

特约专栏

仿生纳米纤维支架促进骨组织再生

雷 波¹, 马晓龙^{1,2}

(1. 西安交通大学前沿科学技术研究院, 陕西 西安 710054)

(2. 密西根大学生物与材料科学系, 密西根州 安娜堡 48109)

摘 要: 人口老龄化, 疾病以及交通事故等造成大量的人体骨组织损伤和丢失。如何实现骨组织缺损的快速修复与再生成为临床医学研究的重要课题和目标, 而生物医用材料在其中发挥着极其重要的作用。目前临床上常用的骨组织修复材料如自体骨、异体骨、合成材料(金属, 陶瓷, 高分子)等都存在各种各样的问题, 无法实现大规模的应用和骨组织的快速有效再生。而骨组织工程学科研究多孔支架结合细胞和生长因子来实现骨组织再生, 以解决骨科临床面临的问题为目的。最近十多年来, 三维纳米纤维支架由于可以仿天然细胞外基质的结构和形态而显示出较强的促进细胞增殖、成骨分化以及骨组织修复再生的能力。主要综述具有仿生的纳米纤维及其复合支架材料的制备技术以及他们在增强细胞功能、干细胞成骨分化、及其骨组织再生中的应用。

关键词: 骨组织工程; 纳米纤维支架; 仿生材料; 骨组织再生

中图分类号: R318 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2013)10-0583-14

Biomimetic Nanofibrous Scaffolds Enhancing Bone Regeneration

LEI Bo¹, MA Peter X^{1,2}

(1. Frontier Institute of Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710016, China)

(2. Department of Biologic and Materials Sciences, University of Michigan, Ann Arbor 48109, USA)

Abstract: Population aging, bone diseases and accidents result in a large number of patients with serious bone loss and defects. The efficient bone tissue repair and regeneration have been important topics in clinical medicine. Here, biomedical materials play an important role in bone regeneration. However, current clinical bone-repair biomaterials such as autografts, allografts and synthetic materials (metals, ceramics and polymers) suffer from various shortcomings, having limited applications in bone repair. In bone tissue engineering research, biodegradable scaffolds along with cells and growth factors have shown high potential in facilitating bone regeneration as a potential new therapy for bone loss in the clinic. In the past decade, due to their structure and morphology that mimic the native extracellular matrix, nanofibrous scaffolds have been shown to be capable of facilitating cell proliferation, osteogenic differentiation of stem cells, and bone regeneration in vivo compared to control scaffolds. In this paper, we will review the fabrication technologies of biomimetic nanofibrous scaffolds and their applications in enhancing cellular function, osteogenic differentiation, and bone tissue regeneration.

Key words: Bone tissue engineering; nanofibrous scaffolds; Biomimetic materials.

1 前 言

目前, 由于交通事故、疾病、人口老龄化造成的人

体骨组织缺损、骨丢失、骨折以及骨质疏松症等已经成为临床上的重要问题。尤其是对于那些大量的骨损伤、骨折和骨丢失的病人来说, 依靠骨组织自身的修复再生能力不可能实现自然愈合^[1]。在这种背景下, 人工研制的辅助骨组织修复或骨替代的生物材料研究开始蓬勃发展。金属生物材料最先用于人体负重部位骨组织的替代, 来实现或恢复骨组织的部分功能, 如骨关节替代和骨固定装置^[2]。但金属生物材料大多不降解、临床上出现各种各样的问题如应力屏蔽、模量不匹配、容易感染

收稿日期: 2013-06-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(90816024); 科技部“973”计划项目(2006CB601206)

第一作者: 雷 波, 男, 1982年生, 教授, 硕士生导师

通信作者: 马晓龙, 男, 1957年生, 教授, 博士生导师

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2013.10.02

等。尽管自体骨具有优异的骨组织修复能力,但其来源有限、无法做到在临床上的大规模应用。异体骨又面临着免疫原性等各种生物学问题。随后具有生物活性和生物可降解性的材料如生物陶瓷以及生物高分子等被逐渐研制出来,但在应用于骨科的临床试验及应用时仍然面临许多问题和挑战^[3]。

组织工程学是 20 世纪 80 年代提出的一个新概念,融合了工程学和生命科学的基本原理、理论、技术和方法,构建有生物活性的种植体,植入体内修复组织缺损,替代器官功能;种植体或作为一种体外装置,暂时替代器官功能,达到提高生活质量,延长生命的目的^[4]。组织工程学主要包括细胞、生物材料支架、生长信号因子等 3 个主要因素^[5-7]。利用组织工程学的方法研发出的用于骨组织修复和再生的移植体大大减少了单纯的人工材料和自体异体骨材料的各种缺点和问题,提高了骨组织修复的速度和质量。在这里,骨组织工程支架需要提供一个三维的生长环境来支持细胞的粘附、促进增殖和分化。理想的支架还应能够仿天然的细胞外基质的三维结构和功能。因而近年来仿生生物材料支架的快速研究和发展对骨组织工程的进展起了重要的推动作用^[8-10]。天然的骨细胞外基质主要由高度有序的胶原高分子纳米纤维和碳酸羟基磷灰石纳米晶体组成^[11-12]。因而仿生的三维骨组织工程支架材料需具备以下几个特点^[13-15]: ①三维的大孔结构利于细胞、血管的长入以及营养成分输送; ②仿生纳米纤维结构; ③可控生物降解和力学性能; ④高度的生物相容性。本文主要综述三维大孔纳米纤维骨组织工程支架的制备以及这种仿生结构在骨相关细胞生物学和骨组织再生中的优势。

