

http://pmse.scu.edu.cn

## 医用材料表面的抗凝血涂层应用进展

蔡秀吟<sup>1</sup>, 李成才<sup>1</sup>, 朱海霖<sup>1,2</sup>, 郭玉海<sup>1,2</sup>, 刘炳荣<sup>3</sup>, 殷向<sup>3</sup>

(1. 浙江理工大学 纺织科学与工程学院(国际丝绸学院), 浙江 杭州 310018; 2. 现代纺织技术创新中心(鉴湖实验室), 浙江 柯桥 312030;  
3. 江西三鑫医疗科技股份有限公司, 江西 南昌 330200)

**摘要:**随着生物医学工程和医疗器械的发展, 医用材料与血液接触时的相容性问题引起了越来越多的关注。为了减少因血栓形成导致的不良反应, 研究人员致力于开发能够防止血液黏附和凝固的抗凝血涂层。文中介绍了近年来关于抗凝血涂层的研究进展, 根据抗凝机制的不同重点讨论了几种常见的涂层策略——间接灭活凝血因子类涂层和物理排斥吸附与黏附类涂层。对这些研究成果的梳理, 旨在为未来医用材料表面抗凝血涂层的研发提供理论依据和技术参考。文中最后展望了这一领域未来的发展方向。

**关键词:** 医用材料; 表面; 抗凝机制; 抗凝血涂层

中图分类号: R318.08

文献标识码: A

文章编号: 1000-7555(2025)02-0162-09

医疗设备中的生物医用植入物往往会在其使用过程中直接与人体血液接触, 如冠状动脉支架、生物心脏瓣膜、人工肺、导管等。常常会出现一些潜在的安全问题, 比如形成血栓、引发感染或并发其他症状<sup>[1,2]</sup>, 因此对生物医用材料的安全性能要求极为严格。

为了防止材料表面细菌滋生和生物膜形成导致的感染、炎症和并发症, 需要对材料进行灭菌处理、配合抗生素使用以及提升材料抗菌性能。同时, 材料需具备良好的组织相容性和血液相容性, 避免引发防御或过敏反应以及血小板聚集、凝血、血栓或溶血现象, 这可通过改善医疗器械表面性质和改性来实现。

开发能够在医用材料表面形成有效抗凝血涂层的技术成为当前研究的重要方向。此类涂层能够通过抑制血小板黏附、减少凝血蛋白吸附等方式, 显著降低血栓形成的概率, 从而提高医疗器械的安全性和有效性。

本文旨在全面回顾和总结医用材料表面抗凝

血涂层的最新研究进展。简单阐述了各种抗凝血涂层的抗凝血原理及其在体内外的抗凝血效果。最后对抗凝血涂层的未来发展进行了展望。

### 1 抗凝血材料发展

早在20世纪初, 科学家们就开始研究抗凝血物质。通过实验发现, 将蛋白胨注射到动物体内可以释放出一种源自肝脏的抗凝血剂, 这种物质后来被命名为肝素。1916年, 肝素被正式命名并被确认为一种有效的抗凝血剂<sup>[3]</sup>。它能够与抗凝血酶 III(AT-III)结合, 增强其对凝血因子的抑制作用, 从而防止血液凝固。

随着对凝血机制理解的深入, 研究人员开始探索其他天然和合成的抗凝血物质。例如, 华法林是一种口服抗凝药, 1954年被正式批准用于人体治疗, 它通过抑制维生素K环氧化物还原酶来阻止凝血因子的活化<sup>[4]</sup>。

进入21世纪, 新型口服抗凝药物(NOACs)开始出现, 如直接Xa因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌

沙班)和直接凝血酶抑制剂(如比伐卢定)<sup>[5,6]</sup>。这些药物具有更方便的剂量管理、较少的食物和药物相互作用及快速起效等优点。

随着抗凝剂在医疗器械和植入物领域的不断发展,研究者致力于开发具有抗凝血性能的材料表面改性技术。这包括使用肝素、聚乙二醇(PEG)、两性离子聚合物、磷酸胆碱等作为涂层材料,以减少血小板黏附和凝血因子活化<sup>[7]</sup>。抗凝血材料的发展是一个持续的过程,从最初的天然抗凝物质发现到现代的高分子材料和精准医疗策略的探索,旨在提高治疗效果、降低并发症风险并满足不同临床需求,目前科研工作者已取得了较好的研究成果。

## 2 抗凝血机理及改性方法

抗凝血机理可分为两大类:间接灭活凝血因子、物理排斥吸附与黏附。间接灭活凝血因子主要针对凝血因子,和分子链接方式及接枝量相关,对血液微环境其他因素血栓有一定影响;物理排斥吸附与黏附主要针对吸附和黏附,和分子结构及涂层方式相关,主要延缓材料和血液的作用,对血液微环境其他因素血栓无效果。

### 2.1 间接灭活凝血因子

**2.1.1 肝素:**肝素是一种由葡萄糖胺、L-艾杜糖醛

苷、N-乙酰葡萄糖胺和D-葡萄糖醛酸及其硫酸盐衍生物组成的糖胺聚糖<sup>[8]</sup>。肝素分子链中含有特殊的五糖结构,通过五糖结构肝素可以与血液中的抗凝血酶-III结合,使抗凝血酶-III的构型发生改变。这种构型的改变使抗凝血酶-III的活性位点暴露,更进一步使抗凝血酶-III与凝血因子相结合,形成抗凝血酶-III与凝血因子复合物,从而抑制凝血因子,减弱凝血酶的作用,降低凝血反应发生的概率<sup>[9]</sup>。

