

Advances of Research in Biocompatibility Modification of Polyolefin Hollow Fiber Membrane

Jian-qin Huang, Zhen Liu

State Key Laboratory of Hollow Fiber Membrane Materials and Processes, Tianjin Polytechnic University, Tianjin, China, 300160

E-mail: poly1122@sina.com

Abstract: Polyolefin hollow fiber membranes in the medical field are widely used, but as medical film there are still some biocompatibility problems. This article describes a series of methods in biocompatibility modification of polyolefin hollow fiber membrane, and focused the remarks on the surface heparinization, silicon rubber modified and polypeptide grafting.

Keywords: polyolefin hollow fiber membrane; biocompatibility; modification technology

聚烯烃中空纤维膜生物相容性改性的研究进展

黄建琴, 刘 振

天津工业大学中空纤维膜材料与膜过程省部级重点实验室培育基地, 天津, 中国, 300160

E-mail: poly1122@sina.com

摘 要: 聚烯烃中空纤维膜在医学领域得到广泛应用, 但是作为医用膜材料仍然存在一些生物相容性问题。本文介绍了一系列聚烯烃中空纤维膜生物相容性改性的方法, 并着重评述了表面肝素化、硅橡胶改性以及多肽接枝在改善聚烯烃中空纤维膜生物相容性方面的研究进展

关键词: 聚烯烃中空纤维膜; 生物相容性; 改性技术

1 引言

聚烯烃中空纤维膜由于其生产工艺简单、且性能优良, 自问世以来即被迅速商品化, 并得到了广泛的应用。聚烯烃中空纤维膜表面有很多微孔, 是一种有皮层的异形截面多孔膜, 具有不对称膜的特性与优点。在聚烯烃中空纤维膜加工过程中不需添加任何化学溶剂和添加剂, 毒性小, 使用中不易引起发炎及异常变态反应, 同时具有稳定持久的生理惰性, 符合高分子材料的“医用级”标准, 因此聚烯烃中空纤维膜作为医用膜在医学领域被广泛使用, 如血液透析, 膜式氧合器等。尽管聚烯烃中空纤维具有良好的化学稳定性、无毒、机械性能好等优点, 但由于其表面的惰性、亲水性较差, 因此当膜与血液或体液接触时会产生凝血、蛋白质变异等问题; 用于生化药品、蛋白质的分离与浓缩时会产生严重的膜污染现象。所以对其生物相容性改性研究的重要性日益突出。

由于中空纤维膜的外表面直接与血液接触, 因而通

过对纤维表面涂敷具有良好的透氧性能及抗凝血性能的材料, 可以有效地改善膜的使用效果, 薄而致密的表面层与血液接触也可以阻止血浆对纤维的渗透, 有利于提高膜的临床使用时间。目前有效的提高其血液相容性的方法有表面肝素化法, 硅橡胶改性法, 多肽接枝法等。

2 表面肝素化改性

表面肝素化是一种有效提高高分子材料血液相容性的方法。肝素是一种由葡萄糖胺, L-艾杜糖醛苷、N-乙酰葡萄糖胺和 D-葡萄糖醛酸交替组成的酸性黏多糖。它存在于动物的肝、肺、肌肉、血管壁、粘肠膜等部位, 是动物体内的抗凝血素。肝素作为一种良好的抗凝血剂, 在生物医学方面使用非常频繁。当聚烯烃材料涂敷肝素后与血液接触时, 阻止了血液与材料接触引起的副反应的发生, 保护了血小板和白细胞的功能, 阻止补体激活, 从而提高血液与生物相容性。肝素与材料结合方式分为三类: 离子键合肝素和共价键合肝素、表面物理涂覆肝素溶液^[1]。

早在 1963 年 Gott 提出^[2]了肝素的离子键合法, 这种方法是目前肝素固定化的主要方法之一。由于肝素分

资助信息: 国家 863 计划 (项目号 2007AA030304) 和天津市科技支撑计划 (项目号 09ZCKFSH02300) 资助项目

子上有大量的带负电性的基团(羟基、羧基、磺酸基),故可先在待修饰的高分子材料的表面引入带正电性的季胺基团偶联剂、表面活性剂或含有阳离子的聚合物,或者合成本身自带有阳离子基团如氨基的高聚物,再与肝素作用,使材料表面通过静电引力的作用而形成肝素化涂层,从而达到将肝素固定的目的。这种方法由于肝素与材料表面是以弱的静电引力方式固定的,具有固定的不稳定性,因而具有强亲和力的白蛋白、脂蛋白等血浆大分子物质可以同肝素接触而再次结合,致使肝素分子从材料的表面上脱落^[3],最终削弱了材料的抗凝性能和相容性,故表面以离子键固定的肝素化生物材料一般只限于短期使用,这使得其在实际临床运用中受到了一定的限制。

