Hans Journal of Biomedicine 生物医学, 2026, 16(6), 1003-1017
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjbm
https://doi.org/10.12677/hjbm.2026.166103

Hans汉斯

水蛭素功能化血液接触材料研究进展

庞斯尹[1]，俸翰超[2*]

[1]右江民族医学院临床医学院，广西 百色
[2]右江民族医学院人文与管理学院，广西 百色

收稿日期：2026年8月25日；录用日期：2026年10月28日；发布日期：2026年11月5日

摘 要

水蛭素可不依赖抗凝血酶直接抑制凝血酶，为血液接触材料的局部抗凝提供研究依据。本文以PubMed为主要文献来源，结合参考文献追溯与专题补充检索，综述水蛭素功能化材料的构建方法、器械应用及评价体系，重点讨论共价偶联、间隔臂设计和聚多巴胺(PDA)锚定，并与肝素、比伐卢定及阿加曲班涂层进行比较。现有少数体外研究提示，水蛭素负载或固定后可保留一定抗凝活性，但其效果受偶联位点、分子可及性及底层性质影响。PDA自身对血液和细胞反应的影响会随制备条件而变化，评价复合界面时需区分PDA底层与水蛭素等活性组分的贡献。目前，不同涂层缺乏可比条件下的直接比较，本文纳入的水蛭素材料研究亦未提供人体临床证据。后续需结合动态血流、机械变形、灭菌储存及长期体内评价，进一步确定不同器械场景下的性能和适用范围。

关键词

水蛭素，血液接触材料，表面功能化，血液相容性，冠脉支架

Research Progress of Hirudin-Functionalized Blood-Contacting Materials

Siyin Pang[1], Hanchao Feng[2*]

[1]Clinical Medical College, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi
[2]School of Humanities and Management, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: August 25, 2026; accepted: October 28, 2026; published: November 5, 2026

Abstract

Hirudin directly inhibits thrombin without requiring antithrombin, providing a rationale for local anticoagulation on blood-contacting materials. This narrative review draws primarily on PubMed,

*通讯作者。

文章引用: 庞斯尹, 俸翰超. 水蛭素功能化血液接触材料研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(6): 1003-1017.
DOI: 10.12677/hjbm.2026.166103

supplemented by reference tracing and targeted searches, to summarize functionalization strategies, device applications, and evaluation methods. Particular attention is given to covalent coupling, spacer design, and polydopamine (PDA)-mediated anchoring, with comparisons against heparin, bivalirudin, and argatroban coatings. A small number of *in vitro* studies suggest that hirudin can retain anticoagulant activity after loading or immobilization. However, activity depends on coupling sites, molecular accessibility, and the properties of the underlying layer. The biological effects of PDA vary with preparation conditions, making it necessary to distinguish the contributions of individual components in composite interfaces. Direct comparisons under comparable conditions remain limited, and the hirudin-functionalized material studies included in this review provide no human clinical evidence. Further evaluation under dynamic blood flow, mechanical deformation, sterilization, storage, and long-term *in vivo* conditions is needed to determine their performance and applicability across different device settings.

Keywords

Hirudin, Blood-Contacting Materials, Surface Functionalization, Hemocompatibility, Coronary Stent

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

血管支架、人工血管、导管、血液透析膜及体外循环组件已广泛用于心血管疾病和危重症治疗。然而，人工材料与血液接触后可迅速吸附多种血浆蛋白，继而引起接触途径激活、血小板黏附与活化、凝血酶生成及炎症反应。上述过程可在材料表面和局部流场的共同作用下相互促进，最终增加器械相关血栓形成的风险[1]-[7]。全身抗凝或抗血小板治疗虽可降低部分血栓风险，但也可能增加出血、个体反应差异和长期用药负担。因此，将抗凝作用尽可能限制在血液接触界面，在减少材料诱导凝血的同时保留机体正常止血功能，已成为血液接触材料研究的重要方向[1]-[3]。

近年来，血液接触材料的抗栓表面设计主要包括两类策略。一类是构建亲水、两性离子或液体样界面，以减少非特异性蛋白吸附；另一类是在材料表面引入肝素、凝血酶调节蛋白、直接凝血酶抑制剂或一氧化氮相关组分，从而主动调节凝血反应[2]-[5] [8] [9]。水蛭素是一种靶点明确的直接凝血酶抑制剂，其作用不依赖抗凝血酶等辅因子，并可通过重组表达、蛋白工程及递送体系进行改造[10]-[14]。这些特点使其在血液接触界面局部抗凝方面具有一定的应用潜力。

值得注意的是，游离水蛭素具有较强的药理活性，并不意味着其固定于材料表面后仍能保持相同作用。现有研究涉及硅片、电纺纤维、血管移植物和金属支架等不同平台，在偶联方法、检测条件及血液来源方面存在较大差异，部分研究仍停留在平面样片和静态凝血评价阶段。基于此，本文对水蛭素功能化血液接触材料的作用基础、构建策略、器械应用、评价方法及转化问题进行综述，重点分析共价固定与 PDA 锚定中的活性保持问题，并与肝素及其他固定化直接凝血酶抑制剂进行比较，以分析不同界面策略的适用条件及现有证据的局限。

2. 文献检索与综述范围

2.1. 文献来源和纳入原则

主体文献检索截至 2026 年 8 月 24 日，以 PubMed 为主要检索来源，并通过 Crossref 和期刊官网核

对作者、题名、卷期、页码或文章号及 DOI。英文检索词主要包括 hirudin、recombinant hirudin、blood-contacting material、hemocompatibility、surface functionalization、coating、vascular graft 和 coronary stent，并根据研究主题进行组合检索和参考文献追溯。本文优先纳入 2022~2026 年发表的同行评议原始研究和主题相关综述；对于直接涉及水蛭素材料功能化的研究、关键机制研究及现行标准，则不受发表年份限制。重复文献、与血液接触界面无关的研究、题录信息无法核验的资料以及非学术性产品信息未予纳入。

在上述检索基础上，于 2026 年 9 月 29 日围绕共价固定、PDA 界面效应及涂层比较开展专题补充检索。以 hirudin、polydopamine、heparin、bivalirudin 和 argatroban 分别结合 immobilization、covalent、spacer、surface 及 hemocompatibility 等词检索公开可访问的 PubMed 记录和出版商页面，并通过 Europe PMC 补充核对题录、摘要及可获取全文。补充文献以能够直接支持反应机制、独立界面效应或固定化抗凝评价的原始研究为主，不限定发表年份。

本文采用叙述性综述方法，不进行效应量合并。文献分析主要围绕以下问题展开：水蛭素固定或负载后是否仍可与凝血酶结合并发挥抑制作用；不同固定和释放方法在器械相关条件下是否具有足够稳定性；现有研究能否为水蛭素功能化材料由样片研究向器械评价过渡提供依据。

由于本文以单一主要数据库为基础，未采用双人独立筛选，也未对纳入研究进行量化偏倚风险评价，因此所得结果主要用于归纳技术方法、比较不同类型证据并分析现有研究不足，不属于系统综述或荟萃分析。为减少题录错误和重要早期研究的遗漏，检索过程中同时进行了题录核验和参考文献追溯。

