

## 蜡球造孔法制备多孔 HA 陶瓷支架及其性能优化

赵 婧<sup>1</sup>, 李金雨<sup>2</sup>, 智 伟<sup>2</sup>, 鲁 雄<sup>2</sup>, 贾治彬<sup>2</sup>, 翁 杰<sup>2</sup>

(西南交通大学 1. 机械工程学院; 2. 材料科学与工程学院, 材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610031)

**摘 要:** 组织工程支架的贯通性对其体内生物学表现具有重要影响。采用甲壳素溶胶体系和蜡球造孔剂制备多孔羟基磷灰石(HA)陶瓷支架, 考查在相同模压条件下, 不同浆料/造孔剂比例对多孔 HA 陶瓷支架的孔隙率、收缩率、贯通性、多孔结构以及抗压强度的影响。结果表明: 该方法可以制备具有高孔隙的多孔 HA 陶瓷支架, 随着造孔剂比例的增大, 支架的贯通性更好, 当浆料/造孔剂比例为 1:1.2 时可以得到孔隙率、贯通性、力学性能最优的多孔 HA 陶瓷支架。

**关 键 词:** 多孔 HA 陶瓷支架; 蜡球堆积; 贯通性; 抗压强度

中图分类号: R318 文献标识码: A

## Preparation and Optimization of Porous HA Ceramic Scaffolds by Wax Spheres Leaching Method

ZHAO Jing<sup>1</sup>, LI Jin-Yu<sup>2</sup>, ZHI Wei<sup>2</sup>, LU Xiong<sup>2</sup>, JIA Zhi-Bin<sup>2</sup>, WENG Jie<sup>2</sup>

(1. School of Mechanical Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031; 2. Key Laboratory of Advanced Technologies of Materials (Ministry of Education), School of Materials Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031)

**Abstract:** Interconnectivity of tissue engineering scaffolds plays a very important role in biological performance *in vivo*. In this work, chitin sol and wax spheres were used for preparing porous hydroxyapatite (HA) ceramics scaffolds by particle leaching and gel-casting methods. Under the same moulded casting condition, the effect of ratio of slurry/wax pore former on porosity, shrinkage, interconnectivity, porous structure and compressive strength were investigated systematically. Porous HA ceramic scaffolds were evaluated by gravimetric method, stereomicroscope, X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscope (SEM) and universal testing machine. The results show that the present method is an effective method to fabricate a highly porous HA ceramic scaffolds. With increasing the ratio of slurry/wax spheres, the interconnectivity gets better and the optimal ratio of slurry/wax spheres is 1:1.2.

**Key words:** porous HA ceramic scaffolds; accumulated wax spheres; interconnectivity; compressive strength

多孔羟基磷灰石( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , HA)生物陶瓷以其良好的生物相容性、骨传导性和骨诱导性被广泛地用作骨组织工程支架材料。作为细胞粘附、增殖和周围组织长入的载体, 多孔支架的孔隙构形,

如孔隙率、孔形态和贯通孔等因素对支架后期在体内的生物学表现具有非常重要的影响<sup>[1-3]</sup>。制备多孔 HA 陶瓷的方法很多, 如溶胶-凝胶法、发泡法、添加造孔剂和有机泡沫浸渍法。其中, 应用最广泛

收稿日期: 2012-03-20; 收到修改稿日期: 2012-09-18

基金项目: 国家重大科学研究计划(2012CB933602); 国家自然科学基金(51205327, 51172188); 中央高校基本科研业务费专项资金(A0920502051113-95); 四川省青年科技基金创新团队项目(2010JQ0081)

National Basic Research Program of China (2012CB933602); National Natural Science Foundation of China (51205327, 51172188); Fundamental Research Funds for the Central Universities (A0920502051113-95); Sichuan Science and Technology Foundation for Young Scholar Innovation Groups (2010JQ0081)

作者简介: 赵 婧(1982-), 女, 博士, 讲师. E-mail: jzhao@swjtu.edu.cn

通讯作者: 翁 杰, 教授. E-mail: jweng@swjtu.edu.cn

的是造孔剂法,常用的造孔剂有盐和糖颗粒,利用其在水中极高的溶解度很容易被排出而制备多孔结构<sup>[4-5]</sup>。然而,由于盐和糖颗粒都是刚性六面体颗粒,颗粒与颗粒之间难于形成面面接触,无法保证支架具有适当孔径的贯通性<sup>[6]</sup>。

