

# 用作关节腔滑膜切除的放射性镨锂硼玻璃微球的性能研究

余静<sup>1</sup>, 赵荻<sup>1</sup>, 黄文岳<sup>1</sup>, 周萑<sup>1</sup>, 王德平<sup>1</sup>, 尹卫<sup>2</sup>, 陈亚青<sup>3</sup>

(1. 同济大学材料科学与工程学院, 上海 200092; 2. 中国原子能科学研究院同位素研究所, 北京 102413; 3. 上海市第六人民医院, 上海 200233)

**摘要:** 制备了能用于切除关节腔滑膜的放射性硼酸镨锂(DyLB)玻璃微球, 通过体外试验和动物试验研究了DyLB玻璃微球的降解性和生物相容性. 实验结果表明: DyLB微球在SBF9模拟体液中发生非均匀性溶解, 浸泡7d后,  $\text{Dy}^{3+}$ 的溶出量低于原始玻璃组成中Dy元素总量的0.0026wt%,  $\text{Li}^+$ 的溶出量则超过Li元素总量的53wt%. 失重实验表明, DyLB微球具有部分生物可降解性, 对所研究的三个组成, 在SBF9中浸泡1d后, DyLB玻璃微球的总失重量约16%~43%; 浸泡7d后, 微球与SBF9模拟液反应达到平衡, 失重量达到25%~55%. 同时, DyLB微球具有良好的生物相容性, 微球植入小鼠体内2周后, 形貌发生变化并逐渐降解, 期间没有引起组织损伤或异常炎症反应; DyLB微球经中子激活, 活化后核纯度指标大于99.9%, 符合临床应用要求.

**关键词:** 硼酸盐玻璃; 玻璃微球; 生物降解性; 生物活性; 关节腔滑膜切除

中图分类号: TB321

文献标识码: A

## Study on the Performance of Radioactive Dysprosium Lithium Borate Glass Microspheres used for Synovectomy Treatment

YU Jing<sup>1</sup>, ZHAO Di<sup>1</sup>, HUANG Wen-Hai<sup>1</sup>, ZHOU Nai<sup>1</sup>, WANG De-Ping<sup>1</sup>, YIN Wei<sup>2</sup>, CHEN Ya-Qing<sup>3</sup>

(1. School of Materials Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Institute of Isotope Research, Sinitic Academy of Atomic Energy, Beijing 102413, China; 3. The Sixth Hospital, Shanghai 200233, China)

**Abstract:** The radioactive dysprosium lithium borate glass (DyLB) microspheres used for synovectomy were prepared. The biodegradability and biocompatibility of these DyLB microspheres were investigated by *in-vitro* and *in-vivo* test. The DyLB microspheres reacted non-uniformly in simulated body fluid (SBF9) with more than 53wt% of lithium being dissolved, whereas nearly all of the dysprosium (>99.997wt%) remained in the reacted microspheres, after being immersed in SBF9 at 37°C for 7d. For three different compositions, the weight loss of DyLB microspheres was 16%–43% when they were immersed in SBF9 for 1d; After being immersed in SBF9 for 7d, the weight loss of these DyLB microspheres was up to (25%–55%), and the precipitation-dissolution reaction reached equilibrium, indicating that the DyLB microspheres were partially biodegradable in SBF9. Furthermore, the DyLB microspheres had good biocompatibility, since no tissue damage or inflammation was detected after being implanted in the liver of rat for two weeks. After being neutron activation, the radionuclide purity of radioactive DyLB microspheres was over 99.9%, which can be used for radiation synovectomy treatment in clinic.

**Key words:** borate glass microspheres; biodegradability; biocompatibility; radiation synovectomy

随着人口老龄化进程, 类风湿性关节炎(RA)已成为危害人类健康的严重疾患, 病情严重者寿命大约缩短10~15年, 其危害性日益受世界各国的广泛关注. 研究有效治疗类风湿性关节炎的方法和药物一直是医疗和科研工作者关注和研究的重大热点.

