

多壳层化中空微球两相陶瓷生物材料制备研究

杨永祝¹, 张 雷², 杨国敬², 高长有¹, 苟中入¹

(1. 浙江大学 浙江加州国际纳米技术研究院, 杭州 310058; 2. 温州医科大学 附属第三医院, 瑞安 325200)

摘 要: 利用硅灰石(CaSiO_3)和 β -磷酸三钙(β -TCP)在骨损伤环境中降解速率存在显著性差异的基本特性, 以海藻多糖凝胶球为模板, 运用层-层包裹方法构建 CaSiO_3 、 β -TCP 交替包裹的多壳层化中空微球。首先, 将海藻酸钠与硅酸钠的混合水溶胶逐滴加入到温和搅拌的硝酸钙水溶液中, 形成由水合硅酸钙盐为壳层的海藻多糖基复合微球, 然后将该复合微球依次浸入到含 β -TCP 的海藻酸钠溶液和含 CaSiO_3 的海藻酸钠溶液中, 温和搅拌后将微球悬浮液分离, 再经真空冷冻干燥和 850°C 煅烧处理, 从而获得以 CaSiO_3 为最内壳层并具有双壳层或三壳层的中空微球。按类似步骤也可以制备以 β -TCP 为最内壳层的多壳层中空微球。运用 SEM、EDX、XRD 和 FTIR 对该类微球的微结构和组成进行了分析。运用弱酸性 Tris 缓冲液($\text{pH}=5.2$)对双壳层中空微球的降解。实验证明, 缓冲液中硅、磷浓度变化特征与其外壳层、内壳层化学组成(即 β -TCP 或 CaSiO_3)密切相关。本研究结果对构建降解速率阶段可调的复合陶瓷多孔生物材料以及研究原位骨再生效率与孔道网络演化规律之间关系等具有重要学术价值。

关 键 词: 降解性可调; 多壳层化中空微球; 硅灰石; β -磷酸三钙; 生物活性陶瓷

中图分类号: TQ174 文献标识码: A

Preparation and Characterization of Multi-shell Hollow Biphasic Bioceramic Microsphere Composites

YANG Yong-Zhu¹, ZHANG Lei², YANG Guo-Jing², GAO Chang-You¹, GOU Zhong-Ru¹

(1. Zhejiang-California International Nanosystems Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Rui'an People's Hospital & the 3rd Affiliated Hospital to Wenzhou Medical University, Rui'an 325200, China)

Abstract: A series of hollow bioceramic microspheres with two or three shell layers were fabricated via alginate microsphere template and layer-by-layer coating techniques. The Na_2SiO_3 -alginate mixture hydrosol beads were firstly injected into the $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ aqueous solution under mild stirring to form calcium silicate hydrate-coated alginate microspheres. The composite microspheres were dispersed into the beta-tricalcium phosphate (β -TCP)-containing alginate hydrosol and wollastonite (CaSiO_3)-containing alginate hydrosol in turn while gently stirring. The microspheres were filtered, dried in vacuum and finally calcined at 850°C for 2 h to obtain the multi-shell hollow bi-phase ceramic microspheres. The microstructure and chemical composition of the microspheres were characterized by SEM, EDX, XRD and FTIR analysis. *In vitro* biodegradation behavior of the two-shell hollow microspheres was tested in weak acidic Tris buffer and confirmed a unique controlled release characteristic for the silicate and phosphate groups. These results suggest that the rational design of the two- or multi-shell layer allows the

收稿日期: 2013-09-30; 收到修改稿日期: 2013-11-14

基金项目: 国家自然科学基金(51372218, 51102211, 81271956); 浙江省自然科学基金(Q14H060011); 浙江省科技厅公益性项目(2011C33049, 2012C23067)

National Natural Science Foundation of China (51372218, 51102211, 81271956); Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (Q14H060011), Science and Technology Department Foundation of Zhejiang Province (2011C33049, 2012C23067)

作者简介: 杨永祝(1988-), 男, 硕士研究生. E-mail: 21126035@zju.edu.cn

通讯作者: 苟中入, 副研究员. E-mail: zhrigou@zju.edu.cn

preparation of bioceramic composites composed of β -TCP and CaSiO_3 with stage adjustable biodegradation and these biomaterials are potential candidates for improving bone regeneration and repair.

