

文章编号: 1000-324X(2007)05-0775-08

无定形磷酸钙及其在生物医学中的应用

李延报¹, 李东旭¹, 翁文剑²

(1. 南京工业大学 材料科学与工程学院, 南京 210009; 2. 浙江大学 材料科学与工程系, 杭州 310027)

摘 要: 无定形磷酸钙由于具有良好的生物活性、细胞黏附性、可控的生物降解速率和优异的骨传导性能, 在生物医学领域有着广阔的应用. 本文从化学组成、结构、形貌、溶液中的相转变、热处理相转变以及生物医学应用等方面综述了无定形磷酸钙的最新研究进展.

关 键 词: 无定形磷酸钙; 生物材料; 磷灰石; 生物矿化

中图分类号: TP174, R318 **文献标识码:** A

Amorphous Calcium Phosphates and Its Biomedical Application

LI Yan-Bao¹, LI Dong-Xu¹, WENG Wen-Jian²

(1. College of Materials Science and Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China; 2. Department of Materials Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Amorphous calcium phosphates have been widely applied in biomedical fields due to their excellent bioactivity, high cell adhesion, adjustable biodegradation rate and good osteoconduction. Chemical composition, structure, morphology, phase transformation in the aqueous solution or during the process of heat treatment and biomedical application of amorphous calcium phosphates are reviewed in this paper.

Key words: amorphous calcium phosphates; biomaterials; apatite; biomineralization

1 引言

无定形磷酸钙 (amorphous calcium phosphate, 简称 ACP) 是在采用湿化学法合成羟基磷灰石 (hydroxyapatite, 简称 HA) 时发现的一种磷酸钙的无定形中间相^[1], 它短暂地存在于湿化学法合成 HA 的过程中, 很难在水溶液中稳定存在. 后来人们在利用 X 射线衍射研究人骨的矿物晶相时发现, 骨的矿化物也存在相当一部分 X 射线衍射为无定形的磷酸钙^[2]. ACP 与其他磷酸钙和人骨矿化物的 XRD 图谱如图 1 所示. ACP 在 XRD 图谱上无明显衍射峰, 在 2θ 为 30° 附近有个宽泛的馒头峰. ACP 具有其他磷酸钙无可比拟的优点: 它的骨传导性以及成骨细胞黏附性能比羟基磷灰石还要好^[3,4]; 它的

生物降解速率比可降解的磷酸三钙还要高^[5], 而且可以通过改变其组分对某些特性进行调节^[4,6]. 因此, ACP 目前正被广泛地应用于生物医学领域, 成为材料学界、生物学界和医学界研究的热点之一. 本文从材料学的角度就 ACP 的化学组成、结构、形貌、水溶液中的相转变、热稳定性及其生物医学应用加以介绍.

2 ACP 的基本性质

2.1 化学组成

ACP 是一类 X 射线衍射为非晶态的磷酸钙材料的总称, ACP 中的 Ca/P 比 (指的是材料中含有 Ca 和 P 的原子数比值, 下同) 与制备条件有关, 其范围可在 1.00~2.00 内变化^[7]. 在研究 ACP 材料的

收稿日期: 2006-09-18, 收到修改稿日期: 2006-11-16

基金项目: 江苏省教育厅研究生创新计划基金 (xm 04-26)

作者简介: 李延报 (1975-), 男, 博士. E-mail: lyanbao@163.com

初期,人们认为, ACP 的 Ca/P 比接近 1.50. 然而对 ACP 化学组成作详细地研究后发现, 制备 ACP 的制备工艺和制备条件对 ACP 的 Ca/P 比有决定性的影响. 采用溶液沉淀法制备 ACP 时: 反应时 $\text{pH} < 7$, Ca/P 比在 1.00~1.33 之间; 反应时 pH 介于 7 和 9 之间时, Ca/P 比在 1.33~1.50 之间; 反应时 pH 为 10 以上时, Ca/P 比在 1.50~2.00 之间^[8,9]. 采用物理方法和 sol-gel 法可以制备出 Ca/P 比任意调节的 ACP. 在 ACP 中还含有 (10~20)wt% 的水.

此外, 在制备 ACP 加入某些离子也会影响 ACP 的 Ca/P 比. 加入碳酸根会增加其 Ca/P 比^[9], 加入镁离子等会降低其 Ca/P 比, 加入不同的有机物也会影响其 Ca/P 比^[8,10]. 所以说, ACP 可以被归为具有可变化学组成、化学性质与玻璃相似的一类磷酸钙盐.

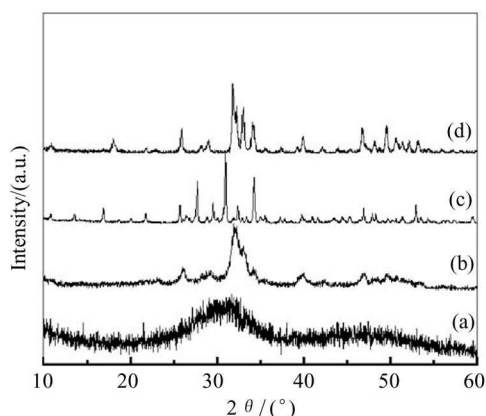


图 1 ACP(a)、骨骼中无机矿物(b)、磷酸三钙(c)和羟基磷灰石(d)的 XRD 图谱

Fig. 1 XRD patterns of ACP (a), bone mineral (b), tricalcium phosphate (c) and hydroxyapatite (d)

