

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 11 月 16 日 (16.11.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/216874 A1

(51) 国际专利分类号:

C08F 259/04 (2006.01) *C08F 220/36* (2006.01)
C08F 283/00 (2006.01) *A61L 27/34* (2006.01)
C08F 283/02 (2006.01) *A61L 27/50* (2006.01)
C08F 220/38 (2006.01) *A61L 31/10* (2006.01)
C08F 222/38 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/090614

(22) 国际申请日: 2023 年 4 月 25 日 (25.04.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210519886.5 2022年5月12日 (12.05.2022) CN
202210852497.4 2022年7月19日 (19.07.2022) CN

(71) 申请人: 天津大学 (TIANJIN UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国天津市南开区卫津路 92 号,
Tianjin 300072 (CN)。

(72) 发明人: 李双阳 (LI, Shuangyang); 中国天津市
南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。董
岸杰 (DONG, Anjie); 中国天津市南开区卫津
路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。张建华 (ZHANG,
Jianhua); 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin
300072 (CN)。张轶群 (ZHANG, Yiqun); 中国天
津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。

刘凌远 (LIU, Lingyuan); 中国天津市南开区卫
津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。

(74) 代理人: 北京慕达星云知识产权代理事务所 (特殊
普通合伙) (MUDA INTELLECTUAL PROPERTY
FIRM); 中国北京市西城区红莲南路 28 号 6-1
幢 B521 室, Beijing 100055 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,
IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,
MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚
(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) **Title:** SURFACE GRAFTED CROSS-LINKED ZWITTERIONIC POLYMER COATING, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层及其制备方法与应用

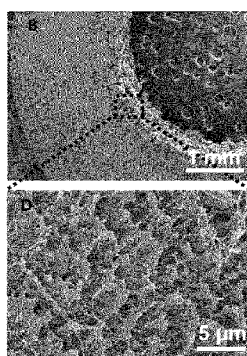
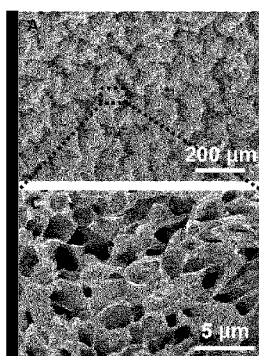


图 2

(57) **Abstract:** Disclosed in the present invention are a surface grafted cross-linked zwitterionic polymer coating, a preparation method therefor, and the use thereof. The present invention particularly relates to surface modification of medical instruments, such as biomedical materials and pipelines, for example, surface modification of medical instruments such as extracorporeal blood circulation pipelines and surfaces, artificial blood vessels, urinary catheters and endoscopes, so as to provide good anticoagulant and anti-biological adhesion functions. By simulating the structure of a tunica intima, the zwitterionic polymer coating having a simple process and excellent properties is constructed in the present invention, and said coating has a tunica intima-like surface micro-nano structure, an extremely low friction coefficient, soft elasticity and super-hydrophilicity, achieves zero activation and zero adhesion of platelets and thus provides a blood circulation effect of "no interference with blood", thus helping to avoid the problems of multiple complications and the like caused by thrombi of in-vivo artificial blood vessels and clinical extracorporeal blood circulation, and exhibiting great clinical application value.

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 本发明公开一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层及其制备方法与应用, 具体涉及生物医用材料及管路等医疗器材的表面修饰, 如体外血液循环管路及表面、人工血管、导尿管、内窥镜等医用器材的表面修饰, 以提供良好的抗凝血、抗生物黏附功能。本发明通过模拟血管内膜结构, 构建一种工艺简单、性能优良的两性离子聚合物涂层, 具有类血管内膜的表面微纳结构、极低摩擦系数、软弹性和超亲水性, 实现血小板的零激活和零黏附, 进而提供"血液无扰"的血液循环效果, 有利于避免体内人工血管的血栓、临床上血液外循环所导致的多种并发症等问题, 极具临床应用价值。

一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层及其制备方法与应用

技术领域

本发明专利涉及一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层及其制备方法与应用，主要涉及生物医用材料及管路等医疗器材的表面修饰，如体外血液循环装置、人工血管、导尿管、内窥镜等医用器材的表面修饰，提供良好的抗凝血、抗生物黏附、抑制血小板激活等“血液无扰”的血液循环效果。

背景技术

体外血液循环是血液透析、临床上心脏手术等常用的重要手段，进行血液净化或暂时替代心肺功能。但这些体外循环装置的临床应用面临的严重并发症之一就是血栓形成。例如，体外膜肺氧合机（ECMO），即全球新冠病毒肆虐时被称作“救命机”的呼吸机，主要是用于重症心肺功能衰竭的患者进行长时间的心肺替代治疗。但血液外循环期间，血液与非内皮表面的接触易导致血小板激活，进而引起血栓形成和血液破坏，因此通常需要采取血液抗凝管理，最常用的就是使用肝素，但长期使用或过量使用肝素，会诱导血小板减少症（HIT），有出血的风险以及其它并发症。目前的体外血液循环材料主要有聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚氨酯和聚丙烯，与血液之间会产生各种生物反应，如蛋白质吸附、血小板黏附、凝血、溶血，且伴随着产生一系列血液成分激活反应，释放大量炎症因子，引发不良临床预后等。因此，为满足较长时间体外血液循环的临床需求，对循环系统、动静脉插管、人工血管等进行抗凝血、抗生物黏附涂层修饰成为必要途径。

目前研发的抗凝血涂层材料主要有肝素涂层材料和非肝素涂层材料两种。肝素涂层具有抑制血液成分激活、减少炎症因子释放等特性，最初应用于改善体外循环引起的凝血反应，但肝素涂层的使用会存在出血的风险，同时可能会导致血小板减少，并且有一定的过敏风险。因此，非肝素抗凝血涂层成为新的发展方向。聚合物涂层所具有的高亲水表面不仅赋予了其良好的防污能力，还可以为生物组织提供柔软的生物相容性界面，是一种理想的防污涂层材料。目前的聚合物涂层方法有两种，一种是在基底表面引入可反应的活性基团然后表面接枝水溶性大分子，形成“大分子刷”型的水凝胶薄层，厚度在几百纳米到几微米之间，但这种方法所制备的涂层因太薄而不能耐受剪切、摩擦等机械损伤，造成涂层脱落。另外的方法是在表面进行模塑或浸渍涂布方式，形成厚度 50 μm 以上交联网络结构的聚合物涂层，但这种方法形成的涂层与管路本体间的力学相容性较差，且较难控制涂层表面的微观结构。目前，上述方法所制备的聚合物涂层在与血液长期接触时，只能减少但无法完全避免血小板的激活和黏附，仍会在水凝胶表面引起血栓。

在众多水凝胶材料中，两性离子水凝胶因具有极好的水化能力显示出了更加优异的血液相容性，能够有效地抵抗蛋白质、细菌、细胞、血小板在其表面的黏附，进而抑制血栓形成。两性离子聚合物被广泛用于抗生物黏附的表面修饰涂层，人们采用多种方法制备两性离子聚合物涂层，但两性离子聚合物涂层的弱点是极易吸水溶胀，导致凝胶强度减弱，尤其是这种溶胀会在水凝胶薄层内引起较大的应力而破坏涂层与基质间的结合力，导致两性离子聚合物涂层很容易与基底表面发生剥离。交联虽然能够抑制两性离子水凝胶溶胀，但导致凝胶较脆且与基底间的结合力较弱。因此，两性离子聚合物涂层一直难以实现实际应用。

天然血管与血液接触的内膜层，由内皮细胞层及其周围的纵行弹性纤维与结缔组织构成，是最好的血液相容性表面。血管内膜层表面分布着沿血管长轴方向排布的单层内皮细胞层，呈亚微米尺度沟槽和沟槽表面纳米级的包状突起结构。内皮细胞表面覆盖一层糖蛋白复合结

构的高亲水性的凝胶状层，具有软弹性（表面杨氏模量：1-100 kPa）和超润滑性（摩擦系数：0.04-0.15），为血液流动提供良好的动力学环境。此外，研究表明，模拟血管内膜表面纳微米拓扑结构能够有效抑制血小板的激活和黏附，而血小板的激活和黏附是材料表面抗凝血性能的决定因素。为此，本发明模拟血管内膜结构，构建一种工艺简单、性能优良的两性离子聚合物涂层，具有类血管内膜的表面微纳结构、极低摩擦系数、软弹性和超亲水性，实现血小板的零激活和零黏附，进而提供“血液无扰”的血液循环效果。

发明内容

有鉴于此，本发明的目的是提供一种适于不同材料表面抗凝血、抗生物黏附的涂层及其制备技术，具体是表面接枝交联的两性离子聚合物涂层及其制备方法与应用。

通过本发明制备的表面接枝交联的两性离子聚合物涂层，具有类血管内膜的微纳米沟槽和纳微米孔隙的表面拓扑结构、超亲水性、较低的表面杨氏模量和低摩擦系数，在与血液长期接触过程中呈现“血液无扰”性质，具有零血小板激活和黏附、零血栓形成的抗凝血效果，并兼具抗冲刷、耐磨和耐弯折等良好的机械强度和稳定性；此外，涂层具有工艺简便、适用广、低成本等特点，便于应用转化。

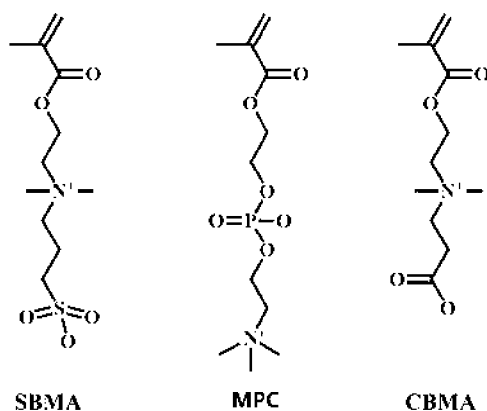
为了实现上述目的，本发明采用如下技术方案：

一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层，所述聚合物涂层是在预先经表面引发剂活化的聚合物基底表面和水溶液中同时引发两性离子单体与水溶性交联剂的接枝交联聚合所形成的涂层；

其中，所述聚合物涂层的厚度为 25-100 μm ；

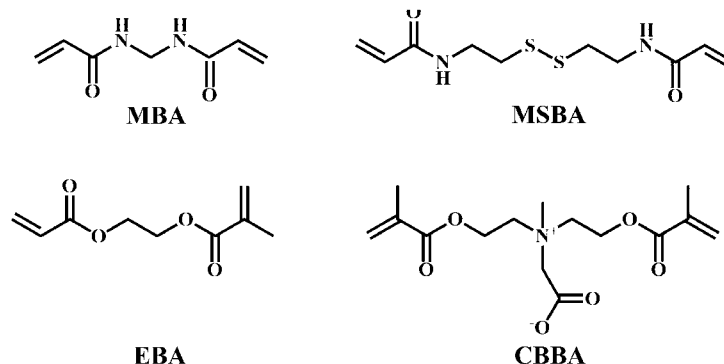
且，所述聚合物涂层在水介质中的摩擦系数 < 0.005 ，表面杨氏模量为 10-60 kPa。

所述水溶液中含有两性离子单体、水溶性交联剂和水溶性引发剂，其中两性离子单体的浓度为 10 wt%-60 wt%，水溶性引发剂占两性离子单体质量的 0.5 wt%-20 wt%；所述的水溶性交联剂包括占两性离子单体质量 3 wt%-12 wt%的化学交联剂和占两性离子单体质量 0 wt%-40 wt%的物理交联剂。



其中，所述两性离子单体至少为甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱（SBMA）、2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱（MPC）、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯（CBMA）中的一种。

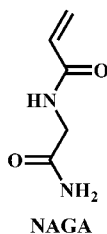
所述化学交联剂至少含有 N,N' -亚甲基双丙烯酰胺（MBA）、 N,N' -双（丙烯酰）脒胺（MSBA）、二甲基丙烯酸乙二醇酯（EBA）、羧酸甜菜碱二甲基丙烯酸酯（CBBA）中的一种。



所述的表面引发剂优选疏水性的表面引发剂，更有利于表面与水相界面间的接枝交联聚合反应。

适当的交联可以提高涂层的厚度和抗冲刷、耐磨和耐弯折等良好的机械强度和稳定性，且涂层具有交联型的微米沟槽和纳微米孔隙的表面拓扑结构，且结合了两性离子的超亲水性、极低的摩擦系数 (< 0.005) 和软弹性特征的表面杨氏模量 (10-60 kPa)，提供了优异的抗蛋白黏附性能、零血小板黏附和长效抗凝血性能。

进一步，物理交联剂选自 N-丙烯酰甘氨酸酰胺 (NAGA)。



NAGA 作为一种较强氢键形成能力的单体，常被用做物理交联剂，引入到水凝胶网络中，所形成的氢键物理交联网络具有可逆性，极大的提高水凝胶的强度和韧性。在本发明的涂层中引入 NAGA 单元，在化学交联基础上增加了氢键物理交联动态网络，大幅度提高了涂层的机械强度和表面接枝的稳定性，具有更好的耐磨、耐水冲刷和耐弯折性能，适于人工血管、体外血液循环等更长时间抗凝血涂层的应用需求。

