

引文格式

彭明星, 赵启龙, 杜学敏. 程控形变的血管组织工程支架进展[J].集成技术, 2024,(?):??

Peng MX, Zhao QL, Du XM. A Brief Overview of Programmed Deformed Scaffolds for Vascular Tissue Engineering[J]. Journal of Integration Technology, 2024,(?):??

程控形变的血管组织工程支架进展

彭明星^{1, 2}, 赵启龙^{1*}, 杜学敏^{1*}

¹ (中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

² (中国科学院大学 北京 100049)

摘要 心血管疾病是当前人类生命健康的首要威胁。血管组织工程支架可用于病变血管的再生修复, 为心血管疾病治疗提供了新选择。然而, 现有血管组织工程支架尚面临界面适配的挑战, 导致植入后易发生并发症而难以被临床转化。最近研发的具有程控形变能力的血管组织工程支架不但可动态适应不同尺寸的血管三维形态、并且可有序引导血管细胞的行为功能, 为解决血管组织工程支架界面适配难题提供了新机遇。通过对程控形变血管组织工程支架最新研究进展和现存挑战的综述和展望, 将有望为新一代组织工程血管支架的研发和转化提供重要启示。

关键词 血管组织工程支架; 程控形变; 血管再生修复; 界面适配; 内皮化

doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20230925001

A Brief Overview of Programmed Deformed Scaffolds for Vascular Tissue Engineering

PENG Mingxing^{1, 2}, ZHAO Qilong^{1*}, DU Xuemin^{1*}

¹ (Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055)

² (University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract Cardiovascular disease is one of leading threats to human life and health. Tissue-

收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2024-01-30

彭明星, 硕士研究生, 研究方向为组织工程材料。赵启龙, 副研究员, 研究方向为生物界面与组织工程。Email: ql.zhao@siat.ac.cn。杜学敏, 研究员, 智能医用材料中心主任, 研究方向为智能材料、生物界面、穿戴与植入式器件。Email: xm.du@siat.ac.cn。

engineered vascular scaffolds that can assist the regeneration/repair of disordered vessels have provided promising alternatives for cardiovascular disease treatment. However, existing tissue-engineered vascular scaffolds still confront grand challenges in interfacial adaptations, resulting in high risks of complications upon implantation and unsatisfactory translational application. Recently, tissue-engineered vascular scaffolds capable of programmed deformation have been emerging. Such scaffolds can not only dynamically adapt to three-dimensional vascular shapes with varying diameters but also orderly regulate behaviors and functions of vascular cells, offering new opportunities for addressing the grand challenges of interfacial adaptations. An overview of most-updated advances and perspectives of programmed deformed scaffolds for vascular tissue engineering will provide valuable inspirations to the development and translational applications of new generation of tissue-engineered vascular scaffolds.

Keywords tissue-engineered vascular scaffolds; programmed deformation; vascular regeneration and repair; interfacial adaptation; endothelialization

1. 引言

血管作为人体循环系统的重要组成部分，是维持身体各个组织器官营养供给和正常功能的重要器官。血管一旦发生病变，将可能导致机体功能发生损伤。例如，动脉粥样硬化导致的动脉狭窄可能导致冠心病、脑梗死等重大疾病，严重威胁人类的生命健康。根据世卫组织公布的 2020 年全球卫生估计报告，血管病变引发的心血管疾病在过去二十年间一直位于全世界主要死亡原因的首位。血管疾病治疗始终是临床的重大关切之一。然而，目前常用的血管疾病临床治疗手段还面临诸多问题：对于早期血管病变如血管内斑块形成的早期阶段，主要通过药物治疗来减缓症状发展；但随着病程的延长或病情的加剧，血管栓塞风险会极度上升，必须通过手术予以干预。例如，针对冠心病、心梗等严重威胁人类生命的心血管疾病，冠状动脉搭桥术是目前临床治疗的金标准（图 1a, b）^[1]。但目前冠状动脉搭桥术等手术治疗手段严重依赖自体血管移植，存在供体不足、匹配性不佳、手术难度大、并发症发生风险高等诸多弊端。开发可替代天然血管用于血管移植的新材料是心血管疾病临床治疗的迫切需求。

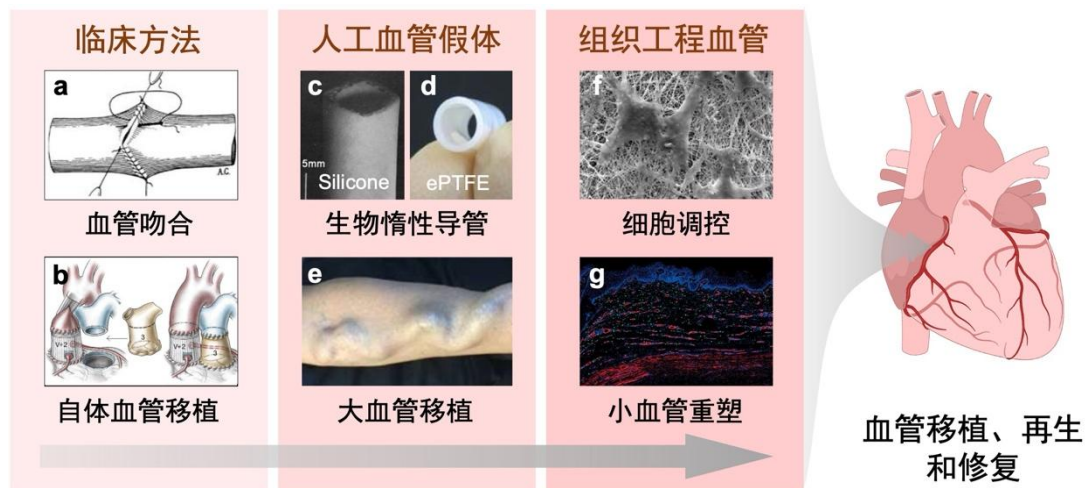
基于涤纶、硅胶、聚四氟乙烯等生物惰性材料（图 1c, d）构建的大口径人工血管已在临床上被用于主动脉置换等血管移植治疗，但因无法支持内皮细胞等血管细胞在其内腔黏附生长以重塑血管组织，其不但不具备类似天然血管的组织功能，并且在用于冠状动脉搭桥术等临床上急需的小口径血管（ $\phi < 5 \text{ mm}$ ）移植治疗场景时易发生血栓性栓塞而导致失效^[2, 3]。近三十年，致力于发展结合细胞、组织工程支架和生物活性分子以促组织器官再生修复新策略的组织工程研究为病变组织器官（如血管、神经、骨等）的治疗提供了潜在新途径^[4]。特别是，血管组织工程支架旨在基于材料和结构设计，支持血管细胞如内皮细胞在其表面附着生长，引导其行为功能，从而有序调控血管组织结构和功能重塑，为血管移植治疗特别是小口径血管置换提供了极富潜力的新方案^[5, 6]。为优化血管组织工程调控血管再生修复的效果，围绕血管组织工程支架材料选择和结构设计，国内外研究学者已开展了大量富有成效的工作。

