

低分子量肝素锂的制备及其体外抗凝血性能评价

蔡鑫鑫¹, 袁建梅¹, 李曰珍¹, 谭新强¹, 李志利², 高 宾², 汪应灵^{1*}

(1. 新乡医学院基础医学院, 河南 新乡 453003; 2. 河南省驼人医疗科技有限公司, 河南 新乡 453000)

摘要:以肝素钠粗品为原料, 采用超声盐解-阳离子交换转锂-二氧化氯氧化-醇沉-干燥的新型离子交换工艺制备低分子量肝素锂。采用 Box-Behnken 实验对制备工艺条件进行优化。通过 FT-IR、UV-Vis、¹H-NMR、XPS、比旋光度等对产品进行组成、结构和性能表征, 考察了其活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT) 体外抗凝 3 项指标。结果表明, 盐解辅以超声、转锂时锂型树脂交换、ClO₂ 氧化脱色为该工艺改良的 3 个关键环节。最佳工艺条件下制得肝素锂效价为 173.3 IU/mg, 锂质量分数为 3.6%, 比旋光度为 +51.422°。自制肝素锂与肝素钠标准品具有高度相似的结构特征, 保留了肝素中—OSO₃⁻、—COO⁻、OH⁻ 等活性基团。自制肝素锂展现出较强的体外抗凝血活性, 主要通过内源性途径和共同途径作用于凝血过程, 可作为医用采血器的预置抗凝剂。

关键词: 肝素锂; 新型离子交换法; 超声盐解; 二氧化氯氧化; 抗凝血性能

中图分类号: TQ064; R973

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2024)05-0170-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2024.05.030

Preparation of low molecular weight heparin lithium and evaluation of its in vitro anticoagulant performance

CAI Xin-xin¹, YUAN Jian-mei¹, LI Yue-zhen¹, TAN Xin-qiang¹, LI Zhi-li²,
GAO Bin², WANG Ying-ling^{1*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China;

2. Henan Tuoren Medical Technology Co., Ltd., Xinxiang 453000, China)

Abstract: A novel ion-exchange method, which involves ultrasonic salt hydrolysis, cation exchange, lithium resin treatment, chlorine dioxide oxidation, alcohol precipitation and drying, is employed to prepare low molecular weight heparin lithium from crude heparin sodium. The preparation conditions are optimized by means of Box-Behnken design experiments. The composition, structure, and properties of the products are characterized through using FT-IR, UV-Vis, ¹H-NMR, XPS, and specific rotation. Additionally, the anticoagulant performance is evaluated through testing APTT, PT, and TT assays. Results indicate that three key process innovation links include ultrasonic salt hydrolysis, lithium resin exchange, and using ClO₂ as the oxidation and decolorizing agent. Heparin lithium made under the optimized conditions has a potency of 173.3 IU·mg⁻¹, a lithium content of 3.7%, and a specific rotation of +51.422°. Spectroscopic analysis verifies the high similarity between the structure of heparin lithium prepared and the standard heparin sodium, which retaining active groups such as —OSO₃⁻, —COO⁻, and OH⁻. In vitro anticoagulation experiments demonstrate that the prepared heparin lithium displays strong anticoagulant activity, suggesting that the product affects the intrinsic and common coagulation pathways, making it suitable as a pre-coagulant for medical blood collection devices.

Key words: heparin lithium; novel ion-exchange method; ultrasonic salt hydrolysis; chlorine dioxide oxidation; anticoagulant performance

肝素自 1916 年被发现以来, 是当前世界上使用最广泛的抗凝血剂^[1]。低分子量肝素是肝素的分级分离或解聚产物, 主要通过化学法或酶解法分离肝素得到, 由于具有体内半衰期长、生物利用度高、副作用小、使用方便等优点, 在实践中得到了更广泛的应用^[2-3]。目前, 常用的低分子量肝素盐有肝素钠和肝素锂。由于肝素锂对血浆钠和其他离

子干扰性更小, 使肝素锂的检测范围更广, 肝素锂抗凝血浆可用于大部分生化检验项目^[4]。目前在临床血液检验中已经替代肝素钠。实践中, 肝素锂的制备一般以肝素钠为原料, 采用离子交换法获得, 工艺过程包括: NaCl 盐解/酶解-氢型阳离子树脂交换转锂-H₂O₂ 氧化-多级醇沉-干燥。盐解时常用 NaCl, 其在有机溶剂的溶解度低, 会导致后续醇沉脱

