

# 血管支架功能化涂层策略的研究进展

张蓓<sup>a</sup> 王锋<sup>a</sup> 曹骏伟<sup>a</sup> 李刚<sup>a,b</sup>

苏州大学 a. 纺织与服装工程学院, b. 现代丝绸国家工程实验室, 江苏 苏州 215123

**摘要:** 血管支架在血管狭窄、动脉瘤、夹层和动脉粥样硬化斑块等血管疾病的微创治疗中发挥着重要作用, 但其植入后的常见并发症如血栓形成、炎症反应、血管损伤与再狭窄、支架移位及内漏等, 仍然严重影响其临床疗效。针对这些问题, 对血管支架表面进行功能化涂层改性, 构建能够调节血液与血管细胞行为的生物功能层, 已成为提升血管支架治疗效果的重要手段。综述近年血管支架表面功能化涂层策略的研究进展, 包括构建预防血栓涂层、促进内皮化涂层及预防内膜增生涂层等以提高支架的生物相容性, 同时探讨血管支架功能化涂层改性所面临的主要挑战及未来发展方向, 以期为进一步的研究与创新提供思路。

**关键词:** 血管支架; 功能化涂层; 改性; 生物相容性; 亲水性; 抗凝药物; 生物活性因子

中图分类号: TS 141. 8

文献标志码: A

文章编号: 1004-7093(2025)05-0009-07

## Research progress on functionalization coating strategies for vascular stents

Zhang Bei<sup>a</sup>, Wang Feng<sup>a</sup>, Cao Junwei<sup>a</sup>, Li Gang<sup>a,b</sup>

a. College of Textile and Clothing Engineering, b. National Engineering Laboratory for Modern Silk,  
Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu, China

**Abstract:** Vascular stents play an important role in the minimally invasive treatment of vascular diseases such as vascular stenosis, aneurysms, dissection and atherosclerotic plaques. However, common complications after vascular stents implantation, such as thrombosis, inflammatory response, vascular injury and restenosis, stent displacement and leakage, continue to significantly affect their clinical efficacy. To address these issues, functionalization coating modification for vascular stents to create a biological functional layer that could modulate blood and vascular cell behavior has become an important strategy for improving their therapeutic outcomes. The recent progress on the surface functionalization coating strategies for vascular stents, including the constructions of anti-thrombosis coatings, promoting endocytosis coatings, and preventing intimal hyperplasia coatings, etc., to enhance stent biocompatibility, was summarized. Additionally, the

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82374295); 国家重点研发计划(2021YFE0111100); 科技部对发展中国家常规性科技援助项目(KY202201002); 江苏省科技计划专项(BZ2022017)

收稿日期: 2025-02-16

作者简介: 张蓓, 女, 2001 年生, 在读硕士研究生, 研究方向为血管支架覆膜

通信作者: 李刚, 教授, 博士生导师, 研究方向为生物医用纺织材料, tcligang@suda.edu.cn

main challenges faced by functionalization coating modification and future development directions for vascular stents were discussed, aiming to provide insights for further research and innovation.

**Keywords:** vascular stent; functionalization coating; modification; biocompatibility; hydrophilia; anticoagulant drug; bioactive factor

心血管疾病在全球所有疾病死因之中排行第一位。该病通常由血管狭窄或阻塞引起,会导致血流减少和组织供氧不足,进而造成组织损伤。常见的心血管疾病包括冠心病、脑血管疾病、外周动脉疾病和深静脉血栓等,其治疗方法包括饮食和生活方式调整、药物治疗及外科手术干预等。尽管近几十年来血管内手术相关研究取得了显著进展,但血管旁路移植术仍然被广泛采用,尤其对于需要长期血运重建(预期寿命超过2年)的患者,该术式被视为最佳选择。目前,自体动脉或静脉仍是首选的血管移植植物,但自体血管供体来源有限,且可能引发供体部位并发症,这限制了其应用。而血管支架<sup>[1]</sup>在血管疾病的微创治疗中发挥着至关重要的作用,可用于扩张狭窄血管、防止血管破裂、防止动脉粥样硬化斑块脱落等。其通过外周血管如股动脉、桡动脉、腋动脉或外周静脉等植入患者体内,实现介入治疗<sup>[2]</sup>。与开放手术相比,这种治疗对患者造成的伤害小,手术过程简单,康复时间短。

