



血液接触生物材料的血液相容性评价研究进展

秦 政, 杨钦博, 苏白海*

(四川大学华西医院肾脏内科, 成都 610041)

摘要:生物材料的血液相容性是决定该材料能否在临床成功应用的重要标准之一。当材料与血液接触后, 会引起溶血、凝血和免疫等一系列反应, 机制复杂且受多种因素影响。因此, 在材料临床应用前需根据 ISO 10993-4 进行生物相容性评价, 血液相容性评价是其中重要部分, 但目前尚未形成统一的评价标准与评价体系。本文总结了近年对血液相容性评价的主要方法, 为今后生物材料血液相容性评价体系的建立提供参考。

关键词:生物材料; 血液相容性; 评价

生物材料是指用于与生命系统接触和发生相互作用的, 并能对其细胞、组织和器官进行诊断治疗、替换修复或诱导再生的一类天然或人工合成的特殊功能材料, 又称生物医用材料^[1]。随着医学与材料学的进步, 生物材料在临床上的应用越来越广泛, 如血液净化、人造关节置换、人工心脏瓣膜、人工血管等^[2]。在材料应用于临床前, 需对材料的生物相容性(Biocompatibility)进行评价, 包括组织相容性(Tissue compatibility)与血液相容性(Blood compatibility)两方面。其中, 血液相容性是制约血液循环系统相关生物材料临床应用的首要因素, 也是生物材料领域活跃的研究方向之一^[3]。尤其在血液净化材料领域, 对材料表面通过共混、表面涂覆、表面接枝、原位交联等方法进行改性以改善材料的血液相容性, 综合提高血液净化用材料的性能, 是血液净化领域亟待解决的问题^[4]。

血液相容性包括材料与血液接触后血栓形成、白细胞活化、溶血等细胞水平反应; 凝血系统激活、纤溶系统激活、补体活化等蛋白水平反应; ADP、血小板因子释放等一系列分子水平反应, 其涉及范围广泛, 反应机制复杂, 需要从不同层次和不同水平多方面进行评价。上世纪 60 年代初, 美国国立卫生研究院(NIH)就开始对用于人工器官的生物材料进行血液相容性评价, 但目前国内外尚缺少统一的血液相容性评价体系和评价标准, 不同科研团队采用的评价方法与评价指标不同, 无法形成一套规范而全面的血液相容性评价系统。本文将对近年来使用的血液相容性评价方法及研究进行介绍与总结。

1 评价方法分类

根据 NIH1985 年出版的“血液与材料相互作用指南”, 依据测试的环境不同可将现有评价方法分为三类, 包括体外法(*In vitro*)、半体内法(*Ex vivo*)、体内法(*In vivo*)。

体外法采用离体的人或动物血等, 将材料与血液接触后, 观察并检测血浆蛋白、血小板、白细胞、红细胞、凝血因子、补体等血液成分变化情况; 半体内法在置于活体动物体外的血液分流回路中设置试验腔, 从心血管系统直接使血液与材料接触, 观察并检测试验材料表面血浆蛋白、血小板、红细胞等数量及形态的变化, 测试相关凝血因子、补体、血小板因子等释放情况; 体内法是在 1961 年由 Gott 创立的血液相容

10.14028/j.cnki.1003-3726.2021.02.001

收稿: 2019-06-30; 修回: 2020-12-04;

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1103003);

作者简介: 秦政(1997-), 男, 八年制博士研究生在读, 研究方向为血液净化及血液净化材料。E-mail: hxqinzheng@126.com; 杨钦博(1997-), 男, 硕士研究生在读, 研究方向为血液净化及血液净化材料。E-mail: 13008723881@163.com; 苏白海(1974-), 男, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 博士, 研究方向为血液净化材料、急性肾损伤。E-mail: imsbh@163.com;

* 通讯联系人, E-mail: imsbh@163.com.

