

特约专栏

# 不同类型多孔结构生物材料支架制备及其性能优化

罗会涛, 赵 婧, 范兴平, 崔文国, 段 可, 冯 波, 李孝红, 翁 杰

(西南交通大学材料科学与工程学院 材料先进技术教育部重点实验室, 四川 成都 610031)

**摘 要:** 多孔支架是组织工程应用中的关键环节, 类似细胞外基质的作用, 支撑细胞的粘附和随后细胞向组织的衍化。虽然目前已采用多种制备技术研发出大量的多孔支架, 但是多孔生物材料支架的制备和性能优化, 仍然是组织工程支架领域的研究热点。结合实验室工作, 综述了多种制备不同类型多孔结构生物材料支架的制备技术, 主要包括颗粒和纤维堆积型支架、泡沫浸渍法支架和颗粒制孔支架等的制备技术, 并阐述了这些制备技术对多孔结构支架的孔结构、贯通性和力学性能的改善效果。其目的旨在提供满足组织工程需求的多孔生物材料支架。

**关键词:** 组织工程; 生物材料; 多孔支架; 制备技术; 性能优化

**中图分类号:** R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2012)05-0030-10

## Preparation and Properties Improvement of Biomaterials Scaffolds with Various Porous Structures

LUO Huitao, ZHAO Jing, FAN Xingping, CUI Wenguo,  
DUAN Ke, FENG Bo, LI Xiaohong, WENG Jie

(Key Laboratory of Advanced Technologies of Materials (MOE), School of Materials Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

**Abstract:** The porous scaffold is a key factor in the application of tissue engineering. Porous scaffolds which play the role of extracellular matrix similarly provide space for cell adhesion and the subsequent derivation of cells to organization. At present, although a large number of porous scaffolds have been fabricated by various preparation technologies, preparation technologies and performance optimizations of porous biomaterials scaffolds is still a hot topic in the field of tissue engineering. Combined with the work in our laboratory, this paper reviewed a variety of preparation technologies (including particle accumulation method, fiber accumulation method, foam immersion method, particle leaching method, etc.) of biomaterials scaffolds with various types of porous structure and illustrated the effect on pore structure, connectivity and mechanical property, etc. The aim is to provide a porous biomaterials scaffold to satisfy the need of tissue engineering.

**Key words:** tissue engineering; biomaterials; porous scaffolds; preparation technologies; performance optimizations

### 1 前 言

组织工程学由美国国家科学基金委员会于1987年正式提出和确定, 是应用细胞生物学、生物材料和工程学的原理, 研究开发用于修复或改善人体病损组织或器官的结构、功能的生物活性替代物的一门科学。目前, 组织工程在骨再生方面取得了重大的突破<sup>[1-4]</sup>。在组织

工程中有一个重要的步骤, 是将相关细胞培养成符合要求的器官或组织。但是, 细胞本身不具有在三维空间生长的能力, 因此, 难以形成特定结构的组织。将细胞接种在多孔支架上, 细胞就能够在支架上吸附生长, 从而形成三维组织, 其作用类似于细胞外基质<sup>[5-7]</sup>。因此, 多孔支架对于组织工程, 尤其是骨组织工程而言, 是一项非常重要的因素。

有研究表明, 能够得到再生矿化骨的最小孔径为100  $\mu\text{m}$ ; 当使用的样品孔径更大时(100 ~ 150  $\mu\text{m}$ 和150 ~ 200  $\mu\text{m}$ )有明显的骨生长; 当孔径稍小时(75 ~ 100  $\mu\text{m}$ )得到的是未矿化的类骨组织; 当孔径更小时(10 ~ 44和44 ~ 75  $\mu\text{m}$ )只能得到纤维组织。虽然宏孔(孔径 > 50  $\mu\text{m}$ )对骨形成有很重要的影响, 但是微孔(孔径 < 10  $\mu\text{m}$ )和孔壁粗糙度, 在骨形成过程中的地位

收稿日期: 2012-04-11

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划, 2012CB933602); 国家自然科学基金重点项目(51172188, 30870630); 四川省科技支撑计划(2008JY0062); 西南交通大学博士创新基金

作者简介: 罗会涛, 男, 1985年生, 博士

通信作者: 翁 杰, 男, 1962年生, 教授, 博士生导师

也很重要，微孔能够使得表面积增大，从而能够吸附更多的骨诱导蛋白，增强离子交换，促进溶解和再沉淀速率而更快地形成类骨磷灰石，表面粗糙度高则有利于骨形成细胞的吸附、增殖和分化<sup>[8]</sup>。另外，多孔支架的贯通性对于组织形成也具有决定性的作用，相互连通的孔隙可为组织长入提供空间和通道，并有利于组织液的微循环，为多孔支架深部的新生骨提供营养，促进纤维组织和新生骨的结合和生长<sup>[9]</sup>。因此针对如何改善支架的孔结构、贯通性和力学性能，以利于其在组织工程中的应用，不同类型多孔支架的制备技术正在飞速发展。作者结合本实验室的具体工作对这些制备技术进行总结。

## 2 支架材料

材料的性能很大程度上决定了支架的性能，因此，选择合适的材料用于制备组织工程支架，对于组织修复缺损是十分重要的一环。用于组织工程的支架材料应该满足下面几点要求：①使用的材料必须是可生物降解或可吸收的材料；②表面性质要有利于细胞的粘附，增殖和分化；③生物相容性好，不会导致不良反应。根据这些要求，一些天然的或合成的材料正在应用于组织工程支架的制备。

根据材料的成分和性质，目前应用的生物材料主要

包括金属和合金(如钛<sup>[10]</sup>、不锈钢<sup>[11]</sup>、钴<sup>[12]</sup>等)，高分子材料(如聚乳酸<sup>[13]</sup>、聚己内酯<sup>[14]</sup>、胶原<sup>[15]</sup>等)，生物陶瓷(如磷酸三钙<sup>[16]</sup>、羟基磷灰石<sup>[17]</sup>、生物玻璃<sup>[18]</sup>等)。其中，金属材料是最早被采用的生物材料，具有强度高、耐疲劳和易加工等优良性能，主要适用于关节系统的修复；生物医用高分子材料一般都具有生物相容性好，利于细胞黏附、增殖和分化等特点；生物陶瓷作为生物医用材料的一个重要分支，具有生物相容性好、无毒副作用、耐腐蚀、理化性能稳定等优点，受到人们的广泛重视，主要用于制造体内修复器件和人工器官<sup>[19-21]</sup>。

## 3 多孔生物材料支架制备方法

目前，一些比较常见的制备技术已经用于制备具有连续的、贯通的、可控的多孔结构的生物材料支架，并对这些方法进行了深入的研究，以改善各类多孔结构支架的性能，主要包括孔隙结构、贯通性和力学性能等。不同类型多孔生物材料支架的制备及其性能优化的方法主要有以下几种。

**粒子滤除法** 此方法是在生物材料中添加造孔粒子，然后将造孔粒子使用溶剂溶出或者在高温下燃尽，从而在样品中留下孔隙<sup>[22-24]</sup>。由于难以保证造孔粒子之间的接触，使得这种方法制备出的多孔支架的贯通性难以得到保证。如图1所示，赵婧等<sup>[25]</sup>使用自制的石

