

李玉宝 主编  
顾宁 魏于全 副主编

# 纳米生物医药材料



3.08



化学工业出版社

# 纳米生物医药材料

李玉宝 主编  
顾 宁 魏于全 副主编

化学工业出版社

·北 京·

(京) 新登字 039 号

**图书在版编目 (CIP) 数据**

纳米生物医药材料/李玉宝主编. —北京: 化学工业出版社,  
2003. 11

ISBN 7-5025-4912-9

I. 纳… II. 李… III. 生物医学工程-生物材料: 纳米材料  
IV. R318. 08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 100588 号

---

**纳米生物医药材料**

李玉宝 主编

顾宁 魏于全 副主编

责任编辑: 王秀鸾

责任校对: 陈 静

封面设计: 蒋艳君

\*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 14 $\frac{1}{4}$  字数 347 千字

2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4912-9/R·182

定 价: 38.00 元

---

**版权所有 违者必究**

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

# 序 言

纳米材料与技术 在生物医学、药学中的应用日益受到人们的重视。“纳米生物医药”这一概念正被科技界和产业界认同。进入新世纪，为了与科技和经济发展需求相适应，发达国家和一些发展中国家纷纷加大了对纳米生物医药技术的研究、开发和产业化的支持力度。纳米生物医药材料将解决人们对高性能组织修复、器官替换、疾病诊断与治疗等的迫切需求，预期在未来一二十年内，与医疗、卫生和健康领域相关的纳米技术的研究成果将影响到数千亿美元的医药制造业。由此可见，纳米技术在生物医学、药学、人类健康等领域有广阔的发展前景。

自然界存在许多具有优良力学性质的天然生物复合材料，如木、竹、珠母、贝壳及动物的骨、软骨、肌腱和韧带等，它们是从生物多糖到各种各样的蛋白质、无机物和矿物质通过天然组合构造而形成的。生物体是长期自然进化的结果，在生物体中存在大量精细的纳米结构：从核酸、蛋白质、病毒到细胞器，大量生物结构的尺寸在 100nm 范围内；构成自然骨、牙无机成分的磷灰石也是以纳米形态存在的。模拟人体组织成分、结构与力学性能的纳米生物复合材料是一个非常重要的研究方向。对天然生物材料的形成及其性能研究发现：人的牙齿非常耐磨是因为它是由定向生长的纳米粒子构成；天然珍珠壳和釉瓷虽有相似的强度，但它们的韧性相差很大，珍珠壳是无机纳米碳酸钙与有机纳米薄膜交替叠加而成。这些天然生物材料的特异性都与其细微的纳米结构有关，生物结构这种优异的力学性能给材料设计以极大的启示。

纳米药物实际上也是纳米复合材料，或称纳米组装体系，是按照人类意志组装合成的纳米结构系统。现代药学研究可以通过利用纳米技术手段，使药物具有更多优点，如好的稳定性、对胃肠刺激性小、毒副作用小、药物利用度高、可靶向给药、有缓释作用等。因此，将纳米技术用于药物的研究开发将是现代药学发展的重要方向。

著名材料学家师昌绪院士等老一辈科学家，从国际科技和经济发展的战略高度出发，大力倡导并促进我国纳米技术和生物医学材料事业的发展。纳米技术与生物医学材料和医药科学的不断交叉与融合，正在产生新兴学科领域，加速高新技术产业的发展。本书是为了适应纳米生物医药材料及其技术日益蓬勃发展而撰写的，书中内容尽可能反映了该领域最新研究成果和发展趋势，具体涉及：仿生纳米结构与生物分子器件，纳米硬组织修复材料，多肽蛋白药物和基因转载体材料，纳米药物控释系统，纳米药物与制剂，生物检测、医学诊断与治疗用纳米材料，纳米医学造影材料，分子生物芯片，口腔医学纳米材料以及纳米材料表征技术等。

尽管付出了艰辛的努力，但作者们所拥有的知识和技能依然远远不能全面和系统地反映纳米生物医药这一广阔领域和日新月异的发展变化。相互学习和交流既是撰写本书的初衷也是本书希望达到的目的，能使阅读本书的大学生、研究生和同行产生科学研究和造福人类的创造灵感，则是我们最大的收获。

写一本反映纳米生物医药领域发展前沿和自身研究实践结果的书，使本书作者从不同学科领域走到了一起。本书第一、第二和第三章由李玉宝教授撰写，第九和第十一章由李玉宝

教授和魏杰博士撰写；第四、第五和第六章由魏于全教授和田聆博士撰写；第七章和第八章，以及第五章、第六章的部分内容由顾宁教授撰写；第十章由魏世成教授撰写。

作者们要感谢国际同行 Uri Banin 教授，Stephen O'Brien 教授，Tuan Vo-Dinh 教授，K. de Groot 教授，J. A. Jansen 教授，Andy Watson 博士，Andreas Kadavanich 博士，D. K. Kim 博士，Martin Hug 博士，O. Mykhaylyk 博士，Kumar MR 博士，以及杨爱萍，严永刚，王学江，左奕，许风兰，姜愚，刘芬，杨金亮等老师和同学对本书编著工作的大力支持。