理想的血管支架应具备以下特点:(1)良好的力学强度和顺应性,以承受血流动力学应力;(2)可缝合性;(3)可提供各种尺寸的现货以应对各种紧急情况;(4)易于操作,最大限度地缩短手术时间,降低成本和风险;(5)抗血栓和感染;(6)生物相容性,可与身体完全融合,在性质和功能上形成与天然动脉相似的新血管;(7)合理的制造成本;(8)长期的通畅性;(9)快速内皮化。传统血管支架植入后,可能出现血管损伤与再狭窄、血栓形成、内漏、支架移位与断裂等并发症。为克服这些问题,研究者们采取了多种表面改性策略制备功能性血管支架(图1)<sup>[3]</sup>,如构建预防血栓涂层、促进内皮化涂层、预防内膜增生涂层等,以改善血管支架的通畅性,减少或防止传统血管支架植入后可能引起的并发症。

基于此,本研究将系统总结并分析当前血管支架功能化改性策略的优劣,深入探讨未来研究面临的主要挑战,展望血管支架功能化改性的未来发展方向。

## 1 预防血栓涂层

心血管疾病的主要诱因是血液系统凝血功能障碍,其会引发动脉或静脉血栓,进而导致缺血性卒中、心肌梗死等病症。因此,预防血栓形成对有效降低心脑血管疾病的发病率和病死率具有重要意义。

### 1.1 构建亲水表面

血管支架与血液接触时,血浆蛋白的黏附和变性是急性血栓形成与炎症反应的主要诱因。抑制宿主蛋白的黏附不仅有助于防止细菌侵入,还能显著提升支架的抗凝血和抗血栓性能,因此表面低污垢或无污垢是血管支架设计的重要要求<sup>[4]</sup>。研究表明,超亲水表面能够有效抑制蛋白质的黏附,同时保持材料的天然构象,具有优异的生物相容性<sup>[5]</sup>。聚乙二醇(PEG)是一种防污亲水性聚合物<sup>[6]</sup>,其能与水分子结合形成水化层,抵抗非特异性蛋白质的黏附,有效防止血小板和细胞的黏附<sup>[7]</sup>,被广泛应用于血管修饰。此外,两性离子聚合物也因独特的结构可吸附大量水,显示出对非特异性蛋白质的排斥作用,具有优良的血液相容性。多种两性材料,如磷酸胆碱(PC)和磺基甜菜碱(SB)<sup>[8]</sup>等,已被研究用于改善与血液接触的材料表面。PC能显著减少血浆蛋白和血小板的黏附。利用受贻贝启发的通用胶黏剂多巴胺,将PC共聚物固定于材料表面,可有效抑制血栓形成,作用时长超过24 h。羧基甜菜碱(CB)<sup>[9]</sup>也能减少非特异性蛋白质和细菌的黏附,是理想的改性材料。

### 1.2 搭载抗凝药物

抗血栓药物被广泛用于心血管疾病的治疗,这类药物主要分为3种:抗血小板药物、抗凝药物和溶栓药物。其中,抗凝药物目前在血栓的预防和治疗中备受关注。常用的抗凝剂肝素是一种内源性硫酸化糖胺聚糖,主要存在于肥大细胞中<sup>[10]</sup>。它通过与抗凝血酶Ⅲ结合,增强抗凝血酶Ⅲ对凝血因子的抑

