

文章编号: 1004-7220(2025)05-1343-11

微流控人工膜肺氧合器研究进展

魏毅¹, 张静隆², 刘金成², 乔永辉^{1,2,3,4,5}

(1. 西北工业大学 动力与能源学院, 西安 710129; 2. 空军军医大学第一附属医院 心血管外科, 西安 710032;
3. 轻型涡轮动力全国重点实验室, 北京 100190; 4. 四川天府新区西工大先进动力研究院, 成都 610299;
5. 浙江大学 能源高效清洁利用全国重点实验室, 杭州 310027)

摘要: 微流控人工膜肺氧合器是一种利用微流控技术设计的高级体外生命支持设备, 可以为严重呼吸衰竭等肺部疾病的患者通过体外循环提供氧合支持, 相比于传统人工膜肺氧合器, 具有更加优异的仿生设计, 展现了提高疗效和降低并发症的潜力。本文综述了微流控人工膜肺氧合器在血流动力学、膜材料、生物相容性、气体交换效率、结构设计等方面的研究进展, 分析血液通道设计、材料、表面修饰技术等因素对微流控人工膜肺氧合器性能的影响, 如仿生流动路径能减小剪切应力、内皮细胞衬里能显著减少血栓形成。最后, 探讨微流控人工膜肺氧合器的局限并对未来发展进行展望。微流控人工膜肺氧合器还需要在生物相容性、便携性、可制造性和降低成本方面进行研究创新。

关键词: 体外膜肺氧合; 氧合器; 微流控; 血流动力学; 生物相容性; 气体交换

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2025.05.034

Research Progress of Microfluidic Extracorporeal Membrane Oxygenator

WEI Yi¹, ZHANG Jinglong², LIU Jincheng², QIAO Yonghui^{1,2,3,4,5}

(1. School of Power and Energy, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710129, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Airforce Medical University, Xi'an 710032, China;
3. National Key Laboratory of Science and Technology on Advanced Light-duty Gas-turbine, Beijing 100190, China; 4. Advanced Power Research Institute of Northwestern Polytechnical University, Tianfu New District, Chengdu 610299, China; 5. State Key Laboratory of Clean Energy Utilization, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: A microfluidic extracorporeal membrane oxygenator is an advanced extracorporeal life support device designed using microfluidic technology, capable of providing oxygenation support to patients with severe respiratory failure and other pulmonary diseases via extracorporeal circulation. Compared to conventional extracorporeal membrane oxygenators, it features a more superior biomimetic design, demonstrating potentials for improved therapeutic outcomes and reduced complications. This review summarizes the research progress of microfluidic extracorporeal membrane oxygenators in terms of hemodynamics, membrane materials, biocompatibility, gas exchange efficiency, and structural design. It analyzes how factors such as blood channel design, material selection and surface modification techniques impact the performance of microfluidic extracorporeal membrane oxygenators, such as biomimetic flow paths minimizing shear stress and endothelial cell linings significantly reducing thrombosis. Finally, the limitations of microfluidic extracorporeal membrane

收稿日期: 2024-11-29; 修回日期: 2025-01-21

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(52406195), 中央高校基本业务费(D5000240046), 浙江省自然科学基金探索项目(LY23E060003)

通信作者: 乔永辉, 教授, 博士生导师, E-mail: yhqiao@nwpu.edu.cn

oxygenators are discussed, along with prospects for future development. Innovations are still needed in enhancing biocompatibility, portability, manufacturability, and cost reduction for microfluidic extracorporeal membrane oxygenators.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); membrane oxygenator; microfluidics; hemodynamics; biocompatibility; gas exchange

肺部疾病是指影响肺部结构和功能的各种病理状态,常见的病变包括慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、肺炎和肺结核等。COPD是一种慢性炎症性肺部疾病,已经成为全球第三大死亡原因,在2019年造成323万人死亡^[1]。COPD患者常常经历呼吸困难、持续咳嗽和活动耐受性下降,严重影响其日常生活。每10万人中有15~20人患ARDS,死亡率为27%~45%^[2],约10.4%的重症监护室(intensive care unit, ICU)患者被ARDS影响^[3],是全球范围内导致ICU入院的主要原因之一。肺部疾病已成为人类生命健康的重大威胁,不仅严重影响患者的生活质量,还对全球医疗系统构成了巨大挑战。因此,对肺部疾病治疗方案的研究显得尤为重要。

目前,临床中存在多种治疗方案,图1展示了肺部疾病治疗方案的发展趋势。机械通气和体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是两种重要的生命支持技术,可以单独或者联合使用,能够提升患者的氧合水平,提供呼吸支持。机械通气诞生于20世纪50年代,在临床上用于治疗严重呼吸衰竭或心脏衰竭的患者,支持或替代患者的自主呼吸功能,但高正压力和高氧浓度可能引发气胸和氧中毒,人工气道提升了感染风险,多种并发症将增加治疗难度^[4]。随着对心肺功能严重衰竭、等待心肺移植患者和早产儿应用需求的增加,ECMO系统被开发出来,克服了机械通气的缺点。它将血液中的氧气和二氧化碳(CO_2)在体外进行交换,避免了肺部大量的气体交换,从而减少了肺损伤等并发症,使肺部有时间休息和愈合,显著提高了急性呼吸衰竭患者的存活率^[5]。

ECMO作为一种高级生命支持系统,主要由血管插管、人工膜肺氧合器、驱动血液和氧气的泵和加热器等组成。患者静脉血被血泵从导管输送到核心部件之一的人工膜肺氧合器,血液流经有高

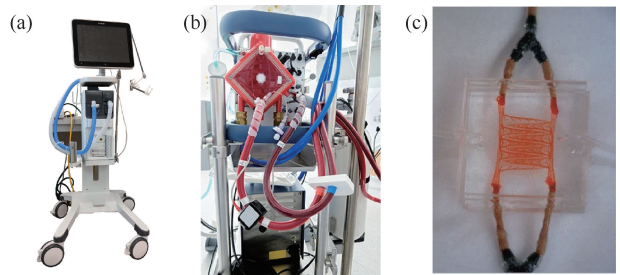


图1 肺部疾病治疗方案发展趋势

Fig. 1 Trends in treatment approaches for lung diseases

注:(a)机械通气;(b)体外膜肺氧合;(c)微流控人工膜肺氧合器^[6]。

浓度氧气的中空纤维膜丝管束外侧,由于扩散作用,血液中的 CO_2 与管束内的氧气进行气体交换,血氧饱和度增加, CO_2 被清除,然后富氧血液再通过换热达到合适的温度后经过导管回输至患者体内,完成体外循环。虽然ECMO设备能为不同类型的患者提供体外心肺支持,但它会危害血液健康,引发血栓和出血等并发症,进一步对患者造成危害。由于血液大面积与非生物材料接触、氧合器内部存在流动死区和血液受到高剪切力等因素,将在氧合器内部激活凝血级联反应,进而形成血栓,降低气体交换效率,影响治疗效果,甚至危及患者生命^[7]。为了防止血栓形成,患者通常会使用抗凝药物,如肝素,但抗凝药物会导致凝血能力下降,增加出血风险,如消化道出血和脑内出血。此外,ECMO设备组件中的泵、氧合器、供电系统体积庞大且复杂,不易移动,便携性差,导致患者行动不便且转运难度增加^[8]。

