

PVC/PVDF-CTFE 共混中空纤维膜用于血液氧合的研究

荣新雨¹, 吕晓龙^{1,2*}, 刘娟娟³, 谷杰¹, 任凯¹

(1. 天津工业大学 省部共建分离膜与膜过程国家重点实验室, 材料科学与工程学院, 生物化工研究所, 天津 300387; 2. 天津膜天膜科技股份有限公司 膜材料与膜应用国家重点实验室, 天津 300334; 3. 天津市第三中心医院 肝胆疾病研究所, 天津 300170)

摘要: 氧合膜是体外膜氧合的核心材料, 在平衡气体交换效率、耐血浆渗漏以及血液相容性方面仍存在许多问题。聚氯乙烯是一种常用的医用材料, 本文提出将聚氯乙烯、聚偏氟乙烯-三氟氯乙烯材料用于制备氧合膜。采用非溶剂致相分离法制备疏水性中空纤维膜, 然后通过戊二醛交联将羧甲基纤维素固定在中空纤维膜内表面, 构建小孔径的氧合膜涂层。涂层一方面起到预过滤的作用, 延长血浆渗漏时间; 另一方面改善膜表面血液相容性。结果表明, 构建涂层后, 氧合膜孔径由 375 nm 减小至 206 nm 时, 气体渗透通量为 $(661 \pm 58) \text{ mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min} \cdot \text{MPa})$, 渗透通量仍高于聚 4-甲基-1-戊烯膜, 与商业聚丙烯(PP)膜相似。羧甲基纤维素涂层改善了膜表面血液相容性, BSA 吸附率仅为 0.9%, 相比于商业 PP 膜, 红细胞黏附量降低 46.7%, 血小板黏附量降低 21.4%, 溶血率仅为 0.25%, 是安全的生物膜材料。羧甲基纤维素涂层膜的渗漏时间延长至 22 h, 为商业 PP 膜的 3.6 倍。本研究制备的 PVC/PVDF-CTFE 氧合膜为新膜材料的开发和设计提供了一定的指导。

关键词: 人工肺; 聚氯乙烯; 中空纤维膜; 非溶剂相转化法; 血液相容性

中图分类号: TQ028.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-8924(2024)06-0055-09

doi: 10.16159/j.cnki.issn1007-8924.2024.06.007

氧合膜是病人血液中 CO_2 和 O_2 交换的媒介, 早期的氧合膜材料为致密无孔的硅橡胶膜, 可有效防止血浆渗漏, 但氧合能力差。目前用于临床治疗的第二代氧合膜材料是微孔聚丙烯膜, 其气体交换效率高, 但微孔孔径尺寸大, 易发生血浆渗漏。第三代聚 4-甲基-1-戊烯(PMP)膜表面致密无孔, 克服了血浆渗漏的问题, 可有效延长临床使用时间^[1-2]。但

是, 聚丙烯和聚 4-甲基-1-戊烯氧合膜材料均为疏水性的烯烃材料, 存在血液相容性差的问题。

通过改变膜表面理化性能, 可以减少膜材料与血液之间的反应。根据不同的原理, 改性方法包括亲水改性和超疏水改性等^[3-4], 其中亲水改性法应用最为广泛^[5-7]。膜表面亲水性涂层可诱导形成水化层, 防止蛋白质与疏水的膜表面直接接触, 大大减少

收稿日期: 2024-05-28; 修改稿收到日期: 2024-10-09

基金项目: 天津市科技计划重点项目(15ZCZDGX00280); 天津市高等学校新型膜材料及膜分离技术创新团队(TD13-5044)

第一作者简介: 荣新雨(1999-), 女, 山东德州人, 硕士研究生, 从事膜材料在生物医学领域的应用研究。* 通讯作者, E-mail: 13920286131@163.com

引用本文: 荣新雨, 吕晓龙, 刘娟娟, 等. PVC/PVDF-CTFE 共混中空纤维膜用于血液氧合的研究[J]. 膜科学与技术, 2024, 44(6): 55-63.

Citation: Rong X Y, Lyu X L, Liu J J, *et al.* Research on PVC/PVDF-CTFE blend hollow fiber membranes for blood oxygenation[J]. Membrane Science and Technology(Chinese), 2024, 44(6): 55-63.

了血小板的黏附和活化,减少血栓的形成.亲水改性方法有很多,如化学接枝、物理涂覆、离子沉积等. Sheng 等^[8]采用氧化还原法将肝素(Hep)和2-(甲基丙烯酰氧基)乙基(2-(三甲基铵)乙基)磷酸酯(MPC)接枝到PMP材料的表面,在21 d的兔全血循环过程中没有形成血栓. Zhang 等^[9]通过伽马射线辐照引发聚合将高亲水性亚砷聚合物刷接枝到PMP膜表面,与未改性的PMP膜相比,血浆蛋白吸附和血小板黏附量大幅降低,血栓和凝血级联反应发生的介质大大减少.但是,聚丙烯和聚4-甲基-1-戊烯氧合膜材料表面化学改性困难.物理涂覆操作方法的简单、条件温和,是改善氧合膜血液相容性常用的方法. Ye 等^[10]将磷酸胆碱聚合物涂覆在聚4-甲基-1-戊烯膜表面,具有良好的血液相容性. Kimmel 等^[11]将碳酸酐酶共价固定在聚丙烯中空纤维膜的表面上,降低血小板的黏附性.

