

# 血液透析膜的应用及其改性研究进展

于金刚<sup>1</sup>, 蒋新宇<sup>1</sup>, 焦飞鹏<sup>1</sup>, 陈晓青<sup>1</sup>, 陶立坚<sup>2</sup>

1. 有色金属资源化学教育部重点实验室(中南大学), 长沙 410083
2. 中南大学湘雅医院肾内科, 长沙 410008

**摘要** 急性肾功能衰竭是致命重症。临床治疗上述疾病的方法只有两种:血液透析或换肾。目前血液透析是治疗广大急性肾功能衰竭患者的主要手段。在血液透析设备中,透析膜至关重要。近年来,血液透析对其用膜的要求不断提高。本文综述了透析用膜的种类及其制备工艺、改性原理及方法,详细介绍了纤维素(cellulose)、醋酸纤维素(cellulose acetate, CA)、壳聚糖(chitosan, CS)、聚砜(polysulfone, PS)、聚醚砜(poly(ether sulfone), PES)、聚丙烯腈(polyacrylonitrile)、乙烯-乙醇共聚物(ethylene-vinyl alcohol copolymer, EVOH)、聚甲基丙烯酸酯(poly(methyl methacrylate), PMMA)、聚乙烯醇(Poly(vinyl alcohol), PVA)等血液透析膜的优缺点。针对血液透析对其用膜要求的不断提高,提出了针对血液透析膜改性处理,提升其生物相容性、改善其透析性能及开发新型透性膜的一些措施,对新型血液透析膜的研究和开发有一定的参考价值。

**关键词** 血液透析膜;种类;应用;改性

中图分类号 R318.021

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2013.h1.019

## Progress in the Applications and Modification of Dialysis-membranes

YU Jingang<sup>1</sup>, JIANG Xinyu<sup>1</sup>, JIAO Feipeng<sup>1</sup>, CHEN Xiaoqing<sup>1</sup>, TAO Lijian<sup>2</sup>

1. Key Laboratory of Resources Chemistry of Nonferrous Metals, Ministry of Education, Central South University, Changsha 410083, China
2. Department of Nephrology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

**Abstract** Acute or chronic renal failure is a deadly severe disease. There are only two ways to cure these diseases, namely, hemodialysis and kidney transplant. Hemodialysis is the main means for curing patients at present. The key hemodialysis equipments are dialysis-membranes. The demand for dialysis-membranes with high performance is unceasingly rising. The types of dialysis-membranes and their preparation techniques, and the methods and theories for their modification are summarized. The advantages and disadvantages of cellulose, cellulose acetate (CA), chitosan (CS), polysulfone (PS), poly(ether sulfone) (PES), polyacrylonitrile, ethylene-vinyl alcohol copolymer (EVOH), poly (methyl methacrylate) (PMMA), and poly (vinyl alcohol) (PVA) are introduced in detail. With continuously heightened demands for the use of dialysis-membranes, some new ideas for improving the biocompatibility and related physicochemical properties for dialysis-membranes by chemical modification or designing new dialysis-membranes are presented. The results possess some reference value for researching and developing novel dialysis-membranes.

**Keywords** dialysis-membranes; type; application; modification

### 0 引言

血液透析是治疗急性肾功能衰竭的有效替代疗法,临床应用的血液透析设备由透析机、水处理系统、透析液系统

和透析器组成,能代替人体肾脏达到血液净化目的<sup>[1]</sup>。血液透析过程是以选择性透过膜为分离介质,借助膜两侧血液和透析液之间的浓度梯度、渗透压梯度和压力梯度,使急性肾

收稿日期:2012-12-03;修回日期:2013-01-07

基金项目:国家自然科学基金项目(21201181, 21276282);教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目(新教师类)(20110162120070);中南大学有色金属资源化学教育部重点实验室开放基金项目(2012-KF-04)

作者简介:于金刚,副教授,研究方向为新材料制备及应用、分离分析新技术等,电子信箱:yujg\_zhoufl@yahoo.com;陈晓青(共同通信作者),教授,研究方向为分离分析新技术,电子信箱:xqchen@csu.edu.cn;陶立坚(共同通信作者),教授,研究方向为血液透析与净化,电子信箱:taolj@xysm.net

功能衰竭患者血液中的尿素、肌肝酸、尿酸等毒素及体内滞留过多的水分扩散至透析液,同时人体必需的相关离子从透析液中扩散至血液进行补充,进而维持电解质和酸碱平衡<sup>[23]</sup>。所以,在血液透析领域,透析膜是透析设备最重要的部分,血液透析治疗效果好坏决定于透析膜材料质量之优劣<sup>[4]</sup>。

膜材料具有分离效率较高、能耗低、操作简便等特点,在分离、富集、纯化等领域应用广泛。1945年,Kolf(荷兰)制备了血液透析用膜并率先开发了第一个人工肾,至今已实现工业化生产。从此以后,膜在人造器官中扮演着愈来愈重要的角色。目前,有超过80万人依赖人工肾脏维持生命。1994年全球透析膜的销售额达到14亿美元之巨,占有膜销售总额的40%。

近年来,新开发了多种聚合物用于制备血液透析膜。聚合物材料用于制备透析膜时,需具备下列共同属性:良好的生物活性、血小板黏附率低、防止病人对氧化应激、不易凝血(可有效减少透析过程中抗凝血剂用量)、不易激活白细胞、能有效阻滞透析液中有害成分、成本低、易纺性、较好的形貌<sup>[5]</sup>。此外,透析膜需具有良好筛分性能,即透析膜能清除小分子量或中等分子量尿毒症毒素如尿素(平均分子量  $M_w=60\text{g/mol}$ )、尿酸及肌酐酸( $M_w=130\text{g/mol}$ )、胰岛素( $M_w=5700\text{g/mol}$ )、b2-微球蛋白( $M_w=11800\text{g/mol}$ ),同时截留蛋白质如人血清蛋白(Human Serum Albumin, HSA,  $M_w=66000\text{g/mol}$ )及更大的粒子。基于纤维素(cellulose)、改性纤维素(如,醋酸纤维素 cellulose acetate, CA)、聚丙烯腈(polyacrylonitrile)、聚甲基丙烯酸酯(poly(methyl methacrylate), PMMA)、壳聚糖(chitosan, CS)、乙烯-乙醇共聚物(ethylene vinyl alcohol copolymer, EVACP)、聚砜(polysulfone, PS)、聚乙烯醇(poly(vinyl alcohol), PVA)、聚醚砜(poly(ether sulfone), PES)、乙烯-乙醇共聚物(ethylene-vinyl alcohol copolymer, EVOH)及聚酰胺(polyamide, PA)等的血液透析膜被开发并已临床应用。