Key words: stage adjustable degradation; multi-shell hollow microspheres; wollastonite; β -TCP; bioceramics

部分创伤、骨肿瘤切除等引起骨缺损的修复是临床治疗的难点, 而寻找理想的骨再生修复材料已经成为该领域的重点研究方向。随着我国人口老龄化快速发展, 中老年人群中骨质疏松和骨坏死等引起的大面积骨损伤再生修复对人工骨再生的生物活性和降解性具有更高的要求, 因此研究降解性与骨再生速率需求相匹配的高生物活性人工材料具有极为重要的应用价值。近年来国内外生物材料学者一直致力于研究具有高生物活性的可降解人工骨材料, 以实现骨损伤的高效再生修复^[1]。

目前人们已广泛研究的生物活性材料主要包括磷酸钙陶瓷、自固化材料以及生物活性玻璃、玻璃陶瓷等。磷灰石陶瓷与骨矿物无机质具有类似组成, 但是其脆性高, 生物活性不理想, 在生理条件下较为稳定, 降解缓慢^[2-4]。日本学者Kokubo等^[5]发现, 含磷灰石和硅灰石结晶相的A/W玻璃陶瓷具有优良的力学性能和表面生物活性, 但是其弹性模量是人体皮质骨的20倍以上, 同时其降解速率也极为缓慢, 因而难以适应广泛的临床应用需求。

随着组织工程和再生医学的快速发展, Hench等^[6]提出了第三代生物材料的概念, 即具有传导成骨相关细胞快速迁移的多孔孔道, 并且其释放的生物活性离子、因子能快速促进成骨细胞增殖, 并诱导与成骨相关的因子、蛋白高效表达, 实现新骨快速再生而材料同步完全降解。已有研究证明, β -磷酸三钙(β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, β -TCP)陶瓷具有良好的生物活性^[7], 硅灰石(CaSiO_3 , CaSi)陶瓷则具有极为优良的降解性^[8], 两者降解性分别慢于和快于骨再生速率, 但是由二者经机械混合构建的复合陶瓷多孔材料尚难达到骨再生的最佳效果^[9]。

鉴于硅灰石和 β -磷酸三钙独特的生物活性和降解性特征, 本研究探索一种降解性能阶段性可调的复相陶瓷, 为研究影响骨再生效率的诸多材料理化性能因素提供条件。本研究将降解性存在显著差异的CaSi和 β -TCP分别置入微球颗粒材料中的不同壳层(如图1), 通过微球颗粒紧密堆积形成的多孔网络形成孔道完全贯通的多孔支架, 各壳层降解引起孔道网络阶段性扩展, 并且各壳层降解伴随释放的离子组合物产生优良生物活性效应, 进而有利于成骨细胞迁移、新生血管发生和新骨改建。这种新颖的双相组分微结构构造生物活性陶瓷复合材料设计,

在研究原位骨再生修复效率及临床应用具有重要意义。

1 实验部分

1.1 CaSiO_3 粉体制备

配制1.0 L浓度为0.50 mol/L的 Na_2SiO_3 溶液和 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液, 用稀氨水将 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液的pH调节到11.0; 将 Na_2SiO_3 溶液逐滴滴加到 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中, 并用氨水维持反应体系的pH在11.0~11.5, 滴加完成后对溶液继续搅拌24 h; 将沉淀过滤后, 用去离子水充分洗涤3次以去除 Na^+ 、 NO_3^- 等杂质离子, 再用无水乙醇洗涤, 然后在80℃下干燥24 h, 并在850℃下煅烧2 h得到 CaSiO_3 粉体。

1.2 β -TCP 粉体制备

配制600 mL浓度为0.50 mol/L $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液和900 mL浓度为0.50 mol/L $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液, 用氨水将 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液及 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液调节pH至7.5, 再将 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液滴加到持续搅拌的 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液中, 并用氨水维持反应溶液的pH为7.5, 然后继续搅拌24 h, 将白色沉淀用去离子水和无水乙醇分别洗涤3次, 再经干燥和850℃煅烧2 h, 得到 β -TCP粉体。

1.3 多壳层化中空微球制备

将0.60 g海藻酸钠(Alg)溶解于20 mL含0.40 mol/L Na_2SiO_3 的水溶液中形成混合水溶胶, 然后用针头孔径为0.39 mm的注射器将该水溶胶滴加到pH为

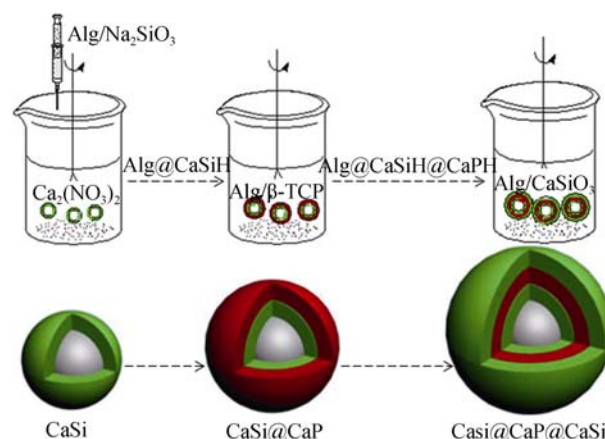


图1 中空微球合成技术方案以及中空微球微结构示意图
Fig. 1 Proposed multi-shell hollow microspheres preparation process and the superstructures of the ceramic microspheres

11.5的 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中,形成以水合硅酸钙($\text{CaSiO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)为壳层的微球($\text{Alg}@\text{CaSiH}$),然后过滤。

