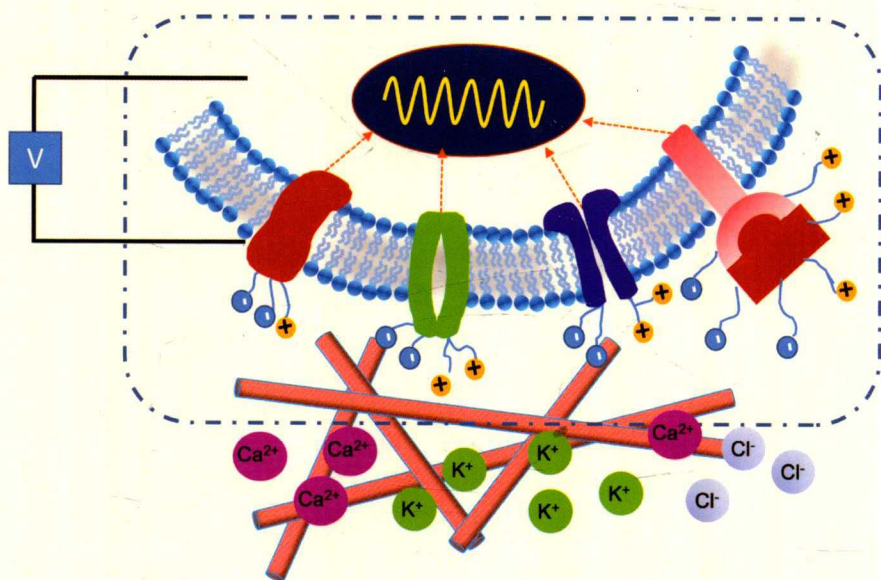


# 电活性生物材料

宁成云 毛传斌 著



科学出版社

# 电活性生物材料

宁成云 毛传斌 著

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

本书是一部综述电活性生物材料及其相关领域最新研究进展的学术专著。本专著对电活性生物材料进行了系统的定义和分类,并结合本课题组最新研究成果及国内外最新研究动态分别从压电特性、导电特性、半导体特性生物材料和电活性复合生物材料等方面,导电活性生物材料的制备、功能特性以及生物学应用等方面前沿研究成果进行系统论述。

本书可作为生物医学工程、生物材料学、生物物理学和生命科学等相关专业研究生的教学参考用书,也可供生物材料、医学和生命科学等研究领域科研工作者参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

电活性生物材料 / 宁成云, 毛传斌著. —北京: 科学出版社, 2017. 12  
ISBN 978-7-03-053839-0

I. ①电… II. ①宁… ②毛… III. ①生物材料-研究 IV. ①R318.08

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 140309 号

责任编辑: 周 涵/责任校对: 张凤琴  
责任印制: 肖 兴/封面设计: 迷底书装

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

艺堂印刷(天津)有限公司 印刷  
科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2017 年 12 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2017 年 12 月第一次印刷 印张: 10 1/2

字数: 136 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 前 言

近年来，随着对生物体的组织和细胞电学性质的深入研究，电活性材料越来越引起生物医学领域研究人员的关注。电活性材料不仅可以将电、电化学和力电信号刺激直接传递给细胞和组织并调控其行为，也可以通过电信号揭示细胞和组织的基本行为及其响应外部环境刺激的反应。本书结合近年的研究，提出“电活性生物材料”的概念，系统地介绍了压电特性生物材料、导电特性生物材料和电活性复合生物材料等电活性生物材料的制备、性能表征及其与人体细胞和组织相互作用，并对电活性生物材料的发展进行了展望。全书分为5章，内容包括电活性生物材料概述、压电特性生物材料、导电特性生物材料、半导体特性生物材料和电活性复合生物材料。

