

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 31420081150620

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

氨基酸-羟基磷灰石复合材料的制备及理化表征

Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite  
Nanoparticle with Amino Acids

焦 飞

指导教师姓名: 张其清 教授/博导

叶社房 副教授

专 业 名 称: 生物医学工程

论文提交日期: 2011 年 6 月

论文答辩时间: 2011 年 6 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2011 年 06 月

# 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

目录 .....	I
Contents .....	III
摘 要 .....	V
Abstract .....	VI
第一章 绪 论 .....	1
1.1 骨缺损和骨修复材料 .....	1
1.1.1 医用金属材料 .....	2
1.1.2 医用生物陶瓷材料 .....	2
1.1.3 医用高分子材料 .....	3
1.1.4 医用复合材料 .....	4
1.2 HA 国内外研究现状 .....	5
1.2.1 HA 晶体形貌和性质 .....	5
1.2.2 HA 的合成方法 .....	7
1.2.3 HA 的应用 .....	11
1.3 仿生法制备氨基酸-HA 骨修复材料 .....	14
1.4 本研究的提出和研究内容 .....	15
参考文献 .....	17
第二章 氨基酸-HA 复合材料的制备及表征 .....	22
2.1 引言 .....	22
2.2 主要仪器与材料 .....	24
2.3 实验方法 .....	25
2.3.1 氨基酸-HA 复合材料的制备 .....	25
2.3.2 氨基酸/HA 复合材料的表征 .....	26
2.4 结果与讨论 .....	29

2.4.1 钙盐对生成 HA 的影响.....	29
2.4.2 磷酸量对生成 HA 的影响.....	34
2.4.3 加热对 HA 形貌的影响.....	35
2.4.4 陈化时间对 HA 形貌的影响.....	38
2.4.5 不同氨基酸对 HA 形貌的影响.....	39
2.5 本章小结 .....	47
<b>参考文献 .....</b>	<b>48</b>
<b>第三章 氨基酸-HA 复合胶体溶液的制备及表征 .....</b>	<b>51</b>
3.1 引言.....	51
3.2 主要材料与仪器 .....	52
3.3 实验方法 .....	53
3.3.2 胶体溶液的表征.....	54
3.4 结果与讨论 .....	56
3.4.1 氨基酸-HA 胶体粒子的形貌和尺寸 .....	56
3.4.2 氨基酸-HA 胶体溶液的稳定性 .....	59
3.4.3 氨基酸对氨基酸-HA 胶体溶液的影响 .....	61
3.5 本章小结 .....	61
<b>参考文献 .....</b>	<b>62</b>
<b>第四章 结论与展望 .....</b>	<b>65</b>
4.1 结论.....	65
4.2 课题展望 .....	65
<b>硕士期间发表论文 .....</b>	<b>67</b>
<b>致谢 .....</b>	<b>68</b>

## Contents

<b>Contents in Chinese</b> .....	<b>I</b>
<b>Contents in English</b> .....	<b>III</b>
<b>Abstract in Chinese</b> .....	<b>V</b>
<b>Abstract in English</b> .....	<b>VI</b>
<b>Chapter 1 Reviews</b> .....	<b>1</b>
1.1 Bone defect and artificial bone repair materials .....	<b>1</b>
1.1.1 Biomedical metallic materials.....	2
1.1.2 Biomedical ceramic materials.....	2
1.1.3 Biomedical macromolecular materials .....	3
1.1.4 Biomedical composite materials .....	4
1.2 Advances in research of HA .....	<b>5</b>
1.2.1 Morphology and properties of HA in bone .....	5
1.2.2 Crystal structure of synthetic HA .....	7
1.2.3 Applications of HA .....	11
1.3 Biomimetic preparation of amino acid-HA bone repair materials.....	<b>14</b>
1.4 Significance and contents of this thesis .....	<b>15</b>
<b>Reference</b> .....	<b>17</b>
<b>Chapter 2 Preparation and characterization of composite</b> .....	<b>22</b>
2.1 Introduction.....	<b>22</b>
2.2 Instruments and reagents.....	<b>24</b>
<b>2.3 Methods</b> .....	<b>25</b>
2.3.1 Preparation .....	25
2.3.2 Characterization .....	26
2.4 Results and discussion.....	<b>29</b>