聚氯乙烯(PVC)是常用的医用塑料材料,有良好的机械性能和可加工性,已用于制造一次性医疗输注器械,如血袋、插管、导尿管、血液透析管路和输液器等各种医用导管^[12].但聚氯乙烯常用于制备水处理亲水性超滤膜,未见用于制备氧合膜的报道.同时,纯聚氯乙烯材料韧性较差^[13-15].聚偏氟乙烯-三氟氯乙烯(PVDF-CTFE)是一种含氟聚合物^[16],其具有高疏水性、高柔韧性以及良好的化学稳定性.在PVC中共混加入PVDF-CTFE共聚物,可以提高中空纤维膜的柔韧性.针对目前临床使用的PP和PMP氧合膜材料血液相容性差、难以化学改性等问题,本研究采用PVC与PVDF-CTFE材料,通过非溶剂相转化法制备疏水性多孔人工肺氧合膜,设计膜外走气、膜内走血的流动方式.此方式无需对中空纤维膜丝进行编织、缠绕,降低了氧合器设计难度.膜外走气、膜内走血可以减少血液与异物接触面积,还可以解决目前氧合器预充量大的问题.血液在膜内流动,无流动死区,可以减少对血液成分的损伤.因此,通过原位交联法在膜内表面构建羧甲基纤维素(CMC)涂层,涂层缩小表面孔径,延长血浆渗漏时间,提高膜表面血液相容性.

1 实验部分

1.1 实验材料

聚氯乙烯(PVC),牌号S65,宁波台塑工业有限公司;聚偏氟乙烯-三氟氯乙烯(PVDF-CTFE),苏威集团;N,N-二甲基乙酰胺(DMAc),韩国三星;

聚乙二醇400、丙二醇、羧甲基纤维素(CMC)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;戊二醛(GA)和卵磷脂购自上海麦克林生化科技股份有限公司.

1.2 PVC/PVDF-CTFE 中空纤维膜的制备

按照一定配比将聚合物PVC和PVDF-CTFE(质量分数15%,按PVC、PVDF-CTFE质量比为9:1)、添加剂聚乙二醇400和丙二醇(质量分数18%,按聚乙二醇400、丙二醇质量比为1:1),溶剂DMAc放入三口烧瓶中,在60℃恒温下搅拌8h使其充分溶解,静置脱泡2h.配制芯液为含70%(质量分数)DMAc水溶液,通过中空纤维膜纺丝机制备中空纤维膜,记为M0,膜的几何尺寸为内径200 μm,壁厚50 μm.

1.3 改性膜的制备

配制质量分数0.5%的羧甲基纤维素(CMC)溶液400 mL.使上述溶液在M0制成的中空纤维膜内腔循环20 min,然后清空膜组件中残余溶液,再将戊二醛水溶液(质量分数2%,pH=4)注入膜组件中空纤维膜内腔,在30℃下交联反应3 h.将改性膜命名为M-CMC.

1.4 膜结构及理化性质表征

膜的形貌由场发射扫描电子显微镜(HITA-CHI, Hemini S4800, 日本)观测.用FTIR光谱仪(Nicolet iS50, 美国)、固体表面Zeta电位分析仪(SURPASS-3, 奥地利)和全自动接触角仪(KRUSS, DSA30S, 德国)表征膜表面理化性质.

1.5 膜性能测试

1.5.1 透水压力测试方法

将干燥的中空纤维膜浇铸成组件,向膜丝内腔中加入去离子水,逐步施加一定的压力,每升高0.01 MPa后稳定3 min,记录膜表面渗出第一滴水时的压力值.

1.5.2 最大分离孔径和破裂压力测试

采用乙醇始泡点测试法,以内压法通过式(1)计算最大分离孔径^[17]:

$$r = \frac{0.06378}{p} \times 10^3 \quad (1)$$

式中: r 为最大分离孔径,nm; p 为该膜在乙醇中始泡点压力,MPa.

1.5.3 断裂强力和断裂伸长率测试方法

取长度10 cm的中空纤维膜,固定在电子单纱强力仪(YG061F/PC型,莱州电子仪器有限公司).按照500 mm/min的速率均匀拉伸,直至膜丝断裂,

记录拉伸断裂强力和拉伸伸长率。

1.5.4 气体渗透测试方法

取长度为 10 cm 的中空纤维膜,向中空纤维膜内侧施加压力为 0.02 MPa,用皂泡流量计测定中空纤维膜气体渗透通量,计算公式如式(3)^[18]。

$$\alpha = \frac{V}{S \cdot t \cdot p} \quad (3)$$

式中: α 为气体渗透通量, mL/(cm² · min · MPa); V 为透过气体体积, mL; S 为有效膜面积, cm²; t 为透过相同体积气体所需时间, min; p 为跨膜压力, MPa。

1.6 血液相容性测试方法

1.6.1 溶血率

取 40 cm × 1.5 cm 膜材料置于离心管中,阴性对照组加入 1 000 μ L 生理盐水,阳性对照组加入 1 000 μ L 去离子水,全部置于 37 $^{\circ}$ C 恒温箱中 30 min。之后向离心管中加入 20 μ L 稀释血液,置于 37 $^{\circ}$ C 下恒温 60 min,之后在转速 2 500 r/min 下离心 5 min。取 200 μ L 上清液移至 96 孔板酶标仪,在 545 nm 处测试各孔吸光度,按公式(4)计算溶血率^[19]。

$$\text{溶血率} = \frac{\text{样品吸光度} - \text{阴性对照吸光度}}{\text{阳性对照吸光度} - \text{阴性对照吸光度}} \times 100\% \quad (4)$$

