

有机-无机杂化骨修复材料*

范群英 詹红兵**

(福州大学材料科学与工程学院 福州 350108)

摘 要 寻找理想的骨修复材料一直是骨科领域的研究热点之一。骨修复材料已由最初单纯取代天然骨组织的惰性材料向具有诱导骨组织再生功能的生物活性材料发展,其中有机-无机杂化材料由于有机和无机组分在分子/纳米水平的复合使其能够最大程度地实现二者的优势互补和协同优化,近年来受到广泛关注。本文着重介绍了有机-无机杂化骨修复材料近些年来的研究进展,并对其发展趋势进行了展望。

关键词 有机-无机杂化材料 骨修复 杂化方法

中图分类号: O613.72; TB34 文献标识码: A 文章编号: 1005-281X(2012)01-0054-07

Organic-Inorganic Hybrid Materials for Bone Repair

Fan Qunying Zhan Hongbing**

(College of Materials Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract To explore ideal materials for bone repair is one of the hot topics in the field of orthopaedics. Bone repairing materials have developed from inert materials which merely substitute natural bone to bioactive materials which can induce the regeneration of bone. Among these materials, organic-inorganic hybrids have attracted much attention because of the synergistic effect of the organic and inorganic components, owing to their molecular/nanoscale mixing. This article provides an overview of recent research on organic-inorganic hybrid materials for bone repair. The deficiencies of the existing organic-inorganic hybrid materials for bone repair are pointed out, and the future development trend is proposed.

Key words organic-inorganic hybrid materials; bone repair; hybrid methods

Contents

- 1 Introduction
- 2 Hybrid methods and preparation technologies
 - 2.1 Sol-gel technology
 - 2.2 In-situ synthesis and co-precipitation technology
- 3 Trends in organic-inorganic hybrid materials for bone repair
- 4 Conclusions and outlook

1 引言

骨骼是脊椎动物体内以骨组织为主体的多功能

器官,具有很强的再生及自我修复能力,但无法修复由于创伤、感染、肿瘤、骨骼老化、先天性畸形等各种原因造成的大面积骨缺损,因此大面积骨缺损通常需要采用外科手术进行治疗。迄今为止大面积骨缺损的治疗方法主要有自体骨移植和异体骨移植。自体骨移植具有骨传导性及骨诱导性,是修复大面积骨缺损的首选途径,但存在供源不足、手术时间长、供区疼痛、发病率高等问题;异体骨移植来源丰富,但为了避免其携带疾病或与受体发生免疫排斥反应,要对其进行去除细胞及蛋白质处理,这导致其丧失了成骨性且强度低。目前人工合成的骨移植材料如羟基磷灰石、生物玻璃、磷酸三钙等已应用于临

收稿: 2011 年 5 月, 收修改稿: 2011 年 7 月

* 福建省科技厅项目 (No. 2008F5030) 资助

** Corresponding author e-mail: hzbzhan@fzu.edu.cn

床,但这类材料质脆、体内降解速率难以控制且临床医生不易将它们切成一定的形状。因此,研制开发与自体骨性能更加匹配的人工合成骨移植物是目前骨组织工程研究的发展方向^[1,2]。

理想的骨修复材料应当满足以下标准^[3-5]: (1)具有生物相容性;(2)具有骨传导性和骨诱导性;(3)作为骨生长的模板,具有允许细胞向内生长、血管形成和营养供应的互相连通的多级孔结构;(4)降解吸收速率与骨生长速率匹配;(5)降解产物无毒,可被安全吸收;(6)呈现出与人体骨骼相似的力学性能;(7)可防止软组织长入移植物/骨组织界面;(8)可塑成适合骨缺损部位的各种几何形状;(9)具可灭菌性,满足临床使用的法规要求。

用于骨修复的材料众多,按来源与性质可分为:(1)天然高分子可降解材料,如胶原、纤维蛋白、羊角蛋白等。这类材料具有良好的生物相容性和低免疫原性,且降解产物无毒,可在体内安全吸收,具有较高的柔韧性,但是抗压强度低,降解速率过快且降解时间难以控制。(2)人工合成可降解聚合物,如聚乳酸、聚羟基乙酸、聚羟基丁酸酯等。这类材料具有良好的生物相容性、可吸收性、加工性,抗压强度及降解速率可控,但其亲水性差,缺少细胞识别信号。(3)无机材料,如羟基磷灰石^[6,7]、生物活性玻

