

血液透析膜在血液相容性和毒素 强化清除方面的研究进展

叶 卉, 侯笑洋, 黄莉兰, 安 珂, 李 泓, 张玉忠

(天津工业大学材料科学与工程学院 省部共建分离膜与膜过程国家重点实验室, 天津 300387)

摘 要: 慢性肾脏疾病患者体内内源性、外源性毒素的积累会加重肾脏负担甚至导致尿毒症, 这些致病毒素被称为尿毒症毒素。血液透析是一种常见的终末期肾病治疗手段, 可以清除血液中游离的小分子尿毒症毒素, 但对中分子毒素和蛋白质结合化合物毒素的清除能力有限。血液透析膜材料的血液不相容往往会对患者健康造成影响, 严重的会造成患者的病变甚至死亡。因此, 改善血液透析膜的血液相容性和尿毒症毒素的强化清除成为了该领域的研究热点。传统改性方法中, 通过膜表面亲水改性和表面带负电可以改善其血液相容性, 在扩散基础上引入对流或吸附机制可以强化尿毒症毒素的清除。除传统改性方法外, 一些新型血液透析膜也被开发用于改善血液透析膜的血液相容性以及尿毒症毒素的强化清除, 如蛋白质仿生膜、纳米通道定向传输膜、三维模板多层纤维膜、抗凝生物膜以及自抗凝膜。介绍了血液透析膜在血液相容性和毒素强化清除方面的研究进展, 为血液透析膜改性工作提供参考。

关键词: 血液透析膜; 血液相容性; 尿毒症毒素; 中分子毒素; 蛋白质结合化合物毒素

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2022)07-0520-05

引用格式: 叶卉, 侯笑洋, 黄莉兰, 等. 血液透析膜在血液相容性和毒素强化清除方面的研究进展[J]. 中国材料进展, 2022, 41(7): 520-524.

YE H, HOU X Y, HUANG L L, *et al.* A State of Art of Hemodialysis Membranes in Hemocompatibility and Enhanced Removal of Toxins [J]. Materials China, 2022, 41(7): 520-524.

A State of Art of Hemodialysis Membranes in Hemocompatibility and Enhanced Removal of Toxins

YE Hui, HOU Xiaoyang, HUANG Lilan, AN Ke, LI Hong, ZHANG Yuzhong

(State Key Laboratory of Separation Membranes and Membrane Processes, School of Material Science and Engineering, Tiangong University, Tianjin 300387, China)

Abstract: Accumulation of endogenous and exogenous toxins in patients with chronic kidney disease will increase the burden on the kidneys and even lead to uremia. These substances are called uremic toxins. Hemodialysis is a common treatment for end-stage renal disease. This treatment can remove free small molecule uremic toxins in the blood, but it is limited to remove middle molecular toxins and protein-binding compound toxins. Moreover, the blood incompatibility of hemodialysis membrane materials often affects the health of patients, and even cause disease or even death. Therefore, improving the hemocompatibility of hemodialysis membranes and strengthening their elimination performance have become hotspots in this field. In traditional modification methods, the hemocompatibility of hemodialysis membranes can be improved by hydrophilic modification and negative charge on the membrane surface, and the removal of uremia toxin can be enhanced by adding convection or adsorption mechanism on the basis of diffusion. Moreover, several novel hemodialysis membranes have also been developed to improve the biocompatibility and enhance removal of uremic toxins, such as protein bionic membranes, nanochannel directional transport membranes, 3D template multilayer fiber membranes, anticoagulant membranes and self-anticoagulation membranes.

This article introduces the research progress of hemodialysis membranes in terms of hemocompatibility and enhanced removal of toxins, which provides references for the modification of hemodialysis membranes.

