

生物活性电纺膜小口径血管材料研究进展

崔 策,赵蕴慧,袁晓燕*

(天津大学材料科学与工程学院,天津市材料复合与功能化重点实验室,天津 300350)

摘要:随着心血管疾病发病率逐年增加,对人工血管材料的需求也愈发迫切。通过电纺技术制备的小口径人工血管材料,能够较好地模拟天然细胞外基质,利于细胞的黏附和增殖,且可有效负载生物活性物质和药物,从而实现局部递送及药物缓释,以促进血管再生。基于此,本文重点总结了近年来负载生长因子、多肽和 miRNAs 等生物活性物质的电纺纤维膜小口径人工血管材料研究进展。

关键词:小口径血管材料;电纺;生物活性物质;血管再生

引言

逐年增加的血管疾病高发病率与死亡率,使血管移植物的需求量随之升高。洗脱细胞支架在血管组织工程中拥有较好效果,但来源匮乏、机体免疫以及洗涤剂 and 脱细胞剂的使用等因素,限制了其实际应用的可行性。因此,组织工程化人工血管材料已成为重要发展方向^[1~3]。常用的人工血管材料制备方法包括溶剂浇铸-颗粒沥滤、热致相分离和静电纺丝(简称电纺)等。其中,电纺可制备纳米和微米级纤维膜,能够较好地模拟细胞外基质(ECM)。

电纺纤维可有效地负载生长因子、多肽和 miRNAs 等生物活性物质,同时,纤维膜表面可提供反应位点,为偶联多肽等物质提供了便利。将小口径人工血管材料功能化,制备生物活性人工血管材料已受到越来越广泛的关注,并且在快速内皮化、抑制内膜增生和减缓炎症等方面取得诸多进展。例如,在材料表面偶联 RGD、REDV 等活性多肽,可有效地招募血管内皮细胞(VECs)和血管内皮祖细胞^[4~6];在血管材料中引入一氧化氮(NO)供体或促进 NO 生成的催化剂,可模拟 VECs 的功能,抑制血栓的形成和血管平滑肌细胞(VSMCs)的过度增殖^[7,8];电纺纤维中负载生长因子、多肽和 miRNAs 等,可实现局部递送,从而调控 VECs 和 VSMCs 的生理功能,促进血管再生^[4~12]。本文在介绍小口径人工血管材料基础上,将详细阐述近期负载生物活性物质的电纺纤维膜相关研究进展。

1 小口径人工血管电纺材料

天然高分子材料来源广泛,具有良好的生物相容性与生物降解性,且与 ECM 结构相似,被广泛应用于血管组织工程领域,如丝素蛋白、胶原蛋白、明胶、透明质酸、葡聚糖和壳聚糖等。但天然材料仍存在力学性能不佳,以及由批次间的差异性和较宽的分子量分布导致的重复性差等缺点。在血管再生过程中,血管移植物会受到血液周向压力、血流剪切力以及缝合线撕裂力等影响,采用天然材料制备的人工血管材料较难满足这些复杂的力学性能要求。

与天然高分子材料相比,合成高分子材料具有力学性能好、批次间差异性小、分子量分布较窄以及降解性能可调等优点。在小口径人工血管材料领域,生物降解性聚氨酯和脂肪族聚酯具有良好的应用前

10.14028/j.cnki.1003-3726.2019.02.002

收稿:2018-11-08;修回:2018-11-19;

基金项目:国家自然科学基金面上项目(51473118);

作者简介:崔策(1993-),男,硕士研究生,从事小口径人工血管电纺材料研究;

* 通讯联系人:袁晓燕(1964-),女,教授,主要研究领域包括生物材料、功能材料和聚合物结构与性能。E-mail: yuanxy@tju.edu.cn.

