

小口径人工血管支架材料：问题与前景

徐志伟¹, 谭燕², 吴昊¹, 李温斌³(¹杭州师范大学附属医院, ¹心胸外科, ²重症监护室, 浙江省杭州市 310015; ³首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科, 北京市 100000)

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 目前, 应用涤纶、聚四氟乙烯、天然真丝等人造材料制备的大、中口径人工血管已经应用于临床, 并取得了满意的效果; 但迄今为止, 还没有一种人工材料能够完全满足小口径(直径<6 mm)血管移植的要求。

2 文章增加的新信息: 小口径人工血管支架的制备除了静电纺丝、自组装、快速成型、凝胶纺丝外, 还有如浸渍-沥滤法、低温沉积制造技术、胶原包埋技术、注射/喷射成型、溶剂浇铸/粒子沥滤、气体发泡、非织造构造法、超临界流体、微球法等新技术层出不穷。

3 临床应用的意义: 随着支架材料的制备技术更加成熟、多元化, 人工血管内皮化研究的更进一步深入, 若能制备出一种成熟的、具备自主知识产权的血管支架, 将具有巨大的社会和经济效益。

关键词:

生物材料; 人工血管; 小口径; 制备工艺; 静电纺丝; 自组装; 快速成型; 凝胶纺丝; 通畅率; 血液相容性; 内皮化

主题词:

生物相容性材料; 小口; 人工血管; 内皮; 组织工程

摘要

背景: 小口径人工血管移植后远期通畅率的问题仍然是目前亟待解决的首要问题。

目的: 综述小口径人工血管支架材料及制备工艺、小口径人工血管的内皮化研究进展。

方法: 应用计算机检索 Pubmed 数据库(2000 至 2013 年)和万方数据库(2003 至 2013 年)相关文献, 中文检索词为“人工血管, 小口径, 制备, 静电纺丝, 自组装, 内皮化”; 英文检索词为“small-caliber, vascular graft, electrospun, layer-by-layer assembly, endothelialization”。共检索到文献 125 篇, 保留其中 41 篇进行总结。

结果与结论: 目前已有的小口径血管支架材料包括天然生物材料、可降解高分子材料、复合材料及异种生物材料, 小口径人工血管支架的制备技术主要有静电纺丝、自组装、快速成型、凝胶纺丝等。而促进小口径人工血管内皮化的方法有很多, 不过每种方法都有其缺陷, 不能从根本上解决远期通畅率问题。相信随着支架材料的制备技术更加成熟、多元化, 人工血管内皮化研究的更进一步深入, 小口径人工血管远期通畅率问题将逐步得到解决。

徐志伟, 谭燕, 吴昊, 李温斌. 小口径人工血管支架材料: 问题与前景[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(3):452-457.

Small-caliber artificial blood vessels: problems and prospects

Xu Zhi-wei¹, Tan Yan², Wu Hao¹, Li Wen-bin³ (¹Department of Thoracic Surgery, ²Department of ICU, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China; ³Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100000, China)

Abstract

BACKGROUND: Long-term patency rate of small-caliber artificial blood vessels is still the most important issue to be solved.

OBJECTIVE: To review the materials and fabrication technologies of small-caliber artificial blood vessels as well as endothelialization of small-caliber artificial blood vessels.

METHODS: A computer-based search of PubMed (2000-2013) and Wanfang database (2003-2013) was done for relevant articles using the key words of “small-caliber, vascular graft, electrospun, layer-by-layer assembly, endothelialization” in English and Chinese, respectively. A total of 125 articles were retrieved, and finally, 41 were included for further analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: At present, small-caliber vascular graft materials include natural biological materials, biodegradable polymers, composite materials and xenogeneic biomaterials. Preparation technologies of small-caliber artificial blood vessels mainly include electrospinning, self-assembly, rapid prototyping, and gel spinning. Numerous methods can elicit endothelialization of small-caliber artificial blood vessels, but each method has its flaws and cannot ensure long-term patency radically. With the development and diversification of

徐志伟, 男, 1981 年生, 江苏省淮安市人, 博士, 主治医师, 主要从事组织工程人工瓣膜及血管研究。

通讯作者: 谭燕, 硕士, 主治医师, 杭州师范大学附属医院重症监护室, 浙江省杭州市 310015

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.03.020
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)03-00452-06

稿件接受: 2013-12-20

Xu Zhi-wei, M.D., Attending physician, Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Hangzhou normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Tan Yan, Master, Attending physician, Department of ICU, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Accepted: 2013-12-20

preparation technologies and in-depth study of endothelialization of vascular prostheses, the long-term patency of small-caliber artificial blood vessels will gradually be resolved.

