



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114958010 A

(43) 申请公布日 2022. 08. 30

(21) 申请号 202210697109.X

C08J 9/40 (2006.01)

(22) 申请日 2022.06.20

C08L 5/08 (2006.01)

(71) 申请人 南方科技大学

C08L 43/02 (2006.01)

地址 518055 广东省深圳市南山区桃源街
道学苑大道1088号

A61L 27/24 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

(72) 发明人 郭琼玉 刘学哲 姚瀚洋

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限
公司 44224

专利代理师 吴晓雯

(51) Int. Cl.

C08L 89/00 (2006.01)

C08L 33/02 (2006.01)

C08L 79/08 (2006.01)

C08J 5/18 (2006.01)

C08J 9/28 (2006.01)

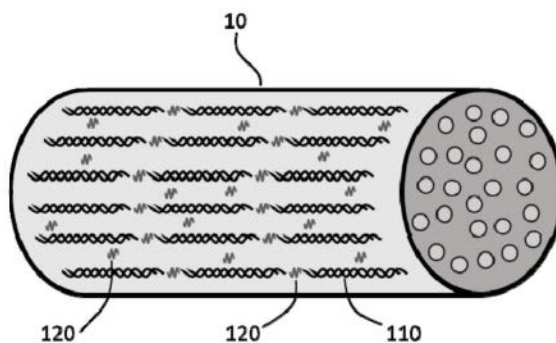
权利要求书2页 说明书14页 附图9页

(54) 发明名称

纤维材料及其制备方法与应用

(57) 摘要

本公开提供了一种纤维材料及其制备方法和应用。所述纤维材料包括多根目标纤维，其中每根目标纤维经过多个聚阴离子与多个原胶原自组装结合形成。每根目标纤维中，多个聚阴离子与多个原胶原之间通过分子间作用力结合，所述纤维材料具有与天然胶原结构接近的微观结构，可在较接近生理条件下实现仿生矿化，形成胶原内矿化结构，并应用于制备仿生骨材料。



1. 一种纤维材料,其特征在于,包括多根目标纤维,其中每根目标纤维经过多个聚阴离子与多个原胶原自组装结合形成。

2. 根据权利要求1所述的纤维材料,其特征在于,所述目标纤维直径介于10nm到200nm之间。

3. 根据权利要求1所述的纤维材料,其特征在于,按照重量份数计,所述原胶原为90.0-99.8重量份;和/或
所述聚阴离子为0.2-10.0重量份。

4. 根据权利要求1至3任意一项所述的纤维材料,其特征在于,所述聚阴离子包括聚丙烯酸、聚天冬氨酸、聚谷氨酸、透明质酸、丝素、丝胶、丙烯酸-丙烯酰胺共聚物、羧甲基纤维素、羧甲基壳聚糖、羧基化聚乙二醇、聚乙二醇/聚丙烯酸聚合物、硫酸角质素、硫酸软骨素、多聚磷酸和聚乙烯基磷酸中的至少一种电离后对应的聚离子。

5. 根据权利要求1至3任意一项所述的纤维材料,其特征在于,所述聚阴离子的质均分子量介于2000到450000之间。

6. 根据权利要求1所述的纤维材料,其特征在于,每根目标纤维在经过所述多个聚阴离子与所述多个原胶原自组装结合后还进一步经过内矿化形成。

7. 根据权利要求6所述的纤维材料,其特征在于,所述多根目标纤维中的每个目标纤维内还形成有多个目标矿物质颗粒。

8. 根据权利要求7所述的纤维材料,其特征在于,所述多根目标纤维之间还形成有多个所述目标矿物质颗粒。

9. 一种纤维材料,其特征在于,包括多根目标纤维,其中每根目标纤维包括:
多个原胶原;以及
多个聚阴离子,在所述目标纤维内同所述多个原胶原结合。

10. 根据权利要求9所述的纤维材料,其特征在于,所述多根目标纤维中的每个目标纤维内还形成有多个目标矿物质颗粒。

11. 根据权利要求10所述的纤维材料,其特征在于,所述多根目标纤维之间还形成有多个所述目标矿物质颗粒。

12. 根据权利要求9所述的纤维材料,其特征在于,所述目标纤维直径介于10nm到200nm之间。

13. 根据权利要求9所述的纤维材料,其特征在于,按照重量份数计,所述原胶原为90.0-99.8重量份;和/或
所述聚阴离子为0.2-10.0重量份。

14. 根据权利要求9所述的纤维材料,其特征在于,所述聚阴离子的质均分子量介于2000到450000之间。

15. 一种纤维材料的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:
将胶原溶液及聚阴离子溶液混合均匀,得到混合液;
使所述混合液在预设条件下保持预设时间,形成包含多根目标纤维的所述纤维材料。