离子键合肝素法存在结合不稳定的不足,因此人们用较强的共价键代替离子键,使肝素更牢固的附着与聚合物表面。共价键结合肝素材料的血液相容性(尤其抗凝血性)较为突出,能满足生物材料的溶血率要求($< 5\%$)^[4]。1983年Larm等^[5]用共价键合肝素的方法,在聚乙烯微孔膜表面进行肝素键合,它是在肝素一端的粘多糖进行共价键合,将肝素牢固的植入膜内,另一端的功能基团具有抗凝血性。Larm等人还对肝素共价键合的聚乙烯微孔膜进行了血液相容性实验,实验中无血小板的消耗和凝血的存在,表明肝素键合后膜的生物相容性增加,此后这种方法在膜式人工肺膜材料的改性中得到广泛使用。之后,Armander^[6], Bindsløv^[7], Takewa^[8]等先后成功的用肝素共价键合法处理聚烯烃中空纤维膜,将膜用于氧合器中,并用动物进行了实验。

肝素的物理涂覆是在聚烯烃中空纤维膜表面通过物理方法覆盖一层肝素薄膜。Nishinaka等^[9]将中空纤维膜式氧合器中与血液接触的表面全部涂敷肝素,然后不使用全身抗凝血剂,在动物身上完成了34天的循环使用后,发现这种氧合器没有明显的血浆渗漏现象,并且还保持着充足的气体交换功能,表明这种氧合器在不需要系统抗凝血措施下,有可能长期使用。Crotti等^[10]通过实验对比了肝素化氧合器和普通氧合器在 CO_2 传输速率方面的差别,结果发现前者比后者更有利于二氧化碳的排除,在血液流速为1200 ml/min时,二者 CO_2 平均传输速率分别为47 ml/min和44 ml/min。Wiesenack等^[11]使用涂敷了肝素的新型PP中空纤维膜式氧合器进行了活体内实验,测定了血液中麻醉剂的浓度变化,评价了这种氧合器在吸收和消除麻醉剂方面的作用。

日本的Yasuhiko^[12]等在PE微孔膜上复合一种聚磷脂(PMD)薄膜制成无孔的气体渗透膜,实验证明复合

膜中PMD部分能有效的提高气体渗透性,且能使血小板吸附数量显著降低,减少由于PE从血浆中吸附血浆蛋白而造成的血浆渗漏(如Figure 1)。所以这种具有极好的气体渗透性和血液相容性的复合膜,在制作新型长期使用膜式氧合器方面具有很大应用前景。实验采用二甲基丙烯酰胺磷酸胆碱(MPC)和十二烷基甲基丙烯酸酯的共聚物(即PMD)作为复合层,将PMD质量分数为10%四氢呋喃溶液在聚四氟乙烯容器中蒸发得到薄膜,将共聚物薄膜的良溶剂喷射到PE微孔膜上,之后将PE膜覆盖磷脂膜上形成复合膜,这种复合膜的制备方法极为简单(如Figure 2),且在水合状态下是稳定的。

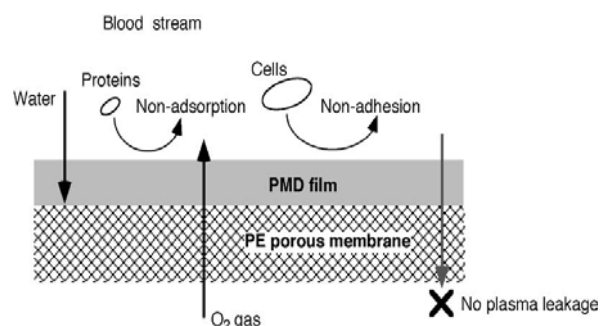


Figure 1. Schematic representation of the performance of the PMD/PE porous membrane