基于透析膜材质的不同,临床使用时其生物相容性、水通透性、尿毒症毒素清除等方面尚存在较大差异。研究表明,尿毒症患者的存活率与透析膜品质密切相关。近年来,研究者们广泛而深入地研究了不同膜材料对多种物质的吸附特性,考查了影响透析膜吸附特性的原因及因素,探讨了膜吸附特性对疗效及机体免疫状况的影响<sup>[67]</sup>。这些研究为开发新型透析膜、改变和利用膜吸附特性、高效清除尿毒症毒素、减少透析中不利因素提供了重要借鉴。

本文基于前人研究,从血液透析用膜的种类及其制备工艺、改性原理及方法等方面介绍了血液透析膜的进展情况,详细综述了血液透析膜材料改性研究的最新进展,并提出了血液透析膜接枝修饰及开发新型透析膜的一些举措。

## 1 透析膜材料研究进展

### 1.1 纤维素膜与 CA 膜

#### 1.1.1 膜的优点及其使用中存在的问题

纤维素(分子式如图1)及CA膜结构规整,选择通透性

好、价格低廉、物理性能(如弹性)适当,在血液透析时较为常用<sup>[4,8]</sup>。但纤维素膜与CA膜的耐热性与化学稳定性较差,对其低温消毒或清洗时,膜结构便被破坏,采用蒸汽/化学消毒等处理以期其重复使用则更难实现。

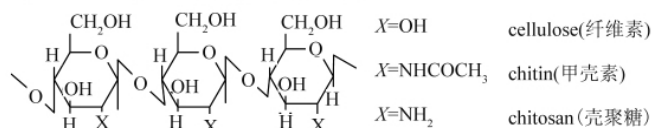


图1 纤维素、甲壳素、壳聚糖化学分子式

Fig. 1 Chemical formulas of cellulose, chitin and chitosan

CA透析器的生产、储藏过程中易产生降解产物,易引发患者并发症。研究发现经CA膜透析治疗的患者在7~24a曾出现结膜炎、听觉损失、视力退化及头痛等并发症,这与该透析模块被存放11a密切相关,而因膜材料的长时间存放引起的降解是罪魁祸首<sup>[9]</sup>。通过对存放13a的透析器、合成的模型化合物及对比参照组等系列CA膜降解产物的提取物进行兔体外毒性试验,发现从前两者中提取的有毒物质具有很强氧化应激。Moore等<sup>[10]</sup>研究了存放12a之久的CA膜透析器的膜及其降解产物对人中性粒细胞影响,发现人中性粒细胞会被老化的CA膜激活发生变质,患者因此出现炎症反应。

#### 1.1.2 膜的化学改性及短期存放

基于CA膜耐热性与化学稳定性差这一缺陷,在不影响其选择通透性及血液相容性的前提下,尝试提高其热力学/化学稳定性对于其发展与应用至关重要。改善制膜工艺或采用共混加入其他辅料制膜被证明是改善膜性能的有效方法与途径。Saljoughi等<sup>[14]</sup>以CA( $M_w=52000$ )为聚合物、聚乙二醇(PEG,  $M_w=400$ )为添加剂、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)为溶剂,采用相转移法制备了不对称CA膜。研究表明,增加PEG比例、提高凝固浴温度(CBT)均可改善纯水透过率(PWP)、胰岛素及人血清蛋白(HAS)的传递,也有利于膜次层中大型孔洞的形成,反之亦然;采用干/湿法纺丝过程<sup>[11]</sup>从纤维素/N-甲基吗啉-N-氧化物/水的原液制备不对称纤维素中空纤维膜(CHFM),发现自然干燥使膜收缩而变得致密,乙醇-正己烷交换新干燥工艺则最大程度保持了膜的初纺CHFM形貌,膜的机械强度性能保持良好。

将纤维素与大豆分离蛋白(SPI)溶液分别在5%醋酸(质量分数)、5%硫酸(质量分数)中注模并凝固成型,改变了膜的微观结构,制得多孔薄膜<sup>[12]</sup>。研究表明,膜的交联截面和表面上的空隙大小与SPI浓度有关而与凝固剂无关<sup>[12]</sup>。SPI溶液质量分数为10%时所得材料在醋酸中凝固成膜后,具有更好的抗拉强度、断裂伸长率,且孔隙大小适当。此外,细胞培养实验中,人脐静脉内皮细胞(ECV304)在膜上生长良好;体外置入试验中,SPI修饰的膜比纯纤维膜有更好的体内生物相容性和生物降解性能。

在膜表面接枝生物活性分子也是改善膜的生物相容性的有效途径。Mahlicli等<sup>[13]</sup>采用相转化法(干法)将脲酶固定在

CA膜上改变了膜的形貌,但保存了膜的机械性能,改善了膜的尿素转运速率,提高了尿素和肌苷酸渗透系数,且降低了蛋白吸附能力。研究表明,将肝素固定在CA中空纤维膜上也可提升其透析时的抗凝作用<sup>[14]</sup>。

此外,基于CA膜透析器的长期存放会产生降解产物引发并发症,在生产与使用过程中尽量避免其长期存放,这是可以人为控制的主观影响因素。

## 1.2 CS膜

### 1.2.1 CS膜的优、缺点

正常肾脏可排泄多种物质,尤其是分子量 $\leq 60000$ D的蛋白质。相比之下,纤维素膜仅能清除分子量 $>20000$ D的一些无关紧要的溶质。慢性尿毒症患者经长期血液透析,体内 $\beta 2$ -微球蛋白蓄积致使相关性淀粉样变,直接影响了患者的生存质量和存活率<sup>[15]</sup>。透析时,相关性淀粉样变是终末期肾病常见的并发症,常规低通量血液透析不能清除大分子和中分子毒素,如 $\beta 2$ -微球蛋白等。应用超纯透析液、改用高通透性、生物相容性良好的透析膜(如CS膜)进行高通量透析或血液透析滤过,一定程度上能降低患者血液中的 $\beta 2$ -微球蛋白浓度,从而有效预防和减少了体内 $\beta 2$ -微球蛋白积聚。在治疗患者并预防因长期血液透析引起的相关性淀粉样变时,CS膜发挥了重要作用。