1.6.2 血细胞吸附

方法一:取 40 cm × 1.5 cm 膜材料于新鲜抗凝血中,置于 37 $^{\circ}$ C 摇床中接触 60 min,将血液移出,用全自动血液分析仪 Poch-100i 测试血液中血细胞数量。

方法二:将新鲜静脉血以转速 1 000 r/min 离心 15 min 获得富血小板血浆 (PRP) 和沉淀的富红细胞 (ERP)。将膜在 PBS 缓冲液中浸泡 30 min,分别加入 500 μ L 富血小板血浆 (PRP) 和沉淀的富红细胞 (ERP),37 $^{\circ}$ C 下静置 90 min,再用 PBS 缓冲液冲洗 3 次。将膜置于质量分数 2.5% 戊二醛/PBS 溶液内,在 4 $^{\circ}$ C 下处理 2 h,再采用乙醇逐级脱水,干燥后喷金,采用扫描电子显微镜研究膜对血小板或红细胞的吸附情况。

1.6.3 BSA 吸附率

取 40 cm × 5 cm 原膜与改性膜置于 10 mL BSA 溶液中(质量浓度 300 mg/L),25 $^{\circ}$ C 恒温 3 h。取测试前后 BSA 溶液,用紫外分光光度计测试吸光度,通过吸光度计算其吸附率。BSA 吸附率(L ,%)计算

公式如式(5)^[20]。

$$L = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100\% \quad (5)$$

式中: A_0 为吸附前 BSA 吸光度; A_1 为吸附后 BSA 吸光度。

1.6.4 凝血性

将 40 cm × 1.5 cm 膜材料置于新鲜血浆中,90 min 后将膜取出。采用半自动凝血分析仪 (MC-400, Metrans, 德国) 测试活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT) 和纤维蛋白原质量浓度 (FIB)。

1.7 耐血浆渗漏性能测试方法

以 37 $^{\circ}$ C 的卵磷脂溶液 (1.5 g L⁻¹ α -卵磷脂溶解在 500 mL 生理盐水中) 模拟血液^[21],注入膜丝内部,施加压力为 0.08 MPa。当膜组件壳程出现液体时,记录此时间为渗漏时间。

2 结果与讨论

2.1 氧合膜表面性能

图 1 为无涂层的原膜 M0 与羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 的 ATR-FTIR 光谱。对于无涂层的原膜 M0, 1 100 cm⁻¹ 处的峰对应于 PVDF-CTFE 中的 C-F 键的伸缩振动。在膜表面构建羧甲基纤维素涂层后,此处峰值增强,主要是因为羧甲基纤维素与戊二醛交联生成新的 C-O-C。C-O-C 特征峰与 C-F 特征峰重合,形成一个更强的峰。对于羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC,在 1 660 cm⁻¹ 出现 C=O 的拉伸振动;在 3 500~3 100 cm⁻¹ 有 1 个宽

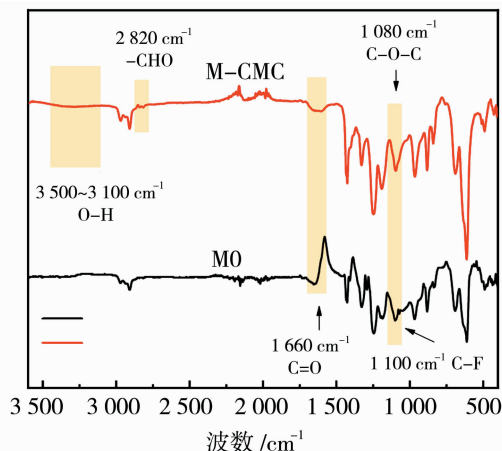


图 1 原膜与涂层膜 ATR-FTIR 谱图
Fig. 1 ATR-FTIR spectra of the original membrane and coated membrane

的吸收峰,这是由于羧甲基纤维素中 O—H 拉伸振动的作用;在 2 820 cm^{-1} 出现新的吸收峰,对应的是残留的戊二醛中的—CHO. 结果表明,通过戊二醛交联,在膜表面成功构建羧甲基纤维素涂层.

图 2 为原膜与涂层膜表面 Zeta 电位图. 如图 2 所示,在 pH 值为 7.35~7.45 的血液环境下,无涂层的原膜 M0 表面电位为-15.4 mV. 构建羧甲基纤维素涂层后,膜表面电位降低至-26.5 mV. 这主要是由于膜表面引入荷负电的羟基、羧基基团. 膜表面荷负电性增强,对荷负电性的血细胞、蛋白质排斥力增强,使得膜表面吸附的血细胞、蛋白质量减少,从而减少对血液组分的破坏.

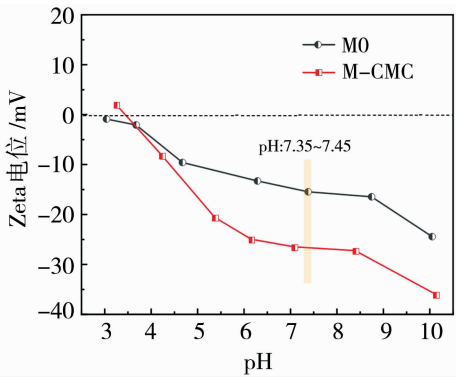


图 2 原膜与涂层膜表面 Zeta 电位图

Fig. 2 The surface Zeta potential map of the original membrane and coated membrane

材料的水接触角可以直接反映材料表面的亲水性. 图 3 为原膜与涂层膜表面水接触角. 由图 3 可知,无涂层的原膜 M0 水接触角为 101.1°,具有较强的疏水性. 在膜表面构建血液相容性涂层后,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 水接触角明显降低,为 92.1°,这主要归因于亲水性基团—OH、—COOH