2.4.1 Effect of calcium source on morphology of HA.....	29
2.4.2 Effect of amount of phosphate on morphology of HA .....	34
2.4.3 Effect of heating on morphology of HA .....	35
2.4.4 Effect of aging on morphology of HA .....	38
2.4.5 Effect of amino acid on morphology of HA .....	39
2.5 Summary .....	47
<b>Reference .....</b>	<b>48</b>
<b>Chapter 3 Preparation and characterization of colloidal solution ..</b>	<b>51</b>
3.1 Introduction.....	51
3.2 Instruments and reagents.....	52
3.3 Methods.....	53
3.3.1 Preparation .....	54
3.3.2 Characterization .....	56
3.4 Results and disscussion.....	56
3.4.1 Morphology and sizes of colloidal particles .....	56
3.4.2 The stability of colloidal solution .....	59
3.4.3 Effect of amino acid on colloidal solution .....	61
3.5 Summary .....	61
<b>Reference .....</b>	<b>62</b>
<b>Chapter 4 Conclusion and prospect.....</b>	<b>65</b>
4.1 Conclusion .....	65
4.2 Prospect.....	65
<b>Publication .....</b>	<b>67</b>
<b>Acknowledgements .....</b>	<b>68</b>

## 摘 要

羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 是人体和动物骨骼和牙齿的主要无机矿物成分。体内骨的形成主要是在生物分子 (例如, 胶原、骨形态蛋白等物质) 调控下, 生成具有特殊形貌和粒度大小的 HA 晶体。因此, 制备具有特殊尺寸、形貌和物化性能的 HA 晶体是生物医学和材料科研人员的重要方向之一。本文研究了羟基磷灰石纳米棒不同尺寸的可控合成及其反应机理进行初步探讨, 并利用 X-射线衍射(XRD)、透射电镜(TEM)、高分辨透射电镜(HRTEM)、红外光谱(FT-IR)等分析测试手段对产物的化学组成和物化性能进行了表征。

在用沉淀法合成 HA 过程中, 加入不同种类和含量的氨基酸, 以考察氨基酸对生成的 HA 形貌及结构的影响。通过比较  $\text{CaCl}_2/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ /氨基酸和  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ /氨基酸两种反应体系生成 HA 晶体的结构发现, 前者体系中的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 对生成 HA 晶体形貌有干扰。此外, 研究了磷酸量、加热、陈化以及氨基酸的种类对生成 HA 晶体形貌和粒度的影响。结果表明, 当  $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ 的摩尔比为 3:1 时, 生成 HA 无定型态较多, 且 HA 晶粒比较小; 加热加快晶化过程, 使晶体长大, 晶形变得规整; 陈化一周对 HA 晶体形貌和晶粒尺寸几乎无影响; 四种氨基酸对 HA 晶体的生长都有抑制作用, 但影响程度不同, 这些影响与其侧链基团有关。按照不同的  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ /氨基酸的比例, 本研究制备出了三种稳定、粒径不同的氨基酸-HA 胶体溶液: 甘氨酸-HA、精氨酸-HA 和组氨酸-HA 胶体溶液, 实现这三种胶体溶液在室温下长期保存; 研究结果证明, 三种胶体溶液的粒径之所以不同, 主要与在制备过程中使用的氨基酸种类有关。改变氨基酸或磷酸的量会使胶体溶液沉淀, 导致制备出的氨基酸-HA 胶体溶液中溶质的粒径不同。

本论文通过沉淀法制备 HA 过程中, 加入一定量的氨基酸, 制得了特定尺寸的 HA 纳米棒, 基本实现了可控制备, 同时探讨其反应机理, 为以后的应用提供了理论基础。

**关键词:** 羟基磷灰石; 氨基酸; 骨修复; 晶体生长



---

## Abstract

Hydroxyapatite (HA) is the main inorganic mineral components of bones and teeth. HA in bone with special crystal morphology and grain size mainly is controlled by the biological molecules, for example, collagen and bone morphogenetic protein. Therefore, the focus of scientific research is preparation of HA crystals with special size, shape and physical and chemical properties. Controlled synthesis of hydroxyapatite nanorods with different sizes and its reaction mechanism have been studied in this paper, by using X-ray diffraction (XRD), transmission electron microscopy (TEM), high-resolution transmission electron microscopy (HRTEM), infrared spectroscopy (FT-IR) and other analytical testing products to characterize composition and physical and chemical properties.

