

文章编号: 1000-324X(2008)02-0322-05

## 硼硅酸盐生物活性玻璃多孔支架的制备

刘 欣<sup>1</sup>, 姚爱华<sup>1</sup>, 王德平<sup>1</sup>, 黄文昆<sup>1</sup>, 付海罗<sup>1</sup>, 赵 荻<sup>1</sup>,  
吕维加<sup>2</sup>, 潘浩波<sup>2</sup>

(1. 同济大学 材料科学与工程学院, 生物工程与信息材料研究所, 上海 200092; 2. 香港大学 医学院, 香港 999077)

**摘 要:**  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{B}_2\text{O}_3$  系硼硅酸盐生物玻璃是一类具有良好生物活性和降解性能的组织工程材料. 本研究中, 采用有机泡沫浸渍法, 乙醇作溶剂, 乙基纤维素作添加剂, 将硼硅酸盐玻璃粉体制备成具有三维连通网状结构的组织工程多孔支架. 通过调节浆料的固相含量和乙基纤维素含量, 改善坯体的涂覆量, 在支架孔径为  $300\sim 500\mu\text{m}$ , 孔隙率高于 80% 时, 使支架抗压强度从 0.03MPa 提高到 0.36MPa. 根据蜂窝状结构模型分析, 发现采用高强度玻璃, 优化浆料是改善多孔材料结构和力学性能的有效途径. 用该模型理论指导, 由  $\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{B}_2\text{O}_3$  系统制成的另一种硼硅酸盐玻璃支架, 其抗压强度可达  $5\sim 8\text{MPa}$ . 实验表明有机泡沫浸渍法在制备组织工程支架中有广泛的应用前景.

**关 键 词:** 有机泡沫浸渍法; 硼硅酸盐生物活性玻璃; 多孔支架; 浆料

**中图分类号:** TB321 **文献标识码:** A

## Preparation of Porous Scaffolds of Borosilicate Bioglass

LIU Xin<sup>1</sup>, YAO Ai-Hua<sup>1</sup>, WANG De-Ping<sup>1</sup>, HUANG Wen-Hai<sup>1</sup>, FU Hai-Luo<sup>1</sup>, ZHAO Di<sup>1</sup>,  
LÜ Wei-Jia<sup>2</sup>, PAN Hao-Bo<sup>2</sup>

(1. Institute of Bioengineering and Information Technology Materials, School of Material Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China)

**Abstract:** A borosilicate bioglass in  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{B}_2\text{O}_3$  system is a bioactive and biodegradable material for tissue engineering. In this study, the bioactive porous scaffolds with three-dimensional interconnection were fabricated by replication technique, using borosilicate bioglass powder to form slurry with ethanol as solvent and ethyl-cellulose as additive. The compressive strength of scaffolds increases from 0.03MPa to 0.36MPa by adjusting the slurry load, the solid concentration and the ethyl-cellulose concentration in the slurry, while the pore size of scaffolds remains in the range of  $300\sim 500\mu\text{m}$  and the porosity maintains over 80%. According to the analysis on Cellular Structure Model, it is suggested that employing high strength glass and optimizing slurry composition are effective approaches to improve cellular structure and increase scaffold strength. The compressive strength of another borosilicate glass scaffolds made from  $\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{B}_2\text{O}_3$  system can reach  $5\sim 8\text{MPa}$  based on the theory. These experiments show that the replication technique is a promising way to prepare bioglass scaffolds.

