

文章编号: 1008-9357(2025)03-0204-12

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20250210001

体外膜式人工肺材料研究进展

刘梓睿^{1,2}, 柳杨², 王嵘³, 刘富^{2,4}

(1. 宁波大学材料科学与化学工程学院, 浙江宁波 315211; 2. 中国科学院宁波材料技术与工程研究所, 浙江宁波 315201; 3. 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 4. 中国科学院大学宁波材料工程学院, 浙江宁波 315201)

摘要: 体外膜肺氧合作为体外生命支持的核心技术, 其组件膜式人工肺在急性呼吸衰竭及心肺手术中发挥了重要作用。然而, 当前膜式人工肺面临气体传递效率差、气体选择性低及血液相容性不足等难题。本文综述了近年来研究人员对膜式人工肺的改进工作, 主要介绍了膜式人工肺材料的制备与结构调控以及表面改性, 分析了热致相分离技术中绿色稀释剂及二元稀释剂体系的应用以及仿生涂层、多功能结构设计等在提升气体选择性及血液相容性上的优势。另外, 指出了膜式人工肺在长时间使用中的血液相容性不足、气体传输与抗渗漏性能平衡等瓶颈问题, 提出了通过材料改性及结构优化实现多功能一体化的解决方案。最后, 展望了膜式人工肺在小型化、高效化及可持续化发展的方向。本文为膜式人工肺的高性能开发与临床应用提供了系统性参考。

关键词: 膜式人工肺; 血液相容性; 高分子材料; 热致相分离法; 体外膜肺氧合

中图分类号: O63

文献标志码: A

Research Progress of Membrane Materials for Extracorporeal Membrane Oxygenation

LIU Zirui^{1,2}, LIU Yang², WANG Rong³, LIU Fu^{2,4}

(1. School of materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China; 2. Ningbo Institute of Materials Technology & Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315201, Zhejiang, China; 3. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 4. Ningbo College of Materials Technology & Engineering, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315201, Zhejiang, China)

Abstract: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a core technology in extracorporeal life support, with membrane-based artificial lungs playing a crucial role in acute respiratory failure management and cardiopulmonary surgery. However, current membrane-based artificial lungs face challenges such as low gas transfer efficiency, poor gas selectivity, and poor blood compatibility. This review summarizes recent advancements in overcoming these challenges, focusing on the material fabrication and structural regulation of artificial lung membrane materials, as well as surface modification strategies. The application of green diluents and binary diluent systems in thermally induced phase separation technology is analyzed,

收稿日期: 2025-02-10

基金项目: 浙江省自然科学基金杰出青年基金(延续项目, LRG25E030002); 宁波市公益性研究计划项目(2024S191)

作者简介: 刘梓睿(1999—), 男, 山东淄博人, 硕士, 主要从事膜式人工肺制备及其性能研究。E-mail: liuzirui@nimte.ac.cn

通信联系人: 刘富, E-mail: fu.liu@nimte.ac.cn

引用格式: 刘梓睿, 柳杨, 王嵘, 刘富. 体外膜式人工肺材料研究进展 [J]. 功能高分子学报, 2025, 38(3): 204-215.

Citation: LIU Zirui, LIU Yang, WANG Rong, LIU Fu. Research Progress of Membrane Materials for Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. Journal of Functional Polymers, 2025, 38(3): 204-215.

along with the advantages of biomimetic coatings and multifunctional structural designs for improving gas selectivity and blood compatibility. Additionally, this review highlights key challenges, including the limited blood compatibility of membrane-based artificial lungs during prolonged use and the trade-off between gas transport and anti-leakage performance. A multifunctional integration approach is proposed, combining material modification and structural optimization to overcome these limitations. Finally, the future development of membrane-based artificial lungs is discussed, with a focus on miniaturization, efficiency enhancement, and sustainability. This review provides a systematic reference for the high-performance development and clinical application of membrane-based artificial lungs.

Key words: membrane-based artificial lung; blood compatibility; polymer material; thermally induced phase separation method; extracorporeal membrane oxygenation

体外膜肺氧合 (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) 作为生命支持的重要手段, 在各种原因导致的急性心肺功能衰竭的临床救治中发挥了不可替代的作用。膜式人工肺作为 ECMO 系统中的核心组件, 在实际临床应用中通过模拟人体肺泡的气体交换功能, 承担着实现血液中吸收 O_2 和排出 CO_2 的作用^[1-3](图 1)。气体传递速率、气体选择性和血液相容性是膜式人工肺的三大核心指标。高效稳定的气体传递速率是膜式人工肺的基础要求, 在保障气体交换效率的同时还需有效抑制血浆渗漏, 这对急性心肺功能衰竭患者的救治效果具有决定性影响。气体选择性作为衡量膜材料性能的重要指标, 需着重解决 CO_2 传递效率问题。由于血液里约 90% 的 CO_2 以碳酸氢根 (HCO_3^-) 形式存在, 要经过碳酸酐酶催化转化为气相 CO_2 实现跨膜传递, 因此将膜式人工肺 CO_2/O_2 选择性提升至接近肺泡生理水平 (CO_2/O_2 选择性约 20) 可在膜面积和 CO_2 驱动力受限的情况下更好地实现正常的呼吸功能, 降低血液中 CO_2 滞留引发的酸中毒风险^[4-6]。良好的血液相容性则是实现膜长期使用的关键, 低血液相容性可能导致凝血、免疫反应以及膜污染的发生^[7,8]。

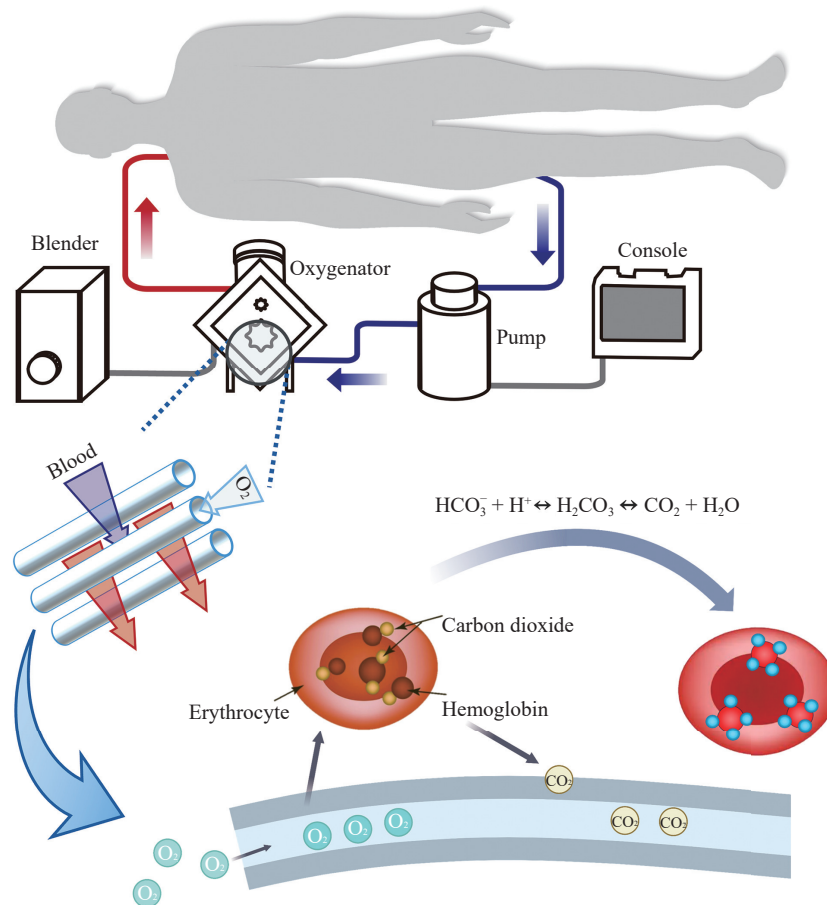


图 1 ECMO 系统及膜式人工肺气体交换示意图

Fig. 1 Schematic of the ECMO system and gas exchange in membrane-based artificial lung