### 1.2.2 CS膜的化学改性

CS是一种结构类似于糖胺聚糖的多糖,是甲壳素(chitin)的N-脱乙酰基衍生物,亲水性和生物相容性良好,在血液透析膜、人造皮肤、生物活性伤口敷料等生物医药领域应用广泛<sup>[16]</sup>。甲壳素是甲壳类动物壳和真菌细胞壁的结构组成部分,可从海产品中廉价获得。作为多糖,CS与甲壳素有类似纤维素的骨架结构,在其碳-2位上分别含有乙酰氨基和氨基官能团(图1)<sup>[17]</sup>。CS不溶于水、碱溶液及有机溶剂,但在有机稀酸中可凝胶化,这一属性使CS能作为固定酶/细胞的基质,应用于分离过程。将CS成膜时,膜的孔状结构及其本身属性对其选择性渗透也有显著影响<sup>[18,19]</sup>。

采用嵌段共聚,可提高CS膜的生物相容性及渗透率。Anderson等<sup>[20]</sup>以CS与4种含有不同链长环氧乙烷(EO)和环氧丙烷(PO)的聚环氧乙烷/聚环氧丙烷/聚环氧乙烷(PEO/PPO/PEO)三嵌段共聚物(普朗尼克,Pluronic复合多元醇)构建了物理互穿网络(PIN)膜。CS羟基/氨基与PEO或PPO醚氧原子通过分子间氢键作用形成大分子配合物,中和CS成盐后,氢键结构最终形成了PIN。CS膜不是多孔的,而CS-Pluronic物理互穿网络膜是高空隙的,其孔径与引入的Pluronic复合多元醇种类有关。采用CS-Pluronic物理互穿网络膜,维生素B<sub>12</sub>及白蛋白清除率大大提高,随膜中Pluronic复合多元醇的PEO嵌段长度增加血小板附着率及激活范围亦明显减小。Pluronic复合多元醇的亲水PEO链可延伸至水介质中,产生的空间斥力有效抑制了血浆蛋白和细胞的吸附。结果表明,CS-Pluronic物理互穿网络膜是一种血液相容性好、大分子量毒素清除率高的血液透析膜。

交联生物活性物质,可提升透析膜的抗菌能力及生物相容性。Pathak等<sup>[21]</sup>研究制备了具有良好抗菌(如大肠杆菌)性能、生物相容性的多孔Cu(II)交联的壳聚糖膜(Cu(II)-cross-linked chitosan membrane, CCCM),对于总蛋白及人血清蛋白(HAS)吸附量分别高达 $263\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $75\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。采用“扩散细胞模型”进行透析研究,发现约84.4%尿素能从水溶液中被膜清除,这种膜在血液透析中将有很好的应用前景。

最近,Radhakumary等<sup>[22]</sup>以硝酸铯铵作为引发剂,将CS与乙烯醋酸酯接枝共聚制备了血液相容的、无细胞毒性的、可生物降解的改性CS-g-PVAc(chitosan-g-poly(vinyl acetate))膜。理化检测表明,这种膜在天然CS与合成聚合物PVAc的协同效应下,机械稳定性良好,疏水性/亲水性可调范围大。在37°C下体外对比试验(对照物为商用纤维素膜)中,该膜对肌酐、尿素、葡萄糖有很好的渗透性,对人体必需的营养蛋白白蛋白则不可渗透。

生物活性分子接枝修饰的CS解决了透析膜的生物相容性、机械稳定性及渗透率,将在人工肾脏、人工胰脏等领域产生较大影响。

## 1.3 PS与PES膜

### 1.3.1 PS与PES膜简介

PS及PES制备的透析膜价格相对纤维膜昂贵许多,但这类膜的稳定性很好,有其自身优势。聚合物分子结构中的硫原子处于氧化态,使其极性较高,亲水性好,分子式如图2所示,PS及PES膜不易被玷污,膜的使用温度范围与pH值范围较广。PS可制成多孔结构为支撑、具备较高机械强度的、对溶质渗透性良好的不对称膜或具有致密表层的中空纤维膜<sup>[23]</sup>。

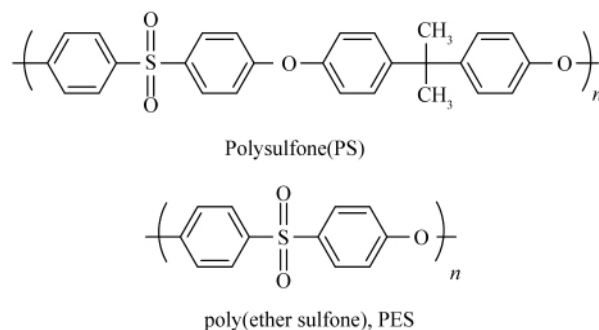


图2 聚砜与聚醚砜化学分子式

Fig. 2 Chemical formulas of PS and PES

### 1.3.2 PS与PES膜改性研究

由于蛋白质在PS或PES中空纤维表面发生吸附及变性,患者在治疗时易发生凝血,这一严重不足亟待解决。此外,大量蛋白质的吸附会导致膜的渗透性能显著下降,治疗效果变差。为了避免凝血,必须尽可能地减少蛋白质在膜表面的吸附,通常做法是在透析过程中灌输抗凝剂肝素,但采用改善中空纤维表面本身结构使其具备抗凝血作用,治疗效果会更加安全可靠。

