

生物玻璃制备技术

王恩典, 魏子钦, 李 勤, 常 江

(中国科学院上海硅酸盐研究所, 高性能陶瓷和超微结构国家重点实验室, 上海 200050)

摘 要: 随着生物玻璃在组织修复领域潜力的发掘, 生物玻璃的制备方法和成型工艺取得了长足的发展。为了更好地开发能适用于不同临床医学需求的生物玻璃, 本文回顾了传统生物玻璃到新型生物玻璃的发展历程, 重点介绍了新型生物玻璃及其复合材料的制备, 并且探讨了生物玻璃的发展方向。

关键词: 生物玻璃; 制备方法; 成型工艺

中图分类号: TQ175 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2022)04-1063-11

网络出版时间: 2022-03-21



Preparation Method of Bioactive Glasses

WANG Endian, WEI Ziqin, LI Qin, CHANG Jiang

(State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

Abstract: With the development of bioactive glasses in tissue regeneration, the preparation methods of bioactive glasses have a great progress. To develop bioactive glasses with multi-functions for different clinical applications, this review represented the development process from conventional bioactive glasses to novel bioactive glasses, and the preparation of novel bioactive glasses and composite materials. In addition, the development direction of bioactive glasses was also discussed.

Keywords: bioactive glass; preparation method; molding process

20 世纪 70 年代, Hench 教授制备出具有划时代意义的 45S5 生物玻璃, 拉开了生物玻璃研究与应用的序幕^[1-2]。45S5 生物玻璃由硅、钙、钠、磷四种氧化物构成($\text{SiO}_2\text{:CaO:Na}_2\text{O:P}_2\text{O}_5$ 摩尔比=45:24.5:24.5:6), 该玻璃植入体内后能够与周围骨组织有良好的结合并且促进骨组织的生长^[3-4]。随着时间的推移, 医用生物材料快速发展, 大量的硼酸盐、磷酸盐、硅酸盐等生物玻璃也被开发出来应用于骨组织的修复^[5-7]。近年来, 越来越多的研究表明生物玻璃在软组织修复方面也具有巨大的应用前景^[8-10], 这些临床应用对生物玻璃材料应用形式提出了新要求, 包括纳米生物玻璃、新型多功能生物玻璃、生物玻璃三维多孔支架、生物玻璃复合材料等,

纳米技术和 3D 打印技术的发展, 进一步推动了生物玻璃的制备方法和成型工艺的发展。本文在简单回顾传统生物玻璃制备方法的基础上, 重点总结并分析近年来新涌现的生物玻璃制备方法和成型工艺。

1 传统生物玻璃材料

1.1 熔融淬冷法

熔融淬冷法是最早用于制备生物玻璃的方法, 其主要原理是根据玻璃组分的需求将 2 种或 2 种以上组分的氧化物熔化, 随后将熔体经过淬火后转变为非晶态固体(生物玻璃)^[11-12]。在熔融的过程中会根据玻璃的组成选择合适的加热设备对混合物进行

收稿日期: 2021-12-03。 修订日期: 2021-12-20。

基金项目: 国家自然科学基金(31771060); 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目(21S31900900)。

第一作者: 王恩典(1991—), 男, 博士研究生。

通信作者: 常 江(1957—), 男, 博士, 研究员。

Received date: 2021-12-03. Revised date: 2021-12-20.

First author: WANG Endian (1991—), male, Doctoral candidate.

E-mail: 1554243081@qq.com

Correspondent author: CHANG Jiang (1957—), male, Ph.D., Professor.

E-mail: jchang@mail.sic.ac.cn

熔融,其中硼酸盐和磷酸盐类原料在 1 200~1 300 °C 的较低温度下熔化,可以选择在低温炉中进行熔融;而某些铝硅酸盐原料在 1 500 °C 以上的高温下才能熔融,需要高温炉[如二硅化钼(MoSi_2)]对原料进行熔融,与此同时为了保证生物玻璃的纯度,需要采用白金坩埚作为反应的容器^[13]。

熔融淬冷法具有工艺简单、适合大批量生产的优点,是目前商用生物玻璃(Bioglass® 45S5 和 NovaBone®等)的制备方法。但该方法能耗较大,对设备要求较为苛刻,并且磷等元素在加热过程中容易挥发从而导致玻璃的组成难以精确控制。与此同时,由该方法制备的生物玻璃粉体和颗粒表面致密,缺乏微观的孔道结构,从而导致其比表面积较小、孔隙率很低。

1.2 溶胶-凝胶法

为了开发出比表面积较大的生物玻璃,20 世纪 90 年代研究人员将溶胶-凝胶法应用于生物玻璃的制备中^[14–16],具体过程如图 1 所示。其中在原料混合的过程中正硅酸乙酯(TEOS)会发生水解反应生成初级纳米颗粒(直径~2 nm),随后相邻的纳米颗粒发生缩合(聚合)反应,在纳米颗粒间生成 Si—O—Si 键。随着聚合反应的继续,纳米颗粒不断长大、聚结并结合在一起,形成凝胶网络^[17](图 2)。随着凝胶的干燥和热处理,网络中的水和酒精会挥发从而使制备的生物玻璃颗粒具有多孔结构。多孔生物玻璃颗粒的尺寸和孔隙与溶胶-凝胶制备过程中硅源(TEOS)浓度、反应过程中的 pH 值有着密切的关系:当原料中 TEOS 浓度越高时,生物玻璃颗粒的尺寸越大;当反应的 pH 值小于 7 时生物玻璃容易发生团聚从而生成整体结构,pH 大于 7 时生物玻璃颗粒的分散性较好。与此同时,玻璃颗粒的孔径和形状与玻璃的成分有着密切关系,例如在 CaO-SiO_2 玻璃体系中,当 SiO_2 含量越高时,颗粒的比表面积越大,CaO 含量越高时,玻璃颗粒上的介孔孔径越大,体积也越大。这些孔的形态会随 SiO_2 含量的变化而改变,当 SiO_2 含量较高时(80%和 75%,摩尔分数,下同)玻璃颗粒上的孔形状类似于“墨水瓶”,当 SiO_2 含量较低(58%、60%、65%)玻璃颗粒上的孔形状类似于两端开口的圆柱^[18](图 3)。

溶胶凝胶法相较于熔融淬冷法能耗更低,对设备要求不高;该方法适用的玻璃体系范围更广,例如在 CaO-SiO_2 体系中,为了避免相分离,熔融淬冷法中 SiO_2 的上限为 65%,而溶胶凝胶法可以制备 SiO_2 含量高达 90%的 CaO-SiO_2 玻璃。溶胶凝胶法

制备的生物活性玻璃由于其粉体粒度小,本身含有微孔介孔的微结构,比表面积比熔融法制备的生物活性玻璃大的多,表面活性位点的增多使其生物活性组成范围大大提高。但该合成方法很难制备直径超过 1 cm 的无裂纹块状玻璃,这是因为较大的生物玻璃整体在干燥过程中会开裂。开裂的原因有 2 个:干燥过程中样品出现较大的收缩;冷凝反应的液体副产物的蒸发。当孔隙的液体从凝胶中脱离时,蒸汽必须通过互连的孔隙网络从凝胶内部移动到表面,这可能导致孔隙网络中产生毛细应力,从而导致样品开裂^[13]。