性评价方法,通过将材料植入动物体静脉腔内,观察测试血栓形成情况以及对机体的影响,常用于需要长期植入患者体内材料的血液相容性评价^[5]。不同用途的生物材料在进行体内法评价血液相容性时,需要结合其特定的临床用途建立不同动物模型设计相应实验。如进行血液净化膜的体内实验时,针对血液净化膜的不同用途,如特异性吸附血液中胆红素则,建立高胆红素血症动物模型进行模拟血液灌流/血液透析实验,采集实验前后血样进行分析。

表 1 比较了三类试验方法各有优缺点及常用的适用范围,三种方法各有千秋,但由于血液与材料接触后一系列反应复杂且缺乏基础理论指导,每种评价方法的具体测试项目尚未规范和量化^[6]。

表 1 不同类型血液相容性评价方法的优缺点及适用范围

Table 1 Advantages, disadvantages and application range of different kinds of blood compatibility evaluation methods			
	优点	缺点	适用范围
体外法	方便;快捷;敏感;经济,试验费用低	易受环境影响,可能不准确	常用于新材料的初筛
半体内法	方便;快捷;较为接近真实环境	试验周期较长;易受环境影响;费用较高;试验动物种系不同及个体差异可能导致结果矛盾	常用于材料二次筛选
体内法	处于真实的生理环境,测试结果可信度高	试验周期长;手术复杂;试验费用高;试验动物种系不同及个体差异可能导致结果矛盾	常用于需要长期植入患者体内材料的血液相容性评价

2 生物材料血液相容性评价指标分析

通过上述体外法、半体内法或体内法使材料与血液孵育后可获得多种与血液相容性相关信息,包括红细胞等血液中细胞成分的变化、血浆中血小板活化等产物的生成、蛋白质和细胞对材料表面的黏附情况等^[7,8]。因此,需要在孵育前后对血液成分和材料表面情况进行测试以全面了解血液和材料接触前后的变化情况进而评价材料的血液相容性。表 2 总结了目前常用的评价血液相容性的实验类别和具体测试项目。

表 2 生物材料血液相容性评价的测试分类总结

Table 2 Summary of test categories for the blood compatibility evaluation of biomaterials

测试类别	测试项目	检测方法
补体系统	C3a;C5a;Bb;C4d;C5b-9	ELISA
凝血系统	Factor Ⅲa;F(1+2);TAT;FPA;APTT	ELISA;光密度法
纤溶系统	D-二聚体	ELISA;免疫比浊法
血小板	β-TG;PF4;血小板数量;P 选择素;活化的 GPⅡb/Ⅲa	ELISA;细胞计数;流式细胞术
溶血	红细胞、血红蛋白数量	细胞计数;比色测定
白细胞激活	弹性蛋白酶;ROS 检测;CD11b 的表达	ELISA;荧光法或分光光度法;流式细胞术
材料表面分析	血小板的黏附与聚集;白细胞黏附;血浆蛋白的吸附	SEM;ELISA;Western Blot

注:TAT:凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物;FPA:纤维蛋白肽 A;APTT:活化部分凝血活酶时间;β-TG:β-血栓球蛋白;PF4:血小板因子 4;ROS:活性氧;ELISA:酶联免疫法;SEM:扫描电子显微镜。

2.1 血细胞计数

血液接触生物材料需要在与血液直接接触的环境下使用,因此,评价其与血液接触后对血液中主要成分(如红细胞、白细胞及血小板)的影响十分必要^[9]。血常规是进行血细胞计数最广泛使用的方法,将材料与血液孵育一段时间后,使用血液分析仪进行红细胞、血小板等血液成分计数,孵育前后血液成分的变化反映材料的不同性质。如血小板数量下降提示材料会促进血栓形成,大量血小板黏附聚集形成血栓被消耗。若材料与血液孵育前后血液成分无明显改变,则提示材料对血液组分没有明显影响。

血细胞计数作为判断材料是否引起血液成分变化的有效方法,在材料的血液相容性评价中有重要价值,其中使用全血细胞分析仪进行血常规检测是最广泛使用,也是最简单快捷的方法。

