

血液透析膜的抗凝改性研究进展

谢松辰, 奚振宇*, 陈佳桐, 李韶华, 张新妙

(中石化(北京)化工研究院有限公司, 北京 100013)

摘要: 血液透析膜作为终末期肾病及多种血液净化治疗的关键载体,其抗凝性能直接影响透析效率与使用安全性。当前透析膜多采用聚醚砜(PES)、聚砜(PSf)及聚偏二氟乙烯(PVDF)等疏水性聚合物制备,虽具备优良的机械与化学稳定性,但易诱导蛋白吸附与血小板黏附,进一步引发凝血级联反应,限制了其在长期透析中的应用。围绕降低肝素依赖与提升生物相容性,近年来研究主要集中于透析膜的表面与本体抗凝改性。本文系统综述了表面活化、涂层构筑、自组装接枝、仿肝素界面等表面改性路径,以及磺化/羧化结构调控、活性小分子共价接枝、功能聚合物共混及抗凝与抗氧化协同构筑等本体功能化策略,重点讨论其抗凝机制、材料稳定性及工程可实现性,并进一步比较了不同策略的优势及局限。研究表明,多机制协同构筑有望突破单一改性的性能瓶颈,为开发低肝素或无肝素透析膜提供重要方向。本研究旨在为高性能透析膜的材料设计与产业化应用提供理论参考。

关键词: 血液透析膜; 抗凝改性; 本体改性; 表面接枝; 血液相容性

中图分类号: R318.08; TQ051.893 **文献标志码:** A

文章编号: 1007-8924(2026)01-0219-011 **doi:** 10.16159/j.cnki.issn1007-8924.2026.01.019

终末期肾病(ESRD)是引发肾功能衰竭的主要疾病之一,近年来其发病率在全球范围内持续上升,尤其在医疗资源有限的发展中国家更为显著。据世界卫生组织发布的流行病学数据,ESRD已成为影响患者生存率和生活质量的关键公共卫生问题^[1]。目前,血液透析(HD)仍是最主要的替代治疗方式,透析膜在其中承担着决定毒素清除效率和治疗安全性的核心作用^[2-3]。然而,由于现有透析膜多由PES、PSf及PVDF等疏水性聚合物制备,其表面易引发血液相容性问题,这已成为制约透析安全性与治疗质量的重要因素。为此,开发具备更优抗凝性能的透析膜已成为研究重点^[4-7]。值得注意的是,透析膜不仅应用于终末期肾病患者的血液透析治疗,

还在人工肝支持系统、连续性肾脏替代治疗、血浆置换、血液灌流以及某些免疫相关疾病的血液净化中发挥关键作用^[8]。尽管这些血液净化模式的目的不同,但对膜材料的性能需求具有高度一致性:包括良好的血液相容性(低蛋白吸附、低血小板黏附与低补体激活)、稳定可控的孔结构、高亲水性与低界面能,以减少接触激活的凝血反应,以及在无肝素或高出血风险条件下仍维持一定抗凝能力^[8]。因此,抗凝性能是所有血液净化膜材料的共同核心指标。

基于上述应用场景与性能需求,近年来关于透析膜材料本身的功能优化研究受到越来越多关注。通过调控膜的表面化学性质与孔结构,降低膜引发的凝血反应,期望在减少甚至无需系统性抗凝剂的

收稿日期: 2025-10-28; 修改稿收到日期: 2025-11-27

基金项目: 中国石化科技开发项目(225061)

第一作者简介: 谢松辰(1996-),男,北京人,工程师,研究方向为超微滤膜的制备及改性。*通讯作者, E-mail: xizy.bjhy@sinopec.com

引用本文: 谢松辰,奚振宇,陈佳桐,等. 血液透析膜的抗凝改性研究进展[J]. 膜科学与技术, 2026, 46(1): 219-229.

Citation: Xie S C, Xi Z Y, Chen J T, et al. Research progress on anticoagulant modification of hemodialysis membranes[J]. Membrane Science and Technology(Chinese), 2026, 46(1): 219-229.

条件下仍可保证治疗安全^[9-11]。

1 血液透析膜抗凝改性的必要性与存在问题

1.1 产业化透析膜材料现状及抗凝改性瓶颈

目前产业化血液透析膜主要采用 PES、PSf 和 PVDF 等材料体系^[6]。其中, PES 和 PSf 膜凭借优良的机械稳定性、耐化学性和可控孔结构, 占据了当前商用透析膜的主流。尽管上述材料均已发展出较成熟的工业体系, 但其固有的疏水性与界面电荷特征仍易诱导蛋白吸附和血小板黏附, 是限制血液相容性的主要因素^[12]。

在产业界进一步提高膜抗凝性能的过程中, 仍面临多方面挑战^[13]。一方面, 工业化制膜体系已高度成熟且与制膜工艺高度耦合, 任何本体化学改性都可能影响溶液流变性、相转化行为和制膜稳定性, 使材料体系的升级成本高、风险大^[13]。另一方面, 表面涂层或表面接枝等实验室常用的功能化手段在大规模连续生产中易出现不均匀、脱落或潜在溶出等问题, 难以满足产业化对于长期稳定性的要求^[13]。此外, 商用透析器需接受严格的毒理学、安全性及长期稳定性评估, 使得引入新活性基团、纳米结构或多步表面处理的工业应用门槛较高^[14]。如何在保持高通量、结构稳定性和成本可控的前提下进一步改善抗凝性能, 是当前产业界亟需解决的核心难题。

1.2 血液与透析膜相互作用的复杂性

在血液透析过程中, 透析膜作为异物材料直接与血液接触, 其表面与血液成分之间会发生一系列复杂界面反应。研究认为, 蛋白质吸附是所有生物反应的起始环节, 其中白蛋白、纤维蛋白原等血浆蛋白迅速在膜表面形成“初始蛋白吸附层”, 显著改变界面微环境^[15]。该吸附层不仅促进血小板黏附, 还可诱导其活化, 进而释放促凝介质并触发凝血因子级联反应, 最终导致血栓形成。随着表面沉积的逐步累积, 膜的水通量与溶质交换速率都会下降, 影响透析效率。此外, 膜材料固有的疏水性与表面电荷状态也会在界面相互作用中发挥重要作用, 当膜表面疏水或带异向电荷时, 更易引发血小板聚集和补体激活, 进一步加重凝血反应^[16]。

1.3 临床抗凝策略与血液透析的应用需求

在血液透析治疗中, 肝素是最常用的系统性抗凝药物, 能够有效避免体外循环中血液凝固并保障

透析过程的连续性^[17]。然而, 随着对其副作用认知的不断加深, 临床对该策略的安全性提出了越来越多的质疑。肝素虽能有效防止体外循环中血液凝固, 但其应用同时伴随较高的出血风险^[17]。临床数据显示, 接受长期血液透析的患者, 每年中每百人中有 7~17 人可能出现严重出血, 表明该人群的出血风险不容忽视^[18]。此外, 肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 虽相对罕见, 但一旦发生可能导致严重血栓形成甚至危及生命, 使得部分患者无法继续接受肝素治疗。

