

钛酸钡压电陶瓷涂层的生物相容性评价

马慧¹, 徐国强², 迪丽努尔·阿吉², 魏琴³, 康雯¹, 吴泽钰⁴, 茹菲亚·祖拉提¹, 阿丽娜·阿布都吉力力¹, 排黑尔丁·凯赛尔¹(¹新疆医科大学第一附属医院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054; ²新疆医科大学第一附属医院口腔修复科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054; ³新疆医学动物模型研究实验室(自治区重点实验室), 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054; ⁴新疆医科大学基础医学院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054)

文章亮点:

实验参考 ISO 10993《医疗器械生物学评价标准》选取溶血实验、短期毒性实验、热源实验、致敏实验等方法, 初步评价此生物压电陶瓷的生物相容性, 结果显示该材料无溶血作用、无毒性、不致热、无致敏作用, 证明生物压电陶瓷涂层具有良好的生物相容性。

关键词:

生物材料; 骨生物材料; 压电陶瓷; 羟基磷灰石; 钛酸钡; 等离子喷涂; 生物相容性; 新疆维吾尔自治区自然科学基金

主题词:

羟基磷灰石类; 材料试验; 溶血

基金资助:

新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金项目(2013211B59)

摘要

背景: 课题组利用等离子喷涂技术在羟基磷灰石表面喷涂钛酸钡制备了压电陶瓷涂层, 但其生物相容性尚不清楚。

目的: 检测钛酸钡压电陶瓷涂层的生物相容性。

方法: ①溶血实验: 在兔抗凝血中分别加入受试样品浸提液、生理盐水与蒸馏水, 检测溶血率。②短期全身毒性实验: 对 Wistar 大鼠分别灌胃给予受试样品浸提液与生理盐水, 观察动物体质量变化。③热源实验: 自新西兰兔耳缘静脉分别注射受试样品浸提液与生理盐水, 观察动物体温变化。④致敏实验: 将豚鼠随机分为 2 组, 实验组以材料浸提液与完全弗氏佐剂为供试液, 对照组以生理盐水溶液与完全弗氏佐剂为供试液。按照 GB/T 16886.10-2005 医疗器械生物学评价第 10 部分: 刺激与迟发型超敏反应试验规定, 用最大剂量法进行致敏实验。

结果与结论: 受试材料钛酸钡压电陶瓷涂层无溶血作用、无毒性、不致热、无致敏作用, 结果表明钛酸钡压电陶瓷涂层具有良好的生物相容性。

马慧, 徐国强, 迪丽努尔·阿吉, 魏琴, 康雯, 吴泽钰, 茹菲亚·祖拉提, 阿丽娜·阿布都吉力力, 排黑尔丁·凯赛尔. 钛酸钡压电陶瓷涂层的生物相容性评价[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(3):384-388.

Biocompatibility of barium titanate piezoelectric ceramic coatings

Ma Hui¹, Xu Guo-qiang², Diilnur Aji², Wei Qin³, Kang Wen¹, Wu Ze-yu⁴, Rufiya Zulati¹, Alina Abdujillil¹, Pahirdin Kaisar¹ (¹First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Department of Prosthodontics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³Xinjiang Laboratory of Animal Models (Key Laboratory of Xinjiang Uygur Autonomous Region), Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ⁴School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: The research group have used plasma spraying technique to prepare a piezoelectric ceramic coating on the surface of hydroxyapatite, but the biocompatibility of this new material is not clear.

OBJECTIVE: To detect the biocompatibility of barium titanate piezoelectric ceramic coatings prepared by plasma spraying technique.

