

胶原蛋白在血管移植物中的应用研究进展

王涵^{1,2}, 杨敏¹, 王蕊¹, 李楠¹, 韩倩倩^{1*}, 王春仁^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 北京理工大学, 北京 100081)

摘要 目的: 全面探讨胶原蛋白在血管移植物中的作用, 为血管移植物的研究及开发提供参考。方法: 通过PubMed数据库查阅国内外关于应用胶原蛋白进行血管移植物制备的相关研究文献, 并对其进行整理、汇总。结果与结论: 胶原蛋白是体内主要蛋白质之一, 在血管壁三层均有分布。它有利于血管内皮细胞生长及平滑肌细胞的附着, 能维持血管壁的机械性能, 与血管疾病的发生密切相关。胶原蛋白是具有良好的生物相容性、生物活性及可降解性的生物材料, 可作为血管涂层、血管支架原材料或者与细胞联合应用以构建血管移植物并显示了良好的效果。在制备工艺方面, 铸造和纺丝是目前大规模生产胶原蛋白血管移植物的主要方法, 而3D打印等新的技术也在不断发展, 并在血管移植物的制造中得到应用。随着制造、材料、医学技术的不断发展, 胶原蛋白仍是未来用于制备血管移植物的理想原材料。

关键词: 胶原蛋白; 生物材料; 血管移植物; 类人胶原蛋白; 制备

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)07-0836-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.07.013

On Advance in the Application of Collagen to Vascular Grafts

Wang Han^{1,2}, Yang Minyi¹, Wang Rui¹, Li Nan¹, Han Qianqian^{1*}, Wang Chunren^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract Objective: To comprehensively study the roles of collagen in vascular grafts and provide references for the research and development of vascular grafts. **Methods:** Relevant literature on the fabrication of vascular grafts with the application of collagen at home and abroad was searched through the PubMed database, and the data was sorted out and summarized. **Results and Conclusion:** Collagen is one of the predominant proteins in the body distributing over the three layers of the vascular wall. It will benefit the growth of vascular endothelial cells and the attachment of smooth muscle cells and will maintain the mechanical properties of vascular walls, so it is associated closely with the development of vascular diseases. Collagen is a biomaterial with good biocompatibility, bioactivity and biodegradability. It can be used as blood vessel coating and raw material of vascular scaffold or it can be combined with cells to construct vascular grafts and has shown good results. In terms of fabrication technology, casting and spinning are currently the main methods for large-scale production of collagen vascular grafts, at the same time 3D printing and other new technologies are constantly developing and being used in the manufacture of vascular grafts. With the continuous development of manufacturing, materials

基金项目: 中国科学院“器官重建与制造”战略性先导专项(编号 XDA16040602)

作者简介: 王涵 Tel: (010) 53852589; E-mail: wanghan926926@126.com

通信作者: 韩倩倩 Tel: (010) 53852580; E-mail: hanqianqian2005@163.com

王春仁 Tel: (010) 53852592; E-mail: chunrenwang@263.com

and medical technology, collagen is still an ideal raw material for the fabrication of vascular grafts in the future.

Keywords: collagen; biomaterial; vascular graft; human-like collagen; fabrication

1 引言

近年来,心血管疾病已成为全球死亡的主要原因之一^[1],在全球范围内造成了1/3的患者死亡^[2]。在这些死亡病例中,心脏病和中风占85%^[3]。而这些疾病的发生主要是由于血管的狭窄或闭塞导致血流减少、组织营养供应不足,进而导致缺血性组织损伤。目前,临床上治疗心血管堵塞的主要方法有药物溶栓、经皮腔内冠状动脉成形术、支架介入和血管搭桥/替代等。虽然目前的药物治疗和临床上微创手术已取得了明显的进展,但血管移植术仍是治疗心血管疾病的有效手段之一,对有些患者甚至是唯一的治疗手段。在该手术中,由于患者自身的情况,自体血管有时较难获得,因此血管移植术在临床治疗中发挥着重要的作用。

血管移植术是修复和替代病变血管的假体,是一种非来源于自然器官和组织的血管代用品,亦称人造血管。血管移植术可分为两大类:一类是口径大于6 mm的大口径人工血管,目前临床常用涤纶、膨体聚四氟乙烯、聚氨酯等材料制备,移植后通畅率高,已广泛应用于临床;另一类是口径小于6 mm的小口径人工血管,但是目前临床上尚无可以使用的小口径人工血管产品^[4]。