目前合成医用高分子材料常用的肝素化策略主要有共价键合、静电沉积和共混。其中共混和静电沉积均为物理掺入策略,对肝素活性位点的影响较小;共价键固定法在持久性和稳定性上更好。这几种方法均有各自的优势和缺陷,单独作用时很难得到长期良好的抗凝效果。

Jiang等<sup>[10]</sup>研究了一种基于透明质酸(HA)、多巴胺(DA)和肝素的功能涂层。首先将多巴胺接枝到HA分子中。然后通过氧化聚合将DA接枝的HA材料应用于纤维PCL支架表面,肝素直接装载在涂层中,复合涂层增强了PCL支架的表面亲水性及力学性能,它还在体外显示出更有效的血小板黏附和血液凝血抑制,以促进内皮化和抗凝血作用。Zhu等<sup>[11]</sup>提出一种装饰有肝素/NO-载体纳米颗粒的冠状支架,用于抗凝和内皮化效应。

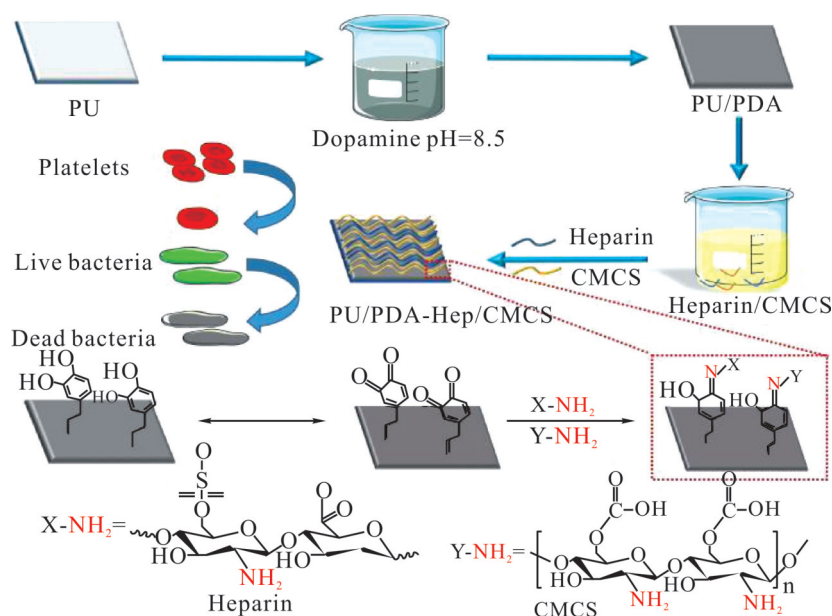


Fig. 1 Schematic representation of the formation of a polydopamine coating on a polyurethane surface followed by modification with the bioactive polymers heparin and CMCS<sup>[12]</sup>

通过在316 L不锈钢支架表面涂覆聚甲基丙烯酸甘油酯(PGMA),并在其上固定肝素/NO-载体纳米颗粒,实现了长期释放肝素和产生一氧化氮(NO)的效果。Jin等<sup>[12]</sup>研究了一种改性聚氨酯(PU)材料,通过在其表面修饰多巴胺(PDA)、肝素(Heparin)和羧甲基壳聚糖(CS),如图1所示,实现了优良的血液相容性和抗菌性能。实验表明,修饰后的PU材料表现出良好的蛋白质吸附和血小板黏附能力,较长的血浆再钙化时间,以及良好的抗红细胞溶血性和细胞生物相容性。

虽然肝素作为体内外都有抗凝血作用的物质应用范围在不断扩大,但在实际使用中存在多种并发症,其中最主要的并发症是自发性出血。大量使用肝素时可能会出现黏膜出血、伤口出血、内脏出血<sup>[13]</sup>,还有可能会诱导产生血小板减少症,严重时可引起胃肠道大量出血和中枢神经系统内出血,危及生命<sup>[14]</sup>。因此,并发症的威胁使得肝素的使用领域受到了极大限制。

**2.1.2 华法林:**华法林属于一类双香豆素的衍生化合物,可以有效地阻碍维生素K环氧化物还原酶<sup>[15]</sup>,干扰维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X及抗凝蛋白C、抗凝蛋白S的合成,阻碍凝血因子氨基末端谷氨酸残基的 $\gamma$ 羧化作用,起到抗凝效果。即使随着新型口服抗凝药物的研发和推广使用,华法林在某些特定疾病和合并症中依旧被认为是首选的口服抗凝剂,尤其是当患者有严重肾脏、肝脏疾病和二尖瓣狭窄等临床情况时,华法林的应用优势凸显。

