

· 研究论文 ·

物理沉积联合化学修饰构筑导管表面工程化抗菌抗血栓涂层

王一星¹ 龚海涛¹ 张国超³ 喻青松^{1*} 练睿^{2*}

(1北京化工大学生命科学与技术学院 有机无机全国重点实验室 北京 100029)

(中日友好医院²急诊科³普外科 北京 100029)

摘要 针对中心静脉导管(CVC)临床应用中存在的导管相关血栓和导管相关血流感染问题,本研究受贻贝仿生黏附机制启发,在医用聚氨酯表面通过物理沉积构建富含氨基的聚多巴胺-己二胺活性基底,进而经温和的酰胺化与迈克尔加成反应,分别接枝含氟化合物与两性离子化合物,成功构建疏水与亲水2类兼具抗血栓/抗菌双功能的涂层。体外评价表明,2类涂层不仅可显著抑制蛋白、血小板及细菌黏附,还可有效阻止血栓形成。半体内动静脉分流与皮下感染模型也证实其优异的活体抗血栓及抗感染性能。此外,涂层还展现出良好的生物相容性。本研究建立的涂层制备工艺简便普适,为CVC等血液接触器械的功能化改性提供了具备临床转化潜力的新策略。

关键词 中心静脉导管; 贻贝仿生; 聚多巴胺涂层; 抗血栓; 抗菌

引用: 王一星, 龚海涛, 张国超, 喻青松, 练睿. 物理沉积联合化学修饰构筑导管表面工程化抗菌抗血栓涂层. 高分子学报, 2026, 57(8), 1667–1679.

Citation: Wang, Y. X.; Gong, H. T.; Zhang, G. C.; Yu, Q. S.; Lian, R. Physical deposition combined with chemical modification for construction of antithrombotic and antibacterial coatings on catheter surfaces. *Acta Polymerica Sinica* (in Chinese), 2026, 57(8), 1667–1679.

中心静脉导管(central venous catheter, CVC)在临床治疗中有广泛用途,包括测量中心静脉压^[1,2]、药物输送^[3]、血液透析^[4,5]、肠外营养支持^[6,7]等。虽然被广泛应用于临床,其在使用过程中也伴随一定的风险和并发症,包括导管相关性血栓(catheter-related thrombosis, CRT)^[8]、导管相关血流感染(catheter-related bloodstream infection, CRBSI)^[9]。这些并发症会导致导管功能障碍,影响患者治疗,严重时威胁患者生命安全^[8,10]。据临床数据显示,长期接受血液透析治疗的患者中,CRBSI发生率可达10%^[11],尤其在细菌产生耐药性之后更加难以治疗^[12,13]。目前,临床上应对CRT与CRBSI的主要方案是全身应用抗凝

剂^[14]、抗生素^[15],但过量抗凝剂和抗生素的使用可能造成系统性出血、细菌耐药性等副作用^[16]。因此,通过表面改性赋予CVC表面长期抗菌、抗凝血的功能是降低并发症发生率、提升器械安全性的重要策略^[17–19]。

研究表明,具有儿茶酚基团的左旋多巴是贻贝分泌的万能黏附蛋白的主要成分^[20–22]。受此启发,基于儿茶酚基团的仿生涂层改性策略近年来得到快速发展,其中以聚多巴胺(polydopamine, PDA)为代表的儿茶酚胺涂层,因反应条件温和、基底适用性广、亲水性与生物相容性优异等特点,已成为生物医用材料表面工程领域的研究热点^[23–26]。同时,PDA涂层表面富含酚羟基、氨基

2026-03-13收稿,2026-05-08录用,2026-07-02网络出版。

基金项目:国家自然科学基金(基金号52203370,52373124,52422316)。

*通信联系人, E-mail: yuqs@mail.buct.edu.cn; lianruibaby@sina.com

本文附有电子支持信息,与正文一并刊登在本刊网站(www.gfzxb.org)。

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26074; CSTR: 32057.14.GFZXB.2026.7618

等活性反应位点,可作为通用二次功能化平台,通过接枝不同生物活性物质实现基材表面的多功能化,为多功能涂层的构建提供理想载体。

目前,已有多种材料表面功能化抗污涂层构建策略被报道,其中以基于PEG、两性离子化合物为代表的亲水型抗污涂层和低表面能疏水型抗污涂层为主要方向^[27-30]。两性离子性化合物利用其亲水头部通过氢键结合血浆中的水分子,在材料表面形成水化层,从而有效隔绝材料与细菌、血液细胞的接触,是构建抗黏附表面的理想材料^[31,32]。例如,在材料表面接枝一定密度和链长的PEG,使材料表面形成水合层,获得抵抗蛋白质和血细胞的非特异性黏附能力,使得材料表面抗菌和抗凝血^[33]。另一方面,具有低表面能的疏水表面也能显著减少血液、细菌与底物之间的接触面积,从而减少蛋白质与血细胞的黏附,是预防血栓和细菌黏附的有效策略之一^[25,30,34]。

近年来在CVC表面抗污涂层领域取得了显著进展,但开发一种制备工艺简便、条件温和且兼具抗血栓与抗菌双功能的CVC表面改性策略仍然具有重要的临床意义^[35,36]。本研究受贻贝仿生强黏附机制启发,探索了基于儿茶酚胺表面改性体系的亲/疏水抗污涂层的简便构建方法。通过在聚氨酯(PU)基材表面物理沉积聚多巴胺-己二胺涂层(PU-PDA-HD),利用其表面具有大量氨基活性位点分别接枝4,4,4-三氟-2-丁烯酸(TFBEA)或两性离子化合物2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC),成功制备疏水型与亲水型功能化涂层。后续体内外表征证实2种涂层均有优异的体内外抗污能力和生物安全性,为血液接触类医用器械表面功能化改性方面提供新的设计思路与实验依据。

1 实验部分

1.1 实验材料

1.1.1 实验试剂

盐酸多巴胺和1,6-己二胺(1,6-hexanediamine, HD),均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;聚氨酯膜,购自山东德州科工橡胶制品有限公司;聚氨酯导管,购自广东东莞鑫业塑胶原料;4,4,4-三氟丁-2-烯酸,购自北京凯国科技有限公司;2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱,购自天津希恩思奥普德科技有限公司;甲醇和乙醇,购

自北京化工厂;Triton X-100,购自北京伊诺凯科技有限公司;考马斯亮蓝G25,购自上海麦克林生化科技股份有限公司。

1.1.2 实验细胞、细菌和动物

实验细胞为L929小鼠成纤维细胞,购自上海拜力生物科技有限公司;实验细菌为大肠杆菌和金黄色葡萄球菌,购自中国普通微生物菌种保藏管理中心;所有动物检测均依据中国科学院《实验动物护理与使用指南》进行,并经中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会批准(编号2024C002),6~8周龄雌性SD大鼠(180~200 g)购自北京华阜康生物科技股份有限公司。

1.1.3 主要仪器

核磁共振波谱仪(400 MHz,型号AVANCE III,瑞士布鲁克);凝胶渗透色谱仪(型号1515,美国沃特世);红外光谱仪(Nicdet IS5,美国赛默飞世尔);紫外-可见光光谱分析仪(1510,美国赛默飞世尔);X射线光电子能谱仪(Nexsa G2,美国赛默飞世尔);水滴接触角测量仪(SL200 KB,上海梭伦信息科技有限公司);扫描电子显微镜(JSM-7500,日本电子株式会社)。

1.2 实验方法

具体实验方法详见电子支持信息。

2 结果与讨论

2.1 聚多巴胺-己二胺涂层(PU-PDA-HD)的构建

为在聚氨酯(polyurethane, PU)基材表面构建高氨基密度、高稳定性的活性基底涂层,为后续功能基团的共价接枝提供充足反应位点,本研究采用物理沉积法,在PU基材表面构建PU-PDA-HD涂层。如图1(a)所示。在碱性环境中PDA与HD可通过静电吸附、席夫碱反应及酚胺化学共沉积,显著提升涂层表面氨基含量,为后续功能化修饰奠定基础。DA的聚合行为是决定PDA涂层沉积效率与活性位点数量的核心环节,其聚合过程高度依赖反应体系的pH值:碱性条件下,DA首先氧化生成多巴胺醌,经亲核环化、重排生成5,6-二羟基吲哚(DHI),最终通过共价聚合与非共价相互作用在基底表面沉积形成PDA涂层^[37];而pH过高会导致酚羟基过度氧化,造成涂层表面活性位点大量损失。基于此,本研究对DA沉积的pH和DA浓度进行优化。并确定pH 9.0(电子支持信息图S1和S2)和2.0 mg/mL

