

综 述

复合生物材料的研究进展

郝建原^{*}, 邓先模

(中国科学院成都有机化学研究所, 成都 610041)

摘要:从力学性能的改善和降解速率的可调性等角度,总结了复合生物材料与单一组分材料相比,在生物医用领域应用中所表现出的综合使用性能的优越性。综述了复合生物材料,特别是用于骨修复的各类有机/无机复合材料近年来的研究进展状况。提出将与人体骨中磷灰石微晶类似的羟基磷灰石纳米粒子与可降解聚酯材料进行复合,能够得到具有优越骨诱导性能并且能够降解的新型骨修复材料。这方面的研究代表了有机/无机复合生物材料领域新的发展方向。

关键词:复合生物材料;骨修复材料;羟基磷灰石纳米粒子

生物材料也称为生物医学材料,是指以医疗为目的,用于与组织接触以形成功能的无生命的材料^[1]。生物医学材料发展和应用的高级阶段就是其在组织工程中的应用,通过构建具有一定活性的基体材料,制备具有生物相容性的器件或器官,实现对人体损害或缺损组织的修复或替代^[2]。

由于人体功能的复杂性,随着生物材料在人体具体应用形式和场合的不同,对材料各项性能指标的要求也不尽相同;另外,即便是某一特定应用场合,对生物材料的性能要求也不是单一的,而是多样性能的综合平衡。例如人体组织的修补材料,理想的组织修补材料随着人体新组织的长出,应逐渐被人体吸收,直至完全被新组织替代。在这一替代过程中,修复材料的降解速度要适应于机体对材料机械力学性能的要求。对于缺损的硬组织来说,修补材料要承受一定的载荷,因此必须有一定的起始强度和韧性,而且其强度随降解过程的衰减要与新组织的形成速度相匹配。而对于受到损害的软组织来说,修复材料也需在一定的降解周期内保持适当的强度,从而可以将生物力学的刺激传递给活细胞,引导新组织在基体材料内定向生长^[3]。然而在很多应用场合下,单一组分或单一结构的材料都无法很好满足机体对材料性能多样性的要求。这时就需要综合多种组分或结构的性能优势,形成所谓的复合生物材料,更好地实现对人体受损组织的修复作用。

1 复合生物材料的性能优势

与单一组分或结构的生物材料相比,复合生物材料的性能具有可调性。通过选择合适的复合组分或结构,改变组分之间的配比,可以得到降解特性和机械力学性能均可调,并相互匹配以适应实际应用场合的新材料。复合生物材料的性能优势主要表现在以下两个方面。

1.1 降解模式和降解速率的可调性

人体内除一些功能复杂的脏器官发生损害或有大面积的组织发生创伤需要永久性替换外,

作者简介:郝建原(1972—),男,山西省忻州市人。1994年毕业于合肥工业大学化学工程系。翌年考入中科院成都有机化学研究所,从事生物医用材料方面的研究工作,并分别于1998年和2001年获得高分子化学与物理专业理学硕士学位,以及有机化学专业博士学位。曾参加过多项国家自然科学基金项目和国家“863”高科技项目的研究,在国际“SCI”收录刊物上发表论文近10篇;

^{*} 通讯联系人。

其它组织的损害都可在生物材料的帮助下自行愈合,重建功能。因此用于这些场合的生物材料的降解性能就成了十分重要的性能之一。要想获得具有合适降解速率的复合材料,就要对现有可降解材料的降解特性有所了解。

可生物降解的材料有天然高分子、生物合成高分子、人工合成高分子、生物活性玻璃、磷酸三钙等。天然高分子均为亲水性材料,如胶原、明胶、甲壳素、淀粉、纤维素、透明质酸等,它们在人体内的降解速度与材料在人体生理环境下的溶解特性有关。例如明胶分子能够溶于与体液相似 pH 值为 7.4 的生理盐水中,因而必须先进行交联才能作为材料在人体中使用^[4~6],其交联产物在人体内降解-溶解的速度很快,几天内就可被人体完全吸收。与此相对应,在正常生理环境下不溶解的天然高分子,如甲壳素(在酸性环境下溶解)^[7],其降解速率就要慢得多。