李玉宝

2003 年 8 月

## 内 容 提 要

本书系统、全面介绍了纳米生物医药材料的最新研究成果和发展趋势。具体涉及：纳米生物医药材料进展、发展方向；仿生纳米结构和生物分子器件；纳米硬组织修复、多肽蛋白药物和基因转载体材料；医学造影、口腔医学、生物检测、医学诊断和治疗用纳米材料；纳米药物控释系统、纳米药物与制剂、分子生物芯片。

本书可为广大从事新材料开发和纳米研究的科技人员提供帮助，同时也可成为有关专业院校师生的参考书。

# 目 录

<b>第一章 纳米生物医药材料及其进展</b> .....	1
第一节 引言.....	1
第二节 纳米无机生物材料.....	1
第三节 纳米高分子生物材料.....	2
第四节 纳米生物复合材料.....	2
第五节 药物的纳米化技术.....	3
第六节 纳米生物医药材料的发展方向.....	4
参考文献.....	5
<b>第二章 仿生纳米结构与生物分子器件</b> .....	7
第一节 生物纳米结构.....	7
第二节 仿生纳米材料.....	11
第三节 生物分子与纳米器件.....	15
参考文献.....	27
<b>第三章 纳米硬组织修复材料</b> .....	30
第一节 纳米级类骨磷灰石晶体的合成.....	30
第二节 HA 与高分子复合生物材料.....	34
第三节 生物材料表面纳米化技术.....	43
第四节 纳米羟基磷灰石/聚酰胺复合材料生物学研究.....	47
参考文献.....	56
<b>第四章 多肽蛋白药物和基因转运载体材料</b> .....	61
第一节 多肽蛋白药物的特点.....	61
第二节 多肽蛋白药物对载体材料的要求.....	63
第三节 多肽蛋白药物的载体材料.....	64
第四节 非病毒基因载体材料研究的现状.....	70
第五节 脂质体基因载体.....	74
第六节 生物降解聚合物基因载体材料.....	78
参考文献.....	79
<b>第五章 纳米药物控释系统</b> .....	80
第一节 药物的控制释放.....	80
第二节 药物控制释放的机制.....	83
第三节 纳米药物控释系统的类型、特点及要求.....	86
第四节 纳米药物控制释放材料体系.....	93
第五节 药物的纳米载体.....	101
第六节 纳米药物控释系统的应用.....	105

参考文献	107
<b>第六章 纳米药物与制剂</b>	109
第一节 新型制剂技术与药物纳米化	109
第二节 纳米胶囊材料和载体材料	115
第三节 纳米粒的制备方法	121
第四节 纳米药物的应用	126
第五节 靶向药物	129
第六节 纳米技术与中药现代化	132
参考文献	136
<b>第七章 生物检测、医学诊断与治疗用纳米材料</b>	138
第一节 新型荧光检测技术——纳米晶量子点	138
第二节 铁氧体纳米磁性材料及相关应用技术	141
第三节 磁性微球在生物分离等方面的应用	145
第四节 纳米磁性材料在肿瘤磁过热疗法中的应用	147
第五节 纳米生物传感器	149
参考文献	153
<b>第八章 纳米医学造影材料</b>	156
第一节 磁共振成像的基本原理与主要参数	156
第二节 纳米造影材料的分类与特点	158
第三节 纳米造影材料在生物医学中的应用	160
参考文献	163
<b>第九章 分子生物芯片</b>	164
第一节 生物芯片检测的基本原理及种类	164
第二节 生物芯片的制作	166
第三节 新型的生物芯片	167
第四节 生物芯片在医学中的应用	169
第五节 生物芯片技术在中药研究与开发中的应用	173
第六节 生物芯片在药物靶点发现与药物作用机制研究中的应用	176
第七节 生物芯片作为高通量药物筛选平台的应用	179
参考文献	180
<b>第十章 口腔医学纳米材料</b>	184
第一节 纳米技术与口腔材料	184
第二节 纳米材料与口腔疾病治疗	188
第三节 纳米技术与口腔医学进展与展望	190
参考文献	191
<b>第十一章 纳米材料表征技术</b>	193
第一节 材料的表征	193
第二节 纳米材料和纳米结构	194



第三节	化学成分表征.....	202
第四节	纳米微粒的表征.....	204
第五节	纳米材料的表面分析方法.....	206
第六节	纳米材料表征的应用方向.....	213
参考文献	.....	215

