

## 综 述

## 纳米羟基磷灰石的制备方法与应用

王 峰<sup>1,2</sup>, 李木森<sup>1</sup>, 隋金玲<sup>1</sup>, 白允强<sup>1</sup>, 亓永新<sup>1</sup>

(1. 山东大学 材料科学与工程学院, 山东 济南 250062; 2. 山东科技大学 化学与环境工程学院, 山东 济南 250031)

**摘 要**:介绍了羟基磷灰石的组成、性质、结构以及在生物材料和其他方面的应用,在讨论纳米羟基磷灰石的主要几种合成方法的同时,对各种方法和制备工艺的优缺点进行分析,提出了改进的方向。

**关键词**:羟基磷灰石;纳米材料;合成方法;应用

**中图分类号**:TB383 **文献标识码**:A

**文章编号**:1008-5548(2004)03-0044-04

### Preparing Methods and Applications of Nano-sized Hydroxyapatite

WANG Feng<sup>1,2</sup>, LI Mu-sen<sup>1</sup>, SUI Jin-ling<sup>1</sup>,  
BAI Yun-qiang<sup>1</sup>, QI Yong-xin<sup>1</sup>

(1. School of Material Science and Engineering, Shandong University, Jinan 250062

2. School of Chemistry and Environment Engineering, Shandong University of Science and Technology, Jinan 250031, China)

**Abstract**: The composition, properties, structure and applications of hydroxyapatite in biomaterials and others are introduced. The main preparing methods of nano-sized hydroxyapatite are reviewed. The advantages and disadvantages of the different methods and processes are analysed. The possible and key controlled directions are also put forward.

**Key words**: hydroxyapatite; nanomaterials-sized; preparation method; application

羟基磷灰石(hydroxyapatite, 简称为 HA), 即  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , 是一种典型的生物材料, 具有优良的生物相容性和生物活性。所谓生物相容性是指与血液接触不产生凝血, 在软组织和骨骼中仅有轻微的组织反应。所谓生物活性材料<sup>[1]</sup>是指材料的组成中含有能通过人体正常的新陈代谢途径进行置换的钙、磷等元素, 或含有能与人体组织发生键合的羟基等基团。它们的表面同人体组织可通过键的结合达到完全的亲和; 部分或全部被人体组织吸收和取代。与其他的生物材料相比, 人工合成的 HA 陶瓷的

机体亲和性最为优良, 置入人体后不会引起排斥反应。毒性试验证明, HA 是无毒性物质。因而其应用广泛, 成为医用生物材料的研究热点之一。

HA 是脊椎动物的骨和齿的主要成分<sup>[2]</sup>, 如人体骨中 HA 的质量分数约占 60% 左右, 人牙齿的珐琅质表面 HA 质量分数约占 95% 以上。人体骨主要由有机的骨基质结构与无机的骨盐框架结构组成<sup>[3]</sup>。无机结构的基本单元是针状和柱状的磷灰石晶体, 长约 40~60 nm, 宽约 20 nm, 厚约 3~5 nm。它们或定向和卷曲排列, 或相互缠结, 构成多种结构。不同的结构形成了骨在纳米尺寸上的不同的功能单元, 如束状结构和团聚结构适于承受高强度, 而卷曲和束状交织结构具有很好的韧性, 并有利于营养物的传递<sup>[4]</sup>。HA 虽具有优良的生物相容性和生物活性, 是理想的骨组织替代材料, 但是, HA 的脆性大、韧性不足及力学性能差, 使它在承重骨的应用方面受到限制。有研究报道, 纳米陶瓷可变为韧性材料, 如纳米  $\text{TiO}_2$  陶瓷在室温下可以弯曲, 塑性形变高达 100%。故纳米级 HA 有望克服上述缺点。而且, 纳米级 HA 在功能上表现出一些特异性能<sup>[5]</sup>, 如纳米级 HA 粒子对一些肿瘤细胞的生长具有抑制作用, 而对正常细胞基本没有负面作用。因此, 对纳米 HA 的制备方法及医学应用的研究已越来越受到科研工作者的广泛关注。

