

## 自抗凝透析器让血更纯净

■本报记者 张晶晶

肝脏和肾脏被誉为人体内两大废物处理工厂,负责清除人体运行产生的或外来毒素。如果肾脏发生病变,无法将毒素排出体外,就会引发尿毒症。

而透析器又称“人工肾”,是帮助肾病患者完成血液透析的核心部件。透析时产生的凝血反应是长期困扰患者和医生的难题;如果透析过程中不注射肝素,就会发生严重的凝血反应,而注射了肝素则会加剧出血风险。

中科院宁波材料技术与工程研究所研究员刘富团队日前在自抗凝透析器研究方面取得系列进展,相关论文 *Preparation and evaluation of a self-anticoagulating dialyzer via an interface crosslinking approach* 发表在膜领域国际权威期刊 *Journal of Membrane Science* 上。

### 精准分离中小分子废物

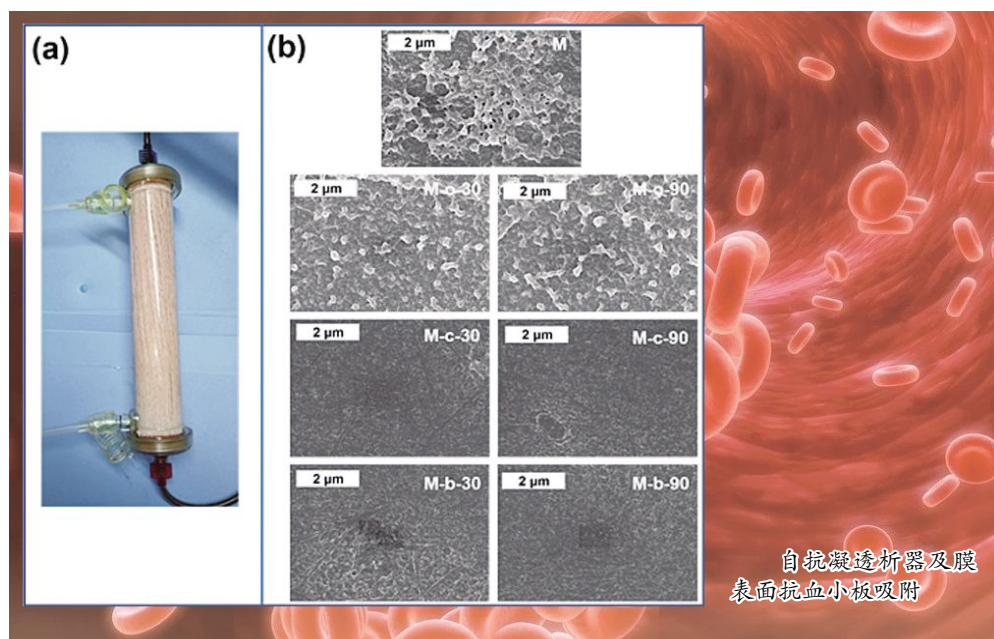
资料显示,中国慢性肾病患者高达1.2亿人,已发展成终末期肾病患者数量为200万;但目前仅有30多万人接受透析治疗,治疗率仅为15%,远低于欧美国家的90%。

治疗尿毒症的主要方式目前有血液净化与肾脏移植两种。由于肾源紧缺,中国尿毒症患者的肾脏移植率不足1%,而且肾源紧缺的难题难以在短期内解决,因此血液净化成了治疗尿毒症的主要手段。

透析器通过一定的过滤作用进行血液净化,替代或部分替代肾脏功能。刘富在接受《中国科学报》记者采访时介绍说,透析器由1万根以上的中空纤维膜组成,有效过滤面积为1到2平方米,接近于人体肾脏血管总滤过面积。其中每根中空纤维膜的内径为180~200微米,壁厚为30~50微米,从内壁到外壁分布有纳米到微米级的微孔,从而起到过滤作用——即清除血液中的中小分子毒素和多余的水分,而保留血液中的大分子物质及血细胞等。