In this study, synthesis of HA by precipitation process by adding different kinds and levels of amino acids to study its effect on morphology and structure of HA. By comparing two kinds of the reaction system, that is  $\text{CaCl}_2/\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{amino acid}$  and  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4/\text{amino acid}$ , it was found that  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  in the former interfere with the crystal structure and particle size of HA. In addition, the effect of the amount of phosphoric acid, heating, aging and the kinds of amino acid on the crystal morphology and particle size of HA have been studied. The results shows the  $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$  molar ratio of 3:1 generate more amorphous HA and the HA grain size is relatively smaller. Heating causing larger and more regular crystals. Aging for one week had no effect on crystal morphology and grain size of HA. Four kinds of amino acid could inhibit the growth of HA crystals, but the impact varies and is mainly related to its side chain groups.

In accordance with specific molar ratio of  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2/(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4/\text{amino acid}$ , three stable colloidal solution of amino acid-HA were prepared, glycine-HA, arginine-HA and histidine-HA colloidal solution. These colloidal solutions all can be stable at room temperature. The size of the colloidal particle differs with the kind of amino acid and to change the amount of amino acid or phosphoric acid reaction,

will result in the precipitation of colloidal solution.

This research prepared HA nanorods with a specific size by precipitation process, a certain amount of amino acids adding to the reaction system. Controlled preparation was achieved during the process. The paper also discussed the reaction mechanism, offering some theoretical support for the following application.

**Key Words:** Hydroxyapatite; Amino acids; Bone defect repair; Crystal growth

厦门大学博硕士论文摘要库

## 第一章 绪论

### 1.1 骨缺损和骨修复材料

骨缺损是人类健康面临的重要威胁之一，生理功能减退（人口老龄化）、肿瘤、感染以及工业、交通和体育等意外伤害等常可导致骨缺损，因此要对其进行修复重建以恢复骨功能。

目前来说，在骨修复重建中，主要是通过骨移植的方法对骨组织进行修复。自体骨移植是治疗骨缺损的最好方法，但自体骨移植来源有限，并且会增加创伤，取骨区有一定的并发症。骨修复重建另一方案就是采用人工骨修复材料<sup>[1]</sup>。所谓骨修复材料是指用于修复人体硬组织的生物医用材料，广泛应用于骨科、整形外科及牙科等领域，主要致力于组织和器官的形成再生，其最大优点是所形成的组织具有生物功能和活力，具有与机体相同的组织结构，因此采用这种技术进行骨缺损修复成为一种理想的修复方法。

理想的骨修复材料应该具有以下特点<sup>[2]</sup>：（一）良好的生物相容性：除满足生物材料的一般要求，如无毒、不致畸之外，还要有利于种子细胞的粘附、增殖和降解产物对细胞无毒害作用，不引起炎症反应，有利于细胞的生长和分化；（二）良好的生物降解性：基质材料在完成支架作用后应能降解，降解速率应与组织细胞生长速率相适应，并且能根据组织生长特性对降解时间进行人为调控；（三）具有三维立体多孔结构：基质材料可加工成三维立体结构，具有较高的比表面积。这种结构可提供宽大的表面积和空间，利于细胞粘附生长，细胞外基质沉积，营养和氧气进入，代谢产物排出，也有利于血管和神经长入；（四）可塑性和一定的机械强度：基质材料具有良好的可塑性，可预先制作成一定形状，并具有一定的机械强度，为新生组织提供支撑，并维持一定时间直至新生组织具有自身生物力学特性；（五）良好的材料-细胞界面：材料应能提供良好的材料细胞作用界面，利于细胞粘附、生长，更重要的是能激活细胞特异型基因表达，维持细胞正常的形态和生理功能。

### 1.1.1 医用金属材料

骨在人体中起着支撑和承载负荷的作用，因而，在骨修复材料中，具有高强度和韧性的金属材料是修复硬组织系统的最佳选择之一。

金属材料在医学上的应用已有很长的历史，具有良好的稳定性和加工性能的贵金属，如金、银、铂等，是最早用于临床治疗的。此后，铜、铅、镁、铁和钢等曾被尝试用于临床，但是由于耐腐蚀性、生物相容性以及力学性能无法达到要求而未受到广泛应用。随着金属材料研究的进步，一些牌号的不锈钢逐渐应用于临床，虽然抗腐蚀性还有待改进，但是由于易加工，价格低廉，因而成为目前应用最广的金属材料。同时，随着冶炼技术的进步，钛及其合金开始应用于整形外科。其特点是比重低、机械强度高、理化性能稳定、生物相容性良好、耐磨损、耐疲劳，弹性模量可与骨匹配，在需要承载的四肢骨和颅骨整复中应用较多。钛也不影响成骨细胞附着、生长和代谢，是较好的骨修复材料。但是，钛的生物惰性也造成其缺乏骨诱导性，不能与宿主骨组织化学性结合，仅能形成一层致密的纤维包膜，这易造成植入体机械力学适应性差，易因应力集中而松动、脱落、失效。

