

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.16.018 [http://www.crter.org]
魏巍, 李国荣. 分层多功能层层自组装肝素表面修饰技术[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(16):2973-2980.

分层多功能层层自组装肝素表面修饰技术★

魏 巍, 李国荣

北京协和医学院, 阜外心血管病医院, 心血管疾病国家重点实验室, 北京市 100037

文章亮点:

1 实验提出了分层涂层的想法, 制作出有底层和表层两个功能层的肝素涂层, 表层是肝素的多层自组装层, 发挥短期抗凝作用, 底层为壳聚糖层, 能在长期应用中发挥抗炎、促进内皮化的作用。这两个功能层在作用时间上有相互弥补的效果, 控制表层的释放时间以期弥补底层短期作用的不足。

2 实验结果表明, 分层多功能层层自组装肝素涂层的肝素含量、血液相容性及抗凝性能均优于相同层数的肝素/壳聚糖层层自组装涂层。

关键词:

生物材料; 材料力学及表面改性; 层层自组装; 肝素; 壳聚糖; 涂层; 血液相容性; 抗凝血性; 移植物; 不良反应

摘要

背景: 涂层技术可以在不改变基材的前提下改善材料的表面性质, 提高血液相容性, 从而减少人工植入装置植入后的不良反应。

目的: 观察分层多功能层层自组装肝素涂层的血液相容性及抗凝特性。

方法: 利用层层自组装技术组装出有底层和表层两个功能层的多层自组装涂层, 表层为多层肝素/ Fe^{3+} 层层自组装涂层, 底层为壳聚糖层, 通过共价键固定在钛金属表面, 共 5 层肝素。以组装相同层数的肝素/壳聚糖层层自组装涂层作为多层对照组; 单层对照组为肝素和壳聚糖共混溶液的单层涂层; 空白对照组为裸钛片。

结果与结论: 血液相容性测试结果显示, 实验制备的多层自组装涂层溶血率低于多层对照组; 甲苯胺蓝法测定结果显示实验制备的多层自组装涂层的肝素总量及 4, 24, 48 h 的肝素溶解释放量均明显高于多层对照组和单纯对照组; 同时动态凝血实验显示实验制备的多层自组装涂层抗凝性能最好。可见分层多功能层层自组装肝素涂层具有良好的血液相容性和抗凝血性能。

魏巍★, 男, 1986 年生, 汉族, 硕士, 主要从事心外科相关研究。
ww629265@sina.com

通讯作者: 李国荣, 博士, 副教授, 北京协和医学院, 阜外心血管病医院, 心血管疾病国家重点实验室, 北京市 100037
guorong2@yahoo.com.cn

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2013)16-02973-08

收稿日期: 2013-01-19

修回日期: 2013-02-27

(20121101006/WLM·C)

Layer-by-layer self-assembly multifunctional heparin surface modification

Wei Wei, Li Guo-rong

State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Abstract

BACKGROUND: Surface coating can improve material surface properties and hemocompatibility without changing the original material, and thus reduce complications resulting from implantable devices.

OBJECTIVE: To observe the hemocompatibility and anticoagulation properties of layer-by-layer self-assembly multifunctional heparin coating.

METHODS: Layer-by-layer self-assembly was used to form the self-assembled multilayer coating with two function layers on the surface and the bottom. Surface coating was heparin/ Fe^{3+} multi-layer self-assembly coating and the bottom coating was chitosan, both of which were fastened to the surface of titanium using a

Wei Wei★, Master, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China
ww629265@sina.com

Corresponding author: Li Guo-rong, Doctor, Associate professor, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China
guorong2@yahoo.com.cn

Received: 2013-01-19

Accepted: 2013-02-27

covalent bond. There were five layers of heparin. The heparin/chitosan layer-by-layer self-assembly coating with the same number of layers was considered as the multi-layer control group, and the single layer coating of heparin and chitosan blending solution was considered as the single-layer control group; the bare titanium pieces were regarded as the blank control group.

RESULTS AND CONCLUSION: Examination of hemocompatibility showed that the hemolysis rate of the self-assembled multilayer coating was lower than that of the multi-layer control group; toluidine blue staining showed that the total amount of heparin and the heparin dissolved and released amount at 4, 24 and 48 hours of the self-assembled multilayer coating were significantly higher than those of multi-layer control group and single-layer control group; dynamic clotting experimental results showed the self-assembled multilayer coating had the best anticoagulation properties. The results indicate that layer-by-layer self-assembly multifunctional heparin coating has the excellent hemocompatibility and coagulation properties.

Key Words: biomaterials; material mechanics and surface modification; layer-by-layer self-assembly; heparin; chitosan; coating; hemocompatibility; anticoagulation property; graft; adverse reaction

Wei W, Li GR. Layer-by-layer self-assembly multifunctional heparin surface modification. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(16): 2973-2980.

