

• 聚焦国家重点研发计划 •

DOI:10.15961/j.jsuese.201800023

新型血液净化材料及佩戴式人工肾的研究构想和预期成果展望

赵长生¹, 赵伟锋¹, 张翔¹, 贾凌云², 苏白海³, 周建辉⁴

(1.四川大学 高分子科学与工程学院, 四川 成都 610065; 2.大连理工大学 生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116024;
3.四川大学 华西医院肾内科, 四川 成都 610041; 4.中国人民解放军总医院 肾脏病科, 北京 100853)

摘 要:目前,安全有效、特异高效、集成便携成为血液净化耗材及体外循环设备的发展方向。为解决临床和产业重大需求,满足先进血液净化材料及设备的迫切需求,凝练了4个关键研究目标:1)聚醚砜原材料、纺丝生产线、血液透析膜和滤器实现国产化,研发小型血液透析器和血滤器。2)研发与个体化治疗配套的高效特异抗体、 β_2 -微球蛋白和内毒素吸附剂。3)研发佩戴式人工肾装置。4)建立产学研医实时联动机制和评价规范。相应地,研究内容包含:1)解决聚醚砜生产的稳定性和纯化技术、中空纤维膜血液相容性,研发聚醚砜原材料、纺丝生产线、抗凝高通血液透析膜和滤器。2)解决高效特异吸附材料的可控合成、仿生分子刷的有效控制和特异抗体的批量生产,研发高效特异 β_2 -微球蛋白、内毒素吸附剂,建立抗体吸附剂生产线。3)解决微型泵和微型监测装置的制备技术和透析液的再生,研发佩戴式人工肾装置。4)解决生物材料和医疗器械的研发与临床脱节问题,建立产学研医全程实时联动体系和临床评价平台。基于以上内容,以期为国内乃至世界尿毒症患者带来福音,基本解决此类病症对人类和社会所造成的危害。

关键词:血液净化治疗;高通抗凝血液透析器;高效特异性血液灌流器;佩戴式人工肾

中图分类号:TQ342.87

文献标志码:A

文章编号:2096-3246(2018)01-0001-08

Research Framework and Anticipated Results of Novel Blood Purification Materials and Wearable Artificial Kidney

ZHAO Changsheng¹, ZHAO Weifeng¹, ZHANG Xiang¹, JIA Lingyun², SU Baihai³, ZHOU Jianhui⁴

(1.College of Polymer Sci. and Eng.,Sichuan Univ.,Chengdu 610065,China;

2.College of Life Sci. and Technol.,Dalian Univ. of Technol.,Dalian 116024,China;

3.Nephrology Dept. of West China Hospital,Sichuan Univ.,Chengdu 610041,China;

4.Nephrology Dept.,Chinese PLA General Hospital,Beijing,100853,China)

Abstract: Nowadays, blood purification technology is required to improve the life qualities and work abilities of the patients. Herein, To meet the demands of clinic and industry, and the desires of the advanced blood purification materials and equipments, the close cooperations among industry, study, research and medicine, and the systematical connections among innovation, industry and clinical practise, four objectives will be achieved: 1) localization of polyethersulfone raw material, spinning production line, dialysis membrane and blood dialyzer; research and development of miniature blood dialyzer and filter; 2) research and development of efficient specific antibody, β_2 -microglobulin and endotoxin adsorbents, which can match with the individual treatment of the patients; 3) research and development of wearable artificial kidney; 4) establishment of evaluation standards and real-time communication system among industry, study, research and medicine. Correspondingly, the research contents of the project are as following: 1) improve the property stability of polyethersulfone product via new purification technology; improve the biocompatibility of hollow fiber membrane; research and establish spinning production line; research and produce polyethersulfone raw material, anticoagulant high flux dialysis membrane and dialyzer; 2) accurately compound efficient specific adsorbents and biomimetic molecular brush; produce specific antibody in quantity; research and develop efficient specific β_2 -microglobulin and endotoxin adsorbents; establish the adsorbent production line; 3) overcome the technical difficulty of miniature pump and monitoring device fabrication and dialysate regeneration; re-

收稿日期:2018-01-06

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2016YFC1103000)

作者简介:赵长生(1970—)男,教授,博士生导师。研究方向:血液净化膜材料和吸附材料

网络出版时间:2018-01-18 15:53:55

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1773.tb.20180118.1553.002.html>

<http://jsuese.ijournals.cn>

<http://jsuese.scu.edu.cn>

search and develop wearable artificial kidney;4)build a bridge between clinical applications and scientific research of biomaterials and medical instruments;establish real-time communication system among industry,study,research and medicine;establish platform of clinical evaluation.We believe that by this project research,the domestic blood purification technology,including the material production and method improvement,will make significant advance and breakthrough;the suffering will be reduced and the harms of uremia to humanity and society will be prevented basically.

