

# 玻璃基骨水泥生物活性的研究

付 强, 周 萁, 黄文昂, 王德平

(同济大学 材料科学与工程学院, 上海 200092)

**摘要:** 以  $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$  系统生物玻璃和磷酸铵调和液混合制得玻璃基生物骨水泥(GBC), 利用 X-衍射(XRD)、扫描电镜(SEM)和红外光谱(FTIR)对产物的晶相、化学组成和显微结构进行了分析. 结果表明, 随着浸泡时间的增加, 玻璃基骨水泥(GBC)中的玻璃相逐步向类骨状羟基磷灰石(HAP)微晶转化, 所生成的 HAP 晶体端面尺寸分布在 30~50 nm 之间, 这表明 GBC 中所生成的 HAP 晶体与人体骨中生物 HAP 很相似, 会具有良好的生物活性. FTIR 的结果表明,  $\text{CO}_3^{2-}$  会部分地进入到 HAP 的晶格结构中, 形成碳酸羟基磷灰石. GBC 中所生成的 HAP 晶体在形貌、结构和组成等多方面均与人体骨类似, 有利于作为生物医用材料的应用.

**关键词:** 玻璃基; 生物骨; 水泥; 羟基磷灰石; 生物活性

**中图分类号:** TB 321

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-374X(2004)09-1178-05

## Investigation on Bioactivity of Glass Based Bone Cement

FU Qiang, ZHOU Nai, HUANG Wen-hai, WANG De-ping

(School of Material Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092, China)

**Abstract:** Glass based bone cement (GBC) was synthesized by mixing  $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$  based glass powder with ammonium phosphate liquid. Phase structure, chemical composition and microstructure of the final products of GBC were measured and observed using X-ray diffraction(XRD), Fourier transform infrared spectroscopy(FTIR) and scanning electron microscopy (SEM) respectively. The results show that with a longer immersion time in simulated body fluid (SBF), the glass phase in GBC gradually changed to hydroxyapatite(HAP). It is also indicated that the crystal formed in GBC belongs to a bone-like hydroxya-carbonate apatite crystallite with the end plane granularity 30~50 nm. Participation of structural carbonate into HAP crystal structure was demonstrated by FTIR. HAP produced in GBC has great similarity in crystal morphology, structure and composition with natural bone HAP. GBC seems to be a greatly desirable biomedical material with high bioactivity.

**Key words:** glass based; bone; cement; hydroxyapatite; bioactivity

近年来,作为一种优良的骨粘结修复材料,对骨水泥的研究和开发已经引起了人们的广泛重视. 传统的聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethylmethacrylate,

PMMA)骨水泥由于生物相容性差,降解产物对人体有害<sup>[1]</sup>,已逐渐为具有生物活性的无机骨水泥材料所取代. 自固性磷酸钙骨水泥 (calcium phosphate

收稿日期: 2003-07-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(50272041);上海市科委纳米技术专项发展基金资助项目(0144nm064)

作者简介: 付 强(1980-),男,山东济宁人,硕士生. E-mail: fuharry@hotmail.com

cement, CPC)和玻璃基生物活性骨水泥(glass based bone cement, GBC)由于具有良好的生物相容性和一定的力学强度已成为目前主要研究的替代材料。CPC由于力学性能较差,因而国外的研究多集中于生物玻璃粉末与PMMA、双酚- $\alpha$ -甲基丙烯酸缩水甘油酯(bisphenol- $\alpha$ -glycidyl dimethacrylate, BIS-GMA)树脂等溶剂复合以获得较高的力学性能<sup>[2,3]</sup>,但对单纯玻璃基骨水泥的内部显微结构和性能的研究尚无报道。笔者对由CaO-SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>系统生物玻璃所制得的玻璃基生物骨水泥系统内部的显微结构进行了观察,并对其生物活性机理进行了研究,为进一步研究和开发生物活性水泥在临床的应用奠定基础。

## 1 实验方法

### 1.1 材料的制备

#### 1.1.1 玻璃粉末的制备

由于Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>晶体具有比较好的水硬性,而CaSiO<sub>3</sub>晶体机械强度较大,可参照二者的配比来设计玻璃成分,同时兼顾制备工艺和最终的材料性能,从而确定表1的玻璃化学组成。将其配合料在1500~1550℃熔制4~6h,随后淬冷;将制得的玻璃,经球磨粉碎至1~5μm,供实验用。

