论坛与资讯

# 腹膜透析及包装用高分子材料的应用现状

赵 乐，赵永仙，王 辉，肖作良
（青岛科技大学 橡塑材料与工程教育重点实验室/山东省橡塑材料与工程重点实验室，青岛 266042）

**摘要**：为了概括腹膜透析及包装用高分子材料的发展与应用，就作为 CAPD 重要组成部分的透析液包装和透析导管的发展状况，以及材料、加工和应用中的相关问题进行综述。

**关键词**：腹膜透析包装；透析导管；材料；加工
**中图分类号**：TB484.3；TB487　**文献标识码**：A　**文章编号**：1001-3563(2013)03-0129-05

## Application of Polymer Materials in Peritoneal Dialysis and Its Packaging

*ZHAO Le*, *ZHAO Yong-xian*, *WANG Hui*, *XIAO Zuo-liang*
(Key Laboratory of Rubber-Plastics of Ministry of Education/Shandong Provincial Key Laboratory of Rubber-Plastics, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

**Abstract**: The development of peritoneal solution packaging and peritoneal catheters, which were important components of CADP, was analyzed. The relevant issues in material, processing, and application were reviewed.

**Key words**: peritoneal dialysis packaging; peritoneal catheters; material; processing

在过去的 30 年里，持续不卧床腹膜透析(CAPD)作为一种有效的治疗手段已经广泛地应用于终末期肾衰竭(ESRD)的患者。CAPD 系统基本上全部由高分子材料组成，主要由腹膜透析液袋、废液袋、腹膜透析导管、Y 型连接器及保护帽等构成。医用高分子材料按其用途主要分为 3 类：人造器官、医疗器械、药物助剂。腹膜透析用高分子材料属于医疗器械类医用高分子，透析液袋是聚氯乙烯(PVC)材质的包装袋。医用高分子材料应具备下列基本性质[1]：①优良的化学稳定性及便于杀菌消毒；②优良的生物适应性，要保证与人体各种组织的适应，不形成血栓，无异物反应，不致癌致畸，不会导致炎症坏死等；③物理机械性能需满足医用所需设计和功能的要求，在体内也要求保持良好的物理机械性能；④易于加工成形为所需要的复杂形态。文中主要介绍腹膜透析导管、腹膜透析液袋的材料、加工和实际应用中的问题。

## 1　腹膜透析导管

### 1.1　腹膜透析管的类型、基本结构和材料

腹膜透析管分为慢性腹膜透析管和急性腹膜透析管[2]。常用的慢性腹膜透析管包括 Tenckhoff 管、Swan-Neck 管(Missouric 管)、Moncref-Popovich 管和胸骨前 Missouric 管等，见图 1。

急性腹膜透析管包括单 Cuff 的 Tenckhoff 管、Peritocat 管等。另外，为了确定导管插入人体后体内部分导管所处的位置，出现了带 X 光显影标记线的腹膜透析导管。这种导管可以帮助医生确定最佳的插管位置，了解导管堵塞的原因。

腹膜透析管的基本材料是硅橡胶[3]。硅橡胶是指主链为—Si—O—，侧基为有机基团(多为甲基)的聚合物[4]。硅橡胶分子结构的特性使它具有优良的生物药学性质，大量动物试验和临床应用足以证明这一点。硅橡胶的生物学性质有如下几点。

**收稿日期**：2012-11-08
**基金项目**：国家自然科学基金(51243002)；山东省自然科学基金(ZR2010EM025)；青岛市科技发展计划(12-1-4-3-(1)-JCH)；(国家质检总局)公益性行业科研专项(20100009)
**作者简介**：赵乐(1988-)，男，河南人，青岛科技大学硕士生，主攻聚合物结构与性能。