璃^[8]、磷酸钙水泥^[9]等。这类材料具有优良的生物相容性、骨键合生物活性等生物学性能,但其机械强度不足。

由于单一类型的有机或无机材料无法完全满足骨修复材料的要求,有机、无机复合则成为制备理想骨修复材料的思路。如 Li 等^[10]将聚乙丙交酯(PLGA)与介孔生物活性玻璃(MBG)复合,制备装载缓释药物的 MBG/PLGA 复合微球。然而传统的有机-无机复合骨修复材料由于存在宏观尺度分相区,在体内的降解速率不可预知,从而导致其植入体内后机械性能迅速下降。因而由单体及能混溶的有机、无机组分构成的均相体系,或者至少有一个组分的一维尺度为纳米级的非均相纳米复合体系,即有机-无机杂化材料^[11]成为骨修复材料新的研究热点。本文综述了有机-无机杂化骨修复材料的杂化手段及制备技术,并着重探讨了基于二氧化硅(SiO_2)的有机-无机杂化骨修复材料的研究进展,且展望了有机-无机杂化骨修复材料的发展趋势。

2 杂化方法及制备技术

目前有机-无机杂化骨修复材料常用的杂化方法及制备技术主要有溶胶-凝胶法和原位合成共沉淀法两种(如表1所示)。

表1 有机-无机杂化骨修复材料的主要制备技术及组分

Table 1 Organic-inorganic hybrid materials for bone repair and their constituents

preparation technology	constituent	ref
sol-gel technology	organosilica hybrid materials	14, 15, 16
	PCL-silica hybrid materials	17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24
	chitosan-silica hybrid materials	30, 31, 32
	silk-silica hybrid materials	34, 35, 36, 37, 38
in-situ synthesis and co-precipitation technology	collagen-HA hybrid materials	40, 41
	chitosan-HA hybrid materials	42, 43
	PVA-HA hybrid material	44
	PCL-HA hybrid material	45
	CaCO_3 -BSA hybrid material	46

2.1 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法^[12,13](如图1所示)是指在水、互溶剂(通常为醇)及催化剂(酸或碱)的存在下,将网络形成体的前驱体(通常为金属或半金属醇盐)混合均匀。前驱体经过水解反应形成稳定透明溶胶体系。此时将有机高分子溶液引入溶胶体系。体系进一步发生缩合反应。随着反应的进行,胶体颗粒缓慢聚合,形成三维网络结构的凝胶,此时体系的黏度急剧增大。凝胶再经陈化、干燥或烧结固化,释放

出三维网络结构中的液体。有机高分子与无机组分间存在防止相分离的氢键或共价键相互作用,有利于实现二者的分子水平共混。溶胶-凝胶法反应条件温和,所得产物纯度高,均质性好,且可将具有热不稳定性的有机高分子引入反应体系中,而不发生分相,实现分子水平的掺杂,被广泛应用于制备基于二氧化硅的有机-无机杂化骨修复材料。按不同的有机组分主要有以下几类。

2.1.1 有机改性硅酸盐杂化材料

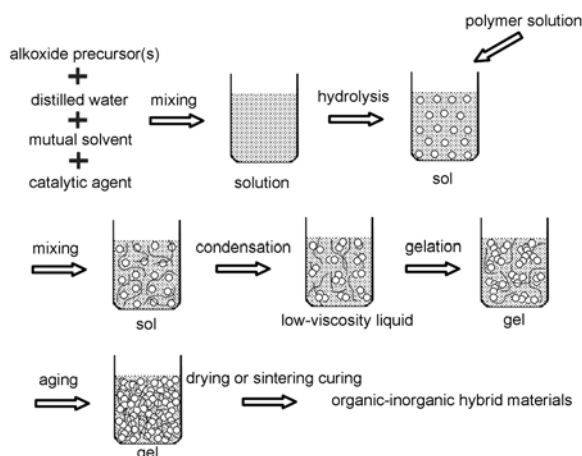


图 1 溶胶-凝胶法过程示意图

Fig. 1 Process schematic diagram of sol-gel technology

有机改性硅酸盐杂化材料是一类由前驱体 $R'_n\text{Si}(\text{OR})_{4-n}$ 经过一系列的水解缩合反应而制得的有机组分改性 SiO_2 杂化材料。其中 R' 为有机基团,通常以化学键 $\text{Si}-\text{C}$ 的形式与 SiO_2 结合。

Chen 等^[14]以氨丙基三乙氧基硅烷 (APTES)、正硅酸乙酯 (TEOS)、乙醇、水为原料,通过改变 APTES 与 TEOS,及 H_2O 与 $-\text{SiOC}_2\text{H}_5$ 的摩尔比制备不同组分的氨基改性二氧化硅纳米颗粒。结果发现,前驱体溶液中 APTES 含量对生成的球状颗粒的尺寸与形貌起着决定作用。一年后,他们以四甲氧基硅烷 (TMOS)、乙烯基三甲氧基硅烷 (VTMS)、乙醇、水为原料,在无催化剂的中性溶胶-凝胶体系中制备了另一类有机改性硅酸盐颗粒,并将该类杂化材料与聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 及二氯化钙结合^[15]。浸泡于 Kokubo 模拟体液 (SBF) 中的体外生物活性测试证明,该类有机-无机杂化材料具有良好的生物活性(如图 2 所示),可望应用于骨修复材料。

