

# 纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备及发展趋势\*\*◆

郭恩言, 王峰, 赵萍, 储新宏, 姜倩

## Preparation and development of nano-hydroxyapatite/chitosan composites

Guo En-yan, Wang Feng, Zhao Ping, Chu Xin-hong, Jiang Qian

School of Materials  
Science and  
Engineering,  
Shandong Institute of  
Light Industry,  
Shandong Key  
Laboratory of Glass  
and Ceramics, Jinan  
250353, Shandong  
Province, China

Guo En-yan★,  
Studying for master's  
degree, School of  
Materials Science  
and Engineering,  
Shandong Institute of  
Light Industry,  
Shandong Key  
Laboratory of Glass  
and Ceramics, Jinan  
250353, Shandong  
Province, China  
guoenyan1985@  
126.com

Correspondence to:  
Wang Feng, Doctor,  
Associate professor,  
School of Materials  
Science and  
Engineering,  
Shandong Institute of  
Light Industry,  
Shandong Key  
Laboratory of Glass  
and Ceramics, Jinan  
250353, Shandong  
Province, China  
wf890916@163.com

Supported by: the  
Natural Science  
Foundation of  
Shandong Province,  
No. Y2007F33\*

Received: 2009-12-02  
Accepted: 2009-12-25

### Abstract

**BACKGROUND:** Nano-hydroxyapatite has been widely used as reconstructive and prosthetic material for osseous tissue, owing to its excellent biocompatibility and bioactivity. But, its brittleness is one of the most serious obstacles for its wider applications as load-bearing implants. Therefore, hydroxyapatite/chitosan composites have been widely studied as bone substitute, due to their excellent biocompatibility and suitable mechanical properties.

**OBJECTIVE:** To review various preparation methods of hydroxyapatite/chitosan composites and the development trend in this field.

**METHODS:** Articles were searched in Medline Database (1995-01/2009-03), VIP Database (1995-01/2009-03) and "qinghuatongfang" Database (1995-01/2009-03) with the keywords of "nano-hydroxyapatite, chitosan, preparation, development trend".

**RESULTS AND CONCLUSION:** Total 2 034 related articles were collected, including 1 634 in Chinese and 670 in English. Following excluding earlier published, duplicate, and similar studies, we brought into 37 sub-standard literatures.

Hydroxyapatite/chitosan composite in nanometer size, with similar structure as natural bone, has better biological function compared with corresponding micrometer composite. Simultaneously, optimized material composition, structure and technology will obtain more suitable bone substitute in mechanical property compared with natural bone. This paper reviews preparation methods at home and abroad in recent years, with the rapid development of biological materials, hydroxyapatite composite materials have been widely used in bone tissue repair and replacement surgery, but its poor mechanical properties limits its clinical application.

Guo EY, Wang F, Zhao P, Chu XH, Jiang Q. Preparation and development of nano-hydroxyapatite/chitosan composites. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(3): 500-504.  
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 纳米羟基磷灰石具有良好的生物相容性和生物活性, 被广泛应用于骨组织的修复与替代技术, 但脆性太大限制了其在承载部位骨替换中的应用。纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料因具备优良的生物相容性和合适的力学性能, 已逐渐成为骨替代材料的研究热点。

**目的:** 对纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备方法及其发展趋势进行综述。

**方法:** 应用计算机检索 Medline 数据库(1995-01/2009-03), 以 "nano-hydroxyapatite, chitosan, preparation, development trend" 为检索词; 应用计算机检索维普数据库(1995-01/2009-03)、清华万方数据库(1995-01/2009-03), 以 "纳米羟基磷灰石、壳聚糖、制备方法、发展趋势" 为检索词。

**结果与结论:** 共收集 2 034 篇相关文献, 中文 1 634 篇, 英文 670 篇。排除发表时间较早、重复及类似研究, 纳入 37 篇符合标准的文献。纳米尺寸的羟基磷灰石与壳聚糖复合而成的新型材料, 由于在结构上与天然骨更为接近, 纳米羟基磷灰石复合材料比相应的微米复合材料具有更好的生物学性能; 同时优化材料的组成、结构和工艺将可能得到力学性能与天然骨更为匹配的骨修复材料。文章综述了近年来国内外羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备方法, 随着生物材料的快速发展, 羟基磷灰石复合材料被广泛应用于骨组织修复与替代手术中, 但由于其具有传统陶瓷固有的力学性能差的缺点, 限制了它在临床上的应用。