2.2 溶血率测试

溶血率主要用于评估血液接触材料的红细胞相容性。溶血即血液与材料接触后红细胞大量破裂伴有血红蛋白的大量释放,此时血浆中游离血红蛋白浓度会显著升高,是红细胞被破坏的标志。国家标准 GB/T 14233. 2-2005 规定任何血液接触材料的溶血率不宜超过 5%。生物材料与血液接触后引起的红细胞异常破坏可导致溶血性贫血、乏力、黄疸、胆结石、肺动脉高压及肾功能不全^[10, 11]。红细胞损伤可导致体内组织器官氧气供应减少,进而导致组织缺氧坏死甚至急性肾损伤^[12],同时红细胞破坏后释放的微囊泡会以组织因子途径促进血栓形成^[13],故需测试溶血率以评价材料对红细胞的影响。通常,可用光度比色法检测加入高铁血红蛋白试剂后血浆中游离血红蛋白的含量测定溶血率,根据溶血率不同可将材料分为三大类:溶血性材料(溶血率 $\geq 5\%$)、轻度溶血材料(溶血率在 $2\% \sim 5\%$ 之间)和非溶血性材料(溶血率 $\leq 2\%$),一般认为材料与血液孵育后溶血率小于或等于 5%,提示材料有较好的红细胞相容性^[14]。

溶血率测试作为评估材料红细胞相容性的重要方法,在材料的血液相容性评价中有重要意义。

2.3 凝血系统的活化

蛋白质在材料表面的吸附现象非常普遍,生物材料与血液接触时,纤维蛋白原、白蛋白等蛋白质吸附在材料表面,造成凝血、血栓形成^[15]。在材料设计时常通过共混、表面接枝、表面涂覆等进行改性以提高材料的抗蛋白质污染性能^[16, 17]。通常,研究者们测定材料对牛血清白蛋白截留率以评价材料的抗蛋白质污染性能,就血液接触材料而言,由于凝血与材料表面吸附的纤维蛋白原直接相关,我们认为测定材料对血液中纤维蛋白原含量的影响对评价材料血液相容性更具临床价值。

材料表面通常带负电,与血液接触后主要通过内源性凝血途径引起凝血^[9, 18]。首先,凝血因子 XII (F XII) 被激活为凝血因子 XIIa (F XIIa)。F XIIa 一方面激活 F XI 为 F XIa 从而启动内源性凝血途径,另一方面激活前激肽释放酶为激肽释放酶,后者通过正反馈机制再激活 F XII 生成大量 F XIIa,这一表面激活过程还需要高分子量激肽原作为辅因子加速上述激活过程,并可引起炎症反应^[19]。在 Ca^{2+} 存在的条件下, F XIa 激活 F IX 生成 F IXa, 并与 F VIIa 在活化的血小板膜磷脂表面结合成内源性途径因子 X 酶复合物,可进一步激活 F X 生成 F Xa。同时,由补体系统激活介导的炎症反应可导致单核细胞产生并释放组织因子,进而激活外源性凝血途径^[20]。由内源性和外源性凝血途径生成的 F Xa 在 Ca^{2+} 存在下与 F V a 在磷脂膜表面形成 F X a-F V a- Ca^{2+} -磷脂复合物,即凝血酶原复合物。凝血酶原在凝血酶原复合物的作用下水解释放出凝血酶原片段,被激活成凝血酶,理论上可以通过测定血液内凝血酶的浓度来反映凝血系统的激活程度,但是由于其在血液中的不稳定性使该方法实施起来非常困难,因此测定血浆凝血酶原片段的浓度可间接反映凝血酶激活状态^[21]。凝血酶激活 FXIII 生成 FXIIIa,后者在 Ca^{2+} 作用下使可溶性的纤维蛋白单体相互聚合,形成不溶的交联纤维蛋白多聚体团块,即导致凝血^[22]。

目前常用的反映生物材料与血液接触后凝血系统的活化水平的指标包括检测 FXIIa、凝血酶原水解释放出的凝血酶原片段(F1+2)、纤维蛋白肽 A(FPA)、凝血酶-抗凝血酶 III 复合物(TAT)的产生与释放情况等^[23~25],此外可用酶联免疫法(ELISA)检测纤维蛋白降解产物如 D-二聚体的含量,以评价材料对纤溶系统的激活^[26]。测定血液与材料接触后的部分凝血活酶时间(PTT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等也可反应材料对凝血系统的影响,缩短的 PTT 和 APTT 表明该材料会促进凝血^[27, 28]。

