

• 心血管专栏 •

# 静电纺丝技术在血管组织工程中的研究进展

杨思奥<sup>1</sup>, 左凌楠<sup>2</sup>(综述), 王晓晖<sup>1\*</sup>, 杜青<sup>1</sup>(审校)

(1.河北医科大学药学院药剂学教研室,河北石家庄 050017;2.河北省保定市第一中心医院药剂科,河北保定 071000)

**[摘要]** 心血管疾病导致的病死率居全球首位,血管移植手术是临床上常用的治疗手段。由于自身移植来源有限,异体移植易发生免疫排斥和感染,因此血管支架对血管修复具有重要意义。静电纺丝是一种新型的人工血管制备技术,通过静电高压将良好生物相容性的材料制成血管支架,具有孔隙率高、比表面积大、机械性能好、与天然细胞外基质结构相似等特点,在血管组织工程研究中有较强的优势及广阔的应用前景。本文对近年来国内外有关文献进行整理归纳,概述静电纺丝的原理和特点,分析人工血管的结构,通过应用实例介绍天然和合成材料制备的人工血管,以及负载生物活性物质、药物和化学物质的功能化修饰的人工血管,展望人工血管未来的发展趋势,以期对相关领域的研究与开发提供参考。

**[关键词]** 人工血管;组织工程;静电纺丝 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.01.016

**[中图分类号]** R318.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)01-0082-07

心血管疾病作为全球范围内发病率和病死率最高的疾病之一,严重威胁着人类健康。2022年国家心血管病中心发布的《中国心血管健康与疾病报告2021》显示,目前我国心血管患病率处于持续上升阶段,心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位<sup>[1]</sup>。心血管疾病最常见的原因是动脉粥样硬化,由于动脉壁内脂肪斑块积聚,导致血管阻塞和减少,血液流向下游组织。血管搭桥手术或血管移植手术是临床上常用的治疗手段,但是从患者自身获得的自体移植物的供应非常有限,且造成身体二次伤害<sup>[2]</sup>;异体血管植入会产生机体免疫排斥反应,易造成潜在致病菌感染风险<sup>[3]</sup>。因此,研究血管支架的制备工艺及关键技术对血管修复具有十分重要的意义。与传统支架的制备方法相比,组织工程技术具有生物相容性良好、能批量化生产、质量可控、无免疫排斥和炎症反应等优点,还可以根据血管受损程度和部位采用不同的材料对其进行修复和重建。因此,组织工程技术是有望解决血管疾病难题的重要途径,有着非常广阔的应用前景。目前制备组织工程血管支架的方法有冷冻干燥、制模、3D打印、气流纺丝和静电纺丝等,其中静电纺丝法制备工艺简单、可控性强,在血管组织工程中得到广泛应用。本文归纳整

理近年来国内外相关文献,对静电纺丝技术在血管组织工程中的研究进展进行综述,以期对相关领域的研究与开发提供参考。

## 1 静电纺丝技术介绍

**1.1 静电纺丝的装置及原理** 静电纺丝装置由喷头、注射泵、高压电源和接收器四部分组成(图1)<sup>[4]</sup>。其原理是注射泵推动注射器中的聚合物溶液或聚合物熔融体由喷头喷出,形成小液滴,在高压电场作用下,带电液滴由球形变为圆锥形(Taylor锥),当电场力足够大时,聚合物液滴克服表面张力从圆锥尖端延展形成纤维细丝,溶剂挥发或熔体固化后,纤维丝落在接收器上,形成类似非织造布状的纤维膜。

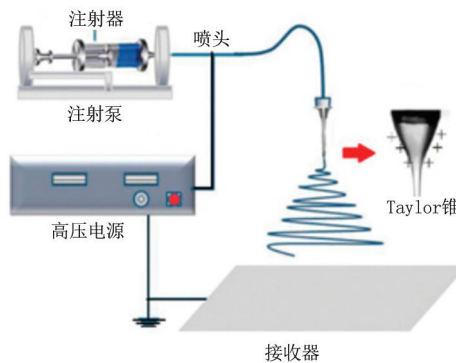


图1 静电纺丝装置示意图

**1.2 静电纺丝的优点** 静电纺丝能够制备连续的微米或纳米纤维,纺丝成本低,对材料的兼容性好,工艺可控性高,机械性能好<sup>[5]</sup>。通过设计喷头和接收器的结构,可以得到形态各异、功能多样的纤维,

[收稿日期]2023-01-11

[基金项目]河北省自然科学基金(H2020206451)

[作者简介]杨思奥(1999-),女,河北保定人,河北医科大学药学院理学硕士研究生,从事临床药学研究。

\* 通信作者。E-mail:523258665@qq.com

以满足不同需要。静电纺丝应用于人工血管具有以下优点:①静电纺丝制备的纤维薄膜具有多孔结构,与细胞外基质结构相似,可以进行营养物质和细胞间信息交换,为细胞的增殖、迁移和分化提供良好的活动环境,促进组织修复和再生。②纤维膜具有较高的表面积,利于细胞与支架材料的接触和黏附,便于细胞生长。③静电纺丝在较温和的条件下进行,因此在纤维成形过程中能够保持所装载物质的活性,可以将疏水性或亲水性化合物、蛋白质及核酸等生物大分子直接封装到纤维中,提高材料的生物相容性和功能性。

