

文章编号: 1008-1542 (2024) 00-0000-00

血液透析膜在抗凝血改性方面的研究进展

王 宣^{1,2}, 李泽华^{1,2}, 史润婕^{1,2}, 李田田^{1,2}, 王若琳^{1,2}, 牛春梅^{1,2}

(1. 河北科技大学材料科学与工程学院, 河北石家庄 050018;

2. 河北省柔性功能材料重点实验室, 河北石家庄 050018)

摘要: 血液透析 (HD) 是一种血液净化方案, 用于清除血透患者血液中积累的代谢废物。透析膜是血液透析器最重要的组成部分, 其性能取决于清除有毒溶质的可行性和生物相容性。但是当膜材料与血液接触时, 血浆蛋白会快速吸附在膜表面, 并与血小板上的糖蛋白受体结合, 导致血小板活化、凝血级联反应和补体激活, 从而形成凝血及血栓, 严重威胁着患者的健康和生命安全。因此, 迫切需要开发出更有效的透析膜材料, 以降低蛋白质附着, 提高抗凝血性和毒素清除效率, 从而提高透析性能。为了赋予血液透析膜良好的抗凝血性能, 需要有针对性地对膜材料进行改性, 如表面微观结构、表面电荷和润湿性等, 以保持其在血液相容性方面的可控性。总结了膜的改性技术; 阐述了现阶段 HD 膜面临的挑战与改进策略; 阐明了当前抗凝血改性策略大多存在稳定性较差、易脱落的问题, 改性过程通常涉及到有机溶剂和化学药品的使用; 对透析膜抗凝血改性技术未来的发展方向进行了展望: 1) 开发智能响应材料, 实现动态的抗凝血功能; 2) 构建仿生膜表面, 减弱人体的排异反应; 3) 设计动态和可再生表面, 使其在使用过程中能够自我修复或再生; 4) 绿色化改性方法, 既能实现高效的抗凝血改性, 又能减少生产过程中对环境的污染。

关键词: 功能高分子材料; 血液透析膜; 抗凝血; 血液相容性; 膜表面功能化

中图分类号: TQ028.8

文献标识码: A

Research progress on modification of hemodialysis membranes with anticoagulant properties

WANG Xuan^{1,2}, LI Zehua^{1,2}, SHI Runjie^{1,2}, LI Tiantian^{1,2}, WANG Ruolin^{1,2}, NIU Chunmei^{1,2}

(1. School of Materials Science and Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China;

2. Hebei Key Laboratory of Flexible Functional Materials, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: Hemodialysis (HD) is a blood purification protocol, which can be used to remove metabolic wastes that accumulated in the blood of hemodialysis patients. The dialysis membrane is the most important component of hemodialyzer, and its performance depends on the feasibility and biocompatibility of removing toxic solutes. However, when the membrane material is in contact with blood directly, plasma proteins will quickly adsorb on the surface of the membrane and bind to the glycoprotein receptors on platelets, resulting in platelet activation, coagulation cascade and complement activation. This will inevitably induce coagulation and thrombosis, threatening the health and life safety of patients. Therefore, there is an urgent need to develop novel dialysis membrane materials that can effectively mitigate protein adhesion, enhance anticoagulant properties, and improve removal efficiency of toxin, thereby optimizing dialysis performance. In order to confer favorable anticoagulant properties upon hemodialysis membranes, it is imperative to modify the membrane materials, including surface microstructure, surface charge and wettability, thereby ensuring their controllability in terms of

收稿日期: 2024-03-24; 修回日期: 2024-08-02; 责任编辑: 冯民

基金项目: 国家自然科学基金 (22308085); 河北省自然科学基金 (B2020208083); 2024 年河北省硕士在读研究生创新能力培养资助项目 (CXZZSS2024081)

第一作者简介: 王宣 (1999-), 女, 河北廊坊人, 硕士研究生, 主要从事血液透析膜的结构及表界面功能调控方面的研究。

通信作者: 李田田, 博士。E-mail: litiantian669@163.com

blood compatibility. The modification technology of the membrane was summarized. The challenges and improvement strategies faced by HD membranes in the current stage of anal dilation was elaborated. It was clarified that most of the current anticoagulant modification strategies have the problem of poor stability and easy detachment, while the modification process usually involves the usage of organic solvents and chemicals. This review also puts forward prospect on the developing direction of anticoagulant modification technology for dialysis membranes: 1) developing intelligent responsive materials to achieve dynamic anticoagulant functions; 2) constructing a biomimetic membrane surface to reduce the body's rejection reaction; 3) designing dynamic and renewable surfaces that can self-recover or regenerate; 4) carrying out green modification methods which can not only achieve efficient anticoagulant modification but also reduce environmental pollution.

Keywords: functional polymer material; hemodialysis membrane; anticoagulation; blood compatibility; membrane surface functionalization

在血液透析的过程中，透析膜作为分离介质，借助膜两侧血液与透析液之间的浓度梯度、渗透压梯度、压力梯度等作用，促进患者血液中尿素、肌肝、尿酸等中小分子毒素向透析液扩散，同时为了保证患者机体电解质和酸碱度的平衡，还要通过透析液向血液中补充人体所需离子，透析示意图如图 1 所示。因此，血液透析治疗的效果与血液透析膜的性能有着极大的关系^[1]。

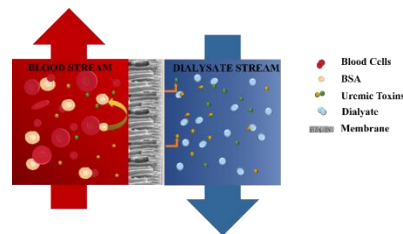


图1 血液透析原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the principle of hemodialysis

根据透析膜材料的发展阶段可分为纤维素膜和合成膜^[2]。纤维素膜是第1代血液透析膜，它的膜壁极薄（壁厚 $\leq 15 \mu\text{m}$ ），通透性好，有利于扩散运输，且成本低，在早期的血液透析中广泛应用，但其会激活补体和白细胞，诱发炎症反应，被称为生物不相容性透析膜^[3-4]。纤维素膜包括再生纤维素膜和仿生纤维素膜，该类膜具有良好的亲水性与透水性，清除小分子毒素的能力强，但由于其聚合物链中的羟基（—OH）在与血液接触时会激活补体、中性粒细胞超氧化物及细胞因子，进而导致多种心血管疾病^[1,5-6]。之后研究者们发现对纤维素膜表面的一OH进行化学修饰，可以有效减弱其激活补体作用，提升生物相容性，如血仿膜、醋酸纤维素（CA）膜^[4]。第2代血液透析膜为合成膜，包括聚丙烯腈（PAN）、聚砜（PSf）、聚醚砜（PES）等^[7-8]，它们组成均匀，结构对称，其中，PAN膜不仅对中等分子量物质的去除能力更强，同时还具有优良的耐有机溶剂特性^[9]。聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）表面带有较强的负电荷，对 $\beta 2$ -微球蛋白等其他相对分子质量超过5 000 Da的分子有较强吸附清除能力^[9]，其机械强度与化学稳定性高，耐清洗性较好，宜重复使用，但由于其固有的疏水性，膜与血液接触时，会发生溶血、凝血现象，导致蛋白质（血清蛋白质）在膜表面和孔内吸附，渗透通量降低^[10-11]。在临床治疗中，如果使用的透析膜材料能在较短时间内达到较好的透析效果，可大大提高透析效率，减轻患者痛苦。高性能血液透析膜需具有良好的血液相容性、具有优异水渗透性的同时保持稳定的溶质截留性、在不同跨膜压力下具有足够的机械强度、制备改性工艺简单易操作、成本低廉等。