胶原蛋白是最有价值的生物材料之一,已被广泛应用于医学领域,如药物和基因传递系统、伤口敷料和皮肤替代物、组织工程支架等。作为细胞外基质的主要成分,胶原蛋白也是制备血管移植物的良好原料^[5]。本文通过PubMed数据库查阅国内外关于应用胶原蛋白进行血管移植术制备的相关研究,并进行汇总、梳理,为血管移植术的研究及开发提供理论支持,为行业提供参考。

2 胶原蛋白对血管的重要性

胶原蛋白是细胞外基质的最重要的成分之一,约占总蛋白的25%~35%,相当于人体质量的6%。胶原蛋白具有独特的三螺旋结构,又因其氨基酸组成、顺序及3条氨基酸链组合的不同,分为不同的类型。目前,在脊椎动物中已发现了29种^[6]。它广泛地分布于骨、肌腱、皮肤、血管及其他结缔组织中,是器官和组织必不可少的构造骨架,在人体中

发挥重要作用^[7-8]。

血管分为3层解剖结构:内膜、中膜和外膜。胶原蛋白在血管壁的三层都有分布,在血管中发挥着重要作用。在内膜中,胶原蛋白作为内皮细胞生长的信号底物;而在中膜,胶原蛋白为抗破裂性提供机械支撑和拉伸刚度,血管壁的抗拉强度和顺应性是通过I型和III型胶原纤维来提供的^[9];胶原蛋白也是血管外基质中含量最多的蛋白,胶原纤维可以限制血管的扩张,有利于血管平滑肌细胞的附着,允许它们向血管壁传递圆周力,最终为血管壁提供良好的机械支撑^[10]。胶原蛋白还与血管疾病密切相关。研究^[11]证明,涉及血管基质的动脉粥样硬化是由于胶原蛋白的类型、质量以及分布的改变引起的。而胶原蛋白编码基因的改变也会引起血管相关疾病,例如III型胶原蛋白编码基因的改变会引起Ehlers-Danlos综合征,该疾病患者常因大动脉的破裂而突发死亡^[12]。

3 胶原蛋白在血管移植术中的应用

胶原蛋白具有良好的生物相容性、生物活性及可降解性,但是单独应用其作为血管支架存在力学性能差、易降解的问题。因此,胶原蛋白常作为血管移植术的组成部分在其中应用。例如,胶原蛋白涂层可改善血管移植术的防漏血性,促进内皮化,改善血管的机械性能;胶原蛋白与其他材料复合后制备的血管移植术可以结合不同材料的优势,更好地模拟血管的结构;而在含有胶原蛋白的血管移植术上接种血管种子细胞也是构建形态、功能接近活体血管的方法。

3.1 胶原蛋白涂层在血管移植术中的应用

血管移植术,尤其是涤纶人造血管移植术,其多孔性允许组织长入,但同时也会导致患者出血过多,带来潜在的严重并发症。因此,在临床上使用该类血管移植术之前需要先用患者自体血液进行预凝血。20世纪60年代,Humphries等^[13]首先提出用胶原蛋白浸透多孔的涤纶血管移植术,用于限制血管植入后的出血。这项技术后来也被证明是预凝血技术的可行的替代方法,能保持植入时血管假体的密封性,节省了预凝血操作的时间,同时能保持足

够的孔隙便于组织的浸润生长和生物性愈合。虽然胶原涂层血管植物多年来已被证明有并发症(如炎症反应和组织粘连)^[14],但还是经过了时间的考验,是目前大、中直径血管移植中最常用的血管移植植物之一。在小口径血管移植植物方面,Guidoin等^[15]的研究结果表明,牛胶原蛋白涂层的聚酯小口径血管在犬的小口径血管替代上并未显示出良好的效果,该方法在小口径血管替代物的应用效果值得商榷。