Weinberg 和 Bell 于 1986 年首次使用来自细胞的胶原蛋白，构建了一种基于天然高分子材料的血管组织工程支架，这种支架能够促进血管细胞的附着和生长^[5]。此外，利用同种异体甚至异种异体组织的去细胞化基质作为天然材料构建的血管组织工程支架也表现出优异的细胞相容性，相关产品已进入 III 期临床测试^[7]。然而，受限于天然材料固有的力学性能，目前利用天然材料构建的血管组织工程支架在力学强度方面无法与天然血管相媲美，这导致了植入后的结构稳定性面临挑战。此外，异体来源的天然材料在消除免疫原性方面往往需要高成本和复杂的处理过程，且难以保证不同处理批次中材料性能的一致性和标准化^[8, 9]。在此背景下，聚己内酯（poly(ϵ -caprolactone), PCL)、聚乳酸（poly(lactic acid), PLA）等生物可降解且生物相容的聚酯类合成高分子因其具有稳定可控的理化性能以及匹配天然血管的合适力学性能，成为了构建血管组织工程血管支架备受关注的候选材料^[10, 11]。但相较于天然材料，此类合成高分子缺乏细胞可识别的分子基团，在支持血管细胞黏附生长方面的性能和功能因此受限^[12]。为此，最近有研究试图通过将合成聚合物与天然材料结合，所构建的复合血管组织工程支架在细胞相容性和力学性能方面，可获得相较单一组分支架更优异的综合性能^[13, 14]。而为引导血管细胞的行为功能以促进血管组织重塑，往往还需在支

架中结合具有细胞功能调控作用的生物活性分子。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和血小板源生长因子（platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB）是引导血管组织重塑的重要生物活性分子，可分别通过对血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖的促进作用，加速血管组织重塑^[15, 16]。将 VEGF、PDGF-BB 等生长因子装载于血管组织工程支架（图 1f），可基于支架控释分子的调节作用，促进再生血管组织（内皮层、平滑肌层等）的熟化（图 1g）^[17-19]。此外，一氧化氮作为可抑制血管平滑肌细胞增殖与血小板活化聚集的重要调控分子^[20, 21]，将其结合于血管组织工程支架的内腔表面并控制其缓慢释放，也可显著促进支架表面内皮化^[22]。

天然血管支撑细胞黏附生长的细胞外基质的纳米纤维状多孔结构，则为血管组织工程支架的结构设计提供了重要指引^[23, 24]。基于此，国内外研究学者通过分子自组装^[25]、相分离^[26, 27]、静电纺丝^[19]等自下而上或自上而下等不同技术方法，仿生构建了具有纳米纤维状多孔结构的血管组织工程支架。这类支架可通过结构引导，支持血管细胞的三维结合，并提供引导血管细胞形态、黏附、增殖等行为功能的重要生物力学线索。此外，最近生物 3D 打印等生物制造技术的快速发展则进一步为一体化构建血管组织结构提供了可能^[28]。利用纳米黏土、*N*-丙烯酰甘氨酸胺和甲基丙烯酰明胶作为“生物墨水”，可通过生物 3D 打印按需得到具有高拉伸强度（~22 MPa）和韧性（~500%）的凝胶微管（ ϕ :0.5-3 mm），并可支持内皮细胞在管腔表面的黏附、生长，实现内皮化^[29]。通过结合光聚合水凝胶和投影立体光刻的生物 3D 打印，还可获得贯通连接的复杂微血管网络^[30]，作为仿真的血管模型为药物筛选、体外研究提供了便利。

通过合适的材料选择和结构设计，被证实能够有效优化支架材料与血管组织及细胞的界面亲和性，支持血管细胞在其表面的黏附生长，引导其行为功能，乃至促进血管组织重塑。然而，截止目前，全球仍无任何一款可用于小口径血管移植的商品化成熟产品得以面世。界面适配不足则是制约现有血管组织工程支架临床转化所面临的重要挑战^[31]：一方面，支架因无法适配植入部位血管的三维形态和不同尺寸而难以实现与植入部位血管的共形^[24]；另一方面，支架尚不具备有序调控血管组织重塑的功能，在促血管组织快速重塑特别是快速内皮化方面仍面临挑战^[32]。界面适配的挑战大大增加了血管组织工程支架植入后血栓性栓塞或血管瘤等并发症的发生风险。基于材料科学特别是刺激响应性生物材料领域研究的快速发展^[33]，最近研发的一类具有程控形变能力的新型血管组织工程支架，为解决这一难题提供了新的契机。具备程控形变能力的新型血管组织工程支架能够通过预设程序实现宏观形态与微纳结构的自适应调整，有效匹配不同血管的三维形态并提供差异化的生物力学线索。通过程控支架宏观形态的转变，能够自适应地调整其形状和表面曲率，以匹配不同尺寸血管的三维形态，实现支架与植入部位血管的更好共形；通过程控支架微纳结构的转变，则可提供差异化的生物力学线索，有序调控血管的细胞行为功能，匹配血管组织重塑的需求。通过对这类程控形变的新型血管组织工程支架最近研究进展的综述，有望为新一代血管组织工程支架的研发提供借鉴和启示，开辟血管组织工程支架临床转化的新路径。



(a) 血管吻合手术示意图^[6]；(b) 自体血管移植示意图^[6]；(c) 硅胶生物惰性导管^[6]；(d) 膨胀聚四氟乙烯惰性导管^[6]；(e) 曲张或扩张的大血管移植^[6]；(f) 利用静电纺丝制备可持续递送生长因子促血管再生的血管组织工程支架^[19]；(g) 通过人体血管细胞培养并植入患者体内的血管组织工程支架。平滑肌（红色）、内皮祖细胞（绿色）和细胞核（蓝色）的免疫组化染色显示工程血管的大量细胞再增殖^[6]。

