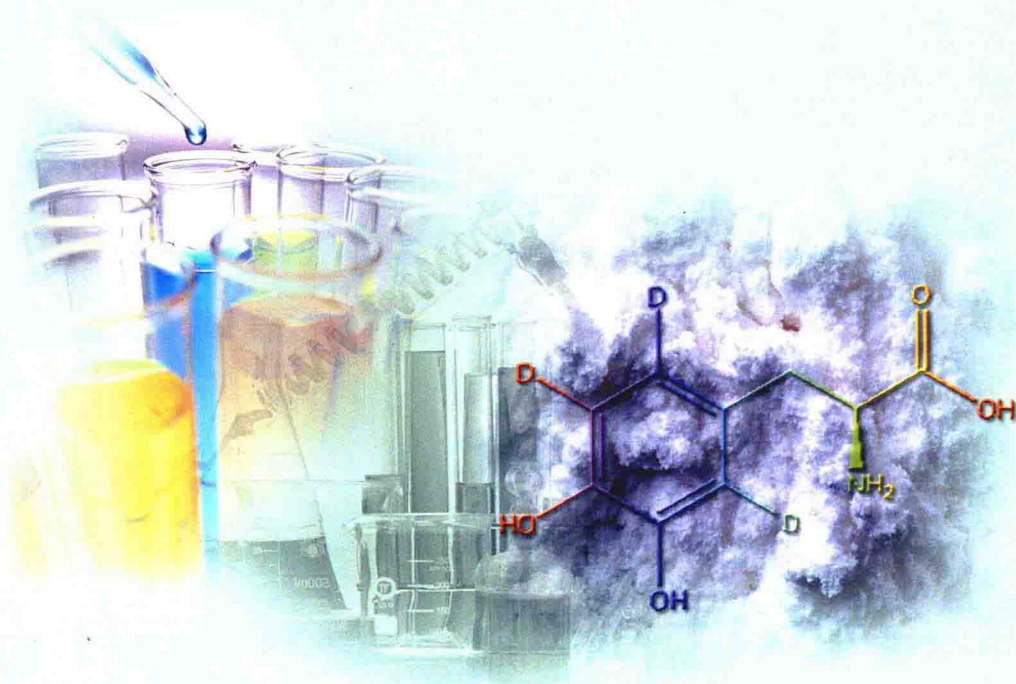


Mingjiao

uhe Cailiao Yanjiu

明胶 / 羟基磷灰石复合材料研究

滕淑华 王 鹏 著



中国矿业大学出版社

明胶/羟基磷灰石复合材料研究

滕淑华 王 鹏 著

中国矿业大学出版社

内 容 提 要

明胶/羟基磷灰石(HAP)复合物是近年来备受关注的一种骨修复材料。然而目前所制备的明胶/HAP 复合材料存在两相结合差、力学强度低、难以实现载药和骨修复的双层功能等缺点。针对以上问题,本书从明胶原料的选取、不同种类多糖的加入、复合物形态的改变、不同合成方法的尝试、制备工艺条件的优化等多方面,对明胶/HAP 复合材料的生物学性质、力学性能的改善,以及材料两相在微观结构上的复合进行了系统研究;通过化学合成的方法来制备明胶/HAP 复合物微球,以实现载药与骨修复的双层功能。

另外,本书还研究了不同形态的 HAP 晶体在明胶介质中的合成,通过对矿物相的组成、尺寸和形态等方面的研究来推测明胶在 HAP 晶体形成过程中所起的作用及其作用机

图书在版编目(CIP)数据

明胶/羟基磷灰石复合材料研究/滕淑华,王鹏著.

徐州:中国矿业大学出版社,2014.10

ISBN 978-7-5646-2370-8

I. ①明… II. ①滕… ②王… III. ①明胶—磷灰石
—复合材料—研究 ②羟基—磷灰石—复合材料—研究
IV. ①TQ431.3 ②TQ442.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第135606号

书 名 明胶/羟基磷灰石复合材料研究

著 者 滕淑华 王 鹏

责任编辑 马晓彦 于世连

出版发行 中国矿业大学出版社有限责任公司

(江苏省徐州市解放南路 邮编 221008)

营销热线 (0516)83885307 83884995

出版服务 (0516)83885767 83884920

网 址 <http://www.cumtp.com> E-mail: cumtpvip@cumtp.com

印 刷 江苏徐州新华印刷厂

开 本 787×960 1/16 印张 7.25 字数 131 千字

版次印次 2014 年 10 第 1 版 2014 年 10 月第 1 次印刷

定 价 36.00 元

(图书出现印装质量问题,本社负责调换)