随着制造工艺和材料技术的进步,研究人员设计并制造了微流控人工膜肺氧合器,相比于传统人工膜肺氧合器有了较大的改进和创新,二者差异如表1所示。微流控人工膜肺氧合器具有仿生血液通道,通道接近真实血管尺寸,具有光滑的分支结构,优化了血液流动模式,从而降低了血液湍流强度和剪切应力,血液流动更加均匀,同时小尺寸通道使得血液接触非生物面积变小,这些特征都减少

了血栓形成的风险^[9]。微流控人工膜肺氧合器使用了更薄的新型膜材料,具有更高的透气性能,提高了气体交换效率。此外,微流控人工膜肺氧合器体积较小,通常意味着较低的血液灌注量,氧合器压降较低,从而减轻了患者心脏负担,同时设备的重量较轻,便携性高,适合应用于急救场景或作为

便携式设备。然而,微流控人工膜肺氧合器的微小通道易被血细胞或血栓堵塞,无法长期使用,低于大多数临床要求使用时间,并且氧合性能仍然无法满足成年患者的临床需求,还有可制造性差、制造成本高等局限,因此,研究不同因素对微流控人工膜肺氧合器性能的影响具有重要意义^[10]。

表 1 微流控人工膜肺氧合器与传统人工膜肺氧合器的差异

Tab. 1 Differences between microfluidic extracorporeal membrane oxygenator and traditional extracorporeal membrane oxygenator

指标	传统人工膜肺氧合器	微流控人工膜肺氧合器
结构与原理	血液在中空纤维膜丝管束外流动,与管束内的高浓度氧气进行气体交换	血液在仿生微通道中流动,与通道外的空气或高浓度氧气进行气体交换
膜材料	现阶段多为聚甲基戊烯(polymethylpentene, PMP)	现阶段多为聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)
膜厚度	50~100 μm	15~150 μm
生物相容性	血液通道剪切应力高,生物相容性较低	仿生血液通道剪切应力低,生物相容性较高
抗凝需求	较高	较低
气体交换效率	较低	较高
便携性	体积较大,便携性较低	体积较小,便携性较高
感染风险	结构较复杂,感染风险较高	结构较简单,感染风险较低

本文从微流控人工膜肺氧合器的血流动力学优化、膜材料发展、不同技术对生物相容性的改进、不同因素对气体交换效率的影响以及氧合器新型结构设计等研究方面进行系统介绍。其中,血流动力学优化主要探讨了血液通道设计对剪切应力的控制,膜材料发展介绍了 PDMS 等材料对

氧合器不同性能的影响,生物相容性的改进得益于涂层或内皮细胞衬里等表面修饰技术,气体交换效率的提升涉及膜厚度、通道尺寸和血流量这些因素,氧合器新型结构设计包括多面气体交换和嵌入超薄不锈钢网。表 2 对本文的要点进行了阐述。

表 2 本文要点

Tab. 2 Key points of the review

序号	要点
1	血流动力学优化基于 Murray 定律,通过改变微流控人工膜肺氧合器血液通道的形状、尺寸和布局,可影响剪切应力分布等血流动力学特征,从而减少血液损伤和血栓形成风险
2	生物相容性与膜材料对血液成分吸附或沉积的特性有关,对材料进行表面修饰可以提高生物相容性,如引入涂层、种植内皮细胞等
3	气体交换效率作为微流控人工膜肺氧合器性能的核心指标,除了与膜材料的气体渗透性有关,还可以通过减小膜厚度或增加气体交换面积来模拟天然肺泡,从而增加气体交换效率
4	制造技术的进步可以提升微流控人工膜肺氧合器的生物相容性,如可向低成本批量制造可变深度的圆形截面血液通道这一方向发展,来进一步降低剪切应力,并使其分布均匀。此外,有必要进行紧凑的结构设计来实现可穿戴或植入式人工肺

1 血流动力学优化

血流动力学是生物力学的一个重要分支,研究血液在通道中的流动特性。在微流控人工膜肺氧合器的设计与优化中,血流动力学扮演了至关重要的角色。血液在氧合器通道中的流动模式、剪切应力、压力分布等参数关系到设备的生物相容性、气体交换效率等特性,从而影响患者的治疗效果。因

此,血流动力学优化是提升微流控人工膜肺氧合器性能的重要一环。在微流控人工膜肺氧合器中,血液通道决定了血液的流动状态,合理的血液通道设计有助于血流动力学的优化。

血液通道承载着血液流动,其形状、尺寸和布局会影响血液的压力分布和剪切应力分布。通道的几何形状如分支与汇合处的形状突变会影响湍流强度,若血液处在层流状态,则流体动力学特征

是可预测的,而且在微尺度下不会发生对流混合,从而可以准确描述其扩散动力学特征^[11]。血液通道的尺寸即高度、宽度和长度会直接影响剪切率,若湍流强度或剪切率过大,会引起血细胞的损伤和血小板的激活,导致凝血和炎症反应,形成的血栓将堵塞血液通道,不仅影响氧合器的长期使用,还会危及患者生命。血液通道的布局则会影响流动死区的分布,造成血细胞、血小板、蛋白质等血液成分的沉积^[5]。因此,通过优化血液通道设计以减少血液损伤、降低血栓形成风险和抑制炎症反应至关重要。