景。其中,已获得 FDA 认证的聚 ϵ -己内酯(PCL)^[13],因其良好的力学性能和生物相容性,被广泛用于制备各类电纺血管材料^[9,13~15]。PCL 具有半结晶性与疏水性,在体内需 2~4 年才能基本降解。缓慢的降解速率与疏水性使 PCL 在组织工程的实际应用中尚有局限。L-丙交酯(LA)与 ϵ -己内酯的共聚物 PLCL,其性能结合了聚 L-丙交酯(PLLA)的抗张强度与 PCL 的柔韧性,更适宜制备人工血管材料^[16,17],但其仍具有疏水性强的缺点。本课题组使用聚乙二醇-*b*-聚(L-丙交酯-*co*-己内酯)共聚物(PELCL)为原料,有效地改善了材料的亲水性^[10,11,18,19]。LA 与乙交酯(GA)的无规共聚物 PLGA,亦具有良好的力学性能与生物降解性能。通过改变 LA/GA 比例,可调节其降解速率,以满足多种组织工程材料的需求^[20,21]。天然高分子与合成高分子材料的结合,可使小口径人工血管具有良好的生物相容性和力学稳定性,如 PCL 与胶原(质量比 1:1)混和溶液电纺制备的 PCL/胶原人工血管材料^[6],及明胶与 PELCL、PLGA 和 PCL 共电纺制备的三层电纺膜材料^[19]。

2 快速内皮化策略

人工血管材料植入机体后,血液中的蛋白易非特异性地吸附于材料表面,促使血小板黏附和聚集,进而引发血栓。对血管材料进行表面修饰以促进内皮化进程,是阻止蛋白吸附和血小板黏附,以及提高血液相容性和保持血管长期通畅性的有效方法之一。

以聚乙二醇(PEG)、两性离子聚合物和肝素等亲水性物质对电纺纤维膜进行改性,可有效提高其血液相容性,阻止血栓的形成。两性离子聚合物同时含有正、负电荷,水合能力较好,可发挥抗蛋白吸附作用^[22]。明胶具有良好的生物相容性,可促细胞黏附和迁移,在血管材料中备受青睐^[23,24]。亲水性的 PEG 能够与水分子结合,产生水润滑层,阻碍蛋白吸附^[25]。但亲水性过强则会阻碍细胞黏附分子发挥作用,使 VECs 无法在血管材料基材表面黏附,影响内皮化速率。肝素钠是一种抗凝剂,可通过增强抗凝血酶 III 的活性,减缓血液凝固速率。在小口径人工血管材料表面修饰肝素,可明显降低血栓形成的概率^[26,27]。肝素钠因含有硫酸基而呈电负性,可通过静电吸附简便地固定于材料表面。赵强等^[28]将 PCL 与壳聚糖共纺,利用壳聚糖所带正电吸附肝素钠,实现了肝素钠的持续释放。王淑芳等^[29]在 PCL 电纺纤维膜表面,将硒代聚乙烯亚胺(SePEI)与肝素钠利用静电吸附作用进行层层自组装,制备了能够原位催化 NO 产生,并具有抗凝血效果的多功能血管材料。

VECs 表面有诸多配体表达,这为血管材料特异性识别并招募 VECs 黏附提供了便利。在人工血管的发展中,多肽如 RGD、CAG、REDV 和 YIGSR 等被证实能够与 VECs 表面受体特异性结合,并促进 VECs 黏附。其中,RGD 应用最为广泛,通过修饰生物材料可显著促进多种细胞黏附^[4,30],而 REDV 可特异性识别 VECs 并促进其黏附。因此,REDV 在血管领域拥有更好的应用前景。本课题组^[23,31]将 REDV 与低分子量的 PCL 共价结合,并与 PELCL 共混电纺,制备了可有效促进 VECs 黏附与增殖的电纺血管材料。因此,通过在血管材料内腔修饰可被 VECs 特异性识别的活性肽,可显著提高 VECs 黏附性,促进内皮化进程,且有效地抑制血栓形成。

通过生长因子与核酸调控 VECs 生理活性,加速内皮化速率,也是防止血栓形成的有效策略。成纤维细胞生长因子(FGF)是一种多向型生长因子,分为酸性 aFGF 和碱性 bFGF。FGFs 可促进成纤维细胞分裂、VECs 迁移以及 VSMCs 的增殖,有效刺激血管生成。血管内皮生长因子(VEGF)为 VECs 特异性的肝素结合生长因子,是血管再生过程中的重要信号蛋白,可以促进 VECs 的迁移与分裂。生长因子虽然作用效果明显,但在实际应用中存在半衰期短、长期稳定性差与组织渗透性差等缺点。因此,FGF 和 VEGF 在递送过程中需充分考虑对其活性的保护。本课题组在之前的研究中^[11,19],将 VEGF 包封在壳聚糖水凝胶中,用以保护其生理活性;以同轴电纺方式,实现了 VEGF 的可持续释放;同时,通过调整电纺纤维的成分,可调节 VEGF 的释放速率以满足实际需求。王恺等^[9]将 VEGF 通过柔性肽(GGGGS)₃与两亲性蛋白 HGFI 的亲水端相连,之后将 PCL 电纺纤维膜浸润至含有 VEGF-HGFI 的水

