

## D07.生物医用材料

分会主席：顾忠伟、吴成铁、憨勇、陈晓峰

### D07-01(Keynote)

#### 氧化铁基肿瘤诊疗材料研究

吴爱国<sup>1,\*</sup>

1. 中国科学院宁波材料技术与工程研究所

氧化铁基纳米材料在肿瘤的成像诊断与治疗领域应用广泛[1]，我们在中科院宁波材料所的研究团队，多年来一直致力于高效、低毒、精准及多功能性 MRI 对比剂的研究工作。研究团队先后实现了基于氧化铁基等的造影增强的对比剂，对不同类型的乳腺癌分子分型研究，对脑胶质瘤和肝脏肿瘤等的早期检测成像研究[2,3]。进一步，结合自主研发的主动靶向分子-神经肽 Y 的 Y1 亚型，设计了针对乳腺癌、脑癌等的精准靶向 MRI 对比剂，实现了对其精准成像等研究[4,5]。结合二氧化钛及上转换等具有辅助性治疗作用的无机组分，构建出具有治疗可视化功能的多功能型 MRI 对比剂[6,7]。本报告中，我们将结合团队多年来的相关研究工作，进行详细阐述。

参考文献：

- [1] Shen, Z.; Song, J.; Yung, B. C.; Zhou\*, Z.; Wu A.\*; and Chen X.\* *Adv. Mater.*, **2018**, DOI:10.1002/adma.201704007.
- [2] Shen, Z.; Chen, T.; Ma, X.; Ren, W.; Zhou, Z.; Zhu, G.; Zhang, A.; Liu, Y.; Song, J.\*; Li, Z.; Ruan, H.; Fan, W.; Lin, L.; Munasinghe, J.; Chen, X.; \* and Wu, A.\* *ACS Nano*, **2017**, 11(11): 10992-11004.
- [3] Shen, Z.; Wu, H.; Yang, S.; Ma, X.; Li, Z.; Tan, M.\*; Wu, A.\* *Biomaterials*, **2015**, 70, 1-11.
- [4] Li, J.; Shen, Z.; Ma, X.; Ren, W.; Xiang, L.; Gong, A.; Xia, T.; Guo, J.; Wu, A.\* *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2015**, 7: 5574-5581.
- [5] Li, J.; Tian, Y.; Shan, D.; Gong, A.; Zeng, L.; Ren, W.; Xiang, L.; Zhao, J.; Yang, J. Wu, A.\* *Biomaterials*, **2017**, 116: 106-117.
- [6] Zhang, L.; Zeng, L.\*; Pan, Y.; Luo, S.; Ren, R.; Gong, A.; Ma, X.; Liang, H.; Lu, G.\*; Wu, A.\* *Biomaterials*, **2015**, 44:82-94.
- [7] Zeng, L.; Ren, W.; Xiang, L.; Zheng, J.; Chen, B.; Wu, A.\* *Nanoscale*, **2013**, 5: 2107-2113.

### D07-02(Invited)

#### 神经精神类疾病的纳米生物效应

薛雪

南开大学药物化学与生物学国家重点实验室

将新型纳米材料应用于人类重大疾病的治疗，有助于全面探讨其病理机制，揭示疾病的本质，建立诊断标准，发现新的治疗靶点。本文采用单壁碳纳米管(SWNTs)自身作为药物活性成分的全新治疗策略，研究 SWNTs 对甲基苯丙胺所致精神依赖性的实验效果及作用机制。首次揭示了对甲基苯丙胺所致精神依赖性的显著逆转作用，以及不同构型的 SWNTs 的作用差异。研究发现小鼠脑室给予 2 ng 极低剂量的 SWNTs，就可以显著抑制甲基苯丙胺引起的小鼠自身给药与条件位置偏爱行为，有效阻止甲基苯丙胺或线索诱发的药物渴求；还发现聚合态 SWNTs 吸附并氧化多巴胺，进而调节多巴胺奖赏通路，明显改善纹状体、皮层的多巴胺转运体及突触形态有关，这为进一步讨论碳纳米材料的构效关系提供了重要依据。首次提出碳纳米材料对甲基苯丙胺（冰毒）所致精神依赖性的显著逆转作用，且在有效剂量范围内未发现显著毒副作用，提示碳纳米材料具有良好的抗药物成瘾潜质<sup>[1]</sup>。

我们还研究了细胞自噬中自噬小体与溶酶体融合在神经退行性疾病的分子机制中的作用：自噬新基因 EPG5 可以通过结合 Rab7，特异定位于晚期内涵体/溶酶体上。同时，溶酶体上的 R-SNARE 蛋白 VAMP7/8 与 EPG5 也存在相互作用。另一方面，自噬小体上的蛋白质 LC3/LGG-1，以及预组装的 Qabc-SNARE 复合物 STX17-SNAP29 也可以与 EPG5 结合，通过 EPG5 将自噬小体定位于晚期内涵体/溶酶体，以待下一步融合。综合上述现象和分子机制，我们认为 EPG5 作为 Rab7 的效应蛋白，以“tether”的方式特异性介导自噬小体与晚期内体/溶酶体之间的融合。在缺乏 EPG5 的多细胞真核生物体内，自噬小体与某些错误的膜结构融合，引起溶酶体损伤，最终导致自噬缺陷<sup>[2]</sup>。研究发现，SWNTs 可以通过抑制 mTOR 通路修复阿尔茨海默病(AD)胶质细胞的自噬缺陷，进而减少  $\beta$  淀粉样蛋白的多度累积，上述实验结果让我们看到了 SWNTs 对 AD 自噬缺陷的潜在治疗作用。SWNTs 可以通过改善溶酶体酶的相关活性加速降解脑内堆积的淀粉样蛋白，缓解 AD 自噬相关缺陷<sup>[3]</sup>。

参考文献：

[1] Xue Xue, et al. Nat. Nanotech., 2016, 11: 613.

[2] Xue Xue, et al. Mol. Cell, 2016, 63: 781.

[3] Xue Xue et al. Nano Lett., 2014, 14: 5110.

#### D07-03(Invited)

##### 环糊精基超分子前药胶束用于光动力学肿瘤治疗的研究

金桥, 邓永岩, 计剑

浙江大学

环糊精是一种已被录入中国药典的外缘亲水而内腔疏水的环状低聚糖, 在生物医药领域具有广泛的用途。我们利用环糊精能与很多客体分子发生超分子组装的特性和表面羟基易于功能化的特点, 通过主客体相互作用, 设计构建了一系列环糊精基超分子前药胶束, 拓展环糊精在纳米药物上的新应用, 解决纳米药物传递过程中的关键科学问题, 具体研究包括: 1) 针对活性氧存在时间短且作用范围窄的问题, 通过环糊精和金刚烷的超分子组装构建了肿瘤细胞和线粒体程序性靶向的环糊精基前药胶束, 当超分子前药胶束被肿瘤细胞靶向内吞后, 肿瘤细胞内过表达的组织蛋白酶 B 能使肿瘤细胞靶向肽脱除, 暴露出线粒体靶向肽, 实现线粒体靶向, 通过肿瘤细胞和线粒体的程序性靶向传递, 实现光敏剂在亚细胞层次的精准传递; 2) 针对光动力学治疗中的皮肤光敏性的问题, 设计了肿瘤细胞原位激活型环糊精基超分子纳米载体, 在血液循环中, 光敏剂处于休眠状态, 当到达肿瘤组织被肿瘤细胞激活后, 在高浓度 GSH 作用下, 二硫键会发生断裂, 释放出光敏剂分子, 实现光敏剂的细胞内激活而具有显著的光毒性, 发挥其光动力学治疗的作用, 可用于成像介导的光动力学治疗; 3) 通过不同药物修饰的环糊精与客体分子的共组装, 我们能很容易地获得超分子药物共传递载体。这种模块式组装的方式不仅避免了复杂的有机合成, 而且能实现多种药物不同比例的精确组装。在这里, 我们通过光敏剂修饰的环糊精和一氧化氮 (NO) 修饰的环糊精的共组装, 获得了 NO 和光敏剂的共传递纳米载体, 实现 NO 和 Ce6 的协同治疗。NO 在光动力学治疗中起到“一石三鸟”的作用。首先, NO 能舒张血管平滑肌, 提高氧气的供给, 改善肿瘤的缺氧。其次, 细胞内的谷胱甘肽会消耗活性氧, 而 NO 能消耗细胞内的谷胱甘肽, 从而减少光照产生的活性氧的损失。最后, NO 能与活性氧反应, 生成具有更强细胞毒性的活性氮, 从而提高光动力学治疗的效果。

关键词: 环糊精; 超分子组装; 光动力学治疗; 主客体相互作用; 前药

#### D07-04(Invited)

##### 生物 3D 打印壳聚糖水凝胶性能调控及其对骨髓间充质干细胞分化行为的影响

张华, 付俊\*

中国科学院宁波材料技术与工程研究所, 浙江 宁波, 315201

具备调控细胞生长的可打印生物墨水是制约生物 3D 打印技术应用的关键问题。水凝胶网络结构与细胞外基质类似, 在体外负载细胞培养和组织愈合过程中能为细胞提供“微环境”, 被视为理想的组织工程材料, 但应用于 3D 打印墨水时, 仍存在可打印性与机械性能、打印结构稳定性等之间的矛盾。利用水凝胶支架体外模拟细胞微环境, 支架刚度、应力松弛、孔径分布以及降解等物理、化学因素对干细胞分化命运的影响是需要重点探究的问题[1,2]。本研究以天然多糖壳聚糖和硫酸软骨素为原材料, 通过化学改性, 获得了水溶性可光交联的甲基丙烯酰化壳聚糖(CHMA)和含醛基的氧化硫酸软骨素(OCS), OCS 可与 CHMA 发生动态共价键交联。通过控制光交联调控 CHMA 水凝胶刚度, OCS 交联提高结构稳定性, 获得了 0.5-8 kPa 模量的 CHMA-OCS 水凝胶支架, 用于支持 SD 鼠骨髓间充质干细胞(BMSC)三维培养。结果表明, CHMA-OCS 水凝胶具有优异的组织相容性, 可在  $1 \text{ s}^{-1}$  和  $15 \text{ s}^{-1}$  交替剪切速率下实现注射与自恢复, 可作为 3D 生物打印墨水构建仿生组织支架; 0.5-8 kPa 模量 CHMA-OCS 水凝胶有利于诱导 BMSC 向成骨分化; 在高模量 CHMA-OCS 水凝胶内, BMSC 的增殖密度远高于低模量基体。本研究所制备的 CHMA-OCS 水凝胶可用于骨和软骨组织修复与再生。

关键词: 甲基丙烯酰化壳聚糖; 氧化硫酸软骨素; 生物 3D 打印; 干细胞分化

参考文献:

[1] Thiele J, Ma Y, Bruekers SMC, Ma S, Huck WTS. 25th Anniversary Article: Designer Hydrogels for Cell Cultures: A Materials Selection Guide. *Advanced Materials*. 2014;26:125-48.

[2] Lv H, Wang H, Zhang Z, Yang W, Liu W, Li Y, et al. Biomaterial stiffness determines stem cell fate. *Life Sciences*. 2017;178:42-8.

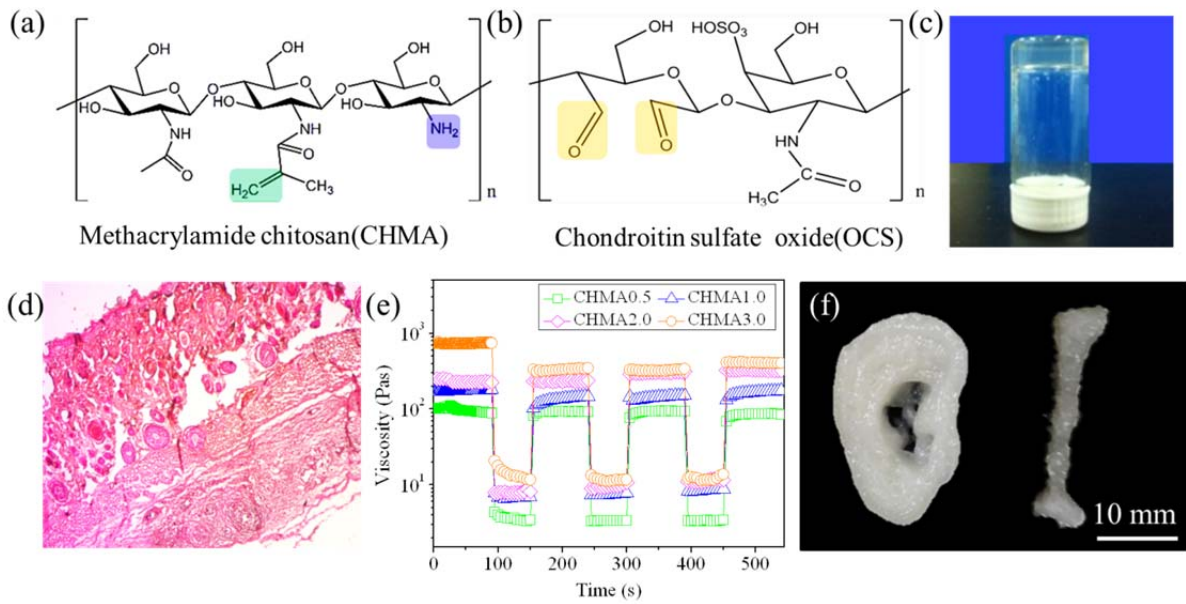


图 1 (a) 甲基丙烯酸化壳聚糖(CHMA)分子结构; (b) 氧化硫酸软骨素(OCS) 分子结构; (c) CHMA-OCS 水凝胶; (d) CHMA-OCS 水凝胶皮下埋植 14 天后组织 HE 染色; (e) 控制光交联时间(0.5-3.0 min)制备的 CHMA 水凝胶交替  $0.1 \text{ s}^{-1}$  和  $15 \text{ s}^{-1}$  剪切速率表征; (f) 3D 打印仿生 CHMA-OCS 人耳和股骨支架。

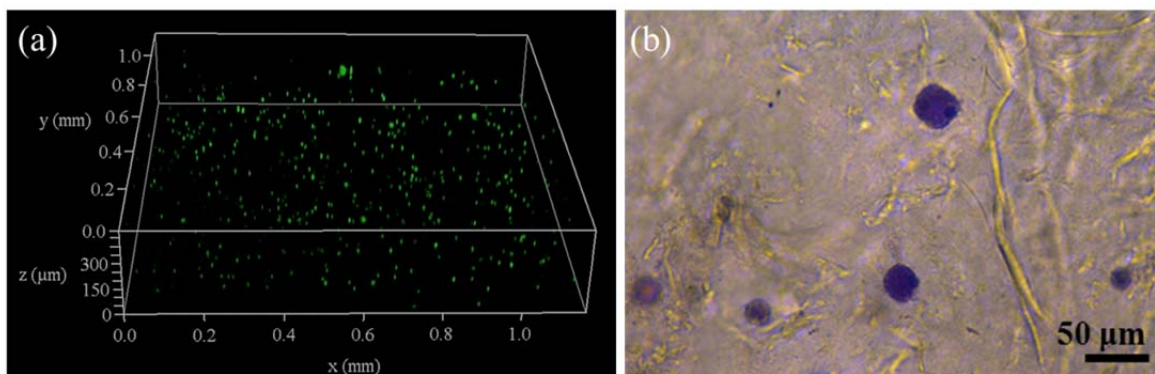


图 2 CHMA-OCS 水凝胶三维包载 BMSC 培养 7 天活-死细胞染色(a)与成骨分化碱性磷酸酶染色(b)

#### D07-05

##### 摩擦纳米发电机驱动的电穿孔系统用于外源物质的高效递送及基因转染

刘志荣<sup>1,2</sup>, 聂锦辉<sup>1,2</sup>, 李琳琳<sup>1,2\*</sup>

1.中国科学院北京纳米能源与系统研究所

2.中国科学院大学纳米科学与技术学院

电穿孔通过高电压的电场作用,在细胞膜表面产生瞬时孔,使外源分子进入细胞,是功能强大的将核酸、蛋白及其它分子导入多种细胞的高效技术。但是传统的电穿孔所需的电压高,所以细胞的高转染率和高活力很难同时实现。在本工作中,我们通过手摇式摩擦纳米发电机驱动电穿孔系统,同时,使用硅纳米针阵列代替传统的块状电极,有利于提高纳米针-细胞交接处的电场强度,实现局部电穿孔,减小对细胞的伤害。实验结果表明,该自供电电穿孔系统可以将多种外源物质,例如小分子、生物大分子、siRNA 等递送到多种细胞中,包括难转染的间充质干细胞。转染后的细胞活力仍保持在 94%以上,由于所递送的外源物质分子量的和性质的不同,递送效率在 45~90%。本研究为高效地药物递送提供了新途径。

#### D07-06

##### 多功能生物活性材料用于黑色素瘤治疗与修复的研究

余青青, 吴成铁

中国科学院上海硅酸盐研究所

引言：对于皮肤黑色素瘤的治疗，临床上主要采取手术切除的方式，这不仅会造成大块皮肤缺损，而且很难完全清除肿瘤组织。为了防止肿瘤复发，通常还会辅以化疗和放疗，但是治疗效果不显著。因此，研制新型生物活性材料，在高效治疗黑色素瘤的同时进行创面修复尤为重要。

材料与方法：首先，以 SiO<sub>2</sub> 为牺牲模板，利用水热法制备硅酸铜空心微球(CSO HMSs)，并测试其理化性能、光热性能、载药性能。然后，将 CSO HMSs 装载化疗药物后，利用静电纺丝技术，制备载药硅酸铜与聚己内酯/聚乳酸复合的支架 (Tra-CSO-PP)，并研究其光热性能及光热刺激的药物释放行为。最后，通过黑色素瘤细胞实验及裸鼠黑色素瘤动物模型，探究支架的抗肿瘤能力；通过成纤维细胞实验及糖尿病鼠皮肤创面模型，探究支架的创面修复能力。

结果与讨论：CSO HMSs 具有内部空心、外部纳米针状结构，表现出优异的光热性能，同时能有效装载化疗药物。随后，将这种载药的 CSO HMSs 成功纺入了纤维支架中，将其浸泡在 PBS 中，在近红外光照射 (808 nm, 0.65 W/cm<sup>2</sup>) 下，5 min 内温度迅速升高到 50 °C。温度的升高能刺激药物分子的释放，所以通过控制激光的开关和功率来调节温度，从而实现可控的药物释放。在抗肿瘤细胞实验中，在光热和化疗药物的协同作用下，Tra-CSO-PP+激光组的肿瘤细胞死亡率最高 (>95%)。将支架植入肿瘤裸鼠体内后，Tra-CSO-PP+激光组的肿瘤生长受到持续抑制，且治疗效果优于单一治疗模式。在创面修复实验中，硅酸铜空心微球的引入能促进成纤维细胞在支架上的增殖和粘附，将支架植入糖尿病鼠创面部位后，该支架原位释放 Cu<sup>2+</sup>和 SiO<sub>4</sub><sup>4-</sup>，能促进成血管化、胶原沉积及再上皮化，从而明显加速创面的愈合。

结论：制备出的 Tra-CSO-PP 支架具有优异的光热性能和可控药物释放性能，在光热与化疗协同治疗黑色素瘤的同时，能显著促进创面修复，在肿瘤治疗和修复领域具有广阔的应用前景。

关键词：硅酸铜空心微球；光热治疗；化疗；黑色素瘤；创面修复

## D07-07

### 肿瘤特异性树状大分子渗透肽及药物递送

张晓<sup>1</sup>，徐翔晖<sup>2,1</sup>，顾忠伟<sup>2,1</sup>

1.四川大学

2.南京工业大学

致密的肿瘤外基质及较高的间质压严重阻碍药物在肿瘤组织的渗透，导致其治疗效果不佳并产生耐药<sup>[1, 2]</sup>。肿瘤渗透肽主要为包含 R/KXXR/K 序列的线型短肽<sup>[3]</sup>，开发树枝状肿瘤渗透肽对提高药物疗效及丰富渗透肽种类具有重要意义。本研究旨在通过合理化学设计与修饰，构建具有肿瘤特异性响应的树状大分子渗透肽，利用树状大分子多价效应，实现小分子药物、多肽及蛋白质等模型药物的肿瘤组织渗透。通过观察及定量模型药物在 3D 多细胞球中的分布，研究了树状大分子渗透肽在正常生理条件及肿瘤微环境条件下的渗透能力。通过构建荷瘤小鼠模型，尾静脉注射后，树状大分子渗透肽可在肿瘤微环境被激活，暴露出具有肿瘤渗透功能的序列，实现多种药物模型在肿瘤组织中的渗透，大大提高药物疗效。此外，该树状大分子渗透肽生物相容性良好，对机体无明显毒副作用。

参考文献：

[1] Minchinton A I, et al. Drug penetration in solid tumours. *Nat. Rev. Cancer*, 2006, 6, 583-592.

[2] Simberg D. Opening windows into tumors. *ACS Nano*, 2015, 9, 8647-8650.

[3] Ruoslahti E. Tumor penetrating peptides for improved drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 2017, 110, 3-12.

关键词：树状大分子；渗透肽；肿瘤特异性；多价效应

## D07-08(Keynote)

### 基于功能性生物材料的心肌组织工程研究

李俊杰<sup>1,2</sup>，姚芳莲<sup>2</sup>，王常勇<sup>1</sup>

1.军事科学院军事医学研究院

2.天津大学化工学院

心肌梗死是严重威胁人民生命健康的重大疾病之一。虽然现有的口服药物和冠脉搭桥手术等可以在一定程度上缓解心肌梗死缺血的症状，改善患者的生存质量，但均无法有效促进受损心肌的明显修复与再生，治疗效果具有一定局限性，亟需发展新的治疗策略。近年来，基于干细胞和支架材料的心肌组织工程研究的快速发展为受损心肌的修复提供了全新的治疗策略，现已成为心肌梗死治疗研究的前沿与热点。其中支架材料是细胞粘附和生长的基础，在工程化心肌组织构建及体内移植治疗中起关键的作用。我们，以天然心肌组成特征及力学和电生理的功能特征为模板，研制了系列具有模拟天然心肌细胞外基质组成、可适应心脏舒张-收缩力学特性及电生理特征的支架材料，并赋予了其抗氧化、促血管形成等调控心梗恶劣微环境的

能力。在此基础上，成功构建了工程化心肌组织，明确了支架材料结构和组成调控细胞生物学行为的规律及相关分子机制。体内移植治疗实验证实所研制的支架材料能够有效的减小心肌梗面积，提高心功能，在心肌梗治疗中展现出巨大的应用前景。

关键词：支架材料，微环境调控，组织工程，分子机制

#### **D07-09(Invited)**

##### **抗菌与生物活性兼容性材料研究**

张维，李雅楠

中国科学院理化技术研究所

植入材料因无免疫能力易于细菌定植、进而生成菌膜，最终发展成为周围组织细菌感染源，赋予表面抗菌活性是当前解决这一难题的有效方法。然而，当前抗菌材料达到抗菌活性要求时往往表现出一定的细胞毒性，即存在“抗菌有毒”难题，严重制约了抗菌材料在医疗器械的应用，因此获得“抗菌与生物活性”兼容性的抗菌材料成为亟待解决的科学问题。本研究基于电磁场具备抗菌和诱骨能力，利用等离子体浸没注入方法和表面涂层技术构建阳离子界面，通过调控表面阳离子基团组成和浓度，提高表面电势，并体内外研究证明该阳离子表面兼顾抗菌/诱骨活性，最终成功解决了抗菌材料存在“抗菌有毒”的难题。

#### **D07-10(Invited)**

##### **高分子材料抗菌表面的构建及其在水处理中的应用**

蔡韬

武汉大学化学与分子科学学院 生物医用高分子材料教育部重点实验室

细菌在生活中无处不在。各类高分子材料在使用过程中不可避免地会遭受到细菌的污染和侵蚀。细菌易在材料上附着、堆积、繁殖、最终形成生物膜，生物膜一旦形成，会引起细菌持续性感染，严重影响到材料的性能和使用寿命。相对本体，材料的界表面首当其冲地接触到细菌，所以，如何调控材料的表面性能，使其具有优异的抗菌性能是材料在使用过程中一个永恒的话题。为了赋予材料表面抗菌性能，需依据细菌污染的发生机制，有针对性地进行抗菌表面的构建。为了保持高分子材料本身良好的性能，本文以点击化学-活性可控自由基反应等为手段，主要讨论以下几种高分子材料抗菌表面的构建策略：抗菌粘附型表面、释放型杀菌表面、接触抗菌表面和抗菌粘附-杀菌结合型表面，并介绍其在水环境中的部分应用。

关键词：高分子材料；水处理；抗菌；生物相容性

#### **D07-11**

##### **生物材料基于超电容特性的抗菌设计及其机理研究**

王怀雨<sup>1</sup>，王国敏<sup>1,2</sup>，朱剑豪<sup>2</sup>

1.中国科学院深圳先进技术研究院

2.香港城市大学

近年来研究表明生物材料与细菌之间的电子传递在其杀菌过程中作用显著，但目前尚不存在利用可控电子传递来进行杀菌的相关研究。据此，本研究设计了具有超电容特性的生物材料，借助外电源对其进行充放电抗菌研究，同时从生化及电学方面对抗菌机理进行阐释。首先利用阳极氧化并真空一步退火法制备具有超电容特性的碳沉积的二氧化钛纳米管阵列，然后用直流和交流电源对电容材料充电并检测其充电过程及断电后的抗菌及抗生物膜效果。杀菌效果方面，直流正电与交流电的充电过程及其断电后电容材料都具有显著的抗菌效果：与格兰仕阳性菌相比，革兰氏阴性菌对这一抗菌体系的敏感度更高，通过重复充放电可以提高抗菌效果并有效抑制生物膜的生成。生化机理方面，该电子传递可以使得细菌形态发生改变并且造成细胞内氧化压力显著提升，这是造成细菌逐步死亡的直接原因。电学机理方面，断电后的抗菌效果与材料的电容大小呈正相关，即电容材料与细菌接触过程中放电越多，杀菌效果越好；同时检测到充满电后的电容材料与细菌接触早期材料电势骤降，这是细菌与材料之间电子传递的直接证据，推测为抗菌效果的根本原因。本研究首次将材料的电容特性引入抗菌材料的设计中，通过控制电子传递过程能够对细菌造成损伤，并且不影响材料本身的细胞相容性，这将为未来生物材料的抗菌设计与优化提供新的思路。

关键词：生物材料；电容特性；充放电；抗菌

#### **D07-12**

##### **透明质酸/明胶/ $\beta$ -TCP 微球多孔复合支架的制备及性能**

王友法，赵洋籽

武汉理工大学

引言：骨损伤是威胁人类健康的一重大疾病，传统的医疗手段都有其自身的缺陷。随着骨组织工程的发展，为广大骨损伤患者带来了希望。透明质酸作为一种天然的高分子生物材料，它是细胞外基质的重要组成成分，对细胞的迁移、粘附、增殖和分化起着重要的作用。然而，由于其溶胀性能过强，降解速率太快，细胞粘附性能不佳等缺点。明胶是胶原的部分降解产物，具有更低的抗原性，并且保留了氨基酸序列可增强细胞的粘附活性。 $\beta$ 型磷酸三钙由于优良的生物降解性、钙磷比更接近于天然骨组成。于是本研究尝试交联透明质酸与明胶，再复合 $\beta$ -TCP制备出多孔复合支架，应用于组织工程中。