注浆成型法工艺简单、成本低,常用于制备形状复杂的多孔陶瓷。有报道采用水基料浆冷冻浇注成型工艺制备出孔隙为薄片状或层状的多孔陶瓷,发现冷冻速度和颗粒粒度对多孔陶瓷孔结构有显著影响<sup>[7]</sup>。有文献以聚酰胺作为造孔剂,采用注浆成型法制备多孔羟基磷灰石生物陶瓷,通过添加一定量的高温粘结剂显著改善了陶瓷的力学性能<sup>[8]</sup>。为了提高多孔陶瓷的贯通性,“软”造孔剂颗粒逐渐引起人们关注。有研究报道以蜡球作为造孔剂,通过热处理使蜡球间形成联通的三维多孔模板,制备出具有可控球形网络结构的聚合物支架<sup>[9-10]</sup>。Guo 等<sup>[11]</sup>通过二甲苯处理使蜡球间形成桥联结构,同样制备出贯通性良好的多孔陶瓷支架。

以上研究结果表明,采用蜡球作为造孔剂可以有效地改善多孔支架的贯通性,但制备过程中仍然存在一些问题。在采用热处理法制备聚合物支架的过程中,由于加热不均容易造成局部位置蜡球温度过高,蜡球熔融变形过大并最终导致聚合物支架的结构缺陷。在二甲苯处理蜡球的过程中,蜡球溶解迅速,很难精确地控制其反应时间,容易造成不同样品结构上存在差异。因此,本研究拟采用注浆成型工艺,以蜡球作为造孔剂,在一定的压力条件下使所有蜡球颗粒发生均匀变形并在颗粒之间形成面面接触,保证支架贯通孔隙的形成,保证不同样品结构的统一性,系统考查压力、造孔剂比例对多孔陶瓷支架收缩率、孔隙率、孔结构和力学性能的影响,优化制备工艺。

## 1 实验部分

### 1.1 材料

HA 浆料采用湿法合成制得,经抽滤、干燥、球磨、过筛,获得平均粒径约为 10  $\mu\text{m}$  的 HA 粉末。采用乳液法制备蜡球<sup>[12]</sup>,过筛后粒径范围在 1~2 mm 之间。甲壳素(CT)、二甲基乙酰胺(DMAc)和无水 LiCl 均为分析纯。

### 1.2 多孔 HA 陶瓷支架的制备

采用溶胶凝胶-造孔剂法制备多孔 HA 陶瓷支架,步骤如下:首先将无水 LiCl 溶解到 DMAc 中,完全溶解后加入 CT,连续搅拌 24 h 直至 CT 完全溶

解,然后加入一定量的 HA 粉继续搅拌以形成均匀的 HA-CT 溶胶。将称量好的蜡球加入 HA-CT 溶胶中混合均匀,然后将含蜡球的溶胶加入模具中进行模压成型,即采用恰当压力一方面使蜡球紧密堆积,另一方面使蜡球间点点接触变为面面接触而有效增大球粒间的接触面积(如图 1(b)所示)。采用三种模压强度(2、4 和 6 MPa)优化制备工艺。在制备多孔 HA 陶瓷支架过程中,采用两种浓度的 HA-CT 溶胶(HA 含量分别为 20% 和 30%),分别对应四种 HA-CT 溶胶/造孔剂(质量比)比例:1:1、1:1.2、1:1.4、1:1.6,模压时间均为 10 min。模压成型后,将支架浸泡在无水乙醇中进一步凝胶固型,取出凝胶固型体经自然干燥后将其浸泡在 50℃ 的正己烷溶液中,反复浸洗数次直至蜡球完全溶解,最后在常温下干燥 24 h 获得多孔支架初坯;初坯按照一定升温速度至 1200℃ 烧结 2 h 获得多孔 HA 陶瓷支架(20% 和 30% HA 浓度所制备的支架分别用 HA-20 和 HA-30 表示)。图 1 为多孔陶瓷的制备工艺流程和模压过程示意。

