

特约综述



何奎,工学博士、副研究员、硕士生导师。2016年毕业于英国谢菲尔德大学,师从国际著名反应堆热工专家 Shuisheng He 教授;2016—2019年在华南理工大学从事博士后、助理研究员工作;2020年以学科骨干高层次人才身份引进到东莞理工学院。主要从事能源转化过程中的热质传递过程、微流控、连续流化学反应器、计算流体力学、湍流、高分子膜材料制备等方面的研究。近年发表SCI论文20余篇,其中第一作者论文10多篇,均发表于SCI一区/二区期刊;申请获批中国和美国发明专利5项;主持国家自然科学基金项目、省部级基金项目等5项;2016年入选广东省珠江人才计划海外青年人才引进项目,同年获广东省自然科学奖二等奖。

人工膜肺氧合器技术进展

张海彬,张良震,黄斯珉,何奎

(东莞理工学院 化学工程与能源技术学院,广东 东莞 523808)

摘要:人工膜肺氧合器,又称人工膜肺组件或人工膜肺,是体外膜肺(ECMO)系统中2个最重要的核心部件之一,用于实现对静脉血液的供氧和二氧化碳的清除,支持病人建立体外心肺循环。人工膜肺氧合器是膜组件的一种,在ECMO系统中属于耗材,寿命一般较短且成本较高,目前第三代人工膜肺技术依然存在较多问题,需进一步开发基于新原理和新材料的人工膜肺组件。为此,基于人工膜肺发展历程,从膜材料的制备、膜材料的生物相容性、组件的设计、微流控人工膜肺等方面综述人工膜肺的发展现状,重点综述基于微流控原理的人工膜肺的研究进展。最后,对人工膜肺氧合器技术未来的发展方向进行展望,即在传统中空纤维式膜肺氧合器方面,需进一步开发新的高透气材料并优化组件内流路;在新型微流控膜肺方面,需在芯片并行放大、生物相容性改性及加工制备方法上进一步突破。

关键词:人工膜肺;膜组件;氧合器;气体交换

中图分类号: TU 411.01 **文献标志码:** A **doi:** 10.12415/j.issn.1671-7872.23030



Recent Development of Extracorporeal Membrane Oxygenator

ZHANG Haibin, ZHANG Liangzhen, HUANG Simin, HE Kui

(School of Chemical Engineering and Energy Technology, Dongguan University of Technology, Dongguan 523808, China)

Abstract: The extracorporeal membrane oxygenator, or termed artificial membrane contactor or artificial membrane

收稿日期: 2023-05-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(51706073);广东省基础与应用基础研究基金项目(2023A1515030105);广东省研究生创新计划项目(2022JGXM132)

作者简介: 张海彬(1984—),男,河北保定人,硕士,主要研究方向为微化学反应器。

通信作者: 何奎(1985—),男,安徽安庆人,博士,副研究员,主要研究方向为微流控技术。

引文格式: 张海彬,张良震,黄斯珉,等.人工膜肺氧合器技术进展[J].安徽工业大学学报(自然科学版),2023,40(3):288-296.

lung, is one of the two most important core components in an ECMO system. Its function is to realize the oxygen supply and the removal of carbon dioxide of venous blood, and establish the extracorporeal gas circulation for patient. The artificial membrane oxygenator is one kind of membrane contactors, which is a membrane separation device, using special polymer membrane material as the separation unit. The service life of the artificial membrane oxygenator is generally short, and it is a consumable part in an ECMO system. Due to expensive membrane contactors, the cost of the ECMO system is greatly affected by the cost of this component. At present, there are still many problems in the third generation of artificial membrane lung technology, so it is necessary to further develop extracorporeal membrane oxygenator based on new principles and new materials. Therefore, based on the development history of artificial membrane lung, the development status of artificial membrane lung was reviewed from the preparation of membrane materials, biocompatibility of membrane materials, module design, i.e., the development of membrane, the improvement of biocompatibility of the membrane, the design of contactors, microfluidics artificial membrane lung and other aspects, with emphasis on the research progress of artificial membrane lung based on the principle of microfluidics. Finally, the future development direction of artificial membrane oxygenator technology was prospected, that is, in terms of the traditional hollow fiber membrane contactors, new materials of high gas permeation feature need to be developed and the flow path in the contactors need to be optimized. For microfluidics membrane contactors, the further breakthrough should be remained in scaling up of contactors, improvement of biocompatibility and new fabrication method.

Keywords: ECMO; membrane contactor; membrane oxygenator; gas exchange

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 系统, 俗称“叶克膜”“人工膜肺”, 于 1953 年在密西根大学成功应用于临床^[1]。ECMO 是典型的高技术产品, 运行原理却比较简单。循环过程中该系统通过离心泵将人的大静脉血输送到人工膜肺组件 (又称氧合器), 血液在膜肺组件中进行增氧, 同时排出二氧化碳; 再通过换热将血液控温至接近人体温度后输入大动脉, 从而建立体外心肺循环。自 2019 年新冠肺炎爆发至 2022 年 12 月, 全球超过 6 亿人感染, 680 多万人死亡^[2]。根据世界卫生组织统计, 新冠肺炎重症率约 13.8%, 其中约 5% 的病人需进入 ICU 使用呼吸机和 ECMO 设备^[3]。在抢救新冠肺炎危重病人期间, ECMO 设备的“能救命、数量少、非常贵”等特点被媒体广泛报道。目前, ECMO 设备单价在 100~300 万之间, 设备最核心的部分为膜肺组件和血泵^[4]。随着新冠及其他疾病导致的心肺循环衰竭病例的日益增多, ECMO 设备作为呼吸系统疾病终极救命设备, 需求量必然进一步上升。ECMO 的一次性使用耗材包含离心血泵、管道和膜肺等, 耗材套包视病人情况更换, 每份价格 3~6 万元不等, 血泵单机价格为 8 000 元左右, 膜肺在耗材成本中约占 50%^[4-5]。究其原因是用于制备 ECMO 设备的技术目前由少数国外公司垄断, 据统计在全球范围内能够生产 ECMO 设备的厂家只有 10 余个, 其中 70% 的市场被排名前三的德国迈柯唯 (Maquet)、美国美敦力 (Medtronic) 和英国索林 (Sorin) 公司包揽^[5]。至 2023 年, 我国仅深圳汉诺医疗宣布成功研制出人工膜肺系统^[6]。