**关键词:** 纳米羟基磷灰石; 壳聚糖; 制备方法; 发展趋势; 生物材料

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.03.029

郭恩言, 王峰, 赵萍, 储新宏, 姜倩. 纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备及发展趋势[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(3):500-504.  
[http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

生物材料是指用于诊断、修复, 对生物体进行治疗和置换损坏的组织、器官或增进其功能的材料。生物材料的研究是近几十年来发展起来的一门新兴交叉学科, 随着全球老龄化趋势发展和骨创伤频繁发生, 骨修复和骨替代材料逐渐成为该领域中的重点。随着人们对材料性能要求的进一步提高, 单一类型的生物材料难以满足临床的要求, 因而采用不同性质的材料进行复合, 以获取具有优良临床性能的复合生物材料尤为关键<sup>[1]</sup>。

羟基磷灰石是人体和动物骨骼、牙齿的主要无机成分, 具有良好的生物活性、生物相容性, 植入人体后能在短时间内与人体的软骨组织紧密结合, 因而被广泛应用于骨替代材料。目前, 有关羟基磷灰石和聚合物材料的研究比较多, 如羟基磷灰石/壳聚糖复合材料、羟基磷灰石/聚乙烯醇复合材料、纳米羟基磷灰石/聚酰胺66复合材料、羟基磷灰石/环氧树脂复合材料和羟基磷灰石/聚乳酸复合材料等<sup>[2-6]</sup>。

壳聚糖作为可降解天然高分子材料, 在自然界中储量又非常丰富, 因而近年来壳聚糖、羟基磷灰石及其复合物的研究受到广泛关注。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 由第一作者应用计算机进行检索。以“nano-hydroxyapatite, chitosan, preparation, development trend”为检索词, 检索Medline 数据库(1995-01/2009-03)。以“纳米羟基磷灰石、壳聚糖、制备方法、发展趋势”为检索词, 检索CNKI 数据库(1995-01/2009-03)、万方数据库(1995-01/2009-03)。文献检索语种限制为英文和中文。

### 1.2 资料筛选及评价

**纳入标准:** ①文献内容与本文主题密切相关。②论点论据可靠的原创性文章。③观点明确、分析全面的文献。

**排除标准:** 重复性研究。

**结局测量指标:** ①壳聚糖和羟基磷灰石的性质。②纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备方法。③纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的力学性能。

**资料提取与文献质量评价:**

对每一篇符合纳入标准的文献进行以下几

个方面的评价: ①随机分配方法。②是否采用盲法评估。③动物脱落或患者失访情况。文献筛选和质量评价由2位作者独立进行并交叉核对, 如有分歧, 则通过讨论或由第三作者协助解决。

计算机初检得到2 304篇文献, 中文1 634篇, 英文670篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关的1 790篇, 内容重复性的研究387篇, Meta分析90篇, 共保留37篇文献进行综述。

## 2 文献证据综合提炼

### 2.1 羟基磷灰石和壳聚糖的性质

**羟基磷灰石的性质:** 羟基磷灰石是脊椎动物的骨和齿的主要成分, 如人体骨中羟基磷灰石的质量分数约占60%, 人牙齿的珐琅质表面羟基磷灰石质量分数约占95%以上。人体骨主要由有机的骨基质结构与无机的骨盐框架结构组成<sup>[7]</sup>, 无机结构的基本单元是针状和柱状的磷灰石晶体, 长40~60 nm, 宽约20 nm, 厚3.0~5.0 nm。人工合成的羟基磷灰石具有良好的生物亲和性、生物相容性、生物活性和骨传导作用, 是一种优良的硬组织替代材料。但由于羟基磷灰石具有陶瓷材料固有的脆性大、韧性低等缺点, 不能用于负重部位骨缺损的修复。这就限制了其作为人体材料种植体的使用。因此, 为了提高羟基磷灰石陶瓷材料的力学性能, 使其作为骨替代的理想材料, 有必要通过与其他材料复合来提高其性能以推广应用。

