



超高通透析膜的研究与应用

马永迪¹,姜黎^{1*},杨媛媛¹,涂玉平¹,王洪建¹,徐苏华²,何晓帆²,黄敏菊²

(1. 成都欧赛医疗器械有限公司,四川成都 610000; 2. 广东省医疗器械质量监督检验所/国家药品监督管理局体外循环器械重点实验室,广东广州 510663)

摘要: 针对慢性肾脏病的治疗,维持性血液透析已成为延缓患者生命的有效治疗方式。但是,对于终末期肾病(ESKD)患者而言,随着透析龄的增加中大分子毒素(分子量 >500 Da)的蓄积会导致患者出现各种相关并发症。因此,亟待开发一种具有中大分子毒素清除能力的中空纤维膜,以能够更好地改进透析膜的性能,提高透析质量,进而提高患者生存率。基于此,制备了一种具有高渗透性和选择性的超高通中空纤维膜,该膜对中大分子毒素(12—45 kDa)能实现较好的溶质清除。借助现有成熟透析器的工艺,利用该膜制备超高通透析器。由于超高通中空纤维膜具有与后稀释血液透析滤过(Hemodiafiltration, HDF)相似的溶质去除性能,其可作为HDF的替代/补充模式用于血液透析(Hemodialysis, HD)治疗方案。研究发现,超高通中空纤维膜表面分布着大小均一的孔,断面呈现海绵状结构。采用溶质截留法,测得膜的孔径为7.01 nm,整体孔径分布呈正态曲线分布。通过筛选系数研究发现,超高通透析器对 β_2 -MG具有高达1的筛选系数,能够控制白蛋白的丢失在5 g范围以内。利用氮气浓缩方式,将昂贵试剂的浓度控制在检测线可检测的范围内,从而建立体外模拟实验大分子的清除指标,确定大分子毒素 α_1 -MG的清除指标在 $30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (允差 $\pm 20\%$),确定YKL-40大分子毒素的清除指标在 $30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (允差 $\pm 30\%$)。本研究提供了一种具有清除中大分子毒素能力的透析膜,建立的中大分子毒素清除指标对改进透析膜性能具有指导意义。

关键词: ESKD; 超高通膜; 透析器; 海绵状结构; 中大分子毒素; 氮气浓缩; 清除性能; 筛选性能

中图分类号: TQ317.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-9981(2025)02-0367-08

引文格式: 马永迪,姜黎,杨媛媛,等. 超高通透析膜的研究与应用[J]. 材料研究与应用, 2025, 19(2): 367-374.

MA Yongdi, JIANG Li, YANG Yuanyuan, et al. Research and Application of Ultra-High Flux Dialysis Membrane[J]. Materials Research and Application, 2025, 19(2): 367-374.

0 引言

慢性肾脏病(CKD)^[1]是一种严重疾病,患者肾功能呈进行性下降,以肾小球滤过率(eGFR)降低、肾脏损害或两者兼有为标志,并持续3个月以上。随着医疗水平及透析技术的发展,维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)可使患者的预期寿命得到显著延长。然而,随着透析龄的增长,患者常常出现中大分子毒素(分子量 >500 Da)的蓄积,透析相关远期并发症日益凸显。对于终末期肾病患者(ESKD)^[2],透析是主要维持生命的治疗方法之一。但是,血透患者多伴有较高症状负担,如尿毒症瘙痒^[3]、不宁腿综合征^[4]、透析后恢复时间较长、心血管并发症高发等。中分子毒素,尤其是中大分子毒素(12—45 kDa)的蓄积等,直接影响患者的生活质量。因此,炎症(中大分子毒素的蓄积)是CKD的

核心,导致蛋白质能量浪费、贫血、营养不良和心血管疾病,肌肉减少症^[5](以肌肉量减少和虚弱为特征)也会增加心血管风险和总死亡率。

传统的透析器^[6]主要以低通量(Low-flux, 超滤系数 $<20 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$)及高通量(High flux, 超滤系数 $>20 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$)为主。低通量血液透析(Low-flux hemodialysis, LF-HD)对小分子毒素的清除效果良好,而对分子量 >1 kDa的溶质的清除有限。现代的高通量血液透析(High flux hemodialysis, HF-HD)亦仅能清除分子量 <15 kDa的毒素。血液透析滤过(Hemodiafiltration, HDF)结合弥散和对流两种溶质清除方式,可改善分子量高达25 kDa的物质清除率,但仍有许多分子大小超出半透膜孔径范围的毒素无法滤过,而且HDF需要特定的仪器设备,对血流量要求较高,需使用置换

收稿日期: 2024-10-22

基金项目: 国家药品监督管理局体外循环器械重点实验室开放课题项目(20242D01)