## 1 HA 的组成、性质与结构

HA 的分子式为  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , 通常密度为  $3.16 \text{ g/cm}^3$ , 性脆, 折射率是 1.64~1.65, 微溶于纯水, 呈弱碱性 ( $\text{pH} = 7 \sim 9$ ), 易溶于酸而难溶于碱。HA 是强离子交换剂, 分子中的  $\text{Ca}^{2+}$  易被  $\text{Cd}^{2+}$ 、 $\text{Hg}^{2+}$  等有害金属离子和  $\text{Sr}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 、 $\text{Pb}^{2+}$  等重金属离子置换, 还可以与含羧基的氨基酸、蛋白质、有机酸等发生交换反应。

磷灰石是具有相同结构的无机磷酸钙大家族的总称。HA 是磷灰石的一种典型结构的代表。磷灰石的通道结构如图 1 所示<sup>[6]</sup>。附加阴离子 X 填充于通

收稿日期: 2003-11-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, 编号 50372035;

山东省科学技术发展计划资助项目, 编号 011120106

第一作者简介: 王峰(1970-)女, 讲师, 博士研究生。

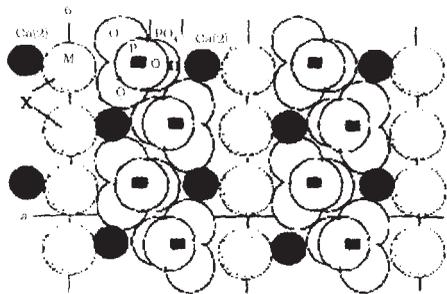


图1 磷灰石的通道结构图

道中,且位于结构通道中的 $c_3$ 轴与Ca(2)三角形面( $m$ 面)中心交汇处, $X$ 位置可被 $Cl^-$ 、 $OH^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ 、 $CO_3^{2-}$ 、 $O^{2-}$ 等阴离子替换。

HA晶体为六方晶系,属 $L^6PC$ 对称型和 $P6_3/m$ 空间群,其结构为六方柱体,与 $C$ 轴垂直的面是一个六边形, $a$ 、 $b$ 轴夹角为 $120^\circ$ ,晶格常数为 $a = b = 0.9421 \text{ nm}$ , $c = 0.6882 \text{ nm}$ 。单位晶胞含10个 $Ca^{2+}$ ,6个 $PO_4^{3-}$ 和2个 $OH^-$ 。图2是沿 $C$ 轴投影到基面上的原子排列图<sup>[7-8]</sup>。从图中可看到, $OH^-$ 位于晶胞的4个角顶上,10个 $Ca^{2+}$ 分别占据2种位置,4个 $Ca^{2+}$ 占据Ca(1)位置,即 $z = 0$ 和 $z = 1/2$ 位置各有2个 $Ca^{2+}$ ;6个 $Ca^{2+}$ 位于Ca(2)位置,即 $z = 1/4$ 和 $z = 3/4$ 位置各有3个 $Ca^{2+}$ ;6个 $PO_4^{3-}$ 四面体分别位于 $z = 1/4$ 和 $z = 3/4$ 的位置。

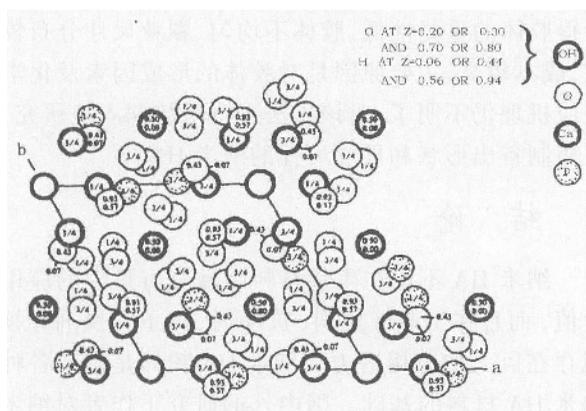


图2 沿 $C$ 轴投影到基面上的原子排列图

## 2 HA 的应用

### 2.1 生物材料方面的应用

HA可以用于制作骨填充材料、人造齿根、人造颌骨、人造鼻软骨、皮肤内移植、人工中耳通气管材料等。已有报道<sup>[9]</sup>,国产HA眼座在眼球摘除后眶内植入,共实施手术66例,随访6个月至6.5年,义眼

