

血液相容性改善策略与研究进展

缪翠娥¹,李鹏飞¹,王丽娟¹,袁 江^{1*},沈 健^{1,2*}

(1. 生物医药功能材料国家地方联合工程研究中心,南京师范大学,南京 210023;

2. 江苏省界面化学工程技术研究中心,南京大学,南京 210023)

摘要:血液接触类医疗器械已被广泛应用于临床诊治居人类病死率首位的心血管病。血液相容性是血液接触类生物材料最为重要的评价指标。改善和提高血液相容性仍是血液接触类生物材料研发的主要任务和中心内容,对经济建设、社会进步和人类健康意义重大。本文系统综述了血液相容性研究的理论基础,重点阐述了血液相容性的改善策略(生物仿生、生物惰性和生物活性策略)和血液接触类生物材料的制备技术,扼要展望了血液相容性研究的发展前景。

关键词:血液相容性;血液接触材料;综述

1 血液相容性研究的重大意义

血液接触类医疗器械已被广泛用于临床,包括静脉导管、植入式冠状动脉支架、人工心脏瓣膜或心室辅助装置、血液透析及体外循环器械、膜式氧合器等体外装置。在使用这类医疗器械时,为了防止血栓形成,避免出现并发症而导致死亡,通常需注入肝素。然而,肝素使用量不当会产生凝血因子损耗以及血小板减少等副作用,严重情况下,会导致在手术中和/或手术后大出血。另外,肝素的利用率低,消耗快,必须不断补充,这增加了手术实施和安全控制的难度和费用。解决这一难题的根本途径是改善制备这类医疗器械材料的血液相容性。

生物相容性,主要包括血液相容性和组织相容性,是生物材料区别于其它材料的最根本特征,而血液相容性是制备血液接触类材料最为重要的特殊要求。弄清具有良好血液相容性材料的表面分子结构是长期悬而未决的基本科学问题;建立材料的表面分子结构与生物材料血液相容性的构效关系是研发血液接触类材料的关键技术基础。这不仅对血液接触类材料的发展必不可少,而且还对消除无生命材料对生命有机体的不良影响,实现两者的和谐统一,加速材料—生命科学的发展有着重要的科学意义和巨大的应用价值。

1984年日本高分子学会公布了此后50年全球高分子科学与技术50个重大课题的预测结果,其中血液相容性材料(又称为“抗凝血材料”)课题的科学意义和经济效益得分最高。随后,国际上许多著名的生物医用材料研究中心都不约而同地以抗凝血材料作为研发的重要内容与目标。1999年8月,在美国华盛顿大学召开的关于生物材料血液相容性问题的国际会议上,会议主持人美国工程院院士B. D. Ratner教授再次强调抗凝血材料研发的重要性和紧迫性,呼吁加快研发。近年来连续召开的Bloodsurf系列会议(Bloodsurf 2015, Bloodsurf 2017),汇集了医学、化学、生物学、材料科学与工程等多学科专家,交流了该领域最新研究成果,对推进血液相容性材料的研究和发展起到了积极作用。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.07.001

收稿:2020-06-15;修回:2021-01-25;

基金项目:生物医药功能材料国家地方联合创新服务平台建设(2014103SB90102),江苏省教育厅基金(19KJA310001);

作者简介:缪翠娥(1998-),女,江苏响水人,硕士研究生,从事高分子生物功能材料研究;

* 通讯联系人,E-mail: jyuan@njnu.edu.cn(袁江);jshen@njnu.edu.cn(沈健)。

心血管病(英文简称“CVD”)是指影响心脏或血管的疾病,包括冠状动脉疾病、心肌病,高血压等。根据 2019 年美国心脏协会(AHA)期刊 *Circulation* 上发表的《心脏病和卒中统计数据》报告,2016 年,48% 的美国成年人患有多种心血管病。心血管病是美国的头号致死病因,其次才是癌症^[1]。2017 年,我国心血管病死亡率仍居首位,农村和城市心血管病病死率分别为 45.91% 和 43.56%。面对严重的死亡威胁,为预防、诊断和治疗心血管病,各种医疗器械应运而生。据 Evaluate MedTech 发布的 *World Preview 2018, Outlook to 2024* 显示,2017 年全球医疗器械市场销售额为 4050 亿美元,同比增长 4.6%;预计 2024 年销售额将达到 5945 亿美元,2017~2024 年间复合增长率为 5.6%。由于心血管病的患病率上升,中国相关药品的市场规模由 2015 年的 1588 亿元增长至 2019 年的 2122 亿元,年复合增长率为 7.5%,预期将以 3.3% 的年复合增长率由 2020 年的 2175 亿元进一步增长至 2024 年的 2477 亿元。有效提高这类医疗器械材料的血液相容性仍是当务之急。

2 血液相容性研究的理论基础

凝血是指血液由流动的液体状态变成不能流动的凝胶状态的过程,是生理性止血的重要环节。材料表面凝血是材料与血液相互作用的结果。对凝血机理研究已有数十年,但迄今为止,尚未完全弄清血栓形成的机制。目前公认的是,植入式血液接触类材料作为外来异物与血液接触后产生的凝血现象与血浆蛋白质、凝血因子、血小板等多种血液成分以及材料表面组成、结构有关。血液与材料接触会发生一系列复杂的生化反应。在最初几秒钟内血浆蛋白质在材料表面发生竞争性吸附,随之凝血系统被激活,凝血因子活化,发生级联反应,使纤维蛋白原集聚,导致纤维蛋白凝胶形成。材料介入后引起血小板的粘附、激活和聚集,发生凝血。血液中的补体也会被激活,参与凝血反应。各种因素相互影响,共同作用,最终导致血栓的形成^[2]。材料表面凝血过程的复杂性,在很大程度上限制了许多生物材料和治疗手段在心血管病诊治中的应用。

凝血是一系列复杂的化学连锁反应过程。体内存在两个对立的系统:凝血系统和抗凝血系统(见图 1)。参与各连锁反应的多种物质组成的系统称为凝血系统。凝血系统主要包括血小板以及把纤维蛋白原转变为纤维蛋白凝胶的所有凝血因子。抗凝血系统主要是由肝素、抗凝血酶以及使纤维蛋白凝胶降解的纤溶系统^[3,4]。

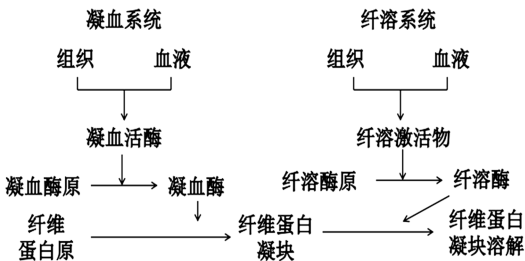


图 1 凝血系统和纤溶系统

Figure 1 Thrombosis system and fibrinolysis system

2.1 凝血系统

血栓形成过程是涉及到凝血因子、血小板、白细胞、红细胞、血浆蛋白、细胞因子、基质蛋白、免疫系统和血液动力学在内的复杂过程。各种因素相互联系、相互作用、相互制约,任何一种因素的异常都有可能引发凝血反应。血液发生凝固的途径通常有两种,即内源性凝血和外源性凝血。生物材料植入体内与血液接触发生的凝血以内源性凝血为主。