在此背景下, 通过改进透析膜材料本身以减少对系统性抗凝剂的依赖, 成为提高血液透析安全性的重要方向。近年来随着透析器纳入集采, 治疗成本整体下降, 在膜材料上进行适度的抗凝改性具备更好的经济可接受性^[19]。尽管膜表面功能化可能增加一定的材料和制备成本, 但从长期效益来看, 提高膜的血液相容性可减少出血、血栓及其他相关并发症的发生率, 并降低因紧急干预或住院治疗带来的额外成本^[20]。

随着抗凝改性技术的发展, 其相关材料和工艺预计将在规模化生产中进一步降低成本。因此, 从治疗安全性、患者获益及经济效益的综合角度出发, 开发具备更优抗凝性能的透析膜不仅具有显著的临床意义, 也是推动血液透析质量提升的长期策略。

2 血液透析膜的表面改性策略

表面改性是提升血液透析膜血液相容性的关键技术手段。其核心思想在于通过调控膜表面的化学组成、润湿性、电荷特征及界面生物功能, 减少血浆蛋白、血小板与补体等生物组分的非特异性吸附, 从而降低凝血级联反应的启动概率。目前, 基于不同改性路径和界面调控机制, 表面改性策略主要包括: 表面活化与官能化预处理、表面涂层与多层自组装、表面接枝改性以及仿肝素抗凝界面构筑。

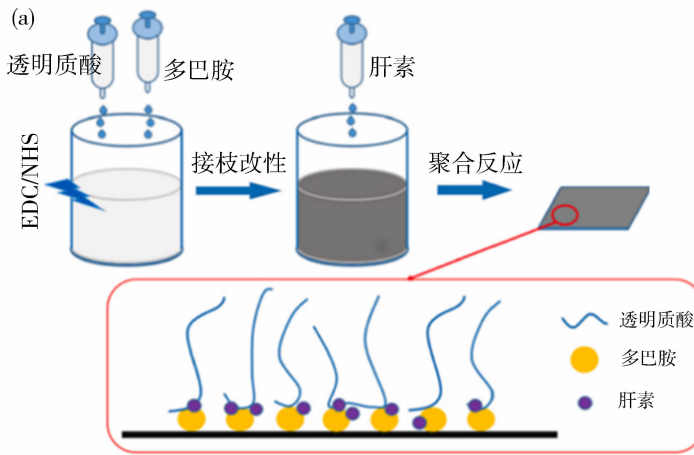
2.1 表面活化与官能化预处理

表面活化预处理通常作为后续接枝、涂层或生物功能化构筑的前置步骤, 其目的在于引入活性官能团 (如 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$) 或提升表面能, 以提供反应位点并改善界面润湿性。常见方法包括等离子体处理、紫外/臭氧氧化、水解、氨基化处理以及多巴胺自聚 (聚多巴胺, polydopamine, PDA)。例如, PVDF 膜与醇胺类分子 (乙醇胺、二乙醇胺) 发

生亲核取代反应后,可在膜表面引入 $-NH_2$ 基团,使接触角由 93° 降至 48° ,表面润湿性明显增强^[21]。此外,PDA 在碱性条件下自聚所得的中间层富含儿茶酚和氨基位点,能够与多种聚合物或生物分子形成共价或非共价相互作用,为后续表面功能化提供稳定界面。

2.2 表面涂层与多层自组装

表面涂层策略通过在膜表面构筑单层或多层功能性薄膜来调控界面特性,是一种构筑灵活、材料适应性强的抗凝界面工程方法。常用材料包括天然多糖(如透明质酸)、亲水性聚合物、PDA 涂层以及基于静电作用的多层膜(layer-by-layer, LbL)结构。Jiang 等^[22][图 1(a)]构建的透明质酸-PDA-肝素



三元复合涂层,通过 PDA 自聚形成黏附层并促进肝素稳定固定,显著提升了膜表面的亲水性与抗凝性能,使蛋白吸附降低约 40%、血小板黏附率减少近 30%,溶血率维持在 0.5% 以下。Yu 等^[23][图 1(b)]以聚丙烯腈(PAN)静电纺丝支架为基底,在聚乙烯醇(PVA)水凝胶中通过戊二醛交联固定肝素,形成具有亚微米脊状结构的功能涂层。所得复合膜表现出低蛋白吸附($15.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)、低血小板黏附($0.97 \times 10^5 \text{ cells}/\text{cm}^2$)及较低的补体激活水平,血液相容性显著改善。这种共价交联结构不仅提升了肝素在水凝胶网络中的稳定性,还赋予膜表面亚微米级的脊状结构,有助于改善血液接触界面的抗凝能力与结构稳定性。

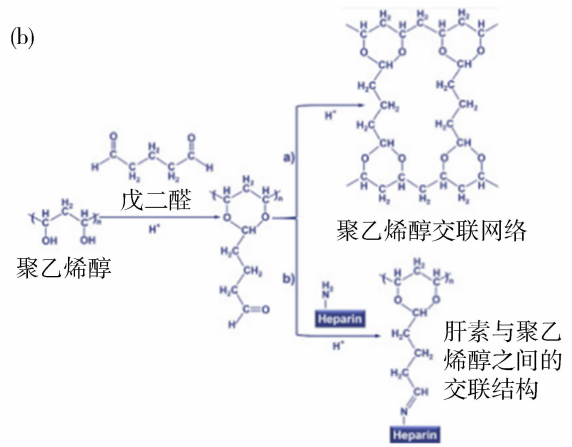


图 1 肝素抗凝涂层的制备方法:多巴胺-透明质酸与肝素的氧化偶联(a);肝素与聚乙烯醇通过戊二醛交联(b)

Fig. 1 Preparation of heparin-based anticoagulant coatings: oxidative coupling of dopamine-hyaluronic acid with heparin (a); glutaraldehyde-mediated crosslinking of heparin with polyvinyl alcohol (b)

2.3 表面接枝改性

表面接枝技术通过共价键将功能性基团稳定固定在膜表面,可实现长期有效的界面抗凝性能。根据引发方式不同,接枝方法可分为自由基引发接枝和化学交联接枝两类。

自由基引发接枝通常利用紫外光、过硫酸盐或氧化剂生成表面自由基,并引发亲水性或带电单体的聚合,在膜表面构筑均匀水合层,从而减少蛋白吸附与血小板黏附。化学交联接枝依赖戊二醛、席夫碱反应或环氧基开环等化学键合过程,适用于含氨基、羟基的聚合物。例如,PES 中空纤维膜经氨基化处理后,可与磺化海藻酸钠发生戊二醛的共价交联反应,使活化部分凝血活酶时间(APTT)由 45 s 延长至 90 s,血小板黏附数量减少超过 65%,显示出优异的抗血栓性能^[21]。

2.4 仿肝素抗凝界面构筑

仿肝素策略通过模拟天然肝素的结构特征或抗凝机理,使膜材料在无需外源肝素的条件下仍能获得良好的抗凝性能。根据其作用方式,仿肝素材料可分为三类:阴离子基团型、两性离子聚合物型以及天然抗凝分子型^[24]。