生物合成高分子是一类由细菌发酵产生的聚酯高分子,其最具代表性的例子是聚(β -羟基丁酸酯)^[8~9](PHB)。该材料的降解速率与一种称为 PHB 降解酶的存在密切相关^[10,11],在海洋,土壤等富含 PHB 降解酶的自然环境下,材料能够被较快地降解^[12~14];在与体液相似的缓冲溶液中,因为缺乏 PHB 降解酶,而 PHB 又是一种高结晶度的材料,疏水性强,因而其降解速率就非常缓慢^[15~17]。

与以上两类材料的降解行为相比,人工合成高分子的降解速率有较大的变化。短的为一个月左右,长的可以达到几年;降解模式和特性也有着更为丰富的内容。人工合成高分子主要有脂肪族聚酯包括聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯(PCL)、聚酸酐以及它们之间的共聚物等。在降解速率方面,聚酸酐的降解速率普遍高于聚酯^[18];聚酯中,材料的降解速率随其亲水性的增加而加快,其中聚乙醇酸降解速率最快,约为一个月左右,聚乳酸次之,大约需要三到六个月,聚己内酯最慢,需要几年左右^[19]。在降解模式方面,聚酯与聚酸酐也明显不同。聚酸酐的降解先从材料的表面进行,在表面部分材料被降解后,再逐渐深入到内层^[20~24];聚酯则是本体降解行为,降解同时发生在材料的外部 and 内部^[25~27]。此外,就聚酯材料而言,线形分子和网状分子材料的降解特性也不一样。线形材料的降解速率与重量损失不成线形关系,材料的机械强度在其失重很小时就发生大幅度的衰减;相比较而言,网状材料的降解行为更为理想一些,材料的机械强度的衰减与其重量损失成近似或良好的线形关系^[28~32]。

生物活性玻璃(BG)是含硅、钠、钙、磷四种元素氧化物的无机活性材料,能够引导骨生长,并能与周围骨组织形成良好的键合作用^[33~34]。BG 的降解是含硅和钠的离子逐渐被溶解,而含磷和钙的离子重新沉积的过程。对于尺寸为 300~350 μm 的活性粒子来说,含硅和钠的离子从外到内全部被置换完需要一年左右,而内层和外层磷和钙的含量逐渐趋近,并于人体骨组织相近时则需要两年左右^[35]。

由以上对各类材料的降解特性的分析可以看出,不同材料的降解速率差别很大,降解模式也不同。因而通过不同组分或结构之间的复合就可以得到降解特性更为细腻,降解速率可调的新材料,更好地满足实际使用。不同降解速率的材料形成的复合材料,其降解速率不一定是两种组分各自降解速率的简单叠加,而是与组分之间的相容性、相态结构、结晶度的变化有关^[36~39]。另外对于有机/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^[40]。

1.2 力学性能的增强和改善

作为承受较大载荷的人体骨的骨折或缺损来说,用于骨内固定或骨修复的材料要具有相当的力学强度。聚 L-乳酸力学强度较高,能承受大载荷,但是材料具有的结晶性使其降解速度较慢,在人体内长期存在会造成炎症或肿胀等副作用。与聚 L-乳酸不同,聚 D, L-乳酸是无定性材料,降解

速度适中,但是其力学强度不如聚 L-乳酸高。因此,用聚 L-乳酸增强聚 D, L-乳酸则有可能得到强度较高,降解速率适中的复合材料^[41~43]。

亲水性水凝胶是一种广泛用于软组织修复的材料,因为其在溶胀状态下的力学性能很差(比如由聚乙二醇或聚甲基丙烯酸羟乙基酯构成的网络),这就需要与另一组分复合以提高材料的力学强度^[44~54]。水凝胶是一种网状结构的材料,如果所选用的增强组分是线形分子,则所形成的复合材料称为半互穿网络材料。可用于增强的组分既可以是强度高的亲水性材料,也可以是亲水性的聚酯材料,它们都能显著提高水凝胶在溶胀状态下的力学强度。