# 第一章 纳米生物医药材料及其进展

## 第一节 引言

纳米生物医药材料包括纳米生物医用材料、纳米药物及药物的纳米化技术。纳米材料与技术在生物医药材料上有广泛的应用前景。1994年10月在第二届国际纳米材料学术会议上美国普林斯顿大学一位教授在邀请报告中乐观地估计,纳米材料在21世纪很可能成为生物医药材料的核心材料,这是因为生物体的骨骼、牙齿等都发现有纳米结构如纳米磷灰石的存在;贝壳、甲虫壳、珊瑚等天然材料具有特别优异的力学性能,它们是由被某种有机黏合剂连接的有序排列的纳米碳酸钙颗粒构成的。颗粒在1~100nm范围内的材料被称为纳米材料,纳米颗粒的粒径比毛细血管通路还小1~2个数量级,因而可用磁性纳米材料定向载体,通过磁性导航系统将药物输到病变部位释放,增强疗效,被称为“生物导弹”;特殊的纳米粒子还可进入细胞内部结构从而达到基因治疗的目的。作为药物的载体,纳米材料在生物医药领域尽可一展身手,纳米微粒在控制药物释放中具有重要的作用;而将纳米微粒与其他材料相复合制成多种多样的复合材料更可以产生许多新奇的优良特性。药物的纳米化有利于药物被肌体的吸收或靶向控制释放,大幅提高药物的生物利用度。简而言之,纳米生物医药材料就是纳米材料和纳米技术与生物医用材料和药物的交叉。开展纳米生物医药材料的研究无疑将会为人类社会的进步做出巨大的贡献。

## 第二节 纳米无机生物材料

传统的氧化物陶瓷是一类重要的生物医用材料,在临床上已有多方面的应用,主要用于制造人工骨、骨螺钉、人工齿以及牙种植体等,不受负重影响的人工海绵骨及骨的髓内固定材料。纳米陶瓷的问世,将会使陶瓷材料的强度、硬度、韧性和超塑性都大为提高,因此在人工器官制造,临床应用等方面,纳米陶瓷材料将比传统陶瓷有更广泛的应用并具有极大的发展前景。

颗粒尺寸分别为23nm和32nm的 $Al_2O_3$ 和 $TiO_2$ 对成骨细胞的附着力大大高于尺寸为62nm的 $Al_2O_3$ 和 $2\mu m$ 的 $TiO_2$ 。这样,它们与活细胞有较好的相互结合性能,可以成为矫形科和牙科手术的良好材料。纳米微孔玻璃粉也是一种新型的无机纳米生物材料,近年来在生物医学领域被广泛用作功能性基体材料,纳米微孔玻璃可以用作微孔反应器、生化分离基质、生物酶催化剂载体、药物控制释放体系的载体等。

碳是构成人体组织的重要元素。自1963年Gott在研究人工血管过程中,发现碳具有良好的抗血栓性能以来,碳材料在医学上获得了广泛的应用。纳米碳材料具有缺陷数量少、比表面积大、结构致密等特点,可使碳人工器官、人工骨、人工齿、人工肌腱的强度、硬度、韧度等多方面性能显著提高;此外,利用纳米碳材料的高效吸附特性,还可以将它用于血液净化系统,清除某些特定的病毒或成分。

纳米 $SiO_2$ 微粒很容易将怀孕8星期左右妇女的血样中极少量的胎儿细胞分离出来,并能准确地判断是否有遗传缺陷;利用纳米微粒细胞分离技术很可能在肿瘤早期的血液中检查

出癌细胞，实现癌症的早期诊断和治疗；同时，用纳米微粒去检查血液中心肌蛋白，可帮助治疗心脏病。

10~50nm  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米粒子表面涂覆高分子材料后，外部再与蛋白结合可以注入生物体中，目前这种技术已通过了动物临床实验，这种载有高分子和蛋白的磁性纳米粒子作为药物的载体，经过静脉注射到动物体内，在外加磁场下通过纳米微粒的磁性导航，使其移向病变部位，达到定向治疗的目的，这就是磁性超微粒在药物学应用的基本原理。

### 第三节 纳米高分子生物材料

纳米高分子材料主要是通过微乳液聚合的方法得到的，粒径尺度在 10nm 左右，这些纳米粒子可以用于某些疑难病的介入诊断和治疗。由于纳米粒子比红细胞小得多，可以在血液中自由运动，因此可以注入各种对机体无害的纳米粒子到人体的各部位，检查病变和进行治疗。动物实验结果表明，将载有地塞米松的乳酸-乙酸共聚物的纳米粒子，通过动脉给药的方法送入血管内，可以有效治疗动脉再狭窄；而载有抗增生药物的乳酸-乙醇酸共聚物纳米粒子经冠状动脉给药，可以防止冠状动脉再狭窄。由于纳米粒子的粒径很小，具有大量的自由表面，使得纳米粒子具有较高的胶体稳定性和优异的吸附性能，并能较快地达到吸附平衡，因此纳米聚合物粒子可以直接用于生物物质的分离；将纳米颗粒压成薄片制成过滤器，由于过滤孔径为纳米级，在医药工业中可用于血清的消毒等。