METHODS: (1) Hemolysis test: The leaching solution of test samples, saline and distilled water were added into the rabbit anti-clotting, to detect the rate of hemolysis. (2) Short-term systemic toxicity test: Wistar rats were intragastrically given the leaching solution of test samples and normal saline, to observe the animal body weight changes. (3) Pyrogen test: The leaching solution of test samples and saline were injected into the ear vein of New Zealand rabbits, to observe the changes of animal body temperature. (4) Sensitization test: The guinea pigs were randomly divided into two groups, and respectively given the leaching solution of test samples and complete Freund's adjuvant (experimental group) as well as the saline solution and complete Freund's adjuvant (control

马慧, 女, 1989 年生, 新疆维吾尔自治区库尔勒市人, 回族, 新疆医科大学在读硕士, 主要从事口腔修复学研究。

通讯作者: 徐国强, 新疆医科大学第一附属医院口腔修复科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

通讯作者: 迪丽努尔·阿吉, 新疆医科大学第一附属医院口腔修复科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.03.010
[http://www.crter.org]

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2015)03-00384-05
稿件接受: 2015-01-04

Ma Hui, Studying for master's degree, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Xu Guo-qiang, Department of Prosthodontics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Diilnur Aji, Department of Prosthodontics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Accepted: 2015-01-04

group). In accordance with the stimulus and delayed-type hypersensitivity test requirements in GBT16886.10-2005 Part 10, the maximum dose was used for sensitization test.

RESULTS AND CONCLUSION: The barium titanate piezoelectric ceramic coatings have no hemolytic effect, non-toxicity, no sensitization, and cannot cause hot, indicating that the biological piezoelectric ceramic coating has good biocompatibility.

Subject headings: Hydroxyapatites; Materials Testing; Hemolysis

Funding: the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2013211B59

Ma H, Xu GQ, Diilnur Aji, Wei Q, Kang W, Wu ZY, Rufiya Zulati, Alina Abdujilil, Pahirdin Kaisar. Biocompatibility of barium titanate piezoelectric ceramic coatings. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(3):384-388.

0 引言 Introduction

牙槽骨的吸收、缺失是临床修复的难题, 如何重建牙槽骨对后续的口腔治疗至关重要^[1-2]。临床常用的手段有自体骨、同种异体骨及人工合成材料填充, 治疗骨缺损较理想的方法是自体骨移植^[3]。自体骨移植是目前移植的黄金标准^[4], 但由于自体骨来源有限并可能引起供区部位的并发症, 因此难以满足临床中对骨组织的需求, 限制了它的应用。异体骨有取材广泛的优点, 但它易传播疾病并产生排斥反应, 可引起感染, 仍需要进一步的改善。人工合成骨可避免自体骨取材的数量限制和并发症, 可避免异体骨排斥的危险, 已成为目前骨移植研究的热点。人工合成骨主要有羟基磷灰石、磷酸钙骨水泥等。羟基磷灰石是人体和动物骨骨和齿的主要无机成分, 具有优异的生物相容性, 已被广泛用于各类骨缺损修复^[5-6], 是目前公认性能良好的骨修复替代材料^[7-8]。尽管羟基磷灰石具有良好的生物相容性、生物活性和骨传导性^[9], 但其骨诱导活性低, 使其临床应用中受到限制^[10]。

日本学者Yasadu^[11], Bassett等^[12]首先提出了自然骨在弯曲或受力时有压电极化产生, 自然骨本身具有压电性, 其压电性能刺激和控制骨自身的生长。骨的压电性决定了骨的塑形和改建^[13], 压电陶瓷的压电效应可进行机械能和电能之间的转换, 这与天然骨的作用极其类似^[14]。因此, 压电陶瓷作为一种新型的功能性陶瓷走入了人们视野。目前, 制作陶瓷涂层的方法有很多, 等离子喷涂技术是应用最为广泛且较为成功的一种方法^[15-16]。目前课题组利用等离子喷涂技术在羟基磷灰石表面等离子喷涂钛酸钡制备了压电陶瓷涂层, 但其生物相容性尚不清楚。为此, 本实验参考ISO 10993《医疗器械生物学评价标准》选取溶血实验、短期毒性实验、热源实验、致敏实验等方法^[17], 初步评价生物压电陶瓷的生物相容性。