作者希望本书能为从事组织工程、药物控释和智能生物材料研究的科研人员提供参考，也希望为我国在电活性生物材料的研究、开发和应用提供有益的帮助。

于鹏、周蕾、周正难、陈俊琪、李伟平、王双瑛、王珍高、翟锦霞等参与了本书的文献收集、图表制作和文字校对等大量工作，在此表示诚挚感谢。

由于受作者水平和时间所限，加上电活性生物材料的研究进展迅速，难免出现一些纰漏，敬请同行专家和读者批评指正。

作 者

2017年7月

# 目 录

## 前言

第 1 章 电活性生物材料概述 .....	1
1.1 引言 .....	1
1.2 生物组织的电活性 .....	2
1.2.1 生物电现象 .....	3
1.2.2 骨组织的电学性质 .....	3
1.2.3 电信号刺激对骨组织应用 .....	5
1.3 压电特性生物材料 .....	7
1.3.1 压电特性生物材料的应用 .....	7
1.3.2 钽酸钾钠基生物压电陶瓷 .....	9
1.4 导电特性生物材料 .....	10
1.4.1 导电高分子简介 .....	11
1.4.2 导电高分子聚吡咯 .....	12
1.4.3 聚吡咯合成方法 .....	13
1.5 半导体特性生物材料 .....	15
1.5.1 半导体异质结构 .....	15
1.5.2 二氧化钛半导体材料 .....	16
1.5.3 半导体异质结构在生物医用领域的应用 .....	23
参考文献 .....	25

<b>第2章 压电特性生物材料</b> .....	38
2.1 引言 .....	38
2.2 压电特性生物材料的制备方法与表征 .....	40
2.2.1 铌酸钾钠陶瓷粉体的制备 .....	40
2.2.2 铌酸钾钠陶瓷片的制备 .....	42
2.2.3 铌酸钾钠陶瓷片的极化 .....	43
2.3 压电特性生物材料的功能特性 .....	45
2.3.1 铌酸钾钠压电特性陶瓷的组成调控 .....	45
2.3.2 压电特性的生物陶瓷的电势调控 .....	47
2.4 压电特性生物材料生物学应用 .....	48
2.4.1 铌酸钾钠压电陶瓷抗菌性能 .....	48
2.4.2 铌酸钾钠压电特性陶瓷调控血液相容性 .....	52
2.4.3 铌酸钾钠压电特性陶瓷调控细胞黏附增殖 .....	54
参考文献 .....	61
<b>第3章 导电特性生物材料</b> .....	63
3.1 引言 .....	63
3.2 导电特性生物材料的制备 .....	66
3.2.1 导电基材预处理 .....	66
3.2.2 导电特性生物材料的构建 .....	67
3.3 导电特性生物材料的功能特性 .....	68
3.3.1 导电特性生物材料的结构和成分的可控性 .....	68
3.3.2 导电特性生物材料的浸润性 .....	74
3.3.3 导电特性生物材料的电响应特性 .....	75
3.3.4 导电特性生物材料的溶血性能 .....	80
3.4 导电特性生物材料的生物学应用 .....	82

3.4.1	导电特性生物材料调控类骨磷灰石沉积 .....	82
3.4.2	导电特性生物材料调控蛋白吸附 .....	85
3.4.3	导电特性生物材料调控细胞增殖和成骨分化 .....	86
3.4.4	导电特性生物材料调控细菌黏附 .....	89
	参考文献 .....	92
<b>第4章</b>	<b>半导体特性生物材料 .....</b>	<b>96</b>
4.1	引言 .....	96
4.2	半导体特性周期性微区异质结构材料的制备 .....	99
4.3	半导体特性周期性微区异质结构成分和结构组成 .....	100
4.4	半导体特性周期性微区异质结构的电学性质 .....	102
4.4.1	周期性微区异质结构材料不同区域表面电势差异 .....	102
4.4.2	周期性微区异质结构材料的结构及载流子密度 差异 .....	105
4.5	半导体特性周期性微区异质结构生物学应用 .....	107
4.5.1	周期性微区异质结构材料对细胞增殖和形态的 调控作用 .....	107
4.5.2	周期性微区异质结构材料调控成骨分化和体内 骨再生 .....	110
4.5.3	周期性微区异质结构材料的动物体内植入实验 .....	114
	参考文献 .....	118
<b>第5章</b>	<b>电活性复合生物材料 .....</b>	<b>124</b>
5.1	引言 .....	124
5.2	导电聚吡咯-压电聚偏氟乙烯复合电活性生物材料 .....	126
5.2.1	导电聚吡咯-压电聚偏氟乙烯复合电活性生物 材料的制备 .....	126