材料与amp;方法：材料大致包括透明质酸、明胶、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐(EDC)。方法：配置一定浓度的 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 、 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 溶液，滴加混合（保持Ca/P比为1.5）得到钙磷灰石前驱体；再将PVB溶于二氯甲烷形成油相，将PVA溶于水中形成水相，将前驱体加入到油相，最后将油包固体相加入到水相中，不同转速下搅拌得到微球，通过烧结形成 $\beta$ -TCP微球。配置一定浓度的透明质酸、明胶溶液，混合均匀，再复合一定质量分数的 $\beta$ -TCP微球，冷冻干燥得到支架，然后浸泡于EDC溶液（乙醇：水=4：1）中进行交联得到交联支架，最后洗涤干燥得到透明质酸/明胶/ $\beta$ -TCP微球多孔复合支架。

结果与amp;讨论：对微球进行了XRD测试，显示出主要成分为 $\beta$ -TCP。通过测试材料的溶胀率、降解性、抗压强度，其溶胀率随着明胶和 $\beta$ -TCP比例的增加明显有所降低。支架SEM可以看出，材料的孔径在100~300  $\mu\text{m}$  支架，符合理想组织支架的孔径范围，随着透明质酸的比例增加，支架的孔径显现增大的趋势，由于透明质酸比明胶和 $\beta$ -TCP具有更强的吸水性，所以更易形成大的冰晶，形成的孔径大；继续增大时孔径反而减小，这可能由于粘度增大导致的。通过细胞毒性测试，显示材料具有良好的生物相容性，细胞能在支架上稳定的生长、增殖， $\beta$ -TCP质量分数开始增大时，促进细胞的生长，继续增大时，反而不利于细胞的生长。

结论：本研究通过湿法共沉淀、水包油包固体乳化法成功制得 $\beta$ -TCP微球。复合支架的、降解速率、溶胀率、抗压强度可以通过调节透明质酸、明胶和 $\beta$ -TCP微球的比例得到控制。一定量的 $\beta$ -TCP可以促进细胞的生长、增殖，最适合细胞生长所对应 $\beta$ -TCP质量分数的范围为1~1.5%。

关键词：透明质酸；明胶； $\beta$ -TCP；EDC；溶胀率

#### D07-13

##### Ti-Zr-Nb合金调幅分解微结构演化相场模拟

王扬河，张德闯，林建国

湘潭大学

本文基于相场方法，应用守恒的Cahn-Hilliard演化方程和力学平衡方程建立了二维的有限元模型，并对Ti-Zr-Nb合金的调幅分解微结构演化进行了模拟。模型中调幅演化的四阶偏微分方程和力学平衡的二阶偏微分方程通过商用有限元软件COMSOL Multiphysics进行求解。研究表明，梯度能系数和弹性能对Ti-Zr-Nb合金的调幅分解微结构影响显著。梯度能系数越大，调幅分解微结构尺寸越小；无弹性作用时，Ti-Zr-Nb合金调幅组织呈迷宫状；有弹性作用时，最终生成具有一定取向的调幅组织。

关键词：医用钛合金；调幅分解；微结构演化；相场模拟；

#### D07-14

##### 纳米粒子与肺表面活性剂相互作用机理研究

张心依<sup>1</sup>，朱君<sup>2</sup>，何丹农<sup>1,2</sup>

1.上海交通大学材料科学与工程学院

2.纳米技术及应用国家工程研究中心

近年来纳米颗粒在医学上得到了广泛应用，纳米材料有小尺寸、大表面、高活性等特点，因此它可以在生物医学等领域得到广泛的应用。纳米粒子可以作为药物的载体或医学和研究中的诊断工具，其存在的风险也逐渐引起人们的关注。直接从肺部吸入纳米制剂可改善药物生物利用度，提高药物稳定性和有针对性地肺部区域靶向给药来提高治疗效果。此外，直接通过肺部进行的成像、筛选和药物跟踪等应用也需要对纳米颗粒对肺部的毒理学进行研究。纳米粒子在到达肺部时首先会遇到覆盖整个肺泡表面的肺表面活性剂层，在这个界面中表面活性剂中的部分蛋白质会吸附到纳米颗粒表面形成生物分子晕，大量文献报道了不同物理化学性质，如尺寸、形状、表面特性包括电荷和官能团等会产生不同影响。本文对纳米粒子与肺表面活性剂相互作用进行文献整理和分析，查阅近14年来国内外相关文献对现有实验验证的研究成果进行了汇总，从肺表面活性剂功能、纳米粒子的形态效应、造成影响的评价标准等方面综述了纳米颗粒与肺表面活性剂的物理化学效应，详细列举了造成影响的关键因素，并总结了目前研究存在的问题。此外，本文对目前模拟出的不同物理化学性质的纳米颗粒与表面活

性剂相互作用的模拟结果进行了汇总，旨在探究纳米颗粒与肺表面活性剂层产生的相互作用的机理，并为寻找合适的纳米药物。

#### **D07-15**

##### **利用丝蛋白纳米纤维简单高效地生产石墨烯**

张筱旖，吕强

苏州大学

在温和的条件下大量生产高质量的石墨烯溶液影响着该材料在生物医学应用中的实用性。已有报道可以使用多种蛋白质来辅助制备石墨烯分散液，但是这些蛋白质的稀有来源和昂贵的价格限制了其进行大规模生产石墨烯。在我们的研究中，将廉价易得的丝蛋白组装成具有高负电荷密度的疏水性纳米纤维，用于优化液相石墨烯分散体的大规模生产。我们使用厨房搅拌机在温和的液相环境中实现了浓度  $> 8 \text{ mg mL}^{-1}$  和产率为 30% 的高质量石墨烯分散液。剥离的石墨烯由几层结构组成，缺陷较少，并且具有良好的电学和细胞相容性，优于大多数广泛使用的氧化还原石墨烯，预示着其在生物医学和生物工程应用中具有光明的未来。考虑到丝蛋白的低成本和丰富的来源，以及廉价的设备、良好的生物相容性等，具有丝蛋白纳米纤维的剥离系统为大规模生产石墨烯提供了有希望的途径。

关键词：石墨烯；丝蛋白纳米纤维；剥离；大规模生产；生物医学应用

#### **D07-16**

##### **木质素基纳米载药微球的制备**

周宇

中国林业科学研究院木材工业研究所

将一定质量比的盐酸阿霉素和溶解酶解木质素在四氢呋喃溶液中，通过向溶液中滴加去离子水使两亲聚合物木质素自组装成中空开口木质素纳米球的同时将阿霉素包裹在木质素球的腔体内。研究表明，这种共组装制备的载阿霉素纳米球对阿霉素的包载量最高为 70%，远远大于同等条件下木质素纳米球通过吸附作用对阿霉素的包载量；DLS，TEM 和 SEM 显示木质素纳米球载药前后粒径基本不变，平均粒径小于 400 nm；阿霉素的添加量增大一定值后，药物的包载量不再随着阿霉素量的增加而增加；载药胶束避光条件下存放 20 天以上。药物释放试验表明载药胶束随着释放介质 pH 降低累计释药量增高。MTT 实验表明空白胶束对 HeLa 细胞几乎没有一直作用，而载阿霉素的胶束对细胞的抑制作用随着剂量的增大和时间的延长而增强。

关键词：酶解木质素；中空开口木质素纳米球；盐酸阿霉素；药物释放

#### **D07-17**

##### **粉末注射成型 Ti-12Mo 合金的显微组织，力学性能及耐腐蚀性能研究**

徐伟，路新，曲选辉

北京科技大学新材料技术研究院

不规则钛粉和钼粉及粘结剂为原料，采用粉末注射成型的方法制备了二元 Ti-12Mo 合金，探讨了制备工艺对其密度，显微组织和力学性能的影响。随后通过电化学测试对其耐腐蚀性能进行了详细的评估。结果表明：改进后的注射成型过程具有较高的装载量 (65 vol.%)，并且烧结后其氧与碳的增量显著降低。在 1400℃ 下烧结的 Ti-12Mo 合金具有最优的力学性能，其拉伸强度为 835MPa，延伸率为 4.0%，弹性模量为 73GPa。由于合金表面形成致密 TiO<sub>2</sub>/MoO<sub>3</sub> 氧化层，相比于纯 Ti 与 Ti-6Al-4V 合金，粉末注射成型 Ti-12Mo 合金在 4 种不同模拟体液中均具有高的极化电阻及较低的腐蚀电流密度，表明其具有较高的耐腐蚀性能。优异的耐腐蚀性能结合其简单的制备方法及较高的力学性能使粉末注射成型 Ti-12Mo 合金在生物医用金属材料领域内具有广泛的应用前景。

关键词：Ti-12Mo 合金；注射成型；体外耐腐蚀性能；牙科应用

#### **D07-18 (Keynote)**

##### **透明质酸水凝胶血管化的研究**

杨军

南开大学

近年来随着组织工程与再生医学的飞速发展，快速而又充分的血管化问题已成为当前对血管依赖强、体积大、结构复杂的组织和器官工程化发展和临床应用的主要瓶颈问题。为了改善组织工程支架材料与血管内皮细胞等相关种子细胞的特异亲

和性,内皮细胞特异亲和性粘附多肽、蛋白及内皮细胞生长因子等多种活性分子已广泛用于组织工程支架材料的功能化改性。我们前期研究表明,血管内皮细胞钙粘素融合蛋白(hVE-cad-Fc)作为人工细胞外基质能够促血管内皮细胞的特异性粘附与生长。同时,可注射水凝胶由于其特有的仿生化特性,近年作为组织工程支架正在受到越来越多研究者的关注。为了改善组织工程支架材料的促血管化功能,我们构建了hVE-cad-Fc融合蛋白功能化改性的透明质酸水凝胶体系,通过材料理化性质检测和体外2D、3D内皮细胞/干细胞培养、小鼠皮下埋置等系列细胞与分子生物学研究,其结果表明:hVE-cad-Fc融合蛋白改性水凝胶不仅能够显著促进血管内皮细胞黏附、增殖、伸展及迁移,快速促进水凝胶表面及内部的毛细血管网状结构的形成;hVE-cad-Fc融合蛋白功能化水凝胶还能够显著改善水凝胶原位富集CD31阳性细胞,改善水凝胶在体内的诱导血管新生活性;并进一步揭示了其分子调控机制。该功能化水凝胶体系的建立将为组织工程及再生医学领域血管化的研究提供新的思路和新材料。

关键词:水凝胶;血管化;钙粘素

#### D07-19(Invited)

##### 可注射热致水凝胶及其医学应用

俞麟

复旦大学

水凝胶是一种能够在水中溶胀,而不溶解的聚合物网络;其内部中充盈着大量的水溶液,同充溢着大量体液的机体组织很相似,故水凝胶具有良好的生物相容性,也成为一种独到的药物缓释载体材料。近年来,可注射的热敏凝胶化的聚乙二醇/可降解聚酯组成的水凝胶材料引起了人们的特别注意,它具有溶胶-凝胶转变温度(sol-gel transition temperature),当此转变温度合适时,其在室温或低于室温时以溶液状态存在,在此状态下可以包埋如药物、细胞等生物活性物质;当注射于皮下或肌肉组织后,由于温度升高,使得包埋有药物的溶液迅速转变为凝胶;通过扩散作用和/或凝胶自身降解作用推动下,药物可以从凝胶内部平稳的释放出来,从而达到缓释的目的。此类材料完成溶胶-凝胶的转变过程是一个物理变化的可逆过程,不涉及有机溶剂,也无须化学反应,故毒性低、刺激性少,并且微创。本报告侧重研究了可降解的热致凝胶化的PEG/聚酯嵌段共聚物的分子设计、凝胶性能调控、凝胶化机理以及材料本身和作为药物缓释载体的医学应用。

#### D07-20(Invited)

##### 聚乙二醇-纤维复合人工心脏瓣膜的制备及性能研究

张兴,郭峰,焦凯,白芸,杨锐

中国科学院金属研究所

严重的心脏瓣膜疾病包括闭合不全、血液返流等症导致患者需要做瓣膜置换手术,机械瓣和生物瓣膜常被用于临床瓣膜置换。然而,机械瓣易导致凝血和血栓等问题,患者需要长期服用抗凝血药物。随着微创介入疗法的应用,生物瓣膜将广泛应用,然而生物瓣膜在体内服役时会出现钙化、或纤维结构破坏,故而服役寿命有限。高分子人工心脏瓣膜可以兼具机械瓣良好的机械性能以及生物瓣优越的血流动力学特性,且适合于介入瓣模型,因而备受关注。

我们通过光交联聚乙二醇(PEG)水凝胶包敷蛋白质纤维、尼龙纤维等制成层状复合材料。通过对聚乙二醇-蛋白质纤维复合人工心脏瓣膜的数值计算分析揭示蛋白质纤维起到主要拉伸应力承载作用,类似于人体瓣膜中纤维层(Fibrosa)和心室肌层(Ventricularis)的蛋白质纤维对拉伸应力的主承载作用。PEG水凝胶起到类似人体瓣膜中松质骨层(Spongiosa)的作用,不仅能有效吸收压缩能,缓冲瓣膜的压缩变形,而且通过交联作用可以有效降低纤维层和心室肌层中蛋白质纤维的拉伸应力。进一步采用静电纺织方法制备定向排布和无序排布的丝素蛋白纤维膜,进一步制备的仿生人工心脏瓣膜也展示各向异性特征,平行于蛋白纤维方向弹性模量~8.2-12.3MPa,垂直于纤维方向弹性模量大约1.4-2.8MPa,实现与人体瓣膜相近的力学性能(周向3-15MPa,径向1-2MPa)。此外,体内外实验结果显示聚乙二醇水凝胶的高分子网格能有效屏蔽水合离子和酶分子渗透,从而阻止其包覆的蛋白质纤维的钙化及酶解。

在模拟人体脉动流环境下(心循环率70cycle/min,心输出量5.6L/min,平均主动脉压100mmHg),利用加拿大ViVitro Labs的脉动实验台检测新型高分子介入瓣膜的血流动力学特性,获得平均跨瓣压差、有效开口面积、返流百分比数值均符合ISO5840-3国际检测标准。有限元分析揭示瓣膜腹部以及瓣叶缝合边是主要应力集中区域,前期对人工生物瓣膜样品钙化情况分析结果显示其也是主要钙化区域。上述结果说明该类新型人工心脏瓣膜不仅具有与人体瓣膜相近的力学性能,而且具有优异的血流动力学特性,有望未来应用于瓣膜置换。

关键词:心脏瓣膜;各向异性;聚乙二醇;血流动力学



## D07-21

### 基于半互穿网络的水凝胶组织粘合剂制备及评价

杜欣辰, 曲丽洁, 王鑫, 王连永

南开大学

基于多巴胺修饰的壳聚糖 (CS-HA) 和疏水改性壳聚糖 (hmCS) 原位构建了一种半互穿网络壳聚糖基贻贝仿生水凝胶组织粘合剂。首先, 采用碳二亚胺偶联及席夫碱反应分别合成 CS-HA 及 hmCS, 通过  $^1\text{H NMR}$  对其化学结构进行表征。通过改变高碘酸钠及 hmCS 的浓度可实现 CS-HA/hmCS 水凝胶物理性质 (凝胶化时间, 强度等) 的有效调控。体内/外抗菌实验结果表明, 水凝胶对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌与革兰氏阴性铜绿假单胞杆菌具有优良的抗菌活性。猪皮组织粘附实验表明, 水凝胶具有良好的组织粘附特性。体外凝血及动物肝出血模型实验结果表明, 水凝胶具有良好的凝/止血活性。水凝胶对 NIH-3T3 成纤维细胞具有良好的细胞相容性。此外, 与手术缝合线相比, 水凝胶能够加速创伤组织的快速愈合。此半互穿网络壳聚糖基贻贝仿生水凝胶组织粘合剂在创伤部位无线缝合及其它生物医学领域具有潜在的应用价值。

关键词: 水凝胶; 组织粘合剂; 抗菌; 组织修复; 无线缝合

## D07-22

### 具有可控微纳米结构的有机/无机复合电纺纤维材料用于创面修复的研究

徐合

上海师范大学

前言: 大面积创伤修复是众多临床皮肤疾病中最常见且最具挑战性的问题之一。虽然皮肤组织工程为解决创面修复提供了一种比较优越的方法, 但目前的组织工程材料由于生物活性较差, 不能有效地促进皮肤组织细胞的增殖、分化以及促创面愈合相关因子的表达, 所以在修复皮肤创伤的过程中仍然存在创面愈合时间过长, 愈合效率较低等问题。本研究通过在电纺纳米纤维膜表面引入可控的微米级图案结构以及掺杂具有高生物活性的玻璃或者陶瓷, 从结构和成分上双向设计协同提高材料的生物活性进而促进创面修复过程, 将为解决大面积创面修复等关键问题提供新思路和新方法。

方法: 采用图案化静电纺丝技术, 通过激光喷涂方法在纤维表面引入纳米级生物活性玻璃, 或者混合生物活性陶瓷、载药二氧化硅小球等制备一系列图案化有机/无机复合电纺纤维材料, 并对其形貌、成分、表面理化性能进行了分析, 研究了电纺纤维材料的微纳米级图案结构以及活性成分的协同作用对于皮肤组织细胞的增殖、迁移以及相关生长因子表达的影响及其机理, 并采用动物模型验证该材料对于体内创面修复的速率以及质量。

结果与结论: 成功制备了一系列具有可控微纳米结构的有机/无机复合纳米纤维材料。可以通过改变纳米纤维膜的微图案结构或者纤维表面二级纳米结构, 调控其作为药物载体释放所装载药物的速率以及皮肤组织细胞在其上粘附增殖分化行为; 另一方面, 复合材料将会应用过程中会释放出无机硅、钙离子等形成离子微环境, 或者有效释放促血管新生药物, 从而刺激以及促进皮肤组织细胞的生长以及促创面愈合相关因子的表达, 这种结构和成分上的协同作用将会使得复合材料具有较高的生物活性, 能够有效促进体内创面愈合过程上皮化速率、血管新生以及胶原沉积等, 从而缩短愈合时间, 提高创面愈合质量。我们的研究表明这种图案化有机/无机复合纳米纤维材料可能在创面修复领域具有较好的应用潜能。

关键词: 静电纺丝; 微纳米图案结构; 无机活性成分; 创面修复

## D07-23(Keynote)

### 3D 打印生物活性材料

吴成铁

中科院上海硅酸盐研究所

为了治疗和修复骨科疾病导致的大块骨缺损, 研制出新型的兼具治疗和修复的多功能材料, 显得十分重要。传统的生物材料缺少多功能性, 从而限制了其在治疗和修复骨科疾病导致的缺损中的应用 (例如: 骨肿瘤)。如何设计并制备出一种生物支架材料, 使其提供对疾病治疗和修复都有利的微环境, 是生物材料和组织工程领域中很有意义的课题之一。为了实现骨组织的治疗和修复, 我们利用 3D 打印技术, 设计出了多种实验方案, 包括利用营养元素, 仿生结构和功能化界面以及热治疗。我们发现, 生物支架上营养元素和仿生结构对干细胞成骨和成血管化都有明显的促进作用, 光热治疗起到显著的治疗骨肿瘤的作用。因此, 我们提出一个新的概念, 兼具治疗和修复的 3D 打印生物支架可能成为骨组织工程新的研究方向。

关键词: 3D 打印; 生物活性材料

#### D07-24(Invited)

##### 3D 打印的 PLGA/TCP/Mg 多孔支架促进骨再生修复的体内评价

赖毓霄<sup>1</sup>, 李焯<sup>1</sup>, 曹会娟<sup>1</sup>, 李彩荣<sup>1</sup>, 龙晶<sup>1</sup>, 李龙<sup>1</sup>, 秦岭<sup>1,2</sup>

1.中国科学院深圳先进技术研究院

2.香港中文大学

引言: 植入综合性能优异的促成骨活性支架以实现骨缺损的组织结构与血管化重构的协同生长促进, 是修复骨缺损的理想手段。在治疗过程中骨修复材料的应用对大面积骨缺损的治愈有很大优势。其中, 磷酸三钙 (TCP) 和聚 (L-丙交酯 - 共 - 乙交酯) (PLGA) 由于其极好的生物降解性, 生物吸收性和成骨性能而广泛应用于骨修复。同时, 研究表明镁 (Mg) 是一种具有良好的生物活性的可降解金属, 为了促进骨再生, 本研究通过低温沉积 3D 打印技术, 将 PLGA、TCP 和 Mg 复合设计制造了一种新型的生物活性多孔支架, 这种支架不仅具有明确的生物仿生微结构, 同时具有与松质骨相匹配的性能。在本研究中, 建立兔股骨激素性骨坏死模型, 旨在研究 PLGA/TCP/Mg 多孔支架的体内成骨和血管生成作用。同时观察镁在血管生成和成骨过程中的作用。

材料与方法: 首先, 应用低温快速成型机 (CLRF-2000-II, 中国清华大学), 在 -30°C 下制备 PLGA/TCP (PT) 和 PLGA/TCP/Mg (PTM) 支架。然后, 在股骨远端建立激素性骨坏死 (SAON) 兔模型。将实验分为三组: (i) 手术后无任何植入的对照组, (ii) PT 组为 PT 支架植入骨隧道, (iii) PTM 组为将 PTM 植入骨隧道。最后, 使用以下技术来检测多孔支架的成骨和血管的性能分布: 动态对比增强磁共振成像 (DCE-MRI) 用于观察术后 0, 2, 4, 8 周缺损部位的血液灌注功能; 使用 Micro-CT 扫描和 X 射线分析 PTM 的体内成骨作用; 使用基于 Micro-CT 的血管造影术通过将 Microfil 注射到腹主动脉来评估血管结构; 通过 Micro-CT 测量骨隧道中骨组织体积密度 (BV/TV, %), 连接密度 (Conn.D, 1/mm<sup>3</sup>), 骨小梁数 (Tb.N, 1/mm)。

结果与讨论: 根据 DCE-MRI 结果, 我们发现在第 2 周和第 4 周, 与对照组和 PT 组相比, PTM 组具有良好的血流灌注以及更多的血管生成 ( $p < 0.05$ ,  $n = 3$ )。根据 micro-CT 和 X 光观察及 micro-CT 定量分析数据显示, 含镁支架的实验组具有更多的新骨生成量, 骨隧道中的骨小梁的数量及厚度都要显著优于 PT 组支架的实验组。而力学测试的数据也显示, 镁可以促进骨缺损部位的新骨生成, 新骨的质量较好。

结论: 体内研究表明 PTM 支架具有良好的促成骨和血管生成作用, 该含镁支架在促进骨组织再生领域的应用具有深远的前景。

关键词: PLGA/TCP/Mg 多孔支架; 3D 打印; 体内成骨; 血管生成

#### D07-25(Invited)

##### 生物打印及其组织诱导型生物墨水的研究

阮长顺\*, 翟欣昀, 潘浩波

中国科学院深圳先进技术研究院 医药所人体组织与器官退行性研究中心

三维生物打印 (Three dimensional bio-printing, Bio-3DP) 将三维快速成型技术和生物制造有机结合, 突破了传统组织工程技术的瓶颈, 使得复杂组织和器官的体外制造成为可能。用于 Bio-3DP 的活细胞/支架复合材料 (即生物墨水, Bio-inks) 在构建过程中起到至关重要的作用: 一方面, 要求支撑打印及组织修复过程, 另一方面, 还需要用作生物墨水的材料能维持细胞行为, 甚至促进细胞功能化。Bio-inks 的前期研究在支撑打印和短期细胞存活率等方面取得十足进展, 但在维持打印细胞在支架上长期生长行为以及其功能化方面的研究却鲜有报道。基于此, 本研究提出组织诱导型三维生物打印墨水的研究思路, 构建具有诱导成骨功能的生物墨水, 并优化打印模式, 实现了成骨细胞短期内的高存活率 (打印完成 24h 内存活率大于 95%) 和在“类组织体”里的体外分化行为, 并进一步在大鼠体内完成了原位骨修复和异位成骨功能化的实验研究。研究结果, 充分证实了所设计的生物墨水, 适合应用于生物打印, 并具有优异骨组织诱导能力, 促进打印携带细胞成骨功能化。生物打印成功构建了“活”人工骨, 为细胞打印构建人工组织提供研究基础。

#### D07-26(Invited)

##### 生物医用材料 3D 打印装备的技术考量

徐铭恩

杭州捷诺非生物科技股份有限公司

#### D07-27

##### 肿瘤微环境响应性大分子给药系统用于肿瘤治疗的研究

潘达艺, 罗奎\*  
四川大学华西医院

引言: 如何提高化疗效果和降低毒副作用是肿瘤治疗领域最受关注的问题之一。应用新兴生物医用材料技术构建抗肿瘤药物的给药系统, 可望克服临床小分子抗肿瘤药物的不足, 已成为肿瘤治疗的研究前沿和重要发展方向。本研究充分结合线性聚合物和肽类树状大分子的优势, 将树状分子通过肿瘤微环境响应性的敏感键连接到多糖类聚合物 (glycopolymers) 上, 探讨如何在该体系的基础上构建安全及有效的肿瘤微环境响应性的抗肿瘤大分子给药系统。

材料与amp;方法: 试剂或中间体: 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐, 1-羟基苯并三唑, N,N'-二叔丁氧羰基-L-赖氨酸, 三氟乙酸, N, N-二异丙基乙胺, 甲基丙烯酰氯, 乙二胺, 含有 GFLG 酶敏感短肽的链转移引发剂 (CTA-GFLG-CTA), 组织蛋白酶 B, 阿霉素盐酸盐。细胞: 4T1, HUVEC 和 L02。动物: BALB/C 正常小鼠。方法: 首先合成了阿霉素经 pH 响应性的腺键进行偶联的单体, 通过含有 GFLG 酶敏感短肽的链转移引发剂 (CTA-GFLG-CTA) 经 RAFT 聚合制备后成为线性聚合物主链的疏水部分。而经糖基化修饰的单体再进一步经 RAFT 聚合后制备成主链的亲水部分。由此制备出主链肿瘤微环境响应降解的、功能化的线性聚合物给药系统。此外, 以赖氨酸为支化单元, 制备了糖基化修饰的三代肽类树状分子, 并通过 GSH 敏感的二硫键将该树状分子偶联到线性聚合物上, 由此制备肿瘤微环境响应的肽类树状大分子-线性聚合物杂化给药系统。

结果与amp;讨论: 所制备的两类给药系统具备在肿瘤微环境条件下降解和释放药物的特性。由于肽类树状大分子-线性聚合物杂化的给药系统具备支化结构且有着比线性聚合物更高的分子量, 因而有着显著更长血液半衰期, 并在相同剂量下显著提高了游离阿霉素的体内抗肿瘤治疗效果, 抑瘤率约为游离药物 2 倍及线性聚合物给药系统的 1.3 倍。

结论: 成功设计并制备了两类肿瘤微环境响应性大分子给药系统并取得了较好的可降解性、可控药物释放特性和体内抗肿瘤效果。以上实验表明, 基于肽类树状大分子-线性聚合物杂化的给药系统有望成为一种有效的抗肿瘤制剂。

关键词: 聚合物; 肽类树枝状大分子; 抗肿瘤给药系统; 肿瘤微环境响应

## D07-28

### EGFR 靶向分子设计、合成及其 PDT/化疗协同抗肿瘤作用研究

赵明霞

山西工程技术学院

恶性肿瘤已经成为人类健康的首要威胁。化疗和放疗等传统治疗方法存在活性低、毒副作用大的缺点, 因此, 寻找治疗指数高、克服耐药性的肿瘤治疗方法成为当前关注的研究课题。光动力治疗/化疗相结合协同治疗肿瘤被认为是非常有前景的研究方向, 目前已得到了很大发展, 其中 EGFR 抑制剂与光动力治疗结合治疗肿瘤对提高活性、克服耐药性的发展尤为引人关注。本论文设计将具有 AIE 特性的近红外区光敏剂和临床常用化疗药物苯达莫司汀及唑啞啞 EGFR 小分子抑制剂相结合, 得到的目标化合物在肿瘤微环境响应下释放出唑啞啞类 EGFR 小分子抑制剂用于抑制肿瘤细胞生长, 化疗药物苯达莫司汀用于杀死肿瘤细胞和具有 AIE 特性的近红外区光敏剂用于近红外荧光成像。

## D07-29 (Keynote)

### 新型铁基功能材料用于肿瘤化学动力学疗法的研究

步文博

华东师范大学

目前肿瘤治疗技术中, 化疗技术 (药物治疗) 存在全身毒副作用, 外源能量转换技术 (放疗、光学治疗、超声治疗等) 存在能量利用率低及组织穿透深度限制等瓶颈问题; 如何借助于具有良好生物相容性的新型功能材料, 不依赖于外源能量场, 仅利用肿瘤病灶区内源性的特异性微环境, 实现不用有毒化疗药物的肿瘤微环境响应性的新型治疗技术, 依然是生物医用材料制备科学亟需解决的核心问题。我们课题组前期工作聚焦于稀土上转换多功能材料在乏氧肿瘤精准影像诊断和多模式高效协同治疗中的应用基础研究<sup>[1-2]</sup>, 在此基础上, 受启发于环境科学的“芬顿反应”原理, 我们课题组在国际上首次提出肿瘤“化学动力学疗法” (Chemodynamic Therapy, CDT) 新概念<sup>[3]</sup>; 本报告将重点讲述我们研究团队近期在化学动力学疗法的系列研究进展, 首先, 采用首创的“沸泡合成法”, 制备了常规方法很难合成的一种新型软铁磁性非晶铁纳米颗粒, 提出了基于非晶铁的“化学动力学疗法”<sup>[3]</sup>; 在此基础上, 为了提高 CDT 疗效, 我们提出了近红外光热疗辅助 CDT 的新策略, 极大提升了 CDT 治疗效果<sup>[4]</sup>。同时, 从采用改进的自蔓延燃烧方法合成新型 Mg<sub>2</sub>Si 纳米颗粒出发, 揭示了肿瘤微环境可以特异性激活 Mg<sub>2</sub>Si 纳米颗粒的耗氧功能和分解产物堵塞肿瘤血管的新现象, 创新性提出了无机功能材料用于“肿瘤饥饿疗法”的

新思路，为传统的肿瘤饥饿疗法注入了新活力<sup>[5]</sup>

参考文献:

1. Liu Jianan; Bu Wenbo\* et al. Chemical Reviews, 2017, 117(9): 6160-6224.
2. Zhang Chen; Bu Wenbo\* et al. J. Am. Chem. Soc., 2016, 138 (26), 8156-8164.
3. Zhang Chen; Bu Wenbo\* et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 2101-2106.
4. Tang Zhongmin; Bu Wenbo\* et al. Adv. Mater., 2017, 29, 1701683
5. Zhang Chen; Bu Wenbo\* et al. Nature Nanotechnology, 2017, 12 (4), 378-386.