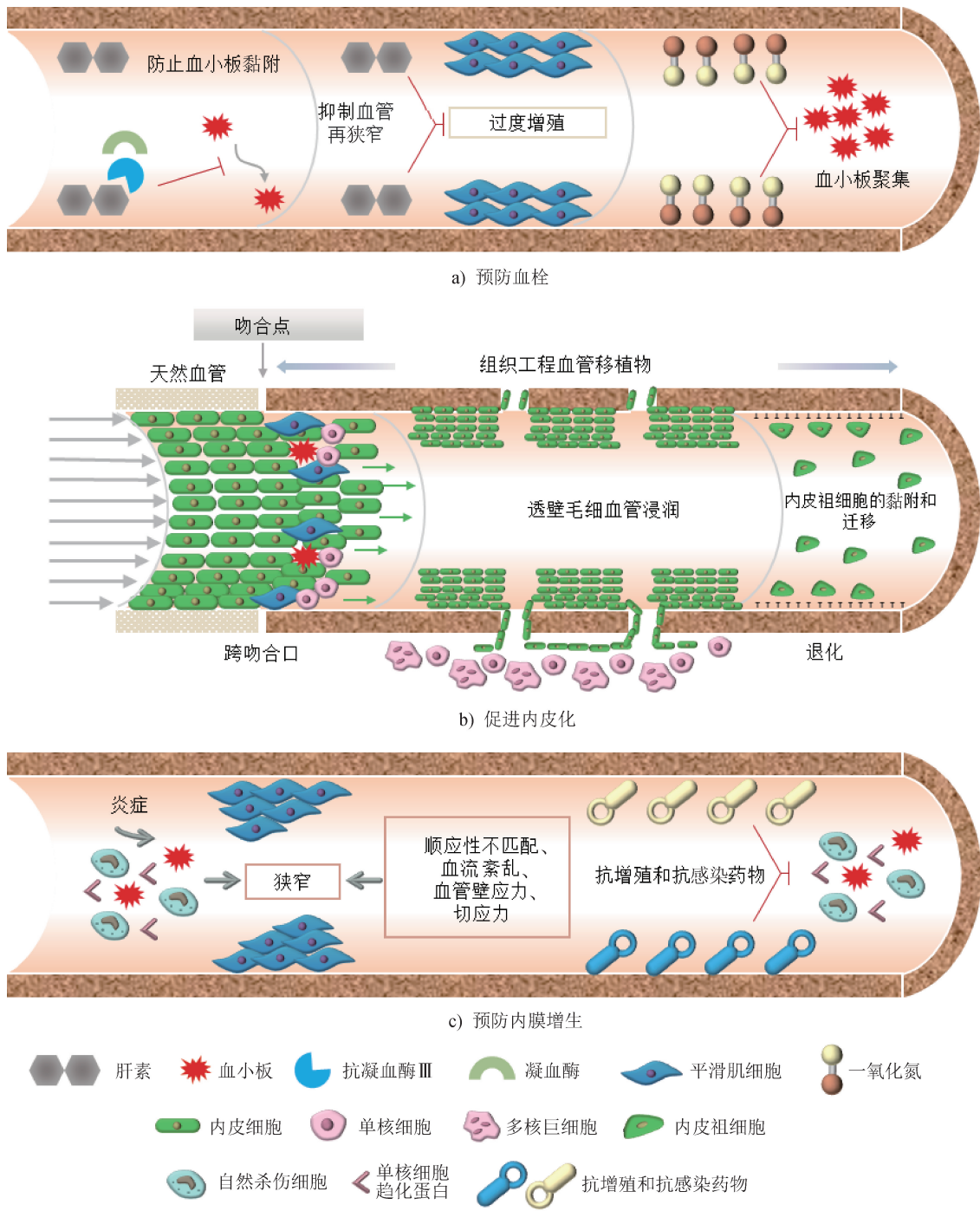


图 1 表面改性策略提高血管支架性能示意

Fig. 1 Schematic diagram of surface modification strategies for improving performance of vascular stents

制作用<sup>[11]</sup>。Zamani 等<sup>[12]</sup>研发了一种肝素涂层复合管状支架。该支架具有优异的抗凝血性、细胞相容性和非溶血性,可减少血栓形成和改善血管狭窄,保持血管长期通畅。比伐卢定(BV)是一种短肽,能直接抑制凝血酶且效果可逆<sup>[13]</sup>。表面经 BV 修饰的支架可减少血小板和纤维蛋白原的黏附,并具有良