前言

创伤、感染、肿瘤以及发育异常等原因会使骨丧失一些骨质而形成骨缺损。长期以来,临床所用的骨修复材料主要是自体骨和异体骨两类。但是自体骨移植来源有限、需进行二次手术,异体骨容易感染疾病并存在排异反应,这些都大大限制了它们在临床上的应用。金属、陶瓷、高分子材料是先后出现的人工骨修复材料,这三种单一组分的材料虽然都具备各自的优点,但在生物相容性、生物活性或力学相容性等方面又存在着某些严重的缺陷。为了弥补这些不足,近年来骨修复材料的研究向复合化的趋势发展。

明胶/羟基磷灰石(HAP)复合物是近年来备受关注的—种骨修复材料,它具有类似于自然骨的组成和结构,以及良好的生物相容性、可降解吸收性、骨传导性等生物学性质。然而,目前报道的各种方法所制备的明胶/HAP复合材料都存在两相结合差、力学强度低、难以实现载药与骨修复的双层功能等缺点,限制了材料的临床应用。针对这些问题,本书从明胶原料的选取、不同种类多糖的加入、复合物形态的改变、不同合成方法的尝试、制备工艺条件的优化等多方面进行了较系统的研究和论述。

目前对于明胶/HAP复合材料的制备,大多都仅限于HAP颗粒与明胶的机械混合。复合材料两相间缺乏有效的化学键合,也没有形成有序的微观结构,而这两方面却往往是复合材料性能的决定性因素。另外,明胶/HAP复合物较差的机械性能使其不能很好地应用于高负荷骨缺损的修复。因此,研究和改善材料的力学性能及材料两相在微观结构上的复合是本书研究的一个重要方面。

由于传统的明胶/HAP复合物通常是一些粉体材料,不具有药物缓释的功能,因此在进行骨修复前,需要对骨缺损处进行彻底的清创、消毒,否则常会因为伤口感染而导致移植失败。这种治疗方法既增加了患者的痛苦及治疗时间,同时也增加了医疗费用。相反,如果能将明胶/HAP复合物制成形状规则的微球,然后将抗癌或消炎的药物引入微球中,就可以利用药物定点释放提高治疗效果,简化用药方式,降低毒副作用,使材料在填充修复的同时也达到了

前 言

进一步治疗的目的。因此,本书的研究重点之二将是通过化学合成的方法来制备明胶/HAP 复合物微球。

另外,本书还从仿生学角度出发,利用明胶大分子的模板作用来调控 HAP 的成核和生长,并制备出具有不同形貌的单分散 HAP 晶体。为此,选用不同形式的明胶作为介质,然后分别采用重结晶法和双向扩散法来进行 HAP 晶体的沉积。同时,还通过对矿物相的组成、尺寸和形态等方面的研究来推测明胶在 HAP 晶体形成过程中所起的作用及其作用机理。

本书是笔者近十年来从事明胶/HAP 复合材料研究的积累和整理,得到了国家自然科学基金项目(51303207)、江苏省自然科学基金项目(BK20130173)、中央高校基本科研业务费专项资金(2011QNA06)的大力资助,在此表示诚挚的感谢。

明胶/HAP 复合材料的制备及其性能方面仍有许多问题有待于进一步的深入研究。而且,相信随着制备工艺的不断改善和应用领域的不断拓展,在明胶/HAP 复合材料的研究和应用方面将取得大量新的研究成果。限于本书作者当前的研究和写作水平,其中的观点和结论难免存在不尽完善之处,敬请广大读者和有关专家、学者批评指正。

著 者

2014 年 1 月

目 录

1 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 人体骨组织的结构及性能	2
1.2.1 骨的基本组成	2
1.2.2 骨的结构和形态	3
1.2.3 骨的力学性能	3
1.2.4 骨的矿化机制	5
1.3 骨修复材料的种类	6
1.3.1 金属材料	6
1.3.2 陶瓷材料	7
1.3.3 高分子材料	7
1.3.4 复合材料	8
1.4 胶原(明胶)/HAP 复合骨修复材料的研究进展	8
1.4.1 胶原和明胶作为生物材料的特点	9
1.4.2 复合物制备方法的概述	9
1.4.3 复合物的性质	14
1.5 临床对人工骨修复材料的要求	19
2 明胶/HAP 复合物粉体的制备及性质的研究	21
2.1 引言	21
2.2 实验部分	22
2.2.1 试剂及仪器	22
2.2.2 明胶/HAP 复合物的制备及表征	23
2.2.3 HAP/明胶/多糖复合物的制备及表征	24
2.3 结果与讨论	26
2.3.1 明胶原料的 α 组分含量对复合物性质的影响	26