射线切除关节腔滑膜是目前较为行之有效的治疗方法, 该法是将放射性核素注射入关节腔使之附着在病变滑膜上, 利用核素释放射线, 在射线的作用下使病变滑膜坏死变薄以致消失、水肿减轻, 从而减轻疼痛, 改善关节功能. 此项技术操作简便, 疗效较好,

有可能在临床上得到应用<sup>[1-3]</sup>.

但是临床所用传统核素载体材料,如目前研究较多的<sup>198</sup>Au 放射性胶体、<sup>32</sup>P-磷酸铬胶体、<sup>188</sup>Re-氯化铈胶体和<sup>165</sup>Dy-大颗粒氢氧化铁(<sup>165</sup>Dy-FHMA)聚集颗粒等,稳定性都比较低,因胶体和颗粒解体而导致的短期内放射性泄漏可达到 1%~60%<sup>[4-8]</sup>,导致放射性核素从关节腔向外逸出,并引起正常组织损伤和细胞染色体畸变,从而限制了射线切除关节腔滑膜技术的广泛应用.因此,研究和制备性能更稳定的核素载体用于射线切除关节腔坏死的滑膜,成为当前研究的热点.

在探索新型核素研究中,美国密苏里大学制备了玻璃微球,用作射线切除滑膜的核素载体<sup>[9-11]</sup>.放射性核素(<sup>165</sup>Dy)参与玻璃网络构成体,均匀分布在微球网络中,核素与玻璃载体材料结合牢固,可减少放射性核素的析出.但是该类微球成分的设计,侧重于生物可降解性,随着玻璃网络体的溶解和解体,仍有相当高的核素析出,因此必须寻找较适宜的玻璃组成,将放射性核素的析出量降低到临床要求的极限之内,提高使用此类玻璃微球的安全性.

据报道,类风湿性关节炎(RA)是造成我国人群丧失劳动能力和残疾的主要原因之一<sup>[12-13]</sup>.而我国在滑膜切除放射性药物研究方面却缺少专门研究,对 DyLB 微球用作射线切除滑的核素载体的研究报道很少.在前期 DyLB 微球制备的基础上<sup>[14-16]</sup>,本工作通过体外试验、动物试验和中子活化试验对 DyLB 微球制备的降解性、生物相容性和中子活化性能进行研究探索,旨在使该微球能够早日进入临床应用.

1 实验

1.1 制备 DyLB 玻璃微球和配制生理模拟液(SBF9)

按表 1 所示的化学组成,以适量硼酸(H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>)、碳酸锂(Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)和氧化镨(Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)为原料制备配合料.用刚玉研钵磨细混匀后,将粉料置于铂坩埚中,在 1200℃下熔化 30min,随后将高温的玻璃液在清水中淬冷,用去离子水清洗并在 100℃下干燥 24h 后得到干燥疏松的 DyLB 玻璃颗粒,用 QM-1SP 型球磨机进行球磨并筛分得到 φ(20~30)μm 的 DyLB 玻璃粉末,最后用火焰漂浮法<sup>[15-16]</sup>制得 DyLB 玻璃微球,如图 1 所示.

以氯化钠(NaCl)、氯化钾(KCl)、氯化镁(MgCl<sub>2</sub>)、氯化钙(CaCl<sub>2</sub>)、磷酸氢二钾(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)、碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)、稀盐酸(HCl)和三羟甲基氨基甲烷((CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>)(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)为原料,按离子浓度如表 2 所示配制生理模拟液 SBF9.该溶液中离子浓度与人体血浆(HBP)离子浓度接近<sup>[17-18]</sup>.

