



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 107446293 B

(45)授权公告日 2019.05.10

(21)申请号 201710566672.2

C08K 13/02(2006.01)

(22)申请日 2017.07.12

C08K 5/053(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C08K 3/34(2006.01)

申请公布号 CN 107446293 A

C08K 3/26(2006.01)

(43)申请公布日 2017.12.08

C08K 3/36(2006.01)

(73)专利权人 无锡海斯凯尔医学技术有限公司

C08K 3/04(2006.01)

地址 214000 江苏省无锡市新区太湖国际

C08J 3/24(2006.01)

科技园大学科技园530大厦B401室

A61B 8/00(2006.01)

(72)发明人 何琼 邵金华 孙锦 段后利

(56)对比文件

王强

CN 101864136 A,2010.10.20,说明书第2,28-33段.

(74)专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理

CN 104177746 A,2014.12.03,权利要求1.

有限公司 11205

US 2013192392 A1,2013.08.01,全文.

代理人 刘丹 黄健

审查员 吴进高

(51)Int.Cl.

C08L 33/26(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

一种超声仿组织体模及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明提供一种超声仿组织体模及其制备方法和应用。该超声仿组织体模是将含有聚丙烯酰胺混合物、水、散射子和甘油的混合液经交联反应制得。本发明通过控制聚丙烯酰胺混合物的组分,以调节控制超声仿组织体模的弹性模量;通过加入甘油,以调节控制超声仿组织体模的粘性模量,因而实现了超声仿组织体模的弹性模量和粘性模量的可调性,为其在超声成像仪器的检验及校准中的应用提供了更多可能性。

1. 一种超声仿组织体模,其特征在于,所述超声仿组织体模是将含有聚丙烯酰胺混合物、水、散射子和甘油的混合液经交联反应制得;其中:

所述混合液中,所述聚丙烯酰胺混合物的浓度为3~16wt%,所述散射子的浓度为1~10wt%,所述甘油的浓度为1~10wt%;

所述聚丙烯酰胺混合物的平均分子量为 $500 \times 10^4 \sim 3800 \times 10^4$;

所述聚丙烯酰胺混合物是高、中、低分子量的聚丙烯酰胺的混合物,

所述高分子量的聚丙烯酰胺的分子量为 $3400 \times 10^4 \sim 4000 \times 10^4$;

所述中分子量的聚丙烯酰胺的分子量为 $1500 \times 10^4 \sim 2000 \times 10^4$;

所述低分子量的聚丙烯酰胺的分子量为 $300 \times 10^4 \sim 900 \times 10^4$ 。

2. 根据权利要求1所述的超声仿组织体模,其特征在于,所述水的矿化度为1~3g/L。

3. 根据权利要求1所述的超声仿组织体模,其特征在于,所述散射子选自碳化硅、碳酸钙、二氧化硅和石墨中的至少一种,所述散射子的粒径为1~150 μm 。

4. 权利要求1-3任一项所述的超声仿组织体模的制备方法,其特征在于,包括:

将含有聚丙烯酰胺混合物、水、散射子和甘油的混合液倒入模具中,经交联反应,得到超声仿组织体模。

5. 权利要求1-3任一项所述的超声仿组织体模在超声成像仪器的检验及校准中的应用。

一种超声仿组织体模及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种超声仿组织体模及其制备方法和应用,属于医用高分子材料技术领域。

背景技术

[0002] 在进行超声粘弹性成像检测时,需要有一个检测样品作为测量人体组织粘弹性的替代物或参考标准,以方便超声弹性检测设备的检验和校准以及医师和技师的培训等,这种检测样品就是超声仿组织体模。

[0003] 目前用于B型超声成像、多普勒超声成像仪器的仿组织体模的主要成分是明胶或琼脂。但是,采用明胶或者琼脂制得的超声仿组织体模,以及市场上常见的其它超声仿组织体模,大多数为标准弹性体模,很少考虑超声仿组织体模的粘性模量,不能同时调整控制弹性模量和粘性模量,因而在作为人体组织的替代物或用于设备校准时,存在一定的局限性。因此,非常有必要提供一种弹性模量和粘性模量均可控的超声仿组织体模。

发明内容

[0004] 本发明提供一种超声仿组织体模及其制备方法和应用,通过改变原料中聚丙烯酰胺混合物的组分及甘油的含量,实现了调节超声仿组织体模的弹性模量和粘性模量的可调性。

