

# 功能化血管支架促进再内皮化的研究进展： 从“抑制增生”到“促进修复”

荣汐玥<sup>1</sup>, 张 瑜<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学第二临床学院, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆

收稿日期: 2026年5月29日; 录用日期: 2026年6月23日; 发布日期: 2026年6月30日

## 摘 要

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是治疗心血管疾病的重要手段,但支架植入后的再狭窄与晚期血栓形成仍是限制其长期疗效的主要瓶颈。尽管传统药物洗脱支架能有效抑制平滑肌细胞增殖,但其非选择性的抗增殖机制也常导致内皮细胞修复延迟,即“再内皮化延迟”。因此,当前血管支架的研发策略正经历从“抑制增生”向“促进修复”的转型。本文从PCI术后导致再内皮化延迟的病理机制着手,重点综述了两大类助力支架再内皮化的策略:一是利用多肽等生物活性分子联合聚合物构建复合涂层修饰支架表面,赋予其特异性识别和调控细胞行为的能力;二是通过表面微结构技术改善血液动力学,降低支架再狭窄风险。此外,本文还探讨了联合智能响应性递药系统促修复的可行性,包括基于活性氧、pH及酶微环境的内源性响应释放,以及磁场、超声等外源性刺激调控及可视化治疗策略,旨在为新一代功能化血管支架设计提供参考。

## 关键词

功能化血管支架, 再内皮化, 生物活性分子, 表面微结构, 智能递药系统

# Research Progress on Functionalized Vascular Stents for Promoting Re-Endothelialization: From “Inhibiting Hyperplasia” to “Promoting Repair”

Xiyue Rong<sup>1</sup>, Yu Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Second Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 荣汐玥, 张瑜. 功能化血管支架促进再内皮化的研究进展: 从“抑制增生”到“促进修复” [J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 83-88. DOI: 10.12677/acm.2026.1672500

## Abstract

Percutaneous coronary intervention (PCI) is a crucial therapeutic approach for cardiovascular diseases; however, in-stent restenosis and late stent thrombosis remain major bottlenecks limiting its long-term efficacy. Although traditional drug-eluting stents can effectively inhibit smooth muscle cell proliferation, their non-selective anti-proliferative mechanisms often delay endothelial cell repair, a phenomenon known as “delayed re-endothelialization”. Consequently, current research and development strategies for vascular stents are undergoing a paradigm shift from “inhibiting hyperplasia” to “promoting repair”. Starting from the pathological mechanisms underlying delayed re-endothelialization post-PCI, this review focuses on two primary strategies to promote stent re-endothelialization: first, constructing composite coatings using bioactive molecules (such as peptides) combined with polymers to modify stent surfaces, thereby endowing them with the ability to specifically recognize and regulate cellular behavior; second, utilizing surface micro-texturing techniques to improve hemodynamics and reduce the risk of in-stent restenosis. Furthermore, this paper explores the feasibility of joint intelligent responsive drug delivery systems for re-endothelialization. This includes endogenous stimulus-responsive release based on reactive oxygen species, pH, and enzymatic microenvironments, as well as exogenous stimulation regulation via magnetic fields and ultrasound, along with visualized therapeutic strategies. These insights aim to provide references for the design of next-generation functionalized vascular stents.

## Keywords

Functionalized Vascular Stents, Re-Endothelialization, Bioactive Molecules, Surface Micro-Texturing, Smart Drug Delivery Systems

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心血管疾病是全球主要死亡原因之一, 尽管经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)显著改善了急性缺血事件的短期预后, 但支架植入后再狭窄及晚期血栓形成仍严重限制其长期疗效[1] [2]。目前广泛应用的药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)虽能有效抑制平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)增殖, 但其缺乏细胞选择性, 在抑制病理性增生的同时亦显著延缓内皮细胞(endothelial cells, ECs)迁移、增殖及功能成熟, 从而导致“再内皮化延迟”现象[3]-[5]。这种持续的内皮修复缺失状态被认为是晚期血栓形成的重要生物学基础。因此, 近年来血管支架的研究重点逐渐从单纯“抑制内膜增生”转向“促进功能性再内皮化”。越来越多研究表明, 完整且功能成熟的内皮层不仅是结构修复的基础, 更是维持血管稳态、调控剪切力响应及抑制炎症反应的关键屏障[6]。因此, 如何在精准抑制 SMCs 异常增殖的同时选择性促进 ECs 修复, 已成为血管介入材料领域的核心科学问题。本文从 PCI 术后再内皮化延迟的病理机制着手, 重点综述了基于生物活性分子修饰及表面微结构技术改性的功能化支架的最新研究进展, 并进一步探讨了智能响应性递药系统应用的可行性, 旨在为新一代功能化血管支架的优化设计提供理论依据与参考。