2.4.1 阴离子基团型仿肝素材料

阴离子基团型仿肝素材料通过在聚合物链段中引入磺酸基、羧酸基或磷酸基等高亲水性阴离子基团,以模拟天然肝素的高度硫酸化特征,从而在膜表面形成强负电荷界面^[25]。该类材料的抗凝机制主要体现在多个方面:首先,表面负电荷能够对血小板产生显著的静电排斥作用,减少其初始黏附并抑制后续活化过程;其次,阴离子基团可干扰凝血因子(如凝血酶 II a 与 X a)在界面的吸附与复合体形成,

从而制约凝血级联反应的关键步骤;此外,材料表面电荷环境的改变能够有效延长 APTT 和凝血酶时间(TT),降低血栓生成风险^[26]。见图 2(a),Liu 等^[27]制备的十二烷基甲基丙烯酸酯(LMA)-丙烯酸(AA)-苯乙烯磺酸钠(SSNa)三元共聚物 P(LMA-AA-SSNa)属于典型代表。该聚合物可借助长烷基链段与膜表面的疏水作用吸附于疏水性聚醚砜膜表面,形成稳定涂层;经改性后膜表现出优异的抗凝性能,其 APTT 超过 600 s,TT 超过 140 s,并同时具备良好的抗蛋白污染能力。

2.4.2 两性离子聚合物型仿肝素材料

两性离子聚合物(如磺基甜菜碱、羧基甜菜碱和磷脂酰胆)分子结构中含有等量的正、负电荷,能够在水环境中迅速构筑致密且稳定的水合层。该水合层通过显著的空间位阻效应和界面水屏蔽作用,有效抑制血浆蛋白、血小板及补体的非特异性吸附,从而阻断固有凝血途径的早期激活过程^[28-29]。与阴离

子基团型仿肝素材料主要依赖与凝血因子相互作用的“主动抗凝”机制不同,两性离子材料通过在界面上构建高度生物惰性的水合层来实现“被动抗凝”。典型两性聚合物,如聚(2-丙烯基-*N,N*-二甲基-*N*-丙烯酰胺)和聚(含氟苯基的甜菜碱型两性离子),可在中性 pH 条件下保持稳定水合状态,显著降低蛋白质和血小板的黏附行为,因此被广泛用于膜材料的表面功能化研究^[30]。见图 2(b),该类改性通常采用自由基引发策略:利用紫外光照射或过硫酸铵等引发剂在膜表面产生活性位点(如羟基或氨基),随后引入两性离子单体进行表面接枝聚合,形成稳定的两性离子接枝层^[31]。改性后的膜表面富含磺酸或羧酸等阴离子基团,能够通过静电排斥进一步降低血小板黏附与聚集,同时明显延长凝血时间,降低血栓形成风险^[31]。此外,表面构建的水合层还可持续抑制血浆蛋白的非特异吸附,减少免疫系统激活,进一步提升膜的整体血液相容性。

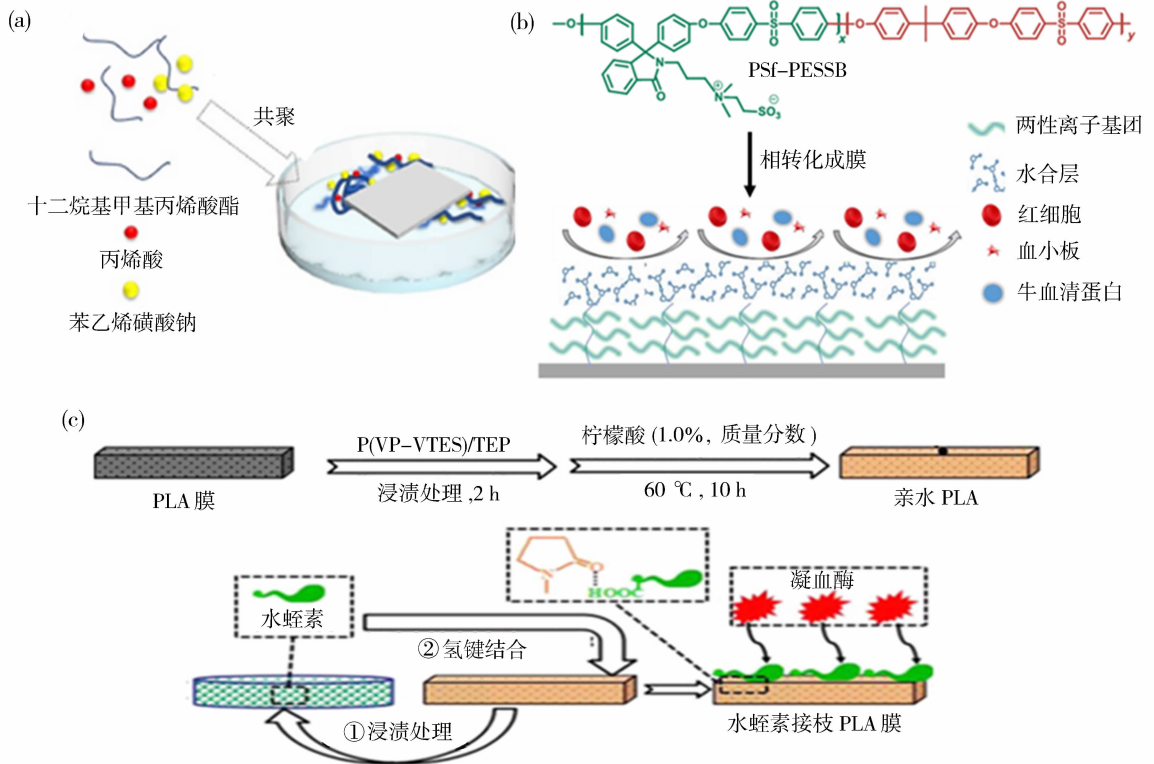


图 2 不同仿肝素类物质的接枝改性过程:两性三元共聚物 P(LMA-AA-SSNa)(a);两性离子聚合物(b);水蛭素(c)

Fig. 2 Grafting modification processes of different heparin-mimicking substances; hydrophilic copolymer P(LMA-AA-SSNa) (a); zwitterionic polymers (b); hirudin (c)

2.4.3 天然抗凝分子型仿肝素材料

天然抗凝分子(如水蛭素、抗凝血酶模拟肽)可特异性结合凝血酶或凝血因子 Xa,从而阻断凝血级

联反应的末端步骤^[32]。此类材料不依赖电荷效应即可产生强效主动抗凝作用,并能在较低剂量下显著延长凝血时间^[33]。然而,由于天然活性分子易发

生构象变化或活性衰减,其固定方式与界面稳定性仍需进一步优化。Li 等^[34]提出了一种将水蛭素固定于聚乳酸(PLA)膜表面的策略,以实现无肝素条件下的安全抗凝功能。如图 2(c)所示,首先利用亲水性聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮-共-乙烯基三乙氧基硅烷)[P(VP-VTES)]对 PLA 膜进行交联处理,将接触角由 91°降低至 6°,显著提高表面润湿性。随后,通过 PVP 链段羰基与水蛭素羧基之间的氢键作用,将水蛭素固定于膜表面。改性后膜的抗凝性能明显提升:APTT 由 47.5 s 延长至 68.8 s,血小板黏附数量降低约 65%,蛋白吸附减少 40%,溶血率控制在 0.5% 以下。