收稿日期: 2023-11-30; 修回日期: 2024-03-01

基金项目: 河南省科技攻关项目 (232102310407); 驼人产学研合作项目 (2022410717000004, 2022410717000005); 新乡医学院博士届满考核优秀资助项目 (XYBSKYZZ201514); 新乡医学院研究生科研创新支持计划项目 (YJSCX202260Y)

作者简介: 蔡鑫鑫 (1997-), 女, 硕士生, 研究方向为肝素抗凝材料的开发与应用, xxcai97@163.com; 汪应灵 (1972-), 女, 博士, 教授, 研究方向为医用功能材料的制备及性能研究, 通讯联系人, wang2002yl@126.com。

盐困难,从而使产品含盐量高、效价偏低、沉淀时消耗的有机溶剂多;酶解除蛋白对酶选择性要求高且需要高温条件,造价高,同时也引入了新杂质^[5]。离子交换转锂时有的工艺直接采用肝素钠和 LiCl 进行多次超滤浓缩制得,该法要求硬件投入较大、实际可操作性不强,且借助的离子平衡方式无法保障离子交换的完全性和稳定性;还有些工艺先将肝素钠通过氢型阳离子树脂交换生成肝素,再采用 LiOH 或 Li₂CO₃ 中和进行转锂,该工艺需要低温环境、碱性介质,对肝素活性有较大影响,且生成的肝素溶解度很小,容易滞留在树脂柱中,损失严重。肝素的氧化脱色多采用 H₂O₂、KMnO₄ 等作氧化剂,其氧化能力受环境 pH 影响较大,有些还能产生 Mn²⁺、MnO₂ 等副产物,影响肝素产品的质量、产率和效价^[6-7]。

笔者以粗品肝素钠为原料,采用新型离子交换工艺制备低分子质量肝素锂抗凝剂。通过 Box-Behnlen 实验考察了最佳工艺参数,并对其组成、结构和性能进行了表征,进一步测定其体外抗凝血性能。

1 实验部分

1.1 材料与仪器

粗品肝素钠(60.1 IU/mg),北京 OKA 生物科技有限公司生产;肝素钠标准品(197.0 IU/mg),中国食品药品检定研究院生产;732 阳离子交换树脂,天津中环科技有限公司生产;ClO₂,四川金钟环保科技有限公司生产;APTT、PT、TT 试剂盒,上海太阳生物技术有限公司生产;LiCl、NaCl、C₂H₅OH 等试剂均为市售分析纯。

利用 FRQ-1010HT 超声波清洗机进行超声盐解;利用岛津 UV-2600 紫外-可见光谱仪(UV-Vis)对样品进行分析;利用 Spectrum 400F 傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR)对样品进行红外分析;利用 ASCEnd TM 400 核磁共振仪分析样品的核磁共振氢谱(¹HNMR);利用 Axis Ultra X 射线光电子能谱(XPS)、5800 型电感耦合等离子体发射光谱综合分析样品的 Na⁺ 和 Li⁺ 含量;利用 MCP5100 旋光仪测试样品的比旋光度;利用 C2000-4 型半自动凝血分析仪进行体外抗凝血活性测试。

1.2 低分子质量肝素锂的制备

在磁力搅拌下将 0.2 g 粗品肝素钠完全溶解于 10 mL 蒸馏水中。然后,加入一定质量分数的 LiCl,将混合物置于超声清洗机中在适当温度下超声盐解一定时间。随后,将上述肝素钠盐解液通过 LiCl 预

处理好的 732 型阳离子树脂交换柱,收集肝素锂流出液,加入一定浓度的 ClO₂ 氧化一段时间。接着,将氧化液旋转蒸发后再缓慢滴加 C₂H₅OH 进行沉淀。最后,沉淀悬浊液经高速离心后真空冷冻干燥制得白色絮状肝素锂样品。单因素实验常规量设置为:盐解质量分数为 3%、盐解时间为 5 h、超声温度为 50℃、树脂与肝素质量比为 60、吸附时间为 50 min、氧化剂质量浓度为 2 mg/L、氧化时间为 1 h、醇沉质量分数为 90%。依次考察不同工艺条件对吸附效果、肝素效价和产率的影响。