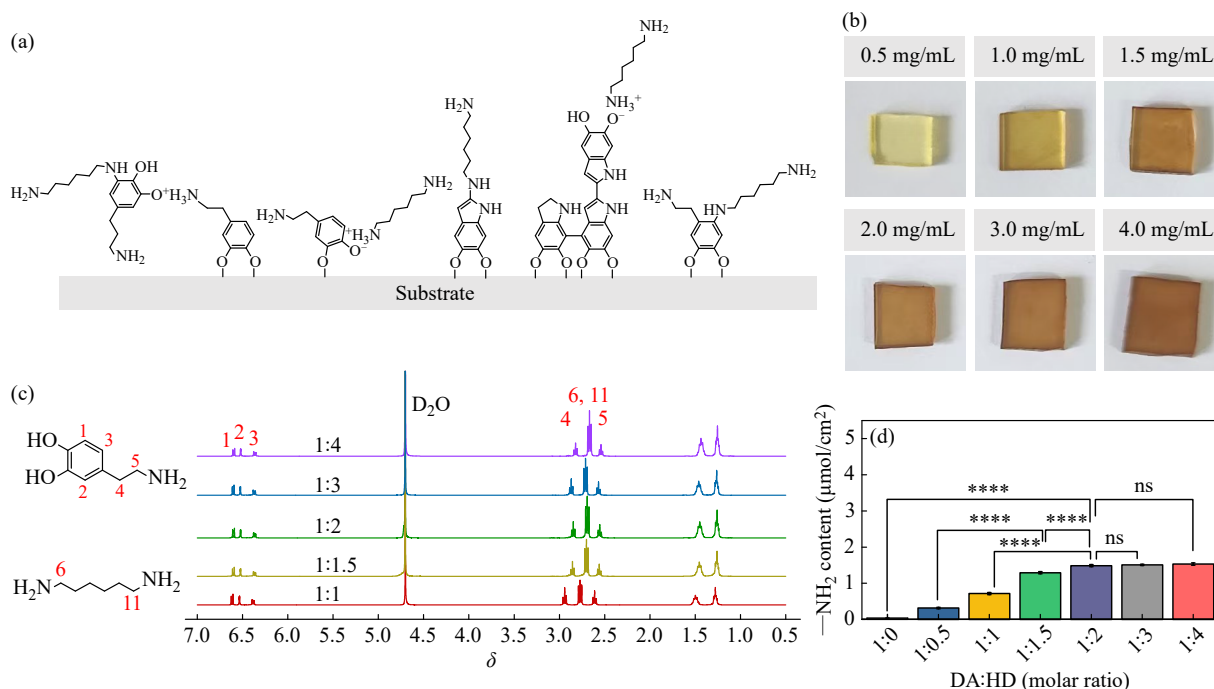


Fig. 1 (a) Fabrication mechanism of the PU-PDA-HD coating; (b) Surface morphologies of PU-PDA membranes prepared with different DA concentrations; (c) ¹H-NMR spectra of DA:HD mixtures at various molar ratios; (d) Amine content in PDA-HD coatings prepared with different HD addition amounts (mean±SD, $n=3$ independent samples). Two-way ANOVA test was used in (d); ns: no significant difference. **** $p<0.0001$.

DA (图 1(b), 电子支持信息图 S3) 为最佳反应条件, 此时涂层厚度趋于稳定(约 100 nm).

为实现涂层表面氨基密度的调控, 进一步对 DA 与 HD 的投料摩尔比进行优化. 如图 1(c) 所示, 核磁共振氢谱(proton nuclear magnetic resonance, ¹H-NMR)中 DA 的苯环特征氢(标记为 1、2、3)与 HD 亚甲基特征氢(标记为 6、11)均在 PDA-HD 复合物谱图中清晰出现, 证实二者的共价结合. 在此基础上, 用酸性橙 II 染色法定量分析了不同投料比下 PDA 涂层表面氨基密度. 如图 1(d) 所示, 随着体系中摩尔比增加, 涂层表面氨基含量显著增加, 可有效增加 PDA 表面的活性位点. 当 DA 与 HD 摩尔比达到 1:2 时, 样品表面氨基密度约 1.5 μmol/cm²; 继续增加 HD 的投料比, 样品表面氨基含量无明显提升. 该结果表明, DA:HD 摩尔比为 1:2 时, HD 与 DA 结合接近饱和, 过量 HD 无法进一步提升氨基密度.

2.2 功能化改性涂层的构建与表征

含氟化合物中 C—F 键键能高、化学稳定性优异, 且三氟甲基可显著降低材料表面能, 是构建低表面能疏水抗污涂层的理想功能单元. 本研究选用含端羧基与三氟甲基的 TFBEA 为功能修饰分子, 通过羧基与 PU-PDA-HD 表面氨基的酰

胺化反应, 实现 TFBEA 在基底表面的共价接枝, 构建疏水型功能涂层 PU-PDA-TFBEA, 涂层构建路线如图 2(a) 所示. 采用 X 射线光电子能谱(XPS)对涂层构建过程中各个阶段的表面元素组成进行表征, 验证涂层成功制备. 全谱结果如图 2(b) 显示, 空白 PU 膜含有 C、O、N 3 种特征元素; 沉积 PU-PDA-HD 涂层后, PU-PDA-HD 表面 O 元素含量显著增加, 源于 PDA 中酚羟基氧化为醌. 同时, 由于 DA 和 HD 均含有氨基, PU-PDA-HD 及 PU-PDA-TFBEA 表面的 N 元素含量均有所升高. 图 2(d) 和 2(e) 的 N1s 高分辨拟合谱进一步证实共沉积效果, 399.6 eV 处为 PU 基底特征 N 峰, 而 400.6 和 401.6 eV 处分别为 HD 和 DA 的 N 峰, 证实 DA 和 HD 已成功沉积于 PU 表面. 进一步接枝 TFBEA 后(图 2(c) 和 2(f)) 所示, XPS 氟谱中出现明显的 F1s 峰, 且 N1s 高分辨拟合谱中氨基特征峰强度下降, 证明 TFBEA 成功接枝于 PU-PDA-HD 表面.

如图 2(g) 所示, 随着 TFBEA 浓度的增加, 表面接枝率呈上升趋势; 当 TFBEA 浓度达到 2.5 μmol/mL 后, 接枝率升高至约 65% 左右. 继续提高 TFBEA 浓度, 接枝率增幅趋于平缓, 无明显差异. 究其原因, 当 TFBEA 浓度达到阈值