所述聚合物涂层是在以聚合物为基材的表面形成的涂层。聚合物更容易被表面引发剂渗透活化，接枝交联的两性离子聚合物涂层更稳定。

所述基底材料包括但不限于聚氯乙烯 (PVC)、聚氨酯 (PU)、聚二甲基硅氧烷 (PDMS)、聚碳酸酯 (PC)、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET)、各种橡胶等高分子材料。

在上述聚合物基底表面和水溶液中同时引发两性离子单体与水溶性交联剂的接枝交联聚合所形成涂层，所述水溶液中两性离子单体的浓度优选为 15 wt%-40 wt%，化学交联剂占两性离子单体质量的 5 wt%-10 wt%，物理交联剂占两性离子单体质量的 10 wt%-40 wt%，水溶性引发剂占两性离子单体质量的 1 wt%-15 wt%；所制备的涂层表面具有交联的微纳米沟槽结构，稳定性、抗黏附性能更好。因为交联结构有助于提高涂层的强度，过低交联剂用量下涂层机械稳定性差，过高交联剂用量下涂层脆性增强且亲水性下降导致蛋白、血小板黏附量增加；而单体浓度过低或引发剂量太少，接枝聚合效率下降，但过多的单体和引发剂会导致反应难以控制，涂层结构也难以控制。

本发明还请求保护一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层的制备方法，特征是首先将表面引发剂溶胀入被改性的表面，然后在表面和水溶液中共同引发两性离子单体与水溶性交联剂的接枝交联聚合，得到表面涂层；具体制备步骤如下：

(1) 将基底浸泡在表面引发剂的溶液中, 使引发剂扩散入基底表面层, 活化基底表面, 然后用去离子水或溶剂冲洗基底表面, 干燥;

(2) 将表面引发剂活化的基底表面浸入到两性离子聚合物前驱体溶液中, 通过光或热引发接枝交联聚合, 之后, 用去离子水冲洗掉表面的吸附物, 则在基底表面形成接枝交联结构的两性离子聚合物涂层;

所述的前驱体溶液是由两性离子单体、水溶性交联剂和水溶性引发剂组成的水溶液, 其中两性离子单体的浓度为 10 wt%-60 wt%, 化学交联剂占两性离子单体质量的 3 wt%-12 wt%, 物理交联剂占两性离子单体质量的 0 wt%-40 wt%, 水溶性引发剂占两性离子单体质量的 0.5 wt%-20 wt%。

且, 所述的表面引发剂是光引发剂或热引发剂, 优选自疏水性的二苯甲酮、4-甲基二苯甲酮、异丙基硫杂蒽酮、过氧化苯甲酰或偶氮二异丁腈; 所述水溶性引发剂是光引发剂或热引发剂, 选自 Irgacure 2959、 α -酮戊二酸、过硫酸铵或过硫酸钾。

所述方法为光引发聚合, 具体步骤如下:

(1) 将被修饰的基底表面浸泡在表面光引发剂溶液中, 对基底表面进行活化处理, 然后用去离子水或溶剂清洗, 干燥; 所述的表面光引发剂选自疏水性的二苯甲酮、4-甲基二苯甲酮、异丙基硫杂蒽酮;

(2) 将步骤(1)表面引发剂活化的基底表面浸入到两性离子聚合物前驱体溶液中, 通过紫外光引发表面接枝交联聚合, 之后, 用去离子水冲洗基底表面, 则在基底表面形成接枝交联结构的两性离子聚合物涂层;

所述的两性离子聚合物前驱体溶液中, 两性离子单体的浓度为 10 wt%-60 wt%, 化学交联剂占两性离子单体质量的 3 wt%-12 wt%, 物理交联剂占两性离子单体质量的 0 wt%-40 wt%, 水溶性光引发剂占两性离子单体质量的 0.5 wt%-20 wt%; 所述的水溶性光引发剂选自 Irgacure-2959 或 α -酮戊二酸。

且, 所述的表面光引发剂优选二苯甲酮, 水溶性光引发剂优选 Irgacure-2959。二苯甲酮和 Irgacure-2959 是生物安全性较好的光引发剂, 常用于生物材料的制备。

所述涂层的光引发制备方法, 优选在聚合物基底材料上进行, 包括聚氯乙烯、聚氨酯、聚酯、聚酰胺或橡胶; 所述水溶液中两性离子单体的浓度为 15 wt%-40 wt%, 水溶性引发剂占两性离子单体质量的 1 wt%-15 wt%, 化学交联剂占两性离子单体质量的 5 wt%-10 wt%, 物理交联剂占两性离子单体质量的 10 wt%-40 wt%; 所述的物理交联剂为 N-丙烯酰甘氨酸酰胺, 化学交联剂至少为 N, N-亚甲基双丙烯酰胺、N, N-双(丙烯酰)脒胺、二甲基丙烯酸乙二醇酯、羧酸甜菜碱二甲基丙烯酸酯中的一种。

所述的涂层的制备方法, 可在管路内外表面同时修饰上涂层, 或只在内或外表面修饰上涂层, 只需将被修饰的表面进行活化和接枝交联过程, 如用于管路内表面进行两性离子聚合物涂层的修饰, 是通过如下方法制备:

(1) 将待修饰的管路用异丙醇和去离子水进行冲洗, 用氮气流完全干燥后将管路的一端封闭, 然后向管路内灌注表面光引发剂溶液, 对基底表面进行活化处理, 然后将管内的光引发剂溶液回收并用水对管路进行清洗, 干燥;

(2) 将表面被活化的管路的一端封闭, 从另一端向管路内注入两性离子聚合物前驱体溶液, 紫外光均匀照射管路, 引发接枝交联聚合, 然后用去离子水冲掉未反应物, 即可得到表面接枝交联的两性离子聚合物涂层。

进一步, 两性离子单体优选为甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱, 化学交联剂为 N, N-亚甲基双丙烯酰胺, 这两种原料易得、成本低, 得到了比较广泛的应用。

本发明的制备方法中, 基底在被活化前, 最好用溶剂如异丙醇和水进行清洗, 干燥后再进行活化。清洗后的基底和活化后的基底在空气中干燥即可, 但最好在氮气流下干燥, 避免污染。

此外，本发明还请求保护上述表面接枝交联的两性离子聚合物涂层的应用，特点是用于修饰材料及物品、器材的内或外表面，赋予表面抗生物黏附和抗凝血功能，特别是用于生物医用材料及管路、人工血管、各种医疗器材的表面修饰应用。

需要说明的是，采用本发明技术，还可以将所制备的表面接枝交联的两性离子聚合物涂层同时修饰到管路的内、外表面，以及各种复杂的不规则的器材的内外表面。而且，只要物质的表面能够修饰上引发剂或被引发剂活化，都可以采用本发明技术在物质表面形成本发明所述的接枝交联结构的两性离子聚合物涂层，发挥抗生物黏附、抗凝血作用。

与现有技术相比，本发明公开了一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层及其制备方法与应用，具有如下有益效果：

1) 本发明创造性的选用表面接枝交联结构的两性离子聚合物涂层，很好结合了两性离子聚合物的良好血液相容性（抗生物黏附、与血液组分极低的相互作用）与类血管内膜的表面微纳结构、超润滑、柔弹性特征，实现了涂层极低的生物黏附作用，对血小板的零激活和零黏附，不仅能够高效抗凝血，而且涂层不影响血液成分及其相互间的作用、不改变血细胞的形态的“血液无扰”性能，有利于避免临床上血液外循环及人工血管血液内循环所导致的多种并发症，非常具有临床应用价值。

2) 本发明的两性离子聚合物涂层制备技术简单，所用的原料不仅方便制备且成本较低，尤其是光引发聚合的涂层制备条件温和，不影响制品的结构、尺寸形状和本体性能，而且适于形状不规则的基底表面涂层修饰；此外，本发明技术适用于多种材料的表面修饰，为不同材质、不同形貌的表面功能化提供了新方法。

3) 本发明提供表面和溶液共同引发的接枝交联聚合方法，能够很好的控制涂层的厚度和表面微纳结构，而且涂层内部适当的化学交联和氢键物理交联结构还提供了较强的机械稳定性并有利于维持表面纳微米拓扑结构，实现功能与强度的很好结合，解决了两性离子聚合物涂层存在的强度低、与基底表面结合不牢固、稳定性差等问题。

附图说明

为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案，下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据提供的附图获得其他的附图。

图1为扫描电镜下观察的实施例1涂层修饰前PVC管路初始内表面的SEM图。

图2为扫描电镜下观察的实施例1制备的PVC管路内两性离子聚合物涂层的表面(A)及表面局部放大(C)照片，管路截面(B)及局部放大(D)的SEM图。

图3 PU@PSB、PDMS@PSB和PET@PSB分别是实施例16、18、19所制备的涂层的表面结构SEM图，图中标尺为200 μm。

图4为实施例1两性离子聚合物涂层修饰前后样品的抗血小板激活性能。

图5为实施例1两性离子聚合物涂层修饰前后样品的抗血小板粘附性能。

图6为实施例1两性离子聚合物涂层修饰前后样品表面的细菌粘附量变化。

图7为蠕动泵碾压不同时间下，实施例1制备的两性离子聚合物涂层摩擦系数以及相对蛋白吸附量变化。

图8为蠕动泵碾压不同时间下，实施例1制备的涂层表面形貌SEM图。

图9为长期剪切力作用下，实施例1制备的涂层表面摩擦系数的变化。

图10为实施例1中两性离子聚合物涂层前后PVC管路在广西巴马小型猪体外循环12小时后血栓形成情况。(a)广西巴马小型猪体外循环示意图，(b)外循环12小时后聚合物涂

层修饰的 PVC 管路（左）与未涂层修饰的 PVC 管路（右）血栓黏附照片；（c）两个管路内的血栓量。

图 11（a）广西巴马小型猪体外循环实物图；（b）在广西巴马小型猪体外循环 12 小时后管路内部全血黏附 SEM 图：未涂层修饰的 PVC、PU 管路以及实施例 1 涂层修饰的管路（PVC@PSB）和实施例 17 涂层修饰的管路（PU@PSB）。

图 12 为实施例 1 中两性离子聚合物涂层修饰后的 PVC 管路用于广西巴马小型猪体外循环不同时间后血液的凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）变化。

图 13 为实施例 1 中两性离子聚合物涂层修饰后的 PVC 管路用于广西巴马小型猪体外循环不同时间后血液的纤维蛋白原含量、红细胞数量、白细胞数量、血小板数量变化。

图 14 为采用共聚焦显微镜观察实施例 1 制备的具有交联结构的涂层、实施例 22 未有交联结构的涂层及实施例 23 制备的低交联度的涂层的机械稳定性，图中标尺为 200 μm 。

图 15 为实施例 31 涂层表面微观结构 SEM 照片。

图 16 为实施例 31 涂层表面抗血小板黏附、抗血小板激活性能。

图 17 为实施例 31 制备的涂层修饰的聚氨酯管路体外血液循环抗凝血性能。

图 18（a）广西巴马小型猪体外循环实物图；（b）在广西巴马小型猪体外循环 12 小时后，未涂层修饰的 PVC、实施例 35 制备的涂层修饰的 PVC 管路内表面全血黏附 SEM 图。

图 19 为实施例 1 和实施例 35 涂层的机械稳定性对比，不同测试下涂层表面的 SEM 照片。

图 20 为按实施例 1 方法引发聚合不同时间下的涂层厚度和摩擦系数。

具体实施方式

下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

下面将结合具体实施例对本发明公开的技术方案作进一步的说明。

实施例 1：

PVC 管路内壁两性离子聚合物涂层的制备，制备步骤如下：

第一步、基底表面活化：将医用级 PVC 管路（内径 12mm，壁厚度 1mm）用异丙醇与去离子水进行冲洗，用氮气流完全干燥，将管路的一端进行封闭，然后在另外一端灌注 20 wt% 二苯甲酮的乙醇溶液，在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下浸泡 3 分钟，将多余的二苯甲酮以及乙醇溶液进行回收，并用乙醇对管路进行清洗，氮气干燥。

第二步、配制前驱体溶液：把两性离子单体 SBMA、交联剂 MBA 和光引发剂 Irgacure 2959 溶解到去离子水中，配制出两性离子聚合物前驱体溶液；前驱体溶液中，SBMA 含量为 20 wt%，交联剂 MBA 占两性离子的质量百分比为 10%，光引发剂 Irgacure 2959 占两性离子的质量百分比为 10%。

第三步、引发接枝交联聚合：将表面被活化的 PVC 管路的一端进行封闭，从另外一端的管路内腔中注入两性离子聚合物的前驱体溶液，20-25 $^{\circ}\text{C}$ 下使用波长为 365 nm 的紫外光（850 mW/cm^2 ）均匀照射管路 50 分钟，然后用大量去离子水反复冲掉管路内表面上的吸附物。样品在室温下氮气干燥，干燥后利用 H_2O_2 低温等离子体进行灭菌，包装。