**Key words:** replication technique; borosilicate bioglass; scaffolds; slurry

收稿日期: 2007-04-24, 收到修改稿日期: 2007-06-22

基金项目: 上海市科委重大基础研究项目 (05DJ14006)

作者简介: 刘 欣 (1985-), 女, 硕士研究生. E-mail: ellaliu85@gmail.com

通讯联系人: 黄文昆, 教授. E-mail: whhuang@mail.tongji.edu.cn

## 1 引言

理想的骨组织工程多孔支架需具有高孔隙率、高比表面积和有一定机械强度的三维立体多孔结构, 从而为细胞生长提供宽大的表面积和空间<sup>[1]</sup>. 目前制备骨组织工程多孔支架的方法, 如发泡法、添加剂造孔法、溶胶-凝胶法等, 所制备的多孔体均存在孔径小, 连通性欠佳<sup>[2,3]</sup>等不足. 有机泡沫浸渍法是一类制造成本低, 所需设备少的多孔体制备方法, 在制备多孔陶瓷方面已有较多研究<sup>[4,5]</sup>, 但运用于制备多孔玻璃的研究还鲜有报道. 该法可以通过有机泡沫模板控制多孔体结构得到高孔隙率且贯通性良好的三维网状结构多孔体, 其形貌与人体骨小梁接近<sup>[6]</sup>, 符合骨组织工程的需要.

硼硅酸盐玻璃是新近发现的生物活性材料<sup>[7,8]</sup>. 初步体外生物实验结果显示, 硼硅酸盐玻璃具有良好的生物活性和速率可控的可降解性<sup>[9,10]</sup>. 由于硼硅酸盐玻璃与硅酸盐玻璃在热学性质上的差异, 其通过有机泡沫浸渍法制备支架的工艺也不同. 本工作采用有机泡沫浸渍法制备硼硅酸盐生物活性玻璃多孔支架, 并研究了制备工艺中浆料对多孔体结构及力学性能的影响.

## 2 实验

实验用的硼硅酸盐玻璃以 45S5 Bioglass<sup>®</sup> 玻璃为基础, 用  $B_2O_3$  取代一半的  $SiO_2$ , 具体组成为:  $24.4Na_2O-26.9CaO-2.6P_2O_5-23.1SiO_2-23.0B_2O_3$ , 摩尔百分比, 采用熔融法制得玻璃块体. 用球磨机磨碎后, 取  $90\sim 125\mu m$  筛间粉末作为玻璃粉料. 玻璃具体制备过程详见文献<sup>[11]</sup>.

用乙醇(上海振兴化工一厂)作溶剂, 乙基纤维素(ethyl-cellulose, EC, 国药集团)为添加剂. 将一定量的乙醇和 EC 搅拌混合 0.5h 后, 待 EC 完全溶解于乙醇中, 加入称量好的玻璃粉料, 继续混合搅拌制得浆料.

选用具有相互贯通气孔的软质多孔聚氨酯海绵作为有机泡沫模板, 孔径尺寸约为 30ppi(pores per inch), 切成  $\phi 14mm \times 10mm$  大小, 称量海绵重量  $W_0$ . 将此海绵浸入浆料中, 不断翻动, 使浆料尽量均匀地吸附于海绵上. 取出试样, 置于室温下阴干 24h. 再次称量挂浆后的海绵重量  $W_1$ , 两次称量的差值  $W = W_1 - W_0$  即为涂覆的浆料质量.

浆料在海绵上的涂覆量定义为每  $100cm^3$  有机泡沫上浆料的质量(g).

干燥后的坯体置于电炉中, 以较慢的升温速率到  $450^\circ C$  时保温 3h, 然后再升温到  $750^\circ C$  下保温 3h,

关炉后随炉冷却.

利用光学显微镜(Leitz, 德国)观察坯体挂浆状况; 用扫描电子显微镜(SEM, S-2360, 日本)观察制得的支架表面形貌; 将支架置于煤油中抽真空处理 30min 直至没有气泡产生, 用阿基米德法测定开口气孔率; 用微机控制电子万能试验机(深圳三思材料检测公司 CMT6104 型)测试支架抗压强度和密实玻璃三点抗折强度. 测定抗压强度的圆柱形支架样品的直径为  $10\sim 12mm$ , 高为  $8\sim 9mm$ , 十字头的速率为  $1mm/min$ , 由五个试样的平均值得出抗压强度数值. 密实玻璃样品大小为  $6mm \times 10mm \times 45mm$ , 跨距为 30mm, 加载速率为  $0.5mm/min$ .

