

血液净化吸附剂研究进展

马 育

中图分类号: R318.021 文献标识码: A

1 血液净化概述

吸附剂在化工、轻工、食品、制药等生产领域早已普遍应用,近些年来,随着生物医学工程学的迅速发展,对吸附剂在医学临床方面的应用进行了大量的研究工作,取得了显著的成绩,已发展成为生物医学工程学的一个重要分支。这不仅为吸附剂开辟了一个新的应用领域,同时也为医学临床提供了新的治疗手段。

目前,吸附剂在医学上的典型应用是血液净化,血液净化是清除血液中毒物和致病物的重要方法,包括血液灌流、血液滤过、血液透析等。近年来,我国的血液净化技术已获得一定的发展,吸附剂血液灌流已用于尿毒症、急性药物及毒物中毒与肝性脑病的治疗。血液净化不仅关系到疾病本身的治疗,还关系到血液和血液制品的安全问题,特别是输血后病毒感染,引起了国内外的普遍关注,并出台了相关对策。应用血液净化吸附剂去除血液制品中的有毒物,也是血液净化的一个重要方面。

2 血液净化吸附剂的基本要求

在血液净化过程中,吸附剂与人血液直接接触,所以吸附剂必须满足如下要求:①对人体无毒、无过敏反应;②具有稳定的化学性能,与人体血液接触不发生任何化学变化;③吸附剂颗粒具有稳定的几何尺寸,不发生形变;④具有较好的机械强度,不易破碎,不脱落颗粒;⑤优良的血液相容性。

3 血液净化吸附剂的分类及研究进展

3.1 活性炭 活性炭是一种多孔性高比表面积吸附剂,由某些动、植物材质经高温炭化、活化过程制成。活性炭的吸附具有广谱性,尤其对许多水溶性极性物质具有很好的吸附性能,吸附速度快、吸附容量高,但吸附选择性低,不能有效的吸附清除与蛋白结合的大分子有毒物质,比较适合于吸附低分子质量的有毒物质。

3.1.1 医用活性炭的处理 活性炭用于血液净化,预先须经严格的评价、测定和预处理,一般包括强度测定、酸洗、表面清洗、包膜、高温消毒等过程。

3.1.2 活性炭的临床应用 活性炭来源广泛易得,价格便宜,于六十年代开始普遍用于临床抢救急性药物中毒。尿毒症、肝性脑病患者,取得较好的临床效果。但是,活性炭的颗粒形状不规则,机械强度较差,一经磨擦容易脱落炭粒,造成微细血管栓塞,为了减轻炭粒的脱落和改善血液相容性,使用前应进行严格的筛选,预处理和评价工作,并要经包膜处理。在这方面Van Wagenen等做了较详细的工作^[1]。

七十年代开始,Chang T率先用白蛋白火棉胶包裹活性炭制成微胶囊血液灌流^[2],既提高了血液相容性又防止了炭微粒的脱落,而且包裹后的活性炭吸附性能并无明显改变,使活性炭吸附剂的血液灌流进入临床实用阶段。

我国于七十年代末期对血液灌流及其吸附剂进行了研究,八十年代初期,徐昌喜等报道了交联琼脂糖包裹活性炭的研究^[3,4],并开始用包膜活性炭通过血液灌流抢救急性药物中毒患者^[5],获得了满意的疗效。

活性炭用于血液灌流清除人体血液中某些内、外源性有毒物质已普遍用于临床,并取得了满意的临床治疗效果。用于治疗肝衰竭、尿毒症患者也取得了一定的疗效,对肌酐、尿酸、胍类具有很高的清除率,通过血液灌流可使肝性脑病患者病情明显好转。但活性炭不能有效的吸附尿素、磷酸盐,不能脱水,所以活性炭吸附置用于治疗尿毒症患者往往要和超滤器或透析器结合使用。

为了完善活性炭在临床上的应用,国内外近些年来开展了对活性炭的成形技术、使用方式和提高其吸附性能进行了研究,并取得了较快的进展。陆续出现了各种亲水凝胶、高分子材料包膜的活性

炭、含碳纤维、炭膜以及碳纤维织物等各种形式的医用活性炭吸附剂。改进了的活性炭吸附剂,不同程度地改善了其使用性能。

3.2 树脂 树脂在医学领域的应用开始于四十年代末期,例如,1944年Steinberg发表了用离子交换树脂除掉血液中的钙^[6],以代替枸缘酸钠做抗凝剂的工作。证明了用阴离子交换树脂处理血液,其抗凝效果与肝素化效果相同。