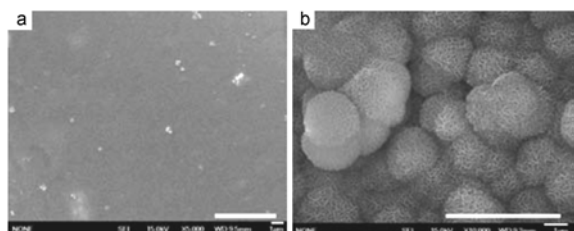


图 2 PMMA/ SiO_2 薄膜 (a) 与 $\text{CaCl}_2/\text{PMMA}/\text{SiO}_2$ 薄膜 (b) 在模拟体液中浸泡 7 天后的场发射扫描电子显微镜照片 (标尺为 5 mm)^[15]

Fig. 2 FE-SEM images of PMMA/silica films (a) and $\text{CaCl}_2/\text{PMMA}/\text{silica}$ films (b) after both were soaked in SBF for 7 days (Scale bar: 5 mm)^[15]

Ballarre 等^[16]采用溶胶-凝胶法将 SiO_2 胶体颗粒引入正硅酸乙酯 (TEOS)-甲基三乙氧基硅烷 (MTES) 溶胶中制备了颗粒增强有机-无机杂化材料,并将其涂覆于永久性骨移植材料 AISI 316L 不锈钢的表面。体外实验结果表明, SiO_2 胶体颗粒的加入可使涂层厚度增加,强度增大,并可促进骨键合。该涂层能够有效阻止 316L 不锈钢中的有毒金属离子向体液中迁移,并增强表面的生物活性。该研究小组将涂覆该杂化材料的永久性骨移植材料 AISI 316L 不锈钢移植入鼠胫骨中做动物体内试验,观察移植物的骨整合性。研究结果证实,无论在重塑区还是在骨髓区,该杂化材料涂层都促进了移植体边缘新骨的生长,即具有良好的骨诱导性(如图 3 所示),且涂层内层中 SiO_2 含量对新骨的质量有轻微的影响,当 SiO_2 含量较低时,新骨的力学性能类似于皮质骨。

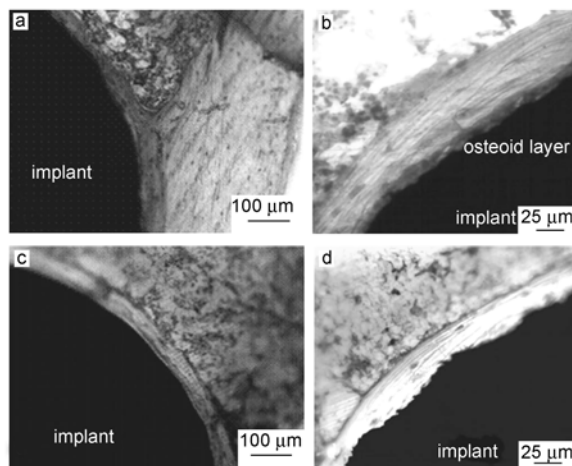


图 3 样品 C10(a 和 b)与样品 C30(c 和 d)移植到鼠胫骨 60 天后移植体与新骨经吉姆沙染色剂染色的组织切片光学显微图像。可以观察到,样品 C10 移植体周围有类骨质形成,而样品 C30 移植体周围无类骨质形成^[16]

Fig. 3 Optical microscopic images of Giemsa stained histology sections showing the implant and the newly formed bone. (a and b) C10 sample and (c and d) C30 sample after 60 days of implantation in rat tibias. It can be observed that in sample C10 there is formation of osteoid layer around the implant which is not seen in sample C30^[16]

2.1.2 聚己内酯-二氧化硅杂化材料

聚己内酯 (PCL)^[17]具有良好的生物可降解性、生物相容性和较高的柔韧性,因而在生物医用材料具有广泛的应用前景。但其硬度低、结晶性高、亲水性差、生物活性低,使之在骨修复领域的应用受到一定限制。而采用溶胶-凝胶法制备的 PCL- SiO_2 杂化

材料可以克服 PCL 的这些弱点。

Tian 等^[18-21] 在实现三乙氧基硅烷基对 PCL 的羟基或乙烯基端基的取代后,利用溶胶-凝胶法制备并系统地研究了 PCL-SiO₂ 杂化材料。研究表明,PCL 与 SiO₂ 为纳米观相分离的双连续相共混体系;SiO₂ 孔隙率可通过 PCL 的分子量大小及分布、含量、分子链中活性基团的类型和数目来控制;PCL 被引入 SiO₂ 网络后,其热稳定性有所提高;溶胶-凝胶体系中酸含量增加或水含量降低将导致有机组分在杂化材料中玻璃化转变温度的升高。

