



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113861451 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

(21) 申请号 202111182217.5

(22) 申请日 2021.10.11

(71) 申请人 上海曜爱生物科技有限公司

地址 201318 上海市浦东新区青黛路800号
1幢B座3层318室

(72) 发明人 孙乐青 周慧丽 张婷婷 赵瑾
柳仁民

(74) 专利代理机构 青岛致嘉知识产权代理事务
所(普通合伙) 37236

代理人 高维波

(51) Int. Cl.

C08J 3/075 (2006.01)

C08G 81/00 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种生物医用组织粘合剂的制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种生物医用组织粘合剂的制备方法,利用氧化葡聚糖的醛基与 ϵ -聚赖氨酸的氨基发生亲核加成反应来制备水凝胶,通过调控葡聚糖的氧化程度以及 ϵ -聚赖氨酸的酰化程度来实现成胶时间和粘合强度的可控性。本发明所得生物医用组织粘合剂具备低细胞毒性、良好的黏附性能,成胶工艺简单、可控。

1. 一种生物医用组织粘合剂的制备方法,其特征在于,利用氧化葡聚糖的醛基与 ϵ -聚赖氨酸的氨基发生亲核加成反应来制备水凝胶,通过调控葡聚糖的氧化程度以及 ϵ -聚赖氨酸的酰化程度来实现成胶时间和粘合强度的可控性。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,采用采用高碘酸钠氧化葡聚糖的方法制备醛基葡聚糖,具体步骤如下:

配制质量分数为5-30%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为0-20%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为1:1-5:1,最后在30-70℃下恒温搅拌30-90min;反应结束后,用流水对混合液进行12-24h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1-2h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行真空干燥,冷藏保存待用。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述 ϵ -聚赖氨酸需用酸酐进行酰胺化,具体步骤如下:

配制质量分数为15-30%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将酸酐稀释至浓度为1-10%的酸酐水溶液,将两个溶液按一定的体积比(1:1-3:1)混合,在恒温(30-60℃)搅拌条件下反应45-90min;反应结束后,用去离子水对反应液进行12-36h的透析纯化,最后经冷冻干燥得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸。

4. 如权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述酸酐选用乙酸酐、丁二酸酐中的一种。

5. 如权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述水凝胶粘合剂生成的具体步骤是:配制质量分数为10-30%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至一定温度(20-40℃),然后在该温度下按体积比(1:5-5:1)加入质量分数为5-25%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌0.1-10min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

一种生物医用组织粘合剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于临床医学领域,具体为一种生物医用组织粘合剂的制备方法。

背景技术

[0002] 伤口的修复目前常采用手术缝合线、铆钉、医用胶带等用品进行机械固定治疗,这些机械紧固件必须将连接的创伤组织牢牢固定,防止气体、血液和组织液的渗漏。同时紧固件需抵抗一定的机械拉伸载荷,以达到伤口充分愈合并恢复其结构和功能的目的。尽管这些传统方法的应用已十分成熟,但其局限性已经不能满足越来越高的临床需求,如耗时的缝合过程、拆线换药带来的易感染风险、易留疤的美观问题。

[0003] 随着现代医疗技术和治疗理念的不断发展,医用组织粘合剂应运而生。其特点在于操作简便、无创粘合、即时密封和止血、有效缩短手术时间,获得了医疗领域的广泛关注,并逐渐成为传统手术缝合线的有效辅助或替代手段。理想的医用组织粘合剂应具备良好的生物相容性、生物可降解性、安全无毒性、一定的机械强度和粘合强度。然而,当下的组织粘合剂不能完全符合以上条件,制备理想的组织粘合剂具有重要的现实意义。

[0004] 目前常采用天然生物材料、合成材料开发多种新型医用组织粘合剂。CN 113088247 A公开了一种天然聚合物抗菌组织粘合剂及其制备方法,采用100份明胶、5-30份氧化海藻酸钠、5-50份抑菌材料制备得到组织粘合剂,该法制得的组织粘合剂具有良好的生物相容性,然而其黏合强度差,在实际的临床应用中易脱落而不具备应用价值。CN 112826976 A公开了一种低白化氰基丙烯酸酯医用粘合剂的制备方法,采用氰基丙烯酸酯、增稠剂、自由基稳定剂、酸性稳定剂以及有机硅改性剂制备得合成组织粘合剂,该法制备的组织粘合剂有优异的粘合强度,然而其在临床应用中会表现出一定的炎症反应和高细胞毒性。当下,制备兼具高粘合强度和低细胞毒性的复合组织粘合剂对切实的临床应用具有重大意义。