2.2. 证据范围与表述原则

根据研究对象和结论的直接程度，本文将相关文献分为三类。第一类为直接材料证据，即研究对象明确包含水蛭素功能化表面、纤维、移植物或支架；第二类为机制证据，主要涉及水蛭素与凝血酶的相互作用以及材料诱导凝血的基础过程；第三类为相关材料工程研究，包括肝素、比伐卢定、两性离子、一氧化氮和促内皮涂层等。第三类研究可用于说明界面设计思路和评价方法，但不能替代水蛭素体系本身的有效性证据。本文在讨论应用前景时，尽量使结论强度与现有证据相一致。

3. 水蛭素用于界面抗凝的理论基础

3.1. 材料接触后的凝血－血小板耦联

人工材料进入血液后，白蛋白、纤维蛋白原、免疫球蛋白、血管性血友病因子(vWF)及接触系统蛋白可在表面发生竞争性吸附。吸附层的组成、形成顺序和蛋白构象会进一步影响血小板和凝血系统的反应[6] [15]。当纤维蛋白原或 vWF 的黏附位点暴露后，可促进血小板捕获、铺展及颗粒释放；带电或高表面能区域还可能促进凝血因子 XII 活化。随后生成的凝血酶不仅可将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，还能通过蛋白酶激活受体进一步激活血小板，从而形成凝血与血小板活化相互促进的过程[1] [4] [5] [8]。由此可见，材料的抗栓性能不能仅根据接触角或蛋白吸附量进行判断。

器械结构和血流条件也会影响血栓形成。支架杆周围的高剪切梯度、回流区和低流速区可改变血小板输运、蛋白沉积及局部凝血；导管和微流控通道的评价结果则易受管径、材料面积与血液体积比以及泵源剪切的影响[16]-[19]。因此，同一涂层在静态平片试验中表现出较少的血小板黏附，并不一定能够在支架扩张后或循环血流条件下保持相同效果。

3.2. 水蛭素的结构与直接凝血酶抑制

天然水蛭素是一种由约 65 个氨基酸组成的酸性多肽。其 N 端紧密结构域可进入凝血酶催化区，C 端酸性序列则与凝血酶外位点 I 结合，由此形成高亲和力的双位点抑制作用。重组水蛭素总体上保留了这

一结合方式，不依赖抗凝血酶即可抑制游离凝血酶，并具有作用于血栓相关凝血酶的潜力[10]-[14]。近年来的蛋白工程和 C 端残基改造研究还提示，可通过优化氨基酸序列和分子构象调节水蛭素的活性及安全范围[12]-[14]。

水蛭素的双位点结合方式既有利于提高抑制特异性，也对表面固定提出了要求。分子固定后，其 N 端和 C 端功能区域仍需保持对凝血酶的可接近性。若偶联反应涉及关键氨基酸，或分子与基底距离过近、高密度负载造成空间位阻，即使表面检测到较高的水蛭素含量，也可能只保留有限的有效活性。因此，评价固定化水蛭素时，有必要分别报告总负载量、单位面积可及活性以及冲刷后的残余活性。

3.3. 水蛭素界面局部化的意义与局限

将水蛭素局部化于材料界面，有望以较低总用量在凝血易发生部位维持较高的局部有效浓度，并减少全身暴露。重组 Neorudin 及其活性代谢物的体内研究显示，水蛭素可在血栓附近或血栓内部发挥作用，为局部抑制凝血酶提供了药理学依据[11]。然而，表面固定并不能完全消除出血、免疫反应和分子降解等风险，涂层脱落、活性分子释放及器械植入造成的组织损伤仍可能产生全身影响。此外，水蛭素的主要靶点是凝血酶，对蛋白污损、补体激活、炎症、感染及内皮化延迟等问题的作用有限。因此，水蛭素更适合作为复合抗栓界面中的凝血酶抑制组分，与抗污损、抗炎或促内皮策略配合应用。水蛭素功能化血液接触界面的抗栓机制及主要构建策略见图 1。



注：器械评价包括表面活性、血液相容性、动态血流、机械完整性、组织反应及制造稳定性。

Figure 1. Antithrombotic mechanism and main construction strategies of hirudin-functionalized blood-contacting interfaces
图 1. 水蛭素功能化血液接触界面的抗栓机制及主要构建策略

4. 水蛭素表面功能化的构建方法

4.1. 物理吸附、包埋与局部缓释

物理吸附主要依赖静电作用、疏水作用和氢键等非共价相互作用，通常具有制备条件温和、操作较简便等特点，但其保持程度易受溶液组成、竞争性蛋白吸附和流动冲刷影响。对于聚多巴胺(polydopamine, PDA)介导的水蛭素负载体系，表面反应与非共价吸附可能同时参与，宜根据具体研究的化学表征和释放资料判断连接方式。Zheng 等在 PDA 预处理硅片上负载重组水蛭素的研究提供了界面功能化实例[20]，其构建特点及生物学效应在 4.3 节进一步讨论。

缓释方法通常将水蛭素包埋于聚合物或纳米载体中，并通过分子扩散和材料降解维持局部释放。以聚己内酯(polycaprolactone, PCL)为基材、经 PDA 处理并负载重组水蛭素(recombinant hirudin, rH)的电纺纤维研究显示，纤维直径约为 270~1030 nm，极限拉伸强度约为 4 MPa，30 d 累计释放量可达 95.9%；同时，材料表面的血小板黏附减少，内皮细胞黏附和增殖有所改善，溶血率低于 2% [21]。另一项研究将负载重组

水蛭素的聚乳酸–羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)/聚乙烯亚胺(polyethyleneimine, PEI)纳米粒固定于 PCL/PDA 纤维，材料在 30 d 后仍能保持纳米纤维形貌，并可随载体降解逐步释放水蛭素[22]。上述结果说明，结构载体、黏附层与活性分子的组合具有一定可行性。然而，累计释放比例不能直接代表有效抗凝时间，仍需测定不同时间点释放物的凝血酶抑制活性及流动冲刷条件下的局部浓度。

4.2. 共价固定的反应途径与分子活性保持

共价固定通过化学键将水蛭素连接于基材或中间层，有助于降低分子流失，但反应位置和连接结构也会影响其凝血酶结合能力。Lahann 等利用官能化对二甲苯聚合物的化学气相沉积(CVD)涂层固定重组水蛭素，在金属支架上观察到体外血小板黏附减少[23]。Phaneuf 等则在 Dacron 表面采用分步交联方法：先以氢氧化钠水解基材，通过碳二亚胺 EDC 将经 sulfo-SMCC 修饰的牛血清白蛋白连接于表面，再使经 2-亚氨基硫杂环戊烷盐酸盐(Traut 试剂)引入巯基的水蛭素与马来酰亚胺基团反应，形成共价连接。该体系固定后仍可结合并抑制凝血酶[24]。这些研究说明，基材活化、连接层构建与水蛭素偶联需要结合考虑。

上述 Dacron 体系中的 EDC 参与羧基与氨基之间的酰胺键形成，sulfo-SMCC 则提供连接胺基与巯基的异双功能反应途径[24]。这一策略可将基材表面反应与水蛭素连接分步进行，但巯基的化学引入并不等同于单一位点定向固定。水蛭素的 N 端结构域与 C 端酸性序列共同参与凝血酶结合[10] [13]，随机修饰可能改变连接位置及分子朝向。因此，表面负载量增加与有效抑制活性提高之间的关系，仍需通过独立活性测定加以确定。