3 血液透析膜的本体改性策略

本体改性是近年来血液透析膜功能化研究中受到广泛关注的重要策略之一。与表面层限定的改性方式不同,本体改性通过在成膜前将功能性小分子、活性聚合物或生物活性基团引入高分子体系,使其在膜的整体结构中实现均匀分布与稳定嵌入。由于功能基团与聚合物主链共存于整个膜基体中,本体改性能够在长期体外循环环境下保持更高的结构稳定性,有效避免界面涂层可能出现的脱落、重排或活性衰减等问题。此外,本体改性与工业化制膜流程(如非溶剂诱导相转化和

干湿纺丝)具有良好的工艺兼容性,可在不显著增加工艺复杂度的前提下实现膜材料性能的整体提升。因此,发展兼具本体抗凝能力及长期稳定性的透析膜材料,对于推动低肝素或无肝素血液净化技术发展具有重要意义。

基于功能基团的引入方式和反应路径,本体改性策略主要包括以下四类:1) 抗凝小分子共价接枝改性;2) 本体化学结构改性;3) 功能聚合物共混改性;4) 多功能协同改性。

3.1 抗凝小分子共价接枝改性

共价接枝活性小分子是最能实现“主动抗凝”的本体改性方法之一。该策略通常分两步进行:首先通过化学反应在聚合物主链上引入特定的反应性位点;随后将具有明确抗凝机制的小分子(如阿加曲班)通过共价键稳定接枝于主链上,使材料在整体结构中具备持续抗凝能力。典型研究由 Fu 等^[35]提出:其通过氯甲基化反应在聚砜骨架上引入 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 活性基团,并利用阿加曲班分子的伯胺基团发生亲核取代,实现阿加曲班-PSf 共价接枝(图 3)。与传统表面肝素化不同,该方法使抗凝剂固定于聚合物整体结构中,不仅稳定性更高,也减少了表面流失风险。改性后膜的 APTT 从 89 s 提升至 145 s,白蛋白吸附显著下降,证明本体嵌入抗凝剂具有良好持续性。

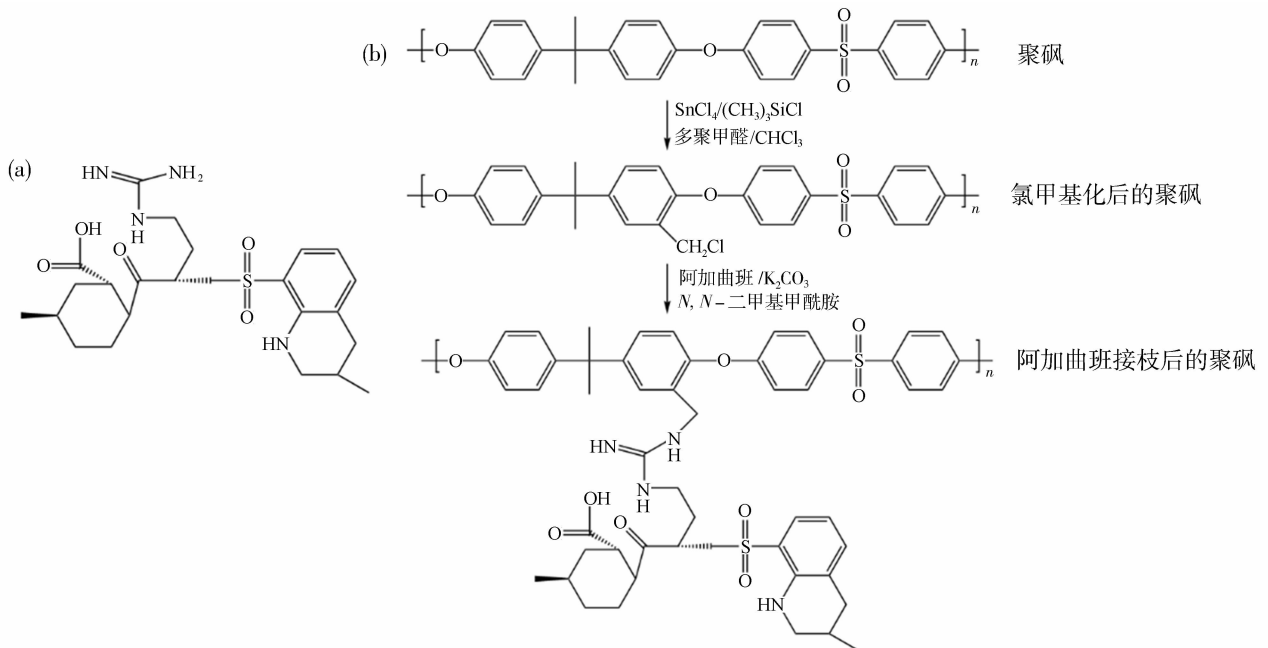


图 3 阿加曲班的分子结构式(a);阿加曲班与聚砜骨架之间的接枝反应过程(b)

Fig. 3 Molecular structure of argatroban (a); grafting reaction process between argatroban and the polysulfone backbone (b)

共价接枝策略的优势体现在:1) 抗凝因子分布均匀,不受表面粗糙度与孔结构限制;2) 抗凝剂不会因冲刷、蛋白替换而脱落;3) 材料在长期透析过程中的功能保持性更高。与表面功能化技术不同,本体改性策略强调在膜成型前将功能性小分子或聚合物直接引入高分子体系中,使目标基团在膜材料内部实现均匀分布并稳定嵌入。这一方式可有效规避表面修饰可能面临的脱落、重新构象或功能失活等问题,兼具优良的加工性和长期使用中的结构稳定性,尤其可满足工业化连续膜制备流程的需求。

3.2 本体化学结构改性

本体化学结构改性通过在聚合物链段直接引入亲水或带电基团,如磺酸基($-\text{SO}_3\text{H}$)和羧酸基($-\text{COOH}$),改变膜的电荷属性、润湿性及界面相互作用行为,提高材料的被动抗凝能力。

3.2.1 磺化改性

磺化是通过氯磺酸、发烟硫酸等强酸对聚合物芳香环进行亲电取代反应,使聚砜类材料引入强阴离子磺酸基团^[36]。膜的负电荷密度提高后,能够通过静电排斥减少血小板黏附、抑制凝血因子吸附,从而延长凝血时间。磺化后的聚合物在水润湿性、膜孔结构均匀性等方面也有显著提升,有利于透析过程中维持稳定的渗透性能。

3.2.2 羧化改性

羧化常以 *n*-丁基锂活化聚合物骨架,引入 CO_2 或含羧基反应物生成 $-\text{COOH}$ ^[37]。羧基不仅提升材料亲水性,也可与金属离子或多组分蛋白发生弱配位,改善与血液成分的界面相容性。该类改性具有结构简单、易于控制和工业化可行性高等优势,是目前研究较为成熟的本体抗凝途径之一。