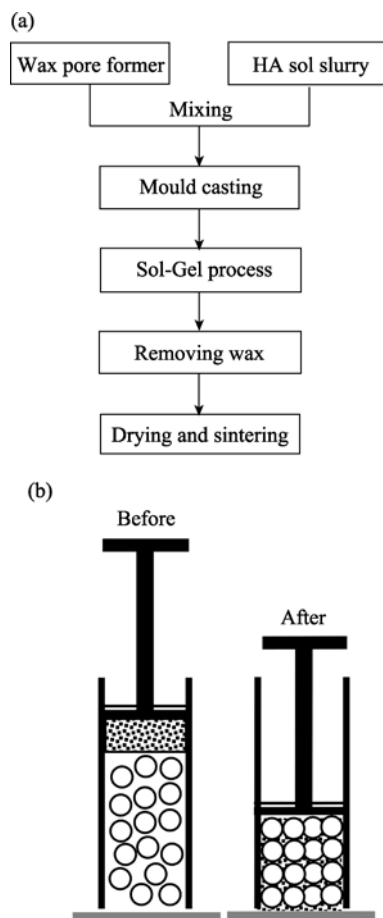


图 1 多孔 HA 陶瓷支架的制备工艺流程和模压过程示意图  
Fig.1 (a) Flow chart of preparation process and (b) sketch map of moulding process for porous HA ceramic scaffold

### 1.3 性能表征

根据质量法计算多孔 HA 陶瓷的孔隙率; 通过模压和烧结后样品直径的变化计算支架的收缩率; 采用 X 射线衍射仪(X-ray diffraction analysis, XRD)检测支架经 1200℃ 烧结后的相成分; 采用体式显微镜观察多孔 HA 陶瓷支架的多孔结构; 采用扫描电镜(Scanning electron microscope, SEM)观察烧结后多孔 HA 陶瓷的微观结构; 采用材料万能力学试验机测定样品的抗压强度, 加载速率为 1 mm/min。每组测量 5 个样品。

## 2 结果与讨论

### 2.1 蜡球造孔剂

图 2 为采用乳液法制备的蜡球造孔剂, 从图中可以看出, 蜡球粒度基本在 1~2 mm 之间, 球形度较好, 基本呈圆球形, 有利于在模压成型过程中在蜡球之间形成面面接触, 保证支架的贯通孔隙。

### 2.2 成分分析

图 3 为烧结后多孔 HA 陶瓷支架的 XRD 图谱。经过 1200℃ 高温烧结后, 在大约 26°、32°、40°、47°、

50°的位置均出现了明显的 HA 特征峰, 与 HA 的标准图谱完全吻合(JCPDS09-0432), 且并无其他杂相出现, 说明在制备和烧结过程中没有引入其他物质, 不会对 HA 的相成分产生影响。

### 2.3 模压的影响

图 4 为浆料/造孔剂比例为 1:1, 三种模压强度条件下制备的多孔支架, 从图中可以看出, 当模压强度为 2 MPa 时, 支架的贯通性很差, 孔与孔之间基本不连通或连通孔尺寸很小; 随着模压强度增大到 4 MPa, 支架的贯通性明显改善, 孔与孔之间至少有一个或多个连通孔存在, 连通孔的尺寸约为 150 μm, 满足生物学的基本要求; 当模压强度增大到 6 MPa, 支架连通孔尺寸没有明显变化, 但在支架断面局部可以观察到明显的结构缺陷(如图中箭头所指的位置), 这是由于模压过大导致造孔剂蜡球完全变形所致。由此可知, 当模压强度为 4 MPa 时既能保证支架较好的贯通性又能保证支架的三维贯通结构。在后续的研究中, 以此模压强度为基础, 进一步研究浆料/造孔剂比例对支架结构和性能的影响。