间隔臂设计主要涉及长度、柔性、亲水性及接枝密度。基于水蛭素的双位点结合方式，适当增加分子与基底的距离、保留一定构象调整空间，可能有利于凝血酶接近；间隔臂的过度拥挤或分子被埋入连接层，也可能限制这种作用。固定肝素的流动研究已发现，增加表面肝素含量并未带来抗凝血酶结合量的等比例增加，部分分子可能被埋于聚合物层内，且凝血酶失活速率受到传质限制[25]。这一结果可作为分析界面可及性的间接依据，但尚不能据此确定水蛭素的最佳间隔臂长度或密度。亲水柔性间隔臂、非关键位点标记和位点选择性偶联仍需在水蛭素体系中进行直接比较。

共价连接的稳定性与固定后活性的稳定性需要分别评价。蛋白构象变化、连接位置不利或后续血浆蛋白覆盖，均可能使残留分子难以接近凝血酶。因而，在化学表征之外，结合单位面积固定量、凝血酶抑制活性及冲刷后的残余活性，更有助于判断偶联效率。原始共价固定研究提供了可行性依据[23] [24]，而不同偶联路线、间隔臂和表面密度之间的系统比较仍较有限。

4.3. PDA 介导锚定的界面化学与生物学效应

PDA 可通过多巴胺在含氧弱碱性水相中的氧化与聚合沉积于多种基材。其儿茶酚氧化形成的醌结构可与亲核基团发生反应，胺基与醌结构之间的反应可涉及 Michael 加成或 Schiff 碱反应，巯基则可参与加成反应，为进一步接枝生物分子提供条件[26]。实际蛋白负载过程中还可能伴随非共价吸附，因此，X 射线光电子能谱(XPS)或荧光信号主要用于支持表面组成变化，尚不足以单独判定全部负载均为共价连接。固定比例及连接稳定性的解释，还需结合清洗、解吸和释放资料。

Zheng 等在 PDA 预处理硅片上负载重组水蛭素后，观察到亲水性提高、白蛋白非特异性吸附减少及较有利的纤维连接蛋白吸附，负载组的活化部分凝血活酶时间(APTT)可超过 38 s [20]。Lu 等将比伐卢定经 PDA 介导固定于 316L 不锈钢，报告了体外凝血时间和血小板、纤维蛋白原活化指标的改善[27]。这些结果分别支持相应分子的界面功能化，但两类分子在结构、固定位置及活性保持方面仍需独立验证。PDA/血管内皮生长因子(VEGF)及 PDA 涂层支架等研究，也提供了锚定层参与血管细胞与组织反应的资

料[28]-[30]。

PDA 自身对血液和细胞反应的影响会随制备和后处理条件而变化。Luo 等对 PDA 涂覆的 316L 不锈钢进行不同温度处理，发现 150℃处理后富醌表面在所比较组别中表现出较好的血液相容性，并抑制血小板黏附和活化[31]。Tan 等在聚多巴胺、聚左旋多巴和聚去甲肾上腺素涂层的比较中，则观察到 PDA 组具有更明显的血小板黏附和活化，其表面粗糙度及官能团组成也与其他组不同[32]。这些结果提示，PDA 的生物学作用需要结合沉积与后处理条件分析，不能仅由材料名称推定。富醌底层的热处理结果亦不能直接转化为已负载水蛭素涂层的处理方案。

在 PDA/水蛭素体系中，沉积时间、pH 及氧化状态可同时影响膜层形貌、反应基团和后续负载。裸基材、PDA 基材与 PDA/水蛭素组的分组比较，有助于区分底层效应与水蛭素的增量作用；对于存在释放的体系，还可结合浸提液活性评价，区分界面与溶液中的抗凝贡献。由此，PDA 作为锚定平台的价值需要与其自身血液相容性、蛋白活性保持及器械变形后的完整性共同判断。

4.4. 多层与复合功能化

多层组装通过交替沉积聚电解质或生物分子，可调节膜层厚度、活性分子负载量及释放顺序。Zheng 等于 2024 年在 PCL 表面构建 PDA/PEI 界面，并逐层负载重组水蛭素和抗菌肽 HHC36。第 5 天时，该材料对大肠杆菌的抑菌率仍为 93%，实验组 APTT 较对照组延长 9.7 s [33]。PDA/赖氨酸/肝素复合涂层研究也表明，不同抗凝机制可组合于同一血液接触界面[34]，但这一结果属于相关材料研究，不能替代水蛭素复合体系的直接验证。对于多层涂层，还需进一步明确各层的独立作用、释放顺序及其相互影响。

在冠脉支架表面，可采用由黏附和机械稳定底层、水蛭素抗凝层以及促内皮或抗污损外层组成的分层结构。需要注意的是，膜层数量增加也会提高工艺波动和颗粒脱落风险。因此，复合涂层设计宜在满足主要功能的基础上尽量减少组分，并为各组分建立可检测的质量控制指标。现有水蛭素功能化血液接触材料的代表性研究及其主要结果和局限见表 1。

Table 1. Direct evidence for hirudin-functionalized blood-contacting materials
表 1. 水蛭素功能化血液接触材料的直接证据

研究	材料/器械	功能化策略	主要结果	研究局限
Phaneuf 等，1997 [24]	Dacron	重组水蛭素共价连接	构建表面抗凝血酶功能	早期体外研究；缺少现代器械工况
Alt 等，2000 [35]	冠脉支架	聚乳酸涂层释放 r-PEG-hirudin/iloprost	羊和猪模型 4 周再狭窄面积下降	复合干预，不能单独归因于水蛭素
Lahann 等，2001 [23]	CVD 涂层金属植入物	重组水蛭素固定	体外血小板黏附下降	支架平台和评价体系较早
Zheng 等，2022 [20]	PDA 预处理硅片	重组水蛭素表面负载	APTT 延长并改善若干界面指标	平面样片、静态体外证据
Zheng 等，2023 [21]	PCL 电纺纤维	PDA 锚定/缓释重组水蛭素	低溶血、较少血小板黏附并改善内皮细胞反应	体外支架替代物；未验证管状移植物
Zheng 等，2023 [22]	PCL 复合纳米纤维	PDA 固定含水蛭素的 PLGA/PEI 纳米粒	实现渐进释放并保持纤维形貌	释放量与有效活性需同步验证
Zheng 等，2024 [33]	PCL 多层界面	rH/HHC36 逐层组装	APTT 延长并保持一定抑菌效果	双功能体系；作用归因与动态验证不足

注：rH 为重组水蛭素；PCL 为聚己内酯；PDA 为聚多巴胺；PLGA 为聚乳酸–羟基乙酸共聚物；PEI 为聚乙烯亚胺；CVD 为化学气相沉积。表中仅列直接使用水蛭素的材料或器械研究。

5. 水蛭素与其他抗凝涂层的比较分析

水蛭素涂层的应用价值需要结合其他抗凝界面的作用方式和评价结果分析。以下比较以肝素、比伐卢定及阿加曲班为代表，重点比较作用机制、固定化要求、活性保持和器械相关证据。各研究在基材、血液来源及试验条件方面存在差异，因此，本节主要归纳不同涂层的设计特点及现有证据局限，不依据跨研究的凝血时间或血栓指标作优劣排序。

5.1. 抗凝机制与界面作用条件

肝素通过结合抗凝血酶促进凝血蛋白酶失活。Elgue 等在端点固定肝素表面观察到抗凝血酶介导的凝血酶和因子 Xa 抑制，提示固定肝素需要保留功能性结合序列及相应的界面接近条件[36]。Lindhout 等进一步发现，固定肝素表面的凝血酶失活速率在一定条件下可达到传质限制，表面总含量增加未必继续提高抗凝活性[25]。因此，肝素涂层的评价涉及辅因子的结合、有效位点暴露及血流输运，不能仅由肝素负载量推断。