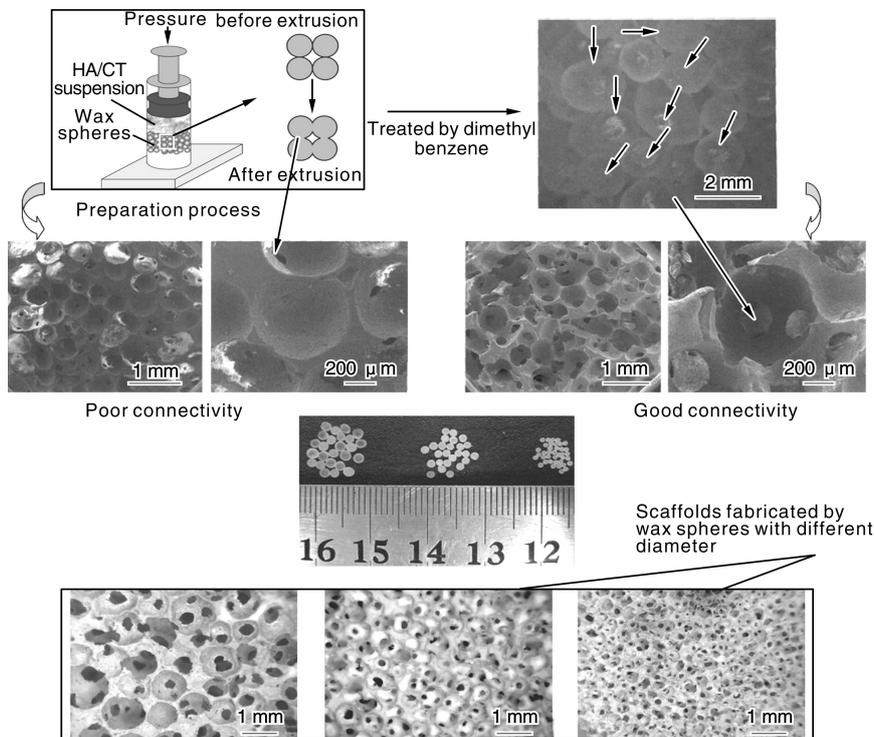


图1 处理和未处理的石蜡球作为造孔剂制备多孔生物陶瓷支架的过程及组织照片

Fig. 1 Process and structural photographs of porous bioceramic scaffolds with treated and untreated wax spheres

蜡球作为造孔剂,通过加压使石蜡球产生一定程度的变形,使石蜡球之间彼此接触,除去石蜡球以后,这些接触的位置成为孔与孔之间的通道,从而改善了多孔支架的贯通性,所制备出的羟基磷灰石支架的孔隙率约为 79%。但是总体来说,其孔与孔之间的连接仍显不足,贯通性有待改善。因此,郭来阳等<sup>[26]</sup>在上述实验的基础上,采用二甲苯浸泡石蜡球,使得石蜡球之间由点与点的接触转变成面与面接触的桥联结构,然后再将处理过的石蜡球用于制备多孔羟基磷灰石支架,其孔隙率提高为  $82.71\% \pm 0.63\%$ ,从图 1 中可以看出,支架的贯通性也得到了很大改善。从图 1 中还可以看出,这种方法可以通过改变作为造孔剂的石蜡球的直径,来控制多孔生物陶瓷支架中宏孔的大小,可用于梯度多孔支架的制备。

**有机泡沫浸渍法** 利用可燃尽的多孔载体(一般为泡沫塑料)吸附无机材料浆料,然后通过高温除去载体材料而形成多孔结构<sup>[27-28]</sup>。赵婧等<sup>[29]</sup>使用聚氨酯泡沫作为模板得到了宏孔孔径为  $400 \sim 1\,300 \mu\text{m}$ ,微孔孔径为  $1 \sim 5 \mu\text{m}$ ,孔隙率高达 90% 的 HA 支架,图 2 是用聚氨酯泡沫浸渍法制备的多孔 HA 支架的组织照片。此方法是制备高孔隙率(70% ~ 90%)多孔陶瓷的一种有效方法,并且此类多孔陶瓷具有三维网状开孔骨架结构。其成本

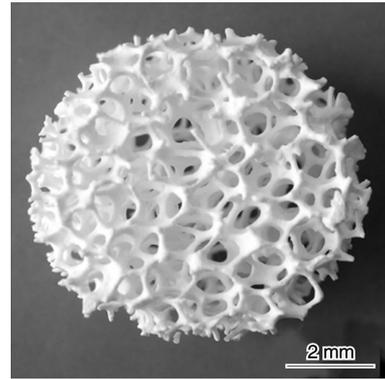


图 2 用聚氨酯泡沫浸渍法制备的多孔 HA 支架的组织照片  
Fig. 2 Structural photograph of porous HA scaffold fabricated by polyurethane foam impregnation method

低廉、工艺简单、适于工业化生产,而且制备出的成品气孔分布均匀、贯通性较好。但此法制备出的多孔支架强度较低,大大限制了其应用范围。赵婧等<sup>[29]</sup>采用不同浓度的聚己内酯(PCL)对制备出的多孔生物陶瓷支架进行涂覆,发现 PCL 能够渗透到支架内部,图 3 是采用 PCL 对泡沫浸渍法支架进行涂层所制备的 HA 支架的显微组织照片。随着涂覆浓度的增大,支架的开孔孔隙度逐渐减小(图 4),当 PCL 的浓度为 20% ( $w/w$ ) 时,支架的抗压强度从 0.09 MPa 提高到了 0.51 MPa,力学性能

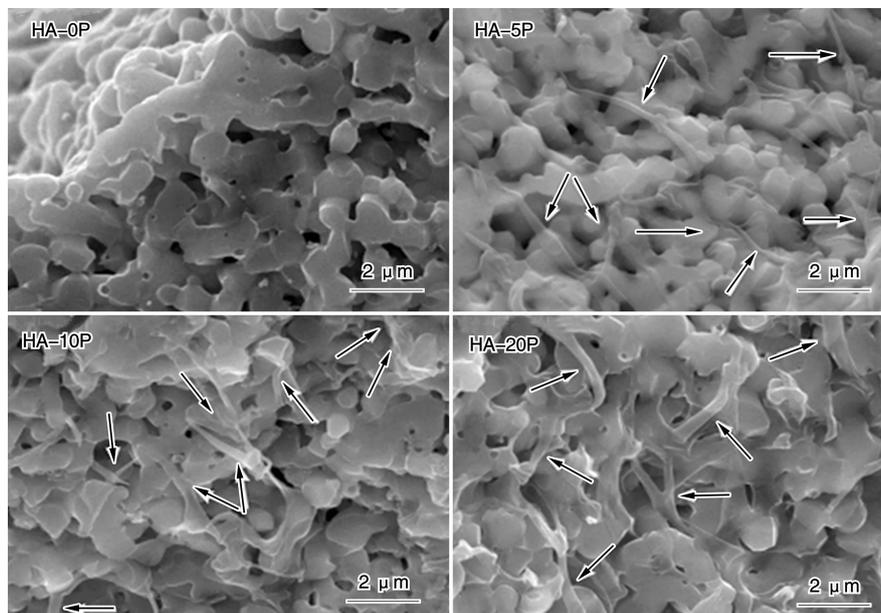


图 3 用不同浓度 PCL 对泡沫浸渍法支架涂层制备的多孔 HA 支架的显微组织照片  
Fig. 3 Microstructural photographs of porous HA scaffolds fabricated by varied PCL coating