Subject headings: biocompatible materials; microstomia; blood vessel prosthesis; endothelium; tissue engineering

Xu ZW, Tan Y, Wu H, Li WB. Small-caliber artificial blood vessels: problems and prospects. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(3):452-457.

0 引言 Introduction

血管疾病的发病率较高, 其主要的治疗手段为血管移植, 自体血管来源有限, 因此, 临床上需要大量的人工血管作为移植替代物。目前, 应用涤纶、聚四氟乙烯、天然真丝等人造材料制备的大、中口径人工血管已经应用于临床, 并取得了满意的效果; 但迄今为止, 还没有一种人工材料能够完全满足小口径(直径 $< 6\text{ mm}$)血管移植的要求^[1-3]。其主要原因是: 材料自身的血液相容性及抗凝血性能不佳, 当与血液接触后会不同程度的产生纤维蛋白和血小板沉积, 造成管腔狭窄, 血管闭塞; 由于小血管系统中血流速度慢、血压低, 而这些非降解材料无法支持内皮细胞的黏附和生长, 人工血管植入体内后不能尽快内皮化, 造成血管狭窄、栓塞发生, 小口径人工血管的远期通畅率无法保证^[4]。因此, 寻找合适的材料及方法开发出理想的小口径人工血管具有较强的现实意义。

目前组织工程管状支架的研究重点是利用不同的制备技术形成微、纳米级纤维组成的管状支架, 在此过程中, 材料决定着支架的基础性能。同时, 所采用的制备方法对支架的结构形态、孔隙率、力学性能都有直接的影响, 从而间接地影响到细胞在支架上的黏附、生长、增殖及分化。

目前随着基因工程、分子生物学、细胞生物学、临床医学和材料学的飞速发展, 很多国内外学者采用多种复合技术的路线构建组织工程小口径人工血管, 这也是近年来国内外的研究重点和热点。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索人: 由第一作者在2013年8月应用计算机进行文献检索。

检索数据库及时间: 检索Pubmed数据库(2000至2013年)和万方数据库(2003至2013年)小口径人工血管材料制备及植入体内的内皮化相关文献, 语种限制为中文及英语。

检索词: 中文检索词为“人工血管, 小口径, 制备, 静电纺丝, 自组装, 内皮化”; 英文检索词为“small-caliber, vascular graft, electrospun, layer-by-layer assembly, endothelialization”。

检索文献量: 共检索到文献125篇, 其中中文文献45篇, 英文文献80篇。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①小口径人工血管的材料相关文献。②小口径人工血管的制备工艺相关文献。③小口径人工血管植入体内后的内皮化研究相关文献。