1 材料和方法 Materials and methods

设计: 体外与体内观察实验。

时间及地点: 动物实验于2014年1至6月在新疆医科大学第一附属医院实验动物中心(自治区重点实验室)完成, 本实验已通过动物伦理委员会审核批准, 审批号: IACUC-20120321005内容。

材料:

实验动物: 健康成年新西兰白兔6只, 清洁级, 雌雄不

拘, 雌兔无孕, 体质量2.0-3.5 kg; 清洁级Wistar大鼠20只, 雌雄各半, 体质量300 g左右; 清洁级豚鼠15只, 雌雄不拘, 体质量300-400 g。实验动物均购自新疆医科大学第一附属医院实验动物中心, 实验过程中动物处置符合2006年科技部《关于善待实验动物的指导性意见》^[18]。

羟基磷灰石/钛酸钡压电陶瓷生物相容性实验的主要材料、试剂及仪器:

材料、试剂及仪器	来源
生物压电陶瓷试件	新疆大学
完全弗氏佐剂	Sigma 公司
电热恒温水浴锅	上海精宏实验设备有限公司
酶联免疫检测仪、BR4I 离心机	Thermo

实验方法:

在羟基磷灰石表面等离子喷涂钛酸钡制备生物压电陶瓷试件: 在1 cm×1 cm×0.2 cm的羟基磷灰石表面, 运用等离子喷涂技术制备钛酸钡压电陶瓷^[19-20]。将制备好的生物压电陶瓷用体积分数75%乙醇超声振荡清洗15 min, 再用三蒸水冲洗3次, 烘干后用⁶⁰Co辐射灭菌备用。

生物压电陶瓷浸提液的制备: 将高温高压灭菌消毒后的圆柱状含有钛酸钡压电陶瓷涂层的羟基磷灰石材料, 按样品表面积/浸提液=3 cm²/mL^[21], 在37 °C水浴箱中生理盐水持续浸泡72 h, 制备材料浸提液, 用0.22 μm滤器过滤除菌, 然后密封于无菌瓶中, 置于4 °C冰箱中备用, 24 h内进行试验。

溶血实验: 取健康成年新西兰兔耳缘静脉血10 mL, 加入0.5 mL 2%的草酸钾(20 g/L), 取8 mL抗凝兔血加入10 mL生理盐水, 调整生理盐水的用量, 使稀释后的0.2 mL抗凝兔血在10 mL蒸馏水中于545 nm处的吸光度值为0.8±0.3。实验分为实验组、阴性对照组、阳性对照组, 实验组在离心管中加入10 mL生物压电陶瓷材料浸提液, 阴性对照组在离心管中加入10 mL生理盐水, 阳性对照组在离心管中加入10 mL蒸馏水, 各组制备3个平行样, 将所有离心管置于(37±1) °C恒温水浴中保温30 min, 再在各离心管中加入0.2 mL稀释抗凝兔血, 轻摇匀, 继续放入37 °C恒温水浴中保温60 min。所有离心管2 000 r/min离心5 min, 取上清液移入96孔板中, 在酶标仪上测量在波长545 nm处的吸光度, 3个平行样吸光度值为其吸光度(A)值。