2 纳米纤维支架制备技术

静电纺丝技术、相分离技术以及分子自组装技术为制备纳米纤维支架的 3 种方法^[16]。分子自组装方法制备的纳米纤维由于其选材的局限性仅能制备相对有限的高分子纳米纤维,而且自组装的纳米纤维水凝胶支架力学性能低,因此本部分主要介绍静电纺丝技术和相分离技术在制备骨组织纳米纤维支架中的应用。

2.1 静电纺丝技术

静电纺丝技术目前已经成为一种比较重要的高分子纳米纤维的制备方法。这种方法主要原理是基于高分子溶液在高压静电场下其表面静电排斥力高于其表面张力时而产生高速带电喷射流,最终落在接收级上固化或干燥成为纤维。静电纺丝技术可以制备出几十到几百纳米直径的高分子纤维,使其在组织工程支架的制备方面得到了广泛的研究^[17-19]。目前大部分的生物医用高分子

都可以通过静电纺丝技术来制备,包括人工合成的医用高分子如聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯(PCL);天然生物高分子如胶原、明胶、壳聚糖、海藻酸、丝素蛋白等^[20-27]。

由于单纯高分子的纳米纤维的性质单一,有时无法满足某些生物材料支架的要求,具有两种组份混合的复合纳米纤维支架因而得到长足的发展^[28-31]。高分子复合纳米纤维如聚己内酯-明胶、聚己内酯-壳聚糖等。例如,单纯的壳聚糖纳米纤维的力学强度很弱,但其生物适应性相对较好,而聚己内酯的力学性能好,生物活性则很低,不利于成骨细胞的粘附和增殖。将壳聚糖和聚己内酯复合电纺成的纳米纤维的弹性模量显著高于单独的壳聚糖和聚己内酯,细胞粘附能力也大大提高。

在骨组织工程支架研究中,支架的生物矿化能力对其最终的成骨稳定性和能力有很大的影响。因而目前大量的研究集中于制备具有生物活性的高分子纳米纤维复合支架^[32-34]。生物矿化活性的功能通常是添加生物活性陶瓷颗粒到高分子的纺丝溶液当中,然后电纺丝得到最终的生物活性复合纳米纤维支架,这类生物活性陶瓷主要有羟基磷灰石(HA)、钙矿类、硅基生物活性材料等。这类电纺丝纳米纤维复合支架主要有聚己内酯-羟基磷灰石、聚乳酸-羟基磷灰石、聚己内酯-生物活性玻璃等复合纳米纤维支架。例如,将纳米级的羟基磷灰石复合进聚己内酯或聚乳酸高分子纳米纤维当中,复合纳米纤维的力学性质、生物活性和细胞相容性大大提高,在该体系中,羟基磷灰石有力的促进高分子材料对细胞的成骨分化能力。为了进一步提高电纺丝纳米纤维的生物活性或者成骨能力,生物活性分子如骨形态发生蛋白(BMP)、成纤维细胞生长因子(FGF)和 β -转化生长因子(TGF- β)也可以负载到纳米纤维支架当中^[35-37],然后复合纳米纤维在体液环境下缓慢释放生物活性分子,来实现特定的生物学功能。

尽管静电纺丝技术操作方便,设备简单,制备的纳米纤维形态良好。然而这类技术在制备骨组织工程支架方面仍然存在很大的问题。因为骨组织工程纳米纤维支架需要三维贯穿的大孔以实现细胞的长入、营养成分的传输以及血管的生长。但由于技术本身的限制,这种方法很难制备出大孔的纳米纤维支架。静电纺丝技术制备的纳米纤维支架的孔径最大也就 100 μm 。因而需要开发出新的大孔纳米纤维支架的制备技术,以适应骨组织工程的需要。

2.2 热致相分离技术

由于静电纺丝技术的限制,最近 10 年来热致相分

离技术 (TIPS) 逐渐发展起来。TIPS 技术制备原理主要基于聚合物溶液的热力学不稳定性。首先将聚合物溶于一种高沸点的溶剂当中形成一定浓度的均相溶液, 然后降低温度, 在降低温度的过程中, 溶液会产生分相。在一定条件下, 聚合物溶液会形成以高分子为主连续相和以溶剂为主分散相的两相结构, 最后采用各种溶剂去除法除去溶剂, 最终干燥得到多孔的高分子材料^[38-39]。

20 世纪 90 年代, Ma 教授实验室首次将 TIPS 技术应用于制备组织工程支架, 并发明了新的 TIPS 技术用于制备纳米纤维组织工程支架, 大量用于组织工程研究^[40-42]。新的 TIPS 工艺主要分为以下几个主要的步骤: 首先将生物高分子在常温或适度高温下溶解于溶剂当中, 然后直接降低温度, 在低温下, 高分子溶液由于热力学不稳定性分成两相: 富高分子的纳米纤维连续相和富溶剂的纤维外连续相。在一定的实验条件下, 除去溶剂相, 就会形成纳米纤维结构, 相分离技术制备出的纳米纤维直径介于 50 ~ 500 nm 之间, 刚好在细胞外基质中胶原纳米纤维的直径范围。