排除标准: ①综述、Meta分析类文献。②重复性研究。③重点观察疾病治疗效果而不是人工血管相容性的文章。

1.3 文献纳入流程及评价 流程图(图1)。

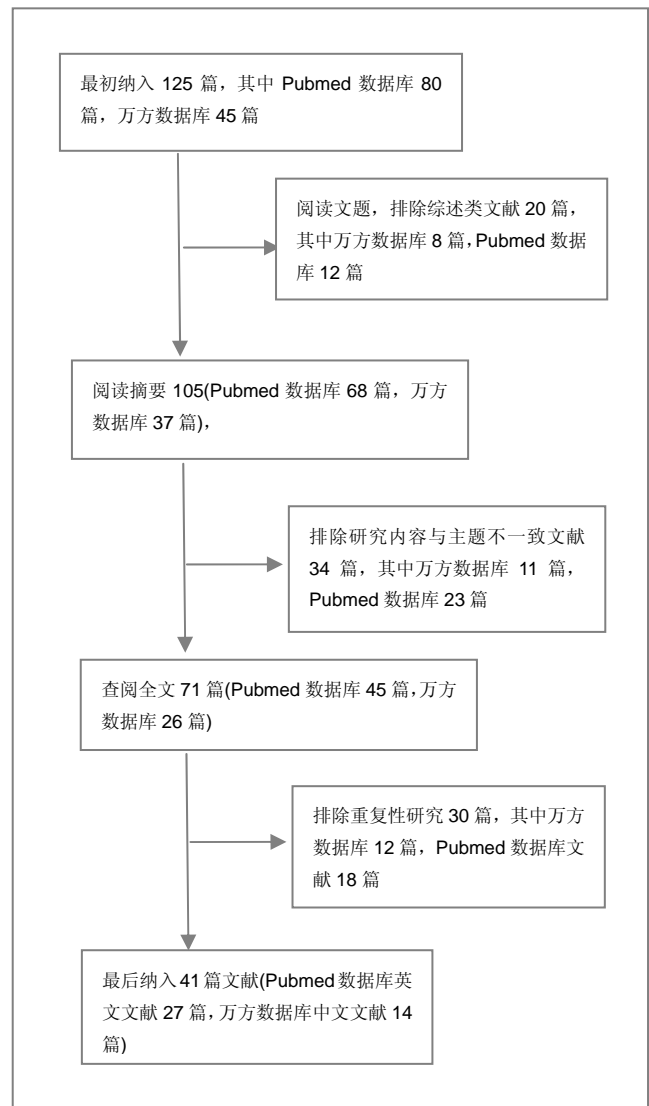


图1 “小口径人工血管材料研究进展”纳入文献流程图

纳入的41篇文献中, 研究小口径人工血管的材料相关文献8篇^[1-8], 研究小口径人工血管的制备工艺的文章有25篇^[9-33], 小口径人工血管植入体内后的内皮化相关研究8篇^[34-41]。

表1 小口径血管支架材料种类

材料	来源	种类	优点	缺点
天然生物材料	来源于生物体的大分子结构材料	甲壳素、胶原蛋白、丝素蛋白、葡聚糖明胶、细菌纤维素、聚羟基丁酸酯等以及它们的复合物	具有良好的细胞相容性、生物相容性, 无免疫排斥	机械性能较差
可降解高分子材料	人工合成材料	聚羟基乙酸、聚羟基丁酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸等以及它们间的复合物	具有良好的可塑性、力学强度、可降解性及生物相容性; 其来源丰富, 无免疫原性; 可大规模生产; 并可精确控制其强度、降解速度、微结构和渗透性	制备的过程复杂且有可能带来感染; 缺乏生物信号和功能基因, 细胞在这些高分子材料上的黏附及生长速度较慢, 即细胞亲和性不佳; 用于人体的安全性需要进一步研究
复合材料	人工合成高分子材料与天然生物材料复合	丝素蛋白涂层材料、胶原蛋白涂层材料、壳聚糖涂层材料、肝素涂层材料、细菌纤维素涂层材料等	结合高分子材料及天然生物材料的优势, 高分子材料提供稳定的力学环境且容易成型, 天然生物材料增加细胞亲和性	制备的过程复杂
异种生物材料	来源于动物	脱细胞基质材料	完全由天然细胞外基质组成, 具有良好的生物相容性和机械力学性能, 理想的支架结构和形状	力学强度和管壁顺应性不佳; 且残留少量的异种抗原有可能引起免疫排斥; 有可能传播疾病

2 结果 Results

2.1 小口径血管支架材料 理想的小口径血管支架材料应具备良好的力学性能、物理稳定性、抗凝血性、生物相容性及抗感染性, 但完全符合这些要求的材料还没有发现。目前已有小口径血管支架材料包括天然生物材料、可降解高分子材料、复合材料及异种生物材料(表1)。

将人工合成高分子材料与天然生物材料复合制备复合材料, 是近年来小口径血管支架材料研究的热点。陆树洋等^[5]应用层层自组装的方法制备了肝素/胶原复合涂层聚四氟乙烯人工血管片, 并进行了体外溶血实验、血小板黏附实验及血浆复钙时间实验, 检测其抗凝血性能和血液相容性, 结果复合小口径血管片表面仅有少量血小板贴覆, 其溶血率为1.27%, 复合小口径血管片观察至30 min未见纤维蛋白丝形成, 证实肝素/胶原复合涂层聚四氟乙烯人工血管片有良好的抗凝血性能及血液相容性。