自然界中的血管系统通过自然选择进化出了最小化能量损耗的结构,Murray定律解释了该自然现象,即流体传输管道网络中管道在连接处直径之间的一种潜在关系。在血管系统中,Murray定律可用于优化母血管和子血管直径的比例,符合该定律的血管网络壁面剪切应力保持恒定。Emerson等^[12]通过计算流体力学模拟了矩形和梯形截面通道剪切应力等参数,数值计算结果与理论分析高度吻合,演示了Murray定律在微通道中的应用,并将Murray定律推广到任意截面,实际可应用于传统批量加工技术制造的微流控设备。他们展示了如何通过调整分支参数来控制剪切应力的分布,为微流控人工膜肺氧合器的血流动力学优化提供了重要的理论基础。Gimbel等^[13]开发了一种高气体传输效率的微流控人工膜肺氧合器[见图2(a)]。该血液通道模拟了人体内血管网络,优化了尺寸和布局,遵循Murray定律来设计分支点处通道横截面积的比例。该设计实现了均匀的血流分布,减少了停滞区域,降低了剪切率,最终降低了血小板沉积、激活和血栓形成的风险。在每层血流量约1.8 mL/min并达到4.95体积百分比氧气转移效率的条件下,COMSOL软件计算预测的剪切率分布如图2(b)所示。Hoganson等^[11]开发了一种肺辅助装置,其中血液通道网络采用了分支网络架构,每个气体交换单元的入口与出口之间有高密度的毛细血管网络[见图2(c)]。毛细血管网络具有高表面积,与血管网络相邻的是通氧气的气室,整体结构类似自然肺中的肺泡。该研究运用SolidWorks绘制血管网络,使用非牛顿血液模型在一系列血流量下开展计算血流动力学分析并进行优化,实现了低剪切应力和均

匀的血流速度,减少了血液损伤和流动死区的分布。Dabaghi等^[14]开发了一种基于全PDMS的超薄微流控肺部辅助装置,其中气体交换单元如图2(d)所示,连接血流分配器与微流控人工膜肺氧合器主体的入口结构被设计为锥形,与垂直于氧合器主体的入口结构相比,流入锥形入口的血液可以分散到更大面积的血管网络中。由不同血流量下两者的剪切应力分布可见,锥形入口结构的剪切应力相比于垂直入口结构显著降低[见图2(f)]。血流分配器[见图2(e)]采用了分支通道,它为血液提供了仿生流动路径,通过数值模拟研究血流量为30 mL/min和60 mL/min下血流分配器的剪切应力分布。模拟结果表明,剪切应力的幅值均较低[见图2(g)]。实验测定发现这期间血细胞比容没有变化,说明该分配器对血细胞没有任何损伤。

Hoganson等^[15]开发了一种基于组织工程支架平台的肺辅助装置[见图3(a)],利用仿生设计原理,优化了通道分叉角,最大限度提高了通道密度,并通过计算血流动力学优化了分叉处圆角的大小,最大限度地减少了剪切应力。他们还根据Murray定律确定母子血液通道直径关系,计算相应长度,并运用微铣技术制造高宽比为1:1且具有可变深度的通道来接近天然血管,实现了均匀的圆周剪切应力并将其维持在生理范围内,相比于前几代光刻制造的单一深度或深度变化小且过渡突然的通道更具有优势。Kovach等^[16]开发了一种具有仿生血流路径的微流控人工膜肺氧合器[见图3(b)],该氧合器中血液通道的水力直径随着子通道减小而减小,针对母通道和子通道之间的分叉角进行了优化,与之前设计的氧合器^[17]相比,剪切应力在血液通道中分布更加均匀[见图3(c)]。Thompson等^[18]开发了一种单层PDMS微流控人工膜肺氧合器[见图3(d)]。该氧合器采用了Murray定律来设计血管网络,相比之前的设计^[16,19],实现了更均匀的剪切应力分布。同时,通过优化血液通道高度,达到了17 mL/min血流量,显著降低了临床相关血流量所需的气体交换单元层数,从而减少了血液接触的表面积,降低了血小板激活与血栓形成概率,提升了生物相容性。Weinberg等^[20]通过计算血流动力学模拟和微制造技术,设计并制造了一种具有均匀壁面剪切应力的三维血管网络。该研究团队

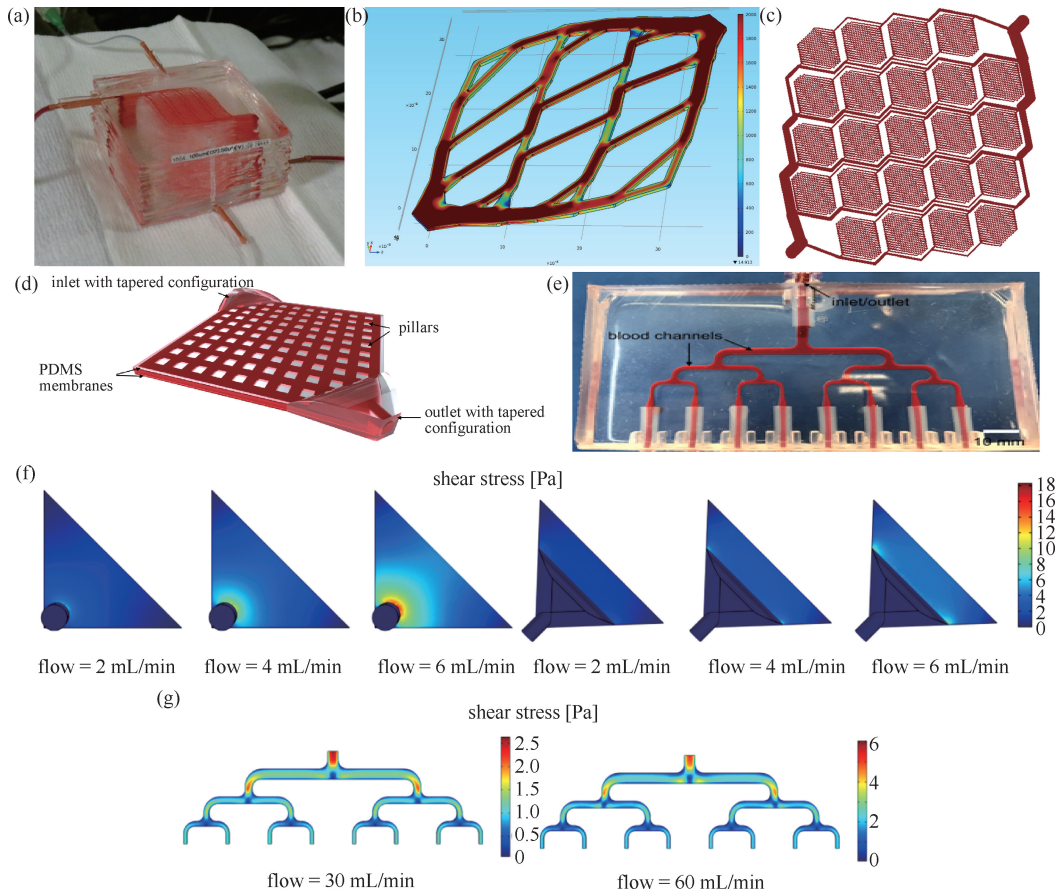


图2 血流动力学优化后的微流控人工膜肺氧合器以及参数分布

Fig. 2 Microfluidic extracorporeal membrane oxygenator optimized for hemodynamics and its parameter distribution