此外,韩国 Rhee 课题组^[22-24] 以 1,4-二氮杂二环[2,2,2,]辛烷为催化剂,将 α,ω -羟基 PCL 与 3-异氰酸酯基丙基三乙氧基硅烷反应,得到三乙氧基硅烷封端的 PCL。然后通过溶胶-凝胶法将其与正硅酸乙酯、四水硝酸钙共缩聚,制得含钙的 PCL-SiO₂ 杂化材料,对其体外生物活性和降解性能进行了测试表征,并系统研究了 PCL 分子量和含量对杂化材料体外生物活性及力学性能的影响。结果表明该类材料具有良好的体外生物活性及生物可降解性,其降解部分主要来自杂化材料中的 PCL 相。PCL 分子量会影响杂化材料表面磷灰石晶体的成核机制,其含量会影响杂化材料表面磷灰石晶体的形成速率、柔韧性、抗拉强度及杨氏模量。通过优化该杂化材料中 PCL 与 SiO₂ 的比例及 PCL 的分子量,将有望应用于骨修复与再生。

近年来, Lee 等^[17] 通过电纺均一的 PCL-SiO₂ 杂化溶胶制备了一种新型的引导骨再生纤维膜,这种膜中含有平均直径大约为 400 nm 的纤维。研究表明,该杂化膜可促进前成骨细胞的增殖和分化,具有极好的生物相容性和生物可吸收性,且随着 SiO₂ 含量增加到 40%,纤维膜的抗拉强度和弹性模量显著增大,是一种很有潜能的骨修复材料。

2.1.3 壳聚糖-二氧化硅杂化材料

壳聚糖又名聚- β (1,4)-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖,是甲壳素经部分脱乙酰基化的产物,为氨基葡萄糖和 N-乙酰葡萄糖胺的共聚物^[25-27]。它是一种碱性氨基结晶多糖,具有较小的免疫原性、无毒性、良好的生物相容性及缓慢生物降解性等生物学特性,且其降解产物无毒、无免疫原性^[28]。但其缺乏骨键合生物活性、力学强度低,难以应用于承重部位的骨缺损^[29]。

Kim 研究小组^[30,31] 采用溶胶-凝胶法制备壳聚糖-二氧化硅杂化薄膜,并用这种杂化材料对钛金属进行表面改性。体外实验结果表明,二氧化硅以纳

米尺度分散在壳聚糖基体中,随其含量的增加,涂层的亲水性增大;与纯壳聚糖薄膜(涂层)相比,湿态下杂化薄膜(涂层)具有更好的力学性能(如图 4 所示),在模拟体液中能够更加快速地诱导形成磷酸钙矿物,有利于成骨细胞的附着及生长,细胞中碱性磷酸酶的活性也较高,诱导骨再生能力显著增强。该研究小组将该杂化薄膜移植到鼠颅骨中做动物体内试验,研究结果证实,与纯壳聚糖薄膜(涂层)相比,杂化薄膜显著增强了骨再生,且在移植三周后,骨缺损部位能够被完全覆盖。

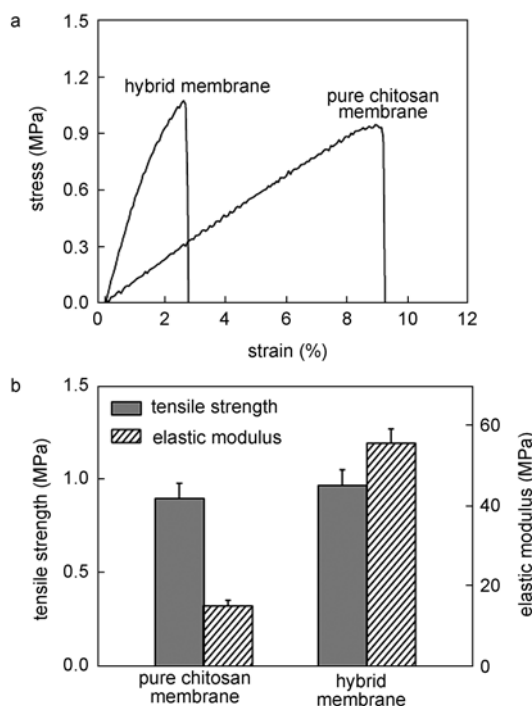


图4 湿态薄膜在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中浸泡 24 h 后的机械性能:(a)应力-应变曲线,(b)抗拉强度和弹性模量^[30]

Fig. 4 Mechanical properties of wet membranes after immersion in phosphate buffered saline (PBS) solution for 24 h: (a) stress-strain curves and (b) strength and elastic modulus^[30]