对于模量高,脆性大的生物陶瓷材料来说,与高分子材料复合的目的在于赋予材料以韧性。

形成复合生物材料的意义除了可以调节可降解材料的降解速率和模式,以及改善材料的力学性能外,有时还具有提高材料的生物相容性,改善材料的机械加工性能,赋予材料以生物活性,以及避免生物陶瓷颗粒的移位等作用。

2 复合生物材料

2.1 有机/有机复合生物材料

该类复合材料的研究主要集中在可降解高分子材料之间的复合上,包括天然高分子材料,生物合成聚酯,以及人工合成聚酯和聚酸酐等。通过对不同组分复合之后材料的相容性以及结构和性能的考察^[41~43, 55~64],筛选具有最佳综合性能的复合生物材料。

2.2 金属/无机复合生物材料

用于人体硬组织修复的金属材料具有优良的力学性能,生物相容性较差。通过一些物理或化学手段(等离子喷涂,电化学沉积法等)。在金属材料表面形成一层磷酸钙盐,能大大改善金属材料表面的生物相容性,并与周围的骨组织形成良好的骨性结合^[65]。

2.3 有机/无机复合生物材料

与其它两类复合材料相比,有机/无机复合生物材料是应用研究最为广泛和深入的一类,其主要用途在于修复和重建人体的硬组织,作为骨修复或骨固定材料来使用。有机/无机复合生物材料结合了有机组分的韧性和无机组分的刚性,充分利用了无机组分或部分有机组分的生物活性或降解性能,形成了具有综合使用性能的骨修补复合材料。骨修复复合材料与周围组织的最终复合形式以及被利用的状况与材料组分的降解特性、材料的结构状况等密切相关。一般来说,具有降解特性或贯通孔洞的复合材料能够被人体较好地利用,新生骨组织可以长入到材料内部,并与周围组织形成牢靠的结合。下面就几类有机/无机复合生物材料的应用研究作一简单讨论。

3 基于磷酸钙的有机/无机复合材料

磷酸钙主要包括羟基磷灰石(HAP)和磷酸三钙(TCP),它们具有良好的生物相容性并已广泛用于临床。磷酸钙材料具有骨引导性,它不仅能引导新骨从宿主骨沿植入体界面或向植入体内部生长^[66~68],而且能够与周围骨组织形成良好的骨性结合^[69,70]。近年来张兴栋教授等发现磷酸钙材料还具有骨诱导作用,即便在非骨部位区也能诱导骨组织的形成^[71,72]。然而纯粹的磷酸钙材料在具体应用的时候还存在着一些缺陷。以块状材料为使用形式的羟基磷灰石脆性大,不易加工,与周围组织吻合不好,会引发伤口破裂和继发感染等问题;用于填充牙槽的粒状羟基磷灰石则伴有颗粒游走,移位而使充填高度降低以及压迫神经引发疼痛等不足之处。为克服这些缺陷,进一步提高和改

善材料的骨引导和骨诱导作用,以及形成可降解性的骨修复材料。许多学者将磷酸钙材料与高分子材料进行了复合,形成了各种各样的基于磷酸钙的有机/无机复合材料。

3.1 磷酸钙材料与人工合成的可生物降解高分子材料的复合

在这类复合材料中,经高温烧结并碾细的 HAP 或 TCP 微粒,以分散相的形式存在于聚合物形成的基体材料中^[73~76]。与有机组分相比,无机组分的存在能显著提高材料的弹性模量,亦即提高材料的硬度,而材料的拉伸强度或弯曲强度则有不同程度的下降。在 TCP 和 CPLA (*L*-乳酸和脂肪族聚酯的共聚物)形成的复合材料中,材料最大的弯曲强度可以达到 54 MPa。相当于人体骨强度的二分之一,而最大的弹性模量则可达 8.2 GPa,与人体骨的硬度相当^[76]。表面经聚丙烯酸或聚(乙烯-马来酸酐)修饰的 HAP 粒子与 PolyactiveTM (聚乙二醇和对苯二甲酸丁二醇酯的共聚物)形成的复合材料,要比未经修饰的粒子形成的材料的力学强度要高^[75]。这说明磷酸钙粒子的表面性质以及与机体材料的界面粘结性对复合材料的力学性能至关重要。Verheyen 等考察了 HAP 和聚(*L*-乳酸)复合物在 PBS 等三种缓冲体系的体外降解行为,发现在整个降解周期内,钙离子都是以匀速形式释放的,而乳酸分子经过一段诱导期后,也以线形形式释放^[74]。