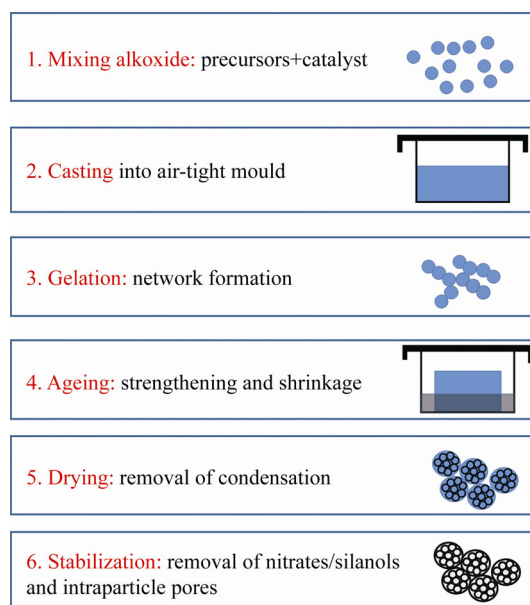


图 1 溶胶-凝胶法制备生物玻璃颗粒的流程^[17]

Fig. 1 Process of preparing bioglass particles by sol-gel method^[17]

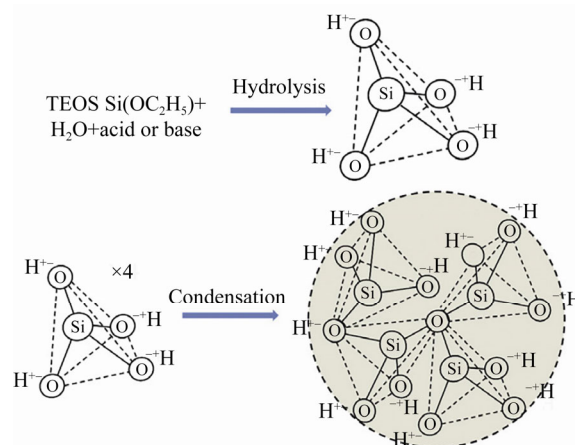
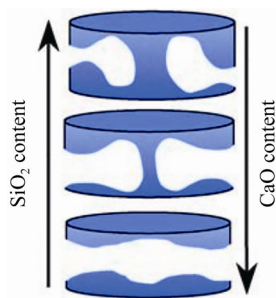


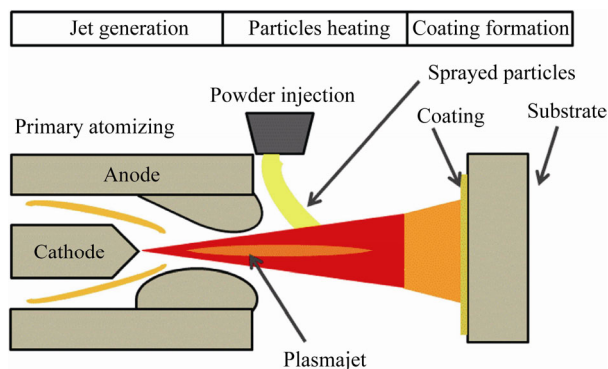
图 2 溶胶凝胶过程中硅四面体初级纳米颗粒及纳米颗粒的生成示意图^[17]

Fig. 2 Schematic of reactions in the sol-gel process: Formation of silica tetrahedral and nanoparticulates

图 3 介孔形貌与 $\text{SiO}_2\text{:CaO}$ 比率关系的图解模型^[18]Fig. 3 Schematic model of the mesopore morphology as a function of $\text{SiO}_2\text{:CaO}$ ratio^[18]

1.3 传统生物玻璃涂层

虽然生物玻璃具有良好的生物活性、骨传导性,但其力学强度较差;金属材料具有良好的力学强度,但生物相容性较差并且缺少生物活性。因此,为了使 2 种材料更好的应用于承重骨和牙齿等修复中,通常会采用在金属植入物表面喷涂生物玻璃涂层的方式来制备具有优异力学强度和良好生物活性的骨和牙齿的复合材料。传统的生物玻璃涂层的制备方法有等离子喷涂法^[19]、搪瓷法^[20]等多种方法^[21]。其中等离子喷涂(PS)根据工作环境分为 2 个不同的过程。第 1 种为在大气条件下进行,称为电弧等离子喷涂工艺(APS);第 2 种在低压真空室(保护环境)的喷涂工艺称为真空等离子喷涂(VPS)或低压等离子喷涂(LPPS)。喷涂设备如图 4 所示,工作机理如下:非反应性的气体(氮气、氩气、氦气)在金属阳极和阴极高压放电过程中发生局部电离,形成等离子体;随后涂层材料被送入阳极喷嘴附近的外部端口,被电阻快速加热($10\,000\sim 20\,000\text{ }^\circ\text{C}$),并随等离子体喷出至基体表面。PS 可以喷涂高熔点材料,并且形成的涂层致密、牢靠,是一种值得推广的方法,但该项工艺的缺点是成本高、操作复杂。

图 4 等离子喷涂工艺示意图^[21]Fig. 4 Schematic diagram of plasma spraying process^[21]

2 新型生物玻璃材料

2.1 纳米生物玻璃

在生物玻璃发展的前 30 余年里,研究人员更多关注的是玻璃的组成对其活性的影响。随着溶胶凝胶法在生物玻璃制备中的应用,研究人员意识到生物玻璃的结构也会对其活性产生影响。与此同时,纳米技术的发展让人们意识到尺寸效应、微观结构也对材料的性能有着巨大的影响。因此,近些年来越来越多的研究人员尝试设计制备具有纳米结构的生物玻璃,目前纳米生物玻璃的主要形式有纳米颗粒、纳米纤维及纤维膜、具有介孔结构的纳米颗粒、纳米涂层。

2.1.1 生物玻璃纳米颗粒 生物玻璃纳米颗粒是一类重要的生物活性材料,作为生物活性玻璃复合材料关键组分,不仅可以提高复合组织工程支架的生物活性,还可以显著提升支架的力学强度^[22]。目前生物玻璃纳米颗粒的制备方法主要是溶胶凝胶法^[23]。为了获得分散性好的生物玻璃纳米颗粒,通常情况下将传统的溶胶凝胶法分为 2 个步骤:①在酸性条件下使前驱体中的烷氧基金属有机化合物水解变成羟基化合物,②在碱性条件下使羟基化合物缩合生成几乎单分散的纳米颗粒。为了进一步防止纳米颗粒的聚合,需要对溶胶凝胶制备的样品进行冷冻干燥和煅烧处理。模板玻璃的有序介孔结构主要受表面活性剂性质和浓度、溶剂、pH 值、温度等多种参数的影响。Xia 等^[24]通过调节反应过程的氨水加入量控制了生物活性纳米颗粒的直径,当氨水的加入量为 1 mol/L 时,纳米颗粒的尺寸约在 $20\sim 40\text{ nm}$;当氨水的加入量为 2 mol/L 时,纳米颗粒的尺寸可以达到 100 nm 。

2.1.2 生物玻璃纳米纤维膜 纤维和纤维构成的薄膜等材料在药物输送^[25-26]、创面修复^[26-28]、血管移植^[29-30]等领域具有广泛的应用前景。在制备纤维和纤维薄膜的方法中,静电纺丝法因具有简单、易于操作和低制造成本等多种优点,已经成为制备纤维和纤维薄膜的主流技术。静电纺丝设备由液体推进装置、高压电场、纤维丝收集装置组成,其工作原理如图 5 所示。静电纺丝溶液从注射器挤压至针头,此时溶液在针头和接受装置间强电场作用下带电,进而将带电溶液雾化成微小射流(即纤维丝),最终微小射流被接收装置收集形成电纺丝材料。Xia 等^[24]通过上述方法成功制备出了生物玻璃纤维膜,具体流程如下:将生物玻璃(BG)的溶胶,聚乙烯吡