李少彬等^[6]采用低温等离子体技术处理普通聚四氟乙烯人工血管内表面, 涂覆丝素蛋白后再次使用低温等离子体技术对丝素膜进行磺酸化处理, 成功制备了具有抗血液凝固性质的丝素蛋白膜聚四氟乙烯复合小口径人工血管。王聪^[7]制备了内径为6 mm的新型纳米细菌纤维素涂层小口径人工血管, 并通过电镜照片表征其涂层的光滑均匀性。有作者应用溶液蒸发技术制备了聚己酸内酯和多层碳纳米管的复合支架, 通过观察此复合支架相组成和机械性能, 证实了通过外加碳纳米管材料, 复合支架的力学性能得到了很大的改善^[8]。以上研究结果均说明复合材料能够兼具天然生物材料良好的生物相容性、亲水性和高分子人工合成材料可降解、机械强度高的优点, 在血管组织工程领域有广阔的应用前景。

2.2 小口径血管支架的制备工艺

2.2.1 静电纺丝技术 静电纺工艺是利用聚合物溶液或

熔体在高压静电场作用下, 形成聚合物微小喷射流进行纺丝加工的工艺^[9]。静电纺丝能够直接、连续制备聚合物纳米纤维, 目前静电纺丝方法已经成为组织工程血管支架的主要制备方法之一。

静电纺丝的方法示意图如下(图2)。

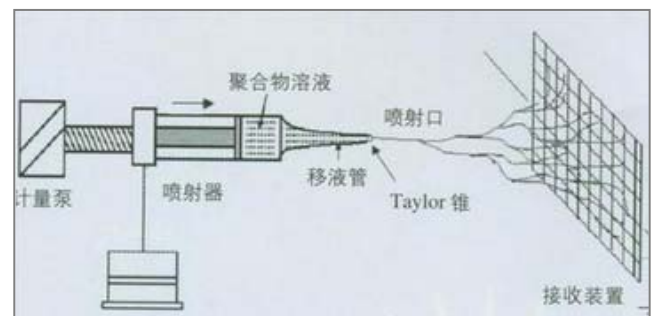


图2 静电纺丝装置示意图

静电纺丝技术的优点: ①能够得到微纳结构的纤维, 纤维直径与天然的细胞外基质(如胶原纤维)或细胞尺寸相近, 所以可以最大程度模仿人体细胞外基质结构。②支架的孔隙率高, 静电纺丝纤维这可能得到90%左右的孔隙率, 能够满足细胞生长的要求。③具有很大的比表面积, 有利于细胞的黏附生长。④能够负载生长因子诱导细胞黏附、增殖和分化。⑤静电纺丝得到的支架的力学性能、厚度及结构可控。

目前常用的静电纺丝制备方法有单一材料静电纺、共混静电纺及同轴共纺等^[10-13], 单一材料静电纺的生物相容性不佳, 所以学者开始进行共混静电纺研究, 所谓共混静电纺, 即是将合成材料与天然材料纺丝溶液混合在一起, 确定合适的比例后, 通过静电纺丝法制备血管支架。同轴共纺技术制备的“壳•芯”结构纳米纤维, 主要应用于有抗凝血功能的功能化支架中^[14-15]。

总之, 将天然材料和合成材料用静电纺方法共纺在一起, 制备复合纳米纤维, 既能克服天然材料力学性能的不足, 又能避免合成材料生物相容性的缺陷, 成为制

备小口径人工血管支架的必然趋势。但如何在天然材料与合成材料之间找到一个最佳比例,使复合材料的力学性能和血管相容性达到一个平衡,是需要解决的问题。

2.2.2 自组装技术 层层自组装是利用逐层交替沉积的方法,借助各层分子间的弱相互作用(如静电引力、配位键、氢键等),使层与层自发地缔合形成稳定且具有特定功能的分子聚集体或超分子结构的过程。