评价方法: 溶血率(%)=(实验组A值-阴性对照组A值)/(阳性对照组A值-阴性对照组A值)×100%。阴性对照组

A值 ≤ 0.03 , 阳性对照组A值为 0.8 ± 0.3 时实验结果有效, 若溶血率小于5%, 可判断该实验材料不具备溶血作用。

短期全身毒性实验(经口途径): 选用体质量300 g左右的Wistar大鼠20只, 雌雄各半, 标准饮食、饮水, 将Wistar大鼠随机分为实验组和对照组, 每组10只, 雌雄各半。饲养时, 每个笼内放同性别、服用同一材料的Wistar大鼠5只, 并标记Wistar大鼠。用连有灌胃针的注射器按每天5 mL/kg灌服, 给实验组灌服生物压电陶瓷材料浸提液, 对照组灌服生理盐水。灌服材料前禁食4-8 h, 禁食期间不禁水。连续灌服7 d, 然后观察1周。每天观察动物的临床毒性体征, 包括运动技能减退、呼吸困难、腹泻、眼睑下垂、震颤、虚脱及其他毒性症状或死亡。将体征分为无、轻、中、重度及死亡。每只动物按上述症状最重者分级。每天记录各动物的体质量及每组动物食物消耗量, 计算每周每组动物食物利用率及每只动物体质量相对增长率, 并将两组每周体质量相对增长率做统计处理。体质量相对增长率=体质量增长数(g)/原始体质量(g) $\times 100\%$ 。食物利用率为每吃100 g食物所增长的体质量克数。病理解剖宏观观察动物动物心、肺、消化道、肝、脾、胰、肾、肾上腺等重要脏器, 观察有无充血、出血、水肿或其他变化, 如有异常则进行常规组织病理切片观察。

毒性体征分级:

反应程度	症状
无症状	未见毒性反应
轻度	轻微运动机能减退, 呼吸困难或腹部刺激
中度	明显腹部刺激, 呼吸困难, 运动机能减退, 眼睑下垂, 腹泻
重度	虚脱、发绀、震颤、严重腹泻、眼睑下垂或呼吸困难
死亡	死亡

热源实验: 取新西兰白兔6只, 雌雄不拘, 随机均分成2组。在测肛温前禁食、水2 h, 将兔固定后测肛温, 间隔1 h测1次, 共4次, 体温在 $38.7\text{--}39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间且最大温差不超过 $0.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 者符合实验要求^[6]。7 d后在相同室温和湿度环境下进行实验, 测肛温2次, 间隔1 h, 取2次温度平均值为正常体温。测得正常体温后15 min后, 实验组自耳缘静脉缓慢注入 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的生物压电陶瓷材料浸提液, 对照组注入 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的生理盐水, 剂量为10 mL/kg, 注射后每隔1 h测1次肛温, 共3次, 以3次中最高体温减去正常体温即为升高的体温度数。

评价标准: 每组3只动物体温升高不超过 $0.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 且肛温升高高度数总和在 $1.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下, 则表明生物压电陶瓷材料材料无致热作用。

致敏实验: 取豚鼠15只, 体质量250-320 g, 雌雄不拘, 雌豚鼠无孕, 随机分为2组, 实验组10只、阴性对照组5只。以生物压电陶瓷材料浸提液与完全弗氏佐剂为实验组供试液, 生理盐水溶液与完全弗氏佐剂为阴性对照组供试液。按照GB16886.10-2005医疗器械生物学评价第10

部分: 刺激与迟发型超敏反应试验规定, 用最大剂量法进行致敏实验, 并按Magnusson 和Kligman 分级标准, 描述每一实验步骤后各个致敏部位的皮肤反应情况。

评价标准: 阴性对照组动物记分小于1, 而实验组动物记分不小于1时一般提示致敏。如阴性对照组动物记分 ≥ 1 时, 实验组动物反应超过阴性对照组最严重的反应提示致敏。

Magnusson和Kligman 分级标准:

贴敷实验反应	等级
无明显改变	0
散发性或斑点状红斑	1
中度融合性红斑	2
重度红斑和水肿	3

主要观察指标: 钛酸钡压电陶瓷涂层的生物相容性。

统计学分析: 由第一作者采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。数据组间比较采用t 检验, $P < 0.05$ 为组间差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 溶血实验结果 钛酸钡压电陶瓷材料浸提液对新鲜兔血溶血度的平均值为0.024, 根据公式计算得溶血率为0.86%, 低于5%, 结果符合生物材料的血液相容性标准, 判断生物压电陶瓷涂层材料不具备溶血作用(表1)。

