

分类号: S733.25

单位代码: 10183

研究生学号: 2006701402

吉林大學
博士學位論文

董樹君

新型纳米改性生物玻璃/PLGA 复合材料的制备
及骨缺损修复的实验研究

A novel nano bioglass/PLGA composite:preparation and
study on the repairing of bone defect

作者姓名：董树君

专业名称：口腔临床医学

研究方向：口腔种植学

指导教师：周延民 教授 陈学思 研究员 章培标 副研究员

学位类别：医学博士

培养单位：吉林大学口腔医学院

中科院长春应用化学研究所

论文答辩日期： 年 月 日

授予学位日期： 年 月 日

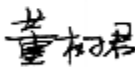
答辩委员会主席：

论文评阅人：

未经本论文作者的书面授权，依法收存和保管本论文书面版本、电子版本的任何单位和个人，均不得对本论文的全部或部分内容进行任何形式的复制、修改、发行、出租、改编等有碍作者著作权的商业性使用（但纯学术性使用不在此限）。否则，应承担侵权的法律责任。

吉林大学博士学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交博士学位论文，是本人在指导教师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式表明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名：

日期： 年 月 日

内容提要

近年来,生物活性玻璃/聚乙交-丙交酯(BG/PLGA)复合材料以其良好的骨传导性、骨诱导性、生物降解性能、较高的机械性能得到了广泛的关注。研究结果表明,BG/PLGA复合材料能很好地把两组分各自所具有的生物可降解性、骨传导性及骨诱导性能有机地结合起来,但由于无机粒子和聚酯两相界面缺乏有效粘连,复合材料一旦暴露在生理环境中,易于未等缺损完全修复而过早地失去其有效强度。因此我们采用全新的方法对纳米BG粒子表面进行化学接枝改性,得到表面接枝聚乳酸的生物活性玻璃粒子,然后将纳米改性生物活性玻璃与聚乙交-丙交酯(PLGA)应用溶剂模压-颗粒浸出法及超临界CO₂发泡法制备三维多孔支架。提高无机填料与PLGA基体间的界面结合力,改善了BG在PLGA基体中的分散性,制备了新型高性能BG/PLGA复合材料,并以PLGA为对照,对该复合材料进行体外细胞学相关评价及兔颅骨缺损的动物体内骨修复实验检测其诱导成骨的能力。结果表明改性生物活性玻璃纳米粒子可以均匀地分散在PLGA基体中,通过加入合适比例的改性纳米生物玻璃,可改善聚酯类材料的表面界面性质,使之更有利于成骨细胞在材料表面的生长和增殖,提高了聚酯类材料的生物活性,同时联合应用溶剂模压-颗粒浸出法及超临界CO₂发泡法制备三维多孔支架,能够有效提高复合物支架的孔隙率、改善孔隙表面形貌及其粗糙度,从而进一步提高复合物支架的生物学性能。

目 录

英文缩略词表.....	1
第 1 章 文献综述.....	2
1.1 生物医用材料	2
1.1.1 生物医用材料的定义	2
1.1.2 生物医用材料的性能	2
1.1.2.1 生物医用材料的力学性能	2
1.1.2.2 生物医用材料的化学稳定性	2
1.1.2.3 生物医用材料的生物相容性	3
1.1.3 生物医用材料的分类	4
1.1.3.1 医用金属材料	4
1.1.3.2 生物医用陶瓷	4
1.1.3.3 生物医用高分子材料	4
1.1.3.4 医用可降解材料	5
1.1.3.5 生物医用复合材料	5
1.2 骨与医用复合材料的设计	6
1.2.1 骨组织的结构	6
1.2.2 骨组织的力学性能	7
1.2.3 复合物的设计	8
1.3 骨修复材料.....	8
1.3.1 自体骨移植	9
1.3.2 同种异体骨	9
1.3.3 异种骨移植	9
1.3.4 人工合成骨替代材料	10
1.3.4.1 金属与合金材料	10
1.3.4.2 生物陶瓷类材料	11
1.3.4.3 高分子聚合物	12
1.3.4.4 复合人工骨材料	14
1.4 组织工程支架	14
1.4.1 组织工程支架的基本性能	15
1.4.2 组织工程支架的制备方法	16
1.4.2.1 溶解铸造/颗粒浸出法	16

1.4.2.2 超临界流体技术	17
1.5 纳米粒子特性	19
1.6 生物活性玻璃及含生物玻璃相的复合生物材料	21
1.6.1 生物活性玻璃	21
1.6.2 生物玻璃的表面反应	22
1.6.3 生物玻璃与细胞的协同作用	22
1.6.4 含生物玻璃相的复合生物材料	23
1.6.4.1 生物活性玻璃/聚乳酸复合材料	23
1.6.4.2 生物活性玻璃/聚己内酯复合物	24
1.6.4.3 生物活性玻璃/其它脂肪族聚酯及其共聚物的复合材料	24
1.7 本论文的选题目的及意义	26
1.7.1 课题的研究意义及理论依据	26
1.7.2 课题的研究目标	27
1.7.3 本课题的特色与创新之处	28
参考文献	28
第 2 章 实验研究	36
2.1 不同混合比例 g-BG/PLGA 复合材料的制备、表面性质及生物活性	36
2.1.1 材料和方法	36
2.1.1.1 试剂	36
2.1.1.2 实验器材	36
2.1.1.3 改性纳米生物玻璃的制备	36
2.1.1.4 玻片的硅化处理	37
2.1.1.5 改性纳米生物玻璃/PLGA (PLLA-g-BG/PLGA) 复合物的制备	37
2.1.1.6 热重分析 (TGA)	37
2.1.1.7 场发射扫描电子显微镜 (ESEM) 及能量色散谱仪 (EDX)	38
2.1.1.8 成骨细胞培养	38
2.1.1.9 成骨细胞纯化	38
2.1.1.10 材料的细胞黏附性实验	38
2.1.1.11 材料对细胞的增殖效应	39
2.1.1.12 复合材料对细胞周期的影响	39
2.1.1.13 Real-time PCR 法检测成骨活性基因的表达	39
2.1.1.14 统计学分析	42
2.1.2 结果	42