3.2 磷酸钙材料与天然生物材料的复合

天然生物材料主要指一些从动物结缔组织(骨,肌腱)或皮肤中提取的、经特殊化学处理的、具有某些活性或特殊性能的蛋白质,如胶原^[77~79]、骨生长因子^[80~82] (BMP)、纤维蛋白粘合剂、明胶^[4~6,83] 等。BMP 具有骨诱导活性,对促进骨缺损的修复具有重要作用,但 BMP 无法单独制成骨的形状,需要其它支撑材料成型方能使用;另外单独的 BMP 在体内吸收较快,需要将其固定在载体上,才能缓慢释放充分发挥其作用。因此将 BMP 与多孔块型磷酸钙陶瓷复合,就可以充分发挥两者的优势,得到骨诱导性能优于两纯组分的复合材料。Urist 曾将 BMP 与多孔 TCP 的复合材料植入小鼠肌肉内,观察到该复合材料诱导的新骨量要比单纯 BMP 诱导的新骨多 12 倍^[80]。除 BMP 外,胶原也是一种广泛用于与 HAP 复合的天然材料。胶原具有较好的粘结性,可用来粘接或固定 HAP 颗粒,克服其单独使用所引发的颗粒游走、移位、压迫神经等并发症。其复合形式有以下三种:(1)将胶原制成管状容器,容纳 HAP 材料;(2)一定浓度的胶原溶液与颗粒状 HAP 混合成糊状,采用注射法植入;(3)一定浓度的胶原溶液与颗粒状 HAP 按一定比例复合后冻干成型或干燥成型后植入^[84,85]。关于 HAP 和胶原复合物中两种成分的作用,Kathagen 曾认为 HAP 颗粒起到中心支架作用,胶原则促使肉芽组织长入并对成纤维细胞和成骨细胞起营养作用^[86]。

3.3 磷酸钙材料和人工合成的非降解高分子材料的复合

人体内某些器官或组织比如关节和心脏瓣膜等损害后,需要永久性替换,这时就要用到非降解的生物材料。人体内常用的非降解高分子材料有聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯、涤纶等,它们都具有较好的生物相容性。块状 HAP 材料也是一种非降解的材料,由于其不耐磨损,无法诱导周围结缔组织的生长,因而不适于作关节的修复材料来使用。涤纶布在临床上可用作心脏,血管的修补以及人工肌腱等,在人体内稳定,不引起不良反应,力学性能上则具有柔韧性好,能承受张力等优点。另外涤纶布还可诱导纤维结缔组织增厚反应,因此以涤纶布来包裹块状的 HAP 人工胸骨假体,可以重建关节囊,起到稳定和恢复关节的功能,防止假体移位而损伤周围器官^[87]。

4 基于生物活性玻璃的有机/无机复合材料

除磷酸钙材料,生物活性玻璃(BG)是另一类广泛用于骨修复的无机活性材料^[88]。为了能更好地利用这一材料,人们将 BG 与可生物降解高分子材料进行了复合,制成了具有连续孔洞结构的三

维骨架材料。这一骨架材料是由 BG 与可降解高分子材料形成的复合微球构成,微球之间通过热处理粘附在一起,骨架的空隙就是微球之间的间隙^[89,90]。Lu 等制备了 BG 与聚乳酸和聚乙醇酸共聚物(PLAGA)形成的三维复合骨架材料,其弹性模量要高于纯聚合物形成的骨架材料(51.3 vs. 26.5MPa),而压缩强度则有所下降(0.417 vs. 0.533MPa)^[89]。另外对材料的体外细胞实验表明,复合骨架材料能够促使 I 型胶原的形成和破骨细胞的繁殖,并且其 I 型胶原的含量要高于纯聚合物骨架材料,此外复合骨架材料的表面还发现有纯聚合物骨架材料不具有的矿化物质沉积,这一切都表明 BG/PLAGA 复合骨架材料是一种比纯聚合物骨架材料更优越的可降解的骨修复材料^[89]。

