

基于 CO₂ 促进传输的抗凝血非对称 PMP 膜的构建及其性能研究

田 懿¹, 朱怡学¹, 童 霄¹, 王敏洁¹, 贾桂玲³, 陈大竞^{2*}, 黄小军^{1*}

(1. 浙江大学 高分子科学与工程学系, 杭州 310027; 2. 杭州师范大学 医学部 药学院, 杭州 311121;
3. 成器智造(北京)科技有限公司, 北京 102600)

摘要: 新冠疫情期间, 为重症患者的心肺功能提供短暂支持的 ECMO 仪器对人类尤为重要, 但其核心组件氧合膜材料被 3M 公司全球垄断. PMP(聚-4-甲基-1-戊烯)由于具有较为优异的气体渗透能力和生物相容性, 在氧合器膜材料中有着巨大的潜力. 本文通过 TIPs 法制备 PMP 中空纤维膜, 并以此作为基材通过静电作用力驱动层层自组装在表面引入 PEI 和肝素组成的正负电荷改性层, 制备了具有非对称结构的 PMP 复合膜并研究了改性条件对复合膜表面结构组成和气体传输、血液相容性等性能的影响. 结果表明, 通过层层自组装引入的 PEI-肝素改性层极大地提高了 PMP 中空纤维复合膜的气体传输性能和血液相容性, 使其在气体分离、膜式氧合等领域具有了重要的应用潜力.

关键词: 聚-4-甲基-1-戊烯(PMP); 层层自组装; 抗凝血非对称; CO₂ 气体传输

中图分类号: R318.08; TB324; TQ028 **文献标志码:** A

文章编号: 1007-8924(2024)03-0038-11

doi: 10.16159/j.cnki.issn1007-8924.2024.03.005

新冠疫情期间, 每个人都面临着感染新冠病毒的危险. 新型冠状病毒主要针对的是肺部, 感染早期患者的心脏功能不会受到影响, 但危重症患者会有严重的呼吸功能不全、血氧低等表现, 病情甚至能发展到危及生命的程度. 此时就需要 ECMO 进行治疗. ECMO 全称是体外膜肺氧合 (Extra-corporeal Membrane Oxygenation), 通俗所说的“人工肺”、“膜肺”、“人工心肺仪”都是它^[1], 人工肺组件示意图见图 1. ECMO 是一种持续支持体外生命的手段, 通过体外设备实现心、肺功能, 为重症患者的心肺功能提供短暂的支援, 改善患者氧合, 使患者心肺暂时得

到休息, 为原发病症争取宝贵的治疗时间, 用于急性、严重、常规治疗无效且病死率较高的可逆性呼吸衰竭和循环衰竭患者的治疗. ECMO 的核心组件是血液泵和氧合器, 其中氧合器用于实现肺的功能, 进行 O₂ 和 CO₂ 的气体交换. 在目前的 ECMO 系统中, 中空纤维膜式氧合器的应用最多, 气体从纤维膜内输入, 血液在纤维膜外流动, 利用扩散作用实现膜两侧气体和血液中氧气和二氧化碳的交换. 人体肺泡膜的弥散系数 $D_{CO_2} : D_{O_2}$ 值为 20 : 1, 而大多数聚合物膜的 $D_{CO_2} : D_{O_2}$ 值均低于 5 : 1. 要使血液中 CO₂ 得到充分的排除, 氧合器所用膜材料的

收稿日期: 2023-10-28; 修改稿收到日期: 2023-12-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22075242, 52103271); 国家自然科学基金区域创新重点项目(U21A20300)

第一作者简介: 田 懿(2002-), 女, 湖北恩施人, 博士生, 研究方向为微藻 CO₂ 捕集. * 通讯作者, 陈大竞, E-mail: djchen@hznu.edu.cn; 黄小军, E-mail: hxjzxh@zju.edu.cn

引用本文: 田 懿, 朱怡学, 童 霄, 等. 基于 CO₂ 促进传输的抗凝血非对称 PMP 膜的构建及其性能研究 [J]. 膜科学与技术, 2024, 44(3): 38-48.

Citation: Tian Y, Zhu Y X, Tong X, *et al.* Construction and properties research of anticoagulated asymmetric PMP membrane based on CO₂ facilitated transport [J]. Membrane Science and Technology(Chinese), 2024, 44(3): 38-48.

$D_{\text{CO}_2} : D_{\text{O}_2}$ 值应大于 $12 : 1$ ^[3]. 这使 CO_2 的排出成为氧合器设计过程中急需解决的问题, 因此要求使用的膜材料对 CO_2 需具有良好的气体传输性能. 除此之外, 由于氧合器会直接与血液接触, 所使用到的膜材料也需要有优异的血液相容性.

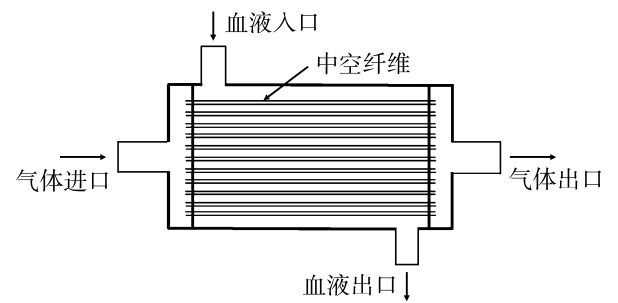


图 1 中空纤维膜式人工肺组件示意图^[2]
Fig. 1 Schematic diagram of hollow fiber membrane artificial lung module^[2]

目前较为广泛使用的氧合膜是多孔聚丙烯, 其具有低密度、低毒性、高耐化学腐蚀性、可热成型、良好血液相容性等优点, 确保了氧合器氧合功能的顺利完成. 但由于表面的微孔结构, 聚丙烯膜很容易被湿润, 使用时长不超过两周^[4]. 聚-4-甲基-1-戊烯(PMP)是一类高结晶性聚烯烃, 具有高透气性、高热稳定性、高机械强度、耐化学溶剂、低熔融态黏度等优点, 可通过热致相分离法(TIPs)制成微孔膜材料^[4]. 以表面存在超薄致密皮层的聚-4-甲基-1-戊烯作为中空纤维膜时, 能让膜组件在长时间内不发生血液渗透^[5]; 同时致密皮层可以防止血液直接接触到氧和空气; 此外, 聚-4-甲基-1-戊烯超薄皮层的透气性良好, 透氧系数 P_{O_2} 达到 27 Barrer^[6], 因此是很好的氧合膜材料. 由于 PMP 材料的熔融流动性好, 常用熔融挤出-冷拉伸和热致相分离两种方法制备 PMP 中空纤维膜. 由于 PMP 成孔尺度小, 晶区不规则, 熔融拉伸法制备 PMP 膜时容易在致密层形成贯穿内外表面的狭缝状针孔, 导致血浆渗漏^[7]. 因此热致相分离法是制备 PMP 膜的更好方法. 此方法利用“高温相溶, 低温分相”的原理, 将聚合物在熔点以上溶于高沸点、低挥发性的稀释剂中, 形成均相溶液, 然后降温冷却, 冷却过程中会发生固-液相分离或液-液相分离并伴随聚合物的固化, 之后用低沸点、高挥发性的萃取剂萃取去除稀释剂, 待萃取剂挥发完全后得到 PMP 膜^[8]. 但目前热致相分离法的有关报道集中于专利文件^[9-12], 具体的膜制备条件并不清晰. 此外, 虽然 PMP 材料具有优良