Wadsworth等<sup>[16]</sup>总结了华法林在特定疾病和合并症中的应用优势,并对目前的临床实践指南进行了分析和解读。文章表明,华法林在抗磷脂综合症(APS)中的疗效优于DOACs,其次对于有严重肾脏、肝脏疾病的患者、二尖瓣狭窄(MS)患者、高胃肠出血风险的患者和LVT患者而言,华法林仍然是首选的抗凝剂。目前患者使用华法林治疗的主要局限性是个体间抗凝作用所需剂量存在巨大差异,其次环境因素和遗传因素也是影响华法林治疗的重要因素。边慧<sup>[17]</sup>探讨了基因检测指导华法林抗凝治疗的临床应用效果,实验结果表明,华法林治疗根据基因指导可降低过度抗凝的

风险,减少达到治疗INR所需时间指标,提高了抗凝治疗的安全性。但目前相关研究仍处于初始阶段,需要大量的临床试验。

华法林已经过长期临床验证,能够有效防止血栓形成,并降低深静脉血栓、肺栓塞等血栓相关疾病的风险。其抗凝作用可通过维生素K和凝血酶原复合物浓缩物逆转。此外,在需要时还可结合双重血小板抑制剂降低INR水平。但是华法林的剂量调整较复杂,需要根据患者的INR(国际标准化比值)进行个体化调整,过高或过低的剂量都可能导致出血或血栓形成的风险增加。目前,华法林在某些情况下被新型口服抗凝药物(NOACs)所取代,与华法林相比,新型口服抗凝药不需要频繁监测INR,其剂量通常更加标准化,使用起来相对简单<sup>[18]</sup>。新型口服抗凝药通常起效较快,用于急性静脉血栓、急性心肌梗死形成的治疗时,可以更快地达到抗凝效果<sup>[19]</sup>。新型的口服抗凝药受食物影响较小,且与其他药物的相互作用也较少。尽管新型口服抗凝药有以上优点,但在某些情况下,华法林仍然是首选或合适的抗凝治疗选择。

**2.1.3 比伐卢定:**比伐卢定(bivalirudin,商品名Angiomax),由美国Medicines制药公司出品。2000年12月经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,为直接的、特异的、可逆的凝血酶抑制剂。是由20个氨基酸组成的多肽,结构式为Phe-Pro-Arg-Pro-Gly-Gly-Gly-Gly-Asn-Gly-Asp-Phe-Glu-Glu-Ile-Pro-Glu-Glu-Tyr-Leu<sup>[20]</sup>。比伐卢定与血栓上的游离凝血酶的催化位点和阴离子外围识别位点特异性结合,起到抑制凝血作用;凝血酶缓慢酶解了比伐卢定Arg3-Pro4之间的肽键,使本品失活;所以比伐卢定对凝血酶的抑制作用是可逆的、短暂的<sup>[21]</sup>。

Sane等<sup>[22]</sup>研究了双肽蛋白酶抑制剂(BIV)和多糖脂质的相互作用,以及它们在药物释放和药物涂层支架中的应用。研究者设计了一种双药物涂层的冠状动脉支架,表面涂有SRL(西罗莫司)和BIV。首先,他们制备了SRL负载的PLGA纳米颗粒(SRL NPs),具有长期药物释放能力,抑制新生内皮增生。然后,通过疏水离子配对(HIP)方法将BIV转化为亲脂性部分,并将其包埋在磷脂

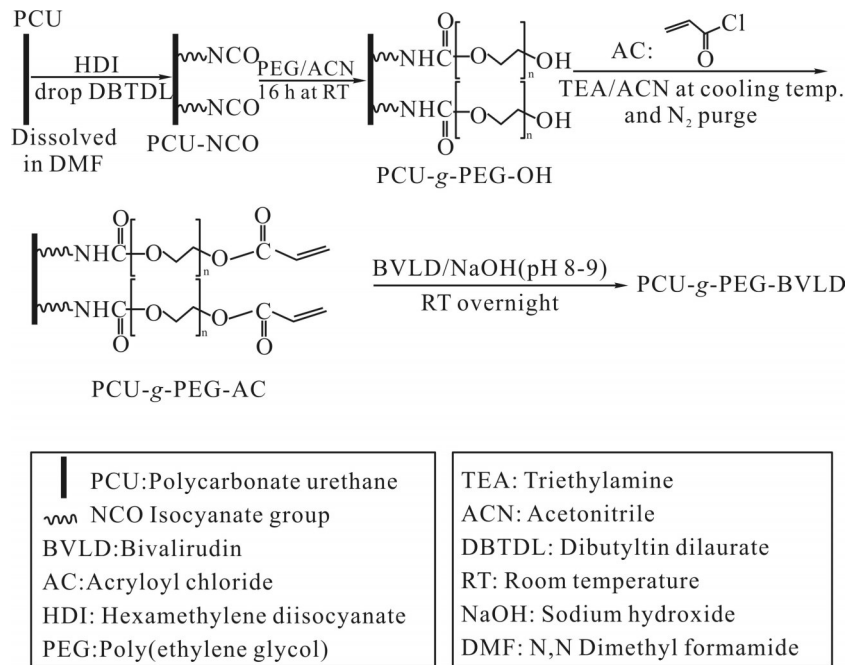


Fig. 2 Schematic representation of immobilisation of bivalirudin drug (BVLD) on the PCU surface<sup>[23]</sup>