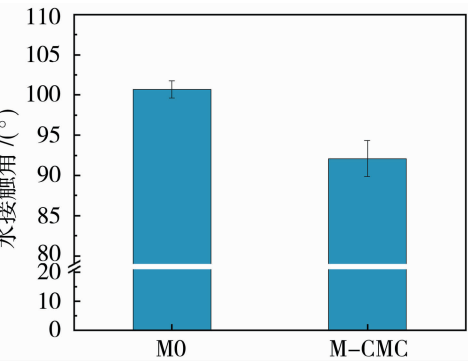


图 3 原膜与涂层膜表面水接触角

Fig. 3 The water contact angle of the surface of the original membrane and coated membrane

的引入在膜表面形成一层水化层.

2.2 氧合膜孔径、透气性与渗漏性

通过 SEM 观测膜表面和断面的形态如图 4 所示. 无涂层的原膜 M0 表面较为粗糙,大孔数量较多. 而羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 表面更光滑,孔径尺寸及大孔数量减少. 由膜断面形貌图可以观察到羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 表面的致密涂层,证明交联羧甲基纤维素层完全覆盖在 PVC/PVDF-CTFE 共混基膜上.

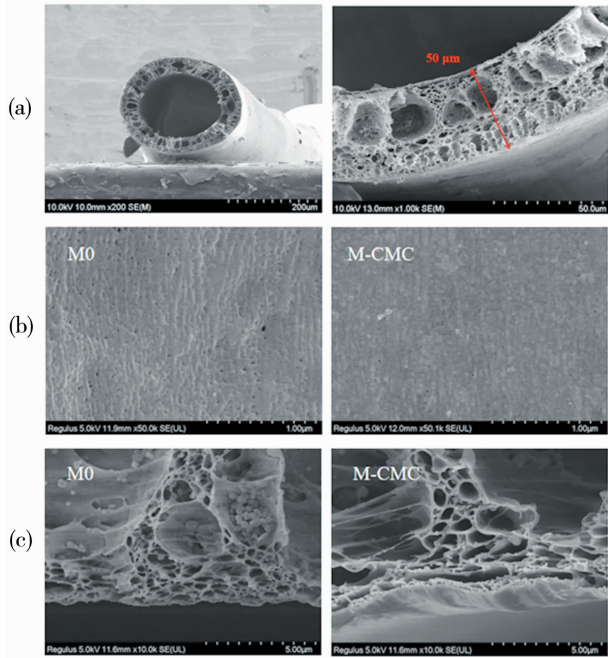


图 4 (a)中空纤维膜断面全貌及断面放大图; 原膜与涂层膜 SEM 图:(b)表面,(c)断面

Fig. 4 (a)Hollow fiber membrane section and enlarged section; SEM images of the original membrane and the coating membrane; (b) surface, (c) section

表 1 为原膜与涂层膜性能. 由表 1 可知,无涂层的原膜 M0 的最大分离孔径为 375 nm,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 为 206 nm. 羧甲基纤维素涂层消除了大孔缺陷,最大分离孔径尺寸减小. 在膜表面构建涂层后没有影响氧合膜的透水压力,仍维持在 0.20 MPa. 图 5 为构建涂层前后膜的气体渗透通量变化,结合表 1 数据可知,在膜表面构建涂层,减小膜表面孔径,相应的气体通量也随之减小. 虽然构建涂层后膜的气体渗透通量有所下降,但仍高于商业致密 PMP 膜 0.02~0.20 $\text{mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min} \cdot \text{MPa})^{[22]}$,与商业微孔 PP 膜 $(700 \pm 300) \text{ mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min} \cdot \text{MPa})^{[23]}$ 相似,满足人工肺氧合膜使用需求.

表 1 原膜与涂层膜性能

Table 1 Performance of original membrane and coated membrane

膜编号	最大分离孔径/nm	透水压力/MPa
M0	375	0.20
M-CMC	206	0.21

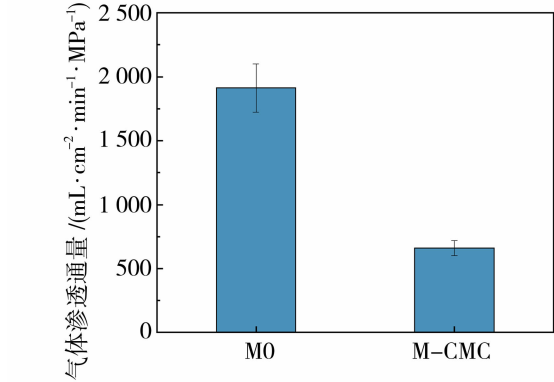


图 5 原膜与涂层膜的气体渗透通量

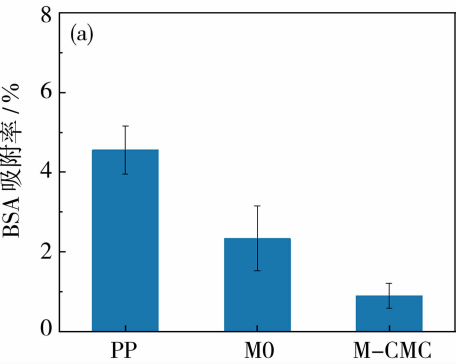
Fig. 5 The gas permeation flux of the original membrane and coated membrane

氧合膜在长时间运行过程中,血液会逐渐润湿膜孔,发生血浆渗漏^[21]. 本研究也以 L- α -卵磷脂溶液模拟血液,评估膜材料耐血浆渗漏性能,结果见表 2.