16. 如权利要求15所述的制备方法,其特征在于,所述混合液的pH值不低于4。

17. 如权利要求15所述的制备方法,其特征在于,所述使所述混合液在预设条件下保持预设时间包括:

使所述混合液在预设温度和预设湿度下保持预设时间。

18. 如权利要求15所述的制备方法,其特征在于,还包括:

将所述纤维材料浸泡于矿化液中进行内矿化。

19. 如权利要求1至14任意一项所述的纤维材料在制备仿生骨材料中的应用。

纤维材料及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本说明书涉及新型材料技术领域,具体涉及一种纤维材料及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 人体骨组织常因为手术或创伤导致缺损。临床上,骨移植技术是常用的骨缺损修复手段之一,但骨移植技术中缺少合适的供体一直是临床上面临的重要问题,寻找合适的生物材料作为骨移植供体的可替代物至关重要。临床常用的骨移植植物包括自体骨、异体骨、异种骨等,其中自体骨一直被认为是骨缺损治疗的“金标准”。因此,如何人工体外制备得到与人体骨组织结构类似的新材料作为骨移植供体替代物是现阶段的研究热点,研究已经表明骨组织实际上是由大量胶原蛋白和羟基磷灰石矿物质(Hydroxyapatite,简称HAp)所构成的复合材料,其中,胶原蛋白含量约占20%,HAp含量约为70%。

[0003] 传统技术通过将胶原材料浸泡在人工模拟体液(Simulated body fluid,简称SBF)中,SBF中的 Ca^{2+} 及 PO_4^{3-} 在胶原上缓慢沉积形成核结晶,制备得到一种胶原/羟基磷灰石复合材料。然而这种方法仅仅模拟了骨组织的化学组成,羟基磷灰石仅仅是单纯地沉积在胶原上,通过此方法制备得到的胶原/羟基磷灰石复合材料中胶原和矿物质的结合不够紧密,无法从微观上模拟骨组织的内矿化结构。

[0004] 此外,聚合物诱导前驱体仿生矿化工艺(Polymer-induced liquid-precursor,简称PILP)通过聚丙烯酸/聚天冬氨酸等酸性聚合物,在体外实现骨组织中胶原纤维的仿生内矿化结构。其中,聚丙烯酸、聚天冬氨酸等酸性聚合物能够作为稳定剂,抑制SBF中的 Ca^{2+} 及 PO_4^{3-} 过早成核结晶。尽管PILP能够实现胶原纤维的有序内矿化,但是由于聚丙烯酸、聚天冬氨酸等酸性聚合物的添加量较高,难以实现模拟生理条件下制备骨组织的致密胶原结构。

发明内容

[0005] 基于此,有必要提供一种较接近生理条件、可实现仿生内矿化的纤维材料及其制备方法与应用。

[0006] 第一方面,本说明书提供一种纤维材料,包括多根目标纤维,其中每根目标纤维经过多个聚阴离子与多个原胶原自组装结合形成。

[0007] 在一些实施例中,所述目标纤维直径介于10nm到200nm之间。

[0008] 在一些实施例中,按照重量份数计,所述原胶原为90.0-99.8重量份;和/或所述聚阴离子为0.2-10.0重量份。

[0009] 在一些实施例中,所述聚阴离子包括聚丙烯酸、聚天冬氨酸、聚谷氨酸、透明质酸、丝素、丝胶、丙烯酸-丙烯酰胺共聚物、羧甲基纤维素、羧甲基壳聚糖、羧基化聚乙二醇、聚乙二醇/聚丙烯酸聚合物、硫酸角质素、硫酸软骨素、多聚磷酸以及聚乙烯基磷酸中的至少一种电离后对应的聚离子。

[0010] 在一些实施例中,所述聚阴离子的质均分子量介于2000到450000之间。

[0011] 在一些实施例中,每根目标纤维在经过所述多个聚阴离子与所述多个原胶原自组

装结合后还进一步经过内矿化形成。

[0012] 在一些实施例中,所述多根目标纤维中的每个目标纤维内还形成有多个目标矿物质颗粒。

[0013] 在一些实施例中,所述多根目标纤维之间还形成有多个所述目标矿物质颗粒。

[0014] 第二方面,本说明书提供一种纤维材料,包括多根目标纤维,其中每根目标纤维包括:多个原胶原;以及多个聚阴离子,在所述目标纤维内同所述多个原胶原结合。

[0015] 在一些实施例中,所述多根目标纤维中的每个目标纤维内还形成有多个目标矿物质颗粒。

[0016] 在一些实施例中,所述目标纤维直径介于10nm到200nm之间。

[0017] 在一些实施例中,按照重量份数计,所述原胶原为90.0-99.8重量份;和/或所述聚阴离子为0.2-10.0重量份。

[0018] 在一些实施例中,所述聚阴离子的质均分子量介于2000到450000之间。

[0019] 第三方面,本说明书提供一种纤维材料的制备方法,包括以下步骤:将胶原溶液及聚阴离子溶液混合均匀,得到混合液;使所述混合液在预设条件下保持预设时间,形成包含多根目标纤维的所述纤维材料。