2.4 补体系统的活化

血液中的补体系统由血液循环中 30 多种以膜结合蛋白形式存在的蛋白质组成,这些蛋白质具有酶活性,广泛参与机体的非特异性免疫,是人体内对抗病原微生物入侵的重要防御系统^[29]。补体系统通过经典途径(抗原-抗体途径)、旁路途径和凝集素途径被激活,进而介导一系列炎症与免疫反应。材料与血液接触后,纤维蛋白原、白蛋白、IgG 等蛋白质立即吸附在材料表面,其中补体蛋白 C3 和 IgG 易与疏水表面结合,导致补体系统的活化^[30]。研究认为,血液接触材料引起的补体激活是由于材料基质上吸附的蛋

白质引起的免疫激活。一些生物材料中的外源性蛋白,可诱导产生大量 IgG 和 IgM 抗体,通过抗原-抗体途径激活补体,发挥免疫调理作用,导致组织损伤^[31]。其中,IgM 由于其五聚体结构,相较于 IgG 的单体结构,有更强的激活补体和免疫调理作用。材料表面的不同性质对补体系统的激活有不同影响,研究认为疏水性的材料表面相较于亲水性表面允许更多的蛋白质结合,可导致补体系统激活水平增加^[32]。补体系统与凝血系统的活化之间也有一定联系。Sukavaneshvar 等发现补体系统活化的产物可导致 P-选择素的表达增加,进而促进血小板的黏附聚集诱发凝血^[33]。Ritis 等发现 C5a 可以导致中性粒细胞和单核细胞大量释放组织因子,进而激活外源性凝血途径促进凝血^[34]。

根据 ISO10993-4,血清总补体溶血活性(CH50)和补体分子活化后生成的活性分子(C3a、C5a、Bb、iC3b、C4d、C5b9 等)含量评价材料对补体系统的激活能力的有效指标。Engberg 等将材料与血液接触后表面吸附的蛋白质成分进行定量分析,发现材料吸附的 C4 与其抑制剂 C4BP 的比值与包括 IL-17、IFN- γ 等在内的 10 种细胞因子的生成有强烈相关性,而补体活化产物 C3a 的水平与细胞因子的生成相关性很弱,C5a、C5b-9 与细胞因子生成水平无关,提出将材料表面吸附的 C4/C4BP 比值作为补体系统活化水平的评价指标之一^[35]。但是,测定材料表面吸附的 C4/C4BP 比值步骤较繁琐,且 C3a、C5a、C5b-9 是补体系统激活直接相关的下游因子,其水平变化更能反应材料与血液接触后对补体系统活化水平的影响。

目前补体 C3a、C5a 和 C5b-9 被视为补体激活的重要生物标记物,被广泛用于血液接触材料的补体激活水平评价,常通过 ELISA 法测定血液与材料接触后 C3a、C5a 和 C5b-9 的表达水平来反映补体活化水平,与对照组相比表达下降说明材料对补体系统的活化有一定抑制作用^[36]。

2.5 血小板活化

血小板在血液中大量存在,正常生理状态下血小板的活化在机体止血、凝血等过程中起重要作用,包括维持血管壁的完整性和毛细血管通透性、黏附并聚集在血管破损处形成白色血栓、释放活性物质促进血小板聚集并增强血管收缩、促进凝血过程、参与血块收缩形成稳固血栓等^[37]。

生物材料与血液接触后,蛋白质首先吸附在生物材料表面,随后黏附的蛋白质启动血小板黏附、聚集和活化,活化的血小板通过释放 PF-4、TXA2 等血小板活性物质进一步激活相邻的血小板,这种血小板的异常活化导致血栓形成^[38]。血小板的黏附、变形、聚集与释放是血小板活化的标志,认为材料表面黏附的血小板数量越多、形态变化越大、聚集越明显、释放的活性物质越多,材料越容易促进凝血,血液相容性越差^[39]。

