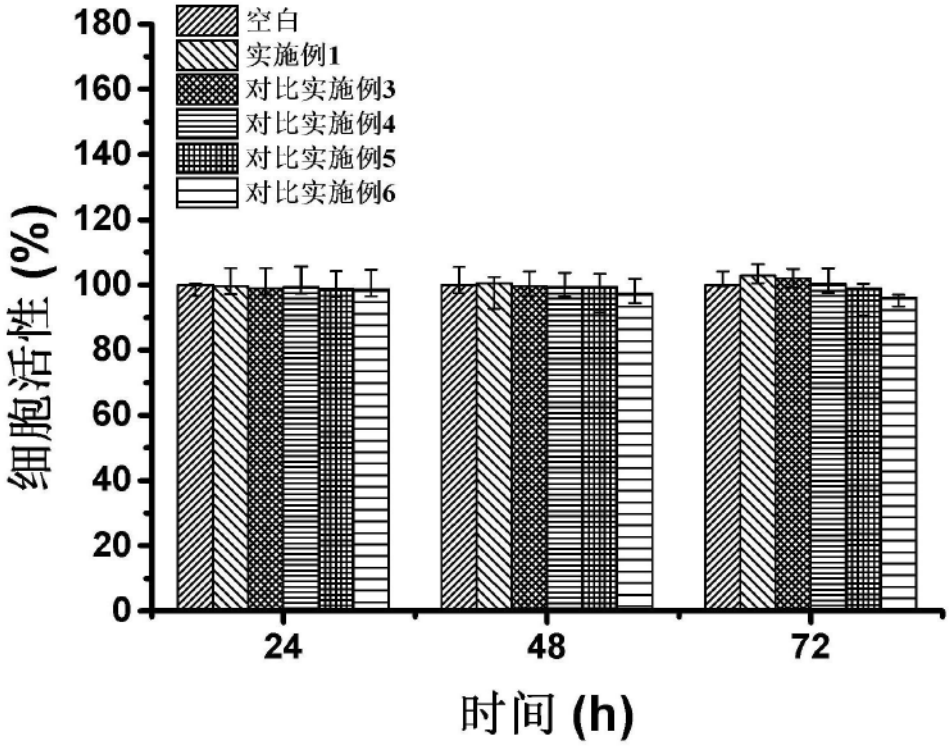

空白
实施例1
对比实施例3
对比实施例4
对比实施例5
对比实施例6
细胞活性 (%)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
24
48
72
时间 (h)

图2

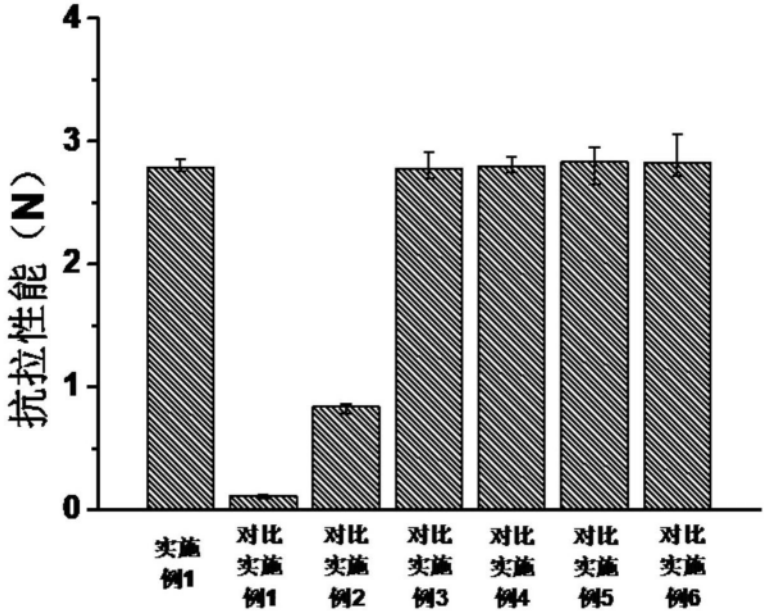

抗拉性能（N）
4
3
2
1
0
实施例1
对比实施例1
对比实施例2
对比实施例3
对比实施例4
对比实施例5
对比实施例6

图3

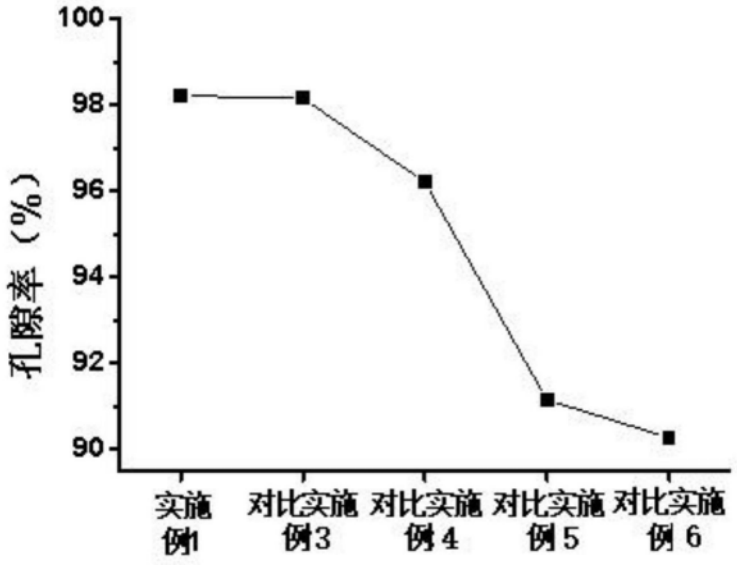



图4