

基于酚胺化学构建生物抗污涂层的研究

张江铃¹, 施杰源¹, 王星浩¹, 孟昊天¹, 李鹏程¹, 杨志禄², 熊开琴^{1,3*}

¹西南交通大学材料科学与工程学院, 材料先进技术教育部重点实验室, 四川 成都

²南方医科大学东莞医院(东莞市人民医院), 广东 东莞

³复旦大学聚合物分子工程国家重点实验室, 上海

收稿日期: 2022年3月14日; 录用日期: 2022年4月8日; 发布日期: 2022年4月15日

摘要

血液接触类器械, 如体外膜肺氧合设备(ECMO), 中心静脉导管(CVC)及心脏起搏器(PM)等, 在救治肺功能衰竭危重病人、持续性给药及心脏功能维持等方面发挥了重大作用, 然而这些器械在使用过程中可能会诱发血小板黏附从而引起血栓等严重问题, 因此在生物材料表面构建具有优异抗污性能的涂层尤为重要。本文基于多巴胺(DA)邻苯二酚结构的黏附能力, 以及邻苯二酚结构与己二胺(HD)的酚胺化学, 将两种分子共价交联, 通过一步分子/离子自组装在材料表面构建富胺基DA/HD涂层。以DA/HD涂层表面伯胺基为反应位点, 通过碳二亚胺化学接枝牛血清白蛋白(BSA), 成功构建BSA生物抗污涂层。利用BSA的抗粘附性能, 在血液接触材料表面构建生物抗污涂层。

关键词

酚胺化学, 白蛋白, 共价交联, 抗污表面

Phenolamine Chemistry for the Construction of Biofouling Resistant Coatings

Jiangling Zhang¹, Jieyuan Shi¹, Xinghao Wang¹, Haotian Meng¹, Pengcheng Li¹, Zhilu Yang², Kaiqin Xiong^{1,3*}

¹Key Laboratory of Advanced Technologies of Materials, Ministry of Education, School of Materials Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu Sichuan

²Dongguan Hospital of Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan Guangdong

³State Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Fudan University, Shanghai

Received: Mar. 14th, 2022; accepted: Apr. 8th, 2022; published: Apr. 15th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 张江铃, 施杰源, 王星浩, 孟昊天, 李鹏程, 杨志禄, 熊开琴. 基于酚胺化学构建生物抗污涂层的研究[J]. 材料科学, 2022, 12(4): 259-268. DOI: 10.12677/ms.2022.124027

Abstract

Blood contact devices such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) devices, central venous catheters (CVC) and pacemakers (PM) play a major role in the treatment of severe patients with lung failure, continuous drug delivery and cardiac maintenance, but the use of these devices can induce platelet adhesion and lead to serious problems such as thrombosis. Therefore, it is particularly important to build coatings with excellent fouling resistance on the surface of biological materials. In this paper, based on the adhesion ability of the catechol structure of the dopamine (DA) molecule and the phenolamine chemistry of the catechol structure with hexanediamine (HD), the two molecules were covalently cross-linked to construct an amino-rich adhesive DA/HD coating on the surface of the material by one-step molecular/ionic self-assembly. The BSA biofouling coating was successfully constructed by chemical grafting of bovine serum albumin (BSA) molecules with carbodiimide using primary amino groups on the surface of the DA/HD coating as the reactive site. The anti-adhesive properties of BSA are used to construct biofouling coatings on the surface of blood contact materials.

Keywords

Phenolamine Chemistry, Albumin, Covalent Cross-Linking, Antifouling Surfaces

Copyright © 2022 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

血液接触材料是一类具备特殊使用性能的医用功能材料，在疾病诊断、防御、治疗过程中扮演着重要的角色[1]。常见血液接触类材料由金属、聚合物等构成。血液接触类材料制成的医疗器械(如 ECMO、CVC 及 PM 等)由于在服役过程中作为异物与血液直接接触，会刺激凝血因子的激活以及纤维蛋白原和血小板不同程度的粘附与激活，最终诱导器械表面凝血的发生[2] [3] [4] [5]。针对上述血液接触类器械导致的凝血问题，目前临床常用的治疗方案是使用抗凝血药物(如肝素)治疗。然而，系统性给药会引发一系列的不良反应，包括肝素诱导的血小板减少症、出血等严重问题[6]。为了减少系统性给药带来的并发症问题，研究者制备了一系列高分子亲水性材料，例如聚乙二醇(PEG) [7]、两性离子等[8] [9]，这些聚合物材料处于水相中时，会与大量水分子结合形成水化层，在材料表面形成空间位阻，能够抵御血小板黏附从而抑制血栓形成，但其在实际应用中很难做到零污染。此外，研究者采用了另外一种策略：构建高分子亲水性涂层。Prime 和 whitesides 首次报道了一种 PEG 衍生物，即低分子量 PEG 自组装单层薄膜可以有效排斥蛋白质，但是其仅限于在金属表面应用且容易产生缺陷[10] [11]。受制于表面化学、涂层表面结合力的问题，这些聚合物分子通常需要复杂的方法才能接枝到材料表面，极大地限制了其在抗污染材料中的应用。因此开发新型的抗污涂层尤为重要。