Key words: Blood purification;anticoagulant high flux hemodialyzer;efficient and specific hemoditoxifier;wearable artificial kidney

肾衰竭是各种肾脏疾病发展到后期引起的肾功能部分或者全部丧失的一种病理状态。慢性肾衰竭晚期,其症状集合也称为尿毒症^[1-2],肾脏的储备和过滤功能基本丧失。因此,患者独立生活能力将随之丧失,生命也受到严重威胁^[1,3]。目前针对慢性肾衰竭的有效方法,无疑是肾脏移植和血液净化^[4-5]。然而由于肾源的限制、手术过程的风险以及术后患者的机体免疫反应等因素的影响,肾脏移植并不能在临床上普遍适用^[6]。对占世界人口93%的123个国家的统计分析表明,2010年有近1 000万的肾衰竭患者需要血液净化或肾移植。在获得治疗的260万患者中,只有近20%能够进行肾移植,约78%的患者接受着血液净化治疗^[7-9]。因此,血液净化疗法,不论是治疗方法、运用仪器/材料、治疗的过程和形式,都受到世界医学界、材料界等等领域的广泛关注。

1 血液净化材料

血液净化的基本方法主要分为血液透析、血液滤过、血液灌流和血浆交换^[10-11]等。不同的方法运用了不同的原理,并借助不同种类和功能材料,最终的治疗效果也有所区别。一般来讲,具有特定孔径的高分子半透膜材料可以适用于血液透析、血液滤过和血浆交换方法,而具有大比表面积的吸附材料可以适用于血流灌流治疗。此外,不论是膜材料还是吸附材料,都必须具有良好的生物相容性或生物学惰性。众所周知,由于生物体本身的免疫功能,当外部材料与生物体接触时,就会发生一系列异物反应,刺激组织细胞异常发育,甚至产生肿瘤致癌。良好的生物相容性就是为了避免以上问题^[12]。

1.1 血液净化用膜材料

由于血液透析等疗法在治疗肾功能疾病、挽救人类生命中所取得的巨大成效,长期以来,血液净化用膜材料的研究已经受到世界各国的重视,目前已经研究和开发的用于制备血液净化用高分子膜的材料多达十几种,例如,再生纤维素及纤维素衍生物、聚碳酸酯、聚砜、聚醚砜、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚苯乙烯、丙烯酸甲酯的共聚物等等,但由于严格的生物相容性要求,实际获得临床应用的只有少数几种,例如,纤维素类膜、聚砜类膜、聚丙烯腈膜、聚乙烯醇

膜等^[10,13-14]。此外,在治疗过程中,透析膜与血液之间更大的接触面积能够有效提高治疗的效率。因此血液透析过程中,膜材料多是以中空纤维膜的形式存在。中空纤维膜外形为纤维状,中空,具有自支撑作用,并且能够有效地提高膜与血液的有效接触面积。

作为一种特种塑料,聚醚砜因其具有良好的热稳定性、氧化稳定性、机械性能、成膜性以及可纺性等优点而被应用于血液净化领域^[15-16]。聚醚砜在20世纪70年代初期最先由英国ICI公司研究开发成功并商品化,直到1992年其专利期满前,一直由该公司独家生产经营。1992年后,由美国Amoco公司、德国BASF公司和日本住友化学公司3家开始生产销售^[17]。

由于具有一定的疏水性,在临床使用时聚醚砜膜材料容易与油性的蛋白分子发生黏附,这一吸附容易导致膜孔的堵塞,使得有效通量降低^[18]。此外,蛋白的吸附会引发一系列凝血路径,导致血栓的产生^[19]。因此在使用聚醚砜膜进行血液净化的同时,还要人为地在此过程中注入抗凝剂。同时,对聚醚砜膜材料的生物相容性改性(提高亲水、血液相容性,赋予其自抗凝性能等)的研究也在积极开展。

1.2 血液灌流用吸附材料

虽然血液净化膜材料在血液透析和血浆滤过中得到了广泛的应用,但其治疗原理决定了膜材料在应用中存在一些缺陷:对血液中的致病物质缺乏选择性;尽管对血液中小型和中型分子的滤过清除效果较好,但是对于相对分子量较大、脂溶性好或与蛋白质结合的毒物,透析和滤过的清除效果不佳^[20];在血浆滤过后,向患者体内输入大量新鲜血浆成本高且有传染疾病的风险^[14]。因此,利用吸附材料对血液中特定的毒素进行清除,即研究血液灌流疗法也十分必要。目前已有很多工作和研究致力于血液灌流吸附材料的研究,开发研制了多种吸附剂,部分材料已经在临床上得到了应用。例如,活性炭类吸附剂、合成树脂类吸附剂以及免疫吸附剂等等。

活性炭是一类研究最多的广谱吸附剂^[10]。由于其血液相容性差,在临床应用前需要用生物相容性好的材料对活性炭进行包埋,包埋后的活性炭血液相容性显著提高,且吸附性能不会发生明显的改变^[21]。

虽然活性炭类吸附剂具有价格低廉、应用范围广、解毒效果好等优点,但仍然存在一些不足。对血液中的多种有机小分子均具有较强的吸附作用,因而对目标物的吸附选择性较差;机械强度差,易破碎,需要进行包埋并对包埋技术要求较高^[10]。