表1 基玻璃的化学组成

Tab.1 Chemical compositions of glass

$w(\text{SiO}_2)/\%$	$w(\text{P}_2\text{O}_5)/\%$	$w(\text{CaO})/\%$
25~35	15~25	40~50

#### 1.1.2 试样制备

将玻璃粉末与磷酸铵调和液按照固液比为0.45 g·ml<sup>-1</sup>,调配成浆体状,制成7 mm×7 mm×12 mm方形块体试样,置于温度为37℃、湿度为95%的302A型调温调湿箱中养护1h,取出后浸泡在37℃的人体模拟体液(simulated body fluid, SBF)中,每24h更换SBF。在不同的时间将试样取出,供测试用。

#### 1.2 Ca<sup>2+</sup>溶出量测定

利用EDTA(ethylene diamine tetraacetic acid)法对不同浸泡时间骨水泥的Ca<sup>2+</sup>溶出量进行测定。

#### 1.3 X射线衍射分析

分别将在37℃的SBF中浸泡不同时间的GBC试块干燥、粉碎,利用D/max 2550 v型X-射线衍射仪,对粉末试样进行晶相分析。

### 1.4 扫描电镜分析

对在37℃的SBF中浸泡不同时间的GBC块状试样,利用JSM-6700F型场发射扫描电镜(SEM)对显微结构分别进行观察。

### 1.5 红外吸收光谱分析

利用FTS-40 BIO-RAD型傅立叶红外光谱仪(FTIR, FTS-40 BIO-RAD)对在SBF中浸泡不同时间的GBC化学组成进行了分析。

## 2 结果和讨论

### 2.1 GBC的晶相分析

本文所用玻璃粉末的成分设计中,网络形成氧化物SiO<sub>2</sub>与P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>的含量相近,[SiO<sub>4</sub>]<sup>4-</sup>和[PO<sub>4</sub>]<sup>3-</sup>2种四面体结构共同组成玻璃结构的骨架,而Ca<sup>2+</sup>分布于网络体间隙之间。在玻璃成分中,大量引入的网络体外阳离子和P=O不饱和键的存在使得磷氧四面体和硅氧四面体容易分离,这样玻璃分离成富磷相和富硅相<sup>[4,5]</sup>,而且P<sup>5+</sup>具有比Si<sup>4+</sup>更高的场强 $Z/a^2$ (分别为2.1和1.5, Z为离子电价, a为离子半径),这就使大量的Ca<sup>2+</sup>聚集在P<sup>5+</sup>的周围形成钙磷相。在玻璃粉末中,富磷相和富硅相结合薄弱,因而当玻璃粉末受到体液作用时很容易水解。此外玻璃粉末粒度较小(1~5μm)、比表面积非常大,也有利于玻璃粉末的水解,于是,GBC中Ca离子的质量摩尔浓度 $m_{\text{Ca}}$ 随着浸泡时间的增加而逐步增大(见图1)。

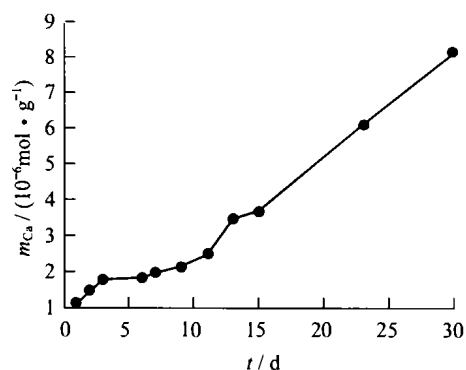


图1 钙离子溶出量随浸泡时间的变化

Fig.1 Calcium content dissolved from GBC with immersion time

由于Ca<sup>2+</sup>从GBC中溶出进入溶液而使玻璃表面SiO<sub>2</sub>相对含量增高。同时在调和液和SBF的水化作用下,其网络结构很容易解离。于是网络中的Si—O—Si键被瓦解打断,在玻璃表面形成结构疏松的