关键词: 非晶铁; 化学动力学疗法; 肿瘤饥饿疗法

#### D07-30(Invited)

##### 纳米胶囊在阿尔兹海默症治疗中的研究

刘阳, 赵宇

南开大学

阿尔兹海默症 (Alzheimer disease, AD) 是一种世界上常见的神经退行性疾病, 多发病于 65 岁以上人群。其临床表现为进行性记忆损伤、认知障碍和生活能力的丧失。目前全球有 AD 患者 3560 万, 随着人口的不断老龄化, 预计本世纪中叶全球 AD 患者将超过 1 亿。然而, 当前面临的严峻挑战是临床上尚无有效的预防和治疗方法。从上世纪开始, 上百次试验均以失败告终。仅存被批准用于 AD 临床治疗的药物, 即神经递质产生的激动剂或神经递质受体的拮抗剂, 也并无本质疗效。近年来, 因脑内  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 代谢异常导致的在海马区神经元周围的大量聚集被认为是 AD 的主要致病机制。这些聚集体主要由  $A\beta$  寡聚体及纤维构成, 它们能在脑内存留较长时间而不被清除, 进而产生持续的毒性效应, 促进神经元凋亡。因此, 发展一种可干扰  $A\beta$  向毒性聚集体 (尤其毒性寡聚体) 转化, 同时协助其被脑内小神经胶质细胞 (Microglia) 清除的纳米材料尤为重要。受此启发, 我们将可高效捕获  $A\beta$  的功能五肽借助原位聚合手段嵌入到白蛋白颗粒表面, 设计出一种新型的小粒径纳米复合体 (NC-KLVFF)。这种独特的复合体能够有效地与  $A\beta$  发生组装行为, 并显著干扰  $A\beta$  的致病聚集过程, 减少寡聚体含量。令人兴奋的是, 与  $A\beta$  毒性寡聚体不同,  $A\beta$  与 NC-KLVFF 形成的纳米组装体 (50~100 nm) 并未展现出致神经元凋亡的特性, 体现了一个良好的神经保护功能。而且, 这种组装体能够在细胞和小鼠模型中显著下调脑内炎症肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的含量, 很大程度上缓解炎症因子对小神经胶质细胞的吞噬压制, 最终实现  $A\beta$  的快速有效清除。因此, 我们相信这种新型的小粒径纳米复合体能为 AD 的临床治疗和 AD 患者症状的改善带来新的希望。

关键词: 纳米胶囊; 纳米医药; 阿尔兹海默症

#### D07-31(Invited)

##### 聚丙烯酸/磷酸钙复合纳米凝胶作为 pH 响应药物载体的应用研究

韩颖超, 邢庆国, 戴红莲, 王欣宇

武汉理工大学

纳米药物控释载体可以通过 EPR 效应和肿瘤靶向效应提高药物在肿瘤组织的富集, 在环境因素 (如 pH 值、温度、光、磁、声) 刺激下可以实现药物在肿瘤细胞内的可控释放, 这对于提高肿瘤治疗效果、降低化疗副作用具有重要意义。因此, 纳米药物控释系统的研究近年来受到了人们的广泛关注。磷酸钙 (CaP) 作为人体最主要的无机成分, 具有良好的生物相容性。纳米 CaP 具有大的比表面积、丰富的表面吸附位点 ( $Ca^{2+}$ 、 $PO_4^{3-}$ ) 和 pH 响应性, 是一种优良的药物载体。但是纳米 CaP 极易团聚, 需要对其进行表面改性提高在水相中的分散稳定性。聚丙烯酸 (PAA) 是一种常用的 pH 敏感水凝胶材料, 在药物可控释放方面具有良好的应用。本论文拟通过声化学效应制备一种 pH 响应的 PAA /CaP 复合纳米凝胶, 作为药物可控释放载体, 其中, CaP 中的钙离子可实现 PAA 的交联, 无需额外的交联剂; 交联的 PAA 通过与 CaP 的静电相互作用可以对 CaP 纳米粒子起到稳定效果。两者复合得到的纳米凝胶可以为药物装载提供三维贯通的内部空间, 并基于其 pH 响应性实现细胞内酸性环境的药物可控释放。

本论文主要研究了 PAA 浓度、反应温度对复合纳米凝胶形成的影响规律, 并考察了其稳定性和 pH 响应性。结果表明, 在 0.2 mg/mL 至 1.0 mg/mL 的浓度范围内, 提高 PAA 浓度, 可以促进纳米凝胶的形成、提高凝胶内部稳定性, 但是纳米凝胶粒径随之增大; 反应温度的增加, 会促使 CaP 由非晶态向晶态转变, 逐渐失去纳米凝胶结构; 随着 pH 值降低, CaP 逐渐溶解, 复合纳米凝胶结构消失, 表现出良好的 pH 敏感特性。纳米凝胶悬浮液在生物学介质中均能保持良好的分散稳定性。以盐酸阿霉素为药物模型, 考察了 PAA /CaP 复合纳米凝胶的药物装载能力和药物可控释放特性。研究表明, 给药量增大到 1 mg·L<sup>-1</sup> 时, 药物装载能力可达到 32.4%, 并且随着给药量的增加持续增长。纳米凝胶在酸性环境中的释药速率大于中性环

境, 证明纳米凝胶作为药物载体具有 pH 响应可控释放特性。PAA/CaP 复合纳米凝胶不致溶血, 无明显细胞毒性 (L0<sub>2</sub>), 在 4 h 内可被 HepG-2 肿瘤细胞大量内吞, 药物在载体的缓释作用下保持了其较高的肿瘤抑制效果, 证明 PAA/CaP 复合纳米凝胶可作为一种 pH 敏感的药物载体。体内分布实验表明纳米凝胶易被 RES 系统清除, 后续需对其表面进行改性, 延长血液循环时间。

关键词: 磷酸钙; 聚丙烯酸; 复合纳米凝胶; pH 响应药物载体

#### D07-32(Invited)

##### 生物启发型树状高分子药物与载体

徐翔晖, 顾忠伟

南京工业大学

医用高分子载体和药物有助于提升药物、核酸、蛋白质的治疗效果, 直接关系到疾病治疗的成败。树状大分子是近年来蓬勃发展的最新一代高分子材料, 虽然在生物活性分子递送中优势显著, 但仍无法满足临床需求, 且难以应对疾病治疗中存在的耐药和复发等重大难题。我们依靠精准化的树状大分子设计合成与可控组装, 模拟了天然病毒程序化侵染靶细胞的精准分子递送过程, 实现了疾病治疗过程中复杂生理病理屏障的逐级克服和多药耐药肿瘤的成功逆转。另一方面, 我们通过树状高分子序列结构和空间立体结构的精准调控, 创造了具有自身药理活性的高分子药物, 揭示了其诱导细胞凋亡与自噬的机制, 探索了树状大分子药物的构效关系, 并用于解决耐药逆转的难题。

参考文献:

[1] XH Xu, ZW Gu, et al. *Adv. Mater.*, DOI: 10.1002/adma.201707240.

[2] XH Xu, ZW Gu, et al. *Chem. Mater.* 2017, 29: 7658-7662.

[3] XH Xu, ZW Gu, et al. *ACS Nano* 2017, 11: 416-429.

[4] XH Xu, ZW Gu, et al. *Adv. Funct. Mater.* 2015, 25: 5250-5260.

[5] XH Xu, ZW Gu, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54: 4289- 4294.

关键词: 仿生组装体; 树状高分子新药; 耐药逆转; 肿瘤渗透

#### D07-33(Invited)

##### 抗肿瘤纳米药物与血管阻断剂协同治疗

汤朝晖, 宋万通, 陈学思

中国科学院长春应用化学研究所

当前抗肿瘤纳米药物面临若干瓶颈问题: 1) 纳米药物在肿瘤组织内渗透性差, 难以到达实体肿瘤中心区, 从而导致疗效不高。研究发现, 粒径在 100nm 左右的纳米粒子主要分布在实体肿瘤边缘的血管网络周围; 而即便是粒径小至 25nm 的纳米粒子, 也只能扩散到距离肿瘤血管 40  $\mu\text{m}$  以内的距离。2) 基于传统“被动靶向”或者“主动靶向”方法的抗肿瘤纳米药物的靶向输送效率较低, 个体差异和肿瘤异质性巨大, 临床优势不明显。

针对纳米药物在肿瘤组织内渗透性问题, 我们提出了抗肿瘤纳米药物与血管阻断剂 (vascular disrupting agent, VDA) 联合运用的治疗策略: 抗肿瘤纳米药物主要针对边缘区肿瘤细胞, 血管阻断剂 (如 CA4P) 能够对纳米药物无法到达的肿瘤中心区实现最大化杀伤, 从而实现对整个实体肿瘤的有效治疗。

针对传统抗肿瘤纳米药物的靶向输送效率较低的问题, 我们基于血管阻断剂选择性触发的肿瘤部位出血-凝血级联反应, 提出了“凝血靶向”肿瘤输药策略。具体地, 通过给荷有结肠癌肿瘤的小鼠注射血管阻断剂 DMXAA, 可以迅速引发肿瘤部位强烈的出血-凝血级联反应, 而同时注射表面修饰有凝血靶向多肽 A15 并加载顺铂的纳米药物, 就可以实现对肿瘤部位的高效靶向。由于血管阻断剂选择性作用于新生血管丰富的肿瘤组织, 并造成强烈的凝血信号, 这一靶向策略可以选择性增加纳米药物在肿瘤部位的富集, 规避了传统的不可控地被动依赖肿瘤组织自身特点的纳米药物肿瘤靶向输送方式, 有望成为一种普适性的高效肿瘤靶向输药平台。

关键词: 血管阻断剂; 高分子; 纳米药物; 抗肿瘤; 协同治疗

#### D07-34

##### 介孔二氧化硅纳米胶囊共递送化疗药物与 Ca<sup>2+</sup>通道 siRNA 治疗耐药乳腺癌

王舒<sup>1,2</sup>, 邓林<sup>1</sup>, 张晓笛<sup>1,2</sup>, 李琳琳<sup>1,2\*</sup>

1. 中国科学院北京纳米能源与系统研究所

## 2.中国科学院大学纳米科学与技术学院

恶性肿瘤中多药耐药 (MDR) 的发生已成为化疗失败、肿瘤转移和复发的最重要原因。近年来, 纳米材料已被用作药物载体克服 MDR, 将药物封装到纳米载体中以绕过细胞外排泵提高细胞内药物积聚。Ca<sup>2+</sup>是细胞增殖、肿瘤发生和迁移等许多癌症发生发展过程的关键调节因子, 并且是 P-糖蛋白 (P-gp) 转录调控的重要信号, 因此癌细胞中 Ca<sup>2+</sup>信号的调节可能是潜在的抗癌治疗靶点。据此, 我们设计了介孔二氧化硅纳米胶囊 (MSNCs) 共同传递 T 型 Ca<sup>2+</sup>通道 siRNA 与化学药物阿霉素 (DOX), 发展了一种通过调节 Ca<sup>2+</sup>信号来克服耐药性的替代方法。体外和体内实验均验证了合理设计的 MSNCs 共同递送 siRNA 和阿霉素 (pMSNCs/siRNA/DOX) 对耐药性乳腺癌 (MCF-7/ADR) 的有效治疗。

### D07-35(Keynote)

#### 具有微纳结构和电活性的纳米生物材料调控细胞功能

李琳琳

北京纳米能源与系统研究所

内源性电场, 或称为生物电, 在胚胎发育与机体生长、细胞增殖与分化、组织器官再生与修复等生理过程中发挥调控作用, 具有重要的生理学意义。电活动也是神经系统、肌肉、心脏等组织器官的基础生理特性。如果能借助生物材料模拟生物电作用, 则有可能调控细胞功能及干细胞定向分化, 对再生医学的发展具有重要意义和应用价值。我们近期的工作围绕此, 设计了多种具有纳米结构和电活性的生物材料和生物支架, 研究其与细胞之间的相互作用, 并深入研究电信号对细胞粘附、增殖、定向分化的影响。例如, 我们具有表面多孔纳米结构和良好导电性的硫化钼薄层支架促进干细胞的定向分化 [1-2]。为了提高电信号的作用, 我们设计了机体自驱动的纳米发电机, 利用人随机行走产生脉冲电信号, 诱导导电性微纳生物支架上的间充质干细胞向神经元定向分化 [3]。进一步, 我们还发展了无需任何外加电源和电极的诱导间充质干细胞分化的电刺激方法, 提高电刺激的依从性和安全性。这些研究为构筑用于新型组织工程支架和细胞功能调控提供了新的思路。

参考文献:

- [1] Shu Wang, Jichuan Qiu, Weibo Guo, Jinhui Nie, Xin Yu, Jian Zhang, Xiaodi Zhang, Xiaoning Mou\*, Linlin Li\*, and Hong Liu\*. *Advanced Biosystems*. 2017, 1600042
- [2] Xiaodi Zhang#, Jinhui Nie#, Xixi Yang, Zhirong Liu, Weibo Guo, Jichuan Qiu, Shu Wang, Xin Yu, Yunqian Guan, Hong Liu, Linlin Li\*. *Appl. Mater Today*, 2018, 10, 164
- [3] Weibo Guo, Xiaodi Zhang, Xin Yu, Shu Wang, Jichuan Qiu, Wei Tang, Linlin Li\*, Hong Liu\*, Zhong Lin Wang\*, *ACS Nano*, 2016, 10, 5086

### D07-36(Invited)

#### 液体活检纳米技术及其临床应用

杨延莲

循环肿瘤细胞 (Circulating Tumor Cell, CTC) 是最受瞩目的液体活检技术。CTC 是指自发或因诊疗操作从原位实体瘤或转移灶释放进入外周血循环的肿瘤细胞。CTC 检测技术对于肿瘤无创诊断和实时疗效监测具有重要意义。我们利用多肽纳米磁珠的多价结合效应和纳米拓扑相互作用发展了高灵敏检测 CTC 纳米技术。只利用 1 mL 血液就可以实现 80% 以上的 CTC 检出率。已经与北京大学肿瘤医院、解放军 307 医院、中国医学科学院肿瘤医院、北京友谊医院等多家顶尖医院进行合作, 对 3000 多例恶性肿瘤患者进行了 CTC 临床前研究。在此基础上, 通过在单个 CTC 水平检测乳腺癌预后和靶向药重要指标 HER2 的表达量, 实现了乳腺癌的 HER2 分子分析; 诊断免疫检查点抑制剂 PD-1 抗体的疗效预测, 发展了基于单个 CTC 水平 PD-L1 表达量检测的抗体药物伴随诊断技术。基于多肽磁性纳米颗粒的 CTC 检测技术实现了真正的液体活检, 只需 1 mL 血液即可检测, 可以动态跟踪进行疗效判断和个性化治疗指导。

### D07-37(Invited)

#### 仿生颗粒-乳液剂型研究

吴颀, 马光辉

中国科学院过程工程研究所

目前疫苗制剂多为成分明确、安全性好的重组亚单位疫苗或短肽疫苗, 但上述疫苗免疫原性弱, 需要加入佐剂以增强免疫应答。但现有商品化佐剂无法模仿天然病原体的柔性及动态重构性, 而上述性质在天然病原体引起机体免疫应答过程中发

挥了重要作用。当病原体与抗原提呈细胞（APC）接触时，会呈现应力学形变，增加表面抗原及危险信号分子与 APC 表面受体的接触面积和接触概率。同时，其表面密集排布的抗原呈现动态流动性，引发多尺度的免疫应答，最终促进 APC 对抗原的高效内吞和加工递呈。为模仿天然病原体的上述特性，我们设计构建了颗粒稳定的乳液剂型（Pickering 乳液）。利用乳液的界面流动性实现表面抗原阵列的动态重构，同时通过颗粒组成壳层改变乳滴表面性质，实现抗原高效负载，增强其与 APC 的相互作用，从而同时激活细胞和体液免疫应答。所构建的 Pickering 乳液可实现抗原的高效快速装载，并具备很好的冷冻/复溶稳定性，有利于抗原的稳定性和长效保护。同时，该制剂可发生应力形变，增大与 APC 的接触面积。抗原在乳滴表面自由流动，实现了 APC 对递送系统的多尺度识别，有效激活强烈的细胞免疫和体液免疫应答。与商品化疫苗佐剂 AS04，MF59 和 Alum 相比，该制剂用于多种类型抗原均得到了更加优异的预防和治疗免疫效果。该研究已发表于 Nat. Mater. (2018, 17, 187-194)。

关键词：Pickering 乳液，佐剂，界面流动性，变形性

#### D07-38(Invited)

##### 冷冻干燥法及壳聚糖包膜制备固载 Zn<sup>2+</sup>的纤维素微珠为载体的用于清除血浆中睾酮的吸附剂研究

王深琪，周磊

华中科技大学生命科学与技术学院

moperfusion is a promising method to remove human testosterone in plasma. Due to the leakage of metal ion from the adsorbents, there is no metal ion affinity adsorbent for hemoperfusion. In this study, chitosan was used to coat the adsorbent for preventing the leakage of Zn<sup>2+</sup> loaded. Meanwhile freeze-drying method was used to enhance adsorption capacity of Zn<sup>2+</sup>-loaded cellulose beads for testosterone. The results indicate: after the adsorbent was coated by 0.02% chitosan solution, the highest adsorption percentage reached 48%, during adsorption, the Zn<sup>2+</sup> concentration in plasma did not increase; the adsorption capacity of the adsorbent can be significantly enhanced by freeze-drying. The results may be caused by porosity of the adsorbent enlarged via freeze-drying and improved stability by coating with chitosan. In addition, the adsorbent shows better selectivity and storage stability and could be a potential adsorbent to treat prostate cancer.

关键词：testosterone; cellulose bead; chitosan; coating; zinc ion; freeze drying

#### D07-39

##### 基于相变纳米粒子的生物标志物检测

王朝明，贾文兵，张新冉

西南交通大学

生物标志物检测对癌症确诊及治疗具有重要意义。单种生物标志物检测对癌症诊断的敏感度、准确度均不高，为了解决传统检测方法灵敏度低、周期长、多重性低等问题，本文首次利用低熔点相变（固态到液态转变）金属以及合金纳米粒子来实现多种肿瘤标志物的同时检测。由于元素周期表中低熔点相变单质金属的种类有限，我们首先利用相图计算软件来设计和计算获得一系列低共熔相变合金的组成，其次利用物理或者化学方法来合成制备低熔点高热焓的相变金属以及合金纳米粒子，之后通过表面化学修饰来制成生物标志物检测探针。当生物溶液中存在生物标志物（如 DNA，蛋白质等）时，由于抗原抗体免疫反应形成“三明治”夹心复合物，从而使得相变纳米粒子沉积在检测基底上。最后，利用热扫描获取其相对应的热学信号来实现多种生物标志物的定性以及定量检测。此种基于相变纳米粒子来对多种生物标志物进行同时检测的热学传感器的研究不仅有利于扩充生物传感器的类型，也有利于拓展其在肿瘤的早期诊断、疗效观察以及预后判断等方面的应用，具有十分重要的理论和适用价值。

关键词：相变纳米粒子；表面修饰；生物标志物；检测探针

#### D07-40

##### 聚丙烯酸稳定的 Eu<sup>3+</sup>掺杂磷酸钙荧光纳米点的合成与表征

邢庆国，张小君，韩颖超

武汉理工大学 材料复合新技术国家重点实验室

良好的生物相容性和生物可降解性是荧光纳米粒子应用于体内外成像的前提，磷酸钙(CaP)因具有良好的生物相容性、生物可降解性，以及可掺杂稀土离子发射独特的荧光等性能，已得到人们的关注和研究。然而，采用一般方法合成的稀土掺杂 CaP 纳米粒子的尺寸大，悬浮稳定性差及荧光强度低，这些问题一直阻碍着它在体内外荧光成像的应用。为了解决这一

问题, 我们利用聚丙烯酸 (PAA) 能够调控磷灰石晶粒的成核与长大过程, 以及其空间位阻效应可以降低颗粒的团聚, 成功制备出荧光强度高、水悬浮稳定性好的  $\text{Eu}^{3+}$  掺杂磷灰石荧光纳米点。利用 XRD、TEM、XPS、FT-IR、DLS 等表征方法对  $\text{Eu}^{3+}$  掺杂 CaP 荧光纳米点物相组成及粒子的形貌、结构进行分析, 结果表明该  $\text{Eu}^{3+}$  掺杂 CaP 荧光纳米点具有良好的水悬浮稳定性以及高荧光强度, 且平均粒子尺寸为 2-8nm。同时, 我们探讨了反应温度、pH 值和  $\text{Eu}^{3+}$  掺杂量对荧光强度和晶粒尺寸的影响, 结果表明 PAA 稳定的  $\text{Eu}^{3+}$  掺杂 CaP 荧光纳米点的荧光强度随着温度、pH 值和  $\text{Eu}^{3+}$  掺杂量的增加而提高, 晶粒尺寸随着 pH 值的下降随之减小。但是, 过高的反应温度会导致纳米点尺寸的增加。细胞标记和成像试验表明该方法合成出的 PAA 稳定的  $\text{Eu}^{3+}$  掺杂 CaP 荧光纳米点可作为一种成像剂应用于体内外荧光成像。

关键词: 聚丙烯酸; 磷灰石; 纳米点; 荧光成像

#### D07-41

##### 选区激光熔化制备多孔 TNTZ 合金的细胞相容性评价

罗佳鹏<sup>1,2</sup>, 张越东<sup>3</sup>, 黄永江<sup>1</sup>, 严明<sup>2</sup>, 孙剑飞<sup>1</sup>

1.哈工大

2.南科大材料系

3.南科大生物系

使用选区激光熔化 (SLM) 技术制备了相对致密度达到 99.6 % 的块体 TNTZ (Ti-30Nb-5Ta-7Zr) 合金, 并通过 XRD、XPS、EBSD 对所制备材料相组成、表面氧化层、内部晶粒形貌、内部缺陷分布进行表征。同时使用 SLM 技术制备了不同结构的多孔 TNTZ 试样, 采用 Micro-CT 对多孔结构内部缺陷分布进行表征, 并采用万能力学试验机检测了不同结构的多孔试样压缩性能。最后采用 L929 成纤维细胞分别对块体及多孔 TNTZ 合金细胞毒性进行了评价。

XRD 结果表明所制备 TNTZ 合金主体为  $\beta$ -Ti, 存在少量马氏体相; XPS 结果表明所制备材料表面氧化层由  $\text{TiO}_2$ 、 $\text{Nb}_2\text{O}_5$ 、 $\text{ZrO}_2$ 、 $\text{Ta}_2\text{O}_5$  构成; EBSD 结果表明打印态 TNTZ 的平均晶粒尺寸为 17.6  $\mu\text{m}$ , 约为铸态 TNTZ 的 1/10; Micro-CT 结果表明所制备多孔材料较为致密; 压缩实验结果表明, 80 % 孔隙率条件下, 四面体网格结构, 抗压性能较差, 六面体和八面体网格结构较好, 40 % 应变对应最高抗压强度~57 MPa, 满足植入体强度要求; RGR 结果表明, L929 细胞能够在不同网格结构上进行正常的增值和铺展, 且细胞在打印态块体 TNTZ 合金的细胞增殖优于铸态块体对照组。实验结果进一步表明, 所有测试组 CCK-8 细胞毒性分级均为 1 级, 无细胞毒性。

由于具有合格的细胞毒性和良好的抗压强度, 具有六面体网格多孔结构的选区熔化 TNTZ 合金具有骨植入物的应用潜力。

关键词: 选区激光熔化 (SLM);  $\beta$ -Ti 合金; 多孔结构; 细胞毒性测试。

#### D07-42

##### 基于氰基丙烯酸酯材料的创新药物品种研发

徐亮\*, 张涛, 张伟, 王健

中国人民解放军军事科学院军事医学研究院 毒物药物研究所 抗毒药物与毒理学国家重点实验室

目的: 基于新结构的氰基丙烯酸酯类生物医学材料, 我们实验室开展了多项创新药物研究及品种开发。

方法: 针对不同目的, 提出了相应结构设计策略, 开展合成、配方筛选、性质评价及表征、细胞水平、动物水平等研究工作。

结果: 本文重点介绍三项工作: 1) 可生物降解胶: 该项目针对传统医用胶不降解问题, 设计获得了具有良好生物降解性和相容性的医用胶 LKJ11, 完成临床前研究。2) 抗肿瘤项目: 发展新型可瘤内注射的药物缓控释系统, 优选载药胶 J-Fu-1.25 显著抑制裸鼠肿瘤, 提高存活率, 安全性良好。3) 抗皮炎项目: 针对传统透皮给药材料不足, 发展新型透皮给药材料, 优选载药胶 F-HCB-5 可防水耐刚蹭, 实现药物缓释, 有效降低给药频率。