咯烷酮(PVP)和线性长链三嵌段聚合物(P123)混合于酒精后得到前驱溶液,通过静电纺丝机将上述前驱溶液纺织成电纺丝膜,此时电纺丝膜中的纤维为BG/PVP/P123的混合物,其平均直径为650 nm;随后对电纺丝膜进行热处理(600 °C, 5 h)得到最终所需的电纺丝膜,此时纤维的平均直径为85 nm。与此同时,Xia等通过调控前驱溶液中BG、PVP和P123的组成从而制备出了不同直径的生物玻璃纳米纤维膜。

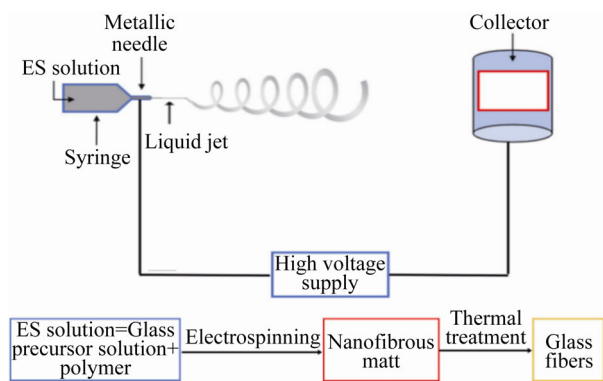


图5 电纺丝制备生物玻璃纤维的原理^[15, 31]

Fig. 5 Principle of preparing bioactive glass fiber by electrospinning^[15, 31]

2.1.3 介孔结构生物玻璃 为了制备孔道规则有序的介孔生物玻璃,研究人员在溶胶凝胶法的基础上开发了模板制备法^[33–35]。该方法是超分子化学和溶胶凝胶技术的结合,具体流程为:1) 将玻璃原料与表面活性剂混合;2) 在室温下将上述溶液干燥,在该过程中正硅酸乙酯(TEOS)水解缩合后会生成初级纳米颗粒,初级纳米颗粒与表面活性剂结合后会随着表面活性剂发生自组装(EISA)产生定向排列从而使玻璃产物具有特定的结构;3) 通过高温加热的方式去除表面活性剂得到具有特定微观形貌的模板生物玻璃(TG)。Xia等^[36]通过该方法制备了具有有序介孔结构的58S生物玻璃(M58S),其中介孔的尺寸为7 nm^[37]。模板玻璃的有序介孔结构的形成主要受表面活性剂性质和浓度、溶剂、pH值、温度等多种参数的影响,其中钙含量和老化温度在这些参数中起着重要作用。以CaO-SiO₂-P₂O₅模板玻璃为例,当玻璃中的CaO含量从37%降至20%和10%时,玻璃的结构从二维的六角结构变为三维的立方结构(图6a),这是因为Ca²⁺可以降低硅氧网络的连接性能,随着钙含量的降低,表面活性剂胶束的无机/有机体积比会增加,从而降低了表面活性剂胶束的

曲率,有助于其形成六方相;与此同时,EISA和老化的温度也可以有效控制CaO-SiO₂-P₂O₅模板玻璃的介观结构,当老化温度降低时,玻璃的结构会从三维的双连续立方结构转变为二维的六方结构(图6b)^[37],这是因为温度降低时,胶束的疏水能力变强,利于其生成二维六方结构^[10]。

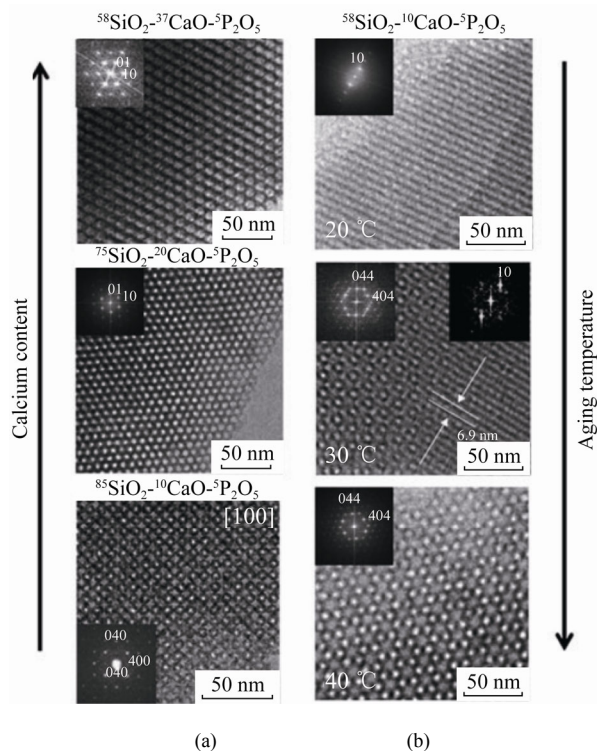


图6 模板玻璃的TEM照片和Fourier变换(FT)照片,显示了钙含量(左)和老化温度(右)对介观结构的影响^[37]

Fig. 6 TEM images and Fourier Transform (FT) diagrams of template glasses showing the mesostructural variation^[37]

模板生物玻璃是具有独特结构的新一代生物玻璃,该材料在介观尺度(2~50 nm)上呈现有序,在原子尺度上呈现无序。玻璃内部形成的孔道由无定形二氧化硅壁隔开,并像普通晶体中的原子一样周期性地排列在晶格上。模板法制备的有序孔道结构是熔融淬冷法和溶胶凝胶法制备的生物玻璃所不具备的^[17]。模板玻璃这些有序的介孔结构使得排列产生的表面积和孔体积明显高于通过具有类似成分的熔融或溶胶凝胶方法获得的玻璃,这使得生物玻璃的表面积位点进一步增加,使得生物玻璃能更快的降解与周围组织发生作用从而展现出更加优异的生物活性(表1)。

2.1.4 生物玻璃纳米涂层 传统的生物玻璃涂层致密性强且大部分不具备微观结构,这一定程度上限制了生物玻璃的生物活性。为了提升生物玻璃涂

表 1 不同制备方法制备的生物玻璃的面积和孔道体积对比^[13]
Table 1 Comparison of area and pore volume of bioglass prepared by different preparation methods^[13]

Family	Composition	Mole fraction of silica/%	Surface area/($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Pore volume/($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)
MPG	$\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$	45–60	<1	<0.1
SSG	$\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$	50–95	100–230	0.2–0.4
	$\text{CaO}-\text{SiO}_2$			
TG	$\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$	58–95	200–450	0.5–0.7
	$\text{CaO}-\text{SiO}_2$			

MPG: melt-prepared glass; SSG: sol-gel glass; TG: template glass.

