

# 编 辑 导 语

“第九次世界生物材料大会”将于2012年6月1~5日于中国成都召开，这是自1980年第一次世界大会以来，该会第一次在发展中国家举行，这标志着我国生物材料科学与工程已开始跨入国际先进水平的行列。

世界生物材料大会(World Biomaterial Congress, WBC)是由国际生物材料科学与工程学会联合会(IUSBSE)发起和组织，全球生物材料界层次最高、规模最大的综合性学术盛会，每4年举办一次。会议旨在交流近4年来全球生物材料科学与工程研究和发展的最新成果和进展，并探讨进一步发展的方向。大会内容涉及生物医学材料、医用植入体和人工器官、组织工程、生物医学材料和制品检验评价的科学基础和新方法、临床研究和应用的进展、生物医学材料和医用植入体的管理、教育以及伦理道德等各个方面，是一个多学科交叉的顶级学术会议和促进国际学术、商务及管理合作的重要平台。

自1996年以来，中国生物材料委员会曾相继两次申请举办第七次、第八次世界生物材料大会，但均未成功。直至2004年5月20日，由师昌绪院士、张兴栋院士率领的中国生物材料委员会代表团会同成都市副市长郝康理率领的成都市政府申办代表团，在澳大利亚悉尼第七次世界生物材料大会国际生物材料科学与工程学会联合会国际委员会会议上，经过激烈竞争，才赢得“第九次世界生物材料大会”(2012年)的主办权，可谓来之不易。

此次世界性盛会在我国成都主办，对于提高我国生物材料在国际上的学术地位，促进我国生物材料科技与产业的发展，提高我国人民的健康水平和生活质量都具有重大的历史和现实意义。同时也对促进我国生物材料科学与工程的发展及与国际间的合作交流，并向国际社会展示发展、开放的中国具有重要作用。

目前，我国已有16位专家获得IUSBSE授予的世界杰出生物材料专家的终身荣誉称号(生物材料科学与工程‘fellow’)，而且中国生物材料学会也是IUSBSE的六个奠基成员学会之一。

正日益成为世界经济的新兴支柱产业生物材料产业具有低原材料消耗，低能耗，高技术附加值特点，其发展符合我国“发展高技术新兴产业、转变经济增长方式、引领我国产业结构调整 and 持续发展”的经济发展战略。

为配合“第9次世界生物材料大会”的召开，进一步宣传我国近年来生物材料研究的最新成果和进展，向国际社会展现蓬勃发展的中国生物材料事业，本刊特别出版“生物材料专栏”，邀请著名生物材料专家、IUSBSE‘fellow’、华南理工大学校长王迎军教授作为专栏特约编辑，约请本领域知名学者和专家，撰写论文11篇。由于版面限制，本期刊登5篇，主要介绍仿生功能化骨修复材料，中枢神经系统损伤修复生物材料，肽类树状大分子及其生物医学应用，不同类型多孔结构生物材料支架制备及其性能优化以及医用多孔金属的制备及其生物活化的研究进展。其余6篇文章，包括北京大学郑玉峰教授的“可降解金属血管支架研究进展”，华东理工大学刘昌胜教授的“可注射磷酸钙骨水泥的流变性能研究”，南开大学孔德领教授的“体内组织工程构建小口径人工血管的研究进展”，中国科学院金属研究所杨柯教授的“新型抗菌功能医用金属研究”，暨南大学周长忍教授的“壳聚糖在骨组织修复中的应用问题探讨”，中山大学邹学农教授的“硬组织修复材料的骨再生机理研究”将于近期发表。希望对生物材料的快速发展、高效应用并形成产业化具有积极作用！

特约专栏

## 仿生功能化骨修复材料研究

杜 昶, 赵娜如, 叶建东, 陈晓峰, 王迎军

(1. 华南理工大学材料科学与工程学院, 广东 广州 510640)

(2. 华南理工大学 国家人体组织功能重建工程研究中心, 广东 广州 510006)

**摘要:** 由肿瘤、炎症及各类创伤而导致的骨组织坏死、病变、缺失及骨折是临床多发病症, 自体骨移植虽然是临床治疗的“金标准”, 但由于供体受限而很难满足需求。通过对天然骨本身的成分、结构特性及矿化过程的模仿, 应用先进材料制备技术, 特别是纳米技术, 对材料的组成、结构进行设计与调控, 获得仿生型骨修复材料或者对传统材料进行仿生功能化修饰, 以满足临床对病损或缺失的骨组织进行有效修复和功能重建具有重要意义。阐述了仿生功能化骨修复材料的相关研究, 主要包括类骨钙磷纳米矿物的合成, 有机分子模板对纳米矿物尺寸和形貌的调控, 以及仿生多孔结构支架的构建等。

**关键词:** 骨修复材料; 生物矿化; 仿生合成

**中图分类号:** R318.08    **文献标识码:** A    **文章编号:** 1674-3962(2012)05-0002-09

## Biomimetic Functionalized Bone Repair Materials

DU Chang, ZHAO Naru, YE Jiandong, CHEN Xiaofeng, WANG Yingjun

(1. School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China)

(2. National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** Bone defect and bone fracture are common clinical implications due to bone tumor resection, bone necrosis, osteitis and various traumas. Transplantation of autograft that comes from a healthy site in patient to the defect site is the gold standard treatment but the donor shortage limits its application. Mimicking the compositional and structural characteristics of bone and its biomineralization process, biomimetic functionalized bone repair materials can be produced with advanced materials synthesis and processing techniques, in particular nanotechnology development to a precise modulation. This manuscript focuses on the synthesis of nanoscale calcium and phosphate containing minerals, the control of organic molecular templates on the size and morphology of bone-like minerals, as well as the construction of biomimetic porous scaffold.

**Key words:** bone repair materials; biomineralization; biomimetic synthesis

### 1 前言

由肿瘤、炎症及各类创伤而导致的骨组织坏死、病变、缺失及骨折是临床多发病症, 这些疾病给患者带来极大的痛苦, 有些还威胁到患者的生命安全。尽管骨组织本身具有较强的再生能力, 但其自我修复只能在缺损较小的情形下发生, 对较大的缺损, 临床治疗的“金标准”是采用自体骨移植的方式, 从病人自身的非承重健康骨组织部位取材修补缺损组织, 这种“以伤补伤”的方式不仅增加额外痛苦, 而且供体部位的不足使其临床

适用范围很有限<sup>[1-2]</sup>。异体骨甚至异种骨移植在临床上获得了一定程度的应用, 但也存在供体有限的问题, 以及免疫排斥等风险。因此研发对病损或缺失的骨组织进行有效修复和功能重建的人工骨修复材料具有广泛的临床需求和实际意义。近年来国内外人工骨修复材料研究的一个重要发展趋势是通过对天然骨本身的成分、结构特性及矿化过程模仿, 即以仿生的理念, 应用先进材料制备技术, 特别是纳米技术, 对材料的组成、结构进行设计与调控, 获得新型仿生骨修复材料或者对传统材料进行仿生功能化修饰。特别是随着组织工程和再生医学以及干细胞研究的不断深入, 这类高度模仿天然骨成分、结构与功能的新型仿生材料被视为生物材料发展的主要趋势之一<sup>[3-5]</sup>。