1.3 抗凝血性能研究

根据中华人民共和国医药行业标准 YY/T 0612—2022 一次性使用人体动脉血样采血器(动脉血气针)中附录 C 的要求来测定肝素效价。根据中国药典 2020 版肝素生物测定法测定 APTT、PT、TT,评价其体外抗凝血性能^[8-9]。从成年家兔心脏采血制备血浆。所有样品均溶于生理盐水溶液中。

2 结果与讨论

2.1 制备工艺条件的优化

2.1.1 超声盐解条件的影响

150 W 超声波辅助下粗品肝素钠的盐解质量分数和盐解时间的响应面图和等高线图如图 1 所示。从图 1(a)中可以看出,整体曲面比较陡峭,说明两因素对盐解效果影响较大。总体规律为肝素效价随着盐解质量分数的增加呈现先升高后降低的趋

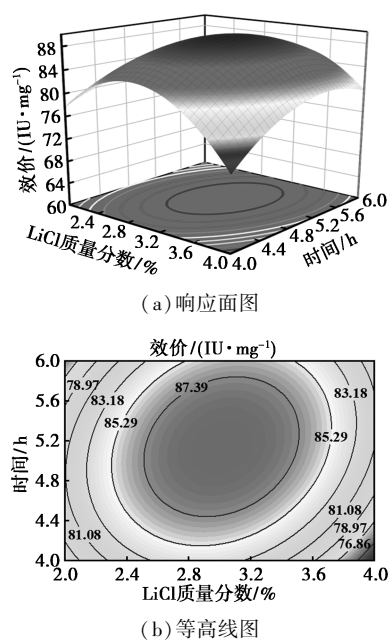


图 1 粗品肝素钠的盐解质量分数和盐解时间的响应面图和等高线图

势^[10],在盐解质量分数为 3% 时效价达到最大值。而盐解时间从 1 h 增加到 5 h 时,肝素效价明显上升,之后继续延长盐解时间,肝素效价增加趋于平缓。因此,肝素钠的最佳盐解质量分数为 3%、盐解时间为 5 h,此时肝素效价为 90 IU/mg。同时,从图 1(b) 中可以看出,等高线图呈现明显椭圆形,说明两因素交互作用显著。

2.1.2 离子交换条件的影响

在 50℃ 温度下,对 3% LiCl 超声盐解 5 h 的盐解液进行吸附实验,考察树脂与肝素质量比和吸附时间对离子交换效果的影响,结果如表 1 所示。从表 1 中可以看出,随着树脂投加量的增加,流出液中的 Na⁺ 的吸光度呈现锐减的趋势。从 60 倍肝素的树脂量开始流出液中的 Na⁺ 含量趋于零,说明此时 Na⁺ 和 Li⁺ 已基本交换完全。因此,树脂与肝素钠的最佳质量比为 60:1。随着吸附时间的增加,柱下液中 Na⁺ 含量刚开始显著减少,随后减少放缓,直至 50 min 后 Na⁺ 含量才趋于零。表明在吸附初期,树脂吸附能力很强,Na⁺ 和 Li⁺ 交换很快,但随着吸附的进行,树脂的吸附能力逐渐减弱,但尚未达到吸附平衡,需要延长吸附时间来提高吸附效果,实现 Na⁺ 完全吸附转锂。综合考虑吸附效果、成本及生产效率,最终确定离子交换条件为:用树脂与肝素质量比 60 的树脂吸附 50 min。

表 1 树脂与肝素钠的质量比和吸附时间对

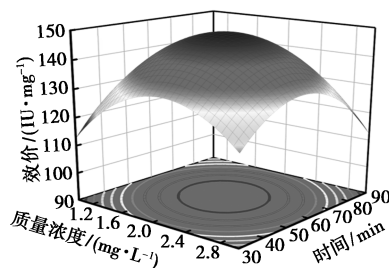
Na⁺ 吸附效果的影响

$m(\text{树脂}):m(\text{肝素钠})$	30	40	50	60	70	80
A_{Na}	0.400	0.280	0.193	0.053	0.033	0.050
吸附时间/min	10	20	30	40	50	60
A_{Na}	0.407	0.340	0.243	0.170	0.060	0.067