层的生物活性, 研究人员通过溅射沉积法、激光脉冲法、电泳沉积法、悬涂法等多种方法制备了具有纳米结构的生物玻璃涂层^[38–40]。其中, 溅射沉积工艺所需的设备如图 7 所示, 主要由靶材、待涂覆基材、溅射室、高压电极等部分组成。其工作机理如下, 利用高压电极在靶材(由溅射材料制成)和待涂覆基板之间施加高电压(1~5 kV), 在高电压电场作用下溅射室中的惰性气体(通常为 Ar)发生电离形成能量较高的等离子体云, 等离子体在电场的作用下会对溅射靶材进行轰击, 从而导致靶材的原子会被轰击出来溅射至待涂覆基材。该技术具有许多优点, 例如涂覆均匀、可低温操作并且可以溅射有机化合物, 但该方法沉积的速率较慢, 并且涂层的厚度较薄。

脉冲激光沉积(PLD), 也被称为脉冲激光烧蚀, 是一种利用激光对物体进行轰击, 然后将轰击出来的物质沉淀在不同的衬底上, 得到沉淀或者薄膜的一种手段; 电泳沉积(EPD)是一种低成本的利用电化学过程制备薄膜的方法。在沉积过程中, 悬浮在溶

液中的粒子在外加电场作用下而带电, 这些带电粒子最终会被收集在阴极上, 进而发生沉积; 旋涂法包括: 配料, 高速旋转, 挥发成膜 3 个步骤, 通过控制匀胶的时间, 转速, 滴液量以及所用溶液的浓度、黏度可以控制成膜的厚度。

Li 等^[41]利用脉冲激光沉积技术在天然蛋壳膜(ESM)沉积了具有纳米结构的含铜生物活性玻璃(Cu-BG)涂层(40~50 nm) (图 8)。沉积 Cu-BG 纳米涂层后, ESM 物理化学性质得到了明显的改善, 例如其亲水性和硬度都得到了显著提高; Zhang 等^[42]采用旋涂法在 β -磷酸三钙(β -TCP)生物陶瓷支架表面制备了生物活性玻璃涂层(BG)和介孔生物活性玻璃(MBG)涂层, 从而得到了 BG- β -TCP 支架和 MBG- β -TCP 支架。结果显示, 与 β -TCP 支架相比, 具有 BG 和 MBG 涂层的 β -TCP 支架具有更显著的力学性能, 与此同时, 由于 MBG- β -TCP 支架具有独特的介孔结构, 使得该支架具有更好的磷灰石矿化能力、成骨和血管生成活性以及骨形成效率。

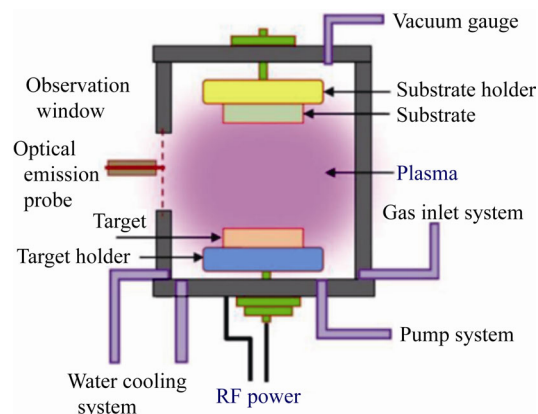


图 7 溅射沉积工艺示意图^[21]

Fig. 7 Schematic diagram of sputtering and spraying process^[21]

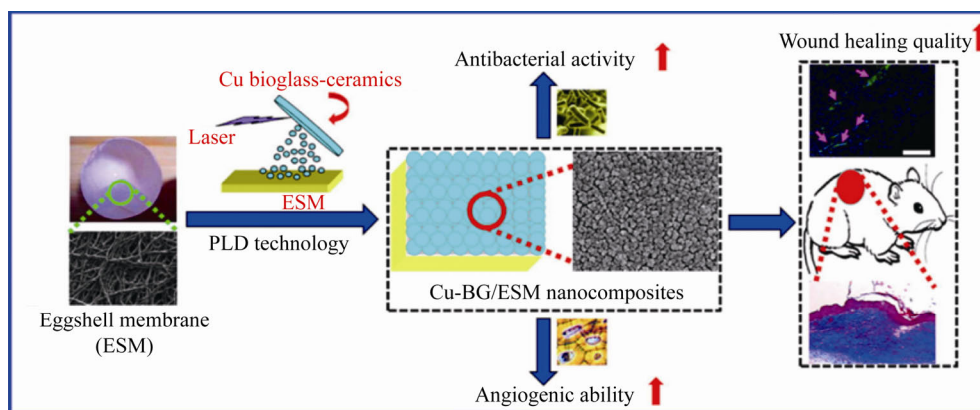


图 8 含铜生物活性玻璃/蛋壳膜纳米复合材料(Cu-BG/ESM)的制备和应用示意图^[41]

Fig. 8 Schematic diagram of preparation and application of copper-containing bioactive glass/eggshell membrane nanocomposites (Cu-BG/ESM)^[41]

2.2 新型多功能生物玻璃

随着应用范围的不断拓展,生物玻璃不仅需要具备良好的生物活性,还需要具备光热、光催化、荧光等多种功能才能更好地被应用于组织修复中。研究发现,无容器熔融技术能够避免坩埚对材料表面的接触与污染、抑制异质形核、获得深过冷和实现快速凝固,可以使玻璃形成能力较低的材料玻璃化,同时也是制备新型玻璃的有效手段^[43–44]。无容器熔融法工作机理是,主要通过外场对材料的作用力来抵消其自身的重力,使材料悬浮从而在无容器状态下实现对材料的热处理。目前无容器悬浮技术主要有声悬浮^[45–46]、气悬浮^[47]、电磁悬浮^[48–49]和静电悬浮^[47]等方式。相较于以上3种方式,气悬浮对材料的样品无特殊要求,悬浮力较大,比较适合高

熔点样品的加热,已经在生物玻璃的制备中有了应用^[37,50]。气悬浮无容器设备如图9所示,包括控制系统、气悬浮系统、激光加热系统、冷却系统、温度监测系统。采用气悬浮装置熔融制备生物玻璃的操作流程如下:预处理(混料,压片,煅烧);悬浮;激光熔融;冷却成球(图10)。Ma等^[51]通过无容器熔融法将Nd元素掺入生物玻璃中,使生物玻璃不仅具备了光热性能又具备了荧光性能;Wang等^[52]利用无容器极速降温(降温速率可达300 °C/s)的特点,将氧空位和Ti³⁺引入到CaO–SiO₂–TiO₂生物玻璃中,使其兼具了光热和光催化性能。

2.3 多孔生物玻璃支架

生物玻璃的粉体形式在生物医学的应用中存在着明显局限性,因此通常需要将玻璃粉体加工成三

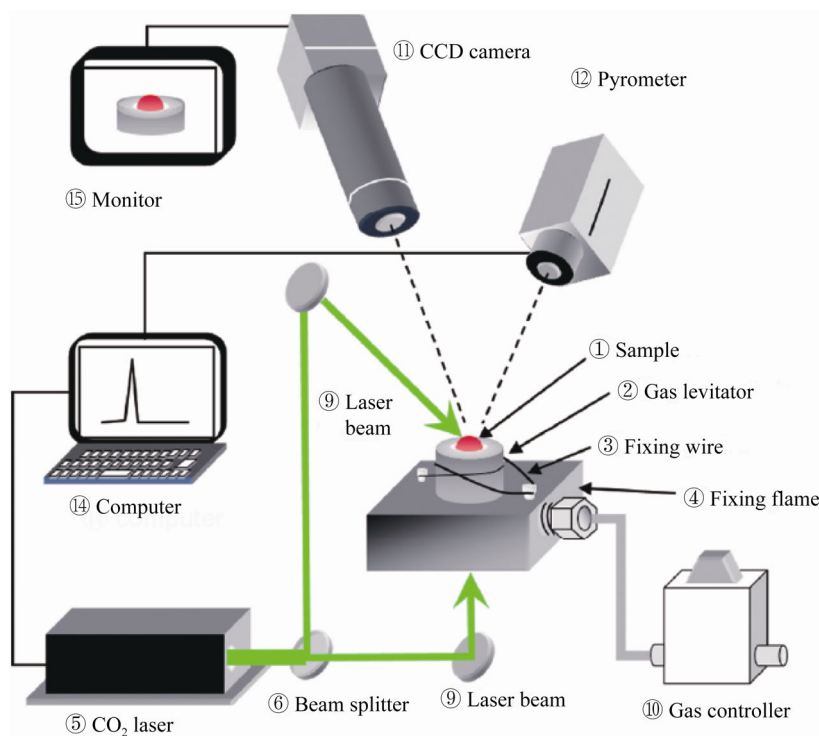


图9 气悬浮无容器设备示意图^[53]

