

http://pmse.scu.edu.cn

尿毒症毒素血液灌流吸附剂的制备与性能

张玉坤^{1,2}, 刘英姿^{1,2}, 吴越², 王为超^{1,2}

(1. 淄博市血液净化吸附材料工程技术研究中心, 山东 淄博 255000; 2. 淄博康贝医疗器械有限公司, 山东 淄博 255000)

摘要:以苯乙烯和二乙烯苯为单体和架桥剂,加入2-苄基丙烯酸和甲基丙烯酸二乙基氨基乙基酯参与共聚反应,通过调整致孔剂用量和比例,采用悬浮聚合一步法制备了新型血液灌流吸附剂。通过 N_2 吸附-脱附分析表征了吸附剂的孔结构,并进行了体外吸附实验、血液相容性实验研究吸附剂安全性和有效性。研究表明,此吸附材料的BET比表面积可达到 $582\text{ m}^2/\text{g}$,不仅具有大量的中孔,同时具有丰富的微孔,对多种尿毒症毒素具有较高吸附能力,血液学试验表现良好,有望于临床清除患者体内蛋白结合和中大分子毒素治疗尿毒症。

关键词:血液灌流;尿毒症毒素;吸附剂;中大分子毒素;蛋白结合毒素

中图分类号: **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7555(2024)12-000

血液灌流指使用体外循环装置,将病人的血液经过充填多孔吸附材料的灌流器,祛除患者体内过量的毒素后,将净化后的血液重新输回病人体内,从而实现缓解和治疗疾病的目的^[1]。其核心是血液灌流器内部填充的球形多孔吸附剂,目前市售血液灌流器中填充吸附剂主要有中性大孔树脂、活性炭、天然高分子微球(如琼脂糖凝胶微球)和离子交换树脂等^[2]。我国于1978年左右开始探索发展血液灌流技术,并广泛用于解毒、尿毒症、重症肝病、脓毒症、风湿免疫疾病等多种疾病^[3-7]。目前该技术已经十分成熟稳定,特别是在治疗急慢性肾衰竭领域应用非常普遍。

尿毒症毒素种类十分繁多,目前已知的大约有200-300多种。通常,人们会将其分为3类:第1类水溶性小分子,如尿素、肌酐等;第2类中大分子,如 β_2 -微球蛋白等;第3类蛋白质结合类^[8]。由于血液透析膜通透性的限制,血液透析对以 β_2 -微球蛋白(β_2 -Microglobulin, β_2 -MG)和白介素-6(Interleukin-6, IL-6)为代表的中大分子毒素清除效果欠佳,导致其在患者体内大量蓄积。研究表明^[9-12], β_2 -微球蛋白等毒

素是尿症患者并发症的重要原因,导致患者生活质量不高,存活率也较低。血液灌流以分子截留、疏水作用、氢键结合、静电结合等物理作用为主要机制,能够克服膜分离技术的局限性,弥补透析对于部分毒素祛除效果不佳的缺点,特别是结合蛋白类和中大分子类。血液灌流可明显减少尿症患者皮肤瘙痒、睡眠障碍,降低顽固性高血压、心脑血管等合并症的发病几率,延长维持性血液透析病人的生存时间,提升患者的生活质量。近年来,新开发的可作为血液灌流的吸附剂不断增多,但是大多数需要进行二次交联、高温炭化、表面改性等二次加工处理^[13-17],而且大多数只是研究其对中大分子类或蛋白结合类某一类毒素的吸附。

目前市售用于治疗尿毒症的血液灌流器中的吸附剂无法同时吸附血液中的中大分子毒素和蛋白结合类毒素,因此研制可同时吸附上述2种毒素的新型血液灌流吸附剂已成为临床急需解决的重要问题。采用苯乙烯为单体二乙烯苯为交联剂,添加2-苄基丙烯酸和甲基丙烯酸二乙基氨基乙基酯参与共聚反应,通过调整致孔剂用量和比例,一步法制备了具有

丰富微孔和中孔结构的吸附剂,研究其对中大分子毒素和蛋白结合类毒素的吸附性能及血液相容性,为全血灌流吸附尿毒症毒素吸附剂制备提供了一种新路径。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

苯乙烯、2-苄基丙烯酸、甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯、过氧化苯甲酰、甲苯、乙酸乙酯、聚乙烯醇:均为分析纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司;二乙烯苯:工业级,江苏常青树新材料科技股份有限公司;汽油:工业级,常州市和时利化工有限公司;RA吸附剂:医用级,淄博康贝医疗器械有限公司;肌酐、维生素B₁₂:生化级,上海麦克林生化科技有限公司;硫酸吡啶(IS)、硫酸对甲酚(PCS):美国Sigma-Aldrich公司; β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、白介素-6(IL-6):康元医疗科技(大连)有限公司; β_2 -微球蛋白测定试剂盒:深圳雷杜生命科学有限公司;白介素-6检测试剂盒:深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。

傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR):Nicolet iS20型,美国赛默飞世尔科技公司;场发射扫描电子显微镜(SEM):Merlin Compact型,德国蔡司公司;紫外可见分光光度计:UV-1800型,日本岛津公司;全自动生化分析仪:Chemray160型,深圳雷杜生命科学有限公司;Maglumi 2000 Plus全自动化学发光测定仪:深圳市新产业生物医学工程股份有限公司;高效液相色谱仪:LC-10T型,赛智科技(杭州)有限公司;PE-6100全自动血细胞分析仪:深圳市普康电子有限公司。