Shirosaki 等^[32] 以 γ -(2,3-环氧丙氧)丙基三甲氧基硅烷(GPTMS)为偶联剂,使壳聚糖分子链发生交联,制备了壳聚糖-二氧化硅杂化材料,在此基础上详细研究了 GPTMS 的浓度对杂化薄膜的物理、化学以及体外生物特性的影响。结果表明,部分 GPTMS 通过环氧基与壳聚糖的氨基发生反应键合到壳聚糖上,同时 GPTMS 中带负电的硅醇基与壳聚糖中带正电的氨基发生静电相互作用进一步促进了交联反应的进行,交联密度约为 80%。在摩尔比不

超过 1.5 的情况下,随着 GPTMS 含量的增加,杂化材料的吸水率和亲水性呈现下降趋势,但硬度显著增大;与纯壳聚糖薄膜相比,壳聚糖-GPTMS 杂化材料的表面更有利于 MG63 成骨细胞的附着和增殖;而且,人骨髓成骨细胞易于在杂化材料表面增殖,形成含有大量球状磷酸钙纤维细胞外基质。

2.1.4 丝素蛋白-二氧化硅杂化材料

丝素蛋白^[33,34]是一类从蚕丝或蜘蛛丝中提取的具有生物可降解性和生物相容性的天然蛋白质,弹性模量高、断裂延伸率大、柔韧性好,但力学强度低。通过将其与高强度无机组分复合,可望在保持其生物学性能的同时改善其力学性能。

Foo 等^[35]于 2006 年通过基因工程方法将蜘蛛丝的 MaSp1 丝素蛋白序列与海藻中 silaffin 蛋白衍生的 R5 肽结合,合成出一种新型的兼具丝素蛋白的韧性、自组装功能与二氧化硅复杂结构特性的丝素-二氧化硅融合蛋白,该融合蛋白可在室温下、水中生成颗粒尺寸可控的丝素蛋白-二氧化硅杂化材料。这个研究成果为包括骨修复与再生材料在内的生物医用材料的制备提供了新的思路。在此基础上,Mieszawska 等^[36,37]用人的间充质干细胞测试了由丝素蛋白-二氧化硅融合蛋白诱导原位生成的丝素蛋白-二氧化硅杂化材料的成骨作用。结果表明,该丝素蛋白-二氧化硅杂化体系具有骨诱导及生物降解性,是一种很有潜能的骨修复材料。

Kharlampieva 等^[34]以戊二醛为交联剂,将倍半硅氧烷纳米核(POSS-M)或片状纳米蒙脱土(MMT)粒子与预交联的丝素蛋白基体复合,让其发生共交联反应,制备稳定、超薄的丝素蛋白-二氧化硅杂化薄膜,并研究了其力学与光学性能。结果表明,采用这种自下而上法制备的杂化薄膜与传统的丝素蛋白-二氧化硅复合薄膜相比,弹性模量与韧性分别提高了 6 倍和 8 倍;在可见光范围内透光性很好;采用 POSS 和 MMT 纳米粒子增强,价格低廉,无毒,可望应用于生物医用材料。

Hou 等^[38]采用溶胶-凝胶法制备了丝素蛋白-二氧化硅杂化材料,并对其化学结构及形貌结构进行了研究。研究表明,在制备过程中无机纳米粒子、丝素蛋白及 2,4,6-三[(2-环氧丙烷-3-二甲基氨基)丙基]-1,3,5-三嗪氯化物(Tri-EBAC)发生了交联反应,有机、无机组分间通过共价键相连,热稳定性增强。

2.2 原位合成共沉淀法

原位合成共沉淀法(如图 5 所示)是在一定条

件下,将无机相的前驱液与有机相溶液混合均匀,通过调节反应参数使无机相前驱体发生化学反应生成无机组分并与有机组分共同析出为沉淀,随后用蒸馏水将沉淀洗涤过滤,除去附着在沉淀颗粒表面的多余离子,经过干燥可得目标产物^[39]。采用这种方法制得的杂化材料增强颗粒尺寸细小、热力学性能稳定、界面无污染、结合强度高,最常用于制备基于羟基磷灰石(HA)的有机-无机杂化骨修复材料。

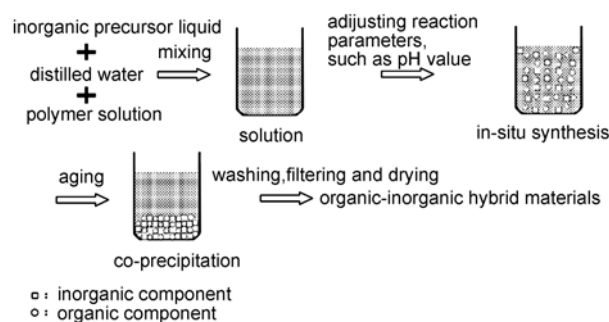


图 5 原位合成共沉淀法的过程示意图

Fig. 5 Process schematic diagram of in-situ synthesis and co-precipitation technology