后, PU-PDA-HD 表面大部分活性氨基已参与酰胺化反应, 且接枝的 TFBEA 分子的三氟甲基具有强疏水作用与空间位阻效应, 会阻碍溶液中游

离的 TFBEA 分子进一步接触表面剩余的氨基位点, 反应趋于饱和。

不同于低表面能疏水抗污策略, 两亲性离子

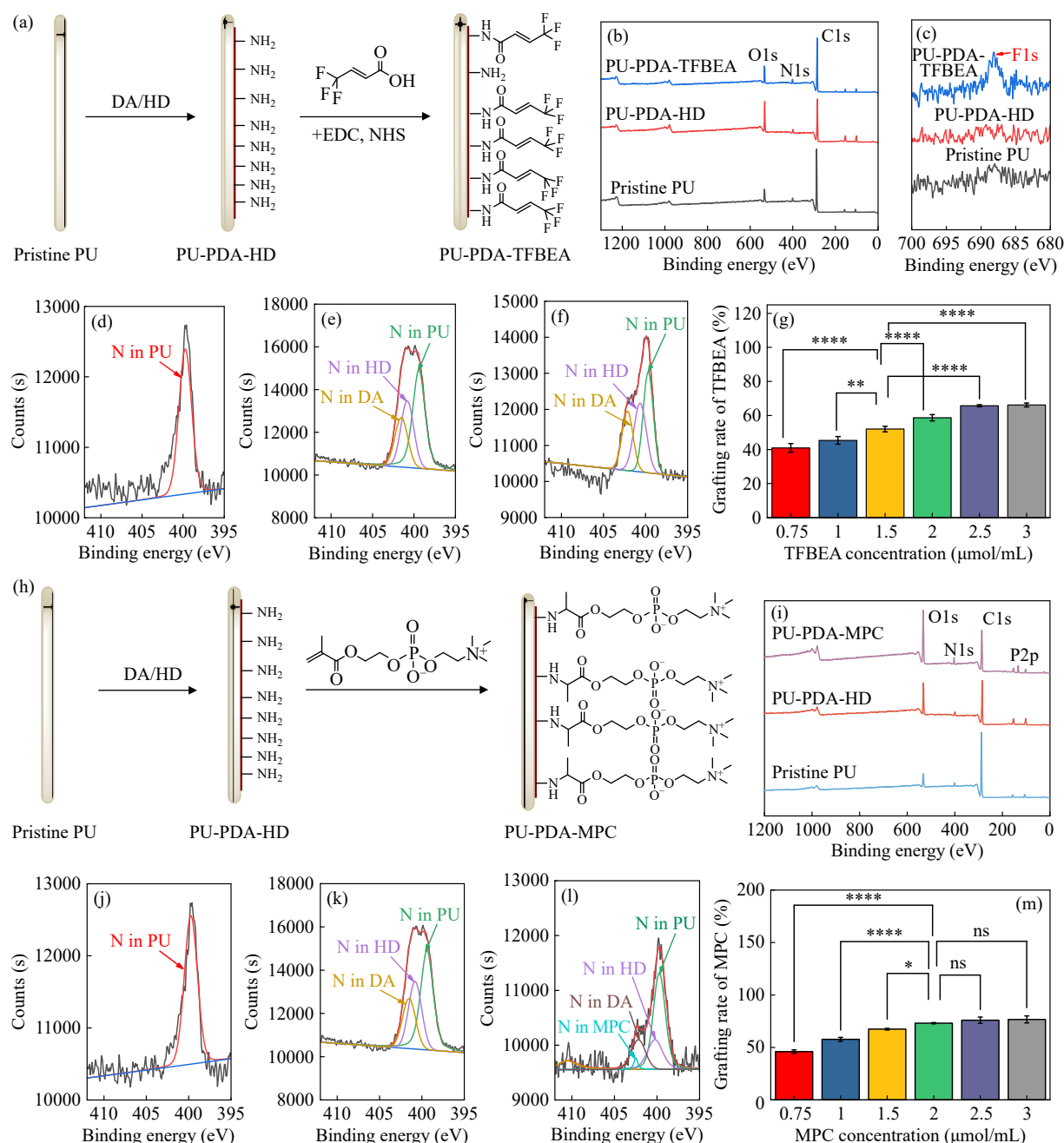


Fig. 2 (a) Scheme of the process of constructing PDA-TFBEA coating on the surface of PU membrane; (b) XPS analysis results of pristine PU, PU-PDA-HD and PU-PDA-TFBEA membranes; (c) High-resolution F1s XPS spectra of pristine PU, PU-PDA-HD, PU-PDA-TFBEA membrane; (d-f) High-resolution N1s XPS spectra of pristine PU membrane (d), PU-PDA-HD membrane (e) and PU-PDA-TFBEA membrane (f); (g) TFBEA grafting rate on the PU-PDA-HD membrane with different concentrations of TFBEA solution (mean±SD, $n=3$ independent samples); (h) Scheme of the reaction process for constructing the PDA-MPC coating on the surface of PU membrane; (i) XPS analysis results of pristine PU, PU-PDA-HD and PU-PDA-MPC membrane; (j-l) High-resolution N1s XPS spectra of bare PU membrane (j), PU-PDA-HD membrane (k) and PU-PDA-MPC membrane (l); (m) MPC grafting rate on the PU-PDA-HD membrane with different concentrations of MPC solution (mean±SD, $n=3$ independent samples). Two-way ANOVA test was used in (g, m). ns: no significant difference. * $p<0.05$; ** $p<0.01$; **** $p<0.0001$.

可通过结合血浆中的水分子,在材料表面形成水化层,从而有效隔绝材料与细菌、血液细胞的接触,也具备抗菌、抗血栓的功能.基于此,本研究选用具有仿细胞膜结构的两亲性离子MPC作为修饰分子,利用其碳碳双键与PU-PDA-HD表面的氨基发生迈克尔加成反应^[38],将MPC分子接枝到PU-PDA-HD表面,构成亲水涂层PU-PDA-MPC(图2(h)).涂层的XPS全谱如图2(i)所示,相较于空白PU和PU-PDA-HD,接枝MPC后样品表面出现了明显的P(133.6 eV)元素特征峰,直接证实MPC成功接枝于PU-PDA-HD表面.N1s高分辨拟合谱如图2(j)~2(l)所示,空白PU膜在399.8 eV处出现亚氨基的N峰;沉积PDA-HD涂层后,于400.9和401.8 eV处分别出现DA和HD中氨基的N峰;而与MPC反应后,在402.3 eV处检测到 $-N^+(CH_3)_3$ 的特征N峰,进一步确证MPC成功接枝于PU-PDA-HD膜表面.如图2(m)所示,我们进一步对MPC浓度进行了优化.结果表明当MPC浓度由0.75 $\mu\text{mol/mL}$ 升至2.0 $\mu\text{mol/mL}$ 时,接枝率显著上升,并于2.0 $\mu\text{mol/mL}$ 时达到约75%;此后继续增加浓度时接枝率上升幅度平缓,无明显提升.归因于已接枝的MPC两性离子链段形成的空间位阻与水化层屏障,会阻碍游离MPC分子与表面剩余氨基的接触,无法进一步提升接枝率.

2.3 功能化涂层理化性能与抗血栓能力评价

为进一步验证其在临床场景中的应用潜力,将PU-PDA-TFBEA与PU-PDA-MPC涂层分别修饰于的聚氨酯导管(PU管)表面,获得如图3(a)所示功能化改性导管PDA-TFBEA与PDA-MPC,并系统评价改性后导管的表面理化性能与抗血栓能力.

如图3(b)所示,空白PU管表面水接触角约为90°,呈弱疏水性;沉积PU-PDA-HD涂层后,由于氨基亲水基团的引入,水接触角下降至约63°,共价接枝TFBEA后,PDA-TFBEA导管表面水接触角大幅提高至约120°,呈现强的疏水特性.相比之下,得益于MPC两性离子基团的强水合能力,经MPC接枝后PDA-MPC导管表面水接触角进一步降低至约34°,呈现亲水特性,均证实两种涂层的成功构建.

FTIR表征进一步从分子官能团层面验证了涂层的成功接枝.如图3(c)所示,于各个样品表

面均沉积PU-PDA-HD涂层后,所有样品的红外谱图中均可在3550~3200 cm^{-1} 处观察到氨基的特征峰.在PDA-TFBEA导管的光谱中,于1150和670 cm^{-1} 处检测到三氟甲基的特征吸收峰.而对于PDA-MPC导管,分别在1068和970 cm^{-1} 处出现P—O键和 $-N^+(CH_3)_3$ 基团的特征峰,与MPC分子的官能团特征匹配.