溶液中,通过 HGFI 疏水端与 PCL 之间的疏水相互作用,使 PCL 电纺纤维膜表面形成 VEGF-HGFI 涂层。制备过程中,VEGF 不会因直接接触有机试剂而失活,同时通过疏水相互作用固定于支架材料上的 VEGF-HGFI 不易脱落,可避免机体代谢排出体外。

VEGF 与 FGF 在血管组织工程中拥有优异的作用效果,但在实际应用中用量较大,价格较为昂贵。因此,FGF 和 VEGF 的编码质粒 pFGF 和 pVEGF 也常用于促进血管再生^[32,33]。与质粒 DNA(pDNA)相类似,小干扰核酸(siRNA)^[34]和微小核酸(miRNA)^[35,36]在促进快速内皮化过程中也广为使用。在实际应用中,pDNA、siRNA 和 miRNA 易与血清中的核酶接触而失活。因此,在递送过程中,通常需要构建核酸载体以保证其生物活性。本课题组^[10,31,37]使用 PEG 和 REDV 改性的三甲基化壳聚糖(TMC-*g*-PEG-REDV),实现了载体与 VECs 特异性识别,将 miRNA-126 与该载体复合并负载至电纺纤维中,使得 miRNA-126 可以局部递送并加速内皮化的进程,如图 1 所示。

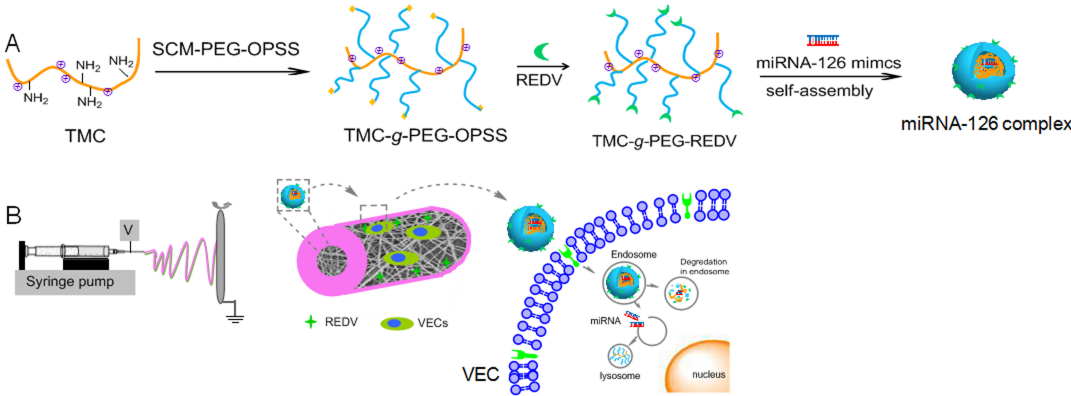


图 1 TMC-*g*-PEG-REDV 的合成(A)和电纺膜负载及递送 miRNA-126 至 VECs 的示意图(B)^[10,18,31]
Figure 1 Synthesis of TMC-*g*-PEG-REDV (A), and schematic illustration of preparation of electrospun membranes for loading and target-delivery of miRNA-126 complexes to VECs (B)^[10,18,31]. Reproduced with permission from ref.

31. Copyright 2018 Elsevier

3 调控 VSMCs 策略

除血栓外,内膜增生也是造成血管移植手术失败的主要原因之一。内膜增生主要是由于 VSMCs 由收缩表型转变成合成表型后,由血管中层迁移至血管内腔并过度增殖,同时 ECM 过度堆积。在天然血管中,VSMCs 以纺锤状的收缩表型存在于富含胶原和弹性蛋白的血管中层,且取向于圆周方向;而合成表型 VSMCs 形貌趋向于成纤维细胞^[38]。