2.3.2	多糖的加入对明胶/HAP复合物性质的影响	35
3	明胶/HAP复合物微球的合成与表征	48
3.1	引言	48
3.2	实验部分	50
3.2.1	试剂及仪器	50
3.3.2	基体式明胶/HAP复合物微球的制备	50
3.3.3	核壳式明胶/HAP复合物微球的制备	51
3.3.4	复合物微球的表征方法	51
3.3	结果与讨论	51
3.3.1	基体式明胶/HAP复合物微球	52
3.3.2	核壳式明胶/HAP复合物微球	62
4	不同形态的HAP晶体在明胶介质中的合成	70
4.1	前言	70
4.2	实验部分	71
4.2.1	试剂及仪器	71
4.2.2	重结晶法合成棒状HAP晶体	72
4.2.3	双向扩散法制备花状HAP晶体	72
4.2.4	样品的表征	73
4.3	结果与讨论	73
4.3.1	重结晶法合成大尺寸的棒状HAP晶体	73
4.3.2	不同形式的磷酸钙在明胶凝胶体系中的沉积	82
	参考文献	89

1 绪 论

1.1 引 言

生物医用材料,又称生物材料,是用来对生物体进行诊断、治疗和置换损坏的组织、器官或增进其功能的材料。生物医用材料的研制与开发不仅有助于患者部分或全部恢复受损组织的功能,减少病人的痛苦,而且为人类了解生命体与非生命体之间相互作用的机制提供了一条重要的途径,因此受到了世界各国的广泛关注。目前,对生物医用材料的研究已经涉及材料、医学、物理、生物化学及现代高技术等诸多学科领域。

早在公元前,古代中国人、罗马人就开始使用金、铜等材料修补牙齿和骨头。20世纪早期,生物医用材料主要是金属和合金,20世纪40年代以后,高分子材料开始用于生物医学,极大地推动了生物医用材料的发展。20世纪70年代初,陶瓷材料特别是生物活性玻璃受到了极大关注。但是,由于这些单一组分的生物材料不能很好地满足临床应用的要求,生物材料又出现了复合化趋势。复合材料的出现和发展,为获得结构和性质类似于人体组织的生物医学材料开辟了一条广阔的途径,为人工器官和人工修复材料的开发与应用带来了新的希望。近十几年来,随着生物技术在生物材料研制中的应用,生物医用材料的发展进入了高级阶段——组织工程,即通过构建具有一定活性的基体材料来制备生物相容性良好,并可被人体逐步降解吸收的器件或器官,以实现对人体缺损组织的修复或替代。组织工程的产生对相关的生物医用材料提出了新的挑战。

硬组织材料是生物医用材料的重要组成部分,在人体硬组织(骨、牙等)的缺损修复及重建已丧失的生理功能方面起着重要的作用。硬组织生物材料具有广阔的市场前景。据报道,1999年全球生物材料及其制品销售额达1 000亿美元,其中硬组织生物材料的销售额占总销售额的1/5。在我国,硬组织材料产业的发展由于人口众多和社会逐步趋于老年化而具有特殊的意义。国内

每年因为骨肿瘤切除手术后需要进行骨修复的病例就有 25 万例左右,人工关节置换手术约 3.5 万例,另外还有 775 万肢残患者和每年新增的 300 万骨损伤患者。因此,硬组织材料的研究一直以来都是生物医学材料领域中的前沿和热点。

为了制备和研究骨修复材料,首先要了解人体骨组织的物理、化学及力学性能。骨修复材料的组成及各方面性能都应该尽量接近人体自身固有骨组织的性能指标,才能更好地满足人体的需要。