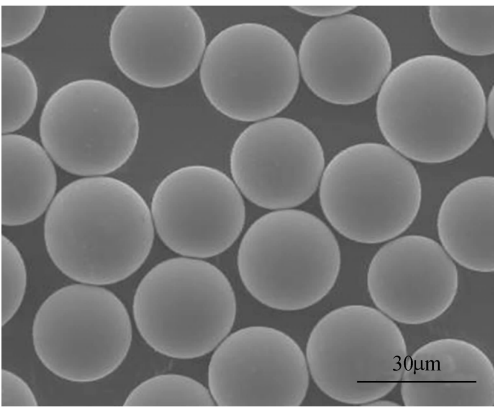


图 1 DyLB 玻璃微球偏光显微镜显微照片  
Fig. 1 SEM image of the as-prepared DyLB microspheres

表 1 试验用 DyLB 玻璃微球的化学组成  
Table 1 Nominal compositions of DyLB glass microspheres

Samples	Weight loss/wt%		
	Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> O	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
S-1	18	10	72
S-2	20	10	70
S-3	22	10	68

表 2 模拟液 SBF9 与人体血浆中的离子浓度对比 (mmol/L)  
Table 2 Ionic concentration of SBF9 and human blood plasma (HBP) (mmol/L)

	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
SBF9	142.0	5.0	1.5	2.5	148.8	4.2	1.0
HBP	142.0	5.0	1.5	2.5	103.0	13.5	1.0

1.2 体外浸泡实验

取表 1 中不同组分 DyLB 微球各 5 份共 15 份,每份 0.5000g,分别置于 15 个盛有 80mL 模拟液的烧杯中,在 37℃ 恒温条件下,以 60r/min 速度搅拌,试验周期分别为 1、2、7、15、30d,每 24h 更换模拟液.

DyLB 玻璃有较高的化学反应活性,容易与 SBF9 模拟液发生反应,导致玻璃中的 Li<sup>+</sup>和 BO<sub>3</sub><sup>3-</sup>自玻璃中溶出,引起玻璃失重,可通过测定 DyLB 微球在 SBF9 中的失重百分率来评价 DyLB 微球的反应活性,即可降解性.可由公式(1)计算得到 DyLB 微球在 SBF9 中的失重百分率:

$$\Delta = \frac{W_0 - W_n}{W_0} \times 100\%$$

(1)

式中 W<sub>0</sub> 为 DyLB 玻璃微球的初始质量(g); W<sub>n</sub> 为在 SBF9 中浸泡 n 天后微球的剩余质量(g),计量误差为 ±0.0001g.

用 Optima 2100DV 电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-ES)分别测定玻璃微球浸泡 1、2 和 7d 后,SBF9 模拟液中的 Dy<sup>3+</sup>和 Li<sup>+</sup>的浓度,得出玻璃中 Dy 和 Li

元素的溶出百分率,测量误差为 $\pm 0.1 \times 10^{-6}$ .

试验采用每24h换液,浸泡 $n$ 天后离子的实际溶出量应为前 $n$ 天实测离子浓度的累积平均值,可由公式(2)和(3)计算可得浸泡 $n$ 天后 $\text{Dy}^{3+}$ 和 $\text{Li}^+$ 的溶出率 $P_n$ .

$$M_n = \sum_{i=0}^n D_i \times V \quad (2)$$

$$P_n = \frac{M_n}{M_0} \times 100\% \quad (3)$$

式中 $D_i$ 为浸泡第 $i$ 天时 SBF9 模拟液中 $\text{Dy}^{3+}$ (或 $\text{Li}^+$ )的离子浓度, $V$ 为每次更换 SBF9 模拟液的体积, $M_n$ 为浸泡 $i$ 天内模拟液中 Dy(或 Li)的总质量, $M_0$ 为原始玻璃组成中 Dy(或 Li)的质量.

### 1.3 动物试验

以表1中 S-3 号 DyLB 玻璃微球为试验对象,取微球粒径约 $40\mu\text{m}$ .

