

· 研究论文 ·

全血灌流用含功能基团超交联吸附剂的制备与性能研究

邵柯^{1,2} 彭新艳^{1*} 刘云鸿^{1*} 韦跃兰¹ 陈凯文¹ 周翔³

(¹泉州师范学院化工与材料学院 泉州 362000)

(²健帆生物科技集团股份有限公司 珠海 519085)

(³广州职业技术大学珠宝学院 广州 510640)

摘要 在临床尿毒症血液灌流治疗领域,超交联聚苯乙烯吸附剂已得到了广泛的应用,但仍面临着材料制备和改性过程繁琐复杂、以及对蛋白结合类毒素(PBUTs)吸附清除能力不足的问题.为解决上述问题,本研究采用一步法外交联改性制备技术,利用带有特定功能基团的小分子外交联剂,如(二甲氨基)乙醛缩二甲醇(DDA)和氨基乙醛缩二甲醇(DMEA),对一次交联聚苯乙烯树脂PDVB进行同步后交联和改性,成功制备出功能化超交联聚苯乙烯吸附剂HCP-DMEA和HCP-DDA.利用红外光谱、光电子能谱、扫描电镜及BET等技术手段,对超交联树脂的物理化学结构进行了系统表征.研究表明,含功能基团小分子外交联剂可对一次交联树脂同时实现后交联反应和基团改性,成功在吸附剂结构中引入不同含氮基团;所制备的HCP-DMEA和HCP-DDA树脂同时具有较好的尿毒症蛋白结合类毒素(IS, pCS)和中大分子毒素(β 2-MG, IL-6)吸附性能.与商用HA130树脂相似,本研究制备的超交联树脂具有较好的血液相容性,有望在全血灌流、人工肾等领域广泛应用,为尿毒症患者提供更高效、更安全的治疗选择.

关键词 同步交联改性,超交联树脂,全液灌流,蛋白结合类毒素,血液相容性

引用: 邵柯,彭新艳,刘云鸿,韦跃兰,陈凯文,周翔.全血灌流用含功能基团超交联吸附剂的制备与性能研究.高分子学报,2025,56(11),2079-2094

Citation: Shao, K.; Peng, X. Y.; Liu, Y. H.; Wei, Y. L.; Chen, K. W.; Zhou, X. Preparation and performance study of hypercrosslinked adsorbents with functional groups for whole blood hemoperfusion. *Acta Polymerica Sinica*, 2025, 56(11), 2079-2094

血液灌流技术作为一种高效的血液净化方法,在治疗肾功能衰竭、肝病、危重症、自身免疫性疾病、中毒以及某些代谢性疾病方面发挥着关键作用,其核心在于使用高性能吸附剂,以清除血液中积累的有害物质^[1,2].血液灌流常用的吸附剂包括多孔树脂材料^[3,4]、碳材料^[5,6]、纤维素微球^[7]、规则多孔材料^[8-10]等,其中,以交联型聚苯乙烯大孔吸附树脂(CPS)为代表的多孔树脂,凭借其稳定性的化学性质,可调节的孔结构和高比表面积等优势,在临床上得到了广泛的应用,

主要用于清除血液中的中大分子毒素、炎症介质等,如用于肾病的HA130吸附剂(健帆生物)^[11],危重症细胞因子吸附剂(Cytosorb)^[12].

交联型聚苯乙烯大孔吸附树脂(CPS)根据制备方法和交联程度的不同,可分为一次交联树脂和二次交联树脂.一次交联树脂是以二乙烯苯为交联剂,通过一次交联聚合反应形成的聚苯乙烯-二乙烯苯树脂;二次交联树脂又称超交联树脂,是在一次交联的基础上,通过额外的后交联步骤进一步增加树脂的交联度,以提高其在血液

2025-03-25收稿,2025-06-27录用,2025-09-03网络出版;国家自然科学基金青年科学基金(基金号82100793)和福建省自然科学基金(基金号2020J05152,2020J05153)资助.

* 通信联系人, E-mail: pengxinyan@qztc.edu.cn; liuyunhong@qztc.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2025.25080; CSTR: 32057.14.GFZXB.2025.7445

灌流中的吸附性能和血液相容性。目前常用的二次交联树脂的制备方法是采用低交联度的一次交联树脂基球,通过氯甲基化和傅氏烷基化后交联反应形成超交联结构,其生产工艺复杂,成本高昂,且通常局限于利用孔结构吸附作用,对一些特定毒素物质如蛋白结合类毒素(PBTUs)缺乏吸附选择性。PBTUs毒素作为慢性肾脏病病理进程的核心驱动因素,可引起炎症反应并增强氧化应激,会导致肾小球硬化和间质纤维化,进而大幅增加长期透析患者的心血管疾病发生率。该类毒素的高蛋白结合特性(>90%)导致常规血液净化技术对其清除效果欠佳,且现有吸附材料对毒素截留率偏低。因此,优化超交联树脂的制备方法、提高吸附剂对PBTUs的特异性高效吸附能力,对于提高治疗效果和降低医疗成本具有重要意义。

近年来,研究人员提出了多种超交联聚苯乙烯材料的优化制备方法,如对氯甲基苯乙烯单体法^[13,14]、悬挂双键后交联^[15,16]、二氯烷烃后交联^[17,18]、外交联编织法^[19-21]等。另外,为提高超交联树脂对目标物质的特异性吸附能力,可根据目标物质的理化性质(如极性、电荷等),对树脂进行功能基团修饰,即通过一定的反应将功能基团键连到树脂结构的氯甲基上或者苯环上,来增加对目标物的选择吸附能力^[22,23]。超交联聚苯乙烯树脂的功能化修饰可以通过多种方法实现,如先后交联再功能基化^[24,25]、先功能基化再后交联^[26,27]、表面处理技术^[28]等。然而,功能化修饰虽然改善了超交联树脂的特异性吸附能力,但又面临制备工艺条件及路线复杂化、生产周期延长、成本增加等问题。

针对上述现有血液灌流超交联树脂的制备和改性过程繁琐复杂及对PBTUs吸附能力不足的问题,本研究提出一种改性和后交联同步完成的新型制备方法,采用带有特定功能基团的小分子外交联剂对一次交联树脂进行后交联反应,制备具有功能基团改性的超交联聚苯乙烯大孔吸附树脂,进一步研究其对尿毒症PBTUs(硫酸吡啶酚(IS)和硫酸对甲酚(pCS))和中大分子毒素(β -MG, IL-6)吸附性能及血液相容性。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

二乙烯苯(DVB, 80%)、过氧化苯甲酰(BPO,

AR)、(二甲氨基)乙醛缩二甲醇(DDA, 97%)、氨基乙醛缩二甲醇(DMEA, 99%)和无水三氯化铁(AR)购自上海麦克林生化科技有限公司;明胶(99%)、甲基环己烷(MCH, 99%)、1,2-二氯乙烷(DCE, AR)、磷酸盐缓冲盐(PBS Buffer, pH 7.4)、牛血清白蛋白(BSA-V, 生物技术级)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;牛血浆购自欧玛仕(上海)生物科技有限公司; β -MG购自生工生物工程(上海)股份有限公司;IL-6购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;pCS购自上海康朗生物科技有限公司;IS购自上海科艾博生物有限公司。所有试剂使用前都未经任何处理。

傅里叶变换红外光谱仪(FTIR),美国赛默飞 Nicolet iS50; 固体核磁,德国 Bruker Avance Neo 400WB; X射线光电子能谱仪(XPS),美国 Thermo Scientific K-Alpha; 扫描电子显微镜(SEM),日立 S-4800; 全自动比表面及孔隙度分析仪(BET),贝士德 BSD-660; 高效液相色谱(HPLC), Agilent 1200。

1.2 实验过程

1.2.1 超交联聚苯乙烯吸附树脂的合成制备

首先采用悬浮聚合法进行一次交联聚苯乙烯树脂的制备。将 480 mL 去离子水, 6 g 明胶加入到三口瓶中, 55 °C 条件下搅拌 2 h, 得到水相; 称取 70 g 二乙烯苯(DVB80)、1.0 g 引发剂(BPO)、70 g 甲苯、45 g 甲基环己烷, 溶解混合均匀, 得到油相; 将油相加入到水相中, 在 150 r/min 的搅拌速度下稳定分散形成球形悬浮液滴; 升温至 78 °C, 保温反应 8 h; 继续升温至 85 °C, 保温反应 3 h; 反应结束后降至室温, 再分别采用纯水和乙醇(95.0%)洗涤树脂, 烘干, 得到一次交联聚苯乙烯树脂, 命名为 PDVB。

然后, 开展超交联聚苯乙烯吸附树脂的制备。以无水氯化铁为催化剂, (二甲氨基)乙醛缩二甲醇(DDA)或氨基乙醛缩二甲醇(DMEA)为功能小分子外交联剂, 对一次交联聚苯乙烯树脂 PDVB 进行后交联, 制备过程示意图如图 1 所示。将 50 g 一次交联聚苯乙烯树脂 PDVB, 500 mL 二氯乙烷和 25 g 功能小分子外交联剂混合, 搅拌均匀, 室温溶胀过夜; 次日, 加入 25 g 无水氯化铁, 搅拌混合均匀之后, 升温至 50 °C 反应 3 h, 进一步升温至 80 °C, 保温反应 10 h, 反应结束, 静置降温至室温; 分别采用乙醇(95.0%)、2 wt%

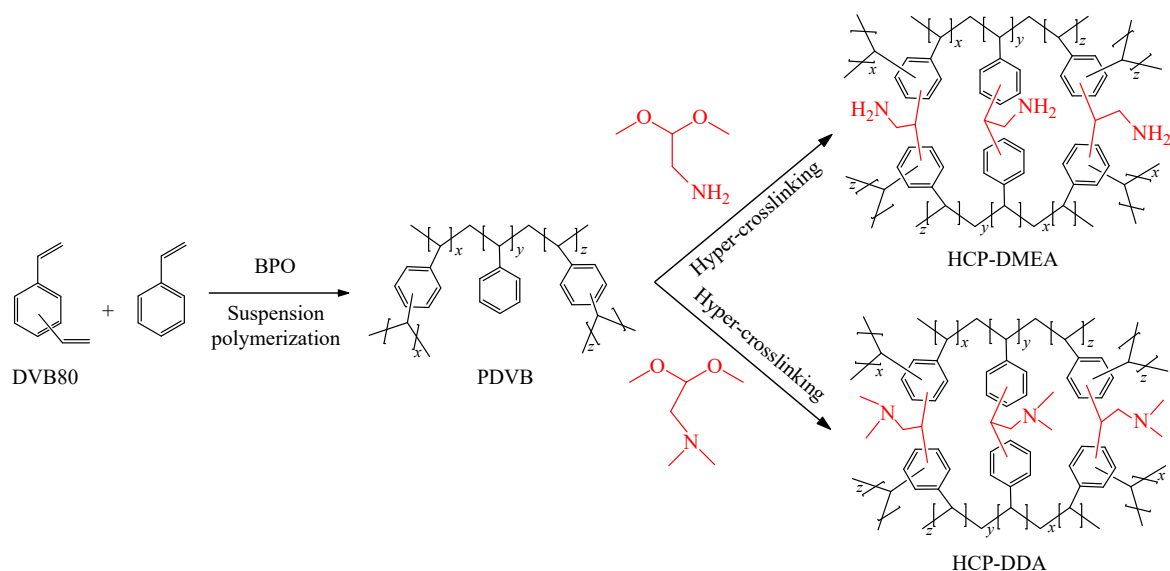


Fig. 1 Schematic diagram of the route to fabricate the HCP-DMEA and HCP-DDA.