Fig. 9 Schematic diagram of air suspension containerless equipment^[53]

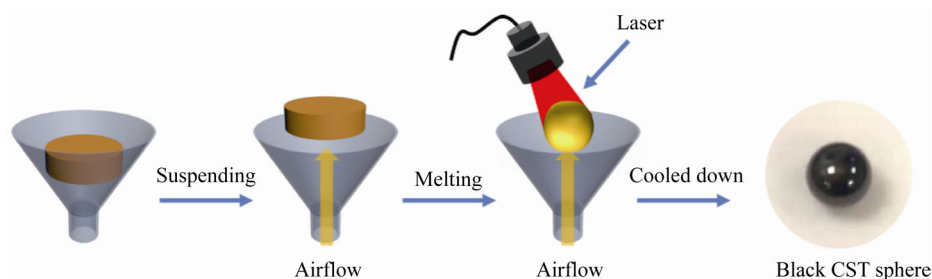


图10 气悬浮无容器熔融技术制备生物玻璃的示意图^[52]

Fig. 10 Schematic diagram of preparation of bioactive glass by gas suspension containerless melting technology^[52]

维多孔支架才能有效地将其应用于大块的骨组织缺损中。目前制备多孔支架的方式主要有发泡法、模板法、冷冻干燥法、3D 打印法等多种方式。

2.3.1 发泡法 发泡法是制备多孔支架的常用方法,其原理是在材料成型的过程通过机械、化学或者物理的方式在反应体系中引入气体,随后气泡生长、扩大、稳定,从而使材料具有多孔状的结构。通常根据不同的发泡方式分为机械发泡、化学发泡和物理发泡。机械发泡,是利用机械搅拌方法使气体混入原料反应体系中,随后对产生的气泡定型,从而将多孔结构引入到材料体系中,该方法具有方便简单的优点,但是产生的气孔较小;化学发泡,是在原料中添加化学发泡剂,化学发泡剂受热分解产生气体或者与原料发生化学反应而产生气体,从而起到发泡的目的,该方法具有快速有效的优点,但化学发泡剂容易造成材料的污染。物理发泡,是在反应体系中溶入气体或液体,然后使其膨胀或汽化从而起到发泡的目的。目前超临界发泡技术是物理发泡法中最为先进的技术,将超临界状态的二氧化碳或氮气等其他气体(气体具有高密度、低黏度)注入熔融的原料体系中,待气体和原料充分混合后,将上述混合体系倒入模具中,随着气压的降低,超临界气体在材料体系中形成大量的气孔,从而实现多孔材料的制备,该方法具有无污染快速有效的优点十分适合制备生物玻璃多孔支架。例如, Li 等^[54]利用超临界二氧化碳的方法成功地制备了具有多孔结构的生物玻璃支架,在该支架中存在着大量的孔洞。

2.3.2 模板法 模板法是制备多孔支架较为有效的方法,其原理是利用不同的模板创造出不同大小的反应空间以供材料的前驱体反应,待反应完成后将模板去除即可获得多孔支架。通常根据模板的组成将其分为软模板和硬模板,其中软模板是由表面活性剂分子聚集组成,主要包括表面活性剂分子的各种有序聚合物,例如囊泡、胶团、微乳液和液晶等;硬模板是共价键维系的刚性模板,主要包括高分子聚合物、多孔硅、金属模板和天然高分子模板。模板法具有操作简单易行、重复率高、预见性好,且对所制备材料结构易于控制的优点^[55]。Xia 等^[56]以天然的脱钙骨为模板,制备得到具有骨结构的无机仿生支架。这类无机仿生支架有着与天然松质骨类似的孔径分布,孔连通性好,更为重要的是孔壁上的颗粒排列具有定向性,并且在孔壁中有与孔壁外表面连通的孔道,随后将多孔仿生支架与明胶进

行复合得到了与天然骨强度类似的复合多孔支架。

2.3.3 冷冻干燥法 冷冻干燥法也是制备多孔支架的有效方法之一。该方法的主要原理为:将含水的原料加工成特定的形状,随后通过预冷将其中的水分变为冰,随后在高真空下对原料进行干燥,在该过程中原料中的冰会转变为蒸气而被除去,原来冰占有的位置转变为孔隙,由此获得多孔材料^[57]。冷冻干燥法具有明显的优势,由于真空冷冻干燥在低温、低压下进行,而且水分直接升华,可以将对热敏性物料脱水比较彻底,且经干燥的样品十分稳定,便于长时间贮存;与此同时,物料的物理结构和分子结构变化极小,其组织结构和外观形态被较好地保留。例如, Pourshahrestani 等^[58]通过该方法成功地制备了介孔生物玻璃-壳聚糖的复合支架,该支架的孔隙率可以根据其中生物玻璃的含量调控,当生物玻璃含量达到 50%时,支架的孔隙率可接近 80%。

2.3.4 3D 打印技术 3D 打印技术是材料成型中一项非常重要的技术,该方法不仅可以快速高效的打印复杂形状甚至于个性化定制的三维支架,还能在微米尺度上精确调控支架的多孔结构^[59-62]。

目前主要的 3D 打印技术有喷墨式 3D 打印技术、选择性激光烧结技术、立体光刻打印技术以及墨水直写式 3D 打印技术。其中,喷墨式 3D 打印的原理是通过喷头喷洒粘结剂使粉体材料结合在一起,经过逐层打印与粘接得到完整的支架坯体。虽然其工艺简单,成本低廉,但制得的支架表面粗糙、力学性能较差、打印精度低。因此,随着技术的发展,该方法已逐渐被其他技术所取代^[63]。选择性激光烧结的原理是通过激光加热粉体表面的聚合物涂层或者直接熔合粉体来逐层打印完整的支架,其成本较高,多用于金属材料的打印,在生物陶瓷和生物活性玻璃支架的打印上少有应用^[64]。立体光刻打印技术是通过光引发光敏树脂聚合来逐层打印 3D 支架,主要用于聚合物的立体打印。墨水直写式 3D 打印又被称为自动注浆成型,其技术的优势在于打印速度快,操作简单、成本低廉且打印精度高,被广泛应用于生物陶瓷及生物活性玻璃三维多孔支架的制备。该方法的成型原理是将要打印的材料配置成浆料,通过挤出成型的方式,逐层移动打印针头来构建具有一定结构的立体支架^[65]。

Dang 等^[66]通过墨水直写式 3D 打印技术,在 BG 支架里面掺杂了 Mo 元素,成功制备了 Mo-BG 复合支架。Mo 掺入 BG 不仅有效提高了 BG 支架的