采用 Sprague-Dawley (SD) 大鼠为实验动物(清洁级);饲养条件为室温( $18 \sim 25^\circ\text{C}$ 左右),湿度60%左右,食物混合饲料.将适量上述 S-3 号 DyLB 玻璃微球消毒,再与适量生理盐水配成悬浮液注入到健康小鼠肝脏内,观察小鼠的反应和健康情况.两周后采用腹腔注射氯胺酮(国药集团化学试剂有限公司)将小鼠处死,取出其肝脏,用10%福尔马林(国药集团化学试剂有限公司)固定,脱水浸蜡(依次用75%、95%、100%的二甲苯(国药集团化学试剂有限公司)各脱水2次,每次脱水1h;再两次浸蜡,每次1.5h),再用石蜡包埋,最后切片染色(切片厚 $2.4\mu\text{m}$ ;H·E染色,即苏木素、伊红染色(国药集团化学试剂有限公司)),用光学显微镜进行组织病理学检查.

### 1.4 中子活化核纯度试验

试验所测试带有射线的 DyLB 玻璃微球是在北京原子能研究院的微型反应堆中进行中子激活而获得的.用美国 ORTEC 高纯锗 $\gamma$ 谱仪分析活化结果.

## 2 结果与讨论

### 2.1 体外浸泡实验

可降解生物材料的降解性可通过体外浸泡实验进行表征.通常在 $37^\circ\text{C}$ 磷酸盐缓冲液(PBS)或生理模拟液(SBF)中进行浸泡试验,在此过程中,根据元素的溶出量和材料重量的降低等性能的变化来表征材料的降解性能及速度<sup>[19-21]</sup>.图2为三种组分 DyLB 微球失重率随浸泡时间的变化曲线(数值是5个试样的平均值,波动范围: $\Delta = 1\% \sim 3\%$ ),从图中可以看出,三种 DyLB 微球在 SBF9 模拟液浸泡初期,失重速度都很快,其中 S-1 样品失重最快,1d内失重可达43.05%;S-3 样品失重最慢,1d内失重为16.55%.随着浸泡时间的延长,微球的失重速率逐渐减慢,7d后微球的溶解失重量趋于恒定值,三种微球的最终

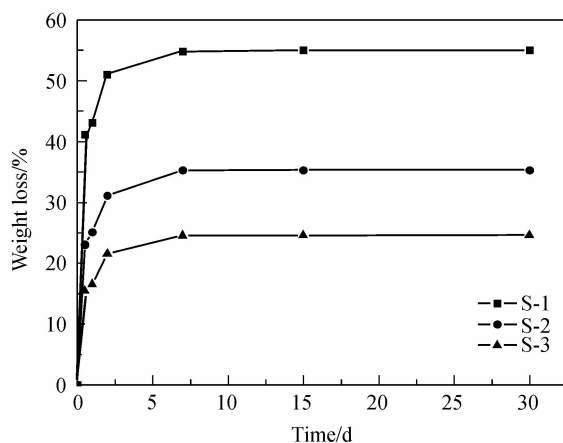


图2 DyLB 在 $37^\circ\text{C}$  SBF9 中失重百分数-浸泡时间曲线

Fig. 2 Change of weight loss with time for DyLB microspheres immersing in SBF9 at  $37^\circ\text{C}$

失重总量约为25%~55%.这是由于 DyLB 玻璃微球具有较高的化学反应活性,在浸泡过程中,玻璃发生降解,玻璃网络中的 $\text{Li}_2\text{O}_3$ 与 $\text{B}_2\text{O}_3$ 以 $\text{Li}^+$ 与 $\text{BO}_3^{3-}$ 的形式快速溶出,进入 SBF9 模拟液;而 $\text{Dy}_2\text{O}_3$ 则主要以 $\text{Dy}^{3+}$ 的形式溶出,但是马上就与 SBF9 溶液中的 $\text{CO}_3^{2-}$ 和 $\text{PO}_4^{3-}$ 离子反应生成难溶的盐类,并沉积在微球表面,从而抑制玻璃中离子的扩散与溶出,使玻璃的失重速率逐渐减慢.浸泡7d后,Dy的难溶盐类,抑制了反应进一步进行,玻璃微球与 SBF9 溶液间的反应基本平衡.三种 DyLB 微球中 $\text{Dy}_2\text{O}_3$ 的百分含量不同,玻璃组分中 $\text{Dy}_2\text{O}_3$ 含量越高,浸泡过程中沉积在微球表面的碳酸盐或磷酸盐也越多,导致三种微球最终的失重率有所差别,由 S-1 至 S-3 依次降低.