实施例 2-18：

按照实施例 1 的三个步骤，即基底表面活化、配制前驱体溶液和引发接枝交联聚合，通过改变基底材料以及单体、交联剂、引发剂的种类和用量，调节工艺参数，可以在不同的基

底上制备出本发明所述的两性离子聚合物涂层。本发明技术采用光引发聚合，均可在室温下进行。

实施例 2-18 的涂层制备条件和参数列于表 1 中，需要说明的是活化后的基底用水或者易挥发的溶剂（乙醇、异丙醇、丙酮等）进行清洗均可。

所制备的 PVC、PU、PET 和 PDMS 表面涂层的结构、性能如图 1-图 13，以及表 2 所示，相应的测试方法见本说明书后面的说明。

表 1 实施例 2-15 涂层的制备工艺参数和条件

实施例	基底的活化					前驱体溶液			接枝交联聚合	
	基材	表面引发剂/wt%	溶剂	温度(°C)	时间(min)	单体/wt%	交联剂 ^a /wt%	引发剂 ^b /wt%	温度(°C)	时间(min)
2	PVC	BP/20	乙醇	20	5	SBMA/20	MBA/4	Irg/10	25	50
3	PVC	BP/20	乙醇	20	5	SBMA/10	MBA/3	Irg/1	25	50
4	PVC	BP/20	乙醇	25	3	SBMA/15	MBA/10	Irg/15	20	40
5	PVC	BP/30	乙醇	25	3	SBMA/40	MBA/9	Irg/10	25	50
6	PVC	BP/30	乙醇	25	3	SBMA/60	MBA/12	Irg/20	28	60
7	PVC	BP/30	乙醇	25	3	SBMA/20	MSBA/10	Irg/0.5	30	100
8	PVC	BP/15	异丙醇	30	4	SBMA/20	MBA/12	Irg/15	30	60
9	PVC	MBP/10	乙腈	40	4	CBMA/20	MSBA/8	Irg/10	25	45
10	PVC	MBP/30	乙腈	25	3	CBMA/40	MSBA/12	Irg/10	25	40
11	PVC	BP/20	丙酮	20	4	MPC/20	MBA/10	Irg/10	28	60
12	PVC	IPTH/5	丙酮	25	10	SBMA/20	EBA/10	Krt/8	25	45
13	PVC	BP/20	乙醇	25	3	SBMA/20	CBBA/10	Krt/15	25	40
14	PVC	BP/20	丙酮	20	4	MPC/20	MBA/3	Irg/10	30	60
15	PU-t1	BP/20	乙醇	25	3	SBMA/20	MBA/5	Irg/10	25	50
16	PU-t2	MBP/10	乙腈	30	5	MPC/20	CBBA/8	Irg/10	25	40
17	PU-t3	BP/10	乙醇	30	5	SBMA/20	MBA/10	Irg/10	25	40
18	PDMS	IPTH/5	丙酮	25	10	CBMA/30	EBA/12	Krt/8	25	45
19	PET	BP/20	乙醇	30	5	SBMA/20	MSBA/10	Irg/10	25	50
20	PA	BPO/15	DMSO	30	10	SBMA/20	MBA/10	APS/8	80	60
21	PDMS	AIBN/10	THF	30	10	MPC/20	CBBA/8	PPS/10	80	60

BP: 二苯甲酮; MBP: 4-甲基二苯甲酮; IPTH: 2-异丙基硫杂蒽酮; BPO: 过氧化苯甲酰; APS: 过硫酸铵; AIBN: 偶氮二异丁腈; THF: 的四氢呋喃; DMSO: 二甲基亚砜;

Irg: Irgacure2959; Krt: α-酮戊二酸; APS: 过硫酸铵; PPS: 过硫酸钾;

PU-t1、PU-t2、PU-t3 分别是小口径的聚氨酯管，尺寸分别是（直径/壁厚）：10 mm/0.75 mm、6 cm/0.75 mm、3 cm/0.5 mm;

PET 管路：10 mm/0.7 mm; PDMS 管路：5 mm/0.5 mm

a: 前驱体溶液中交联剂占两性离子单体的质量百分比;

b: 前驱体溶液中引发剂占两性离子单体的质量百分比;

实施例 19:

按实施例 1 的三个步骤,不同的是把聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)板(2 cm*2 cm*0.5 cm)浸入到疏水性引发剂中对表面进行活化,将活化后的 PET 板浸入到两性离子聚合物前驱体溶液中,光引发接枝交联聚合,得到表面涂层。测量涂层的结构性质,如表 1 所示。

实施例 20:

按实施例 1 的三个步骤,不同的是把聚酰胺(PA)膜浸入到疏水性表面引发剂过氧化苯甲酰的二甲基亚砷(DMSO)溶液中对表面进行活化,用蒸馏水冲洗,空气干燥;将活化后的 PA 膜浸入到两性离子聚合物前驱体溶液中,采用过硫酸铵为水溶性引发剂,在 80 °C 下热引发接枝交联聚合 1h,得到表面涂层。测量涂层的结构性质,如表 1、2 所示。

实施例 21:

按实施例 20 方法,在硅橡胶(PDMS)膜上进行两性离子涂层修饰,不同的是采用偶氮二异丁腈(AIBN)的四氢呋喃(THF)溶液对 PDMS 膜表面进行活化,采用过硫酸钾(PPS)为水溶性引发剂,得到表面涂层,如表 1、2 所示。

测量上述实施例不同种类聚合物涂层的蛋白吸附量、血小板黏附量、摩擦系数以及活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)的变化,如表 2 所示。

CF_0/CF_1 =涂层初始摩擦系数/PBS 溶液剪切 10 天后摩擦系数。

表 2 结果说明,相比于原基底表面,涂层修饰后,表面摩擦系数、表面模量、蛋白粘附均大幅度下降。所制备的两性离子聚合物涂层的厚度为 25-100 μm ,在水介质中的摩擦系数<0.005,表面杨氏模量为 10-60 kPa,均呈现很低的蛋白黏附量,零血小板黏附和较高的抗凝血性能。PBS 溶液剪切 10 天后的摩擦系数(CF_1)基本不变,只有实施例 2、3 和 14,交联剂用量较低时 CF_0/CF_1 小于 1 但都高于 0.5,说明涂层具有较高的稳定性。

表 2 不同单体所制备的两性离子聚合物涂层性能

实施 例	T (μm)	CF_0	E (kPa)	Ad_{pro} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	$Ad_{pla}/$ Ad_{pla-10} (个/ mm^2)	APTT (s)	PT (s)	TT (s)	$CF_0/$ CF_1	Ad_{pro-10} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	溶血率 (%)
1	83 $\pm$ 9	0.0020	25.3 $\pm$ 1.32	0.20 $\pm$ 0.05	0 / 0	35.64	17.3	23.4	1.003	0.20 $\pm$ 0.04	1.1
2	40 $\pm$ 6	0.0020	10.0 $\pm$ 1.02	0.30 $\pm$ 0.05	0 / 0	33.6	16.4	16.2	0.87	0.35 $\pm$ 0.07	0.7

3	25±3	0.0045	13.4±1.25	0.20±0.03	0 / 3±1	32.1	16.2	16.7	0.540	0.73±0.05	0.7
4	55±9	0.0041	23.0±1.55	0.18±0.04	0 / 0	33.0	17.1	18.2	1.002	0.19±0.06	1.5
5	92±10	0.0022	33.5±1.98	0.20±0.04	0 / 0	35.6	17.4	23.2	1.001	0.21±0.05	1.0
6	100±12	0.0019	59.8±2.06	0.15±0.05	0 / 0	30.6	16.4	16.2	1.000	0.15±0.06	2.0
7	62±5	0.0042	19.3±1.96	0.24±0.06	0 / 0	33.6	16.4	16.2	0.955	0.23±0.03	1.0
8	72±5	0.0043	39.3±1.32	0.30±0.05	0 / 0	32.64	16.3	21.6	1.000	0.27±0.07	2.0
9	70±5	0.0025	27.9±2.63	0.23±0.02	0 / 0	35.2	15.2	18.5	1.000	0.23±0.05	1.0
10	80±6	0.002	23.9±1.26	0.27±0.03	0 / 0	33.50	16.2	18.6	0.992	0.25±0.07	1.9
11	72±3	0.002	27.2±1.35	0.15±0.02	0 / 0	38.24	19.3	26.3	1.005	0.19±0.02	0.7
12	82±10	0.0041	28.9±2.02	0.19±0.04	0 / 0	33.2	16.1	17.7	0.982	0.20±0.04	1.0
13	85±4	0.0015	20.0±1.12	0.17±0.05	0 / 0	32.4	15.9	18.3	1.000	0.18±0.04	1.4
14	32±5	0.0018	10.0±0.60	0.32±0.05	0 / 1±1	33.2	16.6	15.3	0.687	0.30±0.05	0.6
15	47±3	0.0022	28.4±1.35	0.21±0.03	0 / 0	34.0	18.0	23.4	0.968	0.24±0.02	0.9
16	56±2	0.0020	26.4±1.31	0.19±0.02	0 / 0	35.14	18.3	24.1	1.001	0.19±0.05	0.7
17	54±3	0.0022	23.4±1.15	0.20±0.03	0 / 0	35.64	17.3	23.4	1.003	0.21±0.03	1.1
18	80±9	0.0035	32.5±4.32	0.16±0.03	0 / 0	35.34	17.6	22.9	1.000	0.17±0.05	1.4
19	74±7	0.0028	33.6±1.93	0.19±0.02	0 / 0	36.02	18.3	23.9	1.000	0.20±0.04	1.0
20	44±3	0.0042	23.4±1.15	0.30±0.03	0 / 0	30.34	16.3	20.8	0.913	0.41±0.09	--
21	36±4	0.0047	21.4±1.05	0.37±0.06	0 / 0	31.60	16.0	21.1	0.909	0.47±0.05	--
PVC	--	1.024	410.4	85.8	--	13.4	9.1	14.66	--	--	3.56
PU	--	1.10	150.0	75.3	--	--	--	--	--	--	3.23
PET	--	1.65	541.7	65.9	--	--	--	--	--	--	3.67
PDMS	--	0.89	124.3	65.2	--	--	--	--	--	--	2.31
PA	--	0.91	620.5	96.3	--	--	--	--	--	--	2.87

T: 涂层厚度; E: 涂层表面杨氏模量; CF₀: 涂层初始摩擦系数; CF₁: PBS 溶液剪切 10 天后的摩擦系数; Ad_{pro}: 初始蛋白吸附量; Ad_{pro-10}: 蠕动泵下, PBS 溶液剪切 10 天后蛋白黏附量; Ad_{pla}: 血小板黏附量; Ad_{pla-10}: 蠕动泵下, PBS 溶液剪切 10 天后血小板黏附量。

TT: 凝血酶时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; PT: 凝血酶原时间。

对照组: 贫血小板血浆的 APTT、PT 和 TT 分别是 31s、14.s 和 18s。

从表 2 数据可见, PBS 溶液剪切 10 天后涂层仍表现出较低的蛋白黏附性和零血小板黏附。尤其是前驱体中两性离子单体的浓度优选为 15 wt%-40 wt%, 交联剂占两性离子单体质量的 5 wt%-10 wt%, 水溶性引发剂占两性离子单体质量的 1wt%-15 wt%时, 接枝交联聚合反应较好控制, 聚合时间较短且涂层性能更好。

APTT、PT、TT 是评价材料抗凝血性的重要参数, 值越高, 抗凝血性能越好。表 2 数据表明用两性离子聚合物涂层修饰后, 相比于原基底表面 (PVC), APTT、PT、TT 显著上升, 进一步说明涂层具有优异的抗凝血性能。

表 2 结果还说明所制备的两性离子聚合物涂层的溶血率很低, 均在 2%以下, 具有较好的血液相容性, 符合医疗器械溶血率要求。

为进一步证明涂层的结构与性能，我们还采用透射电镜、扫描电镜、共聚焦显微镜等对涂层结构进行了表征，还进行了系列体内外的血液相容性、抗凝血、机械稳定性等应用性能的表征，具体方法见说明书后面的描述，结果如图 1~12 所示。

从图 1 中可见，涂层改性前的 PVC 管路内表面为光滑结构。图 2 (A、B) 表明两性离子聚合物涂层改性后，其表面出现均匀的微米尺度的交联沟槽结构及“铺路石”状的突起，涂层的厚度在 50-100 μm ；进一步放大的 SEM 图显示表面呈纳微米孔隙结构；两性离子水凝胶具有超亲水性，能够吸附水形成水化层，而且纳米尺度的孔壁会顺着水流的方向摆动，因此，具有表面超润滑的抗黏附性质。

图 3 表明，采用不同的表面引发剂、两性离子单体、交联剂和水溶性引发剂，按本发明方法，在 PU、PET、PDMS 聚合物基底表面都能够形成具有微米尺度交联沟槽结构的涂层。

图 4 中可见：未改性的 PVC 表面血小板被激活并黏附在表面，具体表现为：血小板伸出伪足，开始进行整体变形，相互粘附、聚集成团块。而用两性离子聚合物涂层改性后，其表面血小板处于未被激活的静息态。