自组装技术的制备工艺比较简单,即通过材料表面吸附活性的表面活性剂分子,通过自发的界表面化学合成反应获得有序结构,其制备可在水溶液体系中进行,可在复杂表面结构的材料上形成组装分子在亚微米尺寸上的、排列致密有序的自组装膜。因自组装技术的简单性,其已经广泛应用于表面工程技术领域,在医用材料的表面修饰方面也显示出其独特的优势,如血管支架材料的表面涂层^[16]、抗菌涂层的应用等。陈斌^[17]采用层层自组装技术制备肝素壳聚糖表面修饰小口径涤纶人工血管,生物相容性测试证实肝素壳聚糖表面修饰后小口径涤纶人工血管的抗血小板黏附、抗凝血性能优异,生物相容性良好;力学性能测试证实符合人体使用标准;动物体内实验证实肝素壳聚糖层层自组装表面修饰的涤纶人工血管能够在体内完成内皮化进程,具有较高的近中期通畅率。

自组装可从材料的角度将自组装膜分为小分子和聚合物两类;也可按所用的键型分为离子键、配位键和共价键自组装;也可按自组装的层数分为单层膜和多层膜。而用于组织工程血管支架的自组装技术属于大分子自组装。自组装能够很好地解决合成支架容易引起的炎症、瘢痕等不利影响,其根源在于细胞自然增殖生长的能力。

2.2.3 快速成型技术 快速成型最早应用于航天工业,其特点是能在较短时间内制造出各种复杂零件的原型,

很快被应用于汽车、模具等工业领域。快速成型技术在医学领域的应用主要得益于CT、MRI等高分辨率检测技术的发展,其基本步骤是通过计算机专用软件对CT、MRI扫描所获得的图像数据信息进行逐层转换,通过转换得到的数控加工命令可控制相应的机床依次逐层加工制作三维模型。该技术的特点是使用和维护简单、成本较低、速度快且无污染,已经在心血管外科、骨科、耳鼻外科以及组织工程等各个医学分支领域显示出良好的应用前景。如有作者采用MRI图像结合快速成型技术制造心腔模型^[18-19], Kelly等^[20]采用CT图像资料结合快速成型技术加工成鼻腔的模型,还有研究者利用快速成型技术制作心脏瓣膜^[21-22]、脑血管以及心血管等系统的生物模型^[23-25]。

目前,已有不少国内外学者利用快速成型技术制备组织工程管状支架^[26-27],组织工程血管能够快速、精确、廉价的设计加工,使大规模用于临床的实现成为了可能。

2.2.4 凝胶纺丝技术 凝胶纺丝是通过似凝胶态中间物质得到高强度纤维的纺丝方法。凝胶纺丝法可使普通的柔性链成纤高聚物(如聚乙烯、聚丙烯腈和聚乙烯醇等)获得较理想结构、制得高强度高模量的纤维。凝胶纺丝的特点是所制备的初生丝条具有均匀疏松的网络结构,大分子链间缠结少,可进行高倍拉伸。目前,已经有人用凝胶纺丝技术制备了组织工程管状支架,其表现出了较高的力学性能,纤维结构也得到了更好的优化。

2.2.5 脱细胞技术 脱细胞制备的支架材料保持了血管的原有形态和物理性能,并保存了细胞识别的结合位点,可以为细胞的黏附、增殖、分化及功能发挥提供与体内组织发育的细胞外基质(ECM)相似的支架条件;且无或极低的免疫排斥反应,构建的血管支架材料也显示出良好的生物相容性和顺应性,通畅率高。

近5年万方数据库收录脱细胞血管支架相关的研究:

文题	作者	单位	发表时间	来源期刊	基金资助
小口径脱细胞基质人工血管移植的研究 ^[28]	黄明清等	中山大学孙逸仙纪念医院	2012年	中华实验外科杂志	国家 863 高技术研究发展计划资助项目;广东省自然科学基金资助项目
脱细胞牛颈静脉血管支架的内皮化研究 ^[29]	陆军等	东莞市人民医院	2009年	中华胸心血管外科杂志	
bFGF 预载脱细胞支架构建小口径人工血管的研究 ^[30]	周敏等	南京大学医学院附属鼓楼医院	2008年	中国修复重建外科杂志	江苏省卫生厅重大科研项目资助项目,南京市医学科技发展专项资金资助项目
以肝素固化脱细胞支架构建的小口径抗凝人工血管 ^[31]	周敏等	南京大学医学院附属鼓楼医院	2008年	中国组织工程研究与临床康复	
小口径脱细胞基质人工血管移植后4周内膜增生的初步研究 ^[32]	黄明清等	中山大学孙逸仙纪念医院	2013年	国际医药卫生导报	国家 863 高技术研究发展计划资助项目;广东省自然科学基金资助项目
脱细胞脐血管作为小口径组织工程血管支架的探索研究 ^[33]	刘硕	首都医科大学	2009年		

