

仿生有序结构羟基磷灰石研究进展

陈 峰

(同济大学附属第十人民医院, 上海 200072)

摘 要: 羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)与人体硬组织主要无机组分具有相同的化学组成, 因而被认为具备良好的生物相容性、可降解性和生物活性, 并已在生物医学领域得到广泛应用。迄今为止, 形态丰富的 HAP 纳米材料及其合成方法已经被报道出来, 但是具有仿生有序结构的 HAP 材料及其制备方法仍然是相关领域最具挑战性的方向。在包括牙釉质、皮质骨和松质骨在内的硬组织中, 纳米尺度的 HAP 通常会按照人体受力分布情况呈可控有序结构排列。因此, 通过仿生天然硬组织微结构实现 HAP 的可控有序组装, 有望进一步提升传统 HAP 基生物材料的力学和生物学性能。近年来, 包括氧化铝模板法、有机溶剂/小分子调控法、磷酸氢钙相转化法、高分子/蛋白分子诱导矿化法、冷冻铸造等在内的 HAP 有序结构制备方法已经被发展出来, 并实现了在纳米、微米等尺度上有序结构的制备。最近, 作者课题组报道了 HAP 纳米线的扩大化溶剂热制备方法, 并进一步提出了适用于控制 HAP 纳米线有序排列的表面小分子介导的液相自组装策略, 获得了尺寸和方向均可控的宏观尺度 HAP 纳米线仿生有序结构。相比于传统无序结构 HAP 基生物材料, 具有仿生有序结构的 HAP 表现出了良好的力学和生物学性能, 对新型无机生物材料的设计、制备及其生物医学应用研究具有重要的指导意义。综述了仿生有序结构 HAP 的研究进展, 包括其结构组成、合成方法及调控机制, 最后总结了仿生有序结构 HAP 研究领域当前面临的挑战以及未来的发展前景。

关键词: 羟基磷灰石; 仿生结构; 有序结构; 生物材料; 硬组织修复

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2020)01-0039-14

Research Progress on Biomimetic Hydroxyapatite Based Materials with Ordered Structures

CHEN Feng

(Shanghai Tenth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200072, China)

Abstract: The synthesized hydroxyapatite (HAP) based materials have the similar chemical composition with the main inorganic components in human hard tissues. Therefore, HAP based biomaterials are considered to have good biocompatibility, degradability and biological activity, and have been widely used in biomedical fields. So far, various nanostructural HAP and their synthesis methods have been reported. However, the preparation of biomimetic HAP materials with ordered structure is still a big challenge in the related research fields. In hard tissues including enamel, cortical bone and cancellous bone, HAP nanocrystals are usually arranged in a controlled and ordered structure, according to the distribution of human body forces. Therefore, the biomimetic HAP with ordered structure may be prepared through biomimicking the natural ordered microstructure in hard tissue, which is expected to further enhance the mechanical and biological properties of traditional HAP-based biomaterials. In recent years, various methods have been reported to prepare ordered HAP materials in microscopic scales, including alumina template, organic solvent/small molecule regulation, calcium hydrogen phosphate based phase transformation, polymer/protein induced mineralization, frozen casting, etc. Recently, the author and his coworkers reported a solvo-thermal method for preparing HAP nanowires, and further developed a superficial small molecules-mediated self-assembly strategy to prepare ordered HAP nanowires structure in macroscopic with controllable size and direction. Compared with the traditional disordered HAP materials, the biomimetic HAP with ordered structure may have good mechanical and biological

properties, which is of scientific significance in the design, preparation and biomedical application of new inorganic biomaterials. This review highlights the research progress of biomimetic HAP materials with ordered structure, including the new structures, synthesis methods and regulation mechanisms. Finally, the current challenges and prospects of biomimetic HAP materials with ordered structure are given and discussed.

Key words: hydroxyapatite; biomimetic structure; ordered structure; biomaterials; hard tissue repair

收稿日期: 2019-05-09 修回日期: 2019-06-18
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31771081, 51472259);
上海市科委资助项目(18ZR1445100, 19441901900)
作者简介: 陈 峰, 男, 1981 年生, 研究员, 博士生导师,
Email: fchen@tongji.edu.cn
DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.201905006

1 前言

生命体在适应所处自然界环境的过程中,演变出了一系列复杂而高性能的结构和组成,执行保护、支撑和生命代谢等各种各样的功能。这些结构可认为是天然的生物材料,其显著的特征是利用自身所含最丰富和易得的元素、化合物或分子,实现远远超出原本非生命体来源同质材料的综合性能。骨、牙齿、贝壳、木头、竹子等天然生物材料均具有优秀的力学性能,是自然界中集强度、坚韧、轻质等众多优点于一体的天然材料体系^[1]。虽然部分生物来源的材料随着人类科技的发展逐渐被高性能的合成材料取代,但是天然材料中复杂而高效的结构特征仍然吸引着广大研究者。通过现代表征手段在不同尺度上揭示天然生物来源材料的组成、结构及其中包含的复杂相互作用,进而通过先进的技术实现仿生制备,已经成为材料领域最重要的研究方向之一^[2]。

生物医学领域是仿生材料最重要的研究和应用领域之一。通过仿生天然材料的组成和结构,制备高性能生物医用材料体系具有重要的研究意义。例如,因创伤、老龄化、肿瘤等疾病引起的硬组织缺损是临床常见疾病,全世界每年有超过 220 万人需要进行骨移植手术来修复缺损的骨组织^[3]。但是,临床使用的自体骨移植存在来源有限和造成二次创伤的弊端,而同种异体或异种来源骨植入体则存在生物相容性、免疫原性和传播疾病的风险。人工合成的羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)类生物材料具有类似天然骨组织中无机组分的化学组成,被认为具有较高的生物相容性、可降解性和生物活性,已经被广泛用于硬组织修复等生物医学领域^[4]。目前,国外的 Synthes GmbH、Medtronic、Berkeley Advanced Biomaterials 等公司,以及国内的瑞邦生物、华威生物等公司生产的自固化人工骨、活性陶瓷人工骨等系列产品已经实现了临床应用。然而,传统 HAP 基骨修复生物材料多以无序结构粉体或陶瓷形式被使用,存在强度低、韧性差、不易成型等缺点,难以理想地满足临床应用的高要求。

人工合成材料的强度和韧性往往难以两全,高硬度材料往往具有较高的脆性,而韧性材料的强度通常较低^[5]。但是包括牙釉质、骨骼、贝壳等在内的天然矿化组织,通过自身的进化较好地解决了材料高强度和高韧性难以同时实现的难题^[1,6]。例如,脊柱动物硬组织(牙釉质、骨骼)具有高强度的表面以抵抗磨损和/或穿透,同时还具有较好的韧性。硬组织的这一优良力学特性归功于在漫长的生物进化过程中形成的复杂结构,包括 HAP 纳米晶和胶原的复合组成及有序化的结构。因此,

通过仿生硬组织的组成和结构,从而解决现有 HAP 材料在力学性能上的不足,获得满足植入人体要求的高性能骨修复及替代材料,已成为材料学、医学等领域最具挑战性的研究方向之一。经过研究人员多年不断努力,多种多样的仿生有序结构 HAP 已经被制备出来。虽然尚未得到完全仿生的结构和性能,但随着制备新方法的发展和理论不断丰富完善,所制备的材料及其性能也日趋优化。

本文主要综述了仿生有序结构 HAP 制备领域的最新研究进展,包括仿生结构的特点、制备方法、调控机制等。首先,对 HAP 材料的发展做了总体的概述;随后,对微观和宏观尺度上仿生有序结构 HAP 的制备方法及机制进行了详细的讨论;最后,对其今后的发展方向进行了总结和展望。

2 天然和人工合成的羟基磷灰石

2.1 天然羟基磷灰石

磷灰石是分布极广的一类天然矿物(图 1a),其英文名称“Apatite”,由德国矿物学家 A. G. Werner 于 1788 年正式发表出来^[7]。1926 年 Bassett 用 X 射线观察牙齿和人骨时发现了其无机矿物成分和磷灰石非常相似,进而逐渐研究发现这些无机生物矿物组分为羟基磷灰石(HAP)。HAP 是含有羟基的磷酸钙盐,其钙磷摩尔比为 1.67,是磷灰石家族中最重要的一员。HAP 的化学组成和晶体结构已经被广泛地研究,其化学组成为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 晶体结构为六方晶系,属 L^6Pc 对称型和 P_6^3/m 空间群,密度为 $3.14\sim 3.16\text{ g/cm}^3$ ^[8,9](图 1b)。

HAP 是包括人类在内的脊椎动物体中最重要的生物矿物组分,就人体而言,其占据了骨干重的约 70%,另外约 30%为有机物(包括胶原蛋白、糖蛋白、蛋白多糖等)^[10,11]。骨中 HAP 一般为一维或板状结构,尺度上属于纳米级,其长宽高分别约为 50, 25 和 3 nm。这些纳米结构的 HAP 与胶原蛋白分子在骨组织环境中通过组装形成复合体及满足人体力学和代谢需求的各种三维结构^[12](图 1c)。人体骨组织主要可以分为皮质骨和松质骨。皮质骨分布在骨外周,成熟的皮质骨由骨板构成,包括:哈弗骨板、骨间板和内/外环骨板。这些呈板层状的骨板均是由 HAP 纳米晶/胶原组装体通过相互平行堆集或围绕哈弗管作环形排列等有序的方式构成。松质骨则位于骨骼内部,微观上由 HAP 纳米晶/胶原组装体相互交织构成的骨小梁按照骨承受的压力和张力的方向排列而成。由此可见,无论是在皮质骨还是松质骨中,有序排列的 HAP 纳米晶/胶原的组装体均是其复杂结构的构成单元,从而来满足机体对骨骼高力学性能的要求^[13]。对骨组织中天然 HAP 纳米结构的生成过程及