调控 VSMCs 表型对血管再生过程至关重要。通过模拟血管中层沿圆周方向取向的 ECM,制备取向电纺纤维材料,可有效促进 VSMCs 沿纤维方向生长,并促使其向收缩表型转化^[39,40]。张彦中等^[40]以 PLLA 为芯层、透明质酸(HA)为壳层,通过同轴电纺制备沿圆周方向取向的纳米纤维材料。HA 改善了纤维材料的亲水性,使其能够更好地模拟 ECM,促进 VSMCs 黏附与正常生长。同时,对收缩表型蛋白 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和平滑肌肌球蛋白重链(SM-MHC)表达量的定量分析发现,与 PLLA 取向纤维相比,PLLA/HA 取向纤维更能促进 VSMCs 向收缩表型转变。除此之外,他们还发现,在取向纤维表面制备纳米孔可进一步促进 VSMCs 向收缩表型的转变^[41]。

在材料中负载生物活性物质,可发挥调控 VSMCs 表型的作用。吴德成等^[42]在表面微图案化的血管材料中负载转化生长因子- β (TGF- β)与 bFGF,结果表明,微图案化有助于 VSMCs 取向生长,且与释放的生长因子发挥协同作用,有效地促进了 VSMCs 向收缩表型的转化。本课题组^[43]以 VAPG 短肽修饰的葡聚糖接枝赖氨酸(Dex-*g*-PLL-VAPG)阳离子载体包载 miRNA-145,将纳米粒子通过乳液电纺负载

至电纺纤维中,细胞实验和体内试验表明,将 miRNA-145 靶向递送至 VSMCs,可有效调控 VSMCs 表型,促进血管组织再生,如图 2 所示。人工血管移植后,VECs 与 VSMCs 协调生长更利于血管再生。基于血管再生规律与前期工作^[10,18,31,43],本课题组制备了负载 miRNA-126 和 miRNA-145 的双层小口径人工血管材料^[44],并通过调整电纺条件实现了内层 miRNA-126 的快速释放与外层 miRNA-145 的延缓释放。体内试验表明,同时负载 miRNA-126 和 miRNA-145 的血管材料拥有更好的促进小口径血管再生效果^[44]。

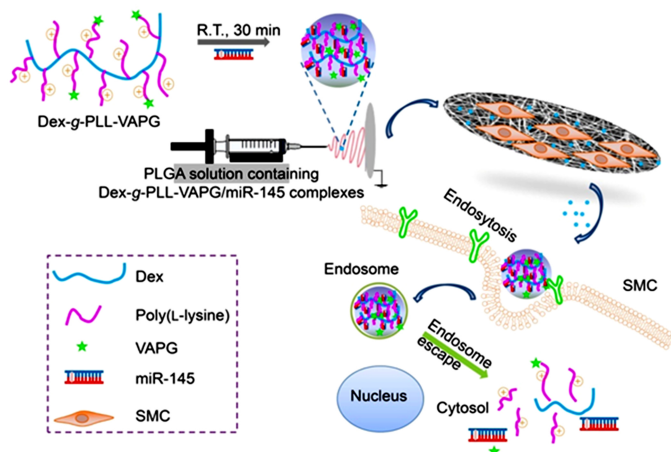


图 2 电纺膜负载和递送 miRNA-145 至 VSMCs 的示意图^[43]

Figure 2 Schematic illustration of loading and target-delivery of miRNA-145 by electrospun membranes to VSMCs^[43].

Reproduced with permission from ref. 43. Copyright 2017 Royal Society of Chemistry

4 调控血管再生过程中炎症策略

组织工程生物材料在植入机体后可能会诱发炎症反应。巨噬细胞(M0)是调控机体炎症反应的重要细胞之一,对早期的组织再生具有重要的调节作用。生物材料植入机体后,M0 会在材料的刺激下进行表型转换,并可转化为促炎型巨噬细胞(M1)和免疫调节型巨噬细胞(M2),两者的比例会影响血管再生进程^[45,46]。人工血管材料植入机体可能会引发较强炎症反应,导致机体损伤而阻碍血管再生。调控 M0 向 M2 转化以减少炎症的发生,是促进血管再生的一种有效策略。Bowlin 等^[47]以聚对二氧环己酮制备了不同纤维直径与膜孔径的电纺材料,探究了直径与孔径对 M0 极化的影响。通过对 M2 特异性标记物 Arg1 的定量表征,表明提高纤维直径、增大膜孔径可有效促进 M0 向 M2 转化,其中孔径发挥着主要作用。孔德领和赵强等^[14,48]将微米级粗直径大孔的 PCL 人工血管材料植入大鼠腹主动脉,通过免疫荧光染色证明,该材料可有效地减少机体炎症反应,促进血管再生,其机理如图 3 所示。除此之外,通过纳米粒子负载核酸调控 M0 表型,也是目前应用较多且效果较明显的方法^[49~51]。