1.2 人体骨组织的结构及性能

认识和了解骨的组成、结构以及物理、化学和力学性能,对于我们从定性或定量的角度来设计人造骨修复材料的微观结构和改善材料的性能都具有非常重要的指导意义。

1.2.1 骨的基本组成

骨由多种成分组成,包括骨矿盐、蛋白、水和其他大分子(脂质、糖等)。湿的皮质骨中含有约 69% 的矿物质、22% 的有机基质和 9% 的水。

骨中的矿物相(又称骨盐)主要由 84% 的磷酸钙、10% 的碳酸钙、2% 的柠檬酸钙、2% 的碳酸氢钠和 1% 的磷酸镁等组成。这些矿物质能够起到“支架”的作用,使骨骼具有优异的强度和韧性。磷酸钙矿物相大部分以弱结晶的羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)形式分布于有机质中,少部分无定型磷酸钙是最初沉积的无机盐,以非晶态形式存在,随后转变为结晶的 HAP。除了钙、磷酸根和羟基基团外,磷灰石晶体中还含有少量其他的一些矿物离子,如 Na^+ 、 Mg^{2+} 、 CO_3^{2-} 、 F^- 等。

骨中的有机类物质主要起促进骨骼生长、修复骨组织、供给骨生长发育所需的营养、连接和支持骨细胞以及参与骨骼新陈代谢等作用。I 型胶原纤维是骨中的主要有机相,占基质总质量的 90%~96%。胶原原分子是胶原纤维的基本结构单元。每个胶原原分子由 3 条具有 α 螺旋结构的多肽链相互缠绕而成。

骨的有机成分中除了胶原,还含有一些其他类型的骨胶原、非胶原蛋白、脂类、肽类等。



1.2.2 骨的结构和形态

人体骨通过非常复杂的方式巧妙地将有机的基质结构与无机的骨盐框架结构紧密地结合起来,在人体中实现生物和力学上的要求。骨骼有松质骨和密质骨两种,松质骨主要存在于长骨两端的骨骺中,而密质骨则存在于骨干中。

长骨的微观和宏观结构如图 1-1 所示。相邻的原胶原分子间并不是以首尾相接的方式连在一起的,而是沿着一个相互间错开 $1/4$ 的阵列规则排列。因此,在一个原胶原分子的尾与相邻分子的头之间留有约 $400 \text{ \AA}$ ($1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$) 的空隙。骨中的磷灰石主要位于原胶原分子间的间隙孔之内。骨单位内以及骨单位之间存在着连通的孔道系统,如小管、陷窝以及伏克曼式管,它们最终都与骨髓腔相通,并在新陈代谢中发挥疏导作用。长骨两端的松质骨是一种由棒状或片状物相互连接而成的蜂窝状材料,它在低应力区形成低密度、开细胞和棒状结构,而在高应力区则出现高密度、闭细胞和片状结构。

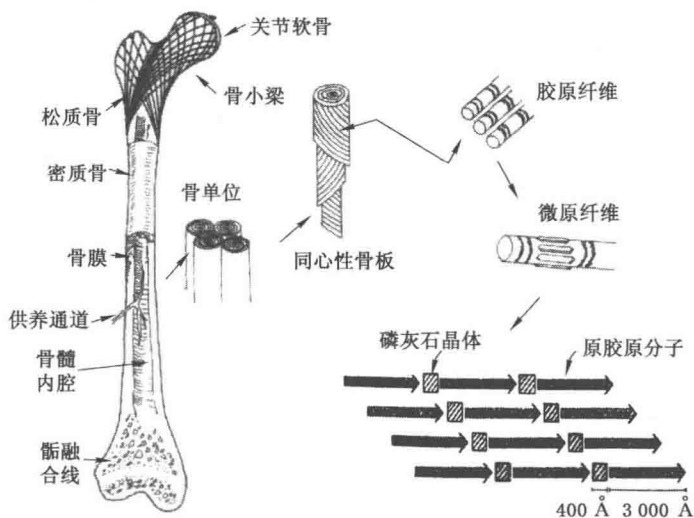


图 1-1 长骨的分级结构示意图

1.2.3 骨的力学性能

作用在骨骼上的应力有几种不同的形式,如压应力、拉应力、弯曲应力、扭

转应力及剪切应力等。骨的最基本的力学性能可以通过单轴力学试验,即在一个方向上对制备好的标准样品逐渐施加载荷直到发生骨折而获得。图 1-2 所示是对湿的股骨密质骨进行单轴拉伸实验所得的应力-应变曲线,此曲线可被划分为 3 个区:初始线性区、屈服区和塑性区。骨在线性区内发生弹性形变,由初始线性区的斜率可以求得样品的杨式模量。骨的强度特性主要表现在屈服区和塑性区。骨的屈服强度 σ_Y 出现在线性区和塑性区的连接处,此时,骨开始发生永久性的变形,并出现骨组织维系结构的损坏。当达到最大强度 σ_{ult} 时,就会发生骨折。在低应变率下,骨有非常好的韧性,这主要归因于它的层状结构使裂纹在传播一点点之后就结束了。但在高应变率发生断裂时,骨表现得更像脆性材料。