发明内容

[0005] 针对现有多数合成粘合剂的细胞毒性高的问题,本发明提供了一种氧化葡聚糖/ ϵ -聚赖氨酸水凝胶组织粘合剂的制备方法,选材绿色环保、产物细胞毒性低。

[0006] 针对现有天然组织粘合剂生物相容性良好而黏附强度差、在实际临床应用中易脱落的问题,本发明采用绿色环保的葡聚糖和 ϵ -聚赖氨酸,制备得黏附强度优异的复合组织粘合剂。

[0007] 针对复合组织粘合剂制备工序长、产物性能不可控的问题,本发明提供了一种简单、可控的工艺来制备水凝胶粘合剂。

[0008] 本发明提供了一种氧化葡聚糖/ ϵ -聚赖氨酸水凝胶组织粘合剂的制备方法,利用氧化葡聚糖的醛基与 ϵ -聚赖氨酸的氨基发生亲核加成反应来制备水凝胶,通过调控葡聚糖的氧化程度以及 ϵ -聚赖氨酸的酰化程度来实现成胶时间和粘合强度的可控性。具体操作步骤如下:

[0009] (1) 采用高碘酸钠氧化葡聚糖的方法制备醛基葡聚糖:配制质量分数为5-30%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为0-20%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为1:1-5:1,最后在30-70℃下恒温搅拌30-90min;反应结束后,用流水对混合液进行12-24h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1-2h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行真空干燥,冷藏保存待用。

[0010] (2) 用酸酐对 ϵ -聚赖氨酸进行酰胺化:配制质量分数为15-30%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将酸酐稀释至浓度为1-10%的酸酐水溶液,将两个溶液按一定的体积比(1:1-3:1)混合,在恒温(30-60℃)搅拌条件下反应45-90min;反应结束后,用去离子水对反应液进行12-36h的透析纯化,最后经冷冻干燥得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸。其中酸酐选用乙酸酐、丁二酸酐中的一种。

[0011] (3) 水凝胶粘合剂的生成:配制质量分数为10-30%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至一定温度(20-40℃),然后在该温度下按体积比(1:5-5:1)加入质量分数为5-25%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌0.1-10min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0012] 与现有技术相比,本发明的特点和有益效果是:

[0013] 1. 低细胞毒性:葡聚糖是由肠系膜明串珠菌生物合成,是一种生物相容性良好的葡萄糖聚合物。而 ϵ -聚赖氨酸是一种由链霉菌属生物合成的均聚物,属于绿色环保试剂。本发明成功合成了氧化葡聚糖/ ϵ -聚赖氨酸水凝胶粘合剂,无需使用有细胞毒性的交联剂。

[0014] 2. 高黏附强度:本发明制备的水凝胶粘合剂黏附强度可达传统商用纤维蛋白胶的10倍,具有良好的黏附性能,在临床粘合剂领域具有实际的应用前景。

[0015] 3. 成胶工艺简单、可控:通过调整葡聚糖氧化程度以及 ϵ -聚赖氨酸酰化程度,可控制成胶时间和水凝胶的黏度特性。此外,氧化葡聚糖水溶液与酰化后的 ϵ -聚赖氨酸水溶液通过搅拌即可轻松成胶。

具体实施方式

[0016] 以下结合具体实施方式对本发明作进一步说明。下述说明仅是为了解释本发明,并不对其内容进行限定。如无特别说明,下述所用各成分的含量为重量百分比含量。

[0017] 实施例中所用到的实验材料及设备来源见表1和表2

[0018] 表1主要实验材料与规格

	实验材料	规格	生产厂家
	葡聚糖	Mw=70000 g/mol	国药试剂
	高碘酸钠	纯度≥99.5%	国药试剂
[0019]	ε-聚赖氨酸	Mw=4000 g/mol	国药试剂
	乙酸酐	纯度≥98.5%	国药试剂
	丁二酸酐	纯度≥99.0%	国药试剂
	去离子水	/	实验室自制