0 引言

随着科学技术的发展,可植入的人工装置逐渐增多,其中与血液接触的装置如:支架、人工瓣膜、人工血管、心室辅助装置等,都面临着出血、感染、血栓形成等问题;尤其是心室辅助装置,与血液接触面积大,构造复杂,在血液相容性上面临着极大的挑战,长期应用受到很大的制约^[1]。有学者对植入心室辅助装置后死亡的主要原因进行分析,发现感染占29.5%,多器官衰竭占12.8%,脑栓塞占9%,呼吸系统衰竭占4.5%,出血占3.2%^[2-3]。可见,心室辅助装置作为移植入人体较大体积的移植物,在植入体内的初期向体内引入了大量异物,扰乱患者移植前就很脆弱的生理稳态,从而极容易引起感染,血液与异物的接触使多种血液成分激活,在移植初期生理储备的耗竭及瀑布式病理过程的逐级放大,都会导致患者死亡^[4-5]。因此,提高人工装置的血液相容性,降低植入初期的不良反应,使长期应用的并发症减少,为目前研究的重点^[6-7]。

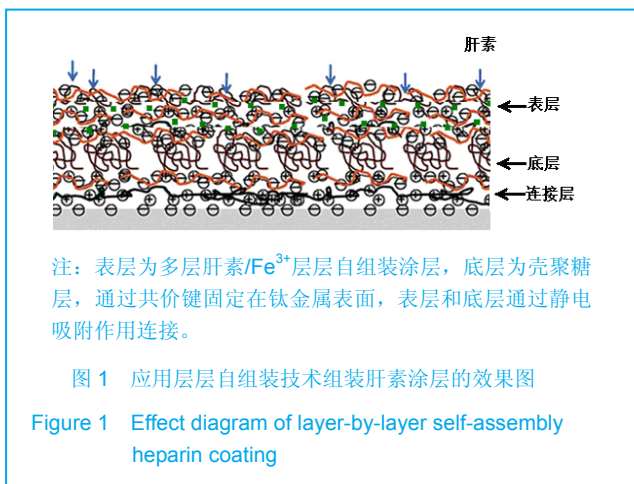
表面修饰技术,即涂层技术在不改变钛合金原有强度和可塑性等特性的基础上,提高钛合金的血液相容性^[8-9]。层层自组装技术是一种简易、多功能的表面涂层方法,其利用带电基板在带相反电荷中的交替沉积制备聚电解质自组装多层膜^[10]。层层自组装技术的优势是在保留药物活性的前提下,提高涂层载药量^[11]。Ye等^[12-13]利用层层自组装技术将2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱涂层制成多层涂层,解决了单层2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱涂层易降解的问题,延长了2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱涂层的使用寿命。同时该技术利用溶质静电吸附的方法,通过限制溶质浓度和浸泡时间等条件,可以达到控制药物释放量的目的。Choi等^[14]将药物加于自组装的涂层中,随着涂层降解逐渐释放药物,从而达到药物控释的作用。

肝素作为一种抗凝剂主要通过增强抗凝血酶的活性而发挥作用,利用层层自组装技术可以保留肝素活性,增大其载药量^[15],同时加入层层自组装的功能大分子还能发挥抗炎、细胞固定增殖,及促进内皮化等作用。Li等^[16]报道了肝素/连接蛋白的涂层,并认为肝素能够与功能大分子相互作用,促进内皮细胞的定植,增强连接蛋白的作用。

壳聚糖是一种天然多糖类纤维素,主要从贝壳中提取,因其有抗炎、促进细胞增殖等作用而被广泛研究^[17]。Meng等^[18]使用肝素/壳聚糖做层层自组装涂层,在支架的研究中,证明

该涂层能够抗凝, 同时促进血管内皮化。与此同时, 有实验表明肝素和壳聚糖亦可相互增强对方的作用, 拥有两者的涂层效果明显优于单一涂层^[19]。

实验设想利用层层自组装技术, 组装出有底层和表层两个功能层的多层自组装涂层: 表层为多层肝素/ Fe^{3+} 层层自组装涂层; 底层为壳聚糖层, 通过共价键固定在钛金属表面, 能够随着肝素的逐渐释放开始发挥抗炎及内皮化的作用; 表层和底层亦通过静电吸附作用连接, 见图1。同时, 实验采用对照研究的方法, 比较制作出的新型分层多功能层层自组装肝素涂层与传统自组装肝素涂层的血液相容性, 涂层肝素含量和释放量的差异。