体中。最后,通过定制的超声波喷涂涂层技术将2种纳米载体涂层在Co-Cr支架表面,赋予支架抗增殖活性和非凝血性。Wakai等<sup>[23]</sup>通过将聚乙二醇(PEG)和抗凝药物Bivalirudin(BVLD)接枝到聚碳酸酯基聚氨酯(PCU)表面来改善其亲水性和抗凝能力。如图2所示,首先用六亚甲基二异氰酸酯(HDI)处理PCU表面,引入活性异氰酸酯基团(NCO),接枝 $\alpha, \omega$ -二羟基-聚(乙二醇)(PEG),用丙烯酰氯(AC)将其丙烯酸化。然后通过BVLD氨基的加成反应将BVLD固定在表面,抑制血栓形成。

直接凝血酶抑制剂比伐卢定具有良好的临床应用前景的直接凝血酶抑制剂。抗血小板和抗凝血药有了新选择,但应警惕出血并发症。由于比伐卢定主要通过肾脏排泄,肾功能不全的患者可能需要调整剂量以防止药物蓄积和潜在的毒性作用。虽然已有许多临床研究支持比伐卢定在短期使用的安全性,但对于长期使用的潜在风险,尤其是慢性疾病患者,仍然需要积累更多的用药经验。

**2.1.4 NO涂层:**近30年来,NO作为一种重要的信

号分子在许多生物过程中被发现,其中包括杀菌剂和抗血栓剂2种应用过程<sup>[24]</sup>。

NO是正常血管内皮细胞释放的一种舒张血管的重要活性物质,可以使血管张力得到调节,维持正常的血液流动。当血管内皮细胞功能正常时,乙酰胆碱足以刺激NO分泌,使局部血管呈现舒张状态。而血管内皮细胞不具有正常功能时,乙酰胆碱就不能正常地刺激NO分泌,导致血管收缩而促进血栓形成,外源性NO可以替代正常NO发挥作用<sup>[25]</sup>。

Yang等<sup>[26]</sup>提出了一种从表面到内部的薄膜工程策略,通过将生物分子嵌入和硝酸盐氮氧化物(NO)负载相结合的协同策略,实现胺基涂层的等离子体聚合。通过将血栓抑制剂BLVD和治疗气体NO分别嵌入表面和内部的胺基涂层,实现了材料的抗血小板和抗凝功能。Zhu等<sup>[27]</sup>通过接枝肝素/NOate纳米颗粒为支架表面开发了一种双药物缓释涂层。这种方法可以实现肝素(Hep)和一氧化氮(NO)的持续释放,促进内皮细胞(ECs)的再生并保持良好的抗凝血活性。

NO作为供体虽然具有显著的抗菌性和抗凝

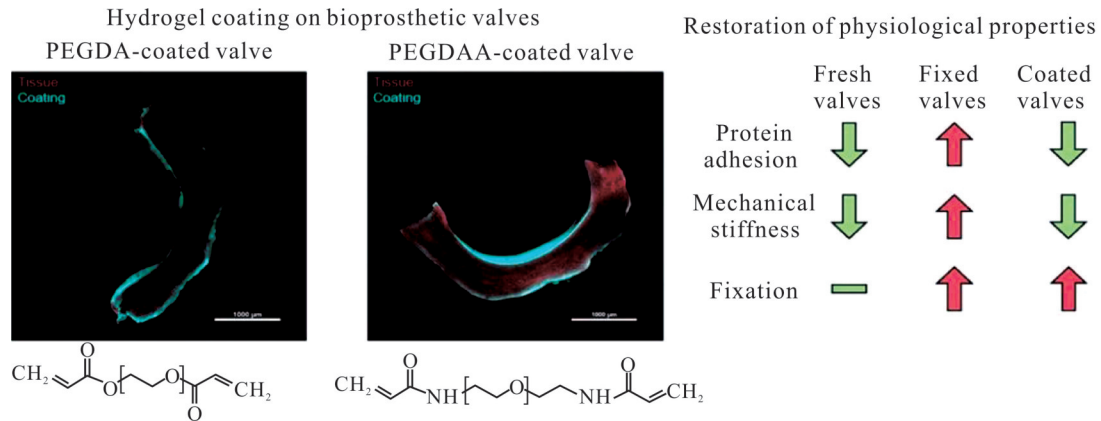


Fig. 3 Hydrogel coatings of polyethylene glycol diacrylate (PEGDA) and polyethylene glycol diacrylamide (PEGDAA) were deposited on the BPV samples<sup>[30]</sup>

血性,但目前仍然存在一些挑战和问题,如何有效地控制NO的释放速率是关键的问题之一。因为过量或不适当的NO释放可能会导致细胞毒性、氧化应激反应或其他不良反应。其次由于NO是一种气体小分子,其半衰期相对较短,如何设计能够持续释放NO以维持足够生理效应的药物载体是一个技术难题。

## 2.2 物理排斥吸附与黏附

**2.2.1 PEG:** PEG作为一种具有良好亲水性能的高分子材料,当材料表面接枝PEG后,PEG可以在表面形成一层水合层抵抗细菌黏附<sup>[28]</sup>,因为本身链段的空间位阻效应还可以抵抗非特异性蛋白的吸附。因此,PEG已成为构建具有良好血液相容性生物材料的理想选择<sup>[29]</sup>。PEG层的电中性可以消除界面与蛋白质之间的静电相互作用;较低折射率可以削弱分子链与蛋白质之间的范德华相互作用;较大偶极矩使得PEG链为强氢键受体,具有高度水合性。