植入式医疗器械与血液接触后,血浆蛋白会黏附到材料表面,并通过与糖蛋白受体结合激活血液中的血小板,进而触发凝血级联反应和补体系统的激活,最终诱发血栓形成^[8,39].因此,生物材料表面对血浆蛋白及血小板抗黏附性能评价其是抗血栓能力的核心指标,也是本研究2类涂层设计的核心目标.以牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)为模型蛋白,评价改性导管的抗蛋白黏附性能,结果如图3(d)所示,2种涂层的蛋白黏附降幅约55%~60%,表明2种功能性涂层具备优异的抗蛋白黏附能力.含氟化合物TFBEA接枝后,呈现强疏水性.其抗蛋白黏附的机制主要基于以下2点:(1)热力学排斥:蛋白质在疏水表面的吸附是一个熵驱动的自发过程——蛋白质分子通过疏水相互作用与表面结合,释放其表面结合的水分子,从而增加体系的熵.然而,当表面能足够低时,蛋白质与表面之间的范德华力减弱,吸附的驱动力被显著抑制;(2)接触面积减少:疏水表面在水相环境中倾向于形成“类气层”结构,减少了蛋白质与材料表面的实际接触面积,从而降低吸附概率^[34].而在MPC接枝后,呈现强亲水性.其抗蛋白机制主要依赖两性离子基团的强水合能力:(1)水化层形成:MPC分子中的磷酸胆碱基团是强极性基团,可通过氢键和静电相互作用紧密结合水分子,在材料表面形成一层致密、稳定的水化层.(2)能垒排斥:蛋白质要想吸附到表面,必须先排开这层紧密结合的水分子.这在热力学上需要克服极高的能垒,因此蛋白质的吸附被有效阻断^[40].

进一步通过SEM对导管表面血小板黏附行为进行定性观察与定量分析.结果如图3(e)和3(f)所示,空白PU管表面黏附了大量血小板,形成明显聚集,黏附量达23.0 mg/cm^2 ,几乎覆盖了整个观察视野,表明空白PU导管具有极强的血小板激活与黏附能力,具备较高的血栓形成风险.相比之下,PDA-TFBEA疏水涂层的导管表面

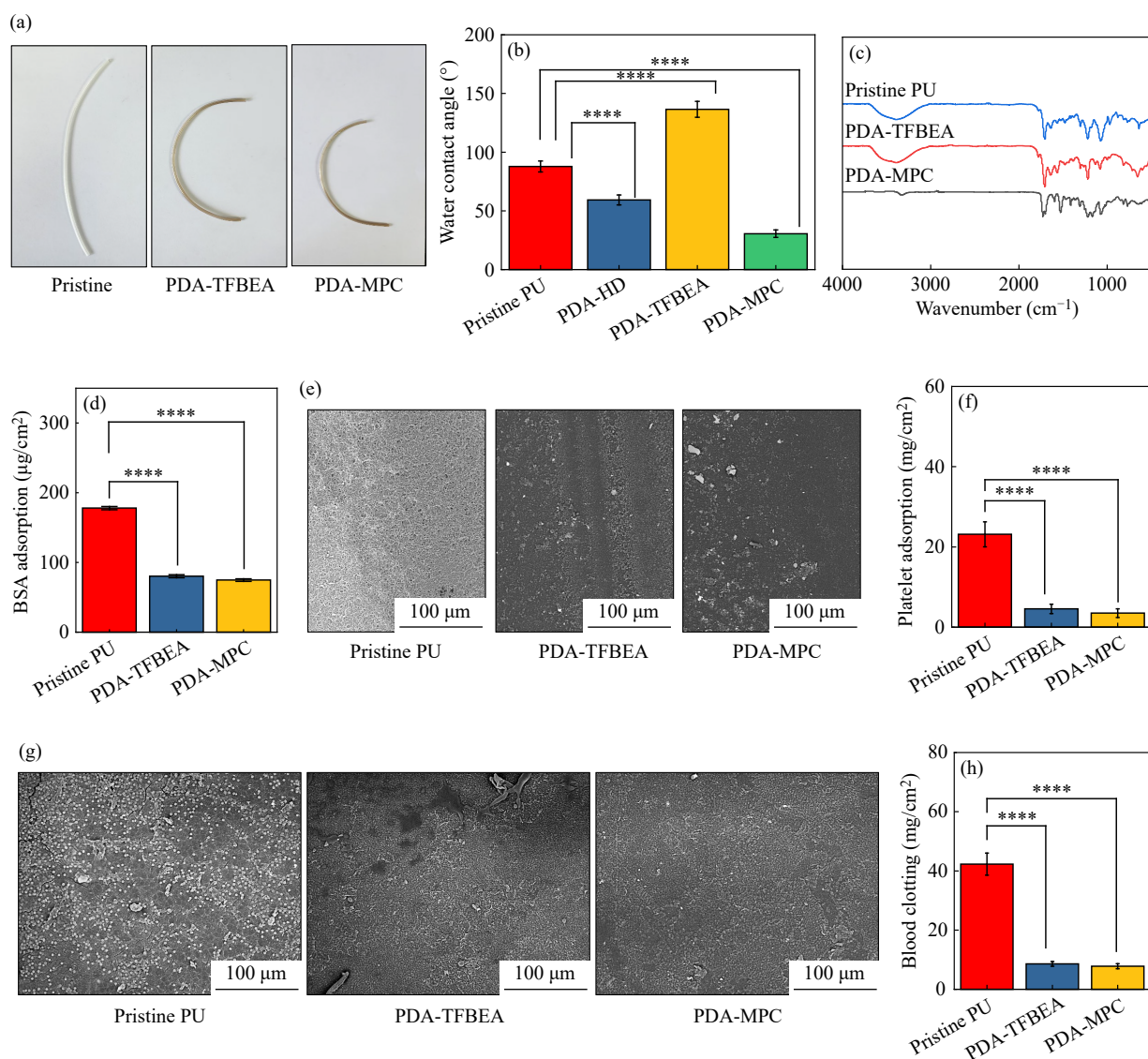


Fig. 3 (a) Photographs of functionalized modified polyurethane catheters; (b) Water contact angles of pristine PU catheter, PDA-HD coated catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter (mean $\pm$ SD, $n=6$ independent samples); (c) FTIR spectra of pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter; (d) Quantitative results of bovine serum albumin (BSA) adsorption on the surface of pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter (mean $\pm$ SD, $n=3$ independent samples); (e) SEM images of the surface platelet adhesion of pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter; (f) Quantitative results of platelet adhesion on the surface of pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter (mean $\pm$ SD, $n=3$ independent samples); (g) SEM images of the blood adhesion on the surfaces of pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter under static conditions; (h) Quantitative results of blood clotting on the surface of pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter under static conditions (mean $\pm$ SD, $n=3$ independent samples). Two-way ANOVA test was used in (b, d, f, h). **** $p < 0.0001$.

血小板数量显著减少, 黏附量降至 4.5 mg/cm^2 , 未见明显聚集及形态改变, 表明低表面能疏水涂层能够有效降低血小板与材料表面的相互作用, 具有良好的抗血小板黏附性能. 值得注意的是, 在 PDA-MPC 涂层的导管表面几乎观察不到血小板的黏附, 血小板黏附量仅为 3.5 mg/cm^2 , 同样展现出优异的抗血小板黏附能力. 这一结果与其

优异的抗纤维蛋白原黏附性能直接相关, 如电子支持信息图 S4 所示, 2 种涂层对纤维蛋白原的吸附降幅达到约 70%. 与白蛋白相比, 纤维蛋白原在材料表面吸附后会发生构象变化, 暴露血小板结合位点, 并可在凝血酶作用下转化为纤维蛋白, 是血栓形成的直接启动子^[39]. 2 种涂层同时阻断了纤维蛋白原黏附的起始环节与后续的血小

板激活级联反应,进一步印证了该策略在血液接触材料抗血栓改性中的显著优势。

为更全面、更贴近临床真实生理场景验证改性涂层的抗血栓效能,我们从静态全血黏附、体外动态血液循环模拟、半体内血液循环模型3个层面,综合评价改性导管在体内外的抗凝血与抗血栓性能。

如图3(g)所示静态全血黏附实验中,空白PU导管表面黏附大量红细胞和血小板,且血小板出现变形聚集;而PDA-TFBEA及PDA-MPC导管表面血细胞数量显著减少,表面洁净。定量数据如图3(h)所示,空白PU导管凝血量高达40.0 mg/cm²,PDA-TFBEA及PDA-MPC导管凝血量分别为8.5和8.0 mg/cm²。这一结果表明,2类改性涂层均可通过各自的抗污机制,有效阻隔全血中各类血细胞与材料表面的相互作用,从凝血起始阶段抑制血栓形成进程。