5.2.2	导电聚吡咯-压电聚偏氟乙烯复合电活性生物 材料的结构与组成 .....	127
5.2.3	导电聚吡咯-压电聚偏氟乙烯复合电活性生物 材料的电学特性 .....	130
5.2.4	导电聚吡咯-压电聚偏氟乙烯复合电活性生物 材料的生物学应用 .....	132
5.3	导电聚吡咯-压电铌酸钾钠陶瓷电活性复合材料制备 .....	136
5.3.1	铌酸钾钠陶瓷的制备 .....	136
5.3.2	铌酸钾钠表面合成聚吡咯 .....	137
5.3.3	电化学合成不同形貌聚吡咯 .....	137
5.4	导电聚吡咯-压电铌酸钾钠陶瓷电活性复合材料性能 表征 .....	137
5.4.1	聚吡咯涂层调控导电聚吡咯-压电铌酸钾钠陶瓷 电活性复合材料表面电势机理探讨 .....	140
5.4.2	导电聚吡咯-压电铌酸钾钠陶瓷电活性复合材料 表面电势调控 .....	142
5.4.3	铌酸钾钠极化条件对导电聚吡咯-压电铌酸钾钠 陶瓷电活性复合材料的表面电势机理探讨 .....	145
5.4.4	导电聚吡咯-压电铌酸钾钠陶瓷电活性复合材料 的生物学应用 .....	147
	参考文献 .....	152
<b>第6章</b>	<b>展望 .....</b>	<b>154</b>
	参考文献 .....	158



# 第 1 章 电活性生物材料概述

## 1.1 引言

电活性生物材料是在电信号作用下能改变其理化特性或者在外界刺激作用下产生电信号的一类生物医学材料。电活性生物材料作为新一代“智能”生物材料，可以将电、电化学和力电信号刺激直接传递给细胞和组织，引起了生物医学领域研究人员的极大关注。此外，生物体的组织和细胞电学性质的研究也正在引起越来越多的关注。与离子物质和大分子的运输相关的电磁场在各种组织（例如心脏、肌肉、神经和皮肤）的许多生物过程中起重要作用，如血管生成、细胞中分裂、细胞信号传导、神经生长、胚胎发育和伤口愈合。

电活性生物材料主要包括压电特性生物材料、导电特性生物材料、半导体特性生物材料和电活性复合生物材料。其中，压电特性生物材料允许通过材料形变传递电刺激，而不需要外部电源，适合作为组织工程支架。导电特性生物材料需要通过外加电源来实现电刺激的控制。此外，导电特性生物材料的最大优点是可以通过调整合成途径和条件以及合成过程中的纳米结构，从而调控其化学、电学和物理性能以满足其生物应用的特定需要。本书着重于各种电活性生物材料（压电材料、导电材料和其他电活性

生物材料)的合成,电性能和生物医学领域应用。

## 1.2 生物组织的电活性

生物体器官、组织、细胞以及生物分子在生命活动过程中会发生电位和极性变化,从而表现出生物电现象,它产生的机理是细胞兴奋离子通道打开传输对应离子,从而使细胞产生极化。例如,当神经细胞受刺激时,细胞外钠离子进入细胞膜内,神经组织局部发生电位变换,从而形成神经电在组织间借助化学以及物理-化学变化传导电信号。人体代谢活动如肌肉收缩、大脑思考等,与生物电有着密切联系。

生物组织的电活性从分子水平来说,例如水分子,极性水分子之间容易形成不稳定的氢键,使得水具有较强的内聚力和表面张力;与此同时,水分子会形成正负电荷,产生分子水平的电性。同样其他分子,如无机盐分子也有正负电荷。分子的这种电性成为细胞生物电产生的基础。从细胞水平来说,细胞膜内外存在电位差,如骨骼肌细胞约为 $-90\text{ mV}$ ,神经元细胞体为 $-70\text{ mV}$ ,当细胞受到适当刺激后,其膜电位会发生短暂的可扩散的电位变化,此外细胞周围存在多种离子,细胞膜上有运输离子的通道,如钙离子通道、钠离子通道、钾离子通道等。这间接反应生物组织在细胞水平的电活性。当功能相同细胞形成的组织时,该组织相比单细胞具有更强的生物电活性,例如:电信号在神经元组织内通过电位传导,电流由兴奋区域传导至未兴奋区域;在神经元之间者由化学递质来传递,而后化学物质(即乙酰胆碱或单胺类物质)引起下一个神经元组织兴奋,以此传递信号。