图 5 中可见：用两性离子聚合物涂层改性后，其表面无血小板黏附，由此可见，所制备的两性离子聚合物涂层具有零血小板激活和零血小板黏附性能。

从图 6 中可见：用两性离子聚合物涂层修饰后，其表面无大肠杆菌黏附，表明所制备的两性离子聚合物涂层具有优异的抗细菌黏附性能。

从图 7 中可见：蠕动泵碾压 12 小时后，涂层的超润滑性能（摩擦系数）以及抗蛋白黏附性能未发生变化。从图 8 中可见：蠕动泵碾压 12 小时后，涂层表面形貌未发生变化。从图 9 中可见：在 PBS 溶液剪切力的作用下，10 天后聚合物涂层表面的摩擦系数几乎未发生变化，仍具有超润滑性能。

图 10，实施例 1 中两性离子聚合物涂层改性前后 PVC 管路在广西巴马小型猪体外循环 12 小时后血栓形成情况。可见：用两性离子聚合物涂层改性后，其管路内无任何血栓，由此可见，所制备的两性离子聚合物涂层能有效抑制外循环过程中血栓的形成。

从图 11 中可见：在广西巴马小型猪体外循环 12 小时后，用两性离子聚合物涂层修饰后的 PVC、PU，其管路内无任何血小板黏附，然而，没有涂层的管路可见明显的血细胞黏附聚集形成的血栓，由此可见，所制备的两性离子聚合物涂层能有效抑制外循环过程中血小板的激活与黏附。

从图 12 中可见：在广西巴马小型猪体外循环的 12 小时之内，血液的 APTT、PT、TT 并未发生明显变化，证明所制备的两性离子聚合物涂层在外循环过程中呈现“血液无扰”性质。从图 13 中可见：在广西巴马小型猪体外循环的 12 小时之内，血液的纤维蛋白原含量、红细胞数量、白细胞数量、血小板数量并未发生明显变化，进一步证明所制备的两性离子聚合物涂层在外循环过程中呈现“血液无扰”性质。

为进一步说明本发明两性离子聚合物涂层在性能上的优势，我们与现有报道的两性离子涂层技术进行了对比，如对比例 1 和对比例 2。

对比例 1：

通过先前所报道的层层组装和表面接枝方法 (J Mater Chem, B, 2019, 7 (39) :6024-6034 ; CN 110643277A)，在 PVC 管路表面构筑不同厚度的两性离子聚合物涂层，即：将 PVC 管路在超声的条件下用乙醇及去离子水各洗三次，室温下晾干。然后将 2 mg/mL 多巴胺溶液浸泡 PVC 管路，37 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 24 小时后，取出 PVC 管路用去离子水冲洗，并用 N_2 干燥，得到 PDA 涂层的管路 PVC@PDA。将 30 mg/mL 3-氨基丙基三乙氧基硅烷 (APTES) 水解液浸入 PVC@PDA 管中，在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下浸泡 12 小时，用去离子水冲洗并干燥，得到有机硅涂层的 PVC 管路 PVC@PDA/Si。最后将 PVC@PDA/Si 管路浸在 10 mg/mL 的带环氧基团的甲基丙烯酸酐乙基磺基甜菜碱聚合物 (PSBG_{42/4}) 溶液中，60 $^{\circ}\text{C}$ 下

反应 24 小时，冲洗干燥后得到表面接枝两性离子聚合物涂层的 PVC 管路：PVC@PDA/Si/PSB-1。见表 3。

对比例 2:

参照文献方法 (Macromol. Biosci. 2018, 18, 1700359)，在 PVC 管路内表面接枝上两性离子聚合物分子刷涂层。PVC 管路内表面用乙醇和去离子水洗涤 2 次，然后用氧等离子体处理 5 min，使表面活化；25 °C 下，把 1 mg/mL 的 11- (三氯甲硅烷基) 十一烷基-2-溴-2-甲基丙酸酯 (11-(trichlorosilyl)undecyl-2-bromo-2-methylpropanoate) 甲苯溶液浸入到管路内 1h，之后用甲苯、丙酮、乙醇和去离子水清洗，用氮气吹干；之后，在 PVC 管路内灌满预先配置好的两性离子聚合物前驱体溶液 (15.5 mmol SBMA 和 0.7 mol NaBr 溶解到 7.27 mL 二甲基亚砷与 15.0 mL 水的混合液中，再加入 391 μ L 的 CuBr₂ 母液 (3.9 μ mol CuBr₂, 23.4 μ mol 三 (2-二甲氨基乙基) 胺、10.0 mL DMSO)，室温下，365 nm 紫外光均匀照射 15 分钟，引发接枝聚合反应；然后去掉反应液，用 DMSO、丙酮、乙醇及大量的去离子水清洗，氮气干燥，得到表面接枝聚合的两性离子聚合物分子刷型的涂层 PVC-g-PSB。见表 3。

表 3 不同方法所制备的具有不同厚度的两性离子聚合物涂层的性能对照

涂层	T (μ m)	E (kPa)	CF ₀	CF ₁	CF ₀ /CF ₁	Ad _{pro} (μ g/cm ²)	Ad _{pro-10} (μ g/cm ²)	Ad _{pla} (个/mm ²)	Ad _{pla-10} (个/mm ²)
实施例 1	83 $\pm$ 9	25.3 $\pm$ 1.32	0.002	0.002	1.00	0.22 $\pm$ 0.05	0.20 $\pm$ 0.04	0	0
对比例 1	0.325 $\pm$ 0.017	127.5 $\pm$ 1.58	0.28	0.68	0.41	9.2 $\pm$ 0.9	43.6 $\pm$ 0.9	162 $\pm$ 15	1062 $\pm$ 35
对比例 2	0.066 $\pm$ 0.022	189.6 $\pm$ 1.66	0.22	1.88	0.12	8.0 $\pm$ 0.4	153.2 $\pm$ 0.6	153 $\pm$ 22	1553 $\pm$ 42

T: 涂层厚度; E: 涂层表面杨氏模量; CF₀: 涂层初始摩擦系数; CF₁: PBS 溶液剪切 10 天后的摩擦系数; Ad_{pro}: 初始蛋白吸附量; Ad_{pro-10}: PBS 溶液剪切 10 天后蛋白黏附量; Ad_{pla}: 血小板黏附量; Ad_{pla-10}: PBS 溶液剪切 10 天后血小板黏附量。

表 3 数据说明，采用常用的表面接枝聚合物分子刷涂层的制备方法 (实施例 2 和 3)，所得到的涂层较薄，在 300~500 nm 左右，受 PVC 基底 (表面弹性模量~400 kPa) 的影响其表面弹性模量都较高，在 100 kPa 以上；血小板和蛋白黏附量远远高于实施例 1 的两性离子聚合物涂层；尤其是涂层的稳定性较差，PBS 溶液剪切 10 天后的摩擦系数急剧增大，进而导致表面蛋白黏附大幅度提高，说明涂层的脱落。相比而言，实施例 1 表面接枝交联方法制备的两性离子聚合物涂层，呈现适宜的厚度 (83 μ m 左右)，具有软弹性特征的表面弹性模量 (25 kPa 左右)，极低的摩擦系数 0.002，表现出零血小板黏附和极低的蛋白黏附性能，而且涂层稳定性很好。因此，本发明表面接枝交联的两性离子聚合物涂层具有突出的进步。

进一步，我们还采用本发明技术，采用非两性离子水溶性单体进行涂层的制备，如对比例 3-6，见表 4。

对比例 3-6:

按实施例 1 的方法，操作同实施例 1，采用相同的交联剂和引发剂，不同的是改变所用水溶性单体的种类 (表 4)，得到表面涂层，如表 4。

表 4 不同单体所制备的两性离子聚合物涂层性能

涂层	单体	T(μ m)	Ad _{pro}	Ad _{pla}	CF ₀	E (kPa)	CF ₀ /	APT	PT	TT
----	----	-------------	-------------------	-------------------	-----------------	---------	-------------------	-----	----	----

	种类		($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	(个/ mm^2)			CF_1	T (s)	(s)	(s)
实施例 1	SBMA	83±9	0.20±0.05	0	0.002	25.3±1.32	1.003	35.64	17.3	23.4
对比例 3	AA	69±9	4.63±0.55	7550	0.032	140.0±6.51	0.99	19.57	8.3	8.2
对比例 4	AAm	81±7	3.02±0.60	6520	0.021	166.2±5.00	1.062	14.85	8.0	9.2
对比例 5	VP	76±10	5.08±0.43	9570	0.027	145.7±4.55	0.985	16.55	9.4	8.2
对比例 6	HEMA	90±5	4.63±0.30	8500	0.019	136.2±9.85	0.997	19.08	6.5	5.9

AA：丙烯酸；AAm：丙烯酰胺；VP：1-乙烯基-2-吡咯烷酮；HEMA：甲基丙烯酸羟乙酯

表 4 数据表明，与丙烯酸、丙烯酰胺、1-乙烯基-2-吡咯烷酮、甲基丙烯酸羟乙酯这几种非两性离子单体形成的聚合物涂层相比，两性离子单体（SBMA、CBMA、MPC）形成的聚合物涂层，具有软弹性特征，表面弹性模量低于 100 kPa，摩擦系数低于 0.005，表现出非常优异的抗蛋白黏附、抗血小板黏附（血小板零黏附）、抗凝血性能，这得益于两性离子聚合物较高的亲水性和与细胞、蛋白等极低的相互作用。

我们还研究了交联剂用量对涂层性能的影响，按实施例 1 的方法，操作同实施例 1，不同的是改变交联剂的用量，得到表面涂层，测量不同涂层的蛋白吸附量、血小板黏附量、摩擦系数以及表面杨氏模量的变化，如表 5、6 所示。

表 5 不同交联剂用量下所制备的两性离子聚合物涂层性能分析

实施 例	MBA 用量 ^a	T (μm)	E (kPa)	Ad_{pro} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Ad_{pla} (个/ mm^2)	CF_0	CF_0 / CF_1	APTT (s)	PT (s)	TT (s)
22	0	10±2	1.6±0.25	0.22±0.06	0	0.0015	0.028	32.3	15.4	15.3
23	0.5%	25±5	2.1±0.36	0.40±0.08	0	0.0017	0.055	32.5	16.3	15.5
24	3%	72±4	10.0±0.60	0.32±0.05	0	0.0018	0.54	33.2	16.6	16.1
25	5%	78±6	10.0±1.02	0.30±0.05	0	0.0020	0.87	33.6	16.4	16.2
26	6%	80±9	12.4±1.00	0.28±0.09	0	0.0020	0.95	33.4	16.2	17.5
27	9%	83±5	19.2±1.45	0.23±0.1	0	0.0022	1.001	35.3	16.3	19.2
28	12%	89±7	29.6±1.65	0.25±0.03	0	0.0023	1.000	35.5	17.4	18.2
29	13%	93±9	35.5±1.32	0.52±0.07	96±15	0.0037	1.001	23.8	12.5	15.4

表 6 交联与未交联涂层的机械稳定性对比

实施 例	初始摩 擦系数	Ad_{pro} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	处理后摩擦系数			处理后 Ad_{pro} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
			蠕动泵 碾压 12 h	急速水流 冲刷 24 h	反复 弯折	蠕动泵 碾压 12 h	急速水流 冲刷 24 h	反复弯折
1	0.002	0.20	0.002	0.002	0.002	0.21	0.20	0.20
22	0.0015	0.22	0.40	0.60	0.50	80	100	60
23	0.0017	0.40	0.017	0.012	0.010	32	40	35
24	0.0018	0.32	0.0037	0.002	0.0025	0.70	0.45	0.56

表 5 数据说明交联剂 MBA 的用量对涂层的性能影响较大。不用交联剂时（实施例 22），涂层较薄（10 μm），虽然也具有血小板零黏附性能，但涂层稳定性差，PBS 溶液剪切 10 天后的摩擦系数急剧增大（接近 PVC 表面摩擦系数 2.1），即 CF₀/CF₁ 比值很低，说明涂层脱落，进而导致血小板、蛋白黏附急剧增多。但交联剂过多，亲水性下降，导致血小板黏附增加，如实施例 29。

表 5 数据进一步说明，交联剂低于 3% 时，涂层稳定性较差，在 PBS 溶液剪切 10 天后，血小板、蛋白黏附量都有所增加，凝血参数 APTT、PT 和 TT 都明显下降。而交联剂 5%~12% 时，涂层稳定性较好，PBS 溶液剪切 10 天基本不影响涂层的抗黏附、抗凝血功能，适于较长时间的体外血液循环应用。但过高的交联，如 13%，可能导致涂层过于致密，性能有所下降，而且交联剂过高也不利于聚合反应的控制。