表 2 原膜与涂层膜的模拟血浆渗漏时间

Table 2 The simulated plasma leakage time of the original membrane and coated membrane

膜编号	渗漏时间/h
M0	4.5
M-CMC	22



由表 2 可知,通过在表面构建涂层可延长血浆渗漏时间. 这主要是因为涂层在不改变基膜疏水性的同时,小孔径涂层起到了预过滤的作用,延长润湿时间. 其中羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 耐血浆渗漏时间延长至商业 PP 膜(6 h)的 3.6 倍.

2.3 氧合膜血液相容性

蛋白质吸附率、血细胞吸附量、溶血和抗凝作用是评价血液氧合材料血液相容性的关键指标.

探究了牛血清蛋白(BSA)在膜表面的静态吸附情况. 如图 6(a)所示,原膜及羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 的 BSA 吸附率均低于商业 PP 膜. 无涂层的原膜 M0 由于其表面疏水性多孔,对 BSA 的吸附率为 2.3%,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 表面吸附率显著减小,仅为 0.9%.

血小板黏附和活化在血栓形成、炎症和免疫系统中起着关键作用. 许多凝血因子可以被活化的血小板激活,导致在材料表面形成不必要的血栓. 通过全血与氧合膜共孵育,评估血液组分在膜表面黏附情况. 与 BSA 吸附率结果相似,无涂层的原膜 M0 对红细胞黏附量最高,为 $8.2 \times 10^8 / \text{cm}^2$. 构建涂层后,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 的红细胞黏附量降低至 $5.0 \times 10^8 / \text{cm}^2$. 相较于 PP 膜,红细胞黏附量降低 46.7%. 构建涂层后膜血小板黏附量也降低,为 $2.8 \times 10^8 / \text{cm}^2$. 羧甲基纤维素涂层膜具有良好的抗黏附性能,主要是与其表面强负电性有关,荷负电的膜表面会对带负电荷的蛋白质和血细胞产生排斥作用.

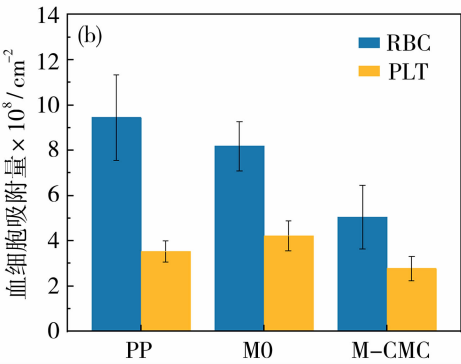


图 6 原膜与涂层膜表面(a)BSA 吸附率和(b)血细胞吸附

Fig. 6 (a) The surface adsorption rate of BSA (Bovine serum albumin) and (b) blood cells on the original membrane and coated membrane

图 7 原膜与涂层膜表面血细胞吸附 SEM 图显示,在 PP 膜表面黏附大量红细胞,且部分红细胞表面粗糙、开裂. 与 PP 膜相比,黏附在无涂层的原膜

M0 和羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 表面的红细胞数量显著减少,且红细胞表面光滑,呈现规则的双凹圆盘状. 在 PP 膜表面黏附大量的血小板,并表现出

明显的变形和伪足(图 7),血小板铺展呈扁平状,胞体呈半球型,覆盖于裸露的 PP 膜表面,表明血小板活化. 与 PP 膜相比,黏附在无涂层的原膜 M0 膜表面的血小板细胞的量略有减少,但血小板细胞仍表现出明显的变形和活化,形成聚集体伸出短小伪足. 相比之下,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 表面血小板黏附量更少,大部分血小板维持圆盘状,呈现非活化的球形状态. 根据 Zeta 电位测试结果可知,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 表面整体荷负电性增强,对蛋白质和血小板的排斥力也较强. 因此,其表面黏附血小板量较少,且未激活. 综上所述,通过在膜表面构建涂层,提高了膜表面亲水性和荷负电性,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 呈现出更好的血液相容性.

活化部分凝血活酶时间(*APTT*)通常用于评估内在凝血途径的异常情况,当血浆与 *APTT* 试剂混合并在 37 °C 孵育时,测量内在因素被“激活”后纤维蛋白凝块形成所需的时间. 凝血酶原时间(*PT*)是一种实验室检测方法,用于检测在患者血浆中添加组织因子、磷脂和钙所形成的凝块. 与空白对照组相比,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 的 *APTT*、*PT* 和 *TT* 几乎无差异,说明本实验中所制备的中空纤维膜不会促进凝血反应发生. 纤维蛋白原(FIB)为凝

血因子 I,是导致血液发生凝血的蛋白质. 在凝血途径中,可溶性纤维蛋白原变为不可溶性纤维蛋白,最终形成纤维蛋白网,对血凝块的形成至关重要. 由图 8 可知,与血液对照组和商业 PP 膜相比,无涂层的