[0020] 在一些实施例中,所述混合液的pH值不低于4。

[0021] 在一些实施例中,所述使所述混合液在预设条件下保持预设时间包括:使所述混合液在预设温度和预设湿度下保持预设时间。

[0022] 在一些实施例中,还包括:将所述纤维材料浸泡于矿化液中进行内矿化。

[0023] 第四方面,本说明书提供一种纤维材料在制备仿生骨材料中的应用。

[0024] 由以上技术方案可知,本说明书提供的纤维材料包括多根目标纤维,其中每根目标纤维经过多个聚阴离子与多个原胶原自组装结合形成,每根目标纤维中,多个聚阴离子与多个原胶原之间通过分子间作用力结合,所述纤维材料具有与天然胶原结构接近的微观结构,可在较接近生理条件下实现仿生矿化,形成胶原内矿化结构,并应用于制备仿生骨材料。

附图说明

[0025] 图1为本说明书一些实施方式的目标纤维的结构示意图;

[0026] 图2为本说明书一些实施方式的纤维材料的制备方法流程图;

[0027] 图3为本说明书一些实施方式中PAA0未矿化的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片;

[0028] 图4为本说明书一些实施方式中PAA100未矿化的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片;

[0029] 图5为本说明书一些实施方式中PAA500未矿化的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片;

[0030] 图6为本说明书一些实施方式中纤维材料的纤维直径分布图;

[0031] 图7为本说明书一些实施方式中纤维材料的表面电位图;

[0032] 图8为本说明书一些实施方式中纤维材料的内矿化制备方法流程图;

[0033] 图9为本说明书一些实施方式中PAA0矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)

照片；

[0034] 图10为本说明书一些实施方式中PAA10矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片；

[0035] 图11为本说明书一些实施方式中PAA100矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片；

[0036] 图12为本说明书一些实施方式中PAA500矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片；

[0037] 图13为本说明书一些实施例中未矿化和矿化纤维材料对应的X射线衍射图谱；

[0038] 图14为本说明书一些实施方式中矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片；

[0039] 图15为本说明书一些实施方式中矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片；

[0040] 图16为本说明书一些实施方式中矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片；

[0041] 图17为本说明书一些实施方式中矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片；以及

[0042] 图1中的附图标记：10、目标纤维；110、原胶原；120、聚阴离子。

具体实施方式

[0043] 为了便于理解本说明书，下面将参照相关附图对本说明书进行更全面的描述。附图中给出了本说明书的较佳实施例。但是，本说明书可以以许多不同的形式来实现而不脱离本说明书的核心精神，并不限于本文所描述的实施例。相反地，提供这些实施例的目的是使对本说明书的公开内容的理解更加透彻全面。

[0044] 除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本说明书的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在于限制本说明书。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

[0045] 为了方便描述，首先对本说明书中可能出现的术语进行如下解释：

[0046] 胶原(Collagen)是广泛存在于动物体内结缔组织中(骨组织、皮肤组织和角膜组织等)的结构蛋白，普遍以纤维结构存在。胶原的结构，以I型胶原为例，具有四级结构。胶原的每条多肽链约有1000个氨基酸残基，其一级结构中氨基酸排列方式以Gly-X-Y序列方式重复排列，Gly代表甘氨酸，X和Y代表甘氨酸以外的其他氨基酸，其中以脯氨酸和羟脯氨酸为最多。胶原的二级结构是每条肽链形成左手螺旋，这主要是由X和Y位置上的脯氨酸和羟脯氨酸之间的静电排斥作用造成的。胶原的三级结构为三条左手螺旋的多肽链进一步通过氢键等相互作用相互盘绕形成具有右手超螺旋结构的原胶原(即胶原原纤维，Tropocollagen)。原胶原进一步自组装形成四级结构，即胶原(或胶原纤维)。