3.3 功能聚合物共混改性

在功能聚合物共混体系中,磺化聚醚砜(SPES)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)以及磺化壳聚糖是三类典型且应用广泛的共混改性组分。它们分别通过电荷调控、结构调控和生物基功能引入三种路径改善膜的界面性能,但其核心机制均源于提高亲水性与构建稳定水合层。

首先,SPES 由于链段中含有磺酸基团,在与 PSf 共混后可显著提高膜的亲水性和表面负电荷密度。随 SPES 含量增加,膜的接触角可由 85° 降至 38° ,表面粗糙度同步增加,有利于形成持久的水合层结构^[38]。这种界面特性不仅减少血浆蛋白的初始吸附,也通过静电排斥降低血小板黏附,是目前较

成熟的本体改性思路之一。

其次,PVP 作为高亲水性线性聚合物,在共混体系中主要通过微观结构调控发挥作用。PVP 的引入可使相转化过程更加均匀,使膜的微观形貌由指状孔转变为海绵状结构,从而改善整体润湿性。共混膜的接触角可由 80° 降至 30° ,同时抗污染能力与血液相容性均得到提升^[39]。相比 SPES 的电荷调控机制,PVP 更偏向通过结构调控与界面润湿实现被动抗凝。

此外,天然多糖类改性剂如磺化壳聚糖兼具阴离子基团与良好生物相容性,在共混体系中表现出双重作用:一方面,磺酸基团可增强膜表面电荷屏障;另一方面,多糖链段有助于形成柔性水化界面,从而显著延长 APTT 并减少血小板附着^[40]。由于其来源天然、安全性高,天然多糖为本体改性提供了兼具生物性与功能性的材料基础。

综上所述,尽管不同共混材料在化学结构和作用机制上有所差异,但其性能提升路径均遵循“亲水化增强、电荷调控、水合层构建”这一共性规律。共混改性策略不仅制备工艺简单、易于工业化放大,还可通过比例调节实现性能的精细调控,是当前最具应用潜力的本体改性路线之一。

3.4 多功能协同改性

在血液透析过程中,膜材料不仅需要抑制凝血级联反应,还必须应对长期透析环境中的氧化应激、炎症激活以及蛋白不可逆吸附等多重生物化学挑战。单一抗凝或抗氧化策略往往难以同时满足这些复杂需求,因此“多功能协同改性”逐渐成为透析膜材料发展的重要方向。该策略通过在膜体系中同时引入抗凝与抗氧化功能组分,使膜在与血液接触时能够形成稳定的低活化界面,从而实现抗凝、抗炎与抗氧化的综合保护作用。

3.4.1 天然脂质共混

共轭亚油酸(CLA)因具有一定的抗凝及抑制血小板聚集的能力而受到关注,但其成本较高、来源有限,不利于大规模应用。Nguyen 等^[41]提出利用天然脂质(如椰子油)替代 CLA,通过直接共混方式将其引入膜前驱体系。椰子油中的脂肪酸链段与 CLA 结构具有一定相似性,可在成膜过程中赋予材料一定的疏水调控能力与抗凝效应。这一策略的突出特点是:1) 材料经济性显著提高,适合大规模制备;2) 脂质链段可在膜表面形成柔性界面层,减少蛋白不可逆吸附;3) 维持了适度抗凝性能,在低成

本条件下实现功能提升。该研究体现出天然资源在本体改性中的应用潜力,为实现透析膜的低成本功能化提供了新思路。

3.4.2 抗凝与抗氧化的协同构筑

氧化应激在透析过程中被证明与炎症反应增强和凝血敏感性提高密切相关。因此,将抗凝与抗氧化组分协同引入膜体系,可从多个途径降低血液-材料界面的生物反应性。Yang 等^[42]将天然抗氧化剂西利宾林(silibinin)引入 PSf 膜中,通过非溶剂诱导相转化法制备兼具抗凝与抗氧化功能的复合膜。silibinin 的酚羟基结构赋予其优异的自由基清除能力,可有效减轻膜材料在透析过程中的氧化损伤。此外,silibinin 的存在还可进一步改善界面润湿、减少蛋白沉积,从而与基体的抗凝功能形成协同效应。

4 抗凝改性方法的综合对比与未来展望

4.1 商用透析器的抗凝策略与实验室改性方法的对比分析

以费森尤斯 FX 系列为代表的商用透析膜采用了聚醚砜(PES)基材料,通过调控膜结构、孔径分布及界面能特性来改善血液相容性。FX 系列膜通常具有不对称结构、较薄的内皮层及稳定的亲水界面,能够在保证高通量的同时减少蛋白质与血小板在膜表面的吸附^[43]。FX 系列在蛋白吸附、补体激活和血小板黏附等指标上均优于 PES/PVP 共混膜,其血液相容性改善主要依赖于材料体系与工艺参数的

整体优化,而非引入特定的主动抗凝成分^[43]。

相比之下,实验室阶段的抗凝改性策略,如肝素接枝、两性离子聚合物涂层、本体接枝抗凝小分子、磺化/羧化等,在机制上更加有针对性,可通过电荷设计、水合层构筑或直接抑制凝血因子等方式显著提升抗凝效果^[44]。然而,这些方法在长期稳定性、规模化制备、化学反应安全性和成本控制等方面仍存在挑战,与商用产品的成熟工艺仍有差距。总体而言,商用 FX 系列代表的是“工程化、稳定、可大规模生产”的优化路径,而实验室改性策略代表的是“功能性更强但可制造性尚需验证”的研究方向。

4.2 抗凝改性策略的比较

本体改性与表面改性是当前提升透析膜抗凝性能的两类主要策略。二者均旨在改善膜与血液界面的相容性,但其作用位置与功能构筑方式存在明显差异,见表 1。本体改性在成膜前将功能基因引入聚合物体系,使活性结构在材料内部均匀分布,具有较高的结构稳定性与长期使用可靠性;而表面改性通过成膜后的界面处理快速提升膜表面的抗凝性能,工艺灵活、材料适用范围广。

在工程应用中,本体改性更适合于大规模连续制膜流程,可通过磺化、羧化或本体接枝等方式实现材料整体性能提升;表面改性则通过等离子体处理、表面接枝或生物活性分子固定化等方法,在不改变材料主体结构的情况下迅速调控界面行为。两类策略各具特点,实际应用中往往需根据材料体系和临床需求进行选择。

表 1 本体改性与表面改性策略在血液透析膜抗凝性能优化中的对比

Table 1 Comparison of bulk and surface modification strategies for optimizing anticoagulant performance of hemodialysis membranes

对比维度	本体改性	表面改性
改性机制	在膜成型前将功能性基团引入聚合物主链或与其共混,实现结构中功能的稳定嵌入(如磺化、羧化、接枝抗凝药物)	在膜成型后对表面进行功能化处理,引入亲水/抗凝分子(如接枝两性离子聚合物、表面涂层等)以改善与血液的界面相容性效果
效果持久性	功能基因嵌入材料基体内部,耐洗脱、化学稳定,适合长期使用,抗凝效果持久	多依赖表层涂层或官能团,部分方法存在活性下降或脱落风险,需优化稳定性
材料适应范围	需具备化学改性活性的合成聚合物,适用材料有限(如聚砜、聚醚砜);但通过共混策略适配性可扩大	几乎可应用于所有膜材料,尤其在天然高分子和惰性材料上具有广泛适用性
制备工艺	多为化学接枝或物理共混;部分方法合成条件苛刻,但与膜制备可集成,适用于大规模生产(如 NIPS)	工艺灵活多样,但常为膜成型后的附加工艺,涉及表面处理设备或引发剂控制,对批量均一性要求较高
经济性与可扩展性	共混法成本较低,适合工业放大;接枝型改性前期研发投入较高	涂层材料和表面处理步骤可能增加生产成本