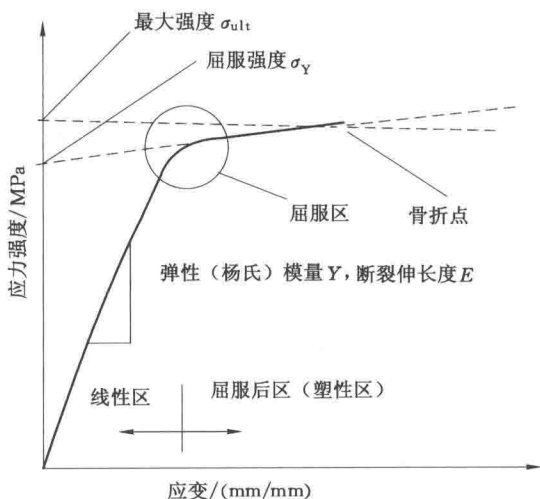


图 1-2 拉伸实验中密质骨典型的应力-应变曲线

骨的极限强度和弹性模量随着年龄的增长会逐渐下降,但前者比后者更快、更明显,因而骨的脆性增加,较低的形变就可引起骨折,骨折所需能量也大大下降。另外,不同部位的骨的力学性能也不同,当我们讨论骨的力学性能时,必须指明是研究骨的哪一部分。

除了年龄、性别和骨的部位外,骨的机械强度还与下列因素有关:骨的取样(干与湿)、矿物相的含量、加载的速率和时间、载荷的方向等。



1.2.4 骨的矿化机制

骨组织的矿化过程是生物大分子指导无机晶体的晶核形成、定向及生长的过程,是有机相-无机相、无机相-无机相界面分子识别的过程。这一过程具有动态和受控的特征,其每一步都发生在一定的时间和精确的位置上。从天然骨的化学组成、结构特征及优良性能可以推断出,承担骨的矿化职能的生物化学系统一定是一个非常复杂、非常有效的体系。首先,这一系统需要包含有效的矿化模板生成机制和矿化原料供应机制。另外,由于胶原基质的预组装过程和磷灰石矿物的沉积过程是各自按固有的振荡周期进行的,因此这一系统还需要包含矿化节律机制。所有这一切都是由生物基因库决定的,都是生物演化的结果。

骨的整个矿化过程可大体分为3个阶段:(1)矿化模板的构建。(2)通过有机-无机界面的分子识别来控制无机晶体的成核和定向生长。(3)亚单元的生物矿化体进一步组装成具有多级结构的生物矿化材料。磷酸钙矿物通过晶体生长进行组装得到亚单元,同时大小、形态、结构和取向受到模板的控制。在细胞的参与下,亚单元组装成高级的结构。该阶段是造成生物矿物材料与人工制备材料性能差异的主要原因。

由上述可见,在骨的矿化过程中,胶原分子本身的结构是控制磷灰石晶核形成的关键性因素。骨中的无机相并非磷酸钙晶体的分散的集合体,而是一个连续相。另外,磷灰石晶体在胶原纤维“孔区”内的形成,并不会破坏胶原纤维的结构。通过逐步地钙化,骨质中钙的含量逐渐增多,胶原的硬度随之增加,骨质的密度与强度也加大。

除了胶原蛋白外,骨中的一些非胶原蛋白,如骨桥素(osteopontin)、骨涎蛋白(bone sialoprotein)、骨连接素(osteonectin)和骨钙素(osteocalcin)等,也在骨的矿化过程中发挥着重要的作用。虽然它们的含量极微,但可引导磷酸钙的成核,调控矿物沉积的方位、尺寸和晶体习性等。它们对于骨的矿化过程的调控机理,目前还尚未完全明确。

总之,骨组织矿化最显著的特征是:在常温、常压条件下,通过有机大分子和无机物离子在界面处的相互作用,从分子水平控制无机矿物相的析出,使骨组织具有特殊的多级结构和组装方式,从而具有许多独特的、优异的性能。

了解骨的组成、结构、性能及其矿化原理,为材料工作者在设计骨修复材料时提供了非常重要的启发和思路,促进了骨修复材料的研究和发展。模拟骨的矿化过程,合成一些具有与天然骨相类似的组成、结构和性质的骨修复材