活动自如,未见排异或感染现象,HA可作为眼窝整形术的良好选材。

为改善HA的机械性能,经常把HA和其他材料复合制备成HA生物复合材料。HA生物复合材料一般分为3类<sup>[10-14]</sup>:(1)金属-HA生物复合材料。已报道的金属增强体有Ti颗粒、Ag颗粒、FeCr合金纤维、不锈钢纤维等。其中Ag颗粒增强体除了强韧化作用外,还有抗菌效果。(2)生物惰性陶瓷-HA生物复合材料。已报道的生物惰性陶瓷增强体有颗粒、纤维和晶须,如 $TiO_2$ 颗粒、 $ZrO_2$ 颗粒、 $Si_3N_4$ 晶须、 $Al_2O_3$ 晶须或纤维、SiC纤维等。(3)高分子聚合物-HA生物复合材料。已报道的高分子聚合物主要有聚乙烯、聚乳酸、胶原等。这些HA复合材料的力学性能均有不同程度的提高。但是,在自然骨中HA为纳米尺寸并有序沉淀于骨胶原机体中。目前报道的一般合成方法很难获得一种均匀的复合材料,或很难得到均匀的细晶材料,这对复合材料的生物活性影响很大。

由于金属和惰性植入材料的生物活性低,难以和周围组织形成链接。HA作为这种材料的表面涂层材料,可以解决这一问题。该方向已引起广大科研工作者的兴趣。

武汉理工大学经过多年的研究发现<sup>[15-16]</sup>,纳米HA粒子对一些肿瘤细胞的生长具有抑制作用,而对正常细胞基本没有负面作用。该发现为抗癌新药的研究提供了新的思路。

### 2.2 其他方面的应用

HA的组成和性质又赋予它一些特殊功能,如在牙膏中添加HA制成的牙膏具有预防龋齿、减少齿垢的作用。这主要是由于HA是一种特异性吸附剂。HA还可以作催化剂、离子交换剂等。最近有文献报道<sup>[17]</sup>,HA对 $Pb^{2+}$ 的置换能力很强,有望在水处理过程中应用。无论作为吸附剂、催化剂、离子交换剂,纳米HA与一般HA相比具有许多优点,如大的比表面积和高的反应活性等。

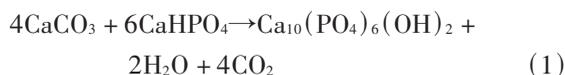
## 3 纳米HA的主要制备方法与分析

### 3.1 干法合成

已有文献报道<sup>[18-19]</sup>,CaO与 $CaHPO_4$ 在乙醇中研磨生成HA; $Ca_2P_2O_7$ 与 $CaCO_3$ 在丙酮和水中研磨生成HA。也有文献报道<sup>[20]</sup>,不需要乙醇、酮和水作溶剂, $CaHPO_4$ 与 $CaCO_3$ 研磨60h可生成22~39nm

# 综 述

的 HA 粉体, 化学反应如下:



由于干法合成难以达到分子尺度的混合, 烧结温度较高, 研磨过程耗能大, 所得粒子尺寸很大程度上取决于机械设备的性能, 常规的研磨法难以得到平均粒径小于 100 nm 的超细颗粒。故一般不用干法合成纳米 HA。