当前人工膜肺组件在有效膜面积、氧气增加能力 2 个关键指标上比天然肺低 2 个数量级, 这也导致人工膜肺组件存在 2 个明显局限。一是组件氧气交换能力不足, 为保证器官对氧气的需要, 病人需保持静止状态, 致使 ECMO 系统只能短时间用于病人体外循环。受制于单位膜面积氧气交换速率, 要增加气体交换量就须增大膜组件的尺寸, 但会带来膜肺持血量 (组件的血液容纳体积) 的增加, 这意味着血液接触到的异物面积大, 进而会带来严重的红细胞破坏、血栓等问题, 经长期优化, 目前性能最佳的商业组件如迈柯唯 Quadrox 组件的持血量在 200 mL 左右^[7]。二是气体传质阻力大, 只能用纯氧作为气源, 不能像天然肺一样直接利用空气作为气源, 无法做成便携式甚至是植入设备, 限制了其只能在固定场使用。因此, 突破现有组件单位膜面积气体交换速率, 开发基于新原理、新工艺的新一代人工膜肺组件非常必要。鉴于此, 梳理人工膜肺氧合器的历史发展脉络和研究现状, 并展望其未来发展方向。

1 人工膜肺组件发展历史

到目前为止, 经过近 70 年的发展, 临床用人工膜肺组件的演进可分为如图 1 所示的阶段。膜材料方面, 在 1950—1970 年间, 由于硅橡胶具有较好的生物相容性和气体渗透性, 硅橡胶均质无孔膜首先被采用, 但早

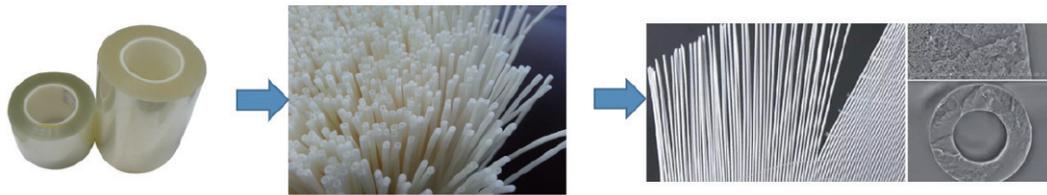
期硅橡胶薄膜制造技术落后,薄膜不能兼具较好的机械性能与透气性,至 20 世纪 70 年代后,很快被多孔疏水的聚丙烯膜替代^[8]。但聚丙烯膜平均孔隙较大($>0.1\ \mu\text{m}$),这种膜存在较严重的血浆渗漏问题,使用寿命较短,一般在几个小时到几天不等。2000 年,德国 Membrana 公司推出了 PMP 非对称均质微孔膜,这种膜具有致密皮层和微孔支撑层($<0.01\ \mu\text{m}$),且具较高气体交换速度与防血清渗漏功能,使用寿命可达几周至 2 个月^[9],一经推出,迅速取代了其他类型材料。据统计,目前美国 95% 的人工膜肺组件采用 PMP 膜^[10]。组件方面,从最初的板式和卷式膜组件发展到今天占主导地位的中空纤维膜组件,相比前两种类型组件,中空纤维膜组件的比表面积要高 1 到 2 个数量级,能将组件的体积大幅压缩以减小组件持血量。

人工肺膜材料发展简史

第一代: 1950—1970年
固体硅橡胶膜

第二代: 1970—2000年
PP (聚丙烯)中空纤维膜

第三代: 2000—至今
PMP (聚4-甲基-1-戊烯)中空纤维膜



人工肺膜组件发展简史

第一代: 1960—1970年
板式组件、卷式组件

第二代: 1970—至今
管式组件

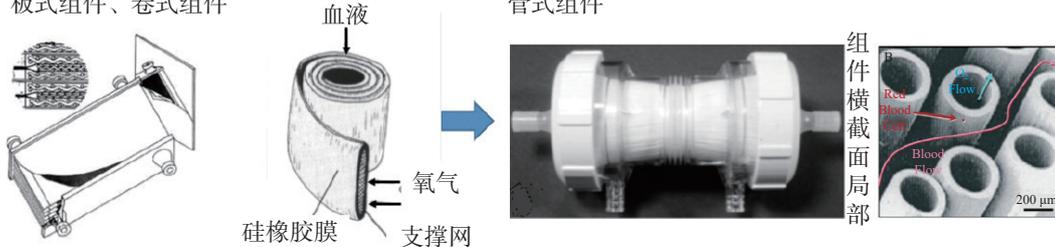


图1 人工膜肺材料及组件发展简史

Fig. 1 Brief history of the development of artificial membrane lung materials and components

2 人工膜肺组件发展现状

2.1 膜材料的制备

在膜肺用膜材料的选择上,先后经历了致密硅橡胶膜、聚丙烯多孔膜、PMP(聚 4-甲基 1-戊烯)膜等三代膜材料。选用 PMP 作为基体材料是因为该材料中氧气渗透率在常温下可达 $12\ 000\ \text{cm}^3\cdot\text{mm}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}\cdot\text{MPa}$, 是其他聚合物如 PE, PS 等材料透氧率的 10~100 倍。PMP 材料具有特殊的空间结构,其聚合体呈螺旋排列且具有丰富的侧链结构,气体易从基团缝隙中穿透。此外,通过制膜工艺的改进,可进一步改善材料的透气性能。目前商业膜材料普遍采用热致相分离技术纺制而成,工艺过程为:将 PMP 塑料颗粒、稀释剂和其他添加剂在高温下熔融,通过螺杆泵将高分子溶液从喷丝板挤出,然后通过后续的冷却和拉伸来控制膜内的孔隙结构。采用这种工艺方法纺制出的膜丝中空管内外表面光滑致密,皮层厚度在 $0.1\sim 1.0\ \mu\text{m}$,内部孔隙大小均匀,孔隙率高达 80% 以上。PMP 中空纤维膜的厚度往往在 $100\ \mu\text{m}$ 以下,经材料结构的一步优化, PMP 膜的氧气传递速率已从最初的 $20\ \text{mL}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 提升至 $300\ \text{mL}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[11]。纺制出的膜管通过编织技术形成预装填膜丝束(如图 2),为后续的封装制造提供了基础原材料。由于采用表面无孔设计,膜材料的寿命也取得较大进步。据统计,美国 95% 以上 ECMO 系统中的氧合器均采用 PMP 中空纤维膜,使用寿命最长可达 59 d^[12]。