得到了明显改善(图 5)。因此,使用高分子涂覆的方法,可以在很大程度上改善多孔生物陶瓷支架的力学性能,但是高分子的加入,会降低支架的孔隙率,因此,

如何平衡涂覆后支架的孔隙率及其力学性能还有待进一步的研究。

有机泡沫浸渍法可以用于多种无机材料的制备,除

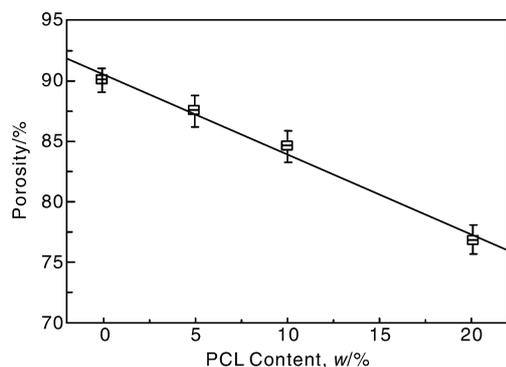


图4 不同浓度 PCL 涂覆对多孔羟基磷灰石 (HA) 支架孔隙率的影响

Fig. 4 Influence of PCL content in coating on porosity of porous HA scaffolds

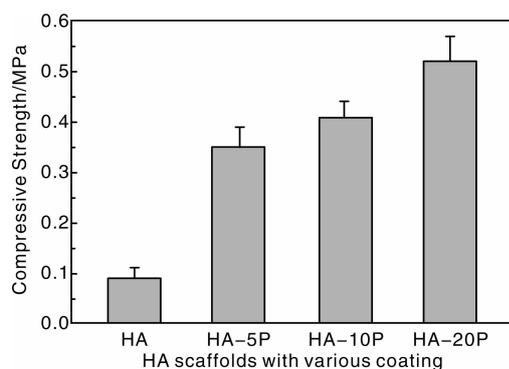


图5 不同 PCL 浓度涂层的多孔 HA 支架的抗压强度

Fig. 5 Compression strength of porous HA scaffolds with coating with various PCL content

了上述的陶瓷支架外，还可以用于多孔金属支架的制备。赵婧等<sup>[30]</sup>采用钛粉为原料，PVA 为粘结剂，以聚氨酯泡沫作为模板得到了具有贯通宏孔结构的钛支架（图6）。其宏孔孔径为 500 ~ 800  $\mu\text{m}$ ，孔隙率约为 78%。由于 Ti 具有生物惰性，组织不易长入，因此赵婧等<sup>[30]</sup>用硫酸和盐酸对 Ti 支架表面进行处理后，采用电化学沉积的方法在其表面沉积了一定厚度的钙磷盐涂层，以提高其生物学活性（图7）。结果显示采用这种方法可以在 Ti 支架表面得到具有一定微结构的钙磷盐涂层，如盘状和网状。而不同的表面微结构对细胞的粘附和组织的长入有很大的影响，因此，通过此方法可以控制支架的表面微结构，用于研究其与细胞之间的相互作用机制。

**颗粒堆积法** 首先制备生物材料颗粒，然后将颗粒堆积或粘结得到多孔生物材料支架。使用不规则的颗粒进行堆积时，颗粒与颗粒之间的接触具有很大的随机性，难以控制孔的结构和分布，而规则的球体在堆积时有固定的规律性，可以比较精确地控制孔的大小和分

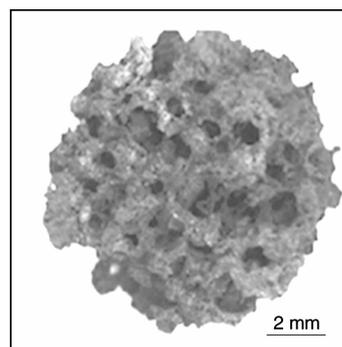


图6 多孔钛支架的形貌图

Fig. 6 Morphologies of porous Titanium scaffold

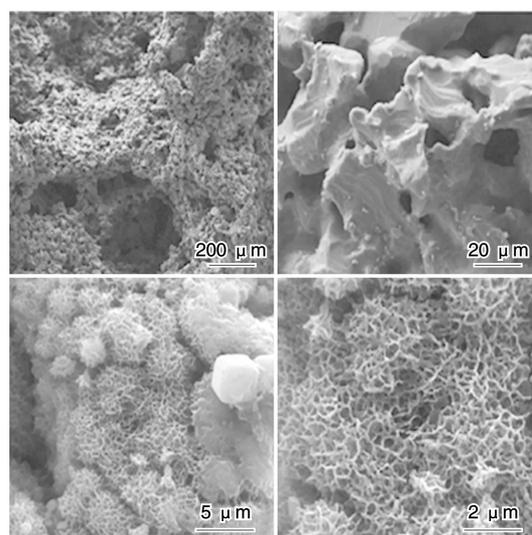


图7 通过电化学沉积得到的 Ca-P 涂层形貌图

Fig. 7 Morphologies of Ca-P coating fabricated by electrochemical deposition

布<sup>[31]</sup>。彭谦等<sup>[32]</sup>使用甲壳素为粘结剂，采用溶胶-凝胶法先制备出了不同粒径的生物陶瓷球粒，然后将颗粒堆积在采用有机泡沫浸渍法制得的多孔生物陶瓷管中，得到了贯通性良好、宏孔孔径为 50 ~ 200  $\mu\text{m}$ 、微孔孔径为 1 ~ 10  $\mu\text{m}$ 、孔隙率为 80% 的生物陶瓷支架（如图8所示）。其中，宏孔主要来源于颗粒与颗粒之间的空隙，从图8中的3D模拟图中可以看到球与球之间的空隙相互连通，从而保证了支架的贯通性，而微孔主要来源于有机物的燃尽和气泡的挥发。该方法可以有效地改善多孔支架的贯通性，并可以通过改变球粒的直径来控制多孔生物材料支架的宏孔结构。另外，如果结合粒子造孔等方法先得高孔隙率的生物材料球粒，然后再进行堆积，就可得到完全贯通的高孔隙率生物材料支架。本实验室采用脂肪酸作为造孔剂结合溶胶凝胶的方法制备了多孔生物陶瓷球粒（如图9所示），其孔隙结构明显优于溶胶-凝胶法制备的球粒。