## 3 结果和讨论

### 3.1 模板挂浆与支架强度

在配制浆料过程中, 浆料的固相含量和添加剂的使用都是影响涂覆量的重要因素. 实验中采用四组不同固相含量(40wt%, 48wt%, 60wt%, 66wt%, EC 均为 0.5wt%)的浆料以研究浆料固相含量对涂覆量的影响. 图 1(a) 显示, 随着固相含量增大, 浆料涂覆量增加. 在固相含量过低时, 涂覆量很小, 烧结出的多孔支架强度极低. 适当提高料浆中固相含量, 多孔支架的强度有显著改善. 当固相含量进一步增大时, 虽然涂覆量有明显增加, 但引起坯体堵孔严重. 堵孔使玻璃颗粒在海绵上分布不均, 局部有颗粒聚集, 导致这些部位颗粒的表面积下降, 烧结动力不及周围其它区域<sup>[12]</sup>. 因此在烧结时坯体收缩不均, 造成应力, 引起多孔支架变形开裂, 降低成品强度, 致使支架强度没有提高.

使用相同用量的玻璃粉料(固相含量均为 56wt%), 加入不同量(0.3wt%, 0.6wt%, 1.2wt%, 2.4wt%)EC 配制成四组浆料挂浆制坯, 研究 EC 对挂浆的影响. 如图 1(b) 所示, 随着 EC 含量的增加, 坯体的涂覆量增加, 抗压强度也增大. 但当 EC 达到一定含量后继续增加时, 涂覆量没有明显增加, 抗压强度也没有得到改善. 图 2 为该四组坯体的光学显微照片, 可以看出 EC 用量较低时, 粉料间的粘结不够牢固有剥落趋势, 随着 EC 含量的增加, 粉料对海绵筋的包裹稳固、均匀, 同时海绵挂浆的厚度增加. 实验中发现 EC 为 2.4wt% 的坯体有玻璃颗粒成块掉下, 这主要是因为坯体挂浆的厚度过厚, 干燥引起的应力过大导致开裂, 引起玻璃粉掉落, 因此涂覆量没有增加, 抗压强度也未见增强.

EC 是纤维素链中的部分羟基被乙氧基取代的

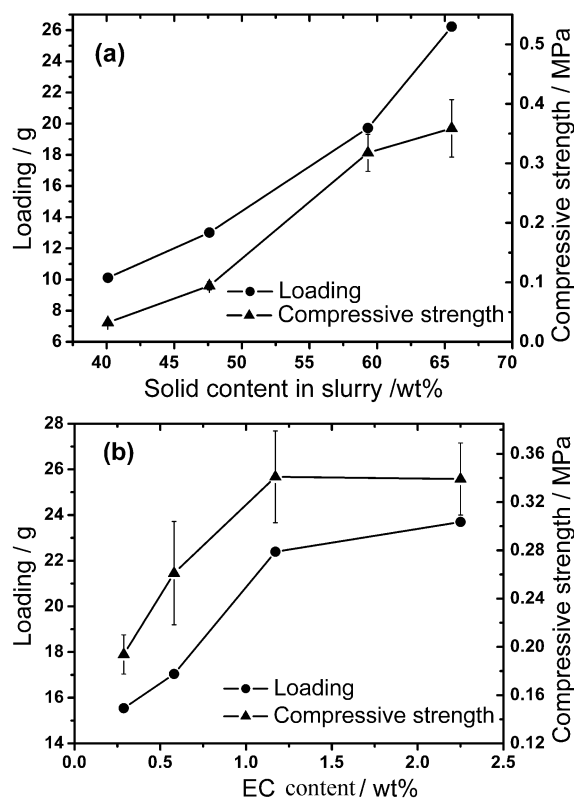


图1 各组浆料对多孔支架的涂覆量及抗压强度的影响  
Fig. 1 Effect of slurry composition on the loading of slurry and compressive strength of porous scaffold  
(a) Solid content; (b) EC content