天然骨是典型的有机基质模板介导的生物矿化产物, 其矿物相的形核、生长、晶型、取向、大小、形状、有序排列等特性及矿化热力学与动力学过程的调控

收稿日期: 2012-05-02

基金项目: 科技部973计划项目(2012CB619100, 2011CB606204);  
国家自然科学基金资助项目(50830101, U0834003,  
51072056)

作者简介: 杜 昶, 男, 1972年生, 教授

通讯作者: 王迎军, 女, 1954年生, 教授, 博士生导师

都是在有机基质的介导下完成的。这一特定的生物矿化材料具有从微观、介观直到宏观尺度的精巧而复杂的分级结构。Weiner 和 Wagner 提出了七级结构模型来描述骨的复杂结构及其与骨的力学性能的关系<sup>[6]</sup>。在这一模型中, 骨组织被视为以矿化的胶原纤维为基本单元分级组装而成的一类材料, 不同结构层次上的骨材料都具有与其功能相适应的力学性能。构成骨的基本组分包括水, 以磷灰石为主的钙磷系矿物以及以胶原蛋白为主的有机基质成分。骨中的磷灰石为纳米尺度的晶体, 晶体形状为不规则的片状, 厚度为 2 ~ 5 nm, 宽度约为 20 nm, 长度通常为 40 ~ 60 nm<sup>[7-8]</sup>。骨中的胶原蛋白主要为 I 型, 其分子是由三股多肽链相互缠绕而形成, 具有三重螺旋结构, 这种原胶原分子以相互错开四分之一的阵列规则排列构成胶原纤维, 并形成了孔区与重叠区相互交替的周期性结构, 周期大约为 67 nm<sup>[9]</sup>。此外, 骨中还有 200 多种非胶原蛋白质及多糖类、脂类等其它有机基质组分, 对矿化过程以及骨中多种类型细胞的生命活动起着重要的调节作用。胶原纤维的周期性结构提供了矿物沉积的模板, 矿物在孔区择优形核而后生长至重叠区。某些非胶原蛋白质尤其是富含羧基或磷酸基团并具有  $\beta$  折叠构象的酸性蛋白如骨涎蛋白、骨钙蛋白等<sup>[10]</sup>可结合在胶原纤维的孔区, 提供矿物形核的位点并规范矿物的取向, 并可起到桥接矿物与胶原的作用。在这种有机模板的调控下, 骨中的磷灰石晶体具有择优取向, 其晶体学 *c* 轴相互平行, 同时平行于胶原纤维的轴向<sup>[8]</sup>, 以这种矿化的胶原纤维为基本构造单元可以进一步形成多种复杂的结构, 例如矿化的胶原纤维集结成束, 沿长轴方向相互平行排列成为平行纤维骨的主要结构。而板层骨中的层板状结构是由一系列骨板构成, 每个骨板中的胶原纤维相互平行排列, 相邻骨板中的胶原纤维取向互成一定角度。胶原纤维束及其高级结构的不同排布方式与骨组织满足不同类型的力学环境是相适应的。此外, 骨组织中还存在着三维贯通的孔隙结构, 对营养输送和细胞生命活动至关重要, 皮质骨中通过骨陷窝、骨小管及哈佛氏管等提供了大约 5% ~ 30% 的孔隙率, 而松质骨中由板状或棒状的骨小梁相互交织构成孔隙率高达 90% 的三维多孔连通网络。

近年来, 仿生型人工骨修复材料的研发有较快的发展, 包括模仿天然骨矿的纳米钙磷陶瓷材料以及仿生型复合材料等<sup>[11-12]</sup>。2002 年 Osartis 公司的 Ostim® 可注射骨填料获得了 CE 许可, 这种填料是由湿法化学合成的纳米羟基磷灰石制备而成的膏状材料, 可用于干骺骨折治疗, 髌臼骨折修复重建等手术<sup>[13]</sup>。2005 年 Angstrom Medica 公司研发的 NanOss™ 骨填料获得 FDA 的批

准, 它是通过水溶液中沉积的磷酸钙纳米颗粒经过热处理后形成的透明纳米磷酸钙陶瓷, 具有一定的强度和较好的骨传导性, 并具有可降解的特性<sup>[14]</sup>。

模仿天然生物矿化过程及其机理, 利用生物结构和系统, 或者通过构建与生物结构和系统相类似的人工体系, 模拟矿化过程, 合成与天然生物矿化材料在成分、结构、过程控制、功能表达上均相似的人工材料, 是仿生骨修复材料研究的重要内容。Stupp 等通过短肽或聚电解质等控制磷灰石的形核及生长, 获得纳米尺度的有机磷灰石<sup>[15]</sup>, 有机分子链段嵌在羟基磷灰石晶格中, 显著改善了材料的机械性能并具有优异的骨传导性能。利用多肽双亲分子自组装成为纳米纤维, 模拟胶原纤维的形态, 并通过选择合适的短肽序列, 在体外矿化的条件下可获得类似骨中矿物相择优取向生长的羟基磷灰石晶体<sup>[16]</sup>。Zhang 等<sup>[17]</sup>及 Kikuchi 等<sup>[18]</sup>通过在体外模拟系统中调节胶原分子和钙磷溶液的 pH 值或温度引发胶原自组装成为纤维的过程, 同时伴随纳米磷灰石晶体的形成, 可以获得类骨复合材料, 其中的矿物晶体学 *c* 轴择优取向平行于胶原纤维长轴。Müller-Mai 等<sup>[19]</sup>以及 Du 等<sup>[20]</sup>开展了仿生型类骨复合材料的体内植入实验, 证明这类材料具有优异的生物可降解性和生物活性, 材料被机体以类似破骨细胞吸收的方式加以降解的同时可支持新骨组织在其表面上的生长。