将2.5 g β -TCP粉体分散到10 mL Alg水溶胶中,并超声分散使得 β -TCP微颗粒均匀分散于水溶胶中,将上述 $\text{Alg}@\text{CaSiH}$ 微球加入到该水溶胶中,温和搅拌后将微球悬浊液分离,得到以Alg为内核、CaSiH为内壳层、 β -TCP为外壳层的微球($\text{Alg}@\text{CaSiH}@\text{CaP}$)。再将该微球加入到含 CaSiO_3 的Alg水溶胶中,搅拌后再分离出新微球($\text{Alg}@\text{CaSiH}@\text{CaPH}@\text{CaSiO}_3$)。类似地,用 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 代替 Na_2SiO_3 ,可以制备以水合磷酸钙为壳层的微球($\text{Alg}@\text{CaPH}$),再按上述步骤制备 $\text{Alg}@\text{CaPH}@\text{CaSiH}$ 和 $\text{Alg}@\text{CaPH}@\text{CaSiH}@\text{CaPH}$ 微球。将这些微球经真空冷冻干燥和850℃煅烧2 h,得到由硅灰石和 β -磷酸三钙交替包裹并具有双壳层或三壳层的中空复相陶瓷微球,根据微球各壳层从内到外的组成,记为 $\text{CaSi}@\text{CaP}$ 、 $\text{CaSi}@\text{CaP}@\text{CaSi}$ 、 $\text{CaP}@\text{CaSi}$ 和 $\text{CaP}@\text{CaSi}@\text{CaP}$ 。

运用上述方法,将纯Alg水溶胶直接逐滴滴加到 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中,过滤、干燥后,得到以 CaAlg 为壳层的微球,再煅烧处理,作为对照组。

1.4 复相陶瓷微球体外离子释放测试

称量0.20 g $\text{CaSi}@\text{CaP}$ 和 $\text{CaP}@\text{CaSi}$ 微球分别加入到0.05 mol/L的40 mL Tris缓冲液中(pH 5.2,用HCl调节),再放入37℃振荡摇床中,每隔一段时间后吸出2.0 mL浸泡液,再加入等体积新鲜Tris缓冲液,采用火焰电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES)测试吸出溶液中Ca、P、Si的浓度。

1.5 样品表征

利用Canon相机对实验中获得颗粒物进行拍摄;运用扫描电子显微镜(SEM; S-4800)对微球断面形貌进行观察,并用其X射线能谱仪(EDX)分析断面元素含量;利用X射线衍射仪(XRD; Rigaku D/max-c)对微球物相成分进行表征;采用红外光谱仪(FTIR; VECTOR 22)测试样品的红外光谱。

2 结果与讨论

2.1 中空微球形貌与微结构分析

2.1.1 中空单壳层微球

图2(a~c)是制备中空单壳层CaSi微球不同阶段所得产物的形貌照片。从图示可见,将含 Na_2SiO_3 的Alg水溶胶滴加到 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 溶液中会形成尺度均一、形态极为规则的乳胶微球,微球直径约为1000 μm (图2(a))。经真空冷冻干燥处理后,颗粒呈白色,同时颗粒直径发生细微收缩,但是仍维持微球形态

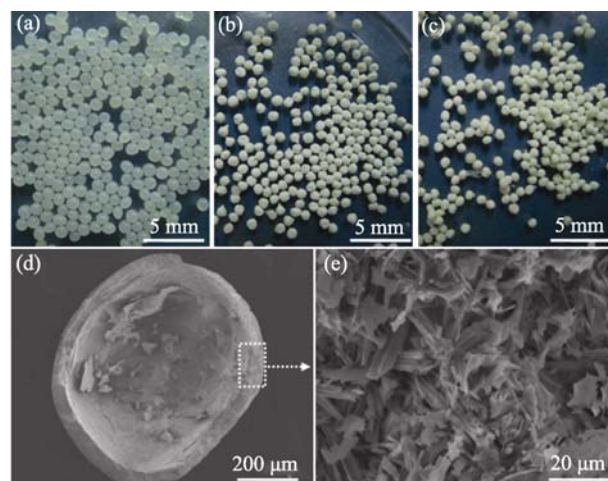


图2 单壳层微球形貌和微结构照片

Fig. 2 Photographs of the microspheres before drying (a), after drying (b) and after calcination (c) and SEM images (d,e) of the superstructures of the single-shell CaSi microspheres

(图2(b))。对该微球经850℃煅烧处理后,颗粒的球形稳定,直径在800 μm 左右(图2(c))。对煅烧后的微球断面进行SEM观察可见,微球呈中空结构(图2(d)),壳层由短片状无机盐紧密聚集成(图2(e))。