2% γ -氨基丙基三乙氧基硅烷溶于无水乙醇。

壳聚糖溶液: 5 g/L壳聚糖溶于体积分数1%乙酸水溶液。

肝素溶液: 1 g/L的肝素PBS溶液。

Fe^{3+} 溶液: 新配8.5 g/L $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。

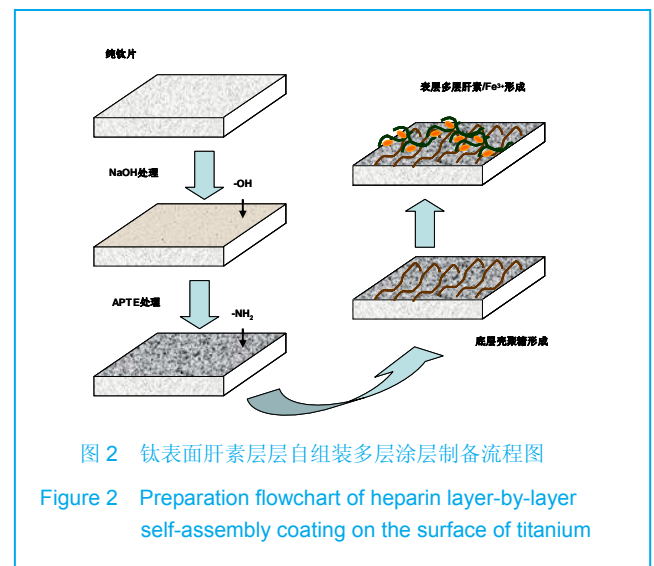
0.005% 甲苯胺蓝溶液: 0.005% 甲苯胺蓝, 0.01 mol/L HCl, 体积分数0.2% NaCl。

0.04% 甲苯胺蓝溶液: 0.04% 甲苯胺蓝, 0.01 mol/L HCl, 体积分数0.2% NaCl。

4/1混合液: 体积比4:1的无水乙醇和0.1 mol/L的NaOH的混合液。

实验方法:

钛表面肝素层层自组装多层涂层的制备: 见图2。



1 材料和方法

设计: 多样本对照观察实验。

时间和地点: 于2011年10月至2012年10月在阜外医院国家心血管重点实验室完成。

材料:

应用层层自组装技术组装肝素涂层所用主要试剂:

Main reagents:

试剂	来源
纯钛(Ti 99.99%)	北京中金研新材料科技有限公司
γ -氨基丙基三乙氧基硅烷, 甲苯胺蓝	美国 Sigma 公司
肝素钠(150 U/mg)	北京博德生物科技有限公司
壳聚糖	上海源叶生物科技有限公司
正己烷	国药集团化学试剂有限公司

溶液配制:

γ -氨基丙基三乙氧基硅烷无水乙醇溶液: 体积分数

钛片的预处理: 根据文献[20]方法处理钛片, 将钛片制作为1 cm×1 cm大小, 机械抛光, 依次浸入丙酮、乙醇、去离子水中超声清洗5 min, 重复2次, 50 °C烘干备用。浸入5 mol/L NaOH溶液中80 °C保温24 h, 去离子水彻底清洗后烘干, 形成钛片表面羟基基团。

钛片表面活性氨基的形成: 加入2 mL γ -氨基丙基三乙氧基硅烷无水乙醇溶液, 室温10 h后, 将钛片浸入无水乙醇中超声清洗5 min, 烘干, 形成可供接枝的活性氨基^[21]。

钛片表面涂层的制备: 实验组为制作的新型分层多功能层层自组装肝素涂层; 将处理的钛片浸入壳聚糖溶液中10 min后, 依次浸入肝素溶液和 Fe^{3+} 溶液每次10 min, 重复4组, 最后再浸入肝素溶液10 min, 以肝素作为涂层最表层。多层对照组为组装相同层数的肝素/壳聚糖层层自组装涂层; 将钛片依次浸入壳聚糖溶液和肝素溶液每次10 min, 重复5组。单层对照组为肝素和

壳聚糖共混溶液的单层涂层；将钛片浸入肝素和壳聚糖 1:1 共混溶液 30 min。空白对照组为裸钛片。上述各组钛片去离子水清洗 2 遍后烘干，见图 3。

(A)。阴性对照使用生理盐水，阳性对照使用蒸馏水，其余步骤相同。

$$\text{溶血率}(\%) = (A_x - A_{\text{阴性}}) / (A_{\text{阳性}} - A_{\text{阴性}}) \times 100\%$$

公式中 X 指样品， A_x 是指测得的样品吸光度值。

材料表面肝素总量的测定：使用甲苯胺蓝法测定肝素，其在一定范围内，吸光度与浓度呈线性关系，即符合郎伯-比耳定律^[22]。该方法利用材料表面的肝素会和甲苯胺蓝结合形成不溶于水的络合物，但溶于有机溶剂，通过溶解洗脱并测量肝素/甲苯胺蓝络合物的吸光度值，从而测定肝素的含量。待测样品加入 2 mL 0.04% 甲苯胺蓝溶液中，温和振荡 4 h 后去离子水清洗 2 遍，加入 4/1 混合液充分溶解材料表面络合物，测混合液于 530 nm 处吸光度值。

将肝素配制成不同浓度的溶液，取已知浓度的肝素溶液加入同体积 0.04% 甲苯胺蓝溶液，温和振荡 4 h 后形成不溶于水的肝素/甲苯胺蓝沉淀，3 500 r/min 离心 10 min，清洗沉淀 2 遍后，加入 4/1 混合液溶解沉淀，测 530 nm 处吸光度值。绘制不同肝素浓度对应的吸光度值，制作肝素总量标准曲线。