结论: 项目具有显著临床应用优势, 我们将进一步打造基于创新生物医学材料的新药研发平台。

关键词: 氰基丙烯酸酯; 医用胶; 肿瘤; 透皮给药; 皮炎

#### D07-43

##### 压电纳米槽阵列诱导间充质干细胞的神经分化

张晓笛<sup>1,2</sup>, 王舒<sup>1,2</sup>, 刘志荣<sup>1,2</sup>, 李琳琳<sup>1,2,\*</sup>

1.中国科学院北京纳米能源与纳米系统研究所

2.中国科学院大学纳米科学与技术学院

电刺激已经被证实可以用来诱导间充质干细胞 (MSC) 向神经细胞方向分化, 然而传统的电刺激还需克服电池更换或



导线植入等问题。在本工作中，我们选用了生物相容性良好的压电材料聚偏二氟乙烯（PVDF），制备了表面具有纳米槽阵列的 PVDF 薄膜，研究其对间充质干细胞的分化调控作用。细胞实验结果表明，PVDF 薄膜和作为对照的 PVC 薄膜细胞相容性良好，纳米槽阵列可以增强细胞的粘附，但形貌的改变会诱导 MSC 向神经胶质细胞分化，而具有压电性的 PVDF 可以诱导 MSC 更多的向神经元细胞分化。本研究为压电材料在神经组织工程中的应用提供了新的途径。

#### D07-44 (Keynote)

##### 尺寸均一的自发荧光壳聚糖纳微球在生物医学领域的探索性研究

魏炜, 马光辉

中国科学院过程工程研究所 生化工程国家重点实验室

虽然越来越多的生物药在近年来得到开发，但其应用时仍存在许多难题。以蛋白质多肽药物为例，其半衰期短，必须频繁注射，需要住院治疗，给患者带来极大的经济和生活负担。用纳微颗粒技术对药物进行包埋或吸附，可以保持药物活性，促进药物分散，通过缓释可延长药物半衰期，并实现靶向给药和改变给药途径（变注射为口服等），有望解决生物药应用中存在的上述关键问题。

多糖是一种生物相容、可降解、安全性好、储量丰富的天然高分子，作为药物载体材料具有十分广阔的应用前景，尤其是壳聚糖被认为是最有潜力的口服给药材料。然而，基于多糖的颗粒载体制剂目前仍然存在许多难以解决的关键科学问题，以致尚无相关制剂上市。主要包括：1) 现有方法（机械搅拌、超声乳化、喷雾干燥等）所制备的多糖纳微颗粒尺寸很不均一，造成制备重现性和用药重复性差，难以实现临床报批；更重要的是，载药颗粒如果尺寸超出一定范围，就会错过病变部位而误入正常器官，导致更严重的副作用。2) 用多糖（如壳聚糖）包埋蛋白质多肽药物时，通常需要加入化学交联剂（如戊二醛）才能获得固体颗粒，这就会将蛋白质多肽药物一起交联在颗粒内，降低了药物的活性，甚至产生副作用，并且药物难以释放出来。3) 为了克服上述失活问题，科研人员通常先制备好多糖颗粒，然后用吸附的方法负载药物，但与合成类高分子不同，多糖颗粒载体的结构难以调控，通常为致密实心的结构，药物仅能吸附在颗粒表面，负载量低，释药时突释大（达 60-70%），无法达到临床缓释要求。4) 许多新开发的药物（特别是抗肿瘤化疗药物）具有疏水性，临床无法直接给药，而用亲水性多糖难以包埋疏水难溶性药物，限制了多糖颗粒剂型更广阔的应用。

为解决上述关键难题，发展新型多糖药物载体，我们以壳聚糖为主要研究对象，通过对新制备技术的发明和发展以及新功能的发现，在微米和纳米两个尺度实现对颗粒尺寸和结构的调控，并研究其相关机理，系统阐明颗粒载体的尺寸/结构与后续药效的关系，进一步指导设计和构建安全高效的颗粒剂型，用于蛋白质多肽缓释、抗肿瘤药物靶向、眼内用药精准输送和治疗性疫苗佐剂等领域。

关键词：壳聚糖；微球；纳米；抗肿瘤；缓释

#### D07-45(Invited)

##### 淀粉样多肽自组装纳米材料结构解析与应用

刘磊

江苏大学新材料研究院

淀粉样蛋白（多肽）纳米材料则是一类非常重要的生物大分子自组装材料，近年来在组织工程、生物医药、环境科学等领域得到广泛应用。在淀粉样多肽生物功能材料的构建中，要实现材料的结构可控，功能可设计，就必须深入全面理解淀粉样多肽自组装机理，在分子水平上揭示淀粉样多肽自组装结构，理解生物高分子材料结构与性能的内在关系，进而在分子水平上对材料结构进行调控和功能进行设计。以往解析生物大分子结构及组装机理利用 X-射线衍射和固体核磁共振等方法，虽然解析精确，但需要得到蛋白质晶体（X-射线衍射）以及对昂贵设备的依赖性（固体核磁），限制了对不易结晶的淀粉样蛋白自组装机理的精细解析。为了突破这一限制，申请人开展以下研究。1) 建立了扫描隧道显微技术解析生物大分子-淀粉样多肽自组装机理和调控机制的方法。在常规温和条件下（常温常压），解决了淀粉样多肽自组装结构的精细解析这一重要问题。2) 构建多尺度的淀粉样多肽纳米材料，在深入理解淀粉样多肽间相互作用，揭示淀粉样多肽的自组装机理和组装调控机制的基础上，构建多维淀粉样多肽纳米材料，重点解决了在纳米材料构建中，材料结构与其力学性质关系的重要问题；以及不同力学性质的多肽纳米材料在组织工程（促进细胞生长分化）方面的应用。

参考文献：

[1] Lei Liu, Qiang Li, Shuai Zhang, *et al. Advanced Science*. 2016, 1500369,

[2] Lin Niu, Lei Liu (Equal contribution), Wenhui Xi, *et al. ACS Nano*, 2016, 10, 4143-4153.

[3] Lei Liu, Lan Zhang, Xiaobo Mao, Lin Niu, Yanlian Yang, Chen Wang. *Nano Letts*. 2009, 9: 4066.

[4] Lei Liu, Lan Zhang, Lin Niu, Meng Xu, Xiaobo Mao, Yanlian Yang, Chen Wang. *ACS Nano*, 2011, 5, 6001-6007

[5] Lei Liu, Lin Niu, Meng Xu, Qiusen Han, Hongyang Duan, Mingdong Dong, Flemming Besenbacher, Chen Wang,\* and Yanlian Yang\*. *ACS Nano*. 2014, 8, 9503-9510.

关键词：淀粉样多肽自组装；生物大分子组装；纳米生物材料；生物高分子材料结构解析

#### D07-46

##### 聚乙烯醇/海藻酸钠/纳米羟基磷灰石复合电纺生物膜的制备和表征

毕红艳, 倪培龙, 韩颖超

武汉理工大学

利用静电纺丝法制备的纤维膜具有比表面积大、孔隙率高和均匀连续性好等优点, 有利于细胞的黏附、增殖和迁移以及形成新的组织, 在组织工程、组织再生、伤口敷料和药物输送系统中显示出潜在的应用。特别是水相静电纺丝是一种经济有效且环保的方式, 由于不会残留有机溶剂, 在制备生物医用材料方面具有明显优势。本研究旨在提供一种优化的水相静电纺丝方法, 制备聚乙烯醇(PVA)/海藻酸钠(SA)/纳米羟基磷灰石(nHAP)复合纤维膜, 将PVA良好的成膜性和成丝性, SA高吸湿性、止血性、促进伤口愈合、抑菌性, nHAP高生物活性、高细胞亲和性有机的结合起来。为了防止nHAP在水相纺丝液中的团聚和沉淀, 使用SA(复合膜的组分)作为稳定剂, 将nHAP超声悬浮在水相中。研究了nHAP分散悬浮、nHAP含量对复合纤维膜形态和力学性能的影响, 并评估了复合纤维膜的生物相容性以及细胞粘附和增殖特性。结果表明, 按照SA/nHAP质量比为1:33.4, 可获得不同浓度的稳定的SA-nHAP悬浮液(1.67-10.02 mg/mL)用于制备均匀纺丝溶液。PVA/SA/nHAP质量比为10.85:(0.67-0.69):(0-0.668)时, nHAP在纤维中呈均匀分布, 电纺膜表现出良好的纤维形态。当nHAP掺入量相同时, 使用经处理分散良好的nHAP更有利于获得纤维形貌良好的静电纺丝纤维膜。掺入SA-nHAP(1.64wt%)显著提高了PVA/SA/nHAP纤维膜的拉伸强度(增强约45%)。溶血和细胞毒性试验表明, 复合纤维膜具有良好的生物相容性。此外, 细胞可以在复合纤维膜上接种并增殖良好。可以预期, 得到的PVA/SA/nHAP复合纤维膜有望成为一种良好的组织损伤修复材料。

关键词：静电纺丝；聚乙烯醇；海藻酸钠；纳米羟基磷灰石；复合纤维膜

#### D07-47

##### 纳米纤维微图案化构建和表面修饰及其生物医学应用基础研究

李庆涛<sup>1,2</sup>, 董华<sup>1,2</sup>, 曹晓东<sup>1,2</sup>

1.华南理工大学

2.国家人体组织功能重建工程技术研究中心

目的：利用微图案化技术、表面修饰和静电纺丝技术通过精确控制纳米纤维材料化学组成、微观结构和表面性质进而调控细胞、生物分子分布和功能, 实现生物材料与组织再生修复的精准适配。

材料和方法：采用静电纺丝工艺制备有取向和无取向的聚己内酯(PCL)和聚乳酸(PLLA)的纳米纤维, 通过软光刻技术制备表面具有微图案化结构的琼脂印章。将琼脂印章浸泡于相应的溶剂后与纳米纤维接触, 构建图案化的PCL纳米纤维和PLLA纳米纤维, 进一步通过多次静电纺丝和印章刻蚀得到了更为复杂的微纳米图案化结构, 分析微图案对于干细胞分布的调控。制备图案化的掺纳米银PLLA纳米纤维、PET/PLLA并列纤维以及中空PLLA纤维, 研究这三类材料精确控制细菌、细胞和蛋白分子分布及功能。采用单宁-铁离子表面修饰改性PCL纳米纤维研究其对内皮细胞粘附和铺展的影响。

结果：通过微图案技术在纳米纤维上得到较为精细的微图案, 在纳米尺度上, 细胞受到取向纳米纤维的作用, 会沿着纺丝方向生长, 而在无纤维区域则呈现出杂乱无章的取向和生长; 在微米尺度上, 在微图案化的特定区域可以出现特定的细胞生长情况。掺银PLLA纳米纤维的图案能够实现控制细菌的活死分布区域。PET/PLLA并列纤维和PET纤维的微图案化, 能够控制干细胞根据图案进行区域分布。中空纤维用琼脂水凝胶印章微图案化后制备具有特定长度的中空纤维, 可有效控制蛋白的吸附和释放。PCL纳米纤维表面经单宁-铁离子修饰后促进内皮细胞的粘附和铺展, 有利于纳米纤维支架的血管化。

结论：利用琼脂水凝胶印章和单宁-铁离子表面修饰可实现静电纺丝纳米纤维的微图案化, 形成促内皮细胞粘附的纳米涂层, 能够实现细胞的精准区域分布, 调控细菌活死分布, 控制释放蛋白等作用。

关键词：纳米纤维；微图案化；琼脂水凝胶印章；精准调控；药物缓释

#### D07-48

##### 选择性激光烧结对聚乳酸/纳米羟基磷灰石复合微球的制备研究

曾彬, 颜冬, 韩颖超  
武汉理工大学

由事故、疾病等引起的骨损伤是骨科临床常见的疾病, 临床上对骨修复用材料的需求日益增长。聚乳酸 (PLA) 在骨组织工程中表现出良好的应用效果, 但其缺乏成骨活性, 并且降解后产物呈酸性、易造成无菌性炎症等; 羟基磷灰石 (HAP) 具有良好的生物活性和骨传导性, 可中和聚乳酸降解产生的酸性。因此, 将 HAP 与 PLA 复合, 结合两种材料的优良性能, 是一种重要的应用方式。另外, 生物医用材料增材制造技术的发展, 为解决临床上对于个性化植入假体的需求提供了可能, 而研制适用于生物医用材料增材制造的原料是其中重要的研究内容。

本论文针对选择性激光烧结(SLS)对粉体原料的要求, 采用乳液溶剂挥发法, 通过研究 PLA 浓度、油水比、聚乙烯醇浓度、搅拌速度、分散方法、纳米 HAP (nHAP) 粒径和含量对 PLA/nHAP 复合微球形成的影响规律, 建立一种 PLA/nHAP 复合微球的可控化制备方法, 为 PLA/nHAP 复合材料的 SLS 增材制造提供适合的原料。研究表明, PLA/nHAP 复合微球的尺寸随着聚乳酸浓度增大 (10~50 mg/mL)、油水比增大 (1:50~1:10)、聚乙烯醇浓度减小 (1~9 mg/mL)、搅拌速度减小 (500~1500 r/min) 而增大。通过调控 nHAP 的粒径和掺量, 可在微球表面形成不同尺寸的孔洞结构, HAP 颗粒在微球中基本呈均匀分散状态。所制备的 PLA/nHAP 复合微球可作为选择性激光烧结的粉末原料, 在一定的烧结工艺下, 可制备出 PLA/nHAP 复合材料。

关键词: 纳米羟基磷灰石; 聚乳酸; 复合微球; 选择性激光烧结

#### D07-49

##### 通过微波辅助法对聚丙烯酸钠改性的纳米羟基磷灰石的可控合成

蔡正伟, 王欣宇

武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室

羟基磷灰石 (HAP) 具有独特的生物相容性和骨传导性, 是一种广泛应用的生物材料。但传统方法来制备形态可控的和高纯度的纳米羟基磷灰石 (HAP), 其过程是比较复杂与耗时的, 且由于羟基磷灰石颗粒的表面积大, 表面能高, 这使纳米颗粒容易团聚, 这些对其进一步研究并且对其高效率的生物学应用产生不利影响。与传统方法相比, 微波水热法制备羟基磷灰石具有独特的优势, 具有加热速度快、反应过程可控、加快反应速率等优点。以  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  为原料, 添加聚丙烯酸钠作为分散剂, 采用微波水热法合成纳米羟基磷灰石 (HAP)。研究了温度、反应时间以及不同分散剂的量对羟基磷灰石合成的影响。通过 XRD, FTIR 和 SEM 对所得反应产物进行了表征。结果表明在所研究条件下, 温度  $60^\circ\text{C}$  至  $180^\circ\text{C}$ 、时间为 1 分钟到 40 分钟范围内, 随着反应温度的升高和时间增长, 晶粒尺寸变大, 羟基磷灰石粉末的形态由针状变为棒状。在温度  $160^\circ\text{C}$  时, 1 分钟即可制得高结晶度的羟基磷灰石。随着聚丙烯酸钠浓度升高到一定值后, 没有减少晶粒尺寸, 反而阻碍了 HAP 的结晶。制备出的羟基磷灰石具有高结晶度、高纯度、分散性好以及非细胞毒性。这项研究为可控合成分散性良好的纳米羟基磷灰石以及羟基磷灰石的工程化生产提供了一个潜在的技术支持。

关键词: 羟基磷灰石; 聚丙烯酸钠; 微波水热; 纳米; 生物材料

#### D07-50

##### 柠檬酸交联壳聚糖水凝胶脊髓修复导管的构建

刘坤

武汉理工大学

脊髓损伤 (SCI) 是一种神经损伤, 目前尚无对 SCI 有效的治疗手段和方法, SCI 的修复一直是世界上的热点和难点。水凝胶因其高含水率、及具有与人体软组织类似的结构, 是修复人体软组织的理想材料, 壳聚糖是一种天然高分子, 具有良好的生物相容性和可降解性, 其作为神经修复材料得到了广泛研究, 但单独的壳聚糖水凝胶作为脊髓损伤修复材料作用有限, 且因为使用有毒的交联剂, 或因其水凝胶较脆, 孔隙结构比较单一, 局限性大。本文利用柠檬酸交联壳聚糖, 先形成一种物理预凝胶, 再进行化学交联, 最终构建一种物理化学交联水凝胶, 测定了其理化性质, 并通过扫描分析着重探讨了其微观结构, 结果分析表明柠檬酸的含量对水凝胶的微孔结构具有可控作用, 微孔大小在  $100\ \mu\text{m}$ ~ $400\ \mu\text{m}$  可控, 并探讨了柠檬酸根在脊髓损伤修复领域应用的可能性, 其中细胞实验和动物实验表明材料在脊髓损伤修复具有一定的效果, 可为脊髓损伤修复提供有价值的参考数据。

关键词: 脊髓损伤; 壳聚糖; 柠檬酸; 水凝胶

## D07-51(Keynote)

### 纳米催化医学

陈雨

中国科学院上海硅酸盐研究所

癌症作为人类的健康杀手，其发生和死亡率一直都很高，攻克癌症一直是一个亟待解决的难题。在目前癌症的治疗策略中，化疗是一种最常用的手段之一，但常规的癌症化疗所使用的高毒性的化疗药物其药效作用于全身，造成强烈的毒副作用的同时，对病灶的药效则随之大幅降低。毒副作用与多周期的化疗给癌症病人带来更大的痛苦，甚至成为癌症化疗病人的主要死亡原因。因而，开发对肿瘤高毒性，高选择性，对正常组织器官安全无毒性的治疗策略尤为重要。本报告将重点介绍利用介孔氧化硅特殊的孔道结构实现“纳米催化医学”（Nanocatalytic Biomedicine, NCM）的新型肿瘤治疗策略。利用介孔氧化硅的孔道负载和运输连锁催化剂，利用多元化、高选择性和高特异性的催化反应实现安全、无毒药物在肿瘤区域微环境刺激下原位催化转化为有毒物质，从而达到选择性杀死肿瘤细胞而不对正常组织产生毒副作用的目的。

## D07-52(Invited)

### 导电高分子生物材料的设计及其在组织工程中的应用

郭保林<sup>1</sup>，Peter Ma<sup>2</sup>

1.西安交通大学前沿院

2.密歇根大学

导电高分子可以在电信号的刺激下对细胞行为(细胞的粘附，增殖和分化)进行调控，这意味着导电高分子在组织工程中具有潜在的应用前景。然而，导电高分子材料的不可降解性和不可加工性严重的阻碍了它们在组织工程中的应用。我们首先合成了一些列可降解导电高分子材料，并把它们制备成组织工程支架，并进一步应用于骨骼肌组织和心肌组织的修复研究。

在第一部分，为了克服聚乳酸材料的脆性和生物活性缺乏的问题，我们首先合成了超支化的聚乳酸，然后将导电的苯胺四聚体接枝在聚乳酸的羟基上。这种新型超支化的聚乳酸（HPLA），其韧性相对于普通线性聚乳酸（PLA）有了巨大的提高（断裂拉伸达 158%），克服了聚乳酸自身的脆性（断裂拉伸不超过 10%），同时具有生物活性：电活性。将 C2C12 成肌细胞在该具有电活性的柔韧聚乳酸 HPLAAT6 材料上培养进行成肌分化，相比于非电活性的 HPLA，染色结果显示有更多的肌管形成，并且基因和蛋白水平的结果也显示此电活性的柔韧聚乳酸 HPLAAT6 材料更能促进 C2C12 细胞的成肌分化，为骨骼肌组织工程的体外成肌分化提供了一种新型的电活性材料。

第二部分，为了促进骨骼肌细胞三维生长和肌管形成，我们采用取向的纳米纤维束和光固化水凝胶相结合的方法制备出一种模拟正常骨骼肌组织的新型纤维-水凝胶复合支架，这种复合支架材料的纳米纤维束结构可起到促进骨骼肌细胞的三维取向和分化的作用，而光固化水凝胶则为骨骼肌细胞的生长及营养传输提供了一个合适的三维环境。该复合支架充分模拟了正常的骨骼肌组织结构，为骨骼肌组织修复提供了崭新的思路。

第三部分，为了制备模拟天然心肌组织三维交错排列及力学各向异性结构的组织工程支架材料，我们利用导电纳米纤维束与光固化水凝胶相结合制备出一种复合型三维组织工程支架用于工程化三维心肌组织的构建。研究表明该纳米纤维束网络-水凝胶复合支架可有效地促进心肌细胞的三维取向生长及成熟，且每一层的纳米纤维束网络可单独控制该层心肌细胞的生长和排列。这种将导电纳米纤维网络与光固化水凝胶结合而制备的复合支架充分模拟了天然心肌组织的三维排列的各向异性结构，展现了其在心肌组织的修复和再生的应用潜力和广阔前景。

关键词：可降解；导电高分子；成肌分化；心脏补片；组织修复

## D07-53

### 可穿戴式智能牙套电化学传感器的研究

朱楠

大连理工大学

本课题提出一种非侵入可穿戴式智能牙套电化学传感器的设计方法，该传感器可用于连续检测口腔内唾液中各类离子（如钠离子，钾离子等）及 pH 值，普通代谢产物（如葡萄糖，乳糖，尿酸等），特殊代谢产物（如皮质醇等）的浓度含量变化。同时，将此牙套传感器结合无线或蓝牙技术把产生的电化学信号转换为浓度信号传输到智能手机或电脑中，以实现远程操控。此传感器可简单方便地实时检测人体唾液中的各项参数。此外，该传感器可在运动中实时检测人体身体状况，产生信号报警来及时补充能量等信息。开发应用于实际操作的可穿戴式智能牙套设备，实时检测身体机能参数并及时提醒和警告

穿戴者是否处于亚健康或危险状况，对实现微型家庭医生远程检测和个人护理具有重大的意义。

关键词：可穿戴式电化学传感器；智能牙套；唾液电化学；非侵入式；电化学

#### D07-54

##### 面向生物医学诊疗的生物医用微纳米机器

马星

哈尔滨工业大学深圳研究生院

生物医学应用一直是自驱动微纳米机器领域的重点研究方向，例如靶向药物传递。但是，制备具有生物医学功能的微纳米机器首先需要生物相容性的材料，其次，微纳米机器的驱动方式也需要与生物体环境能够相容，包括化学驱动能量的来源分子的毒性问题，以及驱动机理在生物体环境中的能量转换可行性。由于独特的有序可调介孔结构以及化学易修饰等优势，介孔二氧化硅材料在体外和体内的生物医学研究中被大量使用，并被证明具有非常好的生物相容性。同时，目前化学驱动的微纳米机器主要采用具有毒性的双氧水作为燃料驱动，而外场驱动以及生物酶触发的生物催化反应，有望为微纳米机器提供生物相容性的驱动力。我们以介孔二氧化硅材料为主体，制备了多种微纳米结构，并且结合多种生物酶以及光外场等驱动方式，为微纳米机器提供了生物相容性的驱动模式，同时结合药物负载以及拉曼增强传感技术，制备了多种生物相容性的生物医用微纳米机器，有望为未来人体内药物精准靶向递送以及生物传感提供新的解决方案。

参考文献：

[1] Xing Ma, Kersten Hahn, Samuel Sanchez. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 4976–4979.

[2] Xing Ma and Samuel Sanchez, *Chem. Commun.* 2015, 51, 5467-5470.

[3] Xing Ma, Anita Jannasch, Urban-Raphael Albrecht, Kersten Hahn, Albert Miguel López, Erik Schäffer and Samuel Sanchez. *Nano Lett.* 2015, 15, 7043–7050.

[4] Xing Ma, Xu Wang, Kersten Hahn, Samuel Sanchez. *ACS Nano.* 2016, 10, 3597–3605.