[0005] 本发明首先提供一种超声仿组织体模,该超声仿组织体模是将含有聚丙烯酰胺混合物、水、散射子和甘油的混合液经交联反应制得。

[0006] 经过交联反应,混合液中的聚丙烯酰胺混合物交联形成三维立体网状结构,散射子则被包裹在网络结构中,因而得到分散有散射子的聚丙烯酰胺凝胶,即超声仿组织体模。

[0007] 发明人研究发现,超声仿组织体模的弹性模量主要取决于聚丙烯酰胺混合物的组分构成。具体而言,聚丙烯酰胺混合物是两种以上不同分子量的聚丙烯酰胺的混合物,增大相对较高分子量的聚丙烯酰胺组分的质量比例,超声仿组织体模的弹性模量随之增大。反之,增大相对较低分子量的聚丙烯酰胺组分的质量比例,弹性模量随之降低。因此,可通过改变聚丙烯酰胺混合物的组分构成,以调节超声仿组织体模的弹性模量。同时,改变混合液中的甘油含量,超声仿组织体模的粘性模量也随之发生变化。因此,可通过调整聚丙烯酰胺混合物的组分构成以及甘油的加入量,以使超声仿组织体模的弹性模量和粘性模量同时达到仪器测试需求。基于上述发现,从而完成本发明。

[0008] 本发明对于混合液中各组分比例不做特别限定,比如聚丙烯酰胺混合物的浓度可根据现有技术确定,以能够交联形成聚丙烯酰胺凝胶为准。可以理解,聚丙烯酰胺混合物的浓度越高,聚丙烯酰胺混合物的平均分子量越高,超声仿组织体模的弹性越大。在本发明具体实施过程中,可控制混合液中聚丙烯酰胺混合物的浓度为3~16wt%,并同时控制聚丙烯酰胺混合物的组分构成,以精确获得所需的弹性模量。甘油的加入量可根据超声仿组织体模的实际需求确定,通常控制混合液中甘油的浓度为1~10wt%,以使得到的超声仿组织

体模的粘性模量接近人体组织的实际情况。散射子的加入量也可根据超声仿组织体模的实际用途确定,通常控制混合液中散射子的浓度为1~10wt%,以使超声仿组织体模的声学参数接近人体组织的实际情况。

[0009] 本发明所使用的聚丙烯酰胺混合物,是两种以上不同分子量的聚丙烯酰胺的混合物,通常情况下,聚丙烯酰胺混合物的平均分子量控制在 $500 \times 10^4 \sim 3800 \times 10^4$ 。

[0010] 在本发明具体实施过程中,聚丙烯酰胺混合物可以是由高、中、低三种不同分子量的聚丙烯酰胺混合而成,其中,

[0011] 高分子量聚丙烯酰胺的分子量为 $3400 \times 10^4 \sim 4000 \times 10^4$;

[0012] 中分子量聚丙烯酰胺的分子量为 $1500 \times 10^4 \sim 2000 \times 10^4$;

[0013] 低分子量聚丙烯酰胺的分子量为 $300 \times 10^4 \sim 900 \times 10^4$ 。

[0014] 如无特殊说明,本发明中,以聚丙烯酰胺生产厂家直接生产出来的聚丙烯酰胺产品视为单一分子量的聚丙烯酰胺;聚丙烯酰胺混合物的平均分子量是各单一分子量的聚丙烯酰胺按质量权重加权平均的结果。

[0015] 比如将分子量分别为3600万、2000万和400万的聚丙烯酰胺以40.625:50:9.375的质量比混合,则得到平均分子量为2500万的聚丙烯酰胺混合物,其具体计算过程如下:

$$[0016] \quad \frac{3600 \text{万} \times 40.625 + 2000 \text{万} \times 50 + 400 \text{万} \times 9.375}{40.625 + 50 + 9.375} = 2500 \text{万}$$

[0017] 并且,上述高、中、低分子量的聚丙烯酰胺,可以分别是单一分子量的聚丙烯酰胺,也可以是两种以上单一分子量的聚丙烯酰胺的混合物,且每种单一分子量的聚丙烯酰胺均满足上述分子量区间要求。比如分子量为3600万的高分子量聚丙烯酰胺,可以是单一分子量分别为3700万和3500万的聚丙烯酰胺以1:1的质量比进行混合后得到。

[0018] 发明人还发现,甘油的加入,不仅会影响超声仿组织体模的粘性模量,而且还会影响超声仿组织体模的声速和密度。因此,可通过合理控制甘油的加入量,以达到同时控制超声仿组织体模的粘性模量、声速和密度的目的。为使制备得到的超声仿组织体模的相关参数更接近人体组织,在本发明具体实施过程中,可控制混合液中甘油的质量含量为5~10%。