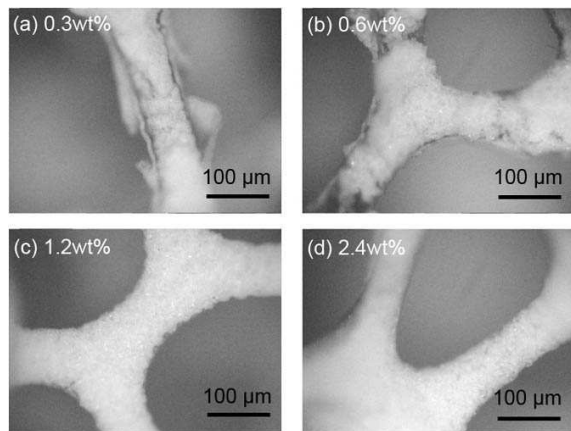


图2 用含不同量 EC 的浆料制得多孔支架坯体的网眼形貌  
Fig. 2 Reticular appearances of porous scaffold green bodies made from slurries with different EC contents

纤维素衍生物, 是一类溶于乙醇的线性高分子材料, 因其良好的成膜性能被广泛地应用于制药行业作薄膜包衣材料等<sup>[13]</sup>. 目前认为 EC 成膜的机理是溶剂挥发引起聚合物颗粒接近, 毛细管力引起聚合物颗粒进一步接触并发生变形, 最终颗粒间高分子链相互扩散连接成膜<sup>[14]</sup>. 本实验浆料中的玻璃颗粒没有高分子材料的柔韧性和变形性, 因此在溶剂

挥发过程中, 表面裹有 EC 的玻璃颗粒之间距离减小, 靠玻璃粗糙表面的机械咬合力及 EC 形成的液桥连接在一起. 同时, 随着溶剂挥发, 纤维链由伸展到卷曲, 插入玻璃颗粒之间, EC 变形与周围的玻璃颗粒咬合, 从而增强玻璃颗粒之间的粘结, 使玻璃颗粒牢固地包裹在海绵筋上.

### 3.2 支架形态

经烧结后的支架形貌如图 3 所示. 由图可见, 制备出的多孔支架很好地复制了海绵的孔形状, 网眼状鲜明, 孔径约为 300~500 μm. 支架的连通性较好, 形貌特征与人体内骨小梁形貌十分相似. 这样的高连通性、高孔隙率的结构对细胞的新陈代谢非常有利<sup>[1]</sup>, 这是海绵浸渍法相比其他多孔支架制备方法独特的优势. 海绵浸渍法制备的多孔陶瓷孔筋存在空洞<sup>[15,16]</sup>, 但从本实验的孔筋形貌照片可以看出, 多孔玻璃支架的孔筋截面是密实的. 这是因为玻璃粉末烧结过程是玻璃在高温下发生软化, 产生粘性流动, 从而达到致密<sup>[12]</sup>. 实验使用的硼硅酸盐生物活性玻璃在烧结过程中具有良好的流动性填补了有机泡沫挥发后留下的空洞.

### 3.3 支架的力学强度

要从理论上预测支架的机械强度, 可用 Gibson 建立的理想蜂窝状结构模型来进行讨论. Gibson 通过对单根孔筋 (孔筋为孔与孔之间形成的柱状分界体, 它是使支架具有强度的结构元) 断裂条件的分析推导出开口网眼状支架众多力学性质的数学表达式<sup>[6]</sup>. 理论显示, 对材料力学性质最为重要的参数是支架的相对密度  $\rho/\rho_s$ , 其中  $\rho$  为支架的体密度,  $\rho_s$  为组成孔筋材料的密度. 网眼状多孔支架的抗压强度  $\sigma_{fc}$  表达如下, 其中  $\sigma_{fs}$  为组成孔筋材料的抗压强度:

$$\frac{\sigma_{fc}}{\sigma_{fs}} = C_1 \left( \frac{\rho}{\rho_s} \right)^{3/2} \quad (C_1 \sim 0.2) \quad (1)$$