凝血过程中,蛋白质的吸附和血小板的粘附值得注意^[5]。二者与材料表面组成、结构和性质密切相关,且对血栓形成起着极其重要的作用。血小板粘附是蛋白质吸附后最早观察到的现象之一^[6]。在很大

程度上,它受材料表面组成、结构和性质控制。血小板粘附导致血小板的不同成分从材料表面释放,释放的促凝血酶以及被血小板释放激活的凝血因子Ⅻ分别从外源性途径和内源性途径引起血栓的形成^[7]。血栓的形成又促进血小板进一步粘附和聚集。血小板直接或间接沉积在材料表面的数量、血小板的形态学,以及血小板释放的β-抗凝血酶原等因子都是值得研究的对象^[8]。血小板粘附量受剪切速率和接触时间的影响。剪切速率越高、接触时间越长,血小板粘附量越大。蛋白质吸附层是血液材料进一步反应的主要场所^[9]。它所吸附的蛋白质的类型和构象,决定着紧随其后的血小板粘附和其它所有与血栓形成有关的其它反应的发生和加速^[10]。

2.2 抗凝血系统

阻止血液凝固和消除血栓的抗凝血系统,主要由肝素、抗凝血酶以及使纤维蛋白凝胶降解的纤溶系统组成^[3,4]。当血栓形成之后,机体会自发启动纤溶系统来溶解纤维蛋白凝块。纤溶系统包括前体、激活剂、辅助因子和抑制剂。纤溶是由组织纤溶酶原激活剂启动的,也可以通过 FXIIα 活化激肽释放酶(属于丝氨酸蛋白酶的一种),而由激肽释放酶再活化尿激酶型纤溶酶原激活剂。研究表明,肝素对上述两种纤溶启动途径都有明显的促进作用,这就表明肝素对已经形成的血栓具有一定的溶解作用^[11,12]。

研究最多的纤溶酶是血纤维蛋白溶酶(Plasmin),它以血纤维蛋白溶酶原非激活状态在体内循环。血纤维蛋白溶酶原(Plasminogen,Plg)粘附在纤维蛋白凝块上,在链式凝血过程中被裹入。血纤维蛋白溶酶原通过人体内天然存在的纤溶酶原激活物,比如组织纤溶酶原激活剂(t-PA)和尿激酶激活剂(u-PA)。激活后,血纤维蛋白溶酶会消化纤维蛋白凝块,释放可溶性的纤维蛋白-纤维蛋白原消化产物到血液循环中。纤溶作用可由纤溶酶原激活剂抑制剂和血栓素激活纤溶抑制剂抑制的,后者还能促进纤维蛋白和纤维蛋白凝块的稳定。因此,如果材料表面能够在血液环境中选择性吸附人体纤溶系统中的核心蛋白(如 Plg)及其激活剂(如 t-PA),这一类表面能够模拟发生在生物体内纤维蛋白表面的天然溶栓过程^[13]。Brash 等^[14~16]首次提出了通过表面固定赖氨酸分子以捕获 Plg 来构建纤溶表面的策略。陈红等^[17]大力发展了多种构建纤溶表面的方法。纤溶系统能够去除纤维蛋白沉积以改善血流量,并促进损伤和炎症后的愈合过程。

3 生物材料血液相容性的改善策略

如何提高生物材料的血液相容性一直是血液接触类生物材料研究的主要任务和中心内容^[18]。血液接触类医疗器械与血液接触时易形成血栓,出现并发症甚至导致死亡等问题,解决这一难题的根本途径便是改善这类医疗器械材料的血液相容性。随着科技的发展,血液相容性的改善策略也在逐步发展和完善,目前的改善策略总体上分为生物仿生(Biomimic)、生物惰性(Bioinert)和生物活性策略(Bioactive)^[19](见表 1)。

表 1 改善材料血液相容性的策略
Table 1 Strategies on improving blood compatibility of materials

策略(Strategy)	具体实施(Method)
生物仿生(Biomimic)	仿生血管内皮细胞层结构和功能
生物惰性(Bioinert)	白蛋白涂层、生物惰性无机涂层、两性离子、PEO、超疏水表面、光滑表面、亲水性表面等
生物活性(Bioactive)	肝素、水蛭素、尿激酶、溶栓剂、类肝素等表面固定或包埋;NO 气体信号分子的产生(供体释放或催化释放)

3.1 生物仿生策略

血管内皮层是人类进化自然形成的真正意义上能够实现无血栓形成的表面。因此,从仿生学出发,内皮化是最理想、最具前景的策略,得到了持续的关注^[20]。构建内皮化表面的方法主要有三种:(1)在基材表面种植及培养内皮细胞,形成内皮细胞融合层后植入体内;(2)设计一种能够促进内皮细胞从附近组

织中迁移并促进其粘附及增殖的基材;(3)设计一种基材能够在血液中捕获内皮祖细胞(EPC)并促进其分化为具有功能的内皮细胞。

在材料表面直接种植内皮细胞繁殖慢、易脱落。为解决这些问题,往往先在材料表面固定细胞粘合蛋白或特定多肽,然后再种植和培养内皮细胞。孔德领等^[21]采用表面涂层法将包含 RGD 肽和疏水性萘基的 Nap-FFRGD 分子自组装到聚己内酯(PCL)表面,发现该表面能够有效促进内皮层形成,抑制血小板粘附,并且还可增强细胞浸润。冯亚凯等^[22]利用原子转移自由基聚合技术和硫醇-烯点击化学,制备了一系列 REDV 肽功能化表面,显著降低了血小板粘附量,具有高亲水性和细胞特异性粘附的 REDV 肽的功能化表面能够选择性地增强内皮细胞的粘附和增殖。在材料表面固定某些选择性多肽,可以捕获 EPC,从而进一步分化为血管内皮细胞^[23]。然而,由于内皮祖细胞分化过程难以控制,基材植入后内皮化程度往往达不到预期效果。因此,这种表面改性策略还有待于进一步尝试探究。计剑等^[24]针对内皮细胞生长的特点,提出内皮细胞竞争性生长理念,通过多种界面策略选择性促进内皮细胞生长,极大促进了内皮化进程,有效降低了支架凝血的发生。侯悦等^[25]构建了交联的肝素/壳聚糖多层膜,可显著增加内皮细胞的粘附与生长。Chiu 等^[26]在三维多孔胶原支架上同时共价固定了内皮细胞生长因子(VEGF)和血管生成蛋白,结果显示同时固定了两种生物分子后的支架促进了内皮细胞的增殖和血管重塑。Bos 等^[27]将材料上涂布白蛋白、肝素和少量纤连蛋白,可以促进血管内皮细胞的生长。虽然接上纤连蛋白会减弱肝素抗凝活性,但由于提高了内皮细胞的附着从而更好地改善了血液相容性。目前基因治疗技术在快速内皮化方面展现出一定的应用前景。冯亚凯等^[28~30]开展了一系列基因工程化内皮细胞研究,并在国内率先将其应用至人工血管移植植物表面的快速内皮化。

3.2 生物惰性策略

生物惰性策略主要是通过阻止血液与材料表面之间的较强相互作用,尤其是非特异性蛋白质吸附,从而阻止血小板吸附达到抗凝血效果。生物惰性表面主要包括生物惰性无机涂层表面、白蛋白涂层表面、亲水性表面、超疏水表面、两性离子化表面等。