为了提升PS或PES中空纤维膜的亲水性、渗透性及不

易被污染特性,采用共聚/共混是有效方法之一。Ishihara 等<sup>[24]</sup>将 2-甲基丙烯酸酞氧乙基磷酸胆碱(MPC)加入 PS,制备了 PS/MPC 聚合物合金 (MPC 在混合物中的质量分数在 7.0%~15%),所得 PS 中空纤维膜表面结构平整、无污染、具有不对称结构、机械强度高,可有效阻止蛋白质的吸附及沉积。MPC 主要聚集在膜的表面,溶质在 PS/MPC 膜上的渗透性好、蛋白质吸附量远比 PS 膜低,有效阻止了血小板的吸附。郭增革等<sup>[25]</sup>以离子液体氯代 1-烯丙基-3-甲基咪唑([AMIM]Cl)为溶剂纺制了纤维素/PES 共混中空纤维膜,发现随着 PES 含量的增加,中空纤维膜外表面孔洞结构变大、内表面结构变疏松、膜孔隙率与水通量升高,最大拉伸强度、断裂伸长率、杨氏模量等力学性能逐渐下降,结果则膜对尿素的清除效率逐渐提升,对溶菌酶和牛血清白蛋白的清除效率逐渐增大,在 PES 质量分数为 13%时分别达到最大值 24.05%和 19.91%。基于 PS 的两亲聚合物聚砜-g-聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯(PSf-g-POEM)与 PES 共混也可调节 PES 膜的疏水性及抗污性能<sup>[26]</sup>。结构分析表明,两亲聚合物 POEM 刷占据了膜表面组成的一半,表面高含量 POEM 有效地提升了膜亲水性与抗污性能。

对中空纤维膜接触血液的表层进行化学改性,亦能改善其生物相容性、血液相容性。贾悦等<sup>[27]</sup>制备了 PES 中空纤维血液透析膜,并针对制膜液中聚乙二醇(PEG)添加剂量、壁厚、内径等对膜物理和机械性能的影响进行了深入探讨,以牛血清白蛋白(BSA)、溶菌酶和尿素配制模拟液进行透析,发现减小中空纤维丝壁厚或内径所得的 PES 膜能更高效地清除较难去除的中分子毒素溶菌酶(清除率高达 64.2%)、小分子尿素(清除率高达 89.4%),并可有效保留 98%以上的大分子蛋白质 BSA。

抑制 PS 膜对小分子物质的吸附,可提升其血液相容性。基于 PEG 的生物惰性及其没有细胞表面的相互作用,在 PS 膜表面接枝 PEG 有望改善其细胞相容性及血液相容性<sup>[28]</sup>。新型 PS-g-PEG 膜表现出比 PS 膜更高水通量及 BSA 渗透性,对疏水性/亲水性小分子药物的吸附率均比 PS 膜明显低许多。将肝细胞在 PS-g-PEG 膜及 PS 膜表面培养 96h,前者的肝细胞存活性良好,表现出肝脏所特有的功能,后者的肝细胞全部死亡。新型 PS-g-PEG 膜在血液透析领域的潜在应用指日可待。

为了改善膜的亲水性能,Qiu 等<sup>[29]</sup>采用相转移制备了氯甲基化 CMPS 多孔膜,将引发剂固定在 PS 膜表面。通过在膜上的表面原子转移自由基聚合(SI-ATRP)接枝了聚丙烯酰胺(PAM)刷,发现改性膜的亲水性能与接枝聚合物链长成正比线性关系。

## 1.4 EVOH 膜

### 1.4.1 EVOH 膜的吸附特性及临床意义

近年来,随着长期透析患者、老年透析患者的增多,心血管并发症以及与长期透析有关的并发症频率急剧升高。所以,透析治疗必须减少氧化应激、减轻炎症效应。EVOH 膜是

一种亲水性、不带电荷的合成共聚膜,化学分子式见图 3。EVOH 膜表面光滑,保留了结构水,因此几乎不吸附血浆蛋白,所以 EVOH 膜透析有助于减轻心血管并发症及透析并发症。Nakano<sup>[30]</sup>研究发现,采用 EVOH 膜透析将会引发尽可能小的血小板激活效应,且几乎不会因活性嗜中性粒细胞产生活性氧。这样,患者外周循环状况好。结果发现,含有尿毒毒素的流体很容易经过胞间隙从细胞内进入血管内,透析过程中出现血块凝结的可能性极小,基因编码单核细胞趋化蛋白-1 和炎症性细胞因子(如 IL-6)被控制在较低水平。

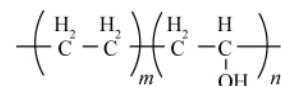


图 3 乙烯-乙烯醇共聚物化学分子式

Fig. 3 Chemical formula of EVOH

血液透析时使用抗凝血剂易引发出血性并发症及与慢性肝素有关的疾病,临床操作时很难解决。Cicchetti 等<sup>[31]</sup>尝试了一种简单有效、不需抗凝血剂的新透析法:透析操作在前稀释模式下以 750mL 生理盐水连续浸渍 3h,同时使用 EVOH 膜作为过滤器。通过针对 11 名慢性尿毒症志愿患者的 2000 次透析测评,结果表明 EVOH 膜具有良好的生物相容性且不易激活血液凝固,血液常规指标显示无论是前处理后或后处理,血液净化效果非常出色。

氧化应激与心血管并发症有关,可能影响血液透析患者。与传统透析器相比,EVOH 透析膜可能引发更少量的活性氧。Matsumoto 等<sup>[32]</sup>以三乙酸醋酸纤维(CTA)透析膜为对比物,评估了 EVOH 透析膜对尿毒症患者血浆蛋白氧化的影响。第 1 组试验中连续 2 个月交叉设计轮流使用 CTA 膜与 EVOH 透析膜,10 个样品透析前血样分析表明未发现蛋白质氧化压力指标及高级氧化蛋白产物水平;第 2 组试验测量了 12 位患者在 EVOH 膜透析 2 周前后的透析前血浆髓中过氧化物酶水平。结果发现,经过 2 个月的透析,虽然蛋白质氧化压力指标随膜的影响较小,但 EVOH 膜治疗的患者血浆高级氧化蛋白产物水平降低,而 CTA 透析膜治疗的患者则升高。随后的试验中,2 周 EVOH 膜透析结果表明尿毒症患者的过氧化物酶水平迅速降低。因此,采用 EVOH 膜透析可能通过抑制循环嗜菌细胞而减少了蛋白质氧化,这种新型生物相容性透析膜有望减少尿毒症患者因心血管导致的死亡率。

### 1.4.2 EVOH 膜的化学改性

自从 EVOH 被合成以来,EVOH 膜在水纯化、血液透析等领域得到广泛应用。含有活性官能团作为配体偶合位点的亲水性 EVOH 膜在亲和分离领域受到很大关注。为了改善其生物相容性,Avramescu 等<sup>[33]</sup>制备了大孔隙的、自由开放细胞型 EVOH 膜,其内表面面积大,且相互连通,在水相中可进一步化学改性。当采用水/二甲亚砜/EVOH 三元体系、或加入不同正烷基醇(碳链长 2~12)作为制膜液非溶剂添加剂的四元体系,可获得表面形貌各异的系列膜材料。在凝固浴(水)中加