2.2 结构

无定形物质是一类远程无序、近程有序的玻璃态物质, 这里所指的 ACP 的结构是指其近程结构. 由于 ACP 的化学组成范围很大 ($\text{Ca/P} = 1.00 \sim 2.00$), 一般情况下在讨论 ACP 的结构时, 均是指 Ca/P 比为 1.50 时的 ACP. 早期的观点认为 ACP 的结构可能是磷灰石结构, 只是磷灰石的晶粒非常之小以致其 XRD 图谱中无晶体衍射峰出现. 有学者研究、计算了含有少数磷灰石晶体的磷酸钙的 XRD 图谱; 并把它与 ACP 的 XRD 图谱进行比较后发现两者之间并不一致, 于是认为 ACP 的结构不同于磷灰石的结构^[2]. 还有一种观点认为 ACP 是羟基磷灰石和磷酸氢钙的混合物. Tropp 等人利用 ^{31}P -NMR 方法仔细分析了羟基磷灰石、磷酸氢钙和 ACP 的 P 的化学峰位后, 发现 ACP 的结构不同于羟基磷

灰石和磷酸氢钙的混合物^[11]. 这进一步表明 ACP 的结构是有别于晶态磷酸钙, 即 ACP 是一种具有独特结构的磷酸钙物质. 根据 ACP 的化学特性和 X 射线衰减径向分布信息, Posner 提出了 ACP 的结构模型: 基本结构是 Ca/P 比为 1.5 的 $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ 团簇 (有人称之为 Posner 团簇结构^[12], 其结构示意图如图 2(a) 所示^[13]), 团簇内部不含水, 这些团簇无规则堆积形成直径约为 9.5Å 的粗糙球体并且团簇之间填充一些结构水, 结构水的含量大约占 (10~20)wt%.

Posner 团簇结构的设想得到了实验的验证. Ito 等人利用 (激光) 动态光散射法发现在 HCl-TRIS 缓冲的 $\text{CaCl}_2\text{-K}_2\text{HPO}_4\cdot 3\text{H}_2\text{O-NaCl}$ 模拟体液中存在直径为 0.7~1.0nm 的磷酸钙团簇, 他们认为这就是 $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ 团簇^[14].

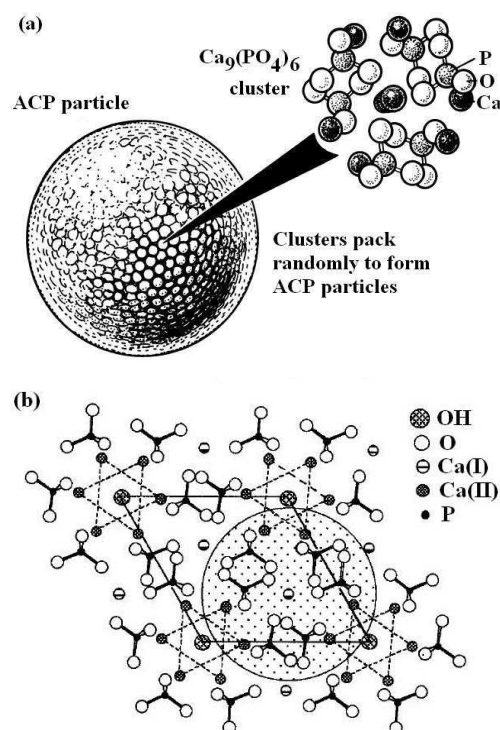


图 2 ACP 的结构模型及其与羟基磷灰石的关系^[13,19]

Fig. 2 Structure model of ACP (a)^[13] and the relationship between ACP and HA (b)^[19]

The circle in (b) shows the amorphous cluster corresponding to $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ cluster as suggested by Posner

另外, 最近也有人对这种观点提出了疑问. 首先是有学者利用 ab initio 法对 $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_n$ 团簇 (其中, n 为不小于 1 的整数, 团簇的最小单元为 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) 的稳定性进行了模拟化学计算. 结果表明, 从势能的角度来说, n 为 1 是团簇即 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 是最稳定的^[15,16]. 后来也有实验证实, 在采用湿化学制备 β 相磷酸三钙材料时得到了不同于上述结构

的 ACP 沉积物, 后经过 EELS 测试发现 ACP 有两种结构: 一种结构近似于磷灰石的 $\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_6$ 团簇结构, 另一种结构近似于 β 相磷酸三钙的 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 团簇结构^[17], 这两种结构也被证实并用来制备不同相组成的磷酸钙粉末^[18]. 由此可见, ACP 的结构是复杂的, 要确切地弄清其结构还要做很多的工作. ACP 的结构多样性也为其作为制备各种磷酸钙晶相材料提供了结构上的可能.

当 Ca/P 比偏离 1.50 时, ACP 的结构更加复杂. 当 Ca/P 比为 1.33 时, ACP 被认为是近似于 OCP 结构的无定形物质^[20,21]; 当 Ca/P 比为 1.67 时, ACP 被认为是近似于磷灰石结构的无定形物质^[5,22]; 当 Ca/P 比在这几种磷酸钙的化学计量比之外时, ACP 的结构被认为是近似于发生了某种畸变的相应组成晶相的晶体结构.

2.3 形貌

一般来说, 由于无定形物质具有各向同性, 不存在晶态物质的选择性生长, 因而具有典型的无定

形物质的球形形貌, 这也是材料缺乏内部有序结构的一种反映. 在电镜下观察到的 ACP 颗粒为直径大约几十纳米的球形初生颗粒 (见图 3(a) 和 3(b)), 该初生颗粒很容易发生二次团聚、长大到数个以至数十个微米大小的颗粒. 在有机溶剂和表面活性剂作模板的条件下, 利用自组装技术可以制备出特殊形貌的 ACP. 图 3(c)~(e) 分别给出了利用反相胶束法制备了有序的纳米灯丝结构和有机模板法制备的空壳结构的 ACP^[23-25], 这些特殊形貌有助于扩大 ACP 的应用范围和领域.