[0019] 在超声仿组织体模中,散射子的粒径大小和加入量起到调整声速和声衰减的作用。因此,可通过控制散射子的粒径和浓度,使超声仿组织体模的声学参数接近人体组织的实际情况。本发明对所采用的散射子不做特别限定,可以根据实际需求合理选择。比如散射子可以选自碳化硅、碳酸钙、二氧化硅和石墨中的至少一种,也可以是其它常用的散射子。

[0020] 通常情况下,散射子的粒径为1~150 μm ,比如15~150 μm ,进一步如15~25 μm 。散射子在混合液中的含量通常为1~10wt%,比如1~5wt%。具体散射子的粒径及浓度可根据实际要达到的声速和声衰减系数合理设置。比如可选择粒径约为20 μm 的二氧化硅颗粒作为散射子,当其在混合液中的质量含量约为3%时,制得的超声仿组织体模的声速和声衰减系数接近人体肝脏组织。并且,在超声仿组织体模制备完成后,可以通过超声成像仪器观察散射子分布的均匀程度,以确定散射强度为均匀分布,确保声学参数(如声速和声衰减系数)测试结果的准确性。

[0021] 在本发明具体实施过程中,在配置混合液的过程中所选用的水为具有一定矿化度的水,通常选择矿化度为1~3g/L的水。

[0022] 可以理解,为促进聚丙烯酰胺混合物的交联,还需要在混合液中加入相应的催化剂、交联剂或引发剂。上述催化剂、交联剂和引发剂的选择和用量均可根据选择高分子材料技术领域常规的材料,以使聚丙烯酰胺混合物交联形成三维立体高分子网络,而散射子则被该网络所包裹。在本发明具体实施过程中,催化剂可以选择四甲基乙二胺;交联剂可以是甲叉双丙烯酰胺;引发剂可以是过硫酸盐,比如过硫酸铵或过硫酸钾等。

[0023] 进一步的,为了保证超声仿组织体模产品性能的稳定性,还可以在超声仿组织体模中加入稳定剂和/或防腐剂,具体是在混合液中加入适量的稳定剂和防腐剂,使其可以长期保存。本发明对所用的稳定剂和防腐剂不做特别限定,比如稳定剂可以是有机锡,防腐剂可以是山梨酸钾,也可以是本领域常用的其他稳定剂及防腐剂,稳定剂和防腐剂的种类选择及加入量以不影响超声仿组织体模的弹性模量、粘性模量等性能参数为宜。

[0024] 本发明其次提供一种上述超声仿组织体模的制备方法,包括:

[0025] 将含有聚丙烯酰胺混合物、水、散射子和甘油的混合液倒入模具中,经交联反应,得到超声仿组织体模。

[0026] 在本发明具体实施过程中,是首先将聚丙烯酰胺混合物与水混合均匀,然后加入散射子和甘油,随后加入催化剂、交联剂或引发剂,还可以选择加入稳定剂和/或防腐剂,混合均匀后,得到混合液;然后将混合液倒入事先准备好的模具中,使其发生交联反应,得到超声仿组织体模。

[0027] 本发明对超声仿组织体模的形状和尺寸不做特别限定,具体可以首先根据B型超声成像、多普勒超声成像仪器等的实际使用需求定制圆柱形或长方体等形状的模具,当然也可以定制形状不规则的模具,然后得到相应形状和尺寸的超声仿组织体模。

[0028] 本发明对于交联反应的具体温度和时间并不做特别限定,可根据聚丙烯酰胺发生交联的最佳温度合理设置。由于聚丙烯酰胺的交联反应是放热反应,在本发明具体实施过程中,通常控制混合液的交联反应温度维持在 $0\sim 4^{\circ}\text{C}$,比如可以采取冰水浴的方式进行,经过至少4小时,交联反应即完成。

[0029] 并且,交联反应最好在无氧条件下进行,比如可在真空环境下进行,或者在惰性气体(比如氮气)保护下进行,还可以在密封的容器中进行,以减少甚至避免氧气对交联反应的阻碍作用。在本发明具体实施过程中,是将配置好的混合液倒入模具中密封,以隔离空气中的空气,然后将模具置于冰水浴中。