作者简介: 马永迪, 硕士, 工程师, 研究方向为高分子材料。E-mail: 15900251040@163.com。

通信作者: 姜黎, 硕士, 工程师, 研究方向为高分子材料。E-mail: 2323427108@qq.com。

液,操作技术较为复杂且成本高,许多发展中国家包括我国尚未能大范围投入使用。

介质截留(MCO)膜^[7-8]是一种具有较强渗透性和选择性的中空纤维膜,其对中大分子毒素(12—45 kDa)有较好的清除能力,通过调控膜孔径及膜结构,与标准血液透析(HD)相比,其对中分子和大分子的去除能力更强,具有与后稀释HDF相似的溶质去除性能,可用于HD治疗模式作为血液透析滤过(HDF)的替代/补充方案。目前,对MCO膜的研究报道主要集中在膜的特性和作用机制方面,鲜有合成制备方法的报道。据Ronco^[9]等研究发现,介质截留膜可提高中高分子量(5—50 kDa)的尿毒症毒素溶质的清除率,这是由于MCO膜具有独特的截留起始和截断特性,在MCO膜血液透析器中实现的大量内部过滤可对中高分子量溶质进行显著的对流清除。Boschetti-de-Fierro^[10]等对新型MCO膜进行了研究,发现该膜具有大孔径、适当的孔径分布和接近天然肾脏的渗透性的特点,与传统高通量膜的截留分子量(MWCO)值相比,该膜可去除范围更广的尿毒症毒素。这是因为该膜在血液透析过程中会在合成膜顶部形成蛋白质层,从而限制了半径大于3.5 nm分子的清除,优化了尿毒症毒素的清除,同时确保治疗期间白蛋白的保留。为解决国内血液透析领域对中大分子毒素清除能力的卡脖子问题,基于长期在血液透析领域的研究和夯实的平台支撑,本研究设计了一款超高通透析器,同时详细研究了其对中大分子毒素的清除能力和溶质的筛选能力。由于中大分子毒素试剂费用昂贵,因此利用氮气浓缩的方式对样本进行浓缩,并建立了体外模拟实验对中大分子毒素的清除指标。该项研究有助于改进超高通膜的性能,同时对超高通膜的研究提供了指导方向。

1 实验部分

1.1 实验试剂

实验所用试剂包括:聚醚砜(PES),购自上海怡康化工材料有限公司;N,N-二甲基乙酰胺(DMAC,纯度 $\geq 99.5\%$,牌号为科慕化学-190),购自成都道晨禾科技有限公司;聚乙烯吡咯烷酮(PVP),购自博爱新开源医疗科技集团股份有限公司;纯化水由纯化水机房自制, α_1 -MG试剂购自天府新区华阳正龙生化制品研究室,YKL-40试剂购自义翘神州生物科技有限公司, α_1 -MG检测ELISA试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,小牛血清(500 mL)购自广州蕊特生物科技有限公司。 β_2 -微球蛋白购自康元医疗(大连)科技有限公司, β_2 -微球蛋白试剂盒购于

四川梦创商贸有限公司,葡聚糖购于汇川尚行(成都)科技有限公司。浓硫酸和苯酚,均购自成都市科隆化学品有限公司。

1.2 中空纤维膜的制备

首先将PES、DMAC和PVP按照一定的比例配制成纺丝液,再将DMAC和水以一定比例配制成芯液,脱泡48 h后将纺丝液和芯液以一定的压力压入喷板,纺丝液和芯液经过喷丝板中喷头挤出形成初生纤维,初生纤维经过一段空气隙落入凝固浴中成形,然后将成形的纤维牵拉至水洗区进行多段水洗以去除多余溶剂,再将中空纤维丝牵至烘干段进行烘干,最后通过收丝架将烘干的纤维丝缠绕成丝束并用薄膜包裹,以待备用。采用干湿法纺丝技术,通过调节纺丝液中PVP比例、芯液中DMAC浓度、喷板的机头温湿度和凝固浴温度等参数,采用干湿法纺丝技术纺制中空纤维膜。图1为中空纤维膜纺丝线的原理示意图。

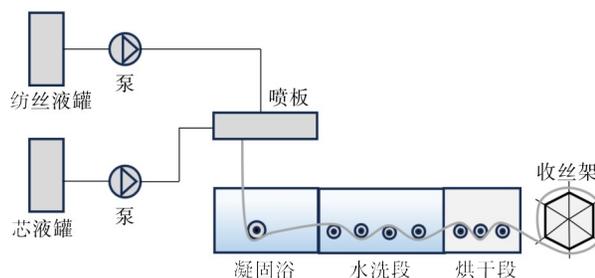


图1 中空纤维膜纺丝线原理图

Figure 1 Schematic diagram of hollow fibre membrane spinning line

1.3 超高通透析器的制备

首先将中空纤维膜丝束进行预组装,然后将其装入管装塑料外壳中以固定丝束,最后剥离薄膜。将预组装的中空纤维膜两端高温烧结,使膜两端封闭,随后将一定量的聚氨酯胶通过管状外壳两侧的人口高速离心灌封(见图2)。待胶干后切除外壳两端多余的聚氨酯胶,此时整束中空纤维丝膜被聚氨酯胶固定在外壳内。采用水泡法,测试切头处理的半成品是否合格。待确保中空纤维膜无破损后,在切头两端安装端盖,使端盖与管状外壳紧密连接,随后将透析器烘干以除去残留的水分,超高通透析器制备完成。

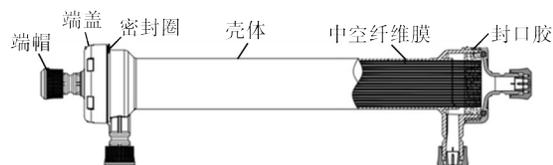


图2 产品结构图

Figure 2 Product structure diagram

1.4 中空纤维膜测试

1.4.1 膜的结构形态及机械性能

利用扫描电子显微镜(SEM),观察膜材料的外部构造和截面结构(如纤维膜的表层形态、膜内部结构),以及中空纤维膜内外部结构。利用拉伸测试仪器,对膜的机械性能(如断裂力、伸长率)进行测试。