2.1.2 中空双壳层微球

图3(a~d)是中空双壳层微球 $\text{CaSi}@\text{CaP}$ 制备过程不同阶段其形貌和微结构照片。与干燥前的单层壳微球(图2(a))对比可见,双壳层微球的直径增大,达到1400 μm (图3(a)),其原因是在CaSi微球表面又增加了磷酸钙盐层,形成新的最外层。类似地,经真空冷冻干燥和850℃煅烧处理后,微球直径略有下降。从煅烧后的微球断面SEM照片可见,微球呈中空结构,并具有双壳层(图3(b)),每一层均由纳米到微米级超细颗粒烧结形成较为致密的结构(图3(c), (d))。利用EDX分析显示,内、外壳层分别由钙硅酸盐和钙磷酸盐构成(图3(e), (f))。其中,Ca/Si和Ca/P摩尔比分别为1.03和1.53,与硅灰石和磷酸三钙的元素摩尔较为吻合,表明该微球是硅灰石与磷酸三钙的复合微球。

2.1.3 中空三壳层微球

图4是中空三层壳 $\text{CaSi}@\text{CaP}@\text{CaSi}$ 微球的形貌与微结构照片。首先,将壳层为 CaSiO_3 的凝胶球加入到含 β -TCP粉体的海藻酸钠溶液温和搅拌分离后,再进一步浸入含 CaSiO_3 的海藻酸钠溶液中,温和搅拌后将微球悬浮液分离,会得到可能含有三壳层的凝胶微球,微球形状规则,直径约为1700 μm (图4(a))。经真空冷冻干燥和850℃煅烧处理后,得到的微球直径也发生细微收缩,直径大约为1500 μm 。对煅烧后的微球断面进行SEM观察可见,微球呈中

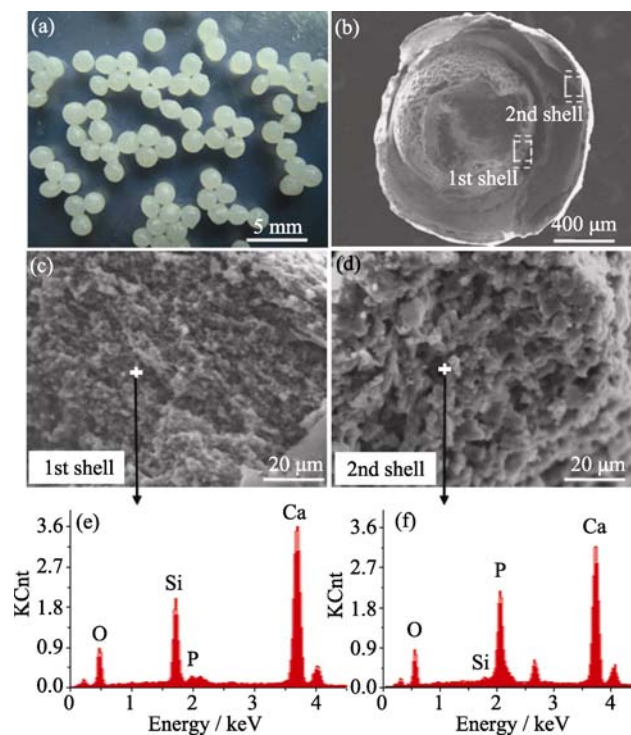


图3 中空双层壳微球形貌与微结构照片及壳层EDX能谱图
Fig. 3 Morphology before drying (a), microstructure (b-d) and EDX spectra (e, f) of the two-shell CaSi@CaP hollow microspheres after calcination.

空三壳层结构(图4(b)), 层与层之间因海藻酸凝胶煅烧发生细微分层(图4(c)), 各层也是由纳米到数微米级超细微粒烧结形成较为致密的壳层(图4d~f)。同

样, 经EDX能谱分析也证明内壳层、次外层和最外层分别为CaSi、CaP和CaSi。

2.2 微球成分分析

图5为不同条件下制备所获微球的XRD图谱。从图5(a)可见, 向硝酸钙溶液中直接滴加Alg水溶液形成的微球经干燥和850℃煅烧处理后的微球含有CaCO₃、Ca(OH)₂和CaO相, 表明煅烧中Alg燃烧产生的CO₂与部分Ca²⁺发生了反应, 同时Ca(OH)₂可能是冷却过程CaO吸水反应后的产物。中空单层壳CaSi微球XRD图谱被证明是硅灰石相(图5b)。与上述能谱分析类似, 经煅烧处理后的中空双壳层CaSi@CaP微球XRD图谱中含有CaSiO₃和β-TCP, 并含有少量碳酸羟基磷灰石相(CHA; 图5c), 说明β-TCP在煅烧过程中发生部分相转化, 与海藻酸盐煅烧产物CO₂反应形成CHA, 同时也表明该制备工艺符合双壳层中空微球设计的要求。

2.3 中空双壳层CaSi@CaP微球的FTIR分析

图6是850℃煅烧后中空双壳层CaSi@CaP微球以及中空单层壳CaSi微球、纯β-TCP的FTIR图谱。三个图谱中3569 cm⁻¹均是羟基(OH)特征吸收峰, 此峰可能是样品含有少量水分所致; 1409~1483 cm⁻¹, 1020~1100 cm⁻¹以及800~890 cm⁻¹属于碳酸根(CO₃²⁻)的特征吸收峰^[10-11], 中空单层壳CaSi微球、中空双壳层CaSi@CaP微球都含有C元素是由于海藻酸钠煅烧产物的CO₂并与CaP反应(图6c)。图中1422 cm⁻¹