Key words: hemodialysis membrane; hemocompatibility; uremic toxins; middle molecular toxin; protein-binding compound toxin

收稿日期: 2020-11-22 修回日期: 2021-02-21

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC0404001); 国家自然科学基金资助项目(21978217, 21706189, 21676201)

第一作者: 叶 卉, 女, 1984 年生, 副教授, 硕士生导师

通讯作者: 张玉忠, 男, 1963 年生, 教授, 博士生导师,

Email: zhangyz2004cn@vip.163.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202011030

1 前言

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者随着肾功能的下降,体内内源性和外源性毒素无法正常排出而在血液中积累,这些积累的毒素会影响各个组织或器官的功能,从而导致尿毒症综合征^[1,2]。血液透析(hemodialysis, HD)是一种体外血液净化技术,是以半透膜分隔血液和透析液,以膜两侧毒素物质浓度差作为驱动力,通过扩散作用使小分子毒素(如尿素、肌酐等)进入透析液中,从而实现血液中毒素清除和多余水分过滤,其原理示意图如图1所示。血液透析膜是血液透析器的核心组件,在商用血液透析器中,由于纤维素膜血液相容性较低,已经被聚合物材料所取代,如聚砜(polysulfone, PSF)、聚醚砜(polyethersulfone, PES)、聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)、乙烯乙醇共聚物(ethylene vinyl alcohol, EVOH)和聚丙烯腈(polyacrylonitrile, PAN)^[3-5]。目前,血液透析膜材料使用的合成聚合物中有93%来自聚砜家族,其中71%为PSF、22%为PES^[6]。

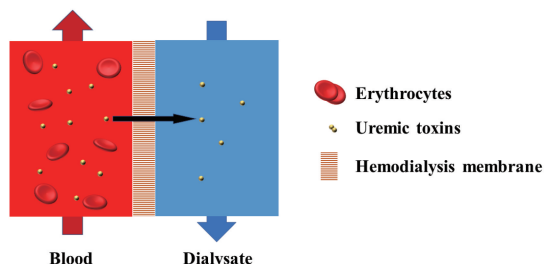


图1 血液透析原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of hemodialysis principle

目前,血液透析膜材料主要存在两大问题:①血液透析膜与血液接触时发生一系列反应而引起氧化应激,导致血液不相容;②透析膜对中分子毒素(如 β_2 -微球蛋白)和蛋白质结合化合物毒素(如对甲酚、马尿酸等)的清除能力有限。现有的综述文章主要对血液透析膜生物相容性改性方法进行介绍,并未对其毒素强化清除改性工作进行介绍。本文主要综述血液透析膜在改善血液相容性及中分子、蛋白质结合化合物毒素强化清除方面的研究进展,并介绍了一些新型血液透析膜,为血液透析膜的改性工作提供参考。

2 改善血液相容性

血液相容性是血液透析膜的重要评价指标之一。当血液与外源性材料接触时,蛋白质在材料表面的粘附、凝血因子的激活会引起一系列不良反应,从而引起凝血、炎症和血栓等^[7]。因此,提升血液透析膜表面的亲水性、使膜表面带适量的负电荷是改善血液透析膜血液相容性

的关键。目前,血液透析膜表面改性的方法主要有接枝、共混、自由基聚合等,改性物质主要有肝素、维生素E、氧化石墨烯和聚丙烯酰胺(PACMO)等。

2.1 肝素改性

肝素作为抗凝剂,可以在血小板因子Ⅲ协同作用下作用于凝血酶,抑制纤维蛋白原向纤维蛋白转化,起到抗凝血作用。肝素自身带负电荷,通过静电排斥原理也可以抑制带负电的血小板在材料表面粘附、聚集。Gao等^[8]利用聚多巴胺将肝素固定在聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)膜上,制备了肝素固定化的PLA血液透析平板膜。结果表明,肝素固定化的PLA膜可以抑制血小板粘附,延长血浆复钙时间,降低溶血率。Santous等^[9]用聚乙烯亚胺作为连接剂,将肝素固定在聚醚酰亚胺(polyetherimide, PEI)表面,制备了肝素固定化的PEI血液透析膜。肝素固定化的PEI膜表面更亲水,带有更多的负电荷,可以减少蛋白质吸附和血小板粘附。此外,膜表面的肝素延迟了活化部分凝血活酶的时间,有较好的抗血栓特性。