为了提高血管移植物的通畅率,对血管移植植物表面进行胶原蛋白涂层也是有效手段。胶原蛋白可改善材料表面性质,使得血管内皮细胞更易于黏附在血管移植植物内壁。2009年,He等^[16]通过电纺丝制备聚乳酸-聚丙交酯的管状血管移植植物,并用I型牛胶原溶液对其进行涂层,结果显示,该血管在体内条件下腔内易黏附人冠状动脉内皮细胞(Human Coronary Artery Endothelial Cells, HCAECs),在兔腹壁下浅静脉血管移植后7周能保持良好的机械性能和通畅率。

3.2 胶原蛋白作为血管支架原材料的应用

胶原蛋白作为天然高分子材料,已被大量学者用作血管移植物的研究,例如2016年,Chan等^[17]利用I型牛胶原开发了一种三维支架,该支架能在体外培养条件下支持人微血管内皮细胞形成清晰的毛细血管样结构。但是,单独使用胶原蛋白作为血管支架仍存在一定的弊端:(1)胶原蛋白的力学性能差,在含有水分时难以塑形,无法作为支架进行组织重建;(2)血管支架在胶原蛋白酶的作用下易降解,导致支架在组织还未完全形成时就被吸收。从材料学角度看,目前常采用两种方式改善血管移植物的性质:第一种方式是对胶原蛋白进行预处理,以改善它的性质,如用戊二醛交联胶原蛋白,形成网状交联的大分子;第二种方式将胶原蛋白与其他材料复合,复合材料可以增强胶原基血管植入物的机械性能及生物学特性,通过该法制备的血管更接近天然血管^[17-19]。

2020年,Kang等^[20]制备了不同尺寸的透明质酸低聚糖,并将其接枝到胶原蛋白(源自于猪的I型胶原蛋白)上,以改善合成材料的生物学特性,尤其是血管生成特性;试验结果证明,透明质酸低聚糖修饰的胶原纳米纤维可作为促进内皮细胞增殖的血管组织工程支架材料。2013年,

Wong等^[21]将弹性蛋白和胶原蛋白与排列整齐的纳米纤维聚氨酯(Poly Urethane, PU)支架混合,以增强支架的机械性能和细胞间的相互作用;在该研究中,与PU相比,弹性蛋白/胶原蛋白混合支架上的平滑肌细胞(Smooth Muscle Cells, SMCs)的生长都得到了提高,这些材料的结合可以被认为是一种制造顺应性合成血管移植物的方法。2009年,Tillman等^[22]利用静电纺丝将聚己内酯(Poly Caprolactone, PCL)和胶原蛋白结合成复合血管支架,该支架可以结合胶原蛋白的生物相容性和生物可降解聚合物聚己内酯的拉伸性能,在兔主动脉移植1个月后,证实了其血管重建的有效性。2013年,Kumar等^[23]制备了胶原-弹力蛋白纳米级血管移植植物;该研究所用的I型胶原来源于鼠尾,所用类弹性蛋白类似物是自己实验室制备及表征的,结果证明,所制备的复合物在与血液接触时表现出良好的性能。

为了改善胶原蛋白基血管移植物的性能,科学家们也使用具有药理活性的因子对其进行修饰。采用抗凝血剂(如肝素)修饰胶原蛋白基血管以改善其抗凝效果^[24-25];用活性因子^[26],如内皮细胞生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)、多效生长因子(Pleiotrophin, PTN)基质衍生因子1- α 、碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)等来提高血管移植植物内皮化效率。

3.3 胶原蛋白与细胞联合构建血管移植植物

理想的血管支架应该具有可以调动自身细胞(如血管内皮祖细胞),引导或诱导血管再生的功能。但是在血管移植植物植入体内之前,对支架材料上种植种子细胞,并借助生物反应器进行组织培养血管移植植物,虽然存在不宜运输和储存、发生细菌感染几率高、成本高昂等问题,却也是公认的血管移植植物制备的可行方法。常用的细胞系包括内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、干细胞等。

2009年,Natasha G等^[27]制造出胶原蛋白与血管平滑肌细胞复合的PLCL支架,该支架通过挤压及微粒浸润的方式制备,研究证明,它具有支持血管平滑肌细胞的生长及功能,可被应用于制作小口径组织工程血管。2019年,Li等^[28]采用组织工程方法制备了外径1 mm、内径0.5 mm的致密胶原蛋白白