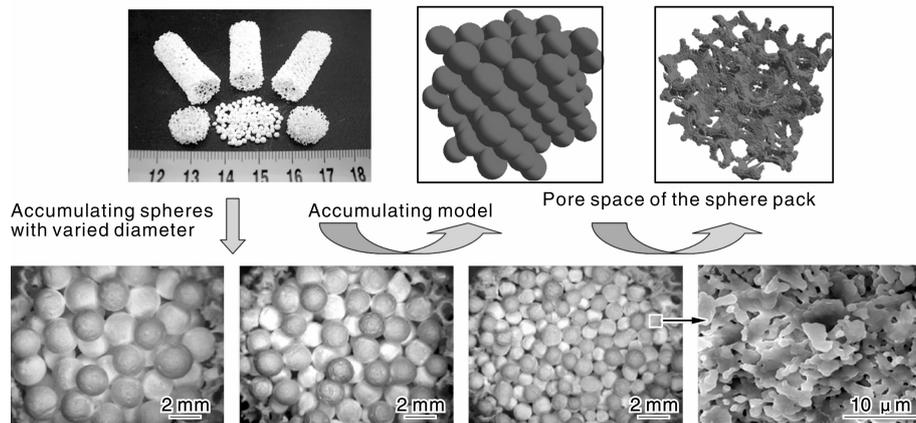


图 8 颗粒堆积法制备多孔生物陶瓷支架(上)及其微观结构照片(下)

Fig. 8 Porous bioceramic scaffolds (up) and its microstructural photographs(down) fabricated by accumulating spheres

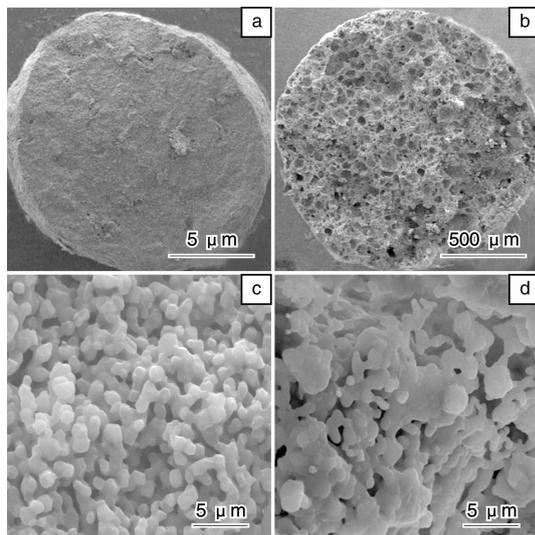


图 9 溶胶-凝胶法(a,c)及溶胶-凝胶与造孔剂结合(b,d)制备的多孔 HA 球粒的微结构照片

Fig. 9 Structural photographs of porous HA spheres prepared by sol-gel(a,c) method and sol-gel combined with pore-creating agent(b,d)

**纤维堆积/粘结法** 先制得纤维,然后将纤维堆积或粘结得到多孔生物材料支架。Lee 等<sup>[33]</sup>使用海藻酸钠作为粘结剂,采用溶胶-凝胶法先制备出了骨水泥纤维,然后将纤维进行堆积后,施加不同的压力得到了不同孔隙率( $13.6\% \pm 2.9\%$ ,  $34.0\% \pm 3.1\%$ ,  $53.7\% \pm 2.6\%$ )的生物陶瓷支架。本实验室采用沉淀法制备出的羟基磷灰石(HA)浆料为原料,分散到一定浓度的海藻酸钠溶液中,而后挤入含钙离子的溶液中(如图 10 所示),成功地制得了表面和内部都具有宏孔的 HA 纤维支架(如图 11a, b 所示)。采用不同直径的针尖可以控制 HA 纤维的直径,堆积后再施加不同的压力就可以得

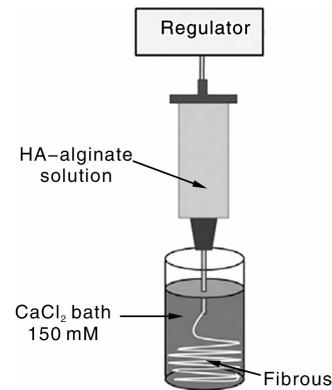


图 10 HA 纤维制备示意图

Fig. 10 Schematic drawing of the processing set-up to prepare HA fibers

到不同孔径和孔隙率的堆积型 HA 支架。该法制备出的多孔支架具有良好的贯通性,但是其力学性能有待改善。为了解决这种堆积型 HA 支架力学性能的不足,本实验室采取相似的方法,制备了粘结型 HA 纤维支架。将上述的 HA 纤维截成一定长度后堆积在模具中,然后倒入一定量的海藻酸钠/HA 混合物,再对其进行离心,最后浸入含钙离子的溶液中,经过烧结后得到了粘结型 HA 支架(如图 11c 所示)。由于在纤维与纤维之间有粘结物存在,有利于应力的传导,减小了局部断裂的可能性,因此,极大地提高了力学性能。使用相同直径纤维的情况下,粘结型支架由于有粘结物的存在,因此成型时所需的压力(通过离心获得)小于堆积型支架,因此纤维之间的空隙大于堆积型支架(如图 11b 与 c 所示)。另外,粘结型支架中的纤维和粘结物的表面分布有大量的纳米级和微米级的孔,如图 11d 所示,有利于其在组织工程中的应用。

另外,电纺纤维技术也经常用于支架尤其是高分子

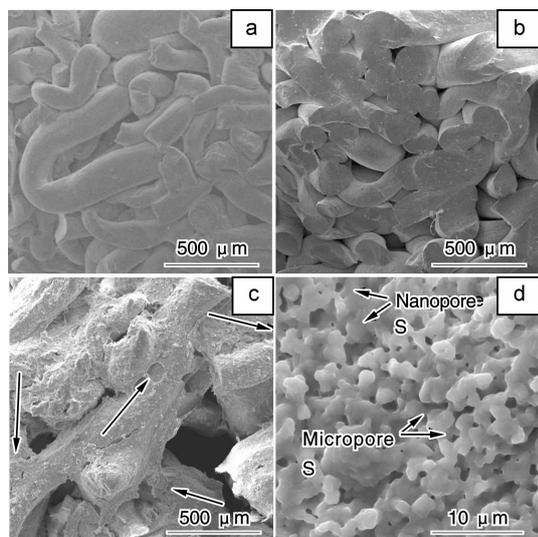


图 11 堆积型 HA 支架的表面 (a) 与断面 (b)，粘结型 HA 支架断面的低倍 (c) 与高倍 (d) 的 SEM 像

Fig. 11 SEM images of deposited HA scaffolds: (a) surface, (b) cross-section and morphologies of bonding HA scaffolds: (c) low power, (d) high power

支架的制备。众所周知，羟基，羧基和氨基都有利于磷酸钙盐的沉积，但是，很少有文献报道对其进行了定量的分析。如图 12 所示，崔文国等<sup>[34]</sup>采用电纺纤维技术制备了含有不同浓度羟基，羧基和氨基的 PDLLA 纤维支架 (H-PLA, C-PLA, A-PLA) 以及其中两种或 3 种基团混合的纤维支架 (HC-PLA, AHC-PLA 等)。并对其矿化能力进行了研究 (如图 13 所示)，结果表明，HC-PLA-