通过血小板黏附实验、血小板计数、测定血小板聚集率评价血小板的黏附与聚集功能。黏附于材料表面的血小板按变形程度逐渐增大可分为 I~V 型,其中 I 型为圆盘状,未变形;V 型指血小板胞体完全扩展,已看不出明显的伪足形状,其网状结构进一步粘着红细胞逐渐形成血栓^[40]。奚廷裴等使用扫描电子显微镜观察黏附于材料表面血小板的数量及变形情况,指出若黏附于材料表面的血小板数量较少,形状基本规则,伪足较少,则材料引起的血小板活化水平较低^[41]。目前常用 ELISA 法检测活化血小板释放 β -TG、PF4、P-选择素等物质的水平以反映血小板活化状态^[42, 43],Wasiluk 等研究指出 P-选择素是最为敏感的指标^[44]。活化血小板质膜上 GP II b/III a(CD41/61)的 PAC1 表位会发生变化,Velzen 等使用流式细胞术检测荧光水平变化以反映血小板活化水平^[45]。

使用 SEM 观察材料表面血小板黏附及变形情况、ELISA 法测定血小板活化后释放的 PF4 等、流式细胞术检测血小板质膜上 GP II b/III a 表位变化,对材料与血液接触后血小板活化水平的评价有重要参考价值。在实际工作中,PF4 是常用的用于评价生物材料血小板激活水平的标记物,通常选用 ELISA 法测定 PF4 水平来评估材料与血液接触后对血小板激活的影响。

2.6 白细胞激活

由于氧代谢增强,活化的白细胞会出现呼吸爆发现象,产生大量活性氧(ROS),因此,检测 ROS 释放的水平是反映材料与血液接触后白细胞活化水平的重要参考。Coll 等使用含氟物质测试一种基于葡聚糖的新型抗菌剂复合涂层与血液接触后 ROS 的释放情况以评价白细胞激活水平进而评估涂层的血液相

容性^[46]。此外,可用 ELISA 法对多形核白细胞(PMN 细胞),特别是中性粒细胞中弹性蛋白酶的释放进行定量以评估白细胞激活水平^[47]。Gramegna 等使用荧光标记 PMN 弹性蛋白酶的底物并检测荧光的释放量来定量测试 PMN 弹性蛋白酶的活性,也是一种评价白细胞激活水平的方法^[48]。白细胞活化后,胞内 CD11b 从胞内颗粒转移到质膜上,细胞表面 CD11b 表达增加,Gorbe 等用流式细胞术对其定量,作为白细胞激活水平的评价方式^[49]。

除凝血、补体、血小板活化外,白细胞激活水平也是评价生物材料血液相容性的重要部分,通过 ELISA 法、流式细胞术等检测 ROS 的产生和 PMN 弹性蛋白酶的释放是评价白细胞激活水平的有效方法。ELISA 法检测 ROS 的表达水平,具有操作简单、相对经济的优点,同时 ROS 是白细胞激活的直接产物,其水平可以直接反应白细胞激活水平,故在实际工作中,ELISA 法测试 ROS 表达水平被广泛使用。

2.7 材料表面分析

材料与血液接触后,血液中的蛋白易非特异性地吸附于材料表面,同时材料表面会出现血小板的黏附与聚集、白细胞黏附等,与材料的血液相容性密切相关^[9, 15]。研究认为对血液接触材料进行表面修饰以促进内皮化进程,是阻止蛋白吸附和血小板黏附,以及提高血液相容性的有效方法之一^[50]。

除了在前文中提到的使用 SEM 直接观察血小板形态及分类,还可以直接观察分析血小板的聚集情况和纤维蛋白网络的生成情况^[51]。此外,Nguyen 等先用荧光标记特异性的受体单抗,再用荧光显微镜和共聚焦显微镜观察,可确定粘附的细胞和细胞密度,以此评价材料对细胞的黏附水平^[52]。Engberg 等使用凝胶电泳和 COPAS 法检测材料与血液接触后黏附在材料表面蛋白质的种类和含量,并研究其与后续凝血激活、补体激活等生物效应的关系,提出以材料表面黏附的 FXII/C1INH 含量比值和 C4/C4BP 含量比值为有效的检测细胞因子释放和炎症反应的标志物^[36, 53]。