生物组织器官以及组织的电活性既能用来反映生物体的生命活动健康

状况,同样也可以用来检测生物体的疾病状况,比如,通过病人心电图来反映病人实时状态。利用外界电刺激<sup>[1]</sup>、生物组织对外电体特定响应可以用来修复受损组织,从而治疗疾病。

### 1.2.1 生物电现象

早在18世纪末就有生物电现象的记载,意大利科学家L.伽伐尼用金属刀尖碰到青蛙外露的神经时,青蛙腿会抽搐。对于该现象,他猜想青蛙腿部肌肉的活动可能是由于电流或者神经里的物质引起的,并首次提出“动物电”这一术语。随后,E.H.杜布瓦-雷蒙以及W.艾因特霍芬分别证明了“生物电”的存在。1922年,H.S.加瑟和J.埃夫兰格利用阴极射线示波器研究神经动作电位更是奠定了电生理学的技术基础。到20世纪60年代,随着电子计算机在电生理上的应用,生物电能够通过数值直接反映出来,从而也形成了一些以电刺激为主的电疗技术,如脉冲电刺激、心脏电击等。

神经冲动是最熟知的生物电现象。当人体或者动物的神经细胞受到刺激后,神经细胞膜通透性发生变化,细胞外钠离子通过离子通道大量进入细胞膜内,从而使得细胞膜内外产生可逆的电位变化,随后细胞膜内的钾离子向外渗透,使得细胞膜发生极化;最后经过细胞膜的主动运输,使得细胞内外电位恢复。

### 1.2.2 骨组织的电学性质

人体组织与生物电有着密切联系,如图1-1所示人体自身存在多种电性能,而人骨组织具有压电性能<sup>[2]</sup>。早在1955年Yasuda<sup>[3]</sup>首次报道骨的

压电特性。通过研究，Yasuda 证实骨在机械应力作用下能够产生电流和电势<sup>[4,5]</sup>，而且这种特性并不来自于活细胞，而来源于骨中的胶原纤维。Wolf 定律指出机械应力产生电信号而这些电信号作用于骨组织，刺激骨组织，从而促进骨的生长和重建。E. Fukada 和 S. Mahanian<sup>[6]</sup>分别从宏观和微观证实了骨的这种压电特性。骨细胞在骨的构建以及骨机械传导过程中起着重要作用<sup>[7]</sup>，研究者们纷纷猜想这种压电特性可能影响骨细胞的行为<sup>[8]</sup>。目前，电刺激促进受损骨组织的愈合已经在体内<sup>[9-12]</sup>体外<sup>[13-15]</sup>得到证实，实验结果证明电刺激能够增强成骨细胞的行为。在外界应力作用下，骨本身的压电性质将外界机械力转变为电信号，作用于成骨细胞，从而影响骨组织<sup>[16,17]</sup>。

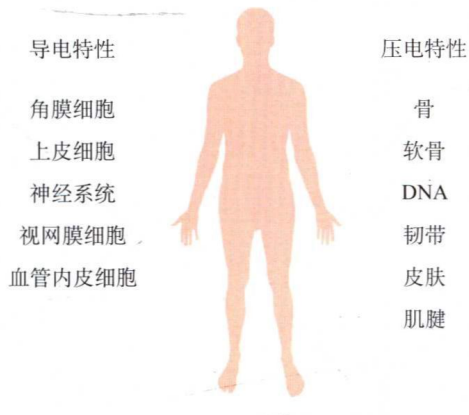


图 1-1 人体与压电和导电相关的部位示意图<sup>[2]</sup>

骨是由含有羟基磷灰石粒子密集排列的胶原纤维复合而成的<sup>[18]</sup>，胶原是最丰富的哺乳动物蛋白之一，具有三螺旋结构。压电力显微镜是原子力高级表征方式，最近被应用于纳米压电材料的研究。原子力导电探针与基材间施加交流偏压引起压电材料的变形。接触的探针检测材料的变形，然后换算成压电响应振幅。压电力显微镜存在垂直模式和侧向模式，垂直模式检测样品形变，而侧向模式扭转针尖揭示了检测区域的剪切形变<sup>[19]</sup>。目前，研究者已经利用原子力显微镜研究单根胶原纤维的压电性<sup>[19,20]</sup>。如