2.2 维生素E改性

维生素E是广泛使用的抗氧化剂,临床实验表明维生素E可以有效降低炎症反应^[10]和氧化应激^[11]。由于材料的疏水性会引起蛋白质的粘附,进一步导致凝血级联和补体激活,Teotia等^[12]将维生素E聚乙二醇琥珀酸酯(一种水溶性的维生素E衍生物)接枝在PSF膜表面提高膜的亲水性。与纯PSF膜相比,维生素E改性的PSF膜表面结构呈网状多孔结构,孔隙率和亲水性均有所提高,可以延长凝血时间,降低补体激活。Verma等^[13]以纳米沸石作为填充物、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯作为添加剂制备了PES维生素E聚乙二醇琥珀酸酯-沸石中空纤维膜,由于维生素E聚乙二醇琥珀酸酯的加入可以降低溶血率、减少血小板粘附和活化、延长凝血时间,从而降低血液透析过程中产生的副作用。

2.3 氧化石墨烯改性

氧化石墨烯表面富含丰富的羧基、羟基和环氧基团,可以为膜表面提供负电荷,提高膜的亲水性,增强血液透析膜的血液相容性。Fahmi等^[14]将氧化石墨烯与PES共混,通过浸沉相转化法制备了氧化石墨烯/PES混合基质膜,提高了PES膜表面的亲水性。Ma等^[15]将多巴胺接枝在羧基化氧化石墨烯(GO-COOH)上,制备了多巴胺改性的羧基化氧化石墨烯(DA-g-GO-COOH)纳米片,然后将纳米片沉积在PLA膜表面,得到PLA/(DA-g-GO-COOH)复合血液透析膜。DA-g-GO-COOH纳米片带有大量亲水基团,如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$,可以提高膜表面的亲水性。另外,羧基化氧化石墨烯上的 $-\text{COOH}$ 在溶

液中易发生电离,使得复合膜表面带有更多的负电荷,抑制了带负电的血小板在膜表面的吸附。膜表面亲水性和电负性的共同作用,提高了 PLA/(DA-g-GOCOOH)膜的血液相容性。

2.4 聚丙烯酰吗啉改性

血液透析膜表面亲水性的提高可以降低蛋白质在膜表面的吸附,获得良好的抗血栓性能。An 等^[16]将亲水性的 PACMO 作为侧链接枝在聚偏氟乙烯(PVDF)主链上,制备了聚偏氟乙烯聚合物(PVDF-g-PACMO),然后将 PVDF-g-PACMO 与 PVDF 共混,制备了 PVDF/(PVDF-g-PACMO)中空纤维膜。利用偏析效应使亲水性的 PVDF-g-PACMO 聚集在中空纤维膜的表面,提高膜表面的亲水性,使蛋白质吸附减少,凝血时间延长,改善了血液相容性。

3 尿毒症毒素强化清除

欧洲尿毒症毒素工作组(EUTox)曾对尿毒症毒素进行研究^[17],并将其分为3类:①游离水溶性小分子化合物,②中分子物质,③蛋白质结合化合物。血液透析膜可以清除游离的小分子化合物,对中分子物质和蛋白质结合化合物的清除有限,所以很长一段时间人们都在寻求一种新的机制来清除这些难以清除的化合物。通过构建超薄功能层降低传质阻力、调控膜表面孔径可使中分子物质透过,或在膜中引入吸附剂以强化蛋白质结合化合物毒素的清除,本节主要介绍对流、吸附机制在尿毒症毒素强化清除中起到的作用。