1948年Muirhead和Reid首先提出了树脂型人工肾^[7]的概念,用AmberlitIR-100H树脂进行了动物实验,结果表明能清除尿素和肌酐,但清除效率较低。此后Rosenbaum等人用Amberlite IR-120,IRA-900等各种离子交换树脂对尿毒症、急性肝衰竭患者进行血液灌流治疗^[8],发现对尿素氮、血氨有明显的清除效果,并发现阴离子交换树脂对未结合胆红素及巴比妥类药物有良好的清除效果,但对血小板破坏严重。又因离子交换树脂和血液中电解质由于发生交换反应,破坏血中的电解质平衡,所以离子交换树脂在血液灌流方面的应用受到了限制,至今未能广泛应用。

3.2.1 吸附树脂的化学结构 吸附树脂以吸附作用为其使用特征,吸附树脂不带离子交换基团,使用过程中不发生离子交换反应。

吸附树脂按化学结构可分成极性吸附树脂和非极性吸附树脂两大类。苯乙烯-二乙烯苯型吸附树脂是典型的非极性吸附树脂,国产NK-103, NK-107, NK-110, D-14, D-12及美国的Amberlite XAD-1至XAD-4都是非极性吸附树脂。在树脂的交联网状结构骨架上带有某些极性基团的称为极性吸附树脂,极性吸附树脂往往带有酯基、羟基、酰胺基、烷氧基等极性基团。

在树脂的制备过程中,根据使用的需要,可以制备具有不同骨架和带有各种不同极性基团的极性吸附树脂,使其对一定化学结构的物质具有选择性吸附。

3.2.2 吸附树脂的物理结构 吸附树脂的物理结构包括树脂的比重、密度、强度、孔隙率、孔径、比表面积等物理性能。实际应用中,强度、孔径和比表面积是衡量树脂性能的主要标志。①孔径:吸附树脂和其他吸附剂一样是一种多孔性物质,在树脂内部结构中存在无数大大小小的孔和连接这些孔的孔道,孔和孔道是在树脂的合成过程中通过致孔剂的致孔作用形成的,在树脂内部结构中孔的大小是呈一个连续分布状态。实际应用中用平均孔径来表示孔径的大小;②比表面积:树脂的表面积是

指树脂球体外表面积和内部孔及孔道提供的表面积的总和,比表面积即是单位重量树脂的表面积(m^2/g)。树脂的外表面积和内表面积相比,可以忽略不计。吸附树脂的比表面积一般都在几百平米,最高可达 $1\ 000m^2$ 。1g粒径为1mm的树脂的外表面积为 $0.6m^2$ 。所以树脂的比表面积主要由树脂内部的孔和孔道内表面提供。

3.2.3 吸附树脂的特点 ①可以人为地控制化学结构、孔径、比表面积,使其具有选择性吸附;②可以再生,针对被吸附物质的结构和性质可以一个合适的洗脱剂,将被吸附物质洗脱,洗脱后树脂可以重复循环使用。常用的洗脱剂有甲醇、乙醇、丙酮、丙醇、二氧六环、甲苯、稀酸、稀碱等;③吸附树脂都是交联网状结构,绝大多数都是通过C-C键,C-H键构成,不易发生降解,具有很好的化学稳定性,并具有较好的耐辐射性能,通常可以用辐射和高温进行消毒;④机械强度高,合成吸附树脂为球形交联共聚物,形状规则,不易脱落颗粒。

3.2.4 吸附树脂的研究进展 吸附树脂用于血液灌流是从Rosenbaum的研究工作开始的,1970~1971年他用Amberlite XAD-2吸附树脂对药物中毒动物模型做了灌流实验^[8,9]。此后并对药物中毒患者进行了临床治疗。1976年Rosenbaum用Amberlite XAD-4吸附树脂进行临床实验^[10],取得了更好的临床效果。

我国南开大学高分子化学研究所自七十年代末开始吸附树脂的研究工作以来,在血液净化高分子吸附材料方面已取得了大量研究成果。1988年,南开大学俞耀庭等人用小牛胸腺DNA与火棉胶混合并吸附在大孔炭化树脂上,对数10例系统性红斑狼疮患者进行血液灌流^[11],并取得了良好结果。1999年,南开大学郭贤权等人以醋酸乙烯酯为单体,二乙烯苯为交联剂,制得大孔共聚物,经皂化、活化后,偶联IgG制得免疫吸附剂^[12],其对入血清中的乙型病毒性肝炎表面抗原(HbsAg)且有良好的吸附性能,且稳定性好,可望用于血液灌流辅助治疗乙型病毒性肝炎病患者。

3.3 炭化树脂 炭化树脂是将球形合成树脂经过中温预烧, $500^{\circ}C\sim 800^{\circ}C$ 无氧高温碳化,通入水蒸汽活化后得到的产物。炭化树脂基本结构骨架与活性炭近似,对水溶性的极性物质具有很好的吸附性能,属于广谱性吸附剂。炭化树脂呈球形,表面光滑,比表面积可达 $1\ 000\sim 1\ 600m^2/g$,在结构和吸附性能上兼具吸附树脂和活性炭二者的特点,尤其对小分子物质如巴比妥、苯巴比妥、安眠酮、肌