5 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。对应于人骨这样的组分和结构,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:(1)组分的相近性;(2)磷灰石微晶的生物模拟合成;(3)磷灰石微晶的定向排列。其中(1)、(2)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(3)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类似体液的条件下(SBF 缓冲溶液)生物模拟合成进行了研究。对于人体来说,体液中的钙、磷离子的含量相对于磷灰石沉淀已经是过饱和溶液了,但人体内并未发现有磷灰石的均匀沉淀出现。这主要是由于磷灰石晶核形成时需要较高的能量,只有在含有利于晶核形成的组分的骨区,才可能有大量的磷灰石微晶出现。与此类似,与人体体液相似的 SBF 缓冲溶液通常情况下也不会出现磷灰石沉淀。为制备含有生物模拟合成磷灰石的有机/无机复合材料,就要在聚合物基体材料中引入能诱使磷灰石成核的物质或在分子链上接上相关的官能团。研究表明, Si—OH, Ti—OH, Ta—OH, Zr—OH, H_2PO_4 , COOH 等组分或官能团能够促使 SBP 缓冲溶液中磷灰石沉淀的出现^[91~95]。Tanahashi 等将对苯二甲酸乙二醇酯纤维织物置于 SBF 缓冲溶液中的 $CaO-SiO_2$ 玻璃粒子上,处理一段时间后,取出再浸入新鲜的 SBP 缓冲溶液中,则发现织物上与玻璃粒子接触的一面会出现一层均匀的磷灰石沉淀^[96]。如果织物事先经等离子氧处理后,磷灰石沉淀与其之间的粘结强度可以达到 10Mpa^[97]。

除生物模拟合成磷灰石微晶外,如何让微晶在有机基体材料中定向排列也是科学家们关注的一个课题。人体内磷灰石微晶的定向排列与骨所承受的外力状况相关,某个区域内微晶的排列方向也就是骨所承受最大外力的方向。Kikuchi 等采用共沉淀法,在 40℃和溶液 pH 为 9 的条件下制备了胶原与磷灰石形成的有机/无机复合材料,其抗弯强度可以达到 39.5MPa^[98]。X 射线衍射表明该强度可能与材料中磷灰石微晶的定向排列有关。

6 结论和展望

综上所述,复合生物材料确实具有单一组分或结构的材料所无法比拟的性能优势。通过将不同降解特性或力学性能的材料进行复合,改变组分之间的配比,就有可能得到降解速率可调,力学性能有所改善的新材料。另外,复合生物材料还可集中多种组分的性能优点,摒弃其各自不足之处,使材料具备综合性能优势,更好地实现其在人体内的辅助治疗功能。因而,复合生物材料的发展将会为组织工程提供性能更为优越的新材料。

在复合生物材料中,有机/无机复合材料是应用研究最为广泛的一类,主要用作骨修复或骨固定材料来使用。这些种类繁多的复合材料,为不同部位的骨缺损的修复提供了丰富的选择机会。其中非生物降解的复合材料作为人体的异物,其长期存在会引发人体免疫反应或相关的免疫综合症。而可生物降解高分子与磷酸钙粒子形成的复合材料虽然能被降解,但由于无机粒子是经高温烧结而后碾磨而成的,粒子无论在尺寸、组成还是结构上都与人骨中的磷灰石微晶有较大差别,因而其最终被人体吸收利用的状况和骨诱导性能不如自体骨或异体骨。相比较而言,生物模拟合成的复合材料骨诱导性能优越,力学性能较佳并且具有降解特性,是较为理想的骨修复材料。因而生物模拟合成骨修复材料是有机/无机复合生物材料领域值得深入进行研究的一个方向。

近年来有人通过水热合成法制备了羟基磷灰石纳米粒子,所得纳米粒子无论在尺寸、组成还是结构上都与人骨中的磷灰石微晶相似^[99,100]。因而,将羟基磷灰石纳米粒子引入到非亲水性的可生物降解聚酯基体材料中去,就有可能得到能被降解,力学性能较好,骨诱导性能优越的新型骨修复材料。作者进行了前期的探索性工作,首次制得纳米粒子在非亲水性的聚乳酸基体材料中能够良好分散的纳米复合材料,该纳米复合材料在降解特性和力学性能的表现上都显示出异于纯聚合物的独特性质^[101,102]。含羟基磷灰石纳米粒子的可降解复合材料的研究将成为有机/无机复合生物材料领域令人瞩目的新的研究方向。

参考文献:

[1] 何天白,胡汉杰,主编·功能高分子与新技术·北京:化学工业出版社,2001,95.