包裹或表面结合疫苗的纳米粒子的辅助作用在于持久地释放被包裹的抗原。Stieneker 等发现聚甲基丙烯酸纳米粒子对大鼠体内的艾滋病毒疫苗起辅助作用时，与氢氧化铝或水溶解的辅助作用相比，抗体的滴定率要高 10~100 倍。纳米粒子缓释抗肿瘤药物延长了药物在肿瘤内的存留时间，减慢了肿瘤的生长，与游离药物相比延长了患肿瘤个体的存活时间；由于肿瘤组织血管的通透性也较大，所以，静脉途径给予的纳米粒子可在肿瘤内输送，从而可提高疗效，减少给药剂量和毒性反应。

通过对纳米粒子的修饰，可以增加其对肿瘤组织的靶向特异性。如 Allemann 把抗肿瘤药  $\text{ZnPcF16}$  装载到聚乳酸 (PLA) 纳米粒子和聚乙二醇 (PEG) 修饰的 PLA 纳米粒子中，给小鼠静脉注射后，发现前者的血药浓度较低。这是因为 PEG 修饰的纳米粒子能减少网状内皮系统的摄取，同时增加肿瘤组织的摄取。纳米粒子早已用作药物的载体治疗内皮系统的细胞寄生物。纳米粒子包裹的药物沿着静脉迅速聚集在肝和脾等网状内皮系统的主要器官，使由于治疗药物的非特定聚集而引起的毒性被降低了，一项利用抗生素治疗细胞内感染的研究表明被纳米粒子包裹的氨必西林比游离的氨必西林的疗效要高 20 倍。

用纳米粒子作为基因载体输送核苷酸有许多优越性。Chavany 等研究了聚氰基丙烯酸烷基酯纳米粒子吸附寡核苷酸的影响因素，证明了无论在缓冲液还是在细胞培养基中，结合在纳米粒子上的寡核苷酸都具有对抗核酸酶的作用，防止了核酸的降解；有助核苷酸转染细胞并可起到定位作用，能够靶向输送核苷酸；同时增加了其在细胞内的稳定性。Godard 等人将胆固醇结合到十二聚体的寡脱氧核糖核酸上形成复合物，该复合物通过胆固醇基团吸附到聚氰基丙烯酸烷基酯纳米粒子上，然后转染人类膀胱癌细胞，该复合物能与 Ha-ras 原癌基因 mRNA 变异区互补而形成双螺旋，从而起到反义效果，抑制了人类膀胱癌细胞 T24 在培养基中的增生。

### 第四节 纳米生物复合材料

纳米无机 / 有机生物医用复合材料的构想源于天然组织，实际上，人体的绝大多数组织

都可以视为复合材料，其中牙齿和骨骼就是由纳米磷灰石晶体和高分子组成的纳米复合材料，它们都具有良好的力学性能，通过对天然硬组织的模仿，人们已经制备出一些纳米生物医用复合材料。

1994年英国 W. Bonfield 等研究人员利用高分子量的聚乙烯与纳米级羟基磷灰石 (HA) 成功地合成了纳米复合材料，其方法是将纳米 HA 与熔融的高分子量聚乙烯在高速搅拌下混合。M. Wang 等的研究表明尽管 HA 在复合材料中分布比较均匀，但两相之间无新键形成，而且力学性能较差。最近荷兰学者进行了纳米 HA 针晶与 Polyactive 聚合物复合材料的研究，但它们采用的是干燥的纳米针晶，由于纳米针晶高的表面活性，干燥后已团聚成微米颗粒，影响了其在复合材料中的含量和均匀分散性以及 Polyactive 聚合物的界面结合。

自然骨中 HA 为纳米尺寸并有序沉淀于胶原基体中。但目前报道的一般合成方法很难获得一种均匀的复合材料，或无法获得纳米级细晶材料。李玉宝等于 1992 年开始采用水热合成工艺，得到了人工合成的纳米级类骨磷灰石晶体。此种晶体在形态、尺寸、组成和结构上与人骨中磷灰石晶体十分相似。这种纳米晶体已成为制备纳米类骨生物复合活性材料的基础。

李玉宝等采用溶液法直接用纳米 HA 晶体浆液制备出聚酰胺 (PA66) / 纳米 HA 晶体生物活性材料。结果表明：纳米 HA 在复合材料中的含量可达 60% 以上，接近自然骨磷灰石的水平且 HA 以纳米级均匀地分散在 PA66 基体中，在复合材料的两相界面间有新键形成；此复合材料的性能，特别是抗压、抗弯强度和弹性模量，与人体皮质骨接近；并具有软骨诱导特性。动物实验结果表明：纳米 HA/PA66 具有良好的生物相容性和生物活性，是理想的骨替代材料或骨修复材料。这种方法同时也为制备结构及性质类似于人体组织的纳米生物医用材料开辟了一条新的途径。

## 第五节 药物的纳米化技术

纳米药物实际上是纳米复合材料，或称纳米组装体系，是按照人类意志组装合成的纳米结构系统。它的基本内涵是以纳米颗粒以及它们组成的纳米丝、管和囊为基本单元在一维、二维和三维空间组装排列成具有纳米结构的体系。现代药学研究就是希望利用高科技手段，使药物具有更多优点，如好的稳定性、对胃肠刺激性小、毒副作用小、药物利用度高、可靶向给药、有缓释作用等，而纳米药物恰恰具有这些优点。因此，将纳米技术用于药物的研究开发将是现代药学发展的重要方向。