含水硅酸凝胶层( $\text{Si}(\text{OH})_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ )。这些凝胶层的聚合反应又会在玻璃表面上形成一富含  $\text{SiO}_2$  的多孔胶体层<sup>[6,7]</sup>。这一多孔胶体层为晶核的形成提供了良好的生长界面。于是在玻璃粉末表面不断析出的  $\text{Ca}^{2+}$  与调和液中的  $\text{HPO}_4^{2-}$  作用,在  $\text{SiO}_2$  胶体层上聚集形成  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$  无定形层。在  $37^\circ\text{C}$  和 pH 为 7.4 的介质条件下,磷灰石族化合物的溶解度最小<sup>[8]</sup>,在此条件下,即使  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{HPO}_4^{2-}$  形成其他磷酸盐也是处于不稳定状态,会重新溶解。因此 SBF 中  $\text{CO}_3^{2-}$  等离子的掺杂及富含  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$  层的脱水、聚合和晶化作用,使得该层最终形成结晶态的含有碳酸根的 HAP 层。

从对在 SBF 中浸泡不同天数的试样进行的 X 射线衍射分析结果(见图 2)可以看出,GBC 中所形成的 HAP 晶体属于弱结晶结构,GBC 的数据来自参考文献[9]。比较 3 个衍射图谱可以发现,随着浸泡时间的增加,(300)晶面( $2\theta = 32.9^\circ$ )衍射峰强度有所增加,峰呈尖锐化趋势,而(002)晶面( $2\theta = 25.8^\circ$ )衍射峰强度增加更加显著,呈尖锐化趋势也更加明显,这表明随着浸泡时间的延长 GBC 中的 HAP 晶体存在着向完善的柱状晶体转化的趋势。

从图 2 可以看出,随着浸泡时间的延长,GBC 中 HAP 衍射峰强度逐渐增加,且峰趋向于变窄。在 7 d 时已经观察到有一定量的 HAP 生成,但是同时也可以看出 GBC 的一些衍射峰强度比较小,峰也比较宽,说明 HAP 的晶体还不多,发育不完善,晶形较小。随着浸泡时间达到 15 d 和 30 d,GBC 中 HAP 晶体的发育会逐步完善。在 GBC 中,玻璃粉末水化,会在玻璃粉末表面形成一个多孔的  $\text{SiO}_2$  胶体层,SBF 溶液中的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{HPO}_4^{2-}$  通过这一胶体层,在适当

的温度和 pH 的条件下,最终生成 HAP。随着浸泡时间的增加,玻璃粉末中的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{HPO}_4^{2-}$  溶解的量也会增多,于是 HAP 晶体长大,日趋完善,使 HAP 晶体逐步发育完善,其衍射峰也相应变窄变锐。随着浸泡时间的延长,GBC 中无定型的玻璃相逐渐减少,而晶体的含量逐渐增多。

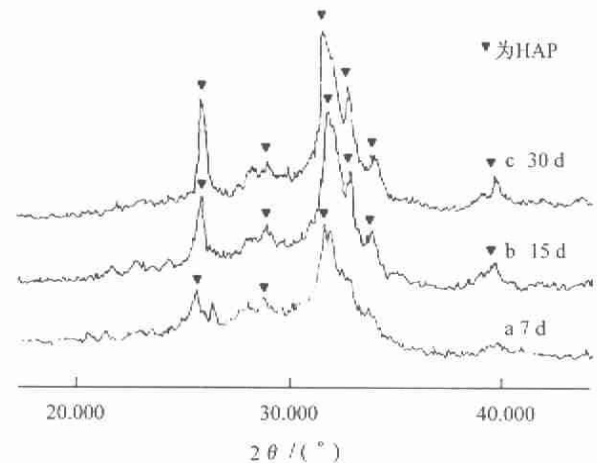


图 2 不同浸泡时间的 GBC 的 X 射线衍射图

Fig. 2 XRD patterns of GBC sample for different immersion time

## 2.2 GBC 显微结构分析

利用扫描电镜对在 SBF 中浸泡不同时间的 GBC 块状试样内部结构进行了分析,结果如图 3 所示。

研究表明<sup>[10,11]</sup>,在玻璃或陶瓷的表面所生成的具有生物活性的类骨状羟基磷灰石是材料具有生物活性从而与人体骨结合的前提。因而 GBC 在人体模拟液的浸泡过程中是否有类骨状 HAP 的生成也是其是否具有生物活性的一个重要标志。