注:(a)具有高气态传输效率的14层微流控人工膜肺氧合器^[13]; (b)在每层血流量约1.8 mL/min并达到4.95体积百分比氧气转移效率条件下的壁面剪切率分布^[13]; (c)一种肺泡结构毛细血管网络^[11]; (d)基于全PDMS的超薄微流控肺部辅助装置气体交换单元的3D视图^[14]; (e)充入牛血的血流分配器^[14]; (f)垂直入口结构和锥形入口结构的剪切应力分布^[14]; (g)血流量分别为30、60 mL/min时血流分配器的剪切应力分布^[14]。

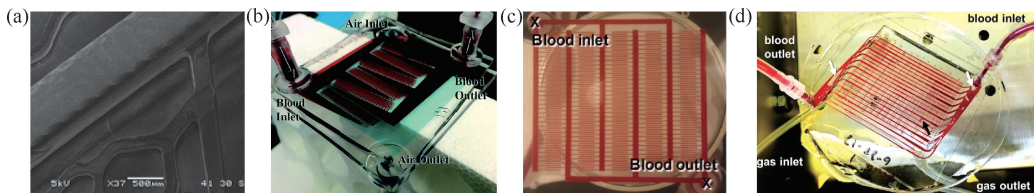


图3 血流动力学优化后的微流控人工膜肺氧合器

Fig. 3 Microfluidic extracorporeal membrane oxygenator optimized for hemodynamics

注:(a)一种基于组织工程支架平台的肺辅助装置中通道分叉处的扫描电镜图像^[15]; (b)分叉角优化后的微流控人工膜肺氧合器^[16]; (c)分叉角优化前的微流控人工膜肺氧合器^[17]; (d)一种单层PDMS微流控人工膜肺氧合器^[18]。

开发了一种新的计算方法,通过迭代修改网络的几何形状,极大改善了剪切应力分布情况,在施加100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)生理压降时,95%的血管具有生理范围内的剪切应力,有助于减少血

液损伤及血栓形成风险。Malankowska等^[21]研究了一种肺泡状的微流控装置,通过计算流体力学分析,构建了AD1和AD2两种肺泡型结构,并对结构进行迭代优化,显著降低了剪切应力,从AD1的

$7.93 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$ 降低到AD2~5的 $4.7 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$,同时保持了高氧气传输效率。

2 微流控人工膜肺氧合器的膜材料发展

膜材料的发展对微流控人工膜肺氧合器设计至关重要,材料的气体渗透性、生物相容性、机械强度等关键特性不仅会影响微流控人工膜肺氧合器的性能,如气体交换效率、生物相容性、耐用性等,还决定了其在临床上的应用前景。材料的迭代极大推动了微流控人工膜肺氧合器的发展,因此,探讨材料的发展及不同材料优势与局限对理解微流控人工膜肺氧合器的现状和未来趋势有重要作用。

2.1 传统材料

在微流控人工膜肺氧合器的发展历程中,传统材料有成熟的制造工艺和相对稳定的性能,是设备发展早期的首选。Gimbel等^[13]开发了具有微米级通道和极薄气体转移膜的硅微流控氧合器,实验表明在血流量高达 $92 \text{ mL}/\text{min}$ 时,仍能保持比传统中空纤维膜氧合器更高的氧转移效率,达到了 $253 \sim 304 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,表明了硅基材料在提高氧合效率方面具有显著潜力。此外,硅基材料如硅纳米孔膜和硅微米孔膜,在经过PDMS涂层处理后,能在高气体压力下保持结构完整且氧通量高,表现出优秀的机械强度和氧透气性^[22]。PDMS本身也可作为膜材料的主体部分,是大部分微流控人工膜肺氧合器的首选膜材料,具有良好的氧气和 CO_2 渗透性, CO_2 相比氧气渗透性更高,且PDMS具有易加工性^[23-25]。聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene,PTFE)同样扮演了重要角色,它具有卓越的化学稳定性和生物相容性,被广泛应用于氧合器的气体交换膜。而且PTFE因其表面能较低而具有良好的抗蛋白质吸附特性,可以减少血栓形成,而PDMS的抗蛋白质吸附特性较低,导致设备生物相容性下降^[24]。

2.2 热塑性聚合物

热塑性聚合物凭借其卓越的物理化学特性成为研究焦点。聚氨酯(polyurethane,PU)和聚碳酸酯(polycarbonate,PC)作为典型的热塑性聚合物,具有加工性好、机械强度大和生物相容性好等优点。Kim等^[26]成功合成了聚二甲基硅氧烷基聚氨基甲酸酯脲磺甜菜碱,该材料结合了PDMS和PU两者的优点,在体外实验中表现出不易对纤维蛋白原吸

附和血小板沉积的特性,不会导致溶血且没有细胞毒性,具有良好的生物相容性和抗污染特性。Hoganson等^[11]针对集成式的微流控人工膜肺氧合器,研究了有机硅和有机硅涂层多孔聚碳酸酯两种膜材料的影响。结果表明,不同膜材料的氧气转移速率在一定血流量范围内相似。

3 微流控人工膜肺氧合器的生物相容性

生物相容性指材料在特定应用中与生物体接触时不引起任何有害的反应,并能与宿主组织和功能保持和谐的关系。在微流控人工膜肺氧合器中,血液与通道表面直接接触,可能会产生溶血、血小板激活甚至形成血栓,故生物相容性也称血液相容性。膜材料的特性可能导致蛋白质等物质的吸附或沉积;此外,影响微流控人工膜肺氧合器生物相容性的因素还有表面修饰技术。生物相容性的提高可以降低形成血栓、炎症和感染的风险,减少患者的并发症,对微流控人工膜肺氧合器的长期使用有积极影响。