## 2 类骨钙磷纳米矿物的仿生合成

### 2.1 类骨钙磷纳米粉体的模板仿生合成

天然骨组织中纳米磷酸钙在有机基质模板调控下的形态发生和有序组装机理对于发展新型骨修复仿生材料具有广泛的指导意义。国内外已开展了大量模板仿生合成方面的研究, Wu 等<sup>[21]</sup>采用单十二烷基磷酸酯胶束为模板合成了纯相的 HA(羟基磷灰石)纳米晶, 他们发现表面活性剂的浓度对纳米 HA 的比表面积和形貌有很大影响。Yan 等<sup>[22]</sup>采用阳离子表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)作为模板合成了均一形貌的 HA 纳米棒, 棒的尺寸为 150 nm × 10 nm。Somnuk 等<sup>[23]</sup>用乳液模板系统和水包油包水(W/O/W)系统成功合成了尺寸和形貌可控的 HA 纳米颗粒。Tari 等<sup>[24]</sup>采用 CTAB 和十二烷基硫酸钠(SDS)作为有机模板, 通过调整 2 种模板剂的比例, 制备了纤维状、团簇状、短柱状 3 种不同形貌的羟基磷灰石粉体。Mehmaz 等<sup>[25]</sup>采用 CTAB 和 PEG600 为双模板在水热条件下制备了蒲公英花状羟基磷灰石团簇。Wang 等<sup>[26]</sup>采用阴离子表面活性剂聚苯乙烯磺酸钠为模板剂在水热条件下制备了不同形貌的羟基磷灰石, 随着聚苯乙烯磺酸钠的添加量的变化(0 ~ 9.6%, 质量

分数), 颗粒形貌由最初的带状逐步成为球状, 颗粒的尺寸随着聚苯乙烯磺酸钠的加入逐步减小。本课题组在纳米钙磷粉体的模板仿生合成方面也开展了系统的研究, 并实现了对纳米钙磷粉体材料的颗粒尺寸分布及形貌的精确控制<sup>[27-32]</sup>。并且研究了十二烷胺体系中的仿生矿化, 发现十二烷胺自组装构成的有序模板介导磷灰石纳米棒沿晶体 *c* 轴定向生长, 通过模板与溶液界面限定的局部有序的反应空间以及规范相邻晶体共取向的作用, 使矿物相采用取向附着机制发生自组装而形成高级有序结构<sup>[27]</sup>。以表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵为模板, 利用水热法合成了近球形颗粒状或长柱型纳米 HA, 实现了纳米 HA 的可控生长。在建立阳离子型四组分反相胶束体系的基础上, 系统研究了通过受限反应空间中的有序模板, 调控多种形貌与均匀尺寸的磷灰石纳米材料的机理, 包括利用无定形前驱体在反相胶束内静电场作用下的定向不可逆融合, 实现晶体在一维方向的定向生长。通过这种机制获得了尺寸均匀并具有较高长径比的磷灰石纳米线(宽度 60 nm, 长度可达 1 μm)<sup>[28]</sup>。利用类似的反胶团体系可以获得多种磷酸钙纳米颗粒, 为此详细研究了该体系中纳米磷酸钙的成核动力学, 建立了反胶团溶液中磷酸钙纳米颗粒的形核速率方程, 确定了若干临界参数, 如临界形核数目、临界晶核尺寸及临界晶核自由能, 为阐明多种因素如表面活性剂模板、助表面活性剂、温度和熟化时间对多种结构与形貌纳米磷酸钙形成的影响作用及相转变规律提供了理论依据<sup>[29-32]</sup>。以磷酸酯为表面活性剂, 在水、磷酸酯、乙醇体系中制备了层状结构的纳米羟基磷灰石材料,

该层状结构呈规则的周期性排列, 层间距约为 3.5 nm。这些采用模板仿生技术制备的生物活性材料具有形貌可控, 比表面积大, 具有微纳米精细结构等优点, 对进一步进行新型骨修复材料的研究和开发具有重要的意义。

## 2.2 微生物模板法制备仿生磷灰石中空微球

模板法仿生合成技术不仅可控制钙磷粉体的形貌与尺寸, 还能够用于制备大多数传统方法难以获得的具有复杂多孔微结构且均一的微球材料。使用模板法制备磷灰石微球, 其模板剂的选择是控制微球组成、结构和性能的关键, 很多材料包括聚合物、有机大分子、无机材料、金属材料等都可用作模板剂<sup>[33-35]</sup>, 但利用微生物细胞作为模板的研究正在引起关注。利用微生物作为生物模板具有很多优势, 例如, 均一的尺寸和形貌结构、表面功能化、仿生组分等等。Wang 等<sup>[36]</sup>首先证实通过层层沉积技术和模拟体液矿化工艺, 磷灰石无机矿物可沉积在酵母细胞的表面, 形成微生物活细胞的保护层。该研究旨在酵母细胞在恶劣环境中的保存, 虽然所获得的矿物层较薄且容易脱落, 但这为以微生物为模板制备无机中空微球提供了新思路。Sung 等<sup>[37]</sup>对层层沉积技术制备二氧化硅薄膜的深入研究, 以及在酵母细胞表面形成二氧化硅包裹层的探索, 也为进一步研究提供了一定的参考数据。Huang 等<sup>[38]</sup>以酵母细胞作为生物模板, 并结合适当的热处理工艺, 合成了磷灰石中空微球(图 1), 该微球具有复杂的多孔中空微结构, 而且形成了含有微量元素的仿生组分, 可作为药物载体用于药物控释系统或者制成支架用于组织工程, 同时也为发酵工业的废渣回收利用提供了新途径。

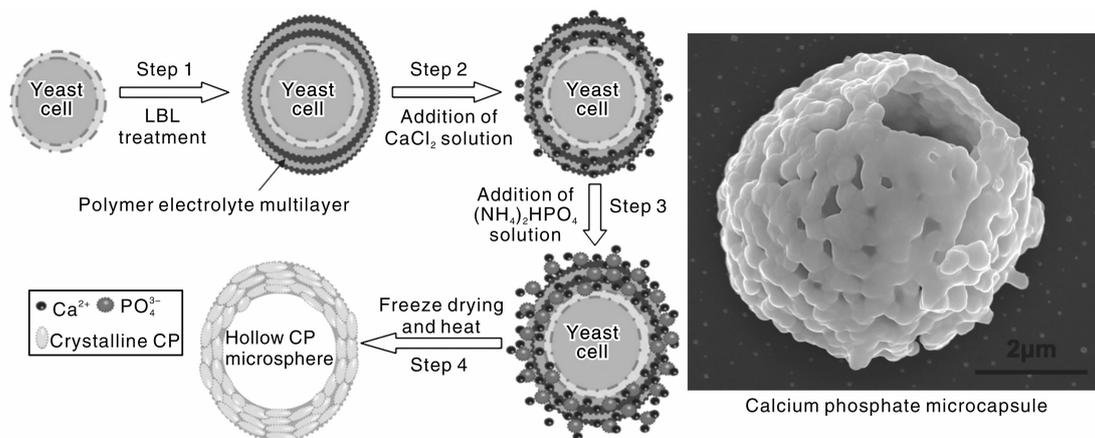


图 1 以酵母细胞作为生物模板, 通过层层沉积和仿生矿化并结合热处理工艺合成磷灰石中空微球

Fig. 1 Calcium phosphate microcapsule produced with yeast cell template combining layer-by-layer and biomimetic mineralization

## 2.3 微纳米生物活性玻璃的模板法合成

在纳米磷灰石系列材料研究的基础上, 本课题组利用微乳液模板与溶胶-凝胶技术相结合在国际上率先制

备出具有高生物活性的纳米级生物活性玻璃粉体<sup>[39]</sup>。微乳液模板由表面活性剂、助表面活性剂(醇类)、碳氢化合物和电解质水溶液按照一定比例组成各向同性、