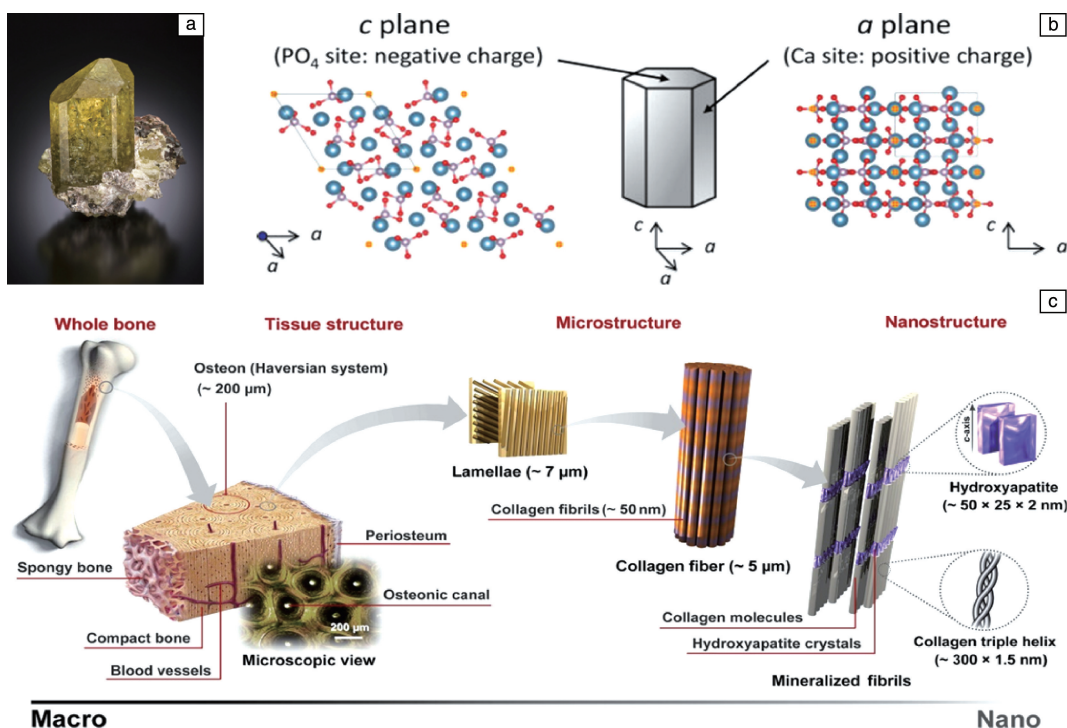


图 1 天然磷灰石(氟磷灰石)矿物晶体的照片(a)^[7]; HAP 的晶体结构示意图(b)^[8, 9], HAP 结构中含有阳离子和阴离子, 蓝色、白色、红色和黄色球体分别为 Ca, P, O 和 OH; 骨组织结构示意图(c)^[12], 说明其是由纳米尺度的 HAP 和胶原蛋白分子通过生物矿化和有序化组装形成的复合结构

Fig. 1 Optical photograph of fluorapatite mineral (a)^[7]; Crystal structure and schematic illustration of stoichiometric HAP(b)^[8, 9], HAP contains both cations and anions in its structure and has high affinity for organic molecules, the blue, white, red and yellow spheres are Ca, P, O, and OH, respectively; Schematic illustration of bone tissue (c)^[12], formed by ordered nano-scale collagen molecules and nano-HAP through biomineralization process

各项理化性质的研究, 将有助于理解骨组织生物矿化机制, 从而设计理想的硬组织修复用生物材料。

2.2 人工合成的纳米结构羟基磷灰石

20 世纪 70 年代, 日本学者 Aoki 及其团队使用合成的 HAP 烧结出 HAP 陶瓷, 并证明其具有良好的生物相容性^[14, 15]。随后, HAP 基生物材料相关的基础和临床应用研究广泛开展, 并取得了令人瞩目的成果。其中, 纳米尺度 HAP 材料可以较好地仿生天然骨组织中 HAP 纳米晶的组分和结构, 具有优良的生物相容性、生物活性和可降解性, 在植入体内后不会发生免疫排斥反应。因此, HAP 纳米结构调控、制备新方法和生物医学应用研究已成为相关研究领域中最重要方向之一。

根据反应介质的区别, 纳米材料合成方法通常可以分为固相、气相和液相反应。HAP 在高温下(大于 800 °C)容易失去羟基, 因此包括共沉淀、溶胶-凝胶、微乳液、水热/溶剂热等反应的液相策略成为合成 HAP 纳米材料及其结构调控的常见选择。液相反应易于引入调控剂, 从而更容易控制 HAP 的成核、结晶和生长过程, 实现 HAP 结构和形貌的调控。无机离子、有机分子等对 HAP

的结构具有较好的调控作用, 已被广泛用于 HAP 纳米结构的调控。镁、锶、稀土等的离子的掺杂可以改变 HAP 的结晶过程, 从而对其结构进行调控^[16-18]。表面活性剂、DNA 分子、氨基酸或蛋白等有机分子可以吸附在 HAP 的晶面上, 从而限制特定晶面的生长, 达到结构调控的目的^[19-22]。例如, Shiba 等结合材料合成实验和分子轨道理论计算, 研究了表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)胶束对 HAP 纳米晶体形成过程的影响。发现没有添加 CTAB 合成的 HAP 纳米晶体呈不规则形状和聚集的纳米晶体形态, 而在 CTAB 存在条件下合成的 HAP 纳米晶体为棒状, CTAB 胶束有效调控了 HAP 的成核和生长。分子轨道计算结果显示, CTAB 分子中 N 原子可以通过离子/共价键合与 HAP 晶体中 α -平面中的钙离子及 c -平面中的羟基/磷酸基团发生强烈相互作用, 从而对 HAP 的结构进行调控^[22]。

如图 2 所示, 多种多样的 HAP 纳米材料已经通过湿化学合成手段被制备出来, 包括: 零维的纳米球/颗粒^[21, 23], 一维的纳米棒^[24]、纳米/微米管^[24-26]、纳米带/纤维^[27-30], 二维的纳米片^[31], 以及由纳米颗粒、纳

米片或纳米棒组装的多种三维结构^[32-40]。并且这些形貌丰富的 HAP 材料也已经被广泛应用于蛋白吸附、药物递送、生物成像和硬组织修复等众多生物医学研究或应用领域^[41-43]。虽然湿化学反应合成策略在实现 HAP 基纳米材料的结构控制方面取得了令人瞩目的成就,但是其对特定仿生结构的调控合成仍然存在困难。随着纳米科学

与技术的发展和生物医学应用性能要求的不断提高,探索 HAP 的仿生结构和性能将越来越重要。例如,在骨组织修复基础研究和临床应用领域,对具有天然骨组织中 HAP 的组成和有序结构的仿生骨修复材料进行研究,具有重要的科学意义和实际应用价值,但是其合成方法仍然是一个巨大的挑战。

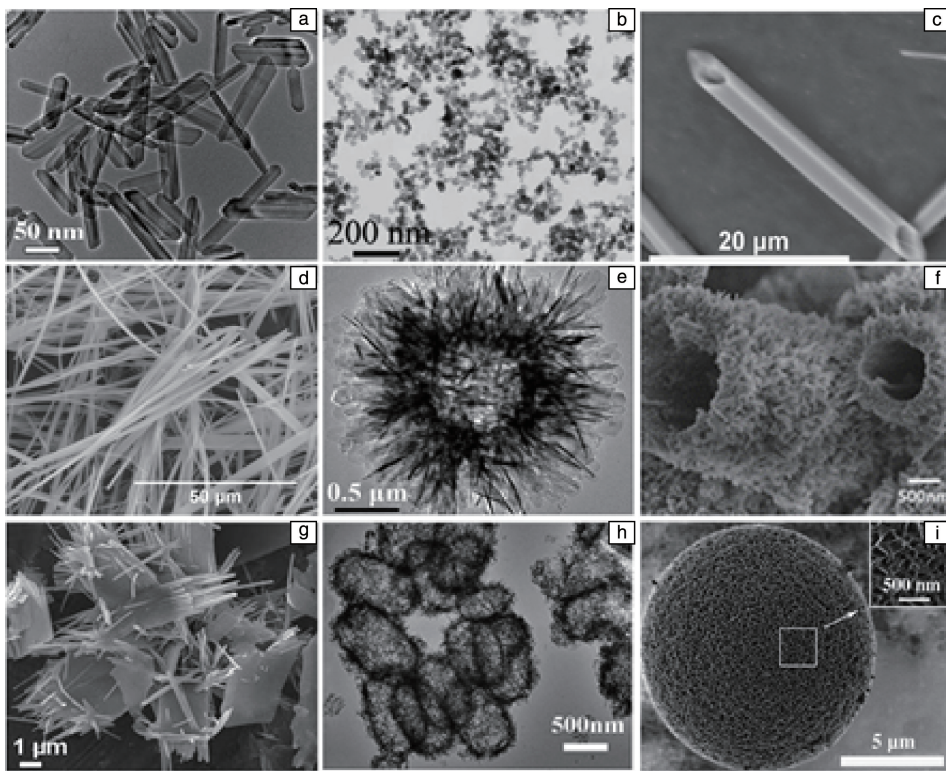


图 2 几种人工合成的 HAP 纳米结构: (a) 纳米棒^[18], (b) 纳米颗粒^[21], (c) 纳米/微米管^[26], (d) 纳米线/纤维^[30], (e) 纳米片组装的空心微球^[36], (f) 纳米颗粒组装的微米管^[37], (g) 刷状复合结构^[38], (h) 纳米结构多孔空心椭球胶囊^[39], (i) 纳米片组装的微球^[40]

Fig. 2 Several synthetic HAP nanostructures: (a) nanorods^[18], (b) nanoparticles^[21], (c) nano-/microtubes^[26], (d) nanowires/fibers^[30], (e) nanosheet assembled hollow microspheres^[36], (f) nanoparticle-assembled microtubes^[37], (g) brush-like composite structure^[38], (h) nanostructured porous hollow ellipsoidal capsules^[39], (i) nanosheet assembled microspheres^[40]