生物惰性无机涂层虽然在一定程度上可以削弱血小板的活化和炎症反应的发生,但是质地较脆,不适合作为心血管直接涂层。Andrade 等^[31]率先发现白蛋白涂层表面能够抑制蛋白吸附和血小板粘附。但是,白蛋白涂层表面结合的白蛋白会逐渐变性或被其它更高亲和力的蛋白所取代。提高材料表面的亲水性,使材料表面自由能降低至接近血管内膜的表面自由能值,可显著提高材料的抗凝血性能^[32]。超疏水表面本身界面自由能低,与血液中各组分相互作用较小,从而显示出较好的抗凝血性。

两性离子聚合物同时含有阴、阳两种离子基团,其溶剂化作用和氢键作用能使两性离子聚合物表面形成水合层^[33]。这种基于静电作用形成的水合层表面可有效抵抗非特异蛋白质吸附,进而实现抗凝血效果^[34]。研究表明,在血液接触类材料表面接枝两性离子聚合物可大大提高材料的抗凝血性能。通常把正负电荷基团处于同一链节上的高分子称之为内盐型两性离子聚合物。常见的内盐型两性离子可分为磷铵、磺铵和羧铵三大类(见图 2)。两性离子主要是通过化学键合、表面接枝聚合等方式构建到聚合物表面。通过涂层法、化学接枝法等方法可实现其功能化。

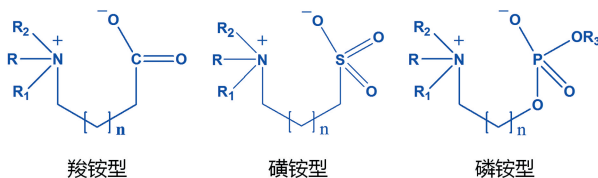


图 2 三种内盐型两性离子结构示意图

Figure 2 Schematic structures of phosphobetaine, sulfobetaine, and carboxybetaine

Nakabayashi 等^[35]最早提出了细胞膜结构仿生的概念。Chapman 等^[36]较早采用含磷酸胆碱基团的

聚合物对材料表面改性。研究表明,磷酰胆碱对水分子间的作用力扰动小,可与水分子形成牢固的水合层,减弱与蛋白的相互作用。同时,由于磷酰胆碱具有柔性的疏水尾部,对于蛋白的吸附基本上为可逆吸附,被吸附的蛋白能保持天然构象。用磷酰胆碱对生物材料表面进行仿细胞膜外层结构的修饰,可显著增加材料的生物相容性。林思聪、沈健等^[37~44]率先开展了磺胺和羧胺两性离子血液相容性研究,并从生物大分子和高分子材料的化学结构和凝血机理出发,首次提出“维持正常构象假说”,解释了内盐型两性离子表面结构具有优异的抗凝血性能的本质。沈健进一步提出“维持自然状态”概念,其要点是:材料表面结构决定了材料的生物相容性;当材料与生命系统接触时,能够维持生命系统自然状态不变(例如蛋白质的结构、构象不变)的材料是生物相容性材料;表面带有两性离子结构的材料可以维持血液中蛋白质构象或自然状态不变,可以成为生物相容性材料,特别是血液相容性材料。通过表面结构表征、生物学评价、动物试验和分子动力学模拟予以证实^[45~47]。江绍毅等^[48]发现,聚甲基丙烯酸酯型(PCBMA)和聚甲基丙烯酰胺(PCBAA)型羧胺两性离子表面在全血浆或血清中,均表现出优异的血液相容性。Zhang等^[49]分别将羧胺和磺胺两性离子通过表面引发原子转移自由基聚合(SI-ATRP)构建到金表面,结果表明羧胺两性离子有更优异的抗蛋白质吸附功能和更长的抗凝血时间。Sakuragi等^[50]发现羧胺型两性离子化合物不仅能抑制蛋白质的吸附,还能抑制细胞的粘附和伸展变形。Tada等^[51]指出羧胺两性离子共聚物能抑制蛋白质的吸附,大大降低表面对血小板和成纤维细胞的吸附,并且会随着羧胺两性离子含量的增加而降低。沈健等^[52~55]在纤维素表面采用活性可控聚合(原子转移自由基聚合和可逆加成-断裂链转移聚合),构建了高密度、规整的两性离子聚合物,显著提升材料的生物相容性和抗生物粘污性能;通过在有机高分子或金属支架表面固定聚多巴胺,引入活性位点,再通过 SI-ATRP 将磺胺两性离子聚合物刷接枝到表面,提高生物相容性^[56,57];较早将传统型两性离子扩展到氨基酸型,并通过多巴胺方法固定到材料表面^[58,59];较早的设计并合成反向型磷胺两性离子并构建到材料表面,使之具有良好的血液相容性^[60,61];应用超支化型两性离子聚合物刷修饰金属支架,展示了优异的生物相容性^[62]。鉴于两性离子的生物惰性,还率先提出“协同两性离子”的理念,并以此指导构建抗菌-抗污双功能表面^[63,64]。

3.3 生物活性策略

生物活性策略主要是将生物活性分子(例如抗凝剂、血小板抑制剂、以及纤溶试剂)引入到材料表面,以获得优异的抗凝血功能。材料表面负载生物活性物质,如肝素、类肝素、一氧化氮供体和水蛭素等,不会引起凝血因子的活化,也不会引起纤维蛋白凝胶的形成。水蛭素,前列腺素等自身含有结合凝血酶的位点,能够通过直接与酶活性区域结合来抑制凝血酶的活性,具有极强的抗凝血功能。在材料表面固定此类生理活性物质能够改善抗凝血功能。

肝素能与抗凝血酶Ⅲ(AT-III,又称肝素协同因子)结合,使 AT-III 构象发生变化,暴露出精氨酸中心,使其易与 IIa 的丝氨酸中心结合,从而抑制凝血的发生。肝素除了经典的抗凝血功能以外,还可以通过自身的结合位点与多种细胞生长因子结合,从而具有调节细胞分化、粘附和增殖等多种生物功能。肝素化材料表面可以在材料表面缓慢释放肝素发挥作用,达到抗凝血目的。黄楠等^[65]通过共价键将肝素结合至具有丰富氨基的聚多巴胺/己二胺(PDAM/HD)涂层上,制备出 Hep-PDAM/HD 多功能涂层。经过这种涂层改性的 316L 不锈钢材料表面血液相容性显著改善。You等^[66]采用多巴胺作为粘合剂将肝素接枝到 PU 膜表面,改性后的 PU 表面肝素性质稳定、分布均匀,且具有较高的接枝密度,较之未改性的聚氨酯(PU)膜大大地降低了血小板的吸附和血栓的形成,呈现出良好的抗凝血性能。冯亚凯等^[67]将肝素和磷胺两性离子共价固定在 PU 表面,以改善表面的生物相容性并赋予表面抗凝血活性。他们还使用电纺技术制备了以明胶-肝素纤维为内层,弹性 PU 纤维为外层的抗血栓纤维支架。肝素在电纺丝过后仍保持其生物活性,且肝素的释放仍然能够明显抑制血小板粘附^[68]。Yu等^[69]制备肝素功能化多壁碳纳米管纳米纤维复合材料膜,该膜具有高抗蛋白吸附、抑制血小板粘附、良好的抗凝活性、溶血率低和补体激活率低的特点。沈健、袁江等^[70]将 PCL 和角蛋白静电纺丝并与肝素共价缀合制备了血管组织支架。实验表明,肝素化改善了 PCL 的细胞相容性和亲水性,能够为血管组织工程提供抗凝和有利于内皮