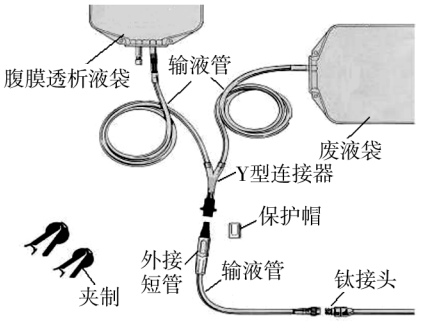


图 1 腹膜透析系统示意

Fig. 1 Sketch map of peritoneal dialysis system

1）化学稳定性。硅橡胶具有优良的耐热耐老化性能，在弱酸碱和多种介质（生理盐水，酒精）中性能变化小，可以经受多次高温高压消毒而不影响其性能。

2）耐生物老化性能。硅橡胶长期置于机体内受到体液、血液、酶等的作用，不会发生因结构化或降解而致使其力学性能明显的改变，植入体内后没有发现任何真菌、细菌或其它微生物对硅橡胶有侵蚀或破坏现象。

3）与机体的组织相容性。在各种生物医用高分子材料中，聚四氟乙烯和硅橡胶对周围组织的反应最小，不会引起炎症和过敏反应。

4）与血液相容性。高分子材料的抗血凝性是与血液相容性的关键。就目前而言还没有发现任何一种高分子材料是血液完全相容的，硅橡胶有非常好的抗凝血性和低溶血率。

5）致癌可能性小。

### 1.2 X 光显影标记线导管加工工艺[5]

目前我国已经出台相关标准对医疗器械的生产环境进行规定，如要求实施 GMP 规范和医疗 ISO 质量管理体系，确保生产流程各点不出现问题[6]。

选用德国 Wacker 公司的 R401/40（邵尔 A 硬度 40 度）和 R401/70（邵尔 A 硬度 70 度）为混炼胶。加工工艺为主、辅机共挤出，硫化工艺采用卧式硫化通道内连续热空气硫化。通过改变 2 种混炼胶的比例，得到的硫化胶的物理、机械性能均有变化，其中变化明显的是邵尔硬度和撕裂强度，拉伸强度和扯断伸长率有微小的变化。医用导管必须有一定的硬度，这样既保证了插管的顺利，又保持导管内腔的通畅。除了混炼胶的质量配比对硫化胶物理机械性能有影响外，硫化时间也影响着硫化胶物理机械性能。经应用试验发现，R401/40 与 R401/70 之间的质量配比最好控制在 30∶70～60∶40，最佳硫化时间为 5～7 min。根据导管的外径、壁厚的不同以及经济性，将显影剂用量确定为 3.0%～5.0%。

采用以上最佳原料配比和加工工艺，在主机挤出胶料的同时，通过复合机头把显影胶料注入导管壁，得到带有 X 显影标记线的导管。对实验制得的硅橡胶导管进行测试，测试所得的产品各项性能指标均符合医用标准要求（见表 1）[7]。

**表 1 带 X 光显影标记线的医用硅橡胶导管的性能测试结果**

**Tab. 1 Performance test result of medical silicone rubber catheter with X-rays developable mark line**

| 项目 | 性能要求 | 测试结果 |
|---|---|---|
| 邵尔 A 硬度/度 | 45～80 | 52 |
| 拉伸强度/MPa | ≥7.0 | 9.50 |
| 撕裂强度/（$kN \cdot m^{-1}$） | ≥14.0 | 19.10 |
| 扯断伸长率/% | ≥250 | 504 |
| 热老化性能 | | |
| 拉伸强度变化率/% | ≥-15 | 1 |
| 扯断伸长率变化率/% | ≥-25 | -6 |
| 化学性能 | | |
| 还原物质/mL | ≤6.5 | 0.6 |
| 重金属含量/（$g \cdot mL^{-1}$） | ≤1 | <1 |
| pH 变化值 | ≤1.5 | 1.0 |
| 不挥发物/（$mg \cdot mL^{-1}$） | ≤0.05 | 0.005 |
| 紫外吸光度（220 nm） | ≤0.3 | 0.1 |
| 生物性能 | | |
| 热原 | 无热原反应 | 无热原反应 |
| 急性全身毒性 | 无急性全身毒性反应 | 无毒性反应 |
| 溶血率/% | <5 | 0.9 |
| 皮肤致敏 | ≤8 | 无皮肤致敏反应 |
| 皮内刺激 | 无刺激反应 | 无刺激反应 |
| 细胞毒性 | ≤2 级 | 1 级 |
| 肌肉植入 | 无异常组织学反应 | 植入 1,4,12 周，生物相容性良好，无异常组织学反应 |
| AMES 试验 | 阴性 | 阴性 |