3 微观仿生有序及复合结构羟基磷灰石

3.1 微观仿生有序结构羟基磷灰石

包括骨骼、牙本质与牙釉质在内的硬组织是由 HAP 纳米晶和胶原蛋白纤维构成,其中 HAP 纳米晶的排列具有极高的有序性,从而实现了其极好的力学性能。因此,为了仿生天然硬组织中 HAP 的有序结构,生物矿化、生物材料等研究领域的众多科学家已经尝试和探索出了一系列的合成方法,并取得了显著的成就,包括:有机分子调控^[24, 44, 45]、模板或衬底辅助^[46-51]、胶原/丝素蛋白调控^[52-54]、双亲性多肽分子调控^[55]、人工聚合物调控^[56]、冷冻铸造^[57]、磷酸氢钙相转变^[58]等。关于利用

模板合成法制备仿生有序结构 HAP 已有一些研究报道。例如, Yang 等采用多孔阳极氧化铝 (AAO) 模板结合溶胶-凝胶合成方法,成功制备出高度有序的 HAP 纳米线阵列,所获 HAP 纳米线的长度和直径可以由所用 AAO 模板的孔径和厚度决定^[46]。Zhang 等通过 Nafion 膜辅助的电沉积方法也在金属 (Ni) 泡沫模板上制备出均匀条状的 HAP 阵列^[59], Nafion 膜具有优异的质子传导性,影响阴极附近的羟基离子的分布,这有利于形成具有复杂形态和更高结晶度的复合 HAP 阵列。作者课题组利用 DNA 分子为结构调控剂和软模板,通过调控反应的 pH 值合成了不同纳米结构的 HAP。在 pH 为 5 的水溶液中, HAP 纳米片以一定取向自组装形成微球;当反应溶液的

pH 值增加至 10 时, DNA 分子形成具有单一方向的线性结构, 诱导 HAP 生长形成纳米晶组装的束状有序结构^[20]。小分子在仿生有序结构 HAP 的制备方面也发挥了重要作用。例如, 通过乙酰丙酮钙和磷酸肌酸二钠在水和 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)的混合溶剂中、160 °C 下发生溶剂热反应, 也可以制备出沿单一方向排列、有序的 HAP 纳米结构, 其中小分子的磷酸肌酸充当有机磷源和 HAP 取向的调控剂的作用^[38]。

除此之外, 研究者发现磷酸氢钙(CaHPO_4)可以在一定条件下转化为 HAP, 并且同步控制生成的 HAP 的微观结构。作者等使用水、乙二醇(EG)和 DMF 的三元溶剂为反应介质, 在不使用任何表面活性剂的条件下获得了

HAP 纳米线/纳米管有序阵列^[24]。结果表明, 多元溶剂对产物的形态和晶相有明显影响, 并且发现 HAP 有序阵列是由反应过程中生成的磷酸氢钙前驱体转化而来。Zou 等研究和报道了一种不使用表面活性剂、有机溶剂, 而使用三斜磷钙石(磷酸氢钙的一种物相)单晶作为模板和反应物, 通过直接的物相转化构建在纳米至微米尺度上表现出类釉质有序结构的 HAP^[60], 如图 3 所示。这些研究结果表明, 磷酸氢钙是制备微观尺度上具有高度取向特征的 HAP 材料的良好模板。这一特点与磷酸氢钙的晶体结构有关, 其晶体结构与 HAP 之间存在结构上的相似性, 而且具有快速转化为 HAP 物相的性质。

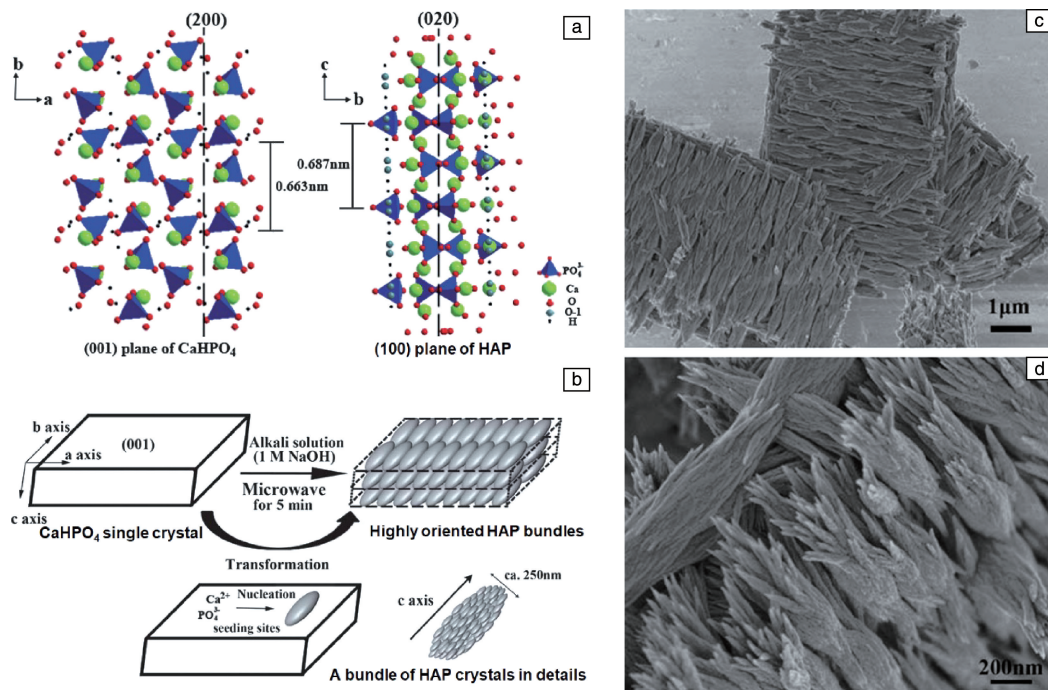


图 3 CaHPO_4 沿 c 轴和 HAP 沿 b 轴的晶体结构(a); 从 CaHPO_4 到 HAP 的转化过程示意图(b); 将 CaHPO_4 浸泡在 1 mol/L 的 NaOH 溶液中 5 min 后获得的釉质样有序结构 HAP 样品的 SEM 照片^[60]

Fig. 3 Crystal structure of CaHPO_4 along c-axis and HAP along b-axis (a); (b) Schematic representation of the transformation from CaHPO_4 to HAP; (c, d) SEM images of enamel-like HAP samples obtained after transformation of CaHPO_4 in 1 mol/L NaOH solution for 5 min^[60]

此外, 油酸钙也可以作为自牺牲模板用于 HAP 有序结构的调控制备。Lu 等使用宏观尺度的油酸钙前驱体实现了大尺寸(毫米级) HAP 三维组装材料的合成(图 4)^[44]。油酸作为结构调控剂, 在水热或溶剂热反应条件下容易调控制备得到一维纳米结构的 HAP^[61]。在一般的湿化学反应过程中, 油酸分子先与钙离子在碱性条件下生成油酸钙沉淀, 再与磷酸根离子通过离子交换反应生成一维结构的 HAP 纳米棒或纳米线^[62]。Lu 等发现, 将

油酸钙预先沉淀、干燥分离和压制成片, 再通过溶剂热反应转化, 能够获得区别于一般湿化学反应产物的有序结构 HAP 三维组装材料。宏观尺度的固态油酸钙作为自牺牲模板显著改变了 HAP 产物的结构, 是仿生有序结构 HAP 研究方面的重要进展, 在仿生理论研究和硬组织修复应用领域具有较好的前景。

国内外的相关领域学者在探索仿生有序结构 HAP 的制备方法上做了诸多探索和努力, 取得了显著的成就。

目前,已经可以在纳米、微米等微观尺度上获得仿生有序结构 HAP,向理想的仿生硬组织材料体系的构建更进了一步。但是,在微观尺度上仿生有序结构的研究工作仍然存在不足之处。例如,硬模板法是制备有序结构阵列常用的手段,但是通常存在模板昂贵和难以完全去除等问题,限制了其大范围的推广使用;有机溶剂或生物

分子作为软模板调控 HAP 的合成具有操作简便的特点,但是往往难以获得大面积的有序结构。天然硬组织是由众多微观有序结构组成的连续宏观有序体,因此发展新型 HAP 材料的有序化制备方法,获得在宏观尺度下可控有序化的 HAP 材料将十分重要。

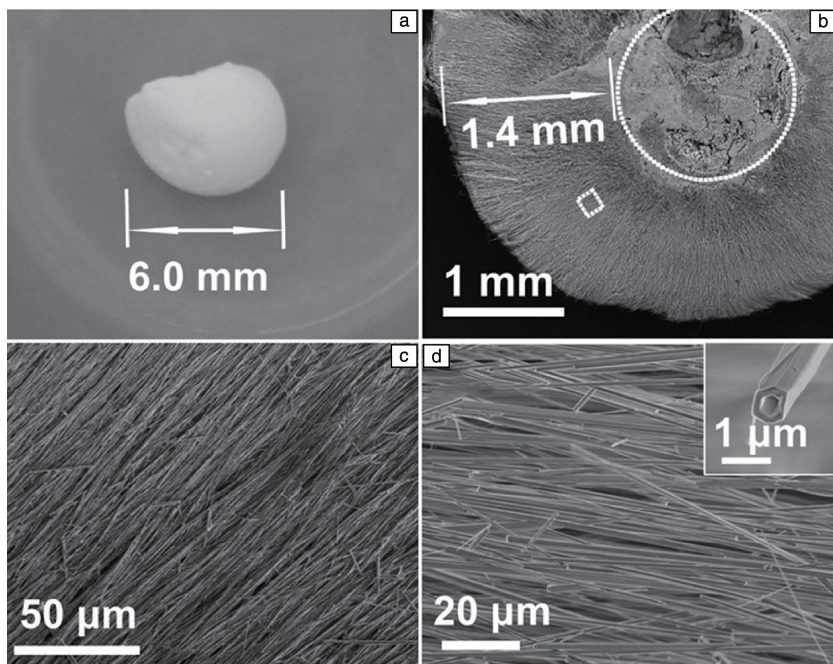


图 4 油酸钙前驱体在含有 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、乙醇和去离子水的 180°C 溶液中通过溶剂热反应 48 h 生成的高度有序羟基磷灰石微管阵列(HOAUHM)的光学显微镜照片(a)和 SEM 照片(b~d),图 4d 中的插图是具有六边形横截面的典型微管的 SEM 照片^[44]