化的微环境。此外,负载的肝素还能够抑制人脐动脉平滑肌细胞(HUASMC)的增殖,延长血液凝结时间并减少血小板粘附,且无溶血作用。类肝素化较多采用使材料表面在血液中呈电负性的磺酸基功能基团,表现出与肝素类似的抗凝血效果。赵长生等^[71]结合了表面改性和原位交联聚合的特点,通过表面自由基交联共聚合在聚醚砜表面涂覆一层类肝素凝胶薄膜,使改性膜的凝血时间得到有效延长。李双四等^[72]利用丙烯酸钠和苯乙烯磺酸钠制备了类肝素聚合物,改性膜材料有效的抑制血小板粘附和降低蛋白吸附,对大肠杆菌有较好的抑菌作用,其表面促进内皮细胞的粘附和生长,显现出良好的细胞相容性。马朗等^[73]通过合成多巴胺接枝磺化海藻酸钠,将其涂覆于聚醚砜膜表面,改善其血液相容性。这种类肝素涂层还有利于膜表面的细胞粘附和增殖。陈咸双等^[74]在乙烯基功能化的 PU 表面上接枝了不同比例的糖单元和磺酸单元,制备出类肝素化表面,改性后的材料显现出良好的抗凝血性能。

NO 具有舒张血管、抑制血小板粘附和激活、促进内皮细胞生长、抑制平滑肌细胞扩散、调节免疫应答及促进伤口愈合等生理作用,是一种良好的血小板抑制剂^[75]。在与血液接触类医用装置上涂覆可释放 NO 功能的聚合物材料,使之呈现良好的抗血小板粘附性能和抗菌性能。Smith 等^[76]通过非共价键将鎢盐型 NO 供体分散在聚合物材料中,成功制备了具有 NO 释放功能的聚乙二醇(PEG)及聚己内酯(PCL)膜材料。West 等^[77]将 NO 供体混入 PU 制备成膜,此膜可以显著促进内皮细胞的生长,抑制血小板的粘附和平滑肌细胞的增殖。Handa 等^[78]将 *N*-偶氮烯二醇类供体(*N*-diazoniumdiolate)引入聚氯乙炔导管,研究发现,NO 从导管中释放的速率与正常生理状态下 NO 释放的速率相似并且能持续释放几天,改性后的导管通畅率也有明显提高。Shishido 等^[79]将亚硝基谷胱甘肽(GSNO)及亚硝基-*N*-乙酰半胱氨酸(SNAC)共混于 PEG 和聚氧丙烯(PPO)的共聚物中,制备了具有可释放 NO 功能的聚合物材料。Meyerhoff 等^[80]合成了一系列 NO 供体并修饰到不同基材表面,所得表面均显示出长期的抗凝血效果。靳行行等^[81]首先发现角蛋白的双硫键在模拟血液环境中,可以催化血液中的内源性 NO 供体分解产生 NO。基于纳米金催化 NO 供体释放 NO,万秀珍等^[82]制备了聚己内酯/角蛋白/纳米金生物复合电纺膜,催化产生的 NO,可以增强人脐静脉内皮细胞的生长,抑制人脐动脉平滑肌细胞的生长并减少血小板的粘附。安军等^[83]通过在电纺 PCL 表面固载有机硒的聚乙烯亚胺和海藻酸钠,制备了原位催化生成一氧化氮(NO)的新型仿生人工血管材料。该材料可以抑制平滑肌细胞的黏附和铺展,促进内皮细胞的增殖,抑制血小板激活和聚集,预防急性血栓形成,表现出良好的抗血栓性能。黄楠等^[84]开发了一种可以通过在各种固体界面上结合催化型谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性来连续产生治疗性气体 NO 的策略。优化的涂层不仅可以显著抑制血小板活化和平滑肌细胞增殖,而且可以选择性地支持内皮细胞的生长。

4 血液相容性材料的复合技术

目前,针对血液相容性材料广泛使用的合成方法主要可分为三大类:抗凝剂共混、表面物理化学涂层(Coating)、表面处理和化学接枝。以肝素为例,其接枝、涂层、共混三种不同的构建方式如图 3 所示^[85]。

4.1 抗凝剂共混

共混复合是工业上普遍应用的一种方法,将少量的抗凝血添加剂(如肝素、NO 供体、两亲聚合物等)与基材进行共混,就可以得到性能较好的抗凝血材料。肝素与材料物理共混后,在材料与血液的接触面上持续缓慢地释放肝素,从而起到抗凝的目的。某些两亲聚合物或磺酸化离聚物也可以和聚合物共混,从而改善本体聚合物的血液相容性^[86]。抗凝剂共混的特点是操作简单、应用范围广,但在共混过程中易出现抗凝血添加剂渗出或在基材表面聚集等现象。

4.2 表面物理化学涂层 (Coating)

在生物材料表面涂覆抗凝血涂层,使生物材料表面钝化,即不让血液与材料表面直接接触,从而提高

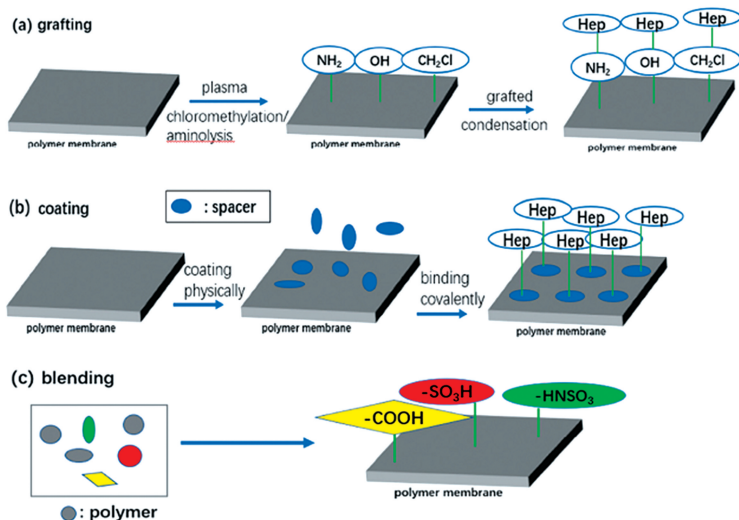


图 3 肝素固定化示意图

(a) 接枝; (b) 涂层, 蓝色圆圈表示间隔桥, 即在大多数情况下为多巴胺; (c) 共混, 灰色圆圈代表聚合物单体^[85]。

Figure 3 Illustration of heparin immobilization

(a) Grafting; (b) Coating, blue circles indicate spacer bridges, i. e. polydopamine in most cases;