因此多孔支架的抗压强度随其相对密度的增

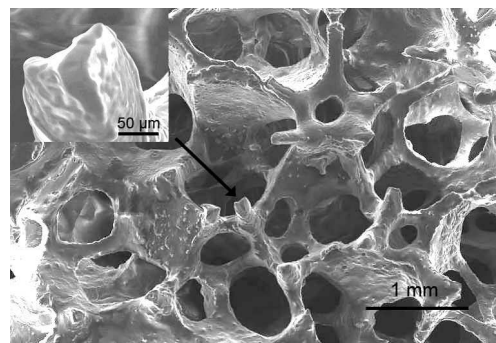


图3 烧结后的硼硅酸盐玻璃支架的多孔结构  
Fig. 3 Porous structures of borosilicate glass scaffold after sintering

大而增大.

材料的相对密度可用下式来表达:

$$\frac{\rho}{\rho_s} = C_2 \left( \frac{t}{L} \right)^2 \quad (2)$$

其中  $t$  为孔筋的厚度,  $L$  为单根孔筋的长度.

相对密度与孔隙率的关系如下, 其中  $p$  为孔隙率:

$$\frac{\rho}{\rho_s} = 1 - p \quad (3)$$

等式 (3) 代入 (1) 则有:

$$\frac{\sigma_{fc}}{\sigma_{fs}} = C_1 (1 - p)^{3/2} \quad (C_1 \sim 0.2) \quad (4)$$

本实验中, 选用同一孔尺寸的海绵作模板, 可以认为孔筋长度  $L$  为常数. 结合等式 (2)、(3) 得到:

$$\frac{\rho}{\rho_s} = 1 - p = C_3 t^2 \quad (5)$$

联合等式 (4)、(5) 得到:

$$\sigma_{fc} = C_4 t^3 \sigma_{fs} \quad (6)$$

以上各式中  $C_1, C_2, C_3, C_4$  均为常数.

通过 Gibson 模型的理论分析可以看出, 增加孔筋厚度  $t$  以及提高构成孔筋材料本身的强度是改善支架强度的有效途径.

利用等式 (5), 可以通过样品的孔隙率计算出各样品孔筋厚度  $t$  之间的相对比值  $\varepsilon_t$  (以样品 1-1 孔筋厚度为 1 计算) 如表 1 所示. 从第 1 批样品的数据中看到固含量增大, 涂覆量增加, 孔隙率降低. 第 2 批样品的数据显示 EC 含量增大, 涂覆量增加, 孔隙率降低.

本实验中所有样品采用同样的烧结方法, 因此认为  $\sigma_{fs}$  近似相同, 为一常数. 将等式 (6) 两边取对数, 可得:

$$\lg \sigma_{fc} = 3 \lg \varepsilon_t + C_5 \quad (C_5 \text{ 为常数}) \quad (7)$$

由等式 (7) 有,  $\lg \sigma_{fc}$  与  $\lg \varepsilon_t$  的关系曲线的斜率为 3. 图 4 中直线斜率为 3, 可以看到图中 II 区涂覆量为 13~20g, 该区中斜率约为 3, 与理论值相吻合.

在 I 区, 斜率较高, 主要是因为涂覆量过低时, 孔筋中缺陷较多, 强度很低, 涂覆量稍有提高则强度明显改善. 而 III 区, 斜率比理论值低, 是因为坯体涂覆量过大造成了严重堵孔, 表面上涂覆量有所增加而实际的孔筋厚度提高并不显著. 由此可以推断 II 区中的支架堵孔少, 连通性优于 III 区, 而且孔筋内部缺陷少, 强度优于 I 区. 因此要保证支架的连通性和强度应当选择 II 区中强度高的样品.