2.2 短期全身毒性实验结果 在灌胃初期2 d, 实验组与对照组均出现体质量减轻症状, 考虑为不适应灌胃针的刺激, 在之后的观察期中, 两组大鼠均呈体质量持续增加状态。两组大鼠在观察期内每周的体质量增长率及食物利用率见表2, 体质量增长数见表3。统计学分析表明, 两组大鼠之间的体质量增长数比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。在观察期间, 大鼠反应敏捷、活跃、毛色光亮, 未观察到出现运动技能减退、呼吸困难、腹泻、眼睑下垂、震颤、虚脱及其他毒性症状或死亡等症。

观察14 d后处死动物, 病理解剖宏观观察两组动物的心、肺、消化道、肝、脾、肾、肾上腺等重要脏器, 未见充血、出血、水肿或其他异常, 见图1。病理组织切片未见两组动物的心、肺、消化道、肝、脾、肾、肾上腺等重要脏器异常。根据毒性评定标准判定生物压电陶瓷无毒性。

2.3 热源实验结果 实验组与对照组注射浸提液后体温升高值均在 $0.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以内, 实验组体温升高值总和为 $0.6\text{ }^{\circ}\text{C}$, 对照组体温升高值总和为 $0.62\text{ }^{\circ}\text{C}$, 均 $< 1.4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 符合国家标准, 说明生物压电陶瓷不具有致热源物质, 材料不引起热源反应, 见表4。

2.4 致敏实验结果 实验组与阴性对照组在去除贴敷物后24, 48, 72 h均未观察到动物皮肤红斑和水肿等过敏反应, 按Magnusson和Kligman 分级标准记分为0, 表明生物压电陶瓷材料的浸提液无潜在的致敏物质。