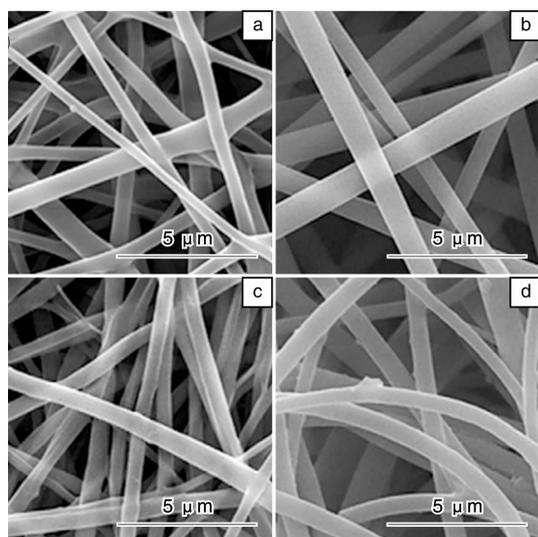


图 12 C-PLA (a)，AC-PLA (b)，HC-PLA (c) 和 AHC-PLA (d) 纤维的 SEM 像

Fig. 12 SEM images of fibers C-PLA (a)，AC-PLA (b)，HC-PLA (c)，and AHC-PLA (d)

3/7 和 AHC-PLA-2/3/5 对矿化最有利。进一步将矿化 7 d 后的各种纤维与 MC3T3 细胞进行混合培养 (如图 14 所示)，结果显示，矿化后的纤维都有利于细胞的增殖和分化，体现出具有良好的生物学活性。

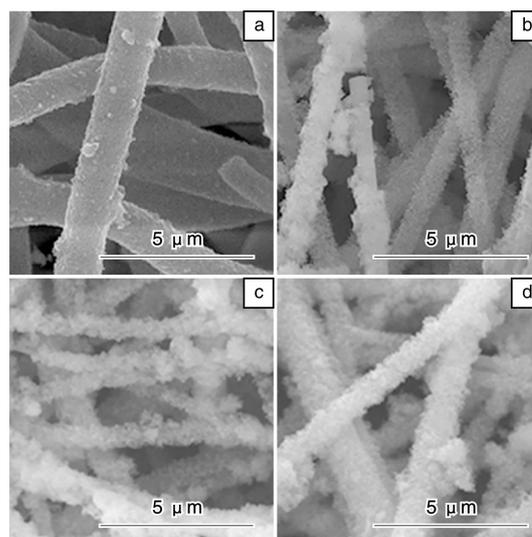


图 13 羧基含量为 0.32 (a)，0.55 (b) 的 C-PLA 纤维和 HC-PLA-5/5 (c)，HC-PLA-3/7 (d) 纤维在 SBF 中浸泡 7 d 后的 SEM 像

Fig. 13 SEM images of composites formed from fibers C-PLA with carboxyl group densities of 0.32 (a)，0.55 (b)，HC-PLA-5/5 (c)，HC-PLA-3/7 (d) after incubation in SBF for 7 d

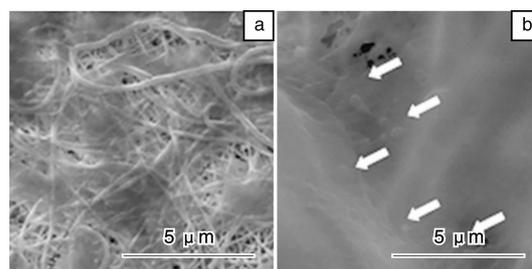


图 14 矿化 7 d 后的 AHC-PLA-2/3/5 纤维 (a) 及与 MC3T3 细胞共培养 7 d 后的 SEM 像

Fig. 14 SEM images of mineralized AHC-PLA-2/3/5 fibers (a) and co-culture with MC3T3 cell (b) for 7 d

**发泡法** 发泡法是在材料组分中添加化学物质后制成支架，在一定条件下这些物质会产生挥发性气体，从而在支架中形成孔隙<sup>[35-37]</sup>。常见的添加物主要有碳酸氢铵、双氧水、碳酸钙等无机物和聚氨酯、亚硝基化合物和低沸点的烷烃等有机物。范兴平等<sup>[38]</sup>采用添加不同量的碳酸氢铵的方法，制备了梯度多孔钛支架 (如图 15a, b 所示)。多孔 Ti 优良的生物相容性，可用作人骨修复及替换材料。但孔隙率过高会导致力学性能急

剧下降, 而低孔隙率虽具有较好的力学性能, 如较高的抗压强度等, 然而, 其弹性模量却远高于骨组织, 这会导致应力屏蔽, 最后致使植入体的松动失效。因此, 梯度多孔结构可以保证外层足够的孔隙率, 为组织的长入和营养液的传输提供足够的空间和通道。而较致密的内层, 能保证整个材料具有较高的强度和与骨组织相匹配的弹性模量, 解决了孔隙率高而弹性模量低的矛盾。虽然 Ti 有良好的生物相容性, 但本身却不具有生物活性, 可以通过对 Ti 表面进行改性, 使之具有生物活性。图 15c 为表面改性前最外层形貌, 可以看出, 该孔结构贯通性优良, 其 SEM 像显示出晶体

的生长呈台阶形, 表明 Ti 粉间已经形成完美的冶金结合。图 15d 为多孔 Ti 在 2 mol/L 的  $H_3PO_4$  和 0.15 mol/L 的 HF 混合溶液中, 20 V 电压下阳极氧化 1 h 后, 再在大气环境中 500 °C 热处理 5 h 后的形貌。结果显示, 在该条件下能够得到纳米管阵列。图 15e, f 分别为改性前和经过阳极氧化及热处理后的多孔 Ti 在 37 °C 的 2 倍浓度的仿生矿化液(2SBF)中浸泡 7 d 后的形貌。结果表明, 改性后的多孔 Ti 表面有大量的磷灰石形成, 而未经改性的表面则无沉淀形成。图 15g, h 分别为处理前后的多孔 Ti 在植入狗的股骨内 3 个月后的组织学图片。可以看出, 表面具有纳米结构的多孔 Ti 能促进骨的长入。

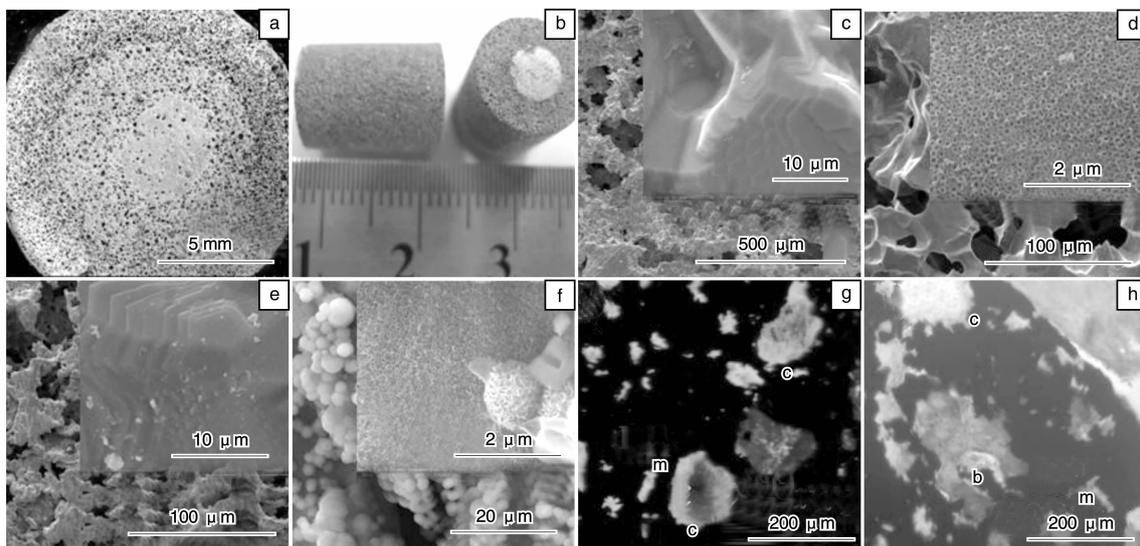


图 15 多孔 Ti 改性前后的 SEM 像及其生物活性切片对比: (a), (b) 分别为 3 层和双层梯度多孔 Ti 形貌, (c) 为表面改性前最外层形貌, (d) 为 2 mol/L  $H_3PO_4$  和 0.15 mol/L HF 混合溶液中, 20 V 电压下阳极氧化 1 h 后, 再在大气环境中 500 °C 热处理 5 h 后的形貌, (e), (f) 分别为改性前后试样在 2 倍浓度的仿生矿化液中浸泡 7 d 后的形貌, (g), (h) 分别为改性前后试样植入狗的股骨 3 个月后的组织 HE 染色结果