蛋白质是生命体中最基本的生物大分子之一，其多样化的功能引起了人们的极大兴趣，尤其是蛋白质构成的功能涂层。牛血清白蛋白(BSA)是血浆中最丰富的蛋白质，其功能是维持血液的渗透压，提供 pH 缓冲，并转运许多小分子，如钙、胆红素和一些药物分子[12] [13] [14]。众所周知，BSA 可以抵抗非特异性分子吸附，常用来做 ELISA 试剂盒检测的封闭液，且具备优异的血液相容性[15]。当生物材料与血

液接触时,白蛋白、血小板、其他凝血因子会在材料表面竞相吸附,因此在材料表面预先固定一层白蛋白,能有效抵抗血小板和凝血因子的吸附,从而达到抗凝的功能[16][17]。Khan W 等研究发现,将 1-(2-羧基乙基)吡咯单体通过电镀的方法在 316L SS 表面构建黏附涂层,进一步将白蛋白共价固定在黏附涂层表面,该涂层几乎可以完全避免血小板的黏附,同时具有很好的血液相容性。但是上述电镀工艺较为复杂,只能在金属材料表面构建黏附涂层,具有一定的局限性[18]。

近来, Lee 等人报道了聚多巴胺(PDAM),即基于贻贝仿生化学的黏附策略,其发现 PDAM 可以很好地黏附于各种基底,目前 PDAM 涂层已广泛应用于生物材料、能源、环境及催化等领域的研究当中[19][20][21],而且其构建的涂层表面具有较多的胺基活性位点。综上所述,根据儿茶酚胺表面化学,本文开发研究了一种简单且高效的抗污涂层,该涂层既具有超强结合力又可以共价接枝牛血清白蛋白分子。通过简单一步共聚反应开发了多巴胺-己二胺(DA/HD)富胺基黏附涂层,并以 DA/HD 涂层表面伯胺基为反应位点,利用碳二亚胺化学接枝牛血清白蛋白分子,成功构建 BSA 生物抗污涂层。这为血液接触类器械表面改性提供了新思路。

2. 实验部分

2.1. 实验材料

盐酸多巴胺(DA),己二胺(HD),牛血清白蛋白(BSA),2-吗啉代乙磺酸(MES),N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)和 N-3-二甲胺基丙基-N'-乙基碳二亚胺(EDC)购自 Sigma-Aldrich 公司;AO II 钠盐购自上海阿拉丁生化技术有限公司;磷酸盐缓冲盐水(PBS)购自海克隆实验室;生理盐水、无水乙醇和丙酮购自成都科隆化学试剂有限公司;兔纤维蛋白原 Elisa 试剂盒购自南京卡米洛。

316L SS 材料由成都 Derbo 钢铁有限公司提供。316L SS 使用前用丙酮,乙醇和超纯水依次清洗,然后用氮气干燥。

2.2. 涂层制备

图 1 为涂层制备流程图,如图所示将样品浸入含有多巴胺(1 mg/ml),己二胺(2.44 mg/ml)的 Tris-base 缓冲液中(10 Mm, pH 8.5),在 37°C 环境中反应 24 h,最后取出样品在蒸馏水中超声清洗材料表面未黏附颗粒,氮气吹干即可。通过一步浸润工艺在 316L SS 材料表面获得 DA/HD 涂层,从而构建富胺基黏附表面。

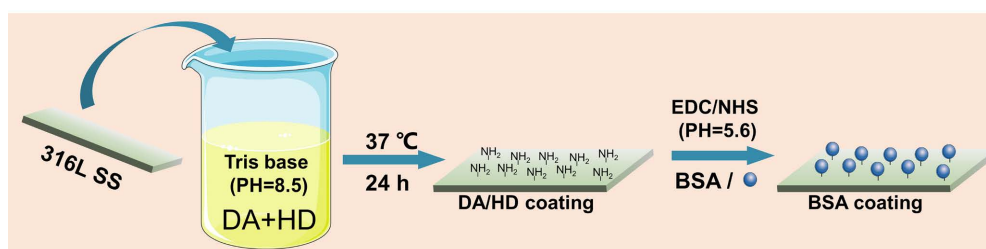


Figure 1. Preparation of BSA coating

图 1. BSA 涂层的制备

为成功构建 BSA 抗污涂层,将 BSA 分子在富胺基 DA/HD 涂层表面固定。首先配制浓度为 2 mg/ml 的 BSA 溶液,其中溶剂为 MES 缓冲溶液(pH = 5.6, NHS = 0.36 mg/ml, EDC = 0.58 mg/ml),在 MES 缓冲溶液中活化 BSA 分子 30 min,每个 DA/HD 样品表面加入 1 ml 活化的 BSA 溶液,室温反应 12 h,利用 DA/HD 样品表面的胺基和 BSA 分子的羧基发生酰胺化学反应,进而将 BSA 分子固定于富胺基黏附涂层表面,反应完成后用超纯水清洗 3 遍,高纯氮气吹干,备用。

2.3. 材料学表征

2.3.1. 水接触角(WCA)

采用水接触角测角仪测定材料亲水性。室温下, 在各种涂层上的滴加少量超纯水(5 μl), 固定 3 s 后成像显示, 然后使用 DSA 1.8 软件对 WCA 进行定量。每组分析四个平行样品, 每个底物测试三个区域。