(c) Blending, grey circles represent polymer monomers^[79]。

材料表面的抗凝血性。用抗凝血涂层处理生物材料表面, 具有操作简单、使用方便和表面均一的特点。常见的抗凝血涂层材料包括白蛋白、聚乙二醇、碳素、磷酰胆碱聚合物、血栓调节蛋白(thrombomodulin)、肝素、水蛭素、纤溶酶原激活剂(t-PA)等^[87]。物理涂层法操作方便但稳定性差, 而化学涂层本身与材料分子化合成键, 因此稳定性相对物理涂层显著提高。化学涂层法反应复杂, 但特征基团的涂层能够赋予基材二次反应的能力。最常见的化学涂层是利用硅烷化试剂进行桥连。吴凌翔^[88]、闵斗勇等^[89]合成了含有机硅的两性离子涂层, 并将上述涂层应用到聚氨酯等生物材料表面。Ishihara等^[90]合成了多种 MPC 共聚物, 将它们涂覆在基材表面, 可以有效的提高材料的抗凝血性能。接着在其表面涂覆一层血清蛋白, 也能够显著的减少血小板的粘附和活化, 提高材料的抗凝血性能。袁江等^[91]合成了异氰酸酯端基的两性离子聚合物涂层, 适用于活性氢聚合物表面。宫永宽等^[92]开发了在不同材料表面构建仿细胞膜结构抗污染涂层的通用型技术方法, 赋予材料优异的仿细胞膜抗污、组织及血液相容性。

4.3 表面处理和化学接枝

材料的表面处理和表面化学接枝, 是指在物理力学性能适当的材料表面上构建特定的分子结构, 提高材料的抗凝血性能或其他生物学功能。常用的方法有化学试剂法、等离子体法、辉光放电法、臭氧活化法、自组装技术等^[93]。Zhang 等^[94]通过硅烷偶联剂处理硅橡胶膜片使负载仲胺基团, 将其置入高压 NO 中反应制得可释放 NO 膜。处理后的硅橡胶膜能有效地抑制血小板的消耗和激活, 防止血栓形成。徐志康等^[95]首先采用常压辉光放电的方法在聚砜(PSu)表面引入氨基, 然后将含有羧基的肝素通过共价键合的方式引入基材表面。改性后 PSu 表面所粘附的血小板数量大幅下降, 且呈未激活形态。Perrenoud 等^[96]利用射频等离子体技术将肝素沉积在聚氯乙烯(PVC)和玻璃表面, 在材料表面形成了肝素膜, 与未改性的样品相比, 表面含有肝素沉积膜的材料血浆凝固时间延长了 60%。

臭氧活化的化学本质是生成过氧化基团, 进一步引发烯类单体进行接枝共聚。采用臭氧活化接枝, 所需设备简单, 复杂的表面形状也可适用^[97]。Ko 等^[98]用臭氧活化法将含有丙烯酸酯端基的 PEG 和 PEG-SO₃⁻ 通过接枝共聚固定在聚合物表面。实验表明, 经过 PEG 修饰的表面血小板粘附更少。艾飞

等^[99]利用臭氧活化法,在 PU 表面接枝 *N,N*-二甲基-*N*-(2-甲基丙烯酰氧基)乙基丙磺酸铵(DMAPS),其表面基本不粘附血小板。

光化学固定法是指利用紫外或可见光将具有特定功能的分子或组分偶联到材料表面的方法。这种方法易于操作、反应迅速、成本较低、通用性广^[100]。殷敬华等^[101]采用等离子体和紫外照射相结合的方法,将甲基丙烯酰乙二胺磺酸盐(MPDSAH)接枝到聚丙烯无纺布表面(PPNWF)。有效的改善了无纺布的生物相容性。朱爱萍等^[102]紫外固定壳聚糖/肝素复合物于 PLA 表面,大大改善了血液相容性。表面接枝亲水性聚合物也有利于提高材料的抗凝血性。还有通过吸附、离子键合、共价键合等方式在材料表面引入生物活性物质制成生物活性抗凝血材料。

5 血液相容性材料的研究展望

随着科学的发展和技术的进步以及化学、材料科学与工程、生物学、医学、药学和物理学等诸学科的融合,血液相容性理论必将进一步丰富和发展,血液相容性研究也必将进一步深化。血液接触类材料和器械在满足血液相容性的同时,还需要兼顾其它的多种生物功能。

5.1 构建多功能抗血栓表面

单一功能表面不能满足血液接触类材料在复杂的人体内长期使用的要求。当血液接触类材料植入体内时/后,除了要考虑到材料的抗凝血性能外,还需要考虑到材料的抗菌性能,有效避免可能存在的细菌、真菌和微生物感染,长期抑制细菌在血液接触类材料的表面粘附及增殖。对于心血管植入材料,不仅需要抑制表面血栓的形成,还需要能够解决由平滑肌细胞增殖所造成的内膜增生的问题。Shen 等^[103]将内皮生长因子 VEGF 共价修饰到胶原支架表面,有效促进了内皮细胞的增殖及向支架内部迁移。黄楠等^[104,105]以植物多酚(单宁酸、没食子酸)和儿茶酚胺(多巴胺、去甲基肾上腺素)作为骨架材料,在温和的弱碱性水相条件下,通过一步分子/离子共自组装法,成功地在材料表面构建了以“铜-酚”和“铜-酚-胺”为网络结构的且具有界面一氧化氮催化功能的粘附涂层。巧妙地将铜离子的广谱强效抗菌性、铜离子的内源性一氧化氮供体催化活性和多酚的抗炎功能有机结合,使材料表面同时具有抗凝、抗菌和抗炎三重功能。栾世方等^[106,107]通过一步静电组装,分别制备了聚胍-硬脂酸钠、聚赖氨酸-双(2-乙己基)磺基丁二酸钠复合物,成功将其作为涂层应用于制备抗菌型留置针外周套管,并研究复合物形成机制、复合物涂层的稳定性、抗菌性能、生物相容性,并将涂有该复合物的留置针外周套管植入小鼠体内,与未涂层对比,具有优异的抗感染功能(见图 4)。近期,彭婉等^[108]根据临床需求,采用活性可控聚合技术,制备两性离子/活性酯嵌段共聚物;再通过简易涂覆工艺在硅橡胶基材表面构建高密度两性离子聚合物涂层;涂层具有优异抗凝血、长效抗菌和高度润滑性能。

5.2 多种策略协同

鉴于血液环境的复杂性以及对材料的多性能需求,要求多种策略协同来构建血液相容性表面。在材料表面通过 PEG 间隔臂固定肝素,就是同时利用了生物活性和生物惰性两种策略。基于两性离子策略或亲水策略设计的表面,尽管能够显著降低血液中非特异性蛋白的吸附,但是同样会使细胞难以粘附于表面,难以进行材料表面的快速内皮化。如果能够协同其它策略,选择性吸附血液中白蛋白、抗凝血酶、纤溶酶原和组织纤溶酶原激活剂等“友好”蛋白将会更加完美。Wang 等^[109]将促内皮细胞粘附因子 REDV 共价固定到两性离子聚合物材料表面,将两性离子聚合物抗污性质与 REDV 对内皮细胞的特异性结合在一起,在排斥蛋白非特异性吸附的同时促进了内皮细胞在表面的粘附,抑制了平滑肌细胞的增殖。血管内皮细胞依赖多种机制来维持血液流动性,包括抗污、抗凝血、抗血小板粘附和促纤溶。陈红等^[110]结合纤溶和 NO 释放策略构建了血液相容多功能表面。近期,袁晓燕等^[111]结合生物活性和生物仿生策略制备了能够同时实现对血管内皮细胞和平滑肌细胞调控的三层结构人工血管。万密密、毛春等^[112,113]针对心血管病和癌症形成特点和治疗难点,研发了系列具有良好血液相容性的微纳米马达,