的性能, 但其亲油的特性使其容易吸附血液中较亲油的蛋白质等物质, 致使 PMP 表面容易发生凝血现象, 导致 PMP 膜的血液相容性较差. 另一方面, PMP 膜的 $D_{\text{CO}_2} : D_{\text{O}_2}$ 小于氧合膜要求的 $12 : 1$, 无法实现气体交换氧合的功能. 因此需要对已有的 PMP 材料进行改性, 提高其血液相容性和气体传输效率, 使其性能达到氧合膜的使用要求.

对膜材料的血液相容性进行改善主要有 3 种手段: 利用物理和化学的方法对材料表面进行改性、内皮组织工程化材料表面以及修饰特定的高分子. 其中肝素是一种天然的抗凝血物质, 通过抑制凝血酶、抑制血小板聚集和促进抗凝血酶生成实现抗凝血功能, 无论是在体内还是在体外都具有很强的抗凝血活性. 多项研究表明, 肝素涂层能减少蛋白质和血小板的黏附, 降低溶血率及材料与血液之间的界面张力, 从而大幅改善膜材料的血液相容性^[13-16]. 气体传输效率的提高则多从改变制膜所用的原材料或在膜材料上负载能与 CO_2 发生相互作用的载体两方面入手. 其中聚乙烯亚胺(PEI)分子链上由于含有能与 CO_2 作用的胺基, 能促进 CO_2 的透过传递, 因此被广泛用于 CO_2 分离膜的改性. 大量研究发现, 含仲胺基的 PEI 能作为 CO_2 的传输载体, 在材料表面负载 PEI 能使 CO_2 通过溶液扩散机制运输, 大幅提高材料对 CO_2 的渗透性和选择性^[17-21]. 因此将 PEI 用于抗凝血非对称 PMP 膜的改性, 能提高 PMP 对于 CO_2 的透过分离, 有利于氧合过程中 CO_2 的排出.

已有的工作多是对氧合膜的血液相容性进行改进, 很少有人改善氧合膜的气体传输性能. 在此基础上, 本文以 TIPs 法制备 PMP 中空纤维氧合膜并将其作为基底, 利用静电力驱动层层自组装技术引入 PEI、肝素组成的改性层. 通过肝素的抗凝血作用提高 PMP 膜的血液相容性的同时利用 PEI 与 CO_2 的相互作用促进 CO_2 在膜内的传输, 从而得到了兼具优异气体传输性能和良好血液相容性的非对称 PMP 中空纤维膜, 见图 2.

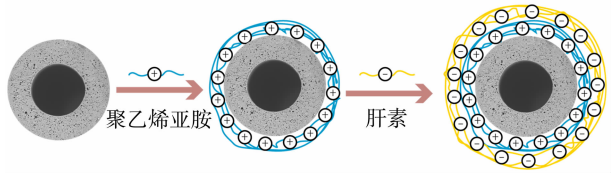


图 2 PMP 膜表面层层自组装示意图
Fig. 2 Diagram of self-assembly on PMP membrane outside surface

1 实验

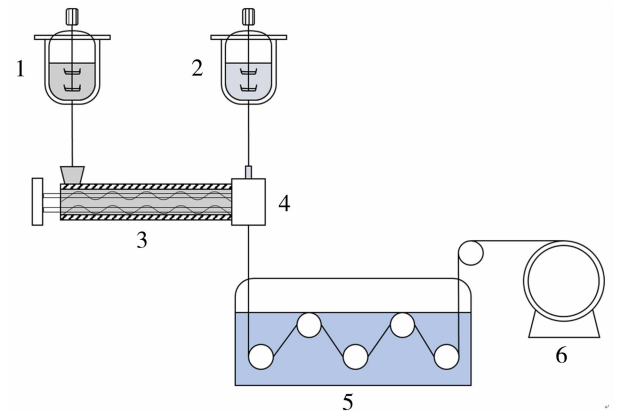
1.1 仪器与试剂

S-4800 扫描电子显微镜(日本日立公司)、TM3030Plus 扫描电子显微镜(日本日立公司)、SDC-200S 接触角测试仪(SINDIN)、JCL-2010(S)-B 电子皂膜流量计(青岛创仪环境检测设备有限公司)、UV-2450 紫外-可见分光光度计(日本 SHIMADZU 公司)、K-Alpha X 射线光电子能谱分析仪(美国 Thermo Scientific 公司)。

聚-4-甲基-1-戊烯(三井化学有限公司)、二苯醚(麦克林生化科技园有限公司)、聚乙烯亚胺(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)、肝素钠(杭州辰煜生物科技有限公司)、戊二醛 25% 水溶液(国药集团化学试剂有限公司)、二水氯化钙(国药集团化学试剂有限公司)、Bradford 蛋白浓度测定试剂盒(福州飞净生物科技有限公司)、乙醇(国药集团化学试剂有限公司)、甘油(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。

1.2 非对称 PMP 中空纤维膜的制备

用热致相分离法(TIPs)制备非对称 PMP 中空纤维膜,制备过程参见图 3。将 PMP(占铸膜液的 30%(质量分数))与稀释剂二苯醚加入反应釜中,在 PMP 熔点(240 ℃)附近加热 3~4 h,直至 PMP 完全溶解,保温条件下静置脱泡得到 PMP 铸膜液。将 PMP 高温熔体从双螺杆挤出机挤出,挤出机喷丝头内通入甘油作为芯液形成中空结构,喷出的熔体在



1. 铸膜液罐;2. 芯液罐;3. 双螺杆挤出机;
4. 双通道喷丝头;5. 恒温水槽;6. 纤维收卷机

图 3 非对称 PMP 中空纤维膜制备过程示意图

Fig. 3 Diagram of the preparation process of asymmetric PMP hollow fiber membrane