近年来膜式人工肺的研发与优化取得了显著进展,但在气体传递速率、气体选择性和血液相容性三者之间仍面临诸多挑战。本文综述了膜式人工肺在这三方面的研究进展,从材料选择、工艺发展、改性方式及新型设计的角度出发,分析现有技术的优、劣势,探讨制约其进一步发展的关键问题,并展望未来的研究方向,为膜式人工肺的开发与应用提供系统性参考。

1 膜式人工肺材料体系

膜式人工肺材料的选择决定了其气体传递效率和液体阻隔能力^[9],因此材料体系的选取与优化是膜式人工肺开发的基础。理想的膜式人工肺材料应同时满足以下要求:拥有良好的气体渗透性,确保 O₂ 与 CO₂ 的高效交换;具有合理的孔结构以平衡气体传输与抗血浆渗漏能力,避免因孔径过大而导致血浆渗漏或因孔径过小降低气体交换效率;具备优异的血液相容性,避免血栓形成、溶血及蛋白质黏附;同时还应具备良好的化学与物理稳定性,表现出耐高温、耐化学腐蚀、抗氧化等特性,以保证长期安全使用。膜式人工肺常用材料及其结构式如图 2 所示,早期应用的无孔硅橡胶(PDMS)膜因其良好的气体选择性和柔韧性,初步满足了膜式人工肺对气体交换性能的需求^[10],其致密的结构确保 PDMS 膜有一定的抗渗漏性能,但同时也限制了气体通量,且力学性能不足,难以在长时间使用过程中保持稳定^[11]。20 世纪 70 年代,随着膜分离技术的进步,聚丙烯(PP)成为膜式人工肺的主要材料之一,由于 PP 膜具有 1~10 μm 的微孔,气体透过性得到了显著提高,同时具备较高的机械强度和化学稳定性,但由于微孔结构易被湿润,PP 膜在长时间运行中常发生血浆渗漏,严重影响使用寿命^[12]。从表 1 可以看出,目前由聚 4-甲基-1-戊烯(PMP)制备的膜式人工肺逐渐成为各大商业品牌的主流。PMP 膜具有非对称结构,较薄的致密皮层保证了良好的气体渗透性和较高的抗血浆渗漏性能,在长期使用中表现出优异的稳定性和生物安全性^[13,14]。美国 3M 公司推出的多款商业化氧合器产品均以 PMP 中空纤维膜为核心,在临床中占有主导地位^[15-18]。

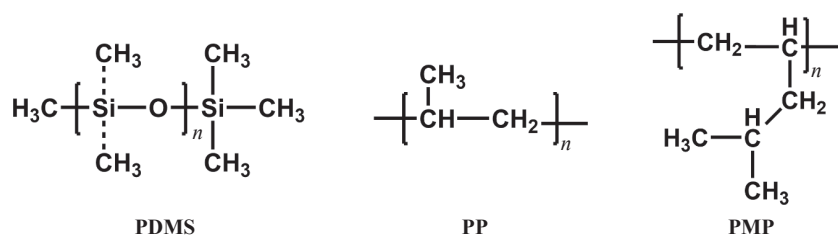


图 2 膜式人工肺常用材料及其结构式

Fig. 2 Materials commonly used for membrane-based artificial lung and their molecular structures

表 1 膜式人工肺主要产品性能参数汇总^[19-27]

Table 1 Summary of key performance parameters of membrane-based artificial lung^[19-27]

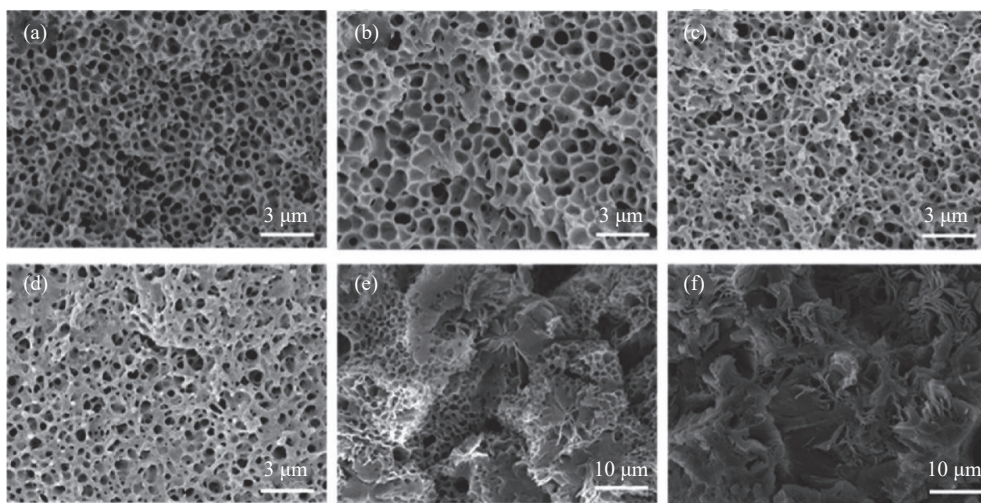
Manufacturer	Model	Membrane material	Membrane area/m ²	Rated flow/(L·min ⁻¹)	Perfusion volume/mL	Service life/d
Medtronic (America)	Nautilus ECMO Oxygenator	PMP	1.8	7	226	/
	Affinity Fusion	PP	2.5	7	260	0.25
	Affinity NT	PP	2.5	7	270	0.25
Maquet (Germany)	BE-PLS 2050	PMP	1.8	7	215	14
	HLS Set Advanced 5.0/7.0	PMP	1.3/1.8	5/7	240/273	30
Sorin (Italy)	Quadrox-i Adult	PP	1.8	/	215	0.25
	D905 EOS	PMP	1.2	5	150	5
Fresenius (Germany)	Primox	PMP	1.87	/	250	/
	Xlungkit 230	PMP	1.9	7	65	/
Chinabridge	Lifemotion	PMP	2	7	300	/

2 膜式人工肺的制备工艺

膜材料的制备工艺是决定膜孔结构及其性能的关键因素,也是实现膜式人工肺气体渗透性与抗血浆渗漏性协同优化的核心环节。一般而言,气体渗透性与抗血浆渗漏能力的提升在膜式人工肺的制备过程中呈现一定的矛盾关系。增加孔隙率有助于提高气体传递效率,但可能降低液体阻隔性能;加强致密层设计尽管可以增强抗渗漏能力,却可能对气体传递产生不利影响。因此,理想的膜设计需要在分子结构和微观形态上找到平衡点,使两者实现协同优化。这不仅是膜式人工肺设计的理论挑战,也是其应用性能提升的重要目标。

膜式人工肺的制备工艺经过不断优化,从早期广泛应用的非溶剂致相分离法(NIPS)逐渐发展至熔融拉伸法、静电纺丝法和热致相分离法(TIPS)等多种技术。其中,NIPS工艺成熟但孔径控制不精确,存在血浆渗漏风险;熔融拉伸法力学性能突出,但孔结构不均匀影响气体交换;静电纺丝法可获得纳米级结构,气体交换潜力大,但力学性能不足且工业化困难^[28];相比而言,TIPS法因其结构均匀、孔径精准可控、兼具良好的气体交换效率和血液相容性,且适合规模化生产,目前已成为膜式人工肺制备的主流工艺^[29,30]。TIPS法通过选择稀释剂、调控聚合物浓度与添加剂种类等,调节挤出速率及冷却速率等,可以形成由致密皮层和多孔亚层组成的非对称结构,并能调控双连续孔隙结构,从而兼具优异的气体渗透性和抗渗漏能力。近年来,研究者们围绕单一以及二元稀释剂的应用进行了深入探索,试图通过优化稀释剂体系、调控膜孔结构以实现性能的协同提升。由于一些传统稀释剂如邻苯二甲酸酯对环境与健康存在潜在危害^[31],绿色稀释剂的开发与应用逐渐受到关注。Tang等^[32]选用天然脂肪酸肉豆蔻酸作为稀释剂,通过控制聚合物稀释剂体系比例,制备了具有高孔隙率的PMP膜。当PMP质量分数为30%时,由于发生液-液相分离膜形成了双连续孔隙结构,孔隙率达到70%,氮气通量为 $8.2 \text{ mL}/(\text{bar}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{min})$ ($1 \text{ bar}=0.1 \text{ MPa}$),同时表现出良好的力学性能和抗血浆渗漏能力,为PMP膜的进一步优化提供了可行性路径。