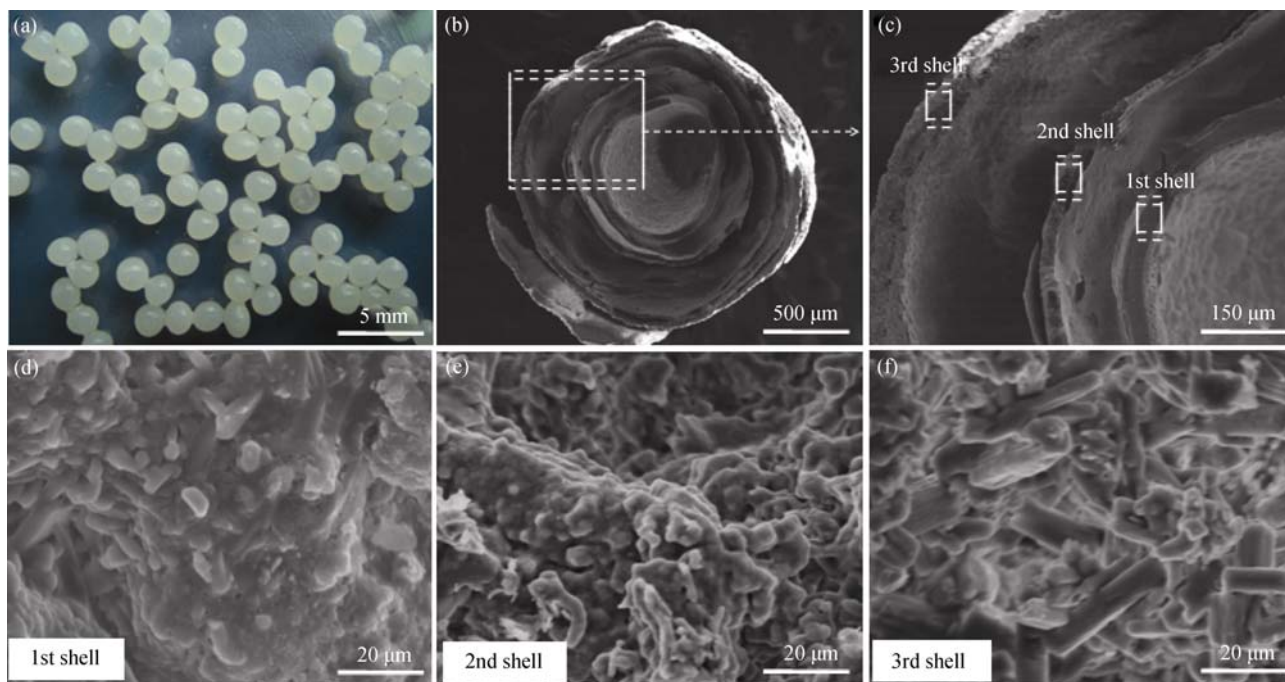


图4 中空三壳层微球形貌和微结构照片

Fig. 4 Macromorphology before drying (a) and SEM images (b-f) of the three-shell CaSi@CaP@CaSi hollow microspheres showing the crosssection microstructures (b) and the three shell layers after calcination (c-f)

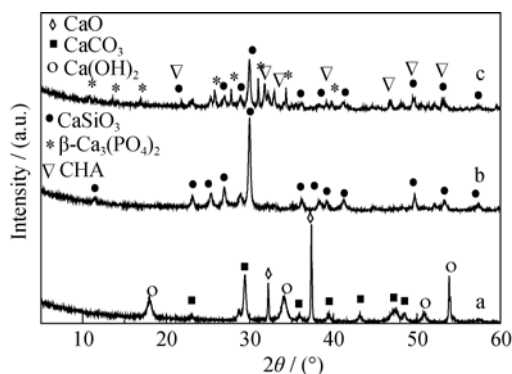


图5 不同样品的 XRD 图谱

Fig. 5 XRD patterns of the as-calcined CaAlg microspheres (a), single-shell CaSi hollow microspheres (b), and two-shell CaSi@CaP hollow microspheres (c)

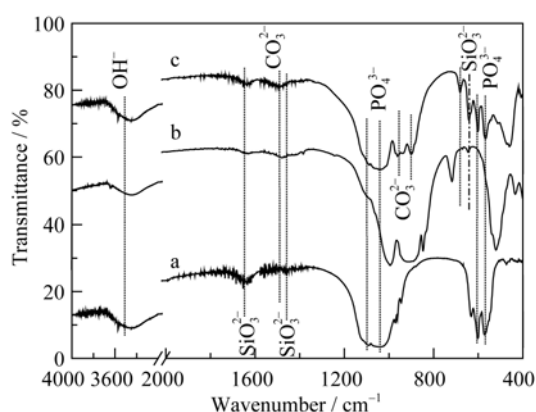


图6 不同煅烧样品的 FTIR 图谱

Fig. 6 FTIR spectra of the pure β -TCP (a), single-shell CaSi hollow microspheres (b) and two-shell CaSi@CaP hollow microspheres (c)