盐酸溶液、2 wt%氢氧化钠溶液对树脂进行洗涤；之后，水洗至中性，并进一步采用70 °C乙醇(95.0%)对树脂进行淋洗净化，得到超交联聚苯乙烯吸附树脂。根据采用的外交联剂的种类将制得的超交联聚苯乙烯吸附树脂分别命名为HCP-DDA (DDA为外交联剂)和HCP-DMEA (DMEA为外交联剂)。

1.2.2 牛血浆环境中尿毒症毒素吸附性能测试

中大分子毒素和蛋白的吸附性能测试过程如下：取中大分子毒素 β 2-MG和IL-6标准品分别配置成5000 ng/mL和400 pg/mL的牛血浆溶液，取1 mL吸附剂，用生理盐水冲洗后，吸干表面水分后，加入10 mL上述血浆试验液。在37 °C的恒温振荡器中以140 r/min吸附2 h后，取1.5 mL血浆进行送检，由广州金域医学检验中心有限公司代为检测。根据血浆吸附前后 β 2-MG、IL-6、血浆总蛋白和血浆白蛋白的浓度，计算得到相应的清除率。根据吸附前后毒素和蛋白的浓度变化计算清除率 R ，如公式(1)所示：

$$R(\%) = \frac{c_0 - c_s}{c_0} \times 100\% \quad (1)$$

式中， R 表示目标物质清除率，%； c_0 表示目标物质初始浓度($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)； c_s 表示吸附后目标物质的浓度($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)。

蛋白结合类毒素(PBUTs)的吸附性能测试过程如下：称取2 mg pCS和IS标准品，用1 mL血浆溶解得到2 mg/mL的母液。取1 mL母液加入到

99 mL血浆中，得到浓度为20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆试验液。取1 mL吸附剂，用生理盐水冲洗后，吸干表面水分后，加入10 mL上述血浆试验液。在37 °C的恒温振荡器中以140 r/min吸附2 h后，取1.5 mL血浆进行PBUTs浓度的测试。具体过程参考已发表文献[27]，即将待测血浆与色谱乙腈混合，经漩涡震荡和离心，取上层清液作为待测液；利用高效液相色谱分析(HPLC)测定待测液中PBUTs的浓度，其中，IS和pCS的检测波长分别为277和265 nm。根据上述公式(1)，由吸附前后PBUTs的浓度变化计算清除率 R 。

进一步开展PBS缓冲液中pCS的吸附动力学和平衡试验。其中，吸附动力学试验机模型分析如下：模拟人体体温37 °C条件，在PBS缓冲溶液环境中进行吸附剂对pCS毒素的动力学吸附实验。利用PBS缓冲液配制100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的pCS毒素溶液，待用；称取约0.15 g的干树脂，在PBS缓冲液中浸润过夜，沥干，加入50 mL pCS毒素溶液，在恒温振荡条件下进行吸附实验。利用高效液相色谱仪(HPLC)测定吸附过程中不同时间间隔取样溶液中pCS的剩余浓度，经计算得到不同时刻的pCS毒素吸附量 q_t ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)。以吸附量 q_t ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)对吸附时间 t (min)作图，得到吸附动力学曲线。

进一步，采用准一级动力学方程(公式(2))和准二级动力学方程(公式(3))对其吸附过程进行拟合：

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_{e,cal,1} - k_1 t \quad (2)$$

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_{e,cal,2}^2} + \frac{t}{q_{e,cal,2}} \quad (3)$$

式中, q_e , q_t 分别为平衡时刻及 t 时刻下吸附剂对 pCS 毒素的吸附量 ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$); $q_{e,cal,1}$ 和 $q_{e,cal,2}$ 分别为经过拟合方程计算得到的平衡吸附量 ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$); k_1 为准一级方程的吸附速率常数 (min^{-1}), 以 $\ln(q_e - q_1)$ 对 t 作图, 根据拟合图的斜率得到 k_1 值; k_2 为准二级方程的吸附速率常数 ($\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$).

等温吸附试验及模型分析过程如下: 称取约 6 份 0.06 g 的干树脂, 在 PBS 缓冲液中浸润过夜, 沥干; 向每个锥形瓶中加入 20 mL 不同浓度 pCS/PBS 毒素溶液 (200、400、600、800、1000 和 1200 mg/L), 在 37 °C 恒温振荡条件下进行吸附实验; 吸附平衡后, 利用 HPLC 测定溶液中 pCS 毒素的平衡浓度 c_e ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 并按下式计算平衡吸附量 q_e ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$):

$$q_e = \frac{(c_0 - c_e) \times V}{m} \quad (4)$$

式中, V 为吸附溶液体积 (mL); m 为吸附树脂质量 (g).

进一步, 采用线性及非线性的 Langmuir (公式(5)和(6)) 和 Freundlich (公式(7)和(8)) 等温吸附模型方程进行拟合:

非线性 Langmuir 等温吸附模型方程:

$$q_e = \frac{q_m K_L c_e}{1 + K_L c_e} \quad (5)$$

线性 Langmuir 等温吸附模型方程:

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{K_L q_m c_e} + \frac{1}{q_m} \quad (6)$$

非线性 Freundlich 等温吸附模型方程:

$$q_e = K_F c_e^{\frac{1}{n}} \quad (7)$$

线性 Freundlich 等温吸附模型方程:

$$\ln(q_e) = \frac{1}{n} \ln(c_e) + \ln(K_F) \quad (8)$$

式中, q_e , q_m 分别为平衡吸附量 ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$) 及最大吸附量 ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$); c_e 为平衡吸附时 pCS 毒素的浓度 ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$); K_L 为 Langmuir 吸附平衡常数 ($\text{L}\cdot\text{mg}^{-1}$); K_F 为 Freundlich 常数 ($(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}) \cdot (\text{L}\cdot\text{mg}^{-1})^{1/n}$), n 为吸附剂的吸附强度.

1.2.3 模拟临床血液灌流吸附测试

称取 3.9 g 烘干后的树脂, 用注射用水浸泡沉降后, 装入专用柱体中, 用注射用水从下往上持续冲洗 2 h, 制备得到灌流器样品.

量取 260 mL 牛血浆于 500 mL 锥形瓶中, 向

其中加入定量的 $\beta 2$ -MG、IL-6、IS、PCS 标准品, 搅拌均匀, 配制得到 $\beta 2$ -MG、IL-6、IS、pCS 目标质量浓度分别约为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、220 pg/mL 、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆试验液.

将灌流器样品中注射用水排出, 两端连接好灌流管路, 装有血浆试验液的锥形瓶置于 37 °C 水浴中, 管路的血浆进出口置于锥形瓶中(其中进口置于血浆试验液液面以下), 在单泵的作用下以 20 mL/min 的流速进行模拟灌流, 待管路和灌流器中充满血浆后开始计时, 分别在 0.5、1、2、3、4、5、6、7 和 8 h 分别取样, 检测 $\beta 2$ -MG、IL-6、IS、pCS、血钙和血磷的浓度变化, 并计算其清除率.

1.2.4 吸附剂的血液相容性测试

所有动物相关实验均经泉州师范学院伦理委员会批准, 符合中华人民共和国卫生部《动物管理条例》.

溶血性能测试参照 ISO 10993 标准《医疗器械生物学评价》的相关规定开展试验, 将溶血实验分为 3 组, 即试验样品组、阴性对照组和阳性对照组. 其中, 选用磷酸盐缓冲液 (PBS) 作为阴性对照, 去离子水作为阳性对照. 首先, 将吸附剂置于 PBS 缓冲液中浸润过夜, 备用; 取 5 mL 新鲜兔血与 10 mL PBS 溶液混合, 经离心处理后得到稀释的红细胞悬液. 为检测溶血率, 将稀释后的红细胞悬液加入到吸附剂中, 于 37 °C 孵育 1 h. 随后, 将悬液以 4000 r/min 的转速离心 5 min, 再通过紫外-可见分光光度计在 540 nm 波长处测定悬液上清液中血红蛋白的吸光度. 记录数据并计算溶血率, 吸附树脂的溶血率 (HR) 计算方法如公式(9)所示:

$$\text{HR}(\%) = \frac{(A_S - A_{NC})}{(A_{PC} - A_{NC})} \times 100\% \quad (9)$$

式中, A_S 、 A_{NC} 和 A_{PC} 分别为实验组样品、阴性对照组和阳性对照组的吸光度.

血小板粘附试验测试参照 ISO 10993 标准的相关规定, 本研究使用富血小板血浆 (PRP) 来研究血小板的粘附情况. 首先, 取兔子新鲜血液, 经离心分离出富血小板血浆 (PRP, approx. 358×10^9 cell/L); 将吸附剂在 PBS 溶液浸泡过夜, 随后移除 PBS 溶液, 加入新鲜的 PRP (1 mL), 并将吸附剂与 PRP 在 37 °C 下孵育 2 h. 用动物血液分析仪分别测定接触前后血浆样品本的血小板水平. 其中, 以不加入吸附剂的空白样作为阴性对

照样, 每组样品应至少平行测试3次, 以确保数据的准确性和重复性. 分别测定接触孵育前后血浆中的血小板个数的变化来计算血小板下降率 (platelet decline ratios), 如公式(10)所示:

$$\text{Platelet decline ratio (\%)} = \frac{(N_0 - N_s)}{N_0} \times 100\% \quad (10)$$

式中, N_0 为阴性对照血小板数量; N_s 为样品接触后的血小板数量.