1.2 实验过程

在2 L三口反应瓶中加入800 mL纯化水、4 g聚乙烯醇1788和40 g氯化钠,于45 °C搅拌30 min,至完全溶解,得到水相。将110 g苯乙烯、80 g二乙烯苯、5 g 2-苄基丙烯酸、5 g甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯、2 g过氧化苯甲酰、231 g甲苯、66 g乙酸乙酯和33 g汽油置于烧杯中室温搅拌混匀,搅拌至BPO溶解后得到油相。将油相缓慢倒入三口瓶中,调节搅拌速度至油珠分散均匀,升温至78~85 °C反应18 h,然后升温至95 °C反应2 h,结束后用热水洗涤数次,烘干筛分,然后进行医用处理,

得到P(St-DVB-X)吸附剂。不添加2-苄基丙烯酸和甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯,其他条件相同悬浮聚合得到P(St-DVB)吸附剂。

1.3 测试与表征

1.3.1 吸附剂的表征

(1)FT-IR分析:将吸附剂研磨成200目以上的粉末,与溴化钾按一定比例混匀后进行压片处理,使用傅里叶变换红外光谱仪在400~4000 cm⁻¹的范围进行扫描测试,扫描次数64次。

(2)SEM分析:将吸附剂用双面导电胶黏贴于制样台表面,测试前喷金90 s,采用Merlin Compact型场发射扫描电子显微镜,在加速电压为5 kV时观察吸附剂的表面和截面内部微观结构并拍摄样品照片。

(3)BET测试:采用BSD-660SA3型全自动高性能物理吸附仪(贝士德仪器科技(北京)有限公司)测量吸附剂的孔径、孔体积和比表面积。

(4)粒度测试:用1组孔径由大到小的试验筛筛分吸附剂,用筛上树脂体积分数为横坐标,试验筛孔径为纵坐标作图,绘制粒度分布曲线;从曲线上查出对应筛上树脂体积分数为40%和90%的试验筛孔径,按式(1)计算均一系数(K)。

$$K = \frac{d_{40}}{d_{90}} \quad (1)$$

式中: d_{40} 和 d_{90} ——分别为筛上树脂体积分数为40%和90%对应的试验筛孔径,mm。

1.3.2 静态吸附测试:以市售血液灌流器中的吸附剂为对照品,按照YY/T 0464-2019一次性使用血液灌流器医药行业要求进行吸附剂对肌酐、戊巴比妥钠和维生素B₁₂静态吸附性能测试。

1.3.3 动态吸附测试:用新鲜抗凝牛血浆配制初始浓度(c_0)分别为30 μ g/mL,1000 pg/mL,30 μ g/mL和20 μ g/mL的 β_2 -微球蛋白、白介素-6、硫酸吡啶酚和硫酸对甲酚溶液。模拟临床使用条件,将13 mL吸附剂装入塑料柱内,并用一段尽可能短的医用硅胶管路将塑料柱和装有250 mL血浆的锥形瓶连成一循环系统,然后将锥形瓶置于37 °C恒温水浴锅内,通过蠕动泵作用于硅胶管使血浆以20 mL/min流速循环吸附一段时间。定时从锥形瓶中取0.5 mL溶液,分别用生化分析仪、化学发光测定仪和高效液相色谱

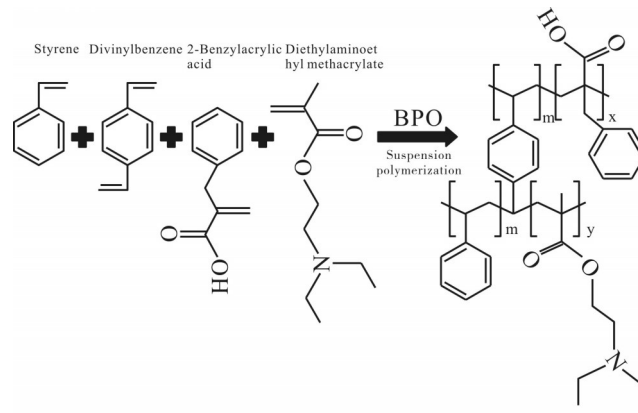


Fig. 1 Adsorbent synthesis pathway

谱仪测定溶液中 β_2 微球蛋白、白介素-6、硫酸吡啶酚和硫酸对甲酚的浓度(c_1),按式(2)计算吸附量(q)

$$q = \frac{(c_0 - c_1) \times V_1}{V_2} \quad (2)$$

式中: V_1 —新鲜抗凝牛血浆的体积,mL; V_2 —吸附剂的体积,mL。

1.3.4 体外血液相容性实验

(1)溶血实验:将10 g P(St-DVB-X)吸附剂和10 mL生理盐水加入到聚丙烯塑料试管中,平行制备3管作为试验组。另外在聚丙烯塑料试管中加入10 mL生理盐水,平行制备3管作为阴性对照组。在聚丙烯塑料试管中加入10 mL纯化水,平行制备3管作为阳性对照组。将3组试管放37 °C水浴保持0.5 h。然后向所有试管分别加入0.2 mL新鲜抗凝兔血,混合均匀。继续放入37 °C水浴保温1 h。水浴结束后混匀并吸出每支试管内的液体于新的聚丙烯试管中,置于离心机中,800 g离心力条件下离心5 min。最后分别吸取各试管中的上层溶液,用紫外可见分光光度计测量其在545 nm处的吸光度值。按照式(3)算出其溶血率(R)