单一稀释剂在相分离调控中存在一定局限性,聚合物与稀释剂相互作用较为固定,膜的孔隙和结构难以实现精确调控,目前常用的方法是将主稀释剂与不良溶剂混合构成混合稀释剂体系,通过控制两者的质量比改变稀释剂与聚合物的相互作用,从而达到对膜结构的有效调控^[17,33]。Yang等^[34]探究了不同稀释剂对PMP平板膜截面结构的影响,并提出使用柠檬酸酯类绿色二元稀释剂乙酰柠檬酸三辛酯(ATOC)和乙酰柠檬酸三丁酯(ATBC)制备PMP膜,结果表明柠檬酸三丁酯(TBC)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、ATOC和ATBC可诱导形成有利于气体渗透和力学性能的双连续或蜂窝状结构,而邻苯二甲酸二辛酯(DOP)和癸二酸二辛酯(DOS)则导致不理想的球晶结构(图3)。柠檬酸酯类稀释剂的优势在于其非毒性和可降解性,同时具有良好的溶解能力,能够稳定调控液-液相分离过程。最终在优化条件下(ATOC与ATBC的质量比为6:4)制备的中空纤维膜表现出优异的气体渗透性,其 O_2 和 CO_2 通量分别达到 $39.4 \text{ mL}/(\text{bar}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{min})$ 和 $42.3 \text{ mL}/(\text{bar}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{min})$,



(a) TBC; (b) DBP; (c) ATOC; (d) ATBC; (e) DOP; (f) DOS

图3 不同稀释剂下30%(质量分数)PMP膜的横截面结构^[34]

Fig. 3 Cross-sectional structures of membranes with 30% (mass fraction) PMP using different diluents^[34]

同时,该膜表现出优异的抗血浆渗漏性能。Wu等^[35]引入液体石蜡和油酸作为二元稀释剂,其中,液体石蜡作为良溶剂,与PMP相容性较高,有助于聚合物与稀释剂的均匀混合;油酸作为非溶剂则在相分离的过程中拉大了液-液相分离区间,使膜具有双连续的微孔特征。在最佳条件下(液体石蜡与油酸的质量比为49:11, PMP质量分数为40%),制备的PMP膜的氮气通量高达533 GPU($1 \text{ GPU}=10^{-6} \text{ cm}^3(\text{STP})/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$),其中 $1 \text{ cmHg}=1333 \text{ Pa}$),抗血浆渗漏时间超过5900 min,同时具备良好的力学性能。

基于单一稀释剂体系的液-液相分离为PMP膜的制备奠定了初步的基础,而二元稀释剂体系通过调控聚合物与稀释剂的相互作用进一步改善了膜的孔隙结构和综合性能。绿色稀释剂的选择顺应了制备过程绿色化、可持续化的发展趋势,同时兼顾了性能提升的需求。在高气体通量方面,通过优化孔隙结构和增大气体传递路径,显著提高了 O_2 和 CO_2 的渗透效率;在抗血浆渗漏性能上,通过形成致密皮层或均匀孔隙分布,实现了对液体渗透的有效阻隔。

3 膜式人工肺的改性策略

膜式人工肺的高效、安全运行依赖于其在气体传递效率、气体选择性以及血液相容性等关键性能上的协同优化。膜材料的选择与工艺的优化虽然能提升这些基础性能,但单纯通过材料与结构调控难以全面满足临床长期应用的需求。因此,研究者广泛采用膜表面改性策略,通过在膜表面引入特定的功能基团、分子结构或微观形貌,以进一步增强膜式人工肺的综合性能。目前,膜表面改性策略主要分为两大类:物理结构调控和表面化学改性。物理结构调控策略主要通过引入梯度孔隙结构、超薄致密层或纳米复合填料等物理手段,兼顾气体渗透性能和抗血浆渗漏性能的优化,以保障气体交换效率的同时提高膜材料的抗渗漏能力;表面化学改性策略则更加关注膜表面分子层面的功能性调控,包括引入亲 CO_2 功能基团、仿生涂层、亲水或疏水表面设计,来分别提高膜的气体选择性和血液相容性。

3.1 物理共混

通过对膜式人工肺材料中加入填料可以增大气体传输界面、减少大孔径、优化润湿性以及提高机械强度等,从而显著提升气体通量和抗血浆渗漏性能。Tang等^[36]向PP中引入梯度分布的二氧化硅纳米颗粒,并结合混合诱导相分离(HIPS)工艺,制备了一种具有梯度孔隙结构的PP膜。改性后的复合膜(PP-3)的气体通量与未改性PP膜相比基本保持不变,下降幅度低于4%(从 $61.7 \text{ mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$ 降低至 $59.5 \text{ mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{min})$),而泡点压力显著提升,从 0.36 MPa 提高至 1.20 MPa 。此外,改性膜的抗血浆渗漏时间从未改性PP膜的600 min大幅延长至4140 min,甚至超过了商业PMP膜的抗血浆渗漏时间(3960 min)。这表明,通过介孔颗粒的引入可以在显著增强抗渗漏性能的同时,最大程度地保持气体通量。

Guo等^[37]采用表面偏析技术,在PMP体系中引入普朗尼克F127作为表面偏析剂,使其在成膜过程中自发向膜表面迁移并富集。作为一种两性嵌段共聚物,F127的亲水性聚乙二醇(PEO)片段优先聚集于膜表面,而疏水性聚丙烯氧化物(PPO)片段则锚定在PMP基膜的主体结构中,从而在膜表面形成稳定且均匀的偏析层,优化了表面的润湿性和分子间相互作用(图4)。这种微结构优化不仅显著增强了膜的生物相容性,还改善了气体扩散通道的效率。改性后的PMP-F127-10膜的 O_2 和 CO_2 通量分别提高至13335 GPU和11461 GPU。同时偏析层的形成对抗血浆渗漏性能的提升尤为突出。在模拟血浆渗透测试中,使用溶解有 $L\text{-}\alpha$ -卵磷脂的生理盐水代替血浆,在 37°C 条件下对PMP-F127-10膜进行96 h测试,未观察到血浆渗透现象,且在实际血液接触测试中,该膜能够稳定运行60 d而无血浆渗漏。

3.2 引入亲 CO_2 功能基团

在膜材料中引入具有 CO_2 亲和性的功能基团,可有效提高 CO_2 透过选择性,优化膜式人工肺的气体交换特性,目前大多数膜式人工肺的 CO_2/O_2 选择性低于 $10^{[38,39]}$,严重影响了实际应用中对 CO_2 的排出效果,尤其在长时间使用中可能对患者的代谢稳定性产生不利影响。Zhang等^[40]通过在PDMS基体中引入甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)开发了一种两亲性膜。HEMA的亲水性部分有效增强了膜的 CO_2 选择性传递,使 CO_2/O_2 选择性从传统膜的5.5提高至6.5。这种改性设计还通过提升亲水性显著改善了膜的血液相容性和长期稳定性。此外,在膜表面固定碳酸酐酶(CA)^[41],利用其催化 HCO_3^- 转化为 CO_2 的特性提高 CO_2 的透过效率也是一种有效手段。采用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)/ N -羟基琥珀酰亚胺(NHS)化学活化方法固