## 2 静电纺丝制备人工血管的结构

静电纺丝制备的人工血管是由一定厚度的纤维膜层层叠加组成,而纤维膜是由许多纤维丝随机或定向排列形成。

**2.1 一维结构——纤维丝** 静电纺丝机喷头的类型决定纤维丝的结构。常见的喷头有单一喷头、同轴喷头和并列喷头。聚合物溶液从不同类型的喷头中喷出,可以得到不同结构的纤维丝。喷头形状与纤维丝结构的关系(图2)<sup>[6]</sup>: I和II为简单结构的纤维丝,由单一喷头喷射溶液,得到纯材料的纤维丝,或装载药物及功能性物质的纤维丝; III和VI为核-壳结构的纤维丝,由2根不同直径的喷头同轴组装起来,两种溶液分别通过各自的管路进行喷射,内层为核溶液,外层为壳溶液,形成核-壳结构,可以

将药物或功能性物质包裹于内层或外层,也可以内外层包裹不同的物质。VII为复杂结构的纤维丝,由并列的2个喷头或3个同轴喷头组成,可装载不同的物质。

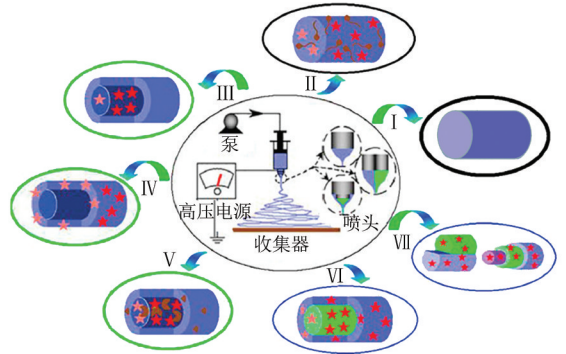


图2 静电纺丝喷头类型和纤维丝结构示意图

**2.2 二维结构——纤维膜** 静电纺丝机接收器的类型决定纤维丝的排列方式。常见的接收器有滚筒和平板,平板又可分为单一平板、两个平行平板或四个正交平板。由喷头喷射出聚合物溶液或熔体,在高压静电场作用下,克服表面张力形成射流,并随着溶剂的蒸发或熔体的冷却形成纤维丝。通过调整喷头或接收器的移动速度,将纤维丝沉积在接收器上,形成随机取向或特定取向的纤维膜(图3)<sup>[7-8]</sup>。纤维丝排列方式影响纤维膜的强度和孔隙率,进而影响其表面性能,在体内对细胞行为如诱导细胞黏附、迁移和分化等亦有显著影响。

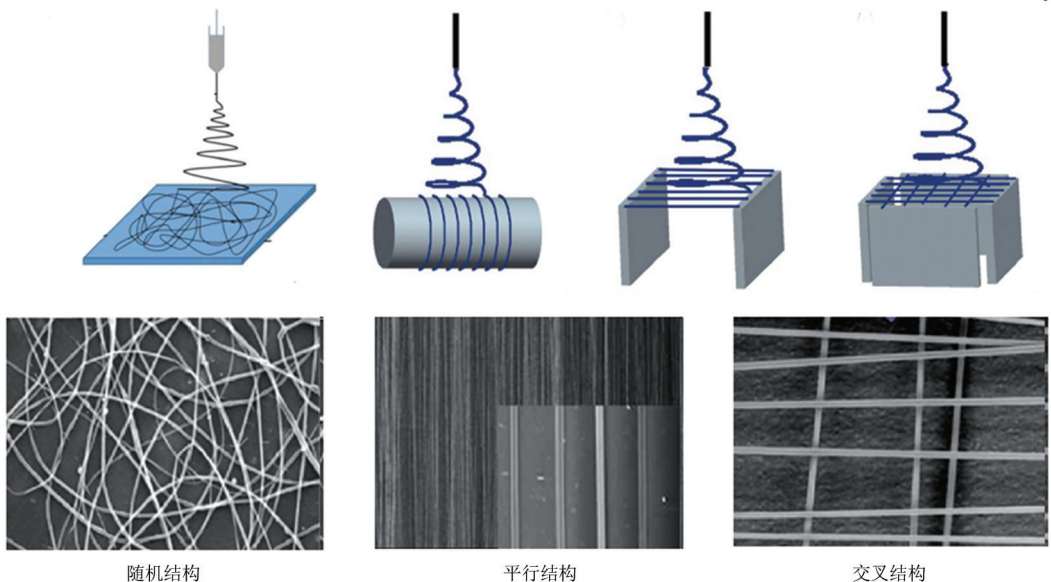


图3 静电纺丝接收器类型和纤维膜的扫描电镜图(根据参考文献7、8修改)