[0030] 交联反应完成后,可以使用去离子水或蒸馏水对反应产物进行清洗,以去除表层粘附的未完全反应的物质,并最终得到超声仿组织体模。

[0031] 在超声仿组织体模制备完成后,应将其进行防水密封包装,还可以在其周围加上吸声材料,防止来自周围包装壁的强反射。

[0032] 在本发明具体实施过程中,也可以根据实际需要,制备得到掺杂有异物的超声仿组织体模,即异物被包裹组织所包裹。比如可以首先向混合液中加入性能参数已知的异物,然后实施交联反应,制备得到掺杂有异物的超声仿组织体模。

[0033] 在本发明优选的实施方案中,可以首先设计和制作多个模具,然后分别制作仿异物和仿包裹组织的超声仿组织体模,最后将其完美组合,形成具有异物掺杂的超声仿组织体模。这种方法常用于模拟乳腺癌或肝癌模型。由于模具形状和大小已知,所以异物的大小、形状、位置是可知且可控的,就可以用来做算法测试或仪器测试及校准,从而为超声弹

性成像仪器的检测和校准等提供多维度的评价和校准标准。

[0034] 本发明最后提供上述超声仿组织体模在超声弹性成像仪器的检验和校准中的应用。

[0035] 具体的,在仪器检验和校准过程中,使用仪器对超声仿组织体模进行测试,对比测试数据与该超声仿组织体模的真实参数(比如声学参数、力学参数等)。如果误差超过一定范围,则可判定该仪器测试数据有误,需对仪器进行软、硬件修正,直至该仪器的测试数据与真实参数之间的误差达到测量误差范围内,则实现了仪器的校准。

[0036] 本发明提供了一种超声仿组织体模及其制备方法和应用,通过控制原料中聚丙烯酰胺混合物的组成,以及甘油的加入量,同时实现了对超声仿组织体模的弹性模量和粘性模量的有效控制,使其能够更好的作为测量人体组织粘弹性的替代物,并可作为仪器检验和校准的参考物。

[0037] 本发明还提供了上述超声仿组织体模的制备方法,该制备方法操作简单、条件易控,容易进行实际工艺推广。

附图说明

[0038] 图1为本发明实施例5提供的超声仿组织体模用于仪器校准的流程示意图。

具体实施方式

[0039] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0040] 如无特殊说明,本发明中,超声仿组织体模的声速和声衰减系数通过单阵元超声透射法测试得到,即通过单阵元超声发生超声脉冲,另一侧接收,在一定温度下的除气纯水中测试,分别在无、有超声仿组织体模样本的情况下测量接收到的超声信号,通过测量其时间、幅度变化,计算出仿体的声速和声衰减(常用的声速、声衰减测量方法)。弹性模量和粘性模量通过万能试验机(标准力学测试)测试。

[0041] 实施例1

[0042] 本实施例提供一种超声仿组织体模,其制备方法包括如下步骤:

[0043] S1、将分子量为分别为3600万、2000万和400万的三种单一分子量的聚丙烯酰胺以40.625:50:9.375的质量比混合,得到平均分子量为2500万的聚丙烯酰胺混合物。

[0044] S2、将上述聚丙烯酰胺混合物与矿化度约为1.2g/L的水混合均匀,然后加入粒径约为20 μ m的二氧化硅颗粒、催化剂过硫酸钠,甘油,防腐剂山梨酸钾,混合均匀后,得到的混合液中,聚丙烯酰胺混合物的浓度约为5wt%、散射子的浓度约为3wt%、催化剂的浓度约为0.1%、甘油的浓度约为6wt%、防腐剂的浓度约为1wt%。

[0045] S3、将上述混合液倒入20cm $\times$ 10cm $\times$ 10cm的长方体模具中密封,然后置于冰水浴中,6小时后反应完成,将反应产物取出,用去离子水清洗其表面未完全反应的物质,得到超声仿组织体模。

[0046] 经测试,本实施例制得的超声仿组织体模,其声速为1505m/s、声衰减系数为

0.2dB/MHz/cm、粘性模量是0.1Pa·s、弹性模量是4kPa。该超声仿组织体模的测量参数与人体肝脏组织的参数接近,可作为人体肝脏组织的替代物或参考标准。

[0047] 实施例2

[0048] 本实施例提供一种超声仿组织体模,其制备方法包括如下步骤:

[0049] S1、将分子量为分别为3600万、2000万和400万的三种聚丙烯酰胺以45.625:40:14.375的质量比混合,得到平均分子量为2500万的聚丙烯酰胺混合物。