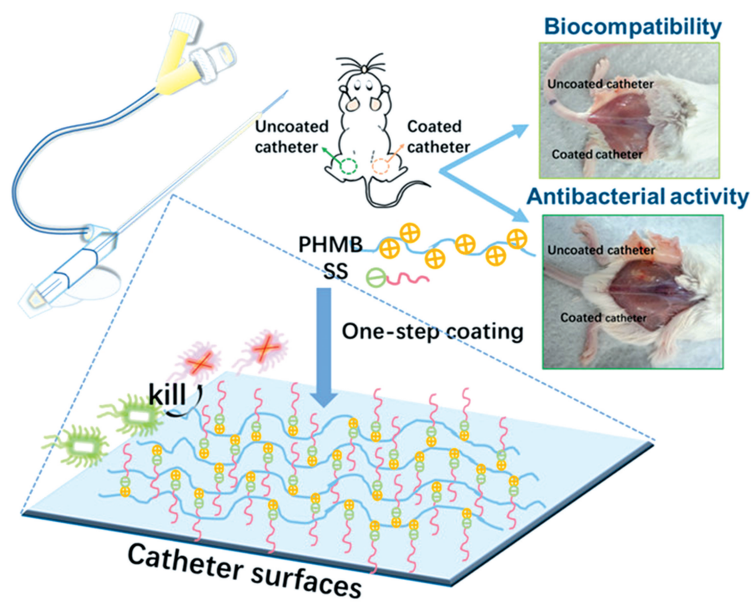


图 4 用于留置针抗菌、生物相容性涂层示意图^[98]

Figure 4 Schematic diagram of antibacterial and biocompatible coating for detaining needle^[98]

为突破传统静脉给药系统的局限性带来了可能。

参考文献：

[1] Benjamin E J, Muntner P, Alonso A, Bittencourt M S, Callaway C W, Carson A P, Chamberlain A M, Chang A R, Cheng S C, Das S R, Delling F N, Djousse L, Elkind Mitchell S V, Ferguson J F, Fornage M, Jordan L C, Khan S S, Kissela B M, Knutson K L, Kwan T W, Lackland D T, Lewis T T, Lichtman J H, Longenecker C T, Loop M S, Lutsey P L, Martin S S, Matsushita K, Moran A E, Mussolino M E, O’Flaherty M, Pandey A, Perak A M, Rosamond W D, Roth G A, Sampson U K A, Satou G M, Schroeder E B, Shah S H, Spartano N L, Stokes A, Tirschwell D L, Tsao C W, Turakhia M P, VanWagner L B, Wilkins J T, Wong S S, Virani S S. Circulation, 2019, 139(10): E56~E528.

[2] Gorbet M B, Sefton M V. Biomaterials, 2004, 25: 5681~5703.

[3] Goosen M F A, Sefton M V. J Biomed Mater Res, 1983, 17(2): 359~373.

[4] Bélanger M C, Marois Y, Roy R, Mehri Y, Wagner E, Zhang Z, King M W, Yang M, Hahn C, Guidoin R. Artif Organs, 2000, 24(11): 879~888.

[5] Ottlinger M E, Pukac L A, Karnovsky M J. J Biol Chem, 1993, 268: 19173~19186.

[6] Herbert J M, Clowes M, Lea H J, Pascal M, Clowes A W. J Biol Chem, 1996, 271(42): 25928~25933.

[7] Au Y P, Dobrowolska G, Morris D R, Clowes A W. Circ Res, 1994, 75(1): 15~23.

[8] Nugent M A, Karnovsky M J, Edelman E R. Circ Res, 1993, 73: 1051~1068.

[9] Dewanjee M K, Palatianos G N, Kapadvanjwala M, Hsu L C, Novak S, Balantino G, Serafini A N, Dietrich W D, Sfakianakis G N. ASAIO J, 1994, 40: 547~568.

[10] Serruys P W, Emanuelsson H, Van D G W, Lunn A C, Kiemeney F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy J J, Materne P, Bonnier H, Morice M C, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrok P, de Jaegere P, Morel M A. Circulation, 1996, 93(3): 412~432.

[11] Kwon J, Koh Y, Yu S J, Yoon J H. Thromb Res, 2018, 163: 71~76.

[12] Ihaddadene R, Le G G, Delluc A, Carrier M. Thromb Res, 2014, 134(1): 93~95.

[13] Anglescano E. Chem Phys Lipids, 1994, 67~68: 353~362.

[14] Woodhouse K A, Brash J L. Biomaterials, 1992, 13(15): 1103~1108.

[15] Woodhouse K A, Brash J L. J Colloid Interf Sci, 1994, 164(1): 40~47.

[16] Woodhouse K A, Weitz J I, Brash J L. J Biomed Mater Res, 1994, 28: 407~415.

[17] 李丹, 吴静娴, 刘小莉, 栾亚菲, 陈红. 高分子学报, 2016, 7: 850~859.