和静电纺丝技术不同的是, 由于实验条件的便捷性和灵活操作性, TIPS 技术不仅可以制备出仿生纳米纤维结构, 而且可以配合其他模版方法制备出三维贯通的大孔纳米纤维组织工程支架, 孔径和孔隙度可控。例如, Ma 等利用石蜡微球、糖球等成孔剂, 采用相分离技术已经成功制备出三维大孔的聚乳酸、明胶等纳米纤维支架^[43-45]。图 1 展示了采用热致相分离技术制备的不同结构的纳米纤维支架形态和结构^[44]。除了可以控制组织工程支架的孔大小、孔结构和孔隙度, 相分离技术还可以控制纳米纤维支架的形状。例如, 通过电脑三维扫描技术制备出复杂形状的模具, 利用相分离方法工艺即可制备出复杂形状的纳米纤维支架。这种工艺的灵活性和结构可控性使得热致相分离技术在制备骨组织工程纳米纤维支架方面具有无可比拟的优势。

TIPS 技术还可以用于制备多孔的纳米纤维可注射性微载体支架。例如, 通过相分离技术和微球乳化技术的结合, 星形的聚乳酸高分子被制备成了纳米纤维多孔的空心微球。这种方法不需要成孔模版、不需要表面活性剂就可以制备内含大孔的纳米纤维微球支架, 进而采用可注射技术进行微创手术治疗^[46]。这是一种崭新的优越的纳米纤维支架制备技术。

除了可以制备高分子纳米纤维支架, 热致相分离技术与静电纺丝技术一样可以制备生物活性相增强的纳米复合纤维支架^[47-49]。Wei 等制备了羟基磷灰石-聚乳酸纳米复合支架^[47], 该过程包括将生物活性纳米

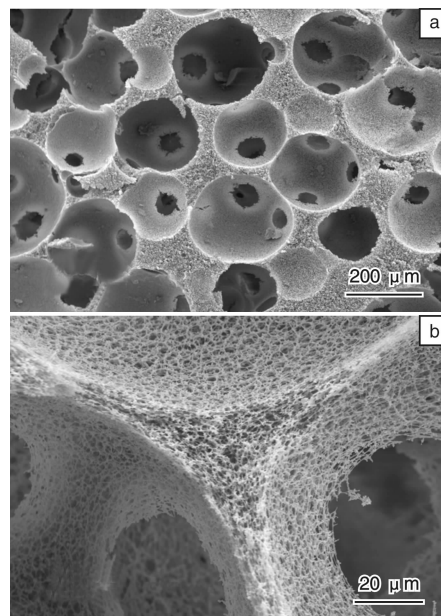


图 1 采用相分离技术制备的明胶 3D 大孔纳米纤维支架: (a) 和 (b) 不同放大倍数的形态和结构

Fig. 1 3D macroporous nanofibrous gelatin scaffolds fabricated by phase separation technology (a) and (b) showing their morphology and structure at different magnifications^[44]

粒与高分子溶液预先混合, 然后通过相分离、溶剂去除、冷冻干燥等过程制备出复合的纳米纤维支架。Lei 等制备了硅基生物活性玻璃-明胶纳米纤维支架, 该研究中硅相溶胶可以以分子水平分散到明胶高分子基质当中, 通过相分离和冷冻干燥最终形成纳米复合纤维支架^[48]。但总的来说, 此种类型的纳米纤维复合支架相对研究较少, 还有很多的工作要做。除了这种无机相分散于高分子相中的复合支架, 采用直接的高分子纳米纤维支架的表面矿化技术可以制备仿生矿化的纳米磷灰石复合纤维支架。为了矿化纳米纤维支架, 通常采用模拟体液浸泡方法来实现高分子表面的生物矿化。但这种方法往往需要几天甚至几周的时间才能达到一定厚度磷灰石的沉积。为了缩短矿化时间, 电沉积技术最近被研发用于高分子表面的磷灰石矿化^[50-51]。这种方法可以通过控制电压和温度来控制磷灰石的形态和钙磷比例, 最关键的是这种方法可以在几小时内实现预定的矿化相的比例, 如图 2 所示。