实际上,在人体内复杂的生化作用、组织细胞的吞噬作用和机体的代谢作用下,生物材料在体内的降解吸收过程比在体外快得多<sup>[19]</sup>.因此 DyLB 微球材料作为载体植入体内,在其完成预期的放射性治疗作用之后(约10个半衰期,即24h后,辐射强度减少到原来的1/1000),在材料本身性能和人体机能的综合作用下,它可在较短的时间内发生降解并被机体代谢或吸收,无需手术取出,从而减少给药者带来痛苦和麻烦,并且不会在体内的器官和组织中积累.而 $\text{Dy}^{165}$ 半衰期较短,即使有镱盐仍在“球”中,在2周后<sup>[22]</sup>, $\text{Dy}^{165}$ 已完全成稳定态的 $\text{Dy}^{162}$ ,对健康不会造成很大影响.

由图3的 $\text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{Li}^+$ 的溶出百分率数据(数值是5个试样的平均值,波动范围: $\Delta = 1\% \sim 5\%$ )可知,DyLB 微球在 SBF9 中发生非均匀性溶解, $\text{Li}^+$ 的溶出速度较快,浸泡2d后的溶出量即超过 Li 元素总量的44.30%(最大达到70.88%), $\text{Dy}^{3+}$ 的溶出速度很慢,浸泡2d后的溶出量约为 Dy 元素总量的0.002%.同时,随着不同组分的玻璃微球中 $\text{Dy}_2\text{O}_3$ 含量的增加,DyLB 微球的降解速度逐渐减慢,降解程度逐渐降低:浸泡7d后,DyLB 与 SBF9 模拟液反应达到平衡

(图 2), S-1 样品中的  $\text{Li}^+$  全部溶出, 而 S-3 样品中的  $\text{Li}^+$  仅溶出了 53.71%。这可能是由于 DyLB 微球在与 SBF9 溶液反应过程中生成难溶的碳酸盐和磷酸盐, 层层沉积在玻璃微球表面, 从而在一定程度上抑制了玻璃中各种离子的扩散与溶出, 导致反应速度随着浸泡时间的延长而逐渐减慢, 最终达到平衡, 反应受到抑制。另一方面, 镨离子的电荷高, 电子数目大, 核容易变形, 在玻璃结构中有很强的积聚效应, 使玻璃的结构较紧密, 因此锂离子在 S-3 试样中扩散的难度加大, 致使此三组成的玻璃球锂离子的溶出有较大的差异。

由于  $^{165}\text{Dy}$  具有放射性, 当 DyLB 微球用作为放射性药物介入人体后, 如果其中的放射性核素自微球溶出并进入体液, 将导致放射性泄漏而给人体带来危害。因此为了保证使用安全, 在临床应用中, 要求 DyLB 微球中放射性核素  $^{165}\text{Dy}$  的溶出量必须足够低。由于 Dy 的碳酸盐和磷酸盐在溶液中溶解度极低, 试验中  $\text{Dy}^{3+}$  在 7d 内的溶出量  $<0.003\%$ , 因而可初步推断 DyLB 微球可作为一种安全的放射性药物, 其潜在的放射性泄漏危害将非常微小。同时由于放射性核素  $^{165}\text{Dy}$  半衰期较短, 在 2d 后几近完全衰变, 此时即使  $\text{Dy}^{3+}$  的溶出也不会引起放射性泄漏,