[2] Lanza R T, Langer R·Principles of Tissue Engineering, USA: Academic Press 1996.

[3] Urry D W·Sixth World Biomaterials Congress Transactions 2000, vol(1), 128.

[4] Yao C H, Sun J S, Lin F H, et al·Mater Chem Phys, 1996, 45, 6.

[5] Fakirov S, Sarac Z, Anbar T, et al·Colloid Polym Sci, 1996, 274, 334.

[6] Lin F H, Yao C H, Sun J S, et al·Biomaterials, 1998, 19, 905.

[7] Lee Y M, Kim S S·Polymer, 1996, 38(10), 2415.

[8] Doi Y·Microbial Polyesters, New York: VCH publishers, 1990.

[9] Anderson A J, Dawes E A·Microbiol Rev, 1990, 54, 450.

[10] Chowdhury A A·Arch Mikrobiol, 1963, 47, 167.

[11] Delafield F P, Doudoroff M·Proc Natl Acad Sci, USA, 1966, 56, 960.

[12] Holmes P A·Phys Technol, 1985, 16, 32.

[13] Kunioka M, Kuwaguchi Y, Doi Y·Appl Microbiol Biotechnol, 1989, 30, 569.

[14] Doi Y, Kanesawa Y, Tanahashi N, et al·Macromolecules, 1992, 23, 26.

[15] Holland S J, Jolly A M, Yasin M, Tighe B J·Biomaterials, 1987, 8, 289.

[16] Yasin M, Holland S J, Jolly A M, Tighe B J·Biomaterials, 1989, 10, 400.

[17] Yasin M, Holland S J, Tighe B J·Biomaterials, 1990, 11, 451.

[18] Albertsson A C, Eklund M·J Appl Polym Sci, 1995, 57, 87.

[19] Tsuji H, Ikada Y·J Appl Polym Sci, 1998, 67, 405.

[20] Albertsson A C, Lundmark S·J Macromol Sci-Chem, 1988, A25, 247.

[21] Albertsson A C, Lundmark S·J Macromol Sci-Chem, 1990, A27, 397.

[22] Albertsson A C, Lundmark S·Br Polym J, 1990, 23, 205.

[23] Lundmark S, Sjöling M, Albertsson A C·J Macromol Sci-Chem, 1991, A28, 15.

[24] Tamada J A, Langer R·Proc Natl Acad Sci, USA 1993, 90, 552.

[25] Pistner H, Bendix D R, Muhling J, Rether J F·Biomaterials, 1993, 14, 263.

[26] Schmitt E A, Flanagan D R, Linhardt R J·Macromolecules, 1994, 27, 743.