## 2 腹膜透析液袋

腹膜透析液袋属于医用包装材料，医用包装材料包括用于包装医药品和包装医疗器械的材料。可以服用的、接触医药品的或者用于作功能性外包装的包装材料等。由于高分子材料的快速发展，高分子包装材料在医用包装材料领域发展很快。高分子作为包

装材料具有机械强度高、阻隔性好、质轻便于携带、透明性好等诸多优良特性，从而成为现代医用包装材料中主要的材料。

### 2.1　高分子材质大输液产品包装发展概况

我国第一瓶 PP 瓶装大输液产品在 1984 年由中国大冢生产出，这开创了塑瓶输液在国内生产的先河。随后天津氨基酸公司等 4 家企业引进了瑞士 ROMMELAG 公司聚乙烯四合一塑料瓶输液生产线。由于塑料瓶有一定的变形性，整个输液体系仍为开放式，导致硬塑胶瓶包装输液的发展受阻。

天津比埃菲制药公司于 1998 年引进的第一条非 PVC 复合膜袋装输液生产线正式投产，由此引发了国内输液包装的一场改革，也是输液生产技术的一场改革。到目前为止，国内至少引进了 30 条聚烯烃非 PVC 多层共挤膜软包装输液生产线。例如青岛华仁药业股份有限公司、四川西南药业股份有限公司、通化东宝药业股份有限公司、天津大冢制药有限公司、北京华靳制药有限公司、北京双鹤药业股份有限公司、广东神州制药有限公司、连云港恒瑞制药公司、安徽科苑药业有限公司、南京正大天晴制药有限公司、浙江尖峰药业有限公司、四川沱牌药业有限责任公司、湖南康源药业有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司、吉林亿正药业有限公司、山东鲁抗医药股份有限公司和台裕化学制药等。其中四川西南药业和青岛华仁药业股份有限公司为双管口软袋生产线。

从 2010 年初到 2010 年 5 月底，短短的 5 个月时间里，国内拟建的和在建的软袋包装大输液产品项目已达几十个，如：河北甘泉药业的非 PVC 软包装大输液建设项目、广西太华医药的非 PVC 软包装大输液建设项目、陕西秦巴制药的软塑包装大输液扩产项目、宜春精诚药业的非 PVC 软包装大输液项目、四平巨能软包装大输液生产线扩建项目等[10]。

腹膜透析液作为一种特殊的大输液产品，目前在国内有 4 家生产并销售腹膜透析液的公司，它们所采用的包装材料均为 PVC 包装材料，已落后于采用其他输液产品的聚烯烃包装。中华人民共和国工业和信息化部在 2010 年 12 月 6 号发布了工产业[2010]第 122 号公告，即淘汰 PVC 大输液产品，因没有生产非 PVC 的腹透液产品的厂家，在政策里暂缓了对腹透液的包材的要求。华仁药业已有非 PVC 腹透液上市，这有助于国家有关产业政策的实施，但是在实际的使用过程中了一些问题，如在运输过程中出现的破袋和在透析过程中易扳塞处出现漏液的现象，这都影响着非 PVC 透析液袋的推广。

### 2.2　输液软包装产品的生产工艺

非 PVC 多层共挤膜的原料有医用级聚乙烯、聚丙烯、乙烯丙烯弹性体、聚氨酯以及一些阻隔材料。医用输液非 PVC 多层共挤膜在万级洁净条件下生产，各种医用级聚烯烃经过计量后，按设定的比例自动加入相应挤出机的料斗中，进入挤出机后树脂熔融，再由螺杆将其挤出。熔体经过滤网过滤进入环形共挤模头形成膜管挤出，使用百级净化空气吹入膜头中心风管进行吹膜，将筒状的挤出膜吹涨成设计要求的筒状膜（称为膜泡），膜泡在外部净化制冷水的冷却作用后成为高透明、低雾度的薄膜，然后薄膜进入人字板折叠，再通过薄膜旋转牵引装置后经导辊，烘干和纠偏引入收卷机，然后进入下一道包装工序。使用百级净化空气进行吹膜，筒状的挤出膜一直保持密闭的状态，灌液、封口同步完成。这样的生产过程避免了污染，产品的质量得到了保证[11]。因薄膜的各组分具有很高的熔点和强度，所以包装袋具有良好的耐温性能，可在 121 ℃灭菌不变色，不变形。该包装袋热传递效果良好，受热均匀，可采用反压空气加湿气灭菌技术进行灭菌消毒，可快速冷却，从而使产品能够达到良好的灭菌效果。聚烯烃非 PVC 软包装输液的生产在集制袋、印字、灌装、密封为一体的设备上同步进行，制袋与灌袋采用一步法在一条生产线上完成，自动化程度高，生产效率高。250 ~ 1000 mL 不同规格的软包装袋均可在同一台设备上生产。聚烯烃非 PVC 软包装袋由无胶薄膜制成，具有良好的透明度，为透明度检查创造了便利条件，其中可见异物均可通过光检被检出[12]。

