

DOI: 10.3969/j.issn.1671-024x.2024.06.001

## PVP-Lys 亲水/促纤溶改性聚砜基血液透析膜的制备及性能

杨宁<sup>1,2,3</sup>, 黄帅<sup>1,2,3</sup>, 周率真<sup>1,2,3</sup>

(1. 天津工业大学 材料科学与工程学院, 天津 300387; 2. 天津工业大学 省部共建分离膜与膜过程国家重点实验室, 天津 300387; 3. 天津工业大学 沧州研究院, 河北 沧州 061000)

**摘要:** 针对透析膜材料血液相容性需要进一步提高的问题, 采用非溶剂诱导相转化法制备聚砜膜, 合成单端固定赖氨酸的聚乙烯吡咯烷酮(PVP-Lys), 以 PVP-Lys 为间隔臂将赖氨酸修饰到聚砜基膜表面, 开发了一种具有纤溶活性的抗血栓血液透析膜, 通过扫描电子显微镜、X 射线光电子能谱和水接触角测试等方法对膜进行表征, 研究修饰不同含量赖氨酸的聚砜血液透析膜的性能。结果表明: 成功制备了单端固定赖氨酸的 PVP-Lys; PVP-Lys 的加入使聚砜膜的表面结构发生变化, 分离层的厚度增加; 当 PVP-Lys 溶液质量分数为 1.5% 时, 改性膜的 BSA 截留率为 99.1%; 与聚砜纯膜相比, 亲水性提高了 32%, 抗蛋白质吸附率提升了 67%, 具有更高的抗血小板、红细胞粘附能力和更低的溶血率, 改善了透析膜的血液相容性。

**关键词:** 血液透析膜; 血液相容性; 纤溶; 聚砜; 赖氨酸

中图分类号: TS102.54; TQ342.87

文献标志码: A

文章编号: 1671-024X(2024)06-0001-08

## Preparation and properties of PVP-Lys hydrophilic/fibrinolytic modified polysulfone hemodialysis membrane

YANG Ning<sup>1,2,3</sup>, HUANG Shuai<sup>1,2,3</sup>, ZHOU Shuaizhen<sup>1,2,3</sup>

(1. School of Material Science and Engineering, Tiangong University, Tianjin 300387, China; 2. State Key Laboratory of Separation Membranes and Membrane Processes, Tiangong University, Tianjin 300387, China; 3. Cangzhou Institute of Tiangong University, Cangzhou 061000, Hebei Province, China)

**Abstract:** Aiming at the issue that hemocompatibility of dialysis membrane materials needs to be further improved, polysulfone membranes were prepared by the nonsolvent induced phase separation method, polyvinylpyrrolidone with lysine immobilized at the single end (PVP-Lys) was synthesized, and lysine was immobilized onto the surface of the polysulfone membrane with polyvinylpyrrolidone as spacer to obtain an antithrombotic hemodialysis membrane with fibrinolytic activity. The membrane was characterized by scanning electron microscopy, X-ray photoelectron spectroscopy and water contact angle test to investigate the performance of polysulfone hemodialysis membranes modified with different lysine contents. The results show that the polyvinylpyrrolidone with single-end immobilized lysine is successfully prepared; the addition of PVP-Lys changes the surface structure of the polysulfone membrane and increases the thickness of the separating layer. The retention rate of BSA is 99.1% at a concentration of 1.5% (mass fraction) of PVP-Lys solution, which improves the hydrophilicity by 32% and the resistance to protein adsorption by 67% compared with polysulfone pure membrane, and possesses higher anti-platelet, red blood cell adhesion ability and lower hemolysis rate, and improves the hemocompatibility of dialysis membrane.

**Key words:** hemodialysis membrane; hemocompatibility; fibrinolytic; polysulfone; lysine

肾脏疾病对全球健康产生了重大影响, 慢性肾脏病(CKD)已成为 21 世纪全球范围内增长最快的

死因之一<sup>[1-2]</sup>。终末期肾病(ESRD)作为 CKD 的最终阶段, 表现为肾脏功能的不可逆性衰退, 维持生命需

收稿日期: 2024-02-21

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82202342); 天津市自然科学基金资助项目(18JCQNJC83900); 天津工业大学沧州研究院资助项目(TGCYY-F-0206)

通信作者: 杨宁(1982—), 女, 博士, 教授, 主要研究方向为高分子材料在生物医用材料领域的应用。E-mail: yangning@tiangong.edu.cn

要进行肾脏替代治疗<sup>[3]</sup>。目前,对于 ESRD 患者来说,透析治疗是最主要的肾脏替代手段,其中血液透析是最常见的方式<sup>[4-5]</sup>。在血液透析过程中,血液不可避免地与透析材料接触,这些材料通常是仿血管内皮的高分子物质<sup>[6]</sup>。材料与血液接触会激活一系列相互关联的过程来促进凝血,包括蛋白质吸附、血小板和红细胞粘附、凝血酶生成以及补体激活等<sup>[7]</sup>。尽管血液透析技术在不断进步,但在临床实践中仍无法完全避免血栓在透析材料表面的形成。为了应对这一挑战,研究者们提出多种策略来改善血液透析材料的表面特性,以减少血栓的形成<sup>[8-9]</sup>。