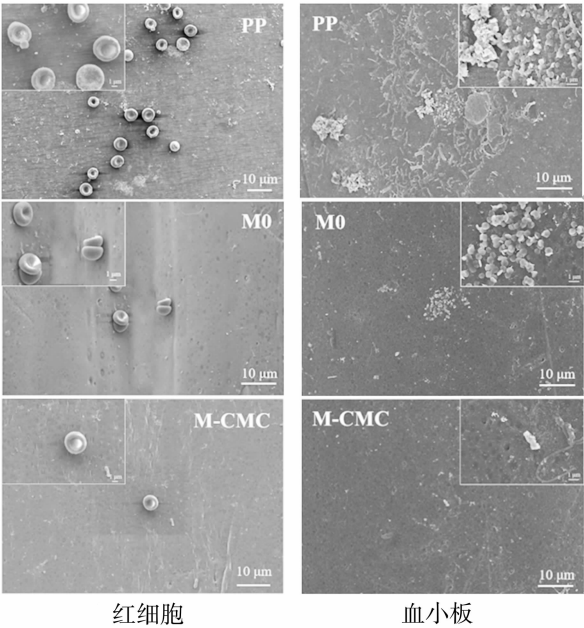


图 7 原膜与涂层膜表面血细胞吸附 SEM 图
Fig. 7 The SEM image of blood cell adsorption on the surface of the original membrane and coated membrane

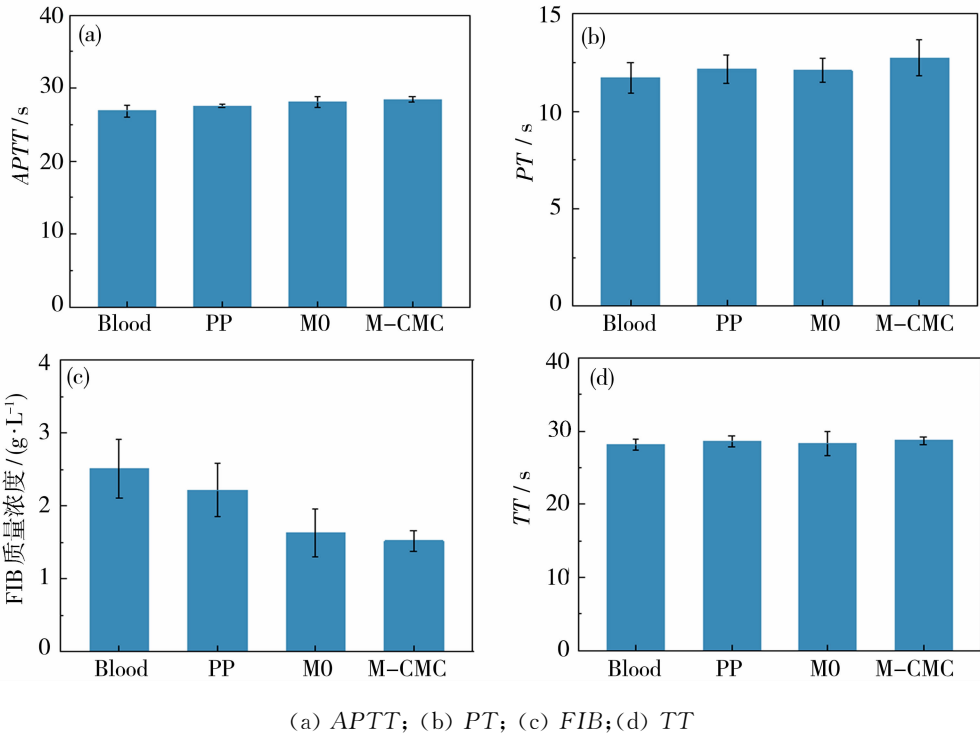


图 8 原膜与涂层膜的抗凝性能

Fig. 8 The anticoagulant properties of the original membrane and coated membrane

原膜 M0 与羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 的 FIB 质量浓度显著降低. 其中,M-CMC 的 FIB 质量浓度降低至 1.5 g/L. 纤维蛋白原含量越低,参与凝血活化的蛋白质越少,越能抑制凝血反应的发生.

当血液直接接触到外来元素时可激活补体系统并导致炎症,使红细胞破裂,即发生溶血反应,并伴随着血红蛋白的释放. 通过检测血浆中游离血红蛋白浓度的变化,表征红细胞破坏程度. 红细胞被破坏后加速血栓的形成,同时向各组织器官运输氧气量减少,游离血红蛋白含量的升高会影响肾功能. 通过

体外溶血实验,研究中空纤维膜对红细胞(RBC)黏附量和细胞形态的影响,以确定中空纤维膜在血液氧合过程中与血液接触时的安全性. 新鲜的稀释血液与膜孵育后,离心后的上清液为无色透明,没有可见的血红蛋白释放(图 9). 所有膜的溶血率均低于 0.5%,根据美国试验与材料学会(ASTM F756-17)的标准,符合医用膜材料标准,根据体外溶血程度可以将膜材料归类为非溶血材料. 此外,全血孵育后,测试样本中血红蛋白含量无明显变化,也说明膜材料对红细胞无破坏作用,是安全的生物膜材料.

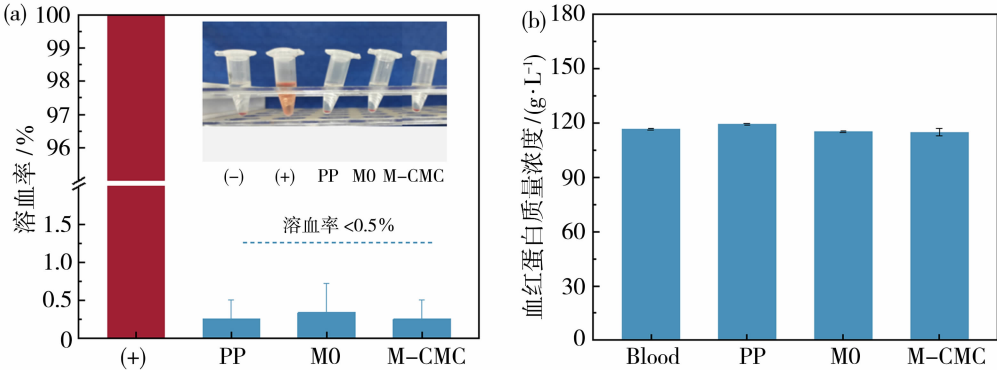


图 9 原膜与涂层膜的溶血性能及血红蛋白含量

Fig. 9 The hemolytic performance and hemoglobin content of the original membrane and coated membrane