$$R = \frac{A_1 - A_2}{A_3 - A_2} \quad (3)$$

式中: A_1 , A_2 和 A_3 ——分别为试验组、阴性对照组和阳性对照组的平均吸光度值。

(2)血液学试验:将1 g P(St-DVB-X)吸附剂用0.9%氯化钠注射液冲洗后沥干水分加入到聚丙烯塑料试管中,平行制备3管作为试验组。另外在聚丙烯塑料试管中加入1 g用0.9%氯化钠注射液冲洗后沥干水分吸附剂RA,平行制备3管作为对照组;3支空

白聚丙烯塑料试管作为空白组。向每支试管加入2 mL新鲜抗凝兔血,混匀后放入水浴振荡器中,在37 °C条件30 r/min振荡下水浴动态接触60 min。结束后,取出所有试管,充分混匀,分离试管中的血液至新的聚丙烯试管中,使用血液测定仪器测定各组血液中血细胞和血小板的数量。最后用显微镜观察各组血液中的细胞形态。

2 结果与讨论

2.1 吸附剂的制备与表征

采用苯乙烯和二乙烯苯分别为担体和架桥剂,添加2-苄基丙烯酸和甲基丙烯酸二乙基氨基乙基酯参与共聚反应,通过调整致孔剂用量和致孔剂比例,一步法制备了具有丰富微孔和介孔结构的P(St-DVB-X)吸附剂,合成路线如图1所示。

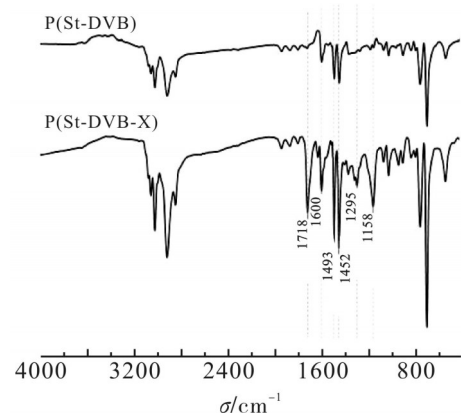


Fig. 2 FT-IR spectra of the P(St-DVB) and P(St-DVB-X) adsorbent

Fig.2为P(St-DVB)和P(St-DVB-X)吸附剂的FT-IR谱图。从Fig.2可以看出,P(St-DVB)和P(St-DVB-X)均在1600 cm^{-1} ,1493 cm^{-1} 和1452 cm^{-1} 处出现特征

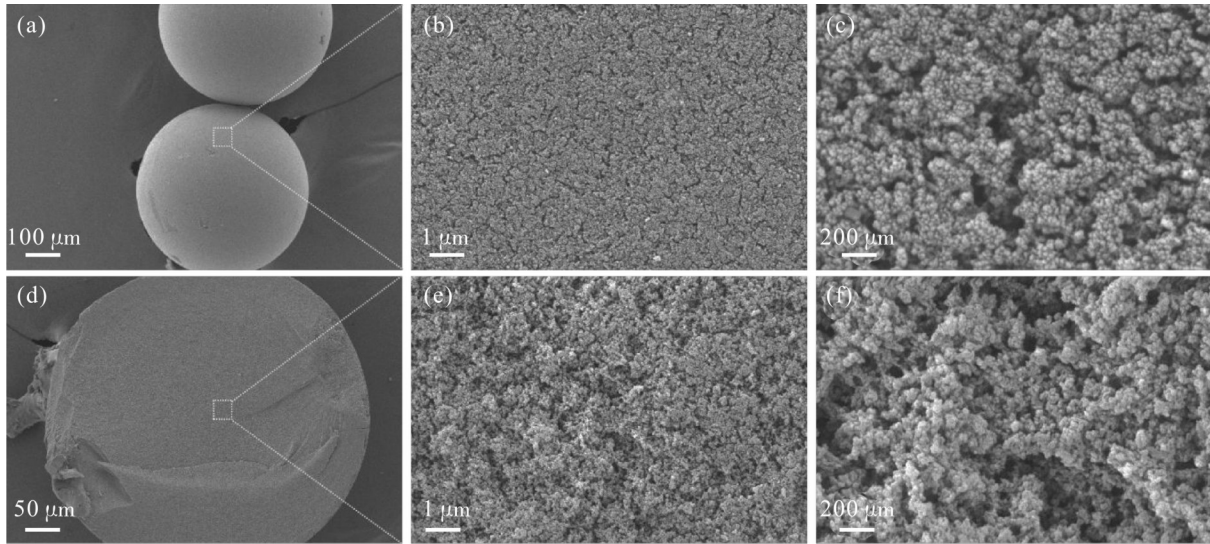


Fig. 3 SEM morphologies of (a-c) surface and (d-f) cross-section for P(St-DVB-X) adsorbent