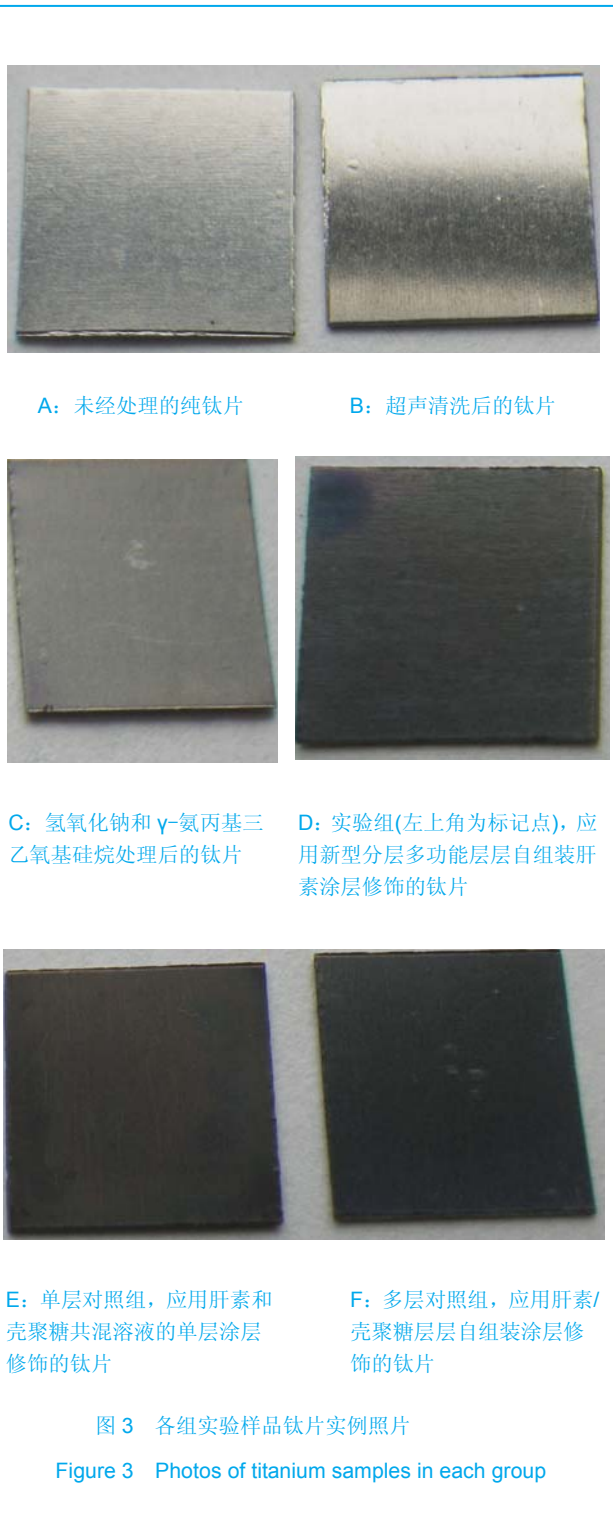
涂层中肝素的溶解释放量测定：将待测材料浸入 PBS 中，静置 4, 24, 48 h，取出钛片，浸出液加入质量浓度 0.005% 甲苯胺蓝溶液 37 °C 水浴 2 h，加入正己烷充分振荡，读取水层 630 nm 处吸光度值。

将肝素配置成不同浓度的溶液，取已知浓度的肝素溶液加入同体积 0.005% 甲苯胺蓝溶液，37 °C 水浴 2 h，加入正己烷充分振荡，读取水层 630 nm 处吸光度值，制作肝素释放量标准曲线。

体外动态凝血实验：取新鲜未抗凝全血 50 μ L 加于待测材料表面，静置 10, 20, 30, 40, 50 min 后，加入 12 mL 蒸馏水终止凝血反应，未凝血红细胞溶血后释放血红蛋白，5 min 后取出材料，检测浸出液 540 nm 处吸光度值，各组样本各时间点重复 2 次，取平均值。

主要观察指标：各组涂层材料的血液相容性、肝素的溶解释放量及体外动态凝血情况。

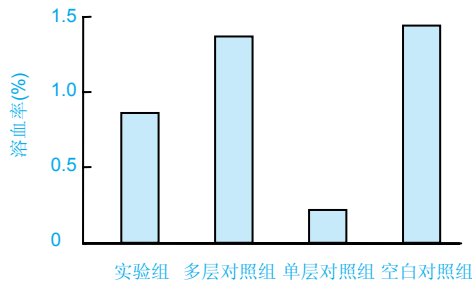
统计学分析：测试结果均用平均数表示，应用 SPSS 17.0 软件得到回归方程，计算各组涂层的肝素总含量和肝素释放量。



涂层的血液相容性测试：将待测样品加入 10 mL 生理盐水 37 °C 保温 24 h 后，加入抗凝血 0.1 mL，37 °C 保温 60 min，1 000 r/min 离心 5 min，540 nm 处测吸光度值