**2.3 三维结构——纤维管** 天然血管由内层、中层和外层组成。内层由连续的单层内皮细胞构成,以保障管腔通畅;中层是沿圆周排列的血管平滑肌细

胞层,对维持血管机械强度起重要作用;外层主要由成纤维细胞组成,维持血管壁再生和损伤修复<sup>[9]</sup>。通过将不同材料分别进行静电纺丝,可以形成不同

形貌和性质的纤维层,用以模拟天然血管。

Liu 等<sup>[10]</sup>通过静电纺丝法制备了一种仿生纳米纤维三层血管移植体(图 4A)。聚乳酸/聚己内酯(3:7) 有较好的生物相容性,作为血管的内层和外层;聚氨酯/聚己内酯(3:1)强度高,弹性好,具有良好的机械性能,用于制备血管的中间层。试验结果表明人工血管的内层有利于人脐静脉内皮细胞黏附,从而加速内皮化;中间层提供了优异的机械性能,防止血管破裂;外层有利于引导血管平滑肌细胞定向排列。该仿生三层血管移植体具有良好的力学

性能和细胞生物相容性,可在血管重塑和再生中发挥重要作用。张晏源等<sup>[11]</sup>采用静电纺丝层层组合法制备聚己内酯/聚氨酯血管支架(图 4B)。接收器为直径 2 mm 的金属滚轴,在匀速转动下使纤维丝均匀缠绕并逐渐增厚。内层和外层为聚己内酯纤维,中层为聚己内酯/聚氨酯(1:3) 混合纤维,通过连续纺丝形成三层结构的人工血管。由扫描电镜照片可见人工血管横截面与大鼠腹主动脉横截面相似,显示出清晰的内、中、外三层结构。

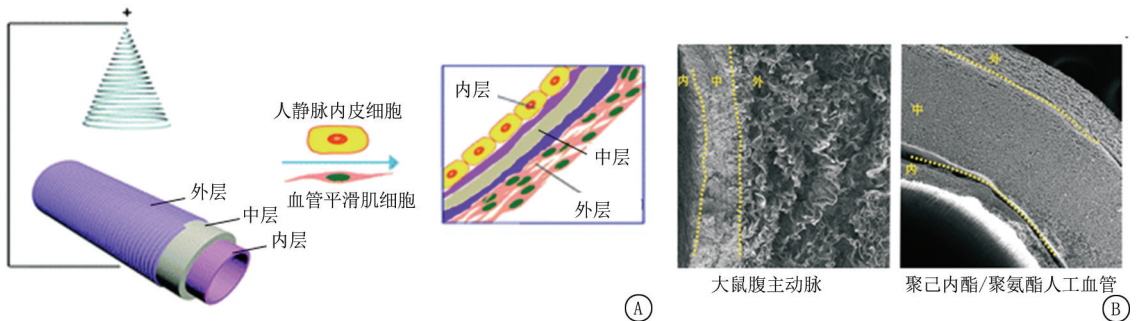


图 4 静电纺丝制备人工血管

A.血管支架结构示意图;B.大鼠腹主动脉和聚己内酯/聚氨酯人工血管扫描电镜图

### 3 纯材料的人工血管

材料的选择和设计对人工血管的制备十分重要。近年来,随着生物医学工程学和生物材料学的发展,越来越多的材料被发现并用于制备人工血管。所用材料根据来源可分为天然材料与合成材料。

3.1 天然材料制备人工血管 天然材料是指来源于动植物或人体内天然存在的可生物降解的大分子,与细胞亲和力强,具有极低的免疫排斥力和良好的顺应性,不会改变细胞活力或功能。常见的天然材料有明胶、胶原蛋白、丝素蛋白、壳聚糖、透明质酸等<sup>[12-13]</sup>。

丝素蛋白是一种天然的高纯度蛋白质,由蚕丝脱胶制成。丝素蛋白结构独特,具有优异的生物相容性、可控的生物降解性、良好的力学性、低免疫原性和低血栓形成性<sup>[14]</sup>。通过静电纺丝制备丝素蛋白血管支架以模拟原生血管结构,力学测试表明,该丝素蛋白支架可以承受的压力是生理压力的 4 倍多,病理压力的 2 倍多;成纤维细胞在支架上生长良好,说明支架具有较好的生物相容性<sup>[15]</sup>。

Niu 等<sup>[16]</sup>采用静电纺丝交联法制备了透明质酸/胶原蛋白纳米纤维人工血管支架。先将 2% 透明质酸溶液进行纺丝 20 h,接着在相同工艺条件下,将 10% 胶原蛋白溶液进行纺丝 40 h,获得的支架由透明质酸内层和胶原蛋白外层组成,它们在结构上分别模仿天然血管的内膜层和中膜层。扫描电