3 纳米纤维支架生物医学应用

细胞相容性基础研究是骨组织工程支架走向应用之前的重要一部分, 理想的骨组织工程支架材料应该可以

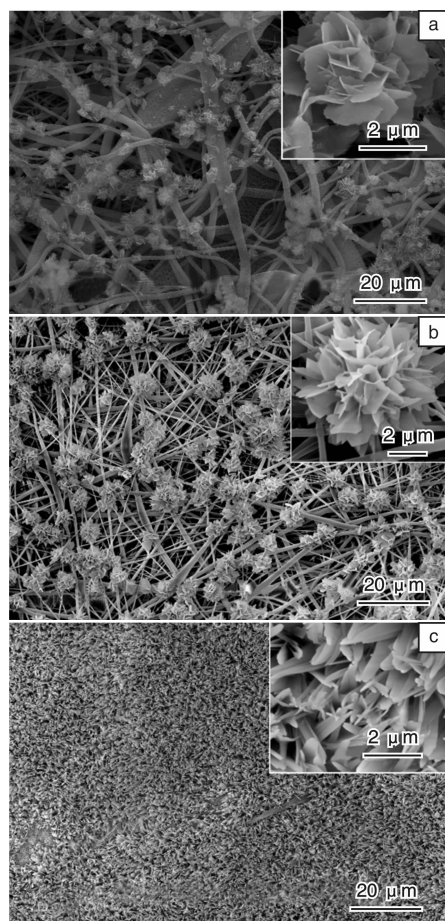


图2 电沉积时间对电纺丝 PLLA 纳米纤维支架的表面矿化的影响: (a)15 min, (b)30 min, (c)60 min

Fig. 2 The effect of electrodeposition time on mineralization of electrospun nanofibrous PLLA scaffold surface: (a)15 min, (b)30 min, and (c)60 min

促进骨相关细胞的粘附、增殖和分化,最终促进骨组织的形成^[52]。仿生的纳米纤维支架具有独特的仿细胞外基质形态和结构,相对于普通的组织支架来说,应该具有更好的细胞相容性。大量的研究也证明,纳米纤维支架可以更好地促进细胞的粘附、增殖和成骨分化^[53-55]。例如, Woo 等研究显示,纳米纤维支架可以选择性的吸附纤连蛋白、玻连蛋白等,从而使得成骨细胞在纳米纤维支架上的粘附能力是普通支架的 1.7 倍。进一步的研究显示,与普通支架相比,成骨细胞在纳米纤维支架上表现出很高的骨钙蛋白表达水平和钙的矿化沉积能力。这些研究都证实,纳米纤维支架确实具有促进成骨细胞分化以及细胞外基质的矿化能力,显示出较强的骨组织工程中的应用潜力。纳米纤维支架也可以显著促进牙髓干细胞的增殖和可钙化的牙源性分化^[55]。

3.1 提高干细胞成骨分化

除了组织工程支架,细胞的类型对构建有效的组织

工程治疗体系也有重要的影响。骨原细胞尽管有着无可比拟的优势,但由于其来源和增殖能力有限,无法真正做到大规模的在骨组织再生中的应用。与成骨细胞相比,干细胞具有增殖能力强,具有向多种细胞类型分化的潜能,因而在骨组织工程中占有极其重要的位置。例如,骨髓间充质干细胞(MSC)是一类重要的骨组织工程用干细胞,其增殖能力强,容易获取,相对于普通细胞来说具有较大的优势^[56]。

纳米纤维支架由于其仿生的形态和结构,在普通诱导液存在的条件下可以显著促进 MSC 向成骨方向分化^[57-58]。例如, Hu 等研究了相分离技术制备的聚乳酸(PLLA)纳米纤维支架对骨髓基质干细胞向成骨分化的影响,免疫组化和钙矿沉积研究发现:单一的 PLLA 纳米纤维支架可以有效支持 MSC 向成骨方向分化。Xin 等的研究也发现 PLGA 纳米纤维支架也可以促进 MSC 向成骨方向分化。除了 MSC,其他类型的干细胞如胚胎干细胞(ESC),诱导多能干细胞(iPS)等。与普通的组织工程支架相比,纳米纤维支架可以更好地促进 ESC 的粘附和成骨分化^[59],如图 3 所示。ESC 类细胞具有向任何组织细胞分化的能力,但由于受到伦理和来源的限制,其在组织工程应用的潜力受到影响。诱导多能干细胞已经显现出较强的成骨分化能力^[60],但是关于纳米纤维支架对其向成骨分化的影响的研究还做得很少,还有很多的工作要做。

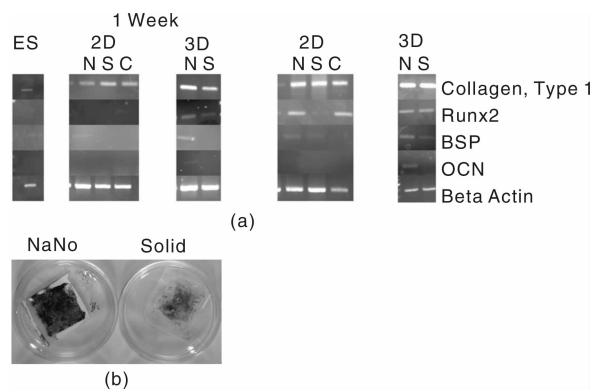


图3 胚胎干细胞(ES)在纳米纤维支架和对照支架(N或nano对S或Solid)中培养成骨基因表达(a)以及钙沉积染色(b)

Fig. 3 The expression of osteogenic markers (a) and calcium deposition staining (b) of ESC cultured on PLLA nanofibrous or control scaffolds (N or nano vs. S or Solid)^[59]