2.3.2. 胺基定量

酸性橙 II (AO II) 比色法用于确定 316L SS、DA/HD 涂层和 BSA 涂层表面胺基的密度。首先将样品浸入 AO II 水溶液(通过 HCl 将 pH 调节至 4.0)中 4 h 后, 再将样品用 HCl 水溶液(pH 4.0)洗涤以除去未反应吸附的 AO II, 然后, 将涂层表面吸附的 AO II 用 200 μl 的 NaOH 水溶液(pH 11.0)洗脱, 并使用酶标仪, 在 485 nm 下进行测量, 获得洗脱液中 AO II 的浓度, 根据 AO II 与表面胺基 1:1 吸附的原理, 通过已知的 AO II 浓度测量的标准曲线计算出涂层表面的胺基密度。

2.3.3. 涂层厚度

通过椭圆偏仪在波长 370~1000 nm 测定的 Δ 和 Ψ 值, 采用柯西(Cauchy)分析模式分析计算出涂层的厚度。

2.3.4. 扫描电镜(SEM)检测

扫描电镜是利用电子束与样品材料表面相互作用, 通过二次成像信号放大材料表面的形貌, 通过拍摄扫描电镜图可以观察材料表面的微观形貌, 对涂层进行表面形貌分析。

2.3.5. 傅里叶红外变换光谱(FTIR)检测

红外光照射物质分子时, 其分子中的官能团或者化学键会吸收特定波长的红外光产生振动和引发能级跃迁。而不同的官能团与化学键也具有特有的吸收频率, 其红外吸收光谱的位置也有所不同。根据此理论依据, 可以利用红外吸收光谱中的特征吸收峰对物质的官能团或化学键进行定性分析。

2.3.6. X 射线光电子能谱(XPS)检测

当具有一定能量的 X 射线辐照样品的表面和涂层发生相互作用, 表面电子会成功摆脱束缚成为自由电子。由于原子/分子的电子结合能是固定的, 通过测试出表面产生的光子能量便能得到元素组成, 而不同价态的元素所处的化学环境不同会导致其结合能也不同, 因此可以分析出元素的化合价以及存在形式。

2.4. 抗污性能表征

2.4.1. 血小板黏附

抽取人新鲜血液与抗凝血剂枸橼酸钠体积比 9:1 混合均匀以后, 放入离心机以 1500 r/min 离心 15 min, 轻取上层清液得到富血小板血浆(PRP); 每个样品表面加入 100 μl 的 PRP, 用枪头轻轻将血浆引导铺展于材料表面, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴孵化 1 h, 随后用 PBS 缓冲液清洗 3 次, 吹干, 加入 2.5% 的戊二醛固定 12 h; 吸出戊二醛, 清洗 3 遍, 之后依次使用 50%、75%、90% 和 100% (乙醇与水的体积百分比) 的乙醇置于通风橱内进行样品脱水 30 min, 待样品干燥后, 喷金处理, 拍摄扫描电镜后统计血小板黏附数量。

2.4.2. 纤维蛋白原(Fg)黏附

本实验采用兔纤维蛋白原 Elisa 试剂盒检测, 首先根据不同工艺在 316L SS 材料表面制备不同涂层, 待涂层表面干燥后置于 24 孔板中。随后在样品表面加入 100 μl 的兔血小板浆(PPP)。放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱孵育 120 min 后, 使用生理盐水清洗 3 遍, 随后加入生理盐水配置的 BSA 封闭液(20 mg/ml) 300 μl , 封闭 30 min。封闭完成后, 用生理盐水清洗样品表面 3 次, 将样品表面用洗耳球吹干, 再放置于新的 24 孔板里面, 在样品表面加入 100 μl 生物素化兔纤维蛋白原抗体工作液, 放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱孵育 60 min, 随后用生理盐水

清洗 3 次, 吹干放入新的孔板中, 每个样品表面加入 100 μl 辣根过氧化物酶(HRP)结合工作液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温避光孵育 30 min 后, 用生理盐水清洗 5 次, 样品吹干放入新孔板中, 在样品表面加入 100 μl TMB 显色工作液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱避光孵育 10 min, 每个样品表面加入 100 μl 的 1 mol/L 的硫酸终止液。最后, 在每个样品表面吸取 150 μl 溶液移至 96 孔板中, 在酶标仪 450 nm 波长处测量吸光度值。吸光度值与 Fg 含量成正比。