图 1 血管修复策略的发展

Fig. 1 Vascular repair strategies

2. 宏观形态可编程转变的血管组织工程支架

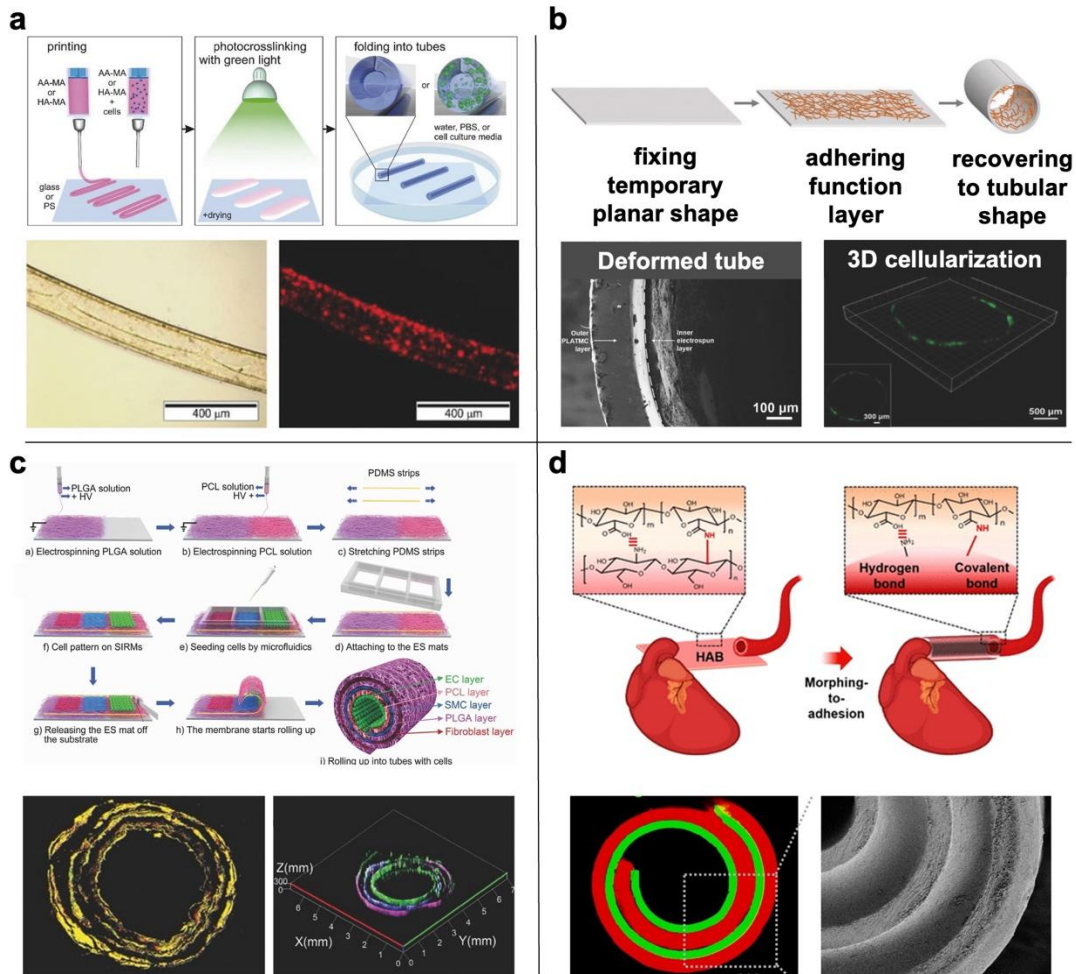
在宏观尺度上，血管组织工程支架在植入后必须实现与植入部位血管的共形适配，以避免因尺寸错配而导致的渗漏或血管瘤等并发症的发生。然而，传统血管组织工程支架通常是通过模板辅助成型、增材制造等加工方法而获得预设尺寸的三维管状结构，难以适配不同病患乃至不同植入部位的差异化血管形态和尺寸。具备宏观形态可编程转变能力的血管组织工程支架，则有望通过调控其宏观形态的转变，以主动顺应的方式去自适应适配差异化的血管形态和尺寸，为促进支架与植入部位血管的共形适配提供了新方向^[34]。

实现材料宏观可控变形是构建宏观形态可编程转变的血管组织工程支架的重要基础；营造材料空间（如面内或面外）应变差异则是实现其可控变形的重要策略^[35-37]，为此，可通过结构设计，如将热膨胀率存在差异的不同材料制成多层结构，由此实现材料受热下的屈曲应变^[38, 39]；以及利用存在模量差异的弹性材料构建出多层结构实现拉伸回复卷曲^[40]。此外，还可通过引入刺激响应性材料来实现薄膜的形变卷曲成管，例如，通过调控磁场引起磁性材料内部应力改变^[41]；利用交变电压下离子运动引起的材料膨胀或收缩^[42]；借助各相异性/同性可转化的液晶弹性体产生的应力变化^[43]；运用形状记忆聚合物的分子间相互作用变化导致分子链的网络变化^[44, 45]或水凝胶的膨胀与收缩^[46]。其次，利用活细胞产生的力诱导，如细菌增殖带动水凝胶体积膨胀或者细胞牵引力，也可驱动材料可控变形，如可控

卷曲^[47-51]。

通过上述程控形变材料的引入，并结合温和的刺激条件，可实现形变材料与细胞的结合，构建类血管的细胞微管。比如，德国 Ionov 研究团队通过 4D 打印策略，制造了可动态重构的自卷管^[52]。利用甲基丙烯酸酐改性的两种天然高分子（藻酸盐和透明质酸）作为生物墨水，包裹细胞后进行薄膜印刷，进而在生物安全的绿光下交联，可得到初始呈平面状态的凝胶薄膜。基于这两种改性天然高分子凝胶不同的溶胀特性，平面凝胶薄膜放入培养基中几秒内便可卷曲成管，形成平均内径可低至 20 μm 的类血管结构（图 2a）。然而，其自卷曲成管依赖凝胶材料的显著溶胀，需使得材料微干，这可能导致细胞活性受损。为此，瑞士 Sitt 研究团队通过引用聚乙二醇二丙烯酸酯（poly(ethylene glycol) diacrylate, PEGDA）实现了水凝胶程控自卷曲而开发出了束状可植入肌肉结构^[53]。为了能够对变形时间进行控制，研究人员利用温度进行材料的可控自卷曲，该结构由两层不同分子量的 PEGDA 层组成，底层由低分子量的 PEGDA 组成，其具有较高的杨氏模量（> 600 kPa）和较低的溶胀率（<4），顶层由较高分子量的 PEGDA 组成，其杨氏模量较低（<64 kPa），且对溶胀更敏感（>10），两层中间夹杂着一层薄明胶涂层（~ 1.55 μm ），其作为热响应牺牲层，在室温下保持稳定，而在 37 $^{\circ}\text{C}$ 时将使得两层 PEGDA 分离，浸入在溶液中 PEGDA 发生溶胀后将会沿其长边进行自卷曲。在其管内的细胞黏附及空间排列收到调控，也表现出高活力，心肌细胞在 7 天过程中仍保持着收缩功能。这些自卷曲的管道不仅能够实现可控的按需管道形变，而且能够始终保持膜的润湿性进而保证了细胞的活性^[53]。

围绕形变材料的研究也为宏观形态可编程转变的血管组织工程支架研发提供了重要材料基础。国内蒋兴宇研究团队利用聚二甲基硅氧烷（Polydimethylsiloxane, PDMS）制成柔性基底，结合微流控方法将血管内皮细胞、成纤维细胞和血管平滑肌细胞图案化接种到 PDMS 柔性基底表面的不同区域，进而利用 PDMS 柔性基底拉伸释放后自卷曲成管的特性，成功制得了可由平面程控形变为尺寸可调三维管状的血管组织工程支架^[54]。并且，图案化接种到 PDMS 柔性基底表面的血管内皮细胞、成纤维细胞和血管平滑肌细胞还会随着支架的自卷曲成管，这三种细胞被包载在三维成管后支架的不同位置，呈现为类似天然血管原生组织结构的多层细胞分布形态。此外，国内杜学敏研究团队则基于具有形状记忆效应的乳酸-碳酸酯共聚物（Poly(lactide-co-trimethylene carbonate), PLATMC），构建了由形状记忆驱动层和电纺纳米纤维层共同组成的血管组织工程支架^[55]。在 PLATMC 形状记忆驱动层的作用下，支架可在近人体体温条件下（37 $^{\circ}\text{C}$ ），由平面状态可靠地程控形变为尺寸可调的三维管状，实现与不同直径（3-7 mm）血管的形态适配；并在由聚己内酯（Poly- ϵ -caprolactone, PCL）和甲基丙烯酸酐化明胶（Gelatin methacrylate, GelMA）共同组成的电纺纳米纤维层的引导下，血管内皮细胞可在支架内腔有效黏附、生长，并在三维培养状态下快速形成融合的血管内皮细胞单层（图 2b），有望在改善支架共形适配的同时，进一步为支持血管组织的快速三维重塑提供有效方案。