合成树脂是另一类有实际使用价值的医用吸附剂,这类吸附剂是网状结构的高分子聚合物,可根据需要进行人工合成,即可设计吸附剂的化学结构和物理结构,使其具备特定的吸附性能。此外,合成树脂具有化学稳定性好、机械强度高、不易脱落等优点。目前,合成吸附树脂已经被应用到临床治疗中,主要用于吸附安眠药、胆红素、胆酸、肌酐、尿酸以及其他一些中分子物质。吸附树脂对血液中的内源性和外源性毒物的良好清除性能,使得其在血液灌流治疗中展现出广阔的应用前景^[22]。

生物体中存在着许多类型的专一相互作用,如抗原与抗体、酶(受体)与底物、互补DNA链等,将产生互补作用的一方(如抗原)固定在载体上,可专一性地吸附另一方(如抗体)。利用将抗体或抗原固定化的方法合成的吸附剂,被称为免疫吸附剂。免疫吸附剂的研究主要集中在特异性吸附功能基的选择和载体骨架的合成。由于良好的可设计性,合成树脂可作为理想的载体骨架材料制备免疫吸附剂。由于免疫吸附剂对致病物质具有吸附速度快、特异性强、治疗效果好、副作用小等优点,已成为血液净化临床治疗的首选吸附剂,同时,专一性免疫吸附剂的研究也已成为血液净化材料领域的研究热点^[23-24]。

1.3 血液净化疗法所面临的问题

血液净化疗法是一个仍在不断发展的学科,不论是方法上还是材料上都存在着一些问题,有着很大的改进空间。

在材料上,由于材料的生物相容性问题,使得血液在体外循环阶段,与透析器或者灌流器接触时会发生凝血现象^[25]。因此在临床治疗中,都是采用注入抗凝剂(如肝素)的方式避免凝血问题。而此方法会产生一些副作用,如出血以及一些不良不适反应^[26]。除了生物相容性的问题之外,血液吸附剂材料也面临着一些其他的问题,如对中大分子毒素清除效率低、特异性差、吸附效能稳定性差等^[27]。此外,中国已逐步步入老龄化社会,对血液净化治疗的需求日益增加,然而无论是净化系统器械还是透析膜、吸附剂等材料仍然依赖进口,因此血液净化治疗还面临成本高、关键技术被垄断等问题^[9]。

在方法上(即治疗过程中),由于肾衰竭晚期尿毒症症状的不可逆性和治疗长期性的特点,患者需要频繁在医院接受血液净化治疗,且每次治疗时间

都为数小时之久。因此接受治疗的患者几乎无法回归社会创造价值,人身自由受到限制,这使得尿毒症人群逐渐被社会边缘化,成为了社会的沉重负担。除此之外,患者在治疗过程中还会出现疲乏、疼痛、抑郁等多种生理、心理症状,使得患者心理健康程度和生活质量都严重受到影响^[28-29]。

未来的血液净化,只有瞄准血液净化材料性能的提高和成本的降低、患者生活质量的改善和劳动能力的提高,才能逐步解决尿毒症这一社会难题。因此,安全有效、特异高效、集成便携已成为血液净化耗材及体外循环设备主流发展方向。本研究主要包含了四大研究内容:1)以自主研发的聚醚砜为原材料,通过类肝素化改性赋予其自抗凝的性能,制备出可用于不同用途的血液净化膜材料并实现产业化;2)以交联琼脂糖凝胶微球为载体,定点修饰 β_2 -微球蛋白纳米抗体,制备出具有高效吸附能力的 β_2 -微球蛋白吸附剂。模拟多黏菌素B分子的氨基酸组成特点,设计出对内毒素具有优异选择性和吸附量的吸附剂。最终制备出全血吸附灌流器并实现产业化;3)以上述新型血液净化材料为基础,结合血液滤过和全血吸附疗法,微型化血液净化设备,研发出便捷高效的可穿戴式人工肾;4)结合产学研医,以临床为指导、科研为重点、生产为基础,充分运用“评价—改良—再评价—提高”的医疗产品评价程序,促进产品质量持续改进。围绕以上4个目标,可分解为4个任务分别为1)聚醚砜原材料及抗凝高通血透膜关键技术及产业化;2)高性能吸附剂关键技术研发及产业化;3)佩戴式人工肾关键技术研发;4)临床需求、评价和验证。

2 新型血液净化材料的设计及关键技术研发

2.1 聚醚砜原材料、抗凝高通血透膜和滤器

研究内容和目标为:血液透析膜材料实现国产化;研制出高通量抗凝聚醚砜中空纤维膜血液透析器,临床使用效果良好,达到国际先进水平;研发小型高通量抗凝血液透析器,与佩戴式透析型人工肾配套使用,完成动物实验,并进行临床前研究;研发小型抗凝血液滤器,与佩戴式滤过型人工肾配套使用,完成临床前研究;研发抗凝血浆分离器,与特异吸附剂配套使用,完成动物实验,并进行临床前研究。抗凝高通血透膜和滤器的总体方法和设计思路如图1所示。

1)聚醚砜原材料的合成。聚醚砜具备良好的热稳定性、氧化稳定性、机械性能、成膜性与可纺性,因此用其制备的膜材料在分离净化领域,特别是血液净化领域得到了广泛的应用。此外,随着近年来