为达到抗血栓的目的,发展了多种对血液接触材料表面的改性方法<sup>[10]</sup>。一种常见的策略是在材料表面修饰亲水性聚合物或两亲性聚合物,这些方法旨在通过减少材料与生物系统之间的相互作用,从而增强材料的血液相容性。Zheng 等<sup>[11]</sup>采用亲水性离子液体接枝聚醚砜制备血液透析膜,这种方法显著降低了蛋白质的吸附和血小板的粘附,从而延长了凝血时间。Zhu 等<sup>[12]</sup>在聚乳酸膜表面接枝两性离子聚甲基丙烯酸磺基甜菜碱应用于血液透析,有效抑制了血小板的粘附,并延长了血浆再钙化时间。另一种方法是在材料表面修饰具有特定生物活性的物质,可抑制或降低凝血反应的发生。肝素是目前最常用的抗凝血药物之一, Jacob<sup>[13]</sup>制备了掺入肝素功能化氧化石墨烯的聚醚砜亚胺膜,改性膜具有优异的抗凝血性能,降低了血小板的粘附和活化,提高了血液凝固时间,减少了凝血酶的产生,并且没有激活任何补体途径。血小板是凝血反应过程中主要的凝血因子, Liu 等<sup>[14]</sup>将蛋白酶激活受体 1 抑制剂 vorapaxar 掺入聚砜中制备血液透析膜,以达到抗血小板从而抗血栓的目的。制备的透析膜有效抑制血小板活化,延长了凝血时间,降低了纤维蛋白原的吸附。此外,可将材料表面构建成类似血管内皮化表面。Kang 等<sup>[15]</sup>通过透明质酸寡糖修饰胶原纤维可促进血管内皮细胞增殖和内皮化,同时具有改善的抗血栓特性。

以上改性方法主要是减少和降低血栓形成,其实还可以利用人体内纤溶系统在血栓初步形成时即促使其表面溶解。血纤维蛋白溶酶原(Plg)被激活为纤维蛋白溶酶时,能够水解纤维蛋白,从而促进血栓的溶解。这一激活过程需要组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA)的参与,以及与纤维蛋白表面赖氨酸残基的相互作用<sup>[16]</sup>。在构建纤溶表面方面,研究者们已经做出了许多努力。Chen 等<sup>[17]</sup>提出了纤溶表面的概念,纤维蛋白作为血栓的主要成分,其表面暴露出羧基端赖氨

酸残基,特别是  $\epsilon$ -赖氨酸。这种  $\epsilon$ -赖氨酸的特定结构使得其  $\epsilon$ -氨基和羧基以自由的形式存在,为纤溶表面的构建提供了可能。纤溶表面的设计思路在于通过特异性结合血浆中的 Plg 和 t-PA,在材料表面产生纤溶酶,从而降解纤维蛋白。其将聚乙二醇作为间隔物结合赖氨酸,使其固定在材料表面,从而构建了纤溶表面。之后, Li 等<sup>[18]</sup>对实验进行了改进,以聚合聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)作为间隔物来增加赖氨酸的接枝密度,从而提高了纤溶表面的效率。Pepe 等<sup>[19]</sup>使用烯丙基缩水甘油醚(AGE)反应获得的低聚物作为间隔物,这种方法增强了纤溶酶原的吸附能力和体外凝块溶解能力。

本工作采用 N,N-二甲基乙酰胺为溶剂、聚乙二醇为致孔剂制备了聚砜膜,以去离子水为凝固浴,以亲水性聚合物聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为间隔物,结合赖氨酸,修饰到聚砜膜表面,制备成具有纤溶表面的血液透析膜,以提高聚砜膜的血液相容性。

## 1 实验部分

### 1.1 实验材料和设备

材料:聚砜(PSF, P-1700),巴斯夫中国有限公司; N,N-二甲基乙酰胺(DMAc)、聚乙二醇(PEG),均为分析纯,天津市科密欧化学试剂有限公司;1-乙基-2-吡咯烷酮(NVP, 99%)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC, 98%)、三氟乙酸(TFA, 99%)、N $\epsilon$ -Boc-L-赖氨酸(98%)、橙黄 II(AO II, IND)、牛血清白蛋白(BSA, 分析纯),天津希恩思生化科技有限公司;偶氮二异丁腈(AIBN),分析纯,天津市光复精细化工研究所; $\beta$ -巯基乙醇、三乙胺,均为分析纯,麦克林生化科技股份有限公司;甲苯、乙醚、过硫酸钾、盐酸、氢氧化钠,均为分析纯,天津市风船化学试剂科技有限公司。

设备:Elcometer 4340 型刮膜机,英国 Elcometer 公司;AVANCE AV 400M 型液体核磁共振波谱仪,德国布鲁克公司;Nicolet Is50 型傅里叶变换红外光谱仪、NEXSA 型 X-射线光电子能谱仪,赛默飞世尔科技公司;Regulus 4800 型冷场发射扫描电子显微镜,日本日立公司;UV2600 型紫外分光光度仪,北京普析仪器有限公司;DSA30S 型接触角测试,德国 Kruss GmbH 公司;膜过滤装置,实验室自制。

### 1.2 单端固定赖氨酸的聚乙烯吡咯烷酮的制备

将 NVP(3.6 g, 32 mmol)、AIBN(14 mg, 0.085 mmol)和  $\beta$ -巯基乙醇(0.3 g, 3.8 mmol)溶解在 20 mL 甲苯中,氮气鼓泡脱气;将反应混合物加热至 80 °C 后搅拌 24 h,

冷却至室温;使用旋转蒸发仪,在 55 °C附近真空脱去溶剂甲苯,倒入过量乙醚中洗涤,60 °C烘箱真空干燥,得到单端固定羟基的聚乙烯吡咯烷酮(PVP-OH),产率约为 74%。

将 PVP-OH 加入到含有 DSC (0.13 g, 0.05 mmol) 和三乙胺(0.05 g, 0.05 mmol)的 20 mL 甲苯中,室温下搅拌 48 h,用甲苯进行清洗并在 60 °C烘箱中真空干燥,得到固定赖氨酸的前驱体聚合物(PVP-NHS),产率约为 85%。

将 PVP-NHS 在 pH=8 并含有 Nε-Boc-L-赖氨酸(5 mg/mL)的磷酸盐缓冲液(PBS)中充分搅拌 24 h,得到带有保护基团的单端固定赖氨酸的聚乙烯吡咯烷酮(PVP-Lys(P))。用 25%三氟乙酸处理 90 min 去除 t-Boc 脱保护,透析后冻干,得到最终产物单端固定赖氨酸的聚乙烯吡咯烷酮(PVP-Lys),产率约为 69%。图 1 所示为制备 PVP-Lys 的反应式。