唐新国[13]发明了一种 7 层共挤输液用膜，该膜的各层由乙烯-α 烯烃共聚物、线性低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、聚丙烯、聚酯和聚酰胺等制成。将原料分别加入适合原料加工性能的 7 个挤出机，挤出熔融的原料通过 7 层的锥形或是扁平的叠加模头，内部吹入 100 级的净化空气并用计算机控制吹涨膜泡的厚度和直径，制成双层的膜卷，再经过高能电子辐射或 Co60 照射处理，可得到高透明性，高柔韧性，高阻隔性和复合医用卫生标准的薄膜。

赵保凡[14]等发明了专用于盛装碳酸氢钠注射液的输液袋，该方法有效地抑制了注射液的水解，保证了注射液的稳定性。其独特之处在于 2 点：输液袋分

为 2 层包装,内袋为聚丙烯袋,外袋由具有阻气性的复合膜制成;灌装完碳酸氢钠注射液后向袋充入二氧化碳然后再封装,以此抑制碳酸氢钠注射液的水解。

梁永棋等人[15]发明了一种三工步三工位制作 PVC 输液袋的生产工艺,该工艺提高了输液袋的生产效率。工艺主要步骤如下。

1) 第 1 工步:将制袋所需的上、下两个膜片以及制袋配件通过生产线的输送装置自动送到定位在第一台高周波机具上配件与上、下两膜片的熔接;

2) 第 2 工步:完成上一工步后的膜片与配件被自动地输送并定位到第二台高周波机具上对两膜片的头部进行熔接;

3) 第 3 工步:完成第 2 工步后,膜片连同熔接的配件被自动地输送并定位到第 3 台高周波机上对两膜片的其余部分进行熔接。通过这 3 次熔接形成相互连在一起的袋形,再通过后序剪切工序得到成品。

### 2.3 PVC 腹膜透析液袋应用中出现的问题

#### 2.3.1 增塑剂邻苯二甲酸二辛酯(DEHP)的析出

DEHP 是一种增塑性能优良的增塑剂,可以增加聚氯乙烯的柔韧性,在 PVC 中应用极为广泛。它是一种脂溶性液体,无法以化学键的形式结合于 PVC 分子上,因此易于从塑料中析出,对人有害,会危害男性生殖能力,促使女性性早熟。2011 年的台湾食品添加剂风波正是由它造成的。国家标准《人体血液及血液成分袋式塑料容器第 1 部分:传统型血袋》[16]、《输血(液)器具用软聚氯乙烯塑料》[17]都明确地限定了 DEHP 的溶出量。由美国食品药品管理局器械与辐射健康中心在 2001 年发布的《PVC 医疗器械中迁移出的 DEHP 的安全性评价》报告中指出,DEHP 的成人耐受摄入量(非肠道摄入)为 600 μg · kg/d。以容量为 3000 mL 的腹膜透析液为例,每个腹膜透析液袋 DEHP 的溶出量<1 μg/mL×3000 mL=3 mg[18]。进行 CAPD 的患者每日需要置换透析液 4 ~ 5 次,每次按 1500 mL 计算,每日进入患者体内的 DEHP 的量可能达 7.5 mg。