Roseen等<sup>[30]</sup>利用聚乙二醇(PEG)基涂层来修复生物心脏瓣膜组织的生理行为。研究通过实验评估了2种不同的聚乙二醇(PEGDA和PEGDAA)涂层在固定瓣膜组织上的效果,如图3所示。研究结果显示,这2种涂层都可以减少蛋白质吸附,降低组织的硬度,并且具有较好的生物相容性。

Zhu等<sup>[31]</sup>通过共价接枝聚乙二醇(PEG)和肝素(Heparin)改善静电纺丝血管支架的生物性

能。研究发现,PEUU@PEG-Hep支架能够促进内皮细胞的附着、扩展和增殖,并在短时间内快速重建内皮层。共价接枝的PEG和肝素还能够提高支架的抗凝能力,限制内膜增生,并具有良好的生物相容性。

虽然PEG在生物应用中具有良好的生物相容性,但其稳定性和降解特性可能因不同的应用场景而异。PEG能够减少蛋白质吸附以降低免疫反应,但长时间的体内暴露可能导致蛋白质的逐渐吸附,这可能影响其抗凝血性能。长期接触PEG可能导致部分患者产生抗PEG抗体,这些抗体可能会引发免疫反应或导致治疗效果下降。尽管PEG涂层是一种有前景的抗凝血策略,但仍需要解决很多挑战,以便更好地优化其在医疗领域的应用。

**2.2.2 两性离子聚合物:**两性离子聚合物的单体由带正负电荷的阳、阴离子组成,两性离子聚合物链接枝到培养基表面则形成了两性离子聚合物刷。由于两性离子聚合物的单体同时具有阳、阴离子,因此在两性离子聚合物刷体系中,单体间电偶极矩之间的静电作用导致两性离子聚合物刷呈现出许多奇异的构象特性和丰富的相行为,并且其在外界作用下显示出典型的刺激响应特性。两性离子聚合物刷广泛的应用在石油工业领域、防污涂层领域、药物传递领域和膜分离材料领域<sup>[32-35]</sup>。

两性离子聚合物通常分为聚甜菜碱和聚两性电解质两大类,聚甜菜碱两性离子聚合物其正电

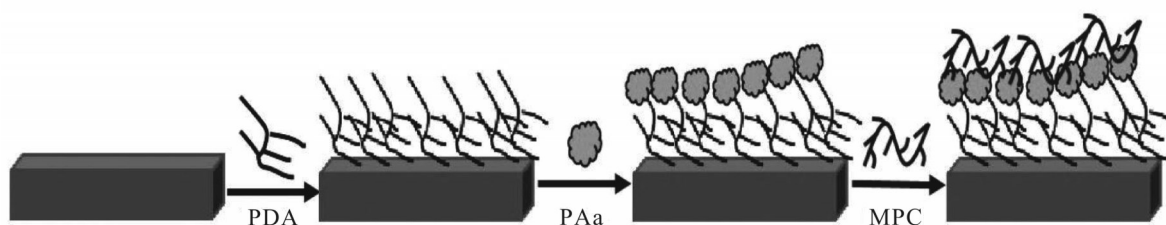


Fig. 4 Schematic diagram of the grafting process of PDA/PAa/MPC coating<sup>[43]</sup>

基团一般为季铵根,负电基团一般为磷酸根、磺酸根或羧酸根。

阴、阳离子基团之间的两两组合可以构建出不同的两性离子,其中以季盐阳离子与不同类型的阴离子组合得到的磺酸甜菜碱(SB)、羧基甜菜碱(CB)和磷酰胆碱的应用最为广泛<sup>[36]</sup>。李俊杰教授、张宏副研究员联合天津医科大学冯世庆教授团队<sup>[37]</sup>成功开发聚羧基甜菜碱微凝胶增强聚磺基甜菜碱(p CBM/p SB)两性离子水凝胶涂层材料,可涂覆在多种血液接触生物医学器件表面,大大降低血栓和感染的机率,制备技术居于世界领先水平,操作简单,易于工业化生产,而且具有良好的力学性能、耐久性和强附着力。Zhu等<sup>[38]</sup>利用CuSO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>引发聚多巴胺和聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱共沉积工艺来赋予聚氨酯功能性涂层,该涂层可显著提高材料表面的润湿性,减少蛋白质吸附,从而改善血液相容性。这类亲水涂层可以赋予合成医用高分子材料良好的血液相容性,同时也可以与其他抗凝、抗菌材料或药物联合使用,为材料在血液中长期有效的应用提供参考思路。

两性离子聚合物具有良好的生物相容性和抗凝血性能,但对于需要长期使用的医疗器械来说,两性离子聚合物涂层的持久性是一个重要的考量因素。

**2.2.3 磷酰胆碱:**磷酰胆碱(Phosphorylcholine, PC)基团是细胞膜磷脂层中的亲水端基之一,含有1个磷酸阴离子和1个三甲铵阳离子,是典型的电中性两性离子基团<sup>[39]</sup>。磷酰胆碱或磷酰胆碱基聚合物表面改性的材料具有极强的亲水性、良好的生物安全性、血液和组织相容性,近年来被广泛应用于组织工程、医疗设备表面改性和药物递送等领域<sup>[40-42]</sup>。