2 结果

2.1 层层自组装技术组装的肝素涂层的溶血率 见图 4。



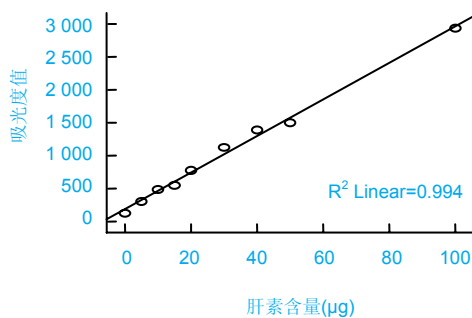
注: 测量结果显示, 单层涂层钛片的血液相容性最好, 其次为新型分层多功能层层自组装肝素涂层和肝素/壳聚糖层层自组装涂层, 裸钛片的血液相容性最差。

图4 不同涂层钛片的溶血率测试结果

Figure 4 Hemolysis rates of titanium pieces with different coatings

结果显示, 所有组涂层的溶血率均小于5%的国家标准。溶血率越低血液相容性越好, 实验组溶血率为0.87%, 小于裸钛片空白对照组的1.45%, 证明实验组涂层血液相容性优于裸钛片。同时, 实验组涂层溶血率0.87%也小于多层对照组涂层的1.38%, 说明相同层数的涂层, 实验组的分层涂层在血液相容性方面优于多层对照组。单层对照组的溶血率最低, 且远远小于空白对照组, 说明壳聚糖和肝素有明显改善材料血液相容性的作用。

2.2 层层自组装技术组装的肝素涂层的表面肝素总量
肝素总量测定的标准曲线见图5。



注: 依据不同肝素浓度对应的吸光度值, 制作的肝素总量标准曲线线性关系符合良好。

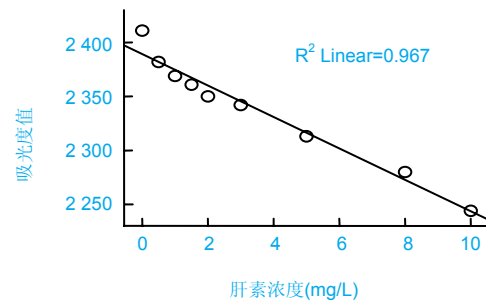
图5 肝素总量测定的标准曲线

Figure 5 Standard curve of total amount of heparin

实验重复3次, 测得不同浓度梯度的肝素含量对应的吸光度值的平均值, 应用SPSS 17.0软件得到回归方程, 计算各组涂层的肝素总含量分别为实验组 $7.94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 多层对照组 $5.51 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 单层对照组

$1.97 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。对于同样层数的涂层, 实验组有更多的肝素, 是作为自组装的阳离子壳聚糖和 Fe^{3+} 在组装时导致的不同。壳聚糖分子量较大, 分子体积较大, 在与肝素组装时会受到空间构象的影响; 而 Fe^{3+} 分子量小, 受到空间构象的限制较小。所以, Fe^{3+} 和肝素的组装使肝素携带量增大, 优于传统的肝素/壳聚糖自组装涂层。

2.3 层层自组装技术组装的肝素涂层中肝素的溶解释放量
反复测试不同肝素浓度对应的吸光度值, 取平均值绘制标准曲线, 应用SPSS 17.0软件得到回归方程, 并计算各组样本的肝素释放量。绘制肝素释放量标准曲线见图6。



注: 依据肝素浓度对应的吸光度值平均值绘制的标准曲线, 得到回归方程。

图6 肝素溶解释放量测定的标准曲线

Figure 6 Standard curve of dissolution and release of heparin

测试各组不同时间段肝素释放量结果见表1。

表1 不同方法制备的肝素涂层的肝素总量及肝素释放量

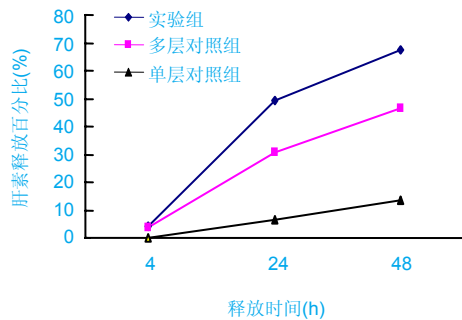
Table 1 Total amount and release of heparin from heparin coating prepared with different methods (μg)

组别	总肝素含量	48 h 释放量	24 h 释放量	4 h 释放量
实验组	7.94	5.35	3.93	0.34
多层对照组	5.51	2.57	1.68	0.21
单层对照组	1.97	0.27	0.13	0*

注: *单层对照组4 h释放量反复测试未得到有效的结果。经检测发现, 应用新型分层多功能层层自组装肝素涂层(实验组)的肝素总量及肝素释放量最多。

肝素释放量除以各自样本的肝素总量, 绘制肝素释放百分比, 见图7。可以看出, 实验组的肝素释放量及释放百分比均大于对照组, 说明 Fe^{3+} 和肝素的组装使得肝素更易释放, 且释放量更大。实验组的释放百分比曲线在24 h有一个释放峰值, 所以如果控制肝素/ Fe^{3+} 的表层自组装层数及组装时间, 可以间接控制肝素释放量