实验中采用的以 45S5 Bioglass<sup>®</sup> 为基的硼硅酸盐生物活性玻璃 (已退火) 的抗折强度为 43MPa, 与文献报道<sup>[17]</sup> 的 45S5 Bioglass<sup>®</sup> 的抗折强度 46MPa 相近. 取  $\sigma_{fs}=43\text{MPa}$ , 根据等式 (4) 得到图 5 中的抗

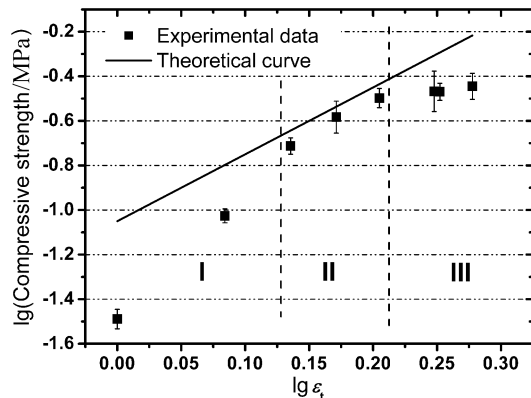


图 4 支架相对孔筋厚度与抗压强度的关系

Fig. 4 Dependence of compressive strength with relative strut thickness

表 1 各样品支架的多孔参数

Table 1 Porosity parameter of scaffolds

Sample ID	Solid content/wt%	EC/wt%	Loading/g	Porosity/%	Relative strut thickness, $\varepsilon_t$
1-1	40	0.5	10.1	87.4	1
1-2	48	0.5	13.0	85.0	1.21
1-3	60	0.5	19.7	84.8	1.60
1-4	66	0.5	26.2	83.9	1.90
2-1	56	0.3	15.5	85.7	1.37
2-2	56	0.6	17.0	84.7	1.48
2-3	56	1.2	22.4	84.4	1.77
2-4	56	2.4	23.7	83.8	1.79

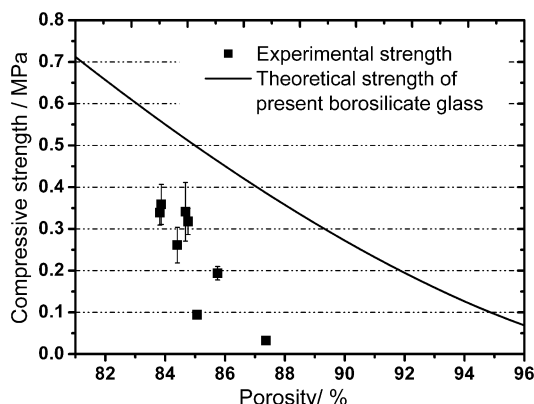


图5 硼硅酸盐玻璃支架的理论强度和实际测试强度  
Fig. 5 Theoretical and experimental compressive strengths of borosilicate glass based scaffolds

压强度与孔隙率的理论曲线。许多实验表明实验测得强度比理论强度低<sup>[16,17]</sup>, 本实验中亦如此。在支架孔隙率很低时, 涂覆量很低, 孔筋中过多的缺陷使得实际抗压强度要远远低于理论值。而当孔隙率涂覆量得到改善时, 强度虽更接近理论值, 但仍有差距。实验数据显示组成支架孔筋的物质密度为  $2.11\text{g}/\text{cm}^3$ , 该值比块状硼硅酸盐玻璃密度  $2.66\text{g}/\text{cm}^3$  小, 说明支架孔筋内部还存在闭气孔或缺陷, 所以实际的孔筋抗折强度还达不到  $43\text{MPa}$ , 因此实际测得支架强度值要比理论值低。从图5看到, 实验得到的多孔支架抗压强度可达  $0.36\text{MPa}$ , 这与文献所报道<sup>[17]</sup>的孔隙率相当的45S5 Bioglass<sup>®</sup>支架的抗压强度  $0.2\sim 0.4\text{MPa}$  相近。

通过模型分析看出, 采用力学性能优良的玻璃基质, 优化浆料性能, 制备Ⅱ区中高涂覆量的支架, 减小孔筋中的缺陷是优化支架强度及连通性的重要途径。由  $\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{B}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$  系统制成的另一种硼硅酸盐玻璃支架, 在与此相同的孔隙率下, 强度可达  $5\sim 8\text{MPa}$ <sup>[18]</sup>, 因此玻璃基质的强度对支架强度的提高至关重要。