#### 2.3.2 对药物的吸附作用

PVC 在加工过程中积聚大量的静电以及其本身具有极性,故对一些药物具有吸附性。这种吸附作用对于多数高浓度药物的影响较小,一般不会影响治疗浓度,但对于微量药物和某些极性药物的影响较大,甚至会严重影响临床疗效,应引起重视。文献[19-20]中提到 PVC 对胰岛素、胺碘酮、川芎嗪、克林霉素和地塞米松等药物较非 PVC 包装袋有更大的吸附作用。有些糖尿病患者的腹膜透析液中会加入一定量的胰岛素,而 PVC 的吸附作用会影响到对病人治疗效果,所以应该开发吸附作用更小的非 PVC 包装袋。

#### 2.3.3 透气性和渗透性

PVC 材质本身有一定的透气性和渗透性,且其耐热性能也不佳,特别是其透气性影响了软包装大输液产品的储存期限,其透水透气性较大,常温放置时每袋(500 mL)输液产品每月失水 3 g 左右。如果存放时间过长,会导致透析液浓度增大,对腹膜透析效果产生负面影响。

#### 2.3.4 处理时产生有害气体

在处理 PVC 时,由于聚氯乙烯中含有氯元素,焚烧时会产生有害气体污染环境。

## 3 结语

CAPD 自 1975 年被提出来以后,在过去的 30 多年中,腹膜透析的实践和人们对该技术的理解有了许多变化,腹膜透析技术的研究方兴未艾。自 1965 年 Tenckhoff 发明透析管路以来,经历了很大的改进,又有 Y 型管,涤纶套等的发明,这都推广了腹膜透析的使用。今后应提高透析用高分子的生物相容性,安全性和降低包装材料的药物吸附性、有毒成分的析出,发展非 PVC 的包装材料。改善透析者的生活质量以降低发病率和死亡率的同时,使该技术更易操作、降低透析费用,从而使之更好地造福于患者。

**参考文献:**

[1] 杨中文,张承焱. 医用硅橡胶及其在生物医学领域应用[R]. 上海:上海橡胶制品研究所,2007.
YANG Zhong-wen, ZHANG Cheng-yan. Medical Silastic and It's Applications in the Biomedical Field[R]. Shanghai: Shanghai Institute of Rubber Products, 2007.

[2] 韩庆烽. 腹膜透析管相关性感染的常见问题[J]. 中国血液净化,2008,7(3):122-123.
HAN Qing-feng. The FAQs of Peritoneal Dialysis Tube-related Infections[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2008,7(3):122-123.

[3] 夏毅然,陈国,刘文冰,等. 带 X 光显影标记线的医用硅橡胶导管的加工工艺[J]. 有机硅材料,2002,16(4):9-12.
XIA Yi-ran, CHEN Guo, LIU Wen-bing, et al. Processing

Technology of Medical Silicone Rubber Catheterwith X-rays Developable Mark Line [J]. Silicone Material, 2002, 16(4):9-12.

[4] 杨清芝. 实用橡胶工艺学[M]. 北京:化学工业出版社, 2008.
YANG Qing-zhi. Practical Rubber Technology[M]. Beijing: Chemical Industry Press,2008.

[5] 夏毅然,陈国,刘文冰,等. 带 X 光显影标记线的医用硅橡胶导管的加工工艺[J]. 有机硅材料,2002,16(4):9-12.
XIA Yi-ran, CHEN Guo, LIU Wen-bing, et al. Processing Technology of Medical Silicone Rubber Catheter with X-rays Developable Mark Line [J]. Silicone Material, 2002, 16(4):9-12.

[6] 曾伟立. 塑料与医疗领域,风景这边独好[J]. 塑料制造, 2009(5):38-42.
ZENG Wei-li. Plastics and Medical Fields,the Scenery Here is Fine[J]. Plastics Manufacturing,2009(5):38-42.

[7] 夏毅然,罗西友,赵成如,等. 现代医用硅橡胶制品的性能及应用[J]. 有机硅材料,2002,16(3):22-24.
XIA Yi-ran, LUO Xi-you, ZHAO Cheng-ru, et al. Performance and Application of Modern Medical Silicone Rubber Products[J]. Silicone Materials,2002,16(3):22-24.