水蛭素不依赖抗凝血酶即可结合凝血酶，其 N 端与 C 端共同参与双位点抑制[10] [13]。这一特点减少了对辅因子结合的依赖，同时也使固定位置及两个功能区域的可及性成为关键。比伐卢定为水蛭素衍生的多肽类直接凝血酶抑制剂，已有 PDA 介导固定的体外研究[27]；阿加曲班为小分子可逆直接凝血酶抑制剂，聚氨酯固定化研究显示其连接后仍可保留抗凝活性[37]。各分子固定后的性能还受连接方式和表面环境影响，游离状态下的药理特性不足以直接预测涂层的作用强度。

5.2. 固定化后的活性保持与持续作用

不同抗凝分子对偶联位点的要求各有侧重。肝素固定需要保留抗凝血酶结合能力；水蛭素和比伐卢定则需要避免连接或拥挤遮挡凝血酶结合区域；阿加曲班也需在连接后验证其抑制活性。Yu 等比较了阿加曲班的聚合物连接过程、表面活性及浸出行为，发现优化连接过程能够提高检测到的活性[37]。该研究说明，分子投料量、固定量和有效活性应分别报告。对水蛭素而言，以单位面积活性结合固定量计算活性保持程度，可帮助比较不同偶联路线，但目前仍缺乏统一的跨平台评价条件。

持续抗凝还涉及表面有效位点在反复血液接触或凝血酶负荷后的占用与活性保持。水蛭素与凝血酶形成高亲和力复合物，因此有必要进一步评价固定化界面的抗凝容量以及重复凝血酶负荷后的活性变化。目前相关材料研究仍较有限，尚难确定不同固定体系的有效作用容量及持续性。缓释体系则涉及释放速率、活性保留与局部暴露，应与稳定固定体系分别分析。已有水蛭素缓释研究已报告释放行为[21] [22]，而流动冲刷后的连续功能评价仍不足。对于各类涂层，抗污损组分、底层材料和活性分子的作用也需分组考察。

5.3. 器械应用证据及其局限

已有比较对象的实验条件并不相同。比伐卢定/PDA 不锈钢研究主要提供体外血液相容性及特定灭菌处理资料[27]；阿加曲班聚合物涂层在 4 h 兔体外循环模型中显示血栓形成减少，但观察期较短，不能代表长期器械效果[37]。水蛭素支架动物研究采用 r-PEG-hirudin 与伊洛前列素联合释放，所得组织学结果也难以单独归因于水蛭素[35]。这些研究支持进一步研究相关涂层，却不足以确定水蛭素在冠脉支架、人工血管或体外循环中的相对优势。

对于固定化水蛭素，目前需要重点解决两个问题：一是如何在稳定连接条件下保留双位点结合所需的空间可及性，二是这种结构特点能否在真实血液界面维持持续的凝血酶抑制作用。后续直接比较可采用一致的基材、有效面积、血液来源、接触时间和流动条件，并同时报告涂层构成、固定量、可及活性及

释放。安全性方面，局部化可能减少全身暴露，但仍需评价分子流失、界面残留物和器械相关组织反应。主要比较内容见表 2。

Table 2. Comparison of hirudin and other anticoagulant coatings
表 2. 水蛭素与其他抗凝涂层的比较

比较维度	水蛭素	肝素	比伐卢定	阿加曲班
分子与机制	多肽；不依赖抗凝血酶，双位点结合凝血酶	多糖；依赖抗凝血酶，涉及凝血酶及因子 Xa 抑制	水蛭素衍生多肽；双位点直接抑制凝血酶	小分子 DTI；可逆直接抑制凝血酶
代表性固定方法	Dacron 分步交联；CVD 涂层固定	端点或多点共价连接	PDA 介导的不锈钢表面固定	聚氨酯体系化学连接
活性保持重点	偶联位置、双位点可及性与分子拥挤	功能性结合序列、辅因子接近与传质	连接后活性与底层贡献	连接工艺、表面活性与浸出
持续作用评价	冲刷后活性；固定与缓释分别评价	辅因子结合、固定稳定性与流动活性	固定后活性及使用过程中的变化	残余活性、浸出与循环血液接触
代表性证据	早期共价固定及近年纤维研究；联合释放动物研究	端点固定机制与受控流动试验	不锈钢体外血液相容性及特定灭菌试验	表面活性与浸出检测；4 h 兔体外循环
应用局限	缺乏现代器械条件下的充分长期验证	表面含量不能替代有效活性，依赖具体工艺	药物临床应用经验不能替代固定涂层证据	短期动物结果不能代表长期器械效果
代表文献	[20]-[24] [35]	[25] [36]	[27]	[37]

注：DTI 为直接凝血酶抑制剂。表中归纳各体系的机制与代表性研究，未作疗效排序；不同研究的指标与试验条件不可直接等同比较。

6. 水蛭素功能化在不同血液接触器械中的应用

6.1. 冠脉支架：短期抗凝与长期修复的双重约束

冠脉支架是水蛭素局部抗凝的重要潜在应用之一，同时也对涂层性能提出了较高要求。支架植入早期，支架杆和血管损伤面暴露可促进血小板黏附及凝血反应；在中后期，内皮覆盖不足、慢性炎症和新生内膜异常又与迟发血栓及再狭窄有关。近年来有关自组装涂层和促再内皮化支架的研究表明，单纯抑制平滑肌细胞增殖难以替代功能性内皮修复，支架表面设计还需兼顾抗栓、抗炎、内皮化和力学完整性[30] [38]-[44]。这些研究可为水蛭素支架的设计提供参考，但并非其直接疗效证据。

关于水蛭素功能化冠脉支架的直接研究主要包括可降解聚乳酸涂层释放 r-PEG-hirudin/iloprost 的动物实验，以及化学气相沉积(CVD)涂层金属支架上的固定化研究[23] [35]。前一项研究在羊和猪模型中观察到 4 周再狭窄面积减少，但所用体系同时含有水蛭素和 iloprost，因而难以将组织学效应完全归因于水蛭素。后一项研究显示，表面固定重组水蛭素可减少体外血小板黏附，但未评价现代薄梁支架压握、输送和扩张后的涂层状态。总体而言，这些研究支持水蛭素用于支架表面的可行性，但尚不足以直接说明其在现有支架产品中的效果。

对于现代支架，PDA 锚定具有适用基材广、反应条件温和和便于进一步偶联等特点。2023 年，一项 PDA/VEGF 功能化锌丝研究显示，材料植入大鼠主动脉后内皮化增加，新生内膜厚度降低[28]；Liu 等利用 PDA 涂层技术将黄芩苷固定于支架表面，研究结果显示，该涂层具有调节炎症、氧化应激及血管细胞行为的潜力[45]。2026 年报道的透明质酸/PDA/磷酰胆碱复合涂层，则进一步将涂层黏附、抗血栓和促内皮功能整合于支架表面[46]。尽管上述研究并未直接采用水蛭素，但可为 PDA 底层、水蛭素局部抗凝层和促内皮外层的组合设计提供材料学参考。其实际协同作用仍需通过合理分组实验加以验证。