### 2.4 孔隙率和收缩率

表 1 列出了 HA-20 和 HA-30 支架的孔隙率、最



图 2 造孔剂蜡球的形貌  
Fig. 2 Appearance of the pore former of wax spheres

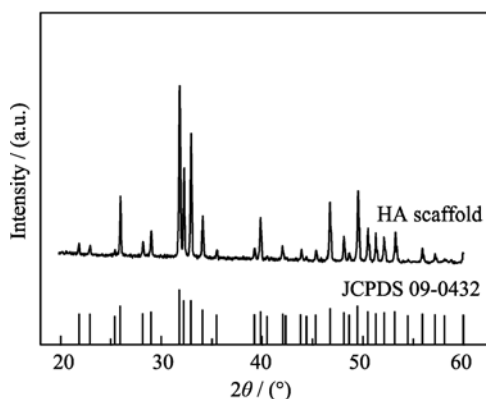


图 3 烧结后多孔 HA 陶瓷支架的 XRD 图谱  
Fig. 3 XRD pattern of sintered porous HA scaffold

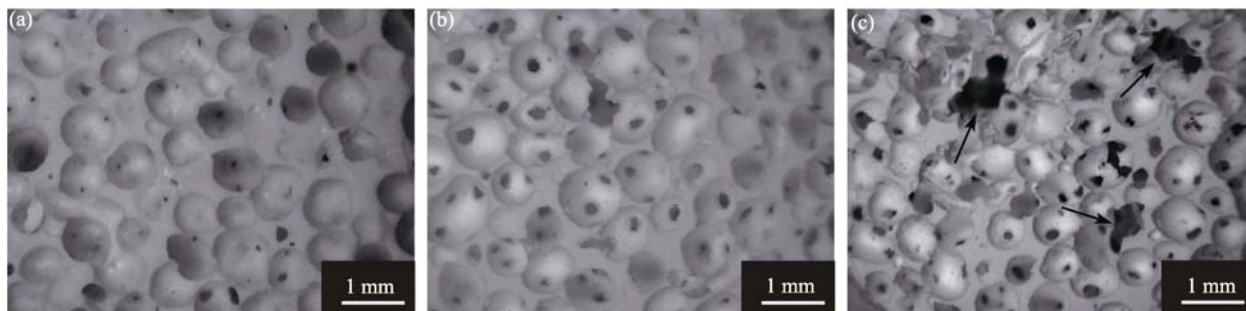


图 4 不同模压下多孔支架的形貌  
Fig. 4 Stereo microscope morphologies of the porous scaffolds under different casting strengths  
(a) 2 MPa; (b) 4 MPa; (c) 6 MPa

表 1 不同浆料/造孔剂比例制备的多孔 HA 陶瓷支架的性能参数  
Table 1 Properties of porous HA ceramic scaffolds with different ratios of slurry/wax spheres

Slurry/wax spheres	Porosity/%		Shrinkage/%		Interconnected pores/ $\mu\text{m}$	
	HA-20	HA-30	HA-20	HA-30	HA-20	HA-30
1:1.0	85.5	89.0	50.3	35.6	227 $\pm$ 91	323 $\pm$ 72
1:1.2	85.6	90.1	50.9	35.5	277 $\pm$ 83	346 $\pm$ 79
1:1.4	86.8	91.4	51.8	35.3	326 $\pm$ 93	372 $\pm$ 95
1:1.6	87.1	91.8	52.5	35.4	390 $\pm$ 121	404 $\pm$ 97

终收缩率和贯通孔尺寸,可以看出支架的孔隙率全部在 85%~92%之间。有研究指出高孔隙率有利于细胞长入和血管形成,可为营养物质和细胞的新陈代谢提供必要的通道<sup>[1]</sup>。随着蜡球造孔剂比例的提高,支架的孔隙率逐渐增大,因为在相同的模压条件下,造孔剂越多,越容易增加蜡球之间的接触点并形成更大的接触面积,当去除蜡球以后,孔隙与孔隙之间的通孔更多,尺寸更大,孔隙率更高。此外,支架的最终收缩率主要受 HA 浓度的影响,HA 浓度越高,HA-CT 溶胶中的固相含量越多,必然导致支架收缩率的降低。根据支架的最终收缩率,可以确定初始蜡球的粒径范围,从而制备孔径可控的多孔 HA 陶瓷支架;适当增大造孔剂比例可以改善支架的贯通性。

2.5 形貌分析

图 5 为不同 HA-CT 溶胶/造孔剂比例的多孔 HA 陶瓷支架的体式显微镜照片。从图 5(a)中可以看出,当溶胶/造孔剂比例为 1:1 时,HA-20 支架具有球形孔结构,贯通性比较好,但是仍有一些闭孔存在,部分孔内没有贯通孔或者贯通孔尺寸很小,随着造孔剂比例增大到 1:1.6(图(b)),支架的贯通性最好,几乎所有孔内部都有贯通孔存在,说明在模压过程