无论是传统材料还是热塑性聚合物,都具有各自的材料特性,表面修饰技术可以克服材料特性的局限,也能直接提升微流控人工膜肺氧合器的生物相容性。PDMS已被广泛应用于微流控人工膜肺氧合器,但PDMS具有疏水性,易与血液中的蛋白质吸附,而Thompson等^[27]研究表明,通过在PDMS表面引入亲水性表面涂层,如聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG),可以提高微流控人工膜肺氧合器的生物相容性。同样,Kovach等^[16]在以PDMS为基材的微流控人工膜肺氧合器上引入PEG涂层,减少了血液在通道的凝血反应,降低了血浆泄漏的风险,在长达4h的实验中显示出更稳定的氧气饱和度,生物相容性和长期使用性高。Castner等^[24]在膜表面上通过自组单分子膜技术在膜表面引入特定的生物活性分子,通过调整表面的化学状态和拓扑结构,成功促进血小板保持非活化状态,优化了蛋白质吸附的选择性,并增强了细胞亲和性,有效降低了血栓形成的风险。Zhang等^[28]通过湿化学工艺,将磺酸甜菜碱聚合物(sulfobetaine methacrylate,SBMA)接枝到微流控人工膜肺氧合器PDMS通道表面。SBMA单体通过表面引发的聚合反应,可以均匀地覆盖通道表面,显著减少了血液凝固风险,

延长了设备使用时间。Plegue 等^[29]在 PDMS 通道表面引入了 PEG、硫酸甜菜碱硅烷 (sulfobetaine silane, SBSi) 和聚乙二醇硫酸甜菜碱硅烷 (polyethylene glycol sulfobetaine silane, PEG-SBSi) 等亲水性高分子来修饰通道表面,这些修饰在静态和生理相关的流动条件下均展现出了卓越的稳定性。结果显示,PEG 黏附的血小板减少了 69%,PEG-SBSi 减少了 80%,SBSi 减少了 96%。肝素涂层是一种被广泛使用的表面修饰方式,能减少血小板等物质的激活,降低凝血与炎症的风险。此外,磷酸胆碱可模拟红细胞膜外表面,通过减少蛋白质在膜表面的吸附来增强生物相容性^[30]。除了将聚合物作为涂层来改进膜表面的材料特性以外,Gimbel 等^[31]还在微流控人工膜肺氧合器通道内壁种植人脐静脉内皮细胞,形成一层内皮细胞衬里,模拟了体内血管的抗血栓特性,凝血现象显著减少,提高了生物相容性,而且内皮细胞并没有显著减少氧气在通道两侧的转移速率,为微流控人工肺氧合器的长期临床应用提供了新的可能性。同样,有研究团队通过湿粘接或粘合剂粘合等技术,将血管通道内皮化,显著减少了血栓覆盖的面积,提升了微流控人工膜肺氧合器的生物相容性^[32-34]。

4 微流控人工膜肺氧合器的气体交换效率

在评估微流控人工膜肺氧合器的性能时,气体交换效率是一个核心指标。微流控人工膜肺氧合器旨在模拟人体肺部的血管网络,通过接近于人体肺泡的设计来实现高效的气体交换。人体肺泡表面具有密集的毛细血管网络,血管内血液通过扩散作用,隔着亚微米厚的呼吸膜,即血管内皮细胞、肺泡上皮等,吸收氧气并排出 CO₂。毛细血管内径只有 8~10 μm,气体分子通过的路径短,同时血管壁表面积与血液的体积比高,气体交换效率高。由于毛细血管网络密集且丰富,加之肺泡具有极大的表面积和体积比,人体肺泡的有效气体交换面积约为 100 m²^[35]。对于微流控人工膜肺氧合器,可通过减小膜厚度、控制通道尺寸以增加膜面积与血液体积比、控制血流量等措施来增强气体交换,表明微流控人工膜肺氧合器在提高气体交换效率方面具有潜力。通过改进氧合器的设计有助于提升气体交换效率,这对于增加设备生物相容性、减小设备尺

寸以提高便携性、改善设备的临床效果以及患者的生存率至关重要。

4.1 膜厚度

膜厚度是影响微流控人工膜肺氧合器气体交换效率的关键因素之一。膜厚度直接决定了气体的扩散距离和传输速率,进而影响氧气和 CO₂ 的交换效率。较薄的膜通常能够提供较高的气体交换效率,但可能会导致机械强度等方面的不足。因此,优化膜厚度来实现气体交换效率与其他性能的平衡是研究重点之一。Thompson 等^[36]开发了一种小规模卷膜微流控人工膜肺氧合器,采用了厚度为 66 μm 的气体交换膜,并在纯氧和空气两种扫气条件下,在 0.10~1.25 mL/min 的血流量范围内进行了评估。结果显示,在相同标准的血流条件下,空气作为扫气的气体交换效率仅略低于氧气作为扫气的传统人工膜肺氧合器,这为未来大面积制造微流控人工膜肺氧合器提供了一个可行的方法。Kniazeva 等^[6]开发了一种高透气性微流控人工膜肺氧合器,将气体分别输送到静态介质和流动介质中,分别测试了 11、26、46、59、83、120 μm 厚度下 PDMS 膜的氧气转移效率,发现随膜厚度的减小,氧气渗透率急剧增加,与薄硅膜的氧渗透性预期值一致。Kniazeva 等^[37]还开发了一种多层微流控人工膜肺氧合器,实验测试了 30、117 μm 两种厚度的膜。结果表明,30 μm 厚的膜在一系列流速下氧气转移速率更高,但低于预期值,氧气传递速率不仅受膜厚度影响,还与血氧饱和度相关。Narendran 等^[38]开发了一种基于 PDMS 膜的柔性双层微流控设备,通过在两个柔性微通道之间夹持一层薄的聚合物膜作为气体交换层来模拟肺泡交换屏障。通过数值模拟和实验研究发现了在血流速度和氧气流速不变的情况下,膜厚度减小会使血液通道内血氧饱和度上升,若考虑可制造性以及结构刚性,选择 50 μm 的膜厚度最佳。

4.2 通道尺寸

通道尺寸是微流控人工膜肺氧合器的一个重要结构参数,它不仅决定血流动力学和剪切应力分布,还直接影响气体交换表面积和效率。Ma 等^[39]开发了一种单层、小规模微流控人工膜肺氧合器,血液通道高度分别为 30、60、100 μm。通过计算血流动力学模拟和体外实验测试发现,低血流量下