镜照片显示,单根纤维丝呈连续的圆柱形,直径约  $(541.3 \pm 19.3)$  nm;纤维膜具有多孔网状结构,平均孔径为  $(2\ 139 \pm 81)$  nm;纤维支架的内径为 3.0 mm,管壁厚约 0.62 mm,其中内壁透明质酸层的厚度约 0.22 mm,外壁胶原蛋白层的厚度约 0.4 mm。透明质酸/胶原蛋白纳米纤维支架的表面具有较高的各向异性、润湿性和机械柔韧性;体外血液相容性试验表明,纳米纤维支架没有检测出溶血和凝血,具有良好的稳定性和血液相容性,表明它们有望成为组织工程血管植入物。

3.2 合成材料制备人工血管 合成材料有适宜的降解速率和足够的机械强度,微结构和渗透性易在生产中控制,能批量化生产,质量可控,是较好的组织工程材料。常见的合成材料有聚己内酯 (polycaprolactone, PCL)、聚氨酯 (polyurethane, PU)、热塑性聚氨酯 (thermoplastic urethane, TPU)、聚三亚甲基碳酸酯 [poly (trimethylene carbonate), PTMC]、聚乳酸 (poly lactic acid, PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 等<sup>[17]</sup>。

PCL 是一种线性脂肪族聚酯,具有较好的韧性、生物相容性以及生物降解性。Dimopoulos 等<sup>[18]</sup>以 PCL 为材料,采用静电纺丝法制备了模仿天然结构和生物力学的人工血管。聚合物纤维丝以轴向平行排列为主,纤维直径为  $(1.156 \pm 0.447)$   $\mu\text{m}$ ,孔隙率为  $(17.702 \pm 5.369)$   $\mu\text{m}$ ,这种结构与天然血管

相似,可促进体内细胞浸润,对血管移植物和邻近动脉之间的吻合起重要作用。PCL人工血管的力学性能良好,具有理想的径向顺应性和循环稳定性;细胞毒性评价表明其没有毒性,且不释放对活细胞有害的物质。

PCL与PU合用,可以制备复合材料的血管支架。郭风云等<sup>[19]</sup>利用静电纺丝技术结合浸泡脱管法制备了PCL/PU血管支架。制备方法分为三步,首先在转辊上纺丝一层聚维酮的纤维膜;然后在该纤维膜上继续进行PCL/PU(1:3)复合纤维的纺丝;最后将得到的纤维和转辊一起置于水中20 h,溶去内层聚维酮膜,脱去不锈钢管转辊,将得到的纤维管放入55℃干燥箱中烘干,即可得到PCL/PU人造血管支架。其力学性能较纯PU纤维膜提升7倍,且横向和纵向均具有优异的拉伸力学性能;与商用的聚四氟乙烯支架对比,具有较好的耐穿刺性,无细胞毒性,能满足血管支架的基本要求。

PTMC也是线性脂肪族聚酯,但在体内的降解速度快于PCL。秦焯等<sup>[20]</sup>采用静电纺丝技术制备PCL/PTMC质量比1:1和3:1复合支架材料,并以PCL材料作为对照,通过巨噬细胞体外种植试验,研究PCL/PTMC支架材料对于巨噬细胞表型极化的影响。结果显示具有较快降解速度的PCL/PTMC支架材料可影响巨噬细胞的行为,其能力与PTMC在PCL/PTMC复合材料中的质量比呈正相关,能够使黏附于表面的巨噬细胞处于更高的激活状态,有助于宿主细胞长入材料内部;对其理化性质和组织相容性的研究证实,PCL/PTMC复合支架材料不仅具有良好的力学性能、易于宿主细胞生长的纤维多孔性结构,而且能在体内较快降解,有助于宿主细胞对支架材料的重塑与改建,是一种较为理想的原位组织工程血管支架材料。

**3.3 天然与合成的复合材料制备人工血管** 天然生物材料包含有生物信息,可促进细胞吸附或使细胞保留分化功能,但机械强度差;人工合成材料强度高,降解速度及结构特性可控,但生物相容性较差,它们各有优缺点。近年来,研究者开始关注复合材料的研究,将天然高分子材料与合成高分子材料混合,制备复合型支架,相比使用单一的材料,这种复合材料制备的人工血管有强烈的生化信号,良好的生物相容性,可在保持支架材料的力学强度及降解行为不变的前提下,获得具有生物活性的表面<sup>[21]</sup>。

明胶具有良好的生物相容性,但缺乏合适的机械强度,PTMC是一种柔性和弹性聚合物,具有良好的机械性能,将二者作为复合生物材料制备的人工血管具有生物相容性和适宜机械强度,并用明胶

和PTMC来模拟胶原和弹性蛋白,从而模拟天然血管的中膜层。Joy等<sup>[22]</sup>将10%PTMC溶液和15%明胶溶液混合,静电纺丝法制备人工血管。扫描电镜可观察到人工血管为多孔结构,大部分纤维丝以径向排列,厚度为 $(232 \pm 40) \mu\text{m}$ ,与天然血管的中膜层厚度 $200 \mu\text{m}$ 相近;机械强度测定结果表明人工血管的拉伸模量是 $(0.40 \pm 0.045) \text{MPa}$ ,接近天然血管的拉伸模量 $0.5 \text{MPa}$ ,说明添加PTMC可改善明胶本身机械性能较弱的缺点,使复合材料呈现出较好的弹性和机械强度。细胞毒性试验证明人工血管没有毒性,大鼠皮下植入人工血管15 d,巨噬细胞显著减少,显示生物相容性及与宿主整合的可能性,表明使用明胶/PTMC复合材料可制备三层或双层支架以模拟天然血管。