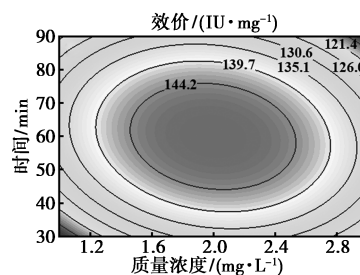
2.1.3 二氧化氯氧化条件的影响

与传统氧化剂 H₂O₂ 相比,ClO₂ 具有更强的氧化能力,且极易溶于水而不与水反应^[11]。此外,其 pH(6~10) 应用范围广,可减少实际生产中对耐酸碱硬件设备的投入。粗品肝素锂的氧化剂质量浓度和氧化时间的响应面图和等高线图如图 2 所示。从图 2(a) 中可以看出,氧化时间和氧化剂质量浓度的改变对肝素效价存在较大影响,随着 ClO₂ 质量浓度和氧化时间的增加,肝素锂的效价呈现出先升高后降低的趋势。开始时肝素锂效价随 ClO₂ 质量浓度的增加和氧化时间的延长明显有所升高。这主要是因为 ClO₂ 的外层电子结构呈不饱和状态,对肝素中富含供电子基团的硫酸软骨素、硫酸皮肤素、含巯基

的蛋白和核酸等进行攻击,使这些有机杂质氧化并解聚^[12]。当 ClO₂ 质量浓度超过 2 mg/L、氧化时间超过 60 min 后,由于氧化剂太多和反应时间过长导致肝素锂的分子结构也被破坏,使得肝素锂有部分失活,效价反而降低。从图 2(b) 中可以看出,两因素也存在交互作用,肝素锂效价较多分布在 130~150 IU/mg 范围内,其中 ClO₂ 质量浓度为 2 mg/L、氧化时间为 60 min 时肝素锂的效价为 150 IU/mg。



(a) 响应面图



(b) 等高线图

图 2 粗品肝素锂的氧化剂质量浓度和氧化时间的响应面图和等高线图

2.1.4 醇沉条件的影响

醇沉质量分数对肝素锂效价和产率的影响如表 2 所示。由表 2 中可以看出,随着 C₂H₅OH 质量分数的增加,沉淀物的效价缓慢提升,而产率却明显增加。在 90% C₂H₅OH 沉淀下,肝素锂效价达到了 173.3 IU/mg,产率达到了 42.9%。肝素的分子质量不固定且不溶于 C₂H₅OH,随着乙醇质量分数的升高,分子质量较大和较小的肝素先后沉淀出来。但随着产率的不断增加,效价并没有下降,说明产品中的杂质已在前期处理中转化为可溶于 C₂H₅OH 的成分而被分离。该工艺采用易溶于乙醇的 LiCl 代替 NaCl 盐解肝素,大大提升了醇沉脱盐的效果,无需多次醇沉,减少了树脂、有机溶剂的消耗和肝素的损失。

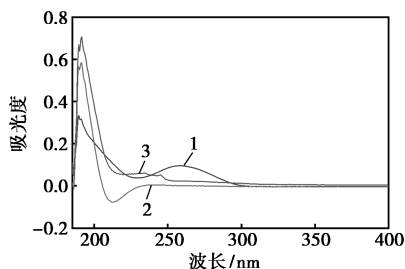
表 2 醇沉质量分数对肝素锂效价和产率的影响

乙醇质量分数/%	50	60	70	80	90
效价/(IU·mg ⁻¹)	148.7	154.7	160.7	164.7	173.3
产率/%	7.1	22.0	29.7	37.7	42.9

2.2 光谱测试结果分析

2.2.1 样品的 UV-Vis 光谱、效价和比旋光度分析

同浓度的粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的 UV-Vis 光谱图如图 3 所示。从图 3 中可以看出,三者均在 190~200 nm 波长处有肝素的特征吸收峰,符合肝素的紫外本征吸收特征。与粗品肝素钠相比,自制肝素锂的特征吸收有明显提升,接近肝素钠标准品的紫外吸收,且在 260 nm 波长处未见核酸吸收峰,在 280 nm 波长处也未见杂蛋白吸收峰。说明自制肝素锂的纯度较高,而粗品肝素钠在 257.5 nm 处具有明显的宽吸收峰,说明其核酸含量较高。结合样品的效价测定结果,粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的效价分别为 60.1、173.3 IU/mg 和 197.0 IU/mg,比旋光度分别为 +22.549°、+51.422°和 +71.000°,进一步证实该制备工艺在有效保留肝素活性结构的同时,能有效去除肝素中的杂质。