一般地，当颗粒小于某一尺度时，较小颗粒的溶解度大于较大颗粒的溶解度，因此，控制药物颗粒大小就可以控制颗粒的溶解速率。许多非水溶性的药物常做成颗粒状可控释放的口服药粒，其颗粒大小是控制药物药理功效的关键，由于活性成分的水溶性有限，口服后在胃肠中的有限停留时间内，当颗粒较大时，其活性成分的溶解和被人体吸收量很有限，少部分或大部分活性成分通过人体代谢而排出，没有得到有效利用，一方面药物功效不能充分发挥而延误治疗，另一方面造成了浪费。纳粒具有最大的溶解度，控制纳粒的大小及粒度分布可以达到控制药物释放速率提高功效和药物有效利用率，如具有生物活性的各种肽类药物，如治疗 Paget 和血钙过多病的降（血）钙素、防止（手术）接枝排斥提高免疫性的 Cyclosporin A、治疗胰岛素依赖性糖尿病的胰岛素等。研究表明颗粒纳米化后，其生物活性和吸收率均有显著提高，纳粒药物或纳囊将是这类口服药物今后发展的方向。另一方面，非水溶性的药物也可做成稳定的水悬浊液进行身体皮下注射，随血液循环，其效果更好，但对颗粒的粒径要求极高，要求颗粒微小，不能滞塞或阻塞血液循环系统，颗粒纳米化后就可保证

满足该要求。此外，另一大类药物是气溶胶喷雾类药剂，如治疗哮喘病的药物，其颗粒大小是决定功效的关键因素，目前颗粒只达到微米级水平。

在共聚合物纳米粒子中装载亲水药物，是通过药物和表面大单体链的相互作用来实现的。例如，用鲑鱼的降血钙素（sCT）作为模型药物来检验这种相互作用。sCT 是一种由 32 个氨基酸残基组成高度水溶性的肽，它的相对分子质量约 3430。阴离子型的纳米粒子 PMAA 呈现出最大的药物装载能力。这可能在 PMAA 链和 sCT 的阳离子基团之间存在静电相互作用。与阳离子型的 PVAm、非离子型的 PNVA 以及 PNIPAAm 纳米粒子中装载 cST 进行比较，结果说明，sCT 与载体间不仅有静电相互作用，而且存在其他相互作用，如 cST 和亲水的大单体链的氢键作用。

纳米材料制备与性质研究的迅速发展，为其在生物技术、医学诊断与治疗方面的应用奠定了基础。对纳米晶量子点（Nanocrystal Quantum Dots）材料，例如纳米尺度的金属、半导体晶粒的深入研究，使得生物分子标记与检测、生物分离等许多方面的新进展都是有目共睹的。纳米磁性材料的发展，特别是铁氧体纳米材料因为具有很好的生物安全性与生物相容性，以及因为纳米尺寸所导致的某些磁学性质的很大提高或改善，在生物医学检测与治疗等方面形成了相对比较独立的领域。此外，纳米加工技术与材料研发的共同进步，为纳米器件的研制铺垫了道路，其中最先进入应用领域可能就是纳米生物（分子）器件，特别是相当多数的应用在于生物分子识别与检测，成为生物传感器目前发展的重要方向之一。

近年来，以 DNA 芯片为代表的生物芯片技术，得到了迅猛发展，已有多种不同功用的生物芯片问世，目前，生物芯片技术正在向纳米化，高度集成化和多功能化方向发展。目前生物芯片技术在分子生物学、疾病的预防、诊断和治疗、新药开发、生物武器的研制、司法鉴定、环境污染监测和食品卫生监督等诸多领域有广泛的应用前景，已成为各国学术界和工业所瞩目的一个热点。生物芯片的概念源自于计算机芯片，狭义的生物芯片即微阵列芯片，主要包括 cDNA 微阵列、寡核苷酸微阵列、蛋白质微阵列和小分子化合物微阵列。在一定尺寸的基片（如硅片、玻璃、塑料等）表面以点阵方式固定可寻址的识别分子，点阵中每一个点都可以视为一个传感器的探头。芯片表面固定的分子在一定的条件下与被检测物进行反应，其结果利用化学荧光法、酶标法、同位素法或电化学法显示，再用扫描仪等仪器记录，最后通过专门的计算机软件进行分析。广义的生物芯片是指能对生物成分或生物分子进行快速并行处理和分析的厘米见方的固体薄型器件，其主要种类有微阵列芯片、过滤分离芯片、介电泳分离芯片、生化反应芯片和毛细管电泳芯片等。