### 1.1.2 医用生物陶瓷材料

陶瓷材料用于骨修复也有着相当长的历史。经过多年发展，现在生物陶瓷材料可分为生物惰性陶瓷和生物活性陶瓷两大类。

生物惰性陶瓷主要有高密度氧化铝和氧化锆等，之所以称之为惰性是因为基本不与人体组织发生反应。高密度氧化铝 ( $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ ) 是最早被应用于临床的生物陶瓷，具有良好的力学性能（高强度、优良的抗腐蚀性和耐磨性）<sup>[3]</sup>，但其弹性模量与骨不匹配。氧化锆 ( $\text{ZrO}_2$ ) 具有较高的常温抗弯强度和断裂韧性、生物相容性与氧化铝相仿、高温化学稳定性比氧化铝好，常作为种植体使用。

生物活性陶瓷是与生物惰性陶瓷相对而言的。生物惰性材料在生物体内其周围将形成不同厚度的纤维组织包裹层，阻止材料与组织的直接接触。而如果生物活性陶瓷植入后，材料与组织之间将形成界面<sup>[4]</sup>，这意味着材料与组织形

成某种形式的“键合”，两者可以牢固结合。生物活性陶瓷，主要指磷酸钙，包括羟基磷灰石（hydroxyapatite, HA）和磷酸三钙（tricalcium phosphate, TCP）等很多种。这是由于人骨无机质的主要成分即为磷酸钙，它赋予骨抗压强度，是骨组织的主要承力者。人工合成的 HA 由于组成结构上与生物硬组织中的矿物极为相似，因而具有良好的生物相容性，可与自然骨形成强的骨键合，一旦细胞附着、伸展，即可产生骨基质胶原，以后进一步矿化，形成骨组织<sup>[5]</sup>。因而，目前 HA 陶瓷得到较为广泛的研究和应用。

### 1.1.3 医用高分子材料

生物医用材料用的高分子，又称医用高分子材料，根据其制备过程分为天然高分子和合成高分子材料。根据植入体内时的降解情况，可以将高分子材料分为可降解和不可降解两大类。

天然高分子材料主要来源于自然界，包括胶原蛋白、聚多糖、蚕丝等。胶原是组成人体骨组织的主要有机成分，主要从动物组织中提取获得。胶原作为天然细胞外基质材料，具有良好的生物相容性、无抗原性、可降解性和降解产物无毒副作用等组织工程支架材料必需的特性。胶原的纤维状结构有利于组织培养中的细胞粘附、生长和分化。Takahiro 等<sup>[6]</sup>利用胶原制作三维支架应用于软骨组织的再生研究，在体外培养成功获得了软骨样组织。聚多糖包括壳聚糖、海藻酸和透明质酸等。壳聚糖的化学结构同细胞外基质中的组分氨基多糖极其相似，且是多氨基的多糖类物质，因而具有良好的生物相容性和低毒性。采用冷冻干燥法制备的壳聚糖/明胶多孔复合支架，提高了支架的压缩模量。Shen 等<sup>[7]</sup>采用冷冻干燥法制备壳聚糖/明胶多孔支架，并提高了支架的压缩模量。

目前常用的人工合成高分子材料主要包括聚乳酸、聚羟基乙酸及其共聚物、聚偶磷氮、聚原酸脂、聚己内脂、聚脂尿烷、聚羟丁脂及其共聚物等。人工合成高分子具有较强的可控性，可精确控制其形状、分子量、降解时间、降解率等，从而成为组织工程重要的支架材料。其中，聚乳酸、聚羟基乙酸已被美国食品与药品管理局批准可用于手术缝线和组织工程支架材料。

### 1.1.4 医用复合材料

由于单一类型材料难以满足骨组织工程用细胞外基质材料的要求,通过合适的方法将几种单一材料组合,其性能上取长补短,形成复合型材料,在实际应用中取得了良好的效果。按其复合材料的成分主要分为以下两种:高分子材料之间的复合、高分子材料与无机材料之间的复合。