正常工作的肾脏主要功能之一是排出人体代谢产物中小分子物质,比如相对分子量尿素60、肌酐113、尿酸168,以及中分子物质,比如相对分子量菊粉5200、β<sub>2</sub>-微球蛋白11800等;同时需要保留人体中的大分子蛋白质等有益物质。

“这主要依靠肾脏中肾小球的过滤作用实



自抗凝透析器及膜表面抗血小板吸附

现。”刘富介绍说,“透析器中则主要通过膜微孔结构调控来清除中小分子,但是目前的聚合物中空纤维膜对中分子的清除效率不高,难以与人体肾脏精准的分选相比。”

为解决这一问题,该团队通过热力学耦合动力学梯度调控技术,将聚合物微孔膜的孔径控制在2~4纳米,从而实现中小分子的精准分离。

### 探索无肝素透析

谈到自己最初对透析膜研究产生兴趣的原因,刘富回忆说,这要追溯到16年前的2002年,当时他在浙江大学攻读博士。

“导师徐又一教授是国内最早研究聚丙烯膜人工肾的专家,在一次谈话中得知徐老师的父亲在医院接受血液透析,面临着是否注射肝素的难题。”刘富解释说,“如果透析过程中不注射肝素,就会发生严重的凝血反应,而注射了肝素则会加剧出血风险。当时,徐老师就意识到血液透析膜生物相容性的重要性,但国内的研究条件还不具备。”

刘富心里一直暗暗记着这个课题,想以后有机会一定好好研究一下。结束了在英国伦敦帝国理工学院的博士后研究后,刘富回到中国科学院宁波材料所工作,2014年开始将自己在聚合物微孔膜方向的研究从水处理领域延伸到血液净化领域。

作为体外血液循环接触材料,透析膜与血液接触时容易发生特异性或非特异性相互作用,也就是血液相容性。通常血、膜接触后容易发生凝血异常、血小板黏附和活化等,也就是俗称的血栓现象。

“因此需要对膜的表面进行抗凝修饰,前期的研究中,我们主要通过膜表面PEG化、两性离子化、肝素化以及类肝素化修饰,探索了聚合物微孔膜表面的抗凝机制,为自抗凝透析器的研制奠定了基础。”刘富表示。

这其中最难突破的关键技术,是如何在一万根以上内径不到200微米的中空纤维膜狭小局限空间的内壁上实现抗凝修饰。据介绍,目前常用的共混技术,无法达到自抗凝的效果,且存在共混分子的迁移风险。而常规的表面接枝技术无法实现狭小内孔的修饰。

“通过界面交联及流控技术,我们尝试首先将改性溶液在透析器中进行内循环,通过微溶胀、吸附及交联过程将具有序列分布的抗凝分子修饰在膜内壁,从而实现了自抗凝透析器的制备。”这一想法诞生在2015年,最终团队花费了近4年的时间将其实现。

### 新型自抗凝透析器

自从意识到血液透析膜属于典型的“卡脖子”技术之后,刘富团队加强了对血液透析膜从基础研究、关键技术到产业的全链条研究。2012年,他们在国内首次提出了生物基聚合物微孔膜用于血液透析的概念;2016年首次通过界面交联技术对聚合物微孔膜进行表面亲水及抗凝修饰,搞清了聚合物膜的抗凝机制;2018年将该技术首次在临床用的透析器上获得了突破,进一步结合流控技术实现了整套透析器的抗凝修饰,为下一步的无肝素透析临床应用奠定了基础。

所谓自抗凝透析器,指的是自身具有抗凝特性的透析器,主要是在聚合物,比如聚砜或聚醚砜中空纤维膜的内壁上,通过流控技术修饰了抗凝分子基团,包括乙基吡咯烷酮、磺酸基团和羧酸基团。而常用的聚砜或聚醚砜中空纤维膜透析器,由于仅共混添加了一种亲水分子聚乙烯基吡咯烷酮,血液相容性差,在透析过程中仍需注射肝素,而长期肝素使用,又会诱导血小板减少症等,并且共混分子存在迁移到血液内的风险。