[0050] S2、将上述聚丙烯酰胺混合物与矿化度约为1.2g/L的水混合均匀,然后加入粒径约为20 μ m的二氧化硅颗粒、催化剂过硫酸钠,甘油,防腐剂山梨酸钾,混合均匀后,得到的混合液中,聚丙烯酰胺混合物的浓度约为7wt%、散射子的浓度约为3wt%、催化剂的浓度约为0.1%、甘油的浓度约为8wt%、防腐剂的浓度约为1wt%。

[0051] S3、将上述混合液倒入20cm $\times$ 10cm $\times$ 10cm的长方体模具中密封,然后置于冰水浴中,6小时后反应完成,将反应产物取出,用去离子水清洗其表面未完全反应的物质,得到超声仿组织体模。

[0052] 经测试,本实施例制得的超声仿组织体模,其声速为1535m/s、声衰减系数为0.3dB/MHz/cm、粘性模量是0.2Pa·s、弹性模量是14kPa。

[0053] 实施例3

[0054] 本实施例提供一种超声仿组织体模,制备方法包括如下步骤:

[0055] S1、将分子量为分别为3800万、1800万和600万的三种聚丙烯酰胺以50:45:5的质量比混合,得到平均分子量为2740万的聚丙烯酰胺混合物;

[0056] S2、将上述聚丙烯酰胺混合物与矿化度约为2.5g/L的水混合均匀,然后加入粒径约为80 μ m的碳化硅颗粒、催化剂过硫酸钠、甘油、防腐剂山梨酸钾,混合均匀后,得到的混合液中,聚丙烯酰胺混合物的浓度约为7wt%、散射子的浓度约为3wt%、催化剂的浓度约为0.1%、甘油的浓度约为6wt%、防腐剂的浓度约为1wt%。

[0057] S4、将上述混合液倒入20cm $\times$ 10cm $\times$ 10cm的长方体模具中密封,然后置于冰水浴中,6小时后反应完成,将反应产物取出,用去离子水清洗其表面未完全反应的物质,得到超声仿组织体模。

[0058] 经测试,本实施例制得的超声仿组织体模,其声速为1550m/s、声衰减系数为0.3dB/MHz/cm、粘性模量是0.1Pa·s,弹性模量是21kPa。该超声仿组织体模的测量参数与人体肝脏肿瘤组织的参数接近,可作为人体肝脏肿瘤组织的替代物或参考标准。

[0059] 实施例4

[0060] 本实施例提供一种超声仿组织体模,其制备方法与实施例2基本一致,区别在于,在步骤S3中所加入的散射子为粒径为100 μ m的碳酸钙颗粒,其余步骤与实施例2完全一致。

[0061] 经测试,本实施例制得的超声仿组织体模,其声速为1555m/s、声衰减系数为0.5dB/MHz/cm、粘性模量是0.2Pa·s、弹性模量是14kPa。

[0062] 实施例5

[0063] 采用上述实施例1-4的超声仿组织体模对超声弹性仪器进行校准,图1是本实施例的工作流程示意图。如图1所示,分别用超声弹性仪器对实施例1-4中的超声仿组织体模样品进行测试,比如力学测试,对比测试结果与实际参数,平均误差是45%,超出了该仪器的误差范围,即误差大于评价指标。

[0064] 对仪器进行校准后,重新测量,对比测试结果与实际参数,平均误差是5%,在该仪器的误差范围之内,即误差小于评价指标,证明该仪器经校准后可正常使用。

[0065] 实施例6

[0066] 按照实施例3中提供的制备方法,制作直径约为10mm的球形超声仿组织体模(简称球形仿体),其弹性模量为21kPa、粘性模量为0.1Pa·s。

[0067] 按照实施例1中提供的制备方法,制作两个长方体超声仿组织体模(简称块状仿体),其尺寸均为10cm×10cm×5cm,且在块状仿体的一个正方形表面中间留有直径为10mm的半球状空隙。

[0068] 将上述球状仿体和两个块状仿体放入尺寸为11cm×11cm×11cm的立方体模具中,其中,球形仿体放置在两个块状仿体中间,且刚好填满半球形空隙。然后将实施例1中的混合液除气后倒入该立方体模具中,密封后置于冰水浴中6小时,反应完成,用去离子水清洗其表面未完全反应的物质,得到掺杂有异物的超声仿组织体模,该超声仿组织体模可用于模拟肝癌模型。

[0069] 可以理解,通过控制模具的形状和大小,以及合理调节混合液中各组分的比例,以制作不同类型的超声仿组织体模,供检验、仪器校准使用。

[0070] 最后应说明的是:以上实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解: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;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围。