3. 结果与分析

3.1. 涂层厚度, 水接触角及胺基定量结果

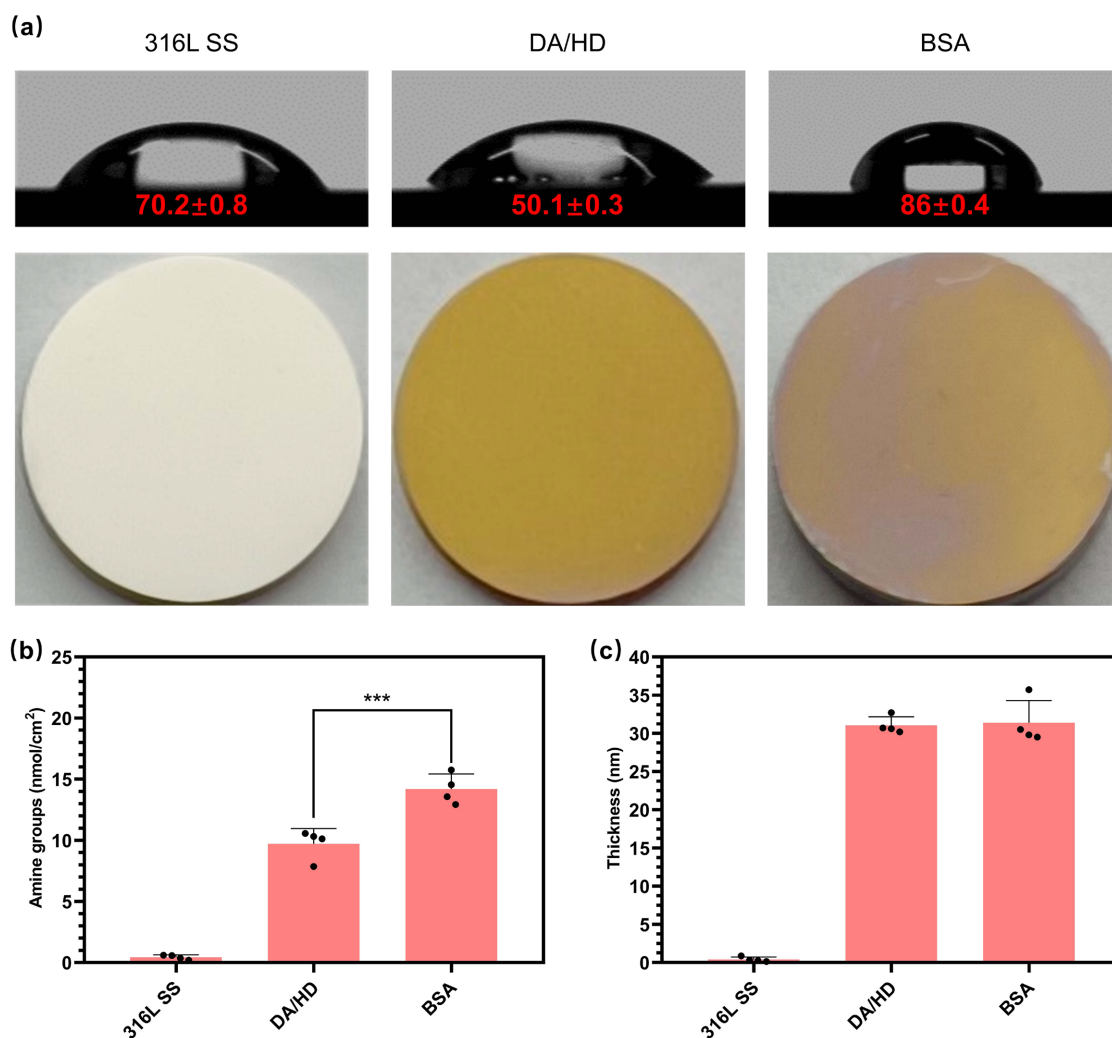


Figure 2. (a) Macrophotograph of the coating and Water contact angle; (b) Amino quantification; (c) Thickness of coating. Data are presented as mean \pm SD ($n = 4$) and analyzed by one-way ANOVA (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

图 2. (a) 涂层的宏观照片和水接触角; (b) 胺基定量; (c) 涂层的厚度。数据以平均值 \pm SD 表示($n = 4$), 并通过单因素方差分析(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

在图 2(a)中, 从涂层宏观表面形貌看出, 在 316L SS 上沉积的富胺基 DA/HD 涂层为黄色, BSA 涂层颜色较为暗淡。在对应的水接触角中, 316L SS 的水接触角为 70.2 \pm 0.8 $^{\circ}$, DA/HD 涂层的水接触角为 50.1 \pm 0.3 $^{\circ}$, DA/HD 涂层比 316L SS 表面更加亲水, 这可能是由于 DA/HD 涂层表面含有大量亲水性基团胺基,

增强了材料表面亲水性。BSA 涂层表面水接触角增大到 $86^\circ \pm 0.4^\circ$ ，一方面可能是由于接枝 BSA 分子后，表面氨基被消耗，另一方面可能由于 BSA 分子有大量疏水基团暴露，导致水接触角增大。水接触角的变化表明 BSA 分子在 DA/HD 涂层表面成功接枝。在图 2(b)中我们通过胺基定量可以算出 DA/HD 的表面胺基量为 10 nmol/cm^2 左右，在 BSA 涂层表面的胺基量为 15 nmol/cm^2 左右。BSA 分子中存在着大量的胺基基团，据此同样证实 DA/HD 涂层表面成功接枝 BSA 分子。在图 2(c)中通过椭圆偏光仪测定涂层厚度，DA/HD 涂层和 BSA 涂层厚度均为 30 nm 左右。

3.2. 涂层微观形貌分析

涂层表面形貌对材料性能有很大的影响。图 3 为不同样品的扫描电镜照片，放大倍数均为 10,000 倍。对比 316L SS 材料，DA/HD 涂层表面有明显颗粒物沉积，表明该基底涂层制备成功。当通过化学接枝牛血清白蛋白分子后，BSA 涂层表面出现更多规则的圆形颗粒，该圆形颗粒可能是 BSA 分子聚集，涂层整体较为均匀。