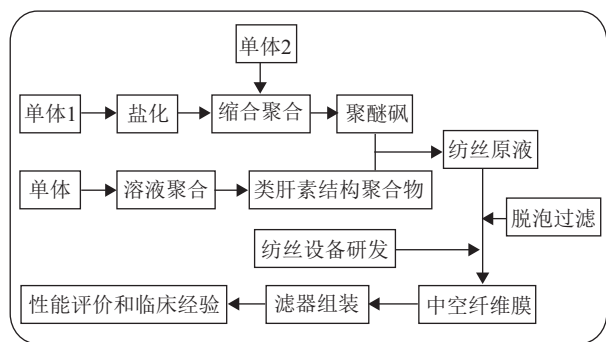


图 1 抗凝高通血透膜和滤器的研发拟采用方法和技术路线图

Fig.1 Route diagram of proposed research method and technology of anticoagulant high flux dialysis membranes and dialyzer

国内对血液净化治疗需求的日益增加,低成本、性能稳定、纯度高的聚醚砜原材料国产化也显得尤为重要。

聚醚砜原材料的合成方法为:首先是单体的盐化(用NaOH),之后采用缩合聚合的方法合成聚醚砜原材料。通过合成工艺和产品性能的相关性研究,确定合成工艺,得到分子量大小和分布确定、可纺性好的聚醚砜原材料,同时保证产品的生产稳定性。原材料中杂质和单体的存在会直接影响聚醚砜原材料的生物性能,采用水和乙醇两次纯化技术,因所用单体在乙醇中溶解性好,因此采用二次纯化技术保证原材料和膜的生物性能。

2)生物相容性的提升。为了减少血液净化过程中抗凝剂的用量,在节约成本的同时减少治疗副作用,首次提出利用类肝素聚合物构筑高通量中空纤维血液透析膜,赋予聚醚砜膜优异的血液相容性。提高透析膜材料的血液相容性一直是研究热点,但至今仍无完全抗凝膜。近年来作者团队仿生肝素的功能基团和结构,合成了系列两亲类肝素聚合物,初步构筑了类肝素结构膜,其表现出良好的血液相容性和细胞相容性,凝血时间延长、补体和血小板激活降低,但应用于中空纤维透析膜是首次。

肝素和类肝素的概念及其改性材料表面很早就有人提出,特别是将肝素接枝或涂覆到材料表面提高抗凝血性能的研究已有很多报道。四川大学是研究类肝素聚合物改性膜材料最早和最重要的课题组之一^[30]。因血液透析是用中空纤维膜(内径只有200微米左右),涂覆、接枝、自组装等方法都无法实现。只有与血液透析膜基体材料混溶性好的类肝素聚合物,才能改性中空纤维血液透析膜^[31-32]。类肝素聚合物采用溶液自由基聚合的方法合成,所用溶剂与聚醚砜相同,很容易在纺丝过程中清除。

3)血液透析器的制备。在拥有分子量大小和分布确定、可纺性好的聚醚砜原材料以及类肝素抗凝血改性材料之后,还需要探索出中空纤维膜的纺制参数,以及滤器的研制方法,才能够使得抗凝高通血液透析器实现产业化。

在国外自动纺丝生产线基础上,结合研发的抗凝高通聚醚砜中空纤维血液透析膜的特点,进行改进和提高。采用中空纤维膜的纺制采用干喷-湿法纺丝工艺,和相转化的原理,纺丝液和芯液通过具有2个同心圆的纺丝喷头组件。滤器的组装利用自行设计的封装生产线完成。血液滤过膜和血浆分离膜通过调整纺丝液和芯液配方,以及调整生产工艺条件完成,小型滤器组装可用自行设计的封装生产线完成。首先以模拟液进行体外实验,各种性能指标参数达到要求时提交临床验证,通过反馈进一步改进和提高。

2.2 新型高性能血灌流吸附柱

研究内容和目标为:发展具有显著创新性的用于个体化治疗的高选择性血液净化吸附剂。研究高选择性抗体吸附剂批量放大制备工艺,建立中试生产线,研发高效抗体吸附柱,与血浆膜分离器联用,用于自身免疫性肾衰竭的个体化治疗,完成临床试验,获得国家医药管理局产品注册证;研究 β_2 -微球蛋白特异高效吸附剂,研制小型全血灌流柱,与高通量透析器联用以提高透析淀粉样变患者的治疗效果,吸附剂指标达到国际领先水平,完成动物实验和生物性能评价;研发新型高效内毒素吸附柱,与血浆膜分离器联用,用于脓毒血症致肾衰竭的个体化治疗,完成动物实验和生物性能评价。新型高性能血灌流吸附柱的总体方法和设计思路如图2所示。

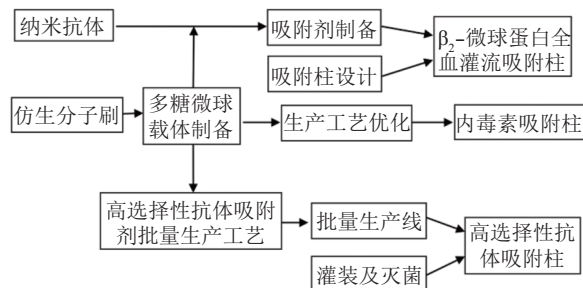


图 2 新型高性能血灌流吸附柱研发拟采用方法和技术路线图

Fig.2 Route diagram of proposed research method and technology of novel and efficient hemoditoxifier