100 μm 通道的氧饱和度最高,此时气体交换效率最高;而在高血流量下,3种通道的氧饱和度无显著差异。Malankowska 等^[40]开发了一种单层迷宫型架构的微流控人工膜肺氧合器,通过数值模拟研究了通道宽度在 100、200、300、400 μm 下的氧饱和度和氧气传递速率。结果发现,当血流量确定时,气体交换效率随通道宽度的减小而增加。Potkay 等^[19]通过数学建模和实验验证,探究不同通道高度在不同通道长度下对气体交换效率的影响。结果显示,通过减小通道高度可以增加气体转移速率和氧饱和度,减少 CO_2 分压,但随通道长度增加,气体交换效率会快速下降。Hoganson 等^[15]通过计算血流动力学分析设计通道网络,构建了可变高度的通道,不仅优化了剪切应力分布,还提高了气体交换效率。其中,氧气传输速率达到 $34 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, CO_2 传输速率为 $156 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,与传统人工膜肺氧合器气体交换效率相当,同时保持了患者临床所需血流量。Santos 等^[41]采用精密加工的技术制造了一种具有圆形特征且通道宽度和深度平滑变化的微流控人工膜肺氧合器,经过实验测试,该氧合器氧气和 CO_2 的转移效率优于传统人工膜肺氧合器,具有广泛的临床应用潜力。

4.3 血流量

血流量影响血流在血液通道的停留时间,在一定范围内,血流量越大气体交换效率越高,但此时剪切应力和压降越大,可能会引起血栓等并发症或增加患者心脏负担,血流量过低则无法为患者提供足够的氧气,导致生命危险。因此,维持适当的血流量对提升临床治疗效果有重要作用。Saraii^[42]通过扩大微流控人工膜肺氧合器的尺寸,增加了气体交换表面积,使其能够达到较高血流量。实验测试结果显示,在室内空气和纯氧条件下,氧气和 CO_2

交换速率都随血流量升高而上升,可能是因为较高血流量下膜附近边界层减小,且单位时间内流经氧合器血液体积增加。同时,研究发现纯氧环境对 CO_2 释放没有显著影响。Zhang 等^[43]在通过自动化卷对卷制造系统,成功制造了多层微流控人工膜肺氧合器,经过实验测试发现,随血流量增大,氧气交换速率先升高后降低,在血流量为 $3 \text{ mL}/\text{min}$ 时达到最高。因此,通过优化血流量可以显著提高气体交换效率。

5 微流控人工膜肺氧合器的新型结构设计

微流控人工膜肺氧合器的发展涉及了多种创新结构设计,这些设计对于提高气体交换效率、增强设备稳定性以及优化血液相容性等方面起着至关重要的作用。

血液通道的气体交换面数与气体交换表面积直接相关,通过提升气体交换面数,可以提升氧合器的气体交换效率。Lachaux 等^[32]通过软微打印技术设计制造了一种具有高气体交换面积的微流控氧合器[见图 4(a)],血液与通道一侧的气体进行气体交换。Rieper 等^[44]开发了一种可扩展且单体集成的体外气体交换设备(extracorporeal gas exchange device, EGED)[见图 4(b)],该设备通过层叠设置交替的血液室和通气室,实现了双面气体交换,提高了气体交换面积的体积密度。Dabaghi 等^[23]提出了一种创新设计[见图 4(c)],在血液通道旁边集成了封闭气室,通道的 4 个侧面都可以进行气体交换,增加了气体交换表面积,且不会影响几何形状或流动特性,与无封闭气室的设计相比,气体交换效率提高了 223%。

近年来大部分微流控人工膜肺氧合器气体交换膜都采用 PDMS 材料,但具有弹性的 PDMS 膜在

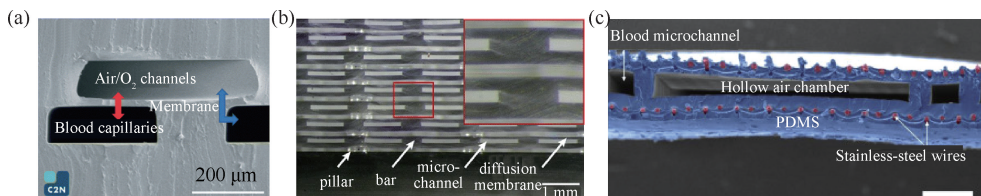


图4 带有气室的微流控人工膜肺氧合器剖面图

Fig. 4 Cross section view of the microfluidic extracorporeal membrane oxygenator with air chambers

注:(a)微流控氧合器剖面扫描电镜图像^[32];(b)EGED剖面图和细节图^[44];(c)可四面气体交换的微流控人工膜肺氧合器剖面扫描电镜图像^[23]。

压力下会出现明显变形和分层,这将改变氧合器结构,从而导致性能下降甚至出现故障。Matharoo 等^[25]开发了一种新型的钢网增强复合硅膜[见图 5(a)],这种膜在 PDMS 中嵌入了超薄不锈钢网,与均质 PDMS 膜相比,该膜在压力条件下稳定

性更高、变形更小且气体交换率更高。Dabaghi 等^[14]开发了全 PDMS 的超薄微流控肺辅助装置[见图 5(b)],氧合器顶部和底部的膜厚度分别为 120、30 μm ,膜的顶部厚度大,可提升结构强度,从而减少挠度,底部厚度小,有助于增强气体交换。

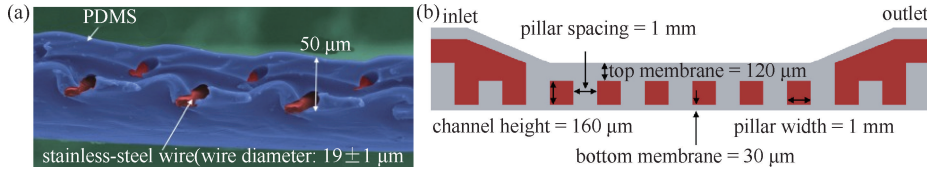


图 5 增加结构强度的微流控人工膜肺氧合器剖面图

Fig. 5 Cross section view of the microfluidic extracorporeal membrane oxygenator with enhanced structural strength

注:(a)一种新型钢网增强复合硅膜的剖面扫描电镜图像^[25](标尺=100 μm);(b)全 PDMS 的超薄微流控肺辅助装置概念剖面图^[14]。

为了提高微流控人工膜肺氧合器的紧凑性,Fleck 等^[45]利用高分辨率的 Asiga MAX X27 UV 数字光处理 3D 打印机和定制的光固化 PDMS 树脂,通过槽式光固化技术制造了小规模微流控人工膜肺氧合器(见图 6)。该氧合器具有 500 个血液通道和 252 个气体通道,其中气体和血液通道呈正交