关键词：生物医学诊疗；微纳米机器；主动药物递送；生物传感

#### D07-55

##### 多孔纳米纤维生物玻璃支架的制备及生物活性研究

温翠莲，洪云，叶健霞，韩鹏鹏，余新江

福州大学

近年来，由于生物活性玻璃（Bioglass, BG）在骨组织工程方面表现出优异的生物活性、生物相容性、及促进骨生长和血管生成能力，受到人们的广泛关注。同时，研究发现具有与细胞外基质（Extracellular matrix, ECM）相似的纳米纤维网络结构的多孔材料有利于促进骨细胞的增殖与分化，因此研究开发具有与 ECM 结构和功能相似的三维网络结构的生物活性玻璃纤维支架具有重要的理论和应用价值。细菌纤维素（Bacterial cellulose, BC）拥有超细的三维网络结构、大量的纳米级孔径分布，与 ECM 的网络结构相似度极高，是天然的有机模板。本研究以 BC 为模板，对其进行氨基化改性，采用溶胶凝胶法配合超声处理过程制备具有三维多孔网络结构的 CaO-SiO<sub>2</sub> 二元体系生物活性玻璃纳米纤维支架，采用 SEM、EDS、BET、FTIR、TGA、以及 XRD 等方法研究 BC 的氨基化和超声处理对形成生物玻璃纤维支架的物相和形貌结构的影响，并采用体外模拟体液浸泡实验评价所制备材料的生物活性。研究结果表明氨基化改性有助于促进 CaO、SiO<sub>2</sub> 前驱体在 BC 纤维上的沉积，同时溶胶凝胶制备过程中引入超声水浴处理可以加速 CaO、SiO<sub>2</sub> 前驱体在 BC 上的大量沉积并使其分布更均匀。TGA 结果显示前驱体在氨基化 BC 纤维上的沉积质量比 BC 高 12%。SEM 和 EDS 结果显示经过煅烧后获得的生物玻璃支架是由直径在~20 nm 左右的纳米纤维构成，具有类似 ECM 的良好的三维多孔网络结构，主要由 Si、Ca 和 O 元素组成。BET 结果显示该支架的比表面积为 144.6 g/m<sup>2</sup>。该支架的通过体外模拟体液浸泡结果显示，所制备纳米纤维玻璃支架能够迅速诱导羟基磷灰石的生成，具有较高的生物活性。

关键词：细菌纤维素；生物玻璃；纳米纤维；溶胶凝胶法；生物活性

#### D07-56

##### 利用氧化还原敏感的二硫键构建一种更加安全的大分子钆基磁共振对比剂

肖雪阳<sup>1</sup>，郭仕伟<sup>2</sup>，罗奎<sup>1,2</sup>

1.四川大学华西临床医学院磁共振研究中心

2.四川大学生物材料工程研究中心

钆基对比剂在磁共振的肿瘤诊断中占据了十分重要的地位,相较于临床使用的小分子钆基对比剂,大分子钆基对比剂具有更长的体内循环时间及更高的肿瘤聚集效应,可以提供更多的诊断信息。但同时,对比剂在体内过长时间滞留会导致钆离子的游离并可能造成一系列的生物毒副作用,因此,如何在保留大分子对比剂诊断优势的同时提高其生物安全性是目前研究的热点与难点。我们合成了一种利用具有氧化还原敏感特性的二硫键连接 Gd-DOTA 的大分子对比剂 linear-GFLG-pdiHPMA-SS-DOTA-Gd。该对比剂在具有大分子对比剂优势的同时,二硫键可以在体内谷胱甘肽作用下断裂,使 Gd-DOTA 从大分子骨架上脱离,从而排出体外,避免长时间地滞留。在体外弛豫率的测量中,该对比剂获得了较临床常用对比剂 Gd-DTPA 约 3 倍的弛豫效率,在活体肿瘤 MRI 成像中,该对比剂在 2 小时达到肿瘤成像的最佳效果,在此后增强效果逐渐减弱,在 24 小时后增强效果基本消失。但我们将 linear-GFLG-pdiHPMA-SS-DOTA-Gd 标记上 cy5.5 进行荧光成像,发现肿瘤荧光强度在 2 小时后并没有明显的下降趋势。这一系列实验证明 linear-GFLG-pdiHPMA-SS-DOTA-Gd 较 Gd-DTPA 有更高的肿瘤聚集度及更长的显像时间,而二硫键能在肿瘤内断裂,使 Gd-DOTA 能较大分子骨架更早地排出体外。因此,linear-GFLG-pdiHPMA-SS-DOTA-Gd 在保留大分子对比剂诊断优势的同时减低了其造成钆离子滞留可能性。此外,我们还对 linear-GFLG-pdiHPMA-SS-DOTA-Gd 的生物安全性进行了初步评价,发现它没有明显的细胞毒性和溶血性。

关键词: 磁共振对比剂 钆 大分子 安全性 肿瘤 氧化还原敏感

#### D07-57(Invited)

##### 多功能生物活性纳米杂化材料设计、合成与生物医学应用研究

雷波<sup>1,2,3</sup>, Peter X Ma<sup>1,4</sup>

- 1.西安交通大学
- 2.金属材料强度国家重点实验室
- 3.机械制造系统工程国家重点实验室
- 4.University of Michigan

具有多功能特性如抗菌、发光、靶向、基因激活等的生物活性纳米杂化材料已经引起了生物医用材料领域的重要研究方向。本报告从仿生和多功能化的角度出发,设计各种具有内在抗菌活性、光致发光特性、基因递送、细胞靶向的新型生物活性纳米杂化可降解材料,介绍该系列材料的结构-性能-应用之间的关系,实现多功能纳米杂化生物活性材料在抗感染、生物成像、组织再生以及肿瘤靶向治疗方面的应用。报告同时指出目前纳米生物活性杂化材料在设计和应用方面存在的主要挑战和发展趋势。

#### D07-58

##### 羟基氟取代对 Eu<sup>3+</sup>掺杂羟基磷灰石纳米晶荧光性能的影响研究

张小君,邢庆国,韩颖超

武汉理工大学

纳米羟基磷灰石(nHAp)因具有良好的生物相容性和生物活性,以及在细胞内酸性环境中的高溶解性(可降解性),具备作为药物释放载体、生物成像剂基质等应用潜力。nHAp 晶体结构适合于稀土离子的掺杂,位于 nHAp 晶格中的稀土离子如 Eu<sup>3+</sup>在特定的激发波长下可发射特有的荧光,可望成为一种生物相容的、可降解的荧光生物成像剂。但是, Eu:nHAp 的荧光性能受 Eu<sup>3+</sup>所处的周围的晶格环境影响很大。本论文采用水热法合成羟基氟取代的 Eu:nHAp 纳米晶,研究羟基氟取代程度对 Eu:nHAp 纳米晶晶相组成、尺寸、形貌、荧光性能的影响,阐明羟基氟取代对 Eu:nHAp 纳米晶荧光性能的影响规律。FTIR 结果表明,随着 F-量的增加,羟基峰强度逐渐减小,说明羟基被氟成功取代; XRD 图谱显示,羟基氟取代样品依然保持磷灰石晶体结构,没有产生杂相,只是随着氟取代量的增加,衍射峰位置逐渐向小角度偏移;nHAp 的形貌主要为棒状,增加氟的量可改变 nHAp 的形貌,使其在长度方向的尺寸变短;OH 基团使稀土离子产生荧光淬灭,而 F-取代后可促进荧光转换,因此荧光发射强度随 F-取代量的增加而增强,在特定波长(394nm)激发下, Eu:nFAp(取代量为 100%)相对于 Eu:nHAp 荧光强度提高了 60%。

关键词: 羟基磷灰石; 纳米晶; 钕掺杂; 氟取代; 荧光成像

#### D07-59

##### Gd<sup>3+</sup>掺杂羟基磷灰石磁性纳米粒子的制备及性能研究

阮倬智,韩颖超

武汉理工大学

羟基磷灰石(HAP)是人类与动物骨骼与牙齿中主要无机物组成成分,具有良好的生物相容性、生物活性和骨传导作用。基于其良好的生物相容性和细胞内酸性环境下增强的降解性, HAP 纳米粒子在药物载体、生物成像剂基质、生物复合材料无机相方面具有良好的应用前景。磁共振成像(MRI)技术是近几年来发展迅速的医学诊断技术,其中 MRI 造影剂能增强磁共振信号对比度,可提高 MRI 图像分辨率。钆(Gd)有七个未配位 4f 轨道电子,电子自旋磁矩大、弛豫效率高,是用于 MRI 造影剂的优异的顺磁性金属离子。将钆离子掺入纳米 HAP 晶格,结合 HAP 良好的生物相容性和钆离子优异磁性能,有望获得一种生物相容的纳米 MRI 造影剂。本文通过共沉淀法制备了  $Gd^{3+}$  掺杂 HAP 纳米粒子(Gd-nHAP),通过控制  $Gd^{3+}$  的掺量和合成温度探究其磁性能的变化规律。结果表明 Gd-nHAP 具有良好的磁响应性,随着  $Gd^{3+}$  掺杂量提高,其饱和磁化强度随之增强。而保持  $Gd^{3+}$  掺杂量不变,在一定温度范围内(25–80°C)合成的 Gd-nHAP 的饱和磁化强度并无显著变化。细胞毒性实验表明 Gd-nHAP 具有良好的生物相容性。Gd-nHAP 有望成为一种生物相容的 MRI 造影剂用于生物成像。

关键词: 羟基磷灰石; 磁共振成像; 纳米颗粒; 钆掺杂

#### D07-60

##### 碳酸根型羟基磷灰石/壳聚糖纳米杂化支架的生物矿化法合成、药物传递性能和骨诱导性

郭亚平<sup>1</sup>, 陈奕轩<sup>2</sup>, 柯勤飞<sup>1</sup>, 高悠水<sup>2</sup>, 余剑清<sup>1</sup>

1.上海师范大学生命与环境科学学院

2.上海交通大学附属第六人民医院骨科

理想的骨支架材料不仅应当具有类似于自然骨的化学组成和晶体结构,而且还应该拥有适宜的孔结构。本文采用生物矿化法将碳酸钙/壳聚糖三维多孔支架原位转化成碳酸根型羟基磷灰石/壳聚糖纳米杂化支架。碳酸根型羟基磷灰石呈片状形貌,其直径约 20 nm,长度约 1.0~2.0  $\mu m$ ,并垂直于支架表面。碳酸根型羟基磷灰石/壳聚糖纳米杂化支架具有三维连通的大孔结构,其孔径约 200  $\mu m$ ,为骨组织和周围软组织的长入提供了生长空间。该支架材料对 TWS119 药物分子具有良好的药物传递性能,通过激活 GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路加速人骨髓间充质干细胞的成骨分化,促进细胞粘附、增殖、生长。此外,动物体内实验结果表明,负载 TWS119 的碳酸根型羟基磷灰石/壳聚糖纳米杂化支架能够有效加速新骨再生。因此,碳酸根型羟基磷灰石/壳聚糖纳米杂化支架在骨组织工程领域具有广阔的应用前景。

关键词: 骨组织工程; 羟基磷灰石; TWS119; 骨诱导性

#### D07-61

##### CuFeSe<sub>2</sub> 纳米颗粒修饰的生物玻璃陶瓷支架用于骨肿瘤治疗和骨缺损修复

党文涛, 吴成铁

中国科学院上海硅酸盐研究所

骨肿瘤常见的治疗方法是手术切除。但是,手术切除后会有骨肿瘤细胞的残留,同时会造成较大的骨缺损。因而,发展一种具有消融骨肿瘤细胞和修复骨缺损的双功能材料是迫切需要的。在这个研究中,我们通过结合溶剂热法和 3D 打印方法制备了一种 CuFeSe<sub>2</sub> 纳米颗粒原位生长修饰的生物玻璃陶瓷支架(BG-CFS)。体外实验表明 BG-CFS 支架具有优异的光热性能,能够有效的杀死骨肿瘤细胞,其效果可以通过改变 CuFeSe<sub>2</sub> 纳米颗粒的含量,激光辐照时间,激光辐照次数以及激光功率(温度)得到有效的调节。体内实验表明 BG-CFS 支架能够有效的消融骨肿瘤组织,抑制骨肿瘤的生长。另外, BG-CFS 支架能够有效的促进成骨基因 OPN 和 OCN 的表达,同时能够有效的促进体内新骨的形成,完成骨缺损修复。

关键词: 生物玻璃; CuFeSe<sub>2</sub>; 支架; 骨肿瘤治疗; 骨缺损修复

#### D07-62

##### 含 Sr 磷酸盐玻璃添加剂对 $\beta$ -磷酸三钙生物陶瓷的理化性能和生物学响应的影响

田野, 何福坡

广东工业大学

$\beta$ -磷酸三钙( $\beta$ -TCP)生物陶瓷具有良好的生物相容性和骨传导性,可被降解吸收,是一种典型的骨修复材料。但是,由于烧结性能较差, $\beta$ -TCP 生物陶瓷的力学性能较低;此外  $\beta$ -TCP 生物陶瓷缺乏调控成骨和破骨活动的的能力。本文通过熔融-淬冷法制备了含锶磷酸盐玻璃(SPG; 32SrO-45P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-23Na<sub>2</sub>O)粉末,并采用 SPG 作为  $\beta$ -TCP 生物陶瓷的烧结助剂。研究 SPG 添加剂对  $\beta$ -TCP 生物陶瓷的物相、显微结构、力学性能和细胞生物学响应的影响。XRD 结果显示,在烧结过程中 SPG 添加剂和  $\beta$ -TCP 发生反应,生成新的物相  $\beta$ -Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>;SPG 中的 Sr<sup>2+</sup>会部分取代  $\beta$ -TCP 晶格中的 Ca<sup>2+</sup>。SPG 在 740 °C 左右产生液相,可对  $\beta$ -TCP 实现液相烧结,明显促进  $\beta$ -TCP 生物陶瓷的致密化,提高力学强度。无添加剂的  $\beta$ -TCP 生物陶

瓷的孔隙率和抗压强度为 21% 和 159 MPa；添加 15 wt% 的 SPG 后，所制得生物陶瓷 (TCP/SPG15) 的孔隙率降低至 0.1%，抗压强度增加到 425 MPa。当添加 20wt% SPG 时，制得的陶瓷 (TCP/SPG20) 的晶粒异常长大，不利于强度的提高 (167 MPa)。体外细胞实验结果表明，TCP/SPG20 生物陶瓷释放大量的磷离子，产生一定的细胞毒性。TCP/SPG15 生物陶瓷具有良好的生物相容性，明显促进小鼠骨髓间充质干细胞的 ALP 活性、骨桥蛋白和骨钙蛋白等成骨相关基因的表达，而且显著抑制 RAW264.7 细胞的 NFATc1、c-Fos 和 MMP9 等破骨活动相关基因的表达。本研究表明，添加 15 wt% SPG 可以大幅度提高  $\beta$ -TCP 生物陶瓷的力学性能，明显促进材料的成骨活动，并抑制破骨活动。TCP/SPG15 有望成为一种新型的生物材料用于修复具有骨质疏松现象的骨缺损。

关键词： $\beta$ -磷酸三钙；磷酸盐玻璃；锶；成骨；破骨活动

## D07-63

### 介孔 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 基纳米输送体系的构建及其在外磁场作用下促成骨效应研究

徐超，戴红莲

武汉理工大学

引言：骨结核是最常见的肺外结核，其发病率在逐年增高。针对骨结核的难治性和耐药性，以及病灶清除后骨缺损难以修复的问题，构建一种能在骨结核病灶部位持续释放抗结核药物，并能促进其骨组织修复的载药系统在骨结核的治疗中具有重大的研究意义。

研究目的：制备具有均一孔道、较大孔容和比表面积等特性及优异细胞转运性能的介孔 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 空心纳米粒子 (hollow mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles, HMFNs)，以其为载体，构建能够同时负载疏水性药物利福平和亲水性药物异烟肼的纳米输送体系，在细胞摄取作用下携带药物进入细胞，实现药物在细胞内的高效利用，进而有效治疗骨结核；同时研究 HMFNs 载体材料在“空载”的状态下结合正弦电磁场调控骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 和前成骨细胞 MC3T3-E1 向成骨方向分化，实现化疗药物持续释放的同时促进骨缺损修复，为骨结核的治疗提供一种新方法。

研究方法：通过一步水热法制备 HMFNs，通过 XRD、SEM、TEM 和 N<sub>2</sub> 吸附-脱附等测试对 HMFNs 的结构、形貌及磁性能进行表征。并且通过 MTT 实验、乳酸脱氢酶泄露实验、溶血实验和细胞摄取实验对 HMFNs 生物相容性及细胞摄取情况进行分析。

采用超临界二氧化碳注入法对 HMFNs 进行载药性能研究，探讨不能注入温度、压力和反应时间等因素对载药量的影响。结合正弦电磁场，研究 HMFNs 在体外调控 BMSCs 和 MC3T3-E1 细胞成骨分化效应，通过细胞增殖实验、ALP 活性检测、细胞矿化、蛋白免疫印迹和实时荧光定量 PCR 等实验分析 HMFNs 和外磁场刺激对 BMSCs 和 MC3T3-E1 细胞的增殖、分化及矿化等行为的影响。

结果与结论：

1. HMFNs 具有介孔外壳和空心结构，并且具有良好的细胞相容性和血液相容性以及能被细胞吞噬摄入等性能。
2. 超临界二氧化碳成功将疏水性药物利福平注入到 HMFNs 空腔中，其载药量可达到 18.25%。亲水性药物异烟肼能吸附在 HMFNs 介孔外壳上，其载药量为 9.55%，并且该载药系统在体外具有一定缓释性能和磁响应性，可以作为磁靶向双重缓释载药体系。
3. HMFNs 和外磁场单独刺激 BMSCs 和 MC3T3-E1 细胞时，细胞的增殖、分化及矿化无明显影响，但是 HMFNs 的胞吞结合外磁场刺激能够促进 BMSCs 和 MC3T3-E1 细胞成骨分化及矿化，尤其 1 mT 和 2 mT 磁场体外促进成骨分化效果最为显著。

关键词：骨结核治疗；介孔 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 空心纳米粒子 (HMFNs)；双重载药系统；正弦电磁场 (SEMF)；成骨分化

## D07-64

### 丝蛋白-羟基磷灰石骨材料的结构设计及成骨性能的研究

丁召召，吕强

苏州大学

由于创伤、感染或者肿瘤切除所导致的骨缺损的修复在临床治疗中仍存在巨大的挑战。自体骨移植是临床治疗的“黄金标准”。然而，由于自体骨供体有限且存在供体部位并发症的风险，严重限制了自体骨移植在临床治疗中的应用。骨组织工程的出现为骨缺损修复提供了新的治疗方法，构建生物特性与正常骨相似的组织工程骨是目前骨组织工程研究的热点。丝蛋白由于其卓越的生物相容性、缓慢的生物可降解性和良好的力学性能在骨组织工程领域中备受人们青睐。本文以丝蛋白诱导制备的水分散的羟基磷灰石纳米颗粒作为天然骨的无机相，以丝蛋白基质作为天然骨的有机相，构建仿天然骨结构和成分的生物活性骨材料。近年来，丝蛋白作为可注射的骨材料在不规则骨缺损的修复再生中也体现出了良好的骨再生能力，克服了



固体支架在不规则骨缺损修复应用中的难题。丝蛋白纳米纤维溶液为触变性的凝胶，具有一定的可注射性，在本文研究中，将其与成骨诱导性的羟基磷灰石纳米颗粒混合搅拌，使纳米颗粒均匀分散到丝蛋白纳米纤维凝胶中，成功获得较高羟基磷灰石加载量，具有可注射性的凝胶体系。通过扫描电镜(SEM)、红外光谱(FIR)、X-射线衍射(XRD)等测试方法对该丝蛋白凝胶体系进行形貌、二级结构和组成的分析，并研究其对骨髓间充质干细胞(BMSCs)增殖和成骨分化行为的影响，最后通过大鼠颅骨缺损模型研究其体内的骨再生能力。

经研究表明，在该凝胶体系中，羟基磷灰石纳米颗粒实现了纳米尺度的均一分散，与丝蛋白纳米纤维溶液复合构建出了一个仿细胞外的基质，为干细胞向成骨分化提供了一个有利的平台，且该复合凝胶具有一定的力学性能，良好的可注射性、热稳定性和剪切变稀的性能。在羟基磷灰石颗粒的诱导下，干细胞成功向成骨细胞分化，并且凝胶的骨诱导能力随着凝胶体系中羟基磷灰石的含量的增加而显著性提高。最后，将凝胶注射到大鼠颅骨缺损部位，经16周的观察，丝蛋白-羟基磷灰石复合凝胶在体内完全生成了新骨组织，证明了其具有良好的体内骨再生的能力，这为可注射的骨修复材料在骨组织工程领域的应用中开辟了一条新的方向。

关键词：丝蛋白；羟基磷灰石；仿生；骨再生

## D07-65

### Ti/TCP 骨修复材料的性能研究

谭彦妮，刘咏，陈文娟，郭誉

粉末冶金国家重点实验室，中南大学

从功能上设计块体材料和材料表面是生物材料研究的热点，钛(Ti)及其合金的在临床上的应用由于弹性模量过高和缺乏生物活性而受到了限制。本研究将可降解的磷酸钙陶瓷( $\alpha$ -TCP)与金属钛通过放电等离子烧结(SPS)法制备成复合材料，使其既具有优异的力学性能又具有生物活性，并进一步研究了添加钛网对复合材料性能的影响。

通过化学共沉淀法制备 $\alpha$ -TCP粉末，然后将TCP与商业钛粉球磨混合后通过SPS在不同温度下压制烧结，得到块体材料。通过XRD、SEM-EDS、金相显微镜等对材料进行表征，万能试验机测试材料力学性能。通过模拟体液浸泡检测材料的生物活性，通过细胞培养检测材料的细胞毒性和细胞黏附。结果显示，SPS烧结后生成了连续的网络结构，且900℃及以上温度烧结两相界面会发生反应。Ti/ $\alpha$ -TCP具有良好的力学性能。不同成分的Ti/ $\alpha$ -TCP复合材料浸泡于模拟体液14天后表面均形成一层较厚的磷灰石。复合材料对细胞无毒，其降解速率、生物学性能以及进行细胞毒性(MTT)培养后样品表面的细胞活性均随 $\alpha$ -TCP占比成分的增大而提高。添加钛网后材料的力学性能得到改善，具有生物活性和生物相容性。Ti/TCP复合材料同时具有良好的力学性能、生物活性和生物相容性，可降解，可用于骨修复领域。SPS是一种制备钛与生物活性陶瓷复合材料的一种有效手段。

感谢国家自然科学基金青年基金(51504295)的资助。

关键词：放电等离子烧结；钛；磷酸三钙；生物活性；骨修复

## D07-66

### 二氧化钛纳米管微图案的制备及应用

黄巧玲<sup>1</sup>，牟平<sup>1</sup>，李艳冉<sup>1</sup>，刘向阳<sup>1,2</sup>，林昌键<sup>1</sup>

1.厦门大学

2.新加坡国立大学

生物医用材料表面不同的结构、性质对其生物学性能的影响是不一样的。使用传统方法评价具有不同结构性质的生物材料的生物相容性需要制备大量的样品，实验效率低，且易因实验因素和操作因素而引起误差。微图案法在同一样品表面设计出性质差异的微单元，每个微单元相当于一个样品，其结构性质与单一样品相同，由此可省去传统方法需要耗费大量样品的麻烦，可实现快速、高效地筛选/评价，降低实验误差，提高实验效率，因而该方法被广泛用于组织工程、纳米反应器、组合化学与药物筛选等方面。本文在医用钛表面获得了具有润湿性差异[1-2]和结构梯度变化的二氧化钛纳米管微图案，并将其应用于材料的结构性质对其生物学性能影响的研究。

参考文献：

[1] Huang Q, Lin L, Yang Y, Hu R, Vogler EA, Lin C\*. Role of trapped air in the formation of cell-and-protein micropatterns on superhydrophobic/superhydrophilic microtemplated surfaces. *Biomaterials* 2012;33:8213-20.

[2] Lin L, Zheng D, Huang Q, Song R, Yang Y, and Lin C\*. Construction of Transparent Superhydrophilic-Superhydrophobic Micropatterns for High-Throughput Living Cell Imaging. *Sci. Adv. Mater.* 2013;5:494-8.

#### D07-67

##### 钛合金表面光致生物功能化涂层的构建

吴水林

天津大学材料学院

#### D07-68

##### 医用梯度 $\beta$ 钛基形状合金制备及超弹性研究

张德闯<sup>1</sup>, 童先<sup>1</sup>, 林建国<sup>1</sup>, Cuie Wen<sup>2</sup>

1.湘潭大学

2.RMIT University

本文首先通过激光对大变形钛合金热处理, 探索激光热处理下 $\beta$ 钛回复再结晶行为。在此基础上, 改变激光扫描速率制备梯度 $\beta$ 钛基形状记忆合金(FG-SMA), 并对其服役行为进行研究。研究表明, 功率为300~500W时试样发生回复, 600~800W时发生再结晶。其中, 功率为700W时横截面的深度硬度分布呈现明显的梯度趋势, 功率为300~500W回复阶段试样表现出了优异的超弹性; 当激光速率为60mm/s时, 扫描面和未扫描的硬度差高达50HV, 并且硬度呈现一个比较理想的梯度趋势, 制备梯度材料的最佳制备工艺参数为 $P=700W$ 、 $V=60mm/s$ ; 通过改变加载条件, 研究了梯度 $\beta$ 钛基形状记忆合金的服役行为。生物活性试验显示梯度材料具有良好的细胞相容性。

关键词: 钛基形状记忆合金; 梯度材料; 激光退火; 超弹性;

#### D07-69

##### 可控降解镁基生物医用材料研制与开发

余琨, 戴翌龙, 姜大越

中南大学材料科学与工程学院

镁及镁合金作为新型生物医用材料, 相对于目前进入临床应用的其他材料具有广泛的优势和应用前景。镁是骨生长的必须元素, 且具有良好的物理力学性能和生物相容性。镁及镁合金可以在人体内获得降解, 形成的镁离子可以参与体内多种代谢过程。本研究以开发可降解镁合金丝材、棒材、型材以及多孔镁合金支架作为骨科植入材料为目标, 设计新型合金成分, 利用熔炼铸造、热压烧结、挤压与锻造等多种制备与成型技术获得材料样品, 利用扫描电镜、XRD衍射分析、浸泡实验、细胞毒性实验等检测手段对于材料的物理、化学及生物性能进行分析评价。本研究获得了一种新型的可控降解镁合金的成分及加工工艺, 该合金组织结构均匀, 其降解速率比现有镁合金降低一个数量级, 经过计算得到的体外降解速率小于0.5mm/year, 且对体液pH值影响小于8.5, 综合力学性能完全满足骨科植入材料要求, 也通过后续加工获得了相应的板材、棒材及丝材。另一方面, 本研究制备了多种多孔镁合金支架材料, 研究了不同孔隙率下多孔镁合金支架的力学、耐腐蚀及生物相容性, 在性能上同样获得了较大的提升。本研究获得的研究成果为镁合金生物医用材料的最终应用提供了一定的参考价值。

#### D07-70

##### 低合金化生物可降解Zn-Mn-(Ag, Cu, Ca)合金的研究

于静, 石章智, 刘雪峰, 王鲁宁

北京科技大学材料科学与工程学院

本文设计了可作为生物可降解材料的二元Zn-Mn合金及加入少量Ag, Cu, Ca元素的三元Zn-Mn-(Ag, Cu, Ca)合金, 其中合金元素总加入量小于2%。由于铸态Zn-Mn及Zn-Mn-(Ag, Cu, Ca)合金的强度及塑性都很低, 因此对其进行了热挤压变形。挤压态合金的微观组织、力学性能、腐蚀性能、细胞相容性和抗菌性分别通过光学显微镜和扫描电镜、拉伸测试、电化学测试、抗菌实验和细胞毒性测试进行观察评价。通过微观组织观察发现, 经过热挤压变形, 合金的晶粒及第二相 $MnZn_{13}$ 显著细化, 使得合金的强度和塑性得到了显著地提升, 其中挤压态综合力学性能最好的Zn-Mn-Cu合金的屈服强度、抗拉强度和塑性分别由铸态的113.1MPa、117.3MPa和0.4%提升到191.3MPa、308.3MPa和38.9%。通过电化学测试研究合金在SBF溶液中的腐蚀性能, 发现Ag、Cu、Ca元素的加入降低了合金的腐蚀速率, 表明少量Ag、Cu、Ca元素的加入提高了合金的耐蚀性。另外, 细胞毒性测试结果表明, 对于L929细胞, Zn-Mn-Cu及Zn-Mn-Ca合金具有更高的细胞增值率, 表现出良好的生物相容性。抗菌实验结果发现加入Ag和Cu元素提高了合金的抗菌性, 使得Zn-Mn-Ag和Zn-Mn-Cu合金对大肠杆菌表现出了抗菌性而Zn-Mn和Zn-Mn-Ca合金则没有。综上, Zn-Mn-Cu合金具有良好的综合力学性能, 较低的腐蚀速率, 良好的抗菌性和细胞相容性, 可以认为该合金是生物可降解植入材料的有力候选者。

关键词: 锌合金; 微观组织; 力学性能; 腐蚀; 细胞毒性; 抗菌性。

## D07-71

### 基于镁基合金的 Zr 掺杂型多孔氧化膜的制备及其免疫成骨响应研究

李红雨, 赵颖

中国科学院深圳先进技术研究院

引言: 镁及镁基合金因具有良好的力学性能、生物可降解性、生物相容性、骨传导及促成骨性能而成为潜在的硬组织替换材料, 未来有望在骨科和颅脑外科手术中得到临床应用[1]。然而, 过快的体内降解速率及植入机体后易引发宿主固有免疫响应和适应性免疫响应[2], 使镁合金周围的新骨形成受到抑制。因此提高可降解镁基金属材料的耐蚀性及免疫成骨响应具有重要意义。本文利用微弧氧化技术在 WE43 镁合金表面制备 Zr 掺杂型多孔氧化膜, 通过调节电解液的组分进而调控涂层的物理化学性质、耐蚀性及体外免疫成骨性能。

方法: 采用微弧氧化技术, 通过调节电解液中  $K_2ZrF_6$  的含量 (分别为 0、5、15g), 获得具有不同化学组成和孔结构的 Zr 掺杂型氧化膜。利用电化学技术对表面膜层进行耐蚀性分析。分别采用小鼠成骨前体细胞 (MC3T3-E1) 和巨噬细胞 (RAW264.7) 对改性前后镁合金的体外细胞相容性和免疫刺激响应进行评价。

结果及讨论: 与 0g 和 5g  $K_2ZrF_6$  电解液比较, 15g  $K_2ZrF_6$  电解液中制备的 Zr 掺杂型多孔氧化膜孔径最小、耐蚀性最强。体外研究表明 Zr 掺杂型多孔氧化膜显著提高了 WE43 镁合金的体外初始 MC3T3-E1 细胞的粘附和细胞增殖, 表现出良好的体外细胞相容性。同时, Zr 掺杂型多孔氧化膜显著上调了 RAW264.7 细胞抑炎因子及 M2 型表面标志蛋白基因的表达, 并通过免疫成骨响应增强了 MC3T3-E1 细胞 ALP 活性和细胞外基质的矿化。

结论: 利用微弧氧化技术获得的 Zr 掺杂型多孔氧化膜显著提高了 WE43 镁合金的耐蚀性、体外细胞相容性, 并有效抑制了体外巨噬细胞炎症响应, 具有体内免疫成骨调节诱导骨再生的潜力。

致谢: 国家自然科学基金(81572113, 51501218); 深圳市基础研究项(JCYJ20160229195249481, JCYJ20160429185449249, JCYJ20160608153641020); 孔雀团队: 骨与关节退行性疾病防治新技术创新团队(110811003586331)

参考文献:

[1] Torroni A, et al. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2017.