入二甲亚砜形成的三元体系中,能延迟液-液分层的发生,从而在大孔形成被抑制之前即得到固-液分层主导的、颗粒均匀的膜结构,不过这种膜机械性能欠佳。在制膜液中加入正烷基醇(如庚醇、辛醇)可获得大孔的、空隙相互衔接的、结构规整(干燥后)的自由开放细胞型 EVOH 膜,所以,正烷基醇碳链长度及其浓度影响了成膜的形貌结构。

将上述 EVOH 膜与配体结合,有望用于蛋白质的亲和分离,但该膜仅能在水相中活化或化学改性。在此基础上,Avramescu 等<sup>[34]</sup>又尝试以丙三醇为稀释剂,采用水/1-辛醇/二甲亚砜/EVOH 四元体系、热致相分离(TIPS)技术制备了具有超滤性能的 EVOH 中空纤维膜,并以三氯三嗪或磺酰氯活化工艺成功固载了牛血清蛋白(BSA)配体(单位面积固载量达 0.1~0.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,约 4~8 $\text{mg}/\text{g}$ 膜)。而采用等离子活化方法,BSA 配体固载量更是高达 0.5~0.55 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (约 20~22 $\text{mg}/\text{g}$ 膜)。这种膜能有效清除血液或血浆中的内毒素。

在 25 $^{\circ}\text{C}$  下制备 EVOH 膜时,以二甲亚砜为溶剂、水为非溶剂、制备液中 EVOH 浓度约为 10%~25%,将拥有两个频率为 10MHz 探头的高度灵敏超声波检测器用于脉冲和接收制膜体系的声波,发现随着成膜时间的延长,槽液与制膜液/初生膜成长的界面上发生与时间相关的超声波信号移动,且移动速率随 EVOH 浓度的增加,在达到某一浓度时则出现明显下降。随时间发生的声波漂移改变与通过体系的声速和其在凝固浴与沉淀相中的二甲亚砜与水的双扩散有关:在低 EVOH 浓度时(10%),二甲亚砜能快速扩散进入水浴,形成的膜含有薄、稠密的上层与大孔下层;增加 EVOH 浓度则降低了传质速率,从而得到手指状膜结构<sup>[35]</sup>。因此,相转化速度与膜形貌有必然联系,溶剂或非溶剂的传质速率极大地影响了膜的形貌结构。基于此,超声波透射技术可望用于实时监控相转化法不对称 EVOH 膜的制膜工艺。

## 1.5 PMMA 膜

长期透析的患者常普遍出现慢性瘙痒现象,采用多种可用的治疗方法均无明显效果。由于 PMMA 膜可清除绝大部分“中等分子物质”,从而有效改善了患者的腕管综合症及营养不良等并发症,同时对抑制尿毒性瘙痒症有效<sup>[36]</sup>。Lin 等<sup>[37]</sup>认为血清细胞因子变化可能是引起尿毒性瘙痒症的根本原因,而 PMMA 人工肾(PMMA AK)能吸附更多的血清细胞因子。2006 年 7 月,300 名慢性血液透析患者中的 30 名出现严重尿毒性瘙痒症患者换用了 PMMA AK 治疗 4 周,每周均调查患者的瘙痒症状反应。换用 PMMA AK 治疗 1 周后患者即有尿毒性瘙痒症症状的减轻,使用 PMMA AK 透析四周后尿毒性瘙痒症系数从 23.46 $\pm$ 11.94 减至 7.38 $\pm$ 6.42 ( $P<0.001$ ),同时各项指标包括透析前血液尿素氮(BUN)、肌酐酞、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2\text{M}$ )、钙、磷酸盐、intact 甲状腺素(iPTH)、总  $\text{CO}_2$ 、铁蛋白、高敏 C 反应蛋白(hsCRP)、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、Kt/V 及  $\beta_2\text{M}$  清除等未发生改变。

从疏水性聚合物 PMMA(分子结构式如图 4)制得的新型高通量膜,能非特异性地在其表面吸附高分子量蛋白质。如

PMMA 膜对细胞色素 C( $M_w=12400$ )的吸附能力相对较差,可强力吸附  $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶原 A( $M_w=25000$ ),对白蛋白( $M_w=66000$ )的吸附也相对较强<sup>[38,39]</sup>。而聚丙烯腈(PAN)膜对上述蛋白的吸附能力更低,PS 膜更是从本质上对此类蛋白无吸附能力。蛋白质能进入 PMMA 膜的孔道可能是其吸附能力较强的原因。选择不同的膜材料对于清除炎性因子与防止白蛋白的流失均很重要。

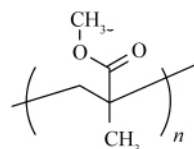


图 4 聚甲基丙烯酸酯的化学分子式

Fig. 4 Chemical formula of PMMA

数量巨大的蛋白质在 PMMA 膜的局限表面竞争有效位点,从而大大降低了膜的吸附量。此外,PMMA 膜的开发时间不长,仅仅只有 5a 左右,相关的改性技术及临床应用有待进一步的探讨与研究<sup>[40]</sup>。

## 1.6 PVA 膜的化学改性

### 1.6.1 PVA 膜的接枝改性

基于其分子结构中的活性羟基,PVA 具有优越的亲水特性,从其发展起来的膜具备较好的渗透性能,但是其血液相容性有待改善。Paul 等<sup>[41]</sup>在膜上负载了阿司匹林(ASA),透析时从膜表面缓慢释放的足量阿司匹林可能部分地抑制了血小板附着,ASA 负载量为 531 $\text{mg}/\text{cm}^2$  的 PVA 膜有助于减少透析时的肝素注入量,降低因肝素引发的副作用,从而有望应用于血液透析。