自抗凝透析器因为通过界面交联的技术在膜表面修饰了具有基团序列分布的抗凝分子,一方面可以改善现有透析器的血液相容性,比如活化部分凝血活酶时间APTT提高10倍以上,减少肝素依赖性;另一方面也可以避免外界分子向体内迁移的风险,对于真正实现临床意义的无肝素透析,具有重要应用价值。

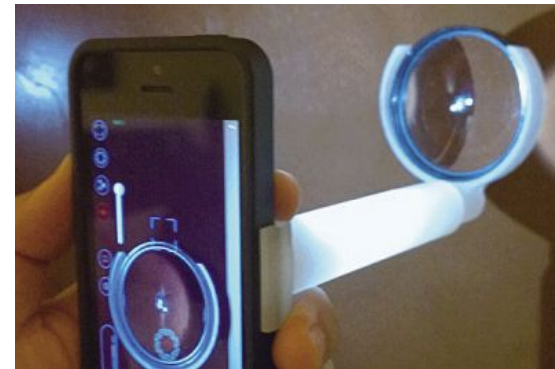
目前,刘富正在积极与医院和企业间进行协同合作研究,希望能早日将自抗凝透析器推向临床应用。“未来,希望在人工肝、人工肺等人工脏器方向,以及污水净化、油水分离和海水淡化等方面进行研究。”

相关文章信息: <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2018.05.056>

### 酷品

#### 检查眼睛的手机附件

检查眼睛的仪器往往笨重昂贵,普通人难以拥有。而专业研究人员设计的这款手机附件,小巧轻便,只需安装在手机背面摄像头处,自带的两个转接器就能为眼球、视网膜等拍摄特写,图片可以传给相关眼科专家来分析眼睛是否健康。



#### 智能尿布台

如何随时关注婴儿的身体健康?这款智能尿布台除了具有更换尿布的功能,还能监测婴儿的身高、体重进展,记录婴儿的进食量、睡眠时间与状况等,并做成统计图表,随时通过蓝牙传送至父母手机的App中。



(原鸣整理)

(本期图片除署名外均来自网络,稿费事宜请与编辑联系。E-mail:zhoumoban@stimes.cn;电话:010-62580723)

### 新知

## 过量饮酒易患痴呆症

近日,法国国立健康与医学研究所的一项研究表明,每周饮酒超过140毫升的中年人患痴呆症的风险显著增加。相关论文发表在《英国医学杂志》上。

研究者选取年龄在35岁至55岁之间的9087名英国公务员为研究对象,将所有参与者分为戒酒者、适度



饮酒者(10毫升/周~140毫升/周)、过量饮酒者(大于140毫升/周)三组。随访23年,并且定期对参与者进行酒精消费和酒精依赖评估,最终有397人被诊断为患有痴呆症。

综合考虑了可能影响结果的社会人口学、生活方式和健康相关因素后,研究人员得出的结论是:大于140毫升/周的酒精摄入与大脑海马萎缩以及更快的认知衰退相关,并且每增加70毫升,痴呆风险就会增加17%。

出乎意料的是,研究还发现,与适度饮酒的人相比,戒酒者的痴呆风险竟然增加45%。

对此,研究者认为,戒酒者一般为女性,受教育程度偏低、运动较少、肥胖、心脏代谢疾病风险较高,戒酒会增加14%的心脏代谢疾病发病率,而心脏代谢疾病在痴呆发病中起中介作用。这些均与痴呆风险增加相关。

值得一提的是,研究发现每周摄入10毫升~140毫升的葡萄酒有益于大脑健康。理由是,葡萄酒含有多酚类化合物,这些化合物与神经退行性和血管通路的神经保护作用有关,并且通过减少炎症,可抑制血小板聚集和改变脂质特征,从而具有保护心脏的作用。