[2] Chen Z, et al. Materials Today, 2016, 19(6):304-321.

关键词: 镁合金; 微弧氧化; 免疫成骨

## D07-72

### 基于激光熔凝的生物镁合金非晶涂层制备及耐蚀性能研究

李霜<sup>1</sup>, 张德闯<sup>1</sup>, 林建国<sup>1</sup>, Cuie Wen<sup>2</sup>

1.湘潭大学

2.RMIT University, Melbourne, Victoria, Australia

本文针对医用镁合金人体内服役过程中降解速率过快等问题, 以 Mg60Zn35Ca5 型镁合金为研究对象, 研究了激光熔凝工艺对镁合金表面结构影响规律。在此基础上制备了生物镁合金非晶涂层, 并对其耐蚀性能进行评估。研究表明, 随扫描速度的增加, 涂层中非晶体积分数逐步增加; 在激光功率为 500W、扫描速度为 90mm/s 时, 非晶体积分数达 94.6%, 其表面结构由基底、过渡层、非晶层构成, 表面硬度呈上升趋势变化; 非晶涂层表现出优异的耐腐蚀性能, 自腐蚀电位正移 0.5V, 自腐蚀电流密度降低一个数量级, 显著提高了生物镁合金的腐蚀抗力。

关键词: 生物镁合金; 激光熔凝; 非晶涂层; 耐蚀性能

## D07-73

### 激光熔覆制备冶金结合生物梯度钛瓷层

薛北京, 王文浩, 郭立童

中国矿业大学材料科学与工程学院

采用 Sol-Gel 制备钛表面结合瓷粉, 通过喷砂处理使钛表面粗化增加机械嵌合而提高结合强度, 将混合涂料旋涂于钛表面, 激光熔覆的方式将混合涂层熔覆在钛表面。利用差热分析仪、X 射线衍射、涂层附着力划痕仪、扫描电镜及能谱对实验样品进行分析。结果表明: 干凝胶经过 700℃ 处理 5h, 得到硅酸钙晶相, 其热膨胀系数与钛相近, 是钛表面理想涂层材料; 梯度涂层提高了涂层与钛基底热物性参数的匹配性, 使得涂层润湿性提高, 与钛基底结合性提高; 激光熔覆使得涂层与钛基底发生化学冶金结合, 有  $TiO_2$  和  $CaTiO_3$  的生成, 随钛含量增加  $TiO_2$  衍射峰逐渐增强,  $CaTiO_3$  衍射峰逐渐降低; SEM, FTIR 和 EDS 证明涂层在 SBF 中浸泡一段时间表面会有羟基磷灰石生成。

#### D07-74

##### 纳米氧化镁的制备及调控炎症反应的机理研究

殷勇, 吴宏

中南大学

无菌性炎症在骨科手术的恢复过程中的影响是巨大的,恢复时间的延长和手术次数的增加都会给患者带来很大的痛苦和经济负担。为了降低无菌性炎症的产生,我们制备了纳米氧化镁。镁离子具有抑制炎症的作用,纳米粒子也有用于消除炎症的方面。纳米氧化镁尺寸在 40 nm 左右,粒径分布均匀,成分单一。ICP 检测发现,纳米氧化镁在 PBS 中镁离子的释放是缓慢的,持久的。细胞毒性检测发现,在纳米氧化镁的浓度低于 200  $\mu\text{g/ml}$  时,对 Raw 264.7 巨噬细胞无毒性,浓度为 400 $\mu\text{g/ml}$  及更高时有毒性。加入 LPS 诱导 Raw 264.7 巨噬细胞向 M1 分型分化,以模拟体外无菌性环境。根据 RT-qPCR 结果发现,随着纳米氧化镁浓度的升高,促炎基因 IL-6、TNF- $\alpha$ 、iNOS 等基因的表达都被抑制,抑炎基因 IL-10、ARG1 等基因的表达都有促进。研究证明,纳米氧化镁在无菌性炎症方面具有较好的治疗效果,有潜力成为一种新型的抗炎药物。

关键词: 纳米氧化镁; 炎症; 巨噬细胞

#### D07-75

##### Mg-Zn-RE 合金膜在临界尺寸大鼠颅骨缺损中的降解和骨诱导性

李颖<sup>1</sup>, 韩建民<sup>2</sup>, 赵明宇<sup>3</sup>, 于晓东<sup>1</sup>, 聂志华<sup>1</sup>, 王富耻<sup>1</sup>, 谭成文<sup>1</sup>, 郭传瑛<sup>3</sup>

1.北京理工大学材料学院

2.北京大学口腔医院口腔医学数字与材料技术国家工程实验室

3.北京大学口腔医院口腔颌面外科

现有应用于体内植入物的镁合金主要是含有稀土的镁合金,例如 WE43, ZEK100 和 LAE442。众所周知,大多数稀土元素具有中度至剧烈的毒性,从镁-稀土合金释放的稀土元素具有潜在的风险。对稀土在体内的清除和稀土在体内的潜在影响仍缺乏认识。本研究中制备了含有 Zn 和稀土元素的镁基合金膜以研究植入物降解和引导体内骨再生。在这项研究中使用的 Mg 基合金膜是 Mg-6Zn-2.7RE,其中稀土元素包括: Y、Gd、La 和 Ce。通过 SEM 和 TEM 对 Mg 膜微观结构和沉淀物进行表征。在大鼠临界尺寸颅骨缺损模型中,使用 micro-CT 检查 2、5 和 8 周愈合后的硬组织切片。在 175 $^{\circ}\text{C}$  下热处理 10 小时后,在镁膜中形成两种类型的沉淀物:溶解了 La, Ce 和 Gd 的  $\beta$ -相: MgZn; 富含 Y 和 Gd 的 W-相: Mg<sub>3</sub>(Y,Gd)2Zn<sub>3</sub>。组织学结果显示除了一个中度炎症样品外,所有样品中的炎性细胞都很少。在 Mg 膜的降解过程中, Mg 基质首先被降解,富含稀土元素的沉淀粒子转化成了更稳定的磷酸盐化合物;然后, Zn 溶解,稀土元素缓慢释放。元素释放速率取决于沉淀类型和组成。大鼠颅骨中的缺损被 Mg 膜迅速修复。新骨形成发生在 Mg 膜下缺陷的边缘和中心区域,并且在植入后 2 周,新形成的多孔骨几乎完全覆盖缺陷的底部。随着多孔骨孔隙率降低,骨量进一步增加。在植入后 8 周,缺损几乎被完全修复,而未经处理的空白组仅在缺损边缘形成新骨。

#### D07-76

##### 医用 $\beta$ 钛基形状记忆合金室温蠕变行为研究

朱程鹏<sup>1</sup>, 张德闯<sup>1</sup>, 林建国<sup>1</sup>, Cuie Wen<sup>2</sup>

1.湘潭大学材料科学与工程学院

2.RMIT University, Melbourne, Victoria, Australia

本文以 Ti-7.5Nb-4Mo-2Sn 钛基形状记忆合金为研究对象,研究了生物医用  $\beta$  钛基形状记忆合金的室温蠕变行为及其机理,以及室温蠕变对超弹性能的影响,并且通过时效强化析出第二相的方式对  $\beta$  钛合金的抗蠕变能力进行强化。研究发现:应力水平对  $\beta$  钛合金的蠕变行为有重要影响,当应力水平高于应力诱发马氏体转变点时合金表现出明显的蠕变变形。 $\beta$  钛合金室温蠕变行为主要由孪生马氏体的多米诺去孪所控制,并且伴随着位错滑移的协同作用。合金的应变回复率与超弹回复率随着蠕变时间的增加而呈现指数相关的减小,蠕变之后合金的弹性模量则会随着蠕变时间的延长的呈现指数形式的增加。经过短时效强化之后,材料的综合力学性能得到显著改善,并且表现出优异的超弹性。随着时效时间的延长,析出相逐渐增多,合金的抗蠕变能力进一步增强,但是当析出相达到一定比例之后合金将不再表现出超弹性。

关键词:  $\beta$  钛合金; 室温蠕变; 超弹性; 固溶时效;

#### D07-77

##### Mg-Zn-Mn 生物医用镁合金显微组织和力学性能及生物相容性的研究

张玉, 余琨, 戴翌龙, 鲁宇娇, 徐雪梅

中南大学材料科学与工程学院

镁及镁合金作为新型生物医用材料, 相对于目前进入临床应用的其他材料具有广泛的优势和应用前景。镁是骨生长的必须元素, 且具有良好的物理力学性能和生物相容性。镁及镁合金可以在人体内获得降解, 形成的镁离子可以参与体内多种代谢过程。本研究对 Mg-Zn-Mn 系列合金通过多种制备与加工方法获得厚度为 0.1-0.5mm 的镁合金薄片。利用金相显微镜观察、扫描电镜观察 (SEM) 和能谱分析 (EDS)、力学性能测试和 X 射线衍射分析 (XRD), 研究了合金元素的添加及加工工艺对 Mg-Zn-Mn 系列合金组织和性能的影响; 利用电化学工作站、体外浸泡实验研究了 Mg-Zn-Mn 系列合金的体外腐蚀行为; 通过 MG63 细胞毒性实验评价了 Mg-Zn-Mn 系列合金的生物相容性评价。结果表明: Mg-Zn-Mn 系列合金的加工态显微组织结构均匀, 其中 Mg-Zn-Mn 系列合金综合性能最好的为退火处理态, 其抗拉强度为 225.85MPa, 延伸率为 31.93%, 体外降解速率为 0.48mm/year; 合金元素的添加提高了合金的抗拉强度, 降低了合金的延伸率, 加快了合金的腐蚀速率; 且 Mg-Zn-Mn 系列合金对体液 pH 值影响小于 9.0, 细胞毒性评价等级均为 0 级。综合各项性能, Mg-Zn-Mn 合金满足骨科植入材料的要求, 本研究获得的研究成果为镁合金生物医用材料的最终应用提供了一定的参考价值。

关键词: 镁合金; 生物材料; 腐蚀性能; 力学性能; 细胞毒性

#### D07-78

##### 功能化 TiO<sub>2</sub> 纳米棒阵列表面壳聚糖-18 $\beta$ -甘草次酸缀合物涂层的构建及其抗肿瘤和成骨性能研究

祝志宏, 张盟

华中师范大学物理科学与技术学院

骨肉瘤是最常见的原发性恶性骨肿瘤, 在儿童和青少年时期具有高的发病率和致死率。目前治疗骨肉瘤主要是以手术联合系统化疗为主, 并在骨缺损部位植入骨替代物以恢复患者肢体功能。但由于癌细胞潜伏, 手术后, 患者仍有很大几率的肿瘤复发和转移, 通常需要二次手术从而延缓康复。最近, 一些研究者正致力于通过负载化疗药物或掺杂特定的微量元素来实现钛表面改性用于抑制肿瘤生长和预防再复发。然而, 现在的化疗药物具有抗药性, 并且单一的抗癌药物或元素在达到相对较高的剂量时会对健康的组织产生毒害作用, 极大地降低了它们的利用效率。

18 $\beta$ -甘草次酸 (GA) 是从中药甘草中提取的一种五环三萜系化合物, 在许多恶性肿瘤中表现出潜在的抗癌活性。目前尚没有报道研究 GA 对骨肉瘤细胞的作用。本文首先假设 GA 能够诱导骨肉瘤细胞凋亡, 并利用壳聚糖 (CS) 的成骨特性, 通过酯化反应合成壳聚糖-18 $\beta$ -甘草次酸偶联物 (CS-GA), 然后以聚多巴胺为援助层, 成功将该缀合物接枝到 TiO<sub>2</sub> 纳米棒表面。FTIR 和 Raman 的测试结果表明 CS-GA 被成功地合成。借助 SEM、接触角测试仪和 XPS 对样品表面形貌、亲水性和元素组分进行检测, 结果表明各生物活性分子被成功地负载到 TiO<sub>2</sub> 纳米棒表面。选取 MG63 细胞和 MC3T3-E1 细胞为研究的靶细胞。借助 SEM、荧光显微镜、MTT 测试和 LDH 活性测试, 对 MG63 细胞在材料表面的生存状态进行检测, 并通过对 MG63 细胞进行凋亡检测和细胞核染色分析, 探讨复合材料对 MG63 细胞的凋亡诱导作用。体外细胞实验结果表明 CS-GA 修饰的 TiO<sub>2</sub> 纳米棒表面能够显著地抑制 MG63 细胞黏附和增殖, 降低细胞活性, 增加细胞毒性, 诱导细胞凋亡。将复合材料植入到荷瘤裸鼠体内, 通过免疫组织化学分析对其体内的抗肿瘤能力进行评价, 结果进一步证明固定有 GA 的复合材料可以有效地抑制骨肉瘤生长。随后借助 SEM、荧光显微镜、MTT 测试和 LDH 活性测试, 对材料的生物相容性进行评价, 实验结果表明由于纳米阵列结构刺激和 CS 添加, 该复合材料可以有效地促进 MC3T3-E1 细胞黏附和增殖, 增加细胞活性和降低细胞毒性。该研究首次证明了 GA 对骨肉瘤存在潜在的抗癌活性, 这一发现为 GA 作为一种新型抗骨肉瘤药物提供了依据, 并突出了中国传统草药在癌症治疗中的潜在应用。这种双功能的骨植入体是一种潜在的候选者用于骨移植去治疗骨肉瘤和再生骨缺陷。

关键词: 18 $\beta$ -甘草次酸; 壳聚糖; 抗骨肉瘤; 生物相容性

#### D07-79 (Keynote)

##### 可控合成定点的蛋白质-高分子偶联物

高卫平

清华大学

蛋白质-高分子偶联物兼具蛋白质特性 (如高生物活性和特异性) 与高分子特性 (如可调控的化学与物理性质), 是一类重要的生物偶联物, 可广泛用于药物/生物大分子递送、分子影像/诊断、细胞/组织工程等生物医药领域。通常, 蛋白质-高分子偶联物是由高分子链的一端以共价键的形式无规地连接到蛋白质表面的赖氨酸或半胱氨酸残基的反应性侧基上而形成

的, 其中聚乙二醇 (PEG) 是最为广泛使用的高分子, 且已有 12 个 PEG 化蛋白药物被 FDA 批准用于临床治疗。但是 PEG 化技术存在偶联位点非特异性以及产率低等问题, 制约了 PEG 化技术的广泛应用。为了解决这些关键共性科学问题, 近年来我们通过基因工程、化学生物学以及高分子化学与物理等多学科交叉研究范式, 研发了定点原位生长技术、定点原位聚合诱导自组装和类弹性蛋白融合技术, 可控合成定点的蛋白质-高分子偶联物, 并将其用于肿瘤的诊疗。在此基础上, 我们还合成了超 pH 响应的蛋白质-高分子偶联物胶束, 并将其作为新型纳米载体用于制备肿瘤微环境响应的荧光纳米探针。

#### D07-80(Invited)

##### 基于磁共振造影剂的肿瘤转移诊疗基础研究

高锦豪\*

厦门大学化学化工学院, 固体表面物理化学国家重点实验室

肿瘤转移是当前癌症难以根治的主要原因, 对其进行精准诊断和有效治疗具有重要的临床医学意义。磁共振成像是目前医学诊断上广泛使用的成像分析技术, 具有无辐射、组织穿透性强和多参数成像等优点。临床使用的磁共振造影剂普遍存在造影性能较弱的问题, 已无法满足肿瘤及肿瘤转移诊断对高灵敏度、高分辨率和高准确性的要求, 亟需发展高性能的造影剂。纳米药物技术相比于传统药物技术具有可控释放及有效靶向等优势, 但在肿瘤转移的治疗方面仍缺乏有效的方法策略。我们在肿瘤及肿瘤转移的诊断与治疗方面开展了一系列工作, 系统研究了磁共振造影剂结构与造影性能的关系, 理性设计合成了一系列高性能磁共振造影剂用于活体成像诊断 1-5。我们通过距离响应 T1 激活策略实现了对肿瘤转移标志物 MMP-2 的灵敏活体成像诊断 6; 进一步, 通过 T1-T2 双模式造影成像提高了活体肿瘤转移诊断的准确性 7, 8。我们设计合成了抑制肿瘤转移的抑制剂纳米药物, 并对其作用机理进行了系统研究, 实现了肿瘤转移有效抑制和肿瘤诊断治疗的效果 9。我们所发展的在分子水平和活体动物层面实时成像监测肿瘤转移和有效抑制转移以达到治疗肿瘤的方法技术有望为攻克癌症提供参考。

关键词: 肿瘤转移; 磁共振造影剂; 活体成像; 诊疗; 纳米生物材料

参考文献:

- [1] Zhao, Z. H.; Zhou, Z. J.; Bao, J.; Wang, Z. Y.; Wang, R.; Chen, Z.; Gao, J. H. *Nature Commun.* 2013, 4, 2266.
- [2] Zhou, Z.; Wu, C.; Liu, H.; Zhu, X.; Zhao, Z.; Wang, L.; Xu, Y.; Ai, H.; Gao, J. H. *ACS Nano* 2015, 9, 3012.
- [3] Zhou, Z.; Zhao, Z.; Zhang, H.; Wang, Z.; Chen, X.; Wang, R.; Chen, Z.; Gao, J. H. *ACS Nano* 2014, 8, 7976.
- [4] Wang, L.; Zhu, X.; Tang, X.; Wu, C.; Zhou, Z.; Deng, S.; Ai, H.; Gao, J. H. *Chem. Commun.* 2015, 51, 4390.
- [5] Yang, L.; Wang, Z.; Lin, H.; Wang, R.; Chen, Z.; Gao, J. H. *ACS Nano* 2018, DOI: 10.1021/acsnano.8b01048.
- [6] Zhu, X.; Lin, H.; Wang, L.; Tang, X.; Ma, L.; Chen, Z.; Gao, J. H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2017, 9, 21688.
- [7] Zhou, Z. J.; Huang, D. T.; Bao, J. F.; Chen, Q. L.; Chen, Z.; Gao, J. H. *Adv. Mater.* 2012, 24, 6223.
- [8] Zhou, Z. J.; Liu, H. Y.; Chi, X.; Chen, J. H.; Chen, Z.; Gao, J. H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2015, 7, 28286.
- [9] Zhao, Z.; Wang, X.; Zhang, Z.; Zhang, H.; Zhu, X.; Chi, X.; Yin, Z.; Gao, J. H. *ACS Nano* 2015, 9, 2749.

#### D07-81 (Invited)

##### 胶束-硅基纳米杂化生物材料

牛德超

华东理工大学

嵌段共聚物胶束作为一类重要的有机类载体材料广泛应用于生物医药领域。然而, 胶束的稳定性问题一直以来是制约其发展的主要因素。这是因为, 胶束在低于其临界胶束浓度时会发生自发性的解离, 从而导致预先包裹的客体分子或纳米粒子的过早泄露或释放, 在药物运输方面, 胶束经过血液的稀释作用发生裂解导致药物分子的提前释放, 进一步降低其治疗效率和生物安全性。为了解决嵌段共聚物胶束的稳定性问题, 我们提出“自组装/溶胶-凝胶”新策略, 构建系列嵌段共聚物-氧化硅/有机氧化硅纳米杂化结构, 并实现了纳米杂化体系的单分散性、表面功能化及粒径精确调控。相比于传统的有机共价交联胶束, 该氧化硅/有机氧化硅杂化胶束结构不仅具有硅基材料的高稳定性及表面易修饰等优势, 而且拥有胶束材料的高度分散性及优异的封装能力[1]。此外, 通过将多个超顺磁纳米四氧化三铁颗粒封装于胶束-有机氧化硅杂化结构实现其磁功能化, 磁共振成像特性较纯的磁性颗粒可大幅提高, 可进一步用于活体肝脏和肿瘤 MR 成像。进一步利用该杂化结构优异的负载能力和高的稳定性, 采用“多组分封装”策略, 即通过同时引入疏水四氧化三铁纳米粒子和超疏水氟碳分子到杂化结构中实现多组分调控, 发展了一类可用于磁共振成像引导高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗且在生物环境下长期稳定的多功能单分散胶束-有机硅纳米杂化囊泡材料, 通过该杂化囊泡结构的引入可使肿瘤区域 HIFU 消融能力提高十几倍。作为一类新型纳米载体体系, 该胶束-硅基纳米杂化结构兼具有有机类和无机类载体的优势, 将在今后的肿瘤安全高效诊疗方面发挥重要作用。

参考文献:

1. Niu Dechao; Li Yongsheng ; Shi Jianlin ,Silica/organosilica cross-linked block copolymer micelles: a versatile theranostic platform, *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(3): 569-585.

关键词: 胶束; 稳定性; 氧化硅; 肿瘤诊疗

#### D07-82(Invited)

##### 光动力与 CO 气体疗法协同抗肿瘤平台的构建与性能研究

蔡晓军<sup>1,2</sup>, 吴立煌<sup>2</sup>, 岳冬<sup>2</sup>, 顾忠伟<sup>1,2</sup>

1.南京工业大学

2.四川大学

为实现 CO 在肿瘤部位的精准递送和可控释放,本研究构建了一种基于光动诱导释放 CO 的协同抗肿瘤策略,该策略利用 PDT 过程中产生的大量过氧化氢来诱导具有氧化敏感性的一氧化碳释放分子 CORM-401 释放 CO,并同时结合光动力自身的抗肿瘤作用,达到协同治疗肿瘤的目的。通过体外 CO 释放行为研究,我们发现 CORM401 确实具有在近红外光诱导下利用 PDT 产生的大量过氧化氢来释放 CO 的性能,且 CO 的释放并未影响单线态氧的生成能力,进而确保了 PDT 自身的抗肿瘤作用。体内外抗肿瘤实验结果进一步证实了 PDT 和 CO 气体疗法具有显著的协同抗肿瘤效果。

关键词: CO 气体疗法; CO 释放分子; 可控释放; 光动力疗法; 协同治疗

参考文献:

[1]. He Q, Kieseewetter D O, Qu Y, et al. Nir-responsive on-demand release of co from metal carbonyl-caged graphene oxide nanomedicine[J]. *Adv Mater*, 2015, 27(42): 6741-6746.

[2]. Zheng D W, Li B, Li C X, et al. Photocatalyzing CO<sub>2</sub> to CO for enhanced cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2017.

#### D07-83

##### 单细胞纳米封装系统的构建及其细胞治疗作用研究

杨建民<sup>1,2</sup>, 石贤爱<sup>1</sup>, 陈国平<sup>2</sup>

1.福州大学, 生物科学与工程学院

2.日本国立物质材料研究机构 (NIMS), WPI—MANA

细胞封装技术,能够解决细胞治疗过程中面临的免疫排斥反应、细胞存活率低等问题。单细胞纳米封装技术,即将单个活细胞包裹在纳米尺度的封装层内。相比于传统的细胞微胶囊封装技术,纳米尺度的封装层能有效提高氧气、营养物质的交换效率,防止细胞缺氧以及细胞饥饿的发生,从而有效维持细胞活性和各项生物学功能;此外,纳米封装后的细胞在尺寸上没有明显变化,有利于扩大其在临床治疗上的应用范围。然而,现有的单细胞纳米封装技术并不多,并且普遍存在封装材料细胞相容性低,封装层易解离,封装效果维持时间短等缺陷。

作者利用原位聚合、层层自组装 (LbL)、点击化学等方法,构建了三种适用于细胞治疗为目的的单细胞纳米封装系统。其中,首次将化学聚合反应运用于单个哺乳动物细胞纳米封装系统的构建。利用细胞膜表面丙烯酸和原位聚合反应成功实现了人宫颈癌细胞 (HeLa),成人骨髓间充质干细胞 (hMSC),以及牛关节软骨细胞 (BACs) 的长时间稳定纳米封装。构建的封装层为交联的高分子纳米膜,既可以阻挡外界纳米粒子、大分子物质的侵袭又可以维持小分子物质的自由交换;此外,通过 LbL 结合 thiol-maleimide 点击反应实现了单个 HeLa 细胞的纳米封装。封装后的 HeLa 细胞具有良好的稳定性以及较高的细胞存活率。封装层可以有效防止大分子的侵袭,而对小分子物质具有良好的透过性。同时,当该封装体系遇到较高浓度的谷胱甘肽时,封装层将逐步解离从而实现封装细胞再释放。该技术实现了细胞的长期封装以及抵抗外界物理应力和细胞可逆释放的效果;在上述研究基础之上,构建了一种对基质金属蛋白酶 (MMP) 特异响应的单个 hMSC 细胞纳米封装系统。封装后的 hMSC 细胞表现出较高的抗物理应力能力,并且可利用肿瘤、炎症区域 MMP 酶的浓度差异实现细胞定位释放,从而到达干细胞治疗的目的。

以上研究成果开辟了单细胞纳米封装系统构建的新方法和新途径,构建的单细胞纳米封装系统不仅有望用于细胞移植、干细胞治疗等细胞治疗方面,并且在单细胞水平生物学分析以及组织工程等领域具有重要应用潜力。

参考文献:

[1] J Yang, J Li, X Wang, X Li, N Kawazoe, G Chen\*, *J. Mater. Chem. B* 2016, 4, 7662.

[2] J Yang, J Li, X Li, X Wang, Y Yang, N Kawazoe, G Chen\*, *Biomaterials* 2017, 133, 253.