2.4 氧合膜的机械性能

表 3 为原膜与涂层膜的机械性能. 可以看出相较于原膜,羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 的内压破裂压力、断裂强力和拉伸伸长率未发生明显变化,内压破裂压力维持在 0.50 MPa 左右,断裂强力约为 50.0 cN,拉伸伸长率约为 100.0%. 这主要是因为交联反应发生在膜表面,且涂层较薄,因此涂层前后膜的机械性能未发生明显变化.

2.5 与商业 PP 膜性能对比

通过对无涂层的原膜 M0 与羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 性能比较,发现羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 表现出更优的气体渗透通量和血液相容性,具有更长时间的耐血浆渗漏性能. 由表 4 可知,与 3M 公司生产的 PP 膜相比,本工作中制备的羧甲基纤维素涂层膜 M-CMC 保持其高通量的同时,显著延长渗漏时间,约为 PP 膜的 3.6 倍.

表 3 原膜与涂层膜的机械性能

Table 3 Mechanical properties of the original membrane and coated membrane

膜编号	内压破裂压力/MPa	断裂强力/cN	拉伸伸长率/%
M0	0.50	48.0	97.3
M-CMC	0.49	46.7	100.3

表 4 本工作中氧合膜与商业 PP 氧合膜对比

Table 4 Comparison of oxygenated membrane in this work with commercial PP oxygenated membrane

	方式	气体	气体通量/(mL · cm ⁻² · min ⁻¹ · MPa ⁻¹)	时间/h	参考文献
M-CMC	NIPS	空气	661±58	22	本研究
M0	NIPS	空气	1 911±188	4.5	本研究
PP(3M)	TIPS	N ₂	750±300	6~8	[23]

3 结论

采用非溶剂致相分离法制备疏水性 PVC/PVDF-CTFE 共混中空纤维膜,在膜内表面构建涂层,以减小表面孔径,提高膜耐渗漏性能的同时改善膜表面血液相容性.将羧甲基纤维素通过戊二醛交联在中空纤维膜内表面.与未改性的原膜相比,羧甲基纤维素涂层膜表现出更优的性能,构建涂层后其孔径减小至 206 nm,气体渗透通量降低至 $(661 \pm 58) \text{ mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min} \cdot \text{MPa})$,但与商业 PP 膜保持相似的渗透通量.膜表面引入羧甲基纤维素后,提高了膜表面血液相容性,BSA 吸附率仅为 0.9%.相比于商业 PP 膜,红细胞黏附量降低 46.7%,血小板黏附量降低 21.4%,溶血率为 0.25%,是安全的生物膜材料.其血浆渗漏时间延长至 22 h,是商业 PP 膜的 3.6 倍.本研究制备的 PVC/PVDF-CTFE 共混膜展示了其在 ECMO 中的潜在应用,为氧合膜新的膜材料的开发和设计提供了可行的策略.

参考文献:

- [1] Teber O, Ayegül D, Mehrabani S, *et al.* Polymeric hollow fiber membrane oxygenators as artificial lungs: A review[J]. *Biochem Eng J*, 2022, 180:108340.
- [2] Evseev A, Zhuraverl S, Alentiev A, *et al.* Membranes in extracorporeal blood oxygenation technology[J]. *J Membr Sci Tech*, 2019, 1(4):201—211.
- [3] Xu J, Xu Z. Poly(vinyl chloride) (PVC) hollow fiber ultrafiltration membranes prepared from PVC/additives/solvent[J]. *J Membr Sci*, 2002, 208(1):203—212.
- [4] Bich P, Bao T, In-Seok J, *et al.* Hemocompatibility challenge of membrane oxygenator for artificial lung technology[J]. *Acta Biomater*, 2022, 152:19—46.
- [5] Cutiongco M F, Anderson D E, Hinds M T, *et al.* In vitro and ex vivo hemocompatibility of off-the-shelf modified poly(vinyl alcohol) vascular grafts[J]. *Acta Biomater*, 2015, 25:97—108.
- [6] Wang B L, Li L, Zheng Y F. A study of $\text{Ta}_x\text{C}_{1-x}$ coatings deposited on biomedical 316L stainless steel by radio-frequency magnetron sputtering[J]. *Appl Surf Sci*, 2010, 257:696—703.
- [7] Yu D G, Jou C H, Lin W C, *et al.* Surface modification of poly(tetramethylene adipate-co-terephthalate) membrane via layer-by-layer assembly of chitosan and dextran sulfate polyelectrolyte multiplayer[J]. *Colloid Surf B*, 2007, 54(2):222—229.
- [8] Sheng D, Zhang L, Jia H, *et al.* Phosphorylcholine/heparin composite coatings on artificial lung membrane for enhanced hemo-compatibility[J]. *Langmuir*, 2023, 39(28): 9796—9807.
- [9] Zhang Y, Zhang H, Xu X, *et al.* Anti-fouling surfaces for extracorporeal membrane oxygenation by surface grafting of hydrophilic sulfoxide polymers[J]. *Biomacromolecules*, 2022, 23(10): 4318—4326.
- [10] Ye F, Chen Z, Li C, *et al.* A study of the phosphorylcholine polymer coating of a polymethylpentene hollow fiber membrane[J]. *Polymers*, 2023, 15: 2881.
- [11] Kimmel J D, Arazawa D T, Ye S H, *et al.* Carbonic anhydrase immobilized on hollow fiber membranes using glutaraldehyde activated chitosan for artificial lung applications[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(11):2611—2621.
- [12] Jones C, Gordeyev S, Shilton S. Poly(vinyl chloride) (PVC) hollow fibre membranes for gas separation[J]. *Polymer*, 2011, 52(4):901—903.
- [13] Han R, Zhang S, Yang D, *et al.* Preparation and characterization of novel copoly (phthalazinone ether sulfone) ultrafiltration membranes with excellent thermal stability[J]. *J Membr Sci*, 2010, 358(1/2):142—149.
- [14] Zhang X, Chen Y, Konsowa A, *et al.* Evaluation of an innovative polyvinyl chloride (PVC) ultrafiltration membrane for wastewater treatment [J]. *Sep Purif Technol*, 2009, 70:71—78.
- [15] Guo X, Zhang A, Fang L, *et al.* Study on ultrafiltration for surface water by a polyvinylchloride hollow fiber membrane[J]. *Desalination*, 2009, 238:183—191.
- [16] Wang Z, Hou D, Lin S. Composite membrane with underwater-oleophobic surface for anti-oil-fouling membrane distillation[J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50 (7):3866—3874.
- [17] 吕晓龙. 中空纤维多孔膜性能评价方法探讨[J]. *膜科学与技术*, 2011, 31(2):1—6.
- [18] 吕晓龙. 聚偏氟乙烯中空纤维膜纺丝添加剂的研究[J]. *天津工业大学学报*, 2005, 24(5):7—10.
- [19] Xia B, Zhang G, Zhang F. Bilirubin removal by cibacron blue F3GA attached nylon-based hydrophilic affinity membrane[J]. *J Membr Sci*, 2003, 226 (1/2):9—20.
- [20] Wei H, Han L, Tang Y, *et al.* Highly flexible heparin-modified chitosan/graphene oxide hybrid hydrogel as a super bilirubin adsorbent with excellent hemocom-