4.3 未来研究展望

随着透析治疗向高效、低副作用以及长期安全性的方向持续推进,单一改性策略已难以满足临床对膜材料在抗凝、抗炎、抗氧化和长期稳定性等多维性能上的综合需求。本体亲水化虽可改善润湿性,表面肝素化能够抑制凝血因子,两性离子聚合物可构建稳定水合层,而天然活性分子的引入有助于增强抗氧化与抗炎能力,但这些改性方式往往仅针对膜材料性能的某一方面,在复杂血液环境中难以提供全面的生物相容性保障^[45]。因此,未来研究更需强调多机制协同构筑,通过将本体改性所提供的整体结构稳定性与表面功能化所具备的界面调控能力相结合,构建能够同时抑制凝血、降低蛋白吸附、缓解氧化应激并减少免疫激活的复合功能体系。已有研究表明,协同策略具有显著潜力,例如“本体磺化与表面两性离子接枝”可联合利用整体负电荷与水合层效应,有效减少蛋白和血小板黏附^[31];“本体共混天然抗氧化剂与表面肝素化”则可在增强抗氧化稳定性的同时抑制凝血级联反应^[30,42]。综上,多机制协同改性有望成为未来透析膜材料发展的关键路径,为实现低肝素甚至无肝素透析奠定材料基础。

在基础研究方面,有必要进一步揭示血液与膜材料界面相互作用的动态过程,包括蛋白吸附层的演变规律、补体激活机制及其与细胞响应之间的耦合关系,以指导更具针对性的材料设计。在材料体系上,具备仿生界面特征的两性离子聚合物、天然多糖衍生物以及具有自由基清除能力的生物活性分子将是重要的发展方向。在制膜技术层面,采用绿色溶剂体系、原位共聚接枝与可连续化相转化工艺,有望在保持结构稳定性的同时减少副反应并提升工业化可行性。

总体而言,构建兼具高效抗凝、低免疫激活与优良长期稳定性的多功能透析膜,将依赖本体功能引入、表面界面调控和先进制膜技术的协同推进。基于此开发的新一代透析膜材料,将为低肝素甚至无肝素透析模式的实现提供关键材料支撑和技术基础。

5 结论

血液透析膜抗凝特性研究正从单一功能提升迈向多机制耦合优化阶段。现有表面改性策略方法多样、适用性强,可通过构建亲水层、引入仿肝素基团或两性离子聚合物有效降低蛋白吸附与血小板黏

附;本体改性则通过磺化/羧化、抗凝小分子接枝及功能聚合物共混实现整体性能稳定嵌入,更适于长期透析与工业规模扩展。从工程与临床转化角度看,未来透析膜的突破将依赖表面与本体改性联合调控,通过耦合电荷屏障、水合层构筑、抗凝与抗氧化协同机制,实现低免疫激活、低凝血风险与良好长期运行稳定性。同时,基于血液与膜界面动力过程的基础研究、绿色溶剂制膜与可规模化接枝技术的探索,将进一步推动具有本征抗凝能力的下一代透析膜走向临床应用。预计未来实现低肝素甚至无肝素透析将成为可能,并为透析患者带来更安全、低副作用的治疗模式。

参考文献:

- [1] 乔勤, 顾波, 马骏. 我国与全球终末期肾脏病的流行现状[J]. 中国血液净化, 2014, 13(10): 729-732.
- [2] 徐天成, 夏列波, 牟倡骏. 聚砜类血液透析膜材料和结构研究进展[J]. 膜科学与技术, 2018, 38(1): 129-135.
- [3] Colton C K. Analysis of membrane processes for blood purification[J]. Blood Purif, 1987, 5(4): 202-251.
- [4] Fu X, Lei T, Xiao Y, et al. Preparation and blood compatibility of polyethersulfone dialysis membrane modified by apixaban as coagulation factor Xa inhibitor[J]. Mat Sci Eng C Mater, 2022, 139: 213012.
- [5] An Z, Li Y, Xu R, et al. New insights in poly(vinylidene fluoride) (PVDF) membrane hemocompatibility: Synergistic effect of PVDF-g-(acryloyl morpholine) and PVDF-g-(poly(acrylic acid)-argatroban) copolymers[J]. Appl Surf Sci, 2018, 457:170-178.
- [6] Ronco C, Clark W R. Haemodialysis membranes[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(6): 394-410.
- [7] 于茜, 周建辉, 赵小淋, 等. 血液净化膜材料的临床发展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(2): 103-108.
- [8] Bowry S K, Kircelli F, Himmele R, et al. Blood-incompatibility in haemodialysis: alleviating inflammation and effects of coagulation[J]. Clin Kidney J, 2021, 14: i59-i71.
- [9] Yang Q, Chung T S, Santoso Y E. Tailoring pore size and pore size distribution of kidney dialysis hollow fiber membranes via dual-bath coagulation approach[J]. J Membr Sci, 2007, 290(1): 153-163.
- [10] Chen Y A, Ou S M, Lin C C. Influence of dialysis membranes on clinical outcomes: From history to