好的细胞相容性。Sun 等<sup>[14]</sup>通过静电纺丝法<sup>[15]</sup>制备了负载 BV 的聚己内酯(PCL)材料,并发现该材料具备出色的抗血栓效果和通畅性。此外,伊洛前列素也因具有多重功效而备受关注,其不仅能抑制血小板聚集、预防血管痉挛,还能促进血管扩张和内皮细胞(ECs)生长<sup>[16]</sup>。

## 2 促进内皮化涂层

血管内皮层在调节凝血、抗凝平衡及内膜修复与增殖平衡方面发挥着重要作用。然而,支架植入过程中,内皮层损伤可能导致血管平滑肌细胞(VSMCs)过度增殖、炎症反应及支架内血栓形成,从而引起血管再狭窄或植入失败。因此,血管支架具备快速内皮化的功能尤为重要<sup>[17]</sup>。表面修饰可促进支架内皮化,能在不显著影响支架力学性能的前提下提升支架其他性能,这对于预防心血管不良事件和维持血液平衡具有重要意义<sup>[18]</sup>。

### 2.1 负载生物活性因子的聚合物涂层

一般来说,血管支架的聚合物涂层应不影响基体性能,且具有良好的生物降解性、生物相容性,以及一定的载药量和细胞调节能力<sup>[19]</sup>。其涂层主要有天然聚合物(如壳聚糖、丝素蛋白<sup>[20]</sup>等)涂层和合成聚合物[如聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸聚合物(PLGA)、PCL、聚氨酯、聚(三亚甲基碳)等]涂层两类。将生物活性因子与聚合物共混制备生物活性复合涂层,是提升涂层生物相容性的重要方法之一。用于促进 ECs 黏附的各种生物活性因子,包括抗体、肽和生长因子等,已被应用于生物医学装置和组织工程领域多功能表面的构建。与蛋白质和抗体相比,多肽具有结构简单、生物活性高、稳定性好等优点。Wang 等<sup>[21]</sup>将含肝素和 GREDVY(Gly-Arg-Glu-Asp-Val-Tyr)肽的丝素蛋白,通过聚多巴胺(PDA)固定在经氟化氢预处理的 Mg-Zn-Y-Nd 合金表面,发现该表面能显著减少血小板的黏附,降低溶血率,并延长凝血时间。Lin 等<sup>[22]</sup>在 ZK60 镁合金表面构建 PLGA/没食子酸/PLGA 三明治涂层,通过缓慢释放没食子酸捕获自由基,阻止氧化,并促进 ECs 增殖,抑制 VSMCs 生长。所得材料具有良好的内皮化潜力。总之,引入特定生物活性因子对于促进原位内皮化具有重要作用。

### 2.2 合成新型多功能聚合物涂层

近年来,合成新型多功能聚合物涂层已成为提升支架内皮化效果的关键策略。通过在聚合物骨架中引入生物活性因子[如血管内皮生长因子、一氧化氮(NO)供体分子等]或仿生基质(如层粘连蛋白、透明质酸等),优化支架表面的生物学特性,促

进 ECs 的黏附与增殖。Gu 等<sup>[23]</sup>开发了聚碳酸酯聚氨酯脲(PCUU)和聚酯聚氨酯脲(PEUU)涂层,成功实现了药物洗脱功能。其中,PCUU 涂层可显著减少血小板黏附,并通过释放紫杉醇抑制 VSMCs 增殖。此外,等离子体技术操作简便,能在镁合金表面构建具有不同化学特性的聚合物涂层,并支持表面功能化<sup>[24]</sup>。Qi 等<sup>[25]</sup>利用等离子体技术在镁合金支架表面制备聚丙烯胺涂层,显著促进了 ECs 的黏附和增殖,提升了材料的内皮化能力。Yu 等<sup>[26]</sup>通过乙炔交联,在镁合金表面构建疏水性 C—F 涂层,并沉积亲水性聚丙烯胺层,发现整个涂层能提升材料的耐腐蚀性,同时促进 ECs 的黏附和增殖,并显示出良好的生物相容性。