Tab. 1 Adsorbent pore structure parameters

Sample	Specific surface area/ $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	Average pore size/nm	Pore volume/ $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$
P(St-DVB-X)	582	8.3563	1.217
RA	1051	4.6153	1.213

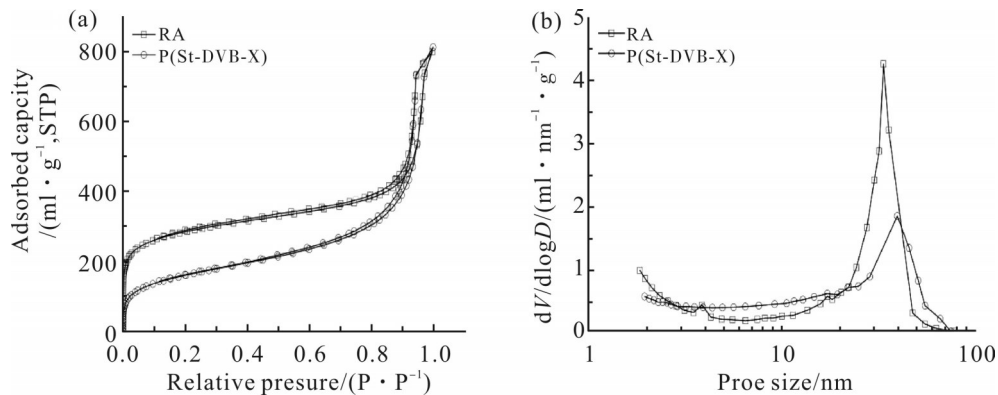


Fig. 4 (a) N_2 adsorption-desorption isotherms and (b) pore size distribution curves for P(St-DVB-X) adsorbent and RA adsorbent

吸收峰,为苯环中 —C=C— 伸缩振动峰。与P(St-DVB)相比,P(St-DVB-X)在 1718cm^{-1} 处出现了羰基(C=O)的特征峰,在 1295cm^{-1} 处出现了羧基中 C—O 的伸缩振动峰,在 1158cm^{-1} 处出现了酯基(C—O—C)的特征峰,表明2-苯基丙烯酸和甲基丙烯酸二乙基氨基乙基酯参与了共聚反应,在P(St-DVB-X)吸附剂上成功引入了新的基团。

Fig.3为P(St-DVB-X)吸附剂的SEM图,从Fig.3(a)和Fig.3(d)可以看出,P(St-DVB-X)吸附剂表面平

整光滑,切面球形度高。从Fig.3(b)和Fig.3(e)可以看出,吸附剂的表面结构较为致密,内部较为疏松多孔。从Fig.3(c)和Fig.3(f)可以观察到,吸附剂的表面和内部具有丰富的介孔和微孔结构,丰富的多级孔结构和合适的孔径在目标毒素吸附过程中起着至关重要的作用。

Fig.4为P(St-DVB-X)吸附剂与市售血液灌流器RA吸附剂的 N_2 吸附-脱附等温线(Fig.4(a))和孔径分布曲线(Fig.4(b)),从Fig.4(a)可以看出,一步法悬浮聚

合制备的P(St-DVB-X)和RA吸附剂在 $P/P_0 < 0.1$ 时有一定的抬升,同时在 $0.8 < P/P_0 < 1.0$ 时显现出显著的“回滞环”,说明吸附剂中不仅具有大量的中孔,同时具有丰富的微孔区。从Fig.4(b)可以看出,P(St-DVB-X)和RA吸附剂在微孔区(2 nm)和介孔区(2~50 nm)均有孔分布,这与Fig.4(a)的结论是相同的。另外,从Tab.1可以看出,P(St-DVB-X)和RA吸附剂的孔分布也具有一定的区别,其中RA比表面积更大微孔更加丰富,主要原因RA吸附剂为二次交联吸附剂,在二次交联过程中由于外交联剂参与反应形成了大量的微孔;而P(St-DVB-X)吸附剂的中孔分布更宽,平均孔径更大。

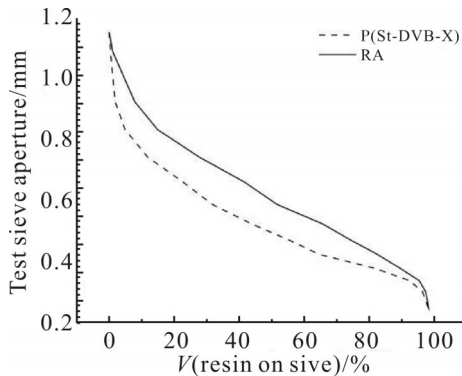


Fig. 5 Particle size distribution curves of P(St-DVB-X) and RA adsorbent

吸附剂粒度大小会影响血液灌流临床应用的的有效性和安全性, Fig.5为P(St-DVB-X)吸附剂与市售血液灌流器RA吸附剂的粒度分布曲线,从Fig.5可以看出,P(St-DVB-X)吸附剂粒径分布范围为0.315~1.25 mm,有效粒径(d_{90})为0.37 mm,均一系数(K)为1.57;RA吸附剂粒径分布为0.315~1.25 mm,有效粒径(d_{90})为0.40 mm,均一系数(K)为1.80。P(St-DVB-X)吸附剂与RA吸附剂的粒径分布基本处于同一水平,且分布更加集中,为临床应用较适宜的范围。