2.1.2.1 PLLA-g-BG 的接枝率	42
2.1.2.2 PLLA-g-BG/PLGA 的表面形貌和表面元素分析	43
2.1.2.3 成骨细胞培养	44
2.1.2.4 细胞黏附和扩展	45
2.1.2.5 材料对细胞的增殖效应	47
2.1.2.6 细胞周期分析	48
2.1.2.7 Real-time PCR 检测结果	48
2.1.3 讨论	49
2.1.3.1 成骨细胞的黏附性与增殖能力	50
2.1.3.2 复合材料对细胞周期的影响	51
2.1.3.3 材料对成骨细胞分化能力检测	51
2.1.4 小结	52
参考文献	53
2.2 g-BG/PLGA 与 g-HA/PLGA 复合材料生物活性的比较	54
2.2.1 前言	54
2.2.2 材料和方法	55
2.2.2.1 试剂	55
2.2.2.2 实验器材	55
2.2.2.3 g-HA/PLGA 复合物的制备	55
2.2.2.4 材料的细胞黏附性实验	56
2.2.2.5 材料对细胞的增殖效应	56
2.2.2.6 复合材料对细胞周期的影响	57
2.2.2.7 Real-time PCR 法检测成骨活性基因的表达	57
2.2.3 结果	60
2.2.3.1 细胞黏附和扩展	60
2.2.3.2 材料对细胞增殖的影响	62
2.2.3.3 复合材料对细胞周期的影响	63
2.2.3.4 实时定量 PCR (Real-time PCR) 检测	64
2.2.4 讨论	65
2.2.4.1 成骨细胞的黏附、扩展与增殖	66
2.2.4.2 复合材料对细胞周期的影响	66
2.2.4.3 复合材料对成骨细胞成骨相关基因表达的影响	67
2.2.5 小结	67
参考文献	67
2.3 多孔复合物支架材料的制备及表征	69
2.3.1 材料和方法	69
2.3.1.1 材料	69

2.3.1.2 实验器材	69
2.3.1.3 多孔复合物支架材料的制备	69
2.3.1.4 多孔复合物支架的表征	70
2.3.2 结果.....	71
2.3.2.1 多孔复合物支架的孔隙率和孔径	71
2.3.2.2 场发射扫描电镜观察多孔支架的表面形貌	72
2.3.2.3 多孔支架力学检测结果	74
2.3.3 讨论.....	76
2.3.3.1 支架材料制备方法与材料的性能	76
2.3.3.2 纳米无机物颗粒对材料力学性能的影响	78
2.3.4 小结.....	79
参考文献.....	79
2.4 g-BG/PLGA 复合材料对兔颅骨缺损修复的实验研究	80
2.4.1 前言.....	80
2.4.2 材料和方法	80
2.4.2.1 主要仪器	80
2.4.2.2 实验动物、实验试剂及药品	81
2.4.2.3 多孔材料骨修复材料的制备	81
2.4.2.4 兔颅骨缺损动物模型的制备和分组	81
2.4.2.5 术后大体观察	82
2.4.2.6 CT 检查及兔颅骨缺损局部区域三维重建	82
2.4.2.7 Real-time PCR 法检测复合物支架中体内成骨相关基因 的表达.....	82
2.4.3 结果.....	85
2.4.3.1 大体观察	85
2.4.3.2 兔颅骨缺损局部区域 CT 三维重建	85
2.4.3.3 复合骨修复材料修复兔颅骨缺损的成骨能力评价	85
2.4.3.4 大体标本观察结果	88
2.4.3.5. Real-time PCR 法检测复合物支架中体内成骨相关基因的 表达.....	89
2.4.4 讨论.....	92
2.4.4.1 骨缺损模型制作标准	92
2.4.4.2 观察与评估骨形成的方法	92
2.4.4.3 孔的结构、支架的降解与骨组织的形成	92
2.4.4.4 纳米改性生物玻璃/PLGA 复合物支架对于成骨活性的影 响.....	93
2.4.4.5 超临界 CO ₂ 发泡对复合物支架进行再加工后对于成骨活	

性的影响.....	93
2.4.4.6 材料对成骨细胞分化能力影响的检测	94
2.4.5 小结.....	94
参考文献.....	95
第3章 结论.....	96
攻读学位期间发表的学术论文及取得的科研成果	97
致 谢.....	98
中文摘要	
ABSTRACT	