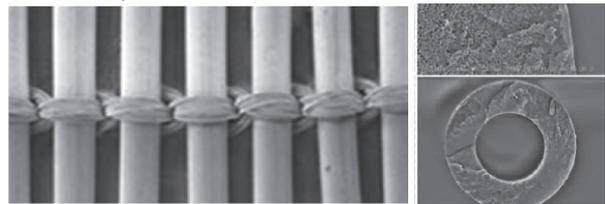


图2 PMP 中空纤维膜

Fig. 2 Hollow fiber membrane made from PMP

2.2 膜材料的生物相容性改进

PMP 是典型的非极性疏水材料,耐污染性较差,与血液接触后会产生凝血和血栓等问题。在提高膜材

料生物相容性方面,普遍采用涂层技术对制备的膜基材进行改性,如通过在膜表面共价接枝肝素以增加材料抗凝性^[13],通过催化涂层在膜表面产生一氧化氮来增强血液的抗凝性^[14],通过在膜表面接枝醋酸酐酶以提高二氧化碳的清除速度^[15],使用二氧化钛涂层来增强 PMP 膜的抗血清渗漏功能等^[16]。其中,共价接枝肝素是目前商用膜普遍采用的抗凝技术手段,工艺过程如图 3。与未改性的膜相比,肝素化 PMP 膜表面蛋白质吸附可减少 60%~70%,血小板吸附减少 25%~30%,PMP 膜表面活化部分凝血时间延长 4 倍^[17]。针对 PMP 膜的疏水性缺陷,有学者将两亲性物质如 2-甲基丙烯酰氧基磷酸胆碱修饰在 PMP 膜表面,结果发现在氧气透过速率未降低的情况下,牛的血清蛋白吸附减少,血液相容性显著提升^[18]。类似的还有将两亲性磺基甜菜碱偶联到 PMP 膜表面,使血小板的沉积减少 80%~95%^[19]。部分研究人员采取更为仿生的方法,将膜表面内皮化修饰,即在 PMP 膜表面培育生长一层内皮细胞,获得更接近真实血管的生物相容性^[20-22]。

以上改性方法均取得了较好效果,但目前出于成本原因均未实现商业化。

2.3 膜组件的设计

除膜材料本身,膜肺氧合器的性能还取决于膜组件的设计。上世纪 50 年代的膜组件为转轮式(图 4(a))^[23],到上世纪 60—70 年代,出现了盘式膜组件(图 4(b))^[24]和板式膜组件(图 4(c))^[25],这些组件均存在膜材料填充密度低的问题。至上世纪 70 年代,中空纤维式膜组件开始成为主流(图 4(d))^[26]。膜组件的总体设计方向是提高膜的填充面积、优化血液与膜丝的接触方式。在性能最好的商业膜组件内,血液与膜丝采取交错流的接触方式可极大提高血液的湍流度,减小血液侧的传质阻力^[27]。但是,中空纤维膜组件依然存在缺陷,在实际使用过程中会发生血液凝血,进行体外心肺手术时需对患者进行抗凝治疗。

近 10 年,科学界和工程界在提高组件单位体积有效膜面积、降低组件气体传质阻力以及提高组件生物相容性等方面致力开展研究,但人工膜肺组件的性能,尤其是气体交换速率并没有大幅度提升^[14]。目前人工膜肺组件受制于中空纤维膜和组件制造技术,对天然肺泡结构中的膜结构、流动、气体传质过程仿生程度仍处于较低水平。人体在呼吸循环过程中,吸气时气体通过气管进入肺部大血管,再流入复杂的毛细支气管,在支气管末端进入海量的肺泡(3~4 亿,平均直径 200 μm),肺泡表面覆盖着大量毛细血管,血液隔着血管壁与肺泡膜进行气体交换,经气体交换的废气通过呼出作用排出人体。人体肺泡的有效气体交换面积约 100 m^2 ,人体具有一系列精巧的结构、机能使血液与肺泡间的气体传质阻力极低。现代医学研究发现,肺泡结构中气体交换的膜结构厚度低至亚微米;另外,肺泡周围的血管内径为 8~10 μm ,这与血液中氧气载体红细胞尺寸(6~8 μm)接近,狭窄的通道有效降低了血液边界层的传质阻力^[28-31]。生物医学专家还发现肺泡膜具有弹性,肺泡随着呼吸进行周期性收缩膨胀,进而周期性挤压包裹在其表面的毛细血管,使血液做类似薄片样的层状流动,进一步降低了血液侧气体传质阻力^[32]。

相较而言,人工膜肺组件的结构与功能与天然肺泡差异较大,具体如下:

1) 人工膜材料的厚度远高于天然膜。后期封装需对膜丝采取编织、灌胶等操作,兼顾膜丝的机械性能与透气性能,这就限制了膜管壁厚的进一步减小。目前商用膜丝的外直径一般在 200~400 μm ,膜管壁厚在