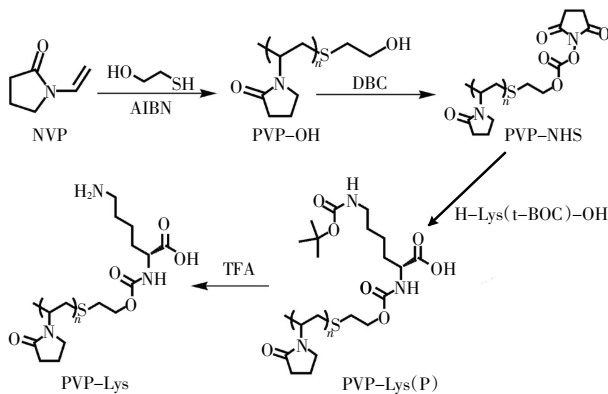


图 1 制备 PVP-Lys 的反应式

Fig.1 Reaction formula for preparation of PVP-Lys

### 1.3 表面固定 PVP-Lys 血液透析膜的制备

取一定量 PSF 和 PEG( $M_w=20\ 000$ ),再加入 DMAc 作为溶剂,60 °C下搅拌 8 h,静置脱泡 12 h。刮膜机温度设置为 60 °C,刮膜速率设置为 4 m/min,使用 200 μm 刮膜刀采用非溶剂诱导相转化法制备聚砜基膜,凝固浴为 25 °C去离子水。

将膜放入 60 °C过硫酸钾溶液中反应 1 h,之后将膜分别放入质量分数为 1.00%、1.25%、1.50%PVP-Lys 的过硫酸钾溶液中,60 °C下氮气脱气反应 1 h,在水中洗涤数次得到改性膜,原膜和改性膜根据 PVP-Lys 质量分数分别命名为 M0、M1、M1.25、M1.5。

### 1.4 测试与表征

(1) 结构表征:使用液体核磁共振波谱仪测试合成聚合物的核磁氢谱,溶剂使用氘代氯仿;使用傅里叶变换红外光谱仪测试合成聚合物的红外光谱(FTIR),扫描范围为 4 000~600  $\text{cm}^{-1}$ ;通过 X-射线光

电子能谱仪表征干燥膜的表面元素组成;采用冷场扫描电子显微镜(SEM)测试观察膜形貌并拍照。

(2) 改性膜表面赖氨酸密度测定:将膜样品浸泡在稀盐酸配制的 AO II 溶液中,于 37 °C轻轻振荡 3 h,然后将样品浸泡在 NaOH 溶液中,37 °C振荡 15 min,使用紫外分光光度仪在 485 nm 吸光度测量被碱溶解下来的 AO II。再根据 AO II 溶液的浓度-吸光度标准曲线计算出氨基密度,即为改性膜表面赖氨酸密度。

(3) 膜的亲水性测定:通过接触角测试仪记录去离子水滴落在膜表面 1 min 内的水接触角变化,重复不同部位进行测试并计算其平均值。

(4) 膜的渗透分离性能测试:采用实验室自制的膜过滤装置,将膜放入膜池中,0.2 MPa 下进行预压处理 30 min,降低压力至 0.1 MPa 稳定 10 min 后,在 20 min 内分别等时称取透析液的质量,在膜不同部位重复测试 3 次以上,并计算其平均值。膜的纯水通量  $J_w$  由式(1)计算可得:

$$J_w = \frac{V}{A \times t} \quad (1)$$

式中: $V$  为 5 min 所测试膜的透过液体积(L); $A$  为测试中膜与水接触的实际有效面积( $\text{m}^2$ ); $t$  为获得透析液的时间(h)。膜的分离性能通常用蛋白截留率来表示,本实验选用 BSA 作为测试模型分子,配制质量浓度为 1 g/L 的 BSA 溶液。膜放入膜池中,预压 30 min,用离心管接取一定量的透过液,用紫外分光光度仪在 278 nm 下进行蛋白截留率的测试计算。每组膜在不同位置重复实验 3 次,计算其平均值。BSA 蛋白截留率  $R$  计算如式(2)所示:

$$R = 1 - \frac{C_p}{C_0} \times 100\% \quad (2)$$

式中: $C_p$ 、 $C_0$  分别为 BSA 滤过液和原始溶液的 BSA 质量浓度(g/L)。

(5) 膜的截留分子量:通过测试膜的 PEG 截留率来计算,配制质量浓度为 1 g/L 的 PEG 溶液,选取分子质量为 1、2、4、6、10 和 20 ku 进行测试,截留率为 90%对应的分子质量记为膜的截留分子量<sup>[20]</sup>。

(6) 膜的抗蛋白质吸附性能测试:裁取相同大小膜浸入 PBS 溶液,恒温振荡 20 min。除去管中的 PBS 溶液,再加入 10 mL BSA 溶液(1 g/L),恒温振荡 6 h,在特定波长 278 nm 用紫外分光光度仪测量膜吸附前后的溶液吸光度。膜的蛋白吸附量  $Q_p$  可由式(3)计算得出:

$$Q_p = \frac{C_c V_c - C_s V_s}{A} \quad (3)$$

式中: $C_c$ 、 $C_s$  分别为空白对照组和加入膜后的 BSA 溶

液的质量浓度(mg/mL); $V_c$ 、 $V_s$ 分别为空白对照组和加入膜后的 BSA 溶液体积(mL); $A$ 为膜的有效面积( $\text{cm}^2$ )。