释放速度, 达到根据药物控释的作用。同时可以看到, 单层对照组的释放百分比很低, 说明使用 γ -氨丙基三乙氧基硅烷化学接枝的方法涂层稳定性较好, 不易溶解释放, 这也是选择化学接枝方法制作实验组底层的目的, 即延长底层的作用时间。

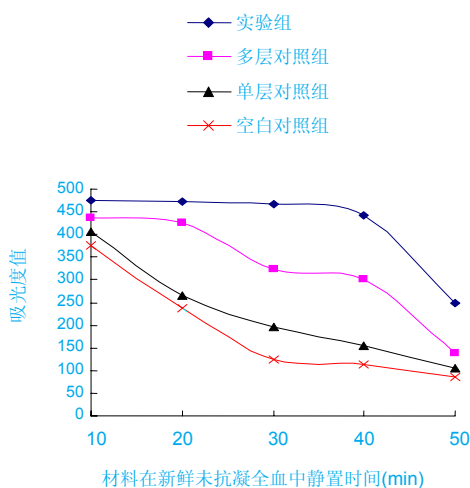


注: 测量结果显示, 新型分层多功能层层自组装肝素涂层的肝素释放百分比最高。

图 7 不同涂层的肝素释放百分比

Figure 7 Percentage of heparin release from different coatings

2.4 层层自组装技术组装的肝素涂层的体外动态凝血情况 动态凝血时间是测试每个时间点每种材料的凝血程度, 实验测试了各组涂层在10, 20, 30, 40, 50 min时的动态凝血情况, 见图8。



注: 曲线反应凝血程度随时间的变化, 随着时间的延长, 凝血程度越强, 抗凝性越差; 可见在相同时间点, 层层自组装技术组装的肝素涂层抗凝作用最好。

图 8 不同涂层的动态凝血情况

Figure 8 Dynamic coagulation conditions of different coatings

由图可以看出在每个时间点的凝血程度均为: 裸钛

片空白对照组>单层对照组>多层对照组>实验组。同时, 将每个时间点连接成线, 可见实验组凝血程度在前40 min变化较小, 曲线下下降较缓慢; 但是裸钛片空白对照组在前30 min凝血程度急剧变化, 曲线急速下滑; 多层对照组和单层对照组介于其中。单层对照组由于涂层数量少, 肝素含量也少, 故抗凝血性能略优于空白对照组, 并与空白对照组保持较一致的下降曲线。实验组的肝素含量在各组中最多, 同时释放量较大, 故抗凝血性能最好。多层对照组肝素含量和释放量介于实验组和单层对照组之间, 曲线也居于其中。

3 讨论

层层自组装技术不受基材形状的影响, 能够适用于多种人工植入装置的表面修饰, 即使是心室辅助装置这种表面复杂的机械结构。心室辅助装置作为一种植入装置需要长期抗凝, 而该装置的植入通常需要开胸手术从而造成较大的手术创伤, 由此产生了术后出血和抗凝的矛盾^[23]。使用肝素作为涂层的主要成分, 涂覆在心室辅助装置表面可以减少凝血风险, 以局部抗凝从而减少全身抗凝剂的使用, 同时减少出血风险^[24-25]。

新型分层多功能层层自组装肝素涂层的表层为肝素/ Fe^{3+} 自组装层, 肝素含量高于传统涂层。其原理是利用 Fe^{3+} 这种小阳离子的空间效应, 使其与肝素的涂层较壳聚糖这种大分子能够聚合更多的肝素, 同时 Fe^{3+} 极易溶解, 使肝素连续释放, 较少中断, 因此体现出较好的抗凝性能^[26]。实验中使用5层层自组装的肝素作为抗凝成分, 检测肝素的释放, 显示在24 h时有肝素释放的峰值, 并且有较为稳定的释放百分比, 因此可以通过控制肝素层数和浸泡时间等条件, 达到调控肝素释放的目的。而底层的壳聚糖在表层的肝素不断释放的同时暴露出来, 并逐渐发挥其抗炎和内皮化的作用, 并且在理论上逐渐释放出来的肝素和底层的壳聚糖可以相互作用, 增强抗凝和抗炎的效果^[27], 但是如何通过控制肝素的释放来配合底层壳聚糖作用的发挥, 目前仍然存在监测上的局限性。

实验设计出的新型分层涂层是利用作用时间范围不同的两种涂层成分: 肝素和壳聚糖, 形成两个功能层, 在不同时间段发挥作用。借助各自的作用特点: 肝素抗凝性能强, 作用时效短; 壳聚糖有较长时间的抗炎和内