将胶原和壳聚糖复合后,壳聚糖与胶原结合后可延迟开始降解的时间。这有利于细胞和自体组织长入。Chalonglarp 等<sup>[8]</sup>根据细胞的生长特点,研制了胶原/壳聚糖支架,支架有效地促进 L929 细胞增殖并加速。结果表明,胶原/壳聚糖支架促进细胞的增殖和活性。

近年来,研究发现从模拟人工骨的有机/无机复合材料从生物模拟的角度来看,若骨修复材料与人骨的结构和组分越相近,则其骨诱导功能越强。人骨的基体材料主要由无机磷灰石微晶和有机胶原纤维组成,并且磷灰石微晶沿胶原纤维方向做定向排列。因此构建模拟人工骨的有机/无机复合材料主要有以下三方面的考虑:(一)组分的相近性;(二)磷灰石微晶的生物模拟合成;(三)磷灰石微晶的定向排列。其中前两点是为了使复合材料获得最佳的骨诱导性能,能够代替自体或异体移植骨来使用,而第三点则是希望材料获得较好的力学性能。无机磷灰石组分对整个材料的骨诱导性能至关重要,一些研究工作者对其在模拟体液的条件下(SBF 缓冲溶液)生物模拟合成进行了研究。对于有机/无机复合材料来说,可降解的无机组分还可影响到有机组分的降解速率,其溶解重沉积过程能够阻碍或抑制材料内部输水孔洞的形成,从而使材料的整体降解速率下降,减缓了材料的机械强度随降解过程的衰减速率。

Furukawa 等<sup>[9]</sup>采用高强 HA 制备高强 HA/聚乳酸复合材料的研究发现,材料在植入动物体内 25 周后弯曲强度仍在 200 MPa 以上,高于皮质骨内固定材料抗弯强度 200 MPa 的最低要求,52 周后仍有 150 Mpa。8 周后分子量降低为原来的 45%,52 周后降低为原来的 10%,在试验期内无免疫反应,而且通过锻烧复合材料中的 HA 还可以调节复合材料的降解速率,因此该复合材料有望作为骨折内固定材料,广泛应用于临床。

许多具有骨传导能力的材料不具备骨诱导能力,将生物相容性好、有骨传导能力并在体内可生物降解的人工材料与具有诱骨活性的物质结合可以使骨

缺损修复材料拥有骨传导和骨诱导的双重特性，提高骨愈合的速度。目前研究较多的有骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )、胰岛素样生长因子 (Insulin-like growth factor, IGF-I)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGFs)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等。其中，研究比较深入的是 BMP，它是一类酸性多肽，能诱导未分化的间充质细胞不可逆地分化为成骨细胞和软骨细胞，从而诱导新骨形成，且 BMP 的作用无种属特异性，具有跨种属诱导成骨的能力，新骨形成量一般与 BMP 植入量成正比相关<sup>[10]</sup>。

纳米复合材料也是一种重要的复合骨修复材料。纳米材料不仅从尺寸上模拟了细胞外基质，还由于其尺度效应，具有独特的表面性能，比如：表面的拓扑结构、表面能等，纳米材料的表面特性对蛋白吸附有调节作用。纳米材料更有利于组织的再生。

Jie 等<sup>[11]</sup>模仿天然骨构成，在基体聚甲基丙烯酸- $\beta$ -羟乙酯 (poly-2-hydroxyethylmethacrylate, PHEMA)/聚己内酯 (polycaprolactone, PCL) 中加入纳米羟基磷灰石制备纳米复合材料。将复合材料浸入模拟体液中，得到类骨磷灰石层，并且可以促进原代成骨细胞的增殖和生长。Sato 等<sup>[12]</sup>将包被传统 HA、nano-HA 及不包被 HA 的钛材料植入小鼠颅骨，六周后观察小鼠伤口的愈合情况，发现包被 nano-HA 的实验组有更多的新骨生成，且周围分泌了大量的胶原蛋白。李玉宝等<sup>[13]</sup>用共沉淀法制成了纳米磷灰石/聚酰胺复合材料，通过常压共溶法直接用纳米磷灰石浆液制备了纳米 HA 晶体/聚酰胺生物活性材料，均获得了高纳米 HA 含量和分散均匀的复合材料。测试表明 HA 以纳米级均匀地分散在聚酰胺基体中。在复合材料的两相界面间有化学键形成，此复合材料的抗压、抗弯强度和弹性模量与人体皮质骨类似。