中,蜡球造孔剂之间相互挤压并形成面面接触,保证了孔与孔之间通孔的形成。同样,从图(c)、(d)中可以看到 HA-30 支架与 HA-20 支架具有类似的情况。此外,在相同的造孔剂比例情况下,很显然 HA-30 支架的孔径大于 HA-20 支架的孔径,这也验证了支架最终收缩率的结果,说明固相含量越高,支架的收缩率越小,因此支架的孔尺寸越大。

图 6 为典型的多孔 HA 支架孔壁表面微观结构。从图 6(a)中可以看出,孔壁表面有两种不同尺寸的晶粒,较小尺寸的晶粒镶嵌在大尺寸晶粒之间,这种结构对支架力学性能的改善有一定作用;从图 6(b)中可以看出,支架的烧结性能很好,晶粒之间融合在一起,为支架的力学性能提供了一定保障。此外,在孔壁表面存在一些微孔,这种微结构的存在可以增大支架的表面粗糙度,有利于蛋白的吸附和细胞的粘附<sup>[13]</sup>。

2.6 力学性能

图 7 显示了多孔 HA 支架的抗压强度结果,可以看出随着造孔剂比例的增大,HA-20 和 HA-30 支架的抗压强度均逐渐降低,这是由于在相同的浆料-造孔剂体积下,造孔剂越多,浆料含量越少,即 HA 含量越少,因此支架的抗压强度随着造孔剂比例增大逐渐降低。

通过比较两种 HA 含量的支架发现,HA-30 支架的抗压强度显著高于 HA-20 支架,这表明固相含量即 HA 含量对支架的抗压强度影响很大,且 HA-30 支架的孔隙率均在 89%~92%,完全满足体内组织工程支架的要求。当浆料/造孔剂比例为 1:1.2 时,支

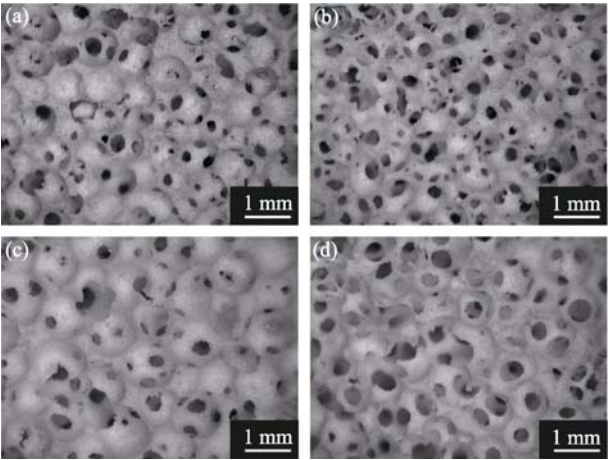


图 5 HA-20 和 HA-30 支架的体式显微镜照片  
Fig. 5 Stereo microscope morphologies of HA-20 (a, b) and HA-30 (c, d) scaffolds with the slurry/wax spheres ratio of 1:1 (a,c) and 1:1.6 (b,d)

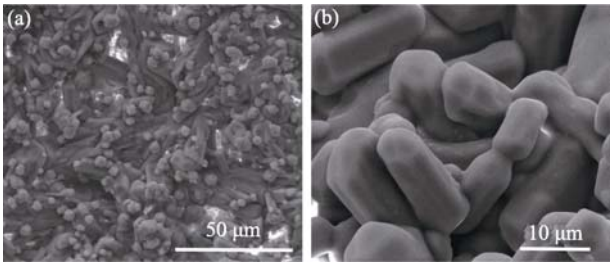


图 6 孔壁的典型结构  
Fig. 6 SEM images of typical microstructure of pore wall

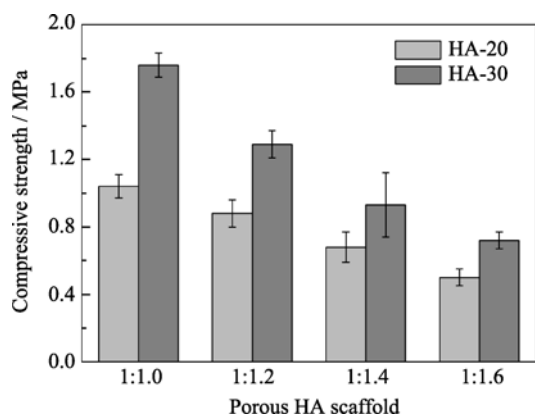


图 7 不同浆料/蜡球比例的多孔 HA 陶瓷支架的抗压强度  
Fig.7 Compressive strengths of porous HA ceramics scaffolds with different ratios of slurry/wax spheres