另外,智能响应型聚合物涂层能够根据微环境变化动态释放促内皮化因子,实现精准调控;还可通过调节涂层的化学组成和表面功能基团(如氨基、羧基、磷酸基等),有效改善血液相容性,减少血栓形成。

总之,合成新型多功能聚合物涂层在促进支架内皮化、改善生物相容性及实现多模式调控等方面具有巨大的潜力,是未来支架材料研发的重要方向。

### 2.3 通过 PDA 涂层固定生物活性因子

受贻贝启发,多巴胺可在碱性条件下自聚合为高黏附性的 PDA,用于涂层。PDA 可与含胺基或醇基的分子通过迈克尔加成或希夫碱反应结合<sup>[27]</sup>,固定生物活性因子,提高血管支架的生物相容性,促进 ECs 生长及内皮再生。Liu 等<sup>[28]</sup>在经氟化氢处理的 Mg-Zn-Y-Nd 合金表面制备 PDA 涂层,以促进 ECs 的生长,并通过接枝磺化透明质酸(HA)提升材料的抗凝性和生物相容性。Zhang 等<sup>[29]</sup>在聚左旋乳酸(PLLA)表面引入 PDA 涂层,促进 ECs 在 PLLA 上的黏附和增殖。同时,PDA 涂层表面的反应性官能团为治疗分子在 PLLA 上的固定提供了平台,PLLA 心血管支架的生物相容性进一步增强。PDA 还可与金属离子等共聚,赋予涂层进一步反应的能力,增强材料生物相容性。Zhang 等<sup>[30]</sup>在不锈钢支架表面制备螯合  $\text{Cu}^{2+}$  的 PDA 涂层,并接枝血管内皮生长因子,以有效催化 NO 的释放,促进 ECs 的生长与内皮层的形成,降低血管再狭窄风险。

总之,可根据功能需求对 PDA 涂层进行表面修饰,以改变材料表面特性或对材料表面进行特定功

能化。但如何高效、简单地在基材表面进行涂覆,仍是国内外研究者关注的热点。

### 3 预防内膜增生涂层

支架植入后,由新生内膜增生导致的支架内再狭窄是常见的并发症,其可引发血运重建和缺血事件<sup>[31]</sup>。正常血管中,ECs 通过释放前列环素和 NO 防止血小板活化及血栓形成,并限制 VSMCs 增殖,维持 VSMCs 收缩表型。内皮损伤暴露内膜后,血小板被激活并促使 VSMCs 转为合成表型,内膜增厚。因此,为防止支架植入后内膜增生,常在支架表面涂覆含免疫抑制剂或抗增殖药物的涂层,抑制 VSMCs 增殖和血小板黏附。

#### 3.1 负载生长因子的涂层

介入治疗后,血管内再狭窄主要源于 VSMCs 的过度增殖与迁移,以及 ECs 在损伤区域的修复延迟,导致能抑制内膜增生的生理屏障未及时形成。生长因子被广泛用于诱导血管形成。支架中常用促血管生长因子有血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和血管生成素(Angs)等。其中,内皮特异性融合蛋白(VEGF-Fc)具有使用方便、稳定性好、效率高等优点,是组织工程领域多孔支架表面修饰的理想材料。用 VEGF-Fc 修饰 PCL 多孔支架,可构建 VEGF 生物界面。修饰后,VEGF-Fc 稳定均匀地分布于 PCL 多孔支架中,ECs 的黏附和增殖得到有效增强<sup>[32]</sup>。Ma 等<sup>[33]</sup>研究发现,血小板衍生生长因子 BB(PDGF-BB)与他克莫司联合使用,可促进 ECs 的增殖和迁移,同时抑制 VSMCs 的增殖和迁移。但随着 PDGF-BB 浓度的增加,他克莫司的抑制效果减弱。该组合能在修复内膜损伤的同时,有效抑制内膜增生。