## 1.2 HA 国内外研究现状

### 1.2.1 HA 晶体形貌和性质

研究发现，骨中的 HA 具有特殊的形貌、理化性能、良好的生物相容性、生物活性和骨传导作用。人工合成的 HA 晶体脆性大、强度低，抗折强度和断

裂韧性指标均低于人工致密骨的特性，从而限制了它在临床的实际应用。因此，制备具有特殊尺寸、形貌和物化性能的 HA 复合材料成为生物医学和材料的科研人员的研究重点。

自然骨和牙齿是由无机材料和有机材料复合在一起形成的复合体。其中的无机材料大部份是磷灰石结晶，自然骨的有机物质的主要是纤维性蛋白骨胶原。HA 的结晶结构和化学组成均相似于人体骨骼中的磷灰石，体内骨的形成主要是在生物分子，例如，胶原、骨形态蛋白等物质调控下生成具有特殊的形貌和低结晶度的 HA 晶体。HA 能与骨形成牢固的化学键合，同时具有良好的骨传导性和细胞相容性<sup>[14]</sup>。在骨质中，HA 含量大约占 60%，HA 是一种长度为 40-60 nm、径向约 20 nm 的针状或柱状的磷灰石晶体，在牙齿中长达 100 nm 以上，HA 的含量更高达 97%。它们或定向螺旋排列，或相互缠结，构成多种织构。不同的织构形成了骨在纳米尺寸上的功能单元，如束状结构和团聚结构适于承受高强度，而卷曲和梳状交织结构具有很好的韧性，并有利于营养物质的传递。

人工合成的 HA 的分子式为  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ，是空间群为 P63/m 的六方晶系的结晶结构，其晶胞参数分别是<sup>[15]</sup>： $a=b=0.942 \text{ nm}$ ， $c=0.6875 \text{ nm}$ ， $Z=2$ ，其晶体结构图 1-1 所示<sup>[16]</sup>，一个 HA 晶胞中含有十个  $\text{Ca}^{2+}$ ，六个  $\text{PO}_4^{3-}$ ，和两个  $\text{OH}^-$ 。10 个  $\text{Ca}^{2+}$  占据两种位置，六个  $\text{Ca}^{2+}$  中三个位于  $Z=1/4$ （或 0.25）、另三个位于  $Z=3/4$ （或 0.75）的位置、四个  $\text{Ca}^{2+}$  占  $Z=0$  和  $Z=1/2$ （或 0.5）的位置。 $\text{Ca}^{2+}$  很容易与一价或二价阳离子，如  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Sr}^{2+}$  发生交换。 $[\text{OH}]^-$  位于 HA 晶胞的四个角上， $[\text{OH}]^-$  位置易被卤素元素替代，并且置换速度非常快。一个 P 原子被四个 O 原子包围形成  $[\text{PO}_4]$  四面体。六个  $[\text{PO}_4]$  四配位体分别位于  $Z=0.25$  和  $Z=0.75$  的平面上，这些  $[\text{PO}_4]$  四面体形成的网络使得 HA 的结构具有很好的稳定性。