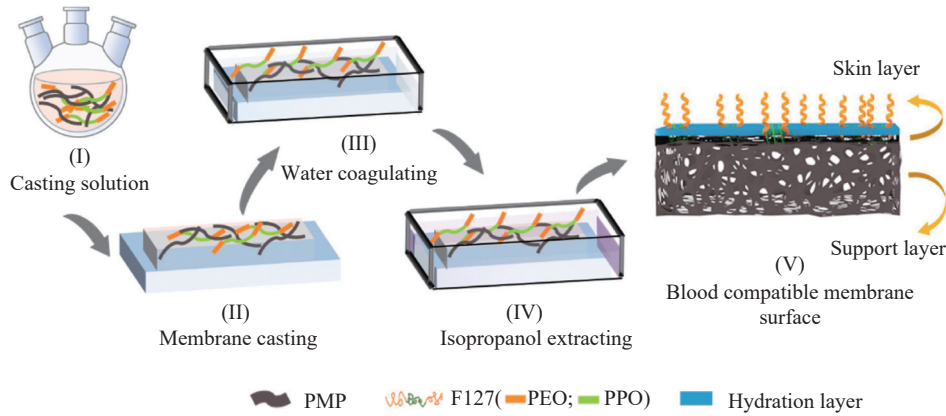


图4 通过表面偏析技术制备 PMP-F127 膜的示意图及其在不同步骤中的相应结构^[37]

Fig. 4 Schematic representation of PMP-F127 membrane prepared by surface polarization technique and its corresponding structures in different steps^[37]

定 CA 后, CA 能够保持其催化活性,有效促进 HCO_3^- 向 CO_2 的转化。CA 修饰后的膜(CA-M)在饱和 CO_2 溶液和血液环境中均能显著提高 CO_2 释放效率,减少 HCO_3^- 积累,从而提升膜式人工肺的 CO_2/O_2 选择性和排放能力。

提升气体选择性不仅能够通过减少膜式人工肺的膜面积和血液预充量来优化设备设计,更在临床应用中产生多重效益:其一,良好的气体交换效率可降低患者术中血液损失,同时提升设备的便携性和经济性;其二,高效的 O_2 供应与 CO_2 排出可有效预防代谢性并发症,减少额外医疗干预或二次手术风险,这对改善患者长期预后具有重要的临床价值。

3.3 表面亲水化改性

表面亲水化改性通过引入功能性分子或官能团,调控膜表面的化学性质,以减少蛋白吸附和血小板黏附,从而降低凝血风险。该方法主要利用膜表面的物理化学特性调节蛋白质或血小板与膜的相互作用,避免激活凝血级联反应。

He 等^[42]通过聚多巴胺与聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱(PSBMA)聚合物共沉积在 PMP 中空纤维膜表面,形成具有抗血栓性能的涂层(图 5(a))。PSBMA 基团由于其两性离子特性能有效吸引周围水分子,并通过氢键作用形成一层稳定的水合层,阻止血浆蛋白的非特异性吸附。该涂层的蛋白吸附量降低到 $16.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,凝血时间延长至 643 s。这种改性机制有效利用了 PSBMA 的抗凝血特性,从分子水平改善了膜的血液相容性,同时保持了良好的气体交换能力。Wang 等^[43]设计了一种由磺酸盐基团和交联聚乙烯醇组成的抗凝涂层(图 5(b)),并将其应用于 PMP/PP 复合膜中。磺酸盐基团通过抑制凝血因子(如 FVIII 和 FXII)发挥抗凝作用,而聚乙烯醇的羟基结构进一步提高了涂层的亲水性,从而降低了血小板黏附。他们通过全人血循环测试验证了该涂层在 28 d 内可以维持稳定的抗凝性能,展示了长期应用的潜力。

3.4 表面疏水化改性

不同于表面亲水化改性思路,通过膜表面的物理形貌与微结构优化,构筑超疏水表面,抑制表面与血液直接相互作用,以减少蛋白吸附和血小板黏附,也被证明是一种有效的改性策略。Yi 等^[44]开发了一种超疏水的多氟聚合物(PVDF-HFP)涂层,结合电喷涂和热熔技术,在膜表面形成了类似“煤烟状”的结构(图 6(a)),通过显著降低血液与膜材料的接触面积,抑制了蛋白吸附和血小板的黏附。涂层在水、血液和十六烷上的接触角均超过 150° ,展现出极高的疏水性能。与传统亲水膜相比,这种超疏水结构显著减少了血浆蛋白在膜表面的吸附,降低了血小板激活的可能,同时保持了优异的血液氧合能力。

Feng 等^[45]通过在电纺纳米纤维膜上浸涂 PDMS,构建了具有高疏水性和高机械强度的复合膜结构(图 6(b))。通过优化纳米纤维的直径和分布,形成了高效的孔隙结构,使改性后的膜不仅具备优异的气体交换能力,还能有效减少血液接触引起的凝血反应。改性后的膜表面水接触角从 136° 提升至 160° ,显著增强了抗污染性能并降低了蛋白吸附和血小板激活的可能性。这种超疏水表面利用了 Cassie-Baxter 状态,使液体在膜表面形成悬浮状态而非完全浸润,从而大幅降低血液成分与膜表面的直接相互作用。相比传统的亲水表面构建方法,表面疏水化改性策略有效避免了血液污染导致的性能衰减,延长了膜的使用寿命,为膜式人工