1.4.2 孔径分布测试

透析器截留率测试装置示意图如图3所示。

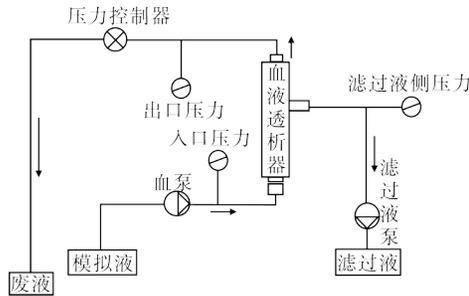


图3 测定透析器截留率的装置示意图

Figure 3 Schematic diagram of the device for determining the dialyser retention rate

葡萄糖标准溶液(浓度 $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)的制备,称取 0.1 g 经 $105 \text{ }^\circ\text{C}$ 干燥恒重的无水葡萄糖,将其溶于 80 mL 的纯化水中,并定容至 1000 mL 。配置浓度为 $100 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 葡聚糖溶液 1000 mL ,分子量分别为 $1, 10, 20, 40, 100, 250$ 和 500 kDa 。采用苯酚-硫酸法^[11-13]测定葡聚糖的浓度,利用葡聚糖在浓硫酸的作用下被水解成葡萄糖单糖,并迅速脱水生成糠醛或羟甲基糠醛,与苯酚反应生成一种橙红色化合物的特性,根据葡聚糖溶液的吸光度及葡萄糖的标准曲线确定葡聚糖溶液的浓度。

利用一系列不同平均分子量的葡聚糖溶液作为过滤体系,用苯酚-硫酸法测定截留前后溶液中各分子量葡聚糖浓度的变化情况来求得膜的截留分子量曲线。溶质的截留率 R ,可通过式(1)来计算。式中, C_F —透析器滤过液的浓度、 C_{BI} —透析器血室入口的溶液浓度、 C_{BO} —透析器血室出口的溶液浓度。

$$R = \left(1 - \frac{2C_F}{C_{BI} + C_{BO}}\right) \times 100\% \quad (1)$$

在求得不同分子量葡聚糖的截留率后,可用截留率为纵坐标,分子量为横坐标画出中空纤维膜的截留分子量曲线。按照 Lee 等^[14-16]于 2002 年提出的方法,以截留分子量曲线的斜率(截留率对分子直径的导数 dR/dD)为纵坐标,溶质的水力学直径 D 为横坐标,可求得中空纤维膜的溶质截留法孔径分布曲线。

1.5 筛选系数测试

将一定浓度的 β_2 -MG 加入 1000 mL 蛋白浓度为 $(60 \pm 5) \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的抗凝牛血浆中作为试验液,在

$(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ 下进行筛选系数测试,图4为筛选系数测试装配示意图。其中,设定试验液入口流率为 $200 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,超滤端流率为 $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。调节入口及滤过液流率至稳定,收集试验液出入口和滤过液样品,测试样品浓度,并按式(2)进行筛选系数 S 的计算。

$$S = \frac{2C_F}{C_{BI} + C_{BO}} \quad (2)$$

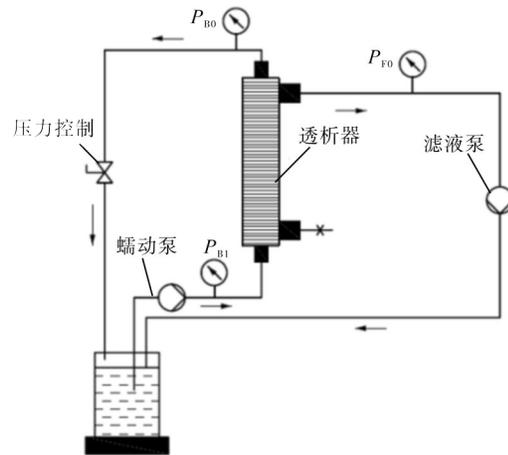


图4 筛选系数测试安装图

Figure 4 Screening factor test installation

1.6 清除率的测试

配制 2 L 的一定浓度的 α_1 -MG 和 YKL-40 的牛血清作为血液模拟液,在 $(37 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ 下,确定模拟液及透析液流率至稳定,达到指定血液模拟液流率 ($250 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) 和透析液流率 ($500 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) 范围,平稳运行一段时间后在透析器出入口端收集样液。按照 α_1 -微球蛋白 ELISA 试剂盒使用说明书,对样品进行检测,利用公式(3)计算 α_1 -MG 的清除率 K ;将 YKL-40 的样品溶液氮气浓缩 10 倍,用化学发光分析仪检测并计算 YKL-40 浓度,利用公式(3)对 YKL-40 清除率进行计算。式中 Q_{BI} 是入口端血液流率 ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$), Q_F 是滤过流率 ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)。图5为清除率测试装置示意图。

$$K = \left(\frac{C_{BI} - C_{BO}}{C_{BO}}\right) \times Q_{BI} + \frac{C_{BO}}{C_{BI}} \times Q_F \quad (3)$$