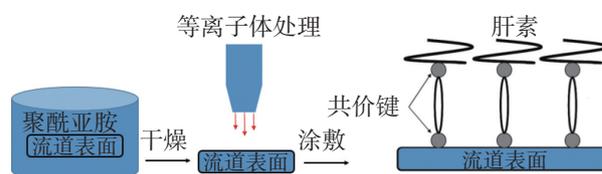


图3 PMP 中空纤维膜材料表面处理工艺

Fig. 3 Surface treatment process of PMP hollow fiber membrane materials

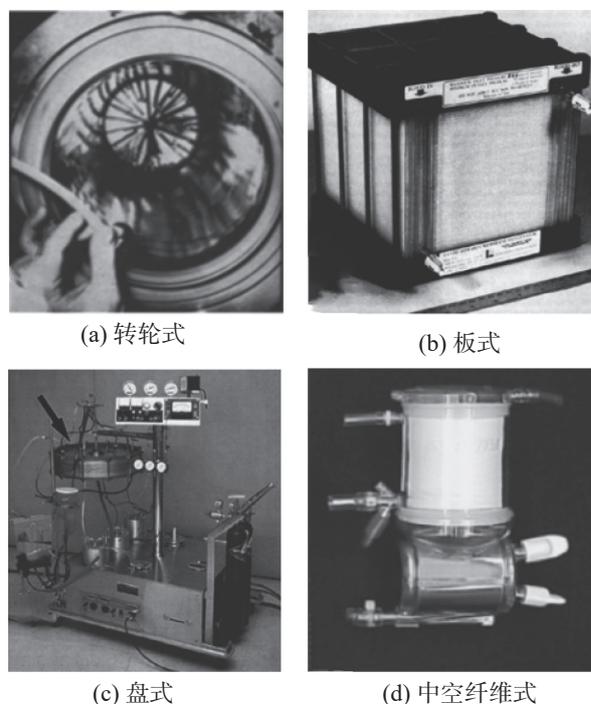


图4 常见的膜组件形式

Fig. 4 Common forms of membrane components

50~100 μm 之间^[33],与天然肺泡膜结构厚度相差 1~2 个数量级。

2) 人工血液流道尺寸远大于天然血液流道尺寸。现有的中空纤维膜组件中,血液流道的尺寸通常在几十微米到几百微米之间,与天然结构也存在 1~2 个数量级的差距。

3) 人工血液流道分布均匀性远比天然结构差。膜丝非常纤细,在高填充密度条件下较难实现膜丝的规则排列,在中空纤维膜丝管束间形成几十微米到几百微米分布不规则的流道,由此导致血液流量在不同膜丝内分布不均匀,降低组件整体的传质效率。在氧气侧同样存在类似问题,由于膜丝分布不均匀,易形成流动死区,降低气体侧传质效率。通过提高填充密度或采用编织技术^[34]可改善以上情况,但无法从根本上解决问题。

因此,如何在以上三方面进一步逼近肺泡特征,是突破现有膜肺组件性能上限的关键。

2.4 微流控人工膜肺

基于以上原因,2000 年左右出现了更加仿生的膜肺组件设计方案,这些仿生设计一般是基于微流控技术^[35-40]。如图 5 中 3D 模型所示,使用光刻技术在 PDMS 材料上刻蚀出细密的槽道,槽道的尺寸可接近真实血管的尺寸,达到十几微米到几十微米量级。在血液槽道和气体槽道之间安置一层十几微米到几十微米厚的 PDMS 薄膜,PDMS 具有较高的透氧性能,可采用一定的加工方法使槽道和薄膜形成具有高效传质性能的复合微流控装置。这些微流控装置展现出一些优势:超薄 PDMS 膜具有较高的透气性能,可用空气作为气源,无需用纯氧作为气源,膜肺不必固定在特定场所使用;膜组件体积更小,组件的持血量在几毫升量级,可极大减少血液接触异物导致的血栓问题,另外便于未来作为植入式设备植入人体。

2.4.1 微流控人工膜肺的兴起

2000 年后,随着光刻等微加工技术的快速发展,微流控人工膜肺迎来重要发展机遇。2004 年匹兹堡大学的 Federspiel 等^[38]预测人工膜肺有 2 个特征:包含接近肺部毛细血管尺寸的血液流动单元及包含包覆肺部毛细血管尺寸的气体交换单元。2008 年, Lee 等^[39]比较由不同微流控人工膜肺制备方法制造出的组件性能,预计采用尺寸为 15 μm 的血液流道及厚度为 130 μm 的 PDMS 膜时,若将芯片有效膜面积放大到人体肺泡面积(约 100 m^2),可获得高达 4 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的氧气交换速率,同时膜肺的持血量只有 13 mL。这一指标达到正常人肺的氧气交换速率(3~6 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$),显示了微流控膜肺具有广阔的前景。

密西根州立大学的 Potkay 随后报道了多种片层状微流控人工膜肺,2009 年设计了一种简单的微流控人工膜肺,其中 PDMS 膜厚 15 μm 、血液流道高 30 μm ,这是迄今为止采用的最薄透气膜材料^[40];但这种设计产生巨大的压降和剪切力,随后设计制备出一种新型三层式微流控芯片^[41],结构如图 6,该组件具有较高的氧气传递速率,但血液的流量只有几毫升每分钟,无法真正投入使用;2019 年使用开发的数学模型对单层的微流控膜肺芯片进行结构优化^[42],在气体交换膜表面积达 0.31 m^2 条件下,当血液流量为 17 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 时,获得了 0.4 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的氧气交换速率,持血量减少了 0.4 mL,剪切力减少至 $4.5\times 10^{-4} \text{N}\cdot\text{cm}^{-2}$,随后将这些芯片进行并行放大,取得了更大的血液处理流量。另外, Potkay^[43]提出了一种衡量微流控膜肺芯片氧气交换效率的度量方法,即体平均氧气传递速率,定义为氧气的体积传递速率除以有效膜面积,该度量可用于评估采用各种设计方案制造的单片膜肺芯片的氧气传递效率,也可用于评估采用各种放大方案设计膜肺组件的氧气传递效率。Gimbel 等^[44]采用这种度量评估其课题组设计的膜肺组件的放大效率,发现采用类似人体多分支毛细血管结构设计的膜肺芯片叠加放大后,可获得高达 358 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 的