3 ACP 的物化特性

3.1 ACP 向磷灰石的转变

ACP 在刚形成的母液中很容易通过溶解 - 再沉积过程转变成磷灰石晶相^[2]. 在没有水相和有水相存在下 ACP 都可以向磷灰石相转变, 它们的不同之处在于: 在前者中没有 Ca/P 比的变化, 在后者中 Ca/P 比会发生某些变化. 湿的 ACP 滤饼在

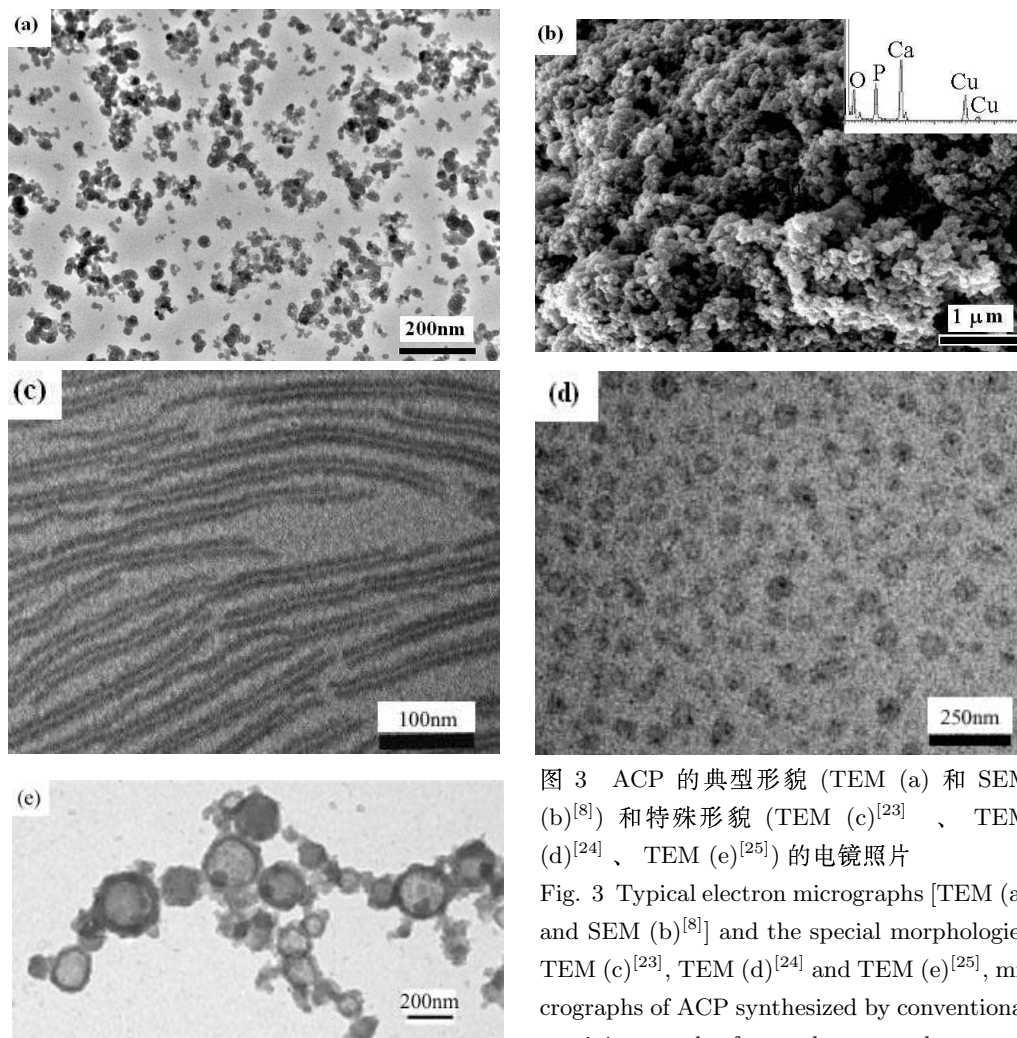


图 3 ACP 的典型形貌 (TEM (a) 和 SEM (b)^[8]) 和特殊形貌 (TEM (c)^[23]、TEM (d)^[24]、TEM (e)^[25]) 的电镜照片

Fig. 3 Typical electron micrographs [TEM (a) and SEM (b)^[8]] and the special morphologies TEM (c)^[23], TEM (d)^[24] and TEM (e)^[25], micrographs of ACP synthesized by conventional precipitate and soft templates templates

室温下转化成为磷灰石大约需要 24h, 温度高时, 转变得更快. 即使在真空环境下 ACP 也可以在室温中一个月内转变为磷灰石^[26]. 即使经过热处理后的 ACP 也会通过再水化后转变为磷灰石^[27].

在碱性或微碱性溶液中, ACP 的水解产物为磷灰石. 这个转变过程与 ACP 所在的溶液性能密切相关. ACP 在 pH 恒定为 7.4 的溶液中的转变行为受到较为详细的研究: ACP 的水解产物经 XRD 表征为 a 轴参数异常大 (10.5Å) 的磷灰石相, 但是电镜观察发现产物的形貌更接近于 OCP 相; 这表明这个转变过程经历了一个类似 OCP 的晶相, 接着这个晶相水解成磷灰石, (a 轴参数的增大是因为 OCP 和磷灰石晶粒之间层产生的部分协同 X 射线散射的结果^[28]); 溶解度实验也表明类似 OCP 相是这种转变的中间产物^[29]. 而且, 在 pH 恒定为 7.4 的 ACP 饱和溶液中的水解研究进一步表明了这个转变包括两个过程^[30]. 第一个过程消耗酸形成具有 OCP 溶解特性的酸性中间产物; 第二个过程是这个产物消耗碱性而转变为磷灰石. 另一方面, 在较高的 pH 值的溶液中 ACP 可能直接水解成磷灰石^[31].