全血凝固时间测试参照文献方法^[29], 将待测树脂浸泡于生理盐水中, 并加入肝素钠注射液, 控制树脂体积与肝素钠的比例为 130 mL: 100 mg, 静置 30 min, 得到肝素化树脂, 待用; 利用生理盐水清洗肝素化树脂, 取其中 0.6 mL 待测样放入试管中, 将水分抽干待用; 取玻璃珠 0.6 mL 作为阳性对照, 空白样为阴性对照. 每个样品迅速加入 1 mL 新取兔血, 立刻放置在 37 °C 水浴锅中恒温, 每隔 1 min 观察兔血状态, 若横放试管血液成凝胶状不流动, 记录此时的时间, 即为血液凝固时间.

2 结果与讨论

2.1 吸附剂的结构表征

本研究首先以二乙烯苯(DVB80)作为反应单体和交联剂, 在甲苯和甲基环己烷为致孔剂条件下, 通过自由基悬浮聚合方法得到一次交联树脂吸附剂(PDVB); 进一步以带有功能基团的小分子外交联剂对一次交联树脂进行一步法后交联改性, 分别得到具有氨基和叔胺等功能基团改性的二次交联树脂吸附剂 HCP-DMEA 和 HCP-DDA. 图 2(a) 为不同树脂吸附剂的红外谱图, 各树脂样品在 1600、1492 和 1450 cm^{-1} 处均出现归属于苯环骨架 C=C 伸缩振动特征峰, 在 2800~3000 cm^{-1} 和 3000~3200 cm^{-1} 处分别出现主链 -CH₂- 和苯环结构不饱和 =C-H 的伸缩振动吸收峰. 相比较于一次交联树脂 PDVB, 经过后交联改性之后 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品, 在 1700 cm^{-1} 附近出现了归属于羰基 C=O 的特征峰, 且在 3400 cm^{-1} 处出现归属于羟基 -OH 的明

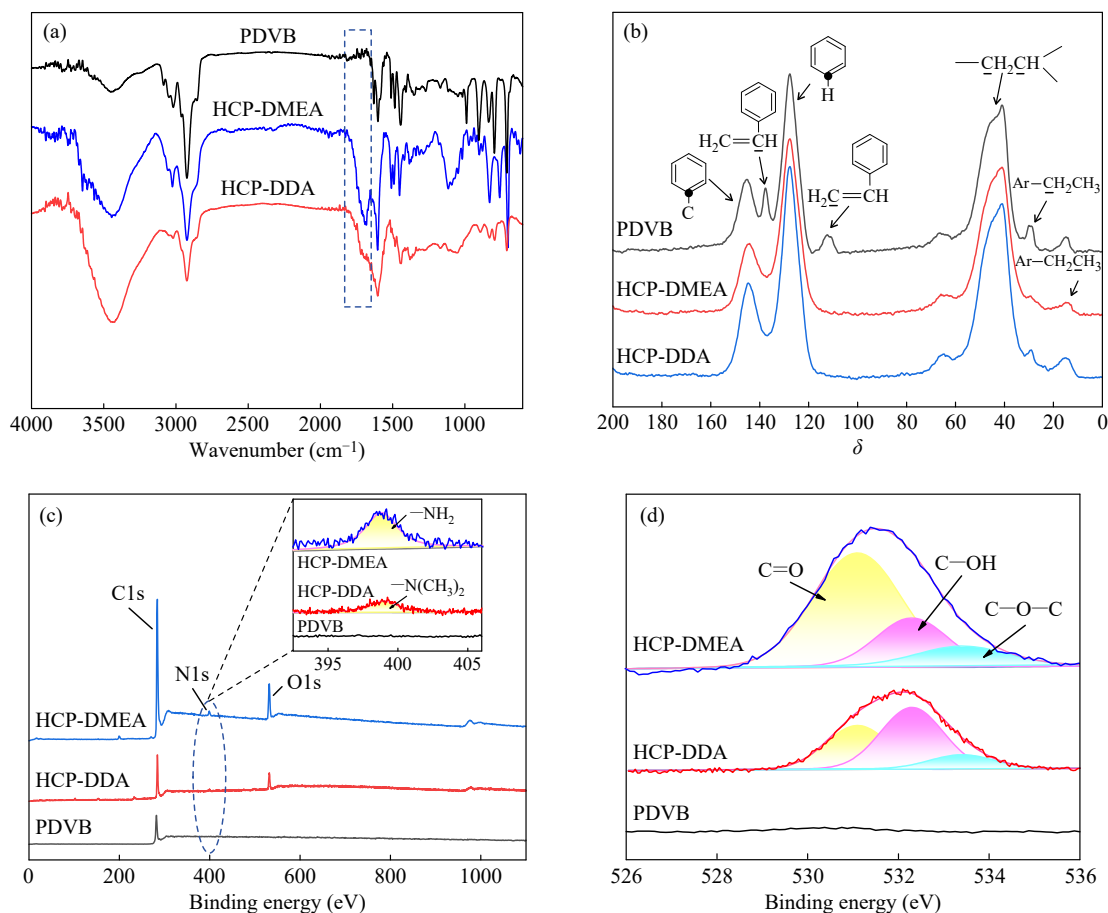


Fig. 2 (a) FTIR spectra and (b) Solid-state ^{13}C -NMR spectra; (c) Survey XPS spectra (with the inset showing the magnified N1s XPS spectra); (d) O1s XPS spectra of PDVB, HCP-DMEA and HCP-DDA.

显宽阔的吸收峰. 羰基 C=O 和羟基 -OH 的出现, 跟小分子外交联剂在交联过程中甲氧基团的水解, 以及苯基之间的交联结构被氧化为含氧基团有直接关系.

图 2(b) 给出了 PDVB、HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品的 ^{13}C -NMR 谱图, 图中可见 3 种微球在 $\delta=145.5$ 、 127.8 、 $32\sim 58$ 处都分别出现了苯环和主链烷基(-CH₂-CH)的碳峰, 以及在 $\delta=29.5$ 和 14.6 都分别出现了 DVB80 原料中乙基乙烯基苯上的乙基基团碳峰^[30]. 具有明显区别的是, PDVB 样品在 $\delta=137.6$ 和 111.8 上出现连接在苯环上 -CH=CH₂ 的碳峰, 这归属于样品上残留的悬挂双键基团^[31]; 经过小分子后交联之后, 在 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品的悬挂双键基团碳峰已消失. 由此可以说明, 悬挂双键参与了氯化铁催化的傅克后交联反应.

采用 XPS 对树脂表面的元素进行分析, 图 2(c) 给出了后交联改性前后样品的 XPS 谱图. 从 XPS 全谱中可以看到, 相比较于 PDVB, 经后交联改性之后的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品出现了 N1s 峰和 O1s 峰. 其中, 从图 2(c) 的氮元素高分辨放大图可以看到, 在 398 和 399 eV 处分别出现归属于 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品上氨基和叔胺基团中氮元素 N1s 峰, 由此可以证明功能基团小分子外交联剂与一次交联树脂进行了交联反应, 成功引入含氮基团; HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品上出现明显的 O1s 峰, 对样品的 O1s 峰进行拟合分峰(图 2(d)), 分别在 531.1, 532.3 和 533.5 eV 处出现了 C=O, -OH 和 C-O-C 上 O 原子的特征峰, 表明通过小分子后交联在 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品化学结构上引入了羟基和羰基等含氧化学官能团结构, 这与上述的红外分析结果相吻合.

所制备的吸附剂外观如图 3(a1)~3(a3)所示, 从图中可以看到, 一次交联树脂吸附剂(PDVB)为白色光滑球体, 粒径约 500 μm ; 经过后交联改性之后, 所得到的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 树脂仍然保持光滑球形结构, 树脂颜色从原先的白色转变为不同程度的棕色. 后交联树脂颜色的加深, 是由于在后交联过程中树脂发生一定的氧化作用以及深度交联结构的出现造成的. 进一步对所制备的吸附剂进行颗粒耐压强度检测, 结果表明, 粒径在 0.40~0.45 mm 的 HCP-DMEA 和

HCP-DDA 的颗粒耐压强度分别为 (4.5 ± 0.3) N 和 (4.2 ± 0.4) N, 与商用 HA130 树脂 (4.0 ± 0.3) N 相当.

通过扫描电镜对吸附剂的微观结构进行了观察, 如图 3(b)~3(f)所示, 图片依次展示了吸附剂外表面和内部结构的微观形貌. 从图 3(b1)~3(b3)中可以看到, 在较小放大倍数条件下观察, 树脂外表面平整光滑, 少有瑕疵; 进一步提高放大倍数, 如图 3(c1)~3(c3)所示, 一次交联树脂(PDVB)表面具有明显的孔洞分布, 经后交联之后的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品表面保留有孔洞结构, 但孔洞结构更为紧密, 孔口尺寸有一定程度的缩小. 吸附剂树脂横截面微观结构如图 3(d)和 3(f)所示, 从图中可以看到, 吸附剂树脂内部因聚合反应体系中致孔剂和聚合物之间发生的微相分离作用, 均形成了具有明显的聚集体微结构连续堆积现象, 以及出现在聚集体之间的孔隙结构分布.

功能性小分子外交联剂对一次交联树脂的后交联改性过程, 会直接影响吸附剂的孔结构, 通过 N₂ 吸附-脱附等温线来评价后交联前后吸附剂的孔隙结构的变化. 从图 4(a)可以看到, 一次交联树脂 PDVB 和二次交联树脂 HCP-DMEA、HCP-DDA 的等温吸附曲线相似. 在低压区 ($P/P_0 < 0.1$) 范围内, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 样品表现出更明显 N₂ 吸附抬升, 表明样品内部存在更为丰富的微孔. 在相对压力 $P/P_0 > 0.9$ 的区域, 等温线的斜率上升幅度明显, 并出现等温线吸附分支与脱附分支分离的现象(滞后环), 说明材料中含有较大的介孔结构. 另外, 从吸附剂的孔径分布 PSD 曲线图(图 4(b))可以看到, PDVB、HCP-DMEA 和 HCP-DDA 3 个吸附剂, 均在 3~5 nm 和 10~100 nm 等中大孔区域有明显的孔体积分布, 形成多层次的交联孔结构.