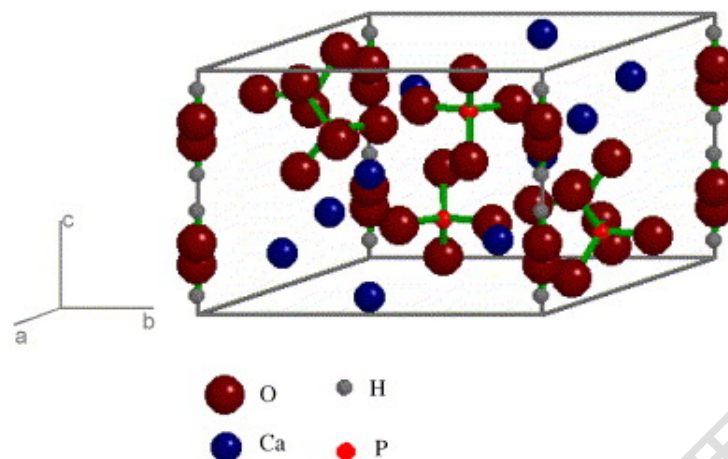


图 1-1 空间群为 P63/m 的 HA 晶胞<sup>[16]</sup>

Figure 1-1 The unit cell of hydroxyapatite in P63/m space group<sup>[16]</sup>

## 1.2.2 HA 的合成方法

自从 20 世纪 50 年代以来，HA 的合成得到了医学和材料学领域的广泛研究，早期 HA 的合成方法有高温固相法、水热法和沉淀法<sup>[17]</sup>等。随着纳米技术的发展和克服 HA 材料原有缺陷的要求，90 年开始了纳米 HA 合成的研究。目前，国内外纳米 HA 的合成方法大体上可分为固相合成和液相合成。其中，固相合成法又包括机械化学法合成、高温固相合成法、微波固相合成、冲击波合成法和自组装法。液相合成法包括沉淀法、水热法、溶胶-凝胶法、超声波合成法、微乳液法、自蔓延燃烧法、快速均匀沉淀法和电化学沉积法。

### 1.2.2.1 机械化学法合成

机械化学法是利用研磨压力打乱物质表面键合，并且从热力学和动力学的角度同时提高反应速度。Silva 等<sup>[18]</sup>将  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  与  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{CaHPO}_4$  与  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$  与  $\text{P}_2\text{O}_5$ 、 $\text{CaHPO}_4$  与  $\text{CaCO}_3$  四组固体混合物研磨 60 h，获得了 22-39 nm 的羟基磷灰石粉体。该法简单易行，但合成的粉体形状不规则，因此一些纳米材料的特性表现不明显。

### 1.2.2.2 高温固相合成法

以固态磷酸钙及其它化合物的混合物为原料在高温下通入水蒸汽,可以得到符合化学计量、无晶格收缩、结晶性能好的羟基磷灰石粉末。该法的优点是可以得到无晶格缺陷和结晶程度高的 HA 晶体。缺点是原料粉末需要长时间混磨、易污染、反应速度慢、产物粒径大、产物的活性较差。

### 1.2.2.3 微波固相合成法

冯杰等<sup>[19]</sup>将  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  与  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  在纯固态下,经充分研磨后用微波加热 30 s 获得粒径为 40 nm 的羟基磷灰石粒子。当 Ca/P 为 1.67 时,用微波间隔加热 1 min 可获得规则的直径在 60-80 nm、长度约 400 nm 左右的羟基磷灰石纳米棒。该方法反应条件温和、反应步骤简单易于操作,且能在极短时间内合形成貌规则和晶型完美的纳米羟基磷灰石,有望实现羟基磷灰石材料的大规模产业化<sup>[20]</sup>。

### 1.2.2.4 冲击波合成法

所谓冲击波合成法是利用冲击波产生的超高压、高温在极短时间内使反应物质,发生物理化学的变化。目前,冲击波作为材料研究的重要手段,已被广泛用于探索和研究材料的合成、改性和活化等。利用冲击波已制备出一些无机粉末材料,但有关羟基磷灰石粉末的冲击波合成及改性研究,在国内外的相关文献中报道甚少。

Koumoulidis 等<sup>[21]</sup>用高能量的冲击波分散设备制备了羟基磷灰石单晶颗粒。得到的羟基磷灰石单晶颗粒是无孔的、各向异性增长、钙/磷原子比非常接近理论值的晶体粒子。颗粒的平均尺寸为长 140-1300 nm,宽 20-100 nm,厚 10-40 nm。该高速分散设备为晶体在[001]方向的生长提供了适合的条件。羟基磷灰石颗粒形成聚集体的平均直径为 1-5  $\mu\text{m}$ 。

### 1.2.2.5 自组装法

自组装法,即通过分子间特殊的相互作用,组装成有序的纳米结构,实现

高性能化和多功能化，其主要原理是分子间力的协同作用和空间互补，如静电吸引、氢键、疏水性缔合等。Rhee 等<sup>[22]</sup>将硫酸软骨素溶于 0.7 mol/L 的  $\text{H}_3\text{PO}_4$  溶液中，再将该混合溶液缓慢加入 0.45 mol/L 的  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  溶液中，同时剧烈搅拌并调整 pH 为 9.0，得到在硫酸软骨素上沿 c 轴定向生长的羟基磷灰石纳米颗粒。