临床中心静脉导管在体内留置过程中,始终处于持续的血流剪切力环境中,静态实验无法完全模拟这一真实临床场景,因此本研究构建了如图4(a)所示体外动态血液循环系统,模拟人体中心静脉生理血流条件(流速200 mL/min,持续循环12 h),评价改性导管在动态血流环境下的长效抗血栓性能。结果如图4(b)所示,循环12 h后,空白PU导管内壁在循环后形成大量血栓,凝血量高达35.0 mg/cm²。相比之下,PDA-TFBEA及PDA-MPC导管内壁未见明显血栓,凝血量分别降至8.0和7.0 mg/cm²,较空白组分别降低75%和80%。SEM图片(图4(c))进一步证实,空白PU导管内壁可见致密的纤维蛋白网络包裹大量聚集的血细胞,形成典型的成熟血栓结构;2种功能性导管表面未见纤维蛋白网络和血细胞聚集。这一结果不仅验证了2类涂层优异的抗血栓性能,更证实了通过共价接枝构建的功能涂层具备优异的界面结合稳定性。

为进一步验证涂层在完整活体生理环境下的抗血栓性能,采用SD大鼠颈动静脉短路模型进行半体内血液循环实验。将空白导管、PDA-TFBEA及PDA-MPC导管插入大鼠颈动脉和颈静脉之间,建立体外循环回路,血液循环10 min后取出导管,观察管内凝血量情况。结果如图4(d)所示,空白导管内出现明显凝血,而PDA-TFBEA及PDA-MP导管几乎无明显凝血。SEM

结果如图4(e)显示,空白PU导管内壁可见大量血细胞黏附与致密纤维蛋白网络交织形成的血栓结构;而2类改性导管内壁的血细胞与纤维蛋白黏附均显著减少,其中PDA-MPC改性导管内壁最为洁净,几乎无血栓相关成分黏附。上述结果表明,2种功能性涂层均能显著抑制全血成分黏附,半体内条件下能有效抗凝血,展现出良好的抗凝血性能。

上述逐级验证的实验结果,完整阐明了2类功能化涂层的抗血栓作用机制与应用优势:PDA-TFBEA疏水涂层通过三氟甲基构建的低表面能界面,减少血液成分与材料表面的有效接触,抑制凝血级联反应的启动^[25];PDA-MPC亲水涂层则通过两性离子基团构建的致密水化屏障,从根源上阻隔血液成分与材料表面的非特异性相互作用,仿细胞膜结构兼具极致的抗血栓性能与优异的生物相容性,更适配血液透析、长期化疗等高血栓风险的中心静脉导管应用场景^[41]。尤为重要的是,2类涂层在静态全血环境、动态生理血流环境与活体生理环境中均展现出稳定、高效的抗血栓效果,可有效解决临床中心静脉导管留置过程中CRT这一核心并发症,为临床血液接触类医用器械的表面功能化改性提供了2种差异化的可行策略。

2.4 功能化涂层的抗菌性能与生物相容性评价

CVC临床应用中另一大核心致死性并发症为CRBSI,多由置管操作污染、皮肤定植菌在导管表面黏附定植并形成生物膜所致,严重时可危及患者生命^[42,43]。基于此,本研究在抗血栓性能评价的基础上,进一步评价2类功能化涂层的抗菌性能,并开展生物相容性评价,验证其应用的安全性与有效性。

选取临床CRBSI最常见的2种致病菌—革兰氏阴性菌大肠杆菌(*E. coli*)与革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)为模型菌株,采用菌落计数法评价改性导管的抗细菌黏附性能。结果如图5(b)和5(c)所示,空白PU导管表面大量致病菌黏附定植;PDA-TFBEA导管表面大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的黏附量分别减少80%和75%;PDA-MPC导管对上述2种菌株的黏附量分别减少约85%和87%。2种涂层均表出优异的抗细菌黏附能力。二者的吸附量差异可能源于革兰氏阳性菌的细胞壁表面丰富的肽聚糖、多糖和疏水蛋