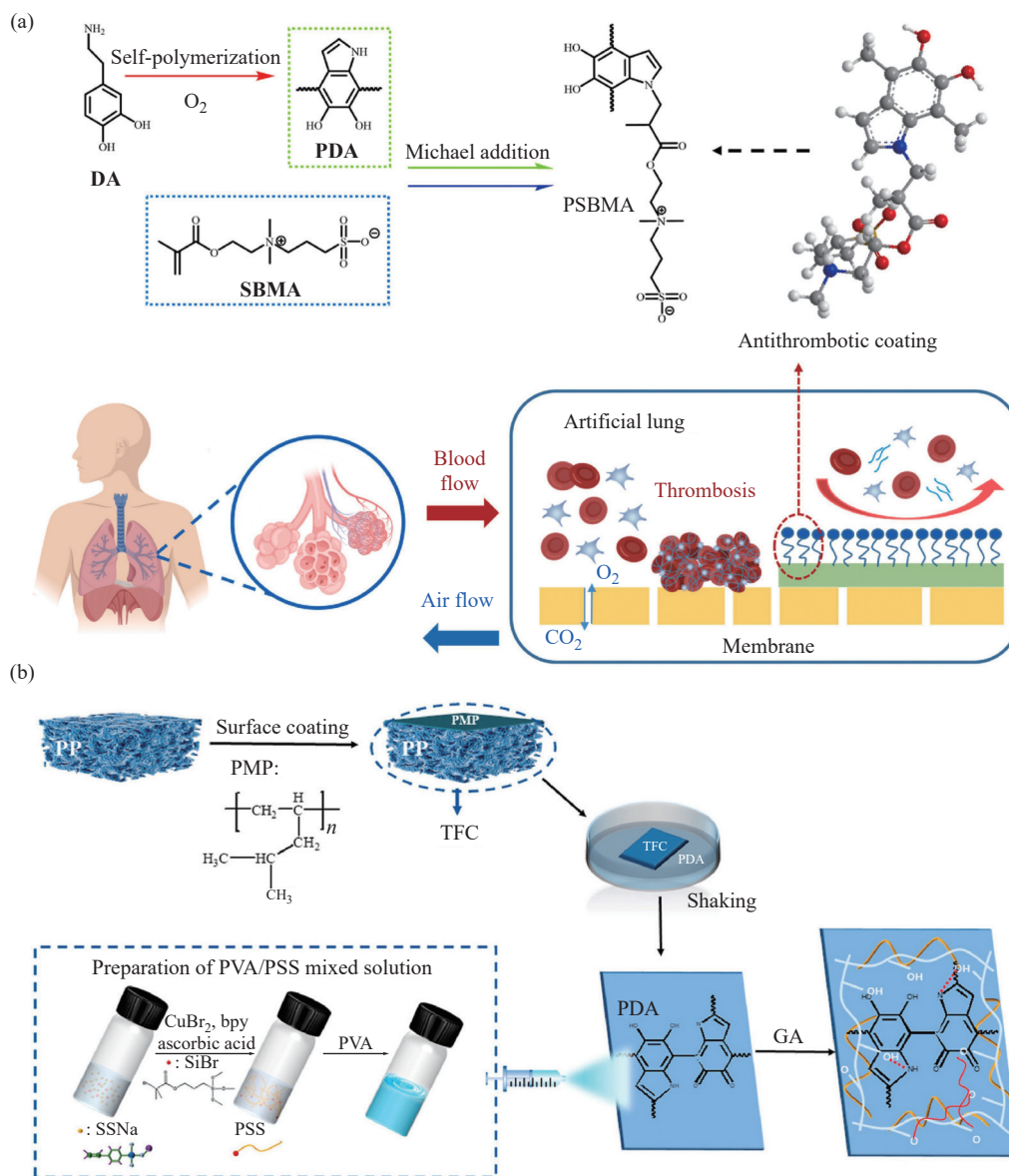


图 5 (a) PMP 中空纤维膜表面 PSBMA 改性涂层的制备^[42]; (b) PMP/PP TFC 膜的制备以及用 PVA/PSS 进行抗凝剂修饰^[43]

Fig. 5 (a) Preparation of PSBMA-modified coating on the surface of PMP hollow fiber membranes^[42]; (b) Fabrication of PMP/PP TFC membrane and anticoagulant modification using PVA/PSS^[43]

肺的长期稳定应用提供了全新的设计思路。

3.5 仿生涂层技术

仿生涂层技术借鉴生物体表面特性,通过生物活性分子如磷酸胆碱(MPC)模拟血管内皮功能,减少血液与膜材料之间的不良反应。这类技术的核心在于利用涂层模拟天然内皮层的生物学特性,以增强膜材料的抗凝血和抗免疫性能。Sheng 等^[46]采用 MPC 和肝素(Hep)组成的复合涂层修饰 PMP 中空纤维膜表面,显著改善了膜的血液相容性(图 7(a))。MPC 因其与细胞膜相似的分子结构,可降低膜表面的蛋白吸附,并形成具有高润湿性的保护层;Hep 作为抗凝剂,能够抑制凝血酶的活性,从而防止血小板黏附和血栓形成。在兔全血循环测试中,该涂层在 21 d 内未出现血栓,且保持了 $0.8 \text{ mL}/(\text{bar}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{min})$ 的 O_2 传输速率,显示出较高的生物安全性和气体传输效率。

Ye 等^[47]将含磷酸胆碱基团的聚合物(poly(MPC-co-BMA-co-TSMA), PMBT)均匀涂覆于 PMP 膜表面(图 7(b))。血液相容性测试结果显示, PMBT 涂层使血小板黏附量大幅减少,且在全血接触实验中,涂层处理后的膜表面几乎无血栓沉积,相比未改性膜表现出更优异的抗凝性能,涂层在乙醇和十二烷基硫酸钠处理后仍保持完整,表明其在生理环境下具有良好的化学稳定性。该研究进一步证实了磷酸胆碱涂层技术在提

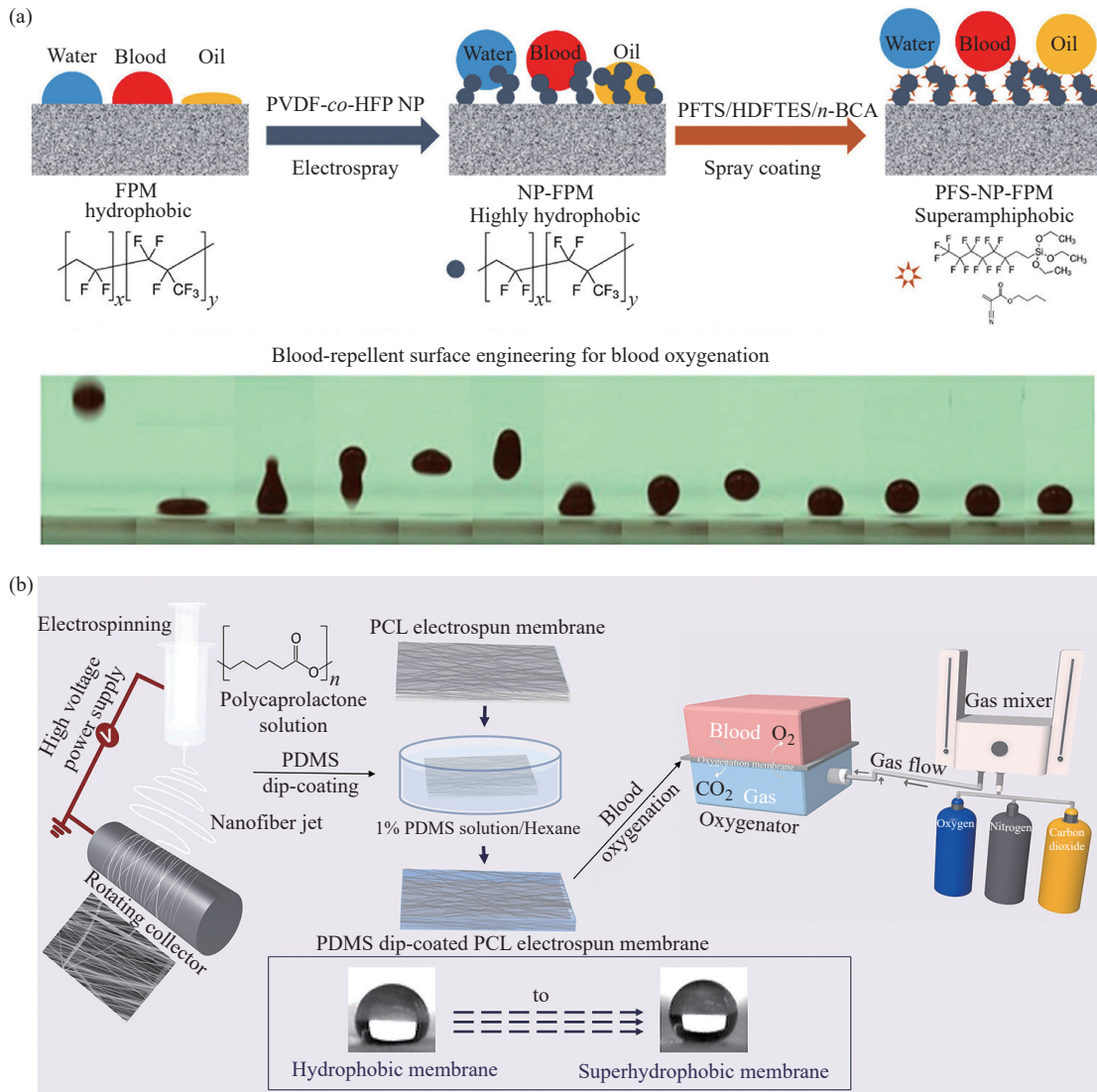


图 6 (a) FPM 的超两疏表面改性过程及疏液效果^[44] 与 (b) 含 PDMS 涂层的 PCL 静电纺丝膜的制备过程和膜的模拟氧合^[45] 示意图
 Fig. 6 Schematic diagram of (a) super-amphiphobic surface modification process of FPM and its liquid repellency effect^[44] and (b) fabrication process of electrospun PCL membrane with PDMS coating and schematic illustration of its simulated oxygenation^[45]