纤维蛋白来源于人类血浆蛋白,无免疫排斥反应,具有良好的生物相容性和降解性,其高亲和性表面有利于细胞生长,但机械强度较差,不能单独用作血管支架材料。Yang等<sup>[23]</sup>用合成聚合物材料PU和纤维蛋白制备了PU/纤维蛋白(15:85)血管支架,显示出良好的亲水性和血液相容性,可促进间充质基质细胞的黏附和增殖。PU/纤维蛋白血管支架的力学性能和顺应性可以满足临床要求,血栓形成或血管阻塞的比例明显降低。Zhao等<sup>[24]</sup>制备了PCL/纤维蛋白(20:80)复合材料的人工血管,在扫描电镜下观察微观形貌,可见纳米纤维随机排列,表面光滑,具有一定的多孔性,有利于细胞黏附、迁移和增殖。研究了PCL/纤维蛋白血管支架在体内的性能,显示出优异的机械强度、较高的顺应性和降解性。植入大鼠腹主动脉9个月后,人工血管诱导新主动脉再生,并促进细胞外基质沉积和快速内皮化。因此,PCL/纤维蛋白人工血管有很大潜力成为一种新型的血管移植物,可以在体内长期植入。蚕丝纤维具有良好的机械性、生物相容性和生物降解性,聚癸二酸甘油酯[poly(glycerol sebacate), PGS]是一种合成的热固性材料,具有良好的生物弹性,将二者合用可起到优势互补作用。Zhang等<sup>[25]</sup>用静电纺丝法制备了PGS/蚕丝蛋白(70/30)的人工血管,研究了其形态、结构、弹性、拉伸性、体外降解性及生物学性质。结果显示制备的人工血管具有可调节的机械性和良好的循环拉伸性,显示出优异的生物相容性,可促进细胞黏附、生长和增殖。

#### 4 功能化修饰的人工血管

静电纺丝的纤维可以作为载体,有效地负载生物活性物质、药物或化学物质。功能化修饰的人工血管对解决其存在的易形成血栓、引起组织增生等

问题,进一步完善人工血管的性能有重要作用。

**4.1 负载生物活性物质** 正常人血管内壁有一层完整的内皮细胞,可以合成、分泌多种生物活性因子,有效地防止血栓形成及血管再狭窄的发生,因此构建抗凝血功能表面,促进人工血管快速内皮化,是解决小口径人工血管长期通畅性问题的关键<sup>[26]</sup>。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过与内皮细胞膜上的特异性受体结合,促进内皮细胞的生长与增殖。刘月等<sup>[27]</sup>制备了含 VEGF 的聚左旋乳酸己内酯/丝素蛋白双层小口径人工血管。先静电纺丝聚左旋乳酸己内酯/丝素蛋白(70:30)作为内层,再纺聚左旋乳酸己内酯/丝素蛋白(30:70)作为外层。将制备的小口径人工血管浸入 4 ℃ 的 1 000 μg/L VEGF 溶液中过夜,然后在 75%乙醇中浸泡 20 min 灭菌。细胞试验表明,与未加载 VEGF 的材料相比,加载 VEGF 材料的人脐静脉内皮细胞数量明显增多,说明加载 VEGF 的人工血管能促进内皮细胞的黏附和增殖。激光共聚焦、扫描电镜和细胞毒性试验证明,加载与未加载 VEGF 的人工血管上的血管平滑肌细胞数量基本相同,表明 VEGF 对血管平滑肌细胞的生长无影响。

Kuang 等<sup>[28]</sup>采用共轭静电纺丝法制备了双层结构的肝素/丝素蛋白-聚乳酸己内酯[poly(l-lactic-co-caprolactone) copolymers, PLCL]纳米纤维支架。PLCL 溶解于六氟异丙醇中,配成 10%的纺丝溶液,将其分别装入 2 个注射器中,喷头上接入电性相反的高压电流,喷射时 2 种带相反电荷的溶液在空中交织,在接收器上形成纳米纤维支架。将支架浸入肝素/丝素蛋白溶液中,然后取出进行冷冻干燥,在 75%乙醇蒸汽中交联,得到肝素/丝素蛋白-PLCL 纳米纤维支架,其结构由合成材料 PLCL 形成内层以提供机械支撑,由天然材料丝素蛋白包裹在外侧形成外层。新西兰白兔移植后,超声图像证实管腔内未见明显狭窄,加入肝素后具有良好的抗凝效果,支架材料在体内 8 个月后降解,没有引起炎症反应,再生血管组织可以提供同样的机械支持,具有与自体血管相同的功能。