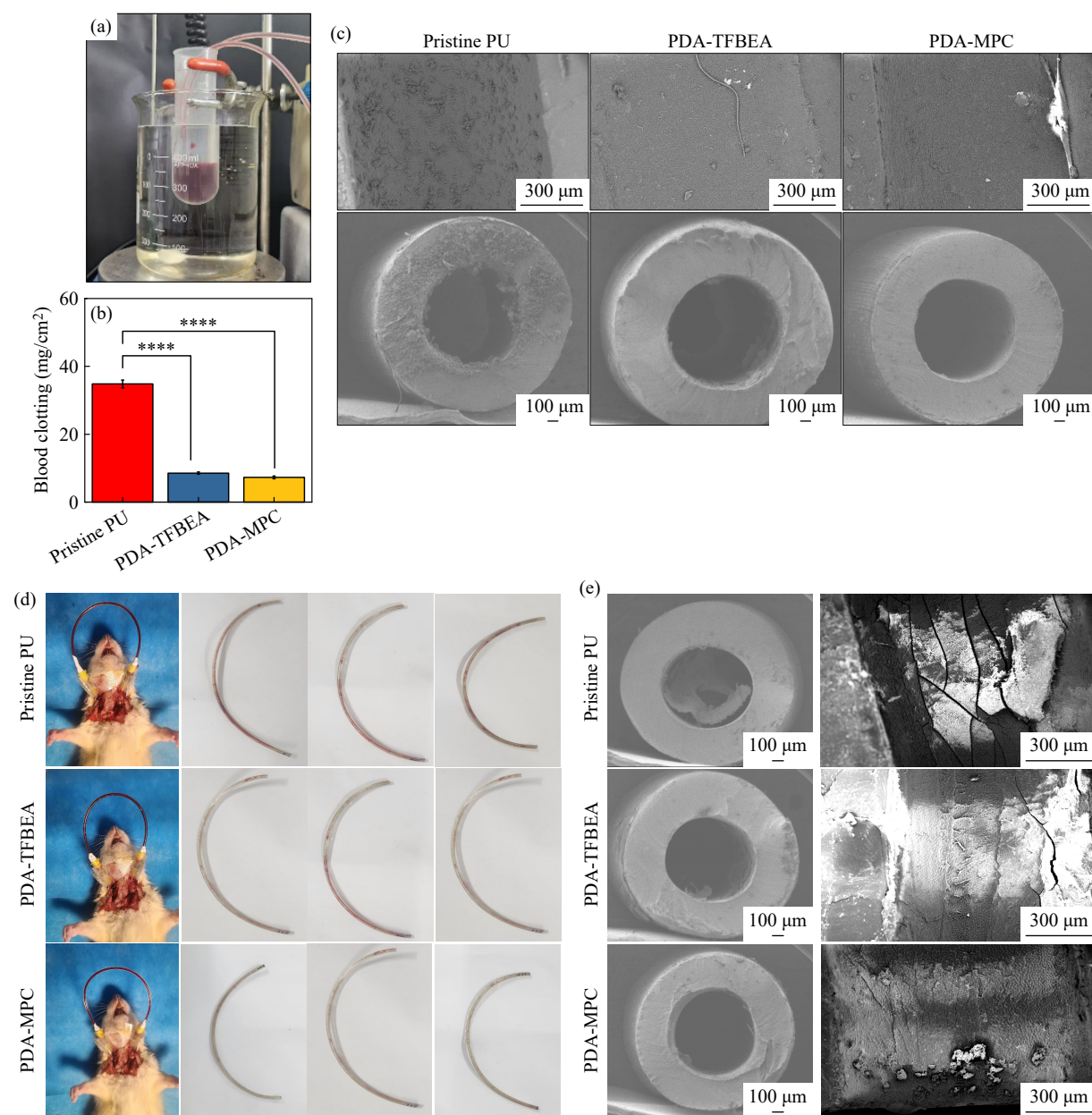
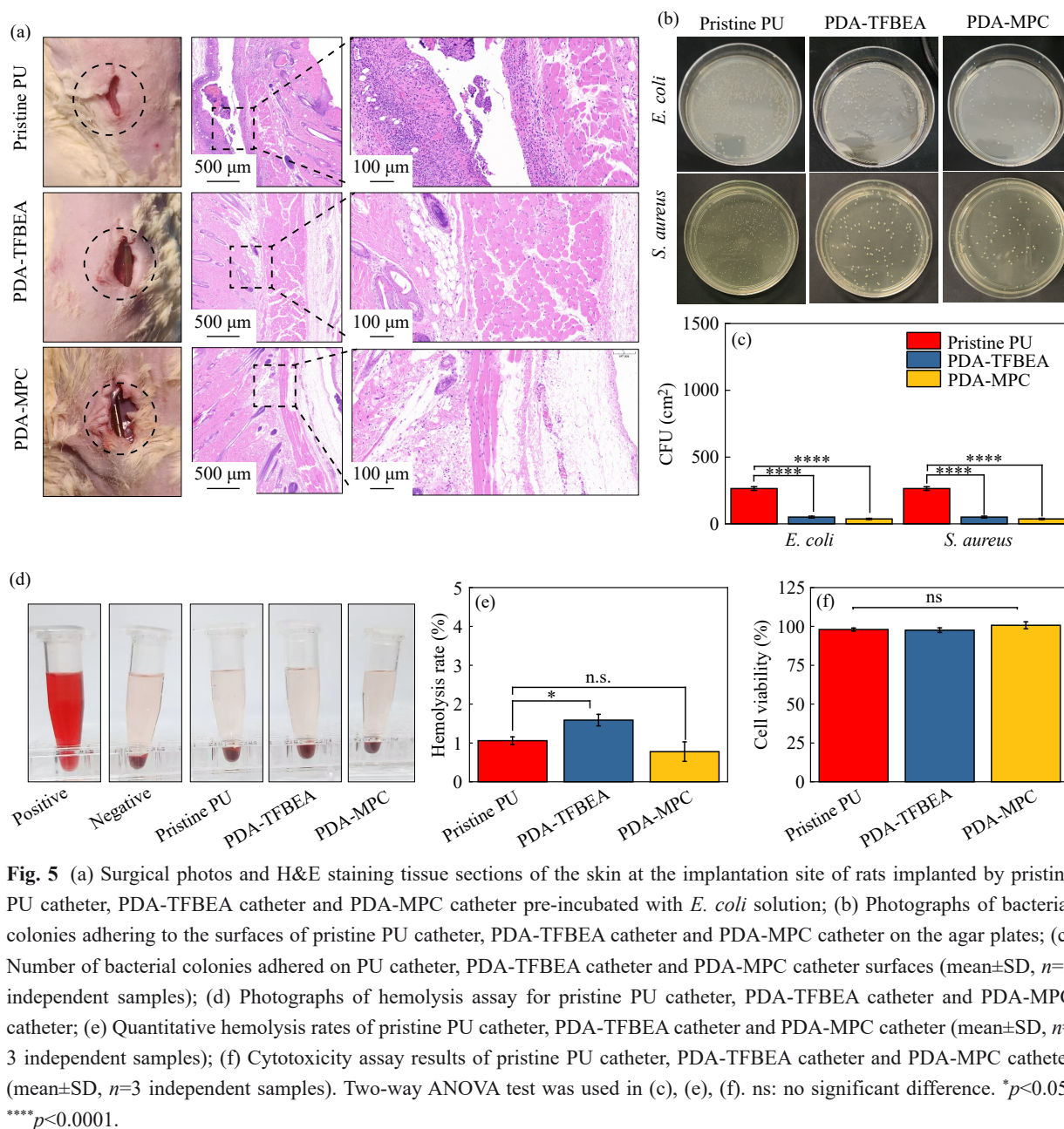


Fig. 4 (a) Schematic illustration of the *in vitro* dynamic blood circulation system (flow rate of 200 mL/min, continuous circulation for 12 h); (b) Quantitative results of blood clotting inside the pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter after *in vitro* circulation (mean±SD, $n=3$ independent samples); (c) SEM images of the surface and cross-section of the pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter after *in vitro* circulation; (d) Photographs of the rat carotid-cavernous sinus bypass surgery using pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter and the post-operative clotting conditions within the catheters; (e) SEM images of the surface and cross-section of the pristine PU catheter, PDA-TFBEA catheter and PDA-MPC catheter after the half *in vivo* circulation. Two-way ANOVA test was used in (b). **** $p < 0.0001$.

白(如蛋白A、聚集因子等). 虽然整体呈亲水性, 与亲水表面缺乏吸引力, 但其表面蛋白却能通过疏水相互作用与低表面能材料结合^[44].

为进一步验证2类涂层在活体生理环境下的抗感染效果, 构建了大鼠皮下植入感染模型, 通过组织病理学切片评价导管植入部位的炎症反应

程度. 如图5(a)所示, 空白PU导管植入部位可见大量炎症细胞密集浸润, 呈现出明显的细菌感染诱发的急性炎症反应; 2种涂层导管植入部位炎症细胞浸润程度明显减轻, 均可显著降低由细菌感染引起的局部炎症反应. 上述结果表明, 2类涂层仍可有效抑制致病菌的黏附定植, 显著降低



细菌感染引发的局部炎症反应，可从源头减少CRBSI的发生风险。

血液相容性与细胞相容性是医用植入材料临床转化的核心安全前提，依据医用植入材料生物学评价国家标准，系统开展了2类改性涂层的生物相容性评价^[45]。溶血检测结果如图5(d)和5(e)所示，空白PU导管的溶血率为1.06%，PDA-TFBEA与PDA-MPC改性导管的溶血率分别为1.60%与0.80%，所有样品的溶血率均远低于医用材料5%的临床安全阈值，符合医用植入材料的血液相容性要求。进一步采用CCK-8法，以小鼠成纤维细胞(L929)为模型细胞，评价2类改性

涂层的细胞毒性，验证其组织相容性。结果如图5(f)所示，与PDA-TFBEA和PDA-MPC导管共培养后，细胞存活率分别维持在98%和101%左右，与空白对照组无显著差异，表明2种涂层均未引起明显的细胞毒性，具有良好的生物安全性。

综上，本研究证实，PU-PDA-TFBEA与PU-PDA-MPC 2类功能化涂层同时具备优异的抗血栓与抗菌双功能，可同步解决临床CVC留置过程中CRT与CRBSI两大核心致死性并发症；同时，2类涂层均符合医用植入材料的生物安全性要求，具备优异的血液相容性与细胞相容性。结

合前文的工艺普适性、界面稳定性评价结果, 2类涂层为临床中心静脉导管表面功能化改性提供了2种差异化、安全有效、具备明确临床转化潜力的技术方案, 也为其他血液接触类医用器械的多功能抗污改性提供了新的研究思路。

3 结论

基于贻贝仿生黏附机制, 在聚氨酯表面通过物理沉积法优化构建富含氨基的聚多巴胺-己二胺(PU-PDA-HD)活性基底涂层, 进而通过酰胺化反应和迈克尔加成反应分别接枝含氟化合物TFBEA与两性离子化合物MPC, 成功制备疏水型PU-PDA-TFBEA和亲水型PU-PDA-MPC两类功能化涂层。XPS、FTIR、静态水接触角等理化

表征证实功能分子成功接枝。体内外功能评价表明, 两类涂层均能显著抑制血浆蛋白、血小板及细菌黏附; 体外动态血液循环和半体内动静脉短路与大鼠皮下感染模型证实其在活体环境中的抗血栓与抗感染能力。同时, 2类涂层溶血率低于5%安全阈值, 无细胞毒性, 具有良好的生物相容性。本研究建立的涂层制备工艺简便、条件温和、基底普适性强, 所构建的疏水与亲水两类功能化涂层兼具优异的抗血栓、抗菌双功能及良好的生物安全性, 可同步解决中心静脉导管临床应用中导管相关血栓与血流感染两大核心并发症, 为血液接触类医用器械的表面功能化改性提供了潜在的新策略。