**壳聚糖的性质:** 壳聚糖是自然界中少见的一种带正电荷的碱性多糖, 是甲壳素(Chitin)的脱乙酰化产物, 它的化学名称为(1-4)-2-氨基-2-脱氧-β-D-葡萄糖<sup>[8-9]</sup>。其降解产物为氨基葡萄糖, 有一定的碱性, 对人体及组织无毒、无害、无刺激、生物相容性好。壳聚糖对多种组织细胞的黏附和增殖具有促进作用, 是一种较理想的天然可降解的阳离子多糖。壳聚糖在自然界中储量丰富, 成本低廉且制备简单。

壳聚糖具有天然的药物活性、抗肿瘤活性、消炎作用, 能加快创伤愈合<sup>[10]</sup>, 作为细胞、生长因子载体和支架材料已被用于皮肤、神经、骨和软骨以及肝脏组织工程中<sup>[11]</sup>, 还成功地用作手术缝合线、伤口敷料、药物缓释剂、缺损填充物及组织工程支架等领域<sup>[12-14]</sup>。壳聚糖作为术后防粘连膜、透析膜、药物控制、毒物吸附分离剂、载药微球、骨科齿科修复材料在生物医学中也被广泛的应用<sup>[15-16]</sup>。虽然壳聚糖的研究取得了很大

山东轻工业学院材料科学与工程学院, 玻璃与陶瓷材料山东省重点实验室, 山东省济南市 250353

郭恩言★, 男, 1985年生, 山东省泰安市人, 汉族, 山东轻工业学院在读硕士, 主要从事功能陶瓷材料方面的研究。  
guoenyan1985@126.com

通讯作者: 王峰, 博士, 副教授, 山东轻工业学院材料科学与工程学院, 玻璃与陶瓷材料山东省重点实验室, 山东省济南市 250353  
wf890916@163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225(2010)03-0050-05

收稿日期: 2009-12-02  
修回日期: 2009-12-25  
(20091202009/ZS-Q)

进展,但由于壳聚糖缺乏骨键合生物活性,从而限制了其在骨组织工程中的应用。

为弥补两者各自的不足,可将羟基磷灰石和壳聚糖两种材料复合,所得到的复合材料不仅具有二者的优点,而且两相之间的协同作用赋予复合体优异的力学性能,可以适用于人体的生理负载环境,从而为开发出新型实用的骨组织修复和替代材料带来了新的希望。

## 2.2 纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备方法

**溶液共混法:**制备羟基磷灰石/壳聚糖复合材料最简单直接的方法是将纳米羟基磷灰石颗粒和壳聚糖溶液直接混合,再制备成一定的形状。林宗琼等<sup>[17]</sup>以溶液共混法为基础,采用溶液共混相分离制备出纳米羟基磷灰石/聚己内酯/壳聚糖多孔支架材料,复合材料具有良好的界面结合,材料具有60%~80%的孔隙率,符合骨组织工程对支架材料的要求。Mukherjee等<sup>[18]</sup>制备含有谷氨酸盐的羟基磷灰石/壳聚糖浆糊状骨修复材料,并用来修复兔子颅骨缺损。力学性能测试表明修复组织具有和正常组织相近的抗冲击能力。组织检验学结果表明在骨缺损区发现矿化的骨针状体,说明该材料对骨缺损修复有效。Ito等<sup>[19]</sup>用共混法制备羟基磷灰石/壳聚糖膜,并将其用于修复牙周膜的结缔组织。加入壳聚糖解决了在植入体内后纳米羟基磷灰石颗粒容易发生迁移的问题。通过研究得出,当质量比为羟基磷灰石/壳聚糖=11/4时复合膜的力学性能最好。Ito等<sup>[19]</sup>还将羟基磷灰石/壳聚糖复合材料膜植入兔子颅骨骨膜下,发现复合材料膜会变成纤维细胞包裹,并在一些区域诱导成骨。共混法制备的羟基磷灰石/壳聚糖复合材料中羟基磷灰石颗粒分散不均匀,易团聚;羟基磷灰石和壳聚糖之间弱界面相互作用导致羟基磷灰石/壳聚糖材料力学性能随着羟基磷灰石含量增加而减小。针对这些问题有许多改进的方法,如先将羟基磷灰石颗粒研磨并超声分散<sup>[20]</sup>,对羟基磷灰石颗粒表面改性增加界面粘接力<sup>[21]</sup>,或采用网格状物填充羟基磷灰石/壳聚糖复合材料<sup>[22]</sup>。