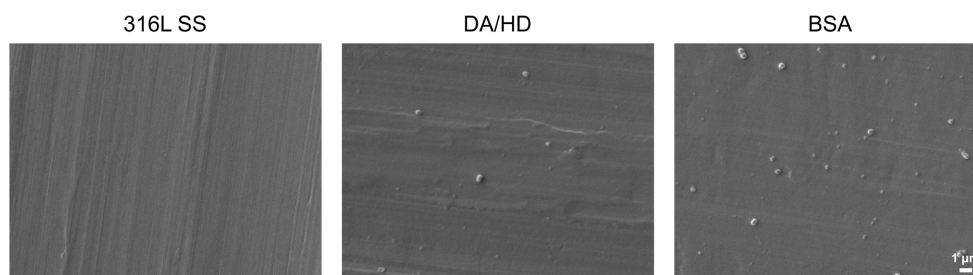


Figure 3. SEM results of 316L SS, DA/HD, BSA coating
图 3. 316L SS, DA/HD 涂层, BSA 涂层的 SEM 结果

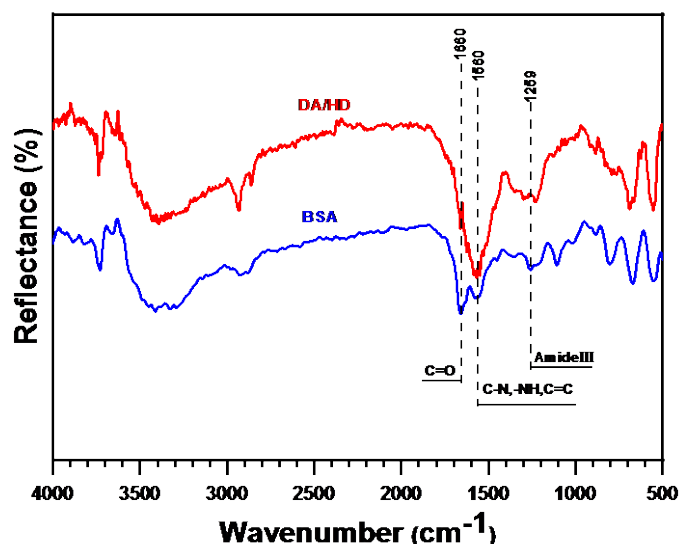


Figure 4. FTIR spectra of the DA/HD (red) and BSA coating (blue)
图 4. DA/HD (红色)和 BSA 涂层(蓝色)的 FTIR 光谱

3.3. FTIR 分析

傅里叶红外分析可以利用红外吸收光谱中的特征吸收峰对物质的官能团或化学键进行定性分析。本实验检测结果如图 4 所示，从图谱中可以看出，DA/HD 涂层中， 1660 cm^{-1} 处出现 DA 的酚羟基(C-O)氧

化成的羰基(C=O)结构的 C=O 伸缩振动, 1560 cm^{-1} 出现芳环(C=C)伸缩振动峰, 证实 DA/HD 黏附涂层构建成功。而在 BSA 涂层中 C=O 伸缩振动显著增强, 因为白蛋白分子结构中富含大量酰胺 I 带(C=O)伸缩振动, 表明 BSA 分子成功接枝, 且在 1560 cm^{-1} , 1259 cm^{-1} 处分别出现蛋白酰胺 II 带(C-N 伸缩振动和 N-H 弯曲振动峰)和酰胺 III 带(C-N 伸缩振动、N-H 的弯曲振动和 C-O 弯曲振动)特征峰[22]。以上典型特征峰的出现, 进一步证实 BSA 分子成功接枝在 DA/HD 涂层表面, 即 BSA 涂层成功构建。

3.4. XPS 分析

XPS 可以分析出元素的化合价以及存在形式。表 1 中, DA/HD 涂层主要由 C、N、O 等元素组成, 未检测到不锈钢基底 Fe 元素, 表明 DA/HD 富胺基黏附涂层成功构建。BSA 涂层的组成元素种类相同, 但其 N 元素含量显著增加, 在于牛血清蛋白分子含有大量 N 元素, 从而证实 BSA 分子成功接枝。在表 1 和图 5(a)中, 两种涂层表面都检测到 S 元素的存在, 再结合图 5(b)中 S 的高分辨谱, DA/HD 涂层在 168.8 eV 处 S 的存在形式为硫氧化物, DA 和 HD 两种分子本身没有 S 元素的存在, 其原因可能是在检测过程中, 样品表面受到污染等情况。BSA 涂层表面在 164.1 eV 左右出现二硫键的特征峰, 二硫键是维持蛋白质结构的重要组成部分, 进一步证实 BSA 分子接枝成功。

Table 1. Atomic composition of the coating

表 1. 涂层的原子组成

Sample	C(%)	N (%)	O (%)	s (%)
DA/HD	69.65	10.82	17.73	1.8
BSA	65.33	15.03	18.24	1.4