3.2 促进骨组织再生

尽管大量的细胞生物学基础研究已经表明:纳米纤维支架具有较强的促进骨细胞以及相关干细胞的粘附和增殖,提高各种细胞向成骨分化的能力,但体内

实验才能更加准确的检验纳米纤维支架如何影响骨组织的修复和再生能力。尽管采用纳米纤维支架作为组织工程材料来修复骨组织的体内研究进行的还不太多,但已有的研究表明:纳米纤维支架相对于普通形态的支架来说,可更快的促进骨组织缺损的修复和再生^[61-63],生物活性无机相的复合可以有效提高骨组织工程支架的生物矿化能力,显著降低纳米纤维支架的免疫反应^[64]。

例如, Cai 等^[62]以兔子胫骨缺损模型研究了电纺的聚乳酸纳米纤维支架对缺损骨组织修复能力的影响,结果表明,移植 3 周后,纳米纤维支架中新骨组织的形成是普通胶原支架的 2 倍。Woo 等^[63]的研究也表明:纳米纤维支架在大鼠体内诱导新骨的形成量是普通结构支架的 2.1 倍(图 4)。



图 4 PLLA 对照支架(a)和纳米纤维支架(b)在大鼠的颅盖骨缺损移植 8 周后 Von Kossa 矿化结节染色图片

Fig. 4 Von Kossa staining of PLLA control (a) and nanofibrous (b) scaffolds after implanted in the rat calvarial defects for 8 weeks

生物活性无机相如羟基磷灰石是天然骨组织中的无机成份,因而具有天然的促进骨细胞矿化能力。将生物活性无机纳米颗粒与高分子纳米纤维支架复合理论上可以有效提高骨组织的再生能力。Liu 等^[64]将纳米羟基磷灰石纳米粒复合进纳米壳聚糖纤维支架中,将壳聚糖纳米纤维支架 - MSC 复合物、壳聚糖 - 羟基磷灰石复合纳米纤维支架 - MSC 复合物植入 2 个月的大鼠颅盖骨缺损模型中,结果发现与单一的壳聚糖纳米纤维支架相比,壳聚糖 - 羟基磷灰石复合纳米纤维支架显著促进 SD 大鼠的骨组织修复。

4 结 语

组织工程与再生医学的主要目标之一就是利用组织工程支架与细胞以及功能性生物活性分子来诱导或促进组织的修复与再生,最终生物材料被吸收或降解,形成

新的器官和组织。显然,组织工程需要材料、化学、物理、生物以及医学多学科的科学家和工程师共同合作研究才能最终实现再生人体组织的目标。骨组织因为其相对复杂的组成、结构和功能,使得再生骨组织有较大挑战性。

骨组织工程研究的一个重点集中在寻找能够促进细胞长入和引导新骨生长的三维组织工程支架。因为天然的骨细胞外基质具有典型的纳米纤维形态和结构,制备仿生的纳米纤维支架显得尤为重要。静电纺丝技术和热致相分离技术作为两种重要的方法在制备纳米纤维组织工程支架方面具有很大的优势,相分离技术结合成孔剂模版在制备三维大孔的纳米纤维支架方面显得更有优势。

天然骨组织具有纳米级的有机 - 无机相(胶原蛋白 - 纳米磷灰石)复合结构,基于这种复合结构的仿生组成可以显著促进细胞或组织的生物矿化以及成骨分化。生物活性无机相的加入可以有效提高高分子纳米纤维支架的细胞粘附、增殖和成骨分化能力,同时有效改进单一高分子支架的力学强度。这些仿生的支架已经初步显示出在体内可以有效促进骨组织再生。纳米纤维支架比普通支架具有更好骨组织再生能力,生物活性陶瓷的添加也初步显示出可以促进纳米纤维支架再生缺损的骨组织。尽管实验已初步证明这些仿生支架促进骨组织再生的潜力,但仍有很多工作要做,例如生物活性陶瓷增强的三维大孔纳米纤维支架的研究相对较少;在骨组织工程应用中,纳米纤维支架的力学性能仍无法直接应用于承力部位;大孔纳米纤维支架在体外研究较多,而体内研究则较少;纳米纤维支架促进成骨能力的机理研究及纳米纤维支架的血管化能力等方面仍需深入研究。这些方向的研究将进一步促进骨组织再生的深化。

参考文献 References

- [1] Gruskin E, Doll B A, Futrell F W, *et al.* Demineralized Bone Matrix in Bone Repair: History and Use [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(12): 1 063 - 1 077.
- [2] Geetha M, Singh A, Asokamani R, *et al.* Ti Based Biomaterials, the Ultimate Choice for Orthopaedic Implants-A Review [J]. *Progress in Materials Science*, 2009, 54(3): 397 - 425.
- [3] Bohner M. Resorbable Biomaterials as Bone Graft Substitutes [J]. *Materials Today*, 2010, 13(1 - 2): 24 - 30.
- [4] Zandonella C. Tissue Engineering: the Beat Goes on [J]. *Nature*, 2003, 421(6 926): 884 - 886.
- [5] Hubbell J A. Biomaterials in Tissue Engineering [J]. *Nature Biotechnology*, 1995, 13(6): 565 - 576.