Fig. 4 Characterization of the highly ordered arrays of ultralong HAP microtubes (HOAUHMs) synthesized by solvothermal transformation of calcium oleate precursor in a solution containing $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ethanol, and deionized water at 180°C for 48 h: (a) A optical photograph of the product; (b~d) SEM micrographs of the product, inset of Fig. 4d is a SEM micrograph of a typical microtube with a hexagonal cross section^[44]

3.2 仿生有序结构羟基磷灰石复合材料

骨骼、牙齿、贝壳等天然材料的优异力学性能与其成分和独特的有序结构相关。例如,骨骼等硬组织是由原本力学性能较弱的材料(如 HAP 和胶原蛋白)构成,但是可以形成中等模量($10\sim 20\text{ GPa}$)、高强度($30\sim 200\text{ MPa}$)和高断裂能($100\sim 1000\text{ J/m}^2$)的天然高性能复合材料。硬组织的这一独特力学性质源于有机(胶原蛋白)和无机(HAP)成分的有序化整合,通过从纳米级到宏观水平的复杂有序结构实现远超其组成材料的力学性能^[63]。天然生物复合材料的有序化结构或层次结构为研究者开发高性能的功能仿生材料提供了源源不断的灵感^[64-66],并为模仿这种天然复合材料的结构特征、开发具有优异机械性能的新型结构材料提供了新的途径。在过去的数年中,已经有多种仿生天然结构的策略用于合成高性能 HAP 复

合材料,包括冷冻铸造^[67]、真空辅助过滤^[68]和仿生矿化^[69, 70]等。

冷冻铸造(freeze casting),也称冰模板,是近年来受到较多关注的制备仿生有序结构的方法,可以实现纳米颗粒、聚合物链、纳米纤维、纳米片等材料的有序化组装,制造出具有层状结构的支架材料^[71]。经冷冻铸造制备的有序化层状结构经第二相的渗透和固化,可以进一步实现优异的力学性能。例如,Deville 等基于冷冻铸造策略,精心设计了从微米到纳米级的架构,成功制备了多种有序片层复合材料^[57]。通过对商业 HAP 粉末悬浮液进行冷冻,获得了高度有序的多孔 HAP 层状支架,其压缩强度是传统多孔 HAP 的 4 倍,具有与皮质骨相匹配的力学性能,包括刚度(10 GPa)、强度(150 MPa)和断裂能(220 J/m^2)。这些支架具有明确的孔隙连通性以及

足够大小的、定向的、完全开放的孔隙,有助于骨修复相关细胞的向内生长。并且,将具有生物降解性的有机相渗透至多孔 HAP 支架中,通过控制有机相的降解速率原位产生孔隙,可以进一步诱导细胞及新生骨向支架内部生长。Ruan 等设计了一种由壳聚糖和顺式丁烯二酸(马来酸, MAc)组成的复合有机基质,并借助冷冻过程产生的有序冰模板将其制备成有序层状复合物,进而作为模板控制了三斜磷钙石晶体及其有序结构的生成^[72]。

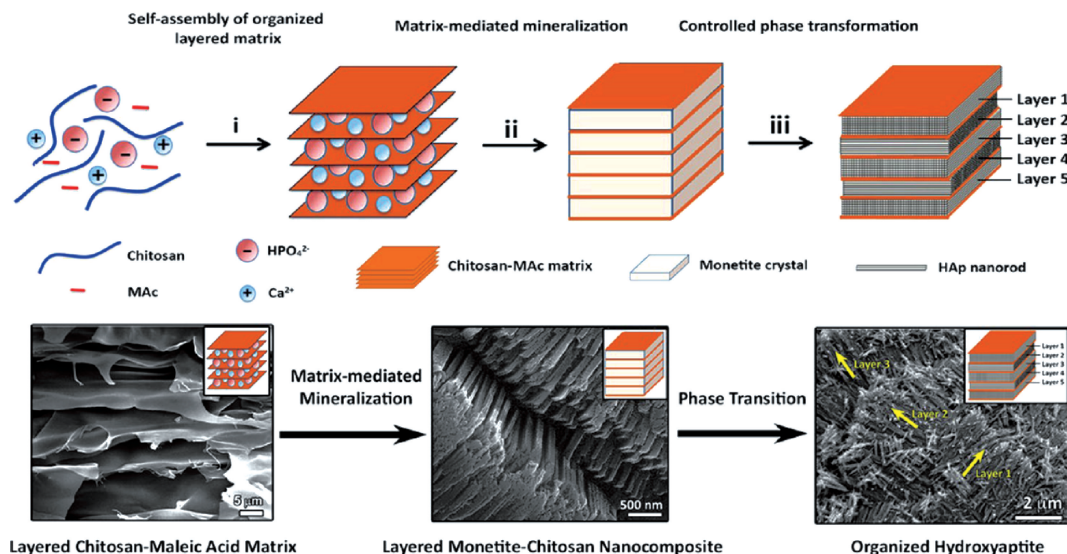


图5 制备多级有序结构的 HAP 基复合材料过程示意图^[72]

Fig. 5 Schematic representation of the pathway followed to fabricate multilevel organized HAP composite^[72]

除冷冻铸造技术外,真空抽滤辅助自组装的方法也可用于层状仿生有序结构 HAP 材料的制备。例如, Li 等使用淀粉样蛋白纤维作为胶原蛋白替代品,以透钙磷石($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 磷酸氢钙的一种)作为前驱体,借助抽滤辅助自组装的方法获得了淀粉样蛋白纤维-HAP 复合仿生骨组织有序结构^[68]。淀粉样蛋白纤维是替代胶原蛋白的理想候选者,其丰富多样的表面官能团和长的尺寸(高达 $10 \mu\text{m}$),在获得有序组装复合材料期间为 HAP 提供了必要的胶体稳定性。与采用原位矿化等制备仿生骨组织复合材料相比,这项工作采用“自下而上”的设计使得复合材料除具有接近真实骨的无机/有机物比例外,还具有良好的有序分层结构,其力学特性与天然松质骨相匹配,并优于临床使用的骨水泥。一维淀粉样蛋白纤维和 HAP 在真空过滤过程中充分复合形成的片状分层排列是其出色力学性能的关键。

此外,将磷酸氢钙作为制备 HAP 微观有序结构优良的模板,也已经用于宏观尺度样品的制备。Liu 等利用磷酸氢钙(CaHPO_4 , DCP)向 HAP 物相转变时保持原来尺寸的特点,通过合成大尺寸的磷酸氢钙样品实现了 HAP 材料从微观尺度有序样品向宏观尺度有序样品的控制合成,

然后将层状有序结构的三斜磷钙石-壳聚糖复合物作为前驱体,通过物相转化过程进而合成出具有多尺度分层有序结构的 HAP 复合材料(图 5)。在该有序复合材料体系中,一维结构 HAP 晶体在纳米、微米尺度上组装成有序束状结构,并进一步由 HAP 束组装成高度定向的板状结构。最后,这些取向的板结构通过堆叠形成有序复合层状结构,并实现了接近天然骨的机械性能。

获得了有序结构纳米 HAP 组成的宏观分层结构(图 6)^[58]。此外,通过真空渗透方法可以在该分层结构中复合加入有机明胶组分,制备出多层次有序 HAP/明胶复合材料。典型的 HAP/明胶复合有序结构的模量为 $(25.91 \pm 1.78) \text{ GPa}$ 、硬度为 $(0.90 \pm 0.10) \text{ GPa}$,与人皮质骨完全匹配(模量 $(24.3 \pm 1.4) \text{ GPa}$ 、硬度 $(0.69 \pm 0.05) \text{ GPa}$)。这项工作突出了从磷酸氢钙到 HAP 的拓扑相变对有序结构合成的重要性,为仿生天然结构的制备带来了新的途径,有助于得到具有优异力学性能的新型硬组织修复材料。

4 羟基磷灰石纳米线基可控有序结构

HAP 纳米线具有高的长径比,与硬组织中矿化胶原、牙釉柱等微观结构具有结构上的相似性。因此,开展 HAP 纳米线合成及其仿生结构的制备研究具有重要的意义和广阔的应用前景。目前为止,已有多种合成方法用于制备 HAP 纳米线,包括溶剂/水热法^[21, 24, 73]、微波辅助合成法^[74, 75]、多孔阳极氧化铝硬模板法^[46]、溶胶-凝胶法^[76]和胶束模板法^[77]等。虽然上述多种方法在 HAP 纳米线合成中已经取得了一定的进展,但是超长结构(例如长度大于 $100 \mu\text{m}$)和高长径比的 HAP 纳米线的