热力学稳定的水包油或油包水的透明体系。微乳液中的微水池 (Micro Water Pool) 形成单一均匀的纳米级空间。由于微乳液是热力学稳定体系, 在一定条件下具有保持稳定尺寸的能力, 即使破裂也能重组, 类似于生物细胞的自组织和自复制功能, 因此微乳液提供了制备均匀尺寸纳米粒子的理想微环境。由于研究选用非离子型表面活性剂, 并采用一定的助表面活性剂和油相组分, 因此所得纳米生物活性玻璃粉体粒度分布窄, 不易团聚, 且纳米粉体的粒径可以通过调整微乳液体系中的水与表面活性剂的物质的量比进行控制 (图 2)。

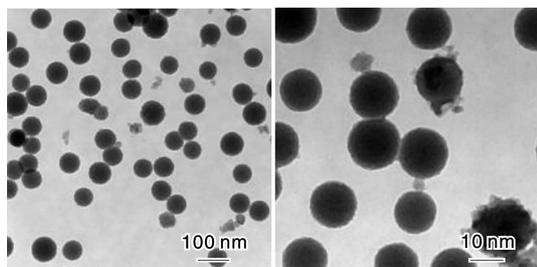


图 2 生物玻璃纳米粒子 TEM 照片

Fig. 2 TEM micrographs of nanoscale bioactive glass particles

采用吐温-80 作为模板结合溶胶-凝胶法成功制备了生物活性玻璃纳米纤维簇 (图 3), 宽度范围在 50 ~ 120 nm, 长度范围约为 200 ~ 500 nm。纳米纤维簇是由规则排列的纳米纤维堆积形成, 纳米纤维宽度约 10 nm, 模板剂吐温-80 在溶胶液中可以形成棒状胶束结构, 羟基化作用和基团的亲水作用是形成纳米纤维簇的主要动力。

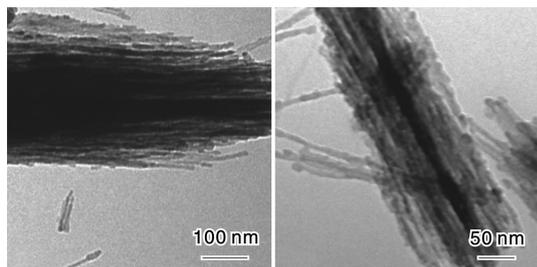


图 3 生物活性玻璃纳米纤维簇的 TEM 照片

Fig. 3 TEM images of the bundles of bioactive glass nanofibers

研究表明, 生物活性玻璃的微纳米形态主要决定于模板剂的形态以及模板剂与生物玻璃颗粒表面硅羟基的相互作用。通过采用具有生物相容性的小分子有机物乳酸<sup>[40]</sup>、柠檬酸<sup>[41]</sup>、醋酸<sup>[42]</sup>等为催化剂, 利用羟基羧酸与生物玻璃中硅羟基之间的分子氢键机制成功地控制了生物活性玻璃颗粒的微纳米结构。利用乳酸和柠檬酸可以控制生物玻璃溶胶-凝胶颗粒表面微纳米结构的形成, 而醋酸则可以控制生物玻璃颗粒表面微纳米有序介

孔的形成。用生物相容性良好的聚乙二醇为模板剂, 成功地制备了球形、棒状、空心球形<sup>[43]</sup>、多孔球形<sup>[44]</sup>等不同形态的生物活性玻璃材料。类似的工作如 Pappas 等<sup>[45]</sup>以 Span80 和 Tween20 为表面活性剂, 采用反相微乳液法制备了粒径大小为 110 ~ 180 nm 的球状 SiO<sub>2</sub>-CaO 系生物活性玻璃。这些纳米生物活性玻璃拥有与传统材料不同的物理结构、表面化学特性、优异的生态磷灰石诱导活性以及细胞生物学功能, 在临床牙科、骨科中具有广泛的应用前景。

有机分子模板不仅可用于控制合成纳米尺度的生物活性玻璃粉体, 也可用作致孔剂制备介孔材料。Xia 等<sup>[46-48]</sup>采用 P123 为有机模板制备了具有规则介孔的生物活性玻璃, 并研究了介孔生物活性玻璃的载药及释药性能。Yan 等<sup>[49]</sup>采用溶胶-凝胶法结合模板法制备了具有不同介孔结构的生物活性玻璃, 其中用 P123 表面活性剂作为模板制备了六方有序介孔结构的 CaO-SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 系统生物活性玻璃, 采用 F127 表面活性剂作为模板制备了蠕虫状介孔生物活性玻璃, 所制备的介孔生物玻璃比普通生物玻璃显示出更好的体外生物活性。

### 3 多孔结构仿生骨修复材料及支架

#### 3.1 自固化可注射生物活性骨填充体

利用纳米钙磷粉体的高反应活性, 可以制备具有自固化特性的骨水泥材料以及多孔支架, 这类材料的应用领域包括骨质疏松性骨折预防和治疗, 骨缺损填充修复 (如骨末端骨缺损、骨囊肿和骨结核等刮除后的骨缺损)、牙科骨缺损填充 (囊肿摘除填充、拔牙窝填充、牙槽脊增宽等)、骨折固定术中辅助加固骨折的内固定和植入体固定等方面。仿生型的骨水泥材料可以提供与骨矿成分和结构类似的钙磷纳米矿物, 这些应用正在引起研究者的关注<sup>[50-51]</sup>。Wang 等采用化学沉淀法, 获得了具有高反应活性的部分结晶磷酸钙, 并与作为主要成分的 DCPA 配制成一类可注射的骨替代材料。研究表明, 材料在室温下固化时间较长, 可保证足够的临床操作时间, 而在体温下固化速度较快 (15 ~ 25 min), 能满足临床使用的要求。材料的水化产物是晶粒尺寸为纳米级的类骨磷灰石, 即缺钙型弱结晶羟基磷灰石 (图 4), 水化热很低。通过调整 Ca/P 比和处理条件, 可在一定范围内控制水化产物的结晶状态从而调整材料的降解速度<sup>[52-55]</sup>。体外试验和动物体内植入试验表明, 该材料具有良好的生物相容性和可注射性。组织学观察表明, 材料具有良好的可降解性和骨传导特性, 而作为生长因子的载体复合了 BMP 的材料以后还同时具有骨诱导性