管移植, 这些血管是通过在芯棒周围脱水管状I型胶原凝胶并植入同系血管内皮细胞形成的, 此管状物植入大鼠股动脉7天后仍能保持通畅状态。2015年, Meghezi等^[29]将鼠尾胶原蛋白凝胶与猪主动脉平滑肌细胞混合物, 在其实验室制备的“静态生物反应器”中培养1~2周, 得到了具有良好机械性能的组织工程血管, 显示了细胞与胶原蛋白直接混合法在血管组织工程应用中的潜力。

4 胶原蛋白血管制备工艺

制备工艺的创新是制造具有良好生物性能的血管移植物的基础。胶原蛋白具有较好的成型性, 以胶原蛋白为原材料的血管移植物也可以通过多种途径制备。铸造和纺丝是目前大规模生产胶原蛋白血管移植物的主要方法, 而3D打印等新的技术也在不断发展, 并在血管移植物的制造中得到应用。

4.1 胶原蛋白血管的传统制备方法

铸造和纺丝是目前大规模生产胶原蛋白血管移植物的主要方法。在胶原蛋白管状支架的制造过程中, 铸造技术得到了广泛的应用。在铸造技术中, 聚合物通常溶解在适当的溶剂中以获得黏性溶液。该黏性溶液可通过温度变化、交联、溶剂去除或中和等方式注入模具固化。而由于胶原的生物合成导致天然组织的纤维化结构, 纤维纺丝技术已广泛应用于胶原血管替代物的制备。纤维纺丝技术包括静电纺丝、湿法纺丝、熔融纺丝等。近年来, 静电纺丝技术因其可在微米范围内创造出纤维直径的仿生环境, 用于细胞的黏附和增殖, 且具有多种加工性能, 而在血管移植物, 尤其是小口径组织工程血管的制备上引起人们的广泛关注^[30-31]。

4.2 胶原蛋白血管替代物的3D打印方法与技术

随着医学成像技术、生物材料、制造技术等进步, 3D打印技术(也被称做增材制造技术)发展迅速^[32], 并在血管移植物的制造中得到应用。在血管组织工程中, 已经发展出许多不同的3D打印方法, 包括喷墨纺丝、激光辅助成型和挤出成型等。在血管移植物领域, 目前最常用的3D打印技术是生物3D打印^[33-34]。生物3D打印是由活细胞、生物活性分子、生物材料或其混合物等通过生物组装形成结构组织的方法^[35]。2014年, Lee等^[36]以胶原蛋白为主要原料, 通过3D打印方法打印出内腔为1 mm的血管通道, 并在相邻的血管通道间接种人脐静脉内皮细胞和纤维蛋白, 外细胞培养14天

后, 血管通道之间形成连接的微血管床, 较好地实现了小血管微循环、血管渗透功能及靶器官的血流供应。

5 类人胶原蛋白——在血管移植物制备中有前景的胶原蛋白

目前, 在血管移植物制备领域中常用的胶原蛋白大多是动物来源的, 这类胶原蛋白主要通过酶提取法、酸提取法、热水提取法、碱提取法等提取方法从牛、鼠、鱼等动物中提取。但是动物来源的胶原蛋白存在免疫毒性、批次间变异性及具有疾病传播风险等缺点。类人胶原蛋白(Human Like Collagen, HLC)是通过基因工程技术, 将人胶原蛋白的一段cDNA或重新优化设计合成的一段基因序列构建到表达载体, 然后在宿主细胞内经诱导表达出的蛋白。与动物源性胶原蛋白相比, HLC具有化学结构明确、批次稳定、无病毒隐患、低免疫原性等优点^[37], 已被用于角膜、皮肤、软骨等多种器官替代物的研究中^[38-39]。在血管移植物中, HLC也逐渐开始应用并有相关成果发表。