去离子水凝固浴中冷却固化定型,得到非对称结构的 PMP 中空纤维膜。凝固后的 PMP 中空纤维膜丝在乙醇中浸泡 24 h 萃取出剩余的溶剂,然后将膜丝静置晾干备用。纺丝过程中具体参数见表 1。

表 1 中空纤维膜纺丝参数

Table 1 Spinning parameters of hollow fiber membrane	
纺丝参数	参考值
凝固浴温度/℃	30
螺杆温度/℃	240
干纺距离/mm	30
牵伸速度/(m·min ⁻¹)	45
膜内径/mm	0.4
膜外径/mm	0.2

1.3 抗凝血非对称 PMP 中空纤维膜的制备

1.3.1 抗凝血非对称中空纤维膜膜丝的制备

将 1.2 中制备的 PMP 中空纤维膜丝置于硫酸溶液中浸泡 10 min 后用去离子水清洗,然后膜丝依次放入 PEI 溶液和肝素溶液分别浸泡 3 min,重复这一步骤三次,取出膜丝用去离子水清洗。最后将膜丝放入戊二醛溶液中于 50 ℃ 下交联固定 2 h,结束后将膜丝晾干得到改性好的抗凝血非对称 PMP 中空纤维膜。

表 2 为实验中各组所用改性溶液浓度(PEI 溶液、肝素溶液、戊二醛溶液的浓度比固定为 1:2:8)。

1.3.2 抗凝血非对称中空纤维膜组件的制备

取一定数量原始 PMP 中空纤维膜,整理成一束膜丝。裁剪与膜丝长度近似的 12 mm(直径)塑料管,将整理好的膜丝束放入塑料管中并用 AB 胶将膜丝束的一端密封。等膜丝束一端密封好后,用 AB 胶将膜丝束剩下一端与塑料管管口一起密封。待密封 AB 胶固化,剪开密封的塑料管口,让膜丝一端开口,一端密封,得到测试气体通量所需的 PMP 中空纤维膜组件。组件两端分别为膜丝内腔开口端和塑料管开口端,气体通过膜丝内腔开口端时只能从膜丝内腔进出,气体通过塑料管开口端时只能从膜丝外壁进出。如图 4 所示。

按照表 3 配制改性溶液,将蠕动泵一端与制得的 PMP 中空纤维膜组件相连,另一端浸入硫酸溶液中。开启蠕动泵将硫酸溶液循环泵入组件 10 min,然后将硫酸溶液换成去离子水,冲洗组件 3 min。再将 PEI 溶液和肝素溶液分别循环泵入组件,每种溶液每次持续 3 min,重复依次将 PEI 溶液和肝素溶液泵入组件的步骤三次。最后戊二醛溶液循环泵入

表 2 膜丝改性溶液浓度
Table 2 Concentration of membrane modification solution

	组号	硫酸溶液/ % (体积分数)	PEI 溶液/ % (质量分数, pH=9.00)	肝素溶液/ % (质量分数, pH=3.50)	戊二醛溶液/ % (体积分数)
G1	G1-1	1	0.05	0.10	0.40
	G1-2		0.10	0.20	0.80
	G1-3		0.15	0.30	1.20
	G1-4		0.20	0.40	1.60
G2	G2-1	3	0.01	0.02	0.08
	G2-2		0.05	0.10	0.40
	G2-3		0.10	0.20	0.80
	G2-4		0.15	0.30	1.20
	G2-5		0.20	0.40	1.60
G3	G3-1	6	0.05	0.10	0.40
	G3-2		0.10	0.20	0.80
	G3-3		0.15	0.30	1.20
	G3-4		0.20	0.40	1.60
G4	G4-1	9	0.05	0.10	0.40
	G4-2		0.10	0.20	0.80
	G4-3		0.15	0.30	1.20
	G4-4		0.20	0.40	1.60

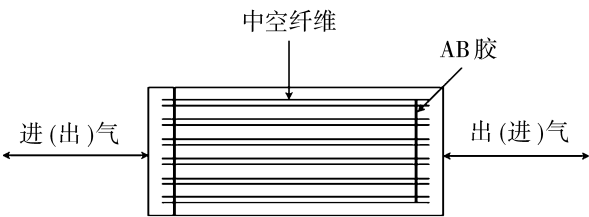


图 4 抗凝血非对称 PMP 中空纤维膜组件示意图
Fig. 4 Diagram of anticoagulant asymmetric PMP hollow fiber membrane module

组件,于 50 ℃下持续反应 2 h. 结束后等待膜丝晾干,得到可以用于 PMP 膜气体传输性能测定的抗凝血非对称 PMP 膜组件. 表 3 为用于膜组件改性的溶液浓度.

1.4 抗凝血非对称 PMP 中空纤维膜的性能测试

1.4.1 测试仪器

利用扫描电子显微镜对样品的表面和截面形貌进行表征;利用 X 射线光电子分析仪对改性前后样品外表面的组成进行分析;通过接触角测试仪测量样品表面的水接触角.

表 3 组件改性溶液浓度
Table 3 PMP module modification solution concentration

组号	硫酸溶液/ % (体积分数)	PEI 溶液/ % (质量分数, pH=9.00)	肝素溶液/ % (质量分数, pH=3.50)	戊二醛溶液/ % (体积分数)
C0	0.00	0.00	0.00	0.00
C1	3.00	0.01	0.02	0.08
C2		0.03	0.06	0.24
C3		0.05	0.10	0.40
C4		0.10	0.20	0.80

1.4.2 气体传输性能测量

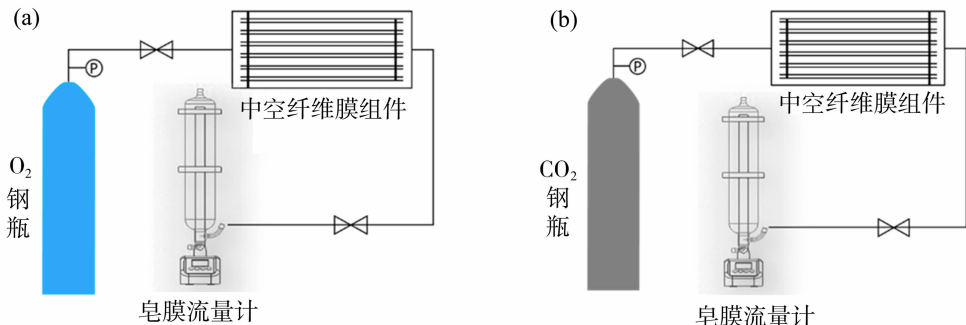
按照 1.3.2 所述制备出用于气体传输性能测量的 PMP 中空纤维膜组件,记录组件所含膜丝数量及组件两端封胶之间的距离作为气体传输的有效长度. 按图 5 搭建气体传输性能测量装置,测量 O₂ 时