关键词: 单细胞封装, 细胞胶囊, 纳米封装, 细胞治疗

## D07-84

### 酶敏感生物可降解的多功能聚合物偶联物作为诊疗一体的纳米药物的研究

蔡豪, 罗奎\*

四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心

四川大学华西医院放射科华西磁共振研究中心

基于聚合物的纳米材料被广泛应用于构建多功能的纳米探针和药物载体,在癌症的诊断和治疗领域具有重要的研究意义。在本研究中,我们设计并制备了一种两亲性可生物降解的 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺 (HPMA) 聚合物-钆-紫杉醇-Cy5.5 偶联物 (pHPMA-Gd-PTX-Cy5.5),并将其用于乳腺癌的诊断和治疗。两亲性嵌段聚合物通过两步 RAFT 聚合得到,可以在水中自组装成直径约 85nm 的纳米粒子。组织蛋白酶 B 敏感的四肽 GFLG 作为连接子被引入到聚合物骨架中,可以使高分子量的聚合物偶联物 (MW, 92kDa) 特异性降解为低分子量的聚合物片段 (44kDa)。抗癌药物紫杉醇 (PTX) 通过 GFLG 缀合至聚合物载体,可以在肿瘤微环境中的可控释放。Gd (III) 标记的纳米颗粒相比于临床磁共振成像 (MRI) 造影剂 Gd-DTPA,纵向弛豫效率  $r_1$  提高了近 5 倍,显示出显著增强的磁共振成像能力。体内 MR 成像,荧光成像和 Gd (III) 组织学分布表明,多功能纳米颗粒具有较长的体内循环时间,并具有良好的肿瘤靶向性。体内抗肿瘤实验显示纳米颗粒在异种移植肿瘤模型中可以显著抑制 4T1 小鼠乳腺癌细胞的增殖并诱导其凋亡,且未观察到明显的毒副作用。因此,基于酶敏感可生物降解的 pHPMA-Gd-PTX-Cy5.5 缀合物的纳米药物为实现安全高效的肿瘤诊断和治疗提供了一种有效的策略。

关键词: 聚合物; 诊疗一体纳米药物; 紫杉醇; MRI 造影剂; 癌症治疗

## D07-85 (Keynote)

### 新型分子影像探针的设计制备与生物医学应用

丁丹

南开大学生命科学学院

肿瘤酸性微环境 (pH 6.5-7.2) 已经被广泛报道。此外,具有“聚集诱导发光 (AIE)”性质的荧光分子是一种新型的荧光材料,目前已经被广泛应用于生物传感与生物成像的应用中。AIE 荧光分子在单分子状态下几乎是不发荧光的,但是在聚集状态下由于分子内转子的旋转受限而发射很强的荧光,利用这一性质,我们采用 AIE 荧光分子来构筑纳米荧光探针用于响应肿瘤组织微酸性的环境。我们将典型的 AIE 荧光分子 (tetraphenylsilole; TPS) 共价连接到带正电荷的高分 polyethyleneimine (PEI) 上,然后将 PEI 上的氨基与 2,3-dimethylmaleic anhydride (DMA) 反应,得到带较强负电荷的纳米探针 (TPS-PEI-DMA)。由于 DMA 上的双键能够淬灭 TPS 的荧光,带负电荷的 TPS-PEI-DMA 纳米探针是不发荧光的。在肿瘤酸性微环境下, DMA 与 PEI 间的酰胺键断裂,纳米探针的表面电荷转变为正,有利于大量地进入肿瘤细胞并且选择性地抑制肿瘤细胞的生长。此外,由于 DMA 的离去,纳米探针的荧光恢复,能够选择性地照亮肿瘤细胞。我们制备的肿瘤酸性微环境响应的 AIE 纳米探针能够用于肿瘤细胞成像,并且能够选择性地抑制肿瘤细胞[1]。

关键词: 生物医用材料; 分子影像探针; 肿瘤微环境; 聚集诱导发光

## D07-86 (Invited)

### 基于自组装多肽的双模态分子探针的构筑及应用

杨翠红, 刘金剑, 张玉民, 丁丹, 徐兵, 刘鉴峰

中国医学科学院&北京协和医学院放射医学研究所

核医学应用研究室

目的: 抗生素耐药已经成为全球最严重的公共卫生威胁之一。加强细菌诊断新工具和新方法的研究已被确定为世卫组织抵御抗生素耐药一系列政策的优先领域之一。开发能够实现细菌感染部位精确、快速且动态显像的原位分子探针能够给临床医生及时提供修订抗生素治疗方案的信息,是最具前景的体内病原菌检测手段。目前细菌感染的原位显像方式主要是核素显像,尽管有大量研究致力于开发细菌特异性核素探针,但目前仍然没有解决鉴别病原菌种类等问题。为此我们构建了荧光/同位素双标记自组装多肽探针,实现体内革兰氏阳性细菌炎症的靶向诊断。

方法: 实验通过多肽固相和液相合成了基于万古霉素的自组装小分子多肽衍生物,用高分辨质谱对其结构进行表征。通过测定探针分子的临界胶束浓度 (CMC) 以及不同浓度下的荧光强度变化研究其自组装能力。利用共聚焦显微镜和透射电镜观察探针分子在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 表面的自组装行为。通过氯胺-T 法对探针分子进行  $^{125}\text{I}$  标记,研究其对小鼠革兰氏阳性菌肌炎和肺炎的原位实时诊断能力。



结果：质谱表征显示合成了预期的分子结构，CMC 及荧光强度测定结果表明探针分子具有极好的自组装能力，在超过 CMC ( $78 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的浓度下能进行自组装。体外实验发现，该探针能够在 *MRSA* 表面被诱导组装形成纳米聚集体。体内实验结果显示，该探针能够实现 *MRSA* 肌炎和肺炎的快速、实时成像。在小鼠肌炎模型中，该探针在 *MRSA* 肌炎模型中荧光信号是革兰氏阴性菌 (*E.coli*) 模型的 8.7 倍。在 *MRSA* 肺炎中该探针信号是对照组的 8.9-13.3 倍。

结论：构建了基于细菌表面诱导自组装的荧光/同位素双标记多肽分子探针，可用于体内革兰氏阳性细菌感染的原位、快速检测。该荧光/同位素双标记探针的设计为革兰氏阳性细菌感染原位、准确诊断以及治疗效果的实时监控提供了一种新的方法。

#### D07-87 (Invited)

##### 新型稀土基多功能纳米探针的构建及生物医学应用

曾松军

湖南师范大学，物理与电子科学学院

疾病的非侵入式分子影像检测是实现癌症可视化探测的关键技术之一，在生物医学领域具有重要的研究及应用价值。而优异的多模式成像探针的开发和构建是提供高灵敏性、高精度、高分辨生物成像及疾病早期探测的关键性因素。稀土基纳米材料由于其特有的上转换发光性质（将长波长激发光转换为短波长发射，通常是将近红外光转换成可见光）以及优异的斯托克斯近红外二区发光（900-1700 nm）使得其在生物成像方面具有许多独特的优势，如：背底荧光低、组织穿透深、反斯托克斯位移大、发射谱带窄、化学稳定性高，从而被认为是新一代理想的成像材料。

我们通过结构设计，掺杂组分调控，开发了一系列新型稀土基高灵敏性上转换近红外一区 (NIR-I: 650-900 nm)，新一代近红外二区 (NIR-II: 900-1700 nm) 以及深组织原位激活型长余辉光学探针<sup>[1]</sup>，并探索了其在生物医学成像以及肿瘤早期诊断中应用；此外，还构建了基于稀土上转换光学/磁共振/CT 多模式纳米探针<sup>[2]</sup>，并探究了其在生物医学成像中的应用。

参考文献：

[1] **S. J. Zeng\***, et al. *Adv. Funct. Mater.*, 2014, 24, 4051 (Back Cover); *Adv. Funct. Mater.*, 2015, 25, 7119 (Inside Front Cover); *Biomaterials*, 2018, 171, 153; *Biomaterials*, 2018, 169, 35.

[2] **S. J. Zeng\***, et al. *Biomaterials*, 2017, 115, 90; *Biomaterials*, 2014, 35, 9689; *Biomaterials*, 2014, 35, 2934.

关键词：稀土纳米探针；NIR-I/NIR-II 成像；长余辉光学探针；多模态生物成像。

#### D07-88

##### 纳米 $\beta$ -磷酸三钙对肝癌细胞的抑制作用及其机理研究

刘浪浪，吴艳增，戴红莲

武汉理工大学

引言：我国新增癌症病例高居世界第一，癌症得病率及死亡率居世界前列且癌症长期以来是医学上难以攻破的难题。研究表明纳米羟基磷灰石 (HA) 具备良好的抑癌活性，能抑制多种癌细胞的生长。相比于 HA，纳米  $\beta$ -磷酸三钙 ( $\beta$ -TCP) 具备更加优良的生物降解性，但将其应用于抑癌方面的研究鲜有报道。

目的：针对恶性肿瘤难以治疗的难题，本研究以肝癌为研究对象，探讨纳米  $\beta$ -TCP 对肝癌细胞的抑制作用并简要阐明其抑癌机理，为将来以纳米  $\beta$ -TCP 为基础而开发一种新型的纳米抗癌药物或药物载体提供有价值的参考依据。

研究方法：采用乙醇-水体系制备纳米  $\beta$ -TCP，通过 XRD、FTIR、TEM 等对产物进行相关表征；以人肝癌细胞 (HepG2) 为模型，以正常人肝组织细胞 (L-02) 为对照，体外探讨了细胞对纳米  $\beta$ -TCP 的摄取及纳米  $\beta$ -TCP 对细胞线粒体电势、细胞内氧化应激反应 (ROS)、细胞活性、细胞周期、细胞凋亡等的影响，探究其对 HepG2 细胞的抑制作用机理；以裸鼠 (BALB/c nu/nu) 为动物模型，验证了纳米  $\beta$ -TCP 体内对肝肿瘤细胞的凋亡作用机理。

结果与结论：

1. 成功制备了带负电的棒状纳米  $\beta$ -TCP，其直径约为 55 nm，长约为 120 nm。

2. 纳米  $\beta$ -TCP 对肝癌细胞的抑制作用机理如下：1) 纳米  $\beta$ -TCP 经肝癌细胞摄取后发生降解使得胞内的  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$  含量显著提高；2) 纳米  $\beta$ -TCP 促进细胞产生 ROS，降低线粒体电势，激活癌细胞内外凋亡信号通路；3) 纳米  $\beta$ -TCP 使肝癌细胞周期停滞于 G0/G1 期并且使相关周期蛋白表达下降。

3. 纳米  $\beta$ -TCP 在 40mg/kg 下无明显的体内毒性，但能抑制肝肿瘤的生长，激活细胞凋亡信号通路，促进肝癌细胞凋亡，此机理与体外纳米  $\beta$ -TCP 能促进肝癌细胞凋亡相一致。

关键词：纳米  $\beta$ -TCP；HepG2 细胞；活性氧；细胞周期；细胞凋亡

## 墙展

### D07-P01

#### 具有双层仿生结构的胶原基皮肤修复支架的研究

刘杨

常州大学

目的：由机械损伤、烧伤或化学灼伤等原因所造成的皮肤组织缺损现象一直是困扰人类的主要疾病之一。天然皮肤从结构上可分为多层结构，这种天然的多层有序结构特点保证了皮肤组织的各种功能（良好的力学性能，稳定的渗透性能，以及血管、神经和毛囊的正常分布等）。随着人类对健康水平的要求不断提高，对皮肤修复材料的需求量也将逐年增加。胶原作为皮肤组织的主要成分之一，以之构建的皮肤修复材料必须具备类似于天然组织的微观仿生结构，在维持材料优良理化性能的基础上，促进受损组织修复过程中的血管再生。通过在胶原基材料中可控地引入纳米-微米多孔结构来改变胶原纤维的排列和间距，以改善材料的理化性能和生物学性能，从而满足受损皮肤组织修复的要求，是解决以上问题的有效手段。

方法：首先，将胶原溶于盐酸中配制 6.5mg/mL 的胶原溶液，通过酸碱原位反应产生 NaCl 造孔剂在整个胶原体系中形成纳米结晶物，在材料成型后浸水处理除去材料中的造孔剂，制备具有纳米孔的胶原层材料。然后通过冷冻干燥法制备微米多孔结构的胶原层，随后将具有纳米多孔的层状结构胶原膜和具有微米多孔的胶原层材料通过含有交联剂的胶原凝胶有机粘合后静压成型，获得具有双层结构的胶原支架。通过改变胶原溶液的浓度、体积和模具尺寸还可以对结构仿生胶原基材料的宏观形貌进行可控构建，以期获得能够实现个性化修复的胶原基皮肤修复材料。

结果：通过 SEM 观察可以发现本研究获得的双层胶原支架，其上层由含有纳米孔洞的致密胶原膜层构成，该层可以保证皮肤修复材料的强度，起到支撑上皮层的作用，且纳米多孔的存在可以满足氧气、营养物质和代谢产物传输的需求；而下层结构由含有微米多孔的疏松胶原支架构成，该层可以保证皮肤修复材料的韧性，起到真皮替代的作用，且微米孔洞的存在还可以促进材料中的细胞长入和血管再生。

结论：本研究所获得的胶原支架材料具有类似天然皮肤组织的双层结构，并且具有较好的力学性能和生物相容性，有可能为皮肤缺损修复材料提供新的选择。

基金课题与编号：本论文的研究工作得到了江苏省科技厅自然科学基金项目（BK20171196）和江苏省高校自然科学基金面上项目（15KJB310001）的资助。

关键词：皮肤缺损；胶原；仿生

### D07-P02

#### 用于房水引流钉的纯镁表面硅烷/透明质酸钠复合涂层制备及体外评价

赖宁<sup>1</sup>，乔丽英<sup>1,2</sup>，王勇<sup>1,2</sup>，姚艳<sup>1</sup>

1.重庆大学 材料科学与工程学院

2.重庆大学 国家镁合金工程技术研究中心

目前在医疗上用于青光眼治疗的房水引流钉多为不锈钢材质，在植入眼部后普遍会引起炎症反应，同时它的不可降解性为病人带来二次手术伤害。由于纯镁具有良好的可降解性，在引流钉的应用上具有广阔的前景性，然而较快的腐蚀速率限制了它的应用。为了改善引流钉的降解性能和生物相容性，本研究展现了 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 N-羟基丁二酰亚胺（EDC-NHS）交联改性的透明质酸钠共价嫁接到经过硅烷处理的纯镁表面上的复合涂层，一方面可以用于房水引流，另一方面可以抑制炎症反应和瘢痕化的形成。同时运用红外光谱、X 射线光电子能谱仪、原子力显微镜及静态接触角分析涂层的物化性能和润湿性，通过动态极化曲线和阻抗谱分析涂层在模拟体液中的耐腐蚀性能，并进行细胞培养实验探究涂层的生物相容性。结果表明：复合涂层的成功制备；与未改性的纯镁相比，复合涂层的腐蚀电流密度减小了两个数量级，阻抗值提高三个数量级，表现出很好的耐腐蚀性能；细胞增殖和黏附表明涂层具有良好的生物相容性。本文的研究的结果提示经该方法改性的纯镁有望应用于房水引流钉中。

关键词：透明质酸钠；硅烷；房水引流钉；腐蚀性能；生物相容性

### D07-P03

#### 丝素/海藻酸钠多孔材料体内外降解行为研究

汪宜宇，张俊华，胡超，曾敬

湖北工程学院

生物材料具备可控的生物降解性能已成为其作为组织工程支架材料的一项非常重要的评价指标。其降解速率应该与组织再生的速率相匹配,才能够更好地诱导新生组织再生,同时也避免了二次手术移除材料带来的痛苦。三维多孔材料的降解性能在组织工程中尤为重要,若在降解过程中三维支架材料能够保持孔结构的稳定性,则能够提供结构支撑,并有利于新生组织的长入、营养和代谢废物的传输。在本课题中,我们希望能够通过改变材料的组成和交联程度有效控制降解速率。为了研究丝素(silk fibroin, SF)/海藻酸钠(sodium alginate, SA)多孔材料在体内外降解过程中的规律,本课题采用冷冻干燥法制备了不同共混比例的多孔材料,并采用1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)进行交联。在体外模拟人体组织液微环境,选择真皮组织内存在的具有代表性的胶原酶作为体外降解多孔材料的模型酶,对体外酶降解过程中SF/SA多孔材料的质量、聚集态结构、微观结构的变化进行了探索。体内降解实验则将不同材料植入到SD大鼠背部的皮下组织部位,通过组织学观察方法研究不同的SF/SA多孔材料在体内的降解情况。

在体外,用胶原IV酶的缓冲液对材料进行降解实验。并采用扫描电子显微镜(SEM)、X-射线衍射(XRD)、傅里叶红外光谱仪(FTIR)对材料降解前后微观形态和聚集态结构进行研究。结果表明:在降解过程中,酶降解速率最快的是SF/SA25/75的多孔材料,最终质量损失率为69%,其次是SF/SA75/25和SF, SF/SA50/50的质量变化最小,质量损失率为32%。由SEM图可知, SF/SA50/50在酶降解后18天仍然能够保持材料中的多孔结构,只是孔壁变薄,孔壁上微孔增加,微丝数量增加。由红外图谱和X-衍射结果可知,含有SF成分的多孔材料在降解过程中SF发生了由无规卷曲向 $\beta$ 折叠结构的转变。体内21d降解结果表明,多孔材料体内降解速率大于体外,体内各材料的降解速率有快到慢为SF/SA75/25, SF/SA50/50和SF,多孔材料与长入组织之间未见明显空隙,可见大量的细胞、细胞外基质以及血管。实验结果说明了EDC交联的共混材料通过改变共混比例可以调控多孔材料的体内外降解速率,其中SF/SA50/50更加能抵抗胶原酶的降解。多孔材料在降解过程中并未引起炎症和排斥反应,具有良好的组织相容性,并能支持新生组织的长入。

关键词:多孔材料;丝素;海藻酸钠;降解性能

#### D07-P04

#### ZK60 镁合金和纯 Ti 的体内外抗菌性能比较

曾利兰<sup>1</sup>, 梁涛<sup>1,2</sup>, 潘浩波<sup>1</sup>, 赵颖<sup>1</sup>

1.中国科学院深圳先进技术研究院

2.中国科学院大学

引言:镁合金具有独特的可降解性能,与骨接近的力学性能,及优异的促成骨功能,使其在骨科植入领域具有广泛的应用前景<sup>[1]</sup>。大量研究表明,由于镁合金快速降解产生强碱性环境,使其在体外表现出优异的抗菌性能,然而镁合金在体内的抗菌性能表现却不尽相同<sup>[2-3]</sup>。本文将对ZK60镁合金和纯Ti的体内外抗菌性能进行系统地研究和比较。

材料与方法:实验材料为ZK60镁合金和纯钛,体外研究采用平板计数法研究ZK60镁合金和纯Ti与金黄色葡萄球菌共培养3,6和9h的抗菌性能。建立大鼠皮下感染模型,将表面种菌的ZK60和纯Ti样品植入皮下3和7天后,比较样品的体内抗菌性能。

结果与讨论:体外研究结果表明随着共培养时间的延长,纯Ti样品组菌落数不断增加,而ZK60样品组的菌落数逐渐减少,且每个时间点的菌落数均显著少于纯Ti样品组,说明与纯Ti相比,ZK60具有显著提高的体外抗菌性能。体内定量分析不同时间点植入样品表面的细菌量可知无论植入3天还是7天,ZK60样品组的菌落数均显著多于Ti样品组。HE染色结果表明Control组和Ti样品组均无明显炎症浸润,而ZK60样品组表现出明显的炎症浸润,且随着植入时间的延长,炎症浸润范围逐渐增大。革兰氏染色结果进一步证明了Control组和Ti样品组均无金黄色葡萄球菌,而ZK60组可见大量金黄色葡萄球菌,且随着植入时间的延长,金黄色葡萄球菌数量逐渐增加。体内实验结果均反映了ZK60组样品对细菌的生长没有产生明显抑制作用。由于纯Ti不具有抗菌性能,该结果也说明了在我们的体内动物模型中ZK60镁合金不仅没有表现出抗菌性能,反而对细菌生长有促进作用。

结论:尽管ZK60镁合金在体外的抗菌性能明显好于纯Ti,但在本研究建立的动物模型条件下,ZK60镁合金不仅没有表现出抗菌性能,反而对细菌生长有促进作用。因此,针对骨科植入材料的临床感染问题,对镁合金进行表面改性以提高其抗菌性能是非常必要的。

参考文献:

1. Y. Zhao et al. Acta Biomater., 2014, 10, 544-556.

2. W. Yu et al. RSC Adv., 2016, 6, 45219-45230.

3. E.K. Brooks et al. J Biomed Mater Res Part B., 2018:106B:221-227.

致谢: 1、孔雀团队:骨与关节退行性疾病防治新技术创新团队(110811003586331)。

关键词:抗菌性能;共培养;镁合金;纯钛

## D07-P05

### 纯镁氟化改性及其表面水热合成 HA 涂层研究

陈毅, 王勇, 乔丽英, 李旭

重庆大学材料科学与工程学院

镁及镁合金由于具有体内可降解性、生物安全性和生物相容性等潜在性能而在人体骨骼、心血管和眼部的支架应用中获得广泛关注。相比于体内组织的愈合速度, 纯镁植入体的降解速率过快。为了进一步提高其表面耐腐蚀性能, 通过氟化处理纯镁表面水热合成 HA 涂层, 系统研究了  $\text{NaMgF}_3$  与 HA 两种涂层的形成机理。采用 SEM、XPS 和 EDS 等对膜层结构进行了表征, 并探讨了其形成机制。结果表明,  $\text{Na}^+$ 、 $\text{F}^-$  与  $\text{Mg}^{2+}$  在镁基体表面合成一层致密  $\text{NaMgF}_3$  膜层, 其生长形式主要是二维形核机制以及二维形核后的台阶与螺旋生长机制; 当冰乙酸体积分数为 5%, 氟化钠含量为 4%, 处理时间 8h 时, 氟化膜层均匀、致密、平整, 与基体结合良好。在水热处理过程中,  $\text{NaMgF}_3$  膜层发生部分降解而暴露基体, 镁基体溶解导致局部 pH 值升高, 促使 HA 在镁基体上形核长大, 直至覆盖基体表面形成 HA 膜层。当 pH 值为 7.3, 处理时间达到 8h 时, HA 膜层形貌均匀致密。电化学测试表明, 两种涂层均能提高纯镁在 SBF 溶液中的耐腐蚀能力。

关键词: 镁;  $\text{NaMgF}_3$  膜层; HA 膜层; 机理

## D07-P06

### 多孔 PLGA/OBC-COL 纤维复合管状支架修复周围神经损伤研究

侯袁婧<sup>1,2</sup>, 王欣宇<sup>1,2</sup>

1. 武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室

2. 湖北省生物材料工程技术研究中心

引言: 周围神经损伤常由机械性损伤、压迫性损伤、缺血性损伤造成, 一旦发生将引起支配区的感觉和运动障碍。尤其是长段周围神经缺损的修复、再生及功能重建一直是棘手难题。自体移植作为黄金标准因供区有限, 同时易造成供区障碍等原因受到限制; 异体移植也因大小不匹配、潜在的免疫排斥反应等因素而受限。组织工程技术的发展为构建神经移植替代物提供了新的思路。近几十年来, 人们通过研究不同的天然/合成生物材料、构建不同形态结构、结合神经种子细胞和/或营养因子及微电子芯片等技术, 从结构和功能上仿生和设计研发出多种神经修复导管。

材料与方法: 本研究采用静电纺丝技术和冷冻干燥技术构建多孔 PLGA/OBC-COL 纤维填充的复合管状支架, 以 PLGA 为外层, OBC-COL 为填充纤维。首先, 采用 SEM 测试分析纤维形貌确定 PLGA 静电纺丝最佳工艺条件, 研究 PLGA 外层的力学性能、孔隙结构及体外降解性能。其次, 采用 FTIR、XRD、SEM 等测试研究 OBC-COL 填充纤维的化学结构、形貌结构、孔隙率、体外降解性、力学性能和生物相容性。第三, 选用最佳工艺条件和配方组建多孔 PLGA/OBC-COL 纤维填充的复合管状支架, 采用 SCs 的黏附行为及增殖能力评价其细胞相容性, 通过免疫荧光染色检测 SCs 的特异性蛋白表达情况, 用 PC12 细胞评价该支架对细胞分化的影响。

结果与讨论: PLGA 外层静电纺丝的最佳工艺条件: 纺丝液质量分数为 15%, 电压 10kV, 针头与接收板之间的距离 15cm, 推速 6ml/min。PLGA 管状支架具有良好的力学性能、合适的降解性能、较高的孔隙率、良好的形貌结构及细胞相容性。导管内 OBC-COL 填充纤维具有规整的排列结构, 通过改变 OBC 和 COL 的比例可获得不同孔径大小的填充, 细胞实验表明雪旺细胞沿 OBC-COL 纤维方向生长, 相比中空 PLGA 导管组有更好的亲和性, 有利于细胞黏附和生长。

结论: 通过静电纺丝技术和冷冻干燥技术构建出新型多孔 PLGA/OBC-COL 纤维填充复合管状支架, 该支架具有较好的理化特性和生物相容性, 这为开展体内神经缺损修复提供了有力依据。

关键词: 神经修复; 神经支架; 静电纺丝; OBC-COL

## D07-P07

### A micro-rod magnetic SERS probe fabrication & application for biomedical detection

冯欢欢, 刘宇环, 焦甲璞, 马星

哈尔滨工业大学(深圳)

We have fabricate a magnetic SERS probe for biomedical detection through a handy modified Stöber reaction. The silica reaction is occurred under magnetic field to align the magnetic particles and string them together to form micro rod structure. Its geographical magnetic moment offers a perfect platform for precise movement and locomotion manipulation under magnetic field. We can make it go through a micro scaled Maze easily to reach targeted area via magnetic guiding and driving. Not only it

could move as we designed but also it could rotate with demanding angular velocity for some very special application such as cell tissue depletion experiments. Its surface satellite doping silver is just adding SERS (Surface Enhanced Raman Spectrum) as an extra function for its biomedical detection. The detection ability is checked by Crystal Violet in vitro. The full potential of biomedical sensor in vivo will be explored in view. Its multi-functional ability make it an outstanding candidate for further biomedical application such as micro surgery robot, biomedical micro sensor and of course targeted drug delivery mediation.

#### D07-P08

##### Preparation and cytocompatibility of PPy/PTT Composites

陈莹

北京服装学院

Polypyrrole was coated on PTT filament to improve the biocompatibility of PTT filament which could be used for vascular prosthesis and other implanted materials. The technological conditions of PPy/PTT composites prepared by liquid phase in situ polymerization were studied. The contact angle, *K/S* value of PPy composite fabrics were measured. The microstructure of PET/PTT composite fabric was observed by the scanning electron microscopy (SEM). Finally, The platelet adhesion test as well as the dynamic coagulation test was done to characterize the anticoagulant performance. The results show that the optimum process of alkali treatment of PTT yarn is that 40 g/L of NaOH, 1g/L of accelerator 1227 concentration, 90°C of temperature, 30 min of treatment time. The yarn reduction rate is 10% . The composite fabric obtained in situ polymerization after acetonitrile and aqueous solution has the best conductivity and its anticoagulant performance is also optimal.