1) 特异性 β_2 -微球蛋白全血灌流吸附柱

β_2 -微球蛋白是一种中分子毒素,会在尿毒症患者血液中蓄积,导致血液透析相关淀粉样变性,威胁患者的生命^[33]。而常规的血液净化手段对这类中型分子的清除能力并不理想^[34]。为此,作者首次提出利

用 β_2 -微球蛋白的纳米抗体为功能基, 以不同尺度的交联琼脂糖球为载体, 采用定点修饰的手段, 制备特异性 β_2 -微球蛋白免疫吸附剂, 有效地进行清除。自行制备的纳米抗体对 β_2 -微球蛋白具有 10^7 以上的亲和力, 通过活化密度优化和纳米抗体的定向固载技术较大程度摒除了高丰度血浆蛋白对低丰度目标蛋白吸附的影响, 吸附能力与目前树脂柱相比显著提高; 通过小体积扩张床(5~10 mL)全血灌注柱的双柱切换可实现患者体内 β_2 -微球蛋白的可控去除。另外, 将先进生物技术与材料制备技术有机融合, 显著降低成本并提高微球蛋白亲和力。

2) 内毒素特异性吸附柱

目前, 临床应用效果较好的内毒素吸附柱为日本东丽公司多黏菌素B纤维素柱。其吸附的原理为: 十肽环形结构的多黏菌素B含有5个 γ -氨基聚阳离子环, 与内毒素的负电荷区产生强静电作用。该吸附柱的主要不足是稳定性较差(多黏菌素B在40℃活性保持仅60 d, 在碱性条件下极易分解)。研制的 ϵ -聚赖氨酸内毒素吸附剂采用的是一种类似于多黏菌素B的分子结构, 显著提高了吸附剂对内毒素的吸附选择性和吸附量。该吸附柱的显著优势在于其稳定性不受pH值、温度影响, 可高温消毒。另外, 将仿生亲和配基设计、筛选及组合化学合成的理念和技术应用于制备血液净化高选择性抗体吸附剂。

3) 高选择性抗体吸附剂

对于高选择性抗体吸附剂, 将重点研究保证吸附剂性能稳定的规模化放大工艺和质控体系, 建立规模化生产线, 主要研究内容包括: ①吸附剂规模化合成工艺优化。采取逐级放大的方法, 从中获得影响产品性能的显著变量及其影响规律, 通过调控反应参数保证产品性能的稳定。在批量反应器中建立稳定可控的吸附剂生产工艺, 建立吸附剂的质量评价体系。②吸附柱批量生产线及生产工艺。充分考虑加料、排料、合成、清洗的批量吸附剂合成反应器设计、加工; 高效、快捷、均匀、稳定吸附柱灌装系统的研制; 批量灭菌设施与工艺等; 临床性能及治疗效果: 与研究的血浆膜分离器配合使用, 临床评价其对自身免疫性肾衰竭的治疗效果。

2.3 佩戴式人工肾的设计

由于肾衰竭晚期尿毒症症状的不可逆性和治疗长期性的特点, 患者需要频繁且长期地在医院接受血液净化治疗, 使得患者几乎无法回归社会创造价值, 人身自由受到限制, 这使得尿毒症患者逐渐被社会边缘化, 成为了社会的承重负担。佩戴式便携人工肾的构想, 可以使得患者在任何场合接受血液净化的相关治疗, 人身自由不被限制, 治疗过程轻便化、

简易化, 使得患者的生理心理、状态都能得到改善。

佩戴式人工肾的研究, 主要是将现有的血液透析装置微型化, 要求血泵和监测安全设备微型化, 透析器膜面积和血室容量小, 因血液流速慢, 造成凝血的危险增大, 治疗效果差。因此, 小型化血液透析装置必须解决治疗效果和轻量化的矛盾, 以及抗凝血的问题, 这也是国际上穿戴式人工肾进行到临床试验而止步不前的原因。作者将抗凝和抗蛋白污染的血液透析器应用到透析装置上研发佩戴式透析型人工肾, 有一定创新性。为解决佩戴式人工肾存在的问题, 提出血液滤过和全血灌注“杂合”, 辅以适当的置换液补充, 研发滤过型佩戴式人工肾。滤过型人工肾模拟人体肾小球天然的滤过清除模式, 对于中大分子毒素具有更好的清除作用。滤过型人工肾的最大技术瓶颈在于大量滤过液的排放和置换液补充的问题, 提出“血液滤过+血液灌注”的模式, 通过灌注吸附尿毒症毒素的方式完成一部分治疗剂量, 以此减少患者需要血液滤过的治疗剂量, 形成一种“血液滤过+血液灌注”的“杂合”式的血液净化模式, 既减少了液体用量, 保障了便携性, 又保证充分的治疗剂量。