## 3.2 湿法合成

(1) 水热合成法。其基本原理是: 在较高的压力和温度下, 将钙盐和磷酸盐在密闭容器的水溶液中反应合成大晶粒的 HA。王友法等采用  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  和  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  为原料, 在 pH 值一定的条件下, 水热合成针状 HA 单晶<sup>[21]</sup>。薄颖慧<sup>[22]</sup>等也用  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  和  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  为原料, 水热合成出平均粒径小于 100 nm 的 HA。

水热合成法对设备的要求较高, 需要耐高温、高压的密闭容器。一般情况下, 合成的粒子尺寸较大, 该法适用于生产一般晶粒较大的 HA 粉体或单晶 HA。若用该法制备较小尺寸的纳米 HA, 有必要对其工艺参数进行深入的研究。

(2) 沉淀法。其基本原理是: 将不同的含 Ca 和 P 的化合物在水溶液中发生反应, 生成 HA 沉淀。 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  和  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  发生复分解反应生成 HA<sup>[23]</sup>;  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  和  $\text{H}_3\text{PO}_4$  发生酸碱中和反应生成 HA<sup>[24]</sup>。常用的钙盐还有  $\text{CaCl}_2$ 、 $\text{CaO}$ 、 $\text{Ca}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  等; 常用磷酸盐还有  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{PO}$  等。

沉淀法生成的 HA 颗粒尺寸分布范围宽, 且颗粒分散度低。用添加剂改性或冷冻干燥可以减小颗粒尺寸及改善颗粒分散度。江昕<sup>[25]</sup>等利用十二烷基硫酸钠作添加剂制备出粒径为 80 nm 的 HA。Lu Hui<sup>[26]</sup>等报道, 用一般热处理得到平均粒径为 40 nm 的 HA, 而用冷冻干燥可以得到平均粒径为 33 nm 的 HA。

(3) 微乳液法。其基本原理是: 利用两种互不相溶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。任卫等<sup>[27]</sup>利用 AOT-异辛烷- $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  水溶液体系的微乳液与 AOT-异辛烷- $\text{Ca}(\text{OH})_2$  饱和溶液体系的微乳液反应, 制备出了平均颗粒尺寸 107 nm 的 HA。Lim G K 等<sup>[28]</sup>以  $\text{CaCl}_2$ -( $\text{NH}_4$ )<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-环己烷 HP5 + NP9 为

原料制成微乳液, 可获得 20 ~ 40 nm 的 HA 粉体。

微乳液法制备纳米粉体已受到重视, 所得粉体粒度分布窄, 且容易控制。利用该法合成纳米 HA 的关键是选择合适的微乳液及彻底清除颗粒表面的油相和表面活性剂。制备纳米粉体的微乳液应具备下列条件<sup>[29]</sup>: 乳液颗粒大小、表面活性剂平均聚集数和相行为应有较多的研究; 在一定组成范围内, 结构比较稳定, 界面的强度应较大。

(4) 淀胶-凝胶法。其基本原理是: 利用金属无机盐或金属醇盐在溶液中的水解或醇解生成溶胶, 经脱水或干燥转变为凝胶, 然后经热处理得到所需的粉体。G. Bezzi 等人<sup>[30]</sup>以  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  和  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  为原料, 用氨水调节 pH 值, 加入 EDTA 和尿素, 在 90 ~ 120 °C 下不断搅拌形成胶体, 再经过干燥和热处理获得 HA 粉体。邬鸿彦等<sup>[31]</sup>以磷酸三甲酯和四水硝酸钙为原料制备 HA, 得出最佳工艺参数为: 磷酸三甲酯和四水硝酸钙的质量比是 1: 2.86, pH = 7.5, 热处理温度是 750 °C。还可以磷酸和四水硝酸钙为原料制备 HA<sup>[32]</sup>, 或以氢氧化钙和磷酸为原料制备 HA<sup>[33]</sup>。

溶胶-凝胶法是制备超细粉体的常用方法, 其工艺与传统工艺相比具有许多优点, 反应温度低、反应组成容易控制、设备简单等。但合成 HA 过程中, 所得胶体的重复性低、胶体不均匀、颗粒尺寸分布较宽, 成本较高。主要原因是对胶体的形成因素及化学反应机理仍不明了。对该方法进行系统深入地研究, 有望制备出形状和尺寸可控的纳米 HA。