静电纺丝制备的血管支架也可以负载其他生物活性物质如抗体、miRNA 等<sup>[29]</sup>。将 PLCL 和胶原蛋白混合物制成双层血管,内层负载肝素和抗 CD133 抗体,肝素具有管腔抗凝功能,抗 CD133 抗体能够促进血管新内膜的形成。将聚乙二醇-聚(丙交酯-己内酯)纤维作为人工血管内层,负载 miRNA126,可调节血管内皮细胞的反应,PCL 和明胶混合物纤维作为人工血管外层,有助于机械稳

定性。

**4.2 负载药物** 为了防止人工血管内膜增生,保证其长期通畅性,Yang 等<sup>[30]</sup>将雷帕霉素与 PCL 共纺,制备血管支架。体外释药试验显示出可控和持续的释药,在最初的 7 d 内,释药较快,约 30%的雷帕霉素从 PCL 纳米纤维支架中释放出来,之后观察到雷帕霉素的持续释放,70 d 后释放约 60%。在大鼠体内进行腹主动脉移植,植入 12 周后进行组织学评估表明,移植物未显示血栓形成或狭窄形成的迹象,雷帕霉素能够显著减少新内膜增生,而不损害再内皮化和 M2 巨噬细胞极化。

从中药丹参中提取的丹酚酸 B 可以促进血管内皮细胞的增殖和迁移。Kuang 等<sup>[31]</sup>采用静电纺丝方法制备了双层血管支架,其内层负载丹酚酸 B 和肝素。释放试验表明丹酚酸 B 没有突释现象,可持续释药近 30 d。丹酚酸 B 和肝素的联合作用有助于促进人脐静脉内皮细胞的生长,并改善血管支架的血液相容性,此外,丹酚酸 B 还可以保护人内皮细胞免受氧化应激诱导的细胞损伤。将支架埋入 SD 大鼠皮下 2 周后,通过 Masson 三色和 HE 染色进行体内评价,显示支架具有良好的生物相容性,不会引起明显的免疫反应。因此,含丹酚酸 B 的功能性内层有望预防急性血栓形成,并促进人工血管移植物的快速内皮化。

阿魏酸同时具有抗凝及促进内皮细胞增殖作用。李玉梅<sup>[32]</sup>用静电纺丝法制备直径为 2 mm 左右的 10%阿魏酸/PCL 纤维管,然后等离子体进行处理,再用原位氧化聚合法在纤维表面包覆一层聚苯胺,制备成聚苯胺-10%阿魏酸/PCL 人工血管。体外试验表明人工血管具有良好的细胞相容性及血液相容性;将新西兰白兔分为两组进行体内试验,一组用聚苯胺-10%阿魏酸/PCL 人工血管置换兔颈总动脉血管,另一组采用不含阿魏酸的聚苯胺-PCL 人工血管作为对照,观察血管移植物的通畅率及血管组织变化,结果显示在体血管置换 15 d 后,聚苯胺-10%阿魏酸/PCL 和聚苯胺-PCL 血管移植物的血流值分别为 15.16 和 10.73,通畅率分别为 77%和 55%,说明加入阿魏酸的血管移植物能明显提高血管的通畅性。

**4.3 负载化学物质** 一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)是血管内皮释放的重要信号和功能分子,除了介导平滑肌的正常舒张外,还能有效抑制平滑肌的过度增殖和血小板的黏附,因此通过增加 NO 含量,可以抑制血栓的形成,从而提高血管的畅通性。在人体正常的血液中,存在着种类丰富的 NO 供体,能够被体内的谷胱甘肽过氧化物酶、抗坏

血酸等物质催化分解并释放出 NO。Li 等<sup>[33]</sup>合成了 S-亚硝化角蛋白(KSNO)作为低毒的 NO 供体。将 PCL 与 KSNO 共同进行静电纺丝,制备可释放 NO 的小直径血管移植物。PCL/KSNO 血管移植物在抗坏血酸催化下产生 NO,因此提高了人脐静脉内皮细胞的黏附和生长,同时抑制人主动脉平滑肌细胞的增殖。兔颈动脉置换试验表明,PCL/KSNO 血管移植物能够抑制血栓形成,保持正常血流 1 个月,并在管腔表面观察到完整的内皮细胞。

氧气供应在血管再生中具有重要作用,材料内部的缺氧环境不利于细胞增殖和分化,甚至会使细胞出现持续性凋亡及死亡现象。全氟十四酸(perfluorotetradecanoic acid, PFTA)具有很高的溶解能力,在低氧条件下可以迅速提高环境中氧气的溶解量,已被应用于组织工程。史杰等<sup>[34]</sup>通过在支架材料上负载 PFTA 作为氧气载体,以解决材料内部供氧不足的问题。首先静电纺丝制备 PCL/明胶复合纤维支架,然后将其放入浓度为 100 mg/L 的 PFTA 溶液中,置于 4 °C 冰箱反应 12 h。反应结束后,用蒸馏水反复洗涤,充分除去未反应的物质,即得负载 PFTA 的支架材料。通过 X 射线光电子能谱仪试验证明,PFTA 成功负载到支架纤维表面;微观形貌、力学性能和细胞相容性试验表明,PFTA 修饰后的支架纤维结构均匀,拉伸力学性能良好,细胞相容性好,为进一步研究构建可募集氧气的血管支架提供理论支持。