不过,该研究是一项观察性研究,因此无法得出关于因果关系的确切结论,也不能排除某些风险可能是由某些未测量因素造成的。(李羽壮)

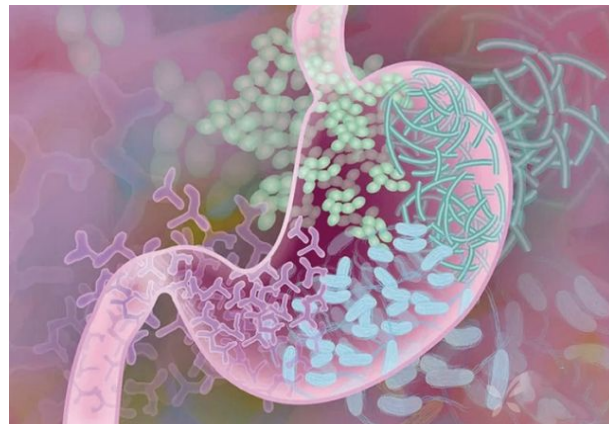
相关文章信息: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2927>

## 肠道菌群失衡或致老年性疾病

将老年小鼠的肠道细菌植入年轻小鼠体内后,结果发现老年慢性炎症逐渐发生在年轻小鼠身上。而慢性炎症与卒中、痴呆和心血管疾病等老年疾病存在密切关系。

这一研究成果来自于荷兰格罗宁根大学医学中心,Floris Franssen博士团队,并于近日发表在《免疫学前沿》期刊上。

既往研究表明老年人与年轻人有着不同的肠道细菌构成,免疫应答反应随着年龄增长而变弱,进而导致了炎症的发生。基于这样的观点,Franssen及其团队开始研究其中的潜



在关系。

科学家们将老年和年轻常规小鼠的肠道细菌分别移植到年轻的无菌小鼠体内,随后对它们的脾脏、淋巴结和小肠组织中的免疫反应进行了分析。同时,他们还对小肠的全基因组基因表达进行了分析。结果发现,从老年小鼠中移植的细菌引起了免疫反应,而非年轻常规小鼠。

该结果提示,肠道菌群失调可能是老年小鼠炎症过程的原因之一。而肠道菌群失衡或失调,会导致“坏”细菌比“好”细菌更具优势。坏细菌的过度生长可造成肠壁渗透性增高,使得毒素进入血流,从而能够到达全身各处,引起各种不良反应。比如,菌群失调可造成炎症性肠病、肥胖、糖尿病、肿瘤、焦虑和自闭症等。

基于此,研究认为,保持健康的肠道微生物状态对身体健康十分重要,但遗憾的是,关于为何老年人中肠道菌群存在差异并没有明确的解释。例如,许多人认为抗生素的疗程对消化系统造成了影响,但根据Franssen的解释,其不能归结为单一原因,“这可能是诸如运动减少、饮食改变等诸多因素共同造成的,但也是自然过程的一部分。”

“无论在人类还是小鼠中,改变的肠道微生物构成都与炎症存在一定关联,但具体是何种关系,仍需要在人体中进行证实。”Franssen认为,未来还需要更多的研究来证实本研究中人体与小鼠的效应是否相仿。(莫实鸾)

相关文章信息: DOI: 10.3389/fimmu.2017.01385

高性能计算 · 云计算 · 大数据 · 人工智能 · 服务器

当感性 & 理性交汇融合, 冷峻 & 优美并行发生。

精确严谨的计算亦可使美变得更有韵味。

曙光, 以计算描绘秩序, 以设计诠释美学。

**Sugon**

# 设计计算之美

1620-G30 Rackserver

英特尔® 至强®

曙光 1620-G30 服务器采用英特尔® 至强® 可扩展处理器  
欢迎咨询销售代表 010-56308000  
英特尔、英特尔标志、至强 Xeon Inside 是英特尔公司或其子公司在美国和其他国家(地区)的商标