上述结果从吸附剂的孔结构参数中可以进一步得到验证, 如表 1 所示, 一次交联树脂 PDVB 的总比表面积为 $796 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 其中微孔部分的表面积为 $245 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$; 经过后交联改性之后, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 的总比表面积分别提高到 948 和 $947 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 相应的微孔部分的表面积分别提高到 419 和 $427 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. 在 2~10 nm 和 10~50 nm 的不同介孔范围内, PDVB 的介孔比表面积分别为 622 和 $161 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, 经过后交联改性之后, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 的介孔比表面积数值有稍微的下降. 此外, 一次交联树脂 PDVB 的平均孔径

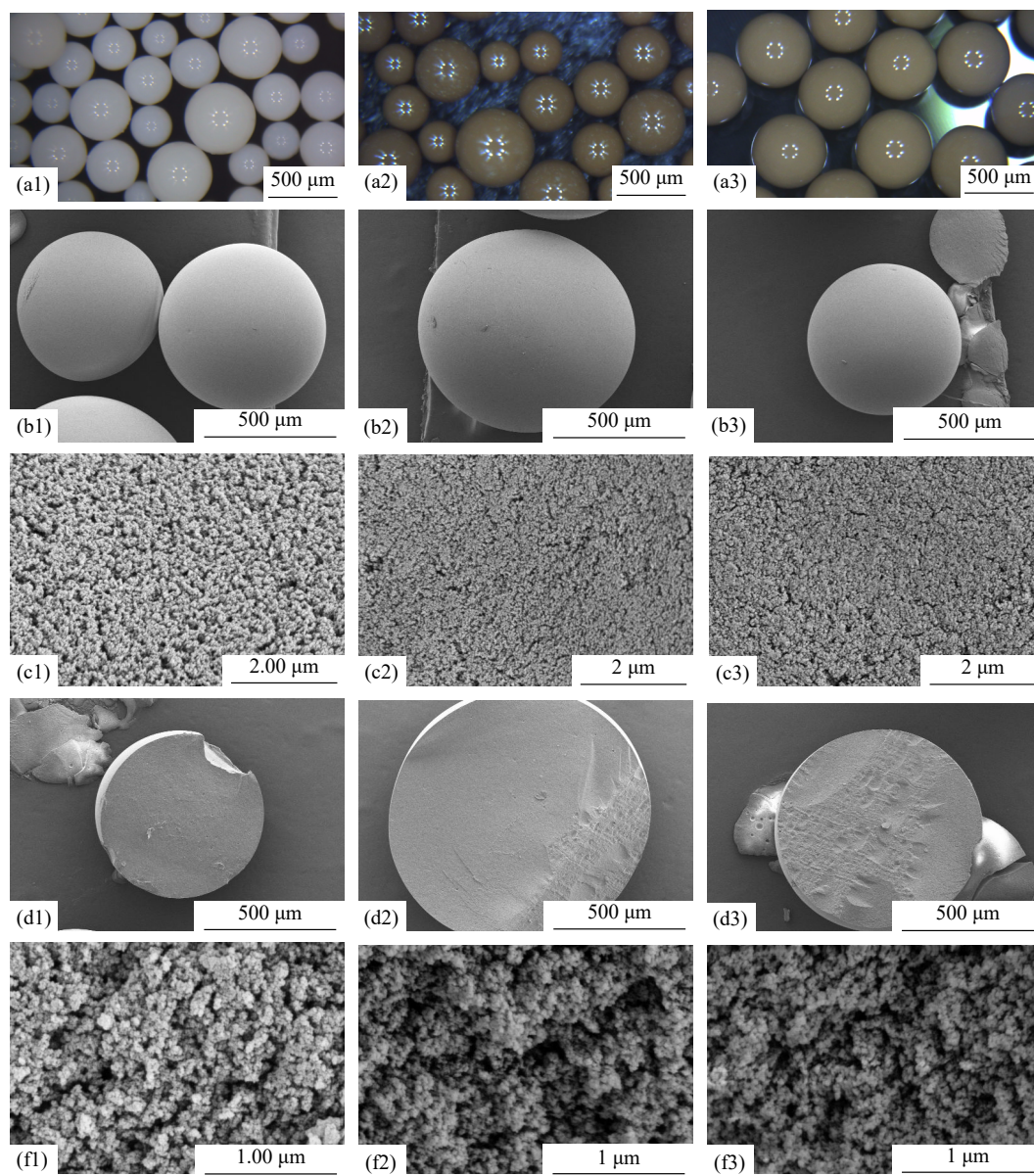


Fig. 3 Optical microscopy micrographs and SEM images of the adsorbents: (1) P(St-DVB), (2) HCP-DMEA and (3) HCP-DDA. (a1–a3) Appearance photos, (b1–b3) the surface zone, (c1–c3) the surface amplified zone, (d1–d3) the cross-section zone, (f1–f3) the cross-section amplified zone.

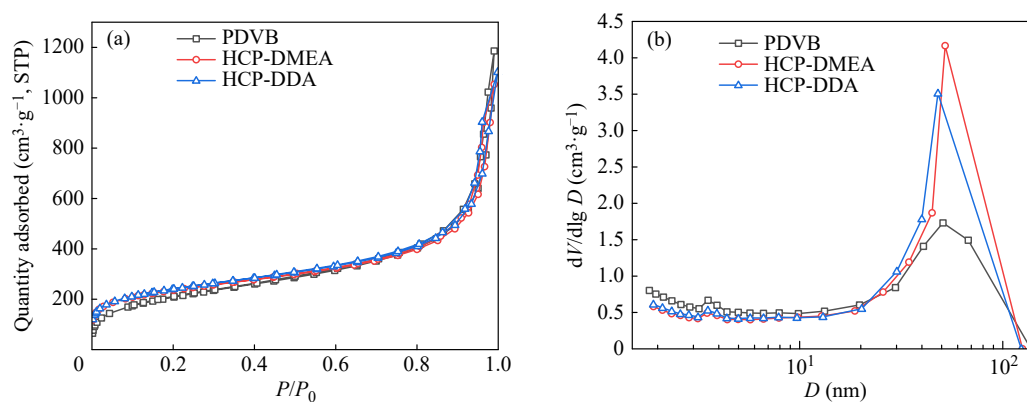


Fig. 4 (a) N_2 adsorption-desorption isotherms; (b) Micropore size distributions of PDVB, HCP-DMEA and HCP-DDA calculated by the NLDFT method.

Table 1 Textural properties of PDVB, HCP-DMEA and HCP-DDA.

Sample		PDVB	HCP-DMEA	HCP-DDA	
Specific surface area ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	S_{BET}	796	948	947	
	S_{micro} (0.35–2.00 nm)	245	419	427	
	S_{meso}	2–10 nm	622	551	547
		10–50 nm	161	143	140
	S_{macro} (50–100 nm)	20	16	18	
Pore volume ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)	V_{p}	1.7149	1.6294	1.6613	
	V_{micro} (0.35–2.00 nm)	0.1153	0.1836	0.1875	
	V_{meso} (2–10 nm)	0.5291	0.4720	0.4648	
	V_{meso} (10–50 nm)	0.8886	0.7735	0.7811	
	V_{macro} (50–100 nm)	0.2259	0.2369	0.2663	
Average pore size (nm)		8.6179	6.8783	7.0176	

Note: The micropore data is derived from the T-plot theory, while the mesopore and macropore data are obtained from the BJH theory.

约为 8.6 nm，而 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 的平均孔径明显降低，分别为 6.9 和 7.0 nm。

由上可知，本研究采用 DMEA 和 DAA 2 种小分子化合物作为外交联剂对一次交联树脂进行后交联和改性，所得到的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 表现出总比表面积 S_{BET} 和微孔比表面积 S_{micro} 的增大、以及中大孔比表面积 S_{meso} 和平均孔径的减小，这意味着在 Friedel-Crafts 后交联反应过程中，利用小分子外交联剂和树脂本身的悬挂双键，与一次交联树脂 PDVB 的苯环骨架发生傅克后交联反应，在结构上形成致密刚性的交联结构，降低聚合物链的构象自由度。随着交联度提高，分子链间的连接点增多，原本线性或支链较少的分子链相互连接，会在空间中形成更多的网状结构。这些网状结构之间会自然形成许多微小的孔隙，从而形成大量的微孔结构，为比表面积的增加提供了基础。

2.2 牛血浆环境中吸附剂的毒素吸附性能

为了探索超交联改性树脂在血液灌流中的应用潜力，本研究以牛血浆为吸附环境，分别选取了中大分子毒素 (β 2-MG, IL-6) 和蛋白结合类毒素 (IS, pCS) 等常见毒素作为目标吸附毒素，采用外添加法并模拟临床血液灌流方式来检测吸附剂对这些毒素的吸附性能。

图 5(a) 为不同吸附树脂对中大分子毒素的吸附结果，从图中数据可以看到，一次交联树脂 PDVB 对 β 2-MG 和 IL-6 的清除率分别为 74.8% 和 56.3%，与现有市售血液灌流器 HA130 树脂的清除率相当 (β 2-MG: 75.8%, IL-6: 64.8%); HCP-

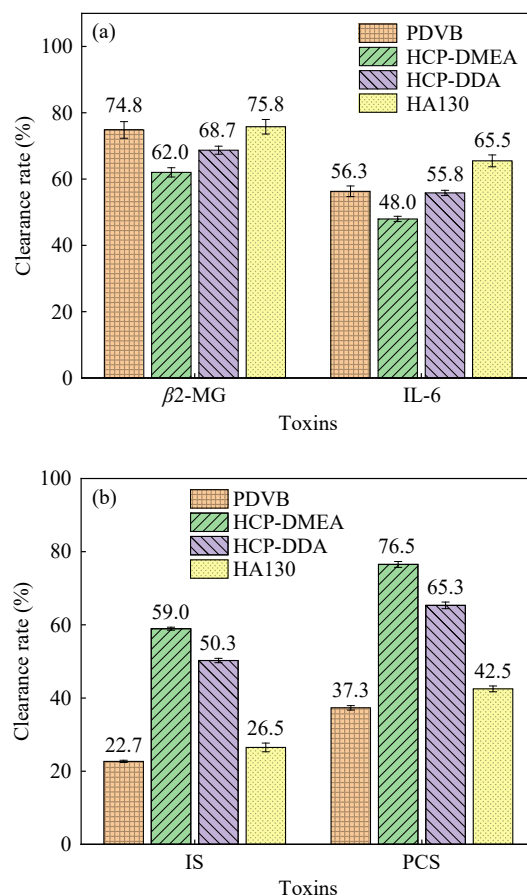


Fig. 5 Adsorption rates of PDVB, HCP-DMEA and HCP-DDA for (a) middle molecular uremic toxins and (b) PBUT toxins in the bovine plasma with the treatment time of 2 h.