3.1 中分子毒素强化清除

通过构建超薄的功能层,结合孔隙弯曲度更低的纳米纤维层可以降低毒素传质阻力,提高中分子毒素的清除率。薄膜纳米纤维复合膜(thin-film nanofibrous composite membrane, TFNC)是由超薄功能层和纳米纤维微滤支撑层组成的复合膜。Yu 等^[18]利用静电纺丝制备了具有 PAN 纳米纤维支撑层和化学交联聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)超薄分离层的薄膜纳米纤维复合膜(PVA/PAN TFNC)。超薄的 PVA 亲水层和开孔结构的 PAN 纳米纤维支撑层有更小的传质阻力,超薄的选择层使得 PVA/PAN TFNC 对水、小分子尿素和中分子毒素的透过率更高。实验表明,PVA/PAN TFNC 可以清除 82.6%的尿素(一种典型的小分子毒素)、45.8%的溶菌酶(一种典型的中分子模拟物),保留 98.8%的牛血清白蛋白。Zhu 等^[19]在 PAN 纳米纤维膜表面涂覆了一层磺化聚乙烯醇/聚乙烯醇(s-PVA/PVA)的混合水凝胶隔层制备了一种 s-PVA/PVA TFNC。通过控制 s-PVA/PVA 混合比例可调节膜表面凝胶层的网格大小,使得更多的中分子毒素得到清除。

在 4 h 透析实验中,84.2%的尿素和 60.9%的溶菌酶被清除,95.0%以上的牛血清白蛋白得到保留。

无机纳米材料填充在高分子基质膜中可以提高膜的渗透性和选择性。Said 等^[20]将无机纳米粒子氧化铁(Fe_2O_3)掺入 PSF 中制备了中空纤维式的 Fe_2O_3 /PSF 混合基质膜。由于 Fe_2O_3 的掺入使 PSF 膜表面的孔径增大,提高了 PSF 膜对水的渗透性,纯水通量达到 $110.47 \text{ L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。膜表面孔径的提高使分子尺寸较大的中分子毒素可以通过透析膜,提高血液透析膜对中分子毒素的清除能力。实验结果表明,该膜对尿素的清除率为 82%、对溶菌酶的清除率达到 46.7%,牛血清白蛋白保留率为 99.9%。

3.2 蛋白质结合化合物毒素强化清除

用于血液净化的吸附剂材料众多,利用纳米孔结构的吸附材料可以将蛋白质结合化合物毒素从血浆中吸附分离出来。因此,将吸附剂与透析膜的优势相结合,制备具有吸附功能的血液透析膜,可以提高其对蛋白质结合化合物毒素的清除^[21],这种膜通常被称为混合基质膜(mixed matrix membranes, MMMs)。Tijink 等^[22]将活性炭吸附剂与 PES 共混制备了双层 MMMs。在吸附剂/PES 共混层利用“吸附+对流”的方式可以清除蛋白质结合化合物毒素,而无吸附剂层又可防止吸附剂颗粒泄露。与 PES 膜相比,加入活性炭吸附剂的血液透析膜对肌酐酞和马尿酸(2 种蛋白质结合化合物毒素)有更高的清除率。随后,他们又将活性炭与 PES 共混制备了中空纤维 MMMs,该膜在 4 h 静态吸附条件下,从人血浆中吸附了 57.0%的对甲氧基硫酸盐、82.0%的吡啶氧基硫酸盐和 94.0%的马尿酸(3 种蛋白质结合化合物毒素)^[23]。

4 新型血液透析膜

除传统改性方法外,蛋白质仿生膜、纳米通道定向传输膜、三维模板多层纤维膜、抗凝生物大分子层层自组装膜和自抗凝膜等也被应用于开发新型血液透析膜。新型血液透析膜致力于通过构建独特的膜结构来改善血液透析膜的生物相容性并强化尿毒症毒素的清除。本节主要介绍这些新材料、新技术、新方法在血液透析膜中的应用。

4.1 蛋白质仿生膜

生物膜能够使生命系统正常工作,为细胞的生命活动创造稳定的内环境,蛋白质仿生膜的灵感就来源于自然界中的生物膜。Yang 等^[24]制备的蛋白质自支撑膜具有非常好的中分子毒素清除能力。这种蛋白质自组装薄膜是由 α -螺旋结构的溶菌酶在还原剂作用下快速伸展、聚合形成 β -层状堆叠低聚物,随后在水/空气界面上团聚,形成的自支撑蛋白质薄膜。该膜的厚度在 30~250 nm 范围