(图 5)。体内骨埋植试验表明, 该材料对骨缺损有很好的修复效果。

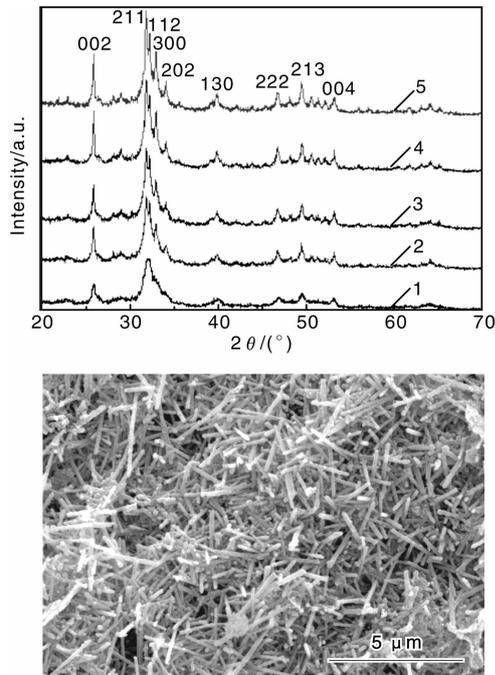


图 4 XRD 和 SEM 分析表明, 材料固化后的产物为纳米针状低结晶度羟基磷灰石

Fig. 4 XRD and SEM showed the final product of the self-setting calcium phosphate bone cement as HA nanoneedle with a low crystallinity

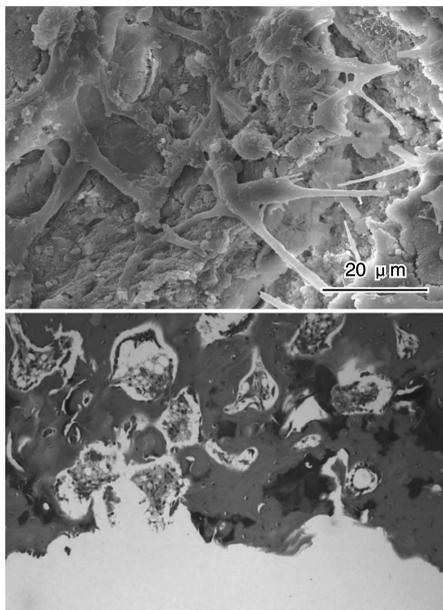


图 5 成骨细胞在固化后的材料表面贴附良好。体内植入实验表明材料具有良好的骨修复效果

Fig. 5 The self-setting bone cement can well support osteoblast adhesion in vitro and bone regeneration in vivo

### 3.2 定向层状结构自固化磷酸钙多孔支架

利用磷酸钙骨水泥在常温下自固化成型的特点, 采用冷冻干燥方法可以制备出具有定向孔结构的磷酸钙骨水泥支架。由于这一技术不改变磷酸钙骨水泥的水化过程, 材料的主要物相仍为弱结晶的羟基磷灰石。支架材料具有和冰晶生长方向一致的定向孔隙结构。支架由许多羟基磷灰石薄片层所构成, 层与层之间具有连通的大孔, 孔的大小和形状与在其中生长的冰晶一致。孔的轴向尺寸为  $100 \sim 600 \mu\text{m}$ , 径向为  $70 \sim 120 \mu\text{m}$  (图 6a ~ c)。孔的大小可以通过改变磷酸钙骨水泥粉体与液相的比例和冷冻参数来进行调整。通过将该定向层状结构多孔支架置于聚乳酸-乙醇酸共聚物 (PLGA) 溶液中浸渍, 冻干后在支架孔壁上复合一层 PLGA 膜 (图 6d), 显著提高了材料的抗压强度达到  $5.44 \text{ MPa}$ , 而且支架具有良好的柔韧性, 能满足临床应用的要求<sup>[56-57]</sup>。目前已有研究证实, 这种定向的孔隙结构和孔壁通道可以引导细胞的定向生长, 并且有利于植入物的快速血管化。此外, 磷酸钙骨水泥水化过程中还可形成微孔结构, 孔径大小在几十纳米到几微米, 这些微孔的存在有利于营养物质和离子的交换。微孔和大孔构成了磷酸钙骨水泥支架材料的多级孔结构, 使其具有良好的连通性, 有利于细胞在其中的增殖和生长。

### 3.3 纳米纤维类细胞外基质仿生多孔支架

模仿天然骨中以胶原纤维为主的细胞外基质而构建有机高分子纳米纤维, 以及与矿物相复合制备仿生多孔支架是骨修复材料和骨组织工程研究中的一个热点。利用静电纺丝技术和热致相分离法等可以获得多种天然或合成高分子材料的纳米纤维。在静电纺丝工艺中, 聚合物溶液通过毛细管, 在管的尖端形成悬浮液滴, 当克服了液滴的表面张力后就开始喷射, 随着溶剂的蒸发使束流表面电荷密度不断增加而不断变窄, 最终形成纤维。静电纺丝技术可以非常方便地制备出直径在几微米到几百纳米尺度的纤维, 并且成本很低。静电纺丝制备出的纤维具有很高的比表面积和高的三维孔隙率, 可以应用于高密度的细胞和组织培养<sup>[58-59]</sup>。

热致相分离方法是首先制备均相的聚合物溶液, 然后再经过低温冷冻发生相分离, 产生富溶剂相和富聚合物相, 再经过冷冻干燥除去溶剂而形成多孔结构。在特定条件下, 能够通过热致相分离法制备出纳米纤维构成的多孔支架<sup>[60-63]</sup>。通过和致孔剂相结合, 则可以制备出具有大孔和纳米孔洞的组织工程支架。Ma 等采用糖微球和明胶微球作为致孔剂, 糖微球可以在去除致孔剂时不使用有机溶剂, 有利于制备非水溶性支架<sup>[62]</sup>。明胶微球不仅可以作为致孔剂而且可以嵌入聚合物支架表面, 起到表面改性和修饰的作用<sup>[64]</sup>。通过在聚合物溶

液里添加非溶剂组分, 也可以利用相分离过程构建出具有大孔结构的纳米纤维支架<sup>[65]</sup>。

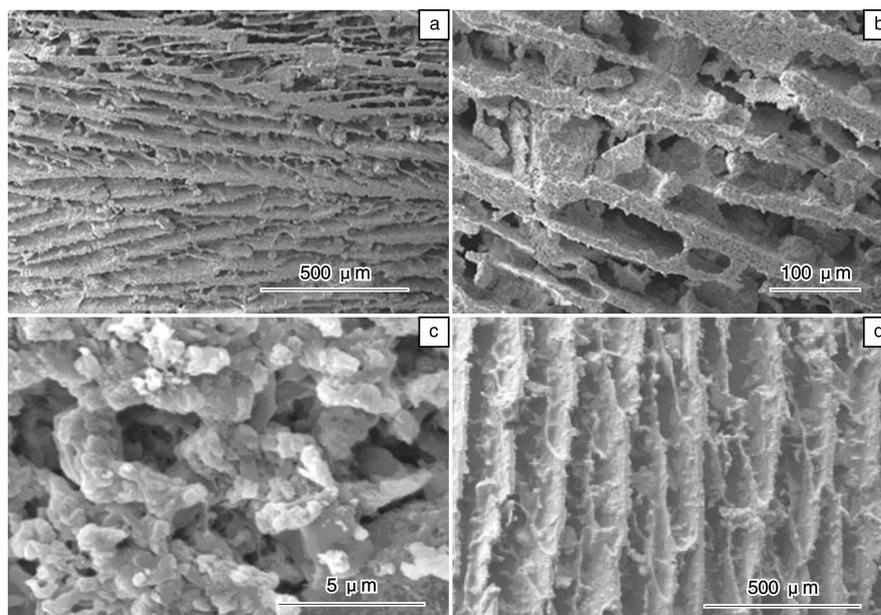


图6 定向层状结构自固化磷酸钙多孔支架的形貌

Fig. 6 The morphology of the scaffold from self-setting Ca-P bone cement with the orientated porous structure