#### 3.2 负载药物的涂层

近年来,为实现血管支架植入后的多功能治疗效果,负载药物的功能化涂层策略被广泛使用。抗增殖药物如雷帕霉素(RAPA)及其类似物,能够有效抑制血管支架植入初期 VSMCs 的过度增殖,显著降低支架内再狭窄的发生率。RAPA 通过阻断雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,抑制 VSMCs 的增殖,干预 VSMCs 从收缩表型向合成表型转化。如 Wang 等<sup>[34]</sup>将 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基

(TEMPOL)和 RAPA 共同负载于静电纺丝膜中,构建了一种具备抗氧化和抗增殖双重功能的支架。该支架在猪模型中成功实现了血管内皮的快速重建,并能持续抑制炎症反应及内膜增生。肝素主要通过抑制凝血酶的生成及其促有丝分裂活性,发挥抗凝血和部分抗增殖的作用。如 Xiang 等<sup>[35]</sup>开发了一种基于仿生聚氨酯复合纤维的明胶/肝素涂层人工血管,通过持续释放 NO 和生物肽,有效调节血管组织修复过程,实现了在抗血栓的同时保持移植物长期通畅。

### 4 结束语

血管支架植入后常伴随一系列并发症,如血栓形成、炎症反应及远期通畅率下降等。这些问题主要源于支架触发机体的免疫防御机制,引发血管局部炎症、内膜增生和再狭窄等,最终可能导致支架堵塞,增加二次手术风险。近年来,支架的研究聚焦于提升血液相容性、促进内皮化及抑制内膜增生等方面,旨在缓解血管再狭窄、炎症反应、钙化及血栓形成等问题。尽管研究取得了一定的进展,但支架在临床应用中仍面临诸多挑战:

首先,金属支架及聚合物支架植入后可能诱发血小板黏附及血栓形成,影响移植物长期通畅性。如何调控支架表面生物活性,实现既促进 ECs 的快速覆盖,又抑制 VSMCs 的异常增殖,仍是当前研究的核心难题。

其次,支架植入后的长期稳定性同样至关重要。如何优化材料性能,防止降解副产物引发慢性炎症,是提升支架长期疗效的重要研究方向。

最后,尽管小动物模型在早期研究中揭示了关键的生物学机制并提供了初步验证,却无法完全模拟人类的生理和病理环境。因此,未来研究应更加重视大动物模型的应用,以更准确地评估支架的生物相容性和长期效果,为临床转化奠定基础。

未来,血管支架涂层将向着智能化、仿生化、个性化的方向发展,其目标是抑制 VSMCs 的异常增殖,同时不影响 ECs 的正常增殖,并通过生物活性涂层和智能抗凝策略,实现内皮化与抗血栓的协同优化。此外,结合纳米材料、基因修饰和智能释放等涂层新技术,血管支架将突破传统机械支撑功能的局限,成为具备主动调控能力的生物相容性平台,大