皮化作用^[28]。使用层层自组装技术, 将两个功能层组装在一起, 形成新型涂层, 实验也证明该新型涂层各层的特点更明确。目前层层自组装技术大多是利用有特殊功能的大分子蛋白, 如连接蛋白、胶原等^[29], 从而增加涂层的功能。实验直接利用不同功能的材料制作出不同功能的层, 组装形成多功能涂层。但是由此也产生了一个问题, 单层涂层的功能检测较为容易, 但是多层涂层的作用, 特别是不同功能层之间的相互作用, 目前缺乏能够长期稳定监测的方法, 所以只能根据单层涂层的功能来选择不同的功能层, 这也是实验的局限之处。

从实验结果可以看出, 新型分层多功能层层自组装肝素涂层的肝素含量为 $7.94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 大于对照组的 $5.51 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $1.97 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 与传统涂层比较, 增加了肝素含量。Chuang等^[30]报道材料表面肝素含量超过 $2.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 时可以明显抑制血小板黏附, 新型涂层的肝素含量明显高于此标准。同时实验组的肝素释放量和动态凝血时间也均优于对照组, 说明表层的肝素层可以在短期内较明显提高抗凝性能, 提高钛表面血液相容性。表层的肝素层的释放有一个24 h的峰值, 这对体内植入后的初期抗凝, 以及对底层的长期抗凝涂层短期内抗凝不足的特点, 在作用时间上有一定弥补作用。实验中肝素/ Fe^{3+} 涂层为5层肝素, 如果改变肝素的组装层数量, 可以在一定范围内控制肝素的释放, 使其在双层涂层最佳的相互作用区间, 以达到短期抗凝和长期抗凝兼顾的目的。

致谢: 感谢阜外医院再生医学实验室的工作人员在实验过程中提供的诸多帮助。

作者贡献: 魏巍进行实验设计、实验实施、资料收集、成文, 并对文章负责; 李国荣进行实验评估和文章审核。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献

- [1] DeBakey ME. Development of mechanical heart devices. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(6):S2228-2231.
- [2] Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 2007;116(5):497-505.
- [3] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-1443.
- [4] Thunberg CA, Gaitan BD, Arabia FA, et al. Ventricular Assist Devices Today and Tomorrow. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):656-680.
- [5] Pagani FD, Miller LW, Russell SD, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):312-321.
- [6] Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials.* 2008;29(20):2941-2953.
- [7] Ito Y, Hasuda H, Sakuragi M, et al. Surface modification of plastic, glass and titanium by photoimmobilization of polyethylene glycol for antibiofouling. *Acta Biomater.* 2007;3(6):1024-1032.
- [8] Krishnan LK, Varghese N, Muraleedharan CV, et al. Quantitation of platelet adhesion to Ti and DLC-coated Ti in vitro using (125)I-labeled platelets. *Biomol Eng.* 2002;19(2-6):251-253.
- [9] Treves C, Martinesi M, Stio M, et al. In vitro biocompatibility evaluation of surface-modified titanium alloys. *J Biomed Mater Res A.* 2010;92(4):1623-1634.
- [10] Kuo WH, Wang MJ, Chien HW, et al. Surface modification with poly(sulfobetaine methacrylate-co-acrylic acid) to reduce fibrinogen adsorption, platelet adhesion, and plasma coagulation. *Biomacromolecules.* 2011;12(12):4348-4356.
- [11] Choi J, Konno T, Matsuno R, et al. Surface immobilization of biocompatible phospholipid polymer multilayered hydrogel on titanium alloy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2008;67(2):216-223.
- [12] Ye SH, Johnson CA, Woolley JR, et al. Surface modification of a titanium alloy with a phospholipid polymer prepared by a plasma-induced grafting technique to improve surface thromboresistance. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2009;74(1):96-102.
- [13] Ye SH, Johnson CA Jr, Woolley JR, et al. Simple surface modification of a titanium alloy with silanated zwitterionic phosphorylcholine or sulfobetaine modifiers to reduce thrombogenicity. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2010;79(2):357-364.
- [14] Choi J, Konno T, Takai M, et al. Controlled drug release from multilayered phospholipid polymer hydrogel on titanium alloy surface. *Biomaterials.* 2009;30(28):5201-5208.
- [15] Yang Z, Wang J, Luo R, et al. The covalent immobilization of heparin to pulsed-plasma polymeric allylamine films on 316L stainless steel and the resulting effects on hemocompatibility. *Biomaterials.* 2010;31(8):2072-2083.
- [16] Li G, Yang P, Liao Y, et al. Tailoring of the titanium surface by immobilization of heparin/fibronectin complexes for improving blood compatibility and endothelialization: an in vitro study. *Biomacromolecules.* 2011;12(4):1155-1168.
- [17] Subramanian A, Lin HY. Crosslinked chitosan: its physical properties and the effects of matrix stiffness on chondrocyte cell morphology and proliferation. *J Biomed Mater Res A.* 2005;75(3):742-753.
- [18] Meng S, Liu Z, Shen L, et al. The effect of a layer-by-layer chitosan-heparin coating on the endothelialization and coagulation properties of a coronary stent system. *Biomaterials.* 2009;30(12):2276-2283.