#### 1.2.2.6 沉淀法

沉淀法通过把一定浓度的钙盐和磷盐混合搅拌，在一定的 pH 值下发生化学反应，产生胶体羟基磷灰石沉淀物，在一定温度下煅烧得到羟基磷灰石晶体粉末。该法制备过程简单易行，合成粉末的纯度高、颗粒细，而且成本较低，是目前普遍采用的一类制备医用羟基磷灰石粉体的方法。Mobasherpour 等<sup>[23]</sup>以水合硝酸钙和二磷酸氢铵溶液为原料，用沉淀法合成了羟基磷灰石粉末，用傅立叶变换红外光谱 (FTIR)、X 射线衍射 (XRD) 和同步热分析 (STA) 等测试证实了生成的 HA 粉末。透射电子显微镜 (TEM) 和扫描电子显微镜 (SEM)，来估计粉末的粒径和形貌观察和粉末结块的状态。

#### 1.2.2.7 水热法

水热法是指在密封压力容器中，以水或有机溶剂作为反应介质，在高温、高压下，使难溶或不溶的物质溶解并重结晶的方法。水热法合成羟基磷灰石在 160-200°C、1.0-2.0 MPa 的蒸汽压条件下，通过添加  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  来调整 Ca/P 在 1.50-1.67，可制得针状结晶的单相羟基磷灰石。该法最大的优点是产物直接为晶态，粒度均匀、形态比较规则，且无须烧结晶化，可以减少在烧结过程中难以避免的团聚，改变反应条件可以得到不同晶体结构和结晶形态的产物。随着水热合成温度的提高和时间的延长，晶粒发育越完整、粒度越大。但此法对设备要求很高，而且成本也很高。

#### 1.2.2.8 溶胶-凝胶法

溶胶-凝胶法采用钙的柠檬酸盐或乙酸钙与磷酸反应获得溶胶，溶胶在一定条件下老化为凝胶，凝胶在真空状态下经低温干燥和高温煅烧处理，获得纳米

级羟基磷灰石<sup>[24]</sup>。Deptula 等<sup>[25]</sup>将溶胶凝胶工艺与水的萃取相结合, 先将乙酸钙与磷酸按一定的钙磷比相混合, 然后将混合溶液倒入 2-乙己醇和 Span 80 中形成乳液, 通过不断注入脱水的 2-乙己醇循环处理, 可将溶液中的水分萃取出来, 胶体固化。高温处理后获得球形的 HA 粉体。该法的特点是原料混合均匀, 产品粒子化学均匀性好、纯度高、颗粒细, 可容纳不溶性组分或不沉淀组分, 烘干后凝胶颗粒烧结温度低。但其原料价格高, 有机溶剂毒性及高温热处理时颗粒容易快速团聚等因素制约了这种方法的应用。

### 1.2.2.9 超声波合成法

超声波在水介质中引起气穴现象, 使微泡在水中形成、生长和破裂, 激活化学物种的反应活性, 从而有效地加速液体和固体反应物之间非均相化学反应的速度。超声波法合成的羟基磷灰石粉末非常细、粒径分布范围窄, 而且这种合成方法在某些方面比其他加热的方法更为有效, 但其反应机制还不十分清楚。Cao 等<sup>[26]</sup>以  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  和尿素为原料, 采用超声波合成法制备出无团聚、粒度小、活性高的羟基磷灰石纳米粉体, 并详细研究了不同反应条件和超声功率对羟基磷灰石晶型及颗粒度的影响。

### 1.2.2.10 微乳液法

微乳液法是利用两种互不相容的溶剂在表面活性剂的作用下形成一个均匀的乳液, 从乳液中析出固相。用微乳液法制备纳米羟基磷灰石的报道很少, Kaili 等<sup>[27]</sup>以十六烷基三甲基溴/正戊醇微乳液/正己烷水热条件下, 以 w/o 微乳技术合成 HA 单晶纳米棒, 单晶直径为 25-40 nm, 长为 55-350 nm。通过该微乳液体系制备出的 HA 具有单分散、粒径范围窄等优点。微乳液法实验装置简单, 操作方便, 合成的纳米颗粒粒径可控、分布较窄、颗粒细小、大小均一, 是制备均匀大小尺寸颗粒的理想微环境。

### 1.2.2.11 自蔓延燃烧法

自蔓延燃烧法是以溶胶-凝胶法为基础, 利用硝酸盐与羧酸反应, 在低温下实现原位氧化自发燃烧, 快速合成羟基磷灰石前驱体粉末。该法具有实验操作

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库