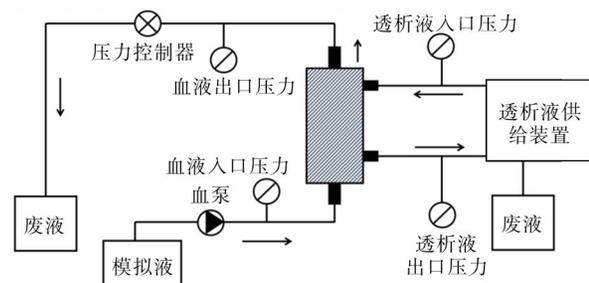


图5 清除率测试安装图

Figure 5 Removal rate test installation diagram

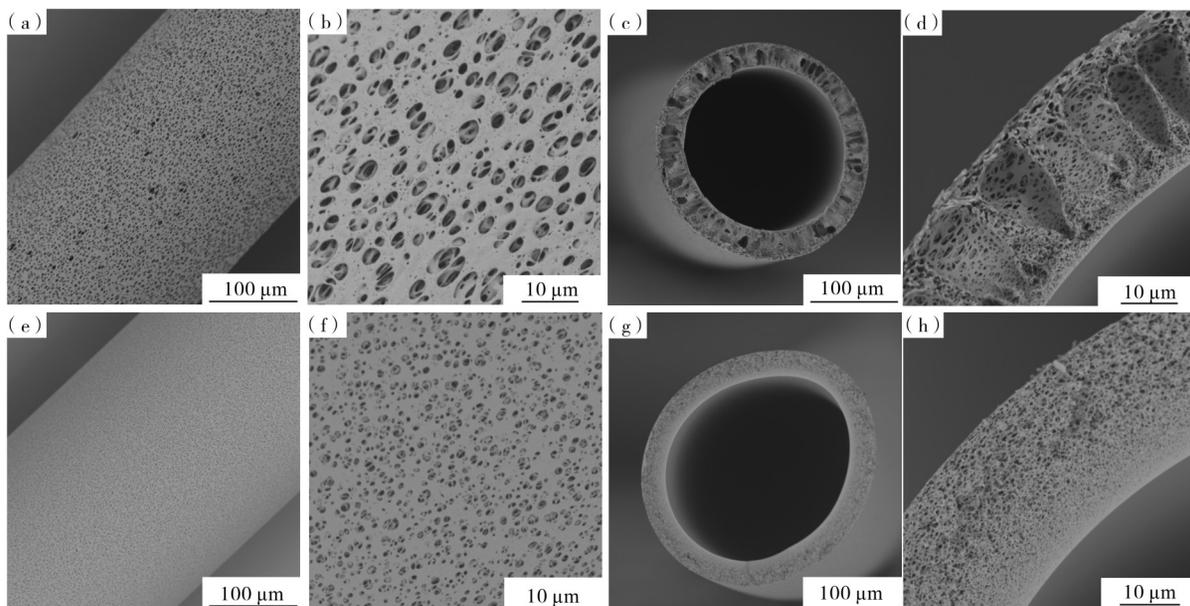
2 结果与讨论

2.1 膜的结构形态及机械性能

2.1.1 膜的结构形态

图6为透析器膜表面和超高通透析器膜表面的电镜图。从图6(a)和(b)对照品透析器膜表面放大800倍和5000倍的扫描电镜图可见,对照品透析器膜表面上分布着较大大小均一的膜孔。从图6(c)和(d)对照品透析器膜的断面放大800倍和5000倍扫描电镜图可以看出,膜内部为不对称的三层结构^[17],膜与血液接触后的有效孔半径为3.0—3.5 nm。表明,透析器膜可去除更多的尿毒症毒素。虽然透析器膜的孔径较大,但有效截留热原(如内毒素和其他细菌污染物)的水平与其他传统开放性较差的高通量膜相似。从图6(e)和(f)超高通透析器膜表面放大800倍和5000倍的扫描电镜图可见,中空纤维

膜外表皮分布着密集的膜孔,且均匀分布在膜表面。从图6(g)和(h)超高通透析器的断面放大800倍和5000倍扫描电镜图可见,整个断面膜孔呈现由内向外逐级变大,中空纤维膜内表面膜孔小而密集,随着外表面的接近膜孔逐渐变大,断面结构呈现海绵状^[18]。超高通透析膜的外表面大孔-内部疏松多孔-内表皮致密的结构及纤维内径的略微减少增加了壁面剪切速率,使血膜界面处具有清洁作用,并改善了溶质运输。端到端压降的增加对沿纤维长度方向的交叉过滤剖面产生重大影响。水力渗透性和纤维的几何结构的结合,增强了内部过滤和反过滤的过程。该机制允许在透析器内部进行大量对流。其中,过滤在近端部分进行,而反过滤则对远端部分的过度过滤速率进行补偿。这种针对毒素清除的机制,使得该透析膜可以用于HD模式,代替HDF治疗模式。



(a,b)—对照产品膜表面;(c,d)—对照产品膜断面;(e,f)—超高通产品膜表面;(g,h)—超高通产品膜断面。
(a,b)—control product membrane surface; (c,d)—control product membrane section; (e,f)—ultra-high-flux product membrane surface; (g,h)—ultra-high-flux product membrane section.