将组件膜丝内腔开口端与进气口相连,使 O₂ 气体管程进→壳程出,测量 CO₂ 时将组件塑料管开口端与进气口相连,使 CO₂ 气体壳程进→管程出. 测量不同压力下通过膜组件后传输到皂膜流量计处的气体通量. 根据公式(1)计算出膜丝的实际气体渗透通量 Q:

$$Q=Q_0/A \quad (1)$$

式中: Q_0 是皂膜流量计测量出的在单位时间内透过膜组件的气体体积, mL/min; A 是理论膜传质面

积, m^2 . 单根 PMP 膜丝的外径为 $380 \mu m$, 根据记录的组件内膜丝数量及气体传输的有效长度, 可以计算实际气体渗透通量 Q .



(a) 中空纤维膜组件 O_2 传输性能测量装置图; (b) 中空纤维膜组件 CO_2 传输性能测量装置图

图 5 气体传输性能测量装置图

Fig. 5 Diagram of gas transmission performance measurement device

1.4.3 蛋白质吸附性能测量

用 PBS 缓冲液配制 0.5 g/L 的 BSA 溶液, 将原始 PMP 膜丝和改性后的膜丝浸泡在 5 mL BSA 溶液中, 并在恒温振荡仪中于 25°C 条件下振荡 24 h , 以达到蛋白质在膜丝表面的吸附平衡. 在离心管中分别加入 $100 \mu\text{L}$ 吸附前后的 BSA 溶液, 用 $400 \mu\text{L}$ PBS 缓冲液稀释, 最后加入 5 mL $1\times\text{G520}$ 染色液染色. 用紫外-可见分光光度计测量离心管中溶液的吸光度, 根据 BSA 标准曲线计算吸附前后 BSA 溶液的浓度, 从而推算出 PMP 膜表面所吸附的 BSA 量(Q), 计算公式如下:

$$Q=\frac{(C_0-C)\times V}{S} \quad (2)$$

式中: S 是 PMP 膜表面吸附的有效面积, m^2 ; V 是 BSA 溶液的体积, L ; C_0 和 C 分别是吸附前后 BSA 溶液的浓度, g/L .

1.4.4 动态凝血性能测量

取 50 mL 离心管分别放入改性前后的 PMP 膜丝, 将离心管放入水浴锅中于 37°C 恒温 5 min . 然后向离心管中加入 0.25 mL 新鲜血液, 再次恒温 5 min 后向离心管中加入 0.02 mL CaCl_2 (0.2 mol/L) 溶液, 摇晃离心管 1 min 使血液与 CaCl_2 溶液混合均匀. 将离心管恒温静置 10 min 和 60 min 后, 向离心管中加入 50 mL 去离子水终止凝血反应. 然后将离心管放入恒温振荡器中摇晃 10 min , 观察离心管内血液凝结情况并拍照记录.

1.4.5 溶血率测量

将改性前后的 PMP 膜丝用去离子水清洗后,

用质量分数为 0.9% 的 NaCl 溶液清洗 10 min . 将清洗后的膜丝放入 37°C 保温的 0.9% 的 NaCl 溶液中浸泡 30 min , 然后加入 $200 \mu\text{L}$ 兔全血, 37°C 恒温静置 1 h . 同时将 $200 \mu\text{L}$ 兔全血分别加入没有膜丝的 0.9% 的 NaCl 溶液和去离子水中, 同样在 37°C 条件下静置 1 h . 将上述静置后的溶液离心取上层清液, 测量清液在 545 nm 处的吸光度. 去离子水组为阳性对照组, 0.9% 的 NaCl 溶液为阴性对照组, 溶血率(HR)由下列公式计算:

$$HR=\frac{AS-AN}{AP-AN}\times 100\% \quad (3)$$

式中: AS 是样品的吸光度, AN 是阴性对照组的吸光度, AP 是阳性对照组的吸光度.

2 结果与讨论

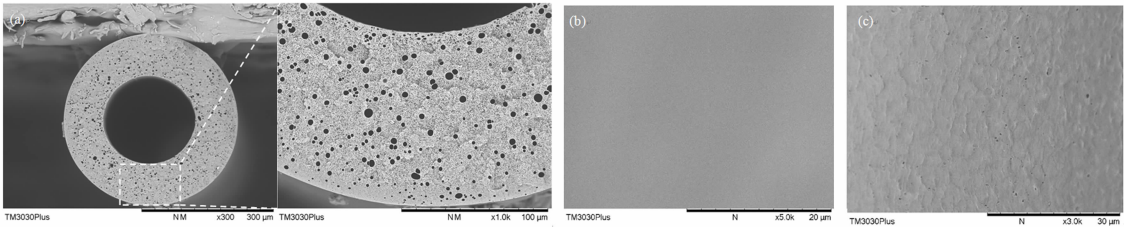
2.1 形貌结构

膜的形貌结构影响了膜的表面润湿、气体渗透等性能, 因此用 SEM 对 TIPs 法所制备的 PMP 中空纤维膜结构进行了表征, 结果如图 6 所示. 原始 PMP 膜外表面是致密平整的, 内表面有均匀分散的微孔结构. 截面则能看出梯度渐变的微孔结构, 即膜丝由内到外微孔呈逐渐变小直至消失, 最终呈现出外表面致密内表面微孔的结构. 这说明通过 TIPs 法在膜内外构造甘油和去离子水两相不同的条件, 使稀释剂二苯醚倾向于向膜内表面侧扩散传递, 而不往膜外表面扩散, 从而在 PMP 中空纤维膜上呈现出外表面致密内表面微孔的梯度非对称结构. 此外, 由于制备过程中铸膜液内气泡没有完全消除, 截