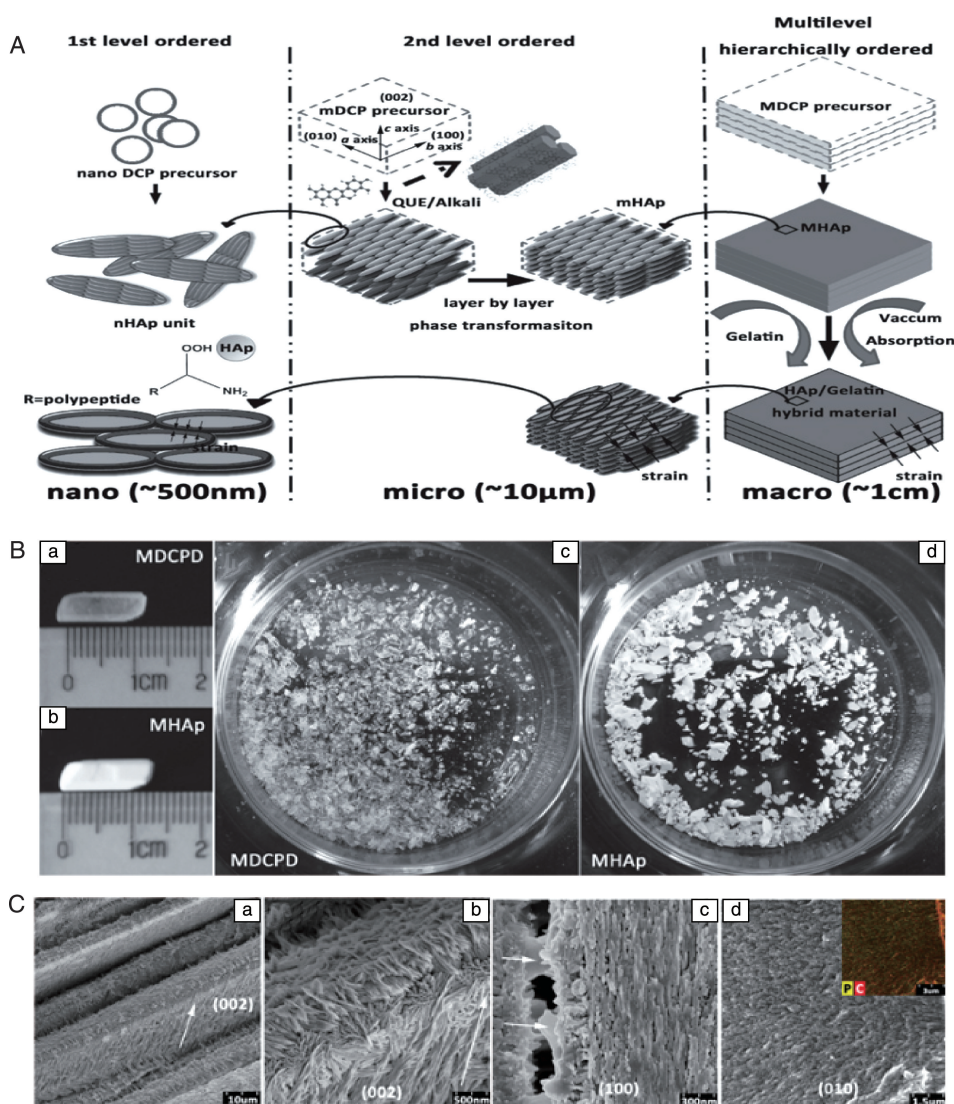


图 6 (A) HAP/明胶杂化材料的多级有序化分层结构的构建步骤示意图; (B) 宏观尺寸二水合磷酸氢钙 (macro dibasic calcium phosphate dehydrate, MDCPD) 晶体和 HAP 产物的照片: (a, c) 制备的不同 MDCPD 晶体的照片, (b, d) 最终宏观尺寸 HAP (macro HAP crystals, MHAP) 产物照片; (C) MHAP 和 HAP/明胶复合体横截面的 FESEM 照片: (a, b) 纯无机 MHAP 的断面, 其中箭头指出了 HAP 纳米晶的排列方向, (c) 沿 c 轴的 HAP/明胶复合体 (明胶 8% (质量分数), 8 次) 的横截面, 箭头表示在两层之间凝聚的明胶; (d) 垂直于 c 轴的横截面, 在插入图中显示相同区域的磷和碳元素的 EDS 元素面扫照片^[58]

Fig. 6 Schematic illustration of the construction steps (A), showing the multilevel hierarchical structure for HAP/gelatin hybrid material. The photographs of MDCPD crystals and HAP products (B): (a, c) digital photographs of as obtained MDCPD crystals with different scales; (b, d) the corresponding final MHAP products of (a, c). FESEM images of fracture of MHAP and cross-sections of HAP/gelatin hybrids (C): (a, b) liquid nitrogen quenching fracture of pure inorganic MHAP substrate and details of a single 2nd level layer, the arrows show the main orientation direction of nHAP units; (c) cross-section of HAP/gelatin hybrids (gelatin 8 wt%, 8 times) along the c -axis, the arrows indicate gelatin that cohered between two 2nd level layers; (d) cross section perpendicular to the c -axis, EDS mapping of phosphorus and carbon elements at the same area is shown in the insert^[58]

合成仍然具有挑战性。除此之外, 将高长径比的 HAP 纳米线进行有序组装, 可以在一定程度上仿生天然硬组织的结构, 也是长久以来生物矿化和生物材料研究领域的难点。

纳米材料的大规模制备是纳米技术和材料科学领域的

普遍挑战, 尤其是其有序纳米结构的大规模制备^[78, 79]。如前文所述, 将 HAP 纳米材料有序化的方法已有多种, 但是这些合成方法或产物仍然存在较多的局限性。例如, 获得的 HAP 有序结构的尺寸一般较小 (大部分在微米量级), 大尺寸高度有序的 HAP 材料 (大于 100 μm) 难以制

备；此外，有序结构难以自主控制，往往受限于所依赖化学反应的随机性或模板的已有结构，且去除使用的模板时可能会导致有序结构的损坏。由此可见，常规的合成方法难以实现对 HAP 有序结构尺寸和方向的精准控制。最近，作者课题组报道了超长 HAP 纳米线的大规模溶剂热生产方法，并进一步提出通过表面小分子介导的液相自组装获得尺寸和方向均可控的有序结构 HAP 的策略(图 7 和图 8)^[80]。首先，在油酸、醇和水的混合溶剂中，在 180 ℃ 条件下通过溶剂热反应制备出具有良好分散性的 HAP 纳米线浆料。该反应的总体积达到了 5 L，且可以使用工业化的大型反应釜体系(10 L)。产物中的

HAP 纳米线为单分散状态，因此形成的浆料具有高度稳定性，可以保持均匀的分散状态 6 个月以上。然后将获得的 HAP 浆料通过针头注射的方法缓慢注射进入乙醇溶剂中，这些浆料中的纳米线会通过自组装形成宏观线状的 HAP 有序结构。如图 7 所示，HAP 纳米线表面的化学性质是通过液相自组装备 HAP 有序结构的关键。油酸分子的羧基可以吸附在所制备的超长 HAP 纳米线的表面，同时其烷基链会暴露于混合溶剂中，使得产物浆料中的 HAP 具有良好的分散性。然而，当 HAP 纳米线浆料被注入无水乙醇中时，产物浆料中的水、甲醇和部分油酸会迅速扩散至乙醇中，但吸附在 HAP 纳米线上的油

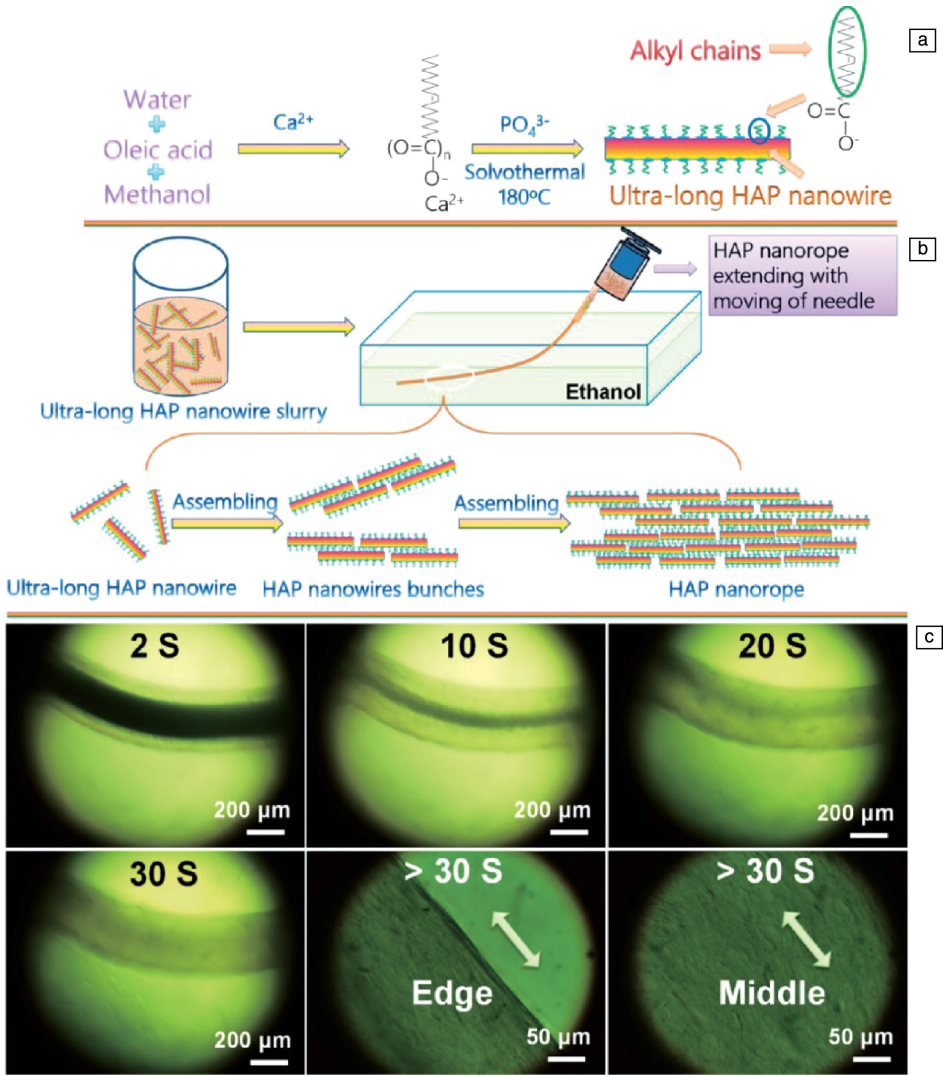


图 7 HAP 纳米线及其可控有序结构形成机理^[80]：(a, b)HAP 纳米线的形成机理和 HAP 纳米线有序化过程的示意图；(c)在使用针头内径为 0.41 mm 的注射器将含有 HAP 纳米线的浆料原位注射到无水乙醇中 2, 10, 20, 30 及 30 s 后的光学显微镜照片

Fig. 7 Formation mechanism of ultralong HAP nanowires and self-assembled highly ordered ultralong HAP nanowires (SHOUNs)^[80]：(a, b) Schematic illustration of the formation mechanism of ultralong HAP nanowires and ordering process of ultralong HAP nanowires；(c) Optical micrographs obtained under an optical microscope after in situ injecting the solvothermal product slurry containing ultralong HAP nanowires into absolute ethanol using a syringe with a needle with an inner diameter of 0.41 mm for different time of 2, 10, 20, 30 and more than 30 s