- [27] Vert M, Li S M, Spenlehauer G, Guerin P. *J Mater Sci, Mater Med*, 1992, 3, 432.
- [28] Ibay A C, Whalley C E, Miller R A, et al. *Polym Mat Sci Eng*, 1985, 53, 505.
- [29] Huang S J, Edelman P C, Cameron J A. *Polym Mat Sci Eng*, 1985, 53, 515.
- [30] Pitt C G, Schlinder A. *Polym Prepr*, 1982, 23, 111.
- [31] Pitt C G, Hendren R W, Schindler A, Woodard S C. *J Controlled Release*, 1984, 1, 3.
- [32] Storey R F, Wiggins J S, Puckett A D. *J Polym Sci, Polym Chem*, 1994, 32, 2345.
- [33] Hench L L. *J Am Ceram Soc*, 1991, 74, 1487.
- [34] El-Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro I. *JOR*, 1999, 17, 340.
- [35] Schepers E, Barbier L, Huygh A, Ducheyne P. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions*, 2000, vol(2), 644.
- [36] Kumagai Y, Doi Y. *Polym Degrad Stab*, 1992, 36, 247.
- [37] Koyama H, Doi Y. *Macromolecules*, 1996, 29, 5843.
- [38] Kumagai Y, Doi Y. *Polym Degrad Stab*, 1992, 35, 87.
- [39] Abe H, Matsubara I, Doi Y. *Macromolecules*, 1995, 28, 844.
- [40] to see the chapter 5 of this thesis.
- [41] Ikada Y, Jamshida K, Tsuji H, Hyon S-H. *Macromolecules*, 1987, 20, 904.
- [42] Tsuji H, Hyon S-H, Ikada Y. *Macromolecules*, 1991, 24, 5651.
- [43] Tsuji H, Hyon S-H, Ikada Y. *Macromolecules*, 1991, 24, 5657.
- [44] Vyavahare N, Kohn, J. *J Polym Sci, Polym Chem Edn*, 1994, 32, 1217.
- [45] Ramaraj B, Radhakrishnan G. *J Appl Polym Sci*, 1994, 52, 837.
- [46] Eschbach F O, Huang S J. *Interpenetrating Polymer Networks, Advances in Chemistry Series*, 1994, 239.
- [47] Corkhill P H, Tighe B J. *Polymer*, 1990, 31, 1526.
- [48] Corkhill P H, Fitton J H, Tighe B J. *J Biomater Sci, Polym Edn*, 1993, 4, 615.
- [49] Kim S S, Lee Y M, Cho C S. *J Polym Sci, Polym Chem Edn*, 1995, 33, 2285.
- [50] Kim S S, Lee Y M, Cho C S. *Polymer*, 1995, 36, 4497.
- [51] Lee Y M, Kim S S. *Polymer*, 1997, 38, 2415.
- [52] Ambrosio L, Netti P A, Iannace S, et al. *J Mater Sci*, 1996, 7, 251.
- [53] Ambrosio L, De Santis R, Netti P A, Nicolais L. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions* 2000, vol(3), 1309.
- [54] Hao J Y, Deng X M. *Polymer*, 2001, 42, 4091.
- [55] Younes H, Cohn D. *Eur Polym J*, 1988, 24, 765.
- [56] Greco P, Martuscelli E. *Polymer*, 1989, 30, 1475.
- [57] Park T G, Cohen S, Langer R. *Macromolecules*, 1992, 25, 116.
- [58] Nakafuku C, Sakoda M. *Polym J*, 1993, 25, 909.
- [59] Organ S J, Barham P J. *Polymer*, 1993, 34, 459.
- [60] Pearce R P, Brown G R, Marchessault R H. *Polymer*, 1994, 35, 3984.
- [61] Pearce R P, Marchessault R H. *Macromolecules*, 1994, 27, 3869.
- [62] Abe H, Matsubara I, Doi Y. *Macromolecules*, 1989, 22, 666.
- [63] Scandola M. *J Microbiol*, 1995, 41, 310.
- [64] Nakaduku C. *Polym J*, 1996, 28, 568.
- [65] Jokinen M, et al. *J Biomed Mater Res*, 1998, 42, 295.
- [66] Jeffrey M S, Blumenthal N C, Ricci J L, Alexander H A. *Biomaterials*, 1990, 11, 79.
- [67] Geesink R, de Groot K, Klein C P. *Clin Orthop*, 1987, 225, 147.
- [68] Jarcho M. *Clin Orthop Relat Res*, 1981, 157, 259.
- [69] Idem. *Clin Orthop*, 1981, 157, 259.
- [70] Tracy B M, Doremus R H. *J Biomed Mater, Res*, 1984, 18, 719.
- [71] Li Y B, Zhang X D, Chen W Q, et al. *Tranctions of the 19th Annual Meeting of Society for Biomaterials*, 1993, 165.
- [72] Klein C P, A T, de Groot K, Chen W Q, et al. *Biomaterials*, 1994, 15, 31.
- [73] Verheven C, C P M, de Wijn J R, van Blitterswijk C A, et al. *J Biomed Mater Res*, 1993, 27, 433.