减少炎症损伤另一有效途径是减少诱发炎症的细菌感染。事实上,细菌感染是血管移植手术中一种致命威胁,可能会诱发多种并发症,导致移植失败^[52,53]。本课题组^[23]将丁香酚载入含有 REDV 的 PCL/明胶电纺纤维中,持续释放的丁香酚对大肠杆菌与金黄葡萄球菌具有明显的杀伤效果,而 REDV 的引入可较好地促进 VECs 的黏附与增殖。此外,本课题组制备了表面涂覆交联壳聚糖接枝丁香酚与两性离子共聚物聚(甲基丙烯酸酯磺基甜菜碱-co-甲基丙烯酸-2-氨基乙基酯)(PSA)的聚氨酯电纺纤维材料,PSA 的引入显著地减少了蛋白吸附与血小板黏附,可有效防止血管材料植入后血栓的形成,而固定的丁香酚使材料拥有较好的抗菌性,可抑制细菌感染以及由此诱发的炎症反应^[54]。

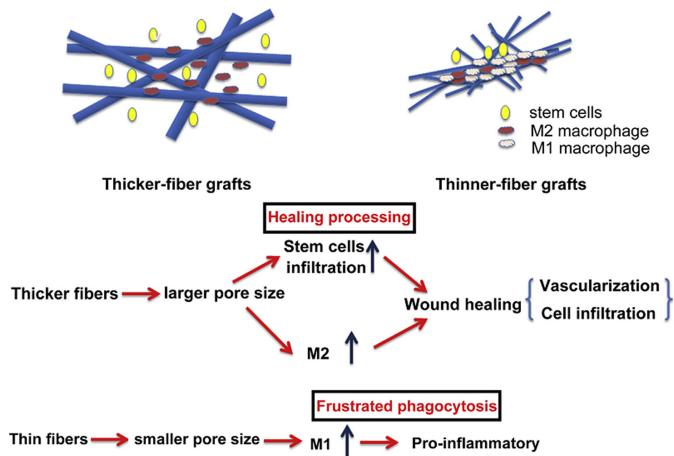


图 3 微米级较粗直径纤维调控巨噬细胞表型机理图及其与较细纤维的比较^[48]

Figure 3 Mechanism of macrophage regulation by the thicker microfibers and their comparison with the thinner fibers^[48].
Reproduced with permission from ref. 48. Copyright 2014 Elsevier

5 结束语

血管再生是一个复杂的组织修复过程,涉及血管内皮细胞、血管平滑肌细胞等功能性细胞的协调生长和炎症反应调控等因素。通过电纺制备的人工血管材料,由于其操作方便而获得广泛应用,人工血管材料的设计,也越来越趋向于多功能化。如何协调血管再生过程中多种细胞正常生理功能的表达,是实现完美血管组织再生的重要途径,也是未来研究的重要发展方向。

参考文献:

[1] Radke D, Jia W, Sharma D, Fena K, Wang G, Goldman J, Zhao F. *Adv Healthc Mater*, 2018, 1701461.
[2] Rychter M, Baranowska-Korczyn A, Lulek J. *RSC Adv*, 2017, 7(51): 32164~32184.
[3] Pashneh-Tala S, MacNeil S, Claeysens F. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015, 22(1): 68~100.
[4] Zheng W, Wang Z, Song L, Zhao Q, Zhang J, Li D, Wang S, Han J, Zheng X L, Yang Z, Kong D. *Biomaterials*, 2012, 33(10): 2880~2891.
[5] Wei Y, Ji Y, Xiao L, Lin Q, Ji J. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 84(2): 369~378.
[6] Ju YM, Ahn H, Arenas-Herrera J, Kim C, Abolbashari M, Atala A, Yoo JJ, Lee SJ. *Acta Biomater*, 2017, 59: 58~67.
[7] Wang Y, Chen S, Pan Y, Gao J, Tang D, Kong D, Wang S. *J Mater Chem B*, 2015, 3(47): 9212~9222.
[8] Gu H, Chen X, Liu X, Zhan W, Lyu Z, Yu Q, Wu Z, Chen H. *J Mater Chem B*, 2017, 5(5): 980~987.
[9] Wang K, Zhang Q, Zhao L, Pan Y, Wang T, Zhi D, Ma S, Zhang P, Zhao T, Zhang S, Li W, Zhu M, Zhu Y, Zhang J, Qiao M, Kong D. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(13): 11415~11427.
[10] Zhou F, Jia X, Yang Y, Yang Q, Gao C, Hu S, Zhao Y, Fan Y, Yuan X. *Acta Biomater*, 2016, 43:303~313.
[11] Zhang H, Jia X, Han F, Zhao J, Zhao Y, Fan Y, Yuan X. *Biomaterials*, 2013, 34(9): 2202~2212.
[12] Dai W W, Guo H F, Qian D H, Qin Z X, Lei Y, Hou X Y, Wen C. *J Mater Chem B*, 2017, 5(5): 1053~1061.
[13] Cipitria A, Skelton A, Dargaville T R, Dalton P D, Hutmacher D W. *J Mater Chem*, 2011, 21(26): 9419~9453.
[14] Wu Y, Qin Y, Wang Z, Wang J, Zhang C, Li C, Kong D. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106(4): 1618~1627.
[15] Lee S J, Liu J, Oh S H, Soker S, Atala A, Yoo J J. *Biomaterials*, 2008, 29(19): 2891~2898.
[16] Inoguchi H, Kwon I K, Inoue E, Takamizawa K, Maehara Y, Matsuda T. *Biomaterials*, 2006, 27(8): 1470~1478.
[17] Sun B, Wu T, Wang J, Li D, Wang J, Gao Q, Bhutto M A, El-Hamshary H, Al-Deyab S S, Mo X. *J Mater Chem B*, 2016, 4(41): 6670~6679.
[18] Zhou F, Jia X, Yang Y, Yang Q, Gao C, Zhao Y, Fan Y, Yuan X. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 68:623~631.
[19] Han F, Jia X, Dai D, Yang X, Zhao J, Zhao Y, Fan Y, Yuan X. *Biomaterials*, 2013, 34(30): 7302~7313.