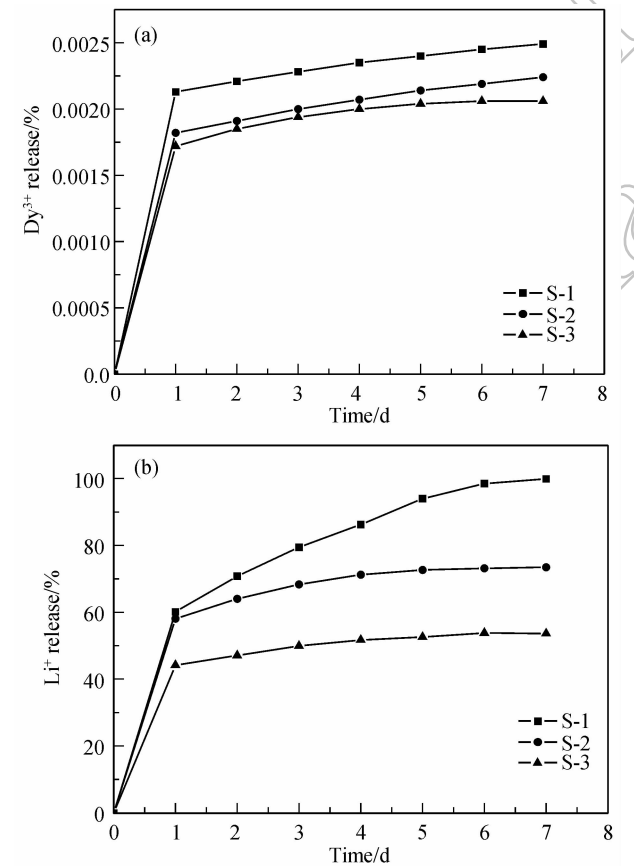


图 3 DyLB 在 37℃ SBF9 中  $\text{Dy}^{3+}$  (a) 和  $\text{Li}^+$  (b) 溶出率 - 浸泡时间曲线  
Fig.3 Release of  $\text{Dy}^{3+}$  (a) and  $\text{Li}^+$  (b) with time for DyLB microspheres immersing in SBF9 at 37℃

DyLB 微球中  $\text{Dy}^{3+}$  的溶出量对 DyLB 微球用作放射性药物的安全性已经没有影响。

图 4((a)、(b))分别为 S-3 号 DyLB 微球浸泡 1d 和 7d 后的扫描电镜照片, 由图可知, DyLB 微球在 SBF9 中浸泡 1d 后, 微球表面粗糙, 出现层状沉积物。尽管微球失重达到 16%, 但其粒径和体积却基本保持不变。浸泡 7d 后, 微球表面的难溶盐沉积层增厚, 层状结构更加明显, 从而抑制了玻璃与溶液中离子的双向扩散, 导致 DyLB 微球与 SBF9 模拟液间的反应被抑制。

2.2 DyLB 玻璃微球的生物相容性

试验取 Dy 含量较高的 S-3 号 DyLB 玻璃微球为研究对象, 将其注入小鼠体内进行初步的生物学评价。试验结果显示: 植入两周内该批小鼠状况良好, 无任何异常反应。两周后将小鼠处死, 取小鼠的肝脏切片进行组织病理学检查, 其肝切片照片如图 5((a)、(b))所示。由图 5((a)、(b))可见, 将 DyLB 玻璃微球注入小鼠肝脏中两周后, 小鼠肝脏中主要发生纤维母细胞反应、异物巨细胞反应和炎症细胞反应, 微球周围只出现正常的炎症反应, 这些反应及其强度都属正常的机体反应, 未发现坏死肝脏细胞。因此, 结合上述医学研究, 可初步推断: 该 DyLB 微球具有较好的生物相容性, 是一种生物安全性的射线载体材料。