料,已经成为材料化学研究的前沿和热点。

1.3 骨修复材料的种类

虽然骨组织具有再生和自修复的能力,但对于由创伤、感染、肿瘤以及发育异常等原因所造成的大面积骨缺损,在单纯依靠骨的修复无法愈合的情况下,则需借助生物材料来治疗。骨损伤较轻时,一般使用骨水泥或骨填充材料即可使其愈合;而损伤严重时,就需对其进行移植手术。长期以来,临床所用的骨移植材料主要有自体骨和异体骨两大类。自体骨移植是从患者其他部位的骨骼处取出一定数量的骨块,然后将其移植到需要植骨的部位。虽然自体骨是最理想的植骨材料,但一方面自体骨的来源有限,仅限于髂骨、肋骨、腓骨和胫骨等部位,无法满足大量骨缺损修复的需要;另一方面自体骨移植会造成取骨区的各种并发症,如疼痛、血肿形成、感染、功能障碍等,而且自体骨移植需要进行二次手术,这既给患者带来额外的痛苦,又不利于患者术后及时进行功能康复的治疗。因此,自体骨移植无异于“拆东墙补西墙”。异体骨主要来源于尸体、动物或患者家属。虽然来源相对充足,但异体骨移植容易产生免疫排斥反应,并且有感染 HIV 和肝炎等病毒的可能,移植的失败率也比较高。另一个问题是异体骨的制样、处理和存储的成本很高,在体内被取代的过程缓慢,新生骨体积偏小,影响患者的功能恢复。

鉴于自体骨和异体骨在骨修复方面所存在的缺陷,人们开始尝试通过合成的途径来获得一种理想的人工骨修复材料。近 30 年来,骨修复材料的发展非常迅速。从最初的金属、陶瓷等无机材料发展到高分子、聚合物等有机材料,从单一组分的材料到各种组分的复合材料,从粉体材料到各种形状的大块材料,骨修复材料已经涵盖了材料科学中的众多领域。目前用于骨修复的生物材料分为以下四种:金属材料、陶瓷材料、高分子材料和复合材料。

1.3.1 金属材料

金属材料主要用作承载的植入体,如髌和膝盖假体及骨折缝合线、钉子、螺丝钉和固定板等。虽然有时会用到金、铂等纯金属,但合金(包含两种或更多元素)通常具有更好的材料特性,如强度和抗腐蚀性。在用于骨修复的金属材料中,有三种材料占主要地位:316L 不锈钢、Co-Ni-Cr-Mo 合金(F562)以及钛和钛合金。

金属材料普遍具有很好的机械性能,容易加工和成型,适用于硬组织的替



换。但是作为植入材料时,金属的生物相容性比较差,在不利于它们的体液环境下会被逐渐腐蚀。体液腐蚀会导致金属植入材料逐步损失,从而影响材料性能,更重要的是腐蚀的产物(如离子、化合物、磨粒等)会从金属材料表面逸出进入骨组织,并对生物体造成危害。另外,大多数金属材料缺乏生物活性,难与骨组织键合。与自然皮质骨相比,金属的弹性模量至少高出7倍,这种机械性能的失配会导致“应力遮挡”,这种条件下,种植体附近会产生骨吸收(骨丧失)。造成这种临床并发症的原因是:作用在肌体上的力学载荷会优先分布于金属假体上,使骨头失去了用来维持内环境稳定的机械刺激。

1.3.2 陶瓷材料

用于骨修复的生物陶瓷材料通常是由在生理环境中存在的离子(Ca、P、K、Mg、Na等)或对人体组织仅有极小毒性的离子(Al、Ti等)构成的,因此具有良好的生物相容性。根据材料在生理环境下的化学活性,可将陶瓷分为惰性陶瓷和活性陶瓷。主要的惰性陶瓷有氧化铝和氧化锆等,他们的结构都比较稳定,分子中的键力较强,而且都具有较高的机械强度、耐磨性和化学稳定性。临床应用的生物活性陶瓷主要有活性玻璃、羟基磷灰石以及磷酸三钙(TCP)等,它们在生理环境中可通过其表面发生的生物化学反应与组织形成化学键合。其中,磷酸三钙是临床上应用较广的一种陶瓷材料,它可以在生理环境下被逐步降解和吸收,并随之为新生骨组织所替代。