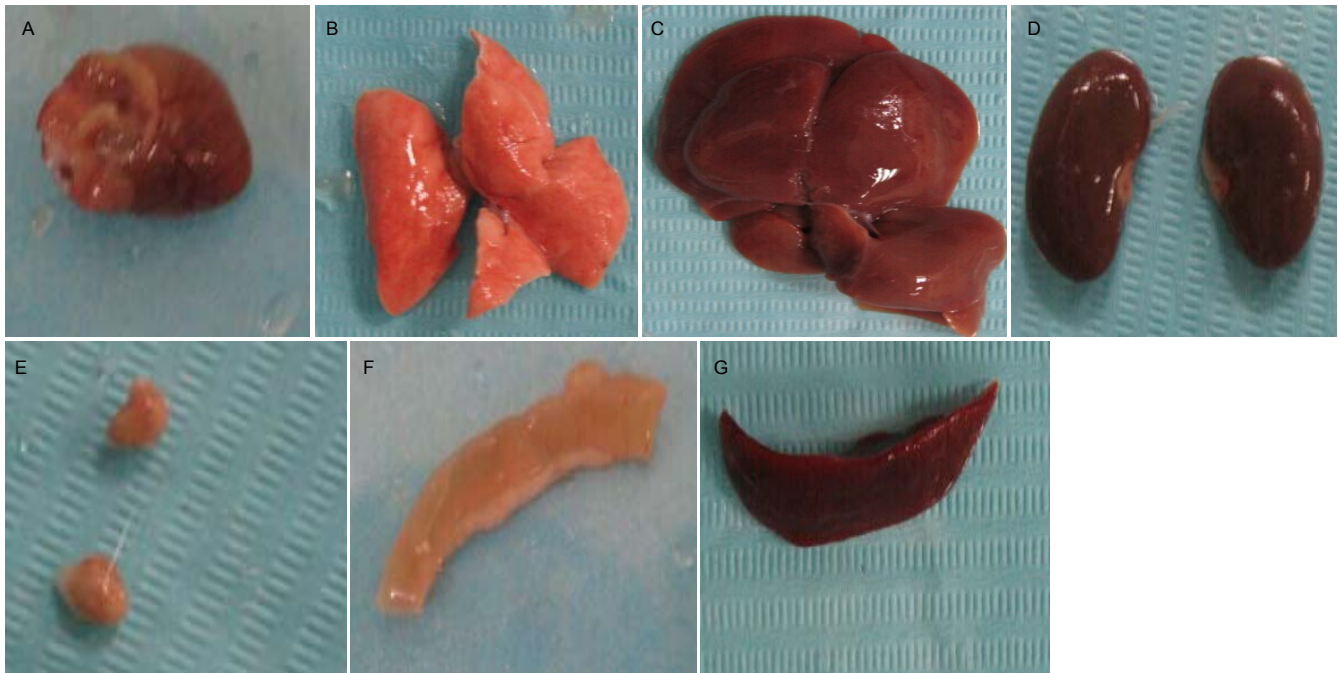


图 1 钛酸钡压电陶瓷材料短期全身毒性实验中大鼠重要脏器的观察

Figure 1 Observation of important organs of rats in the short-term systemic toxicity test

图注: 图中 A-G 分别为心、肺、肝、肾、肾上腺、消化道与脾。所有脏器未见充血、出血、水肿或其他异常。

表 1 各组吸光度值及溶血率 (n=3)

Table 1 The absorbance value and the rate of hemolysis in each group

组别	A _{545 nm}			平均 A _{545 nm}	溶血率(%)
	样品 1	样品 2	样品 3		
阳性对照组	0.924	0.958	0.947	0.943	100
阴性对照组	0.010	0.021	0.017	0.011	0
实验组	0.022	0.028	0.022	0.024	0.86

表 3 各组大鼠体重质量增长数 (x±s, n=10, g)

Table 3 The weight increase of rats in each group

组别	初始体重质量	1 周后体重质量增长量	2 周后体重质量增长量
实验组	315.86±6.90	18.77±2.16	28.26±6.56
对照组	326.17±8.09	19.71±6.08	29.11±5.48
t	-3.066	-0.46	-0.314
P	0.007	0.651	0.757

表 2 各组大鼠每周体质量相对增长率及食物利用率 (n=10)

Table 2 The weekly weight relative growth rate and food utilization rate of rats in each group

组别	体质量相对增长率(%)		食物利用率(g)	
	第 1 周	第 2 周	第 1 周	第 2 周
实验组	7.27	7.1	16.5	16.7
对照组	7.24	7.2	16.9	17.1

表 4 实验组与对照组注射浸提液前后兔体温的变化 (°C)

Table 4 The temperature changes of rabbits before and after injection

组别	基础体温	注射后体温			体温升高值
		1 h	2 h	3 h	
对照组	39.00	39.200 000	39.166 667	39.266 667	0.267
实验组	39.05	39.166 667	39.266 667	39.366 667	0.300

表注: 实验组体温升高值总和为 0.6 °C, 对照组体温升高值总和为 0.62 °C, 均 < 1.4 °C, 符合国家标准, 说明生物压电陶瓷不具有致热源物质, 材料不引起热源反应。

3 讨论 Discussion

骨组织工程开发新型骨组织移植替代材料成为了近年的主要发展方向^[22-24]。羟基磷灰石是天然骨无机盐的主要成分, 具有良好的生物相容性、骨传导性, 被视为骨缺损修复的理想材料^[25-28], 因此羟基磷灰石被广泛应用于口腔领域中, 但其骨诱导活性低, 仍需研究优化其性能。

压电陶瓷是具有电能和机械能相互转换功能的材料, 与天然骨的作用极其类似。利用压电陶瓷植入骨内可引导新生骨质定向沉积^[29]。钛酸钡是发现最早的无铅压电陶瓷材料, 也是最先应用的压电陶瓷材料, 它具有高的稳定压电性能。课题组设想运用等离子喷涂技术在羟基磷灰石材