可见,对材料表面的分析不仅仅是对表面成分的观察,对材料表面黏附成分的定性和定量研究将是未来血液相容性的重要研究方向之一。

3 未来发展方向

目前,实验动物的使用越来越规范和严格,许多国家都立法对实验动物进行保护^[54],可见未来体外实验将成为生物材料血液相容性评价的实验主流,动物体内实验可能出现规模下降、质量上升的趋势。

虽然目前国际和国内都给出了血液相容性评价的指南,但指南只给出参考的测试项目,并没有对具体测试方法和测试标准做出规范。Seyfert 等从 8 个方面对生物材料血液相容性进行评价并根据重要性赋分建立体外血液相容性评价评分系统^[55],如表 3 所示。虽然该评分系统从各方面全面评价了材料血液相容性的好坏,但每一项内容缺乏有效的阳性对照标准,也没有给出每一项分数的计算方法,我们认为结合统计学手段系统建立有效的血液相容性评分量表也是今后研究热点之一。

表 3 体外血液相容性评分系统
Table 3 *In vitro* hemocompatibility socre system

评分项目	分值
接触活化	0~5 分
补体激活	0~5 分
凝血酶产生	0~10 分
纤维蛋白原-纤维蛋白转化	0~10 分
纤维溶解	0~5 分
溶血	0~10 分
蛋白水解	0~10 分
血小板活化	0~10 分
总分	0~65 分

此外,材料与血液接触后具体的作用机制不够明确也是限制血液相容性评价研究的主要瓶颈,如何阐明材料与血液接触后发生的具体生理生化反应以及反应的机理,是未来血液相容性研究必须解决的问题。

4 总结与展望

尽管国际和国内均给出了生物材料血液相容性评价的参考指南,近年来对生物材料血液相容性评价的研究也越来越多,但是至今仍然没有一套系统、成熟、有效的生物材料血液相容性评价体系。目前对血液相容性评价研究的主要缺陷是:(1)对材料与血液接触后发生反应的详细机制和过程仍未阐明,缺乏有力的理论指导;(2)各个科研团队采用的评价指标和评价手段缺乏统一规范,且缺少评价各个测试指标有效性的统计学研究;(3)现有实验技术手段局限,一些更具临床价值的生物标志物难以检测;(4)虽然 ISO 10993-4 作为生物材料血液相容性评价标准被广泛应用,但普遍认为其给出的标准为最低要求,存在标准滞后问题,对于应该进行哪些补充试验来理解血液及其成分和人工表面之间的相互作用仍存在争议;(5)现有评价标准主要是针对小分子材料制定的,纳米材料作为一种新型材料,需要评估它们对纳米材料血液相容性评价的适用性。因此,需要科研工作者阐明材料对血液的作用机理,探索更敏感的分析测试方法,寻求建立更有效的血液相容性多维度评价体系。此外,纳米材料作为一种具有广阔发展前景的新型材料,其血液相容性评价标准存在缺失,仅由欧洲人用药品管理委员会(The Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency)于 2013 年发布一些文件总结了在评估纳米材料生物相容性时监管考虑的现状^[56]。对纳米材料血液相容性的评价以及现有评价手段对纳米材料的适用性研究,将有助于建立为纳米材料量身定制的血液相容性评价体系,以利于设计更为安全和有效的适用于人体的纳米药物与纳米材料。同时,随着材料基因工程领域研究的深入,未来有望从材料基因水平对血液相容性进行预测和改进。

参考文献:

- [1] 张明华,郑海燕. 中国组织工程研究, 2013,17(8): 1505~1512.
- [2] Festas A J, Ramos A, Davim J P. Proc Inst Mech Eng Pt L-J Mater-Design Appl, 2020, 234(1): 218~228.
- [3] Hoshi R A, Van Lith R, Jen M C, Allen J B, Lapidus K A, Ameer G. Biomaterials, 2013, 34(1): 30~41.
- [4] 赵伟锋,孙树东,赵长生. 高分子通报, 2017,10: 80~88.
- [5] Meloni M, Ceriotti L, Pellevoisin C, Marcoaldi R, Feliciani R, Corsini E, Saaid A. ALTEX-Altern Anim Exp, 2019, 36(3): 478~480.
- [6] Braune S, Grunze M, Straub A, Jung F. Biointerphases, 2013, 8.
- [7] Gott V L, Koepke D E, Daggett R L, Zarnstorff W, Young W P. Surgery, 1961, 50(2): 382~389.
- [8] 奚廷斐,王春仁,田文华,雷学会. 医学研究通讯, 1992,4: 19.
- [9] de Mel A, Cousins B G, Seifalian A M. Int J Biomater, 2012, 2012: 707863.
- [10] Gorbet M, Sperling C, Maitz M F, Siedlecki C A, Werner C, Sefton M V. Acta Biomater, 2019, 94: 25~32.
- [11] Kato G J, Steinberg M H, Gladwin M T. J Clin Invest, 2017, 127(3): 750~760.
- [12] Rees D C, Williams T N, Gladwin M T. Lancet, 2010, 376(9757): 2018~2031.
- [13] Qian Q, Nath K A, Wu Y, Daoud T M, Sethi S. Am J Kidney Dis, 2010, 56(4): 780~784.
- [14] Biro E, Sturk-Maquelin K N, Vogel G M T, Meuleman D G, Smit M J, Hack C E, Sturk A, Nieuwland R. J Thromb Haemost, 2003, 1(12): 2561~2568.
- [15] Totea G, Ionita D, Demetrescu I, Mitache M. Cent Eur J Chem, 2014, 12(7): 796~803.
- [16] Brash J L, Horbett T A, Latour R A, Tengvall P. Acta Biomater, 2019, 94: 11~24.
- [17] Maitz M F, Martins M C L, Grabow N, Matschegewski C, Huang N, Chaikof E L, Barbosa M A, Werner C, Sperling C. Acta Biomater, 2019, 94: 33~43.
- [18] Basmadjian D, Sefton M V, Baldwin S A. Biomaterials, 1997, 18(23): 1511~1522.
- [19] Long A T, Kenne E, Jung R, Fuchs T A, Renne T. J Thromb Haemost, 2016, 14(3): 427~437.

[20] Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds L H, Edgington T S, Colman R W. *Circ Res*, 1993, 72(5): 1075~1081.

[21] Mrowietz C, Franke R P, Seyfert U T, Park J W, Jung F. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2005, 32(2): 89~103.

[22] Millar J E, Fanning J P, McDonald C I, McAuley D F, Fraser J F. *Crit Care*, 2016, 20: 10.

[23] Maitz M F, Sperling C, Wongpinyochit T, Herklotz M, Werner C, Seib F P. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2017, 13(8): 2633~2642.

[24] Basu A, Hong J, Ferraz N. *Macromol Biosci*, 2017, 17(11): 9.

[25] Peckham S M, Turitto V T, Glantz J, Puryear H, Slack S M. *J Biomater Sci-Polym Ed*, 1997, 8(11): 847~858.

[26] Sperling C, Maitz M F, Grasso S, Werner C, Kanse S M. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(46): 40107~40116.

[27] Liu Y Q, Cai D M, Yang J, Wang Y J, Zhang X, Yin S L. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(5): 1233~1243.

[28] Li Y P, Han M, Wang Y L, Liu Q, Zhao W F, Su B H, Zhao C S. *Carbohydr Polym*, 2018, 202: 116~124.

[29] Dunkelberger J R, Song W C. *Cell Res*, 2010, 20(1): 34~50.

[30] Andersson J, Ekdahl K N, Lambris J D, Nilsson B. *Biomaterials*, 2005, 26(13): 1477~1485.

[31] Mitra S P. *J Surf Sci Technol*, 2020, 36(1/2): 7~38.

[32] Nilsson B, Ekdahl K N, Mollnes T E, Lambris J D. *Mol Immunol*, 2007, 44(1/3): 82~94.

[33] Sukavaneshvar S. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 112: 24~34.

[34] Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, Rafail S, Kartalis G, Sideras P, Lambris J D. *Mol Immunol*, 2007, 44(1/3): 266~266.

[35] Engberg A E, Nilsson P H, Huang S, Fromell K, Hamad O A, Mollnes T E, Rosengren-Holmberg J P, Sandholm K, Teramura Y, Nicholls I A, Nilsson B, Ekdahl K N. *Biomaterials*, 2015, 36: 55~65.