- innovation[J]. *Membranes*, 2022, 12(2): 152.
- [11] Eswari J S, Naik S. A critical analysis on various technologies and functionalized materials for manufacturing dialysis membranes [J]. *Mater Sci Energy Technol*, 2020, 3:116-126.
- [12] Tang Y S, Tsai Y C, Chen T W, *et al.* Artificial kidney engineering: the development of dialysis membranes for blood purification [J]. *Membranes*, 2022, 12(2): 177.
- [13] Mollahosseini A, Abdelrasoul A, Shoker A. A critical review of recent advances in hemodialysis membranes hemocompatibility and guidelines for future development [J]. *Mater Chem Phys*, 2020, 248: 122911.
- [14] Yan M, Bai Q, Xu Y, *et al.* Overview of hemodialysis membranes: Methods and strategies to improve hemocompatibility[J]. *J Ind Eng Chem*, 2024, 139: 94-110.
- [15] Horbett T A. Fibrinogen adsorption to biomaterials [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2018, 106(10): 2777-2788.
- [16] 张薇, 阎涛. 血栓形成中的凝血与免疫[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(1): 51-56.
- [17] Fischer K G. Hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia [M]//Heparin-Induced Thrombocytopenia. CRC Press, 2012: 532-561.
- [18] Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients[C]. *Seminars in dialysis*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2009, 22(3): 279-286.
- [19] Zhang Q, Wang R, Chen L, *et al.* Effect of China national centralized drug procurement policy on anticoagulation selection and hemorrhage events in patients with AF in Suining [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1365142.
- [20] Wang Z, Wang K, Hua Y, *et al.* Impact and implications of national centralized drug procurement in China [J]. *Int J Clin Pharm Net*, 2024, 46(6): 1557-1562.
- [21] Salimi E, Ghaee A, Ismail A F, *et al.* Anti-thrombogenicity and permeability of polyethersulfone hollow fiber membrane with sulfonated alginate toward blood purification [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116:364-377.
- [22] Jiang Y, Wang H, Wang X, *et al.* Surface modification with hydrophilic and heparin-loaded coating for endothelialization and anticoagulation promotion of vascular scaffold [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 219:1146-1154.
- [23] Yu X, Zhu Y, Zhang T, *et al.* Heparinized thin-film composite membranes with sub-micron ridge structure for efficient hemodialysis [J]. *J Membr Sci*, 2020, 599:117706.
- [24] He C, Ji H, Qian Y, *et al.* Heparin-based and heparin-inspired hydrogels: size-effect, gelation and biomedical applications[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(8): 1186-1208.
- [25] Cheng C, Sun S, Zhao C. Progress in heparin and heparin-like/mimicking polymer-functionalized biomedical membranes [J]. *J Mater Chem B*, 2014, 2(44): 7649-7672.
- [26] Fischer M, Sperling C, Werner C. Synergistic effect of hydrophobic and anionic surface groups triggers blood coagulation in vitro [J]. *J Mater Sci*, 2010, 21(3): 931-937.
- [27] Liu Y, Li G, Han Q, *et al.* Anticoagulant dialyzer with enhanced Ca²⁺ chelation and hydrophilicity for heparin free hemodialysis [J]. *J Membr Sci*, 2020, 604:118082.
- [28] Sin M C, Chen S H, Chang Y. Hemocompatibility of zwitterionic interfaces and membranes [J]. *Polym J*, 2014, 46(8): 436-443.
- [29] Xiang T, Lu T, Xie Y, *et al.* Zwitterionic polymer functionalization of polysulfone membrane with improved antifouling property and blood compatibility by combination of ATRP and click chemistry [J]. *Acta Biomater*, 2016, 40:162-171.
- [30] Eduok U, Saadati S, Doan V, *et al.* Immobilization of novel synthesized phosphobetaine zwitterions on polyethersulphone (PES) hemodialysis membranes to induce hemocompatibility: Experimental, molecular docking, and ex-vivo inflammatory biomarker investigations [J]. *BME Adv*, 2024, 7:100120.
- [31] Huang S, Chen Y, Wang X, *et al.* Preparation of antifouling ultrafiltration membranes from copolymers of polysulfone and zwitterionic poly(arylene ether sulfone)s [J]. *Chin J Chem Eng*, 2022, 49:100-110.
- [32] Gore S, Andersson J, Biran R, *et al.* Heparin surfaces: Impact of immobilization chemistry on hemocompatibility and protein adsorption [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2014, 102(8): 1817-1824.
- [33] Luu C H, Nguyen N T, Ta H T. Unravelling surface modification strategies for preventing medical device-induced thrombosis [J]. *Adv Healthcare Mater*, 2024,

- 13(1): 2301039.
- [34] Li J, Liu F, Qin Y, *et al.* A novel natural hirudin facilitated anti-clotting polylactide membrane via hydrogen bonding interaction[J]. *J Membr Sci*, 2017, 523:505-514.
- [35] Fu X, Ning J P. Synthesis and biocompatibility of an argatroban-modified polysulfone membrane that directly inhibits thrombosis[J]. *J Mater Sci Mater M*, 2018, 29(5): 66.
- [36] Akram A, Iqbal M, Yasin A, *et al.* Sulfonated molecules and their latest applications in the field of biomaterials: A review[J]. *Coatings*, 2024, 14(2): 243.
- [37] Xiang T, Xie Y, Wang R, *et al.* Facile chemical modification of polysulfone membrane with improved hydrophilicity and blood compatibility[J]. *Mater Lett*, 2014, 137:192-195.
- [38] Kaleekkal N J, Thanigaivelan A, Tarun M, *et al.* A functional PES membrane for hemodialysis-preparation, characterization and biocompatibility[J]. *Chin J Chem Eng*, 2015, 23(7): 1236-1244.
- [39] Qin H, Nie S, Cheng C, *et al.* Insights into the surface property and blood compatibility of polyethersulfone/polyvinylpyrrolidone composite membranes: toward high-performance hemodialyzer [J]. *Polym Adv Technol*, 2014, 25(8): 851-860.
- [40] Xue J, Zhao W, Nie S, *et al.* Blood compatibility of polyethersulfone membrane by blending a sulfated derivative of chitosan[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 95 (1): 64-71.
- [41] Nguyen H, Nguyen N, Tran N, *et al.* Anticoagulation properties of virgin coconut oil-loaded electrospun polyurethane/polycaprolactone membrane [J]. *Mater Lett*, 2022, 320:132403.
- [42] Yang N, Jia X, Wang D, *et al.* Silibinin as a natural antioxidant for modifying polysulfone membranes to suppress hemodialysis-induced oxidative stress[J]. *J Membr Sci*, 2019, 574:86-99.
- [43] Zawada A M, Griesshaber B, Ottillinger B, *et al.* Development and investigation of a new polysulfone dialyzer with increased membrane Hydrophilicity[J]. *Membranes*, 2025, 15(5): 132.
- [44] Ji H, Li Y, Su B, *et al.* Advances in enhancing hemocompatibility of hemodialysis hollow-fiber membranes [J]. *Adv Fiber Mater*, 2023, 5(4): 1198-1240.
- [45] Nazari S, Abdelrasoul A. Impact of membrane modification and surface immobilization techniques on the hemocompatibility of hemodialysis membranes: A critical review[J]. *Membranes*, 2022, 12(11): 1063.

Research progress on anticoagulant modification of hemodialysis membranes

XIE Songchen, XI Zhenyu, CHEN Jiatong,
LI Shaohua, ZHANG Xinmiao

(Sinopec (Beijing) Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd., Beijing 100013, China)

Abstract: Hemodialysis membranes serve as essential carriers in end-stage renal disease (ESRD) treatment and various blood purification modalities, and their anticoagulant performance directly determine dialysis efficiency and clinical safety. Currently commercial membranes are predominantly prepared from hydrophobic polymers such as polyethersulfone (PES), polysulfone (PSf), and polyvinylidene fluoride (PVDF). Although these materials possess excellent mechanical and chemical stability, they readily induce protein adsorption and platelet adhesion, subsequently triggering coagulation cascades and compromising long-term dialysis performance. To reduce dependence on systemic heparin administration and improve hemocompatibility, recent research has focused on surface and bulk anticoagulant modification of dialysis membranes. This review summarizes major surface-engineering strategies, including surface activation, coating construction, layer-by-layer self-assembly, and heparin-mimetic modifications, as well as bulk modification approaches such as sulfonation/carboxylation, covalent grafting of active anticoagulant molecules, functional polymer blending, and anticoagulation-antioxidation synergistic design. Particular attention is given to the associated mechanisms, structural stability and manufacturing feasibility, followed

by a comparative evaluation of the strengths and limitations of each strategy. Current evidence suggests that multi-mechanism synergistic modification may overcome the performance bottlenecks of single-mode modification and provides a promising pathway for developing low-heparin or heparin-free dialysis membranes. This work aims to offer theoretical guidance for the design and industrial translation of high-performance hemodialysis membranes.