表征和测试方法对于纳米生物医药材料的研究和开发是非常重要的。对于纳米材料，最常用的表征方法仍是使用透射电子显微镜。但是，由于透射电子显微镜必须在高真空中使用，其样品只能是干燥后的固体，加之制样困难，这就产生了很大的局限性。而且，电子显微镜的电子束很可能对样品产生影响。近年来发展的扫描探针技术，对纳米物质的研究起了很大的促进作用。最早出现的是扫描隧道显微镜（STM），后来又发展出多种类似的方法，如：原子力显微镜（AFM），磁力显微镜（MFM），扫描电化学显微镜（SECM）等。这些显微技术都是利用探针与样品的不同相互作用，来探测纳米尺度表面或界面的物理和化学性质，对纳米生物医药材料的研究提供了极为有效的工具。

## 第六节 纳米生物医药材料的发展方向

纳米生物医药材料是一个多学科交叉发展前景十分广阔的领域，它所具有的独特结构使

它显示出独特的性能。尽管对纳米生物医药材料的制备、结构与性能进行了大量的研究，但在基础理论及应用开发等方面还有许多工作尚待进行，期待着人们去进一步探索。其未来的发展趋势为以下几方面。

① 纳米生物医用材料“部件”与纳米医用无机材料及晶体结构“部件”相结合，由纳米微电子控制的纳米机器人，尺寸比人体红细胞小，这种纳米机器人的问世将会使人类的医疗发生深刻的革命，纳米机器人可直接打通脑血栓，清除心脏动脉脂肪沉积物；也可以把多种功能纳米微机器人注入血管内，进行人体全身检查和治疗。

② 药物可以制成纳米尺寸，直接注射到病变部位，大大提高医疗效果，减少副作用；而药物的器官靶向化，药物的细胞内靶向化将会成为最热门的课题。

③ 纳米生物医药材料将会使介入性诊断和治疗向微型，微量，微创或无创，快速，功能性和智能化的方向发展。

④ 纳米生物医药材料作为药物的控释系统具有光明的应用前景，在基因工程迅速发展的今天，纳米材料作为基因载体将是今后很长时间的研究重点。

⑤ 纳米生物复合材料广泛存在于整个生物体（如竹、贝壳、骨和牙齿）中，但真正人工合成的纳米生物复合材料较少，模拟人体组织成分，结构与力学性能的纳米生物活性仿生医用复合材料是一个非常重要的研究方向。

#### 参 考 文 献

- 1 师昌绪主编. 材料大词典. 北京: 化学工业出版社, 1994. 849
- 2 张立德著. 纳米材料. 北京: 化学工业出版社, 2000. 86~93
- 3 Sellinger A, Weiss P M, Brinker C J et al. Nature, 1998, **394**: 256~259
- 4 Yubao L, Wijn J, C P A T Klein, et al. Preparation and characterization of nanograde osteoapatite-like rod crystals. J. Mate. Sic. Mater. In Med, 1994, **5**: 252
- 5 Wang Xuejiang, Li Yubao et al. Preparation of nano grade Hydroxyapatite needle-like crystals under normal atmospheric pressure. Trans. of 27<sup>th</sup> Annual meeting. SFB, USA; 2001. 305
- 6 Yanashitak U, et al. Immobilization of yeast cell porous silica carrier with Sol-Gel process. J Ceramic Society Japan, 1992, **100**: 426~429
- 7 Hench L L, Wilson J. An Introduction to Bioceramics. 1993. 25~40
- 8 Yan DS, Liu HB, Zheng YS, et al. Bulk nano structured oxide materials and the super plastic behavior under tensile fatigue at ambient enviroment. Nano-struct Mater, 1997, **9**: 441~450
- 9 Webster J J. Biomaterials, 1999, **20** (13): 1221~1227
- 10 杨子彬主编. 生物医学工程学. 黑龙江科学技术出版社, 2000
- 11 Song CX, Labhasetwar V, Murphy H, et al. Formulation and characterization of biodegradable nanoparticles for intravascular local drug delivery. J Controlled Release, 1997, **43**: 197~212
- 12 Couvreur C, Roblot-Treupel L, Poupon MF et al. Nanoparticles as microcarriers for anticancer drugs. Adv. Drug Delve. Rev. 1990, **5**: 209~230
- 13 EugenGoldberg. Microsphere drug compositions for local chemo-immunotherapy. Trans. of 27<sup>th</sup> Annual meeting. SFB, USA; 2001
- 14 Allemann E, Brasseur N, Benrezzak O, et al. PEG-coated poly (lactic acid) nano-particles for the delivery of hexadecafluoro zincphthalocyanineto EMT-T mouse mammary tumours. J. Pharm Pharmacol, 1995, **47** (5): 382~387
- 15 Pinto-Alphandrary H, Balland O, Couvreur P, et al. Intracellular visualization of ampicillin-loaded nanoparticles in peritoneal macrophages infected in vitro with Salmonella typhimurium. Pharm. Res, 1994, **11**: 38~46
- 16 Kam Leong. New biodegradable polymers for gene delivery. Trans. of 27<sup>th</sup> Annual meeting. SFB, USA; 2001
- 17 Chavany C, Le-Doan T, Couvreur P, et al. Poly alkylcyanoacrylate nanoparticles as polymeric carriers for antisense oligonucleotides. Pharm Res, 1992, **9** (4): 441~449
- 18 Godard G, Boutorine As, Saiaon BE, et al. Antisense effects of cholesterololigodeoxy nucleotide conjugates associated with poly (alkyl cyanoacrylate) nanoparticles. Eur J Biochem, 1995, **232** (2): 404~410