REFERENCES

- 1 Chua, C. K. Z.; Le Guen, M.; Lim, R.; Udy, A. Using central venous pressure waveform to confirm the placement of an internal jugular central venous catheter in the intensive care unit. *Aust. Crit. Care*, **2024**, 37(4), 628–631.
- 2 Pinder, A.; Burnand, C. Central venous pressure and pulmonary artery pressure monitoring. *Anaesth. Intensive Care Med.*, **2021**, 22(1), 42–48.
- 3 Ni, W. J.; Xi, Y. X.; Zhou, Y. C. Efficacy of combined psychological and physical nursing in preventing peripherally inserted central catheter-related thrombosis in gastric cancer patients. *World J. Gastrointest. Surg.*, **2025**, 17(3), 100430.
- 4 Chen, K. N.; Liu, X. M.; Luo, Q.; Cai, K. D. The current status and evolution of hemodialysis catheters. *Ren. Fail.*, **2025**, 47(1), 2524523.
- 5 Dumaine, C. S.; Brown, R. S.; MacRae, J. M.; Oliver, M. J.; Ravani, P.; Quinn, R. R. Central venous catheters for chronic hemodialysis: is “last choice” never the “right choice”? *Semin. Dial.*, **2018**, 31(1), 3–10.
- 6 Machado, J. D. C.; Marchini, J. S. Parenteral nutrition, central venous catheter infection and biofilms. *Clin. Nutr. ESPEN*, **2023**, 58, 679.
- 7 Machado, J. D. C.; Suen, V. M. M.; de Castro Figueiredo, J. F.; Marchini, J. S. Biofilms, infection, and parenteral nutrition therapy. *J. Parenter. Enter. Nutr.*, **2009**, 33(4), 397–403.
- 8 Yau, J. W.; Stafford, A. R.; Liao, P.; Fredenburgh, J. C.; Roberts, R.; Weitz, J. I. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin *in vitro* and *in vivo*. *Blood*, **2011**, 118(25), 6667–6674.
- 9 Ngo Bell, E. C.; Chapon, V.; Bessede, E.; Meriglier, E.; Issa, N.; Domblides, C.; Bonnet, F.; Vandenhende, M. A. Central venous catheter-related bloodstream infections: epidemiology and risk factors for hematogenous complications. *Infect. Dis. NOW*, **2024**, 54(3), 104859.
- 10 Holub, M.; Lebeaux, D.; Grohs, P.; Joseph, L.; Pellerin, O.; Cheminet, G.; Kassis, N.; Abdellaoui, S.; Pouchot, J.; Ranque, B.; Arlet, J. B.; Lafont, E. Central-venous-catheter-related bloodstream infections in adult patients with sickle cell disease: a retrospective, two-centre study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **2025**, 44(4), 877–886.
- 11 罗杏英, 李佩球, 肖菲娜, 吴汶茗. 血液透析中心静脉导管相关性血流感染患者医院感染特点及影响因素. *中华医院感染学杂志*, **2019**, 29(22), 3431–3434.
- 12 Lok, C. E.; Mokrzycki, M. H. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, **2011**, 79(6), 587–598.
- 13 Poole, C. V.; Carlton, D.; Bimbo, L.; Allon, M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2004**, 19(5), 1237–1244.
- 14 Harter, K.; Levine, M.; Henderson, S. Anticoagulation drug therapy: a review. *West. J. Emerg. Med.*, **2015**, 16(1), 11–17.

- 15 van den Bosch, C. H.; van Woensel, J.; van de Wetering, M. D. Prophylactic antibiotics for preventing gram-positive infections associated with long-term central venous catheters in adults and children receiving treatment for cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2021**, 10, CD003295.
- 16 Wang, J.; Li, P.; Wang, N.; Wang, J.; Xing, D. M. Antibacterial features of material surface: strong enough to serve as antibiotics? *J. Mater. Chem. B*, **2023**, 11(2), 280–302.
- 17 Deng, X. B.; Wei, H. X.; Yang, L.; Luo, F.; Li, Z.; Tan, H.; Wang, Y. C.; Li, J. H. Layered gradient-structured coating with sustained lubricating performance for the surface functionalization of implant materials. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2025**, 43(6), 1050–1058.
- 18 Song, Y. Q.; Gao, Y. L.; Pan, Z. C.; Zhang, Y.; Li, J. H.; Wang, K. J.; Li, J. S.; Tan, H.; Fu, Q. Preparation and characterization of controlled heparin release waterborne polyurethane coating systems. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2016**, 34(6), 679–687.
- 19 Zhou, C.; Zhou, J. T.; Sheng, C. J.; Pranantyo, D.; Pan, Y.; Huang, X. J. Robust and self-healable antibiofilm multilayer coatings. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2021**, 39(4), 425–440.
- 20 Ahn, B. K. Perspectives on mussel-inspired wet adhesion. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139(30), 10166–10171.
- 21 Maier, G. P.; Butler, A. Siderophores and mussel foot proteins: the role of catechol, cations, and metal coordination in surface adhesion. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2017**, 22(5), 739–749.
- 22 Martinez Rodriguez, N. R.; Das, S.; Kaufman, Y.; Israelachvili, J. N.; Waite, J. H. Interfacial pH during mussel adhesive plaque formation. *Biofouling*, **2015**, 31(2), 221–227.
- 23 Alfieri, M. L.; Panzella, L.; Napolitano, A. Multifunctional coatings hinging on the catechol/amine interplay. *Eur. J. Org. Chem.*, **2024**, 27(1), e202301002.
- 24 Feinberg, H.; Hanks, T. W. Polydopamine: a bioinspired adhesive and surface modification platform. *Polym. Int.*, **2022**, 71(5), 578–582.
- 25 Hong, D.; Bae, K.; Hong, S. P.; Park, J. H.; Choi, I. S.; Cho, W. K. Mussel-inspired, perfluorinated polydopamine for self-cleaning coating on various substrates. *Chem. Commun.*, **2014**, 50(79), 11649–11652.
- 26 Ryu, J. H.; Messersmith, P. B.; Lee, H. Polydopamine surface chemistry: a decade of discovery. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10(9), 7523–7540.
- 27 Bhattacharjee, A.; Savargaonkar, A. V.; Tahir, M.; Sionkowska, A.; Popat, K. C. Surface modification strategies for improved hemocompatibility of polymeric materials: a comprehensive review. *RSC Adv.*, **2024**, 14(11), 7440–7458.
- 28 Hansson, K. M.; Tosatti, S.; Isaksson, J.; Wetterö, J.; Textor, M.; Lindahl, T. L.; Tengvall, P. Whole blood coagulation on protein adsorption-resistant PEG and peptide functionalised PEG-coated titanium surfaces. *Biomaterials*, **2005**, 26(8), 861–872.
- 29 Yang, H.; Wang, Y. C.; Yao, L. H.; Wang, J. H.; Chen, H. Antifouling polymer coatings for bioactive surfaces. *Langmuir*, **2025**, 41(10), 6471–6496.
- 30 Zhan, Y. L.; Yu, S. R.; Amirfazli, A.; Rahim Siddiqui, A.; Li, W. Recent advances in antibacterial superhydrophobic coatings. *Adv. Eng. Mater.*, **2022**, 24(4), 2101053.
- 31 Yadav, H. O. S.; Chauhan, R.; Kuo, A. T. Hydration characteristics of blood-compatible poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) polymer chains at infinite dilution. *Mol. Simul.*, **2025**, 51(3), 179–187.
- 32 Yasoshima, N.; Ishiyama, T.; Matubayasi, N. Adsorption energetics of amino acid analogs on polymer/water interfaces studied by all-atom molecular dynamics simulation and a theory of solutions. *J. Phys. Chem. B*, **2022**, 126(23), 4389–4400.
- 33 Ding, X.; Yang, C.; Lim, T. P.; Hsu, L. Y.; Engler, A. C.; Hedrick, J. L.; Yang, Y. Y. Antibacterial and antifouling catheter coatings using surface grafted PEG-*b*-cationic polycarbonate diblock copolymers. *Biomaterials*, **2012**, 33(28), 6593–6603.
- 34 Zhu, H.; Guo, Z. G.; Liu, W. M. Adhesion behaviors on superhydrophobic surfaces. *Chem. Commun.*, **2014**, 50(30), 3900.
- 35 Ling, Q.; Tian, Y.; Lv, Z.; Chen, J. L. Synthetic engineering of central venous catheter based on antibacterial endothelial simulation can effectively antagonize vascular infection and thrombosis. *Front. Mater.*, **2025**, 12, 1643732.
- 36 Zhou, Y. Q.; Zhang, Y. R.; Lv, Q. J.; Han, Y. J.; Zhang, L. X.; Zhang, G. X.; Chen, Y. M.; Sun, K.; Li, W.; Chen, Q.; Tao, K. Dual-functional antimicrobial and anticoagulant coatings: synergistic mechanisms, research advances, and translational challenges. *ChemBioChem*, **2025**, 26(16), e202500425.