在 ACP 的转变过程中出现的 OCP 与 ACP 所在溶液的 pH 值密切相关. 对比文献中的研究结果可以发现, 当 $\text{pH} < 9.4$ 时, ACP 的转变是 $\text{ACP} \rightarrow \text{OCP} \rightarrow \text{磷灰石}$, 存在中间产物 OCP; 当 $\text{pH} > 9.4$ 时, ACP 的转变是 $\text{ACP} \rightarrow \text{磷灰石}$, 不存在中间产物 OCP^[31,32].

由上可知, ACP 在水溶液中反应活性非常大, 很难在溶液中制备, 所以在制备 ACP 时一般都要加入一些添加剂来使 ACP 在水溶液中能够稳定存在. 这些添加剂主要有无机物和有机物两大类. 它们对 ACP 的稳定机理是不同的.

无机添加剂主要有 Mg^{2+} 、 $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ 、 CO_3^{2-} 、 F^- 、 Sr^{2+} 、 Zn^{2+} 、 $\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$ 、等. 加入上述物质可以有效地抑制晶态磷酸钙晶粒的形成和生长, 从而促进 ACP 的形成. 但是这些添加剂只能延缓 ACP 的转变时间, 并不能改变 ACP 的转变过程. 这些无机离子对 ACP 的稳定能力从大到小的顺序为 $\text{Mg}^{2+} + \text{P}_2\text{O}_7^{4-} > \text{P}_2\text{O}_7^{4-} > \text{Mg}^{2+} + \text{CO}_3^{2-} > \text{Mg}^{2+} > \text{CO}_3^{2-}$ ^[6]. 目前对这种稳定机理了解的并不是很多, 一般认为, 这些物质可以有效地降低 ACP 的溶解速率, 阻止磷酸钙晶粒在溶液中的形成和生长.

有机添加剂主要有聚-L-谷氨酸酯、卵黄高磷蛋白、酪蛋白、酪蛋白磷酸肽、蛋白质-聚糖、

磷脂酰丝氨酸以及某些人工合成的有机物、聚合物等^[10,33-35]. 这类聚合物共同的特点是具有能与 ACP 的母液中 Ca^{2+} 和 / 或 PO_4^{3-} 发生作用的官能团^[36,37]. 比如, 利用聚乙二醇 (PEG) 来稳定 ACP 就是 PEG 分子中的氧原子和 Ca^{2+} 发生了络合反应^[38]. 一般认为, 这些长链有机物因与 Ca^{2+} 作用而吸附在 ACP 颗粒的表面, 阻止 ACP 颗粒的长大、减小 ACP 的溶解度, 也阻止 ACP 的结构在溶液中发生变化, 从而使 ACP 在溶液中能够稳定地存在^[39]. 图 4 示意了带负电性聚电解质对在水溶液中形成 ACP 颗粒的影响. 采用聚合物纳米笼和胶束稳定 ACP 可以有效抑制其相转变, 产物放置在水溶液中 8 个月后仍然保持无定形态. 这是目前可见报道中最有效的聚合物稳定剂^[24].

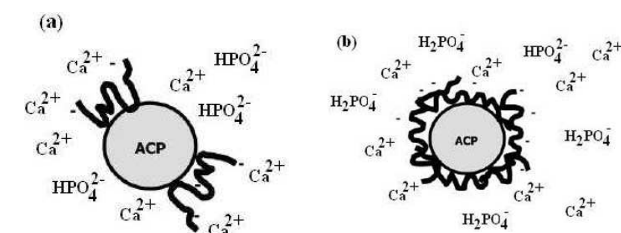


图 4 带负电 PE 存在下 ACP 颗粒形成示意图^[39]

Fig. 4 Schematic drawing of ACP particles formed in the presence of a negatively charged PE^[39]

(a) Low PE concentration-induction; (b) High PE concentration-inhibition

最近有研究者指出, ACP 向磷灰石转变时不是经过溶解-再结晶过程而是 ACP 的内部结构重新排序转变为晶体的过程^[40,41]. 在原子结构上 $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ 团簇和磷灰石是相似的, 只是某些原子发生了扭曲 (两者的结构关系见图 2(b))^[19,42]. ACP 要向磷灰石转变时, 这些团簇中的原子发生一些松弛、自我排列, 溶液中的 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 等离子聚集排列在团簇表面逐渐长大成晶核, 即可转化成晶态^[42]. 晶态磷酸钙在压力作用下 (2~10GPa) 可以转变成无定形态, 这是由晶体结构中的结构单元的扭曲和无序化造成的^[43]. ACP 向磷灰石转变时, 必须有两个过程, 一是形成晶核时 $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ 团簇中原子的自我排列、聚集, 这与离子迁移、交换密切相关; 二是磷灰石晶核长大时 ACP 的溶解^[42]. 稳定剂的加入可以从上述两个方面来影响 ACP 的转变. Cölfen 研究小组^[44] 在研究无定形碳酸钙 (amorphous calcium carbonate, 简称 ACC) 向晶态碳酸钙转变时, 提出了与上述观点相似的介晶 (mesocrystal) 转变过程. 该观点认为, 无定形物

表 1 各种磷酸钙的溶解度 [7,32]
Table 1 Solubilities of Different Calcium Phosphate^[7,32]

Name	Ca/P ratio	Formula	pK_{sp}
Dicalcium phosphate dihydrate (DCPD)	1.00	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	6.69
Dicalcium phosphate anhydrate (DCPA)	1.00	$CaHPO_4$	6.90
Octocalcium phosphate (OCP)	1.33	$Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$	97.20
α -tricalcium phosphate (α -TCP)	1.50	$\alpha-Ca_3(PO_4)_2$	25.5
β -tricalcium phosphate (β -TCP)	1.50	$\beta-Ca_3(PO_4)_2$	28.9
Amorphous calcium phosphate (ACP)	1.50	$Ca_9(PO_4)_6$	24.8 ^[46]
Hydroxyapatite (HA)	1.67	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	116.8

* $pK_{sp} = \lg K_{sp}$

质向晶态转变时不需要溶解 - 再结晶的离子生长过程, 而是无定形物质经过内部结构重组后转变为晶态物质. 该理论为 ACP 向晶态转变的研究提供了新的思路.