- [20] Kamaly N, Yameen B, Wu J, Farokhzad O C. *Chem Rev*, 2016, 116(4): 2602~2663.
- [21] Ulery B D, Nair L S, Laurencin C T. *J Polym Sci B Polym Phys*, 2011, 49(12): 832~864.
- [22] Gao B, Feng Y, Lu J, Zhang L, Zhao M, Shi C, Khan M, Guo J. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2013, 33(5): 2871~2878.
- [23] Li Z, Zhou P, Zhou F, Zhao Y, Ren L, Yuan X. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 162:335~344.
- [24] Sanaei-Rad P, Jafarzadeh Kashi T S, Seyedjafari E, Soleimani M. *Biologicals*, 2016, 44(6): 511~516.
- [25] Sun M, Deng J, Tang Z, Wu J, Li D, Chen H, Gao C. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 122:134~142.
- [26] Li G, Yang P, Qin W, Maitz M F, Zhou S, Huang N. *Biomaterials*, 2011, 32(21): 4691~4703.
- [27] Ding Y, Yang M, Yang Z, Luo R, Lu X, Huang N, Huang P, Leng Y. *Acta Biomater*, 2015, 15:150~163.
- [28] Yao Y, Wang J, Cui Y, Xu R, Wang Z, Zhang J, Wang K, Li Y, Zhao Q, Kong D. *Acta Biomater*, 2014, 10(6): 2739~2749.
- [29] Gao J, Wang Y, Chen S, Tang D, Jiang L, Kong D, Wang S. *RSC Adv*, 2017, 7(30): 18775~18784.
- [30] Li J, Yu Y, Myungwoong K, Li K, Mikhail J, Zhang L, Chang C-C, Gersappe D, Simon M, Ober C, Rafailovich M. *J Mater Chem B*, 2017, 5(31): 6307~6316.
- [31] Zhou F, Wen M, Zhou P, Zhao Y, Jia X, Fan Y, Yuan X. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 85:37~46.
- [32] He S, Xia T, Wang H, Wei L, Luo X, Li X. *Acta Biomater*, 2012, 8(7): 2659~2669.
- [33] Guo X, Xia T, Wang H, Chen F, Cheng R, Luo X, Li X. *Pharm Res*, 2014, 31(4): 874~886.
- [34] Mao S, Sun W, Kissel T. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(1): 12~27.
- [35] Feinberg M W, Moore K J. *Circ Res*, 2016, 118(4): 703~720.
- [36] Gareri C, De Rosa S, Indolfi C. *Circ Res*, 2016, 118(7): 1170~1184.
- [37] Zhou F, Jia X, Yang Q, Yang Y, Zhao Y, Fan Y, Yuan X. *Biomater Sci*, 2016, 4(5): 849~856.
- [38] Chan-Park M B, Shen J Y, Cao Y, Xiong Y, Liu Y, Rayatpisheh S, Kang G C, Greisler H P. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 88(4): 1104~1121.
- [39] Zhu Y, Cao Y, Pan J, Liu Y. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2010, 92(2): 508~516.
- [40] Yuan H, Qin J, Xie J, Li B, Yu Z, Peng Z, Yi B, Lou X, Lu X, Zhang Y. *Nanoscale*, 2016, 8(36): 16307~16322.
- [41] Zhou Q, Xie J, Bao M, Yuan H, Ye Z, Lou X, Zhang Y. *J Mater Chem B*, 2015, 3(21): 4439~4450.
- [42] Shen H, Hu X, Cui H, Zhuang Y, Huang D, Yang F, Wang X, Wang S, Wu D. *J Mater Chem B*, 2016, 4(47): 7689~7696.
- [43] Zhou P, Zhou F, Liu B, Zhao Y, Yuan X. *J Mater Chem B*, 2017, 5(47): 9312~9325.
- [44] Cui C, Wen M, Zhou F, Zhao Y, Yuan X. *J Biomed Mater Res Part A*, 2019, 107A(2):371~382.
- [45] Brown B N, Valentin J E, Stewart-Akers A M, McCabe G P, Badylak S F. *Biomaterials*, 2009, 30(8): 1482~1491.
- [46] Brown B N, Ratner B D, Goodman S B, Amar S, Badylak S F. *Biomaterials*, 2012, 33(15): 3792~3802.
- [47] Garg K, Pullen N A, Oskeritzian C A, Ryan J J, Bowlin G L. *Biomaterials*, 2013, 34(18): 4439~4451.
- [48] Wang Z, Cui Y, Wang J, Yang X, Wu Y, Wang K, Gao X, Li D, Li Y, Zheng X L, Zhu Y, Kong D, Zhao Q. *Biomaterials*, 2014, 35(22): 5700~5710.
- [49] Miao X, Leng X, Zhang Q. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 336.
- [50] Soto E R, Caras A C, Kut L C, Castle M K, Ostroff G R. *J Drug Deliv*, 2011, 2012(6): 143524.
- [51] Zhao Y, He Z, Gao H, Tang H, He J, Guo Q, Zhang W, Liu J. *Biomacromolecules*, 2018, 19(7): 2944~2956.
- [52] Wilson W R, Bower T C, Creager M A, Amin-Hanjani S, O’Gara P T, Lockhart P B, Darouiche R O, Ramlawi B, Derdeyn C P, Bolger A F. *Circulation*, 2016, 134: e412-e460.
- [53] Kilic A, Arnaoutakis D J, Reifsnnyder T, Black J H, Abularrage C J, Perler B A, Lum Y W. *Vasc Med*, 2016, 21:53~60.
- [54] Li Z, Hu W, Zhao Y, Ren L, Yuan X. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 169:151~159.

Progresses on Bioactive Electrospun Membranes for Small-Diameter Vascular Regeneration

CUI Ce, ZHAO Yun-hui, YUAN Xiao-yan*

(School of Materials Science and Engineering, and Tianjin Key Laboratory of Composite and Functional Materials, Tianjin University, Tianjin 300350, China)

Abstract: With the increased incidence and mortality of cardiovascular diseases, vascular transplantation has been becoming an important approach to deal with the related issues. The small-diameter vascular grafts prepared by electrospinning, which can mimic natural extracellular matrix, are beneficial to cell adhesion and proliferation. Additionally, electrospun fibers can effectively load bioactive substances such as growth factors, peptides and miRNAs, thereby achieving the functions of local delivery and controlled release. This review focuses on the recent achievements in preparation of electrospun vascular grafts loading with bioactive substances for enhancing small-diameter vascular regeneration.

Key words: Small-diameter vascular grafts; Electrospinning; Bioactive substances; Vascular regeneration