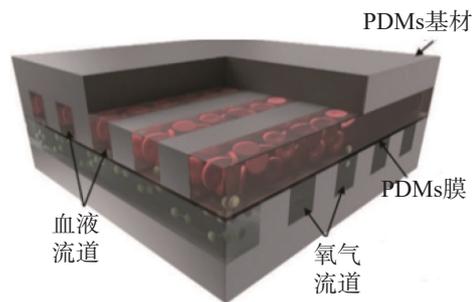


图5 典型微流控膜肺

Fig. 5 Typical microfluidics membrane lung

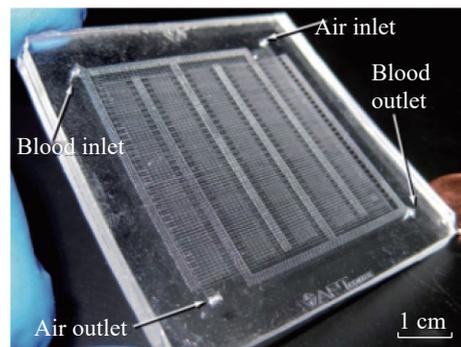


图6 三层式微流控膜肺芯片^[41]

Fig. 6 Three layer microfluidics membrane lung chip^[41]

氧气传输速率。同样, Rieper 等^[45]通过并行 21 个超薄芯片(如图 7), 将血液流量放大到 $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 获得了 $3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的氧气传递速率和 $3.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的二氧化碳传递速率。片层状微流控人工膜肺的制备过程易于工业化放大, 一体化设计使得接头阻力极大减小。

2.4.2 微流控膜肺气体交换性能的强化

有学者采用相关方法增强微流控膜肺的气体交换能力, 在血液流道两侧安置 PDMS 薄膜, 使流道两侧均可与气源发生气体交换, 有效膜面积可增加 1 倍。Dabaghi 等^[46]设计了宽 1 mm 的血液流道, 在流道两侧各复合 1 层 $40\sim 100 \mu\text{m}$ 的薄膜, 气体交换膜面积约 0.01 m^2 , 当血液流量为 $20 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 氧气和二氧化碳的交换速率分别为 $87.7, 75.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 。Dabaghi 等^[47]甚至采用一种特殊的封闭式气腔设计, 使血液流道四面均可与气体发生交换, 与双面接触设计相比, 这种设计在血液流量为 $1.28 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 气体的交换能力最高可提升约 223%。这种设计方法的缺点在于超薄 PDMS 膜与流道复合时的工艺较复杂, 且制备的芯片难以具有良好的机械性能。减小通道尺寸和膜厚度也利于增加气体传递效率, Kniazeva 等^[48]设计一系列 PDMS 微流控芯片, PDMS 膜厚度在 $30\sim 117 \mu\text{m}$ 之间, 血液通道高度在 $50\sim 100 \mu\text{m}$ 之间, 经测试, 减小血液通道高度和膜的厚度均可增加氧气的传递速率。

通过综合设计血液侧与气体侧流道及优化膜厚度与运行条件, 现有微流控膜肺组件获得了接近人肺的气体交换能力。图 8 为以空气作为扫气时, 微流控膜肺氧气和二氧化碳交换速率与血液流量的关系。人肺氧气(实心圆)和二氧化碳(空心圆)的交换速度均约 $100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 。2011 年, Potkay 等^[41]设计的微流控人工膜肺氧气和二氧化碳的交换速率达到最高, 分别达 $225, 492 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 。其原因如前文所述, 采用了迄今为止最薄的 PDMS 膜和最窄的血液流道 ($10\sim 15 \mu\text{m}$)。2013 年, Wu 等^[49]同样采用 $15 \mu\text{m}$ 的 PDMS 膜设计微流控人工膜肺, 血液流道的高度达 $80 \mu\text{m}$, 但芯片的氧气和二氧化碳交换速率仅分别为 $12, 100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 。从图 8 可看出, 人肺的氧气交换速率是在 $0.7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 的低血液流量条件下达到的, 如果换算成同等血液流量, 目前微流控膜肺的气体交换能力只能达到天然肺的几分之一。究其原因是微流控膜肺的仿生水平还有待进一步提高, 如人肺的肺泡膜厚度约 $2 \mu\text{m}$, 目前的技术还难以获得相似厚度的人工膜。但与现有中空纤维式的膜肺相比, 微流控膜肺的气体交换速率已几倍于前者^[44]。

2.4.3 微流控膜肺流动阻力的优化

在超细小的管道网络中, 血液流动阻力极大, 需功率较大的离心泵来驱动血液, 但这样极易造成血细胞的损坏, 因此减小血液在微通道中的流动阻力是一个重要的研究方向。Gimbel 等^[44]通过设计仿生的毛细血管网络来减小流动阻力, 如图 9 所示, 这些尺寸级差式减小的树状通道类似于人体毛细血管, 经过分叉管以后, 主管压降与支管压降遵从 Murray 定律。如果分级网络成对称结构, 根据 Murray 定律, 整个流道的剪切力是一个常数。文献 [50-54] 中, 使用 CFD(computational fluid dynamics) 技术预测复杂流路网络中的流体分布和阻力, 这种技术的优势在于能够准确地研究整个网络中流体的流动细节, 包括任意截面上的流速分布、剪切力分布和压力分布, 但在流道网络庞大且复杂的情况下, 应用这种技术需付出高昂的计算代价。因此开发了类似使用欧姆定律分析电阻网络的流动阻力分析方法^[55-57], 这类方法不能准确给出分支网络中的流动细节, 但可实现快速的流动阻力估算分析。

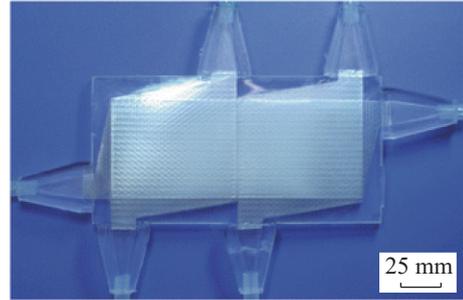


图7 由 21 层微流控芯片叠加形成的膜组件^[45]

Fig. 7 Membrane contactor consisted by 21 layers of microfluidics chip^[45]