1 膜材料-血液界面相互作用

血液是一种复杂的生物液体，它包含4 500余种蛋白质和肽，以及参与复杂生物现象的细胞^[12]。临床中使用的与血液接触的材料都会引发不良的材料-血液相互作用，如血栓和炎症^[13]。目前，改善材料-血液相互作用的2个常见目标是设计生物惰性表面和生物活性表面^[14]。但这两种方法只在短期内有效果，无法实现透析膜材料真正长期稳定的血液相容性。凝血是指血液由流动的液体状态变成不能流动的凝胶状态的过程，是生理性止血的重要环节，产生凝血的途径有内源性凝血和外源性凝血两种^[15-16]。

在血液与膜材料接触的短时间内，首先发生蛋白质分子在透析膜材料表面的竞争性吸附，吸附的蛋白质的数量和种类决定了透析膜的血液相容性好坏^[17]。在凝血过程中，会发生蛋白质吸附和血小板黏附，一般认为，材料表面黏附的血小板越多、形态变化越大、释放的活性颗粒物质越多，材料表面越容易发生凝血现象^[18-19]。血小板被膜材料激活后，可以活化血液中其他细胞，活性物质随之被释放，这些活性物质也将参与介导膜材料引起各种生物学反应^[20]，接着发生凝血级联反应，使纤维蛋白原聚集，形成纤维蛋白凝胶^[16]，最终形成血栓。这些细胞是引发膜材料-血液不良相互作用的关键^[12]。总的来说，血栓的形成大致为以下4步：1) 蛋白质吸附；2) 血小板黏附和活化；3) 凝血级联反应；4) 血栓形成。如图2所示。

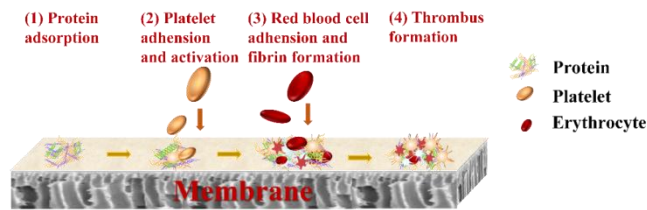


图2 血栓的形成过程

Fig. 2 Process of thrombosis

2 提高血液透析膜抗凝血性能的方法

正如上文所述，血液透析过程中使用的透析膜材料在物理、化学和生物特性上与人体血液组织成分明显不同，这会导致不良的（甚至是灾难性的）膜材料-血液相互作用^[12]。开发新型透析膜材料的研究重点是：减少膜材料-血液之间的相互作用，提高膜材料的抗凝血性和血液相容性；增强膜的渗透性和对目标溶质的选择分离性能^[21-23]。由于膜的性质与血液成分的吸附、流变动力学等有着密切的关系^[24]，研究者们可以通过调控膜表面的稳定性、均匀性、亲水性、粗糙度、孔隙率、带电性以及引入功能性基团等策略，来提高膜的抗凝血性^[25]。目前研究人员开发了多种改性策略，包括共混亲水性添加剂^[26-27]、层层自组装^[27]、接枝亲水性聚合物刷^[28]、制备水合层^[29]、水凝胶^[30]、混合基质膜^[31-32]、辐射诱导接枝^[33-34]等途径来提高透析膜的血液相容性。或通过接枝具有抗凝血功能的官能团来实现对血液透析膜的抗凝改性，如磺酸基（—SO₃H）和羧基（—COOH），它们可以抑制凝血酶的活性，增强抗凝血酶活性，进而抑制血栓的形成，增强其抗凝作用。还可以通过在膜材料表面引入肝素或肝素衍生物（类肝素），该类物质能够减少血液中的蛋白质吸附、血小板黏附和聚集，以实现高分子材料表面的肝素化改性，减弱血液与透析膜之间不良的相互作用^[24]。

2.1 共混改性

共混改性是将聚合物与不同的材料（聚合物或无机纳米颗粒等）混合在一起达到膜改性的目的^[35]。该方法通常采用非溶剂诱导相分离法制膜，亲水或两亲性的高分子添加剂与基体高分子材料通过溶液共混后，添加剂中的亲水部分会在凝固浴中迁移至膜表面，从而增加膜表面的亲水性，提高抗蛋白质吸附的能力^[5]。该方法操作简单、成本低廉，易于实现大规模生产^[5]，已成为目前制造具有特定性能的透析膜材料的一种简单而通用的策略。

XIX-RODRIGUEZ 等^[36]通过将聚乳酸（PLA）与两亲性嵌段共聚物共混，制备了新型血液相容的 PLA/两亲性共聚物共混膜，其中两亲性共聚物改善了膜的亲水性和防污性能，提高了膜的纯水通量和通量恢复率，并且在中小分子毒素的对流传输和大分子蛋白质的高保留率之间也取得了很好的平衡，但添加剂可能影响膜的机械性能和稳定性，影响其在实际应用过程中的使用寿命。WANG 等^[37]将季铵化两性离子聚合物通过共混法添加到 PES 基膜中，改性膜的表面粗糙度相对较低，促进了膜血液相容性的改善。LIU 等^[38]采用浸没沉淀相转化法制备了沃拉帕沙（Vorapaxar）改性 PSf 膜（VMPSf），水接触角显著降低，亲水性得到明显改善，膜表面黏附的血小板数量明显减少，抑制了血小板活化，减少了纤维蛋白原吸附。LI 等^[39]合成了带有阴离子的超亲水性聚（2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸）（PAMPS）聚合物，将其与 PES 混合，通过阳离子聚电解质（PHMB）诱导的相分离过程制备了新型双作用膜，改性膜具有良好的亲水性，可调节抗菌和抗凝血性能，同时可以保持良好的选择渗透性。REN 等^[40]通过缩合聚合与亲核取代反应合成了基于甲氧基聚乙二醇与聚醚砜（mPEG-b-PES-b-mPEG）的嵌段共聚物（BCP），该生物血液透析膜的血液相容性和对毒素的筛分能力得到了明显提升。HELMCKE 等^[41]将聚醚砜/聚乙烯基吡咯烷酮（PES/PVP）膜与聚苯乙烯-马来