目前国内外常用的脱细胞方法主要有酶消化法、化学去垢法、机械法等, 这几种方法各有利弊, 物理法对支架结构的破坏较小但脱细胞效果较差; 而化学方法脱细胞效果较好却容易破坏血管的胶原结构, 且去垢剂残留会有一定的细胞毒性; 酶消化法简单易行, 但其浓度还没有统一标准, 且脱细胞效果也不是很理想, 而且长时间暴露于化学溶剂中脱细胞容易引起细菌的污染。另外, 如何在保留脱细胞血管支架足够机械强度的前提下, 提高材料的疏松性和孔隙率, 也是目前组织工程脱细胞血管支架研究中一个亟待解决的难点。最后, 脱细胞血管支架的消毒及长期保存也是需要进一步研究的问题。

2.3 小口径人工血管的内皮化 小口径人工血管的远期通畅率不高, 容易堵塞, 要解决这一问题的关键是促使人工血管的表面尽快内皮化, 使构成的血管具有完整的内皮细胞层, 有功能的内皮细胞层具有防止血小板黏附、抗血栓形成作用, 能够有效抑制血管狭窄及堵塞的发生。

目前, 促进人工血管内皮化的主要途径有是内皮细胞体外种植法及内皮细胞体内原位表面化, 内皮细胞体外种植法又包括单期种植法、二期种植法以及自体静脉碎片快速种植法, 所进行种植的细胞主要为内皮细胞/内皮祖细胞。种植培养方法有静态培养和动态培养。静态培养是细胞种植培养的最基础方法之一, 其有助于细胞在人工血管内沉降、黏附, 并促进细胞骨架的成熟和细胞间紧密连接形成融合单层, 在细胞培养初期是有利的, 但胴体效果不佳。后来, 研究者发现, 适宜的流体力学刺激有利于细胞增殖分化, 所以近年来主要采用动态培养的方法, 应用自制的生物反应器, 在一定搏动流条件下完成种子细胞的种植。

促进小口径人工血管在体内皮化的方法有很多, 包括接枝抗循环内皮细胞/内皮祖细胞膜受体的抗体、接枝内皮细胞/内皮祖细胞整合素特异性识别的功能性短肽、包被磁性分子、包被特异性结合内皮细胞/内皮祖细胞的适体及基因修饰等^[34-38]。

研究表明, 设计针对内皮细胞/内皮祖细胞表面分子标签CD34/CD133/VEGF-1、2的抗体, 接枝到移植物的表面来捕捉循环中的内皮祖细胞及内皮细胞, 较短时间内可实现内皮化。此外, 接枝可以被整合素识别的RGD序列、REDV以及SVVYGLR功能性短肽序列, 可介导细胞的黏附增殖以及迁移, 促进小口径人工血管的内皮化^[39]。李杰^[40]构建了犬人工血管-腹主动脉置换模型, 应用他汀类药物阿托伐他汀干预, 观察其对人工血管移植后内皮化进程的作用, 结果显示阿托伐他汀可以增加外周血内皮祖细胞的数目和活性, 加速人工血管内皮化进程, 改善小口径人工血管移植后的通畅率。耿纪群等^[41]的研究证实, 骨髓CD34⁺细胞较传统单核细胞更能满足人工血管体内种植的要求。

人工血管的基因修饰也是目前本研究热点, 已有如血管内皮细胞生长因子基因、beta半乳糖基因、组织型纤溶蛋白原基因、血栓调节蛋白基因等多种基因用于内皮细胞基因修饰研究, 体内及体外实验研究也获得了良好的效果。