## 4 结 论

纳米 HA 不仅在生物材料领域具有重大的应用价值, 而且在工业催化剂、抗菌剂、离子交换剂等领域存在巨大的应用潜力。纳米 HA 粉体是制备各种纳米 HA 材料的基础。国内外的研究工作者对纳米 HA 粉体的合成方法进行了大量的研究, 取得了一些进展, 但仍然无法严格有效地控制纳米 HA 的形状、尺寸及团聚程度, 使纳米 HA 的应用受到极大的限制。今后应加强对控制纳米 HA 的形状、尺寸、团聚及工艺技术方法和合成机理的研究。

### 参考文献:

- [1] 李世普. 生物医用材料导论[M]. 武汉: 武汉工业大学出版社, 2001.
- [2] 贡长生, 张克立. 新型功能材料[M]. 北京: 化学工业出版社.

- 2001.
- [3] Wojciech Suchanek, Masahiro Yoshimura. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants [J]. Mater Res, 1998, 13(1): 94 - 117.
- [4] 韩颖超, 王欣宇, 李世普, 等. 自燃烧法合成纳米 HAP 粉末[J]. 硅酸盐学报, 2002, 30(3): 387 - 389.
- [5] Li Shipu. Effects of hydroxyapatite ultrafine powder on colony formation and cytoskeletons of MGC - 803 cell [J]. Bioceramics, 1996, 9: 225 - 227.
- [6] 黄志良, 刘羽, 王大伟, 等. 氟羟磷灰石固溶体比较晶体化学 FT - IR 研究 [J]. 武汉化工学院学报, 2003, 25(1): 55 - 60.
- [7] Kay MI, Young RA, Posner AS. Crystal structure of hydroxyapatite [J]. Nature, 1964, 204: 1050 - 1052.
- [8] 李世普, 陈晓明. 生物陶瓷 [M]. 武汉: 武汉工业大学出版社, 1989.
- [9] 吴新荣. 国产羟基磷灰石眼眶眶内植入的临床探讨 [J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2002, 24(6): 697 - 698.
- [10] 宁聪琴. Ti/HA 生物复合材料的力学性能与生物学行为 [D]. 博士学位论文, 哈尔滨工业大学, 2001.
- [11] Zhang X, Gubbels GHM, Terpstra RA, et al. Toughening of calcium hydroxyapatite with silver particles [J]. J Mater Sci, 1997, 32: 235 - 243.
- [12] Li H, Marquis PM. Sintering behavior of hydroxyapatite reinforced with 20wt% Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [J]. J Mater Sci, 1993, 28: 1941 - 1945.
- [13] Piconi C, Maccauro G. Zirconia as a ceramic biomaterials [J]. Biomaterials, 1999, 20: 1 - 25.
- [14] Mathers N J, Czernuszka J T. Growth of hydroxyapatite on type collagen [J]. J Mater Sci Lett, 1991, 10: 992 - 993.
- [15] 张士成, 李世普, 袁润章. 磷灰石超微粉对骨癌 Os - 732 细胞形态的影响 [J]. 武汉工业大学学报, 1996, 18(1): 12 - 15.
- [16] 任卫, 曹献英, 冯凌云, 等. 纳米羟基磷灰石合成及表面改性的途径和方法 [J]. 硅酸盐通报, 2002, 21(1): 38 - 43.
- [17] Nathalie Arnich, Marie - Claire Lanhers, Franck Laurensot, et al. In vitro and in vivo studies of lead immobilization by synthetic hydroxyapatite [J]. Environmental Pollution, 2003, 124: 139 - 149.
- [18] Toriyama M, Ravaglioli A, Krajewski A, et al. Synthesis of hydroxyapatite-based powders by mechano-chemical method and their sintering [J]. Journal of the European Ceramic Society, 1996, 16: 429 - 436.