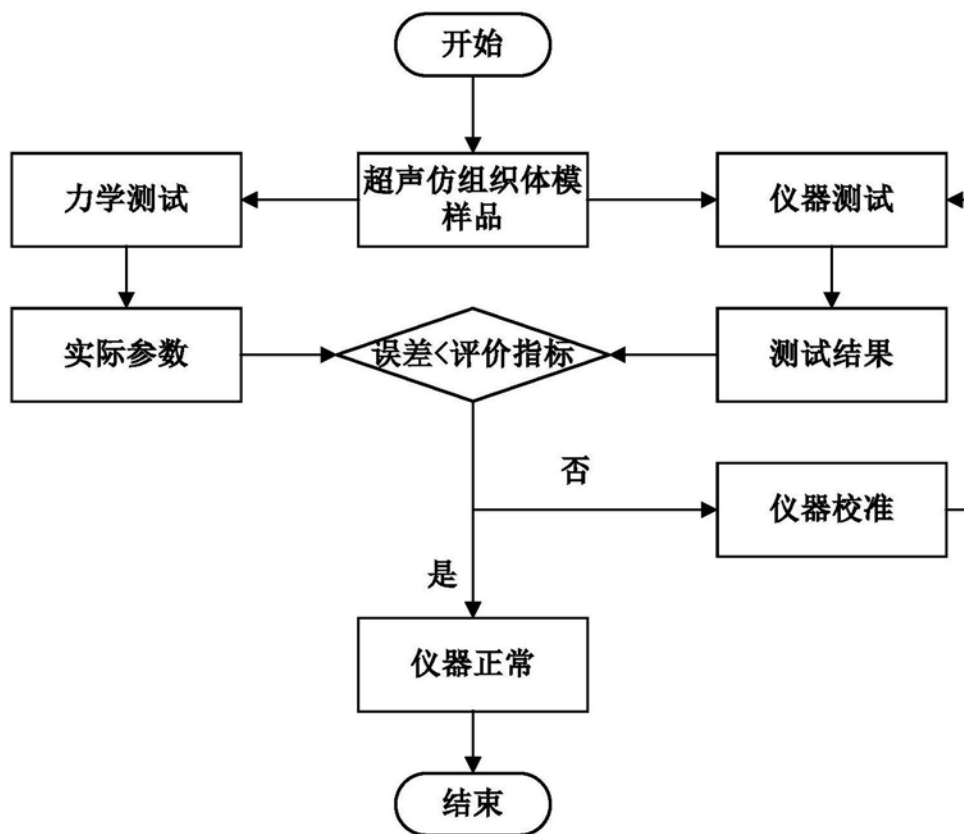


图1

专利名称(译)	一种超声仿组织体模及其制备方法和应用		
公开(公告)号	CN107446293B	公开(公告)日	2019-05-10
申请号	CN201710566672.2	申请日	2017-07-12
[标]申请(专利权)人(译)	无锡海斯凯尔医学技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	无锡海斯凯尔医学技术有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	无锡海斯凯尔医学技术有限公司		
[标]发明人	何琼 邵金华 孙锦 段后利 王强		
发明人	何琼 邵金华 孙锦 段后利 王强		
IPC分类号	C08L33/26 C08K13/02 C08K5/053 C08K3/34 C08K3/26 C08K3/36 C08K3/04 C08J3/24 A61B8/00		
CPC分类号	A61B8/58 C08J3/246 C08J2333/26 C08J2433/26 C08K2003/265 C08K2201/003 C08L33/26 C08L2205/025 C08L2205/03 C08K13/02 C08K5/053 C08K3/36 C08K3/34 C08K3/26		
代理人(译)	刘丹 黄健		
其他公开文献	CN107446293A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种超声仿组织体模及其制备方法和应用。该超声仿组织体模是将含有聚丙烯酰胺混合物、水、散射子和甘油的混合液经交联反应制得。本发明通过控制聚丙烯酰胺混合物的组分，以调节控制超声仿组织体模的弹性模量；通过加入甘油，以调节控制超声仿组织体模的粘性模量，因而实现了超声仿组织体模的弹性模量和粘性模量的可调性，为其在超声成像仪器的检验及校准中的应用提供了更多可能性。

$$\begin{array}{r}
 3600\text{万} \times 40.625 + 2000\text{万} \times 50 + 400\text{万} \times 9.375 \\
 \hline
 40.625 + 50 + 9.375 = 2500\text{万}
 \end{array}$$