3 小结 Conclusion

随着科学技术的不断发展, 小口径人工血管支架的制备技术远不止静电纺丝、自组装、快速成型、凝胶纺丝这几种, 还有如浸渍-沥滤法、低温沉积制造技术、胶原包埋技术、注射/喷射成型、溶剂浇铸/粒子沥滤、气体发泡、非织造构造法、超临界流体、微球法等新技术层出不穷。而促进小口径人工血管内皮化的方法有很多, 不过每种方法都有其缺陷, 不能从根本上解决远期通畅率问题。相信随着支架材料的制备技术更加成熟、多元化, 人工血管内皮化研究的更进一步深入, 小口径人工血管远期通畅率问题将逐步得到解决, 其在临床上应用会更加广泛。

作者贡献: 设计为谭燕, 资料收集为徐志伟, 评估为吴昊, 李温斌, 徐志伟撰写本文, 谭燕审校并对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 不涉及伦理内容。

学术术语: 适体(aptamers)-来源于拉丁文, 意思就是适合, 它是单链核酸, 通常由 70-80 个核苷酸构成, 对于许多靶分子具有高度的亲和力和特异性, 如肽、蛋白质、药物、有机或无机分子, 甚至是整个细胞。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Huang Y, Gloviczki P, Noel AA, et al. Early complications and long-term outcome after open surgical treatment of popliteal artery aneurysms: is exclusion with saphenous vein bypass still the gold standard? J Vasc Surg. 2007;45(4):706-713.
- [2] Heyligers JM, Lisman T, Verhagen HJ, et al. A heparin-bonded vascular graft generates no systemic effect on markers of hemostasis activation or detectable heparin-induced thrombocytopenia-associated antibodies in humans. J Vasc Surg. 2008;47(2):324-329.
- [3] Martelli E, Ippoliti A, Ventruzzo G, et al. Popliteal artery aneurysms. Factors associated with thromboembolism and graft failure. Int Angiol. 2004;23(1):54-65.
- [4] 李辉, 陈群清, 李少彬, 等. 改良小口径人工血管的血液相容性研究[J]. 中国医学创新, 2013, 15:10-12.
- [5] 陆树洋, 孙晓宁, 张鹏, 等. 层层自组装肝素/胶原复合涂层聚四氟乙烯小口径人工血管的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(4): 589-591.
- [6] 李少彬, 闫玉生, 李辉, 等. 等离子体磺酸化肝素蛋白膜聚四氟乙烯复合小口径人工血管的制备[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(8): 1357-1360.