分布,顶部和底部由膜隔开,允许双面气体交换。该氧合器的制造技术克服了软光刻等微纳加工技术生产能力的局限,突破了这些技术所限制的氧合器几何形状和整体设备尺寸,经过实验测试,它是现阶段 CO_2 转移效率最高的氧合器之一,具有相当大的前景。

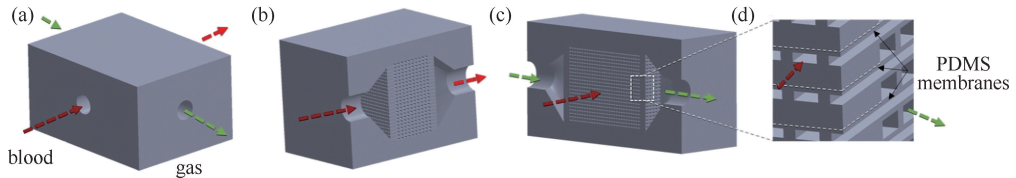


图 6 3D 打印微流控人工膜肺氧合器 CAD 渲染图

Fig. 6 CAD rendering of the 3D-printed microfluidic extracorporeal membrane oxygenator

注:(a)通过气体流道的剖面^[45]; (b)通过血液流道的剖面^[45]; (c)血液和气体流道的特写^[45]; (d)正交的血液和气体通道阵列^[45]。

6 结论与展望

6.1 结论

本文探讨了微流控人工膜肺氧合器的血流动力学优化、膜材料、生物相容性、气体交换效率、结构设计等方面的研究进展。膜材料的创新为提高微流控人工膜肺氧合器的气体交换效率、生物相容性等性能提供了新的可能性,如 PDMS 因其高气体渗透性等性质成为了主流材料。表面修饰技术(如在血液通道表面引入涂层和内皮细胞衬里),血液通道设计优化(如通过计算血流动力学分析对血液

通道的形状、尺寸、布局优化来实现剪切应力的减小和均匀分布),都显著提升了微流控人工膜肺氧合器的生物相容性。通过减小膜厚度,优化通道高度、宽度、长度等尺寸,调控血流量等均可以提高微流控人工膜肺氧合器的气体交换效率。多种创新结构设计(如增加血液通道气体交换面数、嵌入超薄不锈钢网、增加膜厚度)有助于提升微流控人工膜肺氧合器的多种工作性能。

6.2 展望

微流控人工膜肺氧合器在过去几十年里取得了巨大进展,但仍面临诸多挑战:

(1) 微流控人工膜肺氧合器的血液通道尺寸小,具有高表面积和血液体积比,气体交换效率高,但容易堵塞,因此需要从膜材料、表面修饰、血液通道设计等方面进一步优化,如提升制造技术,将矩形截面通道改为圆形截面,可以进一步减小剪切应力,提升生物相容性和长期使用性。

(2) 目前单位体积的微流控人工膜肺氧合器的气体交换量远不及天然肺,往往需要进行气体交换单元的堆叠,体积较大,而且成人患者临床对氧合需求高,因此有必要进行紧凑的结构设计并通过提高通道密度等方法来提升气体交换效率,以增加设备的便携性和患者群体适用范围。未来的设计方向之一可能是可穿戴或植入式人工肺。

(3) 光刻、3D 打印等技术只能制造小面积的气体交换单元,导致需要堆叠布置,增加了设备复杂性和成本,因此,提升可制造性是一个关键挑战。精密制造技术的提升对于微流控人工膜肺氧合器规模的扩大尤其重要。

(4) 制造成本过高不利于微流控人工膜肺氧合器的市场化,应尽可能将制造过程自动化,以降低成本并使产品标准化。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:魏毅负责文献搜集整理,论文撰写和修改;张静隆和刘金成负责论文修改;乔永辉负责论文选题、写作指导和论文修改。

参考文献:

[1] LI H, GAO T, FANG W, *et al.* Global, regional and national burden of chronic obstructive pulmonary disease over a 30-year period: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study[J]. *Respirology*, 2023, 28(1): 29-36.

[2] RANIERI VM, RUBENFELD GD, THOMPSON BT, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.

[3] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, *et al.* Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.

[4] WUNSCH H. The outbreak that invented intensive care [J/OL]. *Nature*, 2020, doi: 10.1038/d41586-020-01019-y.

[5] ASTOR TL, BORENSTEIN JT. The microfluidic artificial lung: Mimicking nature's blood path design to solve the biocompatibility paradox[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(7):

1227-1239.

[6] KNIAZEVA T, HSIAO JC, CHAREST JL, *et al.* A microfluidic respiratory assist device with high gas permeance for artificial lung applications [J]. *Biomed Microdevices*, 2011, 13(2): 315-323.

[7] FU X, SU Z, WANG Y, *et al.* Comparison of hemodynamic features and thrombosis risk of membrane oxygenators with different structures: A numerical study [J]. *Comput Biol Med*, 2023(159): 106907.

[8] BROMAN LM, FRENCKNER B. Transportation of critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Front Pediatr*, 2016(4): 63.

[9] POTKAY JA. The promise of microfluidic artificial lungs [J]. *Lab Chip*, 2014, 14(21): 4122-4138.

[10] DABAGHI M, ROCHOW N, SARA EI N, *et al.* Miniaturization of artificial lungs toward portability [J]. *Adv Mater Technol*, 2020, 5(7): 2000136.

[11] HOGANSON DM, ANDERSON JL, WEINBERG EF, *et al.* Branched vascular network architecture: A new approach to lung assist device technology [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140(5): 990-995.

[12] EMERSON DR, CIEŚLICKI K, GU X, *et al.* Biomimetic design of microfluidic manifolds based on a generalised Murray's law [J]. *Lab Chip*, 2006, 6(3): 447-454.

[13] GIMBEL AA, HSIAO JC, KIM ES, *et al.* A high gas transfer efficiency microfluidic oxygenator for extracorporeal respiratory assist applications in critical care medicine [J]. *Artif Organs*, 2021, 45(8): E247-E264.

[14] DABAGHI M, SARA EI N, FUSCH G, *et al.* An ultra-thin, all PDMS-based microfluidic lung assist device with high oxygenation capacity [J]. *Biomicrofluidics*, 2019, 13(3): 034116.

[15] HOGANSON DM, PRYOR HI, BASSETT EK, *et al.* Lung assist device technology with physiologic blood flow developed on a tissue engineered scaffold platform [J]. *Lab Chip*, 2011, 11(4): 700-707.