传统的材料与血液接触时,大量存在于血液中的蛋白质会迅速吸附到材料表面,引发血小板的黏附和补体激活,导致发生凝血。磷酰胆碱修饰的聚合物及其衍生物被发现具有良好的抗蛋白吸附和抗血小板黏附性能。

赵琳琳等<sup>[43]</sup>以钴铬合金为基底材料,利用富氨基涂层在其表面共价接枝了2-甲基丙烯酰氧乙基磷酰胆碱(MPC),通过X射线光电子能谱分析(XPS)证明成功制备了PDA/PAa/MPC涂层(如图4)。血小板黏附实验及全血实验证明PDA/PAa/MPC涂层具有良好的抗凝血性能。Chi等<sup>[44]</sup>研究了一种新型的反应活性转移聚合(RATRP)复合催化剂系统,通过该系统将2-甲基丙烯酰氧乙基磷酰胆碱(MPC)聚合到聚氨酯(PU)膜上,以提高其抗血小板黏附和抗凝血性能。实验结果表明,经过改性的PU-La-CA-Si-g-P(MPC)膜具有良好的生物相容性和抗血凝能力,有望在生物医学应用中发挥潜在作用。Ma等<sup>[45]</sup>提出了一种锚定型磷酰胆碱共聚物的合成方法以及用于血液相容应用的细胞膜模拟防污涂层的制备。研究表明,这种防污涂层具有优异的抗蛋白吸附和抗血栓形成性能,同时还能够捕获肿瘤细胞,表现出良好的血液相容性。

磷酰胆碱在抗凝血应用中显示出一定的潜力,但目前仍存在一些问题。尽管磷酰胆碱具有良好的生物相容性和抗凝血性能,但磷酰胆碱涂层的持久性是一个重要的考量因素。随着时间的推移,表面可能会发生降解或磨损,从而影响其抗凝血性能。其次,不同的活性基团会对磷酰胆碱的抗凝血性能产生影响。选择合适的单体和优化接枝方式是提高材料性能的重要步骤。目前在体外实验显示了良好的抗凝血效果,但体内环境中

的安全性和生物相容性需要通过全面的临床前和临床试验来验证。

### 3 结语与展望

近年来,医用材料表面的抗凝血涂层研究取得了显著进展,研究人员开发了多种新型材料作为抗凝血涂层,包括生物相容性高分子、两性离子聚合物、磷酰胆碱以及含有抗凝药物的复合材料等,许多抗凝血涂层已经在体外和体内实验中展现出良好的效果,部分涂层已进入临床试验阶段,并在某些医疗设备上得到实际应用。未来的研究可能会更侧重于开发具有多重功能的涂层,并考虑个体差异和定制化需求。

在本文中,总结了抗凝血涂层的研究进展,虽然不同抗凝药物在使用过程中存在一定局限性,但各国研究人员一直致力于构建理想型的抗凝血涂层。

我国虽然在抗凝血涂层的研究上取得了较好的研究成果。但抗凝血策略目前仍然存在以下几方面的问题。(1)抗凝血药物对出血的潜在副作用:尽管抗凝血药物可有效阻止血栓形成,但在高剂量使用时可能会引起出血问题。如何调整抗凝血药剂的剂量,同时保持足够的疗效并降低出血风险是一个难题。(2)治疗效果的持续性和耐受性:抗凝血药物的长期疗效及安全性还有待验证,特别是对于老年人、孕妇及肝肾功能异常等特殊人群的用药安全需进一步关注。(3)疾病监测与管理的复杂性:抗凝血治疗的监测较为复杂,需要定期进行凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)等检查。如果发现疾病进展或者发生不良反应,还需要及时调整药物剂量和治疗方案。