图 1-2 所示，胶原纤维的压电力响应图像显示沿纤维轴向和横向压电力响应可以忽略不计，图像揭示压电响应沿胶原纤维轴单向偏振<sup>[21]</sup>且胶原纤维压电振幅具有周期性<sup>[18]</sup>。

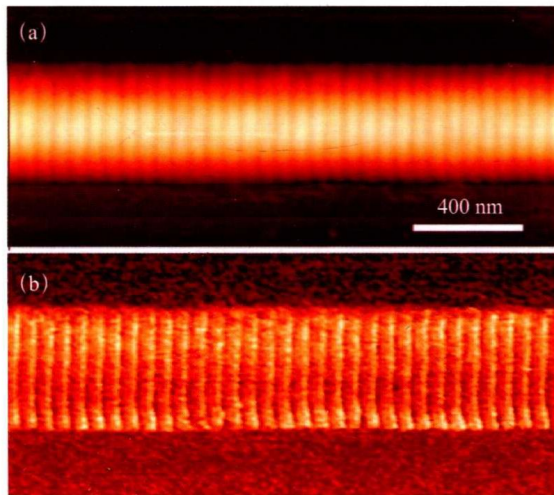


图 1-2 原子力显微镜测试的单根胶原纤维形貌图 (a) 以及对应压电力显微镜测试的剪切压电采集的幅度图 (b)<sup>[18]</sup>

近年来，人们一直认为由于羟基磷灰石结晶六方晶系为中心对称结构<sup>[22]</sup>，所以不具有压电性<sup>[23]</sup>。然而，计算研究报告认为在缺乏对称中心的羟基磷灰石理论上存在压电效应<sup>[24]</sup>。Tofail 等<sup>[25]</sup>用压电力显微镜证实煅烧后的羟基磷灰石沿胶原具有压电性，羟基磷灰石也可能对骨的压电性有作用。另外其他胶原组织如腱<sup>[26,27]</sup>、牙本质<sup>[27]</sup>、牙骨质<sup>[28]</sup>和软骨<sup>[29,30]</sup>都具有压电性。

### 1.2.3 电信号刺激对骨组织应用

目前，利用电刺激手段来治疗骨疾病已是有效手段之一，电刺激临床上应用主要分入侵性电刺激和非入侵电刺激，入侵性电刺激是通过正负极直接连接组织，施加直流电或单项、双向的脉冲电。理论认为直流电刺激

会改变电极周围环境,例如氧张力降低、环境 pH 值升高、生成其他产物如  $H_2O_2$  等,而这能激活破骨细胞和成骨细胞,从而促进骨组织的形成。Fredericks<sup>[31]</sup>在直流电刺激实验中发现骨形成态发生蛋白升高,并产生显著性差异,从而证实电刺激作用下骨形成的机制:直流电刺激促进骨形成态发生蛋白分泌,从而调控骨细胞的增殖。而非入侵电刺激是用电容两极之间存在的电场,产生电压梯度,从而诱导产生电流,实验研究证实非入侵电促进骨愈合与相关生长因子的产生和释放有关<sup>[32]</sup>。电容耦合刺激者是在电荷极板之间产生变化电场,此类刺激多用皮肤电极。Brighton 等<sup>[33]</sup>对软骨细胞培养证实:60 kHz, 200 V/m<sup>2</sup>电容耦合刺激促进黏蛋白和胶原的合成,II 型胶原和聚集蛋白 mRNA 的量也增加了。