幅提升支架临床应用的安全性和有效性。



期刊采编平台

中国知网下载

### 参考文献

- [ 1 ] 李芳, 吴可通, 赵珺, 等. 血管支架及其在动脉瘤治疗中的发展趋势[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(34): 5561-5569.
- [ 2 ] LI J H, HU X L, CHEN Y M, et al. Review of recent progress in vascular stents: from conventional to functional vascular stents [ J ]. Chinese Chemical Letters, 2025, 36(7): 110492.
- [ 3 ] GUPTA P, MANDAL B B. Tissue-engineered vascular grafts: emerging trends and technologies[J]. Advanced Functional Materials, 2021, 31(33): 2100027.
- [ 4 ] ISHIZAKI T, SAITO N, TAKAI O. Correlation of cell adhesive behaviors on superhydrophobic, superhydrophilic, and micropatterned superhydrophobic/superhydrophilic surfaces to their surface chemistry[J]. Langmuir, 2010, 26(11): 8147-8154.
- [ 5 ] FRANCOLINI I, VUOTTO C, PIOZZI A, et al. Antifouling and antimicrobial biomaterials: an overview [J]. APMIS, 2017, 125(4): 392-417.
- [ 6 ] ZHU T H, GU H B, ZHANG H M, et al. Covalent grafting of PEG and heparin improves biological performance of electrospun vascular grafts for carotid artery replacement[J]. Acta Biomaterialia, 2021, 119: 211-224.
- [ 7 ] CHEN S F, LI L Y, ZHAO C, et al. Surface hydration: principles and applications toward low-fouling/nonfouling biomaterials[J]. Polymer, 2010, 51(23): 5283-5293.
- [ 8 ] ZHU Z Q, GAO Q, LONG Z Y, et al. Polydopamine/poly(sulfobetaine methacrylate) co-deposition coatings triggered by  $\text{CuSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$  on implants for improved surface hemocompatibility and antibacterial activity[J]. Bioactive Materials, 2021, 6(8): 2546-2556.
- [ 9 ] CAO Z Q, JIANG S Y. Super-hydrophilic zwitterionic poly(carboxybetaine) and amphiphilic non-ionic poly(ethylene glycol) for stealth nanoparticles [ J ]. Nano Today, 2012, 7(5): 404-413.
- [ 10 ] YU Y L, HIRAKANE M, MORI D, et al. Structural and activity variability of fractions with different charge density and chain length from pharmaceutical heparins [J]. Glycoconjugate Journal, 2017, 34(4): 545-552.
- [ 11 ] SAKIYAMA-ELBERT S E. Incorporation of heparin into biomaterials [ J ]. Acta Biomaterialia, 2014, 10(4): 1581-1587.
- [ 12 ] ZAMANI M, KHAFAJI M, NAJI M, et al. A biomimetic heparinized composite silk-based vascular scaffold with sustained antithrombogenicity [ J ]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 4455.
- [ 13 ] TSOU P S, PALISOC P J, FLAVAHAN N A, et al. Dissecting the cellular mechanism of prostacyclin analog iloprost in reversing vascular dysfunction in scleroderma [ J ]. Arthritis & Rheumatology, 2021, 73(3): 520-529.
- [ 14 ] SUN Q Q, SI J H, ZHAO L L, et al. Direct thrombin inhibitor-bivalirudin improved the hemocompatibility of electrospun polycaprolactone vascular grafts [ J ]. Composites Part B: Engineering, 2022, 234: 109702.
- [ 15 ] 徐佳莉, 孟粉叶, 曹颖. 纺织基锥形人工血管成形工艺的研究进展[J]. 产业用纺织品, 2023, 41(1): 9-13.
- [ 16 ] ANTONOVA L V, KRIVKINA E O, REZVOVA M A, et al. A technology for anti-thrombogenic drug coating of small-diameter biodegradable vascular prostheses [ J ]. Sovremennye Tekhnologii v Meditsine, 2020, 12(6): 6-12.
- [ 17 ] LI Z K, WU Z S, LU T, et al. Materials and surface modification for tissue engineered vascular scaffolds[J]. Journal of Biomaterials Science ( Polymer Edition ), 2016, 27(15): 1534-1552.
- [ 18 ] PAN C J, LIU X H, HONG Q X, et al. Recent advances in surface endothelialization of the magnesium alloy stent materials [ J ]. Journal of Magnesium and Alloys, 2023, 11(1): 48-77.
- [ 19 ] LI L Y, CUI L Y, ZENG R C, et al. Advances in functionalized polymer coatings on biodegradable magnesium alloys: a review [ J ]. Acta Biomaterialia, 2018, 79: 23-36.
- [ 20 ] 刘泽堃, 李刚, 李毓陵, 等. 纤维基腔内隔绝分叉机织人造血管的研究[J]. 产业用纺织品, 2017, 35(6): 6-13.
- [ 21 ] WANG P, XIONG P, LIU J, et al. A silk-based coating containing GREDVY peptide and heparin on Mg-Zn-Y-Nd alloy: improved corrosion resistance, hemocompatibility and endothelialization [ J ]. Journal of