结合近几年抗凝血涂层的研究进展,在此提出几点完善希望。

(1)根据患者的个体差异以及抗凝药物的药代动力学特性,制定个性化的用药方案,定期进行血液凝固指标的检测,并根据结果及时调整药物剂量,确保疗效的同时降低出血风险。

(2)开展更大规模、更长期的临床研究,以全面评估抗凝药物在不同人群中的疗效和安全性。不断进行新型抗凝血药物的研究,寻找有效且副

作用小的替代品。

(3)开发和推广便携式、用户友好的监测设备和技术,建立统一的抗凝治疗监测和管理指南。促进多学科团队合作,确保治疗的全面性和有效性。

#### 参考文献:

- [1] Tian Y, Pang L, Zhang R, *et al.* Poly- tetrahydropyrimidine antibacterial hydrogel with injectability and self-healing ability for curing the purulent subcutaneous infection[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12: 50236-50247.
- [2] Vantucci C E, Ahn H, Fulton T, *et al.* Development of systemic immune dysregulation in a rat trauma model of biomaterial-associated infection[J]. *Biomaterials*, 2021, 264: 120405.
- [3] McLean J A Y. The discovery of heparin[J]. *Circulation*, 1959, 19: 75-78.
- [4] Bell R G, Caldwell P T. Mechanism of warfarin resistance. warfarin and the metabolism of vitamin K1[J]. *Biochemistry*, 1973, 12: 1759-1762.
- [5] Saraf K, Morris P, Garg P, *et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations[J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2014, 90: 520-528.
- [6] Weitz J I, Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2017, 117: 1283-1288.
- [7] Pan C J, Pang L Q, Gao F, *et al.* Anticoagulation and endothelial cell behaviors of heparin- loaded graphene oxide coating on titanium surface[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2016, 63: 333-340.
- [8] 赵明明, 陈国良, 张树祥. 抗凝血药物研究进展[J]. *广东化工*, 2022, 49(3): 117-119.  
Zhao M M, Chen G L, Zhang S X. Research progress of anticoagulant drugs[J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2022, 49 (3): 117-119.
- [9] 吴艳芳. 低分子量肝素精细结构的分析研究[D]. 上海: 东华大学, 2012.  
Wu Y F. Fine structure analysis of low molecular weight heparin [D]. Shanghai: Donghua University, 2012.
- [10] Jiang Y, Wang H, Wang X, *et al.* Surface modification with hydrophilic and heparin- loaded coating for endothelialization and anticoagulation promotion of vascular scaffold[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 219: 1146-1154.
- [11] Zhu T, Zhou M, Gao W, *et al.* Coronary stents decorated by heparin/NONOate nanoparticles for anticoagulant and

- endothelialized effects[J]. *Langmuir*, 2020, 36: 2901-2910.
- [12] Jin Y, Zhu Z, Liang L, *et al.* A facile heparin/carboxymethyl chitosan coating mediated by polydopamine on implants for hemocompatibility and antibacterial properties[J]. *Applied Surface Science*, 2020, 528: 146539.
- [13] Nahain A A, Ignjatovic V, Monagle P, *et al.* Anticoagulant heparin mimetics via RAFT polymerization[J]. *Biomacromolecules*, 2019, 21: 1009-1021.
- [14] Hogan M, Berger J S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): review of incidence, diagnosis, and management[J]. *Vascular Medicine*, 2020, 25: 160-173.
- [15] Li X, Li D, Wu J C, *et al.* Precision dosing of warfarin: open questions and strategies[J]. *The Pharmacogenomics Journal*, 2019, 19: 219-229.
- [16] Wadsworth D, Sullivan E, Jacky T, *et al.* A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant[J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2021, 46: 560-570.
- [17] 边慧. 基因检测指导华法林抗凝治疗的临床应用价值[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(1): 70-72.
- Bian H. Clinical value of gene detection in the guidance of warfarin anticoagulant therapy[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2023, 17(1): 70-72.
- [18] Yeh C H, Hogg K, Weitz J I. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2015, 35: 1056-1065.
- [19] Jones D A, Wright P, Alizadeh M A, *et al.* The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction[J]. *European Heart Journal- Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2021, 7: 398-404.
- [20] 边素艳, 盖鲁粤. 直接凝血酶抑制剂比伐卢定临床研究进展[J]. *中国介入心脏病学志*, 2007, 15(3): 178-180.
- Bian S Y, Gai L Y. Progress in clinical studies of bivalirudin, a direct thrombin inhibitor[J]. *Chinese Journal of Interventional Cardiology*, 2007, 15(3): 178-180.
- [21] Sinnaeve P R, Simes J, Yusuf S, *et al.* Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: effect in patients undergoing early percutaneous coronary intervention[J]. *European Heart Journal*, 2005, 26: 2396-2403.
- [22] Sane M, Dighe V, Patil R, *et al.* Bivalirudin and sirolimus co-eluting coronary stent: potential strategy for the prevention of stent thrombosis and restenosis[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 600: 120403.
- [23] Wakai I Y, Wang Q, Zhao J, *et al.* Surface modification of polycarbonate urethane by grafting polyethylene glycol and bivalirudin drug for improving hemocompatibility[J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 2023, 34: 531-538.
- [24] Feng Y, Tian H, Tan M, *et al.* Surface modification of polycarbonate urethane by covalent linkage of heparin with a PEG spacer[J]. *Transactions of Tian University*, 2013, 19: 58-65.
- [25] Lohmann S M. The nitric oxide and cGMP signal transduction system: regulation and mechanism of action[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Cell Research*, 1993, 1178: 153-175.
- [26] Yang T, Du Z, Qiu H, *et al.* From surface to bulk modification: plasma polymerization of amine-bearing coating by synergic strategy of biomolecule grafting and nitric oxide loading[J]. *Bioactive Materials*, 2020, 5: 17-25.
- [27] Zhu T, Zhou M, Gao W, *et al.* Coronary stents decorated by heparin/NONOate nanoparticles for anticoagulant and endothelialized effects[J]. *Langmuir*, 2020, 36: 2901-2910.
- [28] Tedjo C, Neoh K G, Kang E T, *et al.* Bacteria - surface interaction in the presence of proteins and surface attached poly (ethylene glycol) methacrylate chains[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2007, 82: 479-491.
- [29] Kim J H, Kim S C. PEO-grafting on PU/PS IPNs for enhanced blood compatibility—effect of pendant length and grafting density[J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 2015-2025.
- [30] Roseman M A, Lee R, Post A D, *et al.* Poly (ethylene glycol)-based coatings for bioprosthetic valve tissues: toward restoration of physiological behavior[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2020, 3: 8352-8360.
- [31] Zhu T, Gu H, Zhang H, *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.
- [32] 李美平, 邹琴, 周瀚, 等. 耐高温两性离子聚合物压裂液的制备与性能[J]. *高分子材料科学与工程*, 2018, 34(12): 7-12.
- Li M P, Zou Q, Zhou H, *et al.* Preparation and properties of amphoteric polymer fracturing fluid[J]. *Polymer Materials Science & Engineering*, 2018, 34(12): 7-12.
- [33] Sha J, Chen R, Yu J, *et al.* Dynamic multi-level microstructured antifouling surfaces by combining quaternary ammonium modified GO with self-polishing copolymers[J]. *Carbon*, 2023, 201: 1038-1047.
- [34] Zahedi L, Ghourchi Beigi P, Shafiee M, *et al.* Development of plasma functionalized polypropylene wound dressing for betaine hydrochloride controlled drug delivery on diabetic wounds[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 9641.
- [35] Wang G, Zhang M, He Z, *et al.* Novel amphoteric ion exchange membranes by blending sulfonated poly (ether ether ketone) with