2014年, 西北大学Zhu等^[40]将1% HLC液与1%透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)溶液混合, 通过冷冻干燥法制备了不同HLC与HA质量比(40/1, 1/20, 10/1)的单层血管内膜支架, 并与单独用HLC及HA制备的血管比较; 结果显示, HLC/HA混合血管与HLC、HA单独制备的血管相比, 作为血管移植物更加理想, 且10/1 HLC/HA血管支架是最佳支架。具体表现: 10/1 HLC/HA具有更好的表面形貌、更好的机械性能, 利于血管内皮细胞黏附和增殖, 且降解性能良好, 小鼠皮下植入后也显示出良好的组织相容。2015年, Zhang等^[41]通过冷冻干燥法制备了一系列HLC-壳聚糖支架, 并对其结构、孔隙率和细胞活力进行了研究, 证明了人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs)黏附与支架孔径的相关性, 为潜在的组织工程支架材料的制备, 尤其是血管组织工程支架的制备提供了一种有效的方法。2017年, Liu等^[42]通过冷冻干燥法制备兔脱细胞血管基质-0.25%类人I型胶原蛋白复合血管支架, 并将该支架的生物力学性能、细胞毒、耐压性能、超微结构等与天然兔颈动脉进行比较, 发现并无显著差异, 证明该复合支架作为血管组织工程支架具有一定的可行性。另外, Freise等^[43]研究了胶原蛋白XIV

(Collagen XIV, CXIV)及胶原蛋白XIV的衍生片段(Collagen XIV-fragment, CXIV-F)干扰血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cells, VSMC)的有效性;CXIV和CXIV-F被证明对人和小鼠血管平滑肌细胞的骨软骨细胞转分化均有改善作用,可被进一步开发用于血管钙化治疗。

6 总结及展望

理想的血管移植物应具有生物相容性好、抗血栓形成能力强,以及良好的机械性能、内皮化速度快,且有一定的弹性和与宿主血管相匹配等优点。胶原蛋白已被证明是一种能广泛应用于血管替代物制备生物材料,具有良好相容性,有利于内皮细胞的黏附,促进人造血管的重建^[44]。但是,胶原蛋白在血管医学中的应用仍有一些阻碍,特别是其易形成血栓和力学性能较差的问题。选择合适的材料与胶原蛋白复合,用具有药理活性的成分对其进行合理修饰,或采用新的制备技术进行胶原蛋白基血管的制备是进行血管移植物研究,尤其是小口径血管研究的着力方向^[45-47]。

从产业化角度来说,虽然一些公司现在能够提取、灭菌、去免疫、中和,并最终提供不同类型的胶原蛋白,但是传统方法制备的胶原蛋白其原材料难以控制、制备过程复杂,有感染病原体的风险、免疫毒性风险及成本较高等问题,从某种程度上限制了胶原蛋白在血管移植物制备领域的研究和应用。类人胶原蛋白的表达成功无疑为胶原蛋白在血管移植物中的更广泛研究与应用提供了可能。

参考文献:

- [1] Durán Rey D, Crisóstomo V, Sánchez Margallo JA, et al. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021 (90): 771400.
- [2] Koch SE, de Kort BJ, Holshuijsen N, et al. Animal Studies for the Evaluation of in Situ Tissue-engineered Vascular Grafts - A Systematic Review, Evidence Map, and Meta-Analysis[J]. *Regenerative Medicine*, 2022, 7 (1): 17.
- [3] Copes F, Pien N, Van Vlierberghe S, et al. Collagen-Based Tissue Engineering Strategies for Vascular Medicine[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019 (7): 1-15.
- [4] Skovrind I, Harvald EB, Juul Belling H, et al. Concise Review: Patency of Small-Diameter Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Meta-Analysis of Preclinical Trials[J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2019, 8 (7): 671-680.
- [5] Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: A Review on Its Sources and Potential Cosmetic Applications[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2018, 17 (1): 20-26.
- [6] Bazrafshan Z, Stylios GK. Spinnability of Collagen as A Biomimetic Material: A Review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019 (129): 693-705.
- [7] DeFrates K, Moore R, Borgesi J, et al. Protein-Based Fiber Materials in Medicine: A Review[J]. *Nanomaterials*, 2018, 8 (7): 457.
- [8] Miranda Nieves D, Chaikof EL. Collagen and Elastin Biomaterials for the Fabrication of Engineered Living Tissues[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2017, 3 (5): 694-711.
- [9] Tennant M, McGeachie JK. Blood Vessel Structure and Function: A Brief Update on Recent Advances[J]. *ANZ Journal of Surgery*, 1990, 60 (10): 747-753.
- [10] Jones E AV, le Noble F, Eichmann A. What Determines Blood Vessel Structure? Genetic Prespecification vs. Hemodynamics[J]. *Physiology*, 2006, 21 (6): 388-395.
- [11] Miller EJ, Furuto DK, Narkates AJ. Quantitation of Type I, III, and V Collagens in Human Tissue Samples by High-Performance Liquid Chromatography of Selected Cyanogen Bromide Peptides[J]. *Analytical Biochemistry*, 1991, 196 (1): 54-60.
- [12] Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and Protein Structure, Tissue Distribution, and Associated Diseases[J]. *Gene*, 2019 (707): 151-171.
- [13] Humphries AW, Hawk WA, Cuthbertson AM. Arterial Prosthesis of Collagen-Impregnated Dacron Tulle[J]. *Surgery*, 1961 (50): 947.
- [14] Copes F, Pien N, Van Vlierberghe S, et al. Collagen-Based Tissue Engineering Strategies for Vascular Medicine[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019 (7): 166.
- [15] Guidoin R, Marois Y, Deng X. Can Collagen Impregnated Polyester Arterial Prostheses Be Recommended As Small