## 2. PCI 术后再内皮化延迟的病理机制

支架植入造成的机械损伤导致血管内皮剥脱, 进而使其丧失分泌一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列环素等抗炎、抗凝物质的能力, 使血管壁长期处于高炎症、高氧化应激、高凝状态微环境中[7][8]。与此同时, 损伤部位会迅速募集炎症细胞浸润, 释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎因子。这些因子不仅直接削弱内皮功能, 还会激活静息态的 SMCs, 促使其由收缩表型向合成表型转换并发生过度增殖[9][10]。此外, 大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)积聚, 不仅消耗 NO, 还会通过激活 NF- $\kappa$ B 通路引发线粒体损伤[11]。上述病理因素的持续存在与协同作用, 导致再内皮化延迟, 构成了支架内再狭窄及晚期血栓形成的关键病理基础。因此, 通过选择性促进 ECs 黏附与增殖, 并同步抑制 SMCs 的表型转换及增殖可以实现快速再内皮化, 对于预防心血管不良事件具有重要意义。

## 3. 功能化支架的研究进展

血管支架是一个复杂的生物力学系统。支架的基体材料(如不锈钢、金属合金、可降解高分子材料等)及宏观几何结构(如网格状、螺旋状、多孔状等)共同决定了其机械支撑力与降解产物的生物相容性; 支架表面粗糙度、孔径大小及孔隙率、电荷等会影响免疫细胞的粘附、迁移和激活, 而宿主免疫反应是决定支架成功与否的关键。因此, 在设计功能化支架时必须考虑到这些因素, 即表面修饰不仅要提供生物活性信号, 还需与基体材料的降解行为相匹配, 并适应特定的血流动力学环境, 从而减少支架的免疫原性, 改善其长期性能。

### 3.1. 生物活性分子修饰

生物活性分子修饰是连接合成材料与复杂生命体系的关键桥梁。通过物理、化学或生物的方法, 在材料表面引入多肽、蛋白质、核酸等特定功能分子, 可赋予材料精准的生物识别、信号转导及细胞响应的能力, 从而提升材料的生物相容性与靶向性。将此类分子与聚合物[如壳聚糖、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸聚合物(PLGA)等]共混制备的复合涂层不仅能有效提高金属支架的抗腐蚀性能, 延长其使用寿命, 还可以调控细胞在支架表面的黏附、增殖及定向分化。例如, Lin 等[12]在 ZK60 镁合金表面构建了 PLGA/没食子酸/PLGA 三明治结构涂层, 通过缓慢释放没食子酸发挥抗氧化作用, 同时促进 ECs 增殖及抑制 VSMCs 生长。Wang 等[13]则利用聚多巴胺将含肝素和 GREDVY 多肽的丝素蛋白固定在经氟化氢预处理的 Mg-Zn-Y-Nd 合金表面, 成功实现了抑制血小板黏附, 降低溶血率及延长凝血时间的效果。

在众多促进 ECs 黏附的生物活性分子中, 多肽凭借其结构简单、生物活性高、稳定性好等优点备受青睐。尽管传统 RGD 多肽序列能促进细胞黏附, 但易导致 SMCs 及成纤维细胞的非特异性募集。相比之下, 靶向整合素  $\alpha v \beta 3$  的 LXW7、REDV 等多肽展现出显著优势: 它们不仅可以主动捕获 ECs 并促进其增殖, 还能在血流剪切力下保持较好的结合稳定性[14], 应用前景广泛。此外, 通过在聚合物中引入其他生物活性因子(如血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子、NO 供体分子等)或仿生基质(如层粘连蛋白、透明质酸等), 亦是优化支架表面生物学特性、促进 ECs 黏附与增殖的有效策略[15]。

### 3.2. 表面微结构技术

对血管支架表面进行微结构处理, 可以改变支架的亲/疏水性能和细胞相容性, 加速内皮层形成, 抑制血栓和炎症形成, 同时改善血液动力学, 使其成为改善血管支架性能的一种有前途的策略。例如, 杨发展课题组[16]-[18]在血管支架内表面分别设计了正六边形凸起、凹坑微结构和圆形凹坑微结构, 发现微结构的存在可以改善近壁面处的血流特性, 提高血液流动速度和近壁面处的扰动, 减少血液黏附, 降低血管支架出现再狭窄的风险。蔡芸等[19]则在支架内侧表面分别设计了三角形和正方形沟槽结构, 结果也