[36] Engberg A E, Rosengren-Holmberg J P, Chen H, Nilsson B, Lambris J D, Nicholls I A, Ekdahl K N. *J Biomed Mater Res Part A*, 2011, 97A(1): 74~84.

[37] Klinger M H F, Jelkmann W. *J Interferon Cytokine Res*, 2002, 22(9): 913~922.

[38] Niewiarowski S, Thomas D P. *Nature*, 1969, 222(5200): 1269.

[39] Kanno M, et al. *J Biomed Mater Res*, 2002, 60(1): 53~60.

[40] 文锐. 抗凝改性血液净化滤器膜构建及性能研究. 武汉:中南大学, 2010.

[41] 奚廷裴, 王春仁, 雷学会, 田文华. *北京生物医学工程*, 1990, 3: 149~158.

[42] Vrigkou E, Tsantes A E, Kopterides P, Orfanos S E, Armaganidis A, Maratou E, Rapti E, Pappas A, Tsantes A G, Tsangaris I. *Diagnostics*, 2020, 10(10).

[43] Ye S, Ni P, Wang H, Yuan T, Liang J, Fan Y, Zhang X. *J Mat Chem B*, 2020, 8(34): 7659~7666.

[44] Wasiluk A. *J Perinat Med*, 2004, 32(6): 514~515.

[45] van Velzen J F, Laros-van Gorkom B A P, Pop Gheorghe A M, van Heerde W L. *Thromb Res*, 2012, 130(1): 92~98.

[46] Ferrer M C C, Eckmann U N, Composto R J, Eckmann D M. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(3): 703~712.

[47] Zimmermann A K, Weber N, Aebert H, Ziemer G, Wendel H P. *J Biomed Mater Res Part B*, 2007, 80B(2): 433~439.

[48] Gramegna A, Amati F, Terranova L, Sotgiu G, Tarsia P, Miglietta D, Calderazzo M A, Aliberti S, Blasi F. *Respir Res*, 2017, 18: 13.

[49] Gorbet M B, Yeo E L, Sefton M V. *J Biomed Mater Res Part B*, 2015, 44(3): 289~297.

[50] 崔策,赵蕴慧,袁晓燕. *高分子通报*, 2019, 2: 9~15.

[51] Zhang L D, Casey B, Galanakis D K, Marmorat C, Skoog S, Vorvolakos K, Simon M, Rafailovich M H. *Acta Biomater*, 2017, 54: 164~174.

[52] Nguyen T H, Palankar R, Bui V C, Medvedev N, Greinacher A, Delcea M. *Sci Rep*, 2016, 6: 12.

[53] Huang S, Engberg A E, Jonsson N, Sandholm K, Nicholls I A, Mollnes T E, Fromell K, Nilsson B, Ekdahl K N. *Biomaterials*, 2016, 77: 111~119.

[54] 刘鑫, 胡佩佩. *中国医学伦理学*, 2016, 29(4): 697~700.

[55] Seyfert U T, Biehl V, Schenk J. *Biomol Eng*, 2002, 19(2/6): 91~96.

[56] Urban P, Liptrott N J, Bremer S. *Wiley Interdiscip Rev-Nanomed Nanobiotechnol*, 2019, 11(3): 16.

Advances in the Evaluation of Blood Compatibility of Blood-contact Biomaterials

QIN Zheng, YANG Qin-bo, SU Bai-hai*

(Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: The blood compatibility of biomaterials is one of the important criteria for the successful clinical application. When materials come into contact with blood, they will cause a series of complex reactions, such as hemolysis, coagulation and immunity, and the mechanism is complex and affected by a variety of factors. Therefore, biocompatibility evaluation of materials should be conducted according to ISO 10993-4 before their clinical application. Blood compatibility evaluation is an important part of it, but there is no unified evaluation standard and index so far. In this paper, the main methods of blood compatibility evaluation in recent years were summarized to provide reference for the establishment of biomaterial blood compatibility evaluation system in the future.

Key words: Biomaterials; Blood compatibility; Evaluation