提高血管表面的亲水性,能够抑制血浆蛋白吸附,降低血小板黏附,从而减少血栓形成。泊洛沙姆是一种非离子型表面活性剂,可增加物质的亲水性。Le 等<sup>[35]</sup>以 PU/PCL 为材料制备了双层人工血管。外层为 PU/PCL 疏水层,可以防止泄漏和渗透性跨膜现象;内层为 PU/PCL-泊洛沙姆亲水层,泊洛沙姆的加入增加了 PU/PCL 管腔表面的亲水性和生物活性,可增加细胞黏附和增殖,并抑制血小板黏附。试验表明泊洛沙姆的质量分数大于 8%时,超过 70%的血小板被排斥出内表面,这种具有生物活性的亲水性内层和疏水性外层的小直径血管是一种很有前景的人工血管移植物。

## 5 总结与展望

静电纺丝制备人工血管具有生产工艺简单,生物相容性好,可进行功能化修饰等诸多优点,是目前制备血管支架最合适和最有前途的技术之一。未来的发展方向主要为:①与其他方法联合应用。静电纺丝与其他方法如溶液浴纺丝<sup>[36]</sup>、静电直写<sup>[37]</sup>、熔融电直写<sup>[38]</sup>等合用,使之更好地模拟天然血管组织

结构,改善血管支架性能。②开发新的血管支架材料。如使用含有导电聚合物<sup>[39]</sup>的材料,可以为细胞提供可控范围和时间的导电及电刺激,并且具有增强细胞膜极化和电荷传输的功能。③开展临床研究。目前静电纺丝人工血管的研究大多基于体外细胞试验或动物体内试验,对在人体内的应用情况知之甚少,进行人体移植试验对评价人工血管的实用性至关重要。相信随着科学研究的不断深入,不久的将来,会有越来越多的静电纺丝血管支架研究成果进入临床应用,为血管组织工程的发展作出贡献。

## [参考文献]

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J].中国心血管杂志,2022,27(4):305-318.
- [2] Bao L, Hong FF, Li G, et al. Implantation of air-dried bacterial nanocellulose conduits in a small-caliber vascular prosthesis rabbit model[J]. Mater Scie Eng C Mater Biol Appl,2021,122:111922.
- [3] Zheng M, Guo J, Li Q, et al. Syntheses and characterization of antithrombotic and anti-oxidative Gastrodin-modified polyurethane for vascular tissue engineering [J]. Bioact Mater,2020,6(2):404-419.
- [4] Nady N, Salem N, Kandil SH. Preparation and characterization of a novel poly(vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene)/poly(ethersulfone) blend membrane fabricated using an innovative method of mixing electrospinning and phase inversion[J]. Polymers (Basel), 2021,13(5):790-813.
- [5] Yang X, Wang J, Guo H, et al. Structural design toward functional materials by electrospinning: A review[J]. E-Polymers,2020,20(1):682-712.
- [6] Doostmohammadi M, Forootanfar H, Ramakrishna S. Regenerative medicine and drug delivery: progress via electrospun biomaterials[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl,2020,109:110521.
- [7] Wang D, Xu Y, Li Q, et al. Artificial small-diameter blood vessels: materials, fabrication, surface modification, mechanical properties, and bioactive functionalities [J]. J Mater Chem B,2020,8(9):1801-1822.
- [8] 刘钟,刘现峰,王学艳,等.便携式静电纺丝装置在医学方面的应用[J].青岛大学学报(工程技术版),2021,36(4):40-54,61.
- [9] Qin K, Wang F, Simpson RML, et al. Hyaluronan promotes the regeneration of vascular smooth muscle with potent contractile function in rapidly biodegradable vascular grafts [J]. Biomaterials,2020,257:120226.
- [10] Liu K, Wang N, Wang W, et al. A bio-inspired high strength three-layer nanofiber vascular graft with structure guided cell growth[J]. J Mater Chem B,2017,5(20):3758-3764.
- [11] 张晏源,黄鑫,吕前欣,等.一种新型弹性仿生人工血管修复大鼠血管缺损的应用研究[J].实用口腔医学杂志,2020,36(3):