DMEA 和 HCP-DDA 对 β 2-MG 的清除率分别为 62.0% 和 68.7%，对 IL-6 的清除率分别为 48.0% 和 55.8%。由此可见，不同吸附剂对 β 2-MG 的清除率均高于 IL-6；相比较于一次交联树脂 PDVB，

经过后交联改性之后所得到的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA, 对中大分子毒素的吸附性能略有下降.

聚苯乙烯吸附剂的分子结构中含有大量的苯环结构并表现出疏水性, 对于尿毒症中的中大分子毒素, 聚苯乙烯类吸附剂主要通过疏水作用和 π - π 相互作用来吸附目标物质. 吸附剂的孔结构尺寸和目标物质的体积大小息息相关, 良好的孔结构有助于吸附质分子进入吸附剂孔道内部, 增强吸附效果. 本研究所制备的一次交联树脂 PDVB 具有明显的表面孔洞分布(图2), 方便吸附质分子自由进入孔道内部; 另外, 一次交联树脂 PDVB 的平均孔径分布为 8.6 nm, 大于目标物质 β 2-MG (约 3.4 nm) 和 IL-6 (约 4.6 nm) 的分子大小, 且树脂具有多级层次分布的三维纳米网络结构, 大孔结构(50~100 nm)可作为目标物质的传输孔道, 中孔(2~50 nm)可作为吸附孔道, 实现对 β 2-MG 和 IL-6 的高效捕获吸附. 与 PDVB 相比, 超交联树脂 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 的表面孔洞、平均孔径和中大孔含量均有所减少, 因而对中大分子毒素清除率略有降低.

不同吸附剂材料对蛋白结合类毒素(IS 和 pCS)的清除率测试结果如图 5(b)所示. 从图中可以看到, 一次交联树脂 PDVB 对 IS 和 pCS 的清除率分别为 22.7% 和 26.5%; 经过后交联改性的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 对 IS 的清除率分别为 59.0% 和 50.3%, 对 pCS 的清除率分别为 76.5% 和 65.3%, 吸附效果明显提升, 且远远高于商品灌流器 HA130 树脂的清除率(IS: 26.5%, pCS: 42.5%). 由此可知, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 同时具有较好的尿毒症 PBUTs 和中大分子毒素吸附性能.

HCP-DMEA 和 HCP-DDA 对 PBUTs 具有较好的特异选择性吸附能力, 这与超交联改性树脂的化学结构及其表面官能团改性直接相关. 通常, 尿症患者体内的 PBUTs 与血浆蛋白(如白蛋白)牢固结合, 形成“蛋白-毒素”复合物, 从而使得它们在血液中的游离态浓度较低, 难以被清除. 本研究采用含功能基团小分子外交联剂对一次交联树脂同步进行后交联和改性, 所得到的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 具有丰富的微孔结构和较高的比表面积, 有助于提供更多的毒素吸附位点; 最为重要的是, 通过后交联改性, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 树脂的骨架结构上分别引入了氨基基团和叔胺基团, 这些功能基团在血浆微

碱性环境下以未质子化形式存在, 或带有较少的正电荷, 从而与带负电的 PBUTs 之间产生氢键和静电相互作用. 在孔结构和分子间 π - π 相互作用的协同作用下, 超交联树脂能够选择性地吸附清除游离态的 PBUT 毒素分子, 打破“蛋白-毒素”的吸附平衡, 让 PBUT 毒素源源不断地从“蛋白-毒素”复合物中分离出来, 最终达到较好的清除效果.

2.3 PBS 溶液中 pCS 毒素的吸附等温线及动力学

为深入评估吸附剂材料对 PBUTs 的吸附性能, 本研究选择吸附性能较好的 HCP-DMEA 吸附剂作为研究对象, 以 pCS 和 IS 毒素作为吸附质, 采用不同的吸附模型和方程对吸附动力学、吸附等温过程进行模拟分析.

图 6(a)展示了 HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的吸附量随时间变化的曲线. 由图可知, HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的吸附过程均经历了快速吸附、慢速吸附和平衡吸附 3 个阶段. 在反应的前 1.5 h 内, 吸附剂表面含有大量吸附位点, 且溶液中高浓度 PBUT 毒素可提供较高的浓度梯度差, 吸附速率较快; 随着吸附反应的进行, 吸附剂表面的吸附位点逐渐饱和, PBUT 毒素分子开始扩散到吸附剂微孔内部, 此过程需要较长的扩散时间, 导致吸附速率较慢; 当吸附剂微孔内部的吸附位点也被占据或者溶液中的 PBUT 毒素浓度差无法提供有效克服固液两相传质阻力的驱动力时, 吸附达到平衡状态. 此结果表明, 表面吸附和溶质扩散过程在吸附过程中起着重要作用. 由于 HCP-DMEA 具有较大的比表面积, 且含有大量的微孔结构, 丰富的吸附位点导致在吸附 18 h 后方可达到吸附平衡. 此时, HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的平衡吸附量分别为 22.82 和 15.62 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 展示出较高的吸附容量.

采用准一级动力学和准二级动力学方程对吸附动力学数据进行模拟分析, 相对应的线性拟合曲线如图 6(b)和 6(c)所示, 通过计算得到的相关吸附动力学参数列于表 2 中. 由表 2 可知, HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 吸附的准二级动力学模型的相关系数(R^2)分别为 0.9999 和 0.9998, 相比准一级动力学的相关系数($R^2=0.8254$ 和 0.8993)更接近于 1; 且通过准二级动力学模型计算得到的 HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的平衡吸附量分别为 20.89 和 15.81 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 与实验得到的平衡吸附量

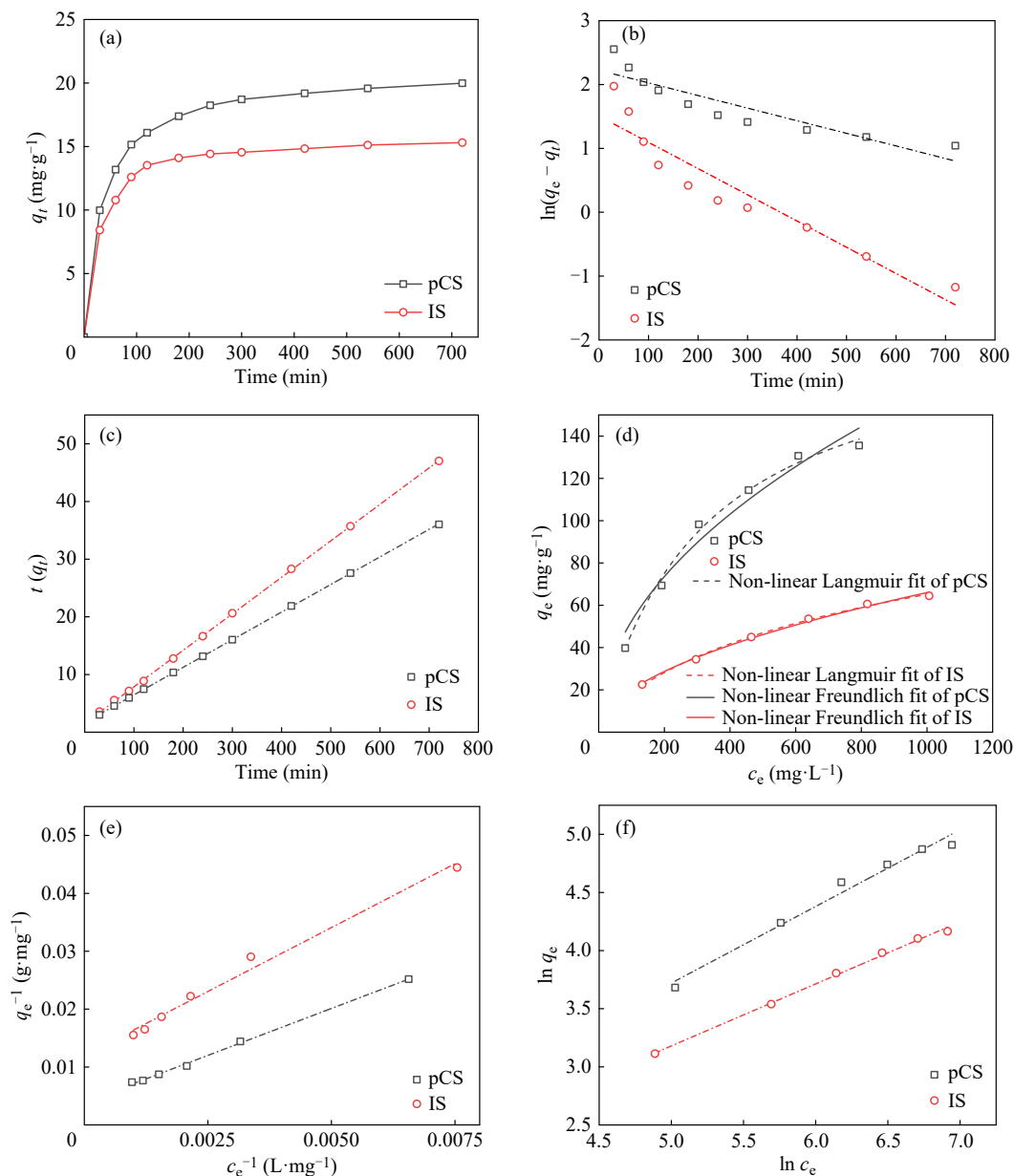


Fig. 6 (a–c) Adsorption kinetics and (d–f) adsorption isotherms of pCS and IS on HCP-DMEA. (a) Kinetic curves; (b) Adsorption kinetic of pseudo-1st-order; (c) Pseudo-2nd-order fitting plots; (d) Non-linear Langmuir and linear model fitting plots; (e) Non-linear Freundlich; (f) Linear Freundlich model fitting plots.