酸分子的烷基链与乙醇不相容,从而导致超长 HAP 纳米线从溶液中析出。在溶剂扩散过程中,吸附在 HAP 纳米线表面的油酸分子通过“醇-油酸”相互作用力起始和调控了 HAP 纳米线的自组装,使得 HAP 纳米线有序化。同时,由于 HAP 纳米线具有高的长径比, HAP 纳米线之间可以彼此连接和组装在一起,形成连续排列的有序结构,且其有序化方向平行于注射针的移动方向。因此,通过简单地控制注射针的移动方向,就可以很好地控制超长 HAP 纳米线的长程连续有序结构的走向。图 7c 中显示了将 HAP 浆料注射至乙醇中 2, 10, 20 和 30 s 后的光学显微镜照片,说明了 HAP 浆料中溶剂的扩散和 HAP 纳米线的自组装过程。且可以发现, HAP 纳米线自组装产物边缘上和中间部分均可以快速生成连续排列的有序结构。

如图 8 所示,该方法获得的线状 HAP 表面光滑,能够独立成线,从乙醇溶剂中拾取和卷起成束。该线状 HAP 的宽度可以由注射针头的内径控制,其长度与连续注射的 HAP 浆料的量相关,理论上不受限制。线状 HAP 具有高度的柔韧性,并且容易将不同的线状 HAP 拧在一起形成 HAP 纳米绳。HAP 的有序结构在纳米绳中得到了完全的保留,使得 HAP 纳米绳具有较好的柔韧性和力学强度,并表现出类似于常见有机植物纤维一样的性质,如弯曲和打结。该种线状 HAP 有序结构的制备方法非常简单和可控,可以用于制备柔韧 HAP 织物。由 HAP 纳米线制成的 HAP 织物在湿态和干态情况下均显示出与普通棉纱布相似的形态和良好的柔韧性,可以像普通的棉纺织品一样折叠和卷起。此外,通过设计不同模型还可以构建出 HAP 纳米线组装的特定的三维结构,如中国结、

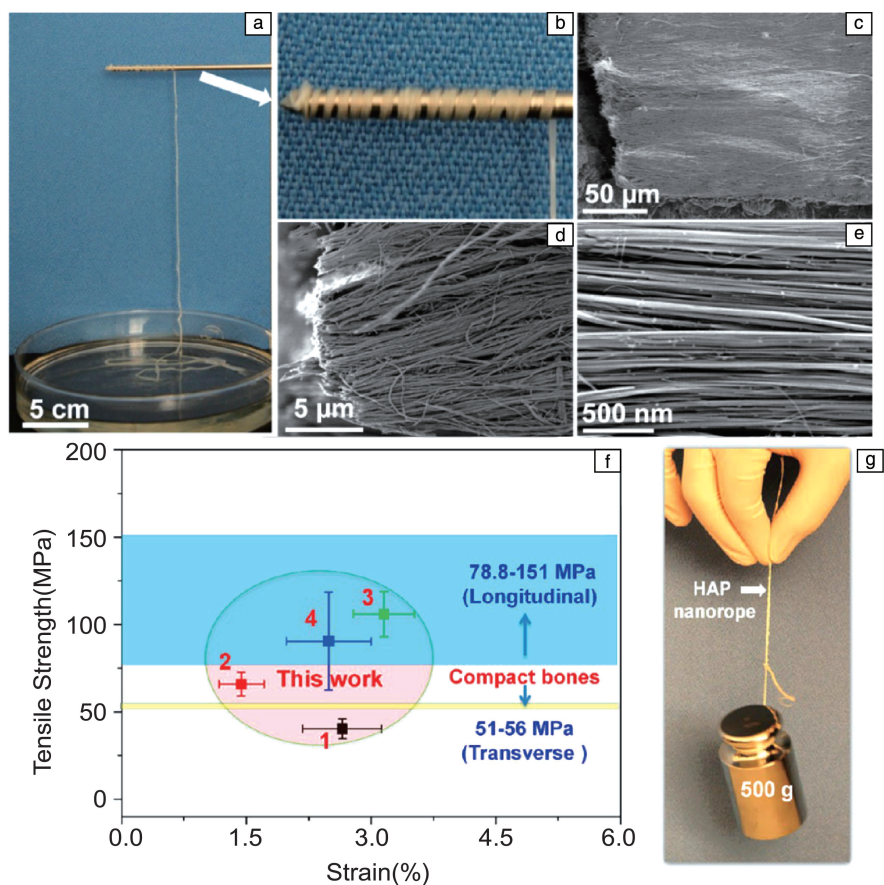


图 8 室温下将 HAP 纳米线浆料注入无水乙醇中制备的线状 HAP 有序结构及其力学性质^[80]: (a, b) 大尺寸线状 HAP 的照片; (c~e) 线状 HAP 的 SEM 显微照片; (f) 由单根及 2、3 和 4 根线状 HAP 拧成的 HAP 纳米绳的拉伸应力-应变曲线; (g) 扭曲 36 根 HAP 有序结构获得的 HAP 纳米绳可以承受 500 g 的重量, 表现出高强度

Fig. 8 Characterization of the HAP wires prepared by simply injecting the solvothermal product slurry containing ultralong HAP nanowires into absolute ethanol at room temperature^[80]: (a, b) Digital images showing the large-sized wire-like HAP; (c~e) SEM micrographs of the wire-like HAP; (f) Tensile stress-strain curves of the HAP nanoropes obtained by twisting 1, 2, 3, and 4 single wire-like HAP; (g) A combined HAP nanorope obtained by twisting 36 single wire-like HAP exhibits a high strength by withstanding a weight of 500 g

多孔三维支架等。HAP 纳米线及其柔韧性织物是生物相容、环境友好的材料，其有序结构使得 HAP 织物表现出与传统 HAP 材料不同的力学性质。这种新方法为宏观尺度的 HAP 连续有序结构的可控制备提供了一种简单有效的策略，使得 HAP 纳米线可以被设计成形态丰富的生物材料，在各种生物医学应用中具有广阔前景。

基于这种 HAP 有序结构的制备新策略，Yang 等将高分子聚丙烯酸钠与 HAP 纳米线浆料混合，通过针头注射的方式获得了 HAP 复合有序结构^[81]。Yu 等也通过与树脂复合的方法，“自下而上”地构建了 HAP 仿生牙釉质

材料(EMSMs)^[82]。如图 9 所示，HAP 纳米线可以按顺序组装成高度有序的 HAP 纳米线束，并进一步制造出具有任意尺寸的复杂形状，从而模拟了牙釉质的组成和结构。通过复合树脂，HAP 纳米线有序结构仿生牙釉质材料表现出了极高的力学性能，其压缩杨氏模量达到 2.80 GPa，是纯树脂的 3.54 倍，纯 HAP 纳米线样品的 28 倍。这种高度有序结构和增强的力学性能不仅在基础研究上有助于理解 HAP 纳米晶体在牙釉质中的重要作用，而且这种构建策略可以用于制造复杂的高度有序结构，从而为高性能 HAP 材料的开发提供了可行的途径。

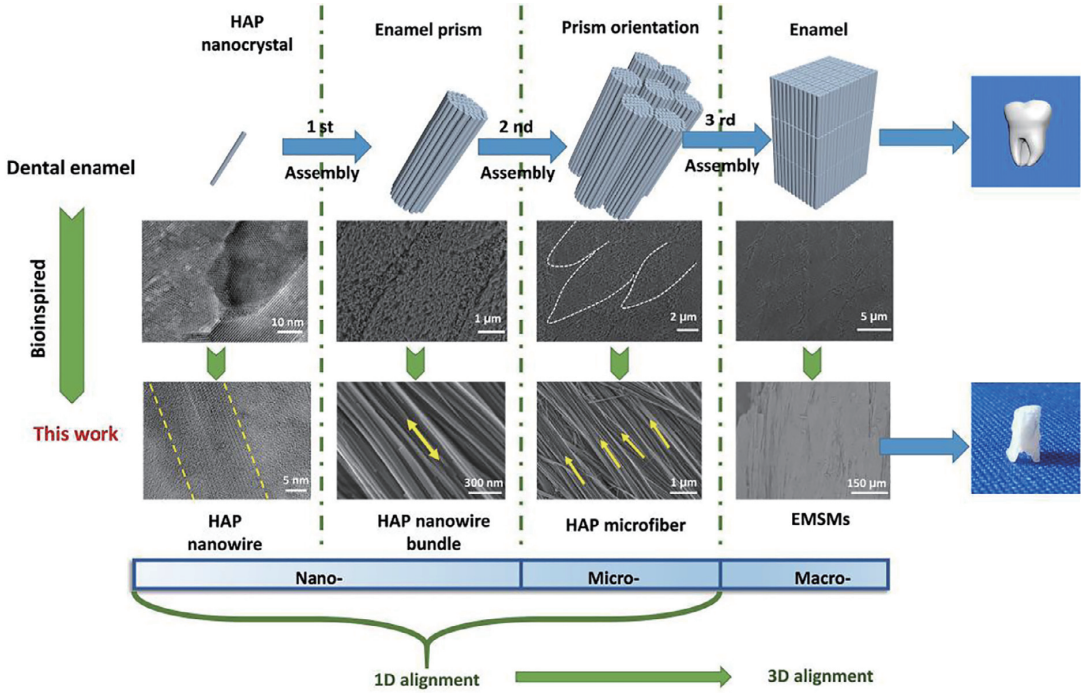


图 9 牙釉质和仿生牙釉质之间结构相似性的示意图^[82]

Fig. 9 Schematic illustration of the structure similarity between the dental enamel and biomimetic enamel^[82]

此外，上述表面小分子介导的液相自组装策略，也可用于三维仿生结构的制备。例如，松质骨是由骨质组成的疏松状网络结构，具有较高的孔隙率(40%~90%)^[83, 84]。松质骨具有大比表面积和优异的力学性能，其疏松结构为细胞生长和营养物质的存储提供了相互连接的稳定空间。然而，迄今为止，在结构和组成上同步仿生松质骨材料的研究报道仍然较少。Zhang 等通过冷冻干燥结合表面小分子介导的液相自组装策略，成功获得了具有 3D 网络结构的仿生松质骨 HAP 气凝胶^[85]，如图 10。具体的制备过程分为 3 步：首先，使用改进的溶剂热策略，制备单分散 HAP 纳米线组成的浆料；然后将所得浆料放入所需形状的模具中并在-20℃下冷冻成型，再通过后续的冷冻干燥方法除去水分；最后，将干燥的样品浸入乙醇中去除多余的油酸组分，并使得 HAP 纳米线自组装形成稳定的