酞、尿酸等都具有一定的吸附。

炭化树脂的显著特点是具有较高的机械强度,不易脱落颗粒,易于用亲水材料包膜。炭化树脂经过酸、碱、乙醇处理后烘干,利用火棉胶包膜可将小牛胸腺DNA固定于炭化树脂表面制成炭化树脂DNA免疫吸附剂^[13]。杨彦等人将DNA包埋在炭化树脂制成的免疫吸附剂上用于治疗系统性红斑狼疮患者,疗效显著,无毒副作用,无热源,获得临床应用成功^[14,15]。

3.4 生物医用吸附剂发展前景 活性炭的选择性较差而各类树脂因品种有限,还不能满足医学的需要,各种针对性吸附剂的研究因此而展开。

4 生物医学吸附剂发展前景

4.1 生物医用亲和吸附剂 生物医用亲和吸附剂是将配体、酶、抗体、抗原和受体等与高分子载体相结合依据配体、酶、抗体或抗原、受体等与特殊吸附质之间的专一性识别而进行清除解毒。诸如固载手性氨基酸配体形成高分子金属络合物,可以选择性地识别D, L-氨基酸^[16],可用于分离氧氟沙星、氨基酸及衍生物、苯妥英类代谢物、多巴胺等^[17]。聚丙烯酸铜离子络合物^[18]和海藻酸铜离子络合物^[19]可以配位吸附尿素;含环状多醛配体的高分子吸附剂可以较高容量吸附尿素^[20];通过在 高分子吸附剂上键联合适的配体如廉价易得的吡啶-3-乙酸(IAA),分别以不同长度的多胺作为悬臂^[21],或以纤维素为载体,以(磺酸基+胆固醇)的双亲基团为配基的双亲型吸附剂^[22],可以高选择性地清除低密度脂蛋白(LDL);用多肽或氨基酸作为高分子配体可以选择性地吸附非结合性胆红素^[23,24];利用高分子将超氧化物歧化酶(SOD)微胶囊化后可以清除体内过多的超氧负离子;固载化 β -环糊精的高分子吸附剂可以依据 β -环糊精的类酶活性吸附清除各种内源性或外源性毒物^[25-27]。

4.2 琼脂包嵌凹凸棒吸附剂 二十世纪末,光敏灭活血液病毒成为受人关注的课题,针对病毒灭活后血浆中光敏剂亚甲蓝(MB)和二甲基亚甲蓝(DMMB)的去除,重庆医科大学生物医学工程材料研究室开展了琼脂包嵌凹凸棒吸附剂的血液净化研究。

该吸附剂采用无机富镁硅酸盐矿土凹凸棒经稀酸浸泡,蒸馏水洗涤、烘干处理后作为吸附剂心材,琼脂作为生物膜材料,二者充分混匀后在石蜡油中加压喷射成珠。制得的琼脂包嵌凹凸棒珠经环氧氯丙烷交联、彻底去交联剂、去杂质、再经装瓶密封后高压灭菌处理得到产品。实验发现交联琼脂包嵌凹凸棒珠具有良好的血液相容性,对一些阳离

子型药物有较强去除能力而对血液正常成分影响甚微^[28-31]。

与活性炭吸附剂相比,交联琼脂包嵌凹凸棒珠选择性更好,与树脂型吸附剂相比,其亲水表面具有更好的血液相容性,加之原材料易得,加工处理容易,是一种很有开发价值的新型血液净化吸附剂。