图 14 和表 6，进一步对比了交联结构与未交联结构的涂层的机械稳定性。在应用过程中，涂层需经受蠕动泵的碾压摩擦、较大的血液冲刷作用以及反复弯折作用，因此，需要有较好的机械稳定性和牢固性。图 14 和表 6 数据说明，实施例 22 制备的未交联两性离子聚合物涂层，虽然初始状态下也具有表面微纳结构、较低的摩擦系数和较好的抗蛋白黏附性能，但蠕动泵碾压和弯折后，涂层出现明显的裂缝，摩擦系数升高且抗蛋白黏附性下降。在急速水冲刷下涂层已经掉落（图 14），也导致摩擦系数升高和抗蛋白黏附性下降（表 6）。交联剂用量 3% 时，机械稳定性大幅度提高（表 6）。而实施例 1 制备的具有交联结构的涂层，能够很好的耐碾压、耐水冲刷和耐弯折，涂层结构保持完好，摩擦系数和抗蛋白黏附性均未受影响，说明本发明制备的表面接枝交联的两性离子聚合物涂层具有很好的机械稳定性，能够满足长时间血液循环的应用需求。

实施例 30-35

按实施例 1 的方法，操作同实施例 1。不同的是改变前驱体溶液的组成，加入物理交联剂 N-丙烯酰甘氨酸酰胺（NAGA），在聚氨酯管路（PU-t2）或 PVC 管路内表面进行涂层的修饰。具体组成和工艺参数如表 7 所示。

表 7 实施例 30-40 涂层的制备工艺参数和条件

实施例	管路	前驱体溶液				接枝交联聚合	
		单体/wt%	化学交联剂 */wt%	物理交联剂 NAGA */wt%	引发剂* /wt%	温度 (℃)	时间 (min)
30	PU-t2	SBMA/20	MBA/10	10%	Irg/10	25	50
31	PU-t2	SBMA/20	MBA/10	20%	Irg/10	25	50
32	PU-t2	SBMA/30	MBA/10	40%	Irg/5	20	50
33	PU-t2	SBMA/40	MBA/7	30%	Irg/15	25	45
34	PU-t2	SBMA/60	MBA/5	40%	Irg/20	28	50
35	PVC	SBMA/20	MSBA/10	15%	Irg/10	25	50
36	PVC	CBMA/40	MBA/12	5%	Irg/12	30	50
37	PU-t2	CBMA/15	MSBA/8	20%	Irg/1	25	75
38	PU-t2	MPC/20	MSBA/10	30%	Irg/10	25	40
39	PVC	MPC/40	CBBA/10	20%	Irg/10	28	60
40	PVC	SBMA/20	MBA/10	45%	Irg/10	25	50

*：前驱体溶液中交联剂、引发剂的量均为占两性离子单体的质量百分比；

表 8 不同含量的物理交联剂所制备的两性离子聚合物涂层性能

实 施 例	T (μm)	CF ₀	E (kPa)	Ad _{pro} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Ad _{pla} / Ad _{pla-20} ^a (个/ mm^2)	APTT (s)	PT (s)	TT (s)	CF ₀ / CF ₂ ^b	Ad _{pro-20} ^a ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	溶血率 (%)
1	83±9	0.0020	25.3±1.32	0.20±0.05	0 / 21±3	35.6	17.3	23.4	0.067	43±4	1.1
30	80±8	0.0023	29.5±1.08	0.22±0.03	0 / 2±2	35.1	17.0	23.3	0.853	0.57±0.05	1.0
31	89±6	0.0023	33.3±1.24	0.24±0.04	0 / 0	34.2	17.1	22.9	1.003	0.28±0.03	0.9
32	96±5	0.0024	36.9±2.32	0.37±0.08	0 / 0	35.7	16.9	22.8	1.000	0.36±0.05	1.3
33	89±5	0.0027	39.4±1.07	0.30±0.04	0 / 0	34.6	18.0	22.7	0.997	0.33±0.05	1.0
34	105±8	0.0030	42.3±1.96	0.27±0.08	0 / 0	34.7	17.9	23.5	0.882	0.47±0.08	0.8
35	82±4	0.0032	30.8±1.25	0.36±0.08	0 / 0	35.0	17.5	23.1	0.961	0.35±0.09	1.0
36	96±4	0.0043	49.5±2.65	0.35±0.07	0 / 20±5	33.7	16.4	22.3	0.246	0.68±0.05	0.8
37	46±5	0.0035	53.6±1.58	0.30±0.06	0 / 0	31.9	16.0	21.9	0.887	0.31±0.04	1.5
38	92±4	0.0038	60.2±1.03	0.32±0.08	0 / 0	33.5	17.6	21.3	1.001	0.30±0.06	1.2
39	96±6	0.0027	30.5±1.40	0.25±0.03	0 / 0	33.9	17.0	21.6	1.002	0.24±0.03	0.9
40	87±7	0.0150	85.5±1.33	0.85±0.03	0 / 12±4	26.4	15.0	20.4	0.421	1.85±0.03	1.7

^a Ad_{pla-20} 和 Ad_{pro-20} 分别为蠕动泵下 PBS 溶液剪切 20 天后，涂层的血小板黏附和蛋白黏附量；

^b CF₂：蠕动泵下 PBS 溶液剪切 20 天后的摩擦系数

表 8, 进一步对比了具有不同物理交联密度的涂层的性能。加入适量的物理交联剂 NAGA, 不影响涂层优良的抗生物黏附性, 还能够显著增强涂层的稳定性能和耐久性。表 8 数据说明, 按本发明技术方案, 在前驱体溶液中加入占两性离子单体质量 5 wt%-40 wt% 的物理交联剂 NAGA 时, 在 PVC、聚氨酯基底表面均能形成厚度为 25-100 μm 、在水介质中的摩擦系数 < 0.005 且表面杨氏模量为 10-60 kPa 的两性离子聚合物涂层, 且涂层具有微纳表面沟槽结构(如图 15)。表 8 数据还说明物理交联剂 NAGA 的加入量低于两性离子单体质量 40 wt% 时, 涂层具有极低的蛋白黏附和零血小板黏附性, 图 16 进一步表明带有 NAGA 的涂层表面的零血小板黏附和抗血小板激活性能。表 8 中的凝血三项指标 (APTT、PT、TT) 说明引入物理交联涂层仍具有较好的抗凝血性能, 图 17 是实施例 31 制备的涂层修饰的聚氨酯管路体外血液循环的抗凝血结果, 进一步证明具有化学交联和物理交联的涂层不引起血栓。而图 18 证明在广西巴马小型猪体外循环 12 小时后, 实施例 35 制备的涂层修饰的 PVC 管路内表面不引起血细胞的黏附。

在涂层中引入物理交联剂 NAGA, 最明显的优势是提高涂层的机械稳定性, 适于更长时间的血液循环应用。图 19 对比了实施例 1 涂层(只有化学交联结构)和实施例 35 涂层(具有化学交联和物理交联结构)的机械稳定性, 明显看出在提高蠕动泵碾压时间到 48 h、急速水冲刷 48h 和弯折 5000 次, 只有化学交联结构的实施例 1 涂层出现开裂、脱落现象, 而实施例 35 涂层仍保持较完整的表面结构, 说明 NAGA 单元形成的可逆的氢键物理交联网络能够更好的抵抗机械磨损及损伤, 赋予涂层修饰的管路更长时间的使用性能。表 8 中, 蠕动泵下, PBS 溶液剪切 20 天后, 表面摩擦系数比 (CF₀/CF₂)、蛋白黏附量 Ad_{pro-20} 和 血小板黏附量 Ad_{pla-20} 数据, 进一步说明只有化学交联的实施例 1 涂层在剪切 20 天后因涂层脱落而导致 CF₀/CF₂ 远远小于 1, 蛋白和血小板黏附量明显上升, 而加入 NAGA 的涂层则保持较好的抗蛋白黏附和血小板黏附, 尤其是 NAGA 用量占两性离子单体 10 wt%-40 wt% 时, CF₀/CF₂ 逐渐趋近于 1, 保持零血小板黏附性能。

以上详细描述了本发明的优选实施方式，但是，本发明并不限于上述实施方式中的具体细节，在本发明的技术构思范围内，可以对本发明的技术方案进行多种简单变型，这些简单变型均属于本发明的保护范围。涂层厚度可以根据需要，通过引发时间、交联剂以及单体的用量进行调控，与表面面积及管路的尺寸都有关系，也与所用紫外光强度有关。如图 20，是按实施例 1 方法，紫外引发聚合不同时间得到的涂层厚度和摩擦系数，随着引发时间的延长，涂层厚度线性增加，摩擦系数逐渐下降，40 min 以后涂层摩擦系数下降到 0.005 以下，然后趋于稳定；过长的引发聚合时间（80 min）则会因为溶液内的交联聚合物增多而造成管路堵塞。

此外，本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合，只要其不违背本发明的思想，其同样应当视为本发明所公开的内容。

以及，通过本发明公开制备的两性离子聚合物涂层的表征方法，具体内容如下：

1) 扫描电镜下涂层表面形貌及厚度的分析：

用场发射扫描电子显微镜（SEM）（HITACHI S-4800, Hitachi）对涂层表面形貌及厚度进行观察。SEM 表征之前，所有待测样品在氩气保护下表层镀金 60 秒处理以增强样品的导电性能。在加速电压为 3 KV，工作距离为 10-15 mm 的条件下，对样品表面形貌及截面厚度进行观察。

2) 蛋白黏附测试：

蛋白黏附实验采用的测试方法是 BCA 蛋白试剂盒法。其原理是在碱性条件下，当 BCA 与蛋白质结合时，蛋白质会把 Cu^{2+} 还原成 Cu^+ ，而一个 Cu^+ 能够螯合二个 BCA 分子，因此工作试剂由原来的苹果绿形成紫色复合物，在 562 nm 处有较高的吸光度并且与蛋白质浓度成正比。本实验中所用的蛋白质是常用的牛血清白蛋白（BSA）。根据 BCA 蛋白试剂盒的说明书，配制一系列浓度的标准蛋白溶液即分别为 0, 2.5, 5, 10, 20, 40, 200 $\mu\text{g/mL}$ 。测定标准蛋白溶液在 562 nm 波长处的吸光度，最后以吸光度为横坐标、蛋白浓度为纵坐标绘制蛋白 BSA 标准曲线。

3) 表面杨氏模量测试：

通过台式 PIUMA 纳米压痕仪测定基底上修饰的两性离子聚合物聚合物涂层的表面杨氏模量，采用半径为 48.5 μm 的球形压痕探针对浸泡在 PBS 中的样品进行探测。5 $\times$ 5 点扫描，点对点间距 20 μm ，探测面积 100 $\times$ 100 μm 。

4) 表面摩擦系数测试：

两性离子聚合物涂层表面摩擦系数通过 CSM-摩擦磨损试验机进行测定，将样品提前放入 25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温去离子水中，将测试探头（直径为 3 mm 的玻璃球）以 30 mm/min 的滑动速度在待测表面滑动，滑动距离为 20 mm。摩擦系数由摩擦力除以相应的法向载荷（800 μN ）计算得到。

5) 生物相容性测试：

（1）血小板激活测试：

首先，采集兔血，用高速离心机在 1500 r/min 的离心速度下分离 15 min，吸取上清液为富血小板浆（PRP），备用。将制备好的样品分别放入 24 孔板中，用移液器分别吸取 60 μL PRP 均匀滴加到样品表面，放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴箱中震荡孵化 1 h。将样品取出后加入 2.5 wt% 的戊二醛溶液浸没，在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜固定，将样品从戊二醛溶液中取出，分别配置浓度 50%、75%、90%、100% 的无水乙醇溶液，将吹干的样品分别浸泡到上述梯度无水乙醇溶液中脱水，每次脱水时间均为 15 min。采用扫描电镜观察表面血小板形貌。

（2）血小板黏附测试：

PRP 的制备及血小板在材料表面的黏附同上，但不同的是黏附后需要用 PBS 对样品清洗 5 遍，每次 1 min，清洗后将样品取出，加入 2.5 wt% 的戊二醛溶液浸没，在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜固定，将样品从戊二醛溶液中取出，吹干。分别配置浓度 50%、75%、90%、100% 的无水乙醇溶液，

将吹干的样品分别浸泡到上述梯度无水乙醇溶液中脱水，每次脱水时间均为 15 min。采用扫描电镜观察表面黏附血小板数量。

(3) 细菌黏附测试：

将样品 ($1 \times 1 \text{ cm}^2$) 用 PBS 冲洗三次，在紫外光照射下灭菌 30 分钟，置于 24 孔板中并用 1 mL 细菌悬浮液 (10^8 CFU/mL) 覆盖。在 37°C 培养箱中培养 4 小时。然后用 PBS 洗涤基质三次以除去任何未附着的细菌。用 2.5 wt% 的戊二醛于 4°C 对细菌隔夜固定，固定完毕吸弃戊二醛，用 PBS 轻轻漂洗三次，然后用 50%、75%、95% 和 100% 的乙醇连续脱水 10 分钟。将样品干燥后在扫描电镜下观察，观察每个样品上的三个不同位置并计数粘附细菌的平均数量。