- Diameter Blood Conduits[J]. ASAIO J, 1996, 42 (6) : 974.
- [16] He W, Ma Z, Teo WE, et al. Tubular Nanofiber Scaffolds for Tissue Engineered Small-Diameter Vascular Grafts[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2009, 90A (1) : 205-216.
- [17] Chan EC, Kuo SM, Kong AM, et al. Three Dimensional Collagen Scaffold Promotes Intrinsic Vascularisation for Tissue Engineering Applications[J]. J.Y. Lai. PLOS ONE, 2016, 11 (2) : e0149799.
- [18] Skopinska Wisniewska J, Sionkowska A, Kaminska A, et al. Surface Characterization of Collagen/Elastin Based Biomaterials for Tissue Regeneration[J]. Applied Surface Science, 2009, 255 (19) : 8286-8292.
- [19] Sell SA, McClure MJ, Garg K, et al. Electrospinning of Collagen/Biopolymers for Regenerative Medicine and Cardiovascular Tissue Engineering[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2009, 61 (12) : 1007-1019.
- [20] Kang L, Jia W, Li M, et al. Hyaluronic Acid Oligosaccharide-Modified Collagen Nanofibers as Vascular Tissue-Engineered Scaffold for Promoting Endothelial Cell Proliferation[J]. Carbohydrate Polymers, 2019 (223) : 115106.
- [21] Wong C S, Liu X, Xu Z, et al. Elastin and Collagen Enhances Electrospun Aligned Polyurethane as Scaffolds for Vascular Graft[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2013, 24 (8) : 1865-1874.
- [22] Tillman BW, Yazdani SK, Lee SJ, et al. The In Vivo Stability of Electrospun Polycaprolactone-Collagen Scaffolds in Vascular Reconstruction[J]. Biomaterials, 2009, 30 (4) : 583-588.
- [23] Kumar VA, Caves JM, Haller CA, et al. Acellular Vascular Grafts Generated from Collagen and Elastin Analogs[J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9 (9) : 8067-8074.
- [24] Hiob MA, She S, Muiznieks LD, et al. Biomaterials and Modifications in the Development of Small-Diameter Vascular Grafts[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2017, 3 (5) : 712-723.
- [25] Radke D, Jia W, Sharma D, et al. Tissue Engineering at the Blood - Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development[J]. Advanced Healthcare Materials, 2018, 7 (15) : 1701461.
- [26] Copes F, Chevallier P, Loy C, et al. Heparin-Modified Collagen Gels for Controlled Release of Pleiotrophin: Potential for Vascular Applications[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2019 (7) : 74.
- [27] G N, Tan A, Gundogan B, et al. Tissue Engineering Vascular Grafts a Fortiori: Looking Back and Going Forward[J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2015, 15 (2) : 231-244.
- [28] Li X, Xu J, Bartol ó k - Suki E, et al. Evaluation of 1 - mm - Diameter Endothelialized Dense Collagen Tubes in Vascular Microsurgery[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2020, 108 (6) : 2441-2449.
- [29] Meghezi S, Seifu DG, Bono N, et al. Engineering 3D Cellularized Collagen Gels for Vascular Tissue Regeneration[J]. Journal of Visualized Experiments, 2015 (100) : 52812.
- [30] Hui X, Geng X, Jia L, et al. Preparation and In Vivo Evaluation of Surface Heparinized Small Diameter Tissue Engineered Vascular Scaffolds of Poly(ε -caprolactone) Embedded with Collagen Suture[J]. Journal of Biomaterials Applications, 2020, 34 (6) : 812-826.
- [31] Awad N, Niu H, Ali U, et al. Electrospun Fibrous Scaffolds for Small-Diameter Blood Vessels: A Review[J]. Membranes, 2018, 8 (1) : 15.
- [32] Chia HN, Wu BM. Recent Advances in 3D Printing of Biomaterials[J]. Journal of Biological Engineering, 2015, 9 (1) : 4.
- [33] Jafarkhani M, Salehi Z, Aidun A, et al. Bioprinting in Vascularization Strategies[J]. Iranian Biomedical Journal, 2019, 23 (1) : 9-20.
- [34] Elomaa L, Yang YP. Additive Manufacturing of Vascular Grafts and Vascularized Tissue Constructs[J]. Tissue Engineering Part B: Reviews, 2017, 23 (5) : 436-450.
- [35] Miller JS, Stevens KR, Yang MT, et al. Rapid Casting of Patterned Vascular Networks for Perfusable Engineered Three-Dimensional Tissues[J]. Nature Materials, 2012, 11 (9) : 768-774.
- [36] Lee VK, Lanzi AM, Ngo H, et al. Generation of Multi-scale Vascular Network System Within 3D Hydrogel Using 3D Bio-printing Technology[J]. Cellular and Molecular