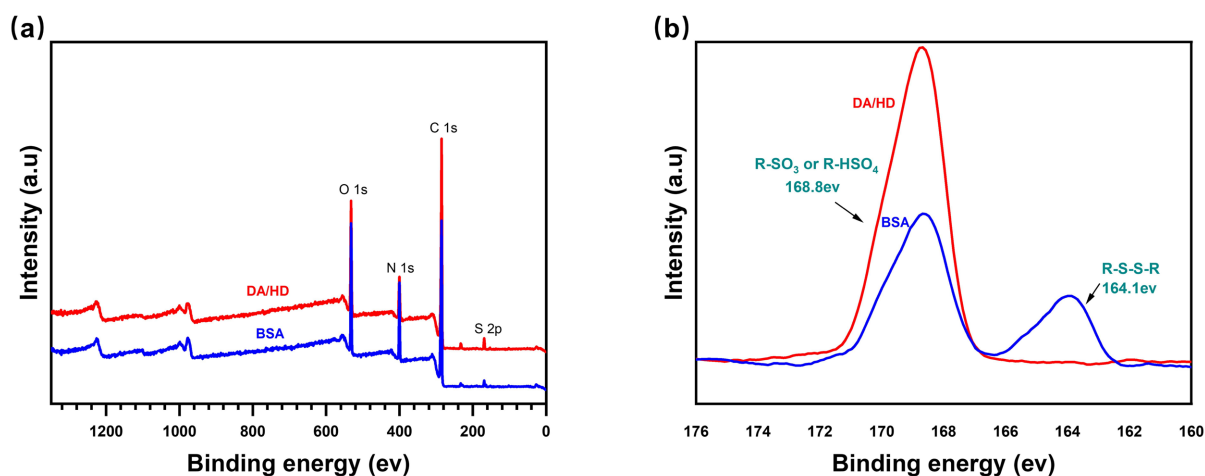


Figure 5. (a) XPS characterization; (b) S 2p high-resolution spectra of DA/HD and BSA coating

图 5. (a) XPS 表征; (b) DA/HD 和 BSA 涂层的 S 2p 高分辨光谱

3.5. 抗污性能表征

为验证 BSA 涂层的抗污效果我们进行抗血小板黏附实验和纤维蛋白原黏附实验。在材料表面黏附的血小板状态一般可分为五种: 1) 平圆型: 没有伪足出现, 表现为未激活; 2) 树枝形状: 开始伸出伪足, 伪足没有扁平化特征, 表现为激活初始阶段; 3) 铺展树枝状: 伪足中间态, 伪足逐渐扁平化铺展开来激活比较严重; 4) 铺展: 晚期伪足, 树枝状已逐渐消失, 激活严重; 5) 完全铺展: 已没有轮廓清晰的伪足, 占比面积最大, 激活最为严重[23]。图 6(a)所示为材料表面血小板黏附情况, 放大倍数为 1000 倍和 5000

倍。316L SS 材料表面黏附了大量血小板,其黏附形态主要为铺展树枝状、铺展和完全铺展,表明样品表面血小板已经高度激活。DA/HD 涂层中其血小板黏附更加密集,且形态多为激活状态,这是由于 DA/HD 涂层表面丰富的胺基,促进血小板黏附激活[24]。而 BSA 涂层表面几乎没有黏附血小板,由于牛血清白蛋白具有抗黏附特性,从而抑制血小板的黏附。但是其极少黏附的血小板仍处于激活态。在图 6(b)中,316L SS 材料表面黏附密度为 1.2×10^4 个/平方毫米,DA/HD 涂层表面黏附密度为 1.8×10^4 个/平方毫米,而 BSA 涂层表面黏附血小板密度为 2×10^3 个/平方毫米,相比于 316L SS 黏附数量下降了 6 倍,表明 BSA 涂层具有优异的抗血小板黏附功能。图 6(c)为兔纤维蛋白原黏附结果,同 316L SS 材料相比,DA/HD 涂层黏附数量没有显著性变化,表明该基底涂层不具备抗 Fg 黏附的功能,而在其表面接枝 BSA 分子后,Fg 黏附数量呈现显著性下降。进一步证实 BSA 涂层具备优异的抗污性能。