- [18] 袁江, 黄小波, 林思聪, 沈健. 高分子通报, 2002, 11: 12~17.
- [19] Qi P K, Maitz M F, Huang N. Surf Coat Technol, 2013, 233: 80~90.
- [20] Peng G, Yao D Y, Niu Y M, Liu H F, Fan Y B. Macromol Biosci, 2019, 19(5):1800368.
- [21] Wang Z H, Wang H M, Zheng W T, Zhang J, Zhao Q, Wang S F, Yang Z M, Kong D L. Chem Commun, 2011, 47: 8901~8903.
- [22] Yang J, Khan M, Zhang L, Ren X H, Guo J T, Feng Y K, Wei S P, Zhang W C. J Mater Chem B, 2015, 3: 7682~7697.
- [23] Seeto W J, Tian Y, Lipke E A. Acta Biomater, 2013, 9(9): 8279~8289.
- [24] Wei Y, Ji Y, Xiao L L, Lin Q K, Xu J P, Ren K F, Ji J. Biomaterials. 2013, 34: 2588~2599.
- [25] 侯悦, 林全槐, 计剑, 沈家骢. 高等学校化学学报, 2008, 9: 1890~1894.
- [26] Chiu L L Y, Radisic M. Biomaterials, 2010, 31(2): 226~241.
- [27] Bos G W, Scharenborg N M, Poot A A, Engbers G H, Beugeling T, van Aken W G, Feijen J. J Biomed Mater Res, 1999, 47(3): 279~291.
- [28] 白凌闯, 赵静, 冯亚凯. 化学进展, 2019, 31(Z1): 300~310.
- [29] Hao X F, Li Q, Guo J T, Ren X K, Feng Y K, Shi C C, Zhang W C. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(41): 35613~35627.
- [30] Zhang Q P, Gao B, Khan M, Zhang X B, Ren X K, Guo J T, Xia S H, Zhang W C, Feng Y K. J Mater Chem B, 2019, 7(11): 1906~1919.
- [31] Andrade J D, Hlady V. Adv Polym Sci, 1986, 79: 1~63.
- [32] 何淑曼, 周健. 化学进展, 2010, 22(4): 760~771.
- [33] Chen S F, Zheng J, Li L Y, Jiang S Y. J Am Chem Soc, 2005, 127(41): 14473~14478.
- [34] Chen S F, Yu F C, Yu Q M, He Y, Jiang S Y. Langmuir, 2006, 22(19): 8186~8191.
- [35] Kadoma Y, Nakabayashi N, Masuhara E. Kobunshi Ronbunshu, 1978, 35(7):423~427.
- [36] Hayward J A, Chapman D. Biomaterials, 1984, 5(3):135~142.
- [37] 周静, 沈健, 林思聪. 高等学校化学学报, 2002, 23(12):2393~2395.
- [38] Yuan Y L, Ai F, Zhang J, Zhang X B, Shen J, Lin S C. J Biomater Sci Polym Edn, 2002, 13(10): 1081~1092.
- [39] 艾飞, 袁幼菱, 吴一多, 周静, 沈健, 林思聪. 高分子学报, 2002, 4: 257~231.
- [40] Zhang J, Yuan Y L, Wu K H, Shen J, Lin S C. Colloid Surf Biointerfaces, 2003, 28:1~9.
- [41] Yuan J, Zhang J, Zhou J, Yuan Y L, Shen J, Lin S C. J Biomat Sci Polym Edn, 2003, 14(12): 1339~1449.
- [42] 袁江, 袁幼菱, 沈健, 林思聪. 高等学校化学学报, 2003, 24(5): 916~919.
- [43] Zhang J, Yuan J, Yuan Y L, Shen J, Lin S C. Biomaterials 2003, 24: 4223~4231.
- [44] 袁江, 黄小波, 林思聪, 沈健. 高分子通报, 2012, 11: 12~17.
- [45] Zhu H M, Li B, Li L, Shen J. Sci China Ser B~Chem, 2008, 51(1): 78~85.
- [46] 李波, 朱浩森, 王颖, 赵波, 李利, 沈健. 高等学校化学学报, 2009, 30(11(1)):23~28.
- [47] Zhu H M, Li L, Shen J. Chem Phys, 2020, 532, 110599.
- [48] Yang W, Zhang L, Wang S L, Andrew D W, Jiang S Y. Biomaterials, 2009, 30(29): 5617~5621.
- [49] Zhang Z, Zhang M, Chen S F, Horbett, Thomas A, Buddy D R, Jiang S Y. Biomaterials, 2008, 29(32): 4285~4291.
- [50] Sakuragi M, Tsuzuki S, Hasuda H, Wada A, Matoba K, Kubo I, Ito Y. J Appl Polym Sci, 2010, 112(1): 315~319.
- [51] Tada S, Inaba C, Mizukami K, Fujishita S, Gemmei~Ide K, Kitano H, Mochizuki A, Tanaka M, Matsunaga T. Macromol Biosci, 2009, 9(1): 63~70.
- [52] Liu P S, Chen Q, Liu X, Yuan B, Wu S S, Shen J, Lin S C. Biomacromolecules, 2009, 10(10): 2809~2816.
- [53] Liu P S, Chen Q, Wu S S, Shen J, Lin S C. J Membr Sci, 2010, 350(1): 387~394.
- [54] Wang M, Yuan J, Huang X B, Cai X M, Li L, Shen J. Colloid Surf B~Biointerfaces, 2013, 103:52~58.
- [55] Yuan J, Huang X B, Li P F, Li L, Shen J. Polym Chem, 2013, 4(19): 5074~5085.
- [56] Jin XX, Yuan J, Shen J. Colloid Surf B~Biointerfaces, 2016, 145: 275~284.
- [57] Wang X B, Chen X Q, Xing L, Mao C, Yu H X, Shen J. J Mater Chem B, 2013, 1: 5036~5044.
- [58] Zhi X L, Li P F, Gan X C, Zhang W W, Shen T J, Yuan J, Shen J. J Biomater Sci~Polym Ed, 2014, 25(14/15): 1619~1628.
- [59] Li P F, Cai X M, Wang D, Chen S C, Yuan J, Li L, Shen J. Colloid Surf B~Biointerfaces, 2013, 110: 327~332.
- [60] 童羚. 新型磷铵两性离子在生物材料表面的构建及其抗凝血性能研究. 南京: 南京大学, 2005.
- [61] Yuan J, Tong L, Yi H X, Wang B X, Shen J, Lin S C. Colloid Surf B~Biointerfaces, 2013, 111: 432~438.
- [62] Wang X B, Zhou M, Zhu Y Y, Miao J J, Mao C, Shen J. J Mater Chem B, 2013, 1(16): 2132~2138.
- [63] Wang YF, Shen J, Yuan J. J Colloid Interf Sci, 2016, 480: 205~217.
- [64] Xin X X, Li P F, Zhu Y Y, Shi L G, Yuan J, Shen J. Langmuir, 2019, 35: 1788~1797.