**共沉淀法:**共沉淀法就是将纳米羟基磷灰石的前驱液与壳聚糖的酸溶液混合,调节体系的pH值,体系pH值升高使羟基磷灰石与壳聚糖同时沉淀出来,由于混合方式为溶液混合,所以复合粉体有较好的均匀性。吴芳等<sup>[23]</sup>采用共沉淀法制备了纳米羟基磷灰石/壳聚糖/海藻酸钠三元复合材料,研究结果表明:纳米羟基磷灰石/壳聚糖-海藻酸钠的比例为70/30时形成的复合材料中,纳米羟基磷灰石在有机相中分散均匀,并与有机相发生作用,界面结合牢固。复合材料中的纳米羟基磷灰石呈弱结晶状态,有较高生物活性。张利等<sup>[24]</sup>通过共沉淀法制备了不同比例的纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合骨修复材料,研究表明复合材料中的羟基磷灰石为弱结晶含碳酸的纳米晶体,均匀分散于有机相壳聚糖中;复合材料中两相间发生了较强的相互作用,复合材料的力学性能

较两种单组分材料有明显的改善,当壳聚糖含量为30%时,复合材料的抗压强度最高,达120 MPa左右,可满足骨组织修复与替代材料的要求。Viorel Marin Rusu等<sup>[25]</sup>应用逐步共沉淀的方法合成了尺寸可控的纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合物,实验证明反应体系的浓度、温度、pH值以及反应的时间对复合物的形态有影响。

**电化学沉积法:**电化学沉积法是利用壳聚糖的-NH<sub>2</sub>在一定pH值条件下质子化的原理,外加电场使质子化的壳聚糖向阴极迁移,在电化学条件控制下,电沉积溶液Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>在电极/溶液界面合适的化学环境下与壳聚糖发生共沉积。黄志海等<sup>[26]</sup>采用电化学辅助沉积方法,在壳聚糖多孔支架孔隙内沉积羟基磷灰石涂层,所制复合支架的磷灰石层均匀致密且不破坏支架原有连通的孔结构,在保持支架原有较好韧性的基础上一定程度上提高了支架的强度。胡仁等<sup>[27]</sup>用此法在基底材料钛合金表面获得钙磷陶瓷/壳聚糖复合沉积层。壳聚糖的存在有效地提高羟基磷灰石涂层在基板上的黏附力。电化学沉积法优点可以方便地通过精确控制电压大小、电流强度、通电程序和电极材料选择等因素在多孔或不规则形状物体表面沉积羟基磷灰石以及控制其形貌;但也存在明显的缺点,如要求基体材料导电,而壳聚糖或一般高分子材料本身不具备导电性或导电性较差。

**模拟体液矿化法:**生物体内的羟基磷灰石都是在钙离子和磷酸根离子浓度较低的情况下生成的,因此从仿生的角度,将壳聚糖膜浸入模拟体液中7 d左右,可在壳聚糖膜表面沉积出纳米羟基磷灰石颗粒,而且可以通过控制浸泡时间和模拟体液中离子浓度来调控羟基磷灰石的颗粒大小和形貌。Beppu等<sup>[28]</sup>先用溶液涂膜法制备了壳聚糖膜,再将壳聚糖膜浸泡到0.1%的聚丙烯酸溶液中进行表面改性。最后把聚丙烯酸改性的壳聚糖膜浸泡在模拟体液中矿化2 d,然后在1.5倍离子浓度模拟体液中矿化2 d,循环反复几次,即可得到羟基磷灰石/壳聚糖复合材料。SEM结构表明,经过聚丙烯酸对壳聚糖膜表面改性可明显增加矿化羟基磷灰石量,促进羟基磷灰石在壳聚糖表面成核。这种方法的缺点是矿化时间比较长,一般需要7 d左右。有学者分别以模拟体液和含有壳聚糖的模拟体液为反应介质,通过磷酸和硝酸钙反应合成了纳米级羟基磷灰石,羟基磷灰石呈球状和短棒状;羟基磷灰石/壳聚糖复合粉体呈现出不规则形状,主要晶相为纳米羟基磷灰石<sup>[29]</sup>。