6.2. 人工血管与纤维支架

小口径人工血管需同时满足长期通畅、顺应性匹配和稳定内皮覆盖等要求。PCL 电纺纤维便于负载 PDA 和水蛭素，但其降解行为、表面疏水性及力学疲劳仍需综合评价。现有 PCL/PDA/rH 以及含水蛭素纳米粒的 PCL/PDA 复合纤维研究主要提供了体外相容性资料[21] [22]。由纤维膜进一步发展为管状移植物时，还需考察爆破压、缝合强度、顺应性、吻合口流场和长期通畅率。早期 Dacron 表面固定水蛭素的研究为该方向提供了初步依据[24]；近年来的内皮模拟表面虽能改善大鼠和猪血管移植物的通畅性[47]，但其作用机制与水蛭素不同，相关结果不能直接外推。

6.3. 导管、透析与体外循环表面

导管和体外循环组件通常具有较大的血液接触面积或较长的接触时间，蛋白污损、感染及接触途径激活等问题更为突出。超亲水两性离子水凝胶、聚合物刷、肝素/两性离子复合层、内皮膜模拟层以及一氧化氮(NO)/聚乙二醇(PEG)界面等研究，均显示出减少蛋白吸附、血小板反应或血栓形成的可能[48]-[52]。这些结果虽可提供界面设计参考，但并非水蛭素的直接证据。若将水蛭素用于此类器械，还需同时考虑导管弯折与感染、透析膜传质以及血泵或氧合器压降和机械性溶血等因素[2] [4] [18] [19]，避免表面功能化影响器械原有性能。

7. 水蛭素功能化材料的评价体系

7.1. 表面构建与分子活性评价

表面表征首先需要明确水蛭素是否成功固定、固定量以及其在界面的存在状态。XPS、傅里叶变换红外光谱(FTIR)和荧光标记可用于判断元素组成或官能团变化；椭偏仪、台阶仪及截面显微技术可测量膜层厚度；原子力显微镜(AFM)和扫描电子显微镜(SEM)则可观察表面粗糙度与缺陷，接触角可反映材料润湿性。然而，上述指标只能说明表面组成和形貌变化，不能证明水蛭素仍保留凝血酶抑制功能。为此，可进一步采用凝血酶活性底物法、凝血酶结合试验或动力学检测，并以单位面积有效活性和活性保留率表示。缓释体系还需同时测定释放总量和释放物活性，固定化体系则宜比较动态冲刷前后的活性变化。

7.2. 静态血液相容性评价

现行 ISO 10993-4:2017 及其 2025 年修订内容强调，应根据器械与血液接触的类型和持续时间选择相应试验，并从血栓形成、凝血、血小板、血液学和补体等方面进行综合评价[53] [54]。由于水蛭素直接作用于凝血酶，凝血酶时间(TT)和凝血酶生成相关指标与其作用机制的关联较强。APTT 可用于组间比较，但其延长并不必然代表材料在所有器械场景中均具有更好的抗血栓性能。因此，凝血酶原时间(PT)、APTT、TT、血小板黏附形貌、溶血率和纤维蛋白沉积等结果宜结合分析。

近年来，分子标志物的应用为提高材料间差异的识别能力提供了新的方法。Patel 等比较了 β-血小板球蛋白(β-TG)、血小板因子 4 (PF4)、可溶性 P-selectin 和凝血酶–抗凝血酶复合物(TAT)，发现供体特异性肝素水平和血浆制备方式均可影响试验敏感性[55]。因此，相关研究应详细报告血液来源、抗凝剂、复钙方法、材料面积与血液体积比、温度、接触时间及阳性和阴性对照。若缺少这些信息，不同研究中 APTT 延长或血小板减少的结果将难以直接比较。

7.3. 动态血流与器械工况

动态循环试验可同时反映材料组成、器械几何和血流条件的综合影响。Jamiolkowski 等的流动回路研究显示，样品长度和数量、肝素化水平以及血液物种均会改变试验区分不同材料的能力[16] [17]。Hönicke

等于 2025 年针对小直径冠脉支架建立了一套由气动血泵驱动的小型样品室系统，在达到较高生理流量的同时，可减少泵源剪切对结果的干扰，为支架涂层的器械水平比较提供了新的评价工具[18]。有关微流控血液接触器械的综述也指出，通道尺寸、表面积与体积比以及非生理流动均可显著影响血液相容性结果[19]。

冠脉支架涂层还需经历压握、导管输送和球囊扩张等过程。因此，有必要比较支架扩张前后的涂层覆盖率、裂纹、颗粒脱落、水蛭素残余活性及动态血栓指标，并重点观察连接桥等高应变区域。仅在不锈钢平片或未扩张支架上进行试验，只能初步说明表面构建可行，尚不能证明涂层在器械实际使用状态下仍然有效。

7.4. 细胞与组织反应

促内皮评价应同时关注细胞数量和功能表型。短期黏附或增殖增加并不等同于形成完整且具有抗炎、抗栓功能的内皮层，还需考察细胞迁移与铺展、连接蛋白表达、NO 相关功能及剪切流条件下的细胞保留。与此同时，平滑肌细胞增殖和迁移、巨噬细胞炎症表型及内膜增生也会影响长期结局[28] [29] [38]-[41] [45] [46]。当水蛭素与促内皮配体共同固定时，宜设置各单功能组和双功能组，以评价水蛭素密度是否影响细胞黏附、促内皮配体是否遮挡水蛭素，以及两类功能在作用时间上是否存在冲突。水蛭素功能化材料的器械相关评价指标及冠脉支架的特别要求见表 3。

Table 3. Device-related evaluation indicators for hirudin-functionalized materials
表 3. 水蛭素功能化材料的器械相关评价指标

评价内容	建议指标	冠脉支架的特别要求	需注意的问题
构建与活性	XPS/FTIR、膜厚、粗糙度、负载量、单位面积凝血酶抑制活性	支架内外表面和弯曲区均匀性	以总负载量替代可及活性
静态血液相容性	溶血、APTT/PT/TT、血小板黏附/活化、TAT、纤维蛋白	设置裸支架、PDA 支架和游离水蛭素对照	单一凝血时间外推全部抗栓性能
动态血流	生理剪切、循环灌流、压降、血栓质量/覆盖、血小板计数和分子标志物	匹配冠脉管径、流速和支架几何	忽略泵剪切和血液供体差异
机械完整性	压握、输送、球囊扩张后膜层裂纹、脱落、活性与颗粒	重点观察支架连接桥和高应变区	只测平片、不测扩张后实物
细胞与组织	内皮黏附/迁移、屏障表型、平滑肌反应、炎症与内膜增生	分时点评价早期抗凝与中后期修复	把短期细胞增殖等同于功能性内皮
制造与放行	灭菌后活性、储存稳定、批间差异、残留物、包装运输	建立关键工艺参数和可接受范围	以实验室最佳批次代表稳定生产

注：APTT 为活化部分凝血活酶时间；PT 为凝血酶原时间；TT 为凝血酶时间；TAT 为凝血酶－抗凝血酶复合物。

8. 现有问题与转化方向

8.1. 现有研究的局限

目前，水蛭素功能化材料的直接证据数量较少，且缺乏充分的独立重复。近期研究主要来自少数团队，研究对象多为平面样片和电纺纤维；不同研究所用基材、固定密度、血液来源、抗凝剂和观察终点也不一致，因此尚不适合进行定量合并。对于冠脉支架，现有直接动物研究发表时间较早，且部分采用联合干预。现代薄梁支架在扩张后动态血流条件下的性能、长期动物安全性及临床证据仍较缺乏。本文有关底层优化、多功能组合和促内皮设计的讨论，部分依据相关材料研究提出，仍需在水蛭素体系中直接验证。上述比较亦未提供足以支持水蛭素涂层优于其他抗凝涂层的可比证据。