表面密度和抗压强度, 还显著促进了体外兔子软骨细胞(RCs)和人骨髓间充质干细胞(HBMSCs)的增殖和分化(图 11)。由此可知, 由 3D 打印制备的生物

玻璃支架相较于发泡法和冷冻干燥法制备的支架具有有序的多孔结构、更好的力学性能以及生物活性, 是非承重骨修复的理想材料。

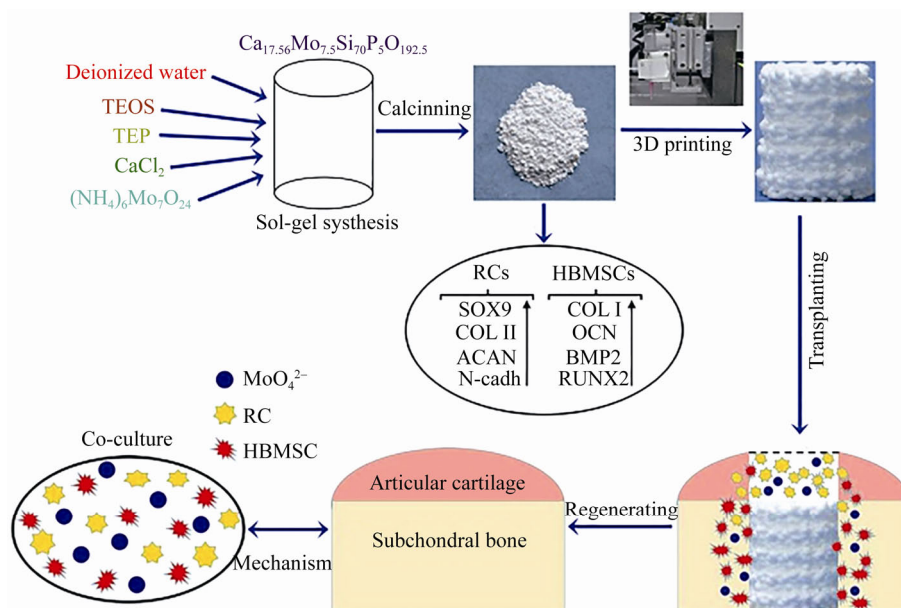


图 11 含 Mo 生物玻璃(Mo-BG)支架的制备, 体外生物学性能研究以及用于体内骨-软骨缺损修复示意图^[66]

Fig. 11 Schematic presentation of preparation, in vitro biological properties and in vivo regeneration for osteochondral defects of bioactive glass containing Mo (Mo-BG)^[66]

2.4 生物玻璃/高分子复合材料

虽然生物玻璃具有良好的生物活性, 但块体或者粉体的形式使其并不适用于软组织的修复。研究表明, 天然高分子具有良好的生物相容性并且可以任意塑形已经在软组织修复领域有了广泛应用, 但大部分水凝胶缺乏主动促进组织再生的生物活性。因此, 研究人员将生物玻璃与天然高分子材料进行复合制备了适用于软组织修复的复合材料, 包括生物玻璃复合水凝胶和生物玻璃复合电纺丝膜。

2.4.1 生物玻璃复合水凝胶 研究人员利用生物玻璃与不同的高分子材料之间的相互作用, 设计并制备出了多种具备可注射性能、粘性和自愈性能的复合水凝胶。例如, Gao 等^[67]利用 BG、醛基改性的聚谷氨酸(γ -PGA)和壳聚糖(CS)制备了 BG/ γ -PGA/CS 水凝胶, 该水凝胶具备良好的可注射性能、自愈性能和粘性, 完美地匹配了急性心肌梗塞对修复材料的需求; Zhou 等^[68]、Zeng 等^[69]和 Gao 等^[70]分别将生物玻璃与白蛋白、弹性蛋白和氧化海藻酸钠进行复合制备了具有粘性的生物玻璃复合水凝胶, 上述水凝胶均可粘贴于创面处并有效地促进慢性创面的愈合; Zeng 等^[71]将生物玻璃、琼脂和海藻酸钠复合制备了具有热敏性能的复合水凝

胶, 该复合水凝胶在较高的温度时具有良好的流动性, 可以充分地填充不规则的创面, 待复合水凝胶降至室温时会在创面处凝固, 随后该复合水凝胶能够加速创面的愈合; Kong 等^[72]将 BG 和去铁氧胺(DFO)复合制备了具有可注射性能的水凝胶, 其中 DFO 和 BG 具有协同促进创面血管生成的效果, 能够有效的促进糖尿病创面的愈合。由此可知, 生物玻璃复合水凝胶在心肌修复和创面修复等应用场景有着广阔的应用前景。

2.4.2 生物玻璃复合电纺丝膜 生物玻璃复合电纺丝膜同样在软组织修复领域有着广阔的应用前景^[73–74]。Bao 等^[75]设计了一种多功能复合创伤敷料, 其由微孔阵列 Janus 膜、生物活性层、超吸收层组成。与具有单向液体传输的传统 Janus 膜不同, 具有阵列微孔 Janus 膜具有可控双向流体传输的功能, 大量液体可以单向从创面自抽运到敷料, 同时允许少量液体从敷料回流到创面, 以将生物活性离子输运回创面。同时, BG 颗粒组成的生物活性层置于微孔阵列 Janus 膜的上方, BG 与经 Janus 膜传输的渗液接触后释放生物活性离子, 并通过微孔阵列 Janus 膜回流到创面, 以刺激血管生成和伤口愈合; 由聚丙烯酸钠超吸收颗粒(SAP)组成的超吸水层赋

予了复合敷料大量吸收渗液的能力。体内动物实验证实,该生物活性复合敷料可有效降低伤口组织的水分含量,减轻局部水肿,促进血管形成,并加速伤口愈合。

3 总结与展望

生物玻璃从问世至今已有50余年历史,在这期间生物玻璃的两种核心制备方法——熔融淬冷和溶胶凝胶法不断改良发展,许多新型制备方法如无容器熔融、模板法在其基础上被开发出来。利用上述方法,研究人员成功地制备出了大量具有微观形貌的生物玻璃,极大的拓展了生物玻璃在不同临床医学领域应用的可能性。与此同时,随着生物玻璃生物医学应用的拓展,生物玻璃的成型工艺也取得快速发展,研究人员可以根据需要将生物玻璃加工成特定的形式比如生物玻璃纤维、多孔支架和涂层。

虽然生物玻璃的制备方法和成型工艺都取得了长足的发展,但制备出的生物玻璃仍然具有一定的不足。就生物玻璃制备而言,目前大部分研究聚焦于生物玻璃的生物活性和微观结构,对生物玻璃其他的性能比如光热、光催化、荧光等特性的关注仍然较少。随着生物玻璃在组织修复应用中的拓展,生物玻璃不仅需要具备使附近组织再生的生物活性,还需要具备抗菌、抑制肿瘤生长等多种功能。因此,在制备生物玻璃时需要考虑通过功能元素掺杂或者特殊的制备方法(如无容器熔融)赋予生物玻璃多功能性。就生物玻璃成型来看,目前制备的生物玻璃的多孔支架力学强度仍然不满足承重骨的需求,还需要更好的成型工艺来制备高强度的支架。与此同时,生物玻璃与天然高分子复合时可以制备出更适合软组织场景应用的复合水凝胶和复合电纺丝膜。由此可知,开发生物玻璃的复合材料是扩展其应用范围的有效手段,利用生物玻璃与有机组分相互作用开发的新型复合材料制备技术可能也是生物玻璃材料发展的一个方向。

参考文献:

- [1] HENCH L L. Bioceramics-from concept to clinic[J]. *J Am Ceram Soc*, 1991, 74(7): 1487-1510.
- [2] HENCH L L. Bioceramics[J]. *J Am Ceram Soc*, 1998, 81(7): 1705-1728.
- [3] HENCH L L. The story of Bioglass (R)[J]. *J Mater Sci-Mater Med*, 2006, 17(11): 967-978.
- [4] HENCH L L, POLAK J M. Third-generation biomedical materials[J]. *Science*, 2002, 295(5557): 1014-1017.
- [5] DI Z, WENHAI H. Advance in research on bioactive glass composites