和 1637 cm^{-1} 位置分别为 SiO_3^{2-} 的伸缩振动及弯曲振动峰, Si-O-Si 对称伸缩振动引起 690.4 cm^{-1} 和 644.1 cm^{-1} 两个吸收带^[12-13](图 6b); 1120 cm^{-1} 、 1043 cm^{-1} 处的吸收峰由 PO_4^{3-} 的 P=O 伸缩振动产生, 974 cm^{-1} 处的吸收峰是 PO_4^{3-} 的对称伸缩振动峰, 602 cm^{-1} 和 563 cm^{-1} 处的吸收峰是 PO_4^{3-} 的弯曲振动峰^[14], 显示为 β -TCP(图 6a)。以上 FTIR 图谱分析进一步表明, 中空双壳层 CaSi@CaP 微球主要由 CaSiO_3 、 β -TCP 组成, 此外还有极少量的 CHA, 与 XRD 图谱分析结果一致。

2.4 中空双壳层微球的体外降解行为

为了明确中空微球早期阶段降解行为和生物活性离子释放特征, 对双壳层 CaSi@CaP、CaP@CaSi 微球的体外降解和离子释放规律进行了表征。从图7可见, 以 CaP 和 CaSi 分别为最外壳层的两种微球, 降解初期阶段(即 168 h) P、Si 的浓度变化规律与其内、外壳层的组成密切相关。在最初 48 h 内, 最外层

为 CaP 的微球所释放的 P 浓度快速上升, Si 浓度增长缓慢(图 7a); 反之, 以 CaSi 为外壳层的微球则在最初 48 h 内 Si 浓度快速增加, 但是 P 浓度上升极为缓慢(图 7b)。在降解时间达到 120~168 h 时, CaSi@CaP 浸泡溶液中 P 浓度上升缓慢, Si 浓度则超过 P 浓度, 表明内壳层 CaSi 的降解速率加快; 同样, 以 CaSi 为外壳层的 CaP@CaSi 微球中, Si 浓度仍显著高于 P 浓度, 说明 CaSi 比 CaP 具有更为快速的降解速率。该实验结果表明, 运用降解性存在显著差异的磷酸钙、硅酸钙盐构建的分层化陶瓷微球, 其早期降解性由最外壳层的组成控制, 但是随着降解时间延长, 其降解速率较快的组分会快速释放其无机离子。此外, 从 CaSiO_3 和 β -TCP 分别作为内壳层的中空双壳层微球最初 48 h 所释放的 Si 及 P 浓度曲线也可以看出, Si 的浓度曲线斜率比 P 的浓度曲线斜率大, 进一步表明 CaSiO_3 比 β -TCP 具有更好的降解性。

众所周知, 球形颗粒具有良好的流动性, 对各种骨缺损具有良好的充填作用, 同时微球堆砌形成连续多孔网络, 有利于养分传输、细胞迁移、血管化等, 并且能够减少炎症反应^[15-17]。生物陶瓷微球的制备方法较多并各有其优缺点, 其中模板法能制

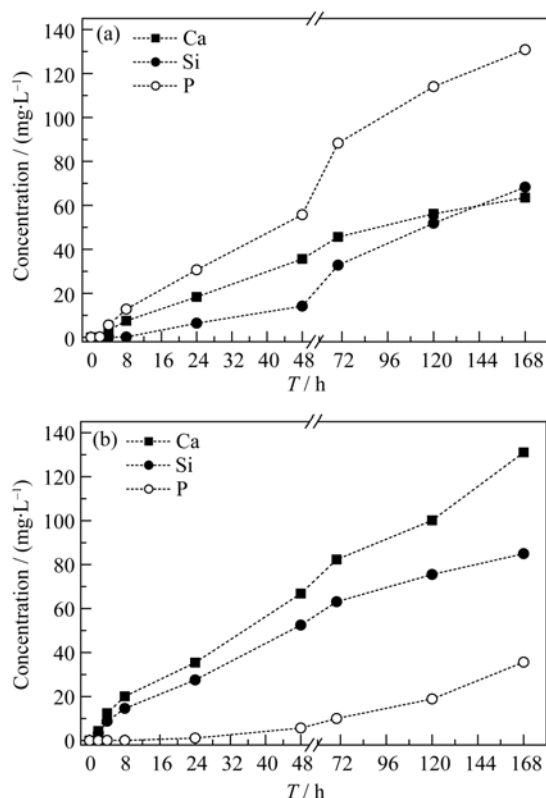


图7 中空双壳层 CaSi@CaP 微球(a)和 CaP@CaSi 微球(b)在 pH 5.2 的 Tris 溶液中降解过程 Ca、Si、P 浓度变化

Fig. 7 Changes in Ca, P, and Si concentrations in the Tris buffer with initial pH 5.2 during soaking the two-shell CaSi@CaP (a) and CaP@CaSi (b) hollow ceramic microspheres