8.2. 由表面负载量向活性、稳定性和安全性评价转变

水蛭素固定后的有效活性与涂层稳定性，是连接材料构建与器械评价的关键。后续可将单位面积可及活性、冲刷或扩张后活性保留率、早期释放量及颗粒脱落情况作为综合评价内容，并结合独立批次确定工艺波动范围。有关抗凝表面和共价涂层的研究也提示，稳定固定、抗污损与主动抗凝功能需要结合评价[2]-[5] [8] [9] [56]。上述指标可为质量控制提供依据，但具体可接受范围仍需根据器械用途和风险确定。

8.3. 抗凝与促内皮功能的协同评价

功能性内皮的形成是维持长期血液相容性的重要因素。内皮模拟材料通常结合抗污损、NO 信号、细胞黏附或选择性细胞调控等机制[9]。磷酰胆碱嵌段共聚物涂层已显示出减少蛋白和血小板反应的作用[57]，PDA/VEGF 以及透明质酸/PDA/磷酰胆碱体系也为支架表面同时实现促内皮和抗栓提供了实例[28] [46]。水蛭素复合涂层可借鉴上述设计，但仍需分别验证抗凝和促内皮功能，并比较双功能体系与各单功能体系的差异。此外，还应考察支架扩张和动态流动后两种功能是否仍能同时保留。只有在设置合理对照并证实交互作用后，才能对其协同效应作出较为可靠的判断。

8.4. 面向真实血液界面的多机制调控

传统抗污损设计通常以尽量减少蛋白吸附为目标。2025 年 Nature Materials 报道的一种“遮蔽正电荷”涂层，可通过调节凝血因子 XII 与材料界面的结合状态抑制接触激活，提示蛋白吸附总量与促凝活性之间并非简单的线性关系[8]。这一发现对水蛭素功能化材料具有两方面启示：一方面，除蛋白吸附量外，还应关注吸附蛋白的构象和生物学功能；另一方面，可考虑将上游接触途径调控与下游凝血酶抑制相结合，以形成多环节抗凝作用。相应地，多机制涂层也需要更严格的对照设计和安全性评价。

8.5. 制造、灭菌、储存与批次一致性

蛋白涂层在产品制备过程中还需经历清洗、干燥、包装、运输、灭菌和储存等环节。环氧乙烷残留、辐照或氧化处理可能改变水蛭素构象和 PDA 反应基团，冻干或其他干燥过程也可能引起蛋白聚集。因此，在确定灭菌方式后，仍需重新评价表面可及活性、释放行为、膜层完整性和血液相容性，并开展加速和实时稳定性研究。对于支架涂层，还应明确 PDA 沉积时间、pH、温度、水蛭素投料量、反应时间和清洗强度等关键工艺参数，并根据不同批次的均值和变异程度建立适宜的质量控制范围。试验设计和数据模型可用于辅助筛选工艺参数，但最终仍需通过独立批次及器械相关条件加以验证。

9. 总结与展望

现有少数研究表明，将水蛭素负载或固定于部分血液接触材料后，可在特定体外条件下保留一定的凝血酶抑制活性，并改善部分凝血和血小板相关指标。已有研究分别探索了共价固定、PDA 介导负载、纳米载体缓释及多层复合等方法，但材料组成和评价条件差异较大，尚难判断各方法的相对优势。共价固定的主要问题涉及偶联位置、间隔臂与双位点结合所需的空间可及性；采用 PDA 锚定时，还需结合底层制备状态，区分其自身效应与水蛭素的作用。

水蛭素可不依赖抗凝血酶直接抑制凝血酶，这一作用特点为其用于血液接触界面的局部抗凝提供了依据。其固定化后的持续活性与器械适配性仍需验证。目前，本文纳入的研究尚不足以证明水蛭素涂层具有更优的综合性能，亦未提供人体临床应用证据。后续可在可比条件下开展直接比较，并结合动态血流、机械变形、灭菌储存及长期体内评价，进一步确定其在不同血液接触器械中的适用范围和实际效果。

利益冲突

作者声明不存在与本文内容相关的利益冲突。

参考文献

[1] Luu, C.H., Nguyen, N. and Ta, H.T. (2023) Unravelling Surface Modification Strategies for Preventing Medical Device-Induced Thrombosis. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, e2301039. https://doi.org/10.1002/adhm.202301039

[2] Ren, X., Zhang, B., Guo, G., Yu, T., Yang, L., Li, G., *et al*. (2025) Research and Prospects of Strategies for Surface-Modified Coatings on Blood-Contacting Materials. *Med-X*, **3**, Article No. 14. https://doi.org/10.1007/s44258-025-00056-4

[3] Zhang, S., Deng, Z., Wang, Y. and Zhao, C. (2025) A Review of Anticoagulant Surface Modification Strategies for Blood-Contacting Materials: From Inertness to Bioinspired and Biointegration. *Coatings*, **15**, Article 1486. https://doi.org/10.3390/coatings15121486

[4] Douglass, M., Garren, M., Devine, R., Mondal, A. and Handa, H. (2022) Bio-Inspired Hemocompatible Surface Modifications for Biomedical Applications. *Progress in Materials Science*, **130**, Article ID: 100997. https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2022.100997

[5] Yao, S., Yan, H., Tian, S., Luo, R., Zhao, Y. and Wang, J. (2024) Anti-Fouling Coatings for Blood-Contacting Devices. *Smart Materials in Medicine*, **5**, 166-180. https://doi.org/10.1016/j.smaim.2023.10.001

[6] Crago, M., Lee, A., Hoang, T.P., Talebian, S. and Naficy, S. (2024) Protein Adsorption on Blood-Contacting Surfaces: A Thermodynamic Perspective to Guide the Design of Antithrombogenic Polymer Coatings. *Acta Biomaterialia*, **180**, 46-60. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.04.018

[7] Bhattacharjee, A., Savargaonkar, A.V., Tahir, M., Sionkowska, A. and Popat, K.C. (2024) Surface Modification Strategies for Improved Hemocompatibility of Polymeric Materials: A Comprehensive Review. *RSC Advances*, **14**, 7440-7458. https://doi.org/10.1039/d3ra08738g

[8] Ji, H., Yu, K., Abbina, S., Xu, L., Xu, T., Cheng, S., *et al*. (2024) Antithrombotic Coating with Sheltered Positive Charges Prevents Contact Activation by Controlling Factor XII-Biointerface Binding. *Nature Materials*, **24**, 626-636. https://doi.org/10.1038/s41563-024-02046-0

[9] Fan, D., Liu, X. and Chen, H. (2024) Endothelium-Mimicking Materials: A "Rising Star" for Antithrombosis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **16**, 53343-53371. https://doi.org/10.1021/acsami.4c12117

[10] Bao, Z., Qi, X., Zhu, S., Zhang, M., Liu, X., Chen, P., *et al*. (2025) Recent Progress on Formulations of Hirudin. *Pharmaceutical Science Advances*, **3**, Article ID: 100078. https://doi.org/10.1016/j.pscia.2025.100078

[11] Li, Q., Liu, Y., Ren, B., Jin, J., Zhang, L., Wu, C., *et al*. (2024) Recombinant Neorudin and Its Active Metabolite Hirudin: The Fate *in Vivo* of a Novel Anticoagulant Drug. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1443475. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1443475