[0020] 表2主要实验设备与规格

	实验设备	规格	生产厂家
	电子天平	FA124	力辰科技有限公司
[0021]	恒温磁力搅拌器	MSH-R-03P	KEWLAB
	电热鼓风干燥箱	101-0B	联鲸科技
	真空干燥箱	DZF-6032	上海一恒仪器有限公司

[0022] 实施例1

[0023] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为1%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在30℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0024] (2) 配制质量分数为25%的ε-聚赖氨酸水溶液,用去离子水将乙酸酐稀释至浓度为6%的乙酸酐水溶液,将两个溶液按体积比2:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的ε-聚赖氨酸;

[0025] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化ε-聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0026] 实施例2

[0027] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为1%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在70℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0028] (2) 配制质量分数为25%的ε-聚赖氨酸水溶液,用去离子水将乙酸酐稀释至浓度

为6%的乙酸酐水溶液,将两个溶液按体积比2:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0029] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0030] 实施例3

[0031] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为20%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在30℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0032] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将乙酸酐稀释至浓度为6%的乙酸酐水溶液,将两个溶液按体积比2:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0033] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0034] 实施例4

[0035] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为20%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在70℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0036] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将乙酸酐稀释至浓度为6%的乙酸酐水溶液,将两个溶液按体积比2:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0037] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0038] 实施例5

[0039] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为5%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在50℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0040] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将乙酸酐稀释至浓度为1%的乙酸酐水溶液,将两个溶液按体积比1:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0041] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0042] 实施例6

[0043] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为5%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在50℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0044] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将丁二酸酐稀释至浓度为1%的丁二酸酐水溶液,将两个溶液按体积比3:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0045] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0046] 实施例7

[0047] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为5%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在50℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0048] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将丁二酸酐稀释至浓度为10%的丁二酸酐水溶液,将两个溶液按体积比1:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0049] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0050] 实施例8

[0051] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为5%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在50℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0052] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将丁二酸酐稀释至浓度为10%的丁二酸酐水溶液,将两个溶液按体积比3:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0053] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至37℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为10%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0054] 实施例9

[0055] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为5%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在50℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0056] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将丁二酸酐稀释至浓度为6%的丁二酸酐水溶液,将两个溶液按体积比2:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0057] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至20℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为5%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0058] 实施例10

[0059] (1) 配制质量分数为20%的葡聚糖水溶液,将其与质量分数为5%的高碘酸钠水溶液混合,控制两者体积比为2:1,最后在50℃下恒温搅拌60min;反应结束后,用流水对混合液进行18h的透析,接着用去离子水对混合液进一步透析2次,透析时间为1.5h,最后通过烘干得到醛基葡聚糖,将其磨成粉末后进行24h的真空干燥,于-15℃下冷藏保存待用;

[0060] (2) 配制质量分数为25%的 ϵ -聚赖氨酸水溶液,用去离子水将丁二酸酐稀释至浓度为6%的丁二酸酐水溶液,将两个溶液按体积比2:1混合,在恒温45℃搅拌条件下反应60min,反应结束后,用去离子水对反应液进行24h的透析纯化,最后冷冻干燥24h后得到酰胺化的 ϵ -聚赖氨酸;

[0061] (3) 配制质量分数为20%的醛基葡聚糖水溶液,将其预热至20℃,然后在该温度下等比例加入质量分数为25%的酰胺化 ϵ -聚赖氨酸水溶液,磁力搅拌3min,最终制备得到水凝胶粘合剂。