### 1.6.2 PVA 膜的制膜工艺改进

采用 PVA 制备中空膜可能有助于改善其膜性能。Barzin 等<sup>[42]</sup>通过在制膜工艺中加入聚乙二醇(poly(ethylene glycol), PEG)及加入或不加醋酸,并在相互转化过程中加入硫酸钠和氢氧化钠水溶液形成凝固浴,从而制备了 PVA 透析膜。通过测量从人体血清中清除尿毒毒素(尿素、尿酸、肌酐酞)的效率评估了膜性能,发现膜性能与其形貌密切相关。由于聚合物溶液极性较高,非溶剂(硫酸钠、氢氧化钠)在溶液中的扩散速度大大提升,增加 PEG 浓度可得到多孔、海绵状结构的膜,而这种多孔状结构更有利于清除尿毒毒素,原因可能是由于尿酸具有较大电离强度,与聚合物溶液以及凝固浴的正/负离子之间产生了较强静电作用。

PVA 水凝胶无毒、无致癌性、易加工,在组织替换、人造皮肤、口服药释放、透析膜等领域亦有应用,将其制成水凝胶膜可改善其生物相容性。Tudorachi 等<sup>[43]</sup>尝试了以戊二醛、四硼酸钠及 N,N'-亚甲基双丙烯酰胺/四硼酸钠混合物为交联剂制备了 PVA-丙烯酰胺水凝胶。这类 PVA 水凝胶膜是一种含交联亲水性聚合物的网络结构,可有效吸附/保留水和生物流体,为 PVA 在透析膜领域的应用提示了新的思路。

## 2 膜材料发展趋势

目前,制膜工艺已日趋成熟,具备自我配套、高密度组装模块、可反冲洗及低成本等诸多优点<sup>[44]</sup>。此外,膜分离过程趋于简单化,有效节约了能源。尽管合成膜已广泛应用于急性/慢性尿毒症患者的血液透析,但基于各种材料本身结构特性,尚存在生物相容性不好、选择性渗透性不好等缺点,如:易发生凝血,出现补体、白细胞和单核细胞激活,蛋白质及血小板在膜上的黏附与沉淀等,故不能满足现实需求。改善生物相容性、提高选择渗透性是开发新型透析膜的主要发展方向。

### 2.1 化学改性及共混处理

膜的改性始于 20 世纪 70 年代初。多年来,改性膜的机械强度、膜厚度、多孔膜的制备以及分子孔径控制、通量、渗水性、超滤率、中大分子毒素清除率、生物相容性均得到不同程度的改善。

蛋白质吸附、血小板黏附等在很大程度上取决于膜表面化学材料种类、亲水-疏水性质、电子分布、刚度、粗糙程度等<sup>[45]</sup>。针对血液透析膜进行化学改性、制备聚合物合金,是解决已有膜缺陷的两条有效途径<sup>[46,47]</sup>。通过化学改性可增大透析膜的比表面,加快模拟液或透析液的流速也可提高透析效率。Luo 等<sup>[12]</sup>开发的新型纤维素/SPI 中空膜就表现出这一优良特性。通过不同高分子链段间的嵌段和接枝、凝固形成高分子合金,亦可自由控制膜的孔径,改变透析膜的生物相容性,是透析膜正在研究的领域之一。

### 2.2 新型聚合物透析膜的开发

膜材料种类、制膜工艺、成膜机制、膜结构与性能的关系、不同模块的构建及其对透析的影响机制仍需深入研究<sup>[48,49]</sup>。如,新开发的 PMMA AK 是并发严重尿毒性瘙痒症的慢性血液透析患者的有效治疗手段<sup>[37]</sup>。不过,PMMA AK 减轻尿毒性瘙痒症的机制尚未明确,有待深入研究。

### 2.3 透析膜的成本控制

采用价格更低廉的生物原料制备透析膜可减轻患者的经济负担。为了降低成本,Meireles 等<sup>[50]</sup>曾尝试以报纸与柠檬籽为原料制备了 CA(取代度约为 2.65±0.07),并在 CA/二氯甲烷/水体系中加入高氯酸镁制备了廉价的不对称 CA 膜。

### 2.4 透析膜的协同作用

血液透析还必须维持患者营养平衡与全方位的生物相容性,因此高质量透析并不一定是高效率的透析<sup>[51]</sup>。将 PMMA 膜与 EVOH 膜透析器协同治疗,因聚砜膜引起的体重减少现象在那些获得前稀释在线血液透析滤过(HDF)的患者身上得到显著改善,这可能是协同治疗在某种程度上抑制了小分子量物质的清除,有效地维持了因大幅度清除小分子蛋白而丧失的平衡,让这种清除过程接近于人类的肾脏。

### 2.5 引入纳米技术开发新型膜材料

随着纳米材料制备技术的飞速发展,膜材料的纳米化有望将膜性能提升到一个新的水平,如以新型生物相容性纳米纤维素——导电聚合物聚吡咯(NCLS-PPy)制备电化学控制

透析的活化离子交换膜<sup>[52]</sup>,通过成纤维细胞、单核细胞株的间接毒性化验以及大鼠急性毒性测评其生物活性,该薄膜在大鼠体内、体外试验均未发现细胞毒性。将试制 NCLS-PPy 复合材料置于氩气中放置 4 周,依然保留了良好的电化学性能。但储存老化对 PPy 有一定负面影响,为了实现 NCLS-PPy 的透析膜应用,需有效控制储藏过程中 PPy 降解的发生。

## 3 展望

目前,临床使用透析膜多为以聚砜、聚丙烯腈等为膜材料的产品仍存在细胞相容性及血液相容性的系列问题,所以高通量、透析高效、细胞/血液相容性好的膜的研制,将是今后透析膜发展的主要方向。开发新的膜材料,或通过接枝、聚合、共混等化学改性方法改变膜材料属性及膜结构,从而提高膜的透析充分性和生物相容性,同时减少并发症,对于提高血液透析患者的生活质量至关重要。

现有透析膜的价格仍相对较高。2000 年,透析成本约 140 美元/次,病人每年花费高达 2 万美元/人。利用绿色、价格相对低廉的生物原料制备廉价透析膜对于减轻患者的经济负担有着重要意义。随着高分子材料制备与改性技术、新兴纳米技术的不断发展,与人类血管内皮接近的、透析性能与生物相容性能良好的、价格合适的透析膜将是未来透析膜发展的主要目标。

此外,高质量透析中的流体纯化也是重要影响因素之一,透析流体的细菌污染是恶化透析治疗生物相容性的最重要因素之一。使用 PMMA 膜与 EVOH 膜透析器对患者协同透析,患者成活率较好,即使在患者高龄 69 岁时,1a 成活率达 91.1%,5a 存活率也达到 76.6%<sup>[51]</sup>。所以,当科研工作者在开发新型透析膜的同时,透析液的研究也需同步跟进。