(4) 溶血率测试：

通过溶血率测试，评价两性离子聚合物涂层血细胞（主要是红细胞）的破坏程度。将待测样品装入试管内，加 0.9% NaCl 溶液 10 mL；阳性对照采用蒸馏水，阴性对照为 0.9% 的 NaCl 溶液。采用新鲜 ACD 抗凝兔血（血：3.8% 柠檬酸钠=4:1），全部试管放入 37°C 水浴中预温 30 min，各加稀释新鲜抗凝兔血 0.2 mL（兔血：生理盐水=4:5），继续 37°C 水浴中保温 1 h，离心 5 min（2500 r/min），取上清液，在分光光度计 545 nm 处测取各管吸光度值。溶血率=（样品吸光度-阳性对照吸光度）/（阴性对照吸光度-阳性对照吸光度）。若溶血率 $<5\%$ ，则说明两性离子聚合物涂层符合医用材料的溶血率要求。

(5) 凝血酶原时间（PT）：

利用凝血酶原时间试验，评价两性离子聚合物涂层对凝血酶原因子的激活所致的凝血时间的影响。采用 Quick 氏法，试材管内加入富血小板血浆（Platelet-rich-plasma, PRP），再加入 0.1 mL 兔脑浸提液，置于 37°C 水浴 2 min；加入已预温 37°C 的 0.025 mol/L CaCl_2 溶液 0.1 mL，同时计时，立即摇动数次，浸入水浴；5-8 s 从水浴移出试管，连续倾斜，至出现凝块，为凝固时间。各试验管和对照管，均取 3 次以上的平均值。

(6) 活化部分凝血活酶时间（APTT）：

通过活化部分凝血活酶时间试验，评价两性离子聚合物涂层对内源性凝血因子的激活程度，从而评价其对凝血时间的影响。将样品剪成 $0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$ 的方形，放入 1.5 mL 离心管中，加入 0.5 mL PBS， 37°C 静止孵育 1h，随后吸出 PBS。用真空采血管采集兔血 20 mL，加入 3.2% 柠檬酸钠抗凝（v:v=1:9）；将抗凝外周血用离心机在 4000 rpm 下离心 10 min，收集离心后血液的上层贫血小板血浆（PPP），取 400 μL PPP 分别加入到含样品的离心管中，另取 400 μL 血浆加入到 1.5 mL 空白离心管中作为实验对照， 37°C 恒温水浴锅中静止孵育 30 min。随后，用移液器将孵育后的 PPP 吸取到新的 1.5 mL 离心管中，应用全自动凝血分析仪（cs5100, SYSMEX, 日本）自动吸取 0.1 mL 血浆和 0.1 mL Actin 试剂（ 37°C 预温，由脑磷脂加 $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ 的鞣花酸，缓冲液，稳定剂和防腐剂配置而成）充分混匀， 37°C 孵育 3 min，随后仪器吸入 0.1 mL 25 mM CaCl_2 溶液，充分混合后开始计时，同时仪器检测凝块形成，并自动计算出 APTT。

(7) 凝血酶时间（TT）：

通过凝血酶时间试验，评价两性离子聚合物涂层凝血、抗凝及对血液中纤维蛋白溶解系统功能的影响。将样品剪成 $0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$ 的方形，放入 1.5 mL 离心管中，加入 0.5 mL PBS， 37°C 静止孵育 1h，随后吸出 PBS。用真空采血管采集兔血 20 mL，加入 3.2 wt% 柠檬酸钠抗凝（v:v=1:9）；将抗凝外周血用离心机在 4000 rpm 下离心 10 min，收集离心后血液的上层贫血小板血浆（PPP），取 400 μL PPP 分别加入到含样品的离心管中，另取 400 μL 血浆加入到 1.5 mL 空白离心管中作为实验对照， 37°C 恒温水浴锅中静止孵育 30 min。随后，用移液器将孵育后的 PPP 吸取到新的 1.5 mL 离心管中，应用全自动凝血分析仪（cs5100, SYSMEX, 日本）自动吸取 0.1 mL 血浆到测试杯中， 37°C 孵育 1 min，随后仪器吸入 0.2 mL 凝血酶时间

测试时间（37℃预温，由1.5 IU/mL的牛牛凝血酶，牛白蛋白配置而成）充分混合后计时开始，仪器检测凝固时间，计算出TT。

（8）广西巴马小型猪体外循环实验

利用广西巴马小型猪动静脉分流模型进行体外循环实验，麻醉前肌肉注射东莨菪碱 0.2 mg。肌肉注射氟哌利多 5 mg 及氯胺酮 20 mg/kg 诱导麻醉。耳缘静脉注射异丙酚、芬太尼和司可林从维持麻醉，麻醉成功后气管插管。麻醉后露出右股动脉和左股静脉，随后将血液通过外循环管路引入到体外，建立动静脉分流模型，循环 12 小时后，取下外循环管路，对切口进行缝合。在 SEM 下观察管路内表面全血黏附状况。

6) 涂层稳定性测试：

（1）涂层耐碾压性能测试

采用体外循环实验，蠕动泵以 50 rpm 的转速对两性离子聚合物涂层修饰的管路进行碾压（图 7），在不同的时间点对被碾压的位置进行取材，测量样品表面的摩擦系数以及抗蛋白粘附性能，在 SEM 下观察涂层碾压前后的表面形貌变化。

（2）涂层耐冲刷性能测试

①模拟血流剪切状态：通过蠕动泵体外循环实验验证聚合物涂层的机械稳定性能，在蠕动泵的作用下，PBS 溶液以 3 mL/s 的流速对管路内表面进行冲刷，在不同的时间点进行取材，测量样品表面的摩擦系数变化以确定涂层的耐冲刷性能。

② 急速水冲刷实验

将表面修饰涂层的试样（2cm×2cm）水平放置。水流以 1.5m/s 的速度垂直冲刷样品。喷嘴与样品之间的距离为 30 cm。冲刷一定时间后，在室温下干燥后测量其表面形貌。

（3）抗弯折试验：

通过反复折叠-展开循环变形试验评价水凝胶涂层的机械稳定性。具体实验步骤为：将内表面修饰涂层的 PVC 管路（长度 20 cm，内径 4 mm）沿同一位置进行多次折叠-展开循环试验，弯折角度为 180 度，每次循环折叠周期为 2s。弯折一定次数后测定其表面形貌。

对所公开的实施例的上述说明，使本领域专业技术人员能够实现或使用本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的专业技术人员来说将是显而易见的，本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下，在其它实施例中实现。因此，本发明将不会被限制于本文所示的这些实施例，而是要符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的最宽的范围。

权 利 要 求 书

1、一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层，其特征在于，所述聚合物涂层是在预先经表面引发剂活化的聚合物基底表面和水溶液中同时引发两性离子单体与水溶性交联剂的接枝交联聚合，在基底表面所形成的涂层；

其中，所述聚合物涂层的厚度为 25-100 μm ；

且，所述聚合物涂层在水介质中的摩擦系数 < 0.005 ，表面杨氏模量为 10-60 kPa。

2、根据权利要求 1 所述的一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层，其特征在于，所述水溶液中含有两性离子单体、水溶性交联剂和水溶性引发剂，其中两性离子单体的浓度为 10 wt%-60 wt%，水溶性引发剂占两性离子单体质量的 0.5wt%-20 wt%；且所述水溶性交联剂包括占两性离子单体质量 3 wt%-12 wt%的化学交联剂和占两性离子单体质量 0 wt%-40 wt%的物理交联剂。

3、根据权利要求 2 所述的一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层，其特征在于，所述两性离子单体至少为甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱、2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯中的一种；

所述化学交联剂至少为 N, N-亚甲基双丙烯酰胺、N, N-双(丙烯酰)脒胺、二甲基丙烯酸乙二醇酯、羧酸甜菜碱二甲基丙烯酸酯中的一种，所述物理交联剂选自 N-丙烯酰甘氨酸酰胺；

所述表面引发剂是疏水性的光引发剂或热引发剂，选自二苯甲酮、4-甲基二苯甲酮、异丙基硫杂蒽酮、过氧化苯甲酰或偶氮二异丁腈；所述水溶性引发剂是光引发剂或热引发剂，选自 Irgacure 2959、 α -酮戊二酸、过硫酸铵或过硫酸钾。

4、根据权利要求 3 所述的一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层，其特征在于，所述聚合物基底的材料选自聚氯乙烯、聚氨酯、聚酯、聚酰胺或橡胶。

5、根据权利要求 3 所述的一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层，其特征在于，所述水溶液中两性离子单体的浓度为 15 wt%-40 wt%，化学交联剂占两性离子单体质量的 5 wt%-10 wt%，物理交联剂占两性离子单体质量的 10 wt%-40 wt%，水溶性引发剂占两性离子单体质量的 1wt%-15 wt%。

6、一种如权利要求1所述表面接枝交联的两性离子聚合物涂层的制备方法，其特征在于，首先将表面引发剂溶胀入基底表面进行活化，然后在表面引发剂活化的表面和水溶液中共同引发两性离子单体与水溶性交联剂的接枝交联聚合，得到表面涂层；具体制备步骤如下：

(1) 将基底浸泡在表面引发剂的溶液中，使表面引发剂扩散入基底表面层，活化基底表面，然后用去离子水或溶剂冲洗基底表面，干燥；

(2) 将步骤(1)表面引发剂活化的基底表面浸入到两性离子聚合物前驱体溶液中，通过光或热引发接枝交联聚合，之后用去离子水冲洗掉表面的吸附物，则在基底表面形成接枝交联结构的两性离子聚合物涂层；

所述的前驱体溶液是由两性离子单体、水溶性交联剂和水溶性引发剂组成的水溶液，所述的水溶性交联剂包括化学交联剂和物理交联剂；其中两性离子单体的浓度为10 wt%-60 wt%，化学交联剂占两性离子单体质量的3 wt%-12 wt%，物理交联剂占两性离子单体质量的0 wt%-40 wt%，水溶性引发剂占两性离子单体质量的0.5wt%-20 wt%。

7、根据权利要求6所述的一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层的制备方法，其特征在于，通过光引发接枝交联聚合，具体步骤如下：

(1) 将被修饰的基底表面浸泡在表面光引发剂溶液中，对基底表面进行活化处理，然后用去离子水或溶剂冲洗基底表面，干燥；

(2) 将表面引发剂活化的基底表面浸入到两性离子聚合物前驱体溶液中，用紫外光均匀照射基底表面和前驱体溶液，引发接枝交联聚合，之后用去离子水冲洗基底表面，则在基底表面形成接枝交联结构的两性离子聚合物涂层；

其中，所述表面光引发剂选自二苯甲酮、4-甲基二苯甲酮或异丙基硫杂蒽酮；所述水溶性引发剂选自Irgacure-2959或 α -酮戊二酸。

8、一种表面接枝交联的两性离子聚合物涂层的应用，其特征在于，将如权利要求1所述的表面接枝交联的两性离子聚合物涂层用于修饰材料及物品、器材的内或外表面，赋予表面抗生物黏附和抗凝血功能。