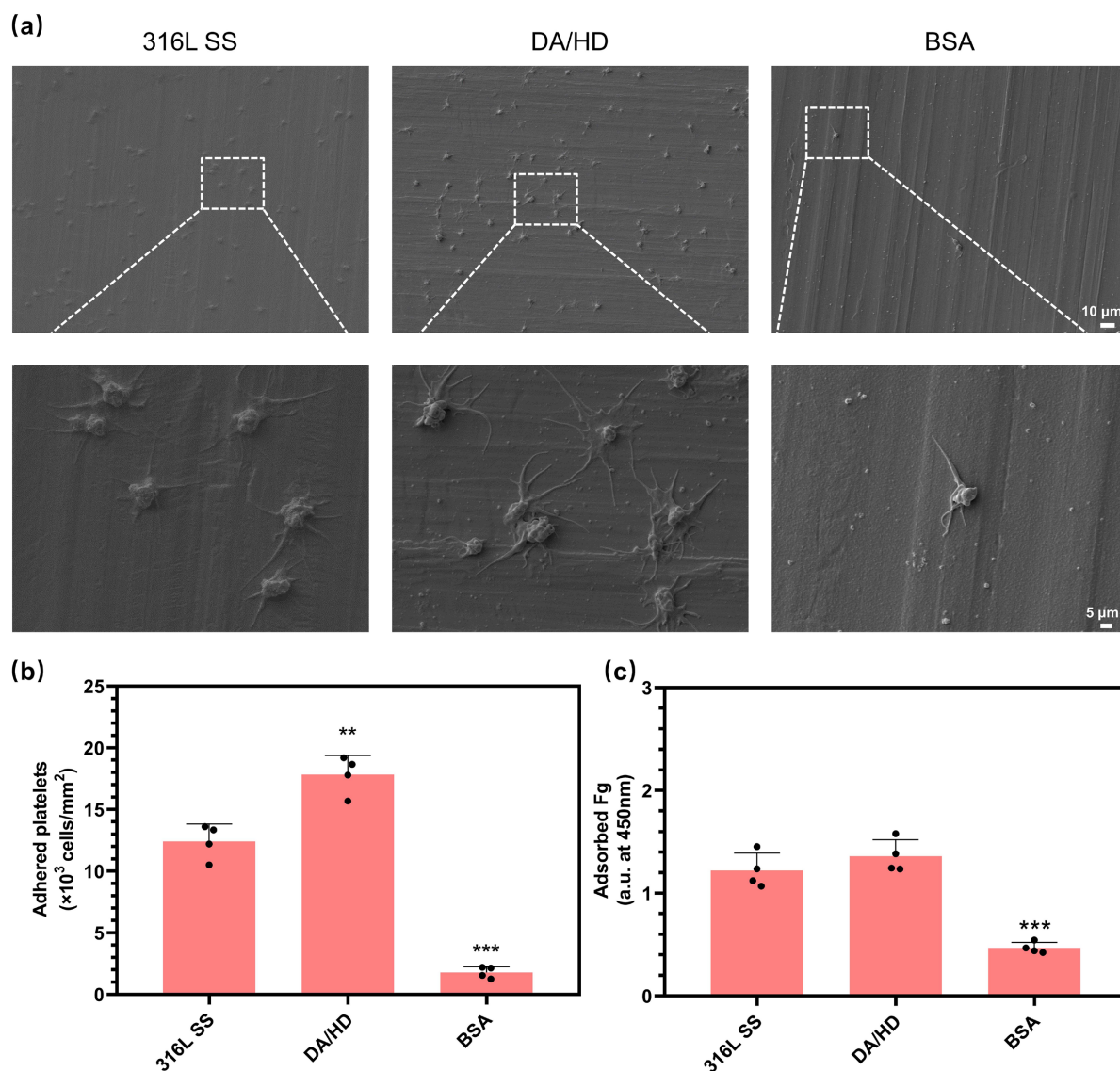


Figure 6. (a) SEM images; (b) Platelet adhesion; (c) Adsorbed Fg. Data are presented as mean \pm SD ($n = 4$) and analyzed by one-way ANOVA (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

图 6. (a) SEM 图像; (b) 血小板粘附; (c) Fg 黏附。数据以平均值 \pm SD 表示($n = 4$), 并通过单因素方差分析(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

4. 总结

本文提出了一种简单、高效制备生物抗污涂层的方法,该涂层通过多巴胺与己二胺的酚胺化学反应,一步分子/离子自组装在材料表面构建富胺基表面,进一步利用碳二亚胺化学接枝 BSA 分子,成功构建生物抗污涂层。通过 FTIR 和 XPS 的结果分析可证实 BSA 抗污涂层的成功构建。由于 BSA 分子有大量的疏水基团,BSA 涂层较为疏水。在微观 SEM 形貌分析中,BSA 涂层较为均匀,表面具有更多圆形颗粒。在评价生物抗污性能时,BSA 涂层表现出优异的抗血小板和纤维蛋白原黏附能力,该圆形颗粒并不会影响抗污性能。但是 BSA 涂层并不能有效抑制血小板激活,极少黏附的血小板仍处于激活状态。该涂层因其制备过程简单、高效,优异的抗污性能,在血液接触类材料表面改性上具有广阔的应用前景。

致 谢

本工作得到了南方医科大学附属东莞医院高层次人才支持与发展计划(项目号: K202102)、国家自然科学基金——面上项目(项目号: 82072072)和四川省国际科技创新合作项目(项目号: 2021YFH0056)的支持。