内可控, 平均孔径可根据蛋白质浓度在 1.8~3.2 nm 范围内调控。溶菌酶颗粒间形成大小可控的纳米级通道, 可以保留粒径大于 3 nm 的分子和粒子, 允许小分子的快速迁移和中分子毒素的清除。模拟透析实验表明, 所制备的蛋白质膜可以清除 $(81.3 \pm 2.3)\%$ 的肌酐酞, $(50.3 \pm 3.7)\%$ 的溶菌酶, 牛血清白蛋白保留率为 99.7%。

4.2 纳米通道定向传输膜

纳米通道的概念提供了一种调控物质转运的新策略, 近年来引起了学者的广泛关注。这一概念的灵感来自于自然界中的水通道蛋白, 纳米材料的发展使这一灵感能够应用于各个领域, 包括过滤、能源利用和生物医学等。Xu 等^[25]将肝素固定在多层碳纳米管 (Hep-g-pMWCNTs) 上, 将其填充在化学交联的 PVA 上, 然后将混有 Hep-g-pMWCNTs 的 PVA 涂覆在 PAN 纤维上, 制备了 Hep-g-pMWCNTs/PVA/PAN TFNC。Hep-g-pMWCNTs 与 PVA 在界面处形成的间隙为毒素的运输提供了定向纳米通道, 缩短了传质路径的长度, 开孔结构的 PAN 纤维层有更小的传质阻力, 二者共同作用加快了小分子毒素和中分子毒素的传输。在 4 h 模拟透析中, 88.2% 的尿素和 58.6% 的溶菌酶得到清除, 98.4% 的牛血清白蛋白得到保留。

4.3 三维模板多层纤维膜

对于肾病患者, 家庭护理血液透析仪是必要的, 而便携式设备需要高比表面积、高效率的血液透析膜。3D 打印技术可以制作三维图形, 通过 3D 打印技术制备的具有三维压纹的血液透析膜有更大的表面积, 可用于便携式和可穿戴血液透析仪。Koh 等^[26]利用 3D 打印技术开发了具有菱形孔的三维立体结构的聚对苯二甲酸二乙酯 (polyethylene terephthalate, PET) 支撑模板, 然后分别将聚酰胺 (PA6)、聚酰胺和 Y 型沸石混合物、聚甲基丙烯酸甲酯-接枝-聚二甲基硅氧烷 (PMMA-g-PDPA) 纳米纤维丝缠绕在三维 PET 模板上制成印花结构的纳米纤维层, 将这 3 种纳米纤维层复合在一起制备了具有 3 层结构的印花纳米纤维复合血液透析膜。底层 PA6 纳米纤维层增强了纳米纤维复合膜的机械性能和渗透性; 中间层具有纳米孔结构的沸石的填充提高了纳米纤维复合膜对肌酐酞的吸附; 海藻酸钠 (sodium alginate, SA) 与聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 改性的 PMMA-g-PDPA 纳米纤维层由于发生酯化反应, 使膜表面呈现电负性, 使其与带负电的血细胞、血小板产生静电互斥, 减少血细胞、血小板在膜表面的粘附, 改善了血液相容性。3D 打印印花结构纳米纤维层最大的优势是具有凹凸的三维立体结构, 使其具有更高的比表面积, 约为平面膜的 2.5 倍。这种具有高比表面积、高效能的血液透析膜可适用于便携式和可穿戴血液透析仪。