Shao 等研究了凝胶化温度与凝胶化时间对热致相分离法制备的聚乳酸多孔支架的结构、形貌、物化性质及纳米力学性能的影响<sup>[66-67]</sup>。研究表明, 凝胶化温度对聚乳酸溶液的相分离产物的形貌与结构具有较大影响, 在较低温度(如  $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ )可形成纳米纤维, 而在较高温度如室温下则形成无定形态的在基体中嵌入薄片型的聚合物结晶(图7)。纳米压痕实验表明纳米纤维形态的样品和无定形态的聚合物基质相比具有更大程度的塑性形变和蠕变行为<sup>[66]</sup>。2种形态的聚乳酸支架的结晶行为、表面性质及降解性能都有较大差异, 细胞在不同支架上的粘附和增殖也显著不同。模仿胶原纤维形态特征的聚乳酸仿生纳米纤维支架可以显著促进细胞的粘附和增殖(图8)<sup>[67]</sup>。

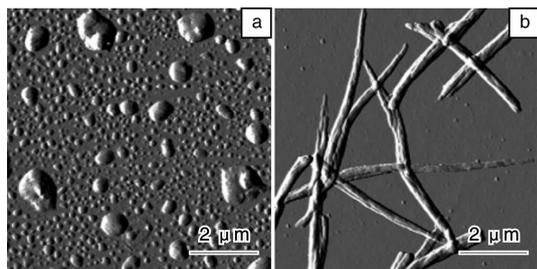


图7 不同凝胶化温度下形成的聚乳酸溶液相分离产物的形貌

Fig. 7 The AFM morphologies of PLLA precipitates at different gelation temperatures in TIPS process

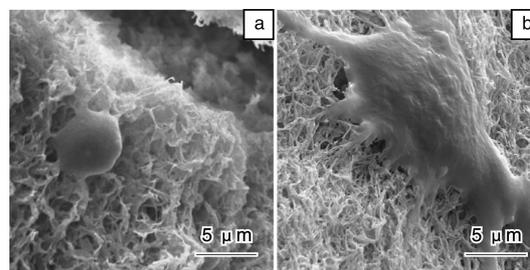


图8 细胞在不同聚乳酸支架上的粘附与伸展

Fig. 8 The different cell adhesion on PLLA scaffolds without or with nanofibrous architecture

单纯的聚合物纤维宏观力学性能较差, 将无机相颗粒加入到聚合物基质中, 可制备复合材料支架。当采用具有一定长径比的柱状或纤维状无机相颗粒时, 在静电纺丝的过程中, 无机相颗粒由于受到强大的切向力作用, 其长轴与喷嘴的方向一致, 使无机相颗粒长轴与纤维的长轴方向一致<sup>[59,68]</sup>。Peng 等研究了3种不同尺寸的柱状羟基磷灰石晶体与纤维长轴的取向关系, 结果发现随着无机相颗粒的长径比和长度的增加, 无机相可以更好地择优取向于纳米纤维的长轴方向<sup>[68]</sup>。

## 4 结 语

模仿天然骨组织的成分与结构特征, 特别是矿物相的纳米结构、有机分子模板对纳米矿物尺寸和形貌的调控, 以及多尺度的分级结构和多孔结构的构建, 是新型

骨修复生物医学材料的重要研究内容。天然骨的复杂性为相关研究带来极大的挑战,特别是其不同尺度上的分级结构对骨组织的力学性能和生物学功能具有决定性的影响。虽然现有结果已经显示出仿生材料的特殊结构特征(如纳米结构特性)可以使其功能的发挥更为高效,但是进一步研发具有多级有序结构,拥有综合力学性能(如强度和韧性)的材料,揭示多级结构在细胞的增殖、分化、基因表达、以及基质分泌过程中的作用及其机制仍然需要进一步探讨。随着相关研究的不断深入,仿生功能化骨修复材料在骨组织的再生修复领域必将发挥突出的作用。