**交替沉积法:**聚电解质的层层自组装技术已经有较多的研究。当把自组装中的聚电解质溶液换成钙离子和磷酸根离子,将壳聚糖基质分别浸泡到两种离子的溶液中就是交替沉积法制备羟基磷灰石/壳聚糖复合材料。黄志海等<sup>[30]</sup>采用交替浸渍沉积法,以块状壳聚糖三维多孔支架为沉积模板,在氯化钙溶液和磷酸氢二钠溶液中交替浸渍,沉积了羟基磷灰石涂层来制备复合材料。研究结

果表明, 支架上沉积物为低结晶度的碳酸羟基磷灰石, 沿c轴择优生长, 与天然骨中磷灰石类似。扫描电镜照片显示, 磷灰石在支架孔壁上的沉积量呈梯度分布, 经6次交替浸渍处理的支架, 孔隙率为94.0%。Tachaboonyakiat等<sup>[31]</sup>采用简易交替沉积法来制备羟基磷灰石/壳聚糖复合材料, 具体方法是将壳聚糖基质膜依次浸泡到0.2 mol/L CaCl<sub>2</sub>/Tris-HCl(pH=7.4)和0.12 mol/L Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (pH=7.4)溶液中, 经过多次循环, 壳聚糖材料表面便沉积了纳米羟基磷灰石涂层。Tachaboonyaki等<sup>[31]</sup>还用XRD验证了在壳聚糖膜上的无机物层为纳米羟基磷灰石, 但结晶性较差。此外, 还发现通过调控沉积液浓度和沉积次数可控制沉积纳米羟基磷灰石层的厚度。

原位沉析法: 原位沉析法是在模具内壁预先沉积一层壳聚糖膜, 复合过程中壳聚糖膜具有控制OH<sup>-</sup>扩散速度的作用, 使壳聚糖分子沉积和前驱体转化为羟基磷灰石的过程缓慢、有序地进行, 另外膜也为壳聚糖分子链在负电层诱导下的有序沉积提供了模板。pH值改变时, 质子化的壳聚糖分子链在负电层诱导下有序沉积并形成层状结构, 羟基磷灰石前驱体在扩散进来的OH<sup>-</sup>作用下原位生成磷酸钙盐, 经过陈化后转化为羟基磷灰石, 从而保证羟基磷灰石以纳米尺寸均匀分散在壳聚糖中, 并与壳聚糖一起沉析制得纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料。用原位沉析法制备的材料具有层状结构并实现了羟基磷灰石和壳聚糖的分子级复合。卢晓英等<sup>[32]</sup>以原位沉析法为基础, 采用水热处理法制备羟基磷灰石/壳聚糖复合材料。实验数据表明, 复合材料由壳聚糖晶体和低结晶度的羟基磷灰石晶体所组成, 且纳米级的羟基磷灰石晶体均匀分布在壳聚糖分子中, 并出现沿C轴方向上的择优生长的趋势。Li等<sup>[33]</sup>利用原位沉析法制备了一种以壳聚糖为基体, 羟基磷灰石为填料的新型复合材料, 并系统研究了羟基磷灰石的含量对复合材料的力学性能和吸水率的影响。且在此基础上, 李保强<sup>[34]</sup>用原位沉析法制备出年轮结构仿生骨材料。

**2.3 纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的力学性能**  
不同方法制备的纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料在力学性能上也有所差别, 理想的骨修复或替代材料应与人体骨组织形成键合, 并与替代的部位具有一致的力学性能。理想的骨替代材料不仅要具有生物相容性, 力学性能还要与自然骨相匹配<sup>[35]</sup>。密质骨的弯曲强度范围为110~200 MPa, 弯曲模量在10~20 GPa; 松质骨的弯曲强度一般在20 MPa左右, 弯曲模量在2GPa左右, 压缩强度在17 MPa左右<sup>[36]</sup>。张利等<sup>[24]</sup>通过共沉淀法制备的纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料压缩强度最高可达120 MPa左右。Isamu等<sup>[37]</sup>用TEM观察发现, 复合材料中的羟基磷灰石结晶呈长椭圆状聚集态, 与壳聚糖分子长度相对应, 且该结晶生长排布(C轴)与壳聚糖分子链