(a) 动态可重构自卷曲管^[52]。(b) 基于形状记忆的程控形变血管组织工程支架^[55]。(c) 具有管状结构自维持能力的程控形变血管组织工程工程支架^[56]。(d) 兼具宏观形变和界面黏附功能的血管组织工程工程支架^[57]。

图 2 宏观形态可编程转变的血管组织工程支架

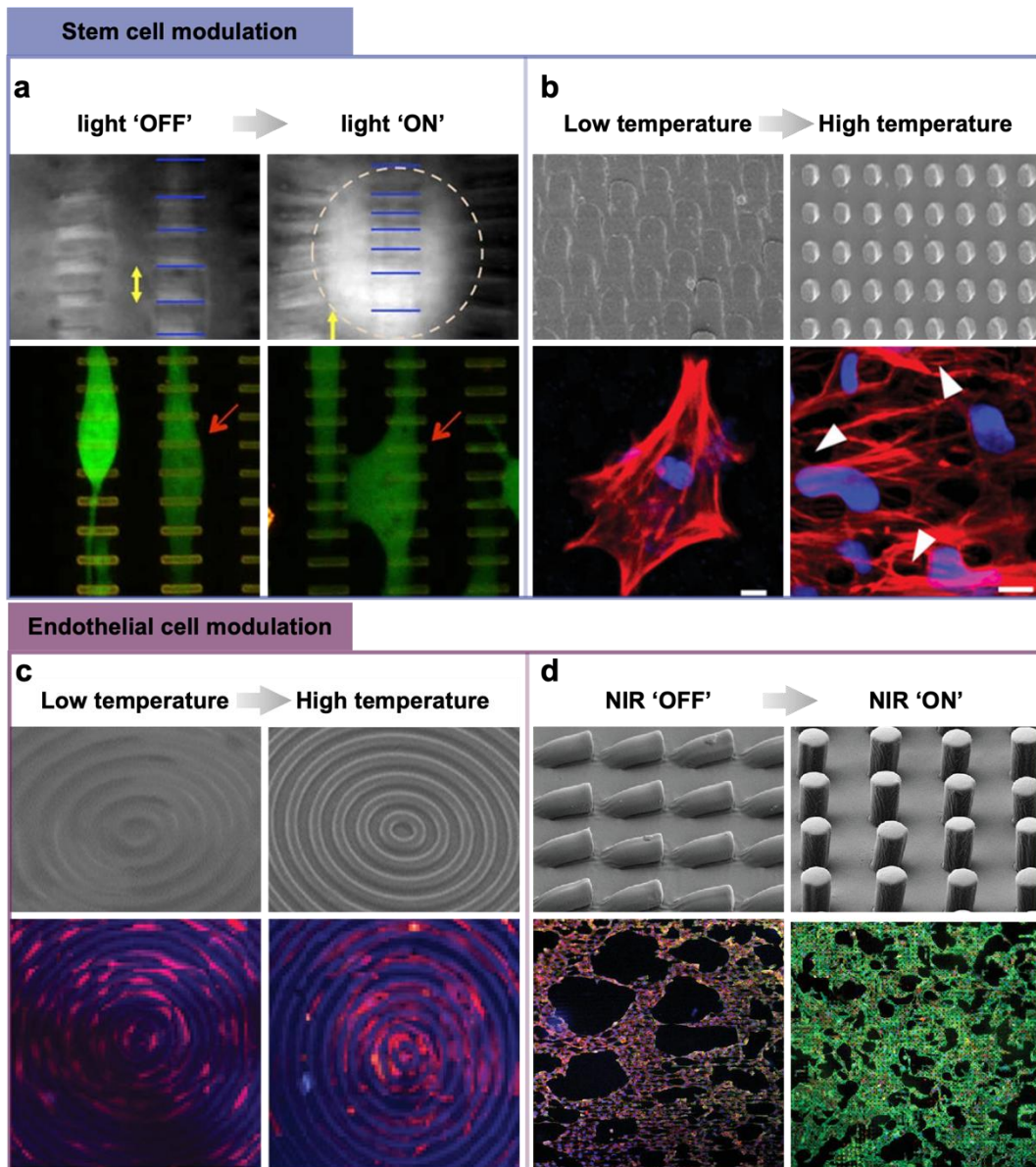
Fig. 2 Vascular tissue engineering scaffolds with programmable deformed macroscopic shapes

尽管通过程控血管组织工程支架由平面向三维管状形态的转变有望为促进支架与植入部位血管的共形适配提供创新策略，但简单形变获得的三维管状血管组织工程支架难以获得稳定的结构自持能力，在血压作用下易发生开裂或渗漏。为此，国内蒋兴宇研究团队基于 PDMS 拉伸释放自卷曲柔性基底，进一步结合聚己内酯（Polycaprolactone, PCL）和乳酸-乙醇酸共聚物（Poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA）这两种生物可降解高分子制成的静电纺丝纳米纤维薄膜，构建了具有宏观程控形变和三维管状形态自持能力的血管组织工程支架^[56]。其中，可随降解发生体积膨胀的 PCL 电纺纳米纤维薄膜形成了支架内层；可随降解发生体积收缩的 PLGA 纳米纤维薄膜则形成了支架的外层。随着培养时间的延长，伴随支架内层的膨胀和支架外层的收缩，支架可最终形成稳定且结构可自持的三维管状形态（图 2c），在植入兔颈动脉三个月后仍然可保持良好的通畅性。此外，还可通过引入界面湿黏附

功能实现宏观程控形变血管组织工程支架在形变成管后三维管状结构的闭合。最近，国内杜学敏研究团队开发了基于壳聚糖和海藻酸盐天然多糖水凝胶的新型血管组织工程支架^[57]。鉴于壳聚糖和海藻酸盐水凝胶遇水后截然不同的溶胀能力，所形成的壳聚糖-海藻酸盐双层水凝胶支架可在磷酸缓冲液或培养基等近生理液体触发下发生程控形变，由平面状态转变为尺寸可调的三维管状，进而实现与不同表面曲率（ 2.8×10^2 - $1.3 \times 10^3 \text{ m}^{-1}$ ）的曲面组织的共形适配。通过在海藻酸盐的分子链上修饰 *N*-羟基琥珀酰亚胺酯（*N*-hydroxysuccinimide, NHS）功能基团，支架中经 NHS 分子修饰的海藻酸盐水凝胶层还可通过氢键和共价键等分子间相互作用实现与壳聚糖凝胶层的水下瞬时湿粘合，从而实现形变后三维管状结构的自封闭（图 2d）；并且，无外力干预、直接自卷曲封闭成管的血管组织工程支架还表现出优异的界面稳定性，可满足主动脉血管承压的需求。与此同时，支架内腔的 NHS 修饰海藻酸盐凝胶层还可与具有伯氨基的生物组织实现快速、有效的界面粘合。基于支架程控形变和界面黏附的多功能特性，初始形态为薄膜状的支架材料可仅通过喷水触发，即实现与小鼠主动脉的共形适配和整合，这为未来降低血管组织工程支架植入手术难度、避免缝合线导致的二次损伤和炎症提供了有潜力的新策略。