面出现了很多气泡占据体积后留下的大孔。

图 7 则看出改性后膜表面出现了鱼鳞斑状结构。增加 PEI 溶液浓度,PMP 膜表面的斑块更加圆润饱满并逐渐完全覆盖表面。0.10% 的 PEI 溶液

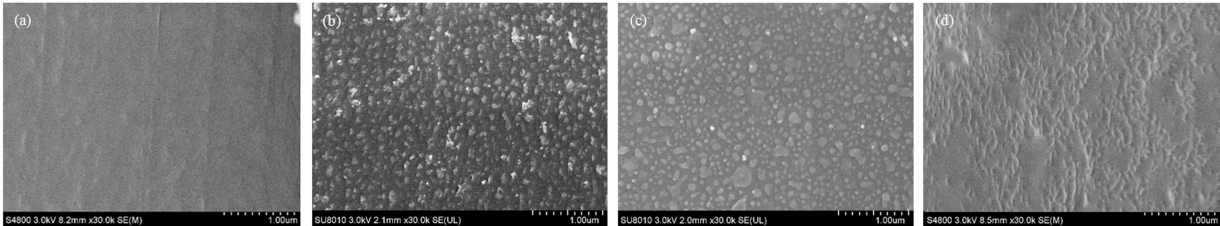
改性下膜表面的改性层已十分致密,且出现了高低起伏的粗糙结构。随着改性用 PEI、肝素、戊二醛浓度的增加,PMP 膜表面改性层逐渐完善,表面逐渐致密。



(a) 原始 PMP 中空纤维膜截面及放大图;(b) 原始 PMP 中空纤维膜外表面;(c) 原始 PMP 中空纤维膜内表面

图 6 TIPs 法制备得到的 PMP 中空纤维膜表面 SEM 图像

Fig. 6 SEM images of surface of PMP hollow fiber membrane prepared by TIPs



(a) 原始 PMP 中空纤维膜外表面;(b) G2-1 组 PMP 膜外表面;(c) G2-3 组 PMP 膜外表面;
(d) G2-5 组 PMP 膜外表面。从 G2-1 至 G2-5 改性所用 PEI 质量分数从 0.01% 增加至 0.10%

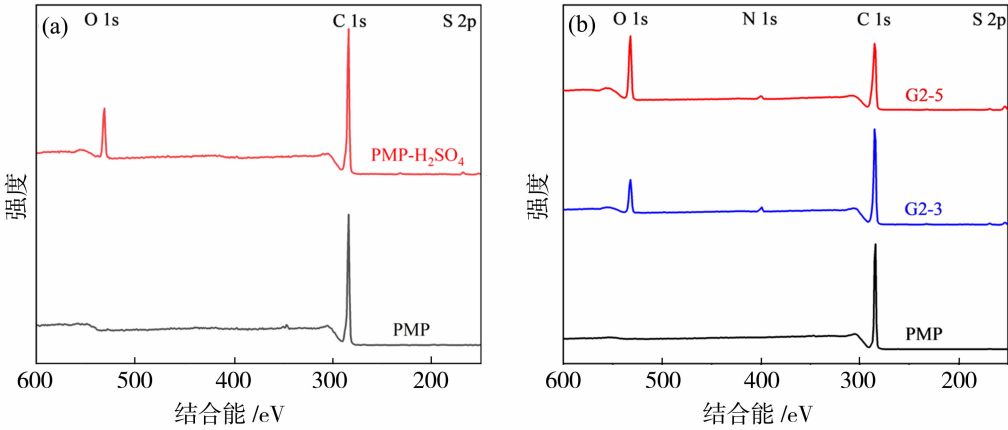
图 7 改性前后 PMP 中空纤维膜表面 SEM 图像

Fig. 7 SEM images of PMP hollow fiber membrane before and after modification

2.2 元素组成

为进一步确认 PMP 膜表面组装改性层的存在,用 X 射线光电子能谱对改性前后 PMP 膜表面元素组成进行分析。用硫酸处理 PMP 膜表面会使表面产生可以反应的羟基、羰基、羧基等活性基团和

硫酸根阴离子,利于与后续带正电的 PEI 共价或静电结合。在硫酸活化的基础上,利用静电层层自组装在 PMP 膜表面引入 PEI 和肝素,图 8 是改性后 PMP 膜表面的 XPS 能谱图,可以看到改性后 PMP 表面出现了 O、N、S 的峰,证明改性后 PMP 膜表面



(a) 硫酸改性前后 PMP 膜 XPS 图;(b) 完全改性前后 PMP 膜 XPS 图

图 8 改性前后 PMP 膜 XPS 图

Fig. 8 XPS images of PMP membranes before and after modification

引入了 PEI 和肝素. 且图中明显反映出从 G2-3 到 G2-5,随着改性所用 PEI 浓度的升高,表面的 O 元素相对含量也随之升高. 说明随着改性溶液浓度的提高,表面引入的肝素及参与交联反应的戊二醛增加.

表 4 是 XPS 能谱图所反映的改性前后 PMP 膜表面具体的元素组成. 原始 PMP 膜表面只有 C 元素,层层自组装改性后 PMP 膜表面多了 N、O、S 元素. 这一结果进一步证明层层自组装改性成功使 PMP 膜表面固定了 PEI 与肝素改性层. 从 G2-3 组到 G2-5 组,随着改性用的 PEI、肝素、戊二醛浓度的提高,PMP 膜表面 N、O 元素含量也随之提高. 值得注意的是,从 G2-3 组到 G2-5 组,N、O 元素含量增加,S 元素含量反而下降,推测可能是由于肝素含量增加后导致表面参与交联反应的戊二醛含量增加,使 O 元素含量大量增加,而 S 元素含量相较于 O 元素含量增加较少,表现出 S 元素含量下降的现象.

表 4 改性前后 PMP 膜表面元素含量

Table 4 Surface element contents of PMP membrane before and after modification

	原子的百分含量/%			
	C 1s	N 1s	O 1s	S 2p
原始 PMP 膜	100.00	0.00	0.00	0.00
G2-3 组 PMP 膜	89.18	1.48	8.63	0.71
G2-5 组 PMP 膜	77.09	1.58	20.8	0.53