Lin 等^[40]以胶原蛋白(collagen)、磷酸氢二钠、氢氧化钠、磷酸氢二铵、硝酸钙、去离子水为原料,用氨水调节溶液 pH 值,原位合成了 collagen/HA 杂化材料。研究表明,所得杂化材料在相组成、晶体尺寸、结晶度及微观结构方面具有天然骨的特性。Tampieri 等^[41]将含有 I 型胶原(Col I)的磷酸溶液逐滴滴加到富含磁铁矿纳米颗粒的氢氧化钙悬浮液中,合成结束时,介质的 pH 值为 8。经过一个小时的熟化,洗涤过滤,然后用 1,4-丁二醇缩水甘油醚使材料发生交联,纳米磷灰石在自组装胶原上原位成核,制备了磁性 Col I/HA 杂化支架材料。研究表明,通过外加磁场的引导,该杂化支架材料能够对骨再生提供帮助。

张其清^[42]、卢晓英^[43]等从仿生学的角度出发,在壳聚糖中原位合成 HA 纳米粒子,以解决 HA 在壳聚糖基体中分布不均和结合不紧密的问题。研究表明,杂化材料中,HA 晶体与 CS 分子间存在较强的化学键,且由该法合成的支架材料有利于人骨髓间充质干细胞的附着与生长。这为开拓 HA-CS 杂化材料应用于骨修复材料领域具有重要的意义。

Mollazadeh 等^[44]以不同分子量的聚乙烯醇(PVA)、氯化钙、磷酸二氢钠、水为原料,用氨水调节溶液的 pH 值,原位合成了 PVA/HA 杂化材料,并

研究了 PVA 分子量对生成的 HA 纳米晶沉淀的影响,发现 PVA 的分子量越高,所得的 HA 纳米晶尺寸越小。Choi 等^[45]以溶解于四氢呋喃(THF)的聚(ϵ -己内酯)(PCL)、氢氧化钙及添加了氨水的磷酸为原料,采用共沉淀法原位合成不同组分比的 PCL/HA 纳米复合材料。研究发现,与传统的 PCL/HA 复合材料相比,采用共沉淀法原位合成的 PCL/HA 杂化材料具有较高的抗拉强度和弹性模量。

此外,基于碳酸钙(CaCO_3)的有机-无机杂化骨修复材料也较为常见。如 Yang 等^[46]以氯化钙、碳酸钠、双蒸水、二氧化碳、氨水、牛血清蛋白(BSA)为原料,采用原位合成共沉淀法在室温下合成了 CaCO_3 /BSA 杂化材料,并研究了该杂化材料的形成机制,证实 CaCO_3 与 BSA 的协同与共轭作用是使 CaCO_3 形成分级结构的原因。

3 有机-无机杂化骨修复材料的发展趋势

虽然有机-无机杂化骨修复材料在很大程度上改善了传统有机-无机复合骨修复材料的不足,但由于动物体内内源性活性因子浓度较低,不能满足骨组织修复与重建的需要,而外源性活性因子植入体内后很快随体液扩散或降解掉,因此无法维持局部有效浓度。而在各种有机-无机杂化骨修复材料中装载能够刺激骨修复部位产生足够量活性因子的可缓释并控释的药物(骨诱导剂),或通过基因技术将编码活性因子的基因载体复合到各种有机-无机杂化骨修复材料中,则有助于较长时间维持外源性活性因子在体内的有效浓度^[47]。

近年来,由于可装载不同类型的药物和生物活性因子、蛋白质等, SiO_2 基杂化介孔材料在生物材料科学界受到了广泛关注。介孔材料代表了新一代具有结构独特性的材料,这种材料在介观尺度上呈现有序性,而在原子尺度上呈现无序性,其合成工艺早在 20 世纪 90 年代初就有报道。以表面活性剂作为介孔模板,通过适当的合成方法可以得到介孔结构规整、稳定,介孔组织、结构、尺寸可调整,比表面积高,孔径大的介孔材料^[48,49]。当 SiO_2 基杂化有序介孔材料用于运载药物时,介孔材料的组织与结构和介孔内表面上的硅醇基与药物官能团的相互作用决定了药物吸收与释放过程的控制参数,因此在许多情况下需要对介孔材料进行表面改性。如某些药物呈疏水性,不能进入具有亲水性 SiO_2 的介孔网络,则需要在介孔壁上共价键合一些疏水性的有机官能团;而为了使介孔材料的药物装载量提高且具