料上喷涂钛酸钡压电陶瓷涂层, 以期综合羟基磷灰石良好的生物相容性、骨传导性及钛酸钡压电陶瓷的压电性能, 提高材料的临床应用价值。

用于临床的理想骨组织工程材料除了需要具备理想的理化性质, 还应具备良好的生物相容性。本课题组已对生物压电陶瓷涂层材料进行了细胞相容性研究, 证实该材料具有良好的细胞相容性, 并无细胞毒性^[30]。溶血实验结果表明, 实验组和阴性对照组均未观察到溶血现象, 在阳性对照管观察到明显溶血现象, 计算得被试材料溶血率为 0.86%, 低于 5%, 说明新型生物压电陶瓷材料无溶血作用。短期毒性实

验(经口途径)结果表明,在观察期间大鼠反应敏捷、活跃、毛色光亮,未观察到实验组与对照组大鼠出现运动技能减退、呼吸困难、腹泻、眼睑下垂、震颤、虚脱及其他毒性症状或死亡等症状;观察14 d后处死动物,病理解剖宏观观察两组动物的心、肺、消化道、肝、脾、肾、肾上腺等重要脏器,未见充血、出血、水肿或其他异常,说明新型生物压电陶瓷材料无毒性。热源实验结果表明,实验组兔体温升高值总和为0.6 °C,小于1.4 °C,符合国家标准,说明新型生物压电陶瓷材料不具有致热源物质,材料不引起热源反应。致敏实验结果表明,去除贴敷物后24, 48, 72 h均未观察到动物皮肤红斑和水肿等过敏反应,按Magnusson 和Kligman 分级标准记分为0,表明生物压电陶瓷材料的浸提液无新型生物压电陶瓷材料无潜在的可致敏物质。

致谢: 感谢新疆医学动物模型实验室魏琴老师、段明君老师在实验设计、实施,以及在论文写作、修改过程中给予的耐心指导和无私帮助。

作者贡献: 徐国强进行实验设计,实验实施为马慧,实验评估为迪丽努尔·阿吉,资料收集为康雯、吴泽钰、排黑尔丁·凯赛尔、阿丽娜·阿布都吉力力、茹菲亚·祖拉提,马慧成文,迪丽努尔·阿吉、徐国强审校,马慧对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 本实验已通过动物伦理委员会审核批准,审批号: IACUC-20120321005内容。