- [6] Boden S D. Bioactive Factors for Bone Tissue Engineering [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1999, 367 (S84 – S94).
- [7] Bianco P, Robey P G. Stem Cells in Tissue Engineering [J]. *Nature*, 2001, 414 (6 859): 118 – 121.
- [8] Crane G M, Ishaug S L, Mikos A G. Bone Tissue Engineering [J]. *Nature Medicine*, 1995, 1 (12): 1 322 – 1 324.
- [9] Lutolf M, Hubbell J. Synthetic Biomaterials as Instructive Extracellular Microenvironments for Morphogenesis in Tissue Engineering [J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23 (1): 47 – 55.
- [10] Hollister S J. Porous Scaffold Design for Tissue Engineering [J]. *Nature Materials*, 2005, 4 (7): 518 – 524.
- [11] Lutolf M P, Weber F E, Schmoekel H G, *et al.* Repair of Bone Defects Using Synthetic Mimetics of Collagenous Extracellular Matrices [J]. *Nature Biotechnology*, 2003, 21 (5): 513 – 518.
- [12] Gentleman E, Swain R J, Evans N D, *et al.* Comparative Materials Differences Revealed in Engineered Bone as a Function of Cell-Specific Differentiation [J]. *Nature Materials*, 2009, 8 (9): 763 – 770.
- [13] Holzwarth J M, Ma P X. Biomimetic Nanofibrous Scaffolds for Bone Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (36): 9 622 – 9 629.
- [14] Jang J H, Castano O, Kim H W. Electrospun Materials as Potential Platforms for Bone Tissue Engineering [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61 (12): 1 065 – 1 083.
- [15] Ma P X. Biomimetic Materials for Tissue Engineering [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, 60 (2): 184 – 198.
- [16] Holzwarth J M, Ma P X. 3D Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, 21 (28): 10 243 – 10 251.
- [17] Zhong S, Zhang Y, Lim C T. Fabrication of Large Pores in Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Cellular Infiltration: A Review [J]. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2011, 18 (2): 77 – 87.
- [18] Blakeney B A, Tambralli A, Anderson J M, *et al.* Cell Infiltration and Growth in a Low Density, Uncompressed Three-Dimensional Electrospun Nanofibrous Scaffold [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (6): 1 583 – 1 590.
- [19] Li W J, Laurencin C T, Catterson E J, *et al.* Electrospun Nanofibrous Structure: A Novel Scaffold for Tissue Engineering [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 60 (4): 613 – 621.
- [20] Yang F, Murugan R, Wang S, *et al.* Electrospinning of Nano/Micro Scale Poly (L-Lactic Acid) Aligned Fibers and Their Potential in Neural Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (15): 2 603 – 2 610.
- [21] Park K E, Kang H K, Lee S J, *et al.* Biomimetic Nanofibrous Scaffolds: Preparation and Characterization of PGA/Chitin Blend Nanofibers [J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7 (2): 635 – 643.
- [22] Li W J, Tuli R, Huang X, *et al.* Multilineage Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells in a Three-Dimensional Nanofibrous Scaffold [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (25): 5 158 – 5 166.
- [23] Shih Y R V, Chen C N, Tsai S W, *et al.* Growth of Mesenchymal Stem Cells on Electrospun Type I Collagen Nanofibers [J]. *Stem Cells*, 2006, 24 (11): 2 391 – 2 397.
- [24] Li M, Mondrinos M J, Gandhi M R, *et al.* Electrospun Protein Fibers as Matrices for Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (30): 5 999 – 6 008.
- [25] Yang D, Jin Y, Zhou Y, *et al.* In Situ Mineralization of Hydroxyapatite on Electrospun Chitosan-Based Nanofibrous Scaffolds [J]. *Macromolecular Bioscience*, 2008, 8 (3): 239 – 246.
- [26] Bhattarai N, Li Z, Edmondson D, *et al.* Alginate-Based Nanofibrous Scaffolds: Structural, Mechanical, and Biological Properties [J]. *Advanced Materials*, 2006, 18 (11): 1 463 – 1 467.
- [27] Li C, Vepari C, Jin H J, *et al.* Electrospun Silk-BMP – 2 Scaffolds for Bone Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2006, 27 (16): 3 115 – 3 124.
- [28] Li M, Mondrinos M J, Chen X, *et al.* Co-Electrospun Poly (Lactide-Co-Glycolide), Gelatin, and Elastin Blends for Tissue Engineering Scaffolds [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, 79 (4): 963 – 973.
- [29] Jose M V, Thomas V, Dean D R, *et al.* Fabrication and Characterization of Aligned Nanofibrous PLGA/Collagen Blends as Bone Tissue Scaffolds [J]. *Polymer*, 2009, 50 (15): 3 778 – 3 785.
- [30] Ghasemi-Mobarakeh L, Prabhakaran M P, Morshed M, *et al.* Electrospun Poly (ϵ -Caprolactone)/Gelatin Nanofibrous Scaffolds for Nerve Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (34): 4 532 – 4 539.
- [31] Malheiro V N, Caridade S G, Alves N M, *et al.* New Poly (ϵ -Caprolactone)/Chitosan Blend Fibers for Tissue Engineering Applications [J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6 (2): 418 – 428.
- [32] Zhang Y, Venugopal J R, El Turki A, *et al.* Electrospun Biomimetic Nanocomposite Nanofibers of Hydroxyapatite/Chitosan for Bone Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (32): 4 314 – 4 322.
- [33] Fujihara K, Kotaki M, Ramakrishna S. Guided Bone Regeneration Membrane Made of Polycaprolactone/ Calcium Carbonate Composite Nano-Fibers [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (19): 4 139 – 4 147.
- [34] Pirzada T, Arvidson S A, Saquing C D, *et al.* Hybrid Silica-Pva Nanofibers Via Sol-Gel Electrospinning [J]. *Langmuir*,