研究目标为: 研制出血液透析型和滤过型两种佩戴式人工肾装置, 并进行评价, 其中至少一种佩戴式人工肾进行临床试验。研究的关键技术问题为: 透析机核心部件的微型化制备技术; 针对透析型人工肾, 透析液的高效再生技术; 针对滤过型人工肾, 微型化多功能高效血液灌注吸附装置的制备技术(吸附剂高吸附速率和高容量的有效结合), 以及血液滤过和全血吸附的有效统一。拟采用的方法和技术路线如图3所示。

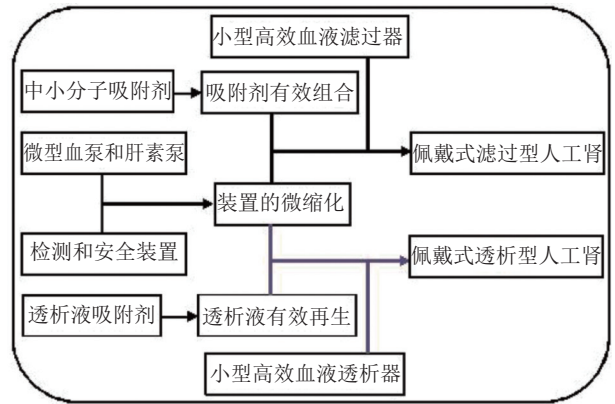


图 3 佩戴式人工肾装置的设计拟采用方法和技术路线示意图

Fig.3 Route diagram of proposed design approach of wearable artificial kidney

2.4 材料的评价——产、学、研、医联动机制
治疗效果的测试、材料性能的评价对于血液净

化材料及其诊断过程而言尤为重要。客观全面地反映材料和治疗方式的效果是材料制备和治疗方式设计成功与否的重要判断依据。拥有好的测试评价结果也是此材料和方式能否产业化和临床应用的前提。同时,客观准确的评价结果也可以反过来指导材料和治疗方式的研发和设计,使得结果得到不断优化。

建立了产、学、研、医实时联动机制,建立了“提交—反馈”工作程序,以及血液净化膜材料、吸附材料和人工肾装置的临床验证协作平台和评价规范,以此促进产品质量持续改进,验证所研发的相关产品的性能是否达到国际先进水平。这种机制可有效解决生物材料和医疗器械的研发、生产与临床评价、验证脱节的问题;以临床为指导、科研为重点、生产为基础,充分运用“评价—改良—再评价—提高”的医疗产品评价程序,促进产品质量持续改进,保证前面3个任务目标的顺利完成。分别对血液净化膜、吸附剂和人工肾装置等最终产品的性能进行评价和临床验证,并对比国外同类产品,验证和保证产品是否达到国际先进水平。

3 结论与展望

以瞄准患者生活质量的改善和劳动能力的提高,逐步解决尿毒症这一社会难题为出发点,提出了安全有效、特异高效、集成便携的血液净化耗材及体外循环设备的设计和产业化。研究的抗凝高通量聚醚砜血液净化膜材料,可减少临床肝素用量,降低补体激活以及其他血液接触激活,从而提高血液透析的临床安全性,同时,为人工血管的研究和今后植入式人工肾的研究奠定基础,为佩戴式人工肾装置提供小型血液透析器和血液过滤器。研究的高效和高选择性吸附剂,不仅可直接用于血液灌流吸附脓毒血症致肾衰竭内毒素,吸附透析淀粉样变的 β_2 -微球蛋白,以及自身免疫肾病的抗体;同时,为佩戴式人工肾装置提供吸附剂。佩戴式人工肾装置是今后血液净化治疗尿毒症的发展方向。另外,本研究是产学研医相结合的一次真正尝试,对中国生物材料和医疗器械的研究具有重大意义。基于作者的研究成果,以期为国内乃至世界尿毒症患者带来福音,基本解决此类病症对人类和社会所造成的危害。

[致谢]:感谢大连理工大学、中国人民解放军总医院、四川大学华西医院、中国人民解放军第三军医大学、广东百合医疗科技股份有限公司、威海帕斯佩新材料有限公司、成都威力生生物科技有限公司和重庆希尔康血液净化器材研发有限公司的参与和支持。

参考文献:

- [1] Chen Meixiang, Ni Zhaohui, Liu Yuning, et al. Guidelines on the combination of chinese and western medicine in chronic renal failure[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2015, 38(9): 1029–1033. [陈美香, 倪兆慧, 刘玉宁, 等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 38(9): 1029–1033.]
- [2] Li Lingxiang, Hu Jiangjun, Zhang Yanhong, et al. Analysis of the effect of comprehensive nursing for hemodialysis patients with uremia[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2016, 36: 246–247. [李领香, 胡建军, 张彦红, 等. 尿毒症血液透析患者综合护理的效果分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36: 246–247.]
- [3] He Liqun. Diagnosis of chronic renal failure, syndrome differentiation and efficacy assessment (trial scheme)[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2006, 40(8): 8–9. [何立群. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 8–9.]
- [4] Tang Xiaoni, Gu Wei, Li Ning. Factors affecting the compliance of patients after renal transplantation[J]. Chinese Journal of Nursing, 2003, 38(5): 372–373. [唐小妮, 顾伟, 李宁. 影响肾移植术后病人依从性的相关因素[J]. 中华护理杂志, 2003, 38(5): 372–373.]
- [5] Li Yi, Peng Peng. Clinical application of blood purification in treatment of acute poisoning[J]. Chinese General Practice, 2009, 12(8): 666–668. [李毅, 彭鹏. 血液净化技术在急性中毒救治中的临床应用[J]. 中国全科医学, 2009, 12(8): 666–668.]
- [6] Li Hong, Huang Liecheng. Research progress of uremia toxin and reapplication of blood adsorption[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2004, 3(8): 454–458. [李洪, 黄烈诚. 尿毒症毒素研究进展与血液吸附的再应用[J]. 中国血液净化, 2004, 3(8): 454–458.]
- [7] Xiao Jian, Ma Bing, Shi Ping, et al. Effects of combination artificial kidney on the prognosis of patients with maintenance hemodialysis[J]. Hebei Medical Journal, 2016, 38(17): 2619–2621. [肖健, 马兵, 石平, 等. 组合性人工肾对维持血液透析患者预后的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(17): 2619–2621.]
- [8] Li Fan, Xue Jianhong, Ying Mingzhong. The research progress of the correlation mechanism between hypertension and insulin resistance[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2012, 14(2): 209–210. [李凡, 薛建红, 英明中. 高血压与胰岛素抵抗相关性机制的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(2): 209–210.]
- [9] Chen Jingjing, Cai Tianzhi. The great potential market of hemodialysis in China—The perspective of hemodialysis trade market in 2014[J]. China Medical Device Information,

- 2015(5):39–43.[陈婧婧,蔡天智.我国血液透析市场潜力巨大——2014年血液透析贸易市场透视[J].中国医疗器械信息,2015(5):39–43.]
- [10] Chen Jiaye, Pan Jiantao, Huang Junwu. The research progress of medical blood purification materials[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2005, 17(1): 14–16.[陈嘉晔,潘健涛,黄俊武.医用血液净化材料的研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2005,17(1):14–16.]
- [11] He binlin, Guo Xianquan, Chen Youan. Blood purification and blood perfusion[J]. Chinese Science Bulletin, 2000, 45(5): 449–454.[何炳林,郭贤权,陈友安.血液净化与血液灌注[J].科学通报,2000,45(5):449–454.]
- [12] Bian Shusen, Zhang Fugang, Li Xiaodong. Progress in biocompatibility of hemodialysis membrane[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2006, 5(4): 205–207.[卞书森,张福港,李晓东.血液透析膜的生物相容性研究进展[J].中国血液净化,2006,5(4):205–207.]
- [13] Pei Yuxin, Shen Xinyuan. The present situation and development of macromolecular membranes for purification of blood[J]. Membrane Science and Technology, 1998, 18(1): 10–13.[裴玉新,沈新元.血液净化用高分子膜的现状及发展[J].膜科学与技术,1998,18(1):10–13.]
- [14] Guo Rui, Jia Linyun, Feng Hongqin, et al. Development status and research progress of medical blood purification materials[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2004, 3(1): 43–47.[郭锐,贾凌云,冯红芹,等.医用血液净化材料的发展现状及研究进展[J].中国血液净化,2004,3(1):43–47.]
- [15] Zhao Weifeng, Sun Shudong, Zhao Changsheng. Progress in polyethersulfone membranes for blood purification[J]. Polymer Bulletin, 2017(10): 80–87.[赵伟锋,孙树东,赵长生.聚醚砜血液净化膜的研究进展[J].高分子通报,2017(10): 80–87.]
- [16] 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.
- [17] Wu Zhongwen. Situation of research and production and development for the special engineering plastic polyether sulfone and polyether ether ketone at home and abroad[J]. New Chemical Materials, 2002, 30(6): 15–18.[吴忠文.特种工程塑料聚醚砜、聚醚醚酮树脂国内外研究、开发、生产现状[J].化工新型材料,2002,30(6):15–18.]
- [18] Van der Bruggen B. Chemical modification of polyethersulfone nanofiltration membranes: A review[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2010, 114(1): 630–642.
- [19] Zhao Weifeng, Huang Jingyun, Fang Baohong, et al. Modification of polyethersulfone membrane by blending semi-interpenetrating network polymeric nanoparticles[J]. Journal of Membrane Science, 2011, 369(1/2): 258–266.
- [20] Su Baihai, Li Zi, Tao Ye, et al. A clinical trial of polyether-sulfone highflux dialyzer for uremic patients[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2006, 6(7): 474–478.[苏白海,李孜,陶冶,等.国产高通量聚醚砜血液透析器对尿毒症患者进行血液透析的随机双盲对照试验[J].中国循证医学杂志,2006,6(7):474–478.]
- [21] Howell C A, Sandeman S R, Zheng Y, et al. New dextran coated activated carbons for medical use[J]. Carbon, 2016, 97: 134–146.
- [22] Zhang Jianda, Yuan Zhi. Progress in hemoperfusion material[J]. Polymer Bulletin, 2006(4): 23–28.[张建达,袁直.血液灌注材料研究进展[J].高分子通报,2006(4):23–28.]
- [23] Rad A Y, Yavuz H, Kocakulak M, et al. Bilirubin removal from human plasma with albumin immobilised magnetic poly(2-hydroxyethyl methacrylate) beads[J]. Macromolecular Bioscience, 2003, 3(9): 471–476.
- [24] Suzuki K, Shimazaki M, Kutsuki H. Beta2-microglobulin-selective adsorbent column (Lixelle) for the treatment of dialysis-related amyloidosis[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2003, 7(1): 104–107.
- [25] Wang Rui, Xiang Tao, Zhao Weifeng, et al. A facile approach toward multi-functional polyurethane/polyethersulfone composite membranes for versatile applications[J]. Materials Science & Engineering C, 2016, 59: 556–564.
- [26] Xu Xiuli, Zhu Xiuqin, Xing Youhong, et al. Study of the relationship between local pressing duration after low molecular weight heparin subcutaneous injection and subcutaneous hemorrhage[J]. Chinese Journal of Nursing, 2003, 38(1): 5–7.[许秀丽,朱秀勤,邢攸红,等.低分子肝素皮下注射局部压迫时间与皮下出血关系的研究[J].中华护理杂志,2003,38(1):5–7.]
- [27] Gunes F. Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients[J]. Internal Medicine, 2012, 51(51): 553–557.
- [28] Hao Yanhua, Jiang Yafang. Symptom experiences among maintenance hemodialysis patients: A cross-sectional study[J]. Chinese Journal of Nursing, 2016, 51(3): 299–303.[郝艳华,姜亚芳.维持性血液透析患者症状经历的调查研究[J].中华护理杂志,2016,51(3):299–303.]
- [29] Jing Yingying, Tang Lichun, Wang Yao. The level and influencing factors of quality of life in maintenance hemodialysis patient[J]. Journal of Nursing Administration, 2015, 15(4): 248–250.[景颖颖,唐丽春,汪瑶.维持性血液透析患者生活质量及影响因素研究[J].护理管理杂志,2015, 15(4):248–250.]
- [30] Cheng Chong, Sun Shudong, Zhao Changsheng. Progress in heparin and heparin-like/mimicking polymer-functionalized biomedical membranes[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2(44): 7649–7672.