图6 对照品透析器膜表面及超高通透析器膜表面的电镜图

Figure 6 Electron micrographs of the membrane surface of a control dialyser, and of the membrane surface of an ultra-high-flux dialyser

2.1.2 膜的机械性能

膜的机械性能列于表1。由表1可知,随着清除目标物质分子量增加,中空纤维膜的断裂强度和伸长率随孔径增加逐渐减小。从微观角度分析,低通

量透析器孔径最小约1—2 nm,超高通透析器的膜孔径相比于高通量透析器的大,但由于其内部高度交织缠绕的网状结构以及膜内表面致密的结构形成了坚韧的中空纤维膜结构,使其断裂强度和伸长率

表1 膜的机械性能

Table 1 The mechanical property of membrane

类型	清除目标物质分子量/kDa	断裂强度/N	伸长率/%
低通量透析器	小于1	0.20±0.05	70—75
高通量透析器	小于15	0.19±0.05	62—70
超高通量透析器	25以上	0.18±0.05	61—68

不亚于高通量透析器,具有优异的机械性能。

2.2 膜表面孔径分布测试

2.2.1 葡萄糖和葡聚糖的全波长扫描

图7为葡萄糖和不同分子量(分子量分别为1、4、10、20、40、70、100 kDa)葡聚糖的紫外吸收光谱。从图7可以看出,在300—600 nm的波长范围内,葡萄糖和葡聚糖的紫外吸收曲线趋势走向基本相同,且葡萄糖和各分子量葡聚糖分别在322和490 nm处都有特征吸收峰。说明,测试溶液中的最终物质是同一种或同类物质,并且可以看出相同浓度下不同分子量的葡聚糖吸收峰相较于葡萄糖吸收峰不发生位移。因此,可以利用葡萄糖的标准曲线方程计算葡聚糖的浓度。由于葡萄糖和葡聚糖在490 nm处吸收峰强于322 nm处吸收峰,因此选择490 nm为测定波长。

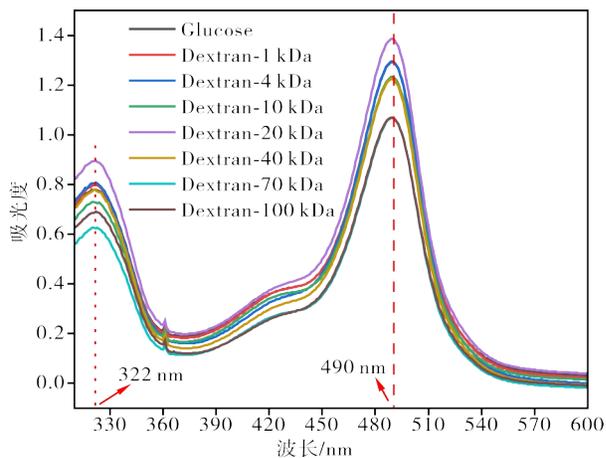


图7 葡萄糖和不同分子量葡聚糖的紫外吸收光谱图

Figure 7 UV absorption spectra of glucose and dextran of different molecular weights

2.2.2 膜截留率孔径分布图

在特定配方和特定检测方法条件下,以截留分子量曲线的斜率为纵坐标,溶质的水力学直径 D 为横坐标,求得如图8所示的中空纤维膜的溶质截留

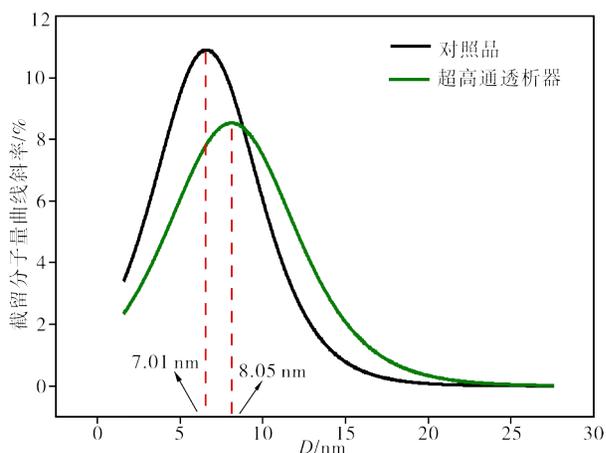


图8 透析膜的溶质截留法孔径分布曲线

Figure 8 Pore size distribution curve of dialysis membrane by solute retention method

法孔径分布曲线。从图8可以看到:超高通透析器透析膜的平均孔径为8.05 nm,而对照品透析器透析膜的平均孔径为7.01 nm,超高通透析器膜孔径略高;对照品透析器透析膜和超高通透析器膜的孔径分布曲线都呈正态分布,且二者分布宽度相差不大。

2.3 β_2 -MG 和白蛋白筛选系数测试

2.3.1 白蛋白筛选系数

在血液透析过程中合成膜顶部的蛋白质层的自然形成影响治疗前40 min的溶质去除,只有在蛋白质层形成后,合成膜才能显示出接近天然肾脏的筛分轮廓,从而在处理中保持所需性能。有效孔半径更能反映最大分子量通过膜的分布情况,其中蛋白质膜的有效孔径在3.0—3.5 nm之间^[19],而白蛋白的流体动力学半径是3.51 nm,因此膜在使用过程中保留了白蛋白,即不超过对白蛋白丢失的5 g限制^[20-21],因在这个范围内的白蛋白丢失都是可接受的范围。图9为超高通透析器与对照品透析器的白蛋白筛选系数。从图9可见,随时间变化超高通透析器膜的白蛋白筛选系数低于对照品透析器膜。表明,超高通透析器膜具有更佳白蛋白保留能力,其对白蛋白的保留性能符合MCO膜对白蛋白的筛选特性,对于分子量接近但低于白蛋白的溶质筛分值为0.1^[17]。与标准的高通量膜相比,该特性可确保清除中等大分子量的溶质,同时防止白蛋白的大量损失。