3. 微纳结构可程控转变的血管组织工程支架

在微观尺度上，血管组织工程支架在植入后则需能匹配血管组织重塑不同阶段的需求，有序调控血管细胞的行为功能，以促进新生组织特别是内皮组织的快速形成，降低血栓性栓塞的发生风险。特别是，为加速血管组织重塑过程中至关重要的内皮化进程，需首先在内皮化早期引导血管内皮细胞的招募、迁移，并在内皮化后期引导血管内皮细胞的黏附、铺展和细胞间连接的形成^[58]。研究表明，细胞可感知其微环境的生物力学信号而表现特定的行为、功能^[59]。其天然会对局部中尺度、微观、纳米尺度的拓扑形貌敏感^[60]，通过对组织工程支架材料表面微纳结构的设计^[61-64]，则可影响在其表面黏附生长细胞的细胞形态，使细胞产生不同的细胞牵引力，进而呈递特定的生物力学信号，并通过生物力学信号介导的信号通路（YAP/TAZ）调控细胞的基因表达，实现对细胞黏附、迁移、增殖、分化等行为、功能的引导或干预^[65]。因此，研究人员构建了具有取向排列微沟槽阵列表面微纳结构的血管组织工程支架，证实可通过支架表面的取向性微纳结构，引导血管内皮细胞迁移，加速内皮化进程^[66-69]。然而，只具备静态表面微纳结构的血管组织工程支架所提供的单一生物力学信号尚无法实现对血管细胞行为、功能的有序调控^[70-72]。如能开发表面微纳结构可程控转变的血管组织工程支架，则有望通过提供差异化的生物力学信号，满足血管组织重塑如内皮化对血管细胞行为功能有序调控的需求。



(a) 光照主动触发表面微结构变化的细胞培养基底^[73]；(b) 表面微结构温度响应双层变形膜^[74]；(c) 温度触发表面微结构程控转变的血管组织工程支架^[75]；(d) 近红外光触发表面微结构程控转变的血管组织工程支架^[76]。

图 3 微纳结构可编程转变的血管组织工程支架

Fig. 3 Programmed transformation of vascular tissue engineering scaffolds with microscopic structure

为实现对细胞行为功能的差异化分阶段调控，美国 Aizenberg 研究团队报告了一种符合该功能要求的活性细胞培养基底，它能够借助近红外光在秒级响应范围内实现界面拓扑形貌的主动有序调控，该活性基底基于 N-异丙基丙烯酰胺（N-isopropylacrylamide, NIPAAm）和金纳米棒（AuNRs）构建而成的混合结构，通过将具有光敏特性的金纳米棒掺入可变为结构阵列的温敏 PNIPAAm 水凝胶层中，实现主动温控的拓扑形貌阵列变化（图 3a），该变化能够调整细胞骨架而不造成细胞损害，从而实现亚细胞分辨的细胞行为微观操控^[73]。

除引导细胞形态转变外，程控材料微纳结构的转变还可调控细胞功能，如影响干细胞的分化^[77]，国内王慧明研究团队通过 4D 打印技术制造了形状记忆高分子层（两种不同分子量的聚（ ϵ -己内酯）-二丙烯酸酯（poly(ϵ -caprolactone)-diacrylates, PCLDA)）的热自由基共聚合成的形状记忆聚合物）和水凝胶层组成的多响应双层变形膜^[74]。形状记忆层具有响应性表面微结构，可由临时扁平状态在 46 °C 下加热 10 s 恢复到原始的柱状阵列（图 3b），这样可以精确地切换增殖和分化阶段，从而促进骨形成^[74]。此外，国内周绍兵研究团队通过使用热刺激响应的四阶段形状记忆聚合物（交联聚 ϵ -己内酯/烯丙醇（cross-linked poly(ϵ -caprolactone)/ A allyl alcohol, c-PCL/AL)）来实现表面拓扑形貌的动态变化和以及由此产生的机械力变化，通过温度的精细化调控，随着温度由 32 °C 升到 41 °C，微槽拓扑形貌经历了四个宽度的变化，并且通过分子生物学表征，发现干细胞表现向肌源样细胞分化的趋势^[78]。

在面向血管细胞如内皮细胞或平滑肌细胞行为功能有序引导这一目标上，国内周绍兵研究团队又基于四臂聚乙二醇-聚环己内酯（4-arm poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone), 4-arm PEG-PCL) 形状记忆高分子，构建了一种具有温度响应动态表面微结构的新型血管组织工程支架^[75]。该支架内表面呈现由同心圆形微槽结构和径向微槽结构组合而成的微图案。基于 4-arm PEG-PCL 材料的形状记忆效应，在近人体体温触发下（35~41 °C），支架表面可逐步呈现出由同心圆形微槽结构和径向微槽结构。通过观察血管内皮细胞和平滑肌细胞在其表面的黏附、生长状态，研究人员证实，支架表面微结构的变化可调节不同类型细胞的分布：逐渐显现的径向微槽结构可引导内皮细胞沿微槽径向取向性生长；而平滑肌细胞则会沿逐步显现的同心圆形微槽结构呈环形分布（图 3c）。在支架动态微结构的引导下，血管内皮细胞和平滑肌细胞呈现的差异化生长状态，模拟了天然血管组织的组织结构。因此，该支架有望为促进血管不同组织层的再生修复提供新策略。而在血管再生的复杂修复过程中，组织工程血管支架往往需要在体内对细胞行为进行分阶段的主动调控，这就依赖支架可在体内稳态环境下依然具备程控调控的能力。最近，国内杜学敏研究团队则基于左旋聚乳酸-消旋聚乳酸共聚物（Poly(L-lactide-co-D,L-lactide), PLLADLLA) 形状记忆高分子，构建了一种表面微结构可通过近红外光程控转变的血管组织工程支架^[76]。该支架采用双层设计：上层是由左旋聚乳酸-消旋聚乳酸共聚物（Poly(L-lactide-co-D,L-lactide), PLLADLLA) 形状记忆高分子组成的结构层，而下层则是添加金纳米棒的光热层。得益于 PLLADLLA 相对较高的玻璃化转变温度（~53 °C），这种具有双层结构的血管组织工程支架其各向异性的取向微槽阵列临时形状可在近人体体温和细胞培养温度下（37 °C）有效维持，从而在初期实现对血管内皮细胞迁移的有效引导。进而，在不改变环境温度的条件（37 °C）、仅施加 10 s 近红外光照射后，支架在底部光热层的作用下，其表面微纳结构即可由各向异性转变为各向同性的微柱阵列永久形状（图 4d），可在不影响细胞活性的前提下，引导血管细胞从促迁移状态转变为促黏附铺展状态，从而在培养后期促进融合的血管内皮细胞单层的形成。该支架通过对表面微结构的程控转变，首次实现了对天然细胞微环境在血管再生修复过程中对血管细胞行为、功能有序调控作用的仿生，有效提升了支架与血管细胞的微观界面适配，为血管组织工程支架普遍面临的内皮化难题提供了新的解决方案^[73, 79]。