证实这些微结构在改善血液动力学方面具有不可忽视的作用。总之, 在支架表面进行微结构处理, 为构建新型功能化支架提供了新途径, 但其长期稳定性及体内蛋白吸附引起的界面重塑问题仍有待解决。

## 4. 智能响应性递药系统的联合应用

### 4.1. 靶向递送提升局部药物浓度

血管内皮损伤后, VCAM-1、ICAM-1 及 P-selectin 等黏附分子表达升高, 为靶向递送提供了特异性识别位点; 同时单核细胞与中性粒细胞持续向损伤区域募集, 使局部逐渐形成典型的炎症信号富集微环境[20]。通过在载体表面修饰相应配体, 可实现对活化 ECs 的选择性结合, 使其负载的药物在病灶部位滞留与富集。相较于依赖电荷作用或被动扩散的传统递送方式, 受体-配体介导的靶向策略在空间选择性与结合稳定性方面更具优势。在此基础上, 血小板膜、巨噬细胞膜等生物膜包覆策略则可以在增强免疫逃逸能力的同时, 使载体在血流环境下仍能保持较好的靶向性能[21]。该类系统可提高抗 SMCs 增殖、抗炎等药物在损伤血管壁的局部浓度, 降低全身用药的副作用。

### 4.2. 内源性微环境响应性释放策略

血管内皮损伤区域通常伴随 ROS 升高、局部酸化及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 表达增加等特征[22]。针对这些病理信号构建响应性载体, 可实现药物按需释放。例如, ROS 敏感键(如硫缩酮键、硒键和硼酸酯键等)能够在氧化应激环境中断裂, 促进药物释放并同步降低 ROS 水平[23][24]。pH 相应体系则可利用炎症区域酸化特征, 通过酸敏键调控药物释放速率, 使释放行为随炎症程度变化而动态调整, 从而降低在正常组织中的非特异性释放[22]。MMPs 响应型肽链则可在组织重塑阶段发生特异性酶切, 使药物释放与血管修复进程相匹配。总体而言, 这类基于微环境驱动的递药策略, 使药物递送从传统的剂量控制模式, 进一步发展以病理状态为核心的调控模式。

### 4.3. 外源刺激调控与可视化治疗策略

相较于内源性微环境响应体系, 外源刺激调控策略提供了更高水平的时空控制能力, 使药物递送从被动响应进一步发展为可控触发的主动调节过程。磁场作为一种非侵入式物理调控手段, 可借助磁性纳米颗粒实现对支架区域的远程富集与驻留增强, 从而延长局部滞留时间并提高有效药物浓度。超声刺激则通过空化效应及局部微流扰动, 提高血管壁通透性, 促进纳米载体跨越内皮屏障并进入血管壁深层组织, 从而增强作用深度与覆盖范围[25]。近红外光响应体系主要依赖光热或光化学效应引发局部结构变化, 实现特定空间区域的精准触发释放, 从而进一步提升空间选择性[26][27]。在此基础上, 结合荧光、磁共振成像(MRI)或光声成像等可视化技术, 该类系统可实现递送过程的实时监测以及支架修复状态的动态评估, 使治疗过程从传统不可视干预模式逐步转向可视化、可追踪的精确调控体系。

## 5. 总结与展望

综上所述, 解决支架植入后的“再内皮化延迟”是降低心血管不良事件发生率的关键。当前的研究已经从单纯依靠药物抑制 SMCs 增生, 逐步转向功能化血管支架的设计, 通过生物活性分子修饰和物理微结构等方式来主动调控细胞行为。特别是智能响应性递药系统的出现, 使得药物释放能够与病灶部位的病理微环境(如高 ROS、高炎症、微酸化等)相匹配, 实现了从“被动释放”到“按需释放”的跨越。

尽管实验室研究成果斐然, 功能化血管支架的临床转化仍面临着严峻的共性与个性挑战:

① 生物相容性与长期安全性。新型涂层材料及其降解产物在体内的长期驻留效应、慢性炎症风险以及对血管壁重塑的远期影响, 仍需通过大规模、长周期的动物实验及临床随访加以验证。