备纳米级到毫米级微球,该技术较为成熟。目前,已有相关报道涉及磷灰石、 β -磷酸三钙、硅酸钙陶瓷以及生物玻璃陶瓷微球的制备和应用,但是磷酸钙和玻璃陶瓷微球在临床骨应用中尚存在一些问题。根据微球紧密堆积理论,尽管微球堆砌体能形成完全贯通的多孔网络,但是孔隙率较低($<32\%$)^[18]。高温煅烧制备的磷酸钙球降解缓慢,堆砌体内多孔网络拓展速度极慢,从而限制了新骨再生速度和该类微球的应用效果^[19]。

本研究运用微球模板层-层包裹工艺,能制备出以硅灰石和 β -磷酸三钙交替包裹的多壳层化中空陶瓷微球。这种多层化微球形态维持良好,形态规则,各层的微结构较为紧密;中空结构的形成归结于滴加Alg水溶胶到钙盐溶液中时, Ca^{2+} 与水溶胶液滴表面层的 Na^+ 发生交换,并与液滴表层中的 SiO_3^{2-} 发生化学反应而结合,形成结构致密的水合硅酸钙盐层,该层越来越厚,阻止 Ca^{2+} 向内部扩散,从而形成以Alg为内核、水合硅酸钙盐为壳层的乳胶球。高温煅烧使得内部的海藻酸被燃烧,从而形成中空型微球。

其次,关于双/三壳层中空陶瓷微球的制备,以预成型的水合硅酸钙乳胶球为模板,经含 β -磷酸三钙、硅灰石粉体的Alg水凝胶浸泡, β -磷酸三钙层、硅灰石层在其表面依次粘附,进而可获得各层界面清晰可辨的多壳层化中空微球。由此可推测,多壳层化中空微球的直径受到Alg水溶胶液滴尺度以及干燥、煅烧处理造成结构收缩等因素的影响。但是,从所制备的单壳层、双壳层和三壳层中空微球可见,微球中各壳层结构致密,微球收缩率低,形态稳定。

XRD分析显示双壳层 $\text{CaSi}@\text{CaP}$ 微球的主要成分为 CaSiO_3 、 β -TCP,与微球内外壳层的EDX图谱一致。其次,微球经过煅烧过程中海藻多糖煅烧产生的 CO_2 与CaP层反应,产生了少量的CHA,CHA的降解性比纯HA更为优良,CHA将不会显著影响CaP层的降解速率。已有研究证明, β -TCP在煅烧的过程中会随着烧结温度升高而向HA转化,这也是制备HA/TCP双相陶瓷的常用方法^[20]。FTIR图谱分析进一步证明中空双壳层 $\text{CaSi}@\text{CaP}$ 微球中存在 CO_3^{2-} 振动峰,表明的确存在少量CHA。

通常,破骨细胞通过分泌酸性物质使得与其接触的微区呈弱酸性,这是破骨细胞骨吸收去矿化的机制^[21]。据此,本研究运用pH为5.2的Tris缓冲液对分别以 CaSiO_3 、 β -TCP为内、外壳层的中空双壳层 $\text{CaSi}@\text{CaP}$ 、 $\text{CaP}@\text{CaSi}$ 微球的降解行为进行分析。结果显示介质中Si、P浓度变化特征与其微球内、外

壳层的组成密切相关:以 CaSiO_3 为外壳层的微球,Si浓度快速上升,同时对内壳层 β -TCP的降解起到约束作用,使得P浓度上升极其缓慢;反之,以降解速率较慢的 β -TCP为外壳层,P浓度缓慢上升,同时Si浓度上升在早期阶段也较为缓慢,但是随着外壳层降解使得其结构变得疏松,内壳层 CaSiO_3 的降解速率加速,Si的浓度快速增长并超过P的浓度水平。这些实验结果表明,通过各组分分层设计,构建具有球形形态的复相陶瓷材料,各相的降解速率可以通过其在微球中的特定位置而调控,既可以主动调控微球堆砌体所形成多孔网络的拓展速率和演化规律,又能有效地控制或者约束某特定生物活性无机离子的释放速率,为精确调控成骨相关细胞生物活性水平、促进成骨细胞向孔道内部快速迁移以及孔道内快速血管化创造了条件,势必在载药缓释和骨再生修复中具有良好的应用价值。