在动物实验研究上电刺激也取得良好效果。Friedenberg<sup>[34]</sup>等在兔骨折模型中用外源性直流电刺激,结果显示有外加电刺激的实验组骨愈合速度比无外加电刺激对照组骨愈合速度快。梅强等<sup>[35]</sup>在骨缺损模型中将直流电刺激实验组与无外加电刺激对照组相比较,在直流电刺激作用下,成骨细胞以及微血管增生活跃,9 周后骨组织愈合,这说明低压直流电刺激能够明显促进骨缺损修复和愈合。El-Hakim 等<sup>[36]</sup>利用直流电连续刺激山羊下颌骨垂直骨缺损,然后在潜伏期、牵张期、固定期分别刺激实验结果与未加电刺激组比较,结果显示在牵张期、固定期进行电刺激有利于成骨。

但是对于侵入性电刺激,临床应用骨修复后需要取出电极,这样有可能增加二次感染、损伤等并发症<sup>[37]</sup>,更主要的是损伤新生的细胞或者骨组织,这对于损伤大的组织修复效果较差,而非侵入性电刺激常常使用高电压,这就导致在使用时存在安全隐患。因此,基于组织自身以及细胞的电活性,研究者们逐渐开始用具有电活性功能的材料来作为新型骨修复材料。

## 1.3 压电特性生物材料

### 1.3.1 压电特性生物材料的应用

在无外加电源设备或者电池情况下用压电材料作为组织工程支架能够直接进行电刺激，消除外界影响，如图 1-3 所示。在人体自身运动同时，压电支架在受应力作用时能产生电刺激，而使用支架的材料需要有良好的生物相容性和合适的压电常数。压电材料锆钛酸铅以其显著的压电性以及机械耦合性质被用于电子学<sup>[38]</sup>。目前锆钛酸铅被用来建立一个无线供电神经箍，通过超声波使材料变形产生的脉冲电能够引起老鼠后肢肌肉抽搐<sup>[39]</sup>。

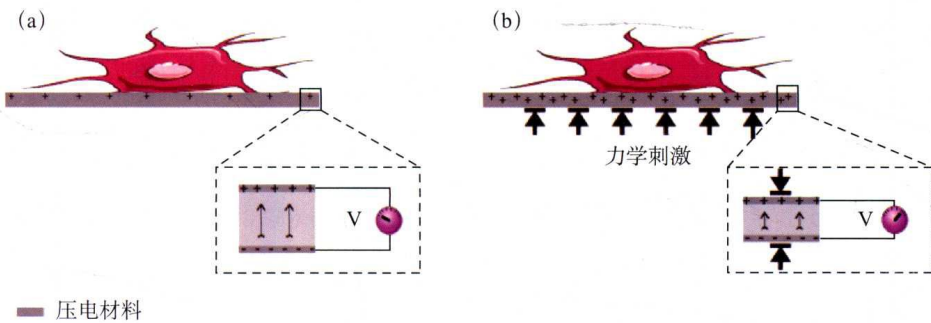


图 1-3 压电材料在 (a) 没有和 (b) 施加力学刺激下表面培养细胞的示意图，后者加力导致材料的电势变化反过来影响细胞反应

在另一个研究中，大鼠皮质神经元细胞种在含有聚 L-赖氨酸涂层的锆钛酸铅片上，神经细胞虽然数量减少，但是细胞轴长增加，兴奋突触电流频率以及幅度都增加，这表明压电能够增加神经元活动。然而，锆钛酸铅中 60% 为重金属铅，微量的铅能够引起严重的健康问题，比如，神经毒性、妊娠并发症、小儿生长缓慢等。目前，人们一直在努力用无铅压电陶

瓷取代含铅压电陶瓷。无铅压电陶瓷包括铌酸钾钠、钛酸钡、氧化锌等，均有较高的压电性。在组织工程中使用压电陶瓷最主要是考虑这些材料的毒性。大多数压电陶瓷，例如，锆钛酸铅<sup>[40]</sup>、氧化锌<sup>[41]</sup>、钛酸钡<sup>[42]</sup>、铌酸钾钠<sup>[43]</sup>在生物体液中能溶出。一些离子的溶出如铅离子能产生毒性，而另一些离子的溶出相对安全，在低浓度时并无毒性。因此，一些研究将压电陶瓷离子包含在聚合物<sup>[44-46]</sup>或者陶瓷<sup>[47,48]</sup>中形成复合物来控制离子的溶出。