[12] Yi, X., Wu, X., Zang, E., He, X., Chang, X., Liu, J., *et al*. (2026) Construction of Safer Hirudin-Derived Peptides with Enhanced Anticoagulant Properties Based on C-Terminal Active Residue Adaptation and Modification. *Journal of Advanced Research*, **80**, 1083-1098. https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.04.045

[13] Sun, Y., Wang, B., Pei, J., Luo, Y., Yuan, N., Xiao, Z., *et al*. (2022) Molecular Dynamic and Pharmacological Studies on Protein-Engineered Hirudin Variants of *Hirudinaria manillensis* and *Hirudo medicinalis*. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 3740-3753. https://doi.org/10.1111/bph.15816

[14] Kostromina, M.A., Tukhovskaya, E.A., Shaykhutdinova, E.R., Slashcheva, G.A., Ismailova, A.M., Palikov, V.A., *et al*. (2021) Screening of the Promising Direct Thrombin Inhibitors from Haematophagous Organisms. Part I: Recombinant Analogues and Their Antithrombotic Activity *in Vitro*. *Biomedicines*, **10**, Article 11. https://doi.org/10.3390/biomedicines10010011

[15] Li, Y., Ji, R., Li, Y., Li, J. and Chen, H. (2024) Early-Stage Protein Adsorption Sequence on Blood-Contacting Surfaces: Answer to Vroman's Question. *Analytical Chemistry*, **96**, 10434-10442. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c01697

[16] Jamiolkowski, M.A., Golding, M.D., Malinauskas, R.A. and Lu, Q. (2023) *In Vitro* Thrombogenicity Testing of Biomaterials in a Dynamic Flow Loop: Effects of Length and Quantity of Test Samples. *Journal of Medical Devices*, **17**, Article ID: 031003. https://doi.org/10.1115/1.4062863

[17] Jamiolkowski, M.A., Patel, M., Golding, M.D., Malinauskas, R.A. and Lu, Q. (2022) Comparison of Animal and Human Blood for *in Vitro* Dynamic Thrombogenicity Testing of Biomaterials. *Artificial Organs*, **46**, 2400-2411. https://doi.org/10.1111/aor.14366

[18] Hönicke, A., Paz Gross, E., Beydoun, S., Pfisterer, F. and Kirschbaum, M. (2025) Dynamic Blood Compatibility

Assessment of Coronary Stents Using an Innovative Pneumatic Blood Pump to Generate Physiological Flow Rates in Small Sample Chambers. *Journal of Materials Science*: *Materials in Medicine*, **36**, Article No. 38. https://doi.org/10.1007/s10856-025-06882-7

[19] Newman, G., Leclerc, A., Arditi, W., Calzuola, S.T., Feaugas, T., Roy, E., *et al*. (2023) Challenge of Material Haemocompatibility for Microfluidic Blood-Contacting Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article 1249753. https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1249753

[20] Zheng, Z., Li, X., Dai, X., Ge, J., Chen, Y. and Du, C. (2022) Surface Functionalization of Anticoagulation and Anti-Nonspecific Adsorption with Recombinant Hirudin Modification. *Biomaterials Advances*, **135**, Article ID: 212741. https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212741

[21] Zheng, Z., Dai, X., Li, X. and Du, C. (2023) Functionalization of PCL-Based Nanofibers Loaded with Hirudin as Blood Contact Materials. *Biomaterials Advances*, **149**, Article ID: 213416. https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213416

[22] Zheng, Z., Dai, X., Li, X. and Du, C. (2023) PCL-Based and Hirudin-Containing Composite Nanofibers for Prolonged Anticoagulation Effect. *Chemical Research in Chinese Universities*, **39**, 1023-1030. https://doi.org/10.1007/s40242-023-3080-7

[23] Lahann, J., Klee, D., Pluester, W. and Hoecker, H. (2001) Bioactive Immobilization of R-Hirudin on CVD-Coated Metallic Implant Devices. *Biomaterials*, **22**, 817-826. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00244-1

[24] Phaneuf, M.D., Berceli, S.A., Bide, M.J., Quist, W.G. and LoGerfo, F.W. (1997) Covalent Linkage of Recombinant Hirudin to Poly(Ethylene Terephthalate) (Dacron): Creation of a Novel Antithrombin Surface. *Biomaterials*, **18**, 755-765. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(96)00193-7

[25] Lindhout, T., Blezer, R., Schoen, P., Willems, G.M., Fouache, B., Verhoeven, M., *et al*. (1995) Antithrombin Activity of Surface-Bound Heparin Studied under Flow Conditions. *Journal of Biomedical Materials Research*, **29**, 1255-1266. https://doi.org/10.1002/jbm.820291013

[26] Lee, H., Dellatore, S.M., Miller, W.M. and Messersmith, P.B. (2007) Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings. *Science*, **318**, 426-430. https://doi.org/10.1126/science.1147241

[27] Lu, L., Li, Q., Maitz, M.F., Chen, J. and Huang, N. (2012) Immobilization of the Direct Thrombin Inhibitor-Bivalirudin on 316L Stainless Steel via Polydopamine and the Resulting Effects on Hemocompatibility *in Vitro*. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **100**, 2421-2430. https://doi.org/10.1002/jbm.a.34143

[28] Fu, J., Zhu, Q., Chen, Z., Zhao, J., Wu, S., Zhao, M., *et al*. (2023) Polydopamine (PDA) Coatings with Endothelial Vascular Growth Factor (VEGF) Immobilization Inhibiting Neointimal Formation Post Zinc (ZN) Wire Implantation in Rat Aortas. *Biomaterials Research*, **27**, Article No. 84. https://doi.org/10.1186/s40824-023-00423-5

[29] Hertault, A., Chai, F., Maton, M., Sobocinski, J., Woisel, P., Maurel, B., *et al*. (2021) *In Vivo* Evaluation of a Pro-Healing Polydopamine Coated Stent through an In-Stent Restenosis Rat Model. *Biomaterials Science*, **9**, 212-220. https://doi.org/10.1039/d0bm01204a

[30] Zhao, F., Liu, F., Gao, C., Wang, G., Zhang, Y., Yu, F., *et al*. (2024) Interfacing Exogenous Stents with Human Coronary Artery by Self-Assembled Coating: Designs, Functionalities and Applications. *NPG Asia Materials*, **16**, Article No. 28. https://doi.org/10.1038/s41427-024-00548-6

[31] Luo, R., Tang, L., Zhong, S., Yang, Z., Wang, J., Weng, Y., *et al*. (2013) *In Vitro* Investigation of Enhanced Hemocompatibility and Endothelial Cell Proliferation Associated with Quinone-Rich Polydopamine Coating. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **5**, 1704-1714. https://doi.org/10.1021/am3027635

[32] Tan, X., Gao, P., Li, Y., Qi, P., Liu, J., Shen, R., *et al*. (2021) Poly-Dopamine, Poly-Levodopa, and Poly-Norepinephrine Coatings: Comparison of Physico-Chemical and Biological Properties with Focus on the Application for Blood-Contacting Devices. *Bioactive Materials*, **6**, 285-296. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.024

[33] Zheng, Z., Li, X., Dai, X. and Du, C. (2024) Layer-by-Layer Construction of Antibacterial and Anticoagulant Blood Contacting Materials. *Macromolecular Bioscience*, **24**, e2400015. https://doi.org/10.1002/mabi.202400015

[34] Zhang, Y., Man, J., Liu, J., Li, J., Song, X., Wang, J., *et al*. (2023) Construction of the Mussel-Inspired PDAM/Lysine/Heparin Composite Coating Combining Multiple Anticoagulant Strategies. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 27719-27731. https://doi.org/10.1021/acsami.3c05077