酸酐 (SMA) 共聚物混合, 通过共价键将胺基锚定在膜表面, 并应用于后续抗凝膜的改性与肝素修饰, 最终达到增加膜抗凝血性与血液相容性的目的。FAHMI 等^[42]将氧化石墨烯 (GO) 添加到 PES 混合基质膜 (MMMs) 中, 以改善血液透析膜的性能。GO 的加入提高了 MMMs 的亲水性, 在对肌酐进行截留时的通量和清除率分别为 $2.94 \text{ L m}^{-2} \text{ h}^{-1}$ 和 78.3%。醋酸纤维素 (CA) 血液透析膜已广泛应用于生物医学领域, 特别是血液透析应用, CA 膜的主要问题是选择性和血液相容性较差。AZHAR 等^[26]以聚乙烯醇 (PVA) 和聚乙二醇 (PEG) 为添加剂对 CA 膜进行过滤性能和生物相容性改性。纯水通量高达 $42.48 \text{ L/m}^2 \text{ h}$, 对牛血清白蛋白 (BSA) 排斥率高达 95%, 延长了凝血时间, 膜表面形成的血栓量减少。ATHIRA 等^[43]将合成的磺化聚醚砜 (SPES)、CA 与 PES 共混, 制备 SPES/PES、CA/PES 共混膜, 改性膜的抗凝血特性以及细胞相容性均优于 PES 基膜, 其示意图如图 3 所示。KALUGIN 等^[44]通过提高 PES 膜的疏水性来提高其血液相容性, 首先对二氧化硅纳米颗粒进行表面改性, 再通过相转化技术在 PES 中掺入改性二氧化硅纳米颗粒以制备改性 PES 平板膜, 该策略显著提高了 PES 膜的血液相容性, 抗凝血能力增强, 并且对于炎症反应也具有一定的调控作用。FENG 等^[45]将 PES 与聚乙烯胺 (PVAm) 改性羧基碳纳米管 (mCNTs) 和柠檬酸盐基聚八亚甲基-柠檬酸盐 (POC) 预聚物共混, 制备了具有自凝性能的 PES 复合膜, 其中 POC 预聚合物通过螯合血液 Ca^{2+} 和对内在凝血因子的失活作用来提供抗凝血性能, 复合膜具有理想的自凝能力。FU 等^[46]以阿哌沙班为 FXa 抑制剂对 PES 膜进行改性, 改性后的膜对蛋白吸附减少, 抑制了内在、外在和常见凝血途径的激活, 改性膜具有更好的抗凝性能。LIU 等^[47]采用相还原法制备了吸附扩散膜, 由单宁酸 (TA)、PEI 和 Fe(II)/Cu(II) 双金属离子组成的吸附剂与血液透析膜之间的协同作用, 膜表面均匀分布的 Cu(II) 位点可以将 S-亚硝基硫醇转化为一氧化氮来促进血液相容性, 从而抑制血小板活化, 增强膜抗凝血性。

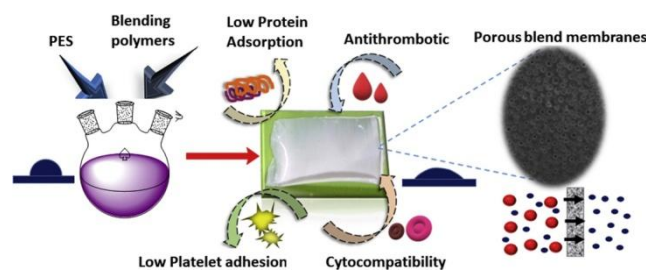


图 3 SPES/PES 共混膜的制备示意图^[48]

Fig. 3 The preparation of SPES/PES blend membranes^[48]

通过引入添加剂与聚合物共混的方法可以扩大膜材料的生产范围, 调节膜的基本结构、亲水性和孔径大小, 以制备具有各种特性的聚合物。王旭^[49]以 PPBES 为聚合物, DMAc 为溶剂, PVP 为添加剂, 采用干湿相转化法制备 PPBES 血液透析中空纤维膜, 该膜具有优异的渗透性与更好的蛋白质防污性能, 与 PES 膜相比, PPBES 血液透析对尿素的清除率、对溶菌酶清除率都有增加。刘燕妮等^[50]通过非溶剂诱导相分离技术制备了 PLA/GO 复合膜, 随着 GO 含量的增加, 膜的孔隙率、亲水性和水通量呈现先增大后减小的趋势。GO 还可以提高 PLA 膜的热稳定性、拉伸性能以及 PLA 膜的血液相容性。祁旭超^[51]以 PSf 为基膜材料, RES 为改性剂, PEG 为致孔剂, DMAc 为反应溶剂, 采用浸没沉淀相转化法制得抗氧化 PSf/RES 共混改性膜, 与纯 PSf 膜相比, 改性膜的亲水性大大提高, 渗透分离性能显著提升, 对自由基的清除率分别可达到 80% 和 98% 以上, 抗氧化性得到极大提高, 具有良好的血液相容性。

2.2 表面涂覆

表面涂覆是利用非共价键 (弱范德华力或氢键力) 将具有特定功能性的生物高分子固定在材料表面的改性方法^[52-53], 该方法可通过浸涂、旋转涂覆、物理吸附等方式进行^[54], 是一种简单、经济、环保的表面改性技术。

临床中在解决凝血问题时, 使用最多的抗凝剂就是肝素, 这是因为肝素带有的负电荷可以阻止蛋白质吸附, 减少血栓生成和凝血现象的发生^[17]。—COOH、—SO₃H、—OH、硫酸根 (SO₄²⁻) 等基团在血液中与肝素的生物活性相似, 可以络合凝血因子, 故在合成的聚合物材料中引入此类官能团可延长凝血时间, 提高膜材料的抗凝血能力^[55]。WANG 等^[56]制备了一种新型聚 (4-甲基-1-戊烯) /聚丙烯 (PMP/PP) 薄膜复合膜 (TFC), 其抗凝涂层由聚 (4-苯乙烯磺酸钠) 和交联 PVA 组成。其中, 聚 (4-苯乙烯磺酸钠) 含有抑制凝血因子 (FVIII 和 FXII) 的 —SO₃H, 交联 PVA 含有大量 —OH, 抑制了蛋白质吸附, 增加了抗凝血涂层的

稳定性，膜的亲水性也得到了进一步的提升，其示意图如图 4 所示。TA 是一种广泛存在于植物中的多酚，在制革工业和生物医学领域应用广泛^[57]。多酚具有多重作用，例如 TA 及其衍生物具有抗氧化特性，可用于食品包装和血液净化^[58-59]，由于其强大的黏附性能，可以黏附在各种膜基材上^[57]。CHEN 等^[60]将 TA 涂层作为活性氧（ROS）清除剂，固定在 PES 血液透析膜表面，结合环状聚（2-乙基-2-噁唑啉）（PEtOx）刷的高生物相容性和肝素（Hep）的抗凝血性能。基于互补碱基配对作用，部分水解的 PEtOx 还具有额外的锚定位点，可以将肝素涂层结合到血液透析膜表面。改性后膜的血清抗氧化能力大大提高，血液相容性显著改善。WEI 等^[61]采用非溶剂诱导相分离和表面涂覆法制备了高蛋白保留率的 PES 膜，TA 和 α -硫辛酸（ α -LA）形成水合层，形成光滑的肾小球内皮样涂层。 α -LA 在膜表面形成交联网络，可以控制膜孔隙的大小。通过 Michael 加成反应和烯醇点击反应将 α -LA 固定在膜表面，改性后的膜孔具有良好的亲水性、渗透性和蛋白质保留性。之后，他们还模拟肾小球内皮细胞化表面，将 TA、对乙烯基苯磺酸钠（SVBS）和 α -LA 引入到 PES 膜上，成功制备出富含多阴离子和类肝素基团的光滑抗凝涂层，TA 和 α -LA 可以形成水合层，形成光滑的肾小球内皮样的皮层，改性膜具有较好的亲水性（水接触角为 29.7° ），尿素清除率（96.5%）和较高的 BSA 蛋白保留率（99.7%）^[58]。ROSE 等^[62]在商业透析膜上先涂覆一层壳聚糖（CS）涂层，随后对膜表面进行肝素化处理，该策略仅需一步即可完成，简单便捷。改性后的膜表面表现出显著的电荷差异，纯水渗透量也显著增加，此外，改性膜有较强的防污性能和优异的血液相容性。TENG 等^[63]通过聚（ ϵ -己内酯）与二氢乙烷二异氰酸酯的直接扩链反应，制备了含有有序硬链段的聚（酯-氨基甲酸乙酯）（PEU），并通过溶剂蒸发法制备了 PEU 膜，再将交联硅树脂（CLS）层结合到 PEU 膜表面。制备的改性膜表现出优异的拉伸性能和血液相容性。氧化石墨烯表面富含丰富的 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 和环氧基团（ $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ），可以为膜表面提供大量的负电荷，提高膜的亲水性，增强透析膜的血液相容性^[64]。KALEEKAL^[65]首先通过聚多巴胺的黏附作用将肝素锚定在 GO 纳米片上，制备出功能化氧化石墨烯（f-GO），再将 f-GO 引入到聚醚酰亚胺膜上，f-GO 的加入抑制了血浆中的蛋白质吸附（ $>90\%$ ），减弱了血小板的活化作用，降低了血小板黏附量（103 倍），延长了凝血时间，减少了凝血酶的产生，并且任何补体途径都不会被激活，制备的膜材料稳定较好，具有优异的血液相容性。张迪^[66]将没食子酸（gallic acid, GA）涂覆在 PVDF 血液透析膜表面，形成 GA 活性涂层，并以该涂层为二次功能化位点，通过氢键和静电相互作用在膜表面上沉积了磺化 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 。磺化 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 能增强膜表面的抗蛋白吸附能力，改性血液透析膜具有高效的清除溶菌酶的能力，并且能高效去除中、小分子毒素。