- for bone repair[J]. *J Funct Mater*, 2008, 39(3): 353-354.
- [6] HUANG Y, LI L, SHI Z, et al. Application and research status of bioactive glass in bone repair[J]. *Chin J Reparative Reconstr Surgery* 2020, 34(5): 660-666.
- [7] JIANG D, JIA W, ZHANG C. Research and application progress of bioactive glass in bone repair[J]. *Chin J Reparative Reconstr Surgery*, 2017, 31(12): 1512-1516.
- [8] RAHAMAN M N, DAY D E, Bal B S, et al. Bioactive glass in tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(6): 2355-2373.
- [9] VICHERY C, NEDELEC J M. Bioactive glass nanoparticles: From Synthesis to Materials Design for Biomedical Applications[J]. *Materials*, 2016, 9(4): 288.
- [10] MIGUEZ-PACHECO V, HENCH L L, BOCCACCINI A R. Bioactive glasses beyond bone and teeth: Emerging applications in contact with soft tissues[J]. *Acta Biomater*, 2015, 13: 1-15.
- [11] IBRAHIM N F, MOHAMAD H, NOOR S N F M, et al. Melt-derived bioactive glass based on $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$ system fabricated at lower melting temperature[J]. *J Alloys Compd*, 2018, 732: 603-612.
- [12] QIN X M, XIU Z M, ZUO L, et al. Low melting temperature machinable bioactive glass-ceramic[J]. *J Inorg Mater*, 2003, 18(6): 1158-1162.
- [13] KAUR G, PICKRELL G, SRIRANGANATHAN N, et al. Review and the state of the art: Sol-gel and melt quenched bioactive glasses for tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res Part B-Appl Biomater*, 2016, 104(6): 1248-1275.
- [14] BAINO F, FIUME E, MIOLA M, et al. Bioactive sol-gel glasses: Processing, properties, and applications[J]. *Int J Appl Ceram Technol*, 2018, 15(4): 841-860.
- [15] NAGRATH M, ALHALAWANI A, YAZDI A R, et al. Bioactive glass fiber fabrication via a combination of sol-gel process with electro-spinning technique[J]. *Mater Sci Eng C-Mater Biologl Appl*, 2019, 101: 521-538.
- [16] CHEN X F, YU-LI L I, ZHAO N R. Nano-structure analysis of the sol-gel derived bioactive glasses[J]. *Bull Chin Ceram Soc*, 2007, 26(2): 247-251.
- [17] JONES J R. Review of bioactive glass: From HENCH to hybrids[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(1): 4457-4486.
- [18] VALLET-REGI M, SALINAS A J, ARCOS D. From the bioactive glasses to the star gels[J]. *J Mater Sci-Mater Med*, 2006, 17(11): 1011-1017.
- [19] GENG X, LI D, ZHANG C. Research progress of functional coating deposited by liquid plasma spraying[J]. *New Chem Mater*, 2016, 44(4): 26-28.
- [20] MROZEK P. Bioactive glass particles field-assisted sealing to titanium implant glass-based coatings[J]. *Surface Rev Lett*, 2009, 16(1): 1-3.
- [21] YADAV V S, SANKAR M R, PANDEY L M. Coating of bioactive glass on magnesium alloys to improve its degradation behavior: Interfacial aspects[J]. *J Magnes Alloys*, 2020, 8(4): 999-1015.
- [22] MISRA S K, MOHN D, BRUNNER T J, et al. Comparison of nanoscale and microscale bioactive glass on the properties of P(3HB)/Bioglass (R) composites[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(12): 1750-1761.
- [23] HONG Z, LIU A, CHEN L, et al. Preparation of bioactive glass ceramic nanoparticles by combination of sol-gel and coprecipitation method[J]. *J Non-Cryst Solids*, 2009, 355(6): 368-372.
- [24] XIA W, CHANG J. Preparation and characterization of nano-bioactive-glasses (NBG) by a quick alkali-mediated sol-gel method[J]. *Mater*

- Lett, 2007, 61(14/15): 3251–3253.
- [25] WANG B, WANG Y, YIN T, et al. Applications of electrospinning technique in drug delivery[J]. Cheml Eng Commun, 2010, 197(10): 1315–1338.
- [26] YE P, WEI S, WEI F. Progress of electrospinning drug-loaded fibers and application in transdermal drug delivery system[J]. Chin Pharm J, 2019, 54(24): 2034–2042.
- [27] HU X, LIU S, ZHOU G, et al. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications[J]. J Control Release, 2014, 185: 12–21.
- [28] WU X H, WANG L G, Huang Y. Application of electrospun ethyl cellulose fibers in drug release systems[J]. Acta Polym Sin, 2006(2): 264–268.
- [29] CUI C, ZHAO Y, YUAN X. Progresses on bioactive electrospun membranes for small-diameter vascular regeneration[J]. Polym Bull, 2019(2): 9–15.
- [30] GAO J, GUO H, TIAN S, et al. Preparation and mechanical performance of small-diameter PHBHHx vascular graft by electrospinning[J]. Int J Polym Mater Polym Biomater, 2019, 68(10): 575–581.
- [31] DELIORMANLI A M. Electrospun cerium and gallium-containing silicate based 13–93 bioactive glass fibers for biomedical applications[J]. Ceram Int, 2016, 42(1): 897–906.
- [32] XIA W, ZHANG D M, CHANG J. Fabrication and in vitro biomineralization of bioactive glass (BG) nanofibres[J]. Nanotechnology, 2007, 18(13): 5250–5257.
- [33] BOONYANG U, LI F, STEIN A. Hierarchical structures and shaped particles of bioactive glass and its in vitro bioactivity[J]. J Nanomater, 2013: 681391.
- [34] CHAROENSUK T, SIRISATHITKUL C, BOONYANG U. Thermal analysis of mesoporous and macroporous bioactive glasses synthesized by sol-gel method[J]. Revista Romana De Materiale-Romanian J Mater, 2013, 43(3): 320–325.
- [35] CHAROENSUK T, SIRISATHITKUL C, BOONYANG U, et al. Effects of phase additions on three dimensionally ordered macroporous structure of $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ bioactive glasses[J]. J Ceram Process Res, 2016, 17(7): 742–746.
- [36] XIA W, CHANG J. Well-ordered mesoporous bioactive glasses (MBG): A promising bioactive drug delivery system[J]. J Control Release, 2006, 110(3): 522–530.
- [37] XING M, HUAN Z, LI Q, et al. Containerless processing of Ca-Sr-Si system bioactive materials: Thermophysical properties and ion release behaviors[J]. Ceram Int, 2017, 43(6): 5156–5163.
- [38] LI H, LI J, JIANG J, et al. An osteogenesis/angiogenesis-stimulation artificial ligament for anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Acta Biomater, 2017, 54: 399–410.
- [39] LI J, LV F, XU H, et al. A patterned nanocomposite membrane for high-efficiency healing of diabetic wound[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(10): 1926–1934.
- [40] LI J, ZHAI D, LV F, et al. Preparation of copper-containing bioactive glass/eggshell membrane nanocomposites for improving angiogenesis, antibacterial activity and wound healing[J]. Acta Biomater, 2016, 36: 254–266.
- [41] LI J Y, ZHAI D, LV F, et al. Preparation of copper-containing bioactive glass/eggshell membrane nanocomposites for improving angiogenesis, antibacterial activity and wound healing[J]. Acta Biomater, 2016, 36: 254–266.
- [42] ZHANG Y, XIA L, ZHAI D, et al. Mesoporous bioactive glass nanolayer-functionalized 3D-printed scaffolds for accelerating osteogenesis and angiogenesis[J]. Nanoscale, 2015, 7(45): 19207–19221.
- [43] LI S M, LI J G, FU H Z. Containerless net shaping of liquid metals[J]. Rare Metal Mater Eng, 1999, 28(1): 5–9.
- [44] WEBER J K R. The containerless synthesis of glass[J]. Int J Appl Glass Sci, 2010, 1(3): 248–256.
- [45] GAO J R, CAO C D, WEI B. Containerless processing of materials by acoustic levitation//SCHWABE D. Gravitational Effects in Mater Fluid Sci, 1999: 1293–1297.
- [46] XIE W, WEI B. Latest progress in acoustic levitation[J]. Physics, 2002, 31(9): 551–554.
- [47] HU Liang, LU Xiaoyu, HOU Zhimin. Progress in electrostatic levitation technology[J]. Physics, 2007, 36(12): 944–950.
- [48] GILLON P. Contactless processing of metallic materials by stabilized electromagnetic levitation[J]. Mate Transact Jim, 2000, 41(8): 1000–1004.
- [49] WANG Y Q, LI L, ZHOU J X, et al. Development of electromagnetic levitation melting and its application in analysis of gases in metals[J]. Metall Anal, 2008, 28(11): 16–23.
- [50] WU C T, ZHANG M H, ZHAI D, et al. Containerless processing for preparation of akermanite bioceramic spheres with homogeneous structure, tailored bioactivity and degradation[J]. J Mater Chem B, 2013, 1(7): 1019–1026.
- [51] MA L, ZHOU Y, ZHANG Z, et al. Multifunctional bioactive Nd-Ca-Si glasses for fluorescence thermometry, photothermal therapy, and burn tissue repair[J]. Sci Adv, 2020, 6(32): eabb1311.
- [52] WANG E, LI X, ZHANG Y, et al. Multi-functional black bioactive glasses prepared via containerless melting process for tumor therapy and tissue regeneration[J]. Adv Funct Mater, 2021, 31(24): 2101505.
- [53] WANG WEI, ZHANG MINGHUI, YU JIANDING, et al. Novel Materials Research Using Containerless Process[J]. Mater Chin, 2017, 36(12): 902–911.
- [54] LI S, SONG C B, YANG S B, et al. Supercritical CO_2 foamed composite scaffolds incorporating bioactive lipids promote vascularized bone regeneration via Hif-1 α upregulation and enhanced type H vessel formation[J]. Acta Biomater, 2019, 94: 253–267.
- [55] ZHANG X, JIA A, ZHAO X, et al. Bubble template methods for the synthesis of porous inorganic materials: A review[J]. J Chem Eng Chin Univ, 2018, 32(5): 983–993.
- [56] XIA W, CHANG J. Bioactive glass scaffold with similar structure and mechanical properties of cancellous bone[J]. J Biomed Mater Res Part B-Appl Biomater, 2010, 95B(2): 449–455.
- [57] UMRATH W. Principles of cryo-preparation method-freeze-drying and freeze-etching[J]. Mikroskopie, 1977, 33(1/2): 11–29.
- [58] GAO C, GAO Q, BAO X, et al. Preparation and *in vitro* bioactivity of novel mesoporous borosilicate bioactive glass nanofibers[J]. J Am Ceram Soc, 2011, 94(9): 2841–2845.
- [59] FENG C, ZHANG W, DENG C, et al. 3D printing of lotus root-like biomimetic materials for cell delivery and tissue regeneration[J]. Adv Sci, 2017, 4(12): 1700401.
- [60] LI T, CHANG J, ZHU Y, et al. 3D Printing of bioinspired biomaterials for tissue regeneration[J]. Adv Healthcare Mater, 2020, 9(23): 2000208.
- [61] YANG C, WANG X, MA B, et al. 3D-printed bioactive Ca_3SiO_5 bone cement scaffolds with nano surface structure for bone regeneration[J].

- ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(7): 5757–5767.
- [62] YU X, WU C. Recent development on function improvements of 3D printed bioceramics[J]. J Chin Ceram Soc, 2021, 49(5): 829–843.
- [63] SACHS E, CIMA M, WILLIAMS P, et al. 3-dimensional printing-rapid tooling and prototypes directly from a cad model[J]. J Eng Ind-Transact Asme, 1992, 114(4): 481–488.
- [64] HWA L C, RAJOO S, NOOR A M, et al. Recent advances in 3D printing of porous ceramics: A review[J]. Curr Opinion Solid State Mater Sci, 2017, 21(6): 323–347.
- [65] LEWIS J A. Direct-write assembly of ceramics from colloidal inks[J]. Curr Opinion Solid State Mater Sci, 2002, 6(3): 245–250.
- [66] DANG W T, WANG X Y, LI J Y, et al. 3D printing of Mo-containing scaffolds with activated anabolic responses and bi-lineage bioactivities[J]. Theranostics, 2018, 8(16): 4372–4392.
- [67] GAO L, YI M, XING M, et al. In situ activated mesenchymal stem cells (MSCs) by bioactive hydrogels for myocardial infarction treatment[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(34): 7713–7722.
- [68] ZHOU Y, GAO L, PENG J, et al. Bioglass activated albumin hydrogels for wound healing[J]. Adv Healthcare Mater, 2018, 7(16): 1800144.
- [69] ZENG Q, DESAI M S, JIN H-E, et al. Self-healing elastin-bioglass hydrogels[J]. Biomacromolecules, 2016, 17(8): 2619–2625.
- [70] GAO L, ZHOU Y, PENG J, et al. A novel dual-adhesive and bioactive hydrogel activated by bioglass for wound healing[J]. Npg Asia Mater, 2019, 11: 66.
- [71] ZENG Q, HAN Y, LI H, et al. Design of a thermosensitive bioglass/agarose-alginate composite hydrogel for chronic wound healing[J]. J Mater Chem B, 2015, 3(45): 8856–8864.
- [72] KONG L Z, WU Z, ZHAO H K, et al. Bioactive injectable hydrogels containing desferrioxamine and bioglass for diabetic wound healing[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(36): 30103–30114.
- [73] XU H, LV F, ZHANG Y L, et al. Hierarchically micro-patterned nanofibrous scaffolds with a nanosized bio-glass surface for accelerating wound healing[J]. Nanoscale, 2015, 7(44): 18446–18452.
- [74] GAO Y, CHANG J. Surface modification of bioactive glasses and preparation of PDLLA/bioactive glass composite films[J]. J Biomater Appl, 2009, 24(2): 119–138.
- [75] BAO F, PEI G, WU Z C, et al. Bioactive self-pumping composite wound dressings with micropore array modified janus membrane for enhanced diabetic wound healing[J]. Adv Funct Mater, 2020, 30(49): 2005422.

※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※



王恩典，2015 年获得中南大学资源加工与生物工程学院无机非金属材料学士学位，2015–2021 年于中国科学院上海硅酸盐研究所攻读博士学位，研究方向为多功能硅酸盐生物活性材料的制备及其性能研究与应用(慢性创面修复、感染性创面修复、肿瘤治疗中的应用)。



常江，博士，中国科学院上海硅酸盐研究所研究员。德国达姆施塔特工业大学获博士学位，先后在德国吕贝克医科大学、新西兰奥克兰大学从事博士后研究，在美国纽约大学医学院任研究助理教授，美国强生公司研发科学家。国际生物材料学会联合会会士(Fellow)，英国皇家化学会会士(Fellow)，美国医学与生物工程院会士(Fellow)，国际可注射骨和关节生物材料学会副主席，国家自然科学基金委医学部第三/四届专家咨询委员会委员，中国生物材料学会常务理事。全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技委委员。中科院“百人计划”，国务院特殊津贴获得者，中国生物材料学会科学技术一等奖。主要从事再生医学相关研究，包括新型生物活性材料设计制备、生物材料对细胞的调控及其机制、生物材料的诱导组织/器官再生和抗组织/器官衰老效应及机制。