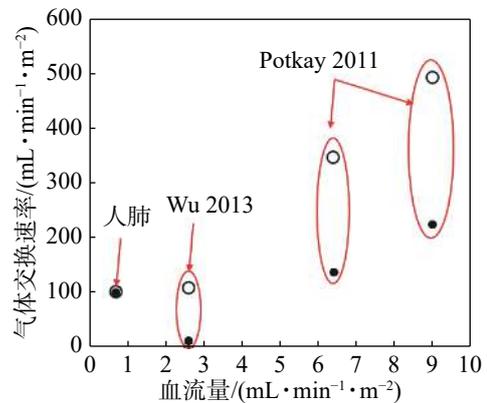


图8 典型微流控人工膜肺气体交换速率与血液流量的关系

Fig. 8 Correlation of blood flow and gas exchange rate of typical microfluidics artificial lung

2.4.4 微流控膜肺生物相容性的改性

和传统的膜肺组件一样,需采取一定技术措施防止通道内发生血栓和堵塞问题。在同等换气量条件下,微流控膜肺的持血量往往只有中空纤维式膜肺的十几分之一,大大减少了血液接触异物的面积,但 PDMS 材料本身是疏水的,有机物极易污染膜的表面,细胞易在膜表面发生沉积凝血。对 PDMS 材料改性的思路类似于 PMP 材料,即将内皮细胞种植到通道表面或在通道表面负载抗凝性材料。Gimbel 等^[58]率先证实种植内皮细胞后,微流控膜肺的气体交换速率无明显改变,但微流控膜肺的生物相容性获得改善。图 10 通过荧光显微镜显示了种植过人脐静脉内皮细胞的微流道表面,细胞染色结果可证实这些细胞具有生物活性。Hellmann 等^[59]研究肽 RGD 偶联聚二甲基硅氧烷薄膜在表面种植内皮细胞后的长效气体交换性能,血液流量为 $1.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,通道可在长达 21 d 中壁面剪切力维持在 $2.9 \times 10^{-5} \text{ N} \cdot \text{cm}^{-2}$,膜的气体交换性能也未降低。Thompson 等^[60]通过在膜表面负载亲水性聚乙烯醇(PEG)涂层及在扫气中负载 NO 增强微流控膜肺的性能,发现综合利用这两种技术手段可显著延长膜肺的有效工作时间。

3 结论和展望

3.1 结论

综述人工膜肺的发展历程和研究现状,结果表明:在材料方面人工膜肺先后经历了 3 代技术更替,主要的发展策略为选用透氧性能更好的基材、通过改进制膜工艺减小膜内的气体传质阻力以优化材料的透气性、通过涂层技术改善膜材料的生物相容性;在组件设计方面采用现代加工技术,主要的改进思路是提高膜的填充率、改善组件内部膜材料的分布均匀性。目前,基于 PMP 材料的中空纤维式膜肺组件的性能优化已进入瓶颈期。

3.2 展望

随着体外氧合膜肺技术的发展,目前商业人工膜肺存在的膜侧传质阻力大、生物相容性差等问题将会逐步克服,未来在以下方面值得进一步发展突破。

1) 在传统中空纤维式膜肺氧合器方面,需进一步筛选、合成透气性更强的高分子材料,优化现有材料的生物相容性。进一步探明氧分子和二氧化碳分子在高分子材料内部的溶解和传递规律,通过采用材料基因设计方法,合成出透气性能远高于目前 PMP 材料的高分子材料;进一步优化氧合器内部流体路径,利用微观尺度下溶血、血栓和传热传质的数值模拟和优化技术,对氧合器内部血液流动与气体交换状态进行仿真研究,获得优化的膜组件结构,再采用新的封装工艺制造出性能更佳的组件。

2) 在下一代人工膜肺氧合器方面,微流控技术的发展给未来膜肺的改进提供了新的技术手段。目前阶段微流控膜肺依然需在以下方面取得突破:实验室中开发的微流控膜肺气体交换量最高只能达到人肺气体交换量的几十分之一,需通过大规模的芯片并行以获取可用于成人所需的氧含量;进一步降低大量微通道串并联导致的巨大压降,在低血液流量条件下维持通道的畅通,这需进一步改善材料表面的生物相容性。另外对于制造技术方面,现有的光刻、微切削、微型 3D 打印均只能打印长度几英寸的微小通道,无法一次性制造大面积的人工膜肺芯片,需发展新的制造工艺来解决这个问题;现有的微纳制造技术成本较高,同等体积的微流控膜肺制造成本远高于中空纤维膜式膜肺。未来可开发新的微纳加工手段,设计制造更加仿生的人工

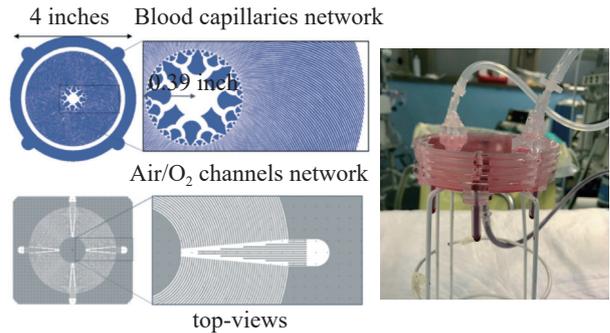


图9 采用仿生设计的血液流动^[44]

Fig. 9 Blood flow channels by biomimic design^[44]

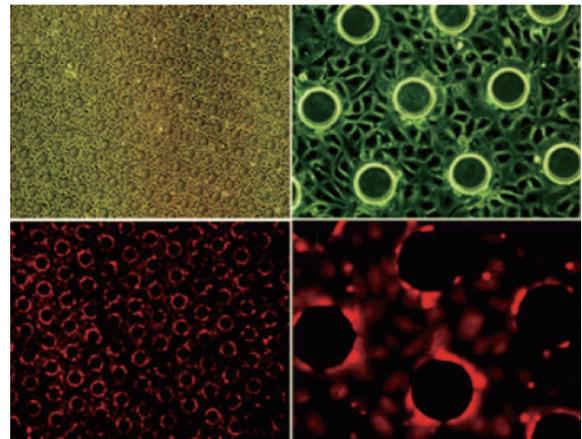


图10 种植过人脐静脉内皮细胞的 PDMS 膜表面荧光显微镜^[58]