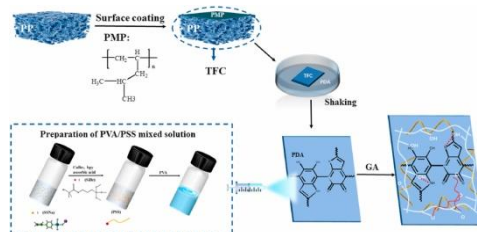


图 4 PMP/PP TFC 膜的制备及 PVA/PSS 抗凝改性示意图^[56]

Fig. 4 Schematic illustration of the preparation of PMP/PP TFC membrane and subsequent anticoagulant modification with PVA/PSS^[56]

2.3 化学接枝

化学接枝技术通过共价键将功能性基团固定在膜表面，使基底与接枝物结合，进而对膜表面进行不同的功能性修饰，使其具有高密度和更持久的化学稳定性，从而减少材料与血液成分相互作用。通过接枝亲水性基团来改善血液相容性，可以防止血浆蛋白吸附和血小板的黏附^[55]。该方法包括偶联接枝、化学或臭氧引发接枝等。相比于物理涂覆，化学接枝法更加稳定，在生理环境中能保持较长时间。

YAN 等^[67]为了改善 PSf 膜的血液相容性，将 4-（氯甲基）苯甲酸（CMBA）和磺化羟丙基壳聚糖（SHPCS）接枝到 PSf 膜表面。首先通过 Friedel-Crafts 烷基化反应将 CMBA 接枝到 PSf 膜表面，再通过酯化反应将 SHPCS 接枝到 BAPSF 膜表面。改性后的 SHPCS-BAPSF 膜的亲水性得到显著改善，具有优异的抗凝血性。ZHENG 等^[68]将亲水性离子液体（IL）接枝到 PES 膜上，制备了中空纤维膜（PES-g-IL HFMs）。改性膜比未经改性的 PES-HFMs 的孔隙率更高，蛋白质吸附量和血小板黏附量更少，凝血时间更长，亲水性更好。LI 等^[69]借助多巴胺的黏附功能，将肝素接枝到 PU 膜上，制备出功能化 PU/PDA-Hep 膜。改性后的膜显示出更好的亲水性和稳定性，并且肝素聚集形成的纳米颗粒增加了 PU 膜的表面粗糙度，对牛血清白

蛋白和纤维蛋白表现出良好的抗黏连性，血小板黏附量显著减少。ZHANG 等^[70]采用化学气相沉积 (iCVD) 法一步杂化接枝富羧基聚甲基丙烯酸 (pMAA) 涂层，在 PLA 透析膜上制备了类肝素涂层。由于接枝的 pMAA 上含有丰富的一COOH，亲水性强，在水溶液中可以形成水化层，进而有效抑制蛋白质和血小板黏附，延长了凝血时间，改性膜具有良好的血液相容性。衣康酸 (IA) 是一种含有 2 个羧基的不饱和羧酸。由于其无毒性和良好的生物相容性，被广泛应用于生物医学和制药领域^[71]。LIU 等^[71]将小分子 IA 接枝在 PVC 血浆分离膜上，制备了一种新型抗凝分离双功能聚氯乙烯等离子体分离膜，IA 可以结合血液中的 Ca^{2+} ，延长凝血时间，改性后的膜具有良好的血液相容性，其示意图如图 5 所示。

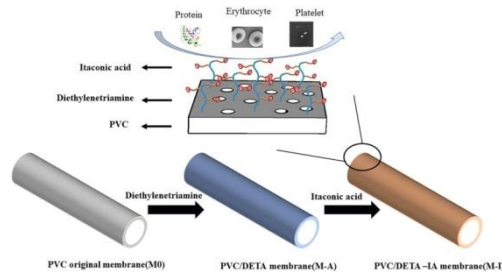


图 5 双功能 PVC 等离子体分离膜示意图^[71]

Fig. 5 Preparation process of the dual functional PVC plasma separation membrane^[71]

通过共混、表面涂覆及化学接枝法均可以有效地改善血液透析膜的抗凝血特性，但通常化学改性方法的工艺较为复杂，在改性过程中往往会不可避免地使用有机溶剂、引发剂和催化剂，这些添加剂在后处理中不易完全去除，无法完全保障膜材料的安全性。研究发现，⁶⁰Co 放射源产生的 γ 射线穿透力极强，可利用辐射引发接枝聚合反应对聚合物进行亲水性或抗凝血改性。相比传统的化学法，辐射接枝反应可以在不改变膜基体结构的情况下提高其表面性能，该过程比较便捷，适合制备对产物纯度要求高的生物材料^[72]。WANG 等^[34]通过 γ 射线辐射将对苯乙烯磺酸钠 (SSS)、丙烯酸 (AA) 和 N-乙烯基吡咯烷酮 (NVP) 聚合，在均相体系中制备出 PES 衍生物 (PES-g-SSS、PES-g-NVP、PES-g-AA/SSS、PES-g-NVP/SSS 和 PES-g-AA/NVP/SSS)。通过相转化法直接将此类衍生物制备成平板膜。与 PES 基膜相比，所有改性膜的亲水性提高、蛋白质吸附和血小板黏附量降低。JIANG 等^[72]利用 γ 射线在 PES 膜表面引发辐射接枝聚合反应，将 SSS 接枝到膜表面，从而提高膜亲水性，增加膜表面电负性，改性后的膜材料抗凝血性能得到了明显提升。此外，采用辐射接枝的方法对膜材料的表面进行改性，对膜的孔隙率与表面形貌影响较小，接枝均匀性好，产物纯度高。以上研究表明辐射诱导接枝法在血液透析膜材料的改性领域有着极大的应用潜力。

2.4 层层自组装技术

层层自组装技术 (LBL) 是 20 世纪 90 年代快速发展起来的，主要是利用大分子之间的弱相互作用在材料基底表面进行交替沉积组装。该技术所需设备简单、操作方便、条件温和、对基底没有特殊限制、成膜厚度可控、可自由选择合适的成膜动力，且成膜后的材料具有较好的机械稳定性。