陶瓷材料具有化学稳定性好、耐磨、耐腐蚀、生物相容性好等优点。缺点是:陶瓷属脆性材料,难加工和成型,拉伸性能较差。虽然在压缩时它们具有很高的强度,但在承受拉伸和弯曲载荷时,陶瓷在很小的应力下就会断裂或破坏。在所有的生物医用陶瓷材料中,氧化铝具有最好的力学性能,但是它的拉伸性能还是低于金属材料。因此,陶瓷材料现主要用作小的承力部件、涂层和低负载的植入体。

1.3.3 高分子材料

骨修复用的高分子材料可以是人工合成的,也可是天然产物,按性质可分为惰性材料和生物可降解材料。惰性高分子主要包括聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)等,要求在生物环境中能长期保持稳定,不发生降解、交联或物理磨损等,并具有良好的物理机械性能。可生物降解的高分子包括胶原(明胶)、壳聚糖、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸(PLA)以及它们的共聚物(PLGA)等,要求其本身和降解产物不对机体产生明显的毒副作用,材料的降解产物能通

过正常的新陈代谢被机体吸收利用或排出体外,同时材料不致发生灾难性的破坏。

高分子材料的种类多、应用广、重量轻、容易制备和成型,但是材料在生理环境下容易老化,使用寿命较短。另外,大多数高分子材料的力学性能较差,在体内的降解速率不易控制,常存在强度衰减过快的问题,难与骨的生长速率达到一致,以及具有一定的疏水性,细胞黏附难、生产周期长等缺点,因此在临床上仍不能满足骨修复的需要。

1.3.4 复合材料

由于人体结构与功能的复杂性,以及生物材料在人体内具体应用形式和场合的不同,对材料各项性能指标的要求也不一样,单一组分或单一结构的金属、陶瓷和高分子材料有各自的优势也存在各自的不足,无法满足机体对生物材料性能多样性的要求。复合材料就是综合上述3种材料各自的组分和结构性能方面的优势,形成具有综合性能的生物材料,能更好地实现其在生物体内的修复功能。其中,基于磷酸钙的复合材料是目前研究和应用最为广泛和深入的一类骨修复材料。

磷酸钙主要包括 HAP 和 TCP,它们具有良好的生物相容性,并已广泛用于临床。磷酸钙材料具有骨传导性,它不仅能引导新生骨组织从宿主骨沿着植入体界面或向植入体内部的生长,而且能够与周围的骨组织形成良好的骨性结合。然而,纯粹的磷酸钙材料在具体的应用中还存在着一些缺陷。例如,以块状材料为使用形式的 HAP 存在脆性大、不易加工、与周围组织吻合不好、会引发伤口破裂和继发感染等问题。粉末状 HAP 由于颗粒间缺乏黏附性,临床可操作性差,植入体内后颗粒易弥散、移位,大大地影响了治疗的效果。为了克服这些缺陷,许多学者将磷酸钙与其他材料进行复合,形成了各种各样的基于磷酸钙的复合材料。这类复合材料大致分为3类:①与天然生物材料的复合,如胶原、明胶、海藻酸钠、壳聚糖等;②与非天然生物材料的复合,如钛及钛合金和不锈钢等无机金属材料,以及聚乳酸、聚乙醇酸、聚氨酯等有机高分子材料;③与多种材料的复合,形成壳聚糖/PMMA/HAP、HAP/TCP/骨形成蛋白(BMP)等三组分及以上的复合物。

1.4 胶原(明胶)/HAP 复合骨修复材料的研究进展

近年来,胶原(明胶)/HAP 复合材料由于具有与自然骨相类似的组成、结

构,以及良好的生物相容性、骨传导性、可与自然骨形成骨性键合等生物学特性,因而成为备受关注的一种重要的骨修复材料。胶原(明胶)/HAP 复合材料植入体内后,可为细胞提供与自然骨相类似的微环境,这有助于骨系细胞的黏附、增殖及功能发挥,其修复效果得到明显加强。本节着重对近几十年来国内外学者在胶原(明胶)/HAP 复合材料的制备方法及性质研究方面所做的工作进行评述。