图 1. PMD/PE 微孔膜性能示意图

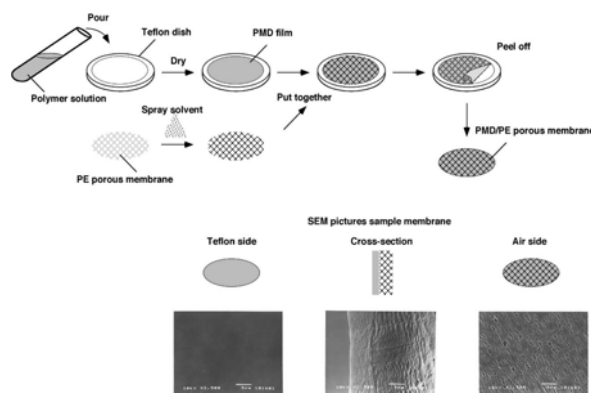


Figure 2 Schematic procedure for preparation of the PMD/PE porous membrane

图 2. PMD/PE 微孔膜制备过程示意图

此外, Miyano T^[13], Ishiharak K^[14], Hasegawa T^[15]等先后对 MPC 涂覆到聚烯烃微孔膜表面以提高其血液相容性进行了研究,结果表明 MPC 的应用还能提

高膜的溶解渗透性，阻止膜表面生物污染。Lewis^[16]也报道了 PMD 作为表层聚合物，可提高生物医学设备的生物相容性，且能有效阻止细菌吸附。

3 硅橡胶改性

硅橡胶作为最早使用的气体分离膜材料，在常规高分子材料中有着最大的氧透过系数（ $P_{O_2} = 600$ Barrer）。硅橡胶具有生理惰性、对人体组织反应极小、植入人体组织后不引起异物反应、对周围组织不引发炎症，即具有良好的血液相容性和抗凝血性能，符合医用高分子材料的要求，已被大量应用到医用材料和体内植入品中。

利用硅橡胶良好的透氧性能和血液相容性，一些研究通过在纤维表面涂敷硅橡胶来提高生物相容性。其改性方法可有以下几种^[17]：（1）涂布法：先将活性层材料配制成适当浓度的溶液，经过滤除去不溶杂质，用涂布、喷涂或浸渍等方法将它均匀地涂布在支撑膜上，然后经干燥、交联、淋洗和烘干等方法处理而制得复合膜。（2）表面聚合法：将单体直接涂在基膜上进行聚合，从而形成一层致密皮层。通常表面聚合制备的复合膜需要进行热处理，使分离层的机械和分离性能更稳定。（3）表面反应法：先通过紫外线或 γ 射线或化学方法对基膜进行活化处理，使其表面产生一定的活性基团，再与具有特种功能基团的试剂进行接触，使两者发生化学反应形成复合膜。（4）蒸汽沉积聚合法：在高真空条件下使单体气化，并在基膜表面沉积，然后通过单体间的聚合反应在基膜表面形成分离层。（5）等离子体聚合法：在真空条件下，利用等离子体技术，通过气体放电产生的等离子体对单体蒸汽和基膜表面进行处理，从而在基膜表面形成活性分离层。（6）层压结合法：先分别制备支撑层和分离层，然后用外力将两者结合成膜。

目前用硅橡胶改性提高聚烯烃中空纤维膜生物相容性的研究大多采用涂布法。采用涂布法用硅橡胶改性聚烯烃中空纤维膜时，涂覆液配制常用的化学试剂如表1^[18-20]所示。

具体实验方法如Chen^[18]等的描述，将硅橡胶在室温下溶于定量溶剂，在涂膜前加入适量的交联剂、催化剂，快速搅拌5min后作为涂敷液。为了加快硫化速度，对浸涂后的中空纤维膜进行加热，加热温度为50~60℃。涂敷液在中空纤维的表面迅速固化成膜，形成功能层。

Table 1. The reagents of coating liquid

表1 涂敷液配制所用试剂表

名称	试剂	规格
硅橡胶	二甲硅氧烷，甲基三乙氧基硅氧烷	---
溶剂	正己烷，正庚烷	分析纯
交联剂	正硅酸乙酯，原硅酸四乙酯	化学纯
催化剂	二月桂酸二丁基锡，辛基锡	化学纯