9、根据权利要求8所述的应用，其特征在于，还包括：所述表面接枝交联的两性离子聚合物涂层在生物医用材料及管路、人工血管、各种医疗器材的表面修饰中的应用。

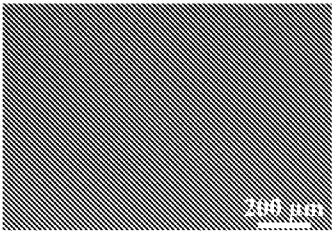


图 1

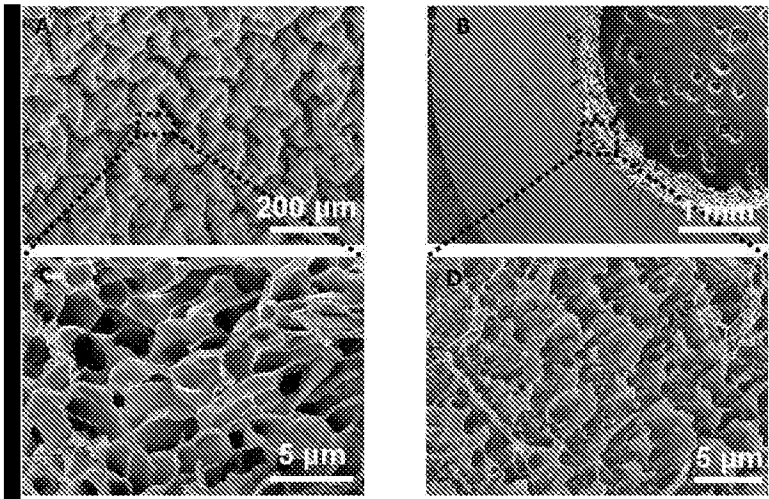


图 2

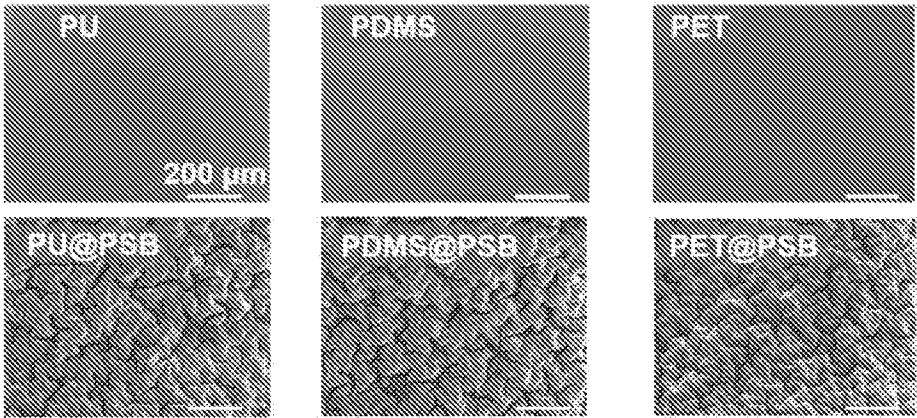


图 3

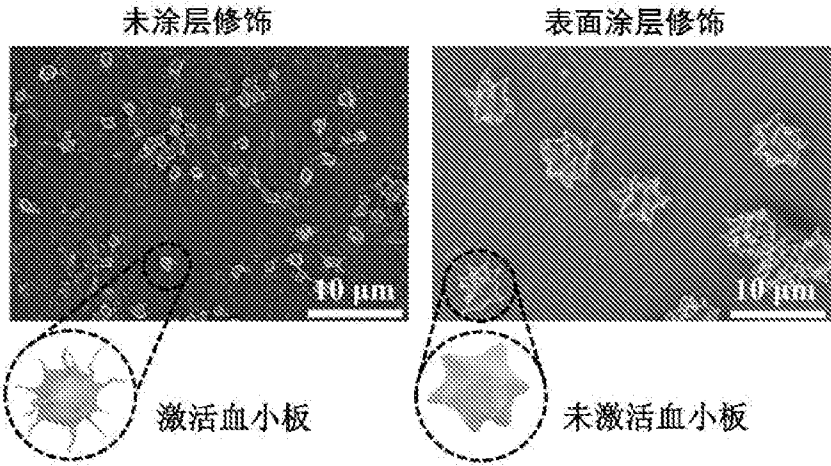


图 4

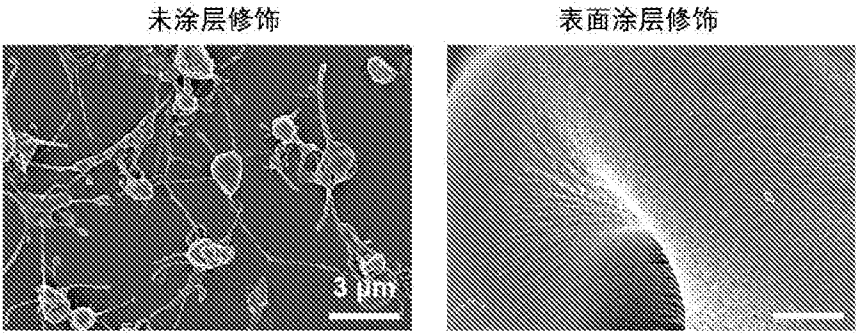


图 5

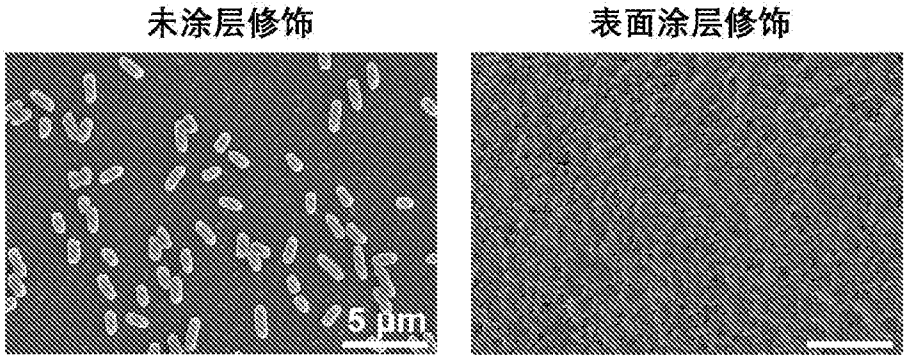


图 6

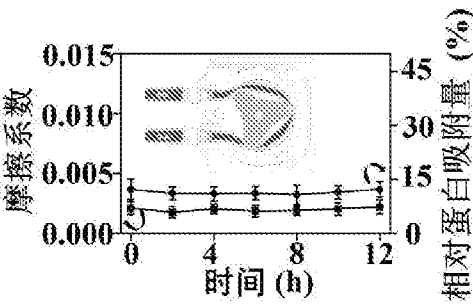


图 7

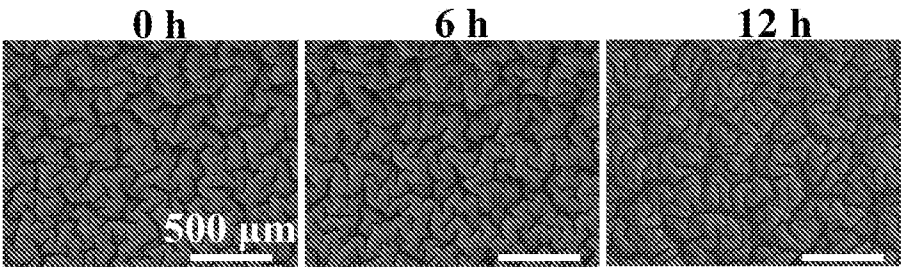


图 8

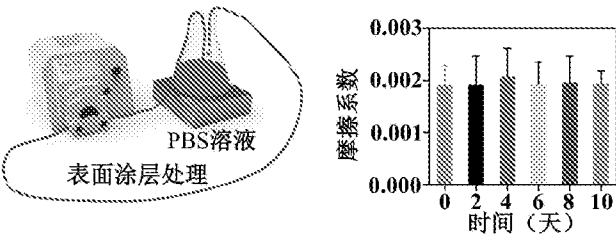


图 9

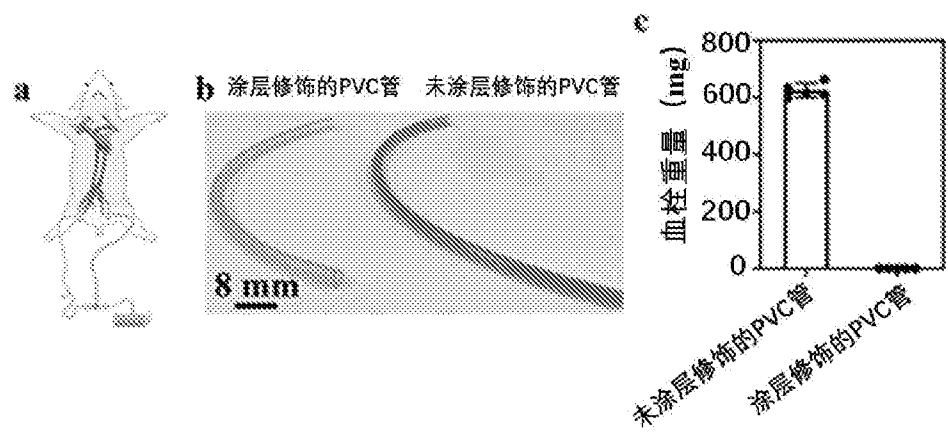


图 10

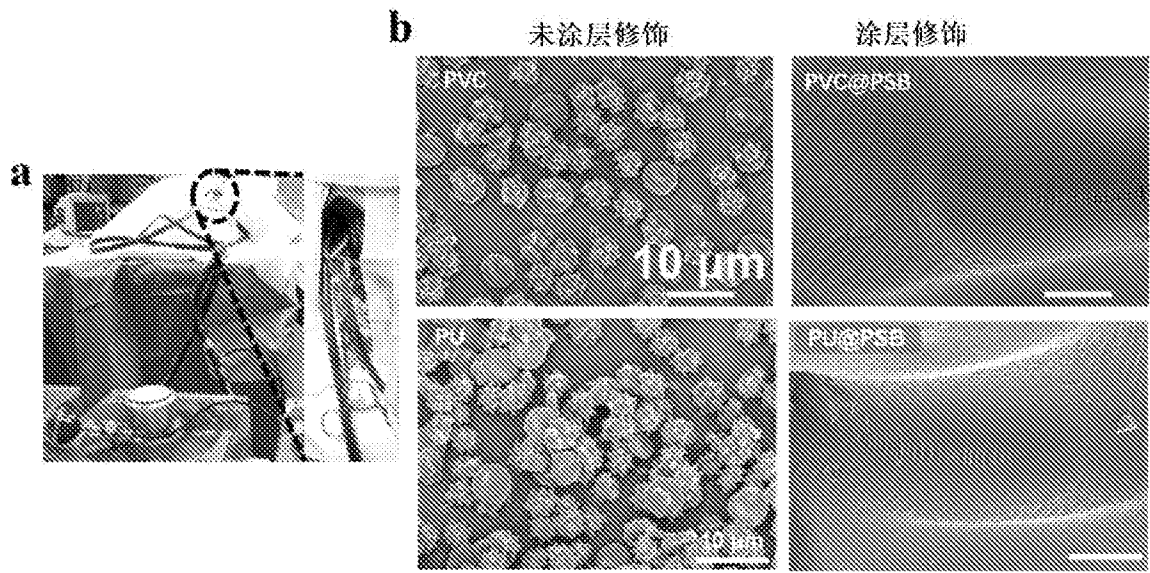


图 11

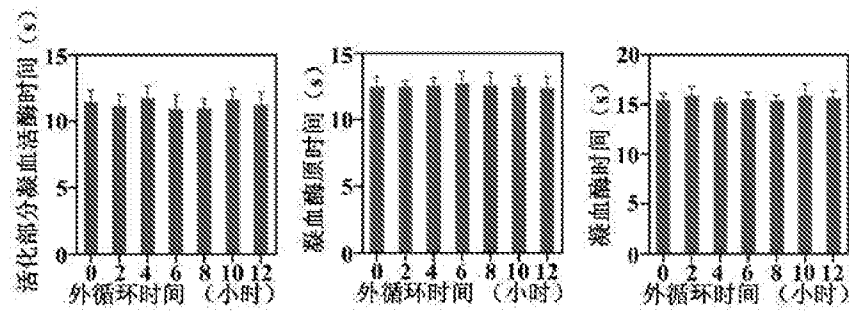


图 12

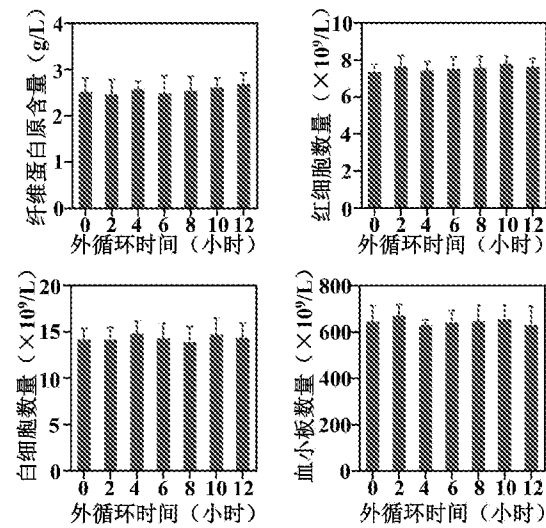


图 13

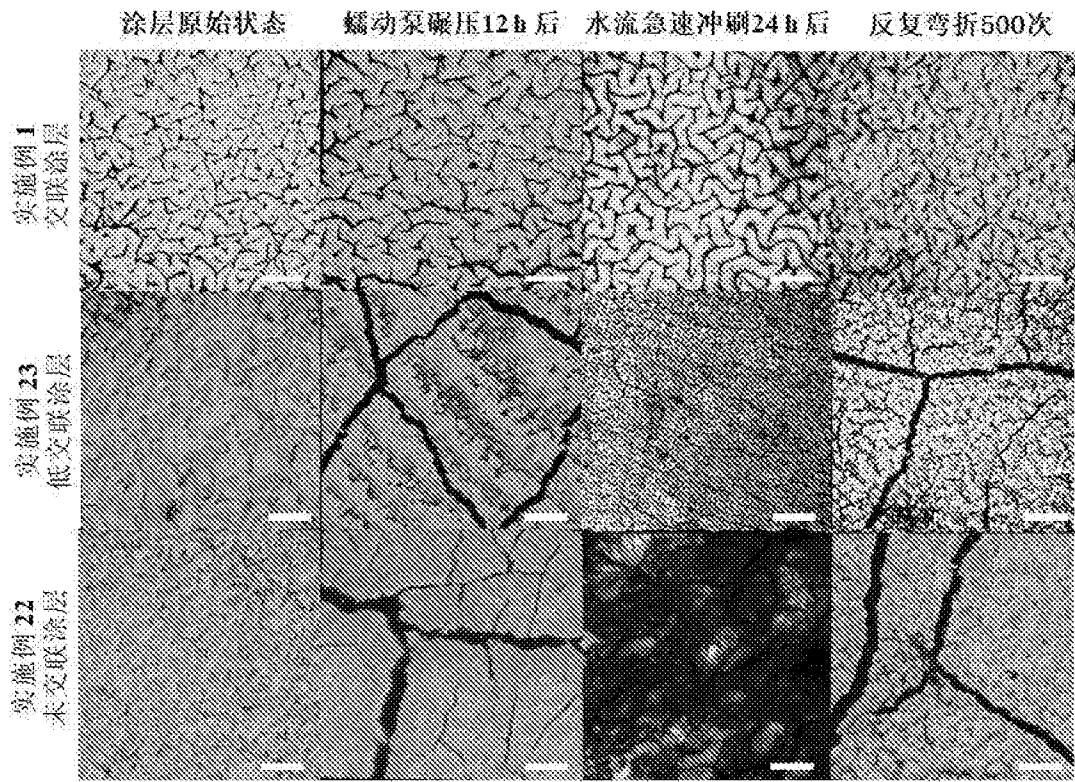


图 14

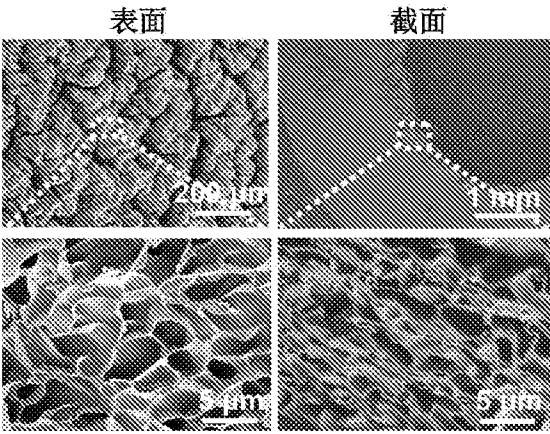


图 15

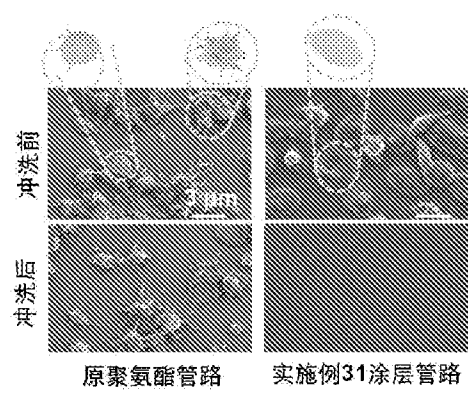


图 16

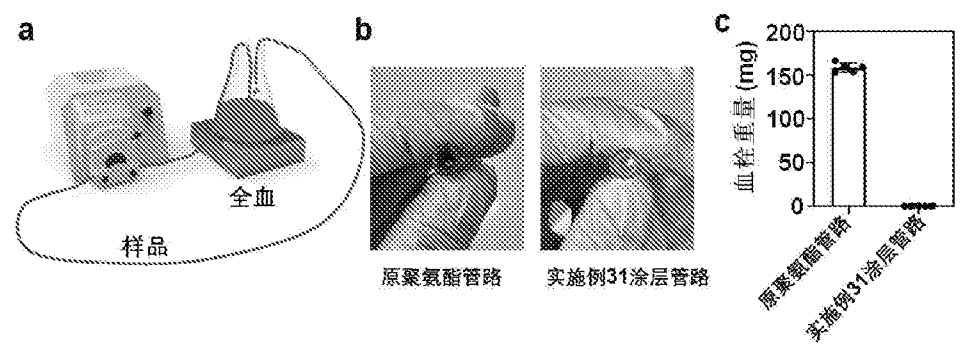


图 17

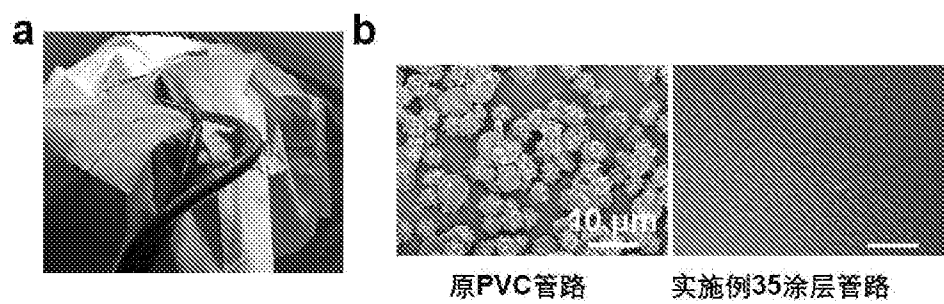


图 18

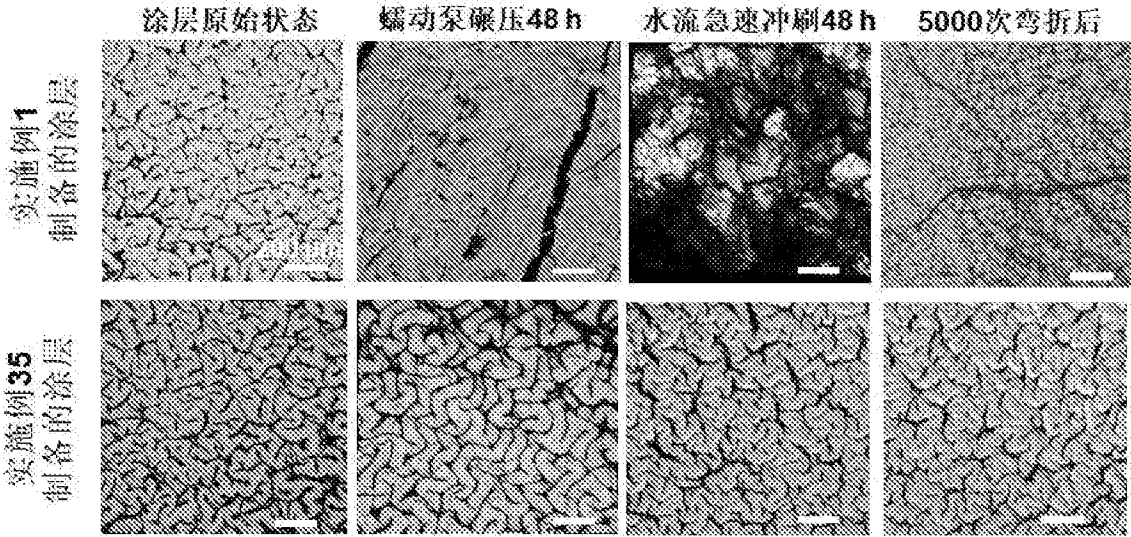


图 19

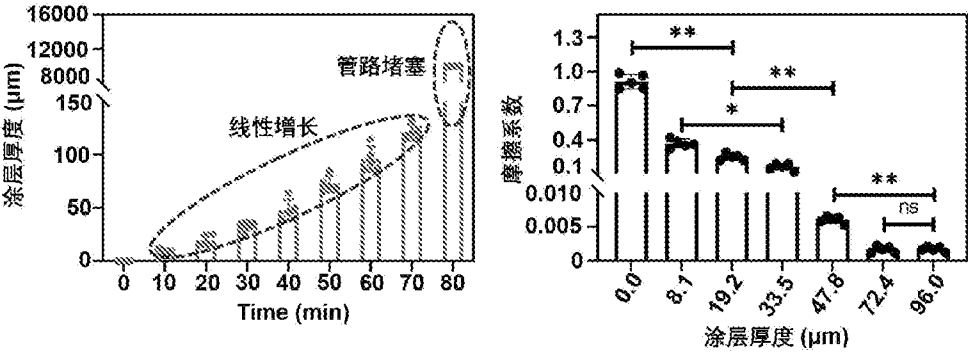


图 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/090614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08F259/04(2006.01)i; C08F283/00(2006.01)i; C08F283/02(2006.01)i; C08F220/38(2006.01)i; C08F222/38(2006.01)i;
C08F220/36(2006.01)i; A61L27/34(2006.01)i; A61L27/50(2006.01)i; A61L31/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C08F A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNTXT; DWPI; WPABS; WPABSC; ENTXTC; ENTXT; CNKI; Web of science: 基底, 表面, 引发剂, 二苯甲酮, 活化, 甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱, 甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱, 羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯, 两性, 离子, 单体, 光引发剂, 热引发剂, 接枝, 交联, 涂层, 医用, 医疗, substrate, surface, initiator, benzophenone, diphenyl ketone, activate, methacryloylethyl sulfobetaine, methacryloyloxyethyl phosphocholine, carboxybetaine methacrylate, amphoteric, ionic, monomer, photoinitiator, thermal initiator, graft, crosslink, coating, medical

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 116003692 A (TIANJIN UNIVERSITY) 25 April 2023 (2023-04-25) claims 1-9	1-9
X	CN 113521396 A (ZHEJIANG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 22 October 2021 (2021-10-22) description, paragraphs 0006-0017, 0026, and 0050	1-9
X	CN 113713183 A (SICHUAN UNIVERSITY) 30 November 2021 (2021-11-30) description, paragraphs 0004-0029	1-9
A	CN 106421906 A (TIANJIN UNIVERSITY) 22 February 2017 (2017-02-22) entire document	1-9
A	CN 1887367 A (HARBIN INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 03 January 2007 (2007-01-03) claims 1-6	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 August 2023

Date of mailing of the international search report

08 August 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/090614

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003165613 A1 (SURMODICS INC.) 04 September 2003 (2003-09-04) entire document	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/090614

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	116003692	A	25 April 2023	None	
CN	113521396	A	22 October 2021	CN 113521396	B 28 October 2022