Key words: hemodialysis membrane; anticoagulant modification; bulk modification; surface functionalization; hemocompatibility

(上接第 218 页)

COF membranes from two aspects; liquid-liquid interfacial polymerization strategies and the underlying membrane-formation mechanisms. Particular emphasis is on how the monomer configuration, solvent systems, interfacial activation strategies and interfacial tension regulation affect the structure and performance of COF membranes, with the aim of clarifying the formation pathways of COF membranes prepared at liquid-liquid interfaces. This review is concluded by discussing the current bottlenecks in mechanistic studies and proposing future research directions to guide the rational design and optimization of COF membranes and to broaden their application scope.

Key words: COF membranes; interfacial polymerization; membrane-formation mechanism; liquid-liquid interfacial polymerization

致谢 2025 年度《膜科学与技术》全体审稿专家

岁序更替,华章日新。值此 2026 年开年之际,《膜科学与技术》编委会与编辑部全体同仁,谨向 2025 年为期刊倾心付出,鼎力参与审稿工作的 215 位专家,致以最诚挚的感谢与最崇高的敬意!

2025 年,《膜科学与技术》继续入选北京大学《中文核心期刊要目总览》、《中国科学引文数据库》(CSCD)核心期刊目录、RCCSE 中国核心学术期刊(A)、《中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)》,继续被《中国学术期刊(光盘版)》(CNKI)、万方数据库、维普数据库、《世界期刊影响力指数(WJCI) 报告》及美国化学文摘社(CAS)、EBSCO、JST 等国内外多家数据库收录。

而这背后,离不开各位专家的无私奉献与专业坚守——您以深厚的学术积淀、严谨的治学态度,在百忙之中投入宝贵时间,对每一篇稿件进行细致审阅、深度剖析,从研究设计的科学性、实验数据的可靠性,到理论分析的逻辑性、学术表达的规范性,都提出了极具建设性的意见与建议。您对前沿方向的敏锐洞察,助力膜科学领域的创新成果更加扎实、更具价值。无论是对创新点的充分肯定,还是对不足处的坦诚指正,都为《膜科学与技术》的质量提升筑牢了坚实基础,也为学科的健康发展注入了不竭动力。

展望未来,《膜科学与技术》将继续深耕学科前沿,致力于搭建更高质量的学术交流平台。我们衷心期盼,在新的一年里,各位专家能够一如既往地给予信任与支持,继续与我们携手同行,共同推动膜科学与技术领域的学术创新与成果转化,为国家重大战略需求提供更坚实的学术支撑。

最后,衷心祝愿各位审稿专家身体健康,工作顺利!

以下是 2025 年度《膜科学与技术》审稿专家名单(按姓氏音序排列):

- | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 毕 飞 | 曹雪丽 | 曹义鸣 | 常启兵 | 陈英波 | 程喜全 | 崔朝亮 | 崔振宇 | 单美霞 | 丁 力 | 董应超 | 樊森清 | 范益群 |
| 傅荣强 | 高学理 | 葛 亮 | 龚耿浩 | 顾学红 | 郭春禹 | 郭红霞 | 郭玉海 | 韩 乐 | 韩小龙 | 郝晓刚 | 何 涛 | 何雪忠 |
| 贺高红 | 贺清尧 | 侯得印 | 胡云霞 | 黄 菲 | 黄 霞 | 黄小军 | 纪志永 | 江河清 | 姜晚滨 | 蒋兰英 | 金花琳 | 金丽梅 |
| 金 焱 | 靳 健 | 康国栋 | 况武星 | 郎万中 | 黎 明 | 李保安 | 李春丽 | 李建新 | 李 健 | 李 健 | 李 琳 | 李南文 |
| 李 培 | 李胜海 | 李炜怡 | 李卫星 | 李先锋 | 李贤辉 | 李祥村 | 李砚硕 | 李奕帆 | 李忠芳 | 李 恒 | 廖俊斌 | 廖祥军 |
| 廖 园 | 林本才 | 林 彬 | 林红军 | 林久养 | 林立刚 | 林亚凯 | 刘 富 | 刘公平 | 刘国昌 | 刘江涛 | 刘 杰 | 刘久清 |
| 刘 凯 | 刘立芬 | 刘庆林 | 刘新磊 | 刘训道 | 刘 毅 | 刘长坤 | 刘 壮 | 卢善富 | 罗建泉 | 吕晓龙 | 马沧海 | 马小华 |
| 马晓华 | 毛 恒 | 孟凡刚 | 孟 洪 | 孟建强 | 潘福生 | 潘杰峰 | 潘巧明 | 潘献辉 | 彭跃莲 | 乔志华 | 邱鸣慧 | 任吉中 |
| 任龙飞 | 阮雪华 | 邵嘉慧 | 邵 路 | 申利国 | 沈江南 | 宋成文 | 苏保卫 | 孙 德 | 孙世鹏 | 孙 跃 | 唐 娜 | 唐 堂 |
| 田 瑞 | 万灵书 | 汪 婧 | 王保国 | 王海涛 | 王建强 | 王建友 | 王 捷 | 王 景 | 王景涛 | 王 军 | 王 雷 | 王 磊 |
| 王立国 | 王丽华 | 王乃鑫 | 王涛 | 王同华 | 王 薇 | 王小侏 | 王学瑞 | 王 艳 | 王 哲 | 王正宝 | 王 志 | 王志刚 |
| 王志刚 | 王宏伟 | 魏海兵 | 魏逸彬 | 吴 洪 | 吴 亮 | 吴雪梅 | 伍艳辉 | 武春瑞 | 武哲佳 | 肖慧芳 | 肖 康 | 肖羽堂 |
| 谢 锐 | 徐 慢 | 徐至康 | 徐志康 | 许振良 | 薛立新 | 焉晓明 | 严 峰 | 杨建华 | 杨景帅 | 杨正金 | 姚之侃 | 伊春海 |
| 易 砖 | 于海军 | 俞三传 | 袁治章 | 张本贵 | 张海宁 | 张慧峰 | 张 林 | 张奇峰 | 张秋根 | 张 睿 | 张守海 | 张所波 |
| 张卫东 | 张雯翔 | 张小亮 | 张小珍 | 张新妙 | 张亚萍 | 张亚涛 | 张 杨 | 张忠国 | 赵成吉 | 赵 丹 | 赵 强 | 赵姗姗 |
| 赵 颂 | 赵长伟 | 赵之平 | 郑吉富 | 钟 璟 | 仲兆祥 | 周荣飞 | 周守勇 | 周 勇 | 周政忠 | 周宗尧 | 朱宝库 | 朱利平 |
| 朱美华 | 朱孟府 | 朱雪峰 | 朱玉长 | 庄黎伟 | 庄永兵 | 邹 栋 | | | | | | |