- ammonium polyphosphate for vanadium redox flow battery applications[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2021, 138: 50592.
- [36] Zheng L, Sundaram H S, Wei Z, *et al.* Applications of zwitterionic polymers[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2017, 118: 51-61.
- [37] 曲照贵, 郭瑞. 高效抗凝血水凝胶涂层技术问世[J]. *中国石油和化工产业观察*, 2022(10):50.
- Qu Z G, Guo R. Highly effective anticoagulant hydrogel coating technology introduced[J]. *China Petro Chemical Industry Observer*, 2022(10): 50.
- [38] Zhu Z, Gao Q, Long Z, *et al.* Polydopamine/poly (sulfobetaine methacrylate) co-deposition coatings triggered by CuSO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on implants for improved surface hemocompatibility and antibacterial activity[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6: 2546-2556.
- [39] Iwasaki Y, Ishihara K. Cell membrane-inspired phospholipid polymers for developing medical devices with excellent biointerfaces[J]. *Science and Technology of Advanced Materials*, 2012, 13: 064101.
- [40] Mao Y, Guidoin R, Li Y, *et al.* Soybean-derived phospholipids complexed poly (lactic-co-glycolic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering applications[J]. *Materials & Design*, 2021, 205: 109737.
- [41] Ishihara K. Blood-compatible surfaces with phosphorylcholine-based polymers for cardiovascular medical devices[J]. *Langmuir*, 2018, 35: 1778-1787.
- [42] Gkionis L, Aojula H, Harris L K, *et al.* Microfluidic-assisted fabrication of phosphatidylcholine-based liposomes for controlled drug delivery of chemotherapeutics[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 604: 120711.
- [43] 赵琳琳, 董旭峰, 齐民. 钴铬表面聚烯丙胺/多巴胺共价固定磷酸胆碱涂层的制备及抗凝血性能[J]. *功能材料*, 2023, 54(7): 7171-7179.
- Zhao L L, Dong X F, Qi M. Graphitization of polyimide catalyzed by nickel acetylacetonate and its thermal conductivity[J]. *Journal of Functional Materials*, 2023, 54(7): 7171-7179.
- [44] Chi C, Sun B, Zhou N, *et al.* Anticoagulant polyurethane substrates modified with poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) via SI-RATRP[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, 163: 301-308.
- [45] Ma Y, Qiao X Y, Lu Q, *et al.* Anchorable phosphorylcholine copolymer synthesis and cell membrane mimetic antifouling coating fabrication for blood compatible applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8: 4299-4309.

## Progress in the Application of Anticoagulant Coatings on Medical Material Surfaces

Xiuyin Cai<sup>1</sup>, Chengcai Li<sup>1</sup>, Hailin Zhu<sup>1,2</sup>, Yuhai Guo<sup>1,2</sup>, Bingrong Liu<sup>3</sup>, Xiang Yin<sup>3</sup>

(1. College of Textile Science and Engineering (International Institute of Silk), Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China; 2. Innovation Center of Advanced Textile Technology (Jianhu Laboratory), Keqiao 312000, China; 3. Jiangxi Sanxin MEDTEC Co., Ltd., Nanchang 330200, China)

**ABSTRACT:** With the development of biomedical engineering and medical devices, the compatibility of medical materials in contact with blood has attracted increasing attention. In order to reduce the adverse reactions due to thrombosis, researchers are committed to the development of anticoagulant coatings that can prevent blood adhesion and coagulation. This thesis introduced the research progress on anticoagulant coatings in recent years, focusing on several common coating strategies according to the anticoagulation mechanism: indirect inactivation of coagulation factor-based coatings and physical rejection of adsorption and adhesion-based coatings. By sorting out these research results, this thesis aimed to provide a theoretical basis and technical reference for the future development of anticoagulant coatings on the surface of medical materials, and to look forward to the future development direction of this field.

**Keywords:** medical materials; surfaces; anticoagulation mechanism; anticoagulant coating