- Bioengineering, 2014, 7 (3) : 460-472.
- [37] He J, Ma X, Zhang F, et al. New Strategy for Expression of Recombinant Hydroxylated Human Collagen $\alpha 1$ (III) Chains in *Pichia Pastoris* GS115[J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2014, 62 (3) : 293-299.
- [38] Mirazul Islam M, Cepla V, He C, et al. Functional Fabrication of Recombinant Human Collagen-Phosphorylcholine Hydrogels for Regenerative Medicine Applications[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015 (12) : 70-80.
- [39] Guo Y, Xu B, Wang Y, et al. Dramatic Promotion of Wound Healing Using A Recombinant Human-Like Collagen and bFGF Cross-Linked Hydrogel by Transglutaminase[J]. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2019, 30 (17) : 1591-1603.
- [40] Zhu C, Fan D, Wang Y. Human-Like Collagen/Hyaluronic Acid 3D Scaffolds for Vascular Tissue Engineering[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2014 (34) : 393-401.
- [41] Zhang J, Zhou A, Deng A, et al. Pore Architecture and Cell Viability on Freeze Dried 3D Recombinant Human Collagen-Peptide (RHC) - Chitosan Scaffolds[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2015 (49) : 174-182.
- [42] Liu X, Wang J, Dong F, et al. Cytocompatibility and Biologic Characteristics of Synthetic Scaffold Materials of Rabbit Acellular Vascular Matrix Combining with Human-like Collagen I[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2017, 32 (4) : 463-471.
- [43] Freise C, Bobb V, Querfeld U. Collagen XIV and A Related Recombinant Fragment Protect Human Vascular Smooth Muscle Cells from Calcium-/Phosphate-Induced Osteochondrocytic Transdifferentiation[J]. *Experimental Cell Research*, 2017, 358 (2) : 242-252.
- [44] Awad N, Niu H, Ali U, et al. Electrospun Fibrous Scaffolds for Small-Diameter Blood Vessels: A Review[J]. *Membranes*, 2018, 8 (1) : 15.
- [45] Dhulekar J, Simionescu A. Challenges in Vascular Tissue Engineering for Diabetic Patients[J]. *Acta Biomaterialia*, 2018 (70) : 25-34.
- [46] Radke D, Jia W, Sharma D, et al. Tissue Engineering at the Blood - Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, 7 (15) : 1701461.
- [47] Duan N, Geng X, Ye L, et al. A Vascular Tissue Engineering Scaffold with Core - Shell Structured Nano-fibers Formed by Coaxial Electrospinning and Its Biocompatibility Evaluation[J]. *Biomedical Materials*, 2016, 11 (3) : 035007.

(收稿日期 2022年1月27日 编辑 郑丽娥)