1.4.1 胶原和明胶作为生物材料的特点

以胶原为主要或唯一组分制备的不同形式的生物材料已在烧伤、创伤、药物传输、人工构建皮肤以及骨骼、心血管、食管、眼角膜疾病、美容和矫形等众多领域中得到了应用。胶原是骨形成过程中由成骨细胞分泌的细胞外基质,是天然骨组织中的主要有机成分,因此胶原作为骨组织工程支架材料具有许多独特的优点:① 胶原纤维具有高张力、低延展性、纤维定向性和可控的交联度,在成熟的组织中除了起结构作用外,还对发育中的组织也有定向作用。② 胶原良好的黏性使其在临床上可作为颗粒型 HAP 的黏结成型剂。③ 胶原在体内无毒、抗原性低、生物相容性好、可被降解和吸收。胶原降解后释放大量的氨基酸于周围环境中,在胶原材料表面形成氨基酸库,为新骨的形成提供充足的营养成分。④ 胶原分子与细胞有较高的亲和力,能促进细胞迁移、黏附、分化和调节细胞生长。胶原作为生物材料已越来越引起医学、材料学和生物工程领域的广泛重视。

明胶是胶原降解的产物,很早就被广泛地应用于医药、食品、照相等领域。明胶不仅很好地保持了胶原作为生物材料所特有的一些优点,还具有水溶性、价格便宜、原料易得等独特的优势。

然而,无论是胶原还是明胶,它们单独作为骨移植时都存在机体吸收过快、机械性能差的问题,还远不能满足骨修复的要求。如果能将胶原(明胶)与 HAP 复合,既可有效地避免上述缺陷,又可利用胶原(明胶)良好的黏性,把颗粒型 HAP 黏合到一起,防止其植入体内后发生脱落、松动等现象。另外,在模拟人体生理的环境下,也可利用胶原(明胶)的模板作用来促进 HAP 在胶原纤维上的沉积,从而制备出胶原(明胶)/HAP 的仿生骨修复材料。

1.4.2 复合物制备方法的概述

根据胶原(明胶)与 HAP 两相间复合方式的不同,可将目前制备胶原(明胶)/HAP 复合材料的众多方法归纳为两种:一种是共混法,即将颗粒状 HAP

与胶原(明胶)进行直接的混合;另一种是沉积法,主要是通过化学反应使 HAP 晶体沉积到胶原(明胶)基质上,从而形成两者的复合物。上述方法主要用于制备胶原(明胶)/HAP 复合物的粉体材料。最近几年,国外也有少数课题组开始着手复合物微球的研究,因此我们在本节中也简单介绍了微球的一些制备方法。

1.4.2.1 粉体的制备

(1) 共混法

颗粒型 HAP 人工骨由于颗粒间缺乏黏附性,临床可操作性差,植入体内后颗粒易弥散、移动,大大地影响了治疗的效果。胶原(明胶)蛋白具有良好的黏性,可作为 HAP 的黏结成型剂。将两者混合制成的复合人工骨,不仅可以克服单一材料存在的缺点,而且在动物实验和临床应用中也都能取得较好的操作性能和修复效果。根据相关文献、资料、报道可知,将胶原溶解成糊状后与 HAP 微粒按 1:1 的体积比混合,所制成的复合物具有良好的组织相容性和较理想的操作性能。M. Okazaki 等学者将合成的碳酸磷灰石与不同浓度的胶原溶液混合,经过自然干燥和紫外线照射处理后,植入到兔子头盖骨的骨膜下进行动物实验。结果表明,复合物在体内有较好的强度保持能力和良好的生物相容性。

共混法是制备胶原(明胶)/HAP 复合物最简单、方便的操作方法,而且可以按照需要进行不同比例的混合,适于大批量的制备。但是,这种方法只是胶原(明胶)与 HAP 两相之间的一种物理混合,复合物中的胶原(明胶)主要是作为 HAP 颗粒的黏合剂,而并没有与 HAP 在分子水平上形成紧密的键合,因此这种方法制备的复合物只能从成分上而不能从结构上进行仿生。

(2) 沉积法

这种方法是利用生物系统在分子水平上存储和加工信息的功能,通过体外模拟天然骨的生物矿化和自组装机理,以 I 型胶原分子(明胶)为模板,引导磷灰石矿物相的成核和定向生长,并以此来合成类骨胶原(明胶)/HAP 复合材料。

胶原纤维中含有沉积矿物的位点,它的结构对于 HAP 的定向沉积具有诱导作用。胶原降解成明胶后,大部分的螺旋结构被破坏,但是在特定条件下,明胶中的一部分螺旋结构会被重新恢复,这就使得明胶也或多或少地具有了诱导矿物沉积的作用。利用胶原(明胶)的这一作用,通过化学反应,使 HAP 晶体逐渐沉积到胶原(明胶)基质中,这是目前制备胶原(明胶)/HAP 复合材料时普遍采用的方法。根据制备原理的不同,该法又可分为均相沉淀法、相界面沉积法、双向扩散法及电化学方法等。