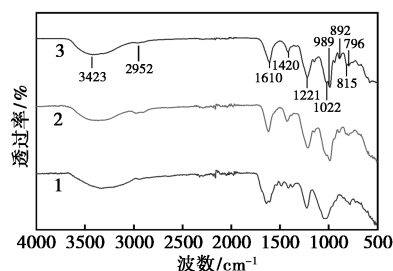
1—粗品肝素钠;2—自制肝素锂;3—肝素钠标准品

图3 粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的 UV-Vis 光谱

2.2.2 FT-IR 分析

对粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品进行了 FT-IR 分析,如图 4 所示。从图 4 中可以看出,三者的 FT-IR 谱图大致相似,均具有多糖类物质的特征吸收峰。其中,在 3 423 cm^{-1} 附近较宽的强吸收峰为肝素分子的 O—H 伸缩振动峰,2 952 cm^{-1} 附近较弱吸收峰为 C—H 伸缩振动峰^[5,13];1 610、1 420 cm^{-1} 和 989 cm^{-1} 附近吸收峰分别为糖醛酸中 C=O、COO⁻ 和 C—O—C 伸缩振动产生的。与粗品肝素钠相比,肝素锂在 1 700~1 500 cm^{-1} 范围内杂蛋白的 C=O 和 N—H 的复合振动峰明显减弱变窄,而在 1 420 cm^{-1} 附近 COO—的对称伸缩振动明显增强,表明肝素原料中少量杂蛋白被去除,部分—CHO 被 ClO₂ 氧化为—COOH;在 1 221 cm^{-1} 和 1 020 cm^{-1} 处的峰分别对应于 OSO₃⁻ 中 S=O 的不对称拉伸和对称拉伸振动,说明 3 个样品中均存在硫

酸基团^[14];892 cm^{-1} 和 796 cm^{-1} 附近的特征吸收峰确定了样品的单糖构型为 β -吡喃糖。

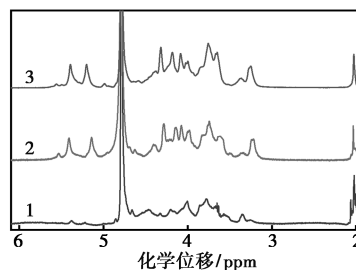


1—粗品肝素钠;2—自制肝素锂;3—肝素钠标准品

图4 粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的 FT-IR 图谱

2.2.3 ¹HNMR 分析

对粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品进行了 ¹HNMR 分析,结果如图 5 所示。从图 5 中可以看出,三者的 ¹HNMR 信号主要集中在 3.00~6.00 ppm 之间,其中在 5.44~4.97 ppm 处的峰属于氨基葡萄糖、L-艾杜糖、N-乙酰氨基葡萄糖和 D-葡萄糖醛酸的糖环 1 位上非对称碳原子相连的 H;4.79 ppm 处的峰为溶剂 D₂O 的质子峰。在 4.42~3.30 ppm 范围内出现许多峰重叠在一起,其详细归属为上述肝素基本结构单元的糖环上 2、3、4、5 位碳相连的 H 和 N-乙酰氨基葡萄糖六原子环上 6 位的 H;2.03 ppm 附近的信号峰为 N-乙酰基团的特征信号峰^[15-16]。通过对比发现,自制肝素锂 ¹HNMR 具有肝素钠标准品所有标志性氢谱信号峰,且在 2.08 ppm 和 2.16 ppm 附近并未出现杂质的甲基信号峰,再次证实制得的样品纯度较高,具有与肝素钠标准品相似的分子结构特征。



1—粗品肝素钠;2—自制肝素锂;3—肝素钠标准品

图5 粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的 ¹HNMR 图谱

2.2.4 XPS 分析

利用 XPS 对粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的化学信息进行表征^[17],如图 6 所示。由图 6 可知,自制肝素锂在结合能 55.6 eV 出现了 Li⁺ 的

特征峰,而在 1071.6 eV 处 Na^+ 的特征峰消失,与粗品肝素钠中 Na^+ 的尖锐强峰形成鲜明对比,说明 Na^+ 与 Li^+ 交换完全。自制肝素锂与肝素钠标准品分别在 286.5、399.8、532.6 eV 和 169.0 eV 处有明显的 C1s、N1s、O1s 和 S2p 的特征峰,证实肝素锂与肝素钠标准品具有相似的元素组成、原子价态和分子结构信息。其中,肝素锂产品中 S 和 O 的质量分数分别为 5.3% 和 43.4%,明显高于粗品肝素钠中 S、O 的质量分数。肝素实际上是一种富含 $-\text{OSO}_3^-$ 、 $-\text{COO}^-$ 基团的粘多糖,S 和 O 质量分数的增加使产品带有更多的负电荷,对血浆中带正电的氨基酸残基具有更大的亲和力,从而提高其抗凝血活性^[18]。根据 XPS 谱图各电位峰面积统计,粗品肝素钠中 Na^+ 质量分数为 23.7%,肝素钠标准品中 Na^+ 的质量分数为 10.8%,肝素锂中 Li^+ 质量分数为 3.6%,表明原料中盐分很高,制备工艺中离子交换、醇沉脱盐效果比较理想。