硅橡胶涂敷液的配制中，溶剂、交联剂、催化剂的用量影响到涂层的气体交换性能。加拿大渥太华大学的冯献社等^[19]在硅橡胶涂覆实验中，采用质量分数为6.7%的二甲基硅氧烷溶液，其中溶剂为正己烷，涂覆液质量比为硅橡胶：交联剂（正原硅酸四乙酯）：催化剂（二丁基二月桂酸锡）=100：5：3，研究表明涂敷硅橡胶涂层后，膜对CO₂的渗透性变化不大，O₂的渗透性略有降低。Chung等^[20]对用于气体渗透的多层中空纤维膜进行研究，发现硅橡胶涂敷后，气体渗透系数随涂敷液浓度的增加而减少。这符合稀释溶液理论：在良溶剂中，高分子链呈伸展状态，高分子链相互贯穿，这样，当交联剂和催化剂加入时，高分子链之间是较易相互交联的，而且较稀的浓度有利于形成比较薄的膜，较稀的溶液发生交联反应后形成冻状的交联体，其自由体积较大，所形成的薄膜的透气性必然好于浓度较高时的透气性。

大量研究^[21-24]证明用硅橡胶改性聚烯烃中空纤维膜，可有效提高其生物相容性。

Yamane等^[21,22]采用等离子放电处理，实现了在聚丙烯纤维膜上硅树脂的超薄涂覆（涂层厚度小于1 μ m），结果发现涂敷后膜能充分地进行气体交换，且涂覆后膜表面生物相容性要好于涂覆前，并将这种硅橡胶改性后的聚丙烯中空纤维膜用于体外循环的膜式氧合器中。

日本Watanabe等^[23]采用Yamane等^[21]的涂敷方法，用硅橡胶涂覆了聚丙烯中空纤维膜，硅橡胶涂层厚度为0.2 μ m，对有硅橡胶涂层的聚丙烯中空纤维膜式人工肺和没有硅橡胶涂层的人工肺进行比较，发现在聚烯烃中空纤维膜上涂敷硅橡胶可通过降低血浆中补体C3a的激活来提高血液相容性。

Shimono等^[24]关于硅橡胶涂覆聚丙烯中空纤维膜的评价实验也表明，硅橡胶涂覆后的膜具有好的气体交换能，表面吸附的血小板会重新分散，并且膜表面无血浆渗漏。

4 多肽改性

多肽具有拟生物蛋白链, 有很多常规聚合物所没有的优势。可通过两种方法将多肽接枝到聚合物膜表面, 一是羧酐的接枝聚合^[25], 二是在膜表面覆盖含多肽的反应基团^[27]。其中羧酐聚合可用不同的亲核试剂引发, 氨基是最常用的亲核试剂。

浙江大学的刘振梅等^[26]将两种多肽接枝到聚丙烯微孔膜 (PPMM) 上, 用氨等离子引发L-谷氨酸-N-羧酐酐的开环聚合, 采用三乙基硅氧烷进行处理。XPS和FT-IR证明多肽被接枝到膜表面, 之后比较了不同接枝率下, 膜表面血小板和鼠科巨噬细胞吸附情况。发现随接枝率升高, 膜表面吸附的血小板和鼠科巨噬细胞的数量均降低, 共同揭示了多肽改性后的聚丙烯微孔膜的生物相容性增加, 为聚丙烯中空纤维膜用于人工肺提供了一个潜在的方法。

5 其它改性方法

聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP) 由于与活组织具有极好的生物相容性, 且细胞毒素极低^[27], 被广泛用于生物相容性的改性。徐志康等^[28]将亲水性大分子化学键合到聚烯烃中空纤维膜上, 从而达到提高亲水性, 以减少蛋白吸附, 提高其血液、生物相容性的目的。具体方案是将膜浸泡在 PVP 溶液中 12h, 使这种亲水性聚合物吸附在分离膜表面和孔内, 取出膜真空干燥后, 可采用两种化学键合方法: 一是用辐照法处理, 亲水性聚合物被辐照激活, 使其键合到分离膜上; 二是由硫酸盐引发被吸附在分离膜表面和孔内的 PVP 的化学交联反应, 使亲水性大分子化学键合到聚烯烃中空纤维膜上。

F. Cioci 等^[29]将酶固定在与血液直接接触的中空纤维膜表面, 而膜的另一侧与过氧化氢溶液相接触, 酶可使过氧化氢分解为氧气和水。它与传统的膜式氧合器相比具有明显的优势: 血液与膜接触面积大大降低, 易于对氧气传输速率进行模拟。

此外, 紫外光接枝法, 由于其能量相对较低, 实验条件比较容易满足, 也有研究用于改性聚烯烃膜^[30]。低温等离子处理技术方法简便, 易于控制, 在生物材料表面改性方面得到广泛应用, 同样可用于聚烯烃膜生物相容性改性^[31]。