## 参考文献(References)

- [1] Locatelli F, Canaud B. Dialysis adequacy today: A European perspective [J]. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 2012, 27(8): 3043-3048.
- [2] Leypoldt J K, Lohman-Adham M, Jordan P, et al. Effect of hemodialysis and hemofiltration on plasma C.E.R.A. concentrations [J]. *Hemodialysis International*, 2012, 16(1): 20-30.
- [3] Javed F, Savkin A V, Chan G S H, et al. Recent advances in the monitoring and control of haemodynamic variables during haemodialysis: A review[J]. *Physiological Measurement*, 2012, 33(1): R1-R31.
- [4] Saljoughi E, Amirilargani M, Mohammadi T. Asymmetric cellulose acetate dialysis membranes: Synthesis, characterization, and performance [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 116(4): 2251-2259.
- [5] Daugirdas J T, Bernardo A A. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia[J]. *Kidney International*, 2012, 82(2): 147-157.
- [6] 张东亮, 王质刚. 血液透析膜吸附功能的研究进展[J]. *国外医学: 泌尿系统分册*, 2000, 20(5): 203-205.  
Zhang Dongliang, Wang Zhigang. Material Foreign Medical Sciences: Urology and Nephrology Foreign Medical Sciences, 2000, 20 (5): 203-205.

- [7] 王海涛, 于焱, 杜启云, 等. 血液透析器膜材料研究进展[J]. 膜科学与技术, 2009, 29(1): 96-100.  
Wang Haitao, Yu Tian, Du Qiyun, et al. Membrane Science and Technology, 2009, 29(1): 96-100.
- [8] Shibata T. Cellulose acetate in separation technology[J]. Macromolecular Symposia, 2004, 208(1): 353-370.
- [9] Lucas A D, Kalson J A, Nutter J C, et al. Identifying toxic degradation products in cellulose acetate dialyzers [J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2000, 53(5): 449-456.
- [10] Moore M A, Kaplan D S, Picciolo G L, et al. Effect of cellulose acetate materials on the oxidative burst of human neutrophils [J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2001, 55(3): 257-265.
- [11] Jie X M, Cao Y M, Qin J J, et al. Influence of drying method on morphology and properties of asymmetric cellulose hollow fiber membrane[J]. Journal of Membrane Science, 2005, 246(2): 157-165.
- [12] Luo L H, Wang X M, Zhang Y F, et al. Physical properties and biocompatibility of cellulose/soy protein isolate membranes coagulated from acetic aqueous solution [J]. Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition, 2008, 19(4): 479-496.
- [13] Mahlici F Y, Altinkaya S A. The effects of urease immobilization on the transport characteristics and protein adsorption capacity of cellulose acetate based hemodialysis membranes[J]. Journal of Materials Science-Materials in Medicine, 2009, 20(10): 2167-2179.
- [14] Kung F C, Chou W L, Yang M C. In vitro evaluation of cellulose acetate hemodialyzer immobilized with heparin [J]. Polymers for Advanced Technologies, 2006, 17(6): 453-462.
- [15] Gorevic P D, Munoz P C, Casey T T, et al. Gi2 mediates  $\alpha 2$ -adrenergic inhibition of adenylyl cyclase in platelet membranes: *In situ* identification with  $G\alpha C$ -terminal antibodies [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 1986, 83(20): 7809-7813.
- [16] Paul W, Sharma C P. Chitosan, a drug carrier for the 21st century: A review[J]. STP Pharma Sciences, 2000, 10(1): 5-22.
- [17] Dutta P K, Dutta J, Tripathi V S. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications [J]. Journal of Scientific and Industrial Research, 2004, 63(1): 20-31.
- [18] Krajewska B, Olech A. Pore structure of gel chitosan membranes. I. Solute diffusion measurements [J]. Polymer Gels and Networks, 1996(4): 33-43.
- [19] Ravi Kumar M N V. A review of chitin and chitosan applications[J]. Reactive & Functional Polymers, 2000, 46(1): 1-27.
- [20] Anderson D, Nguyen T, Lai P K, et al. Evaluation of the permeability and blood-compatibility properties of membranes formed by physical interpenetration of chitosan with PEO/PPO/PEO triblock copolymers[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2001, 80(8): 1274-1284.
- [21] Pathak A, Bajpai S K. Cu(II)-cross-linked chitosan membrane (CCCM): preparation, characterization and urea removal study using the diffusion-cell model (DCM)[J]. Designed Monomers and Polymers, 2009, 12(1): 43-55.
- [22] Radhakumary C, Nair P D, Nair CP R, et al. Chitosan-graft-poly(vinyl acetate) for hemodialysis applications [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2012, 125(3): 2022-2033.
- [23] Hasegawa T, Iwasaki Y, Ishihara K. Preparation of blood-compatible hollow fibers from a polymer alloy composed of polysulfone and 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer[J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2002, 63(3): 333-341.
- [24] Ishihara K, Hasegawa T, Watanabe J, et al. Protein adsorption-resistant hollow fibers for blood purification[J]. Artificial Organs, 2002, 26(12): 1014-1019.
- [25] 郭增革, 程博闻, 宋俊, 等. 聚醚砜含量对纤维素/聚醚砜中空纤维血液透析膜结构和性能的影响 [J]. 材料科学与工程学报, 2012, 30(4): 567-570.  
Guo Zengge, Cheng Bowen, Song Jun, et al. Journal of Materials Science and Engineering, 2012, 30(4): 567-570.
- [26] Yi Z, Zhu L P, Xu Y Y, et al. Polysulfone-based amphiphilic polymer for hydrophilicity and fouling-resistant modification of polyethersulfone membranes[J]. Journal of Membrane Science, 2010, 365(1-2): 25-33.
- [27] 贾悦, 吕晓龙, 武春瑞, 等. 聚醚砜中空纤维血液透析膜的制备与透析性能初步评价 [J]. 生物医学工程学报, 2010, 27(1): 91-96.  
Jia Yue, Lü Xiaolong, Wu Chunrui, et al. Journal of Biomedical Engineering, 2010, 27(1): 91-96.
- [28] Shen C, Meng Q, Zhang G. Chemical modification of polysulfone membrane by polyethylene glycol for resisting drug adsorption and self-assembly of hepatocytes[J]. Journal of Membrane Science, 2011, 369(1-2): 474-481.
- [29] Qiu J, Zhang Y, Shen Y, et al. Hydrophilic modification of microporous polysulfone membrane via surface-initiated atom transfer radical polymerization of acrylamide[J]. Applied Surface Science, 2010, 256(10): 3274-3280.
- [30] Nakano A. Ethylene vinyl alcohol co-polymer as a high-performance membrane: an EVOH membrane with excellent biocompatibility [J]. Contributions to Nephrology, 2011, 173: 164-171.
- [31] Cicchetti T, Senatore R P, Frandina F, et al. Dialysis treatment using an ethylene vinyl alcohol membrane and no anticoagulation for chronic uremic patients[J]. Artificial Organs, 1993, 17(9): 816-819.
- [32] Matsumoto Y, Mukai M, Arihara K, et al. Ethylene-vinyl alcohol copolymer dialyzer membrane reduces protein oxidation in hemodialysis patients[J]. Renal Failure, 2011, 33(4): 382-387.
- [33] Avramescu M E, Sager W F C, Mulder M H V, et al. Preparation of ethylene vinylalcohol copolymer membranes suitable for ligand coupling in affinity separation [J]. Journal of Membrane Science, 2002, 210(1): 155-173.
- [34] Avramescu M E, Sager W F C, Wessling M. Functionalised ethylene vinyl alcohol copolymer (EVAL) membranes for affinity protein separation[J]. Journal of Membrane Science, 2003, 216(1-2): 177-193.
- [35] Cai Y, Li J, Guo Y, et al. *In-situ* monitoring of asymmetric poly(ethylene-co-vinyl alcohol) membrane formation via a phase inversion process by an ultrasonic through-transmission technique[J]. Desalination, 2011, 283(1): 25-30.
- [36] Aucella F, Vigilante M, Gesuete A, et al. Uraemic itching: do polymethylmethacrylate dialysis membranes play a role?[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007, 22(S5): 8-12.
- [37] Lin H H, Liu Y L, Liu J H, et al. Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney [J]. Artificial Organs, 2008, 32(6): 468-472.