3 结论

运用模板法制备出一类从单壳层到多壳层的中空微球,实现降解性差异较大的两种钙-硅基和钙-磷基无机盐材料交替包裹形成两相界面清晰的复相生物陶瓷材料,该材料具有球形形态稳定、各层化学组成可控、不同矿物质层降解速率可调等特点,从而实现复相生物陶瓷各组分的优势性能与骨再生过程所需的材料多孔网络拓展演化效率、生物活性离子释放剂量控制等的密切契合。本研究的复相陶瓷微结构和组成分布设计新思路对构建孔道网络尺度和降解速率阶段可调的高生物活性复合材料具有重要的学术价值,并可望作为药物载体和人工骨材料用于骨损伤再生修复应用。

参考文献:

- [1] SAMAVEDI S, WHITTINGTON A R, GOLDSTEIN A S. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. *Acta Biomater.*, 2013, **9**(9): 8037–8045.
- [2] NI S, LIN K, CHANG J, *et al.* β -CaSiO/ β -Ca₃(PO₄)₂ composite materials for hard tissue repair: *in vitro* studies. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2008, **85**(1): 72–82.
- [3] LU J X, DESCAMPS M, DEJOU J, *et al.* The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2002, **63**(4): 408–412.
- [4] XU S, LIN K, WANG Z, *et al.* Reconstruction of calvarial defect of rabbits using porous calcium silicate bioactive ceramics. *Bio-*

- materials, 2008, **29(17)**: 2588–2596.
- [5] KOKUBO T, SHIGEMATSU M, NAGASHIMA Y, *et al.* Apatite- and wollastonite-containing glass-ceramics for prosthetic application. *Bull. Inst. Chem. Re., Kyoto Univ.*, 1982, **60**: 260–268.
- [6] HENCH L L, POLAK J M. Third-generation biomedical materials. *Science*, 2002, **295(5557)**: 1014–1017.
- [7] LeGeros R Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem. Rev.*, 2008, **108(11)**: 4742–4753.
- [8] LIU Y, WANG Z, LIN K L, *et al.* Comparative study the degradation of α -CaSiO₃ and β -CaSiO₃ bioactive bioceramics *in vivo* and *in vitro*. *J. Sci. Tech. Eng.*, 2009, **10(9)**: 2569–2582.
- [9] LIN K L, CHANG J, LU J X, *et al.* Fabrication and characterization of β -Ca₃(PO₄)₂/CaSiO₃ Composite bioceramics. *J. Inorg. Mater.*, 2006, **21(6)**: 1429–1433.
- [10] SOCRATES L. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies - Tables and Charts. Chichester: John Wiley & Sons, 2001: 277.
- [11] REHMAN I, BONFIELD W. Characterization of hydroxyapatite and carbonated apatite by photo acoustic FTIR spectroscopy. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 1997, **8(1)**: 1–4.
- [12] SREEKANTH C R P, NAGABHUSHANA B M, CHANDRAPPA G T, *et al.* Solution combustion derived nanocrystalline macroporous wollastonite ceramics. *Mater. Chem. Phys.*, 2006, **95(1)**: 169–175.
- [13] ATALAY S, ADIGUZEL H I, ATALAY F. Infrared absorption study of Fe₂O₃ - CaO-SiO₂ glass ceramics. *Mater. Sci. Eng. A*, 2001, **304–306(31)**: 796–799.
- [14] RADIN S R, DUCHEYNE P. Plasma spraying induced changes of calcium phosphate ceramic characteristics and the effect on *in vitro* stability. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 1992, **3(1)**: 33–42.
- [15] MALAFAYA P B, SANTOS T C, VAN GRIENSVEN M, *et al.* Morphology, mechanical characterization and *in vivo* neo-vascularization of chitosan particle aggregated scaffolds architectures. *Biomaterials*, 2008, **29(29)**: 3914–3926.
- [16] LUCIANI A, COCCOLI V, ORSI S, *et al.* PCL microspheres based functional scaffolds by bottom-up approach with predefined microstructural properties and release profiles. *Biomaterials*, 2008, **29(36)**: 4800–4807.
- [17] ARONIN C E P, SADIK K W, LAY A L, *et al.* Comparative effects of scaffold pore size, pore volume, and total void volume on the cranial bone healing patterning using microspheres-based scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2009, **89A(3)**: 632–641.
- [18] WANG Y W, CAI S, PENG Z Z, *et al.* Fabrication of calcium phosphate porous biomaterials prepared by close-packed with microspheres. *J. Mater. Sci Eng.*, 2005, **23(2)**: 235–238.
- [19] WANG H, ZHI W, LU X, *et al.* Comparative studies on ectopic bone formation in porous hydroxyapatite scaffolds with complementary pore structures. *Acta Biomater.*, 2013, **9(9)**: 8413–8421.
- [20] CHAMPION E. Sintering of calcium hydroxyapatite bioceramics. *Acta Biomater.*, 2013, **9(4)**: 5855–5875.
- [21] SCHLESINGER P H, BLAIR H C, TEITELBAUM S L, *et al.* Characterization of the osteoclast ruffled border chloride channel and its role in bone resorption. *J. Bio. Chem.*, 1997, **272(6)**: 18636–18643.