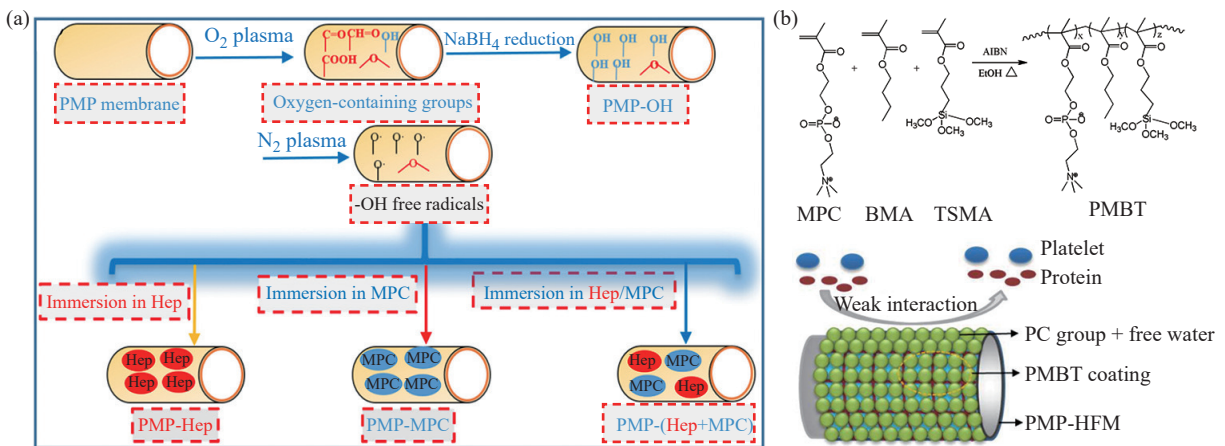


图 7 (a) 在 PMP 膜表面接枝 Hep、MPC 和 Hep/MPC 复合物^[46] 与 (b) 磷酸胆碱基团的合成及被磷酸胆碱基团包被的 PMP-HFM 表面血小板和蛋白质相互作用^[47] 的示意图
 Fig. 7 Schematic diagram of (a) grafting Hep, MPC, and Hep/MPC complexes onto the PMP membrane surface^[46] and (b) synthesis of phosphorylcholine groups and interactions between platelets and proteins on the surface of PMP-HFM coated with phosphorylcholine groups^[47]

升膜式人工肺抗凝血性能方面的有效性,并展现出良好的耐久性和临床应用潜力。

4 新型膜式人工肺的设计

随着 ECMO 技术的广泛应用和临床需求的不断提升,传统膜式人工肺材料与结构的局限性日益凸显,研究人员开始探索更加高效、稳定且血液相容性更优的膜结构与材料设计策略,涌现出一批以多功能协同优化为特征的新型膜式人工肺。Wang 等^[48]采用氢键有机框架(HOFs)与聚苯醚(PPO)基体共混的方法,制备了一种具有高 CO_2/O_2 选择性的混合基质膜(MMMs)。HOFs 中的波浪状层结构和 CO_2 亲和位点显著增强了膜对 CO_2 的选择性,使其 CO_2/O_2 选择性提高到 4.4,同时保持了 20.66 GPU 的 CO_2 渗透速率。这一设计通过为 CO_2 提供更多的传递通道(图 8(a)),显著提升了膜在模拟血液氧合中的 CO_2 排出能力,缓解了代谢性酸中毒的潜在风险,通过血小板黏附测试和 SEM 观察结果表明,未在混合基质膜表面观察到明显的血小板聚集,且血小板形态保持完整,说明 MMMs 在改善 CO_2 传输性能的同时,不会显著诱导凝血反应,进一步提升了膜式人工肺的综合应用潜力。

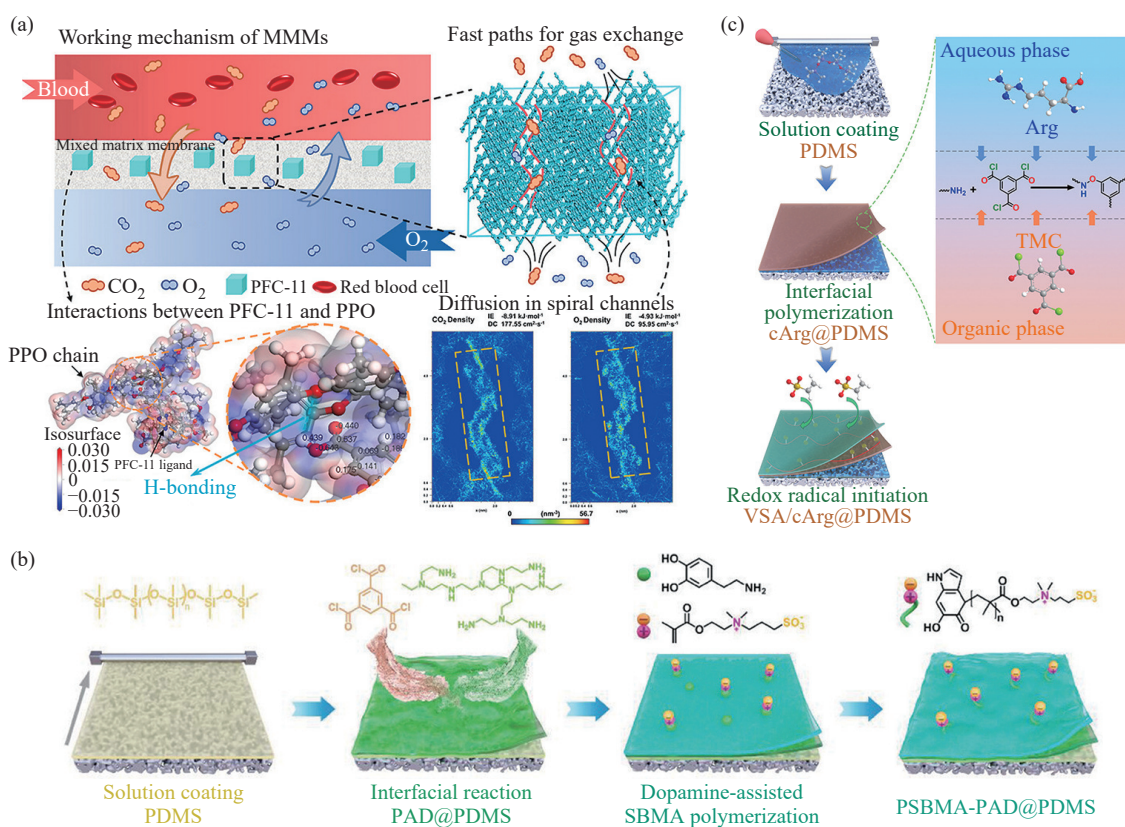


图 8 (a) 混合基质膜气体传递通道示意图^[48]; (b) PSBMA-PAD@PDMS 不对称三功能 Janus 膜制备流程图^[49]; (c) 氨基酸仿生 Janus 膜制备流程图^[50]

Fig. 8 (a) Schematic diagram of gas transport channels in mixed-matrix membranes^[48]; (b) Fabrication process of PSBMA-PAD@PDMS asymmetric trifunctional Janus membrane^[49]; (c) Preparation process of amino acid-based biomimetic Janus membrane^[50]

将天然肺泡的微观结构特性与膜结构相结合,可以实现 CO_2 高效排出与 O_2 稳定供给的平衡,接近人体肺泡的 CO_2/O_2 渗透比约 20 的理想状态。Zhao 等^[49]构建了一种不对称三功能 Janus 膜(图 8(b)),以模拟肺泡-血气屏障的不对称特性,通过在聚砜膜表面叠加超薄的 PDMS、聚酰胺和两性离子涂层实现了良好的气体选择性和血液相容性。其中,聚酰胺层的存在不仅将膜的 CO_2/O_2 选择性提升至 10.7,还保证了血液氧合时良好的 CO_2 的转移速率($70.1 \text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$),使其在血液氧合模拟实验中表现出卓越的性能。

在此基础上,Yang 等^[50]优化了 Janus 膜的设计,制备流程如图 8(c)所示,该膜由疏水性 PDMS 层、含氨基酸的亲水层和磺酸盐功能层构成。其中,疏水层防止血浆渗漏,亲水氨基酸层促进气体分子的高效传输,