Table 2 Adsorption kinetic parameters of HCP-DMEA towards pCS and IS.

$q_{e,\text{exp}}$ ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	Pseudo-1 st -order			Pseudo-2 nd -order		
	$q_{e,\text{cal},1}$ ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	k_1 (min^{-1})	R^2	$q_{e,\text{cal},2}$ ($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	k_2 ($\text{g}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	R^2
pCS	22.82	9.23	0.8254	20.89	0.0013	0.9999
IS	15.62	4.51	0.8993	15.81	0.0026	0.9998

(22.82 和 15.62 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)数值更加接近. 以上结果表明, 准二级动力学模型可以更准确地描述 HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的吸附动力学过程, HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 存在化学吸附现象.

图6(d)展示了 HCP-DMEA 在 298 K 条件下对

pCS 和 IS 的吸附等温线. 由图可知, 溶液初始 pCS 和 IS 浓度对吸附剂的平衡吸附量有较大影响, HCP-DMEA 的平衡吸附量随着 pCS 初始浓度的增加出现明显的上升趋势, 展现出优异的吸附性能. 采用 Langmuir 和 Freundlich 吸附等温模型

对 HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的吸附等温线数据进行拟合分析, 拟合曲线如图 6(d)~6(f)所示, 计算得到的相关参数列于表 3 中. 由表 3 可知, Langmuir 吸附等温模型的相关系数(R^2)更加接近于 1, 表明 HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的吸附更倾向于单分子层吸附. 在液相吸附模型中, 对于有静电或氢键作用的亲和吸附, 等温吸附模型通常更倾向于使用 Langmuir 方程, 可见 HCP-DMEA 吸附剂与 pCS 和 IS 之间存在显著的静电或氢键相互作用. 通过非线性 Langmuir 吸附等温模型计算得到的 HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的最大吸附量可达到 193.88 和 160.41 mg/g.

2.3 模拟临床血液灌流

为了模拟临床血液灌流过程, 本研究构建了一个动态灌流吸附装置(图 7(a)), 来进行体外动态吸附实验测试. 实验同时进行了中大分子毒素(β 2-MG 和 IL-6)、PBTs(pCS 和 IS)、电解质成分(血磷和血钙)的吸附清除. 从图 7(b)和 7(c)中可以看到, HCP-DMEA 对 β 2-MG 和 IL-6 的清除率随灌流时间的延长而不断提高; 在灌流 2 h 后, β 2-MG 和 IL-6 的清除率可分别达到 42.5% 和 19.6%. 相比之下, HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的清除速度显著, 在灌流后 3 h 即达到了较高峰值; 在灌流 2 h 后, HCP-DMEA 对 pCS 和 IS 的清除率已分别

Table 3 Adsorption isotherm parameters of HCP-DMEA towards pCS and IS.

Sample	Fitting method	Langmuir			Freundlich		
		q_m (mg·g ⁻¹)	K_L (L·mg ⁻¹)	R^2	K_F (mg ⁻¹ ·g ⁻¹)·(L·mg ⁻¹) ^{1/n}	1/n	R^2
pCS	Linear	255.75	0.00121	0.9982	1.2193	0.6949	0.9901
	Non-linear	193.88	0.00316	0.9937	5.5754	0.4868	0.9661
IS	Linear	83.33	0.00272	0.9881	2.0453	0.6945	0.9876
	Non-linear	160.41	0.00459	0.9973	1.8477	0.5176	0.9943

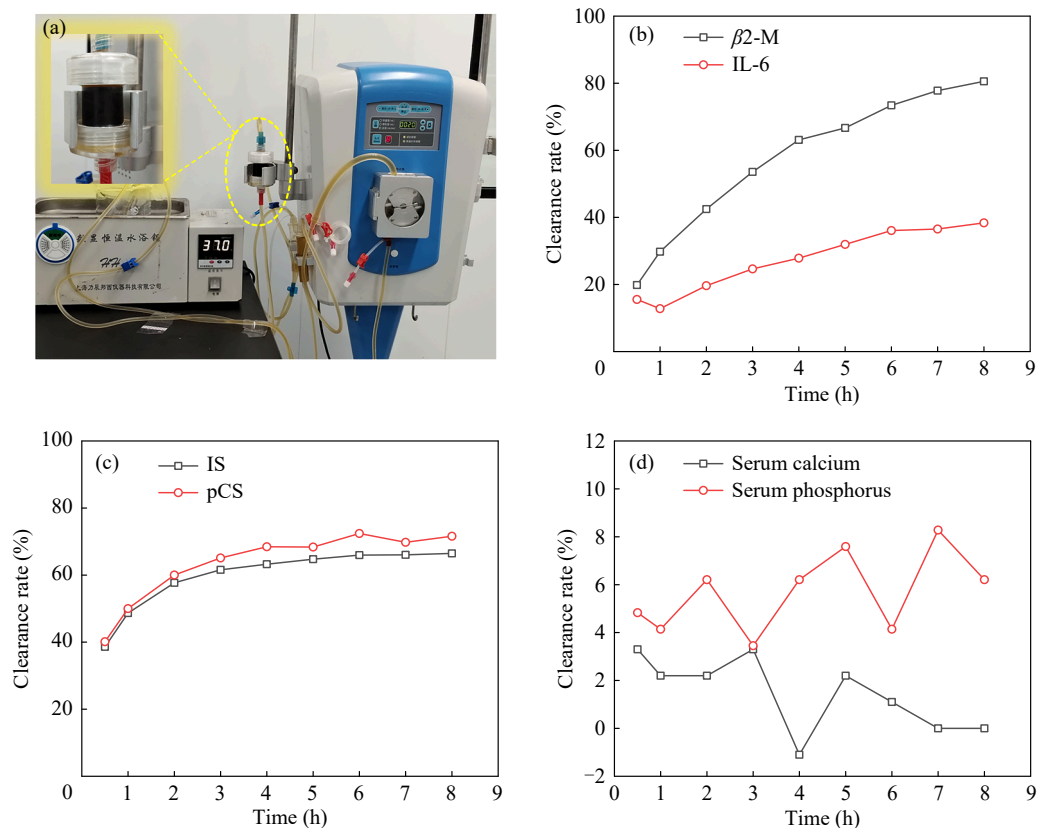


Fig. 7 The *in vitro* evaluation for treatment efficiency of HCP-DMEA through dynamic adsorption experiments in bovine serum. (a) Diagram of the actual process of the simulated hemoperfusion experiment; The clearance rate of (b) β 2-M and, IL-6, (c) pCS and IS, (d) serum calcium and serum phosphorus in bovine serum after different simulated hemoperfusion time.

达到了60.0%和57.7%。除此之外,在模拟灌流中同时对血浆电解质成分的变化进行了检测,结果如图7(d)所示。结果显示,在0~8 h模拟灌流过程中,血钙和血磷的浓度均未发生明显的变化,其清除率均小于10%。由此可见,HCP-DMEA不仅兼具较好的中大分子毒素和PBUTs清除治疗效果,而且对血浆成分无明显影响,展示出满意的治疗效果。

2.4 吸附剂的血液相容性

血液灌流吸附剂作为血液净化治疗中的关键组件,其血液相容性直接影响临床治疗过程中的安全性和有效性。在血液灌流治疗过程中,血液相容性差的吸附剂可能引发凝血反应、溶血、免疫反应等不良事件,严重时甚至会危及患者生命。本研究通过蛋白吸附、溶血实验、血小板黏附和凝血测试等不同手段来系统评价和对比不同吸附剂的血液相容性。

蛋白吸附是评估血液灌流吸附剂血液相容性

的关键指标之一,血液中的蛋白质与吸附剂表面的相互作用会影响血液的生物反应性。材料的蛋白吸附结果如图8(a)所示,可以看到,一次交联树脂PDVB的白蛋白和总蛋白清除率分别达到16.5%和13.1%,明显高于商品灌流器HA130树脂的清除率(白蛋白:11.5%,总蛋白:8.9%);而经过后交联改性的HCP-DMEA和HCP-DDA的白蛋白清除率分别为10.3%和9.8%,总蛋白清除率分别为7.5%和7.3%,整体略低于HA130树脂,表现出更好的抗蛋白吸附性能。较低的蛋白清除率意味着吸附剂在使用过程中能更好地保持血液的正常生理状态、减少有益蛋白的损失,从而降低治疗风险。

当吸附剂材料与血液接触时,如果材料表面或其释放的物质对红细胞膜产生破坏作用,会引起溶血反应,致使血红蛋白从红细胞中流出,因此吸附材料应尽可能减少溶血现象。本研究开展溶血实验,评价和对比不同材料对红细胞的破坏