相平行, 壳聚糖分子的氨基与钙离子结合成核, 促进羟基磷灰石在此处结晶生长, 且压实的复合材料具有机械韧性, 在饱和蒸汽压下加热, 材料的力学性能会进一步提高。Li等<sup>[33]</sup>采用原位沉析法制备的羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的弯曲强度为67.8 MPa, 压缩强度为47.8 MPa, 比松质骨高两到三倍, 基本上满足了骨替代材料对力学性能的要求。

作为增强材料的羟基磷灰石对羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的力学性能有着明显的影响。羟基磷灰石含量的增加能够提高羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的弯曲模量, 且使得其他力学性能都有所下降, 这是由于羟基磷灰石和壳聚糖之间弱界面相互作用而导致的, 即羟基磷灰石粒子和壳聚糖基体间的界面黏接力较弱, 材料的破坏首先发生在羟基磷灰石粒子周围, 羟基磷灰石含量越高材料就越容易发生破坏; 另外, 较小粒径的羟基磷灰石粒子对提高复合材料的力学性能有利, 这是因为粒子粒径越小, 其比表面积越大, 表面能越高, 羟基磷灰石粒子和壳聚糖基体之间的界面结合就越紧密, 材料就越不容易被破坏。

### 3 结论

目前, 对于纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的研究已经取得较大进展。纳米羟基磷灰石/壳聚糖体系复合材料可获得良好的骨诱导性、匹配的降解速率, 但仍存在羟基磷灰石与壳聚糖界面结合不太理想, 粒子分散不均匀、脆性大、力学性能差等问题。

为使材料的性能更加完善, 人们正在开发三相复合物, 并且已经取得了一定的成绩。模拟人体组织成分、结构和力学性能的纳米复合生物材料是一个十分重要的方向, 新一代生物材料不但要考虑到材料科学, 而且要兼顾生物科学的需要, 使其更接近有机体自身组织的生物学特性。对生物材料进行表面修饰, 尽可能为细胞提供一种近似天然的细胞外基质, 从而实现生物材料的仿生化。纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料所具有的独特优势正显示出它作为生物材料的巨大潜力和广阔应用前景, 已引起越来越多的关注。

### 4 参考文献

- [1] 徐国财, 张立德. 纳米复合材料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 11-24.
- [2] 李宝强, 胡巧玲, 汪茫, 等. 原位复合法制备层状结构的壳聚糖/羟基磷灰石纳米材料[J]. 高等学校化学学报, 2004, 25(10): 1949-1952.
- [3] 许凤兰, 李玉宝, 姚晓明, 等. 纳米羟基磷灰石/聚乙烯醇复合人工角膜材料[J]. 复合材料学报, 2005, 22(1): 27-31.
- [4] 王群波, 蒋电明, 安洪, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺66复合人工椎体在胸腰椎骨折中的应用[J]. 中国创伤杂志, 2005, 21(9): 690-692.
- [5] 赵俊亮, 付涛, 魏建华, 等. 羟基磷灰石/环氧树脂复合材料的制备与性能[J]. 生物医学工程学杂志, 2005, 22(2): 238-241.
- [6] 李亚军, 阮建明. 聚乳酸/羟基磷灰石复合型多孔状可降解生物材料[J]. 中南工业大学学报, 2002, 33(3): 261-265.