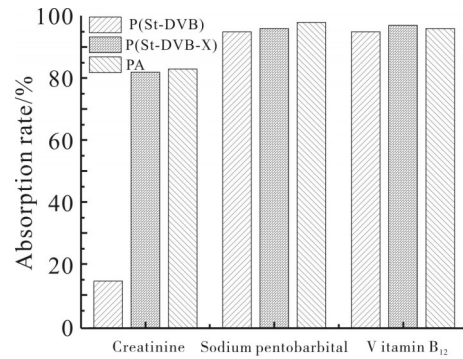


Fig. 6 Adsorption rate of adsorbent on creatinine, sodium pentobarbital and vitamin B₁₂

2.2 静态吸附测试

Fig.6为吸附剂对肌酐、戊巴比妥钠和维生素B₁₂的吸附率。P(St-DVB-X)吸附剂对于3种代表物质

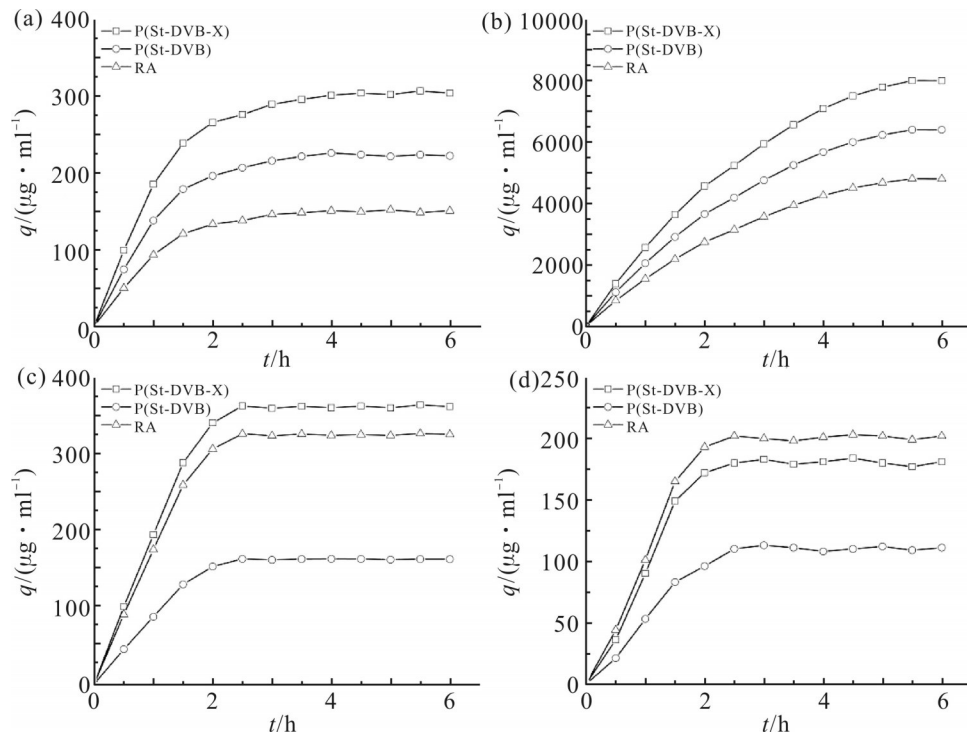


Fig. 7 Adsorption rate of adsorbent on (a) β 2-MG, (b) IL-6, (c) IS and (d) PCS

吸附率可达到82%,96%和97%,基本与已上市产品RA吸附剂相同。由于添加了2-苄基丙烯酸,使得P(St-DVB-X)吸附剂上带有一定的羧基,从而使吸附剂表面带负电荷。肌酐在水溶液中存在烯醇式和酮式2种构型,其分子表面呈现正电荷性质^[18],因此肌酐分子会在静电作用和吸附剂丰富微孔结构的疏水作用协同作用下被吸附剂捕捉吸附,所以P(St-DVB-X)吸附剂较P(St-DVB)对肌酐分子具有更强的吸附作用。

2.3 动态吸附测试

Fig.7是吸附剂对 β_2 -微球蛋白、白介素-6、硫酸吡啶酚和硫酸对甲酚的吸附率图。从Fig.7(a)和Fig.7(b)可以看出,P(St-DVB-X)吸附剂对于 β_2 -微球蛋白和白介素-6吸附量可达到300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和8000 pg/mL ,明显高于已上市产品RA吸附剂,说明P(St-DVB-X)吸附剂对中大分子毒素具有较高的吸附能力。

蛋白结合毒素多为肠道细菌分解食物蛋白质的产物,其与白蛋白结合位点上带正电的碱性氨基酸结合后成为大分子质量毒素,不易被常规血液透析清除^[19]。由于添加甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯参与悬浮聚合,使吸附剂表面具有疏水“爪子”和正电荷,因此P(St-DVB-X)吸附剂对蛋白结合毒素分子也具有较强的吸附作用,吸附机理如图Fig.8所示,这与