(7)膜的溶血率测试:将 $1\text{ cm}\times 1\text{ cm}$ 膜在质量分数为 $0.9\%$ 的NaCl溶液中于 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 下浸泡 $30\text{ min}$ ;然后向溶液中加入 $200\text{ }\mu\text{L}$ 全血,在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 下静置 $1\text{ h}$ ;使用离心机以 $1500\text{ r/min}$ 的速率分离 $10\text{ min}$ ,并在 $542\text{ nm}$ 处测量上清液的吸光度。阴性对照使用 $0.9\%$  NaCl溶液,阳性对照使用去离子水。溶血率( $R_H$ )可由式(4)计算得出:

$$R_H = \frac{A_S - A_N}{A_P - A_N} \times 100\% \quad (4)$$

式中: $A_S$ 为测试样品上清液的吸光度; $A_N$ 和 $A_P$ 分别是阴性对照、阳性对照的吸光度。

(8)膜的血小板粘附和红细胞粘附实验:将膜( $1\text{ cm}\times 1\text{ cm}$ )放入 $24$ 孔培养板中,在PBS溶液中静置 $1\text{ h}$ 。除去PBS溶液后,加入 $1\text{ mL}$ 富血小板血浆,在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 下孵育 $1\text{ h}$ 。然后将膜在质量分数为 $2.5\%$ 的戊二醛溶液中于 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育 $24\text{ h}$ 以固定血小板。使用一系列乙醇/水溶液(乙醇体积分数分别为 $30\%$ 、 $50\%$ 、 $70\%$ 、 $90\%$ 和 $100\%$ )将膜逐渐脱水。膜的红细胞粘附实验中,将加入 $1\text{ mL}$ 富血小板血浆改成 $1\text{ mL}$ 红细胞,其他与上述血小板粘附相同。最后用扫描电子显微镜观察膜上粘附血小板和红细胞的形态。

## 2 结果与讨论

### 2.1 PVP-Lys 的表征

#### 2.1.1 红外光谱

图2所示为PVP-OH、PVP-NHS和PVP-Lys的红外光谱图。

由图2可知,PVP-OH的—OH特征峰出现在 $3451\text{ cm}^{-1}$ 附近,PVP-NHS的酯基中的C=O特征峰出现在 $1714\text{ cm}^{-1}$ 处,PVP-Lys的氨基特征峰出现在 $3340\text{ cm}^{-1}$ 附近,羧基的C=O和—OH特征峰分别出现在 $1712\text{ cm}^{-1}$ 和 $3493\text{ cm}^{-1}$ 附近。由此可推断PVP-Lys制备成功。

#### 2.1.2 $^1\text{H NMR}$ 表征

通过 $^1\text{H NMR}$ 表征,可以有效地分析合成聚合物的结构。图3为PVP-OH、PVP-NHS、PVP-Lys(P)和PVP-Lys的 $^1\text{H NMR}$ 图。

由图3(a)可知,化学位移 $\delta=2.32$ 、 $2.01$ 和 $3.39$ 处的PVP特征峰,分别对应吡咯烷酮环上的亚甲基质子;化学位移 $\delta=2.66$ 和 $3.67$ 处的峰是巯基乙醇的两

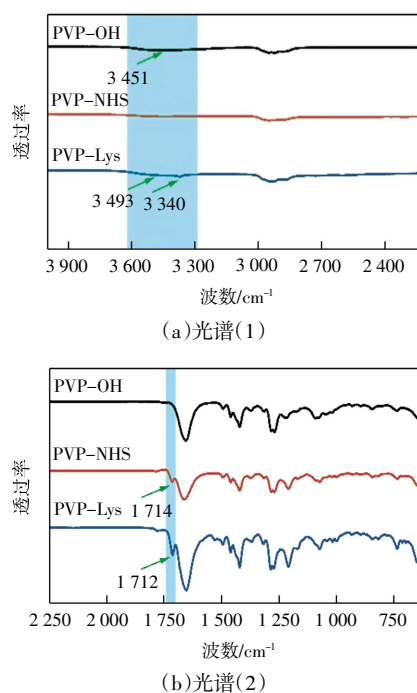


图2 PVP-OH、PVP-NHS和PVP-Lys的红外光谱

Fig.2 FTIR spectra of PVP-OH, PVP-NHS and PVP-Lys

个亚甲基质子峰,说明巯基乙醇作为链转移剂引入到了PVP分子末端<sup>[21-22]</sup>。在图3(b)中,化学位移 $\delta=2.71$ 和 $2.73$ 处的信号峰证实了前驱体PVP-NHS的成功制备。图3(c)和图3(d)中,PVP-NHS特征峰的消失, $\delta=1.24$ 处保护基团的甲基质子对应的特征峰的消失,证明目标产物PVP-Lys的制备成功<sup>[23]</sup>。

### 2.2 膜的表征

#### 2.2.1 XPS 表征

图4所示为本文所制备4种膜的XPS全谱图和C1s图。

由图4(a)可知,所有膜表面均出现了O1s、C1s和S2p信号峰,分别在结合能 $534.06$ 、 $283.85$ 和 $168.49\text{ eV}$ 附近。改性膜在 $399.22\text{ eV}$ 附近新增了N1s信号峰,这是由于硫酸根自由基从PVP-Lys和PSF聚合物链上夺取氢原子,引发分子间交联反应,使得PVP-Lys修饰在聚砜膜表面。PVP-Lys的引入,导致膜表面的元素种类出现了变化。

由图4(b)可知, $M_0$ 在 $284.78\text{ eV}$ 的峰对应于C—C,在 $286.32\text{ eV}$ 的峰对应于C—O—C。改性膜在 $288.07\text{ eV}$ 附近拟合出C=O的特征吸收峰。膜表面的C—N的吸收峰与C—O—C重合,吸收峰的面积随PVP-Lys含量增多而变大。膜表面的C=O含量由0增大到 $7.93\%$ ,N元素含量由0增大到 $5.78\%$ ,代表膜表面的PVP-Lys含量增大,也说明PVP-Lys成功接到膜表面。