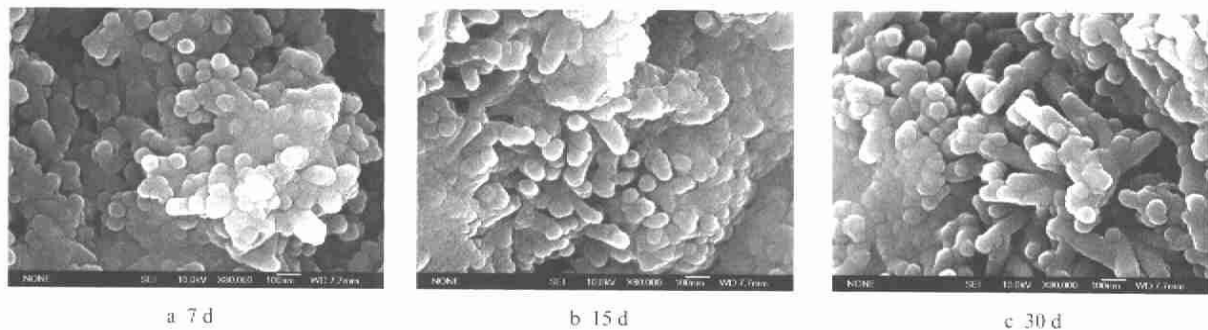


图 3 不同浸泡时间 GBC 的 SEM 照片

Fig. 3 SEM of GBC sample for different immersion time

从图 3 中可以看出 GBC 中所生成的 HAP 晶体主要分布在玻璃粉末结合的界面处,而且随着浸泡时间的延长,晶体形貌从 7 d 时的粒度在 30~50 nm 的球状晶体(见图 3a),逐步向发育较好的柱状晶体转化.到 30 d 时,在玻璃粉末的界面之间所生成的 HAP 晶体相对比较完善,呈典型的六方柱状结构,其端面尺寸分布于 30~50 nm 之间(见图 3c).对比图 3a,b 和 c 可以看出,随着浸泡时间的增加,GBC 中 HAP 的长度逐步增加,7 d 时为颗粒状晶体,15 d 时形成长度为 100~200 nm 的柱状晶体,而到 30 d 时其长度达到 200~300 nm.同时可以看出,在 HAP 晶体长度增长的同时其端面尺寸基本维持在 30~50 nm.从晶体学的角度考虑,在玻璃粉末界面处由于 SBF 和调和液的水化作用使得玻璃粉末水化所产生的  $\text{Ca}^{2+}$  溶解于界面的溶液之中,从而使得界面处的溶液  $\text{Ca}^{2+}$  含量过饱和,于是钙磷化合物中溶解度最小的 HAP 晶核就易于析出,而玻璃粉末表面所形成的多孔  $\text{SiO}_2$  胶体层则为这些晶核提供了理想的成核点<sup>[6]</sup>.在诱导成核作用下,HAP 晶体在 pH 值大于 7.4 的 SBF 中的析出是一个自发过程.一旦沉析过程发生,固相将发生自发的自我催化,于是随着浸泡时间的延长以及  $\text{CO}_3^{2-}$  等离子的掺杂, $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$  无定形化合物会发生一系列组成、结构的调整,最终形成热力学上稳定的碳酸羟基磷灰石.从 7 d 和 15 d,30 d 的 SEM 图片对照中可以看出,GBC 中所生成的 HAP 的端面尺寸没有显著变化,而长度有所长大.

从 GBC 的 X 衍射图谱(见图 2)中(002)晶面的衍射峰随 GBC 浸泡时间的延长,而呈明显的尖锐化,而(300)晶面没有显著变化,以及 SEM 图(见图 3a,b 和 c)中 HAP 晶体端面尺寸变化不明显而长度显著长大的现象可以判断,随浸泡时间延长,在 GBC 中所生成的 HAP 晶体主要沿  $c$  轴方向的尺寸增长,而沿  $a$  轴方向的晶体尺寸则基本不变,这表明 HAP 晶体是沿晶轴方向生长的,于是就形成了 SEM 图中所观察到的柱状 HAP 晶体.