- [7] Suchanek W, Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J Mater Res*.1998;13(1):94-117.
- [8] 张利,李玉宝,魏杰,等.纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合骨修复材料的共沉淀法制备及其性能表征[J].*功能材料*,2005,36(3):441-444.
- [9] Fwu-long M,Yu-Chiun T,Hsiang-Fa L,et al. In vivo biocompatibility and degradability of a novel injectable-chitosan-based implant. *Biomaterials*. 2002; 23:181-184.
- [10] VandeVord PJ,Matthew HWT,Desilva SP,et al. Evaluation of the biocompatibility of a chitosan scaffold in mice.*J Biomed Mater Res*. 2002;59:585-590.
- [11] 姚子昂,吴海歌,邢有福,等.壳聚糖在组织工程中应用的研究进展[J].*中国生物工程杂志*,2003,23(10):32-36.
- [12] Zhang Y, Zhang MQ.Calcium Phosphate/chitosan Composite Scaffolds for Controlled in Vitro Antibiotic Drug Release.*J Biomed Mater Res*.2002;62(3): 378-386.
- [13] Kumar G,Bristow JF,Smith PJ,et al. Enzymatic Gelation of the Natural Polymer Chitosan.*Polymer*.2000;41(6): 2157-2168.
- [14] Viala S, Freche M,Lacout L. Preparation of a New Organic-mineral Composite: Chitosan-hydroxyapatite.*Ann Chim Sci Mat*. 1998;23: 69-72.
- [15] Hu QL,Fang ZP,Zhao Y,et al. A new method to prepare chitosan membrane as a biomedical material. *Chinese J Poly-Mer Science*. 2001;19(5):467-470.
- [16] Chandu T,Sharma C. Resorbable chitosan matrix-a promising biomaterial for the future[C]//Proceeding of the 1995 Fourteenth Southern Biomedical Engineering Conference. Shreveport:Louisiana. 1995:282-285.
- [17] 林宗琼,肖秀峰,余厚德,等.纳米羟基磷灰石/聚己内酯-壳聚糖复合多孔支架材料的制备与表征[J].*高分子材料科学与工程*, 2008, 24(10):155-158.
- [18] Mukherjee DP,Tunkle AS,Roberts RA,et al. An animal evaluation of a paste of chitosan glutamate and hydroxyapatite as a synthetic bone graftmaterial. *J Biomed Mater Res*.2006;67B(1):603-609.
- [19] Ito M,Hidaka Y,Nakajima M,et al. Effect of hydroxyapatite content on physical properties and connective tissue reactions to a chitosan/hydroxyapatite composite membrane. *J Biomed Mater Res*.1999;45(3):204-208.
- [20] Vargas G,Lopez J,Acevedo J. Effect of ultrasonic vibration on the particle size distribution of hydroxyapatite chemically precipitated from Ca(OH)<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.*Proceedings of the 11th International Symposium on Ceramics in Medicine*,New York. 1998:711-714.
- [21] 任卫,曹献英,冯凌云,等.纳米羟基磷灰石合成及表面改性的途径和方法[J].*硅酸盐通报*, 2002,(1):38-43.
- [22] Xu HHK,Quinn JB,Takagi S,et al. Synergistic reinforcement of in situ hardening calcium phosphate composite scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials*.2004;25(6):1029-1037.
- [23] 吴芳,戴伯川,李为祖.纳米羟基磷灰石/壳聚糖-海藻酸钠复合材料的制备及性能研究[J].*海峡药学*,2009,21(3):21-23.
- [24] 张利,李玉宝,魏杰,等.纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合骨修复材料的共沉淀法制备及其性能表征[J].*功能材料*,2005,36(3):441-444.
- [25] Viorel Marin Rusu,Chuen-How Ng,Max Wilke,et al. Size-controlled hydroxyapatite nanoparticles as self organized organic-inorganic composite materials. *Biomaterials*. 2005; 26:5414-5426.
- [26] 黄志海,李纪宏,林萍华,等.壳聚糖多孔支架电沉积羟基磷灰石涂层研究[J].*高分子学报*,2009,(3): 273-277.
- [27] 胡仁,胡皓冰,林吕健. CaP/壳聚糖复合膜层的电沉积研究[J].*高等学校化学学报*,2002,23(11):2142-2146.
- [28] BePPu MM,Snatana CC. Direction of in vitro calcified chitosna membranes for technological application.*Chemical Engineering Communications*.2004;191(11):1147-1157.
- [29] 刘敬肖,史非,于玲,等.模拟体液中纳米羟基磷灰石/壳聚糖的制备及表征[J].*大连轻工业学院学报*,2007,26(4):332-336.
- [30] 黄志海,董寅生,林萍华.块状壳聚糖多孔支架内交替浸渍沉积磷灰石层[J].*物理化学学报*,2009,25(7):1285-1289.
- [31] Tachaboonyakiat W,Serizawa T,Akashi M. Hydroxyapatite formation on/in biodegradable chitosan hydrogels by an alternate soaking process. *Polymer J*.2001;33(2):177-181.
- [32] 卢晓英,王秀红,屈树新,等.纳米羟基磷灰石/壳聚糖杂化材料的制备[J].*无机材料学报*,2008,23(2):332-336.
- [33] Li BQ,Hu QL,Qian XZ,et al. Bioabsorbable chitosan/hydroxyapatite composite rod prepared by in situ precipitation for internal fixation of bone fracture. *Acta Polymerica Sinica*. 2002;36(6):828-833.
- [34] 李保强.壳聚糖/羟基磷灰石仿生骨材料的研究[D].浙江:浙江大学,2005:10-25.
- [35] 郑小龙,张两正,李瑞欣.骨科可吸收材料的降解和生物力学性能研究进展[J].*生物医学工程与临床*,2006,10(1):53-57.
- [36] Gibson LJ. The mechanical behavior of cancellous bone. *J Biomechanics*.1985;18(5):317-328.
- [37] Isamu Y,Toduchi K,Fukuzadi H,et al. Preparation and mechanical properties of chitosan/hydroxyapatite nanocomposites. *Materials*. 2001;673: 192-195.