关键词: PPy (polypyrrole), PTT, situ polymerization, cytocompatibility, anticoagulation

#### D07-P09

##### 树枝化壳聚糖纳米粒的制备及其还原敏感性能研究

闻燕<sup>1,2</sup>, 武雨晨<sup>1</sup>, 王正海<sup>1</sup>

- 1.天津商业大学生物技术与食品科学学院应用化学系
- 2.四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心

引言: 本文将含二硫键的聚赖氨酸树状大分子通过酰胺化反应连接到天然碱性多糖壳聚糖上, 制备还原敏感的树枝化壳聚糖纳米粒。通过在树状大分子的结构中引入亲水性的天然多糖外壳, 以期在保留树状大分子和天然多糖的优势的同时, 克服树状大分子作为药物载体单独使用时的尺寸缺陷。在生理 pH 7.4 条件下, 无谷胱甘肽存在时, 该树枝化壳聚糖纳米粒平均粒径约为 90 nm; 与 10 mmol/L 谷胱甘肽溶液作用 2 h, 纳米粒粒径明显增大; 当谷胱甘肽溶液浓度增大到 50 mmol/L, 纳米粒解体。研究表明, 该树枝化壳聚糖纳米粒具有良好的还原敏感性。

材料与方法: 以含二硫键的三代聚赖氨酸树状大分子和壳聚糖为原料, 通过酰胺化反应制备含二硫键的树枝化壳聚糖。该树枝化壳聚糖主要在亲疏水作用下自组装成核壳结构的纳米粒。采用红外和核磁表征树枝化壳聚糖的结构。采用透射电镜观察纳米粒的表面形貌和粒径。采用透射电镜和动态光散射法观察纳米粒粒径随谷胱甘肽浓度的变化表征纳米粒的还原敏感性。

结果与讨论: 含二硫键的三代聚赖氨酸改性壳聚糖在 pH 7.4 的 PBS 缓冲溶液中自组装成平均粒径约为 90 nm 的球形纳米粒。用 10 mmol/L 谷胱甘肽溶液处理 2 h, 纳米粒内部的二硫键部分断裂, 纳米粒溶胀, 粒径增大至约 140 nm; 当谷胱甘肽溶液浓度增大到 50 mmol/L, 纳米粒内部的二硫键可能全部断裂, 纳米粒结构解体。该树枝化壳聚糖纳米粒体现出良好的还原敏感性, 有望用于可控递送药物、基因等生物活性物质。

天津市自然科学基金面上联合资助项目 (15JCYBJC51000), 中国博士后科学基金第 58 批面上项目 (2015M582552) 资助, 天津商业大学国家基金培育项目 (160118)。

关键词: 壳聚糖; 聚赖氨酸树状大分子; 还原敏感

#### D07-P10

##### 不同化学处理对液相渗硅法制备碳纤维增强碳及碳化硅双基体复合材料羟基磷灰石形成的影响

江天慧, 李专, 肖鹏

中南大学粉末冶金研究院

碳/碳复合材料 (C/C) 因其优异的生物相容性, 耐腐蚀性和机械性能, 尤其是其弹性模量与骨接近而被认为是用于硬组织替代的生物材料。未处理的碳/碳复合材料会大量释放的碳碎屑导致组织变黑, 从而限制了碳/碳植入物的广泛应用。通过

表面引入适量 SiC 层不仅能限制碳颗粒的脱落，且能进一步提高其力学性能，为植入体长期有效性提供保障。

但是 C 及 SiC 相均表现为生物惰性，本文通过化学改性方法改善材料表面特性以提高 C/C-SiC 材料表面羟基磷灰石形成能力。通过液相渗硅 (LSI) 制备了具有 3D 针刺结构的碳纤维增强碳及 SiC 复合材料 (C/C-SiC)。研究了不同化学处理 (HF / HNO<sub>3</sub>, 王水和 CaCl<sub>2</sub> 溶液水溶液) 对仿生条件下磷灰石形成的影响，解释了在王水和 CaCl<sub>2</sub> 复合处理的 C/C-SiC 复合材料磷灰石层的形成机理。在王水和 CaCl<sub>2</sub> 的共同作用下，约两周后材料表面形成均匀的磷酸钙相沉淀。这主要是形成的表面极性官能团吸引带正电的钙离子；磷灰石饱和度的增加进一步促进 C/C-SiC 表面上的磷灰石成核和增殖。因此，C/C-SiC 复合材料的化学改性通过引入官能团和成核中心来改善表面羟基磷灰石的合成。

关键词：C/C-SiC 复合材料；羟基磷灰石；生物活性；化学改性

#### D07-P11

##### 能量密度调控的光敏剂与核酸药物高效共载递送系统及其协同抗肿瘤和抑制肿瘤转移性能研究

岳冬<sup>1</sup>, 蔡晓军<sup>1,2</sup>, 顾忠伟<sup>1,2</sup>

1. 四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心

2. 南京工业大学材料科学与工程学院

光动力疗法较传统的肿瘤治疗方案，具有诸多优异性能，但近年来越来越多的研究表明，高剂量的光照在高效杀伤肿瘤细胞的同时，会激活一系列缺氧相关基因的过度表达，如血管内皮生长因子，而血管内皮生长因子的过度表达又会反过来促进血管再生和肿瘤的复发和转移，因此，在光动力治疗的同时，特异性地沉默深部肿瘤的 VEGF 表达对于提高肿瘤的治疗效果和抑制肿瘤的复发和转移具有重要意义。为此，本研究构建了可同时负载光敏剂和 siVEGF 的共载递送系统，并利用低剂量光照来克服了 siVEGF 递送过程中面临的诸多问题，以及利用高剂量光照来高效杀死了肿瘤细胞；并最终基于 PDT 和 siVEGF 的协同作用取得了显著的抗肿瘤效果，并成功抑制了肿瘤的转移。

关键词：光动力疗法；基因治疗；缺氧；VEGF；肿瘤转移

#### D07-P12

##### 304 不锈钢表面激光熔覆 Cu/TiB<sub>2</sub> 复合涂层工艺及抗菌性能研究

孙羽, Tranvannghiahvktqs, 张道, 王文斌, 杨森

南京理工大学

本文通过利用激光熔覆方法在 304 不锈钢表面原位制备 Cu/TiB<sub>2</sub> 复合涂层，该涂层具备良好的抗菌性能以及耐磨性，适用于医院、学校等人流密度大，易发生交叉感染的场所。将规格为 70~150μm 的 Cu 粉，20~100μm 的 Ti 粉末以及 B 粉分别以 10% wt(Ti + B), 20% wt(Ti + B) 进行配比。其中 Ti 和 B 的原子比为 1:2。将配好成分的各种粉末进行球磨混合。利用 1000W 光纤激光器，在光斑直径为 3.1mm 的前提下，选出一组最优工艺参数（激光功率 950W、激光扫描速度 14mm/s）在基材表面制备涂层。涂层的显微组织结构表明，涂层厚度大约为 100~200μm，初始粉末配比为 20% wt(Ti + B) 的涂层内 Cu 的弥散度更高。涂层的表面硬度相对于纯铜有明显提高，初始粉末配比为 10% wt(Ti + B) 的涂层硬度约为 HRC57，配比为 20% wt(Ti + B) 的涂层硬度约为 HRC74。对涂层进行摩擦磨损实验，以无氧纯铜试样作为对比，实验结果表明两种涂层的耐磨性较纯铜都有了很大的提高，磨痕宽度明显变窄，磨痕深度变浅，其中，初始粉末配比为 20% wt(Ti + B) 的涂层性能提升更加明显。抗菌实验（大肠杆菌、金黄色葡萄球菌）表明，两种涂层抗菌性虽然较纯铜有所下降，但依然表现优良。

关键词：激光熔覆；Cu/TiB<sub>2</sub> 复合涂层；304 不锈钢；抗菌性；耐磨性

#### D07-P13

##### 贻贝仿生可注射光固化粘附性水凝胶的构建及在创伤修复中的应用

边少荃, 赵晓丽, 潘浩波

中国科学院深圳先进技术研究院

背景：人体遭受意外或经历手术造成的创伤需要进行封闭并促进愈合，传统的伤口封闭技术（手术缝合或皮肤吻合器）难以满足临床需求，因此，众多医用组织粘合剂被开发出来作为伤口封闭剂和止血剂。基于贻贝仿生的粘附性材料因其优异的组织粘附性、良好的生物相容性和可降解特性，被广泛研究并作为组织粘合剂应用于伤口封闭和创伤止血，表现出了潜在的临床应用价值。贻贝仿生粘附性材料主要是利用多巴分子与组织界面的结合产生粘附性，其常见的构建方法是将双键功能化多巴胺作为单体，利用聚合反应合成粘附性高分子，并通过调整多巴单体的添加量精确调控粘附性。但是多巴共聚粘附性高分子在实际使用中存在问题：单体在聚合前为液体，易在创伤部位发生流失；聚合反应过程生物不友好；聚合形成的

高分子不易降解等。因此,本研究使用可注射水凝胶负载多巴单体和光引发剂,避免在聚合前的流失,利用紫外光照引发聚合反应,构建贻贝仿生粘附性水凝胶,达到封闭伤口或止血的目的。

方法:以马来酸酐改性壳聚糖(CS-MAH)和苯甲醛修饰聚乙二醇(PEG-DF)为原料,利用席夫碱反应制备可注射水凝胶,并负载多巴胺甲基丙烯酸酯(DMA)、聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)和光引发剂 Lap 405,在紫外光(365 nm)照射下固化形成粘附性水凝胶。表征其组织粘附性,评价其生物安全性,并利用动物模型进行伤口封闭和创面止血效果评价。

结果:利用席夫碱反应和紫外光交联成功的构建了可注射光固化粘附性水凝胶,其中:将 4 wt%的 CS-MAH 和 8 wt%的 PEG-DF 等体积混合均匀后,2 分钟形成水凝胶,该水凝胶具有剪切稀变特性,可以通过注射器注射;装载浓度为 0.5 wt%的 DMA、10 wt%的 PEGDA 和 0.1 wt%的 Lap 405,紫外光照射下,5 分钟之内形成粘附性水凝胶。该水凝胶表现出良好的组织粘附性和生物相容性,在伤口封闭实验中表现出良好的封闭性能,在肝脏止血试验中能够有效缩短出血时间和降低出血量。

结论:贻贝仿生可注射光固化粘附性水凝胶以可注射水凝胶为载体,避免了多巴单体溶液的流失;通过 DMA 和 PEGDA 的添加量调控水凝胶的粘附性;光固化迅速并且生物友好;以壳聚糖为原料赋予其优良生物相容性和可降解特性,并且具备一定的抗菌止血性能,促进伤口的愈合。因此,该水凝胶具有成为新一代生物医用粘合剂的潜在价值。

致谢:本研究得到了深圳市基础研究布局项目 Y79496101S 的资助。

关键词:粘附性,多巴胺,可注射,光固化,水凝胶

## D07-P14

### PLGA-PEG/PFOB 乳剂在低氧血症治疗中的应用

王若辰<sup>1</sup>,朱君<sup>2</sup>,何丹农<sup>1,2\*</sup>

1.上海交通大学

2.纳米技术及应用国家工程研究中心

低氧血症是指血液中含氧不足,动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)低于同龄人的正常下限,主要表现为血氧分压与血氧饱和度下降。低氧血症是呼吸科常见危重症之一,也是呼吸衰竭的重要临床表现之一。我们开发了一种新型的 PLGA-PEG/PFOB 乳剂,全氟溴辛烷(PFOB)作为载氧体,被封装在聚乙二醇-聚乳酸聚乙醇酸(PEG-PLGA)纳米胶束中,制备了 PLGA-PEG/PFOB 乳液,用于细胞和生物体的高效复氧,通过肺部给药改善动脉低氧血症。在细胞毒性试验中检测到细胞存活率明显的增加,表明其细胞毒性较低。缺氧复氧实验发现 PLGA-PEG/PFOB 乳液在充氧后能充分地供氧,观察到细胞生长明显。建立了生理盐水灌洗急性肺损伤模型,用来评价 PLGA-PEG/PFOB 乳液的供氧情况,结果表明家兔肺通气有明显改善。PLGA-PEG/PFOB 乳液有望应用于减轻低氧血症的领域。

## 仅发表论文

### D07-PO-01

#### pH 敏感海藻多糖纳米载体联合化疗与 COX-2 抑制剂对乳腺癌的协同作用研究

张韬,刘慧,王银松

天津医科大学

目的:本研究旨在利用 pH 响应动态共价键—苯甲酰亚胺构建 pH 敏感海藻多糖(PSS)纳米载体系统,通过共载化疗药阿霉素(DOX)与 COX-2 抑制剂塞来昔布(CXB),改善难溶性 CXB 的生物利用度,实现两药在生理环境下的靶向递送及肿瘤部位的可控释放,从而达到抑制乳腺癌生长与转移的目的。方法:利用酯化反应对海藻多糖进行苯甲醛修饰(PB),再与 DOX 通过“Schiff base”反应获得动态 pH 响应的苯甲酰亚胺结构;采用沉淀法,在含有稳晶剂聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的弱碱性溶液中制备共载 DOX 与 CXB 的 pH 敏感纳晶 PB-DOX/CXB/PVP。利用 <sup>1</sup>H-NMR 和 FT-IR 对纳晶的化学结构确证;利用透射电镜和粒径-Zeta 电位仪对纳晶形态、粒径及表面电荷表征。利用紫外光谱测定纳晶中 DOX 与 CXB 的载药量和包封率;通过差示扫描热分析仪分析纳晶药物的热学性质变化;采用动态透析考察纳晶在不同 pH 缓冲液中的药物释放。利用 MTT 和划痕实验分别考察纳晶对乳腺癌 4T1 细胞的杀伤与抗迁移作用。利用荧光成像考察纳晶在乳腺癌小鼠体内的分布情况。对荷瘤小鼠静脉注射纳晶(2 天 1 次,连续 5 次)进行治疗并监测小鼠体重与肿瘤生长;结束治疗后利用生物发光成像考察小鼠乳腺癌的肺转移并收集肿瘤和主要脏器用于病理学分析。结果:本研究成功制备的 PB-DOX/CXB/PVP 纳晶呈规则球状,平均粒径约为 130 nm,Zeta 电位约为 -38.4 mV,其体外释放具有显著 pH 响应。DOX 与 CXB 的载药量和包封率分别为 6.2%,66%和 84.8%,86.9%。DSC 曲线显示纳晶中 CXB 的 T<sub>g</sub> 为 59.94 °C,峰强度减弱且 DOX 的吸热峰消失。细胞实验表明纳晶中 DOX 的 IC<sub>50</sub> 约为 0.82 μg/mL,有效抑制 4T1 细胞增殖及迁移。体内靶向实验表明其在 24 h 主要蓄积于肿瘤;体内治

疗显著抑制肿瘤生长及肺转移；同时病理学分析表明小鼠主要器官无明显病理学变化，但极大抑制肿瘤血管生成。结论：本研究成功制备了具有 pH 响应性的药物共载纳米体系 PB-DOX/CXB/PVP 纳米晶，并对其进行系统的体外表征。研究表明，该纳米晶能显著提高难溶性 CXB 的溶解性并成功实现 DOX 与 CXB 的体内靶向递送和可控释放，有效抑制乳腺癌的生长与转移，同时还证明 CXB 与 DOX 在肿瘤的杀伤和抑制转移方面具有较为显著的协同作用。

受国家自然科学基金资助（基金号：81573005）。

关键词：化疗；纳米药物晶体；苯甲酰亚胺；海藻多糖；塞来昔布；阿霉素

## D07-PO-02

### 苯硼酸酯键动态络合的 pH 响应性复合胶束的制备与表征

许家明<sup>1,2</sup>，汪丹越<sup>1,2</sup>，童涵<sup>1,2</sup>，朱美芳<sup>1,2</sup>，江晓泽<sup>1,2</sup>

1. 东华大学材料学院

2. 纤维材料改性国家重点实验室

近来，基于苯硼酸酯动态化学键构筑的 pH/糖响应聚合物胶束体系在纳米智能药物递送系统中受到关注。本文通过原子转移自由基聚合(Atom transfer radical polymerization, ATRP)和聚合物后改性(Post polymerization modification, PPM)的方法分别合成了含糖聚合物聚乙二醇-*b*-聚(甲基丙烯酸葡萄糖酰胺基乙酯)(PEG<sub>113</sub>-*b*-PGAMA<sub>30</sub>)以及含苯硼酸聚合物聚乙二醇-*b*-聚(甲基丙烯酸氨基乙酯-*co*-甲基丙烯酸硝基苯硼酸酰胺基乙酯)PEG<sub>113</sub>-*b*-P(AMA<sub>0.5</sub>-*co*-NPBMA<sub>0.5</sub>)<sub>46</sub>。借助苯硼酸与糖单元之间高效的络合，在正常生理环境 pH=7.4 的水溶液中，成功得到了以聚乙二醇为外壳，苯硼酸酯动态化学键交联的内核，直径大约 20nm 的复合胶束。由于苯硼酸酯键能够在 pH 诱导下可逆形成与断裂，该复合胶束具有明显的 pH 响应性，在 pH=7.4 及以上时，能够形成结构稳定的胶束，而在 pH 小于 5.5 时，胶束结构发生解离。因此，这类基于苯硼酸酯键动态络合的 pH 响应性复合胶束有望应用于 pH 响应性的纳米药物载体。本文通过 <sup>1</sup>H NMR，表征了含糖聚合物 PEG<sub>113</sub>-*b*-PGAMA<sub>30</sub> 以及含苯硼酸聚合物 PEG<sub>113</sub>-*b*-P(AMA<sub>0.5</sub>-*co*-NPBMA<sub>0.5</sub>)<sub>46</sub> 的化学结构；通过茜素红 (Alizarin Red S, ARS) 作为荧光指示剂研究了 PEG<sub>113</sub>-*b*-PGAMA<sub>30</sub> 与 PEG<sub>113</sub>-*b*-P(AMA<sub>0.5</sub>-*co*-NPBMA<sub>0.5</sub>)<sub>46</sub> 在 pH=7.4 时的络合行为；利用动态光散射 (Dynamic light scattering, DLS) 研究了复合胶束的尺寸及尺寸分布与 pH 响应行为；通过透射电子显微镜 (Transmission electron microscope, TEM) 表征了复合胶束的尺寸与形貌。

关键词：苯硼酸酯；动态化学络合；pH 响应性；复合胶束；纳米药物载体

## D07-PO-03

### 用层层自组装和变性溶菌酶技术在钛表面负载阿司匹林促进骨结合

张文馨，张旭

天津医科大学口腔医院

骨种植体一旦植入宿主体内就相当于异物存在于机体中，并在与宿主骨和免疫系统之间建立起的骨代谢微环境中发挥作用。种植手术中的急性炎症反应不但不能规避，其转归还是骨结合成功与否的关键。以前关于骨种植体的研究的大都集中于优化材料的物化结构或生物学特性从而诱导成骨分化，忽略了宿主对植入物的异物反应而产生的免疫应答。阿司匹林是一种常用的非甾体类抗炎药 (NSAID)，近年来越来越多的研究发现阿司匹林可能影响骨代谢的平衡。尽管阿司匹林在骨缺损中与骨代谢之间的单因素效应已被证实，但阿司匹林与骨代谢和宿主免疫方面复杂的多因素关系至今未还未被研究。

本文基于相转变溶菌酶 (Phase Transited Lysozyme, PTL) 优异的黏附性能和良好的生物相容性，在钛片表面制备带有正电荷的活化层，后用层层自组装的方法制备由带负电的透明质酸 (HA) 和带正电荷的 I 型胶原/阿司匹林壳聚糖微球复合物 (COLI-ASA) 组成的多层结构。利用 SEM、TEM、Zeta 电位、XPS、静态水接触角测试仪等对载阿司匹林壳聚糖微球的复合多层钛表面的形貌、成分、粗糙度，亲疏水性进行表征；并用 MC3T3-E1 细胞进行材料生物相容性及骨诱导性能的检测，并用 LPS 炎症化处理的 RAW264.7 巨噬细胞和该复合多层种植体的混合分泌产物共培养模型验证阿司匹林与宿主免疫及骨代谢方面的综合因素对前成骨细胞分化的影响。之后，我们在 SD 大鼠中构建了炎症性股骨缺损模型，以说明我们设计的阿司匹林微球加载的多层复合结构在复杂的生物体内仍然具有良好的抗炎和促进骨结合作用。

研究表明，我们使用层层自组装技术在被 PTL 激活的钛种植体表面成功修饰了阿司匹林微球载药复合多层膜结构，能显著改善钛种植体表面的骨诱导能力，在巨噬细胞炎症模型中能使得异物炎症反应向愈合方向转归，并由此促进种植体的骨结合能力，体内实验也具有相同的结论。我们的材料制备方法简单高效，成功将阿司匹林载药微球加载于种植体表面，并能在促进炎症转归的同时具有良好的骨诱导能力，为了其在骨种植体领域的应用展示了更广阔的空间，同时我们的体内外研究方法也为组织工程生物学领域的应用提供了新的思路。

关键词：相转变溶菌酶；层层自组装；表面改性；阿司匹林；炎症反应



#### D07-PO-04

##### 反应物配比对碳量子点荧光性能的影响

杨焜, 李钊, 王春来, 刘长军, 田丰

卫勤保障技术研究所

目的: 研究反应物配比对碳量子点荧光性能的影响, 确定最佳的反应条件, 制备出最优荧光性能的碳量子点, 并探讨荧光碳量子点的形成规律, 从而制备出可用于细胞标记的高荧光碳纳米材料。方法: 以无水柠檬酸作为碳源, 乙二醇作为表面钝化剂, 一步水热法制备出氨基修饰的荧光碳量子点。改变反应物配比, 即羧基与氨基的反应比例, 制备出不同条件下的碳量子点样品, 通过紫外吸收光谱 (UV-vis)、红外光谱 (FT-IR)、荧光光谱 (FL) 等方法分析检测碳量子点的性能, 总结出碳量子点的形成规律; 同时, 检测碳量子点的细胞毒性, 探索将其应用于 HepG2 肝癌细胞的标记中, 利用激光共聚焦显微镜观察碳量子点的成像效果。结果: 碳量子点最佳反应物配比为羧基:氨基比为 3:8, 荧光量子产率达 79.7%; 无水柠檬酸与乙二醇制备碳量子点过程包括裂解、聚合、碳化和碳核的生长, 荧光性能是由碳核和表面状态共同形成; 当表面钝化剂在较低浓度时, 加热温度足够将碳源和部分钝化物碳化成核, 导致钝化物修饰的表面状态活性较低, 荧光较弱; 当进一步提高钝化物浓度, 表面状态得到进一步修饰, 达到最好荧光性能; 当继续增加钝化物浓度, 参与表面修饰的含氮修饰物已经达到饱和, 此时决定荧光强弱的主要因素是碳核的荧光强度的大小, 过多的修饰物只会浪费能源对其进行加热裂解, 不利于核内部的形成, 所以荧光反而会相应的降低, 所以在加热温度维持在 200°C 时, 碳源的羧基与钝化剂的氨基比例为 3:8 时, 荧光性能达到最佳; 同时, 制备的碳量子点细胞毒性低, 可应用于 HepG2 的细胞标记中。结论: 碳量子点的形成需要最适宜的反应物配比来达到最好的状态; 氨基修饰物的量并不是越多越好; 制备的碳量子点在细胞靶向示踪、药物负载等方面非常具有应用前景。

关键词: 碳量子点; 荧光; 纳米材料; 细胞标记

#### D07-PO-05

##### PEG/Polysorbate 胶束负载无定型磷酸钙以模拟基质小泡于体外完成胶原纤维内外矿化

沈敏娟, 张旭

天津医科大学口腔医院

目的: 于 PEG/Polysorbate 胶束中负载稳定的无定型磷酸钙纳米复合物 (ACP nanoparticles), 以模拟生物体内负载钙磷的基质小泡对胶原的矿化作用, 通过相关调控分别以 ACP 及 HAP 两种形式释放内容物, 完成体外胶原的仿生内外矿化。

方法: 将合成的无定型磷酸钙纳米复合物与 PEG/Polysorbate 混合并超声形成纳米级泛乳光胶束。并随后与完成自组装的胶原混合, 通过 pH 调控以及胶束破乳作用, 观察胶原纤维的内外矿化情况。以透射电子显微镜 (TEM) 表征胶束、胶原的形貌特征以及 Ph 调控下胶束内部 ACP 的转变; 动态光散射 (DLS) 表征胶束粒径大小; 拉曼光谱 (RM) 表征胶束内磷酸根振动; 元素分布图像 (mapping) 表征胶束内部及胶原的钙磷元素分布; 电感耦合等离子光谱 (ICP) 表征胶束内钙磷包封率, 选区电子衍射 (SAED)、X 射线衍射 (XRD) 表征胶束内部及矿化胶原的晶型变化。

结果: 成功合成负载 ACP 的仿生胶束, ACP 纳米颗粒均匀分布在胶束内部, 胶束大小集中在 200-300 纳米。在 Ph 调控下, 观测到胶束内部 ACP 转变至 HAP 过程, 胶束形态由此出现不规则变化, 晶型也相应发生变化。高 ph 时胶束的生长状态与体内胶原矿化生长过程中形成基质小泡极为相似, 但于体外, 此胶束与胶原混合后, 胶原只能完成外矿化。当以破乳剂调控使得内部 ACP 得以释放时, 胶原纤维完成内矿化。

结论: 该体系通过提高 ph 值以及破乳剂的参与下, 能分别完成胶原的内外矿化过程。可做到体外胶原仿生矿化在时间和空间上的调控。同时猜测, 在基质小泡介导胶原矿化过程中, 生理基质小泡中的 ACP 于体内胶原内矿化可能起到重要作用。

关键词: 基质小泡; 矿化胶原; 无定型磷酸钙; 胶束

#### D07-PO-06

##### PH 值对甲苯胺蓝—碳纳米管复合光敏剂包覆效果及光学性能的影响

秦艳利<sup>1</sup>, 杨艳<sup>1</sup>, 史广立<sup>2</sup>

1.沈阳理工大学

2.北京卓立汉光有限公司

随着光动力疗法的临床应用越来越广泛, 光敏剂也成为国内外学者研究的热点, 甲苯胺蓝 (TB) 作为治疗牙周病的常见光敏剂, 在溶剂中很容易团聚, 很大程度上影响了光动力治疗的效果。为此我们用碳纳米管 (CNTs) 作为其载体, 最终

合成水溶性好、载药量大的新型复合材料并探究其物理化学性能。在此过程中发现，在溶液中使用回流法合成制备甲苯胺蓝—碳纳米管复合材料时，溶剂的 PH 值会影响溶质的无物理化学性质，对复合材料的合成具有重要的影响。为探究这种影响，本文分别在酸性（PH=5）和碱性（PH=9）条件下制备了甲苯胺蓝—碳纳米管复合光敏剂，并使用可见光光谱仪和透射电镜对它进行了表征和分析。结果表明酸性和碱性条件下合成的复合光敏剂的特征吸收峰都位于 611nm 左右；对比酸碱性条件下其可见光光谱特征峰的强度，发现和酸性环境相比，碱性条件下合成的复合光敏剂对可见光的吸收更强，更有利于 TB 在 CNTs 表面的包覆。

#### **D07-PO-07**

##### **医用梯度 $\beta$ 钛基形状合金制备及超弹性研究**

张德闯<sup>1</sup>，童先<sup>1</sup>，林建国<sup>1</sup>，Cuie Wen<sup>2</sup>

1.湘潭大学

2.RMIT University

本文首先通过激光对大变形钛合金热处理，探索激光热处理下  $\beta$  钛回复再结晶行为。在此基础上，改变激光扫描速率制备梯度  $\beta$  钛基形状记忆合金(FG-SMA)，并对其服役行为进行研究。研究表明，功率为 300~500W 时试样发生回复，600~800W 时发生再结晶。其中，功率为 700W 时横截面的深度硬度分布呈现明显的梯度趋势，功率为 300~500W 回复阶段试样表现出了优异的超弹性能；当激光速率为 60mm/s 时，扫描面和未扫描的硬度差高达 50HV，并且硬度呈现一个比较理想的梯度趋势，制备梯度材料的最佳制备工艺参数为 P=700W、V=60mm/s；通过改变加载条件，研究了梯度  $\beta$  钛基形状记忆合金的服役行为。生物活性试验显示梯度材料具有良好的细胞相容性。

关键词：钛基形状记忆合金；梯度材料；激光退火；超弹性；