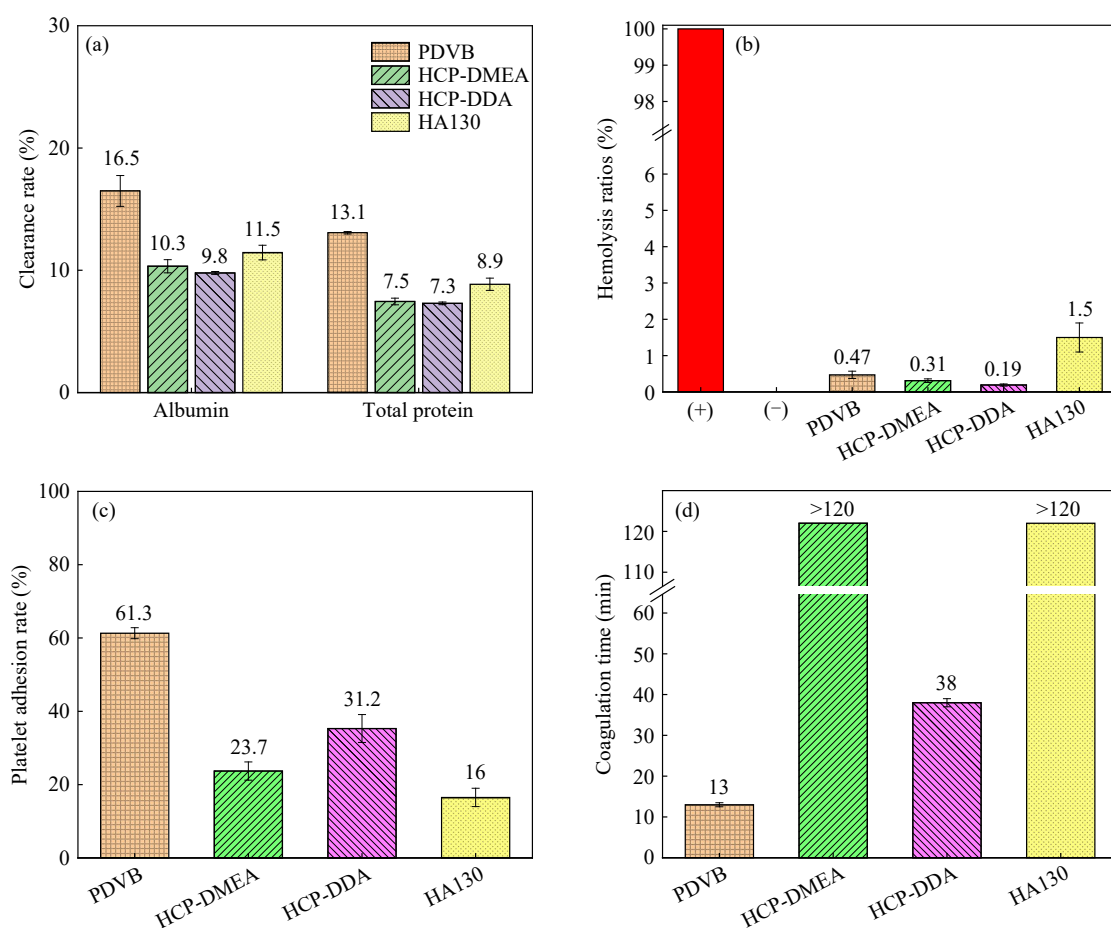


Fig. 8 (a) Calculated adsorption rates of total protein and albumin from bovine plasma on different adsorbents; (b) Hemolysis ratio of the controls and adsorbents, Hemolysis test: (+) deionized water, (-) PBS solution; (c) Platelet adhesion rate and (d) Coagulation time of adsorbents. Data are expressed as the mean \pm SD of three independent measurements.

程度. ISO 10993-5 医疗器械生物学评价中指出, 与血液接触的生物医用材料的溶血率应 $<5\%$ 方可满足要求. 由图 8(b)可以看出, PDVB、HCP-DMEA 和 HCP-DDA 吸附剂的溶血率分别为 0.47% , 0.31% 和 0.19% , 均低于 HA130 树脂的溶血率(1.5%), 符合标准要求. 这可能与树脂表面较好的光滑度和无有毒物质释放有关.

当吸附剂材料与血液接触时, 血小板可能会被其表面吸附或激活, 导致血小板数量减少或功能异常. 过度的血小板吸附可能引发凝血功能紊乱、血栓形成等不良反应, 危及患者安全, 通过测定血小板吸附下降率, 可以量化吸附剂材料对血小板的影响程度. 由图 8(c)可以看出, 一次交联树脂 PDVB 的血小板吸附下降率最高, 达到 61.3% ; HCP-DMEA 和 HCP-DDA 次之, 分别为 23.7% 和 31.2% ; HA130 树脂最低, 仅为 16% . 一次交联树脂 PDVB 表现出较高的血小板粘附率, 应与材料本身较强的疏水性有关; 经过后交联改性之后, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 转变为亲水性树脂, 有利于减少血小板的黏附. HCP-DMEA 和 HCP-DDA 具有较低的血小板吸附下降率, 表明其对血小板的干扰较小, 血液相容性更好.

当吸附剂材料与血液接触时, 可能会影响凝血系统的正常功能, 导致凝血时间的延长或缩短. 在临床血液灌流治疗中, 通常需要对血液灌流器树脂以及管路进行肝素化处理, 以此来减少凝血风险. 本研究模拟临床全血灌流治疗模式, 设计了一种结合肝素吸附和全血凝固时间的血液相容性评价方法, 即首先将吸附剂进行预肝素化, 再与全血接触, 测试肝素化后吸附剂材料的全血凝固时间, 由此来判断吸附剂材料的抗凝血特性. 从图 8(d)中结果可知, 一次交联树脂 PDVB 的全血凝固时间最短, 仅为 13 min ; HCP-DDA 的全血凝固时间为 26 min , 排在其次; HCP-DMEA 和 HA130 的全血凝固时间并列最长, 超过 2 h , 表现出优异的抗凝血特性. 吸附剂的抗凝血特性与材料的表面物理化学性质有密切相关, 一次交联树脂 PDVB 材料的本体疏水特性, 容易引起

蛋白和血小板在表面的非特异性吸附, 导致材料抗凝血性能不佳. 经过后交联改性之后, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 的抗凝血时间增加, 表现出更好的抗凝血特性, 这应主要归因于材料表面亲水性的提高.

从本研究多种血液相容性的综合评价来看, 带有疏水性苯环的一次交联树脂 PDVB, 其具有较低的溶血率, 但材料对蛋白和血小板的吸附量较高, 抗凝血性能不佳; 经过后交联改性的超交联树脂 HCP-DMEA 和 HCP-DDA, 能够同时具有较低的溶血率、以及较低的蛋白和血小板清除率, 并表现出较好的抗凝血性能. 进一步比较 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 这两个超交联树脂, HCP-DMEA 在血小板吸附和全血凝固时间方面表现出更为良好的血液相容性.

3 结论

采用含功能基团小分子外交联剂对一次交联聚苯乙烯多孔树脂进行同步后交联和改性反应, 成功制备出带有氨基基团或叔胺基团的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 两种超交联聚苯乙烯大孔吸附树脂. 经后交联改性的 HCP-DMEA 和 HCP-DDA 具有平整光滑外表面和多层次交联孔结构, 其比表面积分别达到 948 和 $947\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$; 相比较于一次交联树脂 PDVB, 总比表面积和微孔含量得到明显的提高. 在血浆环境中, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 同时具有较好的尿毒症 PBUTs 和中大分子毒素吸附性能, 其对 IS 的清除率分别为 59.0% 和 50.3% , 对 pCS 的清除率分别为 76.5% 和 65.3% , 远远高于一次交联树脂 PDVB 和商品灌流器 HA130 树脂的吸附效果, 表现出明显的 PBUTs 吸附提升效果. 此外, HCP-DMEA 和 HCP-DDA 超交联树脂具有较低的蛋白清除率、溶血率和血小板粘附率, 表现出良好的血液相容性; 其中, 与商用 HA130 树脂相似, HCP-DMEA 还具有突出的抗凝血特性, 有望作为新型的全血灌流吸附剂, 应用于临床尿毒症血液灌流净化治疗.

REFERENCES

- 1 Dou, W. Y.; Wang, J.; Yao, Z. K.; Xiao, W.; Huang, M.; Zhang, L. A critical review of hemoperfusion adsorbents: materials, functionalization and matrix structure selection. *Mater. Adv.*, **2022**, 3(2), 918–930.
- 2 刘莎, 刘文虎. 血液灌流技术应用与进展. *中国血液净化*, **2008**, 7(11), 618–621.
- 3 Peng, Y. T.; Feng, X. Y.; Jiang, J. M.; Ren, L. Controllable polyvinylpyrrolidone modified Polystyrene divinylbenzene for efficient adsorption of bilirubin and improvement of hemocompatibility. *Eur. Polym. J.*, **2022**, 170, 111172.
- 4 Feng, X. Y.; Li, J. C.; Peng, Y. T.; Guo, W. T.; Liang, L. J.; Zhu, L. L.; Liu, S.; Ren, L. Zwitterionic polymers as high-performance coatings for hemoperfusion adsorbents and their chemisorption of protein-bound toxins through computational simulations. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects*, **2024**, 680, 132710.
- 5 Pavlenko, D.; Giasafaki, D.; Charalambopoulou, G.; van Geffen, E.; Gerritsen, K. F.; Steriotis, T.; Stamatialis, D. Carbon adsorbents with dual porosity for efficient removal of uremic toxins and cytokines from human plasma. *Sci. Rep.*, **2017**, 7(1), 14914.
- 6 Liu, Y. H.; Peng, X. Y.; Hu, Z. D.; Yu, M. G.; Fu, J. J.; Huang, Y. G. Fabrication of a novel nitrogen-containing porous carbon adsorbent for protein-bound uremic toxins removal. *Mater. Sci. Eng. C*, **2021**, 121, 111879.
- 7 Gao, X. T.; Liu, K.; Liu, P.; Bai, X. Y.; Li, A. X.; Lyu, Z. J.; Li, Q. H. Preparation and properties of cellulose acetate graft copolymer-coated adsorbent resin for hemoperfusion device. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2023**, 140(19), e53895.
- 8 Wang, Z. H.; Cao, Y. H.; Gu, T. X.; Wang, L. P.; Chen, Q.; Wang, J. M.; Zhao, C. S. Biomimetic porous MXene antibacterial adsorbents with enhanced toxins trapping ability for hemoperfusion. *Small*, **2024**, 20(45), e2403271.
- 9 Zhang, M. Y.; Li, L.; Lei, L. C.; Kang, K.; Xiao, C. L. Effectively decontaminating protein-bound uremic toxins in human serum albumin using cationic metal-organic frameworks. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2022**, 14(50), 55354–55364.
- 10 Cuchiaro, H.; Thai, J.; Schaffner, N.; Tuttle, R. R.; Reynolds, M. Exploring the parameter space of *p*-cresyl sulfate adsorption in metal-organic frameworks. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(20), 22572–22580.
- 11 Ronco, C. The promise of adsorption for chronic dialysis patients. *Blood Purif.*, **2022**, 1–4.
- 12 Graf, H.; Gräfe, C.; Bruegel, M.; Happich, F. L.; Wustrow, V.; Wegener, A.; Wilfert, W.; Zoller, M.; Liebchen, U.; Paal, M.; Scharf, C. Extracorporeal elimination of pro- and anti-inflammatory modulators by the cytokine adsorber CytoSorb® in patients with hyperinflammation: a prospective study. *Infect. Dis. Ther.*, **2024**, 13(9), 2089–2101.
- 13 Koler, A.; Pulko, I.; Krajnc, P. Post polymerisation hypercrosslinking with emulsion templating for hierarchical and multi-level porous polymers. *Acta Chim. Slov.*, **2020**, 67(2), 349–360.
- 14 Ahn, J. H.; Jang, J. E.; Oh, C. G.; Ihm, S. K.; Cortez, J.; Sherrington, D. C. Rapid generation and control of microporosity, bimodal pore size distribution, and surface area in davankov-type hyper-cross-linked resins. *Macromolecules*, **2006**, 39(2), 627–632.
- 15 曾小伟. 悬挂双键后交联吸附树脂的结构设计、极性修饰及其性能研究. 南开大学博士学位论文, **2011**.
- 16 Li, B. Y.; Gong, R. N.; Wang, W.; Huang, X.; Zhang, W.; Li, H. M.; Hu, C. X.; Tan, B. E. A new strategy to microporous polymers: knitting rigid aromatic building blocks by external cross-linker. *Macromolecules*, **2011**, 44(8), 2410–2414.
- 17 Maya, F.; Svec, F. A new approach to the preparation of large surface area poly(styrene-co-divinylbenzene) monoliths via knitting of loose chains using external crosslinkers and application of these monolithic columns for separation of small molecules. *Polymer*, **2014**, 55(1), 340–346.
- 18 Ghafari, M.; Atkinson, J. D. One-step hyper-cross-linking of porous styrenic polymers using dichloroalkane cross-linkers to maintain hydrophobicity. *Polymer*, **2017**, 116, 278–286.
- 19 Liu, Y. H.; Peng, X. Y. Multi-functional hypercrosslinked polystyrene as high-performance adsorbents for artificial liver blood purification. *Front. Chem.*, **2022**, 9, 789814.
- 20 Qin, T. T.; Gao, L.; Zhao, W. J. Application progress of hypercrosslinked porous organic polymers in cartridge-based solid phase extraction. *Chin. J. Chromatogr.*, **2023**, 41(7), 554–561.
- 21 Chen, L. Y.; Liu, Y. H.; Peng, X. Y.; Wei, Y. L.; Shao, K. Simultaneous hypercrosslinking and functionalization of porous polystyrene adsorbent for protein-bound uremic toxins removal. *React. Funct. Polym.*, **2025**, 214, 106265.
- 22 承玲, 许正文, 韩青, 史静, 陆建刚, 赵云龙, 李凤英, 陈敏东. 超高交联树脂的功能基化及应用研究进展. *高分子通报*, **2014**, (3), 23–29.
- 23 张全兴, 陈金龙, 李爱民, 杨维本. 树脂对化工废水中有毒有机化合物的吸附作用机理与技术研究. *高分子学报*, **2008**, 39(7), 651–655.