**关于作者:** 资料收集、成文为第一作者, 审校为第二、三、四、五作者, 由第一作者对文章负责。

**基金资助:** 山东省自然科学基金(Y2007F33), 课题名称“聚乙烯醇/明胶/羟基磷灰石人工载荷骨复合材料的交联机理及其性能”。

**利益冲突:** 无利益冲突。

**伦理批准:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 羟基磷灰石是一种无毒、无致癌、无副作用和具有良好生物相容性的生物活性材料, 具有固体碱性能和较强的离子交换能力, 因此在催化载体、离子交换领域得到了广泛的应用; 同时羟基磷灰石还能吸附有毒的离子和具有温敏、湿敏效应, 因此还是绿色环保材料和智能材料。此外, 武汉理工大学生物中心研究发现纳米羟基磷灰石能抑制癌细胞的生长, 而对正常的细胞没有副作用, 为制备新一代抗癌药物提供了新的途径。

人工合成的羟基磷灰石具有良好的生物亲和性、生物相容性、生物活性和骨传导作用, 是一种优良的硬组织替代材料。但由于羟基磷灰石具有陶瓷材料固有的脆性大、韧性低等缺点, 不能用于负重部位骨缺损的修复, 这就限制了其作为人体材料种植体的使用。因此, 为提高羟基磷灰石陶瓷材料的力学性能, 使其作为骨替代的理想材料, 有必要通过与其他材料复合来提高其性能以推广应用。

**本综述增加的新信息:** 纳米尺寸的羟基磷灰石与壳聚糖复合而成的新型材料, 由于在结构上与天然骨更为接近, 纳米羟基磷灰石复合材料比相应的微米复合材料具有更好的生物学性能; 同时优化材料的组成、结构和工艺将可能得到力学性能与天然骨更为匹配的骨修复材料。因此将以上两种材料复合共混, 则所得复合材料不仅具有二者的优点, 而且两相之间的协同作用还可能赋予复合体优异的力学性能, 以适用于人体的生理负载环境, 从而开发出一种新型实用的骨组织修复和替代材料。

**临床应用的意义:** 人体骨骼具有一定的再生和自修复能力, 但由于创伤、感染、肿瘤以及发育畸形等原因造成了大的骨缺损, 在单纯依靠骨的自修复无法愈合的情况下, 则需采用骨移植手术治疗。骨缺损的手术治疗, 用适当的骨填充材料修复缺陷, 是快速恢复病态的或创伤性的骨缺损组织生理功能的有效方法。自体骨组织是骨填充的理想材料, 但来源很少, 还需要二次手术, 异体骨组织可能存在排异反应和疾病传播等问题。纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料由于兼具羟基磷灰石优良生物性能和高分子材料良好的力学性能、加工性能, 已成为骨损伤修复重建材料研究的热点。