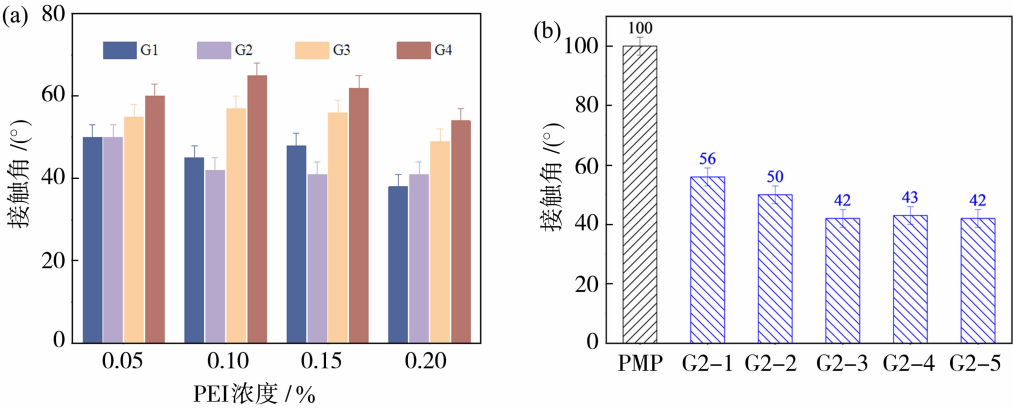
2.3 亲疏水性

疏水的 PMP 表面容易吸附血液中疏水的蛋白质等物质,从而导致后续的凝血问题,因此 PMP 表

面的亲疏水性极大程度上影响了材料的血液相容性. 根据前期多组不同浓度条件下交叉实验的结果,发现进行阴离子活化处理的硫酸浓度较低会导致表面活化的程度不够,硫酸浓度较高则容易产生安全隐患且不利于后续大规模实际生产,因此最终确定对 PMP 中空纤维膜进行改性所用的最佳硫酸浓度为 3%[具体结果详见图 9(a)]. 在此基础上,改变 PEI 溶液的浓度,测试改性后 PMP 膜表面的水接触角,结果如图 9(b)所示. 可以看出随着改性所用 PEI 浓度的增加,PMP 膜表面的水接触角下降,亲水性增加. 这是由于改性所用 PEI 浓度增加,PMP 膜表面 PEI 和肝素含量增加,亲水的极性基团增多,因此 PMP 膜表面亲水性提高,侧面说明 PMP 中空纤维膜表面成功引入 PEI 和肝素所组成的改性层.

2.4 气体传输性能

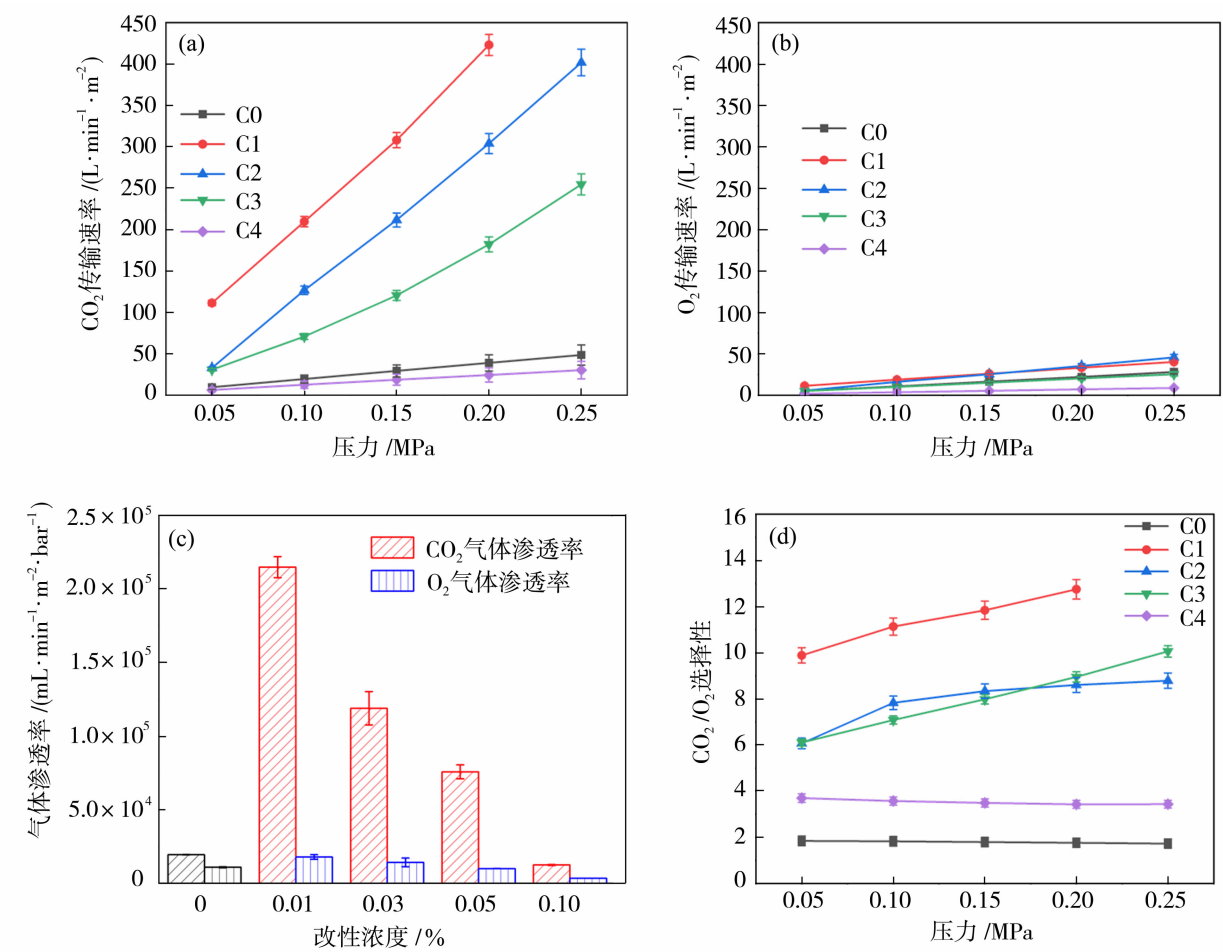
评价氧合膜性能的重要指标之一是膜材料对 CO₂ 和 O₂ 的气体传输性能,因此通过搭建的测试装置测量了改性前后 PMP 膜的气体传输性能. 从图 10(a)中可以看出,PEI 浓度较低时,改性后 PMP 膜的 CO₂ 气通量显著增加,但随着改性用 PEI 浓度的增加,PMP 膜的 CO₂ 气通量反而有所下降. 这是由于改性后 PMP 膜外表面的 PEI 提供了大量的碱性位点与 CO₂ 反应,加快了 CO₂ 在膜表面的吸附,从而提高了 PMP 膜对 CO₂ 的渗透性能^[22]. 但当改性溶液浓度过高时,会在 PMP 膜外表面形成致密的改性层,阻碍气体的扩散渗透. 且 PEI 浓度增加为 CO₂ 提供了过多的反应位点,促进 CO₂ 在膜表面



(a) 从 G1-G4 改性所用硫酸质量分数从 1% 增加至 9%; (b) 固定硫酸质量分数为 3%, 从 G2-1 到 G2-5 改性所用 PEI 质量分数从 0.01% 到 0.2%