参考文献

- 1 Van Wagenen, R. A. Staggall, M. Lentz, D. J, et al. Activated carbons for medical applications. In vitro microparticle characterization and solute adsorption. *Biomater. Med. Devices. Artif. Organs*, 1975, 3(3): 319.
- 2 Chang, T.M.S. Malav, N. The development and first clinical use of semipermeable microcapsules (artificial cells) as a compact artificial kidney. *Trans Amer Soc Artif Intern Organs*, 1970, 16:141.
- 3 徐昌喜,汤先觉,钮振,等.人工肝脏辅助装置吸附剂的研究I.交联琼脂糖活性碳珠的制备、体外吸附性能与血相容性试验. *中华器官移植杂志*[J], 1982, 3(3): 135.
- 4 徐昌喜,汤先觉,钮振,等.人工肝脏辅助装置吸附剂的研究II.交联琼脂糖包膜活性炭微囊的制备及体外试验. *中华器官移植杂志*[J], 1986, 7(4): 188.
- 5 钮振,徐昌喜,贾树人,等.交联琼脂糖包膜活性炭微囊血液灌流的临床应用. *重庆医科大学学报*[J], 1988, 13(4): 255.
- 6 Steinberg, A. A new method for preventing blood coagulation. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med*, 1944, 56:124-127.
- 7 Muirhead E and Reid A: Resin artificial kidney. *J Lab Clin Med*, 1948, 33:841.
- 8 Rosenbaum J. L. Biocompatibility of resin hemoperfusion. *Trans. Am Soc. Artif. Intern. Organs*, 1970, 16:134.
- 9 Rosenbaum JL, Kramer MS, Raja R, et al. Resin hemoperfusion: a new treatment for acute drug intoxication. *N Engl J Med*, 1971, 15, 284(15):874.
- 10 Rosenbaum, J.L. Kramer, M.S. Raja, R. Resin hemoperfusion for acute drug intoxication. *Arch. Int. Med*, 1976, 136:263
- 11 Tong Mingrong, Yu Yaoting. *Proceedings of the V International Symposium on Hemperfusion and Artificial Organs*. [M] China, Academic Publishers, 1988, 378.
- 12 郭贤权,吴向东,徐家毅,等.吸附型“人工肝”辅助材料的制备及其性能研究I.免疫吸附剂的制备及其吸附性能. *离子交换与吸附*[J], 1999, 15(1): 8.
- 13 俞耀庭, 陈长治, 孔德领. 炭化树脂DNA免疫吸附剂的制备方法. 中国发明专利1209548, 1999, 年3月3日.
- 14 郭贤权, 杨彦, 董为人, 等. IA免疫吸附剂血液灌流对血液某些指标及脏器组织形态学影响实验研究. *离子交换与吸附*[J], 1997, 13(1):9.
- 15 郭贤权, 杨彦. IA免疫吸附剂血液灌流治疗系统性红斑狼疮病例研究. *离子交换与吸附*[J], 1997, 13(2): 203.
- 16 袁直, 何炳林. 亲水性手性配体树脂对氨基酸的拆分. [J], 1995, 11(1):68.
- 17 马剑茵. 手性药物的色谱分离方法. *中国医药工业杂志*[J], 2002, 33(4): 199.
- 18 何炳林, 赵晓斌, 高分子金属络合物配位吸附尿素分子的研究. *中国科学(B辑)*[J], 1993, 23(6): 567.
- 19 何炳林, 马建标. 血液净化高分子吸附材料. *高等学校化学学报*[J], 1997, 18(7): 1212.
- 20 何炳林, 马建标, 宗芳, 等. 以交联聚丙烯酸酯为载体的二乙烯三胺/铜(II)络合物的合成及其对尿素的吸附性能. *高等学校化*

- 学学报[J], 1993, 14(7): 1023.
- 21 傅国旗, 陈新福, 袁直, 等. 一种新型低密度脂蛋白吸附剂的制备. 高等学校化学学报[J], 2004, 6:1183.
- 22 崔韬, 程焱, 王深琪, 等. 新型LDL-吸附剂对血脂影响的实验研究. 中国生物医学工程学报[J], 2005, 24(1):50.
- 23 张克胜, 孙君坦, 何炳林. 交联聚乙烯醇水凝胶对胆红素的吸附性能研究. 离子交换与吸附[J], 1998, 14(4):204.
- 24 郑朝俊, 黄晓冬, 孔亮, 等. β -环糊精交联聚合物对胆红素吸附性能的研究. 色谱[J], 2004, 22(2): 128.
- 25 赵晓斌, 何炳林. 新型包络高分子清除酚类及安眠药类化合物研究(IV)南开大学学报[J], 1992, 4:9.
- 26 赵晓斌, 何炳林. 环糊精高聚物对芳香类化合物包络吸附性能研究. 功能高分子学报[J], 1994, 7(2):148.
- 27 吴洪, 姜忠义, 贾琦鹏, 等. 聚环糊精的制备及其对苯酚的吸附性能研究. 离子交换与吸附[J], 2003, 19(5): 463.
- 28 杨晓兰, 马育, 黄维, 等. 琼脂包嵌凹凸棒微囊体外人全血净化作用研究. 第三军医大学学报[J], 2005, 27(11):1169.
- 29 马育, 杨晓兰, 汤先觉, 等. 几种吸附剂对血浆中亚甲蓝的去除研究. 生物医学工程学杂志[J], 2003, 20(1): 11.
- 30 马育, 夏云, 杨晓兰, 等. 血液净化吸附剂CAA去除血浆亚甲蓝对入血浆正常成分的影响生物医学工程学杂志[J], 2003, 20(2): 311.
- 31 黄维, 马育, 杨晓兰, 等. 交联琼脂包嵌凹凸棒微囊重复血液灌流中白细胞吞噬功能的变化. 生物医学工程学杂志[J], 2003, 20(2): 302.

(收稿日期: 2006-05-08)

(本文编辑: 赵青艺)