有缓慢的释放动力学,可在介孔壁上共价键合氨基等。这种功能化处理可使杂化介孔材料通过与药物间弱相互作用运载多种类型药物。将这些介孔三维支架材料应用于骨组织工程时,一方面,支架材料与被载药物必须有强的相互作用,例如,支架材料与骨诱导剂(肽、激素和生长因子)共价键合;另一方面,支架材料中要有允许细胞附着、生长、骨长入及血管形成的互相连通的大孔结构。将药物装载于介孔中,通过外界环境的变化,如 pH 值、温度、磁力、化学试剂、氧化还原剂、光或超声等,控制药物分子的释放,这将是有机-无机杂化骨修复材料的一大发展趋势。

随着基因技术的飞速发展,将基因转染技术应用于骨组织工程成为可能。基因转染是指将具有生物功能的核酸转移或运送到细胞并使核酸在细胞内维持其生物功能。基因序列的插入改变了特定细胞群的基因表达,使得人为控制细胞进程与响应成为可能。Radu 等^[50]采用第二代 PAMAM 聚合物改性 MCM-41 型介孔 SiO_2 的纳米球,成功开发了一种具有高转染效率的基因转染体系。通过基因技术将编码活性因子的基因载体复合到各种有机-无机杂化骨修复材料中是有机-无机杂化骨修复材料的又一大发展趋势。

4 总结与展望

由于与传统的有机-无机复合材料相比,有机-无机杂化材料由于有机和无机组分在分子/纳米水平的复合使其能够最大程度地实现二者的优势互补和协同优化,近年来有机-无机杂化材料在骨修复材料的研究领域中备受重视。目前已有大量文献就有机-无机杂化骨修复材料的组分选择、反应机理、制备工艺及对材料组成、结构、性能的特征等方面进行了深入的研究,材料的性能得到不断的提高。然而有机-无机杂化骨修复材料仍有不足之处。但有研究表明,将有机-无机杂化骨修复材料进行表面改性,装载刺激响应的药物,或与基因技术相结合可极大地改善其不足之处。相信随着科学技术的不断发展,有机-无机杂化骨修复材料会有更加多样化的发展,在不久的将来能够应用于临床,造福于人类。

参 考 文 献

- [1] Liu G, Zhao L, Zhang W, Cui L, Liu W, Cao Y. J. Mater. Sci. : Mater. Med. , 2008, 19 (6) : 2367—2376
- [2] Poologasundarampillai G, Ionescu C, Tsigkou O, Murugesan M,