3D 气凝胶。该方法中原位液相自组装过程与前文所述的构建有序结构 HAP 纳米线的工艺方法具有相同的机制。将冷冻干燥的样品浸入乙醇中时，样品中大部分的油酸分子会通过溶解和扩散作用去除，而 HAP 纳米线表面仍然会残留油酸分子层，其羧基和 HAP 中钙离子有相互作用。此后，借助油酸的烷基链与乙醇不相容作用，使 HAP 纳米线可以自组装和相互缠结形成 3D 的空间网络结构。这种新型 HAP 气凝胶不仅具有高度多孔性(孔隙率约 99.7%)，而且具备超轻、高弹性和高度绝热(导热性, 0.0387 W/(m·K))的特征。该冷冻干燥结合液相自组装制备气凝胶的方法环境友好、成本低，比常用的化学气相沉积(CVD)和临界点干燥等方法更容易实现大规模制备^[86-91]。并且，通过构建仿生天然松质骨的结构，克服了传统无机气凝胶高脆性的缺点，而且不含有机溶

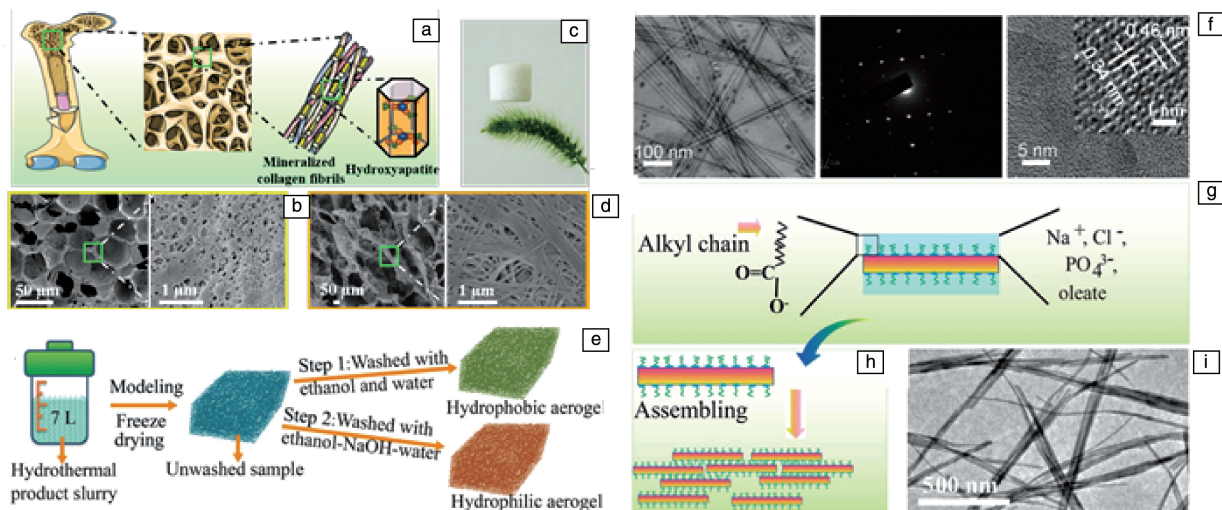


图 10 松质骨微观结构示意图(a); 松质骨中相互联通的空间网络结构的 SEM 照片(b); 仿生松质骨 HAP 气凝胶的照片(c); HAP 气凝胶的相互联通的空间网络结构的 SEM 照片(d); HAP 气凝胶的制备过程示意图(e); HAP 纳米线的 TEM 照片、选区电子衍射图谱和高分辨率 TEM 照片(f); HAP 纳米线表面吸附油酸分子的示意图(g); HAP 纳米线自组装示意图(h); 用乙醇和水洗涤后的自组装 HAP 纳米线(HAP 纳米线束)的 TEM 照片(i)^[85]

Fig. 10 Schematic illustration for the microstructure of cancellous bone (a); SEM micrographs of the interconnected meshwork of cancellous bone (b); Digital image of a HAP aerogel with biomimetic structure to cancellous bone (c); SEM micrographs of the interconnected meshwork structure of a HAP aerogel (d); Schematic illustration of the preparation process of HAP aerogel (e); TEM image of HAP nanowires, SAED pattern and high-resolution TEM (HRTEM) image of a single HAP nanowire (f); Schematic illustration of the surface structure of HAP nanowires adsorbed with oleate groups (g); Schematic illustration of the self-assembly of HAP nanowires during washing with ethanol and water (h); TEM image of self-assembled HAP nanowires (HAP nanowire bundles) after washing with ethanol and water (i)^[85]

剂、交联剂,在空气过滤、环境清洁、隔热及生物医学等领域具有良好的应用前景。

5 结 语

HAP 是脊椎动物骨骼和牙齿的主要无机成分。因此,人工合成的 HAP 基生物材料被认为具有极好的生物相容性、可降解性和生物活性,从而成为药物递送、口腔修复、骨修复/组织工程等各种生物医学领域应用中理想的无机类功能材料之一。随着纳米加工理论和技术的进步, HAP 类生物材料的合成及其尺寸和结构的控制方法也日趋完善,极大地丰富了人工合成 HAP 类生物材料的种类和性能。例如,纳米颗粒、纳米棒、纳米线/纤维、纳米/微米管及多种形态的三维组装结构的 HAP 材料已经被制备出来,并用于生物医学领域的研究。然而,当前广泛被使用的人工合成 HAP 生物材料仍然多以粉体或多孔陶瓷等无序结构的形态。因此,对 HAP 类生物材料结构控制的研究,特别是可控仿生有序结构的制备仍然是一项长期的挑战。

在脊椎动物硬组织中,纳米尺度的 HAP 晶体是由生物矿化过程产生,并通常按照人体硬组织受力分布情况呈可控的复杂有序结构排列。这些复杂和定向的结构赋

予了天然硬组织卓越的力学性能,使其同时具有无机材料的硬度和有机基质的韧性。其独特的有序结构和优良的性能为人工合成 HAP 的研究提供了灵感。近年来,为仿生天然硬组织中 HAP 的有序结构,众多研究者通过大量的尝试提出了一系列的方案,取得了显著的成果,包括:模板法、有机溶剂/小分子调控法、高分子/多肽诱导矿化法、表面小分子介导的液相自组装法等。例如,磷酸氢钙作为反应前驱体和结构调控模板,可以通过自身与 HAP 的结构相似性,获得仿生牙釉质中 HAP 的有序结构,并且可以实现从微观尺度到宏观尺度材料的制备;表面小分子介导的液相自组装制备策略,成功实现了 HAP 纳米线从纳米尺度到微米尺度再到宏观尺度的连续自组装和有序化,通过对 HAP 纳米线有序结构的尺寸和方向的精准控制,使得 HAP 材料具备柔性特征。尽管近年来仿生有序结构 HAP 基生物材料领域的研究有了较大的发展,但目前仍存在一些急需解决的难题:① HAP 仿生有序结构的制备新理论和新方法探索仍然是一个长期的工作,特别是结合材料计算学和材料基因组学的概念和手段探索合成方法、结构和性能间的联系;② 虽然目前已经获得了多种多样的 HAP 仿生有序结构,

但是仍没有可以与天然硬组织力学性能相媲美的体系, 难以在结构可控仿生的同时实现高强度和韧性; ③ 大部分 HAP 仿生有序结构的研究停留在体外制备和细胞层面的安全性评价阶段, 缺乏系统的体内生物安全性和生物学效应的研究。

总之, HAP 基生物材料是无机生物材料中最重要的成员之一, 在生物医学领域具有广阔的应用前景。对仿生有序结构的 HAP 基生物材料的控制合成、结构调控及应用研究, 不仅有助于探索和理解硬组织生物矿化过程中的机制和理论, 而且有望发展出新型高性能材料体系, 为无机生物材料的研究及转化应用提供新思路。