另外，在组织工程中最常用的压电聚合物是聚偏氟乙烯及其共聚物，由于其具有较大的压电响应，聚偏氟乙烯以及共聚物被看作是一种理想力电转换材料。目前，该聚合物以多种形态应用在组织工程中，如薄膜、纤维以及三维多孔支架结构用于组织工程，并且在骨骼、肌肉和神经再生等方面应用。在这些结构中，纤维结构常被用来模仿组织，并且该结构大多用来研究间质干细胞。在骨组织工程中，聚偏氟乙烯纤维与骨髓间充质干细胞共培养研究其对生物性能的影响，结果表明相比于对照组细胞在具有压电性的聚偏氟乙烯更容易黏附，碱性磷酸酶活性以及早期矿化均优于对照组，这显示了聚偏氟乙烯在骨组织工程应用的前景。同时，在聚乳酸纤维与骨髓间充质干细胞共培养研究它们的生物相容性以及成骨分化能力时得到类似的实验结果。在神经组织工程中，神经纤维细胞沿着压电纤维表现出定向生长，这表明压电活性材料在神经组织工程中具有潜在应用前景。另一方面，虽然压电高分子在组织工程中表现出潜在应用，但是关于压电材料产生的电刺激如何影响组织的报道较少。作为压电功能性材料，在细胞培养期间应当施加特定的动态力来直接证实压电效应对其影响。期间施加的机械力可以是振动力、压缩力或者压电支架的伸缩力。在此范围内，聚偏氟乙烯薄膜通过逆压电效应来研究机械刺激对骨细胞的影响，实验结果表明，当外加交流电为 5 V 时，电流频率达 3 Hz 时，该力学刺激



能够诱导体内新骨的形成，增强成骨细胞的代谢活动，促进基因的表达。

### 1.3.2 铌酸钾钠基生物压电陶瓷

作为无铅压电陶瓷中的一员，铌酸钾钠陶瓷（KNN）凭借高居里温度、较好的铁电性、压电性以及生物相容性，成为替代有毒压电材料的最佳选择，尤其在日本研究人员 2004 年研制  $\text{Na}_x\text{K}_{1-x}\text{NbO}_3$  基无铅压电陶瓷发现其压电性能可以与锆钛酸铅媲美，使得铌酸钾钠无铅压电陶瓷成了近年来研究热点。

铌酸钾钠具有典型的钙钛矿结构，化学通式可表示为  $\text{ABO}_3$ （ $\text{A} = \text{Na}, \text{K}$ ； $\text{B} = \text{Nb}, \text{Ta}$  等），如图 1-4 所示。图中晶胞的八个顶点位置由 A 位离子占据，立方体的面心位置则由六个氧离子占据，体心位置由 B 位离子占据。在铌酸钾钠体系中，A 位离子化合价为  $\pm 1$  价，B 位离子化合价为  $+5$  价，材料整体呈电中性。当材料晶胞膨胀或收缩时，铌氧八面体会发生扭曲，使得 B 位阳离子与八面体中心位置偏离，材料内部发生自发极化现象，材料具有铁电性。目前铌酸钾钠无铅压电陶瓷的制备方法包括陶瓷烧结法、溶胶-凝胶法<sup>[49]</sup>、热压法<sup>[50]</sup>、机械化学法<sup>[51]</sup>、化学气相沉积法<sup>[52]</sup>、等离子烧结<sup>[53]</sup>等，通过改变材料物相构成、晶体结构、陶瓷致密性等来提高压电性能。

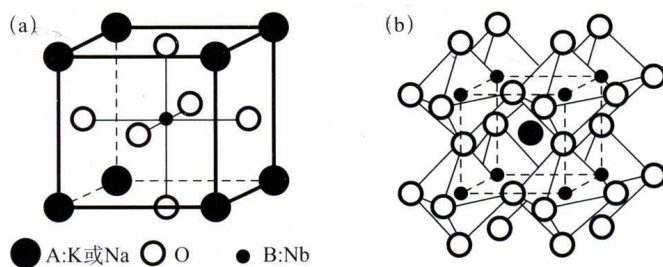


图 1-4 铌酸钾钠压电陶瓷钙钛矿晶胞示意图

(a)  $\text{ABO}_3$  型钙钛矿晶胞；(b)  $\text{BO}_6$  八面体三维网络结构