- 19 Cristiano, Richard J. Targeted non-viral gene delivery for cancer gene therapy. *Front. Biosci*, 1998, **3**: 1161~1170
- 20 M. Wang et al. Hydroxyapatite/Polyethylene Composite for Substitution Effect of Ceramic Particle Size and Morphology. *Biomaterials*, 1998, **19**: 2357~2366
- 21 Li Q et al. Nanoapatite/polymer composite; mechanical and physiochemical characteristics. Fifth world biomaterials congress. 1996. 361
- 22 Anastasia J. McManus et al. Evaluation of polymer/ceramic nanocomposites for orthopaedic/dental application. *Trans. of 27<sup>th</sup> Annual meeting. SFB, USA*; 2001. 309
- 23 DU C, Cui FZ, Feng QL, et al. Tissue response to nano-hydroxyapatite and collagen composite implants in marrow cavity. *Biomaterials*, 1999, **20** (2): 191~195
- 24 Jiangqing Feng, Jianxin Wang, Li Yubao, et al. A study on composite of Hydroxyapatite and polyamide. Sixth World Biomaterials Congress Transactions, SFB, USA; 2000. 1218
- 25 Yan Yonggang, Li Yubao. Synthesis and characterization of nanoapatite and polyamide-6 composite. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2001, **10**: 101~104
- 26 Yubao L, Yonggang Y, et al. Development of nanoapatite and polyamide composite. The Fourth Asian Symposium on Bio-medical Materials. Singapore; 1999. 89~90
- 27 Wang Xuejiang, Li Yubao, et al. Development of biomimetic composites of nano-hydroxyapatite and polyamide as a bone substitute. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2001, **10**: 199~203
- 28 Huipin Yuan, Li Yubao et al. Cementing fractures; from osteoconduction to osteoinduction. *Trans. of 27<sup>th</sup> Annual meeting. SFB, USA*; 2001. 270
- 29 严永刚, 李玉宝, 汪建新等. 聚酰胺-66/羟基磷灰石复合材料的制备和性能的研究. *塑料工业*, 2000, **28** (3): 38~40
- 30 王学江, 李玉宝等. 羟基磷灰石纳米针晶与聚酰胺仿生复合生物材料的研究. *高技术通讯*, 2001, **5**: 1~5

## 第二章 仿生纳米结构与生物分子器件

### 第一节 生物纳米结构

#### 一、概述

自然界存在许多具有优良力学性质的天然生物复合材料，如木、竹、软体动物的壳及动物的骨、肌腱、韧带、软骨等。组成天然生物复合材料的原始材料从生物多糖到各种各样的蛋白质、无机物和矿物质，这些材料通过优良的复合与构造，形成了具有很高强度、刚度以及韧性的天然生物复合材料。对这些生物自然复合材料精细结构的深入研究无疑将会对人工合成高性能复合材料以及智能材料的研究提供有益的指导。生物体结构经过长期的物竞天择的进化，几乎是完美无缺的。仿生 (Biomimetics) 通常是指模仿或利用生物体结构，生化功能和生化过程的技术。把这种技术用到材料设计和制造中以便获得接近或超过生物天然材料优异性能的新材料，或用天然生物合成的方法获得所需材料，如制备具有蜘蛛牵引丝强度的纤维；制备具有海洋贝类韧性的陶瓷或贝类结构的复合材料等。自 1960 年 T. Steele 正式提出仿生学概念以来，仿生研究逐渐为人们所重视。近年来，随着相关学科的发展及现代技术尤其是微观技术的进步，更促进了仿生研究的发展。

生物膜提供了具有一定大小、形状及微环境的结构单元，细胞的种种功能，如信号传导、分子识别、能量转换等皆在膜上发生。多数天然硬组织的生物矿化形成需要生物模板的参与，骨骼及牙本质等硬组织就是在细胞膜构成的微环境中形成的。经生物矿化所形成的天然硬组织材料具有极其优异的力学性能、功能适应性及损伤自愈合能力，可被视作复合化、功能化及智能化的材料。为了制备仿生的硬组织材料用于替换、修复损伤的天然硬组织，已开展了多项研究来制备生物陶瓷、生物玻璃及复合生物材料，其中无机/高分子复合生物材料已经得到广泛的关注。从仿生角度看，人工合成的硬组织修复复合生物材料和天然硬组织材料有以下差距。第一，在材料微观结构上，天然硬组织具有复杂的多层有序结构，由胶原纤维及其上呈一定取向的纳米骨磷灰石晶体构成，赋予骨特定方向上优异的力学性能。人工复合生物材料可以在组分上模拟骨，由仿生的纳米磷灰石 (apatite) 晶体和聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA) 及聚酰胺 (PA) 等高分子构成，但不具备复杂的多层结构，所含的无机晶体的取向一般是随机的。第二，天然硬组织中纳米磷灰石晶体尺寸相当小，形态差异不大，分散均匀，而一般人工材料中磷灰石晶体的尺寸较硬组织中无机晶粒尺寸大，结晶度偏高并且存在团聚问题，不但影响晶体形态，而且影响材料整体的力学性能。第三，在无机/有机结合界面上，天然骨磷灰石晶体含有较多的晶界缺陷，组织中的有机物能不同数目地存在于晶格中，磷灰石晶体与胶原纤维间存在着复杂的作用力，而人工材料的两相间缺乏足够的结合力。