4.4 抗凝生物大分子层层自组装膜

新型、低成本、高效的抗血栓形成生物大分子的合成及其在生物界面修饰中的应用已成为接触血液生物材料研究的热点。层层自组装是一种简便实现膜表面功能化的修饰方法。Deng 等^[27]利用原子转移自由基聚合法以环糊精为核心分别制备了星状超支化水溶性阳离子聚合物和阴离子聚合物。通过静电作用将阴离子聚合物和阳离子聚合物交替沉积在聚乙烯亚胺 (polyethylenimine, PEI) 膜表面形成三维多孔状 3 层功能层, 这种功能层是以星状超分子中心核延伸出来的线性壁连接而成, 立体结构大大增加了生物活性基团或功能化基团的密度, 使得环糊精改性的超分子基团可以更大发挥抗凝血功能。与纯 PEI 膜相比, 改性膜静态水接触角更低、亲水性更高, 减少了蛋白质吸附, 抑制血小板粘附, 延长凝血时间, 且星形超分子层沉积的三维多孔多层膜对内皮细胞的粘附和生长具有积极作用。

4.5 自抗凝膜

由于注射肝素代谢困难, 长期使用会造成血小板减少等不良反应, 人工合成的仿肝素化合物促进了自抗凝血液透析膜的发展。Nie 等^[28]利用苯乙烯磺酸钠和聚乙二醇甲基丙烯酸酯制备了仿肝素的功能聚合物, 然后通过自由基聚合将这种仿肝素聚合物接枝在碳纳米管上, 最后通过液-液相转化法制备了仿肝素的高分子刷接枝碳纳米管/PES 复合膜。血液相容性评价实验表明, 与纯 PES 膜相比, 所制备的复合膜减少了蛋白吸附, 延长了凝血时间, 血小板粘附率更低。Liu 等^[29]还利用 SA 与丙烯酸 (acrylic acid, AA) 制备了水凝胶网络皮层用于修饰 PSF 血液透析膜表面。SA 和 AA 的抗凝机理是通过二者交联生成一种具有丰富羧酸基团的聚合物 (P(SA-AA)), 羧酸基团与血液中的 Ca^{2+} 发生螯合反应, 从而抑制血小板粘附和蛋白激活, 通过内在和外在的级联有效地抑制了凝血。与纯 PSF 膜相比, 改性膜溶血率更低, 凝血时间 (活化部分凝血活酶时间 APTT 和凝血酶时间 TT) 长, 降低了补体活化 (C3a 和 C5a)。Liu 等^[30]采用自由基聚合的方法合成了一种两性的带长烷基疏水侧链的聚 (甲基丙烯酸月桂酯-对苯乙烯磺酸钠-丙烯酸) 的仿肝素聚合物, 并通过疏水-疏水相互作用将这种两性仿肝素聚合物固定在 PLA 的表面。合成的两性聚合物代替肝素的作用, 抑制血小板粘附, 降低补体激活 (C3a 和 C5a), 延长凝血时间, 降低溶血率。APTT 和 TT 的延长 (APTT>600 s, TT>140 s) 表明其具有良好的自抗凝特性。

5 结 语

血液透析是终末期肾病的有效治疗手段, 血液透析

膜是血液透析器的核心组件。高分子聚合物膜是目前广泛使用的血液透析膜材料,高分子血液透析膜材料的改性也成为了该领域的研究热点。传统改性方法中,通过在膜表面固定亲水性基团或带负电荷的基团可以提高膜表面亲水性,改善膜血液相容性;通过构建超薄功能层或调节孔径使传质阻力降低、引入吸附功能粒子可实现毒素的强化清除。针对新型透析膜,开发蛋白质自支撑膜为仿生材料设计提供了新思路,纳米通道定向传输更有利于毒素的强化清除,三维模板多层纤维膜的高比表面积则更适用于可穿戴式血液透析仪,人工合成生物大分子有望取代传统抗凝物在材料改性方面的应用。未来,无论传统高分子血液透析膜的改性还是新型血液透析膜的开发都将围绕血液相容性的改善和毒素的强化清除进行,以实现血液透析治疗过程的优化。