- [19] Sheng YH, Kong XQ, Li SJ, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2007;11(22):4308-4312.
盛燕辉,孔祥清,李世杰,等.壳聚糖/肝素和壳聚糖/重组水蛭素共价包被镍钛合金片的体外生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(22):4308-4312.
- [20] Li G, Yang P, Qin W, et al. The effect of coimmobilizing heparin and fibronectin on titanium on hemocompatibility and endothelialization. Biomaterials. 2011;32(21):4691-4703.
- [21] Li G, Zhang F, Liao Y, et al. Coimmobilization of heparin/fibronectin mixture on titanium surfaces and their blood compatibility. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010;81(1):255-262.
- [22] Smith PK, Mallia AK, Hermanson GT. Colorimetric method for the assay of heparin content in immobilized heparin preparations. Anal Biochem.1980;109(2):466-473.
- [23] Gaunt A. Anaesthesia for cardiothoracic transplantation and ventricular assist devices. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2006;7(9):317-320.
- [24] Sin DC, Kei HL, Miao X. Surface coatings for ventricular assist devices. Expert Rev Med Devices. 2009;6(1):51-60.
- [25] Eisenstein E L, Anstrom K J, Kong D F, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA. 2007;297(2):159-168.
- [26] Liu M, Xing L, Dai ZF, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2008;12(48):9478-9480.
刘萌,邢雷,戴志飞,等.新型肝素铁抗凝血涂层修饰血管内支架[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(48):9478-9480.
- [27] Luo P, Yang J, Liu WY. Zhongguo Shengwu Yixue Gongcheng Xuebao. 2010;29(004):614-618.
罗鹏,杨剑,刘维永.体外循环管道表面改性的回顾与进展[J].中国生物医学工程学报,2010,29(004):614-618.
- [28] Zeng WJ, Zhi QY. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(42):7903-7906.
曾伟杰,支峭原.药物缓释涂层支架的材料学特点及其生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(42):7903-7906.
- [29] Chen J, Chen C, Chen Z, et al. Collagen/heparin coating on titanium surface improves the biocompatibility of titanium applied as a blood-contacting biomaterial. J Biomed Mater Res A. 2010;95(2):341-349.
- [30] Chuang TW, Masters KS. Regulation of polyurethane hemocompatibility and endothelialization by tethered hyaluronic acid oligosaccharides. Biomaterials. 2009;30(29):5341-5351.



第十四届全国生物材料大会会议通知(第二轮)

中国生物医学工程学会生物材料分会(CSBME-BMB)将于2013年9月27日-30日在西安召开第十四届学术年会,会议由西北有色金属研究院、西安九洲生物材料有限公司共同承办。会议将邀请国内外生物医学材料界知名的学者作大会报告,欢迎从事生物医学材料、组织工程、药物控释等研究的专家、学者、专业技术人员、临床医生、医疗器械生产厂商和学生积极参加本次会议。

会议时间: 2013年9月27日报到,9月28-29日开会,9月30日参观。

会议地点: 陕西省西安市陕西宾馆(丈八沟宾馆)。

会议主题: 生物医用高分子材料;生物医用无机非金属材料;生物医用金属材料;生物医用复合材料;组织工程与干细胞;纳米生物材料及纳米技术;生物矿化与仿生制备;生物材料的表面修饰及其生物应答特性;药物控释;生物医学材料的组织再生及临床应用研究;生

物材料表征和生物相容性评价;骨科生物力学和力学生物学;生物材料及医疗器械的先进加工成型技术研究

会议论坛及展览: 本次会议将同期举行三场论坛(沙龙)和一个大型展览(100个展位),专题讨论目前生物材料及器械的临床存在问题及应用需求,以及生物材料研究的国际前沿技术与学科发展趋势。①“海内外先进生物医用材料”论坛(2013年28日下午)②“生命与健康”沙龙(2013年29日上午)③“第三届中澳生物材料及医疗器械加工双边论坛”(2013年29日下午)。

会议展览内容包括:生物材料及制品;医疗器械产品及附件;科学仪器及设备;科技信息及出版物等。

会议注册费: 学生800元,其他人员1200元,食宿费自理。

会议重要日期: 摘要提交截止日期:2013.4.30,全文提交截止日期:2013.6.30。

会议摘要格式要求: 请提交1-2页A4纸的论文摘要,具体格式请登陆会议网站下载模板。本次会议将印制会议论文摘要集和正式出版论文集。会议论文将择优在国内SCI收录的学术期刊《稀有金属材料与工程》发表。

会议网址: www.biomaterials14.com,会议投稿和更多会议信息请登陆该网址。

会议联系人:

余森: 029-86231084, 13571813056

皇甫强: 029-86231084, 13259910110

汶斌斌: 029-86231084, 15029570396

张于胜: 029-86231084, 15109200522

会议联系地址: 陕西省西安市未央路96号西北有色金属研究院 邮编: 710016

联系邮箱: ninbrc@163.com

传真: 029-86231103