- 413—416.
- [12] Jain R, Shetty S, Yadav KS. Unfolding the electrospinning potential of biopolymers for preparation of nanofibers[J]. *J Drug Delivery Science Technology*, 2020, 57: 101604.
- [13] Moore MJ, Tan RP, Yang N, et al. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials[J]. *Trends Biotechnol*, 2022, 40(6): 693—707.
- [14] 周宇航. 静电纺丝素蛋白支架材料的研究进展[J]. *纺织报告*, 2021, 40(7): 12—13.
- [15] 吴晨星, 王卉, 张克勤. 静电纺丝技术构建的丝素蛋白基纤维材料在组织工程领域中的应用[J]. *现代丝绸科学与技术*, 2020, 35(4): 27—30.
- [16] Niu Y, Galluzzi M. Hyaluronic acid/collagen nanofiber tubular scaffolds support endothelial cell proliferation, phenotypic shape and endothelialization [J]. *Nanomaterial (Basel)*, 2021, 11(9): 2334.
- [17] Huang W, Huo M, Cheng N, et al. New forms of electrospun nanofibers applied in cardiovascular field[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 801077.
- [18] Dimopoulos A, Markatos DN, Mitropoulou A, et al. A novel polymeric fibrous microstructured biodegradable small-caliber tubular scaffold for cardiovascular tissue engineering [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2021, 32(2): 21.
- [19] 郭风云, 过子怡, 高蕾, 等. 热粘结合纤维人造血管支架的制备及其性能[J]. *纺织学报*, 2021, 42(6): 46—50.
- [20] 秦焯, 李覃, 徐忠伟, 等. 聚己内酯/聚三亚甲基碳酸酯静电纺丝支架材料对巨噬细胞表型极化的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2020, 5(3): 253—259.
- [21] Sridharan D, Palaniappan A, Blackstone BN, et al. Electrospun aligned coaxial nanofibrous scaffold for cardiac repair[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2193: 129—140.
- [22] Joy J, Aid-Launais R, Pereira J, et al. Gelatin-polytrimethylene carbonate blend based electrospun tubular construct as a potential vascular biomaterial[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 106: 110178.
- [23] Yang L, Li X, Wu Y, et al. Preparation of PU/Fibrin vascular scaffold with good biomechanical properties and evaluation of its performance in vitro and in vivo[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8697—8715.
- [24] Zhao L, Li X, Yang L, et al. Evaluation of remodeling and regeneration of electrospun PCL/fibrin vascular grafts in vivo [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111441.
- [25] Zhang Y, Liu Y, Jiang Z, et al. Poly(glycerol sebacate)/silk fibroin small-diameter artificial blood vessels with good elasticity and compliance[J]. *Smart Mater Med*, 2021, 2: 74—86.
- [26] Li J, Gao Q, Chen Z, et al. Small diameter blood vessels with controllable micropore structure induced by centrifugal force for improved endothelialization[J]. *Eng Life Sci*, 2020, 20(5/6): 181—185.
- [27] 刘月, 蒋紫仪, 李晶晶, 等. 聚左旋乳酸己内酯/丝素蛋白小口径人工血管细胞共培养及体内生物相容性[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(22): 3505—3513.
- [28] Kuang H, Wang Y, Shi Y, et al. Construction and performance evaluation of Hep/silk-PLCL composite nanofiber small-caliber artificial blood vessel graft [J]. *Biomaterials*, 2020, 259: 120288.
- [29] Xue J, Wu T, Dai Y, et al. Electrospinning and electrospun nanofibers: methods, materials, and applications [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(8): 5298—5415.
- [30] Yang Y, Lei D, Zou H, et al. Hybrid electrospun Rapamycin-loaded small-diameter decellularized vascular grafts effectively inhibit intimal hyperplasia[J]. *Acta Biomater*, 2019, 97: 321—332.
- [31] Kuang H, Wang Y, Hu J, et al. A method for preparation of an internal layer of artificial vascular graft comodified with Salvianolic acid B and heparin [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(23): 19365—19372.
- [32] 李玉梅. 静电纺聚己内酯复合纤维在血管组织工程中的潜在应用[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [33] Li P, Jin D, Dou J, et al. Nitric oxide-releasing poly( $\epsilon$ -caprolactone)/S-nitrosylated keratin biocomposite scaffolds for potential small-diameter vascular grafts [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 189: 516—527.
- [34] 史杰, 沙成花, 吴静, 等. 全氟十四酸功能化修饰电纺聚己内酯/明胶多孔支架材料制备及评价[J]. *离子交换与吸附*, 2020, 36(3): 193—199.
- [35] Le ANM, Tran NMP, Phan TB, et al. Poloxamer additive as luminal surface modification to modulate wettability and bioactivities of small-diameter polyurethane/polycaprolactone electrospun hollow tube for vascular prosthesis applications [J]. *Materials Today Communications*, 2021, 26: 101771.
- [36] Levitt A, Seyedin S, Zhang J, et al. Bath electrospinning of continuous and scalable multifunctional mXene-infiltrated nanoyarns [J]. *Small*, 2020, 16(26): e2002158.
- [37] Hu J, Jian Z, Lu C, et al. New method for preparing small-caliber artificial blood vessel with controllable microstructure on the inner wall based on additive material composite molding [J]. *Micromachines (Basel)*, 2021, 12(11): 1312—1325.
- [38] Jungst T, Pennings I, Schmitz M, et al. Heterotypic scaffold design orchestrates primary cell organization and phenotypes in cocultured small diameter vascular grafts [J]. *Advanc Funct Mat*, 2019, 29(43): 1905987.
- [39] 查芳雯, 陈炜, 于德梅. 导电聚合物/静电纺丝纤维复合材料在组织工程中的应用进展[J]. *功能材料*, 2021, 52(11): 11062—11066.

(本文编辑: 赵丽洁)