[35] Alt, E., Haehnel, I., Beilharz, C., Prietzel, K., Preter, D., Stemberger, A., *et al*. (2000) Inhibition of Neointima Formation after Experimental Coronary Artery Stenting: A New Biodegradable Stent Coating Releasing Hirudin and the Prostacyclin Analogue Iloprost. *Circulation*, **101**, 1453-1458. https://doi.org/10.1161/01.cir.101.12.1453

[36] Elgue, G., Blombäck, M., Olsson, P. and Riesenfeld, J. (1993) On the Mechanism of Coagulation Inhibition on Surfaces with End Point Immobilized Heparin. *Thrombosis and Haemostasis*, **70**, 289-293. https://doi.org/10.1055/s-0038-1649568

[37] Yu, J., Brisbois, E., Handa, H., Annich, G., Meyerhoff, M., Bartlett, R., *et al*. (2016) The Immobilization of a Direct Thrombin Inhibitor to a Polyurethane as a Nonthrombogenic Surface Coating for Extracorporeal Circulation. *Journal of*

Materials Chemistry B, **4**, 2264-2272. https://doi.org/10.1039/c5tb02419f

[38] Udrițe, A.S., Burduşel, A.C., Niculescu, A., Rădulescu, M. and Grumezescu, A.M. (2024) Coatings for Cardiovascular Stents—An Up-to-Date Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1078. https://doi.org/10.3390/ijms25021078

[39] Raikar, A.S., Priya, S., Bhilegaonkar, S.P., Somnache, S.N. and Kalaskar, D.M. (2023) Surface Engineering of Bioactive Coatings for Improved Stent Hemocompatibility: A Comprehensive Review. *Materials*, **16**, Article 6940. https://doi.org/10.3390/ma16216940

[40] Wang, C., Lv, J., Yang, M., Fu, Y., Wang, W., Li, X., *et al*. (2025) Recent Advances in Surface Functionalization of Cardiovascular Stents. *Bioactive Materials*, **44**, 389-410. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.10.025

[41] Marei, I., Ahmetaj-Shala, B. and Triggle, C.R. (2022) Biofunctionalization of Cardiovascular Stents to Induce Endothelialization: Implications for In-Stent Thrombosis in Diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 982185. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.982185

[42] Cai, D., Chen, A.C., Zhou, R., Murashita, T., Fay, W.P. and Chen, S. (2024) Enhanced Reendothelialization and Thrombosis Prevention with a New Drug-Eluting Stent. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **39**, 765-774. https://doi.org/10.1007/s10557-024-07584-y

[43] Wan, H., Li, Y., Qin, Y., An, Y., Yan, H., Liu, X., *et al*. (2023) Polyphenol-Mediated Sandwich-Like Coating Promotes Endothelialization and Vascular Healing. *Biomaterials*, **302**, Article ID: 122346. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122346

[44] Zhu, Q., Chen, Z., Wang, D., Jiao, X., Luan, Y., Wang, M., *et al*. (2025) Microenvironment-Responsive Coating for Vascular Stents to Regulate Coagulation-Inflammation Interaction and Promote Vascular Recovery. *Bioactive Materials*, **48**, 443-457. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.02.031

[45] Liu, L., Lan, X., Chen, X., Dai, S., Wang, Z., Zhao, A., *et al*. (2023) Multi-Functional Plant Flavonoids Regulate Pathological Microenvironments for Vascular Stent Surface Engineering. *Acta Biomaterialia*, **157**, 655-669. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.11.035

[46] Xu, C., Wang, S., Liu, C., Dong, X., Gao, Y. and Zhuang, X. (2026) A Strongly Adhesive Hyaluronic Acid-Based Coating Co-Modified with Polydopamine and Phosphorylcholine for Vascular Stents with Antithrombotic and Endothelialization-Promoting Functions. *Bioorganic Chemistry*, **175**, Article ID: 109797. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2026.109797

[47] Wei, Y., Jiang, H., Chai, C., Liu, P., Qian, M., Sun, N., *et al*. (2023) Endothelium-Mimetic Surface Modification Improves Antithrombogenicity and Enhances Patency of Vascular Grafts in Rats and Pigs. *JACC*: *Basic to Translational Science*, **8**, 843-861. https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.12.009

[48] Lee, D.U., Kayumov, M., Park, J., Park, S.K., Kang, Y., Ahn, Y., *et al*. (2024) Antibiofilm and Antithrombotic Hydrogel Coating Based on Superhydrophilic Zwitterionic Carboxymethyl Chitosan for Blood-Contacting Devices. *Bioactive Materials*, **34**, 112-124. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.12.009

[49] Song, X., Man, J., Qiu, Y., Wang, J., Liu, J., Li, R., *et al*. (2024) High-Density Zwitterionic Polymer Brushes Exhibit Robust Lubrication Properties and High Antithrombotic Efficacy in Blood-Contacting Medical Devices. *Acta Biomaterialia*, **178**, 111-123. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.02.032

[50] Wang, H., Li, N., Chen, C., Yang, D., Li, K., Wang, M., *et al*. (2025) Durable Heparin/Zwitterion Composite Coatings for Enhanced Hemocompatibility and Antibacterial Performance. *Journal of Materials Chemistry B*, **13**, 14704-14717. https://doi.org/10.1039/d5tb01660f

[51] Li, R., Xu, J., Li, Y., Yi, P., Sun, C., Yang, Q., *et al*. (2024) An Endothelium Membrane Mimetic Antithrombotic Coating Enables Safer and Longer Extracorporeal Membrane Oxygenation Application. *Acta Biomaterialia*, **186**, 185-200. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.07.058

[52] Ashcraft, M., Garren, M., Lautner-Csorba, O., Pinon, V., Wu, Y., Crowley, D., *et al*. (2024) Surface Engineering for Endothelium-Mimicking Functions to Combat Infection and Thrombosis in Extracorporeal Life Support Technologies. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, Article ID: 2400492. https://doi.org/10.1002/adhm.202400492

[53] International Organization for Standardization (2017) ISO 10993-4:2017 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 4: Selection of Tests for Interactions with Blood. ISO.

[54] International Organization for Standardization (2025) ISO 10993-4:2017/AMD 1:2025 Biological Evaluation of Medical Devices-Part 4: Selection of Tests for Interactions with Blood-Amendment 1. ISO.

[55] Patel, M., Parrish, A., Serna, C., Jamiolkowski, M., Srinivasan, K., Malinauskas, R., *et al*. (2024) Molecular Biomarkers for *in Vitro* Thrombogenicity Assessment of Medical Device Materials. *Journal of Biomedical Materials Research Part B*: *Applied Biomaterials*, **112**, e35491. https://doi.org/10.1002/jbm.b.35491

[56] Sheng, K., Gao, Y., Bao, T. and Wang, S. (2023) Covalent Coating Strategy for Enhancing the Biocompatibility and Hemocompatibility of Blood-Contacting Medical Materials. *Pharmaceutical Science Advances*, **1**, Article ID: 100001.

https://doi.org/10.1016/j.pscia.2022.100001

[57] Lu, X., Kang, Y., Wang, X., Wang, W., Liu, C., Jiang, H., *et al*. (2025) An Anticoagulant Coating Based on a Block Phosphocholine Copolymer for Potential Applications in Blood Contact Devices. *Advanced Materials Interfaces*, **12**, Article ID: 2400954. https://doi.org/10.1002/admi.202400954