Fig.7(c)和Fig.7(d)中吸附剂对硫酸吡啶酚和硫酸对甲酚吸附率的结论一致。

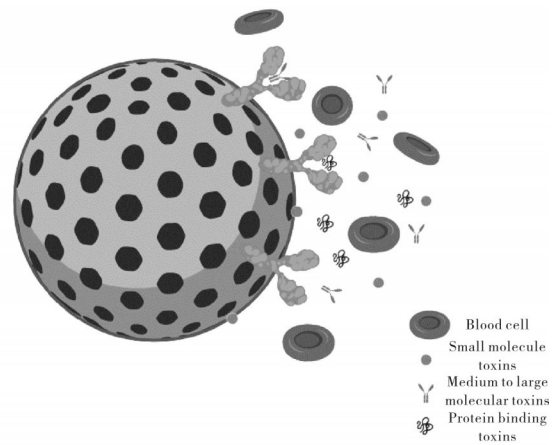


Fig. 8 Mechanism of uremic toxin adsorption

为了更深入的了解吸附剂对蛋白结合毒素的吸附原理,将P(St-DVB-X)吸附剂对IS和PCS的吸附测试数据分别代入下列公式进行拟合。

准一级动力学方程: $\ln(q_e - q_t) = \ln q_{e,cal,1} - k_1 t$ (4)

准二级动力学方程: $\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_{e,cal,2}^2} + \frac{t}{q_{e,cal,2}}$ (5)

式中: q_e 和 q_t ——分别为平衡时刻及 t 时刻下P(St-DVB-X)吸附剂对IS和PCS的吸附量; $q_{e,cal,1}$ 和 $q_{e,cal,2}$ ——分别为经过拟合方程计算得到的平衡吸附量; k_1 ——准一级方程的吸附速率常数; k_2 ——准二

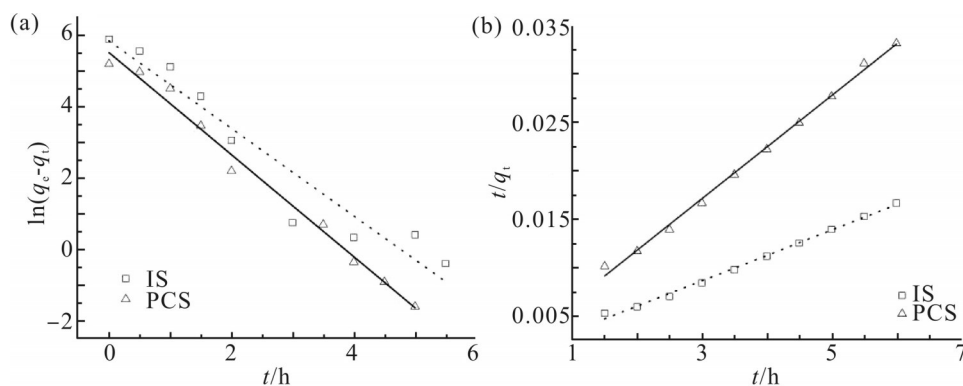


Fig. 9 Adsorption kinetics of P(St-DVB-X) for IS and PCS: (a) pseudo-1st-order; (b) pseudo-2nd-order

Tab. 2 Adsorption kinetic parameters of P(St-DVB-X) towards IS and PCS

Toxin	$q_{e,exp}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	Pseudo-1st-order kinetic model			Pseudo-2nd-order kinetic model		
		$q_{e,cal,1}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	k_1/h^{-1}	R^2	$q_{e,cal,2}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	$k_2/(\mu\text{g}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \text{h}^{-1})$	R^2
IS	361.54	346.02	1.2275	0.9282	384.62	0.0096	0.9960
PCS	181.00	248.91	1.4315	0.9896	188.68	0.0255	0.9965

级方程的吸附速率常数。

Fig.9(a)和Fig.9 (b)分别为将P(St-DVB-X)吸附剂对IS和PCS的吸附测试数据分别代入准一级吸附动力学方程和准二级吸附动力学方程后得出的拟合曲线,Tab.2为代入拟合方程计算的结果。从Tab.2可以看出,经准二级动力学方程拟合计算的P(St-DVB-X)吸附剂对IS和PCS的平衡吸附量分别为384.62 $\mu\text{g/mL}$ 和188.68 $\mu\text{g/mL}$,这与吸附实验测试得到的平衡吸附量值361.54 $\mu\text{g/mL}$ 和181.00 $\mu\text{g/mL}$ 基本一致,而且经准二级动力学方程拟合得出的曲线线性相关系数均大于0.99,因此P(St-DVB-X)吸附剂对IS和PCS的吸附过程更符合准二级吸附动力学模型,说明吸附过程存在化学吸附作用,这很可能与吸附剂表面特殊化学结构有关。

2.4 体外血液相容性实验

在临床治疗过程中,如果吸附剂接触血细胞时对红细胞有破坏就会造成安全性问题,因此通常在体外模拟使用环境,采取溶血试验和血液学试验进行评价,考察吸附剂对红细胞破坏情况和对血液成分的影响^[20]。溶血试验结果如Fig.10所示,P(St-DVB-X)和RA吸附剂的溶血率均较低,处于同一水平,均符合GB/T 16886中溶血率不大于5%的要求,说明其对红细胞几乎无破坏。