此外, 从图 5(b) 中还可发现不少微球的外形发

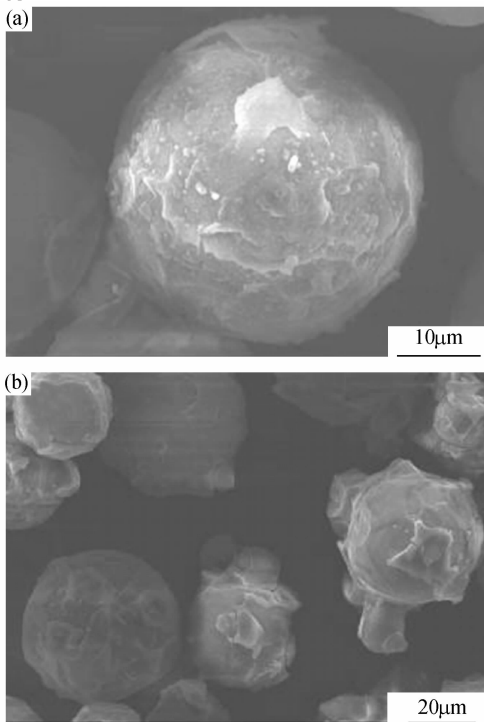


图 4 S-3 号 DyLB 微球在 37℃ SBF9 中分别浸泡 1d(a) 和 7d (b)后扫描电镜 SEM 照片  
Fig.4 SEM images of the S-3 DyLB microspheres immersing in SBF9 at 37℃ for 1d (a) and 7d (b), respectively

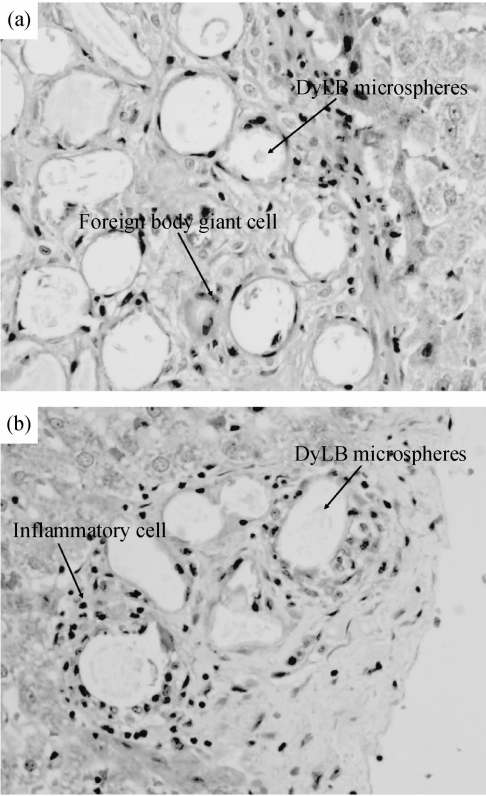


图5 小鼠肝切片光学显微照片  
Fig.5 Optical images of a slice of the rat liver after S-3 DyLB microspheres implantation for two weeks

生了变化,说明 DyLB 微球在小鼠体内发生了降解,导致形状变化或微球碎裂,在体外的浸泡实验中也发现了这类碎片,这进一步证明了该 DyLB 微球是一种部分生物降解的医用材料.

2.3 DyLB 玻璃微球的中子活化性能

放射性核纯度(radionuclide purity)是指放射性药品中所要求的放射性核素其活度占样品放射性总活度的百分比.它是反映放射性药品中是否含有或含有多少放射性核杂质的重要指标.表3是微球经微型反应堆中子轰击并经过21h衰变后γ谱仪的分析结果.根据表中数据可以看出,DyLB微球经中子活化后,其放射性核纯度高,均大于99.9%,其中S-3样品的纯度最高,达到99.999%,符合临床应用的要求,能为临床应用所接受.Dy元素的中子活化截面很大,远高于目前临床使用的含<sup>90</sup>Y和<sup>32</sup>P的玻璃微球,因而可以用低通量的微型反应堆中子活化获

表3 中子轰击活化后放射性 DyLB 玻璃微球的γ谱分析结果  
Table 3 γ-radiation results of radiative DyLB microspheres

Samples	Nuclide	Half-life/h	Activity/Ci	Radio nuclide purity/%
S-1	<sup>165</sup> Dy	2.33	9.57E-03	99.975
S-2	<sup>165</sup> Dy	2.33	3.43E-04	99.985
S-3	<sup>165</sup> Dy	2.33	3.59E-04	99.999

得放射性核素<sup>165</sup>Dy,适合配备有微型反应堆装置的医院直接开展医疗工作.