- [31] Li Shuangsi, Xie Yi, Xiang Tao, et al. Heparin-mimicking polyethersulfone membranes-hemocompatibility, cytocompatibility, antifouling and antibacterial properties[J]. Journal of Membrane Science, 2016, 498: 135–146.
- [32] Wang Lingren, Qin Hui, Nie Shengqiang, et al. Direct synthesis of heparin-like poly (ether sulfone) polymer and its blood compatibility[J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9(11): 8851–8863.
- [33] Liao Yifei, Wu Linhui, Zhang Xiaoru, et al. The removal of serum β 2-microglobulin in hemodialysis patients with hemoperfusion[J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2006, 8(9): 902–903. [廖益飞, 吴凌慧, 张小如, 等. 血液灌流对维持性血液透析患者血清 β 2-微球蛋白的清除效果[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(9): 902–903.]
- [34] Cai Li, Liu Huilan, Wu Hua, et al. High-flux hemodialysis efficiently removes β 2-microglobulin and improves inflammation status in maintain hemodialysis patients[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2010, 9(1): 25–28. [蔡砺, 刘惠兰, 吴华, 等. 高通量血液透析可以有效地清除 β -2微球蛋白和改善维持性血液透析患者的慢性炎症状态[J]. 中国血液净化, 2010, 9(1): 25–28.]



赵长生, 男, 1970年5月生, 教授, 博士生导师, 享受政府特殊津贴。四川大学人事处处长, 国务院第七届学科评议组成员, 中国生物材料学会常务理事, 中国工程教育认证协会材料类专委会委员, 教育部高分子材料专业教学指导委员会委员。1991年在四川大学获工学学士学位。1998年, 在四川大学获工学博士学位。2001年至2003年, 在日本北海道大学进行博士后研究。2005年, 教育部“新世纪优秀人才支持计划”入选者。2010年获得四川大学教学名师。2012年国家杰出青年基金获得者。2013年获得中组部“万人计划—中青年科技创新领军人才”。主要从事生物医用高分子材料及人工器官方面的研究, 特别是血液净化膜材料和吸附材料。承担1个国家重点研发计划、1个国家攻关课题、7个国家自然科学基金项目、2个教育部博士点基金项目、1个教育部回国留学基金、1个教育部新世纪人才支持计划、1个四川省杰出青年基金项目 and 多个横向研究课题。

(编辑 黄小川)

引用格式: Zhao Changsheng, Zhao Weifeng, Zhang Xiang, et al. Research framework and anticipated results of novel blood purification materials and wearable artificial kidney[J]. Advanced Engineering Sciences, 2018, 50(1): 1–8. [赵长生, 赵伟锋, 张翔, 等. 新型血液净化材料及佩戴式人工肾的研究构想和预期成果展望[J]. 工程科学与技术, 2018, 50(1): 1–8.]