- [65] Yang Y, Qi P K, Wen F, Li X Y, Xia Q, Manfred F M, Yang Z L, Shen R, Tu Q F, Huang N. *Acs Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(16): 14608~14620.
- [66] You I, Kang S M, Byun Y, Lee H. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22(7): 1264~1269.
- [67] Tan M Q, Feng Y K, Wang H Y, Zhang L, Khan M, Guo J T, Chen Q L, Liu J S. *Macromol Res*, 2013, 21(5): 541~549.
- [68] Wang H Y, Feng Y K, Zhao H Y, Xiao R F, Lu J, Zhang L, Guo J T. *Macromol Res*, 2012, 20: 347~350.
- [69] Yu X F, Zhu Y D, Cheng C, Zhang T H, Wang X F, Hsiao B S. *J Membr Sci*, 2019, 582: 151~163.
- [70] Wan X Z, Wang Y F, Jin X X, Li P F, Yuan J, Shen J. *J Biomat Sci Polym Edn*, 2018, 29(14):1785~1798.
- [71] He M, Jiang H Y, Wang R, Xie Y, Zhao W F, Zhao C S. *J Colloid Interf Sci*, 2016, 484(15): 60~69.
- [72] Li S S, Xie Y, Xiang T, Ma L, He C, Sun S D, Zhao C S. *J Membr Sci*, 2016, 498: 135~146.
- [73] Ma L, Cheng C, Nie C X, He C, Deng J, Wang L R, Xia Y, Zhao C S. *J Mater Chem B*, 2016, 4(19): 3203~3215.
- [74] Chen X S, Gu H, Lyu Z L, Liu X L, Wang L, Chen H, Brash J L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(1): 1440~1449.
- [75] Naghavi N, de Mel M, Alavijeh O S, Cousins B G, Seifalian A M. *Small*, 2013, 9(1):22~35.
- [76] Smith D J, Chakravarthy D, Pulfer S, Simmons M L, Hrabie J A, Citro M L, Saavedra J E, Davies K M, Hutsell T C, Mooradian D L, Hanson S R, Keefer L K. *J Med Chem*, 1996, 39(5): 1148~1156.
- [77] Jun H W, Taite L J, West J L. *Biomacromolecules*, 2005, 6(2): 838~844.
- [78] Handa H, Brisbois E J, Major T C, Refahiyat L, Amoako K A, Annich G M, Bartlett R H, Meyerhoff M E. *J Mater Chem B*, 2013, 1(29): 3578~3587.
- [79] Shishido S M, Seabra A B, Loh W, de Oliveira M G. *Biomaterials*, 2003, 24(20): 3543~3553.
- [80] Zhang H P, Annich G M, Miskulin J, Osterholzer K, Merz S I, Bartlett R H, Meyerhoff M E. *Biomaterials*, 2002, 23(6): 1485~1494.
- [81] Jin X X, Wang Y F, Yuan J, Shen J. *Mater Lett*, 2016, 175: 188~190.
- [82] Wan X Z, Liu P C, Jin X X, Xin X X, Li P F, Yuan J, Shen J. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106A: 3239~3247.
- [83] An J, Chen S Y, Gao J C, Zhang X, Wang Y Y, Li Y D, Mikhlovsky S, Kong D L, Wang S F. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(8): 765~772.
- [84] Yang Z L, Yang Y, Xiong K Q, Wang J, Lee H, Huang N. *Chem Mater*, 2018, 30: 5220~5226.
- [85] Shan L, Sun Y, Shan F, Li L, Xu Z P. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 878~894.
- [86] Biran R, Pond D. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 112: 12~23.
- [87] Kapadia M R, Popowich D A, Kibbe M R. *Circulation*, 2008, 117: 1873~1882.
- [88] Wu L X, Guo Z, Men S, Zhong W, Du Q G, Chou L L. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2010, 2(10): 2781~2788.
- [89] Min D Y, Li Z Z, Shen J, Lin S C. *Colloid Surf B~Biointerfaces*, 2010, 79(2): 415~420.
- [90] Ishihara K, Hanuida H, Nakabayashi N. *Biomaterials*, 1995, 16(11): 873~879.
- [91] Yuan J, Mao C, Zhou J, Shen J, Lin S C, Zhu W, Fang J L. *Polym Int*, 2003, 52(12): 1869~1875.
- [92] Li N, Li T, Qiao X Y, Li R, Yao Y, Gong Y K. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(10): 12337~12344.
- [93] Mao C, Qiu Y Z, Sang H B, Mei H, Zhu A P, Shen J, Lin S C. *Adv Colloid Interface Sci*, 2004, 110: 5~17.
- [94] Zhang H P, Annich G M, Miskulin J, Osterholzer K, Merz S I, Bartlett R H, Meyerhoff M E. *Biomaterials*, 2002, 23(6): 1485~1494.
- [95] Li J, Huang X J, Ji J, Lan P, Vienken J, Groth T, Xu Z K. *Macromol Biosci*, 2011, 11(9): 1218~1226.
- [96] Perrenoud I A, Rangel E C, Mota R P, Durrant S F, da Cruz N C. *Mater Res*, 2010, 13(1): 95~98.
- [97] 王晨晖, 王安锋, 车波, 周彩华, 苏琳丽, 林思聪, 王炳坤. *高分子学报*, 1997, 1: 114~118.
- [98] Ko Y G, Kim Y H, Park K D, Lee H J, Lee W K, Park H D, Kim S H, Lee G S, Ahn D J. *Biomaterials*, 2001, 22(15): 2115~2123.
- [99] 艾飞, 袁幼菱, 吴一多, 周静, 沈健, 林思聪. *高分子学报*, 2002, 4: 535~539.
- [100] Rana D, Ramasamy K, Leena M, Jiménez C, Campos J, Ibarra P, Haidar Z S, Ramalingam M. *Biotechnol Prog*, 2016, 32(3): 554~567.
- [101] Wang X H, Song L J, Zhao J, Zhou, R T, Luan S F, Huang Y B, Yin J H, Khan A. *J Mater Chem B*, 2018, 6(46): 7710~7718.
- [102] Zhu A P, Zhang M, Wu J, Shen J. *Biomaterials*, 2002, 23: 4657~4665.
- [103] Shen Y H, Shoichet M S, Radisic M. *Acta Biomater*, 2008, 4(3): 477~489.
- [104] Li X Y, Gao P, Tan J Y, Xiong K Q, Manfred F M, Pan C J, Wu H K, Chen Y, Yang Z L, Huang N. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(47): 40844~40853.

- [105] Tu Q F, Shen X H, Liu Y W, Zhang Q, Zhao X, Maitz M F, Liu T, Qiu H, Wang J, Huang N, Yang Z L. *Mater Chem Front*, 2019, 3: 265~275.
- [106] Yu H, Liu L, Yang H W, Zhou R T, Che C Y, Li X, Li C S, Luan S F, Yin J H, Shi H C. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(45): 39257~39267.
- [107] Yu H, Liu L, Li X, Zhou R T, Yan S J, Li C S, Luan S F, Yin J H, Shi H C. *Chem Eng J*, 2019, 360: 1030~1041.
- [108] Peng W, Liu P M, Zhang X, Peng J M, Gu Y H, Dong X H, Ma Z Z, Liu P S, Shen J. *Chem Eng J*, 2020, 398, 125663.
- [109] Wang Y Y, Lu L X, Shi J C, Wang H F, Xiao Z D, Huang N P. *Biomacromolecules*, 2011, 12(3): 551~559.
- [110] Gu H, Chen X S, Liu X L, Zhan W J, Lyu Z L, Yu Q, Wu Z Q, Chen H. *J Mater Chem B*, 2017, 5(5): 980~987.
- [111] Wen M L, Zhi D K, Wang L N, Cui C, Huang Z Q, Zhao Y H, Wang K, Kong D L, Yuan X Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 6863~6875.
- [112] Wan M M, Chen H, Wang Z D, Liu Z Y, Yu Y Q, Li L, Miao Z Y, Wang X W, Wang Q, Mao C, Shen J, Wei J. *Adv Sci*, 2021, 8: 2002525.
- [113] Wan M M, Wang Q, Li X Y, Xu B, Fang D, Li T, Yu Y Q, Fang L Y, Wang Y, Wang M, Wang F H, Mao C, Shen J, Wei J. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 14458~14465.

A Review on Improvement and Devolvement of Blood Compatibility

MIAO Cui-e¹, LI Peng-fei¹, WANG Li-juan¹, YUAN Jiang^{1*}, SHEN Jian^{1,2*}

(1. *National and Local Joint Engineering Research Center of Biomedical Functional Materials*,
Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China; 2. *Jiangsu Engineering Research Center of*
Interfacial Chemistry, *Nanjing University*, Nanjing 210023, China)

Abstract: Blood-contacting devices have been widely used in the clinical diagnosis and treatment of cardiovascular disease, which has the highest mortality rate in human beings. Blood compatibility is the most important evaluation index for blood-contacting materials. Improvement of blood compatibility is always the main task and central content for blood-contacting biomaterials, which is of great significance to economic development, social progress and human health. Herein, the theoretical basis of blood compatibility are systematically reviewed. The improvement strategies (including biomimic, bioinert, and bioactive strategies) and composite techniques of blood compatible materials are emphatically described. In the summary, the perspectives of blood compatibility research are prospected.

Key words: Blood compatibility; Blood-cotacting materials; Review