- [38] Yamashita A C, Tomisawa N. Membrane Materials for Blood Purification in Critical Care, in Acute Blood Purification [J]. Contributions to Nephrology, 2010, 166: 112-118.
- [39] Yamashita A C, Tomisawa N. Importance of membrane materials for blood purification devices in critical care [J]. Transfusion and Apheresis Science, 2009, 40(1): 23-31.
- [40] Sakai Y. Polymethylmethacrylate membrane with a series of serendipity, in high-performance membrane dialyzers[J]. Contributions to Nephrology, 2011, 173: 137-47
- [41] Paul W, Sharma C P. Acetylsalicylic acid loaded poly (vinyl alcohol) hemodialysis membranes: Effect of drug release on blood compatibility and permeability[J]. Journal of Biomaterials Science, 1997, 8(10): 755-764.
- [42] Barzin J, Madaeni S S, Pourmoghadasi S. Hemodialysis membranes prepared from poly (vinyl alcohol): Effects of the preparation conditions on the morphology and performance[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2007, 104(4): 2490-2497.
- [43] Tudorachi N. Synthesis and swelling behaviour of some crosslinked poly (vinyl alcohol)-acrylamide hydrogels[J]. Materiale Plastice, 2008, 45(4): 326-331.
- [44] Gao C. A Brief introduction to hollow fiber membranes for separation [C]//Proceedings of the International Conference on Advanced Textile Materials & Manufacturing Technology. Hangzhou, 2008: 263-266.
- [45] Li L, Cheng C, Xiang T, et al. Modification of polyethersulfone hemodialysis membrane by blending citric acid grafted polyurethane and its anticoagulant activity [J]. Journal of Membrane Science, 2012, 405: 261-274.
- [46] Yin Z, Su B, Nie S, et al. Poly (vinylpyrrolidone-co-acrylonitrile-co-vinylpyrrolidone) modified polyethersulfone hollow fiber membranes with improved blood compatibility[J]. Fibers and Polymers, 2012, 13(3): 269-276.
- [47] Su B H, Shi Y, Fu P, et al. Clinical evaluation of polyethersulfone high-flux hemodialysis membrane compared to other membranes [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2012, 124(S1): E91-E98.
- [48] Yi Z, Zhu L P, Zhao Y F, et al. An extending of candidate for the hydrophilic modification of polysulfone membranes from the compatibility consideration: The polyethersulfone-based amphiphilic copolymer as an example[J]. Journal of Membrane Science, 2012, 390-391(0): 48-57.
- [49] Ghaemi N, Madaeni S S, Alizadeh A, et al. Fabrication and modification of polysulfone nanofiltration membrane using organic acids: Morphology, characterization and performance in removal of xenobiotics [J]. Separation and Purification Technology, 2012, 96(0): 214-228.
- [50] Meireles C D S, Rodrigues Filho G, Ferreira M F, et al. Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: Newspaper and mango seed[J]. Carbohydrate Polymers, 2010, 80(3): 954-961.
- [51] Masakane I. High-quality dialysis: A lesson from the Japanese experience[J]. NDT Plus, 2010, 3(S1): i28-i35.
- [52] Ferraz N, Stromme M, Fellstrom B, et al. *In vitro* and *in vivo* toxicity of rinsed and aged nanocellulose-polypyrrole composites [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2012, 100A(8): 2128-2138.

(责任编辑 吴晓丽)

## ·学术动态·

## 中国科协事业发展“十二五”规划 ——提升全民科学素质的重点项目

**社区科普益民计划:**在全国评选表彰近万个科普特色突出、成效显著、示范带动效果明显的社区科普益民先进单位,推动建立社区科普公共服务体系。

**科普资源开发与共享:**搭建科普资源开发与共享平台,提高科普资源的原创开发能力、集成应用力度和共享服务水平。

**民生科普:**立足百姓生产生活科学需求,围绕身心健康、食品药品安全、防灾自救、实用技术等百姓最关心、最关注的问题,开展内容丰富、形式多样新颖、喜闻乐见的科普,为百姓生活幸福服务。

**科技场馆建设:**加快科技馆、数字科技馆、流动科技馆建设和改造步伐,提升科普展教水平和能力。