对人工制备的生物复合材料而言，提高仿生性是改进材料整体性能的重点，所以模拟生物矿化过程制备具有更强仿生性和生物学性能的材料已经成为生物材料研究的前沿领域。引入生物矿化机理，利用单 (多) 分子层、囊泡等作为有机模板，让晶体的形态、结构及生长方向得到控制，不仅可以模拟生物矿化作用，让晶体形态和生长方向得到控制，而且有助于



深入探讨生物体系内的生物矿化过程，对生物材料科学有着重要的理论和实际意义，拥有广泛的应用前景。

## 二、自然骨的构造

### 1. 骨的功能及基本结构

骨组织是坚硬而有一定韧性的结缔组织，骨是构成身体支架的器官。在人的一生中，骨组织不断更新和改建，从而适应成年前机体的生长发育和成年后机体支持功能的变化需求。人体 99% 以上的钙及 85% 的磷以磷灰石的形式贮于骨组织中，因而骨又是人体的钙、磷贮存库。图 2-1 给出了长骨骨干的结构模式。长骨由骨松质、骨密质、骨膜、关节软骨及血管、神经等构成。骨基质中的主要有机成分是胶原 [20% (质量)]，无机成分是磷酸钙盐即骨盐 [65% (质量)]，主要以结晶羟基磷灰石 (HA) 的形式存在，此外还有一定的水分 [9% (质量)]。胶原在骨组织中以骨胶纤维的形式存在，属于 I 型胶原蛋白，其纤维直径在 100~2000nm 之间变化，存在一定排列取向。从骨的结构分析看，可以分成两个不同结构层次的复合：HA 增强胶原纤维构成了 3~7 $\mu\text{m}$  的同轴层环状结构和在  $\mu\text{m}$ ~mm 尺度上的骨小管增强间隙骨。骨盐主要以针状 HA 及无定形磷酸钙的形式分布在胶原基质上。针状 HA 针晶的结晶方向沿胶原纤维的长轴分布，晶体的中心晶轴 (C 轴) 与胶原纤维的长轴平行。HA 晶体与胶原层与层的重叠，构成了骨盐的框架结构。自然骨不是致密的，其微孔分布均匀，相互贯通，以让血管及骨细胞长入。自然骨通过非常复杂的方式巧妙地将有机的骨基质结构与无机的骨盐框架结构互相紧密地结合起来，在人体中实现生物力学上的要求。因此，从材料科学角度看，胶原纤维表面分布有羟基磷灰石微晶，可认为骨是一种无机相增强高分子复合材料，而从羟基磷灰石的框架结构来看，却可认为骨是一种弹性高分子聚合物增韧的 HA 基复合材料。实际上，骨羟基磷灰石晶体处于纳米级，在骨基质中分布均匀，因此既有无机相增强，也有无机相增韧的作用。如强调胶原纤维束的自强化作用，则骨又可认为是一种纤维自增强的复合材料。更重要的是 HA 针晶的定向分布，这大大增强了骨的力学性能。在设计骨替代材料的过程中，骨组织的这些特点给材料工作者提供了非常重要的启发和思路。

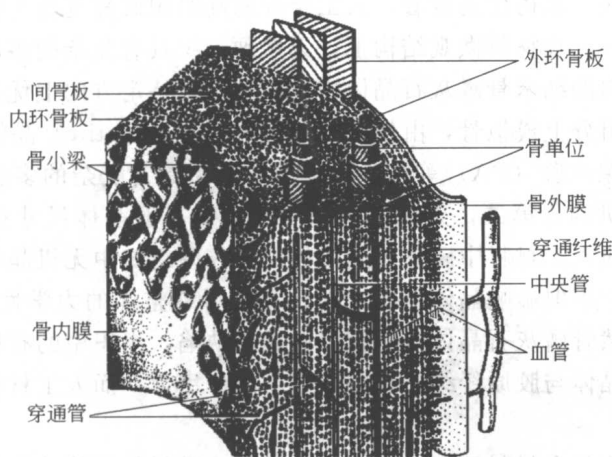


图 2-1 长骨骨干结构模式图

### 2. 骨的微观结构

人类利用骨作为工具至少有 2500 年的历史了。骨结构的基本概念来自于利用光学显微