架的孔隙率为 90.1%、抗压强度为 1.29 MPa, 远远高于采用有机泡沫浸渍法所制备的多孔 HA 陶瓷支架(孔隙率 $\approx$ 90%, 抗压强度 $\approx$ 0.1 MPa)<sup>[14]</sup>, 因此很有希望成为骨组织工程支架替换材料。

### 3 结论

1) 采用蜡球造孔剂成功制备出多孔 HA 陶瓷支架, 该支架具有良好的三维贯通结构, 孔隙率高达 85.5%~91.8%;

2) HA 含量对多孔支架的最终收缩率影响较大: 随着 HA 含量的增大, 多孔 HA 支架的收缩率明显降低, 但抗压强度明显增大;

3) 在相同的模压情况下, 造孔剂比例对多孔 HA 支架的孔隙率影响较小, 对支架的贯通性影响很大, 随着蜡球比例的增大, 支架的贯通孔逐渐增多, 孔径增大;

4) 造孔剂比例对支架的抗压强度影响较大: 随着蜡球比例增大, HA-20 支架的抗压强度从 1.02 MPa 降低到 0.50 MPa, HA-30 支架的抗压强度从 1.76 MPa 降低到 0.72 MPa。

### 参考文献:

[1] Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials.*, 2005, **26**(27): 5474–5491.  
[2] Dehghani F, Annabi N. Engineering porous scaffolds using gas-based

techniques. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2011, **22**(5): 661–666.

[3] Stangl R, Rinne B, Kastl S, *et al.* The influence of pore geometry in cp Ti-implants—a cell culture investigation. *Eur. Cell. Mater.*, 2001, **12**(2): 1–9.  
[4] Cannillo V, Chiellini F, Fabbri P, *et al.* Production of bioglass® 45S5-polycaprolactone composite scaffolds via salt-leaching. *Compos. Struct.*, 2010, **92**(8): 1823–1832.  
[5] Hou Q, Grijpma D W, Feijen J. Preparation of interconnected highly porous polymeric structures by a replication and freeze-drying process. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2003, **67**(2): 732–740.  
[6] Zhang J C, Wu L B, Jing D Y, *et al.* A comparative study of porous scaffolds with cubic and spherical macropores. *Polymer*, 2005, **46**(13): 4979–4985.  
[7] HU Li-Ming, TANG Jie, CHEN Yu-Feng, *et al.* Study on pores structure of freeze-casting formed porous ceramics from water-based slurry. *Journal of Synth Etic Crystals*, 2009, **38**(2): 515–518, 524.  
[8] LI Guo-Jing, YANG Han-Song, LU Ying. The porous hydroxyapatite bioceramics prepared by the casting formation. *Journal of Jiamusi University (Natural Science Edition)*, 2007, **25**(1): 61–63.  
[9] Ma P X, Choi J W. Biodegradable polymer scaffolds with well-defined interconnected spherical pore network. *Tissue. Eng.*, 2001, **7**(1): 23–33.  
[10] Chen V J, Ma P X. Nano-fibrous poly(l-lactic acid) scaffolds with interconnected spherical macropores. *Biomaterials*, 2004, **25**(11): 2065–2073.  
[11] GUO Lai-Yang, ZHANG Jing-Wei, ZHAO Jing, *et al.* Preparation and characterization of porous scaffolds with favourable inter pore connectivity. *Journal of Inorganic Materials*, 2011, **26**(1): 17–21.  
[12] Shum A W T, Li J S, Mak A F T. Fabrication and structural characterization of porous biodegradable poly(dl-lactic-co-glycolic acid) scaffolds with controlled range of pore sizes. *Polym. Degrad. Stabil.*, 2005, **87**(3): 487–493.  
[13] Rechendorff K, Hovgaard M B, Foss M, *et al.* Enhancement of protein adsorption induced by surface roughness. *Langmuir*, 2006, **22**(26): 10885–10888.  
[14] Zhao J, Duan K, Wang J X, *et al.* The influence of polymer concentrations on the structure and mechanical properties of porous HA/PCL composite tissue engineering scaffolds. *Appl. Surf. Sci.*, 2010, **25**(14): 4586–4590.