3 结论

- 1) DyLB 微球具有较好的化学反应活性,在 SBF9 模拟体液中易溶解,对 S-3 组成而言,浸泡 7d 后 Dy<sup>3+</sup> 的溶出量小于 Dy 元素总量的 0.0021%,Li<sup>+</sup> 的溶出量则为 Li 元素总量的 53.71%
- 2) DyLB 微球具有良好的生物相容性,植入小鼠肝脏两周内,小鼠仅出现正常炎症反应,未发现肝脏细胞坏死现象.
- 3) DyLB 微球中子活化性能良好,活化后核纯度指标大于 99.9%,符合临床应用要求,适合配备有微型反应堆装置的医院直接开展类风湿性关节炎放射滑膜切除治疗工作.

参考文献:

[1] Ansell B M, Crook A, Mallard J R. *Ann. Rhum. Dis.*, 1963, **22** (6): 435-439.

[2] Muirden K D, Peace G, Rogers K. *Ann. Rheum. Dis.*, 1969, **28** (6): 630-636.

[3] Deckart H, Tamaschke J, Ett S. *Radiobiol Radiother*, 1979, **20** (3): 361-370.

[4] 韩星海,刘彧,孟济明. *中华风湿病学杂志*, 2002, **6**(4): 276-277.

[5] 张晓东,李文新,闵小峰,等. *同位素*, 1999, **12**(3): 140-145.

[6] 汤立新,陈安民. *医学综述*, 2003, **9**(12): 765-767.

[7] Ures M, Savio E, Malanga A, et al. *BMC Nucl. Med.*, 2002, **2** (1): 1-9.

[8] 李锐,方勇飞,郭燕丽. *中国医学影像技术*, 2004, **20**(5): 758-759.

[9] Conzone S D, Hemrick J G, Day D E. *Glass Sci. Technol.*, 2001, **74**(2): 39-45.

[10] Conzone S D, Brown R F, Day D E, et al. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2002, **60**(2): 260-268.

[11] Day D E, White J E, Brown R F. *Glass Technol.*, 2003, **44**(2): 75-81.

[12] 李跃. *医药世界*, 2005, **7**(7): 440-443.

[13] 张彦梅,江俊霞. *社区医学杂志*, 2004, **2**(3): 52-55.

[14] 张娟,周蔡,黄文昆,等. *硅酸盐通报*, 2007, **26**(5): 883-886.

[15] 余静,周蔡,黄文昆,等. *功能材料*, 2005, **36**(12): 1903-1905.

[16] 余静,周蔡,黄文昆. *建筑材料学报*, 2005, **8**(2): 211-214.

[17] Li R, Clark A E, Hench L L. *J. Applied Biomater.*, 1991, **2**(4): 231-239.

[18] Kokubo T. *Biomaterials*, 1991, **12**(2): 155-163.

[19] Dibenedetto L J, Carmeron J A, Huang S I. *Polymer Sci. and Tech.*, 1990, **8**: 61-74.

[20] Ratner B D, Hoffman A S, Schoen F J. *Biomaterial Science: An Introduction to Materials in Medicine*. 2nd Ed., Orlando: Academic Press, 2004: 64-72

[21] 宋健. *生物医用材料*. 天津:天津大学出版社, 2000.

[22] Weast Robert C. *CRC handbook of chemistry and physics*. Boca Raton: CRC Press, 1985.