血液学试验结果如Tab.3所示。经统计,P(St-DVB-X)吸附剂和RA吸附剂的红细胞、白细胞和血小板计数结果无显著性差异($P>0.05$),P(St-DVB-

X)吸附剂的红细胞、白细胞和血小板计数结果与RA吸附剂的百分比分别为100%,98%和95%,均在85%~105%之间,符合国标GB/T 16886的要求。显微镜下观察,各组白细胞分布均匀、细胞膜完整,形态未见明显异常;红细胞分布均匀,呈凹圆盘状,细胞膜完整,形态未见明显异常。说明P(St-DVB-X)吸附剂对血细胞几乎无破坏作用,血液相容性良好。

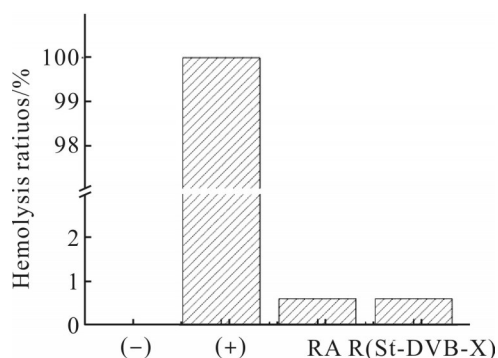


Fig. 10 Haemolysis rate of adsorbents

3 结论

以苯乙烯和二乙烯苯分别作为担体和架桥剂,添加2-苄基丙烯酸和甲基丙烯酸二乙基氨基乙基酯参与共聚反应,悬浮聚合一步法制备了血液灌流吸附剂P(St-DVB-X),BET比表面积为582 m^2/g ,平均孔径为8.3563 nm,孔体积为1.217 cm^3/g 。2-苄基丙烯酸和甲基丙烯酸二乙基氨基乙基酯的引入增强了吸附剂对肌酐和蛋白结合类毒素的吸附能力,P(St-DVB-X)吸附剂对于肌酐、戊巴比妥钠和维生素B12

Tab. 3 Results of the haematological tests

Sample	RBC $\times 10^{12}/\text{L}$		WBC $\times 10^9/\text{L}$		PLT $\times 10^9/\text{L}$	
	Quantity	Average value	Quantity	Average value	Quantity	Average value
P(St-DVB-X)	4.4		5.1		199	
	4.6	4.5 \pm 0.1	5.4	5.3 \pm 0.2	233	215 \pm 17
	4.5		5.5		213	
RA	4.3		5.2		211	
	4.5	4.5 \pm 0.2	5.4	5.4 \pm 0.2	216	227 \pm 24
	4.6		5.6		255	
Blank reference	5.0		6.1		233	
	4.9	5.0 \pm 0.1	6.0	6.1 \pm 0.2	252	237 \pm 14
	5.0		6.3		225	

的吸附率可达到82%,96%和97%,对IS和PCS的吸附量为361.54 $\mu\text{g/mL}$ 和181.00 $\mu\text{g/mL}$,基本与已上市产品RA吸附剂相同。对 β_2 -微球蛋白和白介素-6吸附量可达到300 $\mu\text{g/mL}$ 和8000 pg/mL ,明显高于已上市产品。

体外血液学和溶血试验研究表明,该吸附剂对红细胞、白细胞和血小板影响较小,溶血率仅0.6%,与已上市RA型吸附剂产品处于同一水平。说明该吸附剂对红细胞几乎无破坏,对血液中有成分影响较小,可用于充填吸附器全血吸附祛除患者体内蛋白结合和中大分子毒素治疗尿毒症,为临床急需解决的问题提供一种新路径。

参考文献:

- [1] Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art [J]. *Crit Care*, 2022, 26: 135.
- [2] 姚丽娟. 血液灌流吸附剂的研究进展[J]. *离子交换与吸附*, 2020, 36(5): 468-479.
Yao L J. Research progress in hemoperfusion adsorbents[J]. *Ion Exchange and Adsorption*, 2020, 36(5): 468-479.
- [3] 郭贤权, 何炳林. 医用活性高分子吸附材料在血液灌流临床应用的进展[J]. *离子交换与吸附*, 1995(4): 377-382.
Guo X Q, He B L. Recent advances in clinical application of active polymer on hemoperfusion [J]. *Ion Exchange and Adsorption*, 1995(4): 377-382.
- [4] 黎敏, 李超乾, 卢中秋, 等. 急性中毒的诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2016, 2(6): 333-347.
Li M, Li C Q, Lu Z Q, *et al.* Expert consensus on diagnosis and treatment of acute poisoning[J]. *Chinese Journal Hygiene Rescue*, 2016, 2(6): 333-347.
- [5] 马志芳, 向晶, 夏京华, 等. 组合式血液灌流联合血液透析治疗专科护理操作专家共识[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(5): 364-368.
Ma Z F, Xiang J, Xia J H, *et al.* Expert consensus on the specialized nursing operation of hemoperfusion combined with hemodialysis [J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2023, 22(5): 364-368.
- [6] 白浪, 陈煜, 等. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(3): 457-468.
Bai L, Chen Y, *et al.* Expert consensus on clinical application of artificial liver and blood purification(2022 edition)[J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2022, 25(3): 457-468.
- [7] Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, *et al.* Hemoperfusion in the intensive care unit[J]. *Intensive Care Medicine*, 2022, 48: 1397-1408.
- [8] Lim Y J, Sidor N A, Tonial N C, *et al.* Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Toxins*, 2021, 13: 142.
- [9] Lu C, Wu L, Tang M Y, *et al.* Indoxyl sulfate in atherosclerosis [J]. *Toxicology Letters*, 2023, 383: 204-212.
- [10] Zhao D L, Wang Y D, Wang Y, *et al.* Randomized control study on hemoperfusion combined with hemodialysis versus standard hemodialysis: effects on middle- molecular- weight toxins and uremic pruritus[J]. *Blood Purification*, 2022, 51: 812-822.
- [11] 欧志强, 李新伦, 张宏, 等. 血液灌流对维持性血液透析患者蛋白结合类毒素清除及生活质量的影响[J]. *中国血液净化*, 2018, 17(4): 229-233.
Ou Z Q, Li X L, Zhang H, *et al.* Effect of hemoperfusion on the clearance of protein bound uremic toxins and the quality of life in maintenance hemodialysis patients[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2018, 17(4):229-233.
- [12] Lu W, Jiang G R. Shanghai HP- HD Consensus Group. Hemoperfusion in maintenance hemodialysis patients[J]. *Blood Purification*, 2022, 51: 803-811.
- [13] Yang Y, Yin S Q, He C, *et al.* Construction of Kevlar nanofiber/graphene oxide composite beads as safe, self-anticoagulant, and highly efficient hemoperfusion adsorbents[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8: 1960-1970.
- [14] Zhang L J, Zang B L, Huang C D, *et al.* One-step preparation of a VHH-based immunoadsorbent for the extracorporeal removal of β_2 -microglobulin[J]. *Molecules*, 2019, 24: 2119.
- [15] Li Q S, Yang J, Cai N N, *et al.* Hemocompatible hemoadsorbent for effective removal of protein- bound toxin in serum [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2019, 555: 145-156.
- [16] Liu Y H, Peng X Y, Hu Z D, *et al.* Fabrication of a novel nitrogen containing porous carbon adsorbent for protein- bound uremic toxins removal [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2021, 121: 111879.
- [17] Zhao X H, Wang C, Xu B Y, *et al.* Efficient selective adsorption of cytokine IL-6 and other middle-macromolecular toxins in the

- serum of uremia patients with specially designed porous hollow carbon spheres[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 454: 140213.
- [18] 张正国, 高保娇, 雷青娟. 以生物相容性微球为基质制备的接枝微球 CPVA-g-PMAA 对肌酐的吸附性能[J]. *高分子材料科学与工程*, 2012, 28(10): 137-140.
- Zhang Z G, Gao B J, Lei Q J. Adsorption property of grafted microspheres CPVA- g- PMAA prepared with biocompatible microspheres as matrix towards creatinine[J]. *Polymer Materials Science & Engineering*, 2012, 28(10): 137-140.
- [19] 古晓燕, 龚德华. 血液净化清除蛋白结合毒素的研究进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2020, 29(3): 280-284.
- Gu X Y, Gong D H. Advances in removal of protein binding uremic toxins by blood purification[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2020, 29(3): 280-284.
- [20] 许建霞, 王召旭, 王春仁. 一次性使用血液灌流器的体外血液相容性[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(4): 588-592.
- Xu J X, Wang Z X, Wang C R. Blood compatibility of disposable blood perfusion device in vitro[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2021, 25(4): 588-592.

Preparation and Properties of Hemoperfusion Adsorbent for Uremic Toxin Removal

Yukun Zhang^{1,2}, Yingzi Liu^{1,2}, Yue Wu², Weichao Wang^{1,2}

(1. Zibo Blood Purification Adsorbent Material Engineering Research Center, Zibo 255000, China;

2. Zibo Kangbei Medical Co., Ltd, Zibo 255000, China)

ABSTRACT: The meticulously designed hemoperfusion adsorbent was synthesized employing one-step suspension polymerization, using harnessing styrene and divinylbenzene as constituent monomer and bridging agent. Critical to the process is the incorporation of 2-benzylacrylic acid and diethylaminoethyl methacrylate, which were strategically introduced to participate in the copolymerisation reaction. This was achieved through a methodical augmentation of the quantity and ratio of porogenic agent, a pivotal aspect of the synthesis. A thorough characterization of the intricate pore structure of adsorbent was conducted by N₂ adsorption-desorption analysis. This was followed by a series of in vitro adsorption experiments and blood compatibility trials. These were undertaken with the specific aim of evaluating the safety and efficacy of the newly developed adsorbent. The results, which are both comprehensive and illuminating, reveal that the adsorbent exhibits a specific surface area of 582 m²/g. This is accompanied by a considerable quantity of mesopores and an extensive microporous region. Remarkably, the adsorbent demonstrates superlative adsorption efficiency for an array of toxins, ranging from medium to macromolecular toxins, and even extending to protein-bound toxins. Additionally, it displays laudable haemocompatibility. Consequently, these findings underscore the potential of this adsorbent as an effective option for blood perfusion treatment in patients suffering from uremia.

Keywords: hemoperfusion; uremic toxins; adsorbent; medium to large molecule; protein-bound toxin