3.2 ACP 的溶解

ACP 在水溶液中不能稳定存在的根本原因是 ACP 在水溶液中的溶解度太大. ACP 的溶解是先由颗粒离解为 $Ca_9(PO_4)_6$ 团簇, 然后再由 $Ca_9(PO_4)_6$ 团簇溶解成为 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 、 HPO_4^{2-} 等离子. ACP 的溶解度很难测量, 一般是用表观溶解度来表征的. 可以通过添加一些有机物和某些无机物来改变 ACP 的溶解性能, 进而控制 ACP 向磷灰石的转变特性^[45]. ACP 和其他磷酸钙的溶解度见表 1 所示, 从表中可以看出, ACP 的溶解度比晶态正磷酸钙大很多.

3.3 ACP 的热稳定性

虽然 ACP 在水溶液中很快转变成磷灰石相, 但是 ACP 在 400°C 的真空条件下仍可以保持无定形状态, 随着热处理温度的升高会发生晶化. 由于合成条件的不同 (诸如不同的 Ca/P 比、pH 值、合成原料、合成方法以及添加剂等) 热处理后的 ACP 会转变成含有磷酸三钙、焦磷酸钙、氧化钙和磷灰石等晶相的晶态磷酸钙物质. 在 Ca/P 比为 1.50 的情况下, ACP 的相转变有如下几种情况: (1) 首先出现 α -TCP 相, 再随着温度的升高而向 β -TCP 相转变^[47]; (2) 首先出现 β -TCP 相, 然后随着热处理温度的升高, 出现少量的 α -TCP 相, 最后在 900°C 下 α -TCP 相完全消失、剩下 β -TCP 相^[48]; (3) 首先出现大量的 α -TCP 相和极少量的 β -TCP 相, 在热处理温度升高时变为 β -TCP 相, 最后在 900°C 下 α -TCP 相完全消失、剩下 β -TCP 相^[49]. 值得指出

的是, 在所有的相转变过程中都在低温下出现了高温相 α -TCP 相. 出现这三种情况的原因应该归结为 ACP 的结构差异. 这种相转变过程的不同可能是由于在形成 ACP 结构时 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 的排列关系以及结构团簇 ($Ca_9(PO_4)_6$ 或是 $Ca_3(PO_4)_2$) 的组合关系的不同所决定. 所以, 通过控制 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 以及 $Ca_6(PO_4)_6$ 团簇的排列关系就可以获得含有不同磷酸钙晶相的磷酸钙材料. Li 等人认为 ACP 具有两种结构: 一种近似于 HA 的结构, 热处理后转变为 α -TCP 相; 另一种类似于 β -TCP 相的结构, 热处理后转变为 β -TCP 相^[17,18]. 最近我们采用 EXANES 分析了不同陈化时间的 ACP 的结构, 初步验证了上述观点. 关于高温相 α -TCP 相在低温的出现, 比较一致的观点认为, α -TCP 的晶体结构比 β -TCP 相松散, 早期形成的 ACP 的结构更接近于 α -TCP 相, 随着陈化时间延长, ACP 的结构向 β -TCP 相结构转变, 所以出现了 α -TCP 亚稳相是由陈化时间决定的^[47]; 还有人从磷酸钙的溶解焓 (dissolution enthalpy) 角度作出解释^[49]. 但是这个转变过程还有待进一步深入研究.

Ca/P 比对 ACP 的相转变也有显著影响. ACP 的结构中含有 HPO_4^{2-} 时, ACP 的晶化温度将降低, 在 400°C 时就会出现 $Ca_2P_2O_7$ 和 $Ca_3(PO_4)_2$ 晶相^[22,48]. 此外, 加入 CO_3^{2-} 也降低 ACP 的晶化温度, 最后会转变为含 CO_3^{2-} 的磷灰石相^[50].

4 生物体内的 ACP

脊椎动物的骨骼和牙齿中无机相成分多为磷酸钙, 在生物矿化过程中存在大量的 ACP. 但是, 随着年龄的增长, 无机相中 ACP 的含量逐渐地减少^[51]. 此外, 少数无脊椎动物体内也存在 ACP, 而

且与 ACC 共存. 这些 ACP 的存在对于 ACC 向晶相转变和实现其特殊功能具有至关重要的意义^[52].

检测生物体内的 ACP 存在和含量时, 制备 TEM、XRD 和红外光谱的样品时需要特殊处理, 否则 ACP 很容易在电子束或是热的作用下发生相转变. 最好的检测手段是使用在位 (in situ) 检测, 不对生物样品进行任何处理. 喇曼光谱对样品要求较低, 可以实现在位检测.

ACP 在生物矿化过程中起到下述三个作用:

(1) 作为矿物相的先驱体, 磷灰石矿化时先形成 ACP, 然后转变成晶态磷灰石, 软骨中 ACP 含量多于成熟骨、老年骨中 ACP 含量少于少年骨; (2) 作为 Ca、P 元素的存储体, 调节成骨速度与基体中 Ca、P 元素的含量水平, 有效预防缺钙造成的佝偻病等病态出现; (3) 增强骨骼的力学性能, 无定形物质的各向同性会赋予骨骼具有较高的力学性能^[27,52,53].