Fig. 15 Comparison of SEM images of porous titanium before and after modification and their results of implants in vitro and vivo: (a), (b) graded porous titanium for three layers and two layers (UPT), respectively; (c) untreated (UPT); (d) anodized and heat-treated (HAPT), in 2.0 mol/L  $H_3PO_4$  + 0.15 mol/L HF under 20 V, 1 h and 500 °C, 5 h; (e), (f) UPT and HAPT immersion in 2SBF for 7 d, respectively; (g), (h) H&E stained slices of UPT and HAPT implanting dog femora after 3 months, respectively (marks in photograph: m, materials; b, bone; c, connective tissue)

**快速成型法:** 快速成型技术产生于 1987 年, 使用计算机辅助技术(CAD)生成三维模型后, 通过逐层添加材料制备出样品。Fu 等<sup>[39]</sup>, Yang 等<sup>[40]</sup> 和 Juergens 等<sup>[41]</sup> 都是用快速成型技术制备了多孔生物材料支架。这种方法不需要特殊的工具、模具和人工干涉, 能够制备形态复杂的样品, 孔的形态结构容易控制, 能够保证孔隙之间完全贯通, 并能制备梯度孔隙结构。

除了上述方法以外, 冷冻干燥法<sup>[42]</sup>, 固态烧结法<sup>[43]</sup>, 溶胶-凝胶法<sup>[44]</sup> 等也常被用于制备多孔生物材料。表 1 列出了常用方法所制备支架的孔隙及孔径范围。在实际应用中, 往往并不是单一地应用某种方法,

表 1 常用多孔生物材料支架制备技术

Table 1 Common applied porous biomaterials scaffolds fabrication technologies and parameters

Fabrication technology	Pore size/ $\mu\text{m}$	Porosity/%
Particular leaching <sup>[25-26]</sup>	30 ~ 800	< 85
Membrane lamination <sup>[45-46]</sup>	30 ~ 300	< 85
Fabrication of non-woven <sup>[47-48]</sup>	20 ~ 120	< 95
Fused deposition modeling <sup>[49]</sup>	> 150	< 85
Melt moulding <sup>[50]</sup>	50 ~ 500	< 80
Emulsion freeze drying <sup>[51]</sup>	< 200	< 97
Phase separation <sup>[52]</sup>	< 200	< 97
Supercritical-fluid technology <sup>[53]</sup>	< 500	< 90
3-D printing <sup>[39-41]</sup>	45 ~ 150	< 60

而是两种或多种制备方法相结合, 才能制备出满足需要的多孔生物材料支架。

#### 4 结 语

多孔生物材料支架的研究和应用在组织工程领域备受关注。通过控制制备工艺, 获得有利于细胞和生长因子吸附、组织和血管长入、营养和氧气输送的多孔生物材料支架, 有望在骨组织缺失修复、组织重建、骨病治疗等骨科临床治疗方面获得良好的应用。但是, 多孔生物材料支架的研究与应用还存在许多问题, 如支架的力学性能较差、缺乏对孔结构的精确控制方法、孔与孔之间联接不足等。因此, 需要对多孔生物材料支架进一步进行深入研究, 以改善各类多孔结构支架的性能(包括微孔结构、贯通性和力学性能等)。相信在众多学者的共同努力下, 这些问题会很快得到解决, 多孔生物材料支架也会得到更为广泛的应用。

#### 参考文献 References

- [1] Zhang Z Y, Teoh S H, Hui J H P, *et al.* The Potential of Human Fetal Mesenchymal Stem Cells for off-The-Shelf Bone Tissue Engineering Application[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(9): 2 656 – 2 672.
- [2] Holzwarth J M, Ma P X. Biomimetic Nanofibrous Scaffolds for Bone Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(36): 9 622 – 9 629.
- [3] Zhang Z Y, Teoh S H, Teo E Y, *et al.* A Comparison of Bioreactors for Culture of Fetal Mesenchymal Stem Cells for Bone Tissue Engineering[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(33): 8 684 – 8 695.
- [4] Xu C X, Su P Q, Chen X F, *et al.* Biocompatibility and Osteogenesis of Biomimetic Bioglass-Collagen-Phosphatidylserine Composite Scaffolds for Bone Tissue[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(4): 1 051 – 1 058.
- [5] Lu H X, Hoshiba T, Kawazoe N, *et al.* Cultured Cell-Derived Extracellular Matrix Scaffolds for Tissue Engineering[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(36): 9 658 – 9 666.
- [6] Talukdar S, Nguyen Q T, Chen A C, *et al.* Effect of Initial Cell Seeding Density on 3D-Engineered Silk Fibroin Scaffolds for Articular Cartilage Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(34): 8 927 – 8 937.
- [7] Murphy C M, Haugh M G, O'Brien F J. The Effect of Mean Pore Size on Cell Attachment, Proliferation and Migration in Collagen-Glycosaminoglycan Scaffolds for Bone Tissue Engineering[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(3): 461 – 466.
- [8] Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D Biomaterial and Osteogenesis[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(27): 5 474 – 5 491.
- [9] Lien S M, Ko L Y, Huang T J. Effect of Pore Size on ECM Secretion and Cell Growth in Gelatin Scaffold for Articular Cartilage Tissue Engineering[J]. *Acta Biomaterialia*, 2009, 5(2): 670 – 679.
- [10] Wang Y, Shen Y F, Wang Z Y, *et al.* Development of Highly Porous Titanium Scaffolds by Selective Laser Melting[J]. *Materials Letters*, 2010, 64(6): 674 – 676.
- [11] Malheiro V N, Spear R L, Brooks R A, *et al.* Osteoblast and Monocyte Responses to 444 Ferritic Stainless Steel Intended for a Magneto-Mechanically Actuated Fibrous [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(29): 6 883 – 6 892.
- [12] Wu C T, Zhou Y H, Fan W, *et al.* Hypoxia-Mimicking Mesoporous Bioactive Glass Scaffolds with Controllable Cobalt Ion Release for Bone Tissue Engineering[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2 076 – 2 085.
- [13] Blaker J J, Lee K Y, Mantalaris A, *et al.* Ice-Microsphere Templating to Produce Highly Porous Nanocomposite PLA Matrix with Pores Selectively Lined by Bacterial Cellulose Nano-Whiskers [J]. *Composite Science and Technology*, 2010, 70(13): 1 879 – 1 888.
- [14] Ghasemi-Mobarakeh L, Prabhakaran M P, Morshed M, *et al.* Bio-Functionalized PCL Nanofibrous Scaffolds for Nerve Tissue Engineering[J]. *Materials Science and Engineering C*, 2010, 30(8): 1 129 – 1 136.
- [15] Cholas R H, Hsu H P, Spector M. The Reparative Response to Cross-Linked Collagen-Based Scaffolds in a Spinal Cord Gap Model[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2 050 – 2 059.
- [16] Ribeiro G B M, Trommer R M, Dos Santos L A, *et al.* Novel Method to Produce  $\beta$ -TCP Scaffolds[J]. *Materials Letters*, 2011, 65(2): 275 – 277.
- [17] Fierz F C, Beckmann F, Huser M, *et al.* The Morphology of Anisotropic 3D-Printed Hydroxyapatite Scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(28): 3 799 – 3 806.
- [18] Li J X, Cai S, Xu G H, *et al.* In Vitro Biocompatibility Study of Calcium Phosphate Glass Ceramic Scaffolds with Different Trace Element Doping [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2012, 32(2): 356 – 363.
- [19] Hu X X, Shen H, Shuai K G, *et al.* Surface Bioactivity Modification of Titanium by CO<sub>2</sub> Plasma Treatment and Induction of Hydroxyapatite: In Vitro and in Vivo Studies[J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(6): 1 813 – 1 823.
- [20] Laschke M W, Strohe A, Menger M D, *et al.* In Vitro and in Vivo Evaluation of a Novel Nanosize Hydroxyapatite Particles/Poly (Ester-Urethane) Composite Scaffold for Bone Tissue Engineering [J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(6): 2 020 – 2 027.
- [21] Hou C H, Hou S M, Hsueh Y S, *et al.* The in Vivo Performance of Biomagnetic Hydroxyapatite Nanoparticles in Cancer Hyperthermia Therapy[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(23–24): 3 956 – 3 960.
- [22] Gong Y H, Zhou Q L, Gao C Y, *et al.* In Vitro and in Vivo Degradability and Cytocompatibility of Poly(L-Lactic Acid) Scaffold Fabricated by a Gelatin Particle Leaching Method [J]. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3(4): 531 – 540.
- [23] Cannillo V, Chiellini F, Fabbri P, *et al.* Production of Bioglass 45S5-Polycaprolactone Composite Scaffolds via Salt-Leaching