PENG 等^[73]通过在醋酸纤维素 (CA) 膜表面逐层沉积 CS 和水溶性类肝素多糖 (即硫酸化的 *Cantarellus cibarius* 多糖, SCP)，改善了 CA 膜的血液相容性、抗菌和抗氧化活性。YU 等^[74]通过逐层组装，用硫酸化山药多糖 (SCYP) 和 CS 组成的类肝素化多糖多层膜修饰 PLA 膜表面。改性 PLA 膜能有效抵抗蛋白质吸附，抑制血小板黏附，延长凝血时间，防止补体活化，降低溶血率。WANG 等^[75]通过自组装方法原位沉积没食子酸- $Ti_3C_2T_x$ MXene (GA-MXene) $_n$ 层，GA-MXene 血液透析膜具有高度互连的复合层压板，孔径可调，具有优异的抗凝性能和细胞相容性，其示意图如图 6 所示。HE 等^[76]利用 Marangoni 作用力将 Nb_2CT_x MXene 紧密地堆叠在聚偏氟乙烯 (PVDF) 基底膜上，减轻了氧化应激。改性后的血液透析膜对中小毒血症毒素具有较高的清除率 (溶菌酶 72.6%、尿素 90.0%)，改善了膜的亲水性，阻碍了蛋白质的吸附，具有良好的血液相容性和细胞相容性，但在实际应用过程中应考虑其生产成本问题。

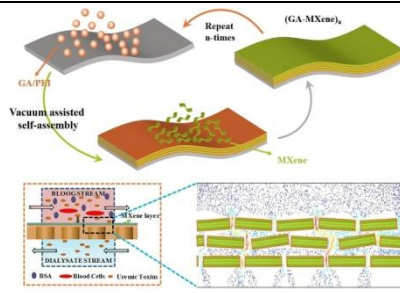


图 6 层层自组装法制备(GA-MXene)_n膜的示意图^[75]

Fig. 6 Schematic diagram of the preparation of (GA-MXene)_n film by layer self-assembly method^[75]

2.5 多种技术混合改性法

在血液透析膜抗凝血性能的提升方面，将物理化学组合方法组合对透析膜进行抗凝血改性也取得了显著进展。通过结合多种改性技术，可以实现透析膜的多重改性效果。XIAO 等^[77]将一种含有碳点的类肝素凝胶（CDs）用于修饰聚醚砜血液透析膜。首先将 CDs 与过硫酸铵、对苯乙烯磺酸钠和 N, N-亚甲基双丙烯酰胺单体混合，再通过原位聚合修饰到血液透析膜表面。所制备的杂化水凝胶对血液透析膜具有较高的自由基清除率，抗凝时间延长。姜智旭等^[78]利用碱处理 PVDF 方法，将 AA 自由基共聚到 PVDF 粉末上，然后利用相转化法制备 PVDF-g-PAA 平板膜。在 EDC 等催化剂的作用下，利用膜表面的—COOH，将 L-精氨酸（ARG）共价固定在膜表面，制备了 PVDF-ARG 平板膜。改性后的 PVDF 膜具有良好的抗凝性能。田懿等^[79]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的层层自组装在表面引入 PEI 和肝素组成的正负电荷改性层，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。XU 等^[80]采用一锅原位交联聚合和相分离相结合的方法，制备了具有水凝胶包埋结构的 PES 膜，并将 TA 接枝在膜表面。该膜具有良好的血液相容性，抑制了内在凝血途径，对血细胞和补体系统几乎没有影响，对尿素（54.29%）和溶菌酶（37.50%）具有超高的清除率。不同改性方法对血液透析膜的性能对比如表 1 所示。

表 1. 不同血液透析膜抗凝改性方法的比较

Table 1. Comparison of different anticoagulant modification methods of hemodialysis membranes

Immobilization method	Membranes	Water Contact Angle / (°)	Protein rejection/ %	Urea removal rate/ %	Pure Water Flux/(L/m ² h)	Ref
Blending	PLA/PA	61.0	99.3	80.2	500	[36]
Blending	IZC/PVP/PES	65.32	94.16	48.46	58.15	[32]
Surface coating	TA/α-LA/SVBS/PES	29.7	99.7	96.5	230±27.8	[61]
Surface coating	TA/PEtOx/Hep/PES	47	95.0	70.7	/	[60]
Grafting	PES-g-IL HFMs	65.9	98	83	/	[68]
Grafting	(p(MAA-co-EGDMA)	33	~0.63 μg/cm ²	147.5 mL/min	308	[70]
Layer by layer self-assembly	PVDF/Nb ₂ CT _x	30	93.16	81.34	102.4	[76]
Layer by layer self-assembly	(GAMXene) _n /PVDF	34	/	84.4	126	[75]
Mixed modification method	PES/GMA/PEI-TA	54.52	92.79%	54.29	106.58(mL/(m ² h mmHg)	[80]
Mixed modification method	PSf/PEI-TA/FeZn	55	>99	24	69(L/m ² h bar)	[81]

3 问题与展望

近年来，高分子膜材料在抗凝血改性研究方面取得了显著进展，其性能得到极大改善。但目前人们对透析膜材料的改性研究还处于基础阶段，仍存在诸多问题亟待解决。

3.1 面临的问题

1) 目前，研究者们对血液与膜材料之间产生生理反应的潜在机制以及材料表面物理化学特性和内部结构特征对凝血与炎症等反应过程的影响不够明晰，还需对膜材料的安全性和有效性进行更深入、更高质量的临床研究予以验证。

2) 大多数物理改性法是直接的、经济的、环保的，但物理法改性的膜表面在生理环境中稳定性较差，易脱落。共混改性法操作简便、成本相对较低，但改性剂分散性、与基体材料的相容性等问题具有一定局限性。

3) 采用化学方法对膜材料进行改性通常涉及有机溶剂和化学药品的使用,对环境不友好,并且后处理步骤复杂。等离子体、紫外线和高能辐射对聚合物膜进行接枝和表面改性技术较为复杂,高成本也限制了其在工业化生产中的使用。

3.2 研究展望

展望未来,血液透析膜的抗凝血改性技术将朝着智能响应材料、仿生膜表面、动态和可再生表面以及绿色化改性方法等方向发展。

1) 研究者们可以根据外界环境(如 pH 值、温度)的变化,研制出智能响应材料,进而改变透析膜表面特性,实现动态的抗凝血功能。例如,温度响应型材料在体温下可以表现出良好的抗凝血性能,而在较低温度下则容易清洗和再生。或者根据血液的 pH 值变化调整表面特性,从而动态调节抗凝血性能。

2) 可借助仿生策略,设计出更多与人体内皮血管细胞结构功能相似的新型膜材料,构建具有血液相容性等多个特征表面,减弱人体的排异反应,能长期稳定、安全、有效的使患者寿命得到更大程度的延长。

3) 开发动态和可再生的膜表面,使其在使用过程中能够自我修复或再生,例如,自愈合材料:当膜表面受到损伤时,能够通过化学或物理作用进行自修复。可再生涂层:当膜被污染后可以容易地去除并重新生成新的保护层,延长膜的使用寿命,降低生产成本。

4) 未来的改性技术应该更多地依赖绿色环保的水性溶剂,以减少有机溶剂的使用。既能实现高效的抗凝血改性,又能减少生产过程中对环境的污染。

参考文献/References:

- [1] 刘强,苏白海.血液透析器膜材料研究现状及展望[J].华西医学,2014,29(9):1787-1790.
LIU Qiang,SU Baihai.Research status and prospect of hemodialyzer membrane materials[J].West China Medical Journal,2014,29(9):1787-1790.
- [2] RONCO C,CLARK W R.Haemodialysis membranes[J].Nature Reviews Nephrology,2018,14(6):394-410.
- [3] LYSAGHT M J.Hemodialysis membranes in transition[J].Contributions to Nephrology,1988,61:1-17.
- [4] 黄力,葛永纯.血液透析中的血液相容性[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2023,32(5):481-486.
HUANG Li,GE Yongchun.Hemocompatibility in haemodialysis[J].Chinese Journal of Nephrology,Dialysis & Transplantation,2023,32(5):481-486.
- [5] 俞学敏,朱丽静,高爱林,等.血液透析膜的制备改性及组件设计[J].膜科学与技术,2015,35(4):110-122.
YU Xuemin,ZHU Lijing,GAO Ailin,et al.The preparation and modification of hemodialysis membrane materials and hemodialyzer[J].Membrane Science and Technology,2015,35(4):110-122.
- [6] EDUOK U,ABDELRASOUL A,SHOKER A,et al.Recent developments, current challenges and future perspectives on cellulosic hemodialysis membranes for highly efficient clearance of uremic toxins[J].Materials Today Communications,2021.DOI: 10.1016/j.mtcomm.2021.102183.
- [7] CHEN Fengtao,SHI Xingxing,CHEN Xiaobing,et al.Preparation and characterization of amphiphilic copolymer PVDF-g-PMABS and its application in improving hydrophilicity and protein fouling resistance of PVDF membrane[J].Applied Surface Science,2018,427(Part A):787-797.
- [8] BENGANI-LUTZ P,CONVERSE E,CEBE P,et al.Self-assembling zwitterionic copolymers as membrane selective layers with excellent fouling resistance: Effect of zwitterion chemistry[J].ACS Applied Materials & Interfaces,2017,9(24):20859-20872.
- [9] 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.
YU Qian,ZHOU Jianhui,ZHAO Xiaolin,et al.Clinical development of blood purification membrane materials[J].Chinese Journal of Nephrology,2021,10(2):103-108.
- [10]HAGHDOOST F,BAHRAMI S H,BARZIN J,et al.Preparation and characterization of electrospun polyethersulfone/polyvinylpyrrolidone-zeolite core:Shell composite nanofibers for creatinine adsorption[J].Separation and Purification Technology,2021.DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117881.
- [11]夏泽坤.高生物相容性聚醚砜中空纤维血液透析膜的研究[D].天津:天津工业大学,2007.
XIA Zekun.Research of High Biocompatibility Polyethersulfone(PES) Hollow Fiber Hemodialysis

Membrane[D].Tianjin:Tianjin Polytechnic University,2007.

- [12]HEDAYATI M,NEUFELD M J,REYNOLDS M M,et al.The quest for blood-compatible materials: Recent advances and future technologies[J].Materials Science and Engineering R: Reports,2019,138:118-152.
- [13]ANDERSON J M,RODRIGUEZ A,CHANG D T.Foreign body reaction to biomaterials[J].Seminars in Immunology,2008,20(2):86-100.
- [14]VLCEK J R,HEDAYATI M,MELVIN A C,et al.Blood-compatible materials:Vascular endothelium-mimetic surfaces that mitigate multiple cell-material interactions[J].Advanced Healthcare Materials,2021.DOI: 10.1002/adhm.202001748.
- [15]高文卿,李彤,于美丽,等.血液透析膜材料的改进及抗凝血特性[J].生物医学工程与临床,2018,22(6): 713-716.
GAO Wenqing,LI Tong,YU Meili,et al.Improvement of hemodialysis membrane materials and anticoagulant properties[J].Biomedical Engineering and Clinical Medicine,2018,22(6):713-716.
- [16]缪翠娥,李鹏飞,王丽娟,等.血液相容性改善策略与研究进展[J].高分子通报,2021(7):1-12.
MIAO Cuie,LI Pengfei,WANG Lijuan,et al.A review on improvement and devolvement of blood compatibility[J].Chinese Polymer Bulletin,2021(7):1-12.
- [17]孟洁,许海燕.生物材料与血液相互作用过程的研究进展[J].生物医学工程学杂志,2005,22(6):1271-1274.
MENG Jie,XU Haiyan.Developments in understanding of interactions between blood and biomaterials at molecular and cellular levels[J].Journal of Biomedical Engineering,2005,22(6):1271-1274.
- [18]KANNO M,KAWAKAMI H,NAGAOKA S,et al.Biocompatibility of fluorinated polyimide[J].Journal of Biomedical Materials Research,2002,60(1):53-60.
- [19]SEFTON M V,SAWYER A,GORBET M,et al.Does surface chemistry affect thrombogenicity of surface modified polymers?[J].Journal of Biomedical Materials Research,2001,55(4):447-459.
- [20]CENNI E,GRANCHI D,VERRI E,et al.CD62,thromboxane B2,and beta-thromboglobulin:A comparison between different markers of platelet activation after contact with biomaterials[J].Journal of Biomedical Materials Research,1997,36(3):289-294.
- [21]ABDELRASOUL A,SHOKER A.Induced hemocompatibility of polyethersulfone (PES) hemodialysis membrane using polyvinylpyrrolidone:Investigation on human serum fibrinogen adsorption and inflammatory biomarkers released[J].Chemical Engineering Research and Design,2022,177:615-624.
- [22]KOCHKODAN V,JOHNSON D J,HILAL N.Polymeric membranes: Surface modification for minimizing (bio)colloidal fouling[J].Advances in Colloid and Interface Science,2014,206:116-140.
- [23]ULBRICHT M.Advanced functional polymer membranes[J].Polymer,2006,47(7):2217-2262.
- [24]李雅坤,黑飞龙.膜式人工肺中空纤维膜材料的改善及发展新方向[J].中国组织工程研究,2022,26(16):2608-2612.
LI Yakun,HEI Feilong.Improvement and new development of hollow fiber membrane materials for membrane artificial lung[J].Chinese Journal of Tissue Engineering Research,2022,26(16):2608-2612.
- [25]GOPAL R,MA Zuwei,KAUR S,et al.Surface modification and application of functionalized polymer nanofibers[C]//Molecular Building Blocks for Nanotechnology,New York:Springer,2007:72-91.
- [26]AZHAR O,JAHAN Z,SHER F,et al.Cellulose acetate-polyvinyl alcohol blend hemodialysis membranes integrated with dialysis performance and high biocompatibility[J].Materials Science & Engineering C,Materials for Biological Applications,2021.DOI: 10.1016/j.msec.2021.112127.
- [27]SEIDI F,ZHAO Weifeng,XIAO Huining,et al.Layer-by-layer assembly for surface tethering of thin-hydrogel films:Design strategies and applications[J].The Chemical Record,2020,20(8):857-881.
- [28]JIANG Peng,HE Yang,ZHAO Yiping,et al.Hierarchical surface architecture of hemodialysis membranes for eliminating homocysteine based on the multifunctional role of pyridoxal 5'-phosphate[J].ACS Applied Materials & Interfaces,2020,12(33):36837-36850.
- [29]LIU Yang,LI Guiliang,HAN Qiu,et al.Construction of electro-neutral surface on dialysis membrane for improved toxin clearance and anti-coagulation/inflammation through saltwater fish inspired trimethylamine N-oxide(TMAO)[J].Journal of Membrane Science,2022.DOI: 10.1016/j.memsci.2021.119900.