patibility[J]. J Mater Chem B, 2015, 3(8): 1646—1654.

[21] He T, He J, Wang Z,*et al.* Modification strategies to improve the membrane hemocompatibility in extracorporeal membrane oxygenator (ECMO)[J]. Adv Compos Hybrid Mater, 2021, 4: 847—864.

[22] 3M MEMBRANA. 3M 3M™ Membrana™ OXYPLUS™ Capillary Membrane, Type PMP 90/200. 3M Membrana-OXYPLUS-membrane-PMP-90/200-Lenntech [EB/OL]. [2024-04]. <http://www.3m.com/membrana>.

[23] 3M MEMBRANA. 3M 3M™ Membrana™ OXYPHAN™ Capillary Membrane, Type PP 50/200. 3M Membrana-OXYPHAN-membrane-PP-50/200-Lenntech [EB/OL]. [2024-04]. <http://www.3m.com/membrana>.

Research on PVC/PVDF-CTFE blend hollow fiber membranes
for blood oxygenation

RONG Xinyu¹, LYU Xiaolong^{1,2}, LIU Juanjuan³, GU Jie¹, REN Kai¹

(1. State Key Laboratory of Separation Membranes and Membrane Processes, School of Materials Science and Engineering, Institute of Biological and Chemical Engineering, Tiangong University, Tianjin 300387, China; 2. Tianjin Membrane Technology Co., Ltd. State Key Laboratory of Membrane Materials and Membrane Applications, Tianjin 300334, China; 3. Tianjin Third Central Hospital Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China)

Abstract: Oxygenation membrane is the core material for extracorporeal membrane oxygenation, and there are still many issues regarding the balance of gas exchange efficiency, plasma leakage resistance, and blood compatibility. Polyvinyl chloride (PVC) is a commonly used medical material. In this paper, polyvinyl chloride (PVC) and polyvinylidene fluoride-trifluorovinyl chloride (PVDF-CTFE) materials were first used to prepare oxygenated membranes. The hydrophobic hollow fiber membrane was prepared by non-solvent induced phase separation, and then carboxymethyl cellulose was fixed on the inner surface of hollow fiber membrane by glutaraldehyde crosslinking, and the oxygenated membrane coating with small pore size was constructed. On the one hand, the coating plays a pre-filtration role, prolonging the plasma leakage time, and on the other hand, improving the blood compatibility of the membrane surface. After coating construction, the pore size decreased from 375 nm to 206 nm, and the gas permeation flux was 661 ± 58 mL/(cm² · min · MPa), higher than that of poly(4-methyl-1-pentene) membrane and similar to commercial polypropylene (PP) membrane. The carboxymethyl cellulose coating improved the blood compatibility of the membrane surface, with a BSA adsorption rate of only 0.9%. Compared with commercial PP membrane, the amount of red blood cell adhesion decreased by 46.7%, and the amount of platelet adhesion decreased by 21.4%. The hemolysis rate was only 0.25%, indicating it as a safe biomembrane material. The leakage time of carboxymethyl cellulose coating membrane was extended to 22 hours, which is 3.6 times longer than that of commercial PP membrane. The PVC/PVDF-CTFE oxygenated membrane prepared in this study provides certain guiding significance for the development and design of new membrane materials.

Key words: artificial lung; polyvinyl chloride; hollow fiber membrane; nonsolvent-induced phase separation method; blood compatibility