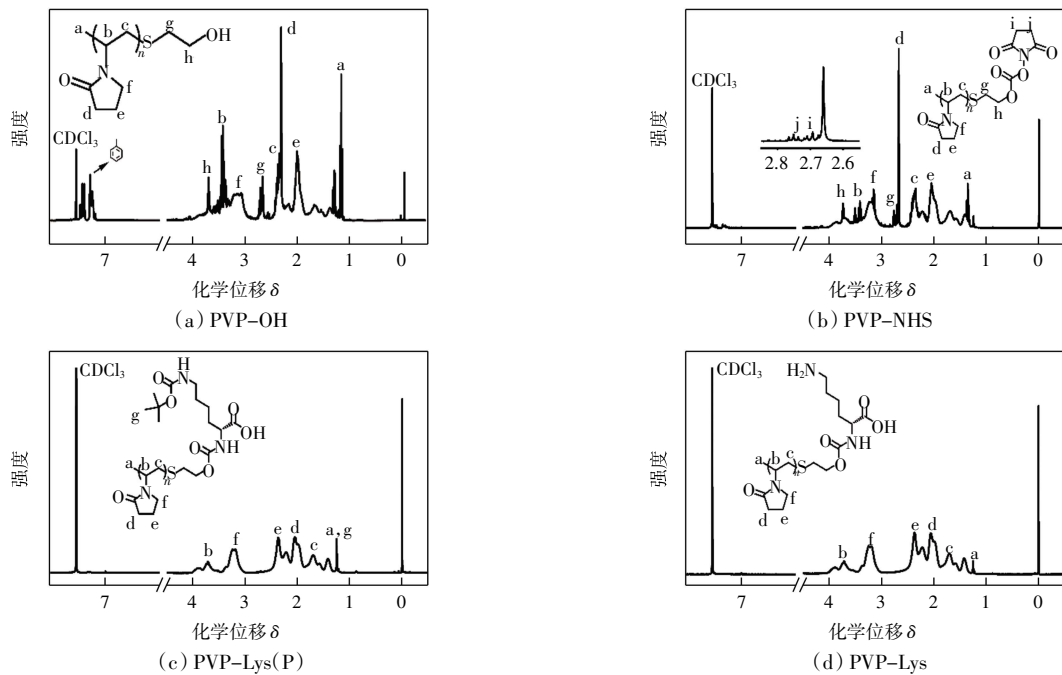


图 3 合成的聚合物的 <sup>1</sup>H NMR 图

Fig.3 <sup>1</sup>H NMR plots of the synthesized polymer

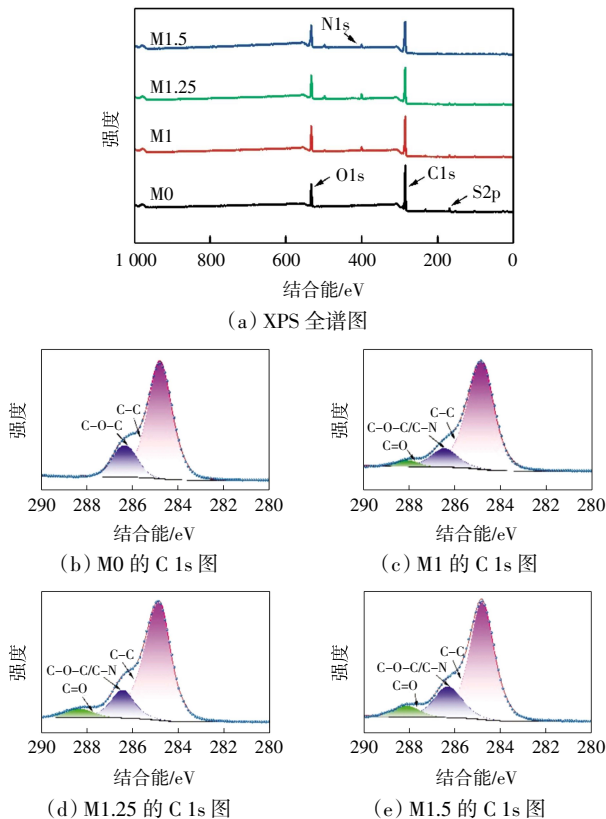


图 4 M0、M1、M1.25 和 M1.5 的 XPS 全谱和 C 1s 谱图

Fig.4 XPS wide-scan spectrum and C 1s XPS spectrum of M0, M1, M1.25 and M1.5

2.2.2 SEM 分析

图 5 为原膜 M0 及改性膜 M1、M1.25 和 M1.5 的 SEM 图像。

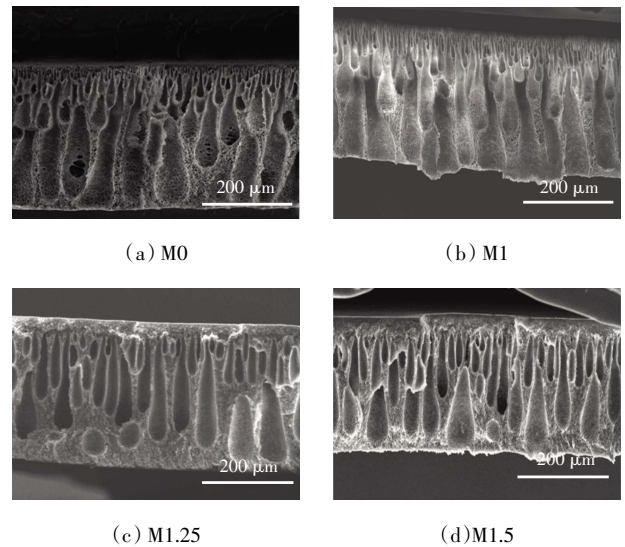


图 5 M0、M1、M1.25 和 M1.5 的扫描电镜图

Fig.5 SEM images of M0, M1, M1.25 and M1.5

由图 5 可以看到,相转化法制备的聚砜膜上层为具有筛性能的分层,下层为具有“指状孔”结构的支撑层。并且,随着 PVP-Lys 含量的增加,改性膜的分层厚度不断增加。