- 24 Peng, X. Q.; Yang, P. P.; Dai, K.; Chen, Y.; Chen, X. C.; Zhuang, W.; Ying, H. J.; Wu, J. L. Synthesis, adsorption and molecular simulation study of methylamine-modified hyper-cross-linked resins for efficient removal of citric acid from aqueous solution. *Sci. Rep.*, **2020**, 10(1), 9623.
- 25 Moradi, M. R.; Torkashvand, A.; Ramezanipour Penchah, H.; Ghaemi, A. Amine functionalized benzene based hypercrosslinked polymer as an adsorbent for CO₂/N₂ adsorption. *Sci. Rep.*, **2023**, 13(1), 9214.
- 26 Gan, Y. Q.; Chen, G.; Sang, Y. F.; Zhou, F.; Man, R. L.; Huang, J. H. Oxygen-rich hyper-cross-linked polymers with hierarchical porosity for aniline adsorption. *Chem. Eng. J.*, **2019**, 368, 29–36.
- 27 刘云鸿, 彭新艳. 新型蛋白结合类毒素血液灌流吸附剂的制备及吸附性能. 高等学校化学学报, **2021**, 42(6), 1952–1964.
- 28 Jung, J.; Choi, H.; Hong, S.; Yoon, S. J.; Kim, T. H.; Lee, J. Y.; Hong, Y. T.; So, S. Surface-initiated ATRP of glycidyl methacrylate in the presence of divinylbenzene on porous polystyrene-based resins for boron adsorption. *Desalination*, **2020**, 473, 114166.
- 29 袁曦, 单晶, 郑利萍, 朱蔚精, 梁洁. 部分凝血激活酶时间试验及全血凝固时间试验方法用于评价心血管系统外部接入器械凝血性能的研究. 生物医学工程杂志, **2009**, 26(4), 811–814.
- 30 Law, R. V.; Sherrington, D. C.; Snape, C. E.; Ando, I.; Kurosu, H. Solid-state ¹³C MAS NMR studies of hyper-cross-linked polystyrene resins. *Macromolecules*, **1996**, 29(19), 6284–6293.
- 31 Law, R. V.; Sherrington, D. C.; Snape, C. E. Quantitative solid state ¹³C NMR studies of highly cross-linked poly(divinylbenzene) resins. *Macromolecules*, **1997**, 30(10), 2868–2875.

Research Article

Preparation and Performance Study of Hypercrosslinked Adsorbents with Functional Groups for Whole Blood Hemoperfusion

Ke Shao^{1,2}, Xin-yan Peng^{1*}, Yun-hong Liu^{1*}, Yue-lan Wei¹, Kai-wen Chen¹, Xiang Zhou³

(¹College of Chemical Engineering and Materials Science, Quanzhou Normal University, Quanzhou 362000)

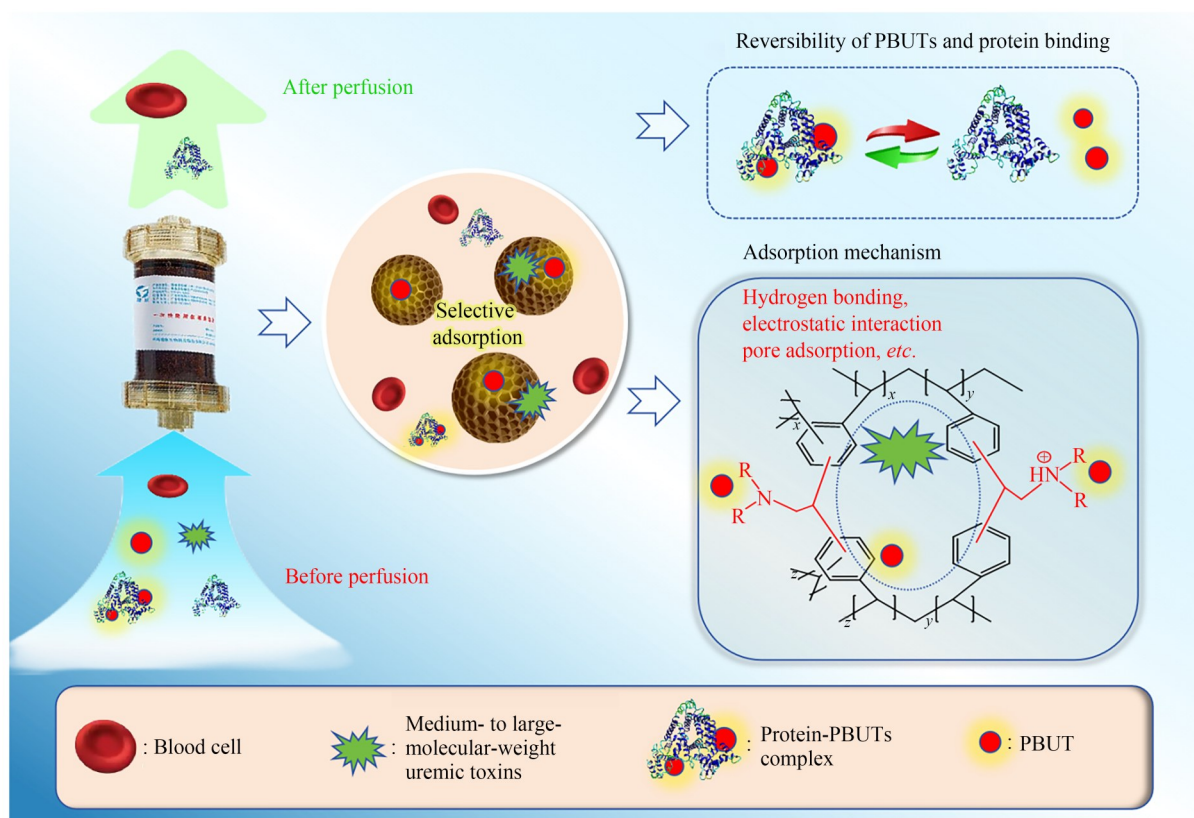
(²Jianfan Biotechnology Group Co., Ltd., Zhuhai 519085)

(³Jewelry Institute, Guangzhou Polytechnic University, Guangzhou 510640)

Abstract In the field of clinical uremic blood perfusion therapy, hypercrosslinked polystyrene adsorbents have been widely applied. However, they still face challenges, including the complexity of material preparation and modification processes, as well as insufficient adsorption capabilities for protein-bound uremic toxins (PBUTs). To address the aforementioned issues, this study employs a one-step external crosslinking modification technique, utilizing small-molecule external crosslinkers with specific functional groups, such as (dimethylamino) acetaldehyde dimethyl acetal (DDA) and aminoacetaldehyde dimethyl acetal (DMEA), to simultaneously perform post-crosslinking and modification on the pre-crosslinked polystyrene resin PDVB. This process successfully produced functionalized hyper-crosslinked polystyrene adsorbents HCP-DMEA and HCP-DDA. The physicochemical structures of the hypercrosslinked resins were characterized and analyzed using techniques such as Fourier infrared spectroscopy (FTIR), X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), scanning electron microscopy (SEM), and Brunauer-Emmett-Teller (BET) surface area analysis. The research results indicated that small-molecule external crosslinkers containing functional groups could simultaneously achieve post-crosslinking reactions and group modifications on the pre-crosslinked resin, successfully introducing different nitrogen-containing groups into the adsorbent structure. The prepared HCP-DMEA and HCP-DDA resins exhibited excellent adsorption performance for both PBUTs (IS, pCS) and middle-to-large molecular toxins (β 2-MG, IL-6). Similar to the commercial HA130 resin, these hypercrosslinked resins demonstrated good blood compatibility and held promising potential for wide application in whole blood hemoperfusion, artificial kidneys, and related fields. It is expected to provide more efficient and safer treatment options for patients with uremia.

* Corresponding authors: Xin-yan Peng, E-mail: pengxinyan@qztc.edu.cn

Yun-hong Liu, E-mail: liuyunhong@qztc.edu.cn



Keywords Synchronous crosslinking modification, Hyper-crosslinked resin, Whole blood hemoperfusion, Protein-bound toxins, Blood compatibility