参考文献 References

- [1] VANHOLDER R, PLETINCK A, SCHEPERS E, *et al.* *Toxins*[J], 2018, 10(1): 33.
- [2] BIKBOV B, PURCELL C, LEVEY A, *et al.* *The Lancet* [J], 2020, 395(10225): 709–733.
- [3] 王丹丹, 杨宁, 贾雪梦, 等. 膜科学与技术[J], 2018, 38(2): 22–28.
WANG D D, YANG N, JIA X M, *et al.* *Membrane Science and Technology*[J], 2018, 38(2): 22–28.
- [4] IRFAN M, IDRIS A. *Materials Science and Engineering C* [J], 2015, 56: 574–592.
- [5] MICHAELA K, GOMES A, ALBERTO A, *et al.* *Journal of Artificial Organs*[J], 2019, 22(1): 14–28.
- [6] MOLLAHOSSEINI A, ABDELRAOUL A, SHOKER A. *Materials Chemistry and Physics*[J], 2020, 248: 122911.
- [7] 王志刚. 血液净化学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2016.
WANG Z G. *Blood Purification* [M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2016.
- [8] GAO A, LIU F, XUE L. *Journal of Membrane Science*[J], 2014, 452: 390–399.
- [9] SANTOUS A, HABERT A, FERRAZ H. *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*[J], 2017, 28(9): 131.
- [10] SEPE V, GREGORINI M, RAMPINO T, *et al.* *BMC Nephrology* [J], 2019, 20(1): 412.
- [11] RIBERA L, CORREDOR Z, SILVA I, *et al.* *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*[J], 2017, 815: 16–21.
- [12] TEOTIA R, VERMA S, KALITA D, *et al.* *Journal of Materials Science*[J], 2017, 52: 12513–12523.
- [13] VERMA S, MODI A, SINGH A, *et al.* *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials* [J], 2018, 106(3): 1286–1298.
- [14] FAHMI M Z, WATHONIYYAH M, KHASANAH M, *et al.* *RSC Advances*[J], 2018, 8(2): 931–937.
- [15] MA L, HUANG L, ZHANG Y, *et al.* *RSC Advances*[J], 2018, 8(1): 153–161.
- [16] AN Z, XU R, DAI F, *et al.* *RSC Advances*[J], 2017, 7(43): 26593–26600.
- [17] VANHOLDER R, DE R, GLORIEUX G. *Kidney International*[J], 2020, 98(5): 1354.
- [18] YU X, SHEN L, ZHU Y, *et al.* *Journal of Membrane Science*[J], 2017, 523: 173–184.
- [19] ZHU Y, YU X, ZHANG T, *et al.* *Applied Surface Science*[J], 2019, 465: 950–963.
- [20] SAID N, ABIDIN M, HASBULLAH H, *et al.* *Journal of Applied Polymer Science*[J], 2019, 136(48): 48234.
- [21] TIJINK M, KOOMAN J, WESTER M, *et al.* *Blood Purification* [J], 2014, 37(1): 1–3.
- [22] TIJINK M, WESTER M, SUN J, *et al.* *Acta Biomaterialia* [J], 2012, 8(6): 2279–2287.
- [23] TIJINK M, WESTER M, GLORIEUX G, *et al.* *Biomaterials*[J], 2013, 34(32): 7819–7828.
- [24] YANG F, TAO F, LI C, *et al.* *Nature Communications*[J], 2018, 9: 5443.
- [25] XU Y, ZHU Y, CHENG C, *et al.* *Journal of Membrane Science* [J], 2019, 582: 151–163.
- [26] KOH E, LEE Y T. *Separation and Purification Technology* [J], 2020, 241: 116657.
- [27] DENG J, LIU X, MA L, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2014, 6(23): 21603–21614.
- [28] NIE C, MA L, XIA Y, *et al.* *Journal of Membrane Science*[J], 2015, 475: 455–468.
- [29] LIU Y, LI G, HAN Q, *et al.* *Journal of Membrane Science*[J], 2020, 604: 118082.
- [30] LIU Y, HAN Q, LI T, *et al.* *Journal of Membrane Science*[J], 2020, 595: 117593.

(编辑 吴 锐)