CN	113713183	A	30 November 2021	None	
CN	106421906	A	22 February 2017	CN 106421906	B 21 June 2019
CN	1887367	A	03 January 2007	CN 100431625	C 12 November 2008
US	2003165613	A1	04 September 2003	AU 2002360736	A1 15 July 2003
				WO 03055611	A1 10 July 2003
				JP 2005514192	A 19 May 2005
				US 2012004339	A1 05 January 2012
				US 2007292596	A1 20 December 2007
				US 7736689	B2 15 June 2010
				CA 2471103	A1 10 July 2003
				US 7348055	B2 25 March 2008
				EP 1465740	A1 13 October 2004
				EP 1465740	A4 07 June 2006
				US 2010240789	A1 23 September 2010
				US 8039524	B2 18 October 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/090614

A. 主题的分类

C08F259/04(2006.01)i; C08F283/00(2006.01)i; C08F283/02(2006.01)i; C08F220/38(2006.01)i; C08F222/38(2006.01)i; C08F220/36(2006.01)i; A61L27/34(2006.01)i; A61L27/50(2006.01)i; A61L31/10(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C08F A61L

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))

CNABS; CNTXT; DWPI; WPABS; WPABSC; ENTXTC; ENTXT; CNKI; Web of science; 基底,表面,引发剂,二苯甲酮,活化,甲基丙烯酰乙基磺基甜菜碱,甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱,羧酸甜菜碱甲基丙烯酸酯,两性,离子,单体,光引发剂,热引发剂,接枝,交联,涂层,医用,医疗, substrate, surface, initiator, benzophenone, diphenyl ketone, activate, methacryloylethyl sulfobetaine, methacryloyloxyethyl phosphocholine, carboxybetaine methacrylate, amphoteric, ionic, monomer, photoinitiator, thermal initiator, graft, crosslink, coating, medical

C. 相关文件

类 型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 116003692 A (天津大学) 2023年4月25日 (2023 - 04 - 25) 权利要求1-9	1-9
X	CN 113521396 A (浙江工业大学) 2021年10月22日 (2021 - 10 - 22) 说明书第0006-0017、0026、0050段	1-9
X	CN 113713183 A (四川大学) 2021年11月30日 (2021 - 11 - 30) 说明书第0004-0029段	1-9
A	CN 106421906 A (天津大学) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 全文	1-9
A	CN 1887367 A (哈尔滨工业大学) 2007年1月3日 (2007 - 01 - 03) 权利要求1-6	1-9

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件,或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布,与申请不相抵触,但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件,单独考虑该文件,认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件,当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年8月4日

国际检索报告邮寄日期

2023年8月8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

李亚坤

电话号码 (+86) 010-62084210

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2003165613 A1 (SURMODICS INC) 2003年9月4日 (2003 - 09 - 04) 全文	1-9

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/090614

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	116003692	A	2023年4月25日	无	
CN	113521396	A	2021年10月22日	CN	113521396 B 2022年10月28日
CN	113713183	A	2021年11月30日	无	
CN	106421906	A	2017年2月22日	CN	106421906 B 2019年6月21日
CN	1887367	A	2007年1月3日	CN	100431625 C 2008年11月12日
US	2003165613	A1	2003年9月4日	AU	2002360736 A1 2003年7月15日
				WO	03055611 A1 2003年7月10日
				JP	2005514192 A 2005年5月19日
				US	2012004339 A1 2012年1月5日
				US	2007292596 A1 2007年12月20日
				US	7736689 B2 2010年6月15日
				CA	2471103 A1 2003年7月10日
				US	7348055 B2 2008年3月25日
				EP	1465740 A1 2004年10月13日
				EP	1465740 A4 2006年6月7日
				US	2010240789 A1 2010年9月23日
				US	8039524 B2 2011年10月18日