- [19] Rhee S. Synthesis of hydroxyapatite via mechanochemical treatment [J]. Biomaterial, 2002, 23: 1147 - 1152.
- [20] Silva C C, Pinheiro A G, Miranda M A R, et al. Structure properties of hydroxyapatite obtained by mechanosynthesis [J]. Solid State Sciences, 2003, 5: 553 - 558.
- [21] 王友法, 闫玉华, 梁飞, 等. 水热条件下针状羟基磷灰石单晶体的均相合成 [J]. 硅酸盐通报, 2001, 20(2): 30 - 33.
- [22] 薄颖慧, 廖凯荣, 卢泽俭, 等. 聚乳酸/羟基磷灰石复合材料的研制 (I) 超细微羟基磷灰石的合成及表面处理 [J]. 中山大学学报 (自然科学版), 1999, 38(3): 43 - 47.
- [23] Anna Slosarczyk, Ewa Stobierska, Zofia Paszkiewicz, et al. Calcium phosphate materials prepared from precipitates with various calcium : phosphorus molar ratios [J]. J Am Ceram Soc, 1996, 79(10): 2539 - 2544.
- [24] Osaka A, Miura Y, Takeuchi K, et al. Calcium apatite prepared from calcium hydroxide and orthophosphoric acid [J]. J Mater Sci: Mater Med, 1991, 2: 51 - 55.
- [25] 江昕, 韩超颖, 李世普, 等. 快速均匀沉淀法制备纳米级 HAP 粉末 [J]. 硅酸盐通报, 2002, 21(1): 44 - 46.
- [26] Lu Hui, Qu Zhe, Zhou Yanchun, et al. Preparation and mechanical properties of dense polycrystalline hydroxyapatite through freeze - drying [J]. Journal of Material Science: Materials in Medicine, 1998, 9: 583 - 587.
- [27] 任卫, 李世普, 王友法, 等. 超细羟基磷灰石颗粒的反相微乳液合成 [J]. 硅酸盐通报, 2002, 21(6): 27 - 31.
- [28] Lim G K, Wang J, Ng S C, et al. Processing of hydroxyapatite via microemulsion and emulsion routes [J]. Biomaterials, 1997, 18(21): 1433 - 1439.
- [29] 王世敏, 许祖勋, 傅晶. 纳米材料制备技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [30] Bezzi G, Celotti G, Landi E, et al. A novel sol - gel technique for hydroxyapatite preparation [J]. Materials Chemistry and Physical, 2003, 78: 816 - 824.
- [31] 邬鸿彦, 朱明刚, 孔令宜, 等. 纳米级羟基磷灰石生物陶瓷粉末的制备新方法 [J]. 硅酸盐通报, 2002, 21(3): 27 - 29.
- [32] Hwang K, Lim Y. Chemical and structure changes of hydroxyapatite films by using a sol - gel method [J]. Surface and Coatings Technology, 1999, 115: 172 - 175.
- [33] 刘羽, 钟康年, 胡文云. 溶胶 - 凝胶法合成条件与羟基磷灰石特征的关系 [J]. 材料科学与工程, 1997, 15(1): 63 - 65.

## 书刊邮购信息

《超细粉体技术》由南京理工大学超细粉体与表面科学技术研究所李凤生教授(博士生导师)等编著, 由国防工业出版社出版, 获国防出版一等奖。

定价 38.00 元, 包装邮费 7.00 元(挂号)共计 45.00 元。

《中国粉体技术》(双月刊)1999、2000、2001、2002、2003 年合订本, 每套 45.00 元(免邮费)。另有 1997、1998 年过刊, 每套 20.00 元(内部资料, 季刊), 1999、2000、2001、2002、2003 年过刊, 每套 30.00 元, 均免收邮费。

邮购地址: 山东省济南市济微路 106 号中国粉体技术杂志社 联系人: 王琦

电话 0531 - 7154935 2765659 传真 0531 - 7154935 邮政编码 250022