学术术语: 压电陶瓷—一种能够将机械能和电能互相转换的功能陶瓷材料,属于无机非金属材料。压电陶瓷利用其材料在机械应力作用下,引起内部正负电荷中心相对位移而发生极化,导致材料两端表面出现符号相反的束缚电荷即压电效应而制作,具有敏感的特性。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- 任卫红,张振庭,董海涛.上颌骨缺损腭复体修复咀嚼功能的患者主观评价[J].北京口腔医学,2010,18(5):285-286.
- 董海涛,任卫红,张振庭.一侧上颌骨缺损腭复体修复前后咀嚼效率的变化[J].北京口腔医学,2011,19(1):35-37.
- Wernike E, Montjovent MO, Liu Y, et al. VEGF incorporated into calcium phosphate ceramics promotes vascularisation and bone formation in vivo. Eur Cell Mater. 2010;19:30-40.
- Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. Injury. 2005; 36 Suppl 3: S20-27.
- Bohner M, Galea L, Doebelin N. Calcium phosphate bone graft substitutes: Failure and hopes. J Eur Ceram Soc. 2012; 32(11):2663.
- Habibovic P, Barralet JE. Bioinorganics and biomaterials: Bone repair. Acta Biomater. 2011;7(8):3013.
- Swetha M, Sahithi K, Moorthi A, et al. Biocomposites containing natural polymers and hydroxyapatite for bone tissue engineering. Int J Biol Macromol. 2010;47(1):1-4.
- Abd EH, Helmy Y, El-Kholy B, et al. In vivo animal histomorphometric study for evaluating biocompatibility and osteointegration of nano-hydroxyapatite as biomaterials in tissue engineering. Egypt Natl Canc Inst. 2010;22(4): 241-250.
- Brown RQ, Mount A, Burg KJ. Evaluation of polymer scaffolds to be used in a composite injectable system for intervertebral disc tissue engineering. J Biomed Mater Res A. 2005;74(1):32-39.
- 温从游,孟纯阳,蒋电明. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺66 复合材料的研究及应用[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(3):464-469.
- Yasuda I. Fundamental aspects of fracture treatment. J Kyoto Med Soc. 1953;4(5):395.
- Bassett CAL, Becker RO. Generation of electric potential by bone in response to mechanical stress. Science. 1962; 137(3535): 1063.
- 汤灵霞. 骨替代材料的流动电位研究[D]. 天津大学硕士论文, 2006.
- 陈国平,周征,郑翼,等. 成骨样细胞受力后细胞骨架中微丝形态结构变化的初步研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2002, 20(4):213-215.
- Mont MA, Jones LC, Seyler TM, et al. New treatment approaches for osteonecrosis of the femoral head: an overview. Instr Course Lect. 2007;56:197-212.
- 肖秀兰,陈志刚. 羟基磷灰石涂层制备技术的可行性研究[J]. 材料导报, 2006, 17(4):32-34.
- 中国标准出版社第一编辑室. 医疗器械生物学评价标准汇编[M]. 北京:中国标准出版社, 2003:84-85.
- 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006.
- 陈森,陈浩,王洪涛,等. 等离子喷涂钛酸钡铅(BPT)涂层的制备及性能研究[J]. 科技资讯, 2013, 11(4):106-108.
- 左敦稳,张春明,王珉. 等离子喷涂PZT涂层压电性能的实验研究[J]. 中国机械工程, 2000, 11(4):435-438.
- GB/T 16886.12-2005/ISO 10993—12:2002 医疗器械生物学评价第12部分:样品制备与参照样品. 北京:中国标准出版社, 2005.
- Muthutantri A, Huang J, Edirisinghe M. Novel method of preparing hydroxyapatite foams. J Mater Sci Mater Med. 2008; 19(4):1485-1490.
- Chuenjitkuntawom B, Inrung W, Damrongsri D, et al. Polycaprolactone/hydroxyapatite composite scaffolds: preparation, characterization, and in vitro and in vivo biological responses of human primary bone cells. J Biomed Mater Res A. 2010;94(1):241-251.
- Dellinger JG, Cesarano J 3rd, Jamison RD. Robotic deposition of model hydroxyapatite scaffolds with multiple architectures and multiscale porosity for bone tissue engineering. J Biomed Mater Res A. 2007;82(2):383-394.
- Sato M, Asiani A, Sambito MA, et al. Nanocrystalline hydroxyapatite/titania coatings on titanium improves osteoblast adhesion. J Biomed Mater Res A. 2008;84(1):265-272.
- 王大平,韩云,朱伟民,等. 不同孔径纳米羟基磷灰石人工骨修复兔桡骨缺损效果比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(48): 9641-9645.
- Chen R, Curran SJ, Curran JM, et al. The use of poly(l-lactide) and RGD modified microspheres as cell carriers in a flow intermittency bioreactor for tissue engineering cartilage. Biomaterials. 2006; 27(25):4453-4460.
- Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, et al. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. Biomaterials. 2000; 21(17): 1803-1810.
- 陈立今,陈治清,张敏. 一种新型的骨修复材料——压电陶瓷[J]. 生物医学工程学杂志, 2001, 18(4):577-579.
- 康雯,徐国强,迪丽努尔·阿吉,等. 羟基磷灰石/钛酸钡压电陶瓷涂层的体外细胞毒性[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(34): 5466-5472.