2.2.3 膜表面赖氨酸密度分析

采用不同浓度 PVP-Lys 溶液所制备的改性膜表面赖氨酸密度测试结果如图 6 所示。

图 6 显示,随着溶液浓度的增加,赖氨酸密度逐渐升高,由 16.37 升高到 21.96 nmol/cm<sup>2</sup>。与聚砜纯膜相比,PVP-LYS 修饰的表面增大了表面赖氨酸密度。

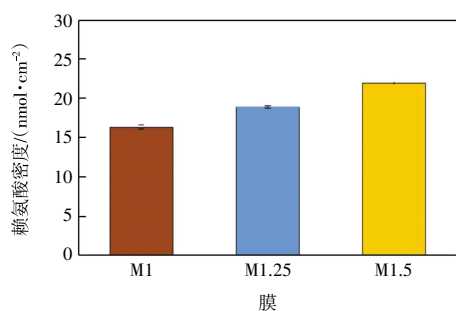


图 6 M1、M1.25 和 M1.5 的表面赖氨酸密度

Fig.6 Surface lysine densities of M1, M1.25 and M1.5

将  $\epsilon$ -赖氨酸应用于聚砜膜可构建纤溶表面,赖氨酸密度的增加有利于膜促纤溶效果的提升。

#### 2.2.4 膜亲水性分析

通常可以通过水接触角测试来评价膜的亲水疏水性,接触角越小,说明液体更容易在膜表面铺展,即膜表面更亲水。图 7 为 PSF 膜和改性膜的水接触角。

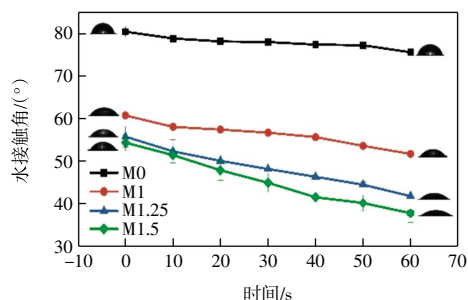


图 7 M0、M1、M1.25、M1.5 的水接触角

Fig.7 Water contact angles for M0, M1, M1.25 and M1.5

由图 7 可知,随着 PVP-Lys 浓度增加,膜的初始接触角值逐步减小。经过 1 min 后,改性膜的水接触角均明显下降,亲水性有显著提升。这是因为 PVP-Lys 分子吡咯烷酮环上的羰基、亚甲基、氨基以及羧基都具有极性,极性基团与水分子形成氢键,紧密地结合水分子,具有良好的水溶性。膜表面由于 PVP-Lys 浓度的增加,亲水性基团数量也随之增多,从而增强了膜与水分子之间的相互作用,使得水滴在膜上的扩散变得更加容易。

#### 2.2.5 膜抗蛋白吸附性能分析

PSF 膜和改性膜的静态抗蛋白吸附研究如图 8 所示。

由图 8 可知,改性膜与纯聚砜膜相比,BSA 静态吸附量降低,由 66.1 下降到 21.82  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。因此,改性膜具有更好的抗蛋白吸附性能。原因可能是 PVP-Lys 分子在水溶液中发生了水合作用,PVP-Lys 中的亲水基团与水分子通过氢键结合,从而在其周围形成一个水化

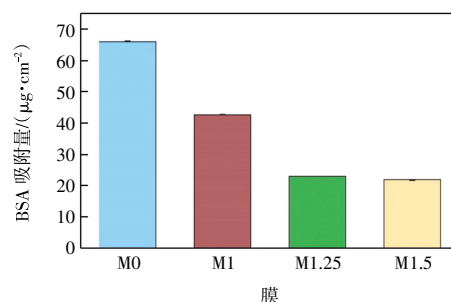


图 8 M0、M1、M1.25、M1.5 对 BSA 的吸附

Fig.8 Adsorption of BSA for M0, M1, M1.25 and M1.5

层。水化层的形成增加了 PVP-Lys 分子周围的水分子数量,减少了蛋白质与膜表面之间的直接接触。

#### 2.2.6 膜的渗透分离性能分析

图 9 为 PSF 膜和改性膜的纯水通量和 BSA 截留率。

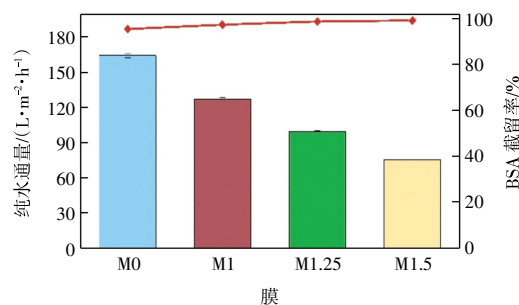


图 9 M0、M1、M1.25 和 M1.5 的纯水通量与 BSA 截留率

Fig.9 Pure water flux and BSA rejection rates for M0, M1, M1.25 and M1.5

由图 9 可知,纯聚砜膜 M0 的通量最高,为 164.4  $\text{L}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$ ,BSA 截留率最低,为 95.4%。改性膜 M1、M2 和 M3 的通量分别降低到 127.3、99.5 和 75.3  $\text{L}/(\text{m}^2\cdot\text{h})$ ,改性膜 M1、M1.25 和 M1.5 的 BSA 截留率分别增加到 97.3%、98.7%和 99.1%。通过膜的渗透分离性能测试结果可知,随着膜表面 PVP-Lys 含量的增多,膜表面的孔隙率降低,膜表面分离层厚度变高,从而导致了改性膜通量下降,BSA 截留率上升。

#### 2.2.7 膜的截留分子质量分析

使用不同分子质量的 PEG 进行了膜截留分子质量的测定,如图 10 所示。

由图 10 可知,纯膜 M0 的截留分子质量为 28.2 ku。随着 PVP-Lys 含量的增加,改性膜的截留分子质量逐渐减小,M1(23.5 ku) > M1.25(21.1 ku) > M1.5(14.8 ku)。在血液透析过程中,膜主要用于清除小分子毒素(尿素,60 u)、中分子毒素( $\beta$ 2 微球蛋白,12 ku),并且避免白蛋白(68 ku)的流失。改性膜的截留分子质量在中分子毒素与白蛋白的分子质量之间,既能清除