② 制造工艺的稳定性与规模化生产。许多前沿的表面修饰技术(如表面微结构)工艺复杂、成本高昂,且在从实验室精雕细琢转向工业化大批量生产时容易出现批次间稳定性差、均一性难以保证等质量问题,这成为限制其商业化的关键瓶颈。

③ 复杂的监管审批路径。功能化支架通常涉及“器械 + 药物 + 生物材料”的跨界属性,其监管分类界定复杂。审批机构对新材料的安全性评价标准更为严格,要求提供详尽的毒理学数据和临床前证据,这显著延长了产品的上市周期。

④ 成本效益分析。尽管新技术可能提升临床疗效,但其高昂的研发与制造成本可能导致终端价格大幅上升。在医疗资源有限的背景下,必须进行严谨的卫生经济学评估,证明其在降低再狭窄率、减少再次介入手术等方面的获益能够抵消其额外的经济成本,才能获得医保支付方的认可。

未来的研究应致力于开发具有多重响应能力的复合涂层系统,使其既能响应血流剪切力变化,又能针对炎症因子和氧化应激水平进行动态调节。同时,结合生物可吸收材料与仿生表面工程技术,构建具有自适应功能的“智能”血管支架,将是实现血管组织真正意义上功能性修复的重要方向。

## 基金项目

重庆市自然科学基金(CSTB2022NSCQ-MSX0782), 国家自然科学基金(82302164)。

## 参考文献

- [1] Bhogal, S., Hill, A.P., Merdler, I., Wermers, J.P., Ben-Dor, I. and Waksman, R. (2024) Drug-Coated Balloons for Coronary Artery Disease: An Updated Review with Future Perspectives. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, **69**, 79-89. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2024.05.027>
- [2] Condello, F., Spaccarotella, C., Sorrentino, S., Indolfi, C., Stefanini, G.G. and Polimeni, A. (2023) Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 1238. <https://doi.org/10.3390/jcm12031238>
- [3] Mukheja, Y., Sarkar, A., Arora, R., Pal, K., Ahuja, A., Vashishth, A., *et al.* (2024) Unravelling the Progress and Potential of Drug-Eluting Stents and Drug-Coated Balloons in Cardiological Insurgencies. *Life Sciences*, **352**, Article 122908. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122908>
- [4] Chen, J., Zhou, C., Fang, W., Yin, J., Shi, J., Ge, J., *et al.* (2024) Identification of Endothelial Protein C Receptor as a Novel Druggable Agonistic Target for Reendothelialization Promotion and Thrombosis Prevention of Eluting Stent. *Bioactive Materials*, **41**, 485-498. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.07.028>
- [5] Yin, J., Zhao, C., Huang, J., Chen, C., Lei, T., He, J., *et al.* (2024) Diabetic Conditions Promote Drug Coating Degradation but Prevent Endothelial Coverage after Stenting. *Acta Biomaterialia*, **177**, 189-202. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.01.034>
- [6] Aitken, C., Mehta, V., Schwartz, M.A. and Tzima, E. (2023) Mechanisms of Endothelial Flow Sensing. *Nature Cardiovascular Research*, **2**, 517-529. <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00276-0>
- [7] Wolhuter, K., Kong, S.M.Y., Stanley, C.P. and Kovacic, J.C. (2023) The Role of Oxidants in Percutaneous Coronary Intervention-Induced Endothelial Dysfunction: Can We Harness Redox Signaling to Improve Clinical Outcomes? *Antioxidants & Redox Signaling*, **38**, 1022-1040. <https://doi.org/10.1089/ars.2022.0204>
- [8] Liu, W., Wang, X. and Feng, Y. (2023) Restoring Endothelial Function: Shedding Light on Cardiovascular Stent Development. *Biomaterials Science*, **11**, 4132-4150. <https://doi.org/10.1039/d3bm00390f>
- [9] Pelliccia, F., Zimarino, M., Niccoli, G., Morrone, D., De Luca, G., Miraldi, F., *et al.* (2023) In-Stent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: Emerging Knowledge on Biological Pathways. *European Heart Journal Open*, **3**, oead083. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead083>
- [10] Chakraborty, R., Chatterjee, P., Dave, J.M., Ostriker, A.C., Greif, D.M., Rzucidlo, E.M., *et al.* (2021) Targeting Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching in Vascular Disease. *JVS-Vascular Science*, **2**, 79-94. <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2021.04.001>
- [11] 王道鑫, 张添光, 缪朝玉. 血管内皮细胞线粒体氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(6): 329-334, 392.
- [12] Lin, L., Lee, H.P. and Yeh, M.L. (2020) Characterization of a Sandwich PLGA-Gallic Acid-PLGA Coating on Mg Alloy