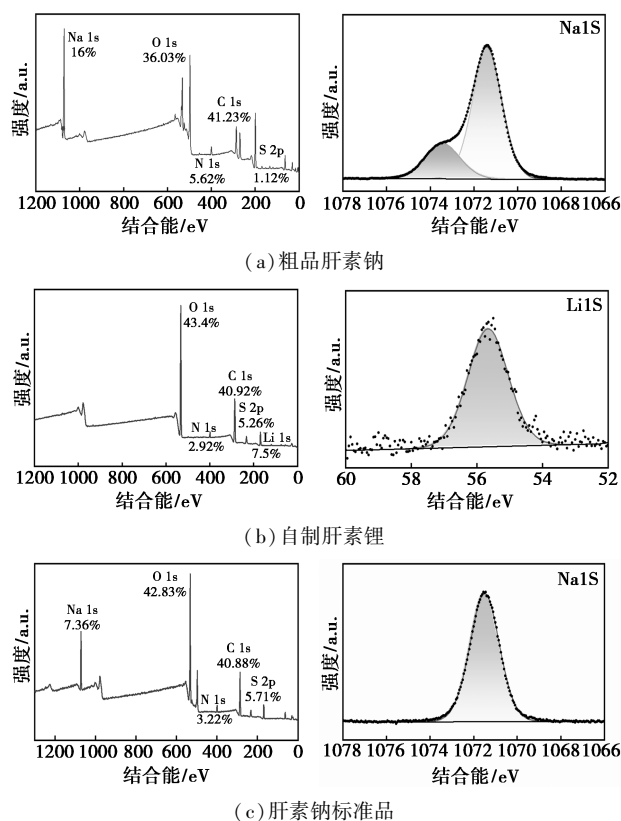


图 6 粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的 XPS 图谱

2.3 体外抗凝血活性分析

以 4.0 mg/L 肝素钠标准品为阳性对照、0.9% NaCl 溶液为阴性对照,测定了同浓度肝素样品的 *APTT*、*PT* 和 *TT*,结果如表 3 所示。从表 3 中可以看出,与阴性对照相比,自制肝素锂表现出对 *APTT* 和

TT 明显的延长作用,分别延长了 94.6% 和 56.4%,对 *PT* 基本无影响;与粗品肝素钠相比,*APTT* 延长最显著,*TT* 次之,说明自制肝素锂抗凝血活性增强,其组分主要对内源性凝血途径和共同凝血途径有抑制作用,而对外源性凝血途径影响不大。与阳性对照相比,二者的 *APTT*、*PT* 和 *TT* 指标几乎相当,证明该法制备的肝素锂样品具有较强的抗凝血活性,与肝素钠标准品的抗凝机制基本相同,主要归因于肝素中主要的活性官能团 $-\text{OSO}_3^-$ 、 $-\text{COO}^-$ 的抗凝作用,这与其他硫酸酯基多糖的抗凝血途径相似^[9]。

表 3 粗品肝素钠、自制肝素锂和肝素钠标准品的抗凝血活性

样品	<i>APTT</i> /s	<i>PT</i> /s	<i>TT</i> /s
生理盐水	17.1	7.8	134.1
粗品肝素钠	67.3	8.8	206.1
自制肝素锂	318.3	10.3	307.3
肝素钠标准品	319.9	10.6	338.6

3 结论

采用先转锂后精制的新型离子交换工艺,辅以超声盐解和 ClO_2 氧化的方法成功制备了肝素锂白色絮状粉末,效价达 173.3 IU/mg,比旋光度为 $+51.422^\circ$, Li^+ 质量分数为 3.6%。最佳制备工艺条件为:盐解温度为 50°C ,3% LiCl 超声盐解 5 h,60 倍的肝素树脂量吸附 50 min,2 mg/L ClO_2 氧化 60 min,90% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 沉淀。光谱分析表明,产品保留了硫酸酯基、羧基、羟基等肝素活性基团,基本不含其他离子和肽键,具备了肝素钠标准品相似的结构特征。自制肝素锂可明显延长 *APTT* 和 *TT*,说明主要通过内源性途径和共同途径作用于凝血过程。该工艺是一种精制低分子质量肝素锂的有效过程,制得的肝素产品可作为医用采血管的预置涂层抗凝剂。