-
- [30] LUSIANA R A, SANGKOTA V D A, SASONGKO N A, et al. Permeability improvement of polyethersulfone-polyethylene glycol (PEG-PES) flat sheet type membranes by tripolyphosphate-crosslinked chitosan (TPP-CS) coating[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 152:633-644.
- [31] ASHRAF M A, ISLAM A, BUTT M A, et al. Fabrication and dialysis performance of functionalized multiwall carbon nanotubes integrated cellulose acetate/poly(vinylpyrrolidone) membranes[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 191:872-880.
- [32] RAHARJO Y, ISMAIL A F, DZARFAN OTHMAN M H, et al. Selectively mixed matrix hemodialysis membrane for adequate clearance of *p*-cresol by the incorporation of imprinted zeolite[J]. *RSC Advances*, 2023, 13(5):2972-2983.
- [33] WU Minghong, BAO Borong, CHEN Jie. Reduction of the thrombogenicity of polyethylene membranes by radiation grafting[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2000, 246(2):457-461.
- [34] WANG Jingxia, PENG Chaorong, CHEN Hao, et al. Fabrication of hemocompatible polyethersulfone derivatives by one-step radiation-induced homogeneous polymerization[J]. *Materials Today Communications*, 2020. DOI: 10.1016/j.mtcomm.2020.101548.
- [35] 于旭峰. 血液透析用纳米纤维复合膜的制备及其性能研究[D]. 上海: 东华大学, 2020.
YU Xufeng. Preparation and Properties of Thin-Film Nanofibrous Composite Membranes for Hemodialysis[D]. Shanghai: Donghua University, 2020.
- [36] XIX-RODRIGUEZ C, VARGUEZ-CATZIM P, ALONZO-GARCÍA A, et al. Amphiphilic poly(lactic acid) membranes with low fouling and enhanced hemodiafiltration[J]. *Separation and Purification Technology*, 2021. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.118124.
- [37] WANG Jianxiu, QIU Ming, HE Chunju. A zwitterionic polymer/PES membrane for enhanced antifouling performance and promoting hemocompatibility[J]. *Journal of Membrane Science*, 2020. DOI: 10.1016/j.memsci.2020.118119.
- [38] LIU Wei, FU Xiao, LIU Yanfeng, et al. Vorapaxar-modified polysulfone membrane with high hemocompatibility inhibits thrombosis[J]. *Materials Science and Engineering C*, 2021. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111508.
- [39] LI Dalong, SUN Xiuhua, GAO Changlu, et al. Improved water flux and antifouling properties of cardo poly(aryl ether ketone) ultrafiltration membrane by novel sulfobetaine polyimides additive[J]. *Separation and Purification Technology*, 2020. DOI: 10.1016/j.seppur.2020.117144.
- [40] REN Jian, YANG Xin, YAN Weixing, et al. mPEG-*b*-PES-*b*-mPEG-based candidate hemodialysis membrane with enhanced performance in sieving, flux, and hemocompatibility[J]. *Journal of Membrane Science*, 2022. DOI: 10.1016/j.memsci.2022.120680.
- [41] HELMECKE T, ROSE I I, TSURKAN M V, et al. Poly(styrene-*alt*-maleic anhydride)-copolymers blended in poly(ether sulfone) membranes as a platform for effective biomolecular surface functionalization[J]. *Journal of Membrane Science*, 2024. DOI: 10.1016/j.memsci.2023.122050.
- [42] FAHMI M Z, WATHONIYYAH M, KHASANAH M, et al. Incorporation of graphene oxide in polyethersulfone mixed matrix membranes to enhance hemodialysis membrane performance[J]. *RSC Advances*, 2018, 8(2):931-937.
- [43] ATHIRA V, MOHANTY S, NAYAK S. Preparation and characterization of porous polyethersulfone (PES) membranes with improved biocompatibility by blending sulfonated polyethersulfone (SPES) and cellulose acetate(CA): A comparative study[J]. *Materials Today Communications*, 2020. DOI: 10.1016/j.mtcomm.2020.101544.
- [44] KALUGIN D, BAHIG J, SHOKER A, et al. Superhydrophobic polyether sulfone (PES) dialysis membrane with enhanced hemocompatibility and reduced human serum protein interactions: Ex vivo, in situ synchrotron imaging, experimental, and computational studies[J]. *Separation and Purification Technology*, 2024. DOI: 10.1016/j.seppur.2023.126071.
- [45] FENG Yunbo, WANG Qian, SUN Shudong, et al. Advanced hemocompatible polyethersulfone composite artificial lung membrane with efficient CO₂/O₂ exchange Channel constructed by modified carbon nanotubes network[J]. *Journal of Materials Science & Technology*, 2023, 160:181-193.

-
- [46]FU Xiao,LEI Ting,XIAO Yuan,et al.Preparation and blood compatibility of polyethersulfone dialysis membrane modified by apixaban as coagulation factor Xa inhibitor[J].*Biomaterials Advances*,2022.DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.213012.
- [47]LIU Yang,LI Guiliang,HAN Qiu,et al.Cu(II)-phenolic complex incorporated hemodialysis membranes for efficient urea removal via enhanced adsorption strategy[J].*Journal of Membrane Science*,2024.DOI: 10.1016/j.memsci.2024.122480.
- [48]ATHIRA V B,MOHANTY S,NAYAK S K.Preparation and characterization of porous polyethersulfone (PES) membranes with improved biocompatibility by blending sulfonated polyethersulfone (SPES) and cellulose acetate (CA): A comparative study[J].*Materials Today Communications*,2020.DOI: 10.1016/j.mtcomm.2020.101544.
- [49]王旭.杂萘联苯共聚醚砜血液透析膜的研制与性能[D].大连:大连理工大学,2022.
WANG Xu. Fabrication and Properties of Copoly(Phthalazinone Biphenylether Sulfone)Hemodialysis Membran[D].Dalian:Dalian University of Technology,2022.
- [50]刘燕妮,朱松磊,张荣丽.聚乳酸/氧化石墨烯复合膜的制备及生物相容性研究[J].*塑料科技*,2021,49(6):42-46.
LIU Yanni,ZHU Songlei,ZHANG Rongli.Study on the preparation and biocompatibility of polylactic acid/graphene oxide composite membrane[J].*Plastics Science and Technology*,2021,49(6):42-46.
- [51]祁旭超.天然抗氧化物亲水改性聚砜血液透析膜的制备及性能研究[D].天津:天津工业大学,2021.
- [52]ANKOLIYA D,MEHTA B,RAVAL H.Advances in surface modification techniques of reverse osmosis membrane over the years[J].*Separation Science and Technology*,2019,54(3):293-310.
- [53]ZHAO Changsheng,XUE Jimin,RAN Fen,et al.Modification of polyethersulfone membranes:A review of methods[J].*Progress in Materials Science*,2013,58(1):76-150.
- [54]NAZARI S,ABDELRASOUL A.Impact of membrane modification and surface immobilization techniques on the hemocompatibility of hemodialysis membranes:A critical review[J].*Membranes*,2022.DOI: 10.3390/membranes12111063.
- [55]陈宝林,王东安,封麟先,等.生物医用高分子材料的血液相容性研究——抗凝血材料的设计[J].*绥化学院学报*,2007,27(1):186-188.
CHEN Baolin,WANG Dongan,FENG Linxian,et al.Study on blood compatibility of biomedical polymer materials:Design of anticoagulant materials[J].*Journal of Suihua University*,2007,27(1):186-188.
- [56]WANG Yiwen,LIU Yang,HAN Qiu,et al.A novel poly (4-methyl-1-pentene)/polypropylene (PMP/PP) thin film composite (TFC) artificial lung membrane for enhanced gas transport and excellent hemocompatibility[J].*Journal of Membrane Science*,2022.DOI: 10.1016/j.memsci.2022.120359.
- [57]GUO Lingli,CHENG Yanfang,REN Xu,et al.Simultaneous deposition of tannic acid and poly(ethylene glycol) to construct the antifouling polymeric coating on Titanium surface[J].*Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*,2021.DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111592.
- [58]WEI Qianyu,FENG Shuman,WU Lili.Glomerular endothelium-inspired anticoagulant surface coating on polyethersulfone hemodialysis membrane[J].*Materials Chemistry and Physics*,2023.DOI: 10.1016/j.matchemphys.2023.127364.
- [59]KIM H,PANDA P K,SADEGHI K,et al.Poly (vinyl alcohol)/hydrothermally treated tannic acid composite films as sustainable antioxidant and barrier packaging materials[J].*Progress in Organic Coatings*,2023.DOI: 10.1016/j.porgcoat.2022.107305.
- [60]CHEN Qi,HE Yang,ZHAO Yiping,et al.Intervening oxidative stress integrated with an excellent biocompatibility of hemodialysis membrane fabricated by nucleobase-recognized co-immobilization strategy of tannic acid, looped PEtOx brush and heparin[J].*Journal of Membrane Science*,2021.DOI: 10.1016/j.memsci.2021.119174.
- [61]WEI Qianyu,FENG Shuman,ZHANG Zezhen,et al.A high-protein retained PES hemodialysis membrane with tannic acid as a multifunctional modifier[J].*Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*,2022.DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112921.
- [62]ROSE I I,KATHER M,ROTH H,et al.Single-step chitosan functionalized membranes for