- 2012, 28(13): 5 834 – 5 844.
- [35] Schofer M D, Roessler P P, Schaefer J, *et al.* Electrospun Plla Nanofiber Scaffolds and Their Use in Combination with Bmp – 2 for Reconstruction of Bone Defects [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (9): 25 462.
- [36] Woo K M, Chen V J, Jung H M, *et al.* Comparative Evaluation of Nanofibrous Scaffolding for Bone Regeneration in Critical-Size Calvarial Defects [J]. *Tissue Engineering Part A*, 2009, 15 (8): 2 155 – 2 162.
- [37] Liang D, Hsiao B S, Chu B. Functional Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Biomedical Applications [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 59(14): 1 392 – 1 412.
- [38] Zhang R, Ma P X. Poly(α -Hydroxyl Acids)/Hydroxyapatite Porous Composites for Bone Tissue Engineering: 1. Preparation and Morphology [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, 44(4): 446 – 455.
- [39] Nam Y S, Park T G. Porous Biodegradable Polymeric Scaffolds Prepared by Thermally Induced Phase Separation [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, 47(1): 8 – 17.
- [40] Smith L, Ma P. Nano-Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2004, 39(3): 125 – 131.
- [41] Ma P X. Scaffolds for Tissue Fabrication [J]. *Materials Today*, 2004, 7(5): 30 – 40.
- [42] Smith L A, Liu X, Ma P X. Tissue Engineering with Nano-Fibrous Scaffolds [J]. *Soft Matter*, 2008, 4(11): 2 144 – 2 149.
- [43] Ma P X, Choi J W. Biodegradable Polymer Scaffolds with Well-Defined Interconnected Spherical Pore Network [J]. *Tissue Engineering*, 2001, 7(1): 23 – 33.
- [44] Liu X, Ma P X. Phase Separation, Pore Structure, and Properties of Nanofibrous Gelatin Scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(25): 4 094.
- [45] Liu X, Ma P X. The Nanofibrous Architecture of Poly(L-Lactic Acid)-Based Functional Copolymers [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(2): 259 – 269.
- [46] Liu X, Jin X, Ma P X. Nanofibrous Hollow Microspheres Self-Assembled from Star-Shaped Polymers as Injectable Cell Carriers for Knee Repair [J]. *Nature Materials*, 2011, 10(5): 398 – 406.
- [47] Wei G, Ma P X. Macroporous and Nanofibrous Polymer Scaffolds and Polymer/Bone-Like Apatite Composite Scaffolds Generated by Sugar Spheres [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, 78(2): 306 – 315.
- [48] Lei B, Shin K H, Noh D Y, *et al.* Nanofibrous Gelatin-Silica Hybrid Scaffolds Mimicking the Native Extracellular Matrix (Ecm) Using Thermally Induced Phase Separation [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(28): 14 133 – 14 140.
- [49] Liu X, Smith L A, Hu J, *et al.* Biomimetic Nanofibrous Gelatin/Apatite Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(12): 2 252 – 2 258.
- [50] He C, Xiao G, Jin X, *et al.* Electrodeposition on Nanofibrous Polymer Scaffolds: Rapid Mineralization, Tunable Calcium Phosphate Composition and Topography [J]. *Advanced Functional Materials*, 2010, 20(20): 3 568 – 3 576.
- [51] He C, Zhang F, Cao L, *et al.* Rapid Mineralization of Porous Gelatin Scaffolds by Electrodeposition for Bone Tissue Engineering [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(5): 2 111 – 2 119.
- [52] Yoshimoto H, Shin Y, Terai H, *et al.* A Biodegradable Nanofiber Scaffold by Electrospinning and Its Potential for Bone Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(12): 2 077 – 2 082.
- [53] Woo K M, Chen V J, Ma P X. Nano-Fibrous Scaffolding Architecture Selectively Enhances Protein Adsorption Contributing to Cell Attachment [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2003, 67(2): 531 – 537.
- [54] Binulal N, Deepthy M, Selvamurugan N, *et al.* Role of Nanofibrous Poly(Caprolactone) Scaffolds in Human Mesenchymal Stem Cell Attachment and Spreading for in Vitro Bone Tissue Engineering-Response to Osteogenic Regulators [J]. *Tissue Engineering Part A*, 2010, 16(2): 393 – 404.
- [55] Wang J, Ma H, Jin X, *et al.* The Effect of Scaffold Architecture on Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(31): 7 822 – 7 830.
- [56] Seong J M, Kim B C, Park J H, *et al.* Stem Cells in Bone Tissue Engineering [J]. *Biomedical Materials*, 2010, 5(6): 062 001.
- [57] Hu J, Feng K, Liu X, *et al.* Chondrogenic and Osteogenic Differentiations of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on a Nanofibrous Scaffold with Designed Pore Network [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(28): 5 061 – 5 067.
- [58] Xin X, Hussain M, Mao J J. Continuing Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells and Induced Chondrogenic and Osteogenic Lineages in Electrospun PLGA Nanofiber Scaffold [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(2): 316 – 325.
- [59] Smith L A, Liu X, Hu J, *et al.* The Influence of Three-Dimensional Nanofibrous Scaffolds on the Osteogenic Differentiation of Embryonic Stem Cells [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(13): 2 516 – 2 522.
- [60] Kao C L, Tai L K, Chiou S H, *et al.* Resveratrol Promotes Osteogenic Differentiation and Protects Against Dexamethasone Damage in Murine Induced Pluripotent Stem Cells [J]. *Stem cells and Development*, 2010, 19(2): 247 – 258.
- [61] Wei G, Jin Q, Giannobile W V, *et al.* The Enhancement of Osteogenesis by Nano-Fibrous Scaffolds Incorporating rhBMP-7 Nanospheres [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(12): 2 087 – 2 096.