参考文献 References

- [1] WEGST U G K, BAI H, SAIZ E, *et al.* Nature Materials[J], 2015, 14(1): 23–36.
- [2] ORTIZ C, BOYCE M C. Science[J], 2008, 319(5866): 1053–1054.
- [3] SZCZES A, HOLYSZ L, CHIBOWSKI E. Advances in Colloid and Interface Science[J], 2017, 249: 321–330.
- [4] EPPL M. Acta Biomaterialia[J], 2018, 77: 1–14.
- [5] RITCHIE R O. Nature Materials[J], 2011, 10(11): 817–822.
- [6] MAO L B, GAO H L, YAO H B, *et al.* Science[J], 2016, 354(6308): 107–110.
- [7] PATRICK D R, MARTINE C. Irish Journal of Earth Sciences[J], 2015, 33: 71–75.
- [8] HUGHES J M, CAMERON M, CROWLEY K D. American Mineralogist[J], 1989, 74(7/8): 870–876.
- [9] OKADA M, MATSUMOTO T. Japanese Dental Science Review[J], 2015, 51(4): 85–95.
- [10] SALGADO A J, COUTINHO O P, REIS R L. Macromolecular Bioscience[J], 2004, 4(8): 743–765.
- [11] PALMER L C, NEWCOMB C J, KALTZ S R, *et al.* Chemical Reviews[J], 2008, 108(11): 4754–4783.
- [12] SADAT-SHOJAI M, KHORASANI M T, DINPANAH-KHOSHDARGI E, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2013, 9(8): 7591–7621.
- [13] WANG Y, AZAIS T, ROBIN M, *et al.* Nature Materials[J], 2012, 11(8): 724–733.
- [14] AOKI H, AKAO M, SHIN Y, *et al.* Medical Progress through Technology[J], 1987, 12(3/4): 213–220.
- [15] HATA M, OKADA K, IWAI S, *et al.* Acta Crystallographica Section B-Structural Science[J], 1978, 34: 3062–3064.
- [16] DENG L, LI D, YANG Z, *et al.* Biomedical Materials and Engineering[J], 2017, 28(4): 361–377.
- [17] AINA V, LUSVARDI G, ANNAZ B, *et al.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2012, 23(12): 2867–2879.
- [18] CHEN F, HUANG P, ZHU Y J, *et al.* Biomaterials[J], 2011, 32(34): 9031–9039.
- [19] IJIMA K, HASHIZUME M. Protein and Peptide Letters[J], 2018, 25(1): 25–33.
- [20] CHEN X, YANG B, QI C, *et al.* Dalton Transactions[J], 2016, 45(4): 1648–1656.
- [21] ZHAO X Y, ZHU Y J, CHEN F, *et al.* CrystEngComm[J], 2013, 15(39): 7926–7935.
- [22] SHIBA K, MOTOZUKA S, YAMAGUCHI T, *et al.* Crystal Growth & Design[J], 2016, 16(3): 1463–1471.
- [23] ZHAO H, ZHU Y D, SUN J, *et al.* Chemical Communications[J], 2014, 50(83): 12519–12522.
- [24] CHEN F, ZHU Y J, WANG K W, *et al.* CrystEngComm[J], 2011, 13(6): 1858–1863.
- [25] ZHANG Y G, ZHU Y J, CHEN F, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2017, 9(9): 7918–7928.
- [26] ZHANG Y G, ZHU Y J, CHEN F, *et al.* CrystEngComm[J], 2017, 19(14): 1965–1973.
- [27] QI M L, HE K, HUANG Z N, *et al.* JOM[J], 2017, 69(8): 1354–1360.
- [28] SHARIFI S, MOKHTARPOUR M, JAHANGIRI A, *et al.* Biointerface Research in Applied Chemistry[J], 2018, 8(6): 3695–3699.
- [29] HAO L J, YANG H, ZHAO N R, *et al.* Powder Technology[J], 2014, 253: 172–177.
- [30] QI M L, XIAO G Y, LU Y P. Acta Metallurgica Sinica-English Letters[J], 2016, 29(7): 609–613.
- [31] CHEN Y, SUN Z H, LI Y Y, *et al.* Journal of Materials Chemistry B[J], 2017, 5(4): 807–816.
- [32] CHEN F, LI C, ZHU Y J, *et al.* Biomaterials Science[J], 2013, 1(10): 1074–1081.
- [33] DING G J, ZHU Y J, CHENG G F, *et al.* Materials Letters[J], 2015, 160: 242–245.
- [34] ZHAO X Y, ZHU Y J, CHEN F, *et al.* CrystEngComm[J], 2013, 15(1): 206–212.
- [35] CAO S W, ZHU Y J, WANG K W, *et al.* Journal of Inorganic Materials[J], 2011, 26(5): 458–466.
- [36] QI C, ZHU Y J, LU B Q, *et al.* Journal of Materials Chemistry[J], 2012, 22(42): 22642–22650.
- [37] WU L, DOU Y D, LIN K L, *et al.* Chemical Communications[J], 2011, 47(42): 11674–11676.
- [38] CHEN F, ZHU Y J, ZHAO X Y, *et al.* CrystEngComm[J], 2013, 15(22): 4527–4531.
- [39] MA M Y, ZHU Y J, LI L, *et al.* Journal of Materials Chemistry[J], 2008, 18(23): 2722–2727.
- [40] ZHAO X Y, ZHU Y J, QI C, *et al.* Chemistry-an Asian Journal[J], 2013, 8(6): 1313–1320.
- [41] ZAMPERINI C A, ANDRE R S, LONGO V M, *et al.* Journal of Nanomaterials[J], 2013: 174398.
- [42] CHEN F, ZHU Y J. Current Nanoscience[J], 2014, 10(4): 465–485.
- [43] HAIDER A, HAIDER S, HAN S S, *et al.* RSC Advances[J], 2017, 7(13): 7442–7458.
- [44] LU B Q, ZHU Y J, CHEN F, *et al.* Chemistry-a European Journal[J], 2014, 20(23): 7116–7121.

- [45] LIU X G, LIN K L, QIAN R, *et al.* Chemistry-a European Journal [J], 2012, 18(18): 5519–5523.
- [46] YANG Z, HUANG Y, CHEN S T, *et al.* Journal of Materials Science [J], 2005, 40(5): 1121–1125.
- [47] YUAN Y, LIU C S, ZHANG Y, *et al.* Materials Chemistry and Physics [J], 2008, 112(1): 275–280.
- [48] XIA W, LAUSMAA J, THOMSEN P, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part B–Applied Biomaterials [J], 2012, 100B(1): 75–81.
- [49] LU Z Z, XU H, XIN M D, *et al.* Journal of Physical Chemistry C [J], 2010, 114(2): 820–825.
- [50] HAYAKAWA S, LI Y Q, TSURU K, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2009, 5(6): 2152–2160.
- [51] WANG G C, LU Z F, ZHAO X B, *et al.* Journal of Materials Chemistry B [J], 2013, 1(19): 2455–2462.
- [52] NASSIF N, GOBEAUX F, SETO J, *et al.* Chemistry of Materials [J], 2010, 22(11): 3307–3309.
- [53] BANKS E, NAKAJIMA S, SHAPIRO I C, *et al.* Science [J], 1977, 198(4322): 1164–1166.
- [54] COLLINS A M, SKAER N J V, CHEYSENS T, *et al.* Advanced Materials [J], 2009, 21(1): 75–78.
- [55] HARTGERINK J D, BENIASH E, STUPP S I. Science [J], 2001, 294(5547): 1684–1688.
- [56] BLEEK K, TAUBERT A. Acta Biomaterialia [J], 2013, 9(5): 6283–6321.
- [57] DEVILLE S, SAIZ E, NALLA R K, *et al.* Science [J], 2006, 311(5760): 515–518.
- [58] LIU X, LIN K, WU C, *et al.* Small [J], 2014, 10(1): 152–159.
- [59] ZHANG Q, LIU Y, ZHANG Y, *et al.* Materials Letters [J], 2013, 107: 337–339.
- [60] ZOU Z, LIU X, CHEN L, *et al.* Journal of Materials Chemistry [J], 2012, 22(42): 22637–22641.
- [61] LU B Q, ZHU Y J, CHEN F. Chemistry-a European Journal [J], 2014, 20(5): 1242–1246.
- [62] WANG X, ZHUANG J, PENG Q, *et al.* Advanced Materials [J], 2006, 18(15): 2031–2034.
- [63] STUDART A R. Advanced Materials [J], 2012, 24(37): 5024–5044.
- [64] ZHAO N, WANG Z, CAI C, *et al.* Advanced Materials [J], 2014, 26(41): 6994–7017.
- [65] MIRKHALAF M, DASTJERDI A K, BARTHELAT F. Nature Communications [J], 2014, 5: 3166.
- [66] BOUVILLE F, MAIRE E, MEILLE S, *et al.* Nature Materials [J], 2014, 13(5): 508–514.
- [67] BAI H, WALSH F, GLUDOVATZ B, *et al.* Advanced Materials [J], 2016, 28(1): 50–56.
- [68] LI C X, BORN A K, SCHWEIZER T, *et al.* Advanced Materials [J], 2014, 26(20): 3207–3212.
- [69] HE W X, RAJASEKHARAN A K, TEHRANI-BAGHA A R, *et al.* Advanced Materials [J], 2015, 27(13): 2260–2264.
- [70] HE W X, KJELLIN P, CURRIE F, *et al.* Chemistry of Materials [J], 2012, 24(5): 892–902.
- [71] CHENG Q, HUANG C, TOMSIA A P. Advanced Materials [J], 2017, 29(45): 1703155.
- [72] RUAN Q, LIBERMAN D, ZHANG Y, *et al.* ACS Biomaterials Science & Engineering [J], 2016, 2(6): 1049–1058.
- [73] HUI J F, WANG X. Chemistry-a European Journal [J], 2011, 17(25): 6926–6930.
- [74] QI C, TANG Q L, ZHU Y J, *et al.* Materials Letters [J], 2012, 85: 71–73.
- [75] REARDON P J T, HANDOKO A D, LI L, *et al.* Journal of Materials Chemistry B [J], 2013, 1(44): 6170–6176.
- [76] COSTA D O, DIXON S J, RIZKALLA A S. ACS Applied Materials & Interfaces [J], 2012, 4(3): 1490–1499.
- [77] CAO M H, WANG Y H, GUO C X, *et al.* Langmuir [J], 2004, 20(11): 4784–4786.
- [78] OULD-ELY T, LUGER M, KAPLAN-REINIG L, *et al.* Nature Protocols [J], 2011, 6(1): 97–104.
- [79] LIGNIER P, BELLABARBA R, TOOZE R P. Chemical Society Reviews [J], 2012, 41(5): 1708–1720.
- [80] CHEN F, ZHU Y J. ACS Nano [J], 2016, 10(12): 11483–11495.
- [81] YANG R L, ZHU Y J, CHEN F F, *et al.* ACS Nano [J], 2018, 12(12): 12284–12295.
- [82] YU H P, ZHU Y J, LU B Q. Chemical Engineering Journal [J], 2019, 360: 1633–1645.
- [83] TERTULIANO O A, GREER J R. Nature Materials [J], 2016, 15(11): 1195–1202.
- [84] CHEN P Y, MCKITTRICK J, MEYERS M A. Progress in Materials Science [J], 2012, 57(8): 1492–1704.
- [85] ZHANG Y G, ZHU Y J, XIONG Z C, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces [J], 2018, 10(15): 13019–13027.
- [86] BI H, CHEN I W, LIN T, *et al.* Advanced Materials [J], 2015, 27(39): 5943–5949.
- [87] XUE Y, DAI P, ZHOU M, *et al.* ACS Nano [J], 2017, 11(1): 558–568.
- [88] YIN J, LI X, ZHOU J, *et al.* Nano Letters [J], 2013, 13(7): 3232–3236.
- [89] PETTIGREW K A, LONG J W, CARPENTER E E, *et al.* ACS Nano [J], 2008, 2(4): 784–790.
- [90] BONO JR M S, ANDERSON A M, CARROLL M K. Journal of Sol-Gel Science and Technology [J], 2010, 53(2): 216–226.
- [91] LI H, ZHU Y J, JIANG Y Y, *et al.* ChemNanoMat [J], 2017, 3: 259–268.