### 参考文献 References

- [1] Bauer T W, Muschler G F. Bone Graft Materials: an Overview of the Basic Science[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2000, 371: 10 – 27.
- [2] Silber J S, Anderson D G, Daffner S D, et al. Donor Site Morbidity after Anterior Iliac Crest Bone Harvest for Single-Level Anterior Cervical Discectomy and Fusion[J]. *Spine*, 2003, 28(2): 134 – 139.
- [3] Langer R, Vacanti J P. Tissue Engineering[J]. *Science*, 1993, 260(5110): 920 – 926.
- [4] Hench L L, Polak J M. Third-Generation Biomedical Materials [J]. *Science*, 2002, 295(5557): 1 014 – 1 017.
- [5] Jandt K D. Evolutions, Revolutions and Trends in Biomaterials Science—a Perspective [J]. *Advanced Engineering Materials*, 2007, 9(12): 1 035 – 1 050.
- [6] Weiner S, Wagner H D. The Material Bone: Structure-Mechanical Function Relations[J]. *Annual Review of Materials Science*, 1998, 28(1): 271 – 298.
- [7] Lowenstam H A, Weiner S. *On Biomineralization* [M]. Miami USA: Oxford University Press, 1989.
- [8] Landis W, Song M, Leith A, et al. Mineral and Organic Matrix Interaction in Normally Calcifying Tendon Visualized in three Dimensions by High-Voltage Electron Microscopic Tomography and Graphic Image Reconstruction [J]. *Journal of structural biology*, 1993, 110(1): 39 – 54.
- [9] Hodge A, Petruska J. Recent Studies with the Electron Microscope on Ordered Aggregates of the Tropocollagen Molecule [M]// Ramachandran G N. *Aspects of Protein Structure*. San Diego: Academic Press, 1963: 289 – 300.
- [10] Hoang Q Q, Sicheri F, Howard A J, et al. Bone Recognition Mechanism of Porcine Osteocalcin from Crystal Structure [J]. *Nature*, 2003, 425(6 961): 977 – 980.
- [11] Dorozhkin S V. Nanosized and Nanocrystalline Calcium Orthophosphates[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(3): 715 – 734.
- [12] Cui F Z, Li Y, Ge J. Self-Assembly of Mineralized Collagen Composites[J]. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 2007, 57(1 – 6): 1 – 27.
- [13] Laschke M W, Witt K, Pohlemann T, et al. Injectable Nanocrystalline Hydroxyapatite Paste for Bone Substitution: in Vivo Analysis of Biocompatibility and Vascularization[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2007, 82(2): 494 – 505.
- [14] Paul W, Sharma C P. Nanoceramic Matrices: Biomedical Applications[J]. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 2006, 2(2): 41 – 48.
- [15] Spoerke E D, Murray N G, Li H, et al. A Bioactive Titanium Foam Scaffold for Bone Repair[J]. *Acta Biomaterialia*, 2005, 1(5): 523 – 533.
- [16] Hartgerink J D, Beniash E, Stupp S I. Self-Assembly and Mineralization of Peptide-Amphiphile Nanofibers[J]. *Science*, 2001, 294(5547): 1 684 – 1 688.
- [17] Zhang W, Huang Z L, Liao S S, et al. Nucleation Sites of Calcium Phosphate Crystals During Collagen Mineralization[J]. *Journal of the American Ceramic Society*, 2003, 86(6): 1 052 – 1 054.
- [18] Kikuchi M, Itoh S, Ichinose S, et al. Self-Organization Mechanism in a Bone-Like Hydroxyapatite/Collagen Nanocomposite Synthesized in Vitro and Its Biological Reaction in Vivo[J]. *Biomaterials*, 2001, 22(13): 1 705 – 1 711.
- [19] Müller-Mai C M, Stupp S, Voigt C, et al. Nanoapatite and Organoapatite Implants in Bone: Histology and Ultrastructure of the Interface[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1995, 29(1): 9 – 18.
- [20] Du C, Cui F, Feng Q, et al. Tissue Response to Nano-Hydroxyapatite/Collagen Composite Implants in Marrow Cavity [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1998, 42(4): 540 – 548.
- [21] Wu Y, Bose S. Nanocrystalline Hydroxyapatite: Micelle Templated Synthesis and Characterization[J]. *Langmuir*, 2005, 21(8): 3 232 – 3 234.
- [22] Yan L, Li Y, Deng Z X, et al. Surfactant-Assisted Hydrothermal Synthesis of Hydroxyapatite Nanorods [J]. *International Journal of Inorganic Materials*, 2001, 3(7): 633 – 637.
- [23] Jarudilokkul S, Tanthapanichakoon W, Boonamnuayvittaya V. Synthesis of Hydroxyapatite Nanoparticles Using an Emulsion Liquid Membrane System[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2007, 296(1): 149 – 153.
- [24] Tari N E, Kashani Motlagh M M, Sohrabi B. Synthesis of Hydroxyapatite Particles in Catanionic Mixed Surfactants Template [J]. *Materials Chemistry and Physics*, 2011, 131: 132 – 135.
- [25] Salarian M, Solati Hashjin M, Shafiei S S, et al. Template-Directed Hydrothermal Synthesis of Dandelion-Like Hydroxyapatite in the Presence of Cetyltrimethylammonium Bromide and Polyethylene Glycol [J]. *Ceramics International*, 2009, 35(7): 2 563 – 2 569.

- [26] Wang Y, Hassan M S, Gunawan P, *et al.* Polyelectrolyte Mediated Formation of Hydroxyapatite Microspheres of Controlled Size and Hierarchical Structure[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, 339(1): 69–77.
- [27] Chen J D, Wang Y J, Wei K, *et al.* Self-Organization of Hydroxyapatite Nanorods Through Oriented Attachment[J]. *Biomaterial*, 2007, 28(14): 2 275–2 280.
- [28] Wang Y J, Lai C, Wei K, *et al.* Investigations on Their Formation Mechanism of Hydroxyapatite Synthesized by Solvothermal Method[J]. *Nanotechnology*, 2006, 17: 4 405–4 412.
- [29] Wang Y J, Chen J D, Wei K, *et al.* Surfactant-Assisted Synthesis of Hydroxyapatite Particles[J]. *Materials Letters*, 2006, 60(27): 3 227–3 231.
- [30] Wei K, Lai C, Wang Y J. Solvothermal Synthesis of Calcium Phosphate Nanowires Under Different pH Conditions [J]. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 2006, 43(10): 1 531–1 540.
- [31] Wang Y J, Lai C, Wei K, *et al.* Influence of Temperature, Ripening Time and Cosurfactant on Solvothermal Synthesis of Calcium Phosphate Nanobelts [J]. *Materials Letters*, 2005, 59(8): 1 098–1 104.
- [32] Wang Y J, Zhang S H, Wei K, *et al.* Hydrothermal Synthesis of Hydroxyapatite Nanopowders Using Cationic Surfactant as a Template [J]. *Materials Letters*, 2006, 60(12): 1 484–1 487.
- [33] Wang Y, Moo Y X, Chen C, *et al.* Fast Precipitation of Uniform CaCO<sub>3</sub> Nanospheres and Their Transformation to Hollow Hydroxyapatite Nanospheres[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2010, 352(2): 393–400.
- [34] Xiao X, Liu R, Qiu C, *et al.* Biomimetic Synthesis of Micrometer Spherical Hydroxyapatite with  $\beta$ -Cyclodextrin as Template [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2009, 29(3): 785–790.
- [35] Hagemeyer D, Ganesan K, Ruesing J, *et al.* Self-Assembly of Calcium Phosphate Nanoparticles into Hollow Spheres Induced by Dissolved Amino Acids [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, 21(25): 9 219–9 223.
- [36] Wang B, Liu P, Jiang W, *et al.* Yeast Cells with an Artificial Mineral Shell: Protection and Modification of Living Cells by Biomimetic Mineralization[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, 47(19): 3 560–3 564.
- [37] Yang S H, Lee K B, Kong B, *et al.* Biomimetic Encapsulation of Individual Cells with Silica[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, 48(48): 9 160–9 163.
- [38] Huang M, Wang Y. Synthesis of Calcium Phosphate Microcapsules Using Yeast-Based Biotemplate [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(2): 626–630.
- [39] Yang Yuxia (杨宇霞), Wang Yingjun (王迎军), Chen Xiaofeng (陈晓峰). CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-SiO<sub>2</sub> 系统生物活性纳米粒子形貌和粒径分布影响因素探讨[J]. *Bulletin of the Chinese Ceramic Society* (硅酸盐通报), 2004, 23(6): 93–105.
- [40] Chen X, Lei B, Wang Y, *et al.* Morphological Control and in Vitro Bioactivity of Nanoscale Bioactive Glasses[J]. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2009, 355(13): 791–796.
- [41] Lei B, Chen X, Wang Y, *et al.* Surface Nanoscale Patterning of Bioactive Glass to Support Cellular Growth and Differentiation [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, 94(4): 1 091–1 099.
- [42] Lei B, Chen X, Wang Y, *et al.* Surface Nanoscale Patterning of Bioactive Glass to Support Cellular Growth and Differentiation [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, 94(4): 1 091–1 099.
- [43] Lei B, Chen X, Wang Y, *et al.* Synthesis and in Vitro Bioactivity of Novel Mesoporous Hollow Bioactive Glass Microspheres[J]. *Materials Letters*, 2009, 63(20): 1 719–1 721.
- [44] Lei B, Chen X, Wang Y, *et al.* Fabrication of Porous Bioactive Glass by One Step Sintering [J]. *Materials Letters*, 2010, 64(21): 2 293–2 295.
- [45] Pappas G S, Liatsi P, Kartsonakis I A, *et al.* Synthesis and Characterization of New SiO<sub>2</sub>-CaO Hollow Nanospheres by Sol-Gel Method; Bioactivity of the New System[J]. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2008, 354(2–9): 755–760.
- [46] Xia W, Chang J. Well-Ordered Mesoporous Bioactive Glasses (MBG): a Promising Bioactive Drug Delivery System[J]. *Journal of Controlled Release*, 2006, 110(3): 522–530.
- [47] Xia W, Chang J, Lin J, *et al.* The pH-Controlled Dual-Drug Release from Mesoporous Bioactive Glass/Polypeptide Graft Copolymer Nanomicelle Composites [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 69(2): 546–552.
- [48] Xia W, Chang J. Preparation, in Vitro Bioactivity and Drug Release Property of Well-Ordered Mesoporous 58S Bioactive Glass [J]. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2008, 354(12–13): 1 338–1 341.
- [49] Yan X, Yu C, Zhou X, *et al.* Highly Ordered Mesoporous Bioactive Glasses with Superior In Vitro Bone-Forming Bioactivities [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, 43(44): 5 980–5 984.
- [50] Combes C, Bareille R, Rey C. Calcium Carbonate-Calcium Phosphate Mixed Cement Compositions for Bone Reconstruction [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, 79(2): 318–328.
- [51] Ginebra M P, Traykova T, Planell J A. Calcium Phosphate Cements; Competitive Drug Carriers for the Musculoskeletal System [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(10): 2 171–2 177.
- [52] Wang X, Ye J, Wang Y. Influence of a Novel Radiopacifier on the Properties of an Injectable Calcium Phosphate Cement [J]. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3(5): 757–763.
- [53] Wang X, Ye J, Wang Y, *et al.* Control of Crystallinity of Hydrated Products in a Calcium Phosphate Bone Cement [J]. *Journal of*