4. 总结与展望

随着材料科学和生物学的发展，程控形变血管组织工程支架为调整其界面特性和适应性提供了额外的时间维度。相较传统血管组织工程支架，这种新型的血管组织工程支架在促进与植入部位血管共形、加速血管组织重塑等方面展现了显著的优势和前景，推动了血管组织工程的进步。尽管围绕程控形变血管组织工程支架的研究正方兴未艾，但其在材料、支架功能等方面仍有着巨大的进步空间。例如，开发可在更宽的时间尺度上精准适配血管组织再生修复乃至发育生长不同阶段需求的程控形变血管组织工程支架仍要依赖材料研究的重大创新和突破。而在支架功能层面，一方面，目前尚未开发兼具宏观形态与微纳结构程控形变能力的血管组织工程支架，而对该多尺度结构形变协同程控支架的研发则将有望为支架在宏观和微观下同时实现界面适配提供有效途径；另一方面，目前仅依靠支架的程控形变，仍难以完美适配血管再生修复过程中对多种细胞不同行为、功能有序调控的复杂需求。在程控形变血管组织工程支架的基础上，进一步通过引入更为多元的刺激响应性生物材料^[80-82]，丰富支架功能的可调谐性，从而实现了对血管细胞更多维度行为、功能的有序引导也将是血管组织工程支架未来发展的重要目标。

同时，未来设计血管组织工程支架的核心要素应包括高级功能的集成（如药物递送、生物传感和机械支持）、个性化设计以提高适配性和疗效，以及在材料科学、纳米技术、生物工程和临床医学等领域间建立更紧密的协作关系，共同推进支架技术的创新和应用。通过这些综合性的进步，程控形变血管组织工程支架的未来发展将不仅是技术上的挑战，更是跨学科融合与创新的体现，为血管修复和再生治疗提供更有效的解决方案。这将极大地推动血管组织工程领域的进步，为临床治疗提供更全面、更精准的支持^[83-85]。

此外，要最终推动可程控形变血管组织工程支架的真正临床转化，还需对该类支架植入后的生物学性能进行更为系统、全面和深入的评估^[86]。目前研究显示，宏观程控形变的自卷曲血管在植入兔颈动脉 21 天后，也未出现血栓、动脉瘤等病理指征，预示了程控形变血管组织工程支架临床转化的潜能^[56]。而为了进一步验证可程控形变血管组织工程支架的长期有效性和安全性，未来还需逐步在小动物（大鼠、小鼠以及兔子等）、大动物（猪，羊等）乃至非人灵长类动物（如食蟹猴）模型上，评估支架植入后的炎症反应、血管组织（内皮组织、平滑肌组织和周皮组织）重塑情况，血管功能（屏障、凝血、溶血、血流和血压调节等）重建情况以及长期（一年以上）通畅性及钙化发生率^[87-89]。在确保动物模型上安全性和有效性的基础上，科学、有序开展志愿者的植入实验，重点评估患者自身血管疾病情况、身体年龄状态等因素对植入支架调控血管组织和功能重建作用的影响^[90, 91]；并进一步结合先进医学影像手段对植入部位血管生理病理状态的跟踪监测^[92-96]、机器学习等手段对支架性能与血流动力学作用关系的仿真测试^[97]、以及兼具生理信号感知和调节能力的新型程控形变血管组织工程支架的研发^[98]，实时检测患者植入部位的血管组织重塑状态以实现支架性能和功能的精准、按需乃至闭环控制。我们相信，通过多学科交叉的手段，特别是材料科学、生命科学、工程技术等多领域方法、策略的结合，将最终助力血管组织工程支架界面适配难题的解决，推动血管组织工程支架的真正临床转化。

基金项目

本文得到国家自然科学基金（52022102,52261160380）、国家重点研发计划（2017YFA0701303）、中国科学院青年创新促进会（2019353）、广东省市区域联合重点项目（2021B1515120076）、深圳市基础研究重点项目（RCJC20221008092729033、JCYJ20220818101800001）等项目的资助。

参考文献

- [1] Alexander JH and Smith PK. Coronary-artery bypass grafting [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 374(20): 1954-1964.
- [2] Hoshi RA, Van Lith R, Jen MC, et al. The blood and vascular cell compatibility of heparin-modified ePTFE vascular grafts [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(1): 30-41.
- [3] Deutsch M, Meinhart J, Fischlein T, et al. Clinical autologous in vitro endothelialization of infrainguinal ePTFE grafts in 100 patients: A 9-year experience [J]. *Surgery*, 1999, 126(5): 847-855.
- [4] Gaharwar AK, Singh I and Khademhosseini A. Engineered biomaterials for in situ tissue regeneration [J]. *Nature Reviews Materials*, 2020, 5(9): 686-705.
- [5] Weinberg CB and Bell E. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells [J]. *Science*, 1986, 231(4736): 397-400.
- [6] Niklason LE and Lawson JH. Bioengineered human blood vessels [J]. *Science*, 2020, 370(6513): 6513-6514 .
- [7] Lawson JH, Glickman MH, Ilzecki M, et al. Bioengineered human acellular vessels for dialysis access in patients with end-stage renal disease: two phase 2 single-arm trials [J]. *The Lancet*, 2016, 387(10032): 2026-2034.
- [8] Chang WG and Niklason LE. A short discourse on vascular tissue engineering [J]. *npj Regenerative Medicine*, 2017, 2(1): 1-7.
- [9] Kirkton RD, Watson JDB, Houston Rt, et al. Evaluation of vascular repair by tissue-engineered human acellular vessels or expanded polytetrafluoroethylene grafts in a porcine model of limb ischemia and reperfusion [J]. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2023, 95(2): 234-241.
- [10] Pfeiffer D, Stefanitsch C, Wankhammer K, et al. Endothelialization of electrospun polycaprolactone (PCL) small caliber vascular grafts spun from different polymer blends [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2014, 102A: 4500–4509.
- [11] Li C, Wang F, Chen P, et al. Preventing collapsing of vascular scaffolds: The mechanical behavior of PLA/PCL composite structure prostheses during in vitro degradation [J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2017, 75: 455-462.
- [12] Place ES, George JH, Williams CK, et al. Synthetic polymer scaffolds for tissue engineering [J]. *Chemical Society Reviews*, 2009, 38(4): 1139 -1151.
- [13] Lee SJ, Liu J, Oh SH, et al. Development of a composite vascular scaffolding system that withstands physiological vascular conditions [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(19): 2891-2898.
- [14] Zhao Q, Cui H, Wang J, et al. Regulation effects of biomimetic hybrid scaffolds on vascular endothelium remodeling [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(28):