5 ACP 的应用

最近的成骨细胞培养实验表明: ACP 及其复合材料无细胞毒性、具有良好的生物活性, 较高的细胞黏附性^[54], 明显促进细胞增殖、提高碱性磷酸酶活性和增进骨桥蛋白的合成^[55,56]. 因此, ACP 材料可以广泛地应用于生物医学领域.

5.1 制备晶态磷酸钙

由于 ACP 具有不同的 Ca/P 比和较高的反应活性, 不仅在热处理条件下能制备各种晶态磷酸钙^[57], 而且可以在低温下甚至室温下制备出一般方法无法制备出来的磷酸三钙^[17,58]. Toyama 等人利用 ACP 为先驱体通过水热法制备出了羟基磷灰石晶须^[59]; 他们还首次利用水热法在低温下 (<200°C) 制备出了溶液法难以制备的 β -TCP^[58]. Bow 等人甚至在室温下利用 ACP 作先驱体在乙醇介质中制备出了 β -TCP 相^[17]. 以 ACP 为原料制备磷酸钙可以很容易控制水热产物的晶相、结晶度以及晶相颗粒的形貌^[60]. Li 等人利用不同结构和化学组成的 ACP 作为先驱体在低温热处理 (<900°C) 的条件下制备出了具有生物降解速率可控的 α -TCP/ β -TCP 和 α -TCP/HA 的磷酸钙复合粉末^[9,18].

5.2 骨水泥

利用 ACP 可以快速转变为磷灰石和化学组成可以调节的优势, 可以将 ACP 添加到骨水泥中制备出高生物活性, 可快速吸收, 与骨矿物组成相似、可注射的钙磷系统骨水泥^[61]. 采用 ACP 作为

先驱体的骨水泥的抗压强度可以达到 80MPa, 其固化时间为 5~16min, 明显高于采用晶态磷酸钙作为先驱体的骨水泥^[62]. 此外, 还可以将一些生物活性元素如锌, 锶等较容易地掺杂到 ACP 骨水泥中.

5.3 骨科材料

采用有机物稳定 ACP 时在其表面留有少量有机物 (大约百分之几^[63]), 这些有机物有效地改善了 ACP 的表面亲水性能, 使之能与聚合物发生良好的界面作用. PEG 稳定的 ACP 颗粒在 PLLA 基体中分散非常均匀 (如图 5(a) 所示), 该 ACP 颗粒填充聚合物具有良好的有机-无机界面, 可以有效地抑制聚酯等生物降解聚合物因释放的酸性物质而产生的无菌性炎症反应^[64]. 该复合材料可以用于骨再生引导膜、骨螺钉、骨接板等骨折内固定材料^[65].

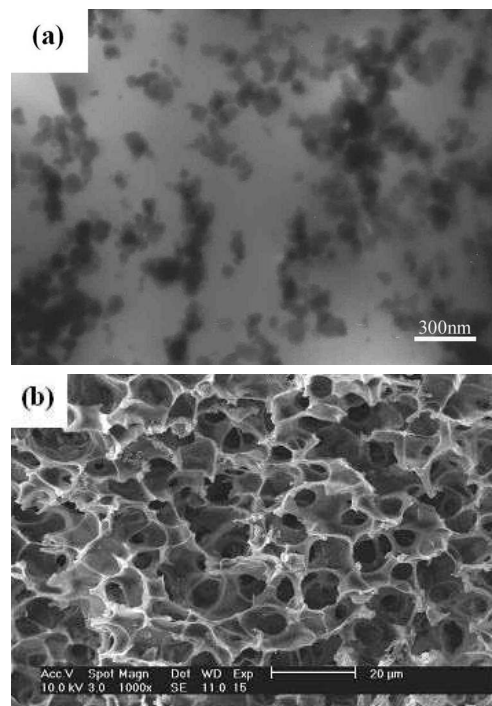


图 5 ACP 在 PLLA 基体中的分散 (a) 以及 ACP/PLLA 支架材料的孔形貌 (b)^[65]

Fig. 5 Dispersion of ACP in the PLLA matrix (a) and pore morphology of ACP/PLLA composite scaffold (b)^[65]

5.4 组织工程支架

由于 ACP 具有较其他晶态磷酸钙更大的溶解性能, 将 ACP 加入可降解聚合物中形成无机-有机复合材料^[66,67], 这种材料可以根据不同的需求调节其生物降解速率和生物活性, 其最大的特点是 ACP 的加入可以减轻甚至消除可降解聚合物在降解过程中产生酸性分解产物而导致的无菌性炎症反应^[68]. ACP 在 PLLA 基体中分散良好, 支架

中的孔相互贯通, 空隙率高 (如图 5(b) 所示), 这种复合材料可以满足组织工程对支架材料的生物降解速率、生物活性以及力学性能等诸多方面的要求, 该支架无细胞毒性、具有良好的生物活性, 较高的细胞黏附性以及细胞相容性^[54,65].

5.5 牙科材料

在牙科的应用主要集中在龋齿防治和牙科填充物方面. Reynolds 小组^[69,70]研究表明, 将酪蛋白磷酸肽稳定的 ACP (简称 CPP-ACP) 加入口香糖、牛奶、牙膏甚至漱口水、饮料中可以有效地增加牙釉质的补充矿物, 抑制脱矿作用、促进再矿化, 从而预防和治疗龋齿. 该材料也可以用于提高牙釉质的抗酸蚀性能^[71]. Skrtic 研究小组着重研究了 ACP 填充聚合物用作牙科填充剂的应用, 发现采用 ACP 填充不同的树脂可以使材料具有良好的湿态力学性能、合适的吸水性、优良的再矿化性能、较小的体积收缩率及其收缩应力^[72,73].