- [62] Cai Y Z, Wang L L, Cai H X, *et al.* Electrospun Nanofibrous Matrix Improves the Regeneration of Dense Cortical Bone [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, 95 (1): 49–57.
- [63] Woo K M, Chen V J, Jung H M, *et al.* Comparative Evaluation of Nanofibrous Scaffolding for Bone Regeneration in Critical-Size Calvarial Defects [J]. *Tissue Engineering Part A*, 2009, 15 (8): 2 155–2 162.
- [64] Liu H, Peng H, Wu Y, *et al.* The Promotion of Bone Regeneration by Nanofibrous Hydroxyapatite/Chitosan Scaffolds by Effects on Integrin-Bmp/Smad Signaling Pathway in Bmscs [J]. *Biomaterials*, 2013, 34 (18): 4 404–4 417.

第十四届全国生物材料大会在西安召开

2013 年 9 月 27~30 日,“第十四届全国生物材料大会”在西安陕西宾馆召开。此次大会由中国生物医学工程学会生物材料分会主办,西北有色金属研究院和西安九洲生物材料有限公司承办,并得到了国家科技部、国家自然科学基金委、中国科协等部门的支持。大会由师昌绪院士和周廉院士担任大会名誉主席,西北有色金属研究院张平祥院长和华南理工大学王迎军校长担任大会主席。

出席大会开幕式的有:中国生物材料协会理事长张兴栋、丁传贤、唐本忠、李长明 4 位院士,“国家友谊奖”获得者 Muller 教授,陕西省政府副省长张道宏,陕西省政府徐春华副秘书长,陕西省科技厅李明远厅长、安西印副厅长,西安市科技局问向荣局长等以及来自美国、德国、意大利、澳大利亚和台湾及香港 6 个国家和地区的 203 家大专院校、科研机构、临床医院、出版商和各类企业共 927 名生物材料各领域的知名专家学者。

大会共安排大会邀请报告 5 篇,分别为四川大学张兴栋院士、西南大学李长明院士、清华大学崔福斋教授、天津医科大学顾汉卿教授、北京航空航天大学樊渝波教授。张兴栋院士主要介绍了第三次产业革命中的中国生物医用材料的研究进展、挑战与机遇。李长明院士总结了先进生物纳米系统在研究生理反应过程中的应用。崔福斋教授深入阐述了生物材料调控干细胞分化的研究进展。顾汉卿教授系统讲述了医疗器械材料的选择、生物学评价与风险管理。最后樊渝波教授详细介绍了医用植介入体的生物力学和力学生物学机理与调控方法。

大会共收投稿 633 篇,其中大会报告 5 篇、论坛邀请报告 40 篇、分会邀请报告 41 篇、口头报告 162 篇和墙报 335 篇,内容涉及生物医用高分子材料、生物医用无机非金属材料、生物医用金属材料、生物医用复合材料、组织工程与干细胞、纳米生物材料及纳米技术、生物矿化与仿生制备、生物材料的表面修饰及其生物应答特性、药物多功能载体与控释、生物医学材料的组织再生及临床应用研究、生物材料表征和生物相容性评价、骨科生物力学和力学生物学 12 个主题。此外,本届大会还设立海内外先进生物材料、生命与健康、生物材料及其 3D 打印成型技术研究、第三届中澳生物材料及器械双边合作 4 个论坛,并举办了关于生物材料及医疗器械的大型展览,共有 47 家单位设展。

全国生物材料大会是由中国生物医学工程学会生物材料分会(CSBME-BMB)组织的我国生物材料领域最具代表性的重要学术会议,每两年举办一次,本次会议是迄今国内历史上规模最大、层次最高、参会人数最多的生物材料盛会,充分体现了我国生物材料的蓬勃发展,并为展示该领域最新研究成果和创新研究思路搭建了平台,必将极大促进国内外生物材料的科技交流与合作,推动我国生物材料的研究、应用及产业实现高效、可持续发展。

(西北有色金属研究院生物研究所 余森博士)