- 23583-23594.
- [15] Cao R, Bråkenhielm E, Pawliuk R, et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2 [J]. *Nature Medicine*, 2003, 9(5): 604-613.
 - [16] Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis [J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(4): 389-395.
 - [17] Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, et al. Polymeric system for dual growth factor delivery [J]. *Nature Biotechnology*, 2001, 19(11): 1029-1034.
 - [18] Cai S, Wu C, Yang W, et al. Recent advance in surface modification for regulating cell adhesion and behaviors [J]. *Nanotechnology Reviews*, 2020, 9(1): 971-989.
 - [19] Zhang H, Jia X, Han F, et al. Dual-delivery of VEGF and PDGF by double-layered electrospun membranes for blood vessel regeneration [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(9): 2202-2212.
 - [20] Midgley AC, Wei YZ, Li ZJ, et al. Nitric-oxide-releasing biomaterial regulation of the stem cell microenvironment in regenerative medicine [J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(3): 1805818-1805831.
 - [21] Wang Z, Lu Y, Qin K, et al. Enzyme-functionalized vascular grafts catalyze in-situ release of nitric oxide from exogenous NO prodrug [J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 210: 179-188.
 - [22] Tang D, Chen S, Hou D, et al. Regulation of macrophage polarization and promotion of endothelialization by NO generating and PEG-YIGSR modified vascular graft [J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2018, 84: 1-11.
 - [23] Wang Z, Cui Y, Wang J, et al. The effect of thick fibers and large pores of electrospun poly(epsilon-caprolactone) vascular grafts on macrophage polarization and arterial regeneration [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(22): 5700-5710.
 - [24] Zhuang Y, Zhang C, Cheng M, et al. Challenges and strategies for in situ endothelialization and long-term lumen patency of vascular grafts [J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(6): 1791-1809.
 - [25] Yao T, Wieringa PA, Chen H, et al. Fabrication of a self-assembled honeycomb nanofibrous scaffold to guide endothelial morphogenesis [J]. *Biofabrication*, 2020, 12(4): 045001.
 - [26] Hu J, Sun X, Ma H, et al. Porous nanofibrous PLLA scaffolds for vascular tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(31): 7971-7977.
 - [27] Ma H, Hu J and Ma PX. Polymer scaffolds for small-diameter vascular tissue engineering [J]. *Advanced Functional Materials*, 2010, 20(17): 2833-2841.
 - [28] Arai K, Murata D, Verissimo AR, et al. Fabrication of scaffold-free tubular cardiac constructs using a bio-3D printer [J]. *Plos One*, 2018, 13(12): e0209162.
 - [29] Liang Q, Gao F, Zeng Z, et al. Coaxial scale-up printing of diameter-tunable biohybrid hydrogel microtubes with high strength, perfusability, and endothelialization [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(43): 2001485-2001498.
 - [30] Grigoryan B, Paulsen SJ, Corbett DC, et al. Multivascular networks and functional intravascular topologies within biocompatible hydrogels [J]. *Science*, 2019, 364(6439): 458-464.
 - [31] Peng M, Zhao Q, Wang M, et al. Reconfigurable scaffolds for adaptive tissue regeneration

- [J]. *Nanoscale*, 2023, 15(13): 6105-6120.
- [32] Place ES, Evans ND and Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering [J]. *Nature Materials*, 2009, 8(6): 457-470.
- [33] Gelmi A and Schutt CE. Stimuli-responsive biomaterials: scaffolds for stem cell control [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, 10(1): 2001125.
- [34] Zhang L, Xiang Y, Zhang H, et al. A biomimetic 3D-self-forming approach for microvascular scaffolds [J]. *Advanced Science*, 2020, 7(9): 1903553.
- [35] Zhao Q, Li C, Shum HC, et al. Shape-adaptable biodevices for wearable and implantable applications [J]. *Lab on a Chip*, 2020, 20(23): 4321-4341.
- [36] Zhao Q and Du X. Multi-scale adaptations of dynamic bio-interfaces [J]. *Smart Materials in Medicine*, 2022, 3: 37-40.
- [37] Zhao Q, Wang Y, Cui H, et al. Bio-inspired sensing and actuating materials [J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2019, 7(22): 6493-6511.
- [38] Cho A. Nanotechnology. Pretty as you please, curling films turn themselves into nanodevices [J]. *Science*, 2006, 313(5784): 164-165.
- [39] Du X, Cui H, Sun B, et al. Photothermally triggered shape-adaptable 3D flexible electronics [J]. *Advanced Materials Technologies*, 2017, 2(10): 1700120.
- [40] Jin Y, Wang N, Yuan B, et al. Stress-induced self-assembly of complex three dimensional structures by elastic membranes [J]. *Small*, 2013, 9(14): 2410-2414.
- [41] Kim J, Chung SE, Choi S-E, et al. Programming magnetic anisotropy in polymeric microactuators [J]. *Nature Materials*, 2011, 10(10): 747-752.
- [42] Kong L and Chen W. Carbon nanotube and graphene-based bioinspired electrochemical actuators [J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(7): 1025-1043.
- [43] Yu Y and Ikeda T. Soft actuators based on liquid-crystalline elastomers [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, 45(33): 5416-5418.
- [44] Wang Y, Zhao Q and Du X. Inkless multi-color writing and copying of laser-programmable photonic crystals [J]. *Materials Horizons*, 2020, 7(5): 1341-1347.
- [45] Wang J, Zhao Q, Cui H, et al. Tunable shape memory polymer mold for multiple microarray replications [J]. *Journal of Materials Chemistry A*, 2018, 6(48): 24748-24755.
- [46] Wang Y, Cui H, Zhao Q, et al. Chameleon-inspired structural-color actuators [J]. *Matter*, 2019, 1(3): 626-638.
- [47] Rivera-Tarazona LK, Bhat VD, Kim H, et al. Shape-morphing living composites [J]. *Science Advances*, 2020, 6(3): eaax8582.
- [48] Kuribayashi-Shigetomi K, Onoe H and Takeuchi S. Cell origami: self-folding of three-dimensional cell-laden microstructures driven by cell traction force [J]. *Plos One*, 2012, 7(12): e51085.
- [49] Feinberg AW, Feigel A, Shevkoplyas SS, et al. Muscular thin films for building actuators and powering devices [J]. *Science*, 2007, 317(5843): 1366-1370.
- [50] Du X, Cui H, Zhao Q, et al. Inside-out 3D reversible ion-triggered shape-morphing hydrogels [J]. *Research (Wash D C)*, 2019, 2019: 6398296.
- [51] Hu H, Huang C, Galluzzi M, et al. Editing the shape morphing of monocomponent natural polysaccharide hydrogel films [J]. *Research (Wash D C)*, 2021, 2021: 9786128.
- [52] Kirillova A, Maxson R, Stoychev G, et al. 4D Biofabrication using shape-morphing hydrogels [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(46): 1703443.