已有研究表明<sup>[12]</sup>,在人体骨中所存在的生物 HAP 是一种细针状晶体,直径约数十纳米,为弱结晶和非化学计量比的晶体,含有  $\text{CO}_3^{2-}$  等基团.从 GBC 的 XRD 图谱和 SEM 照片可以分析得出,GBC 中所形成的 HAP 晶体为弱结晶特征且其端面尺寸分布在 30~50 nm.这就是说 GBC 中所形成的 HAP 在结晶度和尺寸方面都和生物 HAP 很相似,因而这使得 GBC 具有较好的生物活性.

## 2.3 FTIR 分析

从玻璃粉末的 FTIR 图谱(见图 4a)可以看出,反应前,谱线中在波数  $\sigma = 493 \text{ cm}^{-1}$  附近存在着 Si—O—Si 基团的弯曲振动,在  $\sigma = 550 \text{ cm}^{-1}$  处存在着无定形态的 P—O 键弯曲振动,而在  $\sigma = 700 \sim 1\,300 \text{ cm}^{-1}$  出现较宽的吸收峰的则表明 P=O 键的伸缩振动和  $[\text{SiO}_4]$  基团的存在.这验证了前文所提到的玻璃粉末网络组成即玻璃粉末以磷氧四面体和硅氧四面体为网络形成体,同时玻璃网络中存在着 P=O 不饱和键.

从在 SBF 中浸泡 7 d 以后 GBC 的 FTIR 图谱可以观察到 Si—O—Si 弯曲振动基团 ( $\sigma = 493 \text{ cm}^{-1}$ ) 和无定形态 P—O 键弯曲振动 ( $\sigma = 550 \text{ cm}^{-1}$ ) 的消失,以及  $\sigma = 700 \sim 1\,300 \text{ cm}^{-1}$  处的吸收峰变窄而强度增加.同时,在  $\sigma = 464 \text{ cm}^{-1}$  附近出现了 O—Si—O 的变形振动峰,这验证了富  $\text{SiO}_2$  层的形成.在  $\sigma = 560 \text{ cm}^{-1}$  和  $\sigma = 602 \text{ cm}^{-1}$  处的谱带所对应的为结晶态 P—O 键弯曲振动,  $1\,080 \text{ cm}^{-1}$  处的较强谱带为 P=O 双键的伸缩振动峰.结合图 2 的 XRD 图谱可以判断形成的晶体为碳酸羟基磷灰石晶体<sup>[13]</sup>.

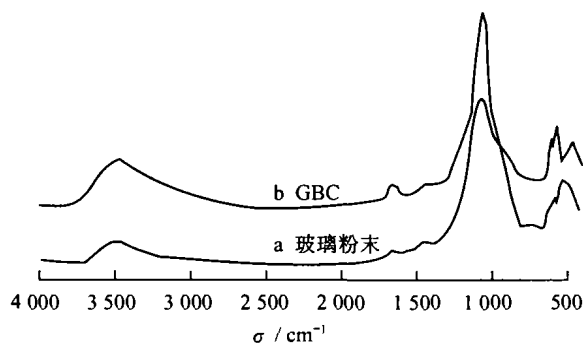


图 4 玻璃粉末及浸泡 7 d 的 GBC 试样 FTIR 图谱

Fig. 4 FTIR spectra of glass powder and GBC sample for 7 days immersion

GBC 由于浸泡于 SBF 中,因而溶液中的  $\text{CO}_3^{2-}$  易于通过  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$  无定形层掺杂到 HAP 晶体中,从而形成了碳酸羟基磷灰石(HCA).而且由于  $\text{CO}_3^{2-}$  取代部分  $\text{PO}_4^{3-}$  进入 HAP 结构,会引起晶格畸变,从而对晶体的生长起到抑制作用,阻止了晶粒尺寸的进一步长大,从 SEM 图片可以看出在 30 d 时所形成的 HAP 晶粒尺寸(200~300 nm)仍保持在较小的范围内.

人体骨中 HAP 为含有  $\text{CO}_3^{2-}$  的纳米 HAP 微晶,因而 GBC 中  $\text{CO}_3^{2-}$  进入到 HAP 晶格,必然会使

GBC 中形成的 HAP 与人体生物 HAP 具有很大的相似性,从而使得 GBC 具有良好的生物活性.