[8] 黎伟,廖蕴华,薛超,等. 腹膜透析相关性腹膜炎相关因素分析[J]. 广东医学,2007,28(8):9-12.
LI Wei,LIAO Yun-hua,XUE Chao, et al. Peritoneal Dialysis-related Peritonitis-related Factors[J]. Guangdong Medical Journal,2007,28(8):9-12.

[9] 蒋松云,龚智峰,唐盛,等. 居家腹膜透析患者随访中存在问题及干预措施[J]. 现在中西医结合杂志,2011,20(11):1398-1399.
JIANG Song-yun,GONG Zhi-feng,TANG Sheng,et al. Problems and Intervention Measures in Home Peritoneal Dialysis Patients[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,2011,20(11):1398-1399.

[10] 大输液包装:新行业格局行程中[J]. 包装财智,2011(5):74-75.
Infusion Packaging:a New Industry Pattern Formation[J]. Packaging Wealth&Wisdom,2011(5):74-75.

[11] 廖跃华,孙怀远,牛波. 输液包装技术研究[J]. 包装工程,2005,26(5):242-244.
LIAO Yue-hua, SUN Huai-yuan, NIU Bo. Research on the Transfusion Solution Packaging Technology[J]. Packaging Engineering,2005,26(5):242-244.

[12] 张立贤,潘玮琪,曹彦杰,等. 一种新型给药系统——聚烯烃非 PVC 软包装输液[J]. 中国药业,2002,11(7):37-39.
ZHANG Li-xian,PAN Wei-qi,CAO Yan-jie,et al. A Novel Type of Administration System:Non-PVC Polyolefin Soft-packing Transfusion[J]. China Pharmaceuticals,2002,11(7):37-39.

[13] 唐新国. 七层共挤输液用膜及其制造方法:中国, 1970288A[P]. 2007-05-30.
TANG Xin-guo. Seven-layer Coextrusion Infusion Medical Film and Its Manufacturing Method:China,1970288A[P]. 2007-05-30.

[14] 赵保凡,邓茂林,谭鸿波,等. 用于盛装碳酸氢钠注射液的输液袋及其生产方法:中国,102614081A[P]. 2012-08-01.
ZHAO Bao-fan, DENG Mao-lin, TAN Hong-bo, et al. Infusion Bags for Containing Sodium Bicarbonate Injection and Its Production Method. China:102614081A[P]. 2012-08-01.

[15] 梁永棋,唐小平. 一种采用三工步三工位制作血袋、输液袋的工艺[P]. 中国:102452188A,2012-05-16.
LIANG Yong-qi,TANG Xiao-ping. A Three-step Three-station Production Process of Blood Bags, Infusion Bags:China,102452188A[P]. 2012-05-16.

[16] GB 14232.1—2004,人体血液及血液成分袋式塑料容器第一部分:传统型血袋 4[S].
GB 14232.1—2004,Plastics Collapsible Containers for Human Blood ang Blood Components-part 1:Conventional Containers 4[S].

[17] GB 15593—1995,输血(液)器具用软聚氯乙烯塑料[S].
GB 15593—1995, Plasticized Polyvinyl Chloride Compounds for Transfusion (Infusion) Equipment[S].

[18] 付步芳. 静脉营养输液袋中 DEHP 的溶出量研究[J]. 药物分析杂杂志,2011,31(10):2005-2007.
FU Bu-fang. Determination of DEHP Dissolving out of Parenteral Nutrient Containers for Single use[J]. Chin J Pharm Anal,2011,31(10):2005-2007.

[19] 徐丽娟,刘全校,许文才,等. PVC 输液袋的安全性研究[J]. 包装工程,2010,31(19):113-116.
XU Li-juan,LIU Quan-xiao,XU Wen-cai,et al. Study on the Safety of PVC Infusion Bags[J]. Packaging Engineering, 2010,31(19):113-116.

[20] 薛金华. 3 种不同材质输液容器对 8 中药物的吸附性研究[J]. 中国药事,2009,23(12):1205-1208.
XUE Jin-hua. Study on Sorption of Eight Injectable Drugs in Three Different Kinds of Intravenous Solution Containers [J]. Chinese Pharmaceutical Affairs,2009,23(12):1205-1208.