- Biomedical Materials Research Part A*, 2007, 81(4): 781–790.
- [54] Wang X, Ye J, Wang Y, *et al.* Self-Setting Properties of a  $\beta$ -Dicalcium Silicate Reinforced Calcium Phosphate Cement [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2007, 82(1): 93–99.
- [55] Wang X, Chen L, Xiang H, *et al.* Influence of Anti-Washout Agents on the Rheological Properties and Injectability of a Calcium Phosphate Cement [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2007, 81(2): 410–418.
- [56] Qi X P, Ye J D, Wang Y J. Alginate/Poly (Lactic-Co-Glycolic acid)/Calcium Phosphate Cement Scaffold with Oriented Pore Structure for Bone Tissue Engineering [J]. *Journal of Biomedical Materials Research: Part A*, 2009, 89A: 980–987.
- [57] Qi X P, Ye J D, Wang X P, *et al.* Preparation and Characterization of Macroporous Calcium Phosphate Cement Scaffold with Oriented Pore Structure [J]. *Journal of the Chinese Ceramic Society*, 2007, 35(12): 1577–1581.
- [58] Li W J, Laurencin C T, Catterton E J, *et al.* Electrospun Nanofibrous Structure: a Novel Scaffold for Tissue Engineering [J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 60(4): 613–621.
- [59] Kim G M, Asran A S, Michler G H, *et al.* Electrospun PVA/HAp Nanocomposite Nanofibers: Biomimetics of Mineralized Hard Tissues at a Lower Level of Complexity [J]. *Bioinspiration and Biomimetics*, 2008, 3: 046 003–046 015.
- [60] Liu X, Won Y, Ma P X. Porogen-Induced Surface Modification of Nano-Fibrous Poly (L-Lactic Acid) Scaffolds for Tissue Engineering [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(21): 3980–3987.
- [61] Wei G, Ma P X. Partially Nanofibrous Architecture of 3D Tissue Engineering Scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(32): 6426–6434.
- [62] 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.
- [63] Gao C, Wan Y, Yang C, *et al.* Preparation and Characterization of Bacterial Cellulose Sponge with Hierarchical Pore Structure as Tissue Engineering Scaffold [J]. *Journal of Porous Materials*, 2011, 18(2): 139–145.
- [64] Liu X, Won Y, Ma P X. Surface Modification of Interconnected Porous Scaffolds [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2005, 74(1): 84–91.
- [65] He L, Zhang Y, 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): 4128–4138.
- [66] Shao J, Chen C, Wang Y J, *et al.* Structure and Surface Nanomechanics of Poly (L-Lactide) from Thermally Induced Phase Separation Process [J]. *Applied Surface Science*, 2012, 258(17): 6665–6671.
- [67] Shao J, Chen C, Wang Y J, *et al.* Early Stage Structural Evolution of PLLA Porous Scaffolds in Thermally Induced Phase Separation Process and the Corresponding Biodegradability and Biological Property [J]. *Polymer Degradation and Stability*, 2012, 97: 955–963.
- [68] Peng F, Shaw M T, Olson J R, *et al.* Hydroxyapatite Needle-Shaped Particles/Poly (L-Lactic Acid) Electrospun Scaffolds with Perfect Particle-along-Nanofiber Orientation and Significantly Enhanced Mechanical Properties [J]. *Journal of Physical Chemistry C*, 2011, 115(32): 15743–15751.

## 中国生物材料学会成立 张兴栋院士任理事长

2012年4月6日上午,中国生物材料学会成立大会暨第一届理事会在北京航空航天大学召开。这个新的一级学会的成立标志着我国生物材料学科和产业发展的一个新的里程碑。

中国生物材料学会旨在通过各种学术活动,为在不同学科和领域工作的生物材料科技、教育、企业和管理工作者提供一个多学科交叉对话和交流的平台,促进我国生物材料科学、教育、临床应用和产业的发展,促进国际生物材料科学和技术的交流与合作。

学会的英文名称为 Chinese Society for Biomaterials, 缩写为 CSBM。会上来自全国各地的生物材料专家选举产生了106名第一届理事会理事、34名常务理事、副理事长6名、秘书长1名。四川大学张兴栋院士被推选为第一任理事会理事长,师昌绪院士为名誉理事长。会上还一致通过了中国科学院上海硅酸盐研究所丁传贤院士等21名院士专家作为学会顾问的提议。

(来源:上海硅酸盐研究所)