图 9 PMP 中空纤维膜改性前后水接触角

Fig. 9 The water contact angle of PMP hollow fiber membrane before and after modification



(a) 改性前后 PMP 膜 CO₂ 气体传输速率与压力的关系;(b) 改性前后 PMP 膜 O₂ 气体传输速率与压力的关系;
(c) 改性前后 PMP 膜对 CO₂ 和 O₂ 的气体渗透率;(d) 改性前后气体压力对 PMP 膜 CO₂/O₂ 选择性的影响
C₀ 为原始 PMP 膜,从 C1~C4 改性所用 PEI 溶液质量分数从 0.01%增加至 0.10%

图 10 改性前后 PMP 膜 CO₂、O₂ 气体传输速率

Fig. 10 CO₂ and O₂ gas transfer rate of PMP membrane before and after modification

吸附的同时抑制了 CO₂ 的解吸附,从而使 PMP 膜对 CO₂ 的渗透性能下降. 图 10(b)中可以看出改性前后 PMP 膜 O₂ 气通量改变并不大. 因为层层自组装改性并未引入能与 O₂ 相互作用的基团,也没有引入厚到阻碍气体传输的改性层,因此改性没有过多影响 PMP 膜对 O₂ 的渗透性能[图 10(c)],所以改性后 PMP 膜对 CO₂/O₂ 的选择性提高[图 10(d)]. 但当改性溶液浓度升高时,逐渐致密、厚度增加的改性层阻碍了气体在 PMP 膜中的扩散渗透,使 CO₂/O₂ 的选择性下降. 因此从气体传输性能方面考虑,改性溶液浓度不能过高.

2.5 血液相容性

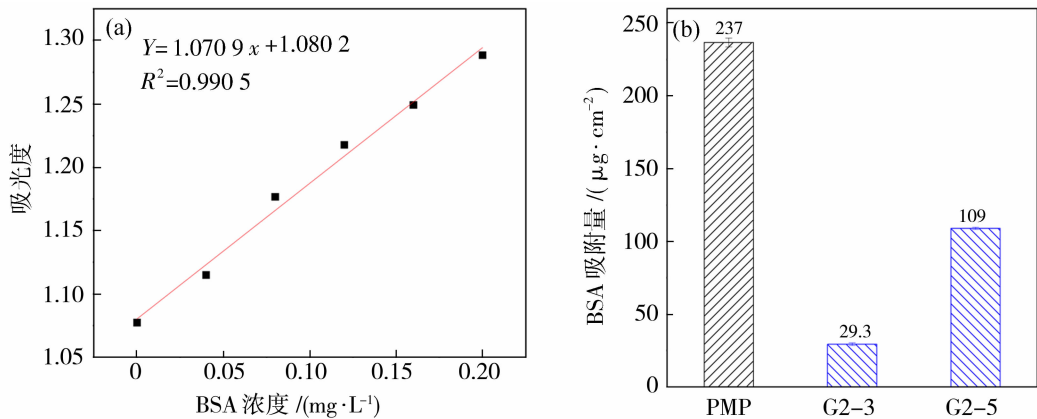
2.5.1 蛋白质吸附

材料表面的蛋白质吸附可能导致内源级联的活

化,从而促使血栓形成,因此蛋白质吸附是评价膜材料血液相容性的重要指标^[23]. 测试所用的 BSA 标准曲线见 11(a),改性前后 PMP 膜外表面的 BSA 蛋白吸附量如图 11(b)所示. 不同浓度溶液改性后 PMP 膜的蛋白质吸附量均有下降,因为改性后 PMP 膜表面亲水性提高,改性后引入的 PEI、肝素中的亲水基团易在表面吸附大量的水分子,从而在膜表面形成一层水化层,这种水化层避免了蛋白质分子与膜表面的直接接触^[24]. 另一方面,层层自组装后膜表面主要是含有大量酸性基团的肝素层,如羧基和磺酸基,这使得膜表面带有强的负电性,与带负电的蛋白质分子相互排斥^[25]. 因此改性后 PMP 膜表面的蛋白质吸附量大量减少,PMP 膜的抗蛋白质吸附能力得到大幅提升. 但当改性所用 PEI 溶液

质量分数为 0.1% 时, PMP 膜对蛋白质的吸附量相比于 0.05% PEI 溶液改性时蛋白质吸附量有所上升, 这是由于改性溶液浓度增加, 表面戊二醛含量也随之增加, 导致蛋白质在 PMP 膜表面交联固

定; 另一方面, 随着改性溶液浓度的增加, PMP 膜表面粗糙度也增加, 从而增加了蛋白质在 PMP 膜表面的吸附. 因此从血液相容性角度考虑, 改性溶液浓度也不能过高.



(a) BSA 溶液浓度与吸光度的标准曲线; (b) 改性前后 PMP 膜表面蛋白质吸附从 G2-3 至 G2-5, 改性所用 PEI 质量分数从 0.05% 增加至 0.10%

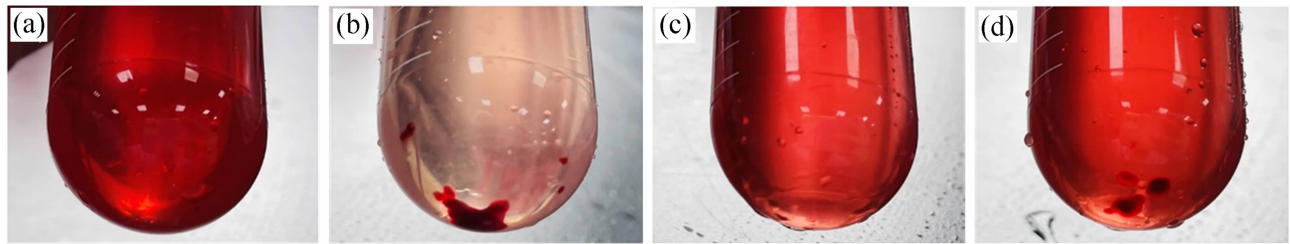
图 11 PMP 膜表面 BSA 蛋白质吸附情况

Fig. 11 Protein absorption on PMP membrane surface

2.5.2 动态凝血性能

体外动态凝血实验能检测内源性凝血因子被激活的程度, 相同时间内血栓形成的越少材料的抗凝血性能越好. 对 PMP 膜表面与血液接触后出现的凝血情况进行拍照记录, 如图 12 所示. 可以看出随着 PMP 膜表面与血液接触时间的延长, 离心管底部出现的凝血块体积越来越大, 因为加入的 CaCl_2 中的 Ca^{2+} 启动了血液的凝血过程^[26]. 血液与 PMP

膜表面接触时间越长, 形成的血栓越多, 血液凝固的程度越大, 因此凝血块的体积随着接触时间的延长而增大. 与改性前的 PMP 膜相比, 改性后的 PMP 膜与血液接触后出现的凝血块体积明显较小, 说明层层自组装改性后 PMP 膜的抗凝血性能有所提高. 这一实验现象说明通过改性在 PMP 膜表面引入肝素提高了膜表面的抗凝血性, 证明了肝素改性的可行性.