Fig. 10 Fluorescence microscopy of PDMS membrane seeded with human umbilical vein endothelial cells^[58]

膜肺氧合器,最终使氧合器在传质速率、生物相容性方面更加接近天然肺,终极目标是实现采用天然空气作为气源,并植入人体长期使用。

参考文献:

- [1] MELSROSE D G. Mechanical heart-lung use in man[J]. *British Medical J*, 1953, 2(4827):57-62.
- [2] 高力. 新冠肺炎实时数据统计[EB/OL]. (2022-12-10) [2023-03-02]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [3] 布鲁斯·艾尔沃德, 梁万年, 董小平, 等. 中国-世界卫生组织新型冠状病毒肺炎(COVID-19)联合考察报[EB/OL]. (2020-02-29) [2023-03-02]. http://guoqing.china.com.cn/2020-02/29/content_75758937.htm.
- [4] 黑飞龙. 中国生物医学工程学会体外循环分会2012年的统计[EB/OL]. (2012-03-05)[2023-03-02]. http://www.chinacpb.com/wenxian_list.asp?channelid=636&vol_id=35&pageno=1.
- [5] 黄文杰. 2018全球与中国市场ECMO系统深度研究报告(No. 4004893)[EB/OL]. (2018-05-10)[2023-03-02]. <http://www.chinabgao.com/report/4004893.html>.
- [6] 张赫, 尹薇, 候佳欣. 打破欧美产品垄断局面 我国首台国产ECMO获批[EB/OL]. (2023-01-06)[2023-03-02]. https://m.baidu.com/bh/m/detail/ar_9689646498468814457.
- [7] EVSEEV A K, ZHURAVEL S V, ALENTIEV A Y, et al. Membranes in extracorporeal blood oxygenation technology[J]. *Membr Membr Technol*, 2019, 1(4):201-211.
- [8] IWAHASHI H, YURI K, NOSÉ Y. Development of the oxygenator: past, present, and future[J]. *J Artif Organs*, 2004, 7:111-120.
- [9] PALANZ D, QIU F, BAER L, et al. Evolution of the ECLS circuitry[J]. *J Artif Organs*, 2010, 34(11):869-873.
- [10] BETIT P. Technical Advances in the field of ECMO[J]. *Respir Care*, 2018, 63(9):1162-1173.
- [11] MUELLER M O, KESSLER E, HORNSCHIEDT R R, et al. Integrally asymmetrical polyolefin membrane for gas exchange[P]: US6409921-B1. 2002-06-25.
- [12] WESTER L. Biomaterials for Artificial Organs[M]. Cambridge: Woodhead Pub Ltd, 2011:3-33.
- [13] HEIN E, FOG L M, THIARA A S, et al. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits selectively deplete the pattern recognition molecule ficolin-2 of the lectin complement pathway in vivo[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179:294-299.
- [14] LAI A, DEMAREST C T, DO-NGUYEN C C, et al. 72-hour in vivo evaluation of nitric oxide generating artificial lung gas exchange fibers in sheep[J]. *Acta Biomater*, 2019, 90:122-131.
- [15] ARAZAWA D T, OH H I, YE S H, et al. Immobilized carbonic anhydrase on hollow fiber membranes accelerates CO₂ removal from blood[J]. *J Membr Sci*, 2012, 403/404:25-31.
- [16] PFLAUM M, KÜHN -KAUFFELDT M, SCHMECHEBIER S. Endothelialization and characterization of titanium dioxide-coated gas-exchange membranes for application in the bioartificial lung[J]. *Acta Biomater*, 2017, 50:510-521.
- [17] XIN H, WANG W, ZHI Z, et al. Surface monofunctionalized polymethyl pentene hollow fiber membranes by plasma treatment and hemocompatibility modification for membrane oxygenators[J]. *Appl Surf Sci*, 2016, 362:355-363.
- [18] 李磊, 刘耀东, 黄鑫, 等. 一种低温等离子体改性膜式人工肺方法: CN104001224 A[P]. 2014-08-27.
- [19] MALKIN A D, YE S H, LEE E J, et al. Development of zwitterionic sulfobetaine block copolymer conjugation strategies for reduced platelet deposition in respiratory assist devices[J]. *J Biomed Mater Res*, 2018, 106(7):2681-2692.
- [20] WIEGMANN B, SEGGERN H V, HOFFLER K, et al. Developing a biohybrid lung-sufficient endothelialization of poly-4-methyl-1-pentene gas exchange hollow-fiber membranes[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2016, 60:301-311.
- [21] LENA M, CHRISTIAN H, JI P, et al. Towards a biocompatible artificial lung: covalent functionalization of poly(4-methylpent-1-ene) (TPX) with cRGD pentapeptide[J]. *Beilstein J Org Chem*, 2013, 9:270-277.
- [22] PFLAUM M, MERHEJ M, PEREDO A. Hypothermic preservation of endothelialized gas exchange membranes[J]. *J Artif Organs*, 2020, 44(12):E552-E565.
- [23] GIBBON J H J R. The application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery[J]. *Minn Med*, 1954, 37:171-180.
- [24] SCHULTE H D. First steps in membrane oxygenation and prolonged extracorporeal perfusion in Duesseldorf using the bramson membrane lung[J]. *Perfusion*, 2003, 18:185-89.
- [25] CARLSON R G, LANDE A J, IVEY L A, et al. The Landé-Edwards disposable plastic membrane oxygenator for total and partial cardiopulmonary support during aortocoronary artery-vein graft operations[J]. *Eur Surg Res*, 1972(4):393-406.
- [26] KAYE M P, PACE J B, BLATT S J, et al. Use of a capillary membrane oxygenator for total cardiopulmonary bypass in calves[J]. *J Surg Res*, 1973, 14:58-63.
- [27] HORTON S, THUYS C, BENNETT M, et al. Experience with the Jostra rotatflow and quadrox D oxygenator for ECMO[J]. *Perfusion*, 2004, 19:17-23.
- [28] ORIZONDO R A, CARDOUNEL A J, KOMOS R T, et al. Artificial lungs: current status and future directions[J]. *Curr Transpl Rep*, 2019, 6:307-315.
- [29] WAGER P D. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases[J]. *Euro Respir J*, 2015, 45:227-243.
- [30] MAINA J N. Structure, function and evolution of the gas exchangers: comparative perspectives[J]. *J Anat*, 2002, 201(4):281-304.