-
- heparinization[J].*Journal of Membrane Science*,2022.DOI: 10.1016/j.memsci.2022.120567.
- [63]TENG Jinwei,WANG Xuejie,XU Jing,et al.Facile method for covalent-bonding coating of crosslinked silicone layer onto poly(ester-urethane) surface to improve tensile properties and hemocompatibility[J].*Progress in Organic Coatings*,2021.DOI: 10.1016/j.porgcoat.2020.106111.
- [64]叶卉,侯笑洋,黄莉兰,等.血液透析膜在血液相容性和毒素强化清除方面的研究进展[J].*中国材料进展*,2022,41(7):520-524.
- YE Hui,HOU Xiaoyang,HUANG Lilan,et al.A state of art of hemodialysis membranes in hemocompatibility and enhanced removal of toxins[J].*Materials China*,2022,41(7):520-524.
- [65]KALEEKKAL N J.Heparin immobilized graphene oxide in polyetherimide membranes for hemodialysis with enhanced hemocompatibility and removal of uremic toxins[J].*Journal of Membrane Science*,2021. DOI:10.1016/j.memsci.2021.119068.
- [66]张迪.没食子酸插层 $Ti_3C_2T_x$ 修饰血液透析膜表面及对氧化应激的干预[D].天津:天津工业大学,2021.
- [67]YAN Sheng,TU Mingming,QIU Yunren.The hemocompatibility of the modified polysulfone membrane with 4-(chloromethyl) benzoic acid and sulfonated hydroxypropyl chitosan[J].*Colloids and Surfaces.B,Biointerfaces*,2020.DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110769.
- [68]ZHENG Xin,NI Chunjun,XIAO Wenwen,et al.In vitro hemocompatibility and hemodialysis performance of hydrophilic Ionic liquid grafted polyethersulfone hollow fiber membranes[J].*Separation and Purification Technology*,2022.DOI: 10.1016/j.seppur.2022.121464.
- [69]LI Heng,GUO Yu,MA Buyun,et al.The polydopamine-assisted heparin anchor enhances the hydrophilicity,hemocompatibility,and biocompatibility of polyurethane[J].*Journal of Applied Polymer Science*,2023.DOI: 10.1002/app.53352.
- [70]ZHANG Ruhao,SHI Xiao,HUANG Xiaocheng,et al.Vapor-based hybrid grafting of heparin-like coating for dialysis membranes with enhanced hemocompatibility[J].*Journal of Membrane Science*,2023.DOI: 10.1016/j.memsci.2023.121963.
- [71]LIU Juanjuan,YANG Yue,LU Xiaolong,et al.Structure design and performance study on anticoagulant-separation dual functional PVC plasma separation membrane[J].*Separation and Purification Technology*,2024.DOI: 10.1016/j.seppur.2023.124854.
- [72]蒋邵平,王果玉,彭朝荣,等.辐射接枝磺酸基改性聚醚砜膜的研究[J].*化工新型材料*,2021,49(11):79-84.
- JIANG Shaoping,WANG Guoyu,PENG Chaorong,et al.Modification of polyethersulfone membrane by radiation grafting sulfonic acid[J].*New Chemical Materials*,2021,49(11):79-84.
- [73]PENG Lincai,LI Hui,MENG Yahong.Layer-by-layer structured polysaccharides-based multilayers on cellulose acetate membrane: Towards better hemocompatibility, antibacterial and antioxidant activities[J].*Applied Surface Science*,2017,401:25-39.
- [74]YU Ying,CUI Rongqi,WANG Xin,et al.Preparation of multifunctional poly(l-lactic acid) film using heparin-mimetic polysaccharide multilayers: Hemocompatibility, cytotoxicity, antibacterial and drug loading/releasing properties[J].*International Journal of Biological Macromolecules*,2020,155:14-26.
- [75]WANG Qiqi,MU Changjun,YU Y,et al.Inhibiting advanced glycation end products (AGEs) of high-performance hemodialysis membranes self-assembled by Gallic acid and $Ti_3C_2T_x$ MXene[J].*Chemical Engineering Journal*,2024.DOI: 10.1016/j.cej.2024.150365.
- [76]HE Yang,SUN Hanshu,WANG Yanjie,et al.Nb₂CT_x MXene coating with inhibition of oxidative stress prepared by Marangoni effect for hemodialysis therapy[J].*Chemical Engineering Journal*,2024.DOI: 10.1016/j.cej.2024.150047.
- [77]XIAO Teng,WANG Yi,WANG Hui,et al.Anticoagulant and antioxidant properties of hemodialysis membranes modified by hydrogels incorporating Carbon dots[J].*Journal of Membrane Science*,2024.DOI: 10.1016/j.memsci.2023.122318.
- [78]姜智旭,贾金兰,石璐,等.L-精氨酸改性 PVDF 抗凝血膜的制备及血液相容性研究[J].*功能材料*,2015,46(23):23109-23114.

-
- JIANG Zhixu, JIA Jinlan, SHI Lu, et al. Preparation and blood compatibility of PVDF membrane modified with L-Arginine[J]. *Journal of Functional Materials*, 2015, 46(23): 23109-23114.
- [79] 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.
- TIAN Yi, ZHU Yixue, TONG Xiao, et al. Construction and properties research of anticoagulated asymmetric PMP membrane based on CO₂ facilitated transport[J]. *Membrane Science and Technology*, 2024, 44(3): 38-48.
- [80] XU Lin, JI Haifeng, ZHONG Rui, et al. Antioxidative hydrogel-embedded polyethersulfone membrane with improved hemocompatibility to alleviate oxidative stress[J]. *Journal of Membrane Science*, 2023. DOI: 10.1016/j.memsci.2023.121866.
- [81] LIU Yang, LI Guiliang, HAN Qiu, et al. Designing adsorptive membranes for removing protein-bound uremic toxins via π - π and cation- π interaction[J]. *Journal of Membrane Science*, 2023. DOI: 10.1016/j.memsci.2023.121584.