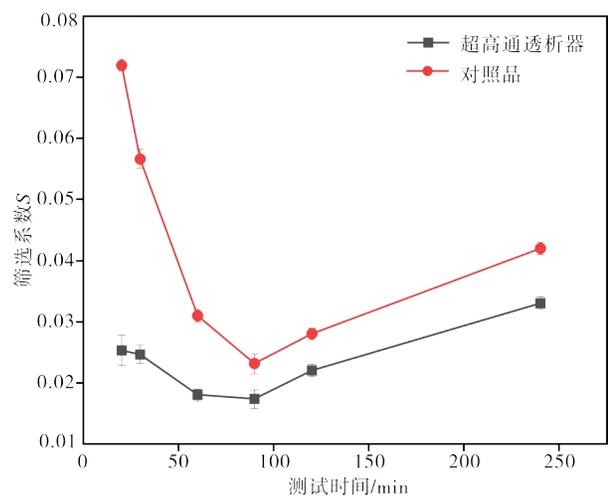


图9 白蛋白筛选系数曲线图

Figure 9 Albumin screening factor graph

2.3.2 β_2 -MG 筛选系数

图10为超高通透析器的 β_2 -MG的筛选系数。 β_2 -MG是一种分子量为11.8 kDa的中分子毒素,超高通透析器对 β_2 -MG的筛选系数值在4 h的测试时间内都是稳定在1左右,与对照品透析器相比筛选系数几乎无差异。超高通透析膜对 β_2 -MG毒素的筛选系数与MCO膜对分子量在11 kDa范围内的溶

质筛选系数值(0.9)^[17]完全接近,表明合成的超高通透析膜具有MCO膜对中分子的截留能力。因此,超高通透析器对中等分子量(500—25 000Da)的去除能力,几乎可以达到对其完全清除,这种膜性能在HD治疗模式下,优于市面上的高通量膜材,主要是膜的孔径更大更均匀。

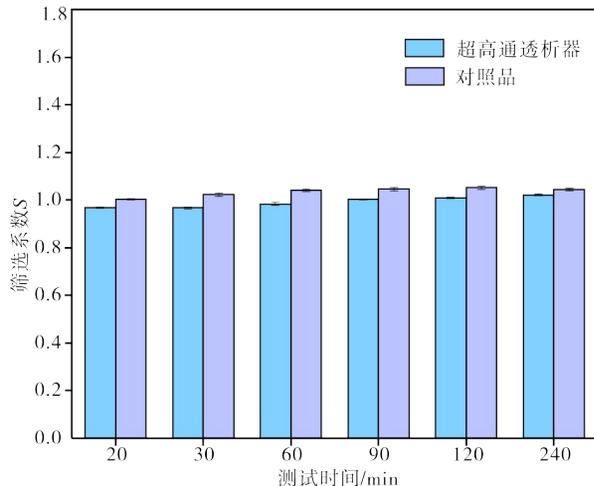


图10 β_2 -MG筛选系数曲线图

Figure 10 Graph of β_2 -MG screening coefficients

2.4 α_1 -微球蛋白和YKL-40清除率测试结果

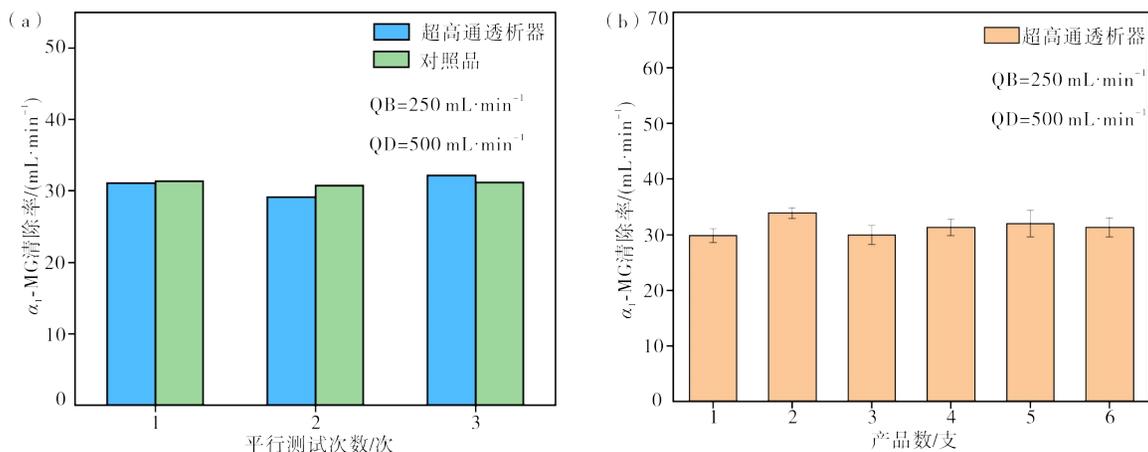
超高通透析器产品是法定的一次性使用三类医疗器械,不可重复使用。对于终末期肾病(ESKD)

患者而言,中大分子毒素(分子量 >500 Da)的蓄积,会导致各种相关并发症出现,如透析相关淀粉样变性和营养不良(炎症介质、瘦素和食欲抑制毒素)、心血管并发症、骨营养不良、贫血等。若产品复用清洗消毒不到位,会导致患者引入膜内残留中大分子毒素,从而导致患者出现炎症反应。

超高通透析膜在临床使用时,其在不同流量(血液模拟流率范围为 $200\text{--}400\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、透析液流率范围为 500 和 $800\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)下均展现良好的清除性能,并且流率越高膜内外对流和弥散效果增强,清除毒素能力增加。本文在测试条件为临床常用流率范围条件下,证实了合成的这种超高通透析膜对中大分子物质有一定的清除效果。