## 4 结论

1. 以硼硅酸盐玻璃 ( $24.4\text{Na}_2\text{O}-26.9\text{CaO}-2.6\text{P}_2\text{O}_5-23.1\text{SiO}_2-23.0\text{B}_2\text{O}_3\text{mol}\%$ ) 为粉料, 以乙醇作溶剂, EC 作添加剂配制成浆料, 采用有机泡沫浸渍法可以制备孔隙率高于  $80\%$ , 孔径在  $300\sim 500\mu\text{m}$  具有三维连通性的多孔网眼支架。

2. 提高浆料的固相含量 EC 含量能够提高坯体的涂覆量, 增加支架孔筋厚度, 达到改善支架强度的目的。实验中抗压强度从  $0.03\text{MPa}$  增加至

$0.36\text{MPa}$ 。但固相含量过高或 EC 用量过大, 会导致坯体的均匀性下降, 降低多孔支架的连通性, 对强度的提高也不明显。结合模型分析表明, 本实验中当泡沫体积为  $\phi 14\text{mm}\times 10\text{mm}$  时涂覆量在  $13\sim 20\text{g}$  区域内支架的连通性良好, 该范围内涂覆量达  $20\text{g}$  时强度最高。

3. 选择强度高的玻璃作基质, 可以提高支架强度。在一定的材料组成, 一定的气孔率的条件下, 提高支架强度的途径是减少孔筋的缺陷, 这与支架的制备工艺密切相关。

## 参考文献

- [1] Hutmacher D W. *Biomaterials*, 2000, **21** (24): 2529–2543.
- [2] Jones J R, Ehrenfried L M, Hench L L. *Biomaterials*, 2006, **27** (7): 964–973.
- [3] 鞠银燕, 陈晓峰, 王迎军. 中国陶瓷, 2005, **41** (3): 23–26.
- [4] 田杰谟, 李信勇, 张勇, 等. 功能材料, 2002, **33** (6): 656–657.
- [5] 朱新文, 江东亮, 谭寿洪 (ZHU Xin-Wen, et al). 无机材料学报 (Journal of Inorganic Materials), 2001, **16** (6): 1144–1149.
- [6] Gibson L J. *Journal of Biomechanics*, 2005, **38** (9): 377–399.
- [7] Marion N W, Liang W, Reilly G, et al. *Mechanics of Advanced Material and Structures*, 2005, **12** (3): 239–246.
- [8] Huang W H, Day D E, Kittiratanapiboon K, et al. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2006, **17**: 583–596.
- [9] Huang W H, Rahaman M N, Day D E, et al. *Glass Technology: European Journal of Glass Science and Technology Part A*, 2006, **47** (6): 647–658.
- [10] Yao A H, Wang D P, Fu Q, et al. *Chinese Science Bulletin*, 2007, **52** (2): 272–276.
- [11] 宁佳, 王德平, 黄文昱, 等. 硅酸盐学报, 2006, **34** (11): 1326–1330.
- [12] 果世驹. 粉末烧结理论, 第一版. 北京: 冶金工业出版社, 1998. 166–170.
- [13] Hyppola R, Husson I, Sundholm F. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, **133** (1-2): 161–170.
- [14] Graham C, Michael E A, John E H. *Pharmaceutical Coating Technology*. London: Bristol PA: Taylor & Francis, 2002. 9–10.
- [15] Zhu X W, Jiang D L, Tan S H. *Materials Letters*, 2001, **51** (4): 363–367.
- [16] Oliveira F A C, Dias S, Vaz M F, et al. *Journal of the European Ceramic Society*, 2006, **26** (1-2): 179–186.
- [17] Chen Q Z, Thompson I D, Boccaccini A R. *Biomaterials*, 2006, **27** (11): 2414–2422.
- [18] Fu Q, Rahaman M N, Bal B S, et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2007, **82A** (1): 222–229.