- Hill R G, Stevens M M, Hanna J V, Smith M E, Jones J R. J. Mater. Chem., 2010, 20 (40): 8952 - 8961
- [3] Jones J R, Ehrenfried L M, Hench L L. Biomaterials, 2006, 27 (7): 964—973
- [4] Jones J R. J. Eur. Ceram. Soc., 2009, 29 (7): 1275—1281
- [5] 崔俊锋 (Cui J F), 尹玉姬 (Yin Y J), 何淑兰 (He S L), 姚康德 (Yao K D). 化学进展 (Progress in Chemistry), 2004, 16 (2): 299—307
- [6] Guo H, Su J, Wei J, Kong H, Liu C. Acta Biomaterialia, 2009, 5 (1): 268—278
- [7] Zhang G, Chen J, Yang S, Yu Q, Wang Z, Zhang Q. Mater. Lett., 2011, 65 (3): 572—574
- [8] Li X, Wang X, Chen H, Jiang P, Dong X, Shi J. Chem. Mater., 2007, 19 (17): 4322—4326
- [9] Liu C, Shao H, Chen F, Zheng H. Biomaterials, 2003, 24 (23): 4103—4113
- [10] Li X, Wang X, Zhang L, Chen H, Shi J. J. Biomed. Mater. Res. B, 2009, 89 (1): 148—154
- [11] Sanchez C, Julián B, Belleville P, Popall M. J. Mater. Chem., 2005, 15 (35/36): 3559—3592
- [12] Yano S, Iwata K, Kurita K. Mater. Sci. Eng. C, 1998, 6 (2/3): 75—90
- [13] Hench L L, West J K. Chem. Rev., 1990, 90 (1): 33—72
- [14] Chen S, Hayakawa S, Shirosaki Y, Fujii E, Kawabata K, Tsuru K, Osaka A. J. Am. Ceram. Soc., 2009, 92 (9): 2074—2082
- [15] Chen S, Osaka A, Hayakawa S, Shirosaki Y, Tsuru K. J. Mater. Chem., 2010, 20 (35): 7337—7339
- [16] Ballarín J, Manjubala I, Schreiner W H, Orellano J C, Fratzl P, Céré S. Acta Biomaterialia, 2010, 6 (4): 1601—1609
- [17] Lee E J, Teng S H, Jang T S, Wang P, Yook S W, Kim H E, Koh Y H. Acta Biomaterialia, 2010, 6 (9): 3557—3565
- [18] Tian D, Dubois P, Jérôme R. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 1997, 35 (11): 2295—2309
- [19] Tian D, Blacher S, Pirard J P, Jérôme R. Langmuir, 1998, 14 (7): 1905—1910
- [20] Tian D, Blacher S, Dubois P, Jérôme R. Polymer, 1998, 39 (4): 855—864
- [21] Tian D, Blacher S, Jérôme R. Polymer, 1999, 40 (4): 951—957
- [22] Rhee S H, Choi J Y, Kim H M. Biomaterials, 2002, 23 (24): 4915—4921
- [23] Rhee S H. Biomaterials, 2003, 24 (10): 1721—1727
- [24] Rhee S H. Biomaterials, 2004, 25 (7/8): 1167—1175
- [25] Mi F L, Tan Y C, Liang H F, Sung H W. Biomaterials, 2002, 23 (1): 181—191
- [26] Madhally S V, Matthew H W T. Biomaterials, 1999, 20 (12): 1133—1142
- [27] Darder M, Colilla M, Ruiz-Hitzky E. Chem. Mater., 2003, 15 (20): 3774—3780
- [28] Roy K, Mao H Q, Huang S K, Leong K W. Nature Medicine, 1999, 5 (4): 387—391
- [29] Khor E, Lim L Y. Biomaterials, 2003, 24 (13): 2339—2349
- [30] Lee E J, Shin D S, Kim H E, Kim H W, Koh Y H, Jang J H. Biomaterials, 2009, 30 (5): 743—750
- [31] Jun S H, Lee E J, Yook S W, Kim H E, Kim H W, Koh Y H. Acta Biomaterialia, 2010, 6 (1): 302—307
- [32] Shirosaki Y, Tsuru K, Hayakawa S, Osaka A, Lopes M A, Santos J D, Costa M A, Fernandes M H. Acta Biomaterialia, 2009, 5 (1): 346—355
- [33] 周文 (Zhou W), 陈新 (Chen X), 邵正中 (Shao Z Z). 化学进展 (Progress in Chemistry), 2006, 18 (11): 1514—1522
- [34] Kharlampieva E, Kozlovskaya V, Wallet B, Shevchenko V V, Naik R R, Vaya R, Kaplan D L, Tsukruk V V. ACS Nano, 2010, 4 (12): 7053—7063
- [35] Foo C W P, Patwardhan S V, Belton D J, Kitchel B, Anastasiades D, Huang J, Naik R R, Perry C C, Kaplan D L. PNAS, 2006, 103 (25): 9428—9433
- [36] Mieszawska A J, Fourligas N, Georgakoudi I, Ouhib N M, Belton D J, Perry C C, Kaplan D L. Biomaterials, 2010, 31 (34): 8902—8910
- [37] Mieszawska A J, Nadkarni L D, Perry C C, Kaplan D L. Chem. Mater., 2010, 22 (20): 5780—5785
- [38] Hou A, Chen H. Mater. Sci. Eng. B, 2010, 167 (2): 124—128
- [39] 田建华 (Tian J H), 陈建 (Chen J), 徐凤珍 (Xu F Z), 刘锋耀 (Liu F Y), 孙佼 (Sun J). 炭素技术 (Carbon Techniques), 2009, 28 (5): 7—10
- [40] Lin X, Li X, Fan H, Wen X, Lu J, Zhang X. Mater. Lett., 2004, 58 (27/28): 3569—3572
- [41] Tampieri A, Landi E, Valentini F, Sandri M, D' Alessandro T, Dediu V, Marcacci M. Nanotechnology, 2011, 22 (1): 15104—15111
- [42] Chen J, Nan K, Yin S, Wang Y, Wu T, Zhang Q. Colloids Surf. B Biointerfaces, 2010, 81 (2): 640—647
- [43] 卢晓英 (Lu X Y), 王秀红 (Wang X H), 屈树新 (Qu S X), 翁杰 (Weng J). 无机材料学报 (Journal of Inorganic Materials), 2008, 23 (2): 332—336
- [44] Mollazadeh S, Javadpour J, Khavandi A. Ceram. Int., 2007, 33 (8): 1579—1583
- [45] Choi W Y, Kim H E, Oh S Y, Koh Y H. Mater. Sci. Eng. C, 2010, 30 (5): 777—780
- [46] Yang H, Yao W, Yang L, Ma X, Wang H, Ye F, Wong K. J. Cryst. Growth, 2009, 311 (9): 2682—2688
- [47] Vallet-Regí M, Colilla M, González B. Chem. Soc. Rev., 2011, 40 (2): 596—607
- [48] Kresge C T, Leonowicz M E, Roth W J, Vartuli J C, Beck J S. Nature, 1992, 359 (6397): 710—712
- [49] Inagaki S, Fukushima Y, Kuroda K. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, 8: 680—682
- [50] Radu D R, Lai C Y, Jeftinija K, Rowe E W, Jeftinija S, Lin V S Y. J. Am. Chem. Soc., 2004, 126 (41): 13216—13217