磺酸盐功能层模拟血管内膜的抗凝血功能,减少血液成分黏附,降低凝血反应,提高血液相容性。这种三层结构将膜的 CO_2/O_2 选择性提升至 16.3,显著提高了 CO_2 的转移速率 ($131 \text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$),不仅更接近天然肺泡的功能状态,还在长时间使用中表现出稳定的气体传递能力。然而,这些方法在大规模生产中的稳定性和经济性方面仍需进一步验证。

5 总结和展望

膜式人工肺作为体外膜肺氧合技术的核心组件,已逐步实现了从早期气泡式氧合到现代中空纤维膜氧合器的跨越式发展。当前仍存在一些瓶颈问题亟待解决,包括膜材料的血液相容性不足、气体传输效率与抗渗漏性能之间的矛盾,以及膜材料长时间运行中的稳定性不足。尤其是膜材料与血液接触易引起凝血反应,非对称膜结构在气体交换效率上仍有提升空间,微孔膜的湿润问题尚待克服。此外,缺乏统一的性能评价标准,也阻碍了新型膜材料的临床转化。未来研究应继续围绕新材料开发、制备工艺精细调控与结构设计优化,特别是在绿色及二元稀释剂体系的探索与应用方面,以进一步提升膜材料的综合性能。同时,应构筑多功能协同的膜表面,借助仿生表面涂层技术结合功能性分子(如磷酸胆碱、肝素、两性离子聚合物)及高 CO_2 亲和性基团的引入,实现气体选择性与血液相容性的有效协同提升。此外,建立统一的体外评价标准与多学科交叉合作将是促进新型膜式人工肺材料从基础研究走向临床应用的重要途径,有助于实现人工肺技术的小型化、高效化和可持续发展,为重症患者提供更加安全可靠的生命支持技术保障。

参考文献:

- [1] WHITE A, FAN E. What is ECMO? [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016, 193(6): 9-10.
- [2] WIEDEMANN D, BERNARDI M H, DISTELMAIER K, GOLIASCH G, HENGSTENBERG C, HERMANN A, HOLZER M, HOETZENECKER K, KLEPETKO W, LANG G, LASSNIGG A, LAUFER G, MAGNET I A M, MARKSTALLER K, RÖGGLA M, RÖSSLER B, SCHELLONGOWSKI P, SIMON P, TSCHERNKO E, ULLRICH R, ZIMPFER D, STAUDINGER T. Recommendations for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in COVID-19 patients [J]. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2020, 132(21): 671-676.
- [3] SABASHNIKOV A, WAHLERS T. ECMO Retrieval Program Foundation [M/OL]. Springer International Publishing, 2023 [2025-01-11]. <https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-20260-5>.
- [4] ANNESINI M C, MARRELLI L, PIEMONTE V, TURCHETTI L. *Artificial Organ Engineering* [M]. London: Springer, 2017.
- [5] 郑植. 应用于膜式人工肺的聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜表面接枝多氟化物小分子的研究 [D]. 南京: 南京大学, 2018. ZHENG Z. Study on grafting multi-fluoro molecules onto the surface of poly-4-methyl-1-pentene hollow fiber membranes for artificial lungs [D]. Nanjing: Nanjing University, 2018.
- [6] HE T, YAO S, CHEN D, SUN Z, WANG X, WANG K, CHEN J, LI Q, CHEN R, WANG Y, CUI Z. Biomimetic gas channel constructed for efficient CO_2 removal based on computational simulations [J]. *Journal of Membrane Science*, 2025, 716: 123469.
- [7] MILLAR J E, FANNING J P, MCDONALD C I, MCAULEY D F, FRASER J F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A review of the pathophysiology [J]. *Critical Care*, 2016, 20(1): 387.
- [8] NGUYEN THI B P, DUYN NGUYEN B T, JEONG I S, KIM J F. Hemocompatibility challenge of membrane oxygenator for artificial lung technology [J]. *Acta Biomaterialia*, 2022, 152: 19-46.
- [9] 铁娟, 张彩丽, 翁云宣. 体外膜氧合系统中膜材料的研究进展 [J]. *膜科学与技术*, 2020, 40(6): 141-147. TIE J, ZHANG C L, WENG Y X. Research progress of membrane materials in extracorporeal membrane oxygenation system [J]. *Membranes Science and Technology*, 2020, 40(6): 141-147.
- [10] WEATHERSBY P K, KOLOBOW T, STOOL E W. Relative thrombogenicity of polydimethylsiloxane and silicone rubber constituents [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1975, 9(6): 561-568.
- [11] 吕权. 平板式聚砜膜的制备、表征、改性及其在膜式人工肺中的应用 [D]. 南京: 南京大学, 2013. LYU Q. Preparation, characterization and modification of PSF membrane and its application on membrane type oxygenator [D]. Nanjing: Nanjing University, 2013.
- [12] KIDA Y, OHSHIMO S, KYO M, TANABE Y, SUZUKI K, HOSOKAWA K, SHIME N. Rapid-onset plasma leakage of

- extracorporeal oxygenation membranes possibly due to hyperbilirubinemia [J]. *Journal of Artificial Organs*, 2018, 21(4): 475-478.
- [13] EVSEEV A K, ZHURAVEL S V, ALENTIEV A Y, GORONCHAROVSKAYA I V, PETRIKOV S S. Membranes in extracorporeal blood oxygenation technology [J]. *Membranes and Membrane Technologies*, 2019, 1(4): 201-211.
- [14] DU Y Q, NGUYEN B T, NGUYEN THI H Y, NGUYEN THI B P, KANG D K, KIM J F. The roles of membrane technology in artificial organs: Current challenges and perspectives [J]. *Membranes*, 2021, 11(4): 239.
- [15] CASTRO A J. Methods for making microporous products: US, 4247498A [P]. 1981-01-27.
- [16] JOSEFIK C, WECHS F. Method for the production of porous bodies with adjustable total pore volume, adjustable pore size and adjustable pore walls: US, 4594207A [P]. 1986-06-10.
- [17] MÜLLER M O, KESSLER E, HORNSCHIEDT R R, WIESE F, LANG A J. Integrally asymmetrical polyolefin membrane for gas exchange: US, 6409921B1 [P]. 2002-06-25.
- [18] 3M membrana OXYPLUS capillary membrane type PMP90200 [EB/OL]. [2025-01-14]. https://www.solventum.com/content/dam/public/language-masters/en/hisb/document/2019/3M-Membrana-OXYPLUS-Capillary-Membrane-Type-PMP90200-Mat_Rev-01_2019.pdf.coredownload.inline.pdf.
- [19] RENGHINI M, MADDINELLI D, PAPEO A, PUGLIA C, MONTISCI A, CATTANEO S, BENUSSI S. Evaluation of the nautilus smart extracorporeal membrane oxygenation in patients with hemostatic alteration: A case series [J]. *ASAIO Journal*, 2025, 71(2): e28.
- [20] HAMILTON C, MARIN D, WEINBRENNER F, ENGELHARDT B, ROSENZWEIG D, BECK U, BORISOV P, HOHE S. A new method to measure oxygenator oxygen transfer performance during cardiopulmonary bypass: Clinical testing using the medtronic fusion oxygenator [J]. *Perfusion*, 2017, 32(2): 133-140.
- [21] POTGER K C, MCMILLAN D, AMBROSE M. Air transmission comparison of the affinity fusion oxygenator with an integrated arterial filter to the affinity NT oxygenator with a separate arterial filter [J]. *Journal of Extra-Corporeal Technology*, 2014, 46(3): 229-238.
- [22] LOFORTE A, MONTALTO A, RANOCCHI F, DELLA MONICA P L, CASALI G, LAPP A, MENICETTI A, CONTENTO C, MUSUMECI F. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation system as salvage treatment of patients with refractory cardiogenic shock: Preliminary outcome evaluation [J]. *Artificial Organs*, 2012, 36(3): 53-61.
- [23] PHILIPP A, SOMER F D, FOLTAN M, BREDTHAUER A, KRENKEL L, ZEMAN F, LEHLE K. Life span of different extracorporeal membrane systems for severe respiratory failure in the clinical practice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198392.
- [24] MELCHIOR R, SCHIAVO K, FREY T, ROGERS D, PATEL J, CHELNIK K, ROSENTHAL T. Evaluation of the maquet neonatal and pediatric quadrox I with an integrated arterial line filter during cardiopulmonary bypass [J]. *Perfusion*, 2012, 27(5): 399-406.
- [25] NASO F, GANDAGLIA A, BALBONI P, ZANELLA F, DANESIN R, SPINA M, GEROSA G. Wet-priming extracorporeal membrane oxygenation device maintains sterility for up to 35 days of follow-up [J]. *Perfusion*, 2013, 28(3): 208-213.
- [26] NEWLAND R F, BAKER R A, SANDERSON A J, TUBLE S C, TULLY P J. Oxygenator safety evaluation: a focus on connection grip strength and arterial temperature measurement accuracy [J]. *Journal of Extra-Corporeal Technology*, 2012, 44(2): 53-59.
- [27] LI Y, GAO H, HUANG Z, CAI L, GUAN Y, LI Y, LIU S, LIANG S, TIAN LI X, LI G, LI Y, ZHANG Y. 40: Preliminary data on the safety and performance of a novel extracorporeal membrane oxygenation device in a long-term ovine model [J]. *ASAIO Journal*, 2023, 69(3): 41.
- [28] MA W, ZHOU Z, ISMAIL N, TOCCI E, FIGOLI A, KHAYET M, MATSUURA T, CUI Z, TAVAJOHI N. Membrane formation by thermally induced phase separation: Materials, involved parameters, modeling, current efforts and future directions [J]. *Journal of Membrane Science*, 2023, 669: 121303.
- [29] 杜宇倩, 邵丽萍, 潘福生, 张润楠, 姜忠义. 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.
- DU Y Q, SHAO L P, PAN F S, ZHANG R N, JIANG Z Y. Progress and challenges of poly-4-methyl-1-pentene hollow fiber membrane for membrane oxygenators [J]. *Membranes Science and Technology*, 2021, 41(3): 169-178.
- [30] 曹俊俊, 方传杰, 朱利平. 热致相分离法制备用于湿电子化学品纯化的聚苯硫醚微滤膜 [J]. *功能高分子学报*, 2025, 38(1): 42-50.
- CAO J J, FANG C J, ZHU L P. Preparation of polyphenylene sulfide microfiltration membrane via TIPS for the purification of wet chemicals [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2025, 38(1): 42-50.
- [31] BUI T T, GIOVANOULIS G, COUSINS A P, MAGNÉR J, COUSINS I T, DE WIT C A. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 541: 451-467.
- [32] TANG Y, LI M, LIN Y, WANG L, WU F, WANG X. A novel green diluent for the preparation of poly(4-methyl-1-pentene)