- [J]. *Composite Structure*, 2010, 92(8): 1 823–1 832.
- [24] Sin D C, Miao X G, Liu G, *et al.* Polyurethane (PU) Scaffolds Prepared by Solvent Casting/Particulate Leaching (SCPL) Combined with Centrifugation[J]. *Materials Science and Engineering C*, 2010, 30(1): 75–85.
- [25] Zhao J, Duan K, Zhang J W, *et al.* Preparation of Highly Interconnected Porous Hydroxyapatite Scaffolds by Chitin gel-Casting [J]. *Materials Science and Engineering C*, 2011, 31(3): 697–701.
- [26] Guo Laiyang (郭来阳), Zhang Jingwei (张静微), Zhao Jing (赵婧), *et al.* 具有良好贯通性的颗粒造孔支架的制备与表征 [J]. *Journal of Inorganic Materials (无机材料学报)*, 2011, 26(1): 17–21.
- [27] Zhao J, Lu X, Weng J. Macroporous Ti-Based Composite Scaffold Prepared by Polymer Impregnating Method with Calcium Phosphate Coatings[J]. *Materials Letters*, 2008, 62(17–18): 2 921–2 924.
- [28] Stähli C, Bohner M, Bashoor-Zadeh M, *et al.* Aqueous Impregnation of Porous  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Scaffolds[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(7): 2 760–2 772.
- [29] Zhao J, Duan K, Zhang J W, *et al.* The Influence of Polymer Concentrations on the Structure and Mechanical Properties of Porous Polycaprolactone-Coated Hydroxyapatite Scaffolds [J]. *Applied Surface Science*, 2010, 256(14): 4 586–4 590.
- [30] Zhao J, Lu X, Weng J. Macroporous Ti-Based Composite Scaffold Prepared by Polymer Impregnating Method with Calcium Phosphate Coatings[J]. *Materials Letters*, 2008, 62(17–18): 2 921–2 924.
- [31] Silin D, Patzek T. Pore Space Morphology Analysis Using Maximal Inscribed Spheres[J]. *Physica A*, 2006, 371(2): 336–360.
- [32] Peng Q, Jiang F X, Huang P, *et al.* A Novel Porous Bioceramics Scaffold by Accumulating Hydroxyapatite Spherules for Large Bone Tissue Engineering in Vivo. I. Preparation and Characterization of Scaffold [J]. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 2010, 93(3): 920–929.
- [33] Lee G S, Park J H, Shin U S, *et al.* Direct Deposited Porous Scaffolds of Calcium Phosphate Cement with Alginate for Drug Delivery and Bone Tissue Engineering [J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(8): 3 178–3 186.
- [34] Cui W G, Li X H, Xie C Y, *et al.* Hydroxyapatite Nucleation and Growth Mechanism on Electrospun Fibers Functionalized with Different Chemical Groups and Their Combinations[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(7): 4 620–4 629.
- [35] Wang X, Ruan J M, Chen Q Y. Effect of Surfactants on the Microstructure of Porous Ceramic Scaffolds Fabricated by Foaming for Bone Tissue Engineering [J]. *Materials Research Bulletin*, 2009, 44(6): 1 275–1 279.
- [36] Huang X, Miao X G. Nove Porous Hydroxyapatite Prepared by Combing  $H_2O_2$  Foaming with PU Sponge and Modified with PLGA and Bioactive Glass [J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2007, 21(4): 351–374.
- [37] Wu Z Y, Hill R G, Yue S, *et al.* Melt-Derived Bioactive Glass Scaffolds Produced by a Gel-Cast Foaming Technique [J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(4): 1 807–1 816.
- [38] Fan X P, Feng B, Weng J, *et al.* Processing and Properties of Porous Titanium with High Porosity Coated by Bioactive Titania Nanotubes [J]. *Materials Letters*, 2011, 65(19–20): 2 899–2 901.
- [39] Fu Q, Saiz E, Tomsia A P. Direct Ink Writing of Highly Porous and Strong Glass Scaffolds for Load-Bearing Defects Repair and Regeneration [J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(10): 3 547–3 554.
- [40] Yang S F, Yang H Y, Chi X P, *et al.* Rapid Prototyping of Ceramic Lattices for Hard Tissue Scaffolds [J]. *Materials & Design*, 2008, 29(9): 1 802–1 809.
- [41] Juergens P, Deisinger U, Schieker M, *et al.* Three-Dimensional Structure-Engineering to Create Rapid Prototyping/Rapid Manufacturing-Compatible Datasets for Ceramic Scaffolds to Reconstruct Mandibular Defects [J]. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009, 38(5): 528–529.
- [42] Landi E, Valentini F, Tampieri A. Porous Hydroxyapatite/ Gelatine Scaffolds with Ice-Designed Channel-Like Porosity for Biomedical Applications [J]. *Acta Biomaterialia*, 2008, 4: 1 620–1 626.
- [43] Miranda P, Saiz E, Gryn K, *et al.* Sintering and Robocasting of  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Scaffolds for Orthopaedic Applications [J]. *Acta Materialia*, 2006, 2(4): 457–466.
- [44] Chen Q Z, Thouas G A. Fabrication and Characterization of Sol-Gel Derived 45S5 Bioglass-Ceramic Scaffolds [J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(10): 3 616–3 626.
- [45] Kawai T, Kano A, Hori M. Geochemical and Hydrological Controls on Biannual Lamination of Tufa Deposites [J]. *Sedimentary Geology*, 2009, 213(1/2): 41–50.
- [46] Chang H Y, Tzeng W J, Lin C H, *et al.* Ionic Compounds Lamination Reaction and Characteristics of Photosensitive Copper Indium Sulfide on Titania Nanotube Arrays [J]. *Journal of Alloys and Compounds*, 2011, 509(35): 8 700–8 706.
- [47] Hang A T, Tae B, Park J S. Non-Woven Mats of Poly(Vinyl Alcohol)/Chitosan Blends Containing Silver Nanoparticles: Fabrication and Characterization [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2010, 82(2): 472–479.
- [48] Wang C C, Yang F L, Zhang H M. Fabrication of Non-Woven Composite Membrane by Chitosan Coating for Resisting the Adsorption of Proteins and the Adhesion of Bacteria [J]. *Separation and Purification Technology*, 2010, 75(3): 358–365.
- [49] Teo E Y, Ong S Y, Chong M S K, *et al.* Polycaprolactone-Based Fused Deposition Modeled Mesh for Delivery of Antibacterial Agents to Infected Wounds [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(1): 279–287.
- [50] Wang K, Chen F, Zhang Q, *et al.* Shish-Kebab of Polyolefin by Melt Manipulation Strategy in Injection-Molding: A Convenience