- 37 Hong, S.; Na, Y. S.; Choi, S.; Song, I. T.; Kim, W. Y.; Lee, H. Non-covalent self-assembly and covalent polymerization co-contribute to polydopamine formation. *Adv. Funct. Mater.*, **2012**, 22(22), 4711–4717.
- 38 Gao, B.; Feng, Y. K.; Lu, J.; Zhang, L.; Zhao, M.; Shi, C. C.; Khan, M.; Guo, J. T. Grafting of phosphorylcholine functional groups on polycarbonate urethane surface for resisting platelet adhesion. *Mater. Sci. Eng. C*, **2013**, 33(5), 2871–2878.
- 39 Jaffer, I. H.; Fredenburgh, J. C.; Hirsh, J.; Weitz, J. I. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J. Thromb. Haemost.*, **2015**, 13, S72–S81.
- 40 Chen, S. F.; Li, L. Y.; Zhao, C.; Zheng, J. Surface hydration: principles and applications toward low-fouling/nonfouling biomaterials. *Polymer*, **2010**, 51(23), 5283–5293.
- 41 Ishihara, K.; Fukumoto, K.; Iwasaki, Y.; Nakabayashi, N. Modification of polysulfone with phospholipid polymer for improvement of the blood compatibility. Part 2. Protein adsorption and platelet adhesion. *Biomaterials*, **1999**, 20(17), 1553–1559.
- 42 Mancini, S.; Fantini, E.; Cesta, M. G.; Fantini, M. R.; Gagliardi, A.; Falco, S.; Bove, F.; Carlin, G.; Grassi, G. B. [infections caused by central venous catheter used in surgery]. *G. Chir.*, **1989**, 10(9), 505–507.
- 43 Pinto, M.; Borges, V.; Nascimento, M.; Martins, F.; Pessanha, M. A.; Faria, I.; Rodrigues, J.; Matias, R.; Gomes, J. P.; Jordao, L. Insights on catheter-related bloodstream infections: a prospective observational study on the catheter colonization and multidrug resistance. *J. Hosp. Infect.*, **2022**, 123, 43–51.
- 44 Jiang, X. Y.; Whitehead, K. A.; Arneborg, N.; Fang, Y.; Risbo, J. Understanding bacterial surface and adhesion properties and the implications for Pickering stabilization of colloidal structures. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **2024**, 69, 101767.
- 45 刘成虎, 施燕平, 侯丽, 孙晓霞. 医疗器械生物学评价新进展. *中国医疗器械杂志*, **2021**, 45(1), 72–75.

Research Article

Physical Deposition Combined with Chemical Modification for Construction of Antithrombotic and Antibacterial Coatings on Catheter Surfaces

Yi-xing Wang¹, Hai-tao Gong¹, Guo-chao Zhang³, Qing-song Yu^{1*}, Rui Lian^{2*}

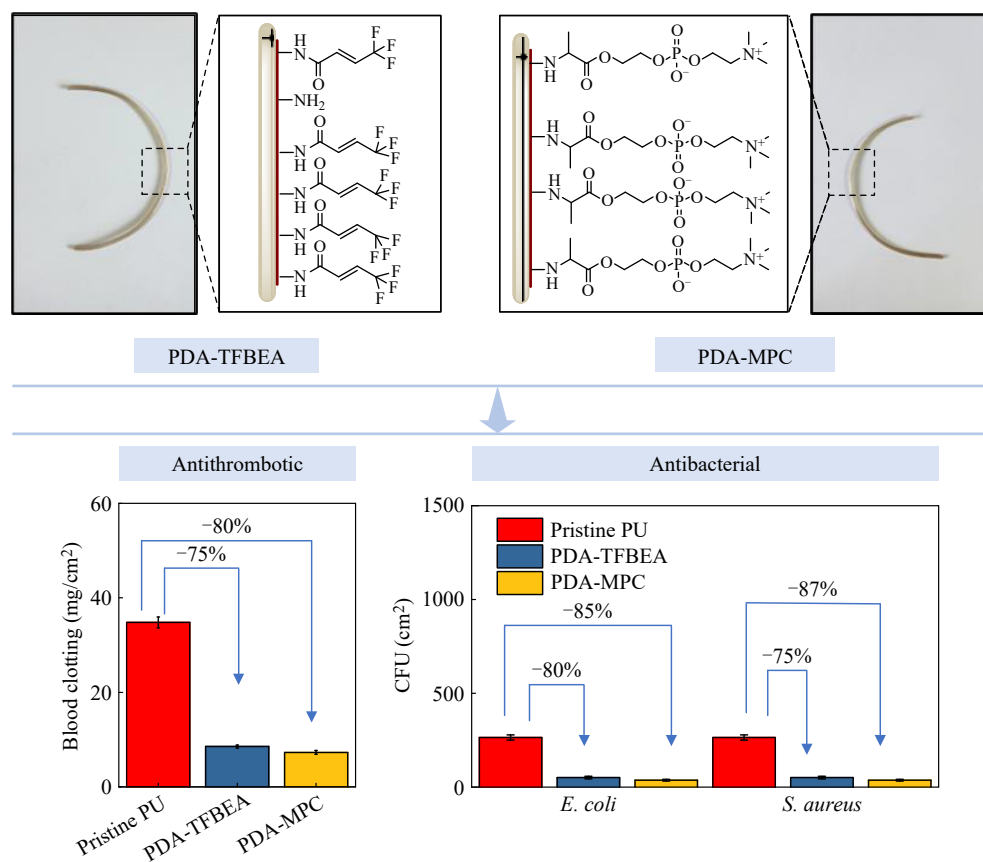
(¹State Key Laboratory of Organic Inorganic Composite Materials, College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029)

(²Department of Emergency, ³Department of General Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029)

Abstract In view of the problems of catheter-related thrombosis and catheter-related bloodstream infections arising from the clinical application of central venous catheters (CVCs), inspired by the biomimetic adhesion mechanism of mussels, this study constructed an amino-rich polydopamine-hexamethylenediamine active substrate on the surface of medical polyurethane *via* physical deposition. Subsequently, fluorinated compounds and zwitterionic compounds were respectively grafted through mild amidation and Michael addition reactions, thereby successfully developing two types of coatings with hydrophobic and hydrophilic properties that possess dual anti-thrombotic and antibacterial functions. *In vitro* evaluations demonstrated that both coatings could significantly inhibit the adhesion of proteins, platelets and bacteria, and effectively prevent thrombus formation. *Ex vivo* arteriovenous shunt and subcutaneous infection models further validate their outstanding *in vivo* anti-thrombotic and anti-infective performance. Furthermore, the coatings exhibited favorable biocompatibility. The coating preparation method established in this study is simple and universally applicable, providing a novel strategy with promising clinical transformation potential for the functional modification of blood-contacting devices such as CVCs.

* Corresponding authors: Qing-song Yu, E-mail: yuqs@mail.buct.edu.cn

Rui Lian, E-mail: lianruibaby@sina.com



Keywords Central venous catheter; Mussel-inspired; Polydopamine coating; Antithrombotic; Antibacterial