2.4.1 α_1 -微球蛋白

据文献[22-23]可知, α_1 微球蛋白(α_1 -MG)分子量为 33 kDa ,与血透患者的不宁腿综合征症状改善相关,是人体内的一种糖蛋白,其能敏感地反映肾小球滤过功能的改变,当肾小球滤过率(GFR)轻微改变时,血清 α_1 -MG就可以发生显著改变。传统的高通量透析器对 α_1 -MG的清除微乎其微。图11为超高通透析器对 α_1 -MG的清除率数据。从图11可见,超高通透析器和对照品透析器对 α_1 -MG的清除数值均在 $30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (允差 $\pm 20\%$)附近。



(a) 一超高通产品和对照品清除率对照测试图;(b)一超高通产品平行6次清除率测试数据。

(a)—control test plot of clearance of ultra-high-flux product and control; (b)—data from six parallel clearance tests of ultra-high-flux product.

图11 α_1 -MG清除率数据

Figure 11 α_1 -MG clearance rate data

2.4.2 YKL-40

促炎症因子—人类软骨糖蛋白39(YKL-40)^[24-26],其分子量为 40 kDa ,是一种由不同类型细胞生成和分泌的糖蛋白,其在细胞粘附、血管平滑肌细胞迁移、内皮细胞血管生成信号通路活化方面有

着促进作用,并参与多种炎症进程,如动脉粥样硬化和內皮功能紊乱等,其蓄积与血透患者预后情况相关。图12为超高通透析器对YKL-40的清除率数据。从图12可以看出,超高通透析器对YKL-40的清除率数值稳定在 $30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ (允差 $\pm 30\%$)。

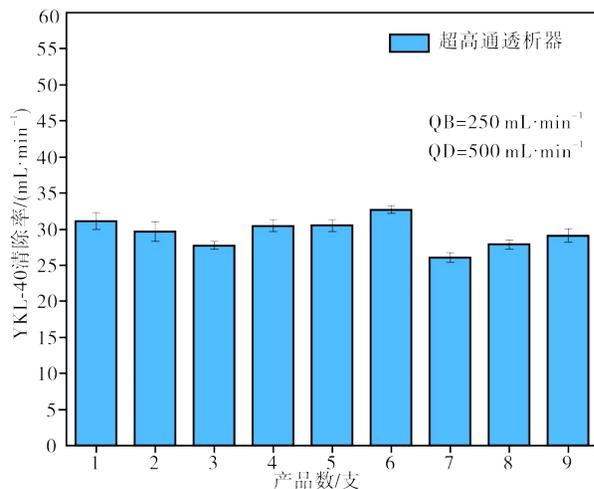


图 12 YKL-40 清除率数据

Figure 12 YKL-40 clearance rate data

3 结论

本研究制备了一种具有渗透性和选择性好的超高通中空纤维膜,利用现有成熟的工艺制备流程生产出超高通透析器,并在该透析器中应用此超高通中空纤维膜。超高通透析器具有对中大分子毒素(12—45 kDa)较好的筛选和清除能力,其对 β_2 -MG的筛选系数接近1左右,对白蛋白的丢失控制在5 g以内。利用氮气浓缩方式对昂贵的试剂进行控制,使其在不引入杂质的基础上达到检测仪器的检测范围,建立体外模拟实验的大分子清除率指标,该方法的建立对改进超高通透析器的性能提供了指导方向。

参考文献:

- [1] BANSAL N, HSU C Y, GO A S. Intersection of cardiovascular disease and kidney disease: Atrial fibrillation[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(3):275-282.
- [2] NEIRYNCK N, VANHOLDER R, SCHEPERS E, et al. An update on uremic toxins [J]. *International Urology & Nephrology*, 2013, 45(1):139-150.
- [3] 梅雨,邱国萍,王满庭. 硫代硫酸钠治疗维持性血液透析并尿毒症性皮肤瘙痒的临床效果[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(30):88-90.
- [4] 黄莹,宁小凤,杨小庆,等. 普拉克索联合组合型人工肾治疗尿毒症不宁腿综合征1例[J/OL]. *右江医学*, [2024-10-17]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/yjyx202409016>
- [5] SHAFEY A A, MAHMOUD A, AZIM A A. Prevalence of oral white lesions in patients with end-stage renal disease: A Cross sectional study [J]. *Egyptian Dental Journal*, 2021, 67(4): 3127-3135.
- [6] 韦小雪. 中截留量与高通量血液透析的疗效和安全性比较的Meta分析[D]. 南宁:广西医科大学,2021.
- [7] KRIETER D H, MARIEKE R, HORST-DIETER L, et al. Clinical performance comparison of two medium cut-off dialyzers[J]. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2023, 27(2):284-292.
- [8] MADUELL F, RODAS L, BROSETA J J, et al. Medium cut-off dialyzer versus eight hemodiafiltration dialyzers: Comparison using a global removal score [J]. *Blood Purification*, 2019(1):48.
- [9] RONCO C, MARCHIONNA N, BRENDOLAN A, et al. Expanded haemodialysis: From operational mechanism to clinical results[J]. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 2018, 33:iii41-iii47.
- [10] BOSCHETTI-DE-FIERRO A, VOIGT M, STORR M, et al. MCO membranes: Enhanced selectivity in high-flux class [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 18448.
- [11] 吕晓龙. 超滤膜孔径及其分布的测定方法 II. 两种测定方法设计[J]. *水处理技术*, 1995, 21(5):4.
- [12] WEIGEL T, ALBRECHT W, PAUL D. Determination of the pore size distribution of membranes by gel permeation chromatography [J]. *Acta Polymerica*, 1993, 44(2):87-91.
- [13] 高峰. 多孔陶瓷膜截留性能与膜孔径关系的研究[D]. 南京:南京工业大学,2006.
- [14] CHEN J Q, MIAO W, LIU Y, et al. Structural characterization, molecular dynamic simulation, and conformational visualization of a water-soluble glucan with high molecular weight from *Gastrodia elata* Blume [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 263:130207.
- [15] ALAN S M. Analysis and prediction of sieving curves for ultrafiltration membranes: A universal correlation? [J]. *Separation Science and Technology*, 1980, 15(6): 1305-1322.
- [16] AIMAR P, MEIRELES M, SANCHEZ V. A contribution to the translation of retention curves into pore size distributions for sieving membranes [J]. *Journal of Membrane Science*, 1990, 54(3):321-338.
- [17] ZHANG Z, YANG T, LI Y, et al. Effects of expanded hemodialysis with medium cut-off membranes on maintenance hemodialysis patients: A review[J]. *Membranes*, 2022, 12:253.
- [18] 项军,胡肖丽,唐娜,等. 基于NIPS法聚苯砜超滤膜海绵孔结构的微观调控[J]. *膜科学与技术*, 2019, 39(6):9.
- [19] BOSCHETTI-DE-FIERRO A, VOIGT M, STORR M, et al. MCO membranes: Enhanced selectivity in