- [7] 王聪.细菌纤维素涂层的小口径人造血管研究[D].东华大学, 2012.
- [8] Pan L, Pei X, He R, et al. Multiwall carbon nanotubes/polycaprolactone composites for bone tissue engineering application. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2012;93:226-234.
- [9] Kawahira Y, Nishigaki K, Ueno T. Extracardiac Fontan procedure bridging the vertebra for apico-caval juxtaposition. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):350-352.
- [10] Chen ZG, Wang PW, Wei B, et al. Electrospun collagen-chitosan nanofiber: a biomimetic extracellular matrix for endothelial cell and smooth muscle cell. *Acta Biomater*. 2010;6(2):372-382.
- [11] Chen R, Qiu L, Ke Q, et al. Electrospinning thermoplastic polyurethane-contained collagen nanofibers for tissue-engineering applications. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2009;20(11):1513-1536.
- [12] Huang C, Chen R, Ke Q, et al. Electrospun collagen-chitosan-TPU nanofibrous scaffolds for tissue engineered tubular grafts. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;82(2):307-315.
- [13] Chen R, Huang C, Ke Q, et al. Preparation and characterization of coaxial electrospun thermoplastic polyurethane/collagen compound nanofibers for tissue engineering applications. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010;79(2):315-325.
- [14] Su Y, Li X, Liu Y, et al. Encapsulation and Controlled Release of Heparin from Electrospun Poly(L-Lactide-co-epsilon-Caprolactone) Nanofibers. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2010. [Epub ahead of print]
- [15] Yan S, Xiaoqiang L, Shuiping L, et al. Controlled release of dual drugs from emulsion electrospun nanofibrous mats. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2009;73(2):376-381.
- [16] 隋景晗. 静电自组装糖胺聚糖抗体血管支架涂层的研究[D].大连理工大学.2008.
- [17] 陈斌. 肝素壳聚糖自组装表面修饰小口径涤纶人工血管的研究[D].复旦大学.2008.
- [18] Vloeberghs M, Hatfield F, Daemi F, et al. Soft tissue rapid prototyping in neurosurgery. *Comput Aided Surg*. 1998;3(2):95-97.
- [19] Sun J, Xiong YY, Zhang FQ, et al. A preliminary study on maxillofacial prosthesis using structured light three-dimensional scanning and rapid prototyping technique. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2007;42(7):403-405.
- [20] Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS. Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):323-337.
- [21] Anderson JR, Chiu DT, Jackman RJ, et al. Fabrication of topologically complex three-dimensional microfluidic systems in PDMS by rapid prototyping. *Anal Chem*. 2000;72(14):3158-3164.
- [22] Luo Y, Zare RN. Perforated membrane method for fabricating three-dimensional polydimethylsiloxane microfluidic devices. *Lab Chip*. 2008;8(10):1688-1694.
- [23] D'Urso PS, Thompson RG, Atkinson RL, et al. Cerebrovascular biomodelling: a technical note. *Surg Neurol*. 1999;52(5):490-500.
- [24] Wurm G, Tomancok B, Pogady P, et al. Cerebrovascular stereolithographic biomodeling for aneurysm surgery. Technical note. *J Neurosurg*. 2004;100(1):139-145.
- [25] Binder TM, Moertl D, Mundigler G, et al. Stereolithographic biomodeling to create tangible hard copies of cardiac structures from echocardiographic data: in vitro and in vivo validation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):230-237.
- [26] Sodian R, Loebe M, Hein A, et al. Application of stereolithography for scaffold fabrication for tissue engineered heart valves. *ASAIO J*. 2002;48(1):12-16.
- [27] Hockaday LA, Kang KH, Colangelo NW, et al. Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. *Biofabrication*. 2012;4(3):035005.
- [28] 黄明清, 李杰, 李翠玲, 等. 小口径脱细胞基质人工血管移植的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(1):61-63.
- [29] 陆军, 肖学钧, 陈欣欣. 脱细胞牛颈静脉血管支架的内皮化研究[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2009, 25(5):346-349.
- [30] 周敏, 刘长建, 卫志庆, 等. bFGF预载脱细胞支架构建小口径人工血管的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(3):370-375.
- [31] 周敏, 刘长建, 卫志庆, 等. 以肝素固化脱细胞支架构建的小口径抗凝人工血管[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(36):7118-7121.
- [32] 黄明清, 李翠玲, 李杰, 等. 小口径脱细胞基质人工血管移植后4周内膜增生的初步研究[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(15):2257-2260.
- [33] 刘硕. 脱细胞脐血管作为小口径组织工程血管支架的探索研究[D]. 首都医科大学. 2009.
- [34] Rotmans JI, Heyligers JM, Verhagen HJ, et al. In vivo cell seeding with anti-CD34 antibodies successfully accelerates endothelialization but stimulates intimal hyperplasia in porcine arteriovenous expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Circulation*. 2005;112(1):12-18.
- [35] Suuronen EJ, Wong S, Kapila V, et al. Generation of CD133+ cells from CD133- peripheral blood mononuclear cells and their properties. *Cardiovasc Res*. 2006;70(1):126-135.
- [36] Pislariu SV, Harbuzariu A, Gulati R, et al. Magnetically targeted endothelial cell localization in stented vessels. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1839-1845.
- [37] Pislariu SV, Harbuzariu A, Agarwal G, et al. Magnetic forces enable rapid endothelialization of synthetic vascular grafts. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):1314-1318.
- [38] Hoffmann J, Paul A, Harwardt M, et al. Immobilized DNA aptamers used as potent attractors for porcine endothelial precursor cells. *J Biomed Mater Res A*. 2008;84(3):614-621.
- [39] Blindt R, Vogt F, Astafieva I, et al. A novel drug-eluting stent coated with an integrin-binding cyclic Arg-Gly-Asp peptide inhibits neointimal hyperplasia by recruiting endothelial progenitor cells. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1786-1795.
- [40] 李杰. 阿托伐他汀促进小口径人工血管移植后快速内皮化的初步研究[D]. 中山大学. 2010.
- [41] 耿纪群, 谢宗涛, 蔡铭, 等. 骨髓CD34+干细胞与单核细胞应用于组织工程小血管内皮化的比较[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(11):2156-2158.