- membranes via a thermally-induced phase separation method [J]. *Membranes*, 2021, 11(8): 622.
- [33] TAO H, ZHANG J, WANG X. Effect of diluents on the crystallization behavior of poly(4-methyl-1-pentene) and membrane morphology via thermally induced phase separation [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2008, 108(2): 1348-1355.
- [34] YANG G, GAO W, DU Y, PAN F, LI T, GUO Y, FAN H, ZHANG R, JIANG Z. Green citrate-based binary diluents for blood oxygenation membranes with high gas permeability [J]. *Journal of Membrane Science*, 2023, 687: 122101.
- [35] WU F, LIN Y, WANG L, TANG Y, FENG A, YU L, WANG H, WANG X. Poly(4-methyl-1-pentene) hollow-fiber membranes with high plasma-leakage resistance prepared via thermally induced phase separation method [J]. *Journal of Membrane Science*, 2024, 695: 122452.
- [36] FENG A, LIN Y, SUN D, WU F, WU H, TANG Y, ZHANG F, JIA W, YU L, WANG X, YANG Z. Mesoporous silica nanoparticle grafted polypropylene membrane toward long-term efficient oxygenation [J]. *Small Structures*, 2025, 6(1): 2400324.
- [37] GUO Y, SHAO L, ZHANG R, GAO W, YU S, DU Y, YANG G, PAN F, LI T, JIANG Z. Modified poly (4-methyl-1-pentene) membranes by surface segregation for blood oxygenation [J]. *Journal of Membrane Science*, 2023, 678: 121695.
- [38] FENG Y, WANG Q, ZHI L, SUN S, ZHAO C. Anticoagulant biomimetic consecutive gas exchange network for advanced artificial lung membrane [J]. *Journal of Membrane Science*, 2022, 653: 120502.
- [39] BRODIE D, LORUSSO R, MACLAREN G, PEEK G, THIAGARAJAN R, VEWRCAEMST L. Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book[M]. 6th Edition. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization, 2022.
- [40] ZHANG X, ZHANG X, DU B, WANG X, RUAN X, ZHENG W, DAI Y, GUO M, HE G. Amphiphilic PDMS-HEMA membrane surface for improved gas selectivity and blood compatibility [J]. *Journal of Membrane Science*, 2024, 690: 122183.
- [41] WANG Y, CHENG C, LI S, SUN S, ZHAO C. Immobilization of carbonic anhydrase on modified PES membranes for artificial lungs [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2024, 12(9): 2364-2372.
- [42] HE T, WANG X, SUN Z, CHEN J, CHENG Y, CHEN Q, CHEN R, LI Q, CUI Z. Improvement hemocompatibility of antithrombotic PMP hollow fiber membranes based on the modification of zwitterionic polymer in ECMO application [J]. *Journal of Membrane Science*, 2024, 704: 122891.
- [43] WANG Y, LIU Y, HAN Q, LIN H, LIU F. A novel poly (4-methyl-1-pentene)/polypropylene (PMP/PP) thin film composite (TFC) artificial lung membrane for enhanced gas transport and excellent hemo-compatibility [J]. *Journal of Membrane Science*, 2022, 649: 120359.
- [44] YI E, KANG H S, LIM S M, HEO H J, HAN D, KIM J F, PARK A, CHOI D H, PARK Y I, PARK H, CHO Y H, SOHN E H. Superamphiphobic blood-repellent surface modification of porous fluoropolymer membranes for blood oxygenation applications [J]. *Journal of Membrane Science*, 2022, 648: 120363.
- [45] JIANG Z, NGUYEN B T D, SEO J, HONG C, KIM D, RYU S, LEE S, LEE G, CHO Y H, KIM J F, LEE K. Superhydrophobic polydimethylsiloxane dip-coated polycaprolactone electrospun membrane for extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Journal of Membrane Science*, 2023, 679: 121715.
- [46] SHENG D, ZHANG L, JIA H, GUO B, ZHANG X, LI Y. Phosphorylcholine/heparin composite coatings on artificial lung membrane for enhanced hemo-compatibility [J]. *Langmuir*, 2023, 39(28): 9796-9807.
- [47] YE F, CHEN Z, LI C, CHEN J, YI G. A study of the phosphorylcholine polymer coating of a polymethylpentene hollow fiber membrane [J]. *Polymers*, 2023, 15(13): 2881.
- [48] WANG Z, WANG Q, ZHAO Y, HE Y, CHEN L. Mixed matrix membranes (MMMs) comprising the CO₂-philic wavelike layer of hydrogen-bonded organic frameworks (HOFs) for highly efficient blood oxygenation [J]. *Journal of Membrane Science*, 2023, 680: 121728.
- [49] ZHAO Z, GAO W, CHANG Y, YANG Y, SHEN H, LI T, ZHAO S. Asymmetric triple-functional janus membrane for blood oxygenation [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2024, 13(5): 2302708.
- [50] YANG Y, GAO W, CHANG Y, ZHAO Z, SHEN H, WANG Z, LI T, ZHAO S. Advanced amino acid-based biomimetic Janus membrane for extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Cell Reports Physical Science*, 2023, 4(11): 101677.

(责任编辑: 刘亚萍)