- [74] Verheyen C C P M, Klein C P A T, de Bleeck-Hogervorst J M A, et al. J Mater Sci, Mater Med, 1993, 4, 58.
- [75] Liu Q, de Wijn J R, Bakker D, et al. J Mater Sci, Mater Med, 1996, 7, 551.
- [76] Kikuchi M, Suetsugu Y, Tanaka J. J Mater Sci, Mater Med, 1997, 8, 361.
- [77] Rovira A, Bareille R, Lopez I, et al. J Mater Sci, Mater Med, 1993, 4, 372.
- [78] Tenhuisen K S, Martin R I, Klimkiewicz M, et al. J Biomed Mater Res, 1995, 29, 803.
- [79] Blumenthal N, Sabe T, Barrington E. J Periodontal, 1986, 57, 84.
- [80] Urist M R. Clin. Orthop, 1984, 187, 227.
- [81] Ripamontill L L, Heever B, Ma S S, et al. Plast Reconstr Surg, 1992, 89, 731.
- [82] Ripamontill L L, Ma S S, Heever B, et al. Plast Reconstr Surg, 1992, 90, 381.
- [83] Sasaki N, Umeda H, Okada S, et al. Biomaterials, 1989, 10, 129.
- [84] 高寿延, 刘稚萍, 张佑良, 等. 中华医学杂志, 1989, 44, 299.
- [85] 肖建德, 朱通伯, 杜靖远, 等. 中华骨科杂志, 1988, 8, 222.
- [86] Kathagen B D. Arch Orthop Trauma Surg, 1984, 103, 291.
- [87] Ono I. J Biomed Mater Res, 1988, 22, 869.
- [88] Ducheyne P, et al. Clin Orthop Rel Res, 1992, 102.
- [89] Lu H H, El-Amin S F, Laurencin C T. Sixth World Biomaterials Congress Transactions 2000, vol(3), 972.
- [90] Qiu Q, Ducheyne P, Ayyaswamy P. Sixth World Biomaterials Congress Transactions 2000, vol(3), 938.
- [91] Li P, et al. J Am Ceram Soc, 1992, 75, 2094.
- [92] Li P, et al. J Biomed Mater. Res, 1994, 28, 7.
- [93] Miyazaki T, et al. in Bioceramics 11, LeGeros R Z, LeGeros J P, ed. World Sci, Singapore, 1998.
- [94] Uchida M, et al. in Bioceramics 11, LeGeros R Z, LeGeros J P, ed. World Sci, Singapore, 1998.
- [95] Tanahashi M, Matsuda T. J Biomed Mater Res, 1996, 34, 305.
- [96] Tanahashi M, et al. J Am Ceram Soc, 1994, 77, 2805.
- [97] Tanahashi M, et al. J Biomed Mater Res, 1995, 29, 349.
- [98] Kikuchi M, Ito S, Tanaka J. Sixth World Biomaterials Congress Transactions 2000, vol(2), 613.
- [99] Li Y B, de wijn J, Klein S, et al. J Mater Sci, Mater Med, 1994, 5, 252.
- [100] Li Y B, de Groot K, de wijn J, et al. J Mater Sci, Mater Med, 1994, 5, 326.
- [101] Deng X M, Hao J, Wang C S. Biomaterials, 2001, 22, 2867.
- [102] Deng X M, Hao J Y. J Mater Sci Lett, 2001, 20, 281.

Research Progress of Composite Biomaterials

HAO Jian-yuan, DENG Xian-mo

(Chengdu Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, PO Box 415, Chengdu 610041, China)

Abstract: The property advantages of composite biomaterials used in biomedical fields are summarized from the view of improved mechanical properties and adjustable degradation rate as compared with a single-component material. The research progress of composite biomaterials, especially those organic/inorganic composites used as bone implant materials is mainly reviewed in this article. It is suggested that incorporation of hydroxyapatite nanocrystals into biodegradable polyester matrix may produce new-type bone implant material which possesses excellent osteoconductivity and desirable biodegradability. The related researches represent the new research direction of organic/inorganic composite biomaterials.

Key words: Composite biomaterials; Bone implant materials; Hydroxyapatite nanocrystals