(a) 原始 PMP 膜与血液接触 10 min 后凝血情况; (b) 原始 PMP 膜与血液接触 60 min 后凝血情况;

(c) G2-3 组 PMP 膜与血液接触 10 min 后凝血情况; (d) G2-3 组 PMP 膜与血液接触 60 min 后凝血情况

图 12 改性前后 PMP 膜与血液接触后凝血情况

Fig. 12 Coagulation on the surface of PMP membrane before and after modification

2.5.3 溶血率

溶血是红细胞破裂、血红蛋白释放到血浆中的过程, 此过程会造成血液氧合功能的显著降低和血小板的黏附提高, 加速血栓的形成, 因此对材料溶血

率的表征十分有必要. 对改性前后 PMP 膜表面溶血率进行了测量, 结果如图 13 所示. 可以看出通过引入 PEI 和肝素组成的改性层, PMP 膜表面的溶血率大幅下降, 血液相容性得到了明显改善.

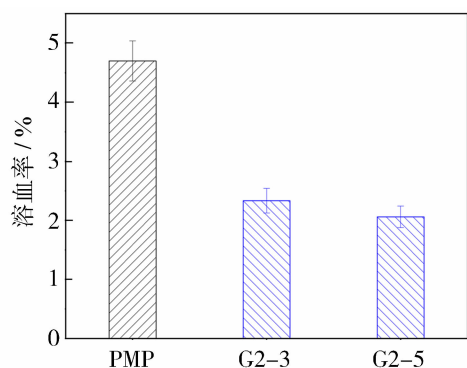


图 13 改性前后 PMP 膜溶血率

Fig. 13 Hemolysis rate of PMP membrane before and after modification

3 结论

本文利用静电力驱动的层层自组装,在 PMP 膜表面引入 PEI 和肝素改性层,成功地实现了对 PMP 膜的非对称抗凝血改性. PMP 膜对 CO₂ 的气通量在原来的基础上提高了 5~10 倍,CO₂/O₂ 的选择性提高至 11;同时 PMP 膜表面蛋白质吸附由原始的 237 μg/cm₂ 下降至 29.3 μg/cm₂,溶血率由原始的 5%降低至 2%左右,血液相容性得到明显改善.最终得到的非对称抗凝血 PMP 膜可以有效用于血液氧合、气体分离等多重领域.

参考文献:

- [1] 吴艳丽,冷秋,张凡.新冠肺炎危重症患者行 ECMO 治疗院内转运护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26(18): 117—119.
- [2] 饶华新. 新型中空纤维人工肺的设计与研究[D]. 广州: 暨南大学, 2008.
- [3] 胡小琴. 心血管麻醉及体外循环[M]//北京: 人民卫生出版社, 1997.
- [4] 罗本喆,张军,王晓琳. 热致相分离法制备聚烯烃微孔膜研究进展[J]. 高分子通报, 2005, 18(3): 40—46.
- [5] Ahmadi P, Yejin S, Eunsung Y, *et al.* Blood oxygenation using fluoropolymer-based artificial lung membranes[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(11): 6424—6434.
- [6] McKee L W. Permeability properties of plastics and elastomers; fourth edition[M]// New York: William Andrew Publishing, 2017.
- [7] 杜宇倩,邵丽萍,潘福生,等. 聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维氧合膜的研究进展与面临的挑战[J]. 膜科学与技术, 2021, 41(3): 169—178.

- [8] 闫江毅,朱元璐,高明,等. 热致相分离制膜方法的研究及应用进展[J]. 胶体与聚合物, 2021, 39(4): 185—189.
- [9] Castro A J. Method for making microporous products [P]. United States of America, A, 4247498. 1981.
- [10] Mueller M O, Kessler E, Hornscheidt R R, *et al.* Integrally asymmetrical polyolefin membrane for gas exchange[P]. Australia, A, 2000026651. 2000.
- [11] Kessler E, Batzill T, Wechs F, *et al.* Method for producing an integrally asymmetrical polyolefin membrane[P]. Europe, B1, 1140331. 2001.
- [12] Kessler E, Batzill T, Wechs F, *et al.* Polyolefin membrane with an integrally asymmetric structure and method for the production thereof [P]. China, C, 1622850. 2005.
- [13] Gao A L, Liu F, Xue L X. Preparation and evaluation of heparin-immobilized poly (lactic acid) (PLA) membrane for hemodialysis[J]. J Membr Sci, 2014, 452: 390—399.
- [14] Wang L R, Qin H, Nie S Q, *et al.* Direct synthesis of heparin-like poly(ether sulfone) polymer and its blood compatibility[J]. Acta Biomater, 2013, 9(11): 8851—8863.
- [15] Santos A M, Habert A C, Ferraz H C. Development of functionalized polyetherimide/polyvinylpyrrolidone membranes for application in hemodialysis[J]. J Mater Sci; Mater Med, 2017, 28(9): 131.
- [16] Huang X, Wang W P, Zheng Z, *et al.* Surface monofunctionalized polymethyl pentene hollow fiber membranes by plasma treatment and hemocompatibility modification for membrane oxygenators[J]. Appl Surf Sci, 2016, 362: 355—363.
- [17] 聂莉娟. 基于聚乙烯胺改性和接枝的多孔材料制备及其对 CO₂ 吸附性能研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2019.
- [18] Guo X Y, Huang H L, Liu D H, *et al.* Improving particle dispersity and CO₂ separation performance of amine-functionalized CAU-1 based mixed matrix membranes with polyethyleneimine-grafting modification [J]. Chem Eng Sci, 2018, 189: 277—285.
- [19] Yu Y W, Wang J H, Wang Y, *et al.* Polyethyleneimine-functionalized phenolphthalein-based cardo poly (ether ether ketone) membrane for CO₂ separation[J]. J Ind Eng Chem, 2020, 83: 20—28.
- [20] Yu X F, Zhu Y D, Zhang T H, *et al.* Heparinized thin-film composite membranes with sub-micron ridge structure for efficient hemodialysis[J]. J Membr Sci,