[0062] 试验例1

[0063] 黏附性能评价:使用拉伸强力仪(RTC-1210)测试水凝胶粘合剂的剪切粘合强度,具体操作如下:将直径为40mm的胶原蛋白肠衣剪成 $60 \times 15\text{mm}^2$ 的片状,并保存在2℃的去离子水中,待用。擦去肠衣表面的水,取0.1mL实施例1-10中的水凝胶粘合剂滴在溶胀的肠衣上,将另一块肠衣盖在上方,控制粘合面积为 $15 \times 15\text{mm}^2$,在200g受负载2min后,用拉伸强度仪以10mm/min的速度进行剪切粘合强度测试。商用纤维蛋白胶和氰基丙烯酸酯类粘合剂作为评测对比,编号为、分别为11和12。粘合强度结果见表3。

[0064] 表3各样品对应的粘合强度数据表

	样品编号	粘合强度 (KPa)
[0065]	1	8.075
	2	7.543
	3	8.688
	4	8.585
	5	8.066
	6	7.213
	7	8.913
[0066]	8	6.899
	9	7.433
	10	7.381
	11	0.841
	12	6.211

[0067] 实施例1-10制备的水凝胶粘合剂的粘合强度可高达8.688MPa,是商用纤维蛋白胶粘合强度(样品11,0.841MPa)的十倍,略高于商用合成氰基丙烯酸酯类粘合剂(样品12,6.211MPa)的黏合强度,可见本发明制备的粘合剂表现出优异的黏附性能。这归因于氧化葡聚糖与酰胺化 ϵ -聚赖氨酸之间充分的凝胶化,大分子之间相互缠结的结构使其具备高粘合强度。

[0068] 试验例2

[0069] 细胞毒性评价:参照GB/T 16886.5-2017(ISO 10993-5:2009)提供的MTT方法进行体外细胞毒性试验,采用L929小鼠成纤维细胞作为细胞系,用10%胎牛血清的MEM培养液对实施例1-10中的丝素蛋白按 $3\text{cm}^2/\text{mL}$ 的比例在 37°C 下浸提24h得到待测液。商用纤维蛋白胶和氰基丙烯酸酯类粘合剂作为评测对比,编号为、分别为11和12,以同样的方法进行浸提;同批含10%胎牛血清的MEM培养液作为空白对照液;将高密度聚乙烯膜按 $3\text{cm}^2/\text{mL}$ 的比例加入含10%胎牛血清的MEM培养液后的浸提液作为阴性对照液;10%的二甲基亚砜(DMSO)作为阳性对照液。试验测得的细胞存活率及毒性评级见表4。如存活率下降到空白的70%以下,则说明具有潜在的细胞毒性。细胞毒性评级分为0-4级:其中0代表无毒,1代表轻微,2代表轻度,3代表中度,4代表重度。

[0070] 表4不同浓度实施例样品、对照样品的细胞存活率及毒性评级表

样品	细胞存活率 (%)	细胞毒性评级	毒性程度
1	97.12	0级	无
2	95.66	0级	无
3	96.92	0级	无
4	93.39	0级	无
5	94.25	0级	无
6	98.31	0级	无
7	94.12	0级	无
8	94.33	0级	无
9	95.54	0级	无
10	93.42	0级	无
11	98.23	0级	无
12	71.25	2级	轻度
空白对照液	99.21	0级	无
阴性对照液	98.89	0级	无
阳性对照液	17.34	4级	重度

[0073] 由表4数据可知,商用纤维蛋白胶11的细胞存活率达98.23%,具有良好的生物相容性,而合成氰基丙烯酸酯类粘合剂12的细胞存活率达71.25%,具有轻度的细胞毒性,这与背景技术中所描述的相符。本发明实施例1-10所制备的水凝胶粘合剂的细胞存活率范围为93.39%-98.31%,细胞毒性达0级,具有较高的生物安全性,这归因于葡聚糖和 ϵ -聚赖氨酸都是绿色友好型试剂,且在水凝胶粘合剂的制备过程中没有使用任何有细胞毒性的交联剂。

[0074] 综上所述,本发明制备的水凝胶粘合剂的粘合强度具有高粘合强度和低细胞毒性,在临床医用领域具有深远的前景。

[0075] 当然,本发明的上述实施例仅为说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的具体实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述举例的基础上还可以做其他不同形式的变化或变动。这里无法对所有的实施方式予以详细举例。凡是属于本发明的技术方案所引申出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之列。