5.6 释放载体

由于 ACP 具有降解速率可调节和初生颗粒细小等优点, ACP 可以用作各类释放的载体. ACP 的颗粒不仅具有可变的化学组成, 还可以通过自组装^[74,75]等新技术手段来控制磷酸钙颗粒的表面形态, 表面亲水性等, 这样可以更好地满足药物分子和人体细胞对载体的多重要求^[76]. Mann 小组^[24]将 ACP 矿化在聚合物的胶束和纳米笼表面制成厚度为 10~20nm 的无机物层的复合纳米胶囊, 可以将药物或是目标分子装入其中, 具有良好的应用前景.

6 结束语

ACP 不仅用在生物医学方面具有其他磷酸钙材料无法替代的地位, 而且在生物矿化方面也具有十分重要的意义. 经过多年的探索和研究, 人们已初步掌握了 ACP 的结构与性能. 这为 ACP 的实际应用奠定了理论基础. 随着医用植入材料、组织工程以及药物控释的深入发展, ACP 的应用前景会更加广阔.

参考文献

- [1] Eanes E D, Gillesse I H, Gosner A S. *Nature*, 1965, **208** (5008): 365.
- [2] Posner A S, Betts F. *Accounts Chem. Res.*, 1975, **8**: 273–281.
- [3] Nagano M, Nakamura T, Kokubo T, et al. *Biomaterials*, 1996, **17**: 1771–1777.
- [4] Balasundaram G, Sato M, Webster T J. *Biomaterials*, 2006, **27** (14): 2798–2805.
- [5] Tadic D, Peters F, Eppe M. *C Biomaterials*, 2002, **23**: 2553–2559.
- [6] Elliot J C. *Structure and Chemistry of the Apatites and Other calcium orthophosphates*, first edition, Amsterdam: Elsevier, Inc., 1994.
- [7] Dorozhkin S V, Eppe M. *Angew. Chem.: Int. Ed.*, 2002, **41** (17): 3130–3146.
- [8] 翁文剑, 李延报, 韩高荣, 等. 生物医用无定形纳米磷酸钙的制备方法. 中国发明专利, ZL03142004.4, 2004.4.14.
- [9] 翁文剑, 李延报, 韩高荣, 等. 磷酸钙复合粉末及其制备方法. 中国发明专利, ZL03142006.0, 2004.4.14.
- [10] Li Y B, Wiliana T, Tam K C. *Mater. Res. Bull.*, 2007, **42** (5): 820–827.
- [11] Tropp J, Blumenthal N C, Waugh J S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**: 22–26.
- [12] Treboux G, Layrolle P, Kanzaki N, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122** (34): 8323–8324.
- [13] Boskey A L. *J. Dent. Res.*, 1997, **76** (8): 1433–1436.
- [14] Onuma K, Ito A. *Chem. Mater.*, 1998, **10** (11): 3346–3351.
- [15] Kanzaki N, Treboux G, Onuma K, et al. *Biomaterials*, 2001, **22** (21): 2921–2929.
- [16] Yin X L, Stott M J. *J. Chem. Phys.*, 2003, **118** (8): 3717–3723.
- [17] Bow J, Liou S, Chen S. *Biomaterials*, 2004, **25** (16): 3155–3161.
- [18] Li Y B, Weng W J, Tam K C. *Acta Biomaterialia*, 2007, **3** (2): 251–254.
- [19] Sarda S, Heughebaert M, Lebugle A. *Chem. Mater.*, 1999, **11**: 2722–2727.
- [20] Furedi-Milhofer H, Ofir P B Y, Sikiric M, et al. *Key Eng. Mater.*, 2004, **254** (2): 11–14.
- [21] Rodrigues A, Lebugle A. *J. Solid State Chem.*, 1999, **148** (2): 308–315.
- [22] Layrolle P, Lebugle A. *Chem. Mater.*, 1996, **8** (1): 134–144.
- [23] Sadasivan S, Khushalani D, Mann S. *Chem. Mater.*, 2005, **17**: 2765–2770.
- [24] Perkin K K, Turner J L, Wooley K L, et al. *Nano Lett.*, 2005, **5**: 1457–1461.
- [25] Fowler C E, Li M, Mann S. *J. Mater. Chem.*, 2005, **15**: 3317–3325.
- [26] Puech J, Heughebaert J C, Montel G. *J. Cryst. Growth*, 1982, **56** (1): 20–25.
- [27] Somrani S, Banu M, Jemal M, et al. *J. Solid State Chem.*, 2005, **178** (5): 1337–1348.
- [28] Brown W E, Schroeder L W, Ferris J S. *J. Phys. Chem.*, 1979, **83** (11): 1385–1388.
- [29] Meyer J L, Eanes E D. *Calcif. Tissue Res.*, 1978, **25** (1): 59–68.
- [30] Tung M S, Brown W E. *Calcif. Tissue Int.*, 1983, **35**: 783–790.
- [31] Eanes E D. *Amorphous Calcium phosphates in: Chow L C, Eanes E D. Octacalcium Phosphate*, Basel: Karger.