[16] KOVACH KM, LABARBERA MA, MOYER MC, *et al.* *In vitro* evaluation and *in vivo* demonstration of a biomimetic, hemocompatible, microfluidic artificial lung [J]. *Lab Chip*, 2015, 15(5): 1366-1375.

[17] KOVACH KM, CAPADONA JR, GUPTA AS, *et al.* The effects of PEG-based surface modification of PDMS microchannels on long-term hemocompatibility [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(12): 4195-4205.

[18] THOMPSON AJ, MA LJ, PLEGUE TJ, *et al.* Design analysis and optimization of a single-layer PDMS microfluidic artificial lung [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(4): 1082-1093.

[19] POTKAY JA, MAGNETTA M, VINSON A, *et al.* Bio-inspired, efficient, artificial lung employing air as the

- ventilating gas [J]. *Lab Chip*, 2011, 11(17): 2901-2909.
- [20] WEINBERG EJ, BORENSTEIN JT, KAAZEMPUR-MOFRAD MR, *et al.* Design and fabrication of a constant shear microfluidic network for tissue engineering [J]. *Mater Res Soc*, 2004(823): W9-4.
- [21] MALANKOWSKA M, PELLEJERO I, JULIAN I, *et al.* On the improvement of alveolar-like microfluidic devices for efficient blood oxygenation [J]. *Adv Mater Technol*, 2021, 6(5): 2001027.
- [22] ABADA EN, FEINBERG BJ, ROY S. Evaluation of silicon membranes for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. *Biomed Microdevices*, 2018, 20(4): 86.
- [23] DABAGHI M, SARA EI N, FUSCH G, *et al.* Microfluidic blood oxygenators with integrated hollow chambers for enhanced air exchange from all four sides [J]. *J Memb Sci*, 2020(596): 117741.
- [24] CASTNER DG, RATNER BD. Biomedical surface science: Foundations to frontiers [J]. *Surf Sci*, 2002, 500(1-3): 28-60.
- [25] MATHAROO H, DABAGHI M, ROCHOW N, *et al.* Steel reinforced composite silicone membranes and its integration to microfluidic oxygenators for high performance gas exchange [J]. *Biomicrofluidics*, 2018, 12(1): 014107.
- [26] KIM S, YE SH, ADAMO A, *et al.* A biostable, anti-fouling zwitterionic polyurethane-urea based on PDMS for use in blood-contacting medical devices [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(36): 8305-8314.
- [27] THOMPSON AJ, MA LJ, MAJOR T, *et al.* Assessing and improving the biocompatibility of microfluidic artificial lungs [J]. *Acta Biomater*, 2020(112): 190-201.
- [28] ZHANG Z, BORENSTEIN J, GUINEY L, *et al.* Polybetaine modification of PDMS microfluidic devices to resist thrombus formation in whole blood [J]. *Lab Chip*, 2013, 13(10): 1963-1968.
- [29] PLEGUE TJ, KOVACH KM, THOMPSON AJ, *et al.* Stability of polyethylene glycol and zwitterionic surface modifications in PDMS microfluidic flow chambers [J]. *Langmuir*, 2018, 34(1): 492-502.
- [30] EVSEEV AK, ZHURAVEL SV, YU AA, *et al.* Membranes in extracorporeal blood oxygenation technology [J]. *Membr Membr Technol*, 2019, 1(4): 201-211.
- [31] GIMBEL AA, FLORES E, KOO A, *et al.* Development of a biomimetic microfluidic oxygen transfer device [J]. *Lab Chip*, 2016, 16(17): 3227-3234.
- [32] LACHAUX J, HWANG G, AROUCHE N, *et al.* A compact integrated microfluidic oxygenator with high gas exchange efficiency and compatibility for long-lasting endothelialization [J]. *Lab Chip*, 2021, 21(24): 4791-4804.
- [33] BURGESS KA, HU HH, WAGNER WR, *et al.* Towards microfabricated biohybrid artificial lung modules for chronic respiratory support [J]. *Biomed Microdevices*, 2009, 11(1): 117-127.
- [34] DABAGHI M, TIESSEN N, CAO Q, *et al.* Adhesive-based fabrication technique for culture of lung airway epithelial cells with applications in cell patterning and microfluidics [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(11): 5301-5314.
- [35] 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.
- [36] THOMPSON AJ, MARKS LH, GOUDIE MJ, *et al.* A small-scale, rolled-membrane microfluidic artificial lung designed towards future large area manufacturing [J]. *Biomicrofluidics*, 2017, 11(2): 024113.
- [37] KNIAZEVA T, EPSHTEYN AA, HSHIAO JC, *et al.* Performance and scaling effects in a multilayer microfluidic extracorporeal lung oxygenation device [J]. *Lab Chip*, 2012, 12(9): 1686-1695.
- [38] NARENDHAN G, HOQUE SZ, SATPATHI NS, *et al.* PDMS membrane-based flexible bi-layer microfluidic device for blood oxygenation [J]. *J Micromech Microeng*, 2022, 32(9): 094001.
- [39] MA LJ, AKOR EA, THOMPSON AJ, *et al.* A parametric analysis of capillary height in single-layer, small-scale microfluidic artificial lungs [J]. *Micromachines*, 2022, 13(6): 822.
- [40] MALANKOWSKA M, JULIAN I, PELLEJERO I, *et al.* Understanding blood oxygenation in a microfluidic meander double side membrane contactor [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2019(288): 414-424.
- [41] SANTOS JN, GIMBEL AA, PEPPAS A, *et al.* Design and construction of three-dimensional physiologically-based vascular branching networks for respiratory assist devices [J]. *Lab Chip*, 2021, 21(23): 4637-4651.
- [42] SARA EI N. Advanced microfabrication techniques for the development of microfluidic-based artificial placenta-type lung assist device [D]. Hamilton, Ontario: McMaster University, 2023.
- [43] ZHANG A, THARWANI K, WANG J, *et al.* Roll-to-roll manufacturing of large surface area PDMS devices, and application to a microfluidic artificial lung [J]. *Lab Chip*, 2024, 24(18): 4357-4370.
- [44] RIEPER T, MÜLLER C, REINECKE H. Novel scalable and monolithically integrated extracorporeal gas exchange device [J]. *Biomed Microdevices*, 2015, 17(5): 86.
- [45] FLECK E, KECK C, RYSZKA K, *et al.* Toward 3D printed microfluidic artificial lungs for respiratory support [J]. *Lab Chip*, 2024, 24(4): 955-965.