参考文献

- [1] 马晓璇, 杨晓丽. 生物医用材料产业现状及发展对策研究[J]. 新材料产业, 2018(2): 42-45.
- [2] Oliver, W.C. (2009) Anticoagulation and Coagulation Management for ECMO. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **13**, 154-175.
- [3] Zangrillo, A., Landoni, G., Biondi-Zoccai, G., et al. (2013) A Meta-Analysis of Complications and Mortality of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care and Resuscitation*, **15**, 172-178.
- [4] Verso, M. and Agnelli, G. (2003) Venous Thromboembolism Associated with Long-Term Use of Central Venous Catheters in Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **21**, 3665-3675. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.008>
- [5] Novak, M., Dvorak, P., Kamaryt, P., et al. (2009) Autopsy and Clinical Context in Deceased Patients with Implanted Pacemakers and Defibrillators: Intracardiac Findings near Their Leads and Electrodes. *EP Europace*, **11**, 1510-1516. <https://doi.org/10.1093/europace/eup216>
- [6] Hirsh, J., Anand, S.S., Halperin, J.L., et al. (2001) Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **103**, 2994-3018. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.24.2994>
- [7] Parray, Z.A., Hassan, M.I., Ahmad, F., et al. (2020) Amphiphilic Nature of Polyethylene Glycols and Their Role in Medical Research. *Polymer Testing*, **82**, Article ID: 106316. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106316>
- [8] Li, N., Li, T., Qiao, X.Y., et al. (2020) Universal Strategy for Efficient Fabrication of Blood Compatible Surfaces via Polydopamine-Assisted Surface-Initiated Activators Regenerated by Electron Transfer Atom-Transfer Radical Polymerization of Zwitterions. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **12**, 12337-12344. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b22574>
- [9] Xia, Y.Q., Adibnia, V., Huang, R.L., Murschel, F., Faivre, J., Xie, G.J., Olszewski, M., De Crescenzo, G., Qi, W., He, Z.M., Su, R.X., Matyjaszewski, K., Banquy, X., et al. (2019) Biomimetic Bottlebrush Polymer Coatings for Fabrication of Ultralow Fouling Surfaces. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 1308-1314. <https://doi.org/10.1002/anie.201808987>
- [10] Prime, K.L. and Whitesides, G.M. (1991) Self-Assembled Organic Monolayers: Model Systems for Studying Adsorption of Proteins at Surfaces. *Science*, **252**, 1164-1167. <https://doi.org/10.1126/science.252.5009.1164>
- [11] Prime, K.L. and Whitesides, G.M. (1993) Adsorption of Proteins onto Surfaces Containing End-Attached Oligo(Ethylene Oxide): A Model System Using Self-Assembled Monolayers. *Journal of the American Chemical Society*, **115**, 10714-10721. <https://doi.org/10.1021/ja00076a032>
- [12] Fang, B., Ling, Q., Zhao, W., et al. (2009) Modification of Polyethersulfone Membrane by Grafting Bovine Serum Albumin on the Surface of Polyethersulfone/Poly(Acrylonitrile-Co-Acrylic Acid) Blended Membrane. *Journal of Membrane Science*, **329**, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.12.008>
- [13] Liu, J., Tian, J., Hu, Z., et al. (2004) Binding of Isofraxidin to Bovine Serum Albumin. *Biopolymers*, **73**, 443-445. <https://doi.org/10.1002/bip.20000>

-
- [14] Fabriciova, G., Sanchez-Cortes, S., Garcia-Ramos, J.V. and Miskovsky, P. (2005) Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Study of the Interaction of the Antitumoral Drug Emodin with Human Serum Albumin. *Biopolymers*, **74**, 125-130. <https://doi.org/10.1002/bip.20058>
- [15] Zhang, K., Huang, H., Hung, H.C., *et al.* (2020) Strong Hydration at the Poly(Ethylene Glycol) Brush/Albumin Solution Interface. *Langmuir*, **36**, 2030-2036. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b03680>
- [16] Mizuta, R., Mizuno, Y., Chen, X., *et al.* (2020) Evaluation of an Octyl Group-Modified Alaska Pollock Gelatin-Based Surgical Sealant for Prevention of Postoperative Adhesion. *Acta Biomaterialia*, **121**, 328-338. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.12.025>
- [17] Lei, Y., Lan, X., He, Z., *et al.* (2021) Multifarious Anti-Biofouling Bioprosthetic Heart Valve Materials with the Formation of Interpenetrating Polymer Network Structures. *Materials & Design*, **206**, Article ID: 109803. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109803>
- [18] Khan, W., Kapoor, M. and Kumar, N. (2007) Covalent Attachment of Proteins to Functionalized Polypyrrole-Coated Metallic Surfaces for Improved Biocompatibility. *Acta Biomaterialia*, **3**, 541-549. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.01.006>
- [19] Lee, H., Dellatore, S.M., Miller, W.M., *et al.* (2007) Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings. *Science*, **318**, 426-430. <https://doi.org/10.1126/science.1147241>
- [20] Kang, S.M., Hwang, N.S., Yeom, J., *et al.* (2012) One-Step Multipurpose Surface Functionalization by Adhesive Catecholamine. *Advanced Functional Materials*, **22**, 2959-2955.
- [21] Huang, Q., Chen, J., Liu, M., *et al.* (2020) Polydopamine-Based Functional Materials and Their Applications in Energy, Environmental, and Catalytic Fields: State-of-the-Art Review. *Chemical Engineering Journal*, **387**, Article ID: 124019. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124019>
- [22] Byler, D.M. and Susi, H. (1986) Examination of the Secondary Structure of Proteins by Deconvolved FTIR Spectra. *Biopolymers*, **25**, 469-487.
- [23] Mcever, R.P. and Martin, M.N. (1984) A Monoclonal Antibody to a Membrane Glycoprotein Binds Only to Activated Platelets. *Journal of Biological Chemistry*, **259**, 9799-9804. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)42770-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)42770-0)
- [24] Vaudaux, P., Pittet, D., Haerberli, A., *et al.* (1989) Host Factors Selectively Increase Staphylococcal Adherence on Inserted Catheters: A Role for Fibronectin and Fibrinogen or Fibrin. *Journal of Infectious Diseases*, **160**, 865-875. <https://doi.org/10.1093/infdis/160.5.865>