- [53] Vannozzi L, Yasa IC, Ceylan H, et al. Self-folded hydrogel tubes for implantable muscular tissue scaffolds [J]. *Macromolecular Bioscience*, 2018, 18(4): e1700377.
- [54] Yuan B, Jin Y, Sun Y, et al. A strategy for depositing different types of cells in three dimensions to mimic tubular structures in tissues [J]. *Advanced Materials*, 2012, 24(7): 890-896.
- [55] Zhao Q, Wang J, Cui H, et al. Programmed shape-morphing scaffolds enabling facile 3D endothelialization [J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(29): 1801027.
- [56] Cheng S, Jin Y, Wang N, et al. Self-Adjusting, Polymeric multilayered roll that can keep the shapes of the blood vessel scaffolds during biodegradation [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(28): 1700171.
- [57] Wang S, Zhao Q, Li J, et al. Morphing-to-adhesion polysaccharide hydrogel for adaptive biointerfaces [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(37): 42420-42429.
- [58] Hauser S, Jung F and Pietzsch J. Human endothelial cell models in biomaterial research [J]. *Trends In Biotechnology*, 2017, 35(3): 265-277.
- [59] Charbonier FW, Zamani M and Huang NF. Endothelial cell mechanotransduction in the dynamic vascular environment [J]. *Advanced Biosystems*, 2019, 3(2): 1800252.
- [60] Stevens MM and George JH. Exploring and engineering the cell surface interface [J]. *Science*, 2005, 310(5751): 1135-1138.
- [61] Lutolf MP and Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering [J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(1): 47-55.
- [62] Wan X, Liu Z and Li L. Manipulation of stem cells fates: the master and multifaceted roles of biophysical cues of biomaterials [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(23): 2010626.
- [63] Ross AM, Jiang Z, Bastmeyer M, et al. Physical aspects of cell culture substrates: topography, roughness, and elasticity [J]. *Small*, 2012, 8(3): 336-355.
- [64] Dvir T, Timko BP, Kohane DS, et al. Nanotechnological strategies for engineering complex tissues [J]. *Nature Nanotechnology*, 2011, 6(1): 13-22.
- [65] Gao J, Yu X, Wang X, et al. Biomaterial-related cell microenvironment in tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Engineering*, 2022, 13: 31-45.
- [66] Pramotton FM, Cousin L, Roy T, et al. Accelerated epithelial layer healing induced by tactile anisotropy in surface topography [J]. *Science Advances*, 2023, 9(14): eadd1581.
- [67] Wu T, Zhang J, Wang Y, et al. Fabrication and preliminary study of a biomimetic tri-layer tubular graft based on fibers and fiber yarns for vascular tissue engineering [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2018, 82: 121-129.
- [68] Zhang Y, Wang X, Zhang Y, et al. Endothelial cell migration regulated by surface topography of poly(ϵ -caprolactone) nanofibers [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2021, 7(10): 4959-4970.
- [69] Teixeira AI, Abrams GA, Bertics PJ, et al. Epithelial contact guidance on well-defined micro- and nanostructured substrates [J]. *Journal of Cell Science*, 2003, 116(10): 1881-1892.
- [70] Yeh YC, Corbin EA, Caliri SR, et al. Mechanically dynamic PDMS substrates to investigate changing cell environments [J]. *Biomaterials*, 2017, 145: 23-32.
- [71] Ma Y, Han T, Yang Q, et al. Viscoelastic cell microenvironment: hydrogel-based strategy

- for recapitulating dynamic ECM mechanics [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(24): 2100848.
- [72] Chaudhuri O, Gu L, Klumpers D, et al. Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity [J]. *Nature Materials*, 2016, 15(3): 326-334.
- [73] Sutton A, Shirman T, Timonen JV, et al. Photothermally triggered actuation of hybrid materials as a new platform for in vitro cell manipulation [J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14700.
- [74] You D, Chen G, Liu C, et al. 4D Printing of multi-responsive membrane for accelerated in vivo bone healing via remote regulation of stem cell fate [J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(40): 2103920.
- [75] Gong T, Zhao K, Liu X, et al. A dynamically tunable, bioinspired micropatterned surface regulates vascular endothelial and smooth muscle cells growth at vascularization [J]. *Small*, 2016, 12(41): 5769-5778.
- [76] Zhao Q, Wang J, Wang Y, et al. A stage-specific cell-manipulation platform for inducing endothelialization on demand [J]. *National Science Review*, 2020, 7(3): 629-643.
- [77] Yang C, Tibbitt MW, Basta L, et al. Mechanical memory and dosing influence stem cell fate [J]. *Nature Materials*, 2014, 13(6): 645-652.
- [78] Gong T, Zhao K, Yang G, et al. The control of mesenchymal stem cell differentiation using dynamically tunable surface microgrooves [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2014, 3(10): 1608-1619.
- [79] Le DM, Kulangara K, Adler AF, et al. Dynamic topographical control of mesenchymal stem cells by culture on responsive poly(epsilon-caprolactone) surfaces [J]. *Advanced Materials*, 2011, 23(29): 3278-3283.
- [80] Wang F, Liu M, Liu C, et al. Light-induced charged slippery surfaces [J]. *Science Advances*, 2022, 8(27): eabp9369.
- [81] Wang F, Liu M, Liu C, et al. Light control of droplets on photo-induced charged surfaces [J]. *National Science Review*, 2023, 10(1): nwac164.
- [82] Eftekhari BS, Eskandari M, Janmey PA, et al. Surface topography and electrical signaling: single and synergistic effects on neural differentiation of stem cells [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(25): 17.
- [83] de Abreu RC, Fernandes H, da Costa Martins PA, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2020, 17(11): 685-697.
- [84] Jin H, Zheng Z, Cui Z, et al. A flexible optoacoustic blood 'stethoscope' for noninvasive multiparametric cardiovascular monitoring [J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 4692.
- [85] Montgomery M, Ahadian S, Davenport Huyer L, et al. Flexible shape-memory scaffold for minimally invasive delivery of functional tissues [J]. *Nature Materials*, 2017, 16(10): 1038-1046.
- [86] Rashid ST, Salacinski HJ, Hamilton G, et al. The use of animal models in developing the discipline of cardiovascular tissue engineering: a review [J]. *Biomaterials*, 2004, 25(9): 1627-1637.
- [87] Li S, Zhao F, Tang Y, et al. Bioinspired, anticoagulative, (19) F MRI-visualizable bilayer hydrogel tubes as high patency small-diameter vascular grafts [J]. *Small*, 2023, e2302621.

- [88] Zheng W, Wang Z, Song L, et al. Endothelialization and patency of RGD-functionalized vascular grafts in a rabbit carotid artery model [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(10): 2880-2891.
- [89] L'Heureux N, Dusserre N, Konig G, et al. Human tissue-engineered blood vessels for adult arterial revascularization [J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(3): 361-365.
- [90] Zhu M, Wu Y, Li W, et al. Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling [J]. *Biomaterials*, 2018, 183: 306-318.
- [91] Herrmann FEM, Lamm P, Wellmann P, et al. Autologous endothelialized vein allografts in coronary artery bypass surgery-long term results [J]. *Biomaterials*, 2019, 212: 87-97.
- [92] D'Esposito A, Sweeney PW, Ali M, et al. Computational fluid dynamics with imaging of cleared tissue and of in vivo perfusion predicts drug uptake and treatment responses in tumours [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, 2(10): 773-787.
- [93] Li B, Zhao M, Feng L, et al. Organic NIR-II molecule with long blood half-life for in vivo dynamic vascular imaging [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 3102
- [94] Bhargava A, Monteagudo B, Kushwaha P, et al. VasculViz: a multimodality and multiscale imaging and visualization pipeline for vascular systems biology [J]. *Nature Methods*, 2022, 19(2): 242-254.
- [95] 李健, 孙语韬, 刘成波, 等. 基于多模态成像技术监测基因修饰支架中血管生成及修复临界性骨缺损的研究[J]. *集成技术*, 2018, 7(1): 11-24.
Li J, Sun YT, Liu CB, et al. Monitoring of angiogenesis and repair of critical bone defects in genetically modified scaffolds based on multimodal imaging [J]. *Journal of Integrated Technology*, 2018, 7(1): 11-24.
- [96] 周维林, 江克, 钟耀祖, 等. 心脏实时电影成像数据处理方法研究[J]. *集成技术*, 2013, 2(5): 30-33.
Zhou WL, J K, Zhong YZ, et al. Research on data processing method of cardiac real-time cinematic imaging [J]. *Journal of Integrated Technology*, 2013, 2(5): 30-33.
- [97] L'Heureux N, Mcallister TN and De La Fuente LM. Tissue-Engineered Blood Vessel for Adult Arterial Revascularization [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(14): 1451-1453.
- [98] Kwon K, Kim JU, Won SM, et al. A battery-less wireless implant for the continuous monitoring of vascular pressure, flow rate and temperature [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2023, 7: 1215-1228.