### 3 结论

(1) GBC 在人体模拟液中浸泡 7 d 时即有少量羟基磷灰石晶体生成,并且随着浸泡时间的延长其晶体发育逐步完善.

(2) GBC 中所生成的磷灰石为弱结晶度的类骨状羟基磷灰石微晶,这些微晶主要分布于玻璃粉末的界面之间,端面尺寸为 30~50 nm,这使得 GBC 具有良好的生物活性.

(3) 随着在 SBF 中浸泡时间的延长,会有部分  $\text{CO}_3^{2-}$  进入到羟基磷灰石晶体结构,从而使得 GBC 中所形成的羟基磷灰石在化学组成上与人体骨具有很大的相似性.

#### 参考文献:

- [1] Malony W J, Jasty M, Rosenberg A, et al. Bone lysis in well-fixed cemented femoral components[J]. J Bone Joint Surg, 1990, 72-B:966-970.
- [2] Tamura J, Kwanabe K, Kobayashi M, et al. Mechanical and biological properties of two types of bioactive bone cements consisting MgO-CaO-SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-CaF<sub>2</sub> glass and glass-ceramic powder[J]. J Biomed Mater Res, 1996, 30(1):85-94.
- [3] Shinzato S, Nakamura T, Kokubo T, et al. Bioactive bone cement: Effects of phosphoric ester monomer on mechanical properties and osteoconductivity[J]. J Biomed Mater Res, 2001, 56(4): 571-577.
- [4] Voggel W. 玻璃科学技术前沿[M]. 干福熹译. 北京: 中国建筑工业出版社, 1984.
- [5] 干福熹. 现代玻璃科学技术: 下册[M]. 北京: 科学技术出版社, 1990.
- [6] Ohtsuki C, Kokubo T, Takatsuka K, et al. Compositional dependence of bioactivity of glasses in the system CaO-SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: Its in vitro evaluation[J]. J Ceram Soc Jpn, 1991, 99:1-6.
- [7] Cho S B, Miyaji F, Kokubo T, et al. Apatite formation on silica gel in simulated body fluid: Effects of structural modification with solvent-exchange[J]. J Mater Sci Mater Med, 1998, 9(5):278-284.
- [8] de Aza P, Cuitian F, Merlos A, et al. Bioceramics-simulated body fluid interfaces: pH and its influence of hydroxyapatite formation[J]. Mater Sci Mater Med, 1996, 7(7): 399-402.
- [9] 周 蔡, 黄文岳, 张 娟, 等. 玻璃基生物水泥的结构研究[J]. 玻璃与搪瓷, 2001, 29(3):24-26.
- [10] Hench L L. Bioceramics: From concept to clinic[J]. J Am Ceram Soc, 1991, 74(7):1487-1510.
- [11] Kokubo T. Bioactive glass ceramics: Properties and applications[J]. Biomaterials, 1991, 12(2):155-163.
- [12] Park J B, Lakes R S. In biomaterials: An introduction[M]. New York: Plenum Press, 1992.
- [13] Filho O, Torre La, Hench L L. Effect of crystallization on apatite-layer formation of bioactive glass 45S5[J]. J Biomed Mater Res, 1996, 30(4):509-514.

(编辑: 杨家琪)

#### ·下期文章摘要预报·

### 滑动环索连接节点在弦支穹顶结构中的应用

崔晓强, 郭彦林, 叶可明

提出了弦支穹顶结构滑动环索节点的连接方式, 应用冷冻升温结构分析方法研究其受力性能, 并与非滑动环索连接节点的计算结果进行对比. 计算结果表明, 当结构承受半(偏)跨荷载时, 滑动环索的连接方式对上部网壳结构的受力性能几乎没有影响, 但却可以大大降低环索、斜索和撑杆的内力幅值, 使其均衡, 极大地改善弦支穹顶结构的受力性能.

### 机场道面排水性能评价方法

郑悦锋, 凌建明, 袁 捷, 王 伟

机场道面排水性能评价涉及道面纵、横坡评价, 积水点评价和集水沟(井)泄水能力评价等内容, 是道面维护管理的重要依据之一. 通过机场道面区的水文、水力分析, 结合现有相关技术标准, 建立了机场道面排水性能评价模型. 该模型包括道面各项排水性能评价的方法、参数、标准, 以及相应的评价流程.