- ZK60 for Bioresorbable Coronary Artery Stents. *Materials*, **13**, Article 5538. <https://doi.org/10.3390/ma13235538>
- [13] Wang, P., Xiong, P., Liu, J., Gao, S., Xi, T. and Cheng, Y. (2018) A Silk-Based Coating Containing GREDVY Peptide and Heparin on Mg-Zn-Y-Nd Alloy: Improved Corrosion Resistance, Hemocompatibility and Endothelialization. *Journal of Materials Chemistry B*, **6**, 966-978. <https://doi.org/10.1039/c7tb02784b>
  - [14] Hao, D., Fan, Y., Xiao, W., Liu, R., Pivetti, C., Walimbe, T., *et al.* (2020) Rapid Endothelialization of Small Diameter Vascular Grafts by a Bioactive Integrin-Binding Ligand Specifically Targeting Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Cells. *Acta Biomaterialia*, **108**, 178-193. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.005>
  - [15] 张蓓, 王锋, 曹骏伟, 等. 血管支架功能化涂层策略的研究进展[J]. 医疗与卫生用纺织品, 2025, 43(5): 9-15.
  - [16] 黄珂, 杨发展, 潘明章, 等. 血管支架内壁面圆形凹坑微结构对血流动力学影响仿真[J]. 哈尔滨理工大学学报, 2023, 28(2): 59-66.
  - [17] 郑凯瑞, 杨发展, 赵国栋, 等. 血管支架内表面正六边形微结构对血液流动特性的影响[J]. 表面技术, 2022, 51(9): 280-287.
  - [18] 郑凯瑞, 杨发展, 赵国栋, 等. 血管支架内壁微结构参数对近壁面血流特性的影响[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2022, 40(6): 185-195.
  - [19] 蔡芸, 朱诗文, 傅连东. 仿生表面微结构参数对血管支架内血流动力学特性影响的仿真分析[J]. 机械设计与制造, 2020(8): 117-120.
  - [20] Milošević, N., Rütter, M. and David, A. (2022) Endothelial Cell Adhesion Molecules- (un)Attainable Targets for Nanomedicines. *Frontiers in Medical Technology*, **4**, Article ID: 846065. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.846065>
  - [21] Gracheva, S.V., Yankova, T.S., Kosaya, M.P., Brotsman, V.A., Ioffe, I.N., Lukonina, N.S., *et al.* (2022) Reversibly Switchable Methanofullerene by Photoexcitation and Reduction. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **24**, 26998-27003. <https://doi.org/10.1039/d2cp03945a>
  - [22] Hu, D., Li, Y., Li, R., Wang, M., Zhou, K., He, C., *et al.* (2024) Recent Advances in Reactive Oxygen Species (ROS)-Responsive Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **14**, 5106-5131. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.10.015>
  - [23] Rahimi, E., Sanchis-Gual, R., Chen, X., Imani, A., Gonzalez-Garcia, Y., Asselin, E., *et al.* (2023) Challenges and Strategies for Optimizing Corrosion and Biodegradation Stability of Biomedical Micro- and Nanoswimmers: A Review. *Advanced Functional Materials*, **33**, Article 2210345. <https://doi.org/10.1002/adfm.202210345>
  - [24] Cai, W., Liang, W., Li, D., Dai, W., Li, Z., Wei, X., *et al.* (2025) Reactive Oxygen Species-Responsive Polymer Drug Delivery System Targeted Oxidative Stressed Colon Cells to Ameliorate Colitis. *ACS Nano*, **19**, 17287-17308. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c14373>
  - [25] 谢李欣, 杜哲菲, 彭秋霞, 等. 超声响应型纳米材料在抗炎治疗中的分类与应用[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(4): 793-799.
  - [26] 张洪源, 孙胜男, 王晨, 等. 新型纳米药物递送系统用于血栓诊疗的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(6): 760-772.
  - [27] Geng, S., Fan, S., Li, H., Qi, Y., An, C., Wu, E., *et al.* (2023) An Artificial Neuromuscular System for Bimodal Human-Machine Interaction. *Advanced Functional Materials*, **33**, Article 2302345. <https://doi.org/10.1002/adfm.202302345>