2001. 130–147.
- [32] Montastruc L, Azzaro-Pantel C, Biscans B, *et al.* *Chem. Eng. J.*, 2003, **94** (1): 41–50.
- [33] Little E M, Holt C. *Eur. Biophys. J.*, 2004, **33**: 435–447.
- [34] Taylor M G, Simkiss K, Simmons J. *et al.* *Cell. Mol. Life Sci.*, 1998, **54** (2): 196–202.
- [35] Hakimimehr D, Liu D M, Troczynski T. *Biomaterials*, 2005, **26**: 7297–7303.
- [36] Cross K J, Huq N L, Palamara J E, *et al.* *J. Biol. Chem.*, 2005, **280** (15): 15362–15369.
- [37] Li Y B, Weng W J, Cheng K, *et al.* *Mater. Sci. Technol.*, 2004, **20** (9): 1075–1078.
- [38] 李延报, 翁文剑, 程 遼, 等 (LI Yan-Bao, *et al.*). 无机材料学报 (Journal of Inorganic Materials), 2004, **19** (1): 234–238.
- [39] Ofir P B Y, Govrin-Lippman R, Garti N, *et al.* *Cryst. Growth Des.*, 2004, **4** (1): 177–183.
- [40] Kim S, Ryu H S, Shin H, *et al.* *Mater. Chem. Phys.*, 2005, **91**: 500–506.
- [41] Onuma K. *Prog. Cryst. Growth Char. Mater.*, 2006, **52** (3): 223–245.
- [42] Abbona F, Baronnet A. *J. Cryst. Growth*, 1996, **165**: 98–105.
- [43] Vaidya N, Sugandhi V. *J. Mater. Sci.*, 1999, **34**: 3769–3778.
- [44] Cölfen H, Antonietti M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44** (35): 5576–5591.
- [45] Christoffersen M R, Christoffersen J, Kibalczyk W. *J. Crystal Growth*, 1990, **106**: 349–354.
- [46] Ito A, Onuma K. Growth of Hydroxyapatite Crystals in: Byrappa B, Ohachi T. *Crystal Growth Technology*, New York: William Andrew Publishing/Noyes, 2003. 525–548
- [47] Kanazawa T, Umegaki T, Uchiyama N. *J. Chem. Technol. Biot.*, 1982, **32** (2): 399–406.
- [48] Layrolle P, Lebugle A. *Chem. Mater.*, 1994, **6** (11): 1996–2004.
- [49] Somrani S, Rey C, Jemal M. *J. Mater. Chem.*, 2003, **13** (4): 888–892.
- [50] Xu G, Aksay I A, Groves J T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123** (10): 2196–2203.
- [51] Termine J D, Posner A S. *Science*, 196, **6153**: 523–525.
- [52] Becker A, Ziegler A, Epple M. *Dalton Trans.*, 2005. 1814–1820.
- [53] Addadi L, Raz S, Weiner S. *Adv. Mater.*, 2003, **15**: 959–970.
- [54] Gao Y, Weng W, Cheng K, *et al.* *J. Biomed. Mater. Res.*, 2006, **79A** (1): 193–200.
- [55] Whited B M, Skrtic D, Love B J, *et al.* *J. Biomed. Mater. Res.*, 2006, **76A**: 596–604.
- [56] Simon C G, Antonucci J M, Liu D W, *et al.* *J. Bioact. Compat. Polym.*, 2005, **20**: 279–295.
- [57] Toyama T, Yasue T, Arai Y. *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 1997, **105** (11): 976–980.
- [58] Toyama T, Nakashima K, Yasue T. *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 2002, **110** (8): 716–721.
- [59] Toyama T, Oshima A, Yasue T. *J. Ceram. Soc. Jpn.*, 2001, **109** (3): 232–237.
- [60] Suchanek W L, Byrappa K, Shuk P, *et al.* *J. Solid State Chem.*, 2004, **177** (3): 793–799.
- [61] Tofighi A, Mounic S, Chakravarthy P, *et al.* *Key Eng. Mater.*, 2000, **192** (1): 769–772.
- [62] Gbureck U, Radu L, Thull R, *et al.* *J. Am. Ceram. Soc.*, 2004, **87** (6): 1126–1132.
- [63] Li Y B, Weng W J, Cheng K, *et al.* *J. Mater. Sci. Lett.*, 2003, **22** (14): 1015–1016.
- [64] Linhart W, Lehmann W, Siedler M, *et al.* *J. Mater. Sci.*, 2006, **41** (15): 4806–4813.
- [65] 李延报. 可生物降解复合材料的制备及其性能表征, 浙江大学博士论文, 2004.
- [66] Ambrosio A M A, Sahota J S, Khan Y, *et al.* *J. Biomed. Mater. Res.*, 2001, **58** (3): 295–301.
- [67] Linhart W, Peters F, Lehmann W, *et al.* *J. Biomed. Mater. Res.*, 2001, **54**: 162–171.
- [68] Imai Y, Fukuzawa A, Watanabe M. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 1999, **10**: 773–786.
- [69] Shen P, Cai F, Nowicki A, *et al.* *J. Dent. Res.*, 2001, **80** (12): 2066–2070.
- [70] Walker G, Cai F, Shen P, *et al.* *J. Dairy Res.*, 2006, **73**: 74–78.
- [71] Iijima Y, Cai F, Shen P, *et al.* *Caries Res.*, 2004, **38**: 551–556.
- [72] Wilder E A, Wilson K S, Quinn J B, *et al.* *Chem. Mater.*, 2005, **17** (11): 2946–2952.
- [73] Antonucci J M, Liu D W, Skrtic D. *Acta Biomaterialia*, 2006, **2** (1): 85–96.
- [74] Antonietti M, Breulmann M, Göltner C G, *et al.* *Chem. Euro. J.* 1998, **4**: 2493–2500.
- [75] Kakizawa Y, Kataoka K. *Langmuir*, 2002, **18** (12): 4539–4543.
- [76] Dion A, Berno B, Hall G, *et al.* *Biomaterials*, 2005, **26**: 4486–4494.