6 结语

如何提高材料的生物相容性一直是当今生物医用材料领域的研究热点和难点。虽然各国的研究者对提

高材料生物相容性的方法和机理已经做了大量研究, 但研制和测试新的生物相容性材料、清晰地揭示材料生物相容性的整体内涵仍面临许多问题。长期以来, 在解决材料的生物相容性问题上, 人们对材料表面的修饰研究得较多, 目前开展的聚烯烃中空纤维膜材料表面修饰的研究主要集中于少数几种物质如硅橡胶、肝素及其类似物等, 因此有必要进一步扩大研究范围, 寻找更为有效的改善聚烯烃中空纤维膜材料生物相容性的方法。随着高分子材料和分子生物学技术及其他高科技的不断发展和结合, 生物材料的生物相容性研究与评价已从整体、细胞水平发展到分子水平, 人们期望用分子生物学的技术来研究生物相容性材料对基因结构转录和翻译机制的影响, 从基因分子生物水平上研究和设计新型生物相容性材料, 建立评价生物相容性材料的标准, 使生物相容性材料的研究和的开发应用取得突破性进展。

References (参考文献)

- [1] Qing Chen, Guobin Wang. The research in evaluation of blood compatibility of biomaterials [J]. Shanghai Journal Of Biomedical Engineering, 2001, 22(3): 31-33
程青, 王国斌. 生物材料血液相容性评价研究进展[J]. 上海生物医学工程, 2001, 22(3): 31-33.
- [2] V. L. Gott, J. D. Whiffen, R. C. Datton, Heparin bonding on colloidal graphic surface[J]. Science, 1963, 142: 1297-1300.
- [3] A. Albanese, R. Barbucci, J. Bellerile, et al. In vitro biocompatibility evaluation of a heparinized material (PUPA) based on polyurethane and poly (amido-amine) components [J]. Biomaterials, 1994, 15(2): 129-136.
- [4] Jiwen Hu, Lie Lin. The Research and development of polypropylene hollow fiber membrane [J]. Guangzhou Chemistry, 2001, 26(2): 61-64
胡继文, 林列. 微孔聚丙烯中空纤维膜的研究与开发[J]. 广州化学, 2001, 26(2): 61-64.
- [5] O. Larm, R. Larsson, P. Olosson, A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue[J]. Biomaterials, medical devices, and artificial organs, 1983, 11(2): 161-173.
- [6] C. Arander, Thrombin uptake and inhibition on endothellum and surfaces with a stable heparin coating. A comparative in vitro study [J]. Biomaterials, 1986: 20: 235.
- [7] L. Bindle, Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung [J]. Anesthesiology, 1987: 67: 117.
- [8] Y. Takenawa, E. Tatsumi, Y. Taenaka, et al. Long-term evaluation of a heparin bonded artificial lung-Continuous use up to 36 days [J]. Artif. Organs, 1998, 27: 379-383.
- [9] T. Nishinaka, E. Atsumi, Y. Taenaka, At least thirty-four days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulants [J]. Artif. Organs, 2002, 26(6): 548-551.
- [10] S. Crotti, D. Tubiolo, and P. Pelost, Long-term evaluation of gas exchange and hydrodynamic performance of a heparinized artificial lung: comparison of two different hollow fiber pore sizes [J]. Intern. J. Artif. Organs, 1997, 20(1): 22-28.
- [11] C. Wiesenack, R. G. Wiesner, C. Keyl, In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators

- during cardiopulmonary bypass[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(1): 133-138.
- [12] I. Yashiko, U. Seiji, K. Kimio, et al. A nonthrombogenic gas-permeable membrane composed of a phospholipid polymer skin film adhered to a polyethylene porous membrane [J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 3421 - 3427.
- [13] T. Miyano, K. Kurita, et al. Novel surface modifier for blood compatible cellulose hemodialysis membrane [J]. *Transactions of the Fifth World Biomaterials Congress*, vol. 2. 1996. p. 413.
- [14] K. Ishihara, Y. Hanazaki, Improvement of blood compatibility on cellulose hemodialysis membrane. IV. Phospholipid polymer bonded to the membrane surface [J]. *Biomater Sci Polym Ed*, 1999, 3: 271 - 82.
- [15] T. Hasegawa, Y. Iwasaki, K. Ishihara. Preparation and performance of protein adsorption resistance asymmetric porous membrane by polysulfone/phospholipid polymer blend[J]. *Biomaterials*, 2001, 22: 243 - 51.
- [16] A. L. Lewis, Phosphorylcholine-based polymers and their use in the prevention of biofouling[J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2000, 18: 261 - 75.
- [17] Longxiang Chen, Tao You, Qinwen Zhang, et al. Research progress in preparation and modification of silicone rubber pervaporation membranes[J]. *Modern Chemical Industry*, 2009, 29(6): 23-25.
陈龙祥, 由涛, 张庆文等. 硅橡胶渗透汽化膜的制备与改性技术研究进展[J]. 2009, 29 (6): 23-25.
- [18] Y. Chen, T. Miyano, A. Fouda, et al. Preparation and gas permeation properties of silicone-coated dry polyethersulfone membranes [J]. *Membrane Science*, 1990, 48: 203-219.
- [19] X. S. Feng, P. H. Shao, Y. M. Robert, et al. A study of silicone rubber/polysulfone composite membranes: correlating H_2/N_2 and O_2/N_2 permselectivities [J]. *Separation and Purification Technology*, 2002, 27: 211-223.
- [20] Tai-Shuna Chung, Jyh-Jeng Shieha, Wayne W.Y. Lau, et al. Fabrication of multi-layer composite hollow-fiber membranes for gas separation [J]. *Membrane science*, 152 (1999) 211-225.
- [21] S. Yamane, Y. Ohashi, A. Sueoka, et al. Development of a silicone hollow fiber membrane oxygenator for ECMO application [J]. *ASAIO*, 1998, 44(5): M384-M387.
- [22] S. Yamane, Y. Ohashi, K. Nakata, et al. Newly developed hollow fiber membrane for extracorporeal membrane oxygenator (ECMO)[J]. *Southern Biomedical Engineering Conference - Proceedings*, 1998, p 151.
- [23] H. Watanabe, J. Hayashi, H. Ohzeki, et al. Biocompatibility of a silicone-coated polypropylene hollow fiber oxygenator in an in vitro model [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67(5): 1315-1319.
- [24] T. Sshimono, Y. Shomura, K. Tahara, et al. Experimental evaluation of a newly developed ultrathin silicone layer coated hollow fiber oxygenator [J]. *ASAIO*, 1996, 42(5): M451-M454.
- [25] H. Menzel, A. Heise, H. Yim, et al. Tethering polymers to solid surfaces to achieve films with orientational order[J]. *Kunststoffe*, 1997, 50(2): 288-292.
- [26] A. M. Hollman, C. D. Bhatta, Controlled permeability and ion exclusion in microporous membranes functionalized with poly(L-glutamic acid) [J]. *Langmuir*, 2002, 18(15): 5946-5952.
- [27] Zhenmei Liu, Zhikang Xu, MATHISA. Surface modification of polypropylene microporous membrane by tethering polypeptides[J]. *Chinese Journal of polymer science*, 2006, 24(5): 529-538.
- [28] Zhikang Xu, Zhenmei Liu, Lingshu Wan, et al. The hydrophilic and biocompatibility for polymer membranes. China, 200310122704.8[P]. 2003-12-17.
徐志康, 刘振梅, 万灵书等. 聚合物分离膜亲水化及生物相容性改性方法: 中国, 200310122704.8[P]. 2003-12-17.
- [29] F. Cioci, R. Larecchia, P. Mazzocchi, An enzymatic membrane reactor for extracorporeal blood oxygenation[J]. *Chem. Engin. Sci.*, 1999, 54(15): 3217-3427.
- [30] D. Ute, S. Julis, F. Maria, et al. Modification of polyethylene by VUV irradiation in the presence of trimethylsilane and oxygen [J]. *Macromolecular chemistry and physics*, 2008, 209(12): 1232-1239.
- [31] A. Guneri, M. O. R. Zakir, D. G. Mamedov. Plasma surface modification of polyethylene with organosilicon and organotin monomers[J]. *Eur. Polym. J.*, 1996, 32(3): 375-383.