- Pathway from Fundament to Application[J]. *Polymer*, 2008, 49 (22): 4 745 - 4 755.
- [51] Grant N, Zhang H F. Poorly Water-Soluble Drug Nanoparticles via an Emulsion-Freeze-Drying Approach[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2011, 356(2): 573 - 578.
- [52] He L M, Zhang Y Q, Zeng X, et al. Fabrication and Characterization of Poly (L-Lactic Acid) 3D Nanofibrous Scaffolds with Controlled Architecture by Liquid-Liquid Phase Separation from a Ternary Polymer-Solvent System[J]. *Polymer*, 2009, 50(16): 4 128 - 4 138.
- [53] Mou Z L, Zhao L J, Zhang Q A, et al. Preparation of Porous PLGA/HA/Collagen Scaffolds with Supercritical CO<sub>2</sub> and Application in Osteoblast Cell Culture[J]. *The Journal of Supercritical Fluids*, 2011, 58(3): 398 - 406.



专栏特约编辑王迎军



特约撰稿人崔福斋



特约撰稿人顾忠伟



特约撰稿人翁杰



特约撰稿人憨勇

王迎军: 女, 1954 年生, 工学博士, 教授, 博导, 曾受聘日本姬路工业大学客座教授; 国家 973 项目首席科学家、国际生物材料科学与工程 FELLOW, 美国佛罗里达大学高级访问学者; 现任华南理工大学校长, 国家人体组织功能重建工程技术研究中心主任, 兼任中国生物材料学会副理事长、中国生物医学工程学会生物材料分会理事长等; 先后主持国家 973, 863 项目, 国家自然科学基金重点项目, 国家“十一五”重点支撑项目及省部级重大、重点项目等 60 余项, 发表论文 350 余篇, 发明专利 44 项; 曾获教育部自然科学一等奖 1 项、广东省科学技术一等奖 1 项及国际发明展览会金奖银奖等 10 余项; 撰写专著 2 本, 其中《生物医用陶瓷材料》入选 2011

年新闻出版总署第三届“三个一百”原创出版工程-科学技术类奖。

崔福斋: 男, 1945 年生, 教授, 博导; 现为清华大学材料系再生医学与仿生材料研究所所长, 再生型植入器械国家工程实验室主任, 《Biomedical materials》杂志主编, 《issue Engineering, Interface》, 《J Tissue Engineering & Regenerative Medicine》等 8 个 SCI 刊物编委; 现负责国家自然科学基金, 国家 973 等多项生物材料课题研究; 欧盟第 7 框架项目“海洋生物矿化”清华部分负责人; 2003 年获国际材料研究联合会 Somiya 奖, 2008 年奖国家技术发明二等奖; 当选为 2007 年美国医学生物工程学会 Fellow, 2008 年国际生物材料与工程学会 Fellow; 发表科学论文 SCI 的 H 因子 43, 获国内外专利 30

余项。

顾忠伟: 男, 1949 年生, 教授, 博导, 享受国家政府特殊津贴; 国家“973”计划生物材料项目首席科学家, 国际生物材料科学与工程 Fellow; 1981 年毕业于北京大学获硕士学位, 1984 - 1986 年在美国北卡州 RTI 研究所, 1991 - 1993 年在美国犹他大学访问学者, 2005 年作为特殊人才被引进四川大学; 现任国家生物医学材料工程技术研究中心主任、四川大学生物材料工程研究中心主任、教育部 985 工程二期及三期四川大学“生物医学工程与技术科技创新平台”首席科学家; 中国协和医科大学等 6 所大学兼职教授; 世界生物材料科学与工程学会联合会国际委员会委员、中国生物材料学会副理事长、中国材料研究学会常务理事等兼

职; 国际多个学术期刊编委和审稿人; 3 次出任国家 973 计划项目首席科学家, 曾主持国家级项目 40 余项; 曾获 2 项部委科技奖励; 发表论文共 180 余篇。

翁杰: 男, 1962 年生, 博士(荷兰莱顿大学, 1996), 教授, 博导, 教育部跨世纪人才, 政府特殊津贴专家, 四川省学术技术带头人; 中国生物材料学会理事, 中国生物医学工程学会生物材料分会理事, 中国先进材料学会名誉副主任等; 获国家科技进步二等奖 1 项、省部级一等奖 2 项、二等奖 1 项; 发表论文 400 余篇, 其中 SCI 检索论文 120 余篇, 论文引用 1600 余次, H - 指数 22, 获授权国家发明专利 10 余项。

憨勇: 男, 1966 年生, 工学博士(1995), 教授, 博导, 教育部

“跨世纪优秀人才计划”入选者, 国务院特殊津贴专家, 西安交通大学“腾飞人才计划”特聘教授; 西安交通大学金属材料强度国家重点实验室副主任, 中国生物材料学会理事、中国材料研究学会青年委员会常务理事、中国机械工程学会表面分会“生物材料表面工程专业委员会”副主任、中国生物医学工程学会生物材料专业委员会委员; 主持科研项目 20 余项, 包括国家 973 计划项目课题 1 项、国家 863 计划项目 2 项(其中重点课题 1 项)、国家自然科学基金项目 5 项等; 以第一获奖人获 2006 年陕西省科学技术一等奖 1 项、2009 年陕西省科学技术二等奖 1 项; 授权发明专利 10 项。发表 SCI 收录论文 92 篇; 论文被他引 1 400 次。