参考文献

- [1] Hogwood J, Mulloy B, Lever R, et al. Pharmacology of heparin and related drugs: An update [J]. *Pharmacological Reviews*, 2023, 75 (2): 328–379.
- [2] Baytas S N, Linhardt R J. Advances in the preparation and synthesis of heparin and related products [J]. *Drug Discovery Today*, 2020, 25 (12): 2095–2109.
- [3] Hao C, Sun M J, Wang H M, et al. Low molecular weight heparins and their clinical applications [J]. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2019, 163: 21–39.

(下转第 181 页)

- 837.
- [4] Liu Yuanli, Lou Zimo, Yang Kunlun, *et al.* Coagulation removal of Sb(V) from textile wastewater matrix with enhanced strategy: Comparison study and mechanism analysis[J]. *Chemosphere: Environmental toxicology and risk assessment*, 2019, 237: 124494. 1-124494.10.
- [5] 谢水祥, 任雯, 乔川, 等. 可实现废弃水基钻井液再生利用的电化学吸附法[J]. *天然气工业*, 2018, 38(3): 76-80.
- [6] 金旭, 游少鸿, 林华, 等. 离子交换树脂对水中镉的吸附性能研究[J]. *工业安全与环保*, 2016, 42(2): 29-32, 36.
- [7] 卢文静. 混凝-絮体预负载超滤联用除镉(V)效能及膜污染机制分析[D]. 长沙: 湖南大学, 2019.
- [8] 袁雅姝, 张丽伟, 曹鹏宇, 等. 用铁锰泥从废水中吸附去除 Sb(III) 试验研究[J]. *湿法冶金*, 2022, 41(3): 226-232.
- [9] 曾辉平, 赵运新, 吕育锋, 等. 除铁除锰水厂反冲洗泥吸附除砷[J]. *哈尔滨工业大学学报*, 2018, 50(2): 19-26.
- [10] 曾辉平, 赵运新, 吕育锋, 等. 水厂反冲洗铁锰泥处理产物结构及除砷变化[J]. *中国环境科学*, 2017, 37(8): 2986-2993.
- [11] 陈晨. 生物滤池中铁-锰生物氧化物的生成及其对地下水中砷的吸附, 氧化作用[D]. 西安: 西安建筑科技大学, 2015.
- [12] Goslich R, Dillert R, Bahnemann D. Solar water treatment: Principles and reactors[J]. *Water Science & Technology*, 1997, 35(4): 137-148.
- [13] 赵凯. 改性天然菱铁矿除砷性能与应用[D]. 北京: 中国地质大学北京, 2014.
- [14] 岳水萍, 凌伟, 刘超. 不同发泡剂对抽采钻孔护孔泡沫混凝土性能的影响研究[J]. *煤矿安全*, 2020, 51(2): 25-28, 33.
- [15] 肖乐勤, 陈霜艳, 周伟良. 改性活性炭纤维对重金属离子的动态吸附研究[J]. *环境工程*, 2011, 29(S1): 289-293.
- [16] 杨青峰, 史然, 邢宏龙. 聚乙烯醇/海藻酸钠复合水凝胶的制备及吸附性能研究[J]. *安徽化工*, 2022, 48(6): 39-43.
- [17] Sowmya Vilvanathan, S. Shanthakumar. Column adsorption studies on nickel and cobalt removal from aqueous solution using native and biochar form of *Tectona grandis*[J]. *Environmental Progress & Sustainable Energy*, 2017, 36(4): 1030-1038.
- [18] Baral S S, Das N, Ramulu T S, *et al.* Removal of Cr(VI) by thermally activated weed *Salvinia cucullata* in a fixed-bed column[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2008, 161(2): 1427-1432.
- [19] 查雨虹, 李灿华, 李子木, 等. 钢渣-锰渣复合陶粒对 Pb²⁺ 的动态吸附[J]. *环境科学与技术*, 2022, 45(S1): 15-20.
- [20] 罗书舟, 王东田, 魏杰. 改性净水污泥颗粒对水中氨氮的动态吸附研究[J]. *工业水处理*, 2021, 41(12): 66-71, 101.
- [21] Han R, Zou L, Zhao X, *et al.* Characterization and properties of iron oxide-coated zeolite as adsorbent for removal of copper(II) from solution in fixed bed column[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2009, 149(1/3): 123-131.
- [22] 张庆, 梁美娜, 徐水萍, 等. 羟基磷灰石/蔗渣生物质炭对 Pb²⁺ 的动态吸附性能[J]. *中国科技论文*, 2019, 14(8): 856-861.
- [23] 赵哲, 张向阳, 任珊珊, 等. 改性荷叶对水溶液中环丙沙星的动态吸附研究[J]. *山东化工*, 2018, 47(9): 162-163.