- high-flux class[J].Entific Reports, 2015, 5(1):18448.
- [20] KRIETER D H, CHRISTOPH W. Comparison of four medium cut-off dialyzers [J]. Clinical Kidney Journal, 2023(5):5.
- [21] POTIER J, QUEFFEULOU G, BOUET J. Are all dialyzers compatible with the convective volumes suggested for postdilution online hemodiafiltration?[J]. International Journal of Artificial Organs, 2016, 39(9):460-470.
- [22] 莫明发. α_1 -微球蛋白的研究进展[J]. 华夏医学, 2016(3):5.
- [23] 鞠滨,熊佩华.慢性肾功能衰竭患者尿 α_1 -微球蛋白的检测及临床意义[J].慢性病学杂志, 2010, 12(1):2.
- [24] LORENZ G, SCHMALENBERG M, KEMMNER S, et al. Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation [J]. Elsevier, 2018(1): 221-230.
- [25] 管仁萃,刘维萍,李涛,等.血清 YKL-40,CCL18水平与维持性血液透析患者并发心血管事件的关系[J].山东医药, 2021(4)23-26.
- [26] 陈玉金,郑金花,韦泽丰.血清 YKL-40,NGAL,PTM与尿毒症血透患者导管相关性感染的关系及预测价值研究[J].中国现代医学杂志, 2023, 33(10):65-71.

Research and Application of Ultra-High Flux Dialysis Membrane

MA Yongdi¹, JIANG Li^{1*}, YANG Yuanyuan¹, TU Yuping¹, WANG Hongjian¹,
XU Suhua², HE Xiaofan², HUANG Minju²

(1. Chengdu OCI Medical Devices Co., Ltd., Sichuan, Chengdu 610000, China; 2. Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute/NMPA Key Laboratory for Extracorporeal Circulation Devices, Guangzhou, Guangdong 510663, China)

Abstract: At present, maintenance hemodialysis has become an effective treatment for delaying the life of patients with chronic kidney disease. However, for patients with end-stage kidney disease (ESKD), with the increase of dialysis age, the accumulation of medium and large molecule toxins (molecular weight > 500 Da) can lead to various related diseases. Therefore, it is urgent to develop a hollow fiber membrane with medium and large molecule toxin clearance ability, which can better improve the performance of dialysis membranes, enhance dialysis quality, and ultimately improve patient survival rates. Based on this, a highly permeable and selective ultra high flux hollow fiber membrane was prepared, which achieved good solute removal ability for medium and large molecule toxins (12—45 kDa). Utilizing the existing mature dialyzer process, an ultra high flux dialyzer was prepared, which can be used as an alternative to HDF in HD treatment mode because the membrane has similar solute removal performance to post diluted HDF. Research has found that the membrane surface of ultra-high flux dialyzer is distributed with uniformly sized pores, with a sponge like cross-section structure; the pore size was measured to be 7.01 nm using solute retention method, and the overall pore size distribution followed a normal distribution curve. From the study of screening coefficients, the ultra-high flux dialyzer has a screening coefficient of up to 1 for β_2 -MG, which can control the loss of albumin within 5 g. Using nitrogen concentration method to control the expensive reagents within the detectable range of the detection line, to establish in vitro simulated experimental macromolecule clearance indexes within $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (public errand) for the macromolecular toxin α_1 -MG; for YKL-40 macromolecular toxin clearance indexes within $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ (public errand). This study provides a dialysis membrane with the ability to remove medium and large molecule toxins, and the established removal indexes for medium and large molecule toxins are of guiding significance for improving the performance of dialysis membranes.

Keywords: ESKD; ultra-high flux membrane; dialyser; sponge-like structure; medium and large molecule toxins; nitrogen concentration; removal performance; screening performance

(学术编辑:常成)