- [31] MEBAN C. Thickness of the air-blood barriers in vertebrate lungs[J]. *J Anat*, 1980, 131(2):299–307.
- [32] SOARES J H N, BROSNAN R J, FUKUSHIMA F B, et al. Solubility of haloether anesthetics in human and animal blood[J]. *Anesthesiologists*, 2012, 117(1):48–55.
- [33] 冯元祯. 生物动力学: 血液循环[M]. 戴克刚, 译. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1983.
- [34] BAZHENOV S D, BILDYUKEVICH A V, VOLKOV A V. Gas-liquid hollow fiber membrane contactors for different applications[J]. *Fibers*, 2018, 6(4):76–82.
- [35] DUFFY D C, MCDONALD J C, SCHUELLER O J A, et al. Rapid prototyping of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane)[J]. *Anal Chem*, 1998, 70:4974–84.
- [36] KUNG M C, LEE J K, KUNG H H, et al. Microchannel technologies for artificial lungs: (2) screen-filled wide rectangular channels[J]. *ASAIO J*, 2008, 54(4):383–389.
- [37] LEE J K, KUNG M C, KUNG H H, et al. Microchannel technologies for artificial lungs: (3) open rectangular channels[J]. *ASAIO J*, 2008, 54(4):390–395.
- [38] FEDERSPIEL W J, SVITEK R G. Artificial lung: current research and future directions[J]. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, 2004:922–931.
- [39] LEE J K, KUANG H H, MOCKROS L F. Microchannel technologies for artificial lungs: (1) theory[J]. *ASAIO J*, 2008, 54(4):372–382.
- [40] POTKAY J A. A high efficiency micromachine artificial lung (TRANSDUCERS)[C]//International Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference. Denver: IEEE, 2009:2234–2237.
- [41] POTKAY J A, MAGNETT M, VINSON A, et al. Bio-inspired, efficient, artificial lung employing air as the ventilating gas[J]. *Lab Chip*, 2011, 11:2901–2909.
- [42] POTKAY J A. A simple, closed-form, mathematical model for gas exchange in microchannel artificial lungs[J]. *Biomed Microdevices*, 2013, 15:397–406.
- [43] POTKAY J A. The promise of microfluidic artificial lungs[J]. *Lab Chip*, 2014, 14:4122–4138.
- [44] GIMBEL A A, HSIAO J C, KIM E S, et al. A high gas transfer efficiency microfluidic oxygenator for extracorporeal respiratory assist applications in critical care medicine[J]. *Artificial Organs*, 2021, 45:247–264.
- [45] RIEPER T, MÜLLER C, REINECKE H. Novel scalable and monolithically integrated extracorporeal gas exchange device[J]. *Biomed. Microdevices*, 2015, 17:1–10.
- [46] DABAGHI M, SARAEI N, FUSCH G, et al. An ultra-thin, all PDMS-based microfluidic lung assist device with high oxygenation capacity[J]. *Biomicrofluidics*, 2019, 13:034116.
- [47] DABAGHI M, SARAEI N, FUSCH G, et al. Microfluidic blood oxygenators with integrated hollow chambers for enhanced air exchange from all from all four sides[J]. *J Membr Sci*, 2020, 596:117741.
- [48] KNIAZEVA T, EPSHTEYN A A, HSIAO J C, et al. Performance and scaling effects in a multilayer microfluidic extracorporeal lung oxygenation device[J]. *Lab Chip*, 2012, 12:1686–1695.
- [49] WU W, ROCHOW N, CHAN E, et al. Lung assist device: development of microfluidic oxygenators for preterm infants with respiratory failure[J]. *Lab Chip*, 2013, 13:2641–2650.
- [50] SHAILENDRA K T, SOMASHEKARA B, KRISHNA K M. Design and fabrication of low-cost microfluidic channel for biomedical application[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10:9215.
- [51] SAHA A A, MITRA S K, TWEEDIE M, et al. Experimental and numerical investigation of capillary flow in SU8 and PDMS microchannels with integrated pillars[J]. *Microfluid Nanofluid*, 2009, 7:451–465.
- [52] SONG H, WANG Y, PANT K. System-level simulation of liquid filling in microfluidic chips[J]. *Biomicrofluidics*, 2011, 5(2):024107.
- [53] KANG S, BANERJEE D. Modeling and simulation of capillary microfluidic networks based on electrical analogies[J]. *J Fluids Eng*, 2011, 133:054502.
- [54] ZHANG L, JONES B, MAJEED B, et al. Study on stair-step liquid triggered capillary valve for microfluidic systems[J]. *J Micromech Microeng*, 2018, 28:065005.
- [55] DAVID M, BEN J. Modeling of capillary-driven microfluidic networks using electric circuit analogy[J]. *SN Appl Sci*, 2020(2):1–19.
- [56] OH K W, LEE K, AHN B, et al. Design of pressure-driven microfluidic networks using electric circuit analogy[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(3):515–545.
- [57] JIANG Z Y, QU Z G, ZHANG J F, et al. Rapid prediction method for thermal runaway propagation in battery pack based on lumped thermal resistance network and electric circuit analogy[J]. *Appl Energy*, 2020, 268:115007.
- [58] GIMBEL A A, FLORES E, KOO A, et al. Development of a biomimetic microfluidic oxygen transfer device[J]. *Lab Chip*, 2016, 16:3227–3234.
- [59] HELLMANN A, KLEIN S, HESSELMAN F, et al. EndOxy: mid-term stability and shear stress resistance of endothelial cells on PDMS gas exchange membranes[J]. *Artif Organs*, 2020, 44(10):e419–e433.
- [60] THOPSON A J, MA L J, MAJOR T, et al. Assessing and improving the biocompatibility of microfluidic artificial lungs[J]. *Acta Biomater*, 2020, 112:190–201.