- [24] 曾文超, 安立超, 龚习炜, 等. 改性钢渣对废水中锌离子动态吸附模型应用研究[J]. *环境卫生工程*, 2021, 29(4): 99-103.
- [25] 仇付国, 卢超, 许俊挺, 等. 水厂铝污泥对磷的动态吸附特性研究[J]. *水处理技术*, 2017, 43(8): 77-81. ■
-
- (上接第 174 页)
- [4] Chew-Harris J, Appleby S, Richards A M, *et al.* Analytical, biochemical and clearance considerations of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in healthy individuals[J]. *Clinical Biochemistry*, 2019, 69: 36-44.
- [5] Zhi Z J, Li J H, Chen J L, *et al.* Preparation of low molecular weight heparin using an ultrasound-assisted Fenton-system[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2019, 52: 184-192.
- [6] 王芑. 肝素锂的精制工艺: CN201510270912.5[P]. 2015-08-12.
- [7] 方蕊. 一种肝素锂的制备方法: CN201310534422.2[P]. 2014-02-26.
- [8] Wang T, Liu L, Voglmeir J. Chemoenzymatic synthesis of ultralow and low-molecular weight heparins[J]. *Biochimica et Biophysica Acta. Proteins and Proteomics*, 2020, 1868(2): 140301.
- [9] 郑必胜, 伍磊, 周林, 等. 硫酸酯化裂褶多糖的制备及其抗凝血活性[J]. *华南理工大学学报: 自然科学版*, 2021, 49(11): 9-18.
- [10] 冯晓颖. 肝素钠的精制工艺研究[D]. 石家庄: 河北科技大学, 2016.
- [11] Wang Y L, Liu H J, Xie Y H, *et al.* Oxidative removal of diclofenac by chlorine dioxide: Reaction kinetics and mechanism[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2015, 279: 409-415.
- [12] He G L, Zhang T Q, Li Y F, *et al.* Comparison of fleroxacin oxidation by chlorine and chlorine dioxide: Kinetics, mechanism and halogenated DBPs formation[J]. *Chemosphere*, 2022, 286: 131585.
- [13] Zhang L F, Ye X Q, Ding T, *et al.* Ultrasound effects on the degradation kinetics, structure and rheological properties of apple pectin[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2013, 20(1): 222-231.
- [14] Mou J J, Wang C, Li Q, *et al.* Preparation and antioxidant properties of lowmolecular holothurian glycosaminoglycans by H₂O₂/ascorbic acid degradation[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 107: 1339-1347.
- [15] Miao Q, Li Q, Tan W Q, *et al.* Preparation, Anticoagulant and antioxidant properties of glucosamine-heparin salt[J]. *Marine Drugs*, 2022, 20(10): 646.
- [16] Monakhova Y B, Fareed J, Yao Y M, *et al.* Anticoagulant activity of porcine heparin: Structural-property relationship and semi-quantitative estimation by nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometry[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2019, 174: 639-643.
- [17] Kalapazova M, Kostov K, Zhecheva E, *et al.* Hybrid Li/Na ion batteries: Temperature-induced reactivity of three-layered oxide (P3-Na_{2/3}Ni_{1/3}Mg_{1/6}Mn_{1/2}O₂) toward lithium ionic liquid electrolyte[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2020, 8: 600140.
- [18] Huynh R, Chaubet F, Jozefonvicz J. Anticoagulant properties of dextranmethylcarboxylate benzylamide sulfate (DMCBSu); a new generation of bioactive functionalized dextran[J]. *Carbohydrate Research*, 2001, 332(1): 75-83. ■