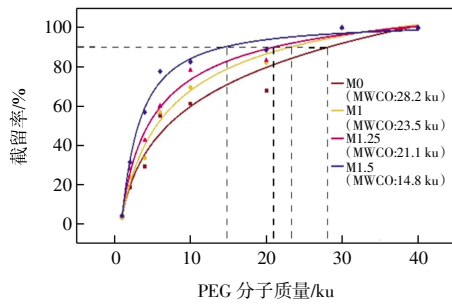


图 10 M0、M1、M1.25 和 M1.5 的截留分子质量

Fig.10 Molecular weight cut-off (MWCO) of M0, M1, M1.25 and M1.5

毒素,又能保留对人体有益的白蛋白,符合血液透析膜的截留分子质量要求。

### 2.2.8 膜的血液相容性评价

溶血率( $R_H$ )是评价血液相容性的一个重要指标。

图 11 展示了原膜和改性膜的溶血率值。值得注意的是,所有的样品均未表现出可见的血红蛋白释放。

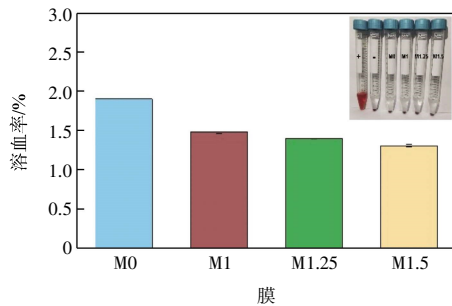
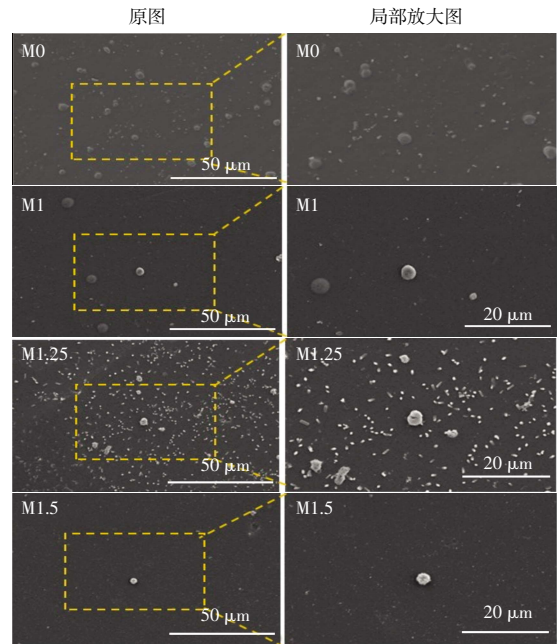


图 11 M0、M1、M1.25、M1.5 的溶血率

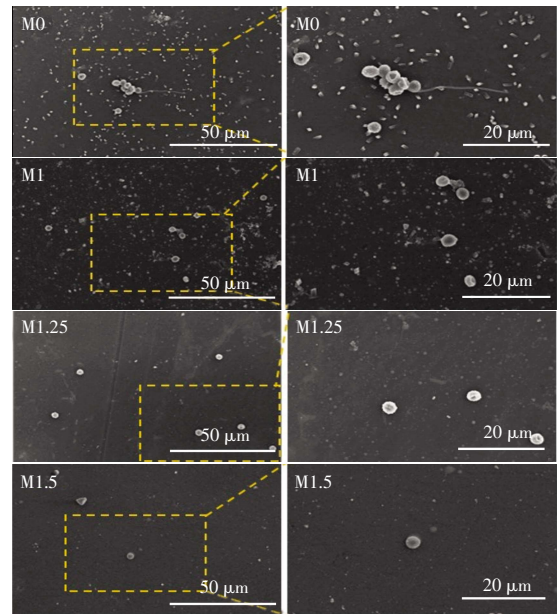
Fig.11 Hemolysis ratios of M0, M1, M1.25 and M1.5

图 11 中,所有膜的  $R_H$  都符合 GBT 16886—2003 标准( $<5\%$ ),这符合血液透析膜的安全极限标准,表明改性膜对红细胞无细胞毒性。此外,M1 到 M1.5 的  $R_H$  值逐渐降低,证明 PVP-Lys 的增加可以减少对红细胞的有害影响。

图 12 为血小板和红细胞在纯聚砜膜和改性膜表面粘附的 SEM 图像。图 12 中,除血小板和红细胞外,其他众多较小颗粒为磷酸缓冲液盐颗粒。血小板和红细胞在透析膜表面的粘附数量及形态与血液透析过程中血栓的形成密切相关。由图 12 可知,与纯 M0 相比,改性膜上血小板和红细胞粘附数量明显高于 M1、M1.25、M1.5,且随着 PVP-Lys 含量的增加,血小板和红细胞黏附数量下降。这是由于 PVP-Lys 的加入,膜表面的亲水性增强,极性基团与水分子之间通过氢键等相互作用紧密结合并且构建了水化层,这层水化层起到了“屏障”的作用,抑制了血小板和红细胞的粘附,阻碍了其在改性膜表面发生聚集或激活。



(a) 血小板



(b) 红细胞

图 12 M0、M1、M1.25、M1.5 膜表面的血小板和红细胞粘附图像

Fig.12 Micrographs of erythron cytes and platelets adhesion on surfaces of M0, M1, M1.25 and M1.5

## 3 结 论

本文首先制备了单端固定赖氨酸的聚乙烯吡咯烷酮(PVP-Lys),再将制备的 PVP-Lys 固定到聚砜膜表面,得到改性的聚砜膜。结果表明:

(1) 单端固定赖氨酸的聚乙烯吡咯烷酮制备成功,PVP-Lys 对聚砜膜进行改性,改性的血液透析膜血液相容性得到改善。

(2) 改性膜在 PVP-Lys 溶液质量分数为 1.5% 时, BSA 的截留率为 99.1%, 与聚砜纯膜相比, 亲水性提高了 32%, 抗蛋白质吸附提升了 67%, 溶血率降低, 血小板和红细胞粘附数量下降, 具有更高的血液相容性。

#### 参考文献:

- [1] FOREMAN K J, MARQUEZ N, DOLGERT A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 2052–2090.
- [2] 相学梅, 李宜航, 牟曾熠, 等. 基于“肠-肾轴”探讨肠源性尿毒症毒素在慢性肾脏病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(7): 274–282.  
XIANG X M, LI Y H, MOU Z Y, et al. Gut-derived uremic toxins in chronic kidney disease based on gut-kidney axis: A review[J]. *China Industrial Economics*, 2023, 29(7): 274–282 (in Chinese).
- [3] CZARNECKA P, CZARNECKA K, TRONINA O, et al. Utilization of HCV viremic donors in kidney transplantation: A chance or a threat?[J]. *Renal Failure*, 2022, 44(1): 434–449.
- [4] THURLOW J S, JOSHI M, YAN G F, et al. Global epidemiology of end-stage kidney disease and disparities in kidney replacement therapy[J]. *American Journal of Nephrology*, 2021, 52(2): 98–107.
- [5] LI P K T, CHOW K M, VAN DE LUIJTGAARDEN M W M, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2017, 13: 90–103.
- [6] RONCO C, CLARK W R. Haemodialysis membranes[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2018, 14: 394–410.
- [7] JAFFER I H, WEITZ J I. The blood compatibility challenge. Part 1: Blood-contacting medical devices: The scope of the problem[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 94: 2–10.
- [8] DE MEL A, COUSINS B G, SEIFALIAN A M. Surface modification of biomaterials: A quest for blood compatibility[J]. *International Journal of Biomaterials*, 2012, 2012: 707863.
- [9] 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 C E, LI P F, WANG L J, et al. A review on improvement and devolvement of blood compatibility[J]. *Polymer Bulletin*, 2021(7): 1–12 (in Chinese).
- [10] QI P K, MAITZ M F, HUANG N. Surface modification of cardiovascular materials and implants[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2013, 233: 80–90.
- [11] ZHENG X, NI C J, XIAO W W, et al. *In vitro* hemocompatibility and hemodialysis performance of hydrophilic ionic liquid grafted polyethersulfone hollow fiber membranes[J]. *Separation and Purification Technology*, 2022, 298: 121464.
- [12] ZHU L J, LIU F, YU X M, et al. Surface zwitterionization of hemocompatible poly(lactic acid) membranes for hemodiafiltration[J]. *Journal of Membrane Science*, 2015, 475: 469–479.
- [13] JACOB KALEEKKAL N. Heparin immobilized graphene oxide in polyetherimide membranes for hemodialysis with enhanced hemocompatibility and removal of uremic toxins[J]. *Journal of Membrane Science*, 2021, 623: 119068.
- [14] LIU W, FU X, LIU Y F, et al. Vorapaxar-modified polysulfone membrane with high hemocompatibility inhibits thrombosis[J]. *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 2021, 118: 111508.
- [15] KANG L Z, JIA W B, LI M, et al. Hyaluronic acid oligosaccharide-modified collagen nanofibers as vascular tissue-engineered scaffold for promoting endothelial cell proliferation[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 223: 115106.
- [16] COLLEN D. Molecular mechanisms of fibrinolysis and their application to fibrin-specific thrombolytic therapy[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1987, 33(2): 77–86.
- [17] CHEN H, ZHANG Y X, LI D, et al. Surfaces having dual fibrinolytic and protein resistant properties by immobilization of lysine on polyurethane through a PEG spacer[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, 90(3): 940–946.
- [18] LI D, CHEN H, WANG S S, et al. Lysine-poly(2-hydroxyethyl methacrylate) modified polyurethane surface with high lysine density and fibrinolytic activity[J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(3): 954–958.
- [19] PEPE A, GUEVARA M G, ABRAHAM G A, et al. Lysine-oligoether-modified electrospun poly(carbonate urethane) matrices for improving hemocompatibility response[J]. *Polymer Journal*, 2021, 53: 1393–1402.
- [20] XIE Y X, WANG K K, YU W H, et al. Improved permeability and antifouling properties of polyvinyl chloride ultrafiltration membrane via blending sulfonated polysulfone[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2020, 579: 562–572.
- [21] LUO L B, RANGER M, LESSARD D G, et al. Novel amphiphilic diblock copolymer of low molecular weight poly(N-vinylpyrrolidone)-*block*-poly(d,l-lactide): Synthesis, characterization, and micellization[J]. *Macromolecules*, 2004, 37(11): 4008–4013.
- [22] BARTOLOZZI I, SOLARO R, SCHACHT E, et al. Hydroxyl end-capped macromers of N-vinyl-2-pyrrolidinone as precursors of amphiphilic block copolymers[J]. *European Polymer Journal*, 2007, 43(11): 4628–4638.
- [23] TANG Z C, LI D, WANG X J, et al. A t-PA/nanoparticle conjugate with fully retained enzymatic activity and prolonged circulation time[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(6): 977–982.

#### 本文引文格式:

杨宁, 黄帅, 周率真. PVP-Lys 亲水/促纤溶改性聚砜基血液透析膜的制备及性能[J]. *天津工业大学学报*, 2024, 43(6): 1–8.  
YANG N, HUANG S, ZHOU S Z. Preparation and properties of PVP-Lys hydrophilic/fibrinolytic modified polysulfone hemodialysis membrane[J]. *Journal of Tiangong University*, 2024, 43(6): 1–8 (in Chinese).