[0047] 在四级结构中，胶原纤维由许多原胶原组成。原胶原直径约为1.5nm。人体内胶原纤维直径约为几十到几百纳米，横切面呈圆形，纵切面呈带形，相邻两个原胶原端部之间可以形成空腔结构，胶原纤维这种独特的纤维结构在透射电镜(TEM)、原子力显微镜(AFM)和

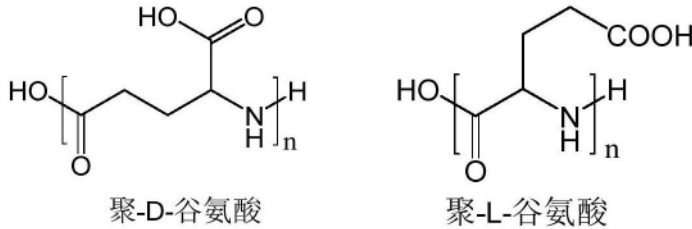
扫描电子显微镜(SEM)下可直接观察到呈现出交替排列的明暗横纹的特征条带。

[0048] 聚阴离子是带负电荷的聚电解质。聚电解质(polymer electrolyte)也称高分子电解质,是一类线型或支化的合成或天然水溶性高分子,其结构单元上含有能电离的基团。聚电解质溶解在水或低级醇中时,电离成为一个聚离子和许多与聚离子电荷相反的小离子,呈反离子。聚离子的分子链上有许多固定的电荷,如聚羧酸类带负电荷,称为聚阴离子,其反离子则带正电荷,所以在聚离子的周围有静电场。聚电解质按电离的基团可分为:(1)聚酸类:电离后成为阴离子高分子,如聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚苯乙烯磺酸、聚乙烯磺酸、聚乙烯磷酸等;(2)聚碱类:电离后成为阳离子高分子,如聚乙烯亚胺、聚乙烯胺、聚乙烯吡啶等;(3)高分子两性电解质。

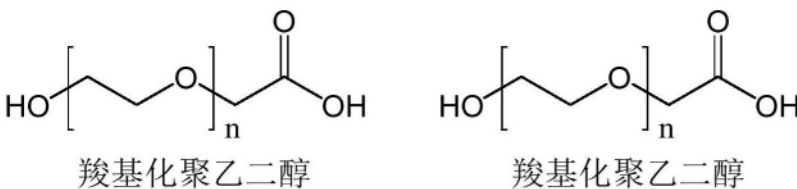
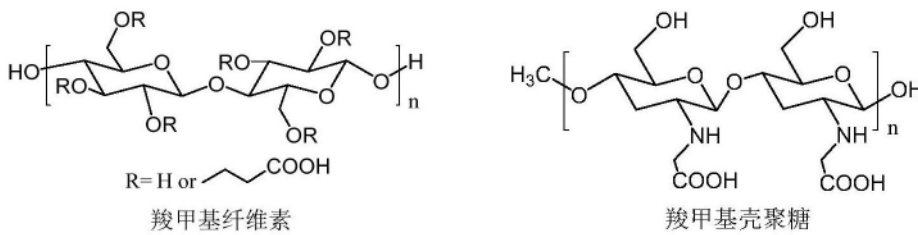
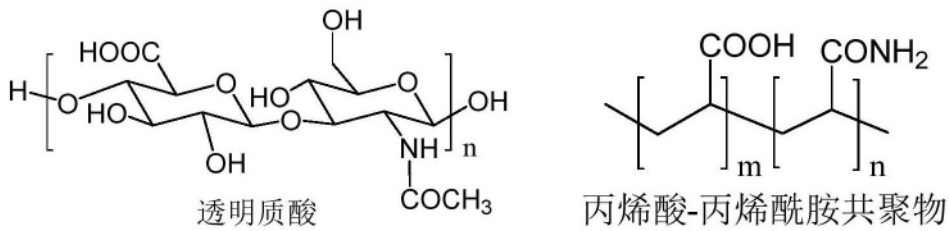
[0049] 本说明书提供一种纤维材料,所述纤维材料可以包括多根目标纤维,本说明书所述的目标纤维本质为一种胶原(胶原纤维)。其中,所述目标纤维可以通过多个原胶原和多个聚阴离子结合(assembly)形成,所述目标纤维可以是经过多个聚阴离子与多个原胶原自组装结合形成。每根目标纤维中,多个聚阴离子与多个原胶原之间通过分子间作用力结合。

[0050] 其中,原胶原可以为I型胶原的三级结构,也可以为II型胶原的三级结构,或者其他任何适合的材料。为了便于理解,本说明书以原胶原为I型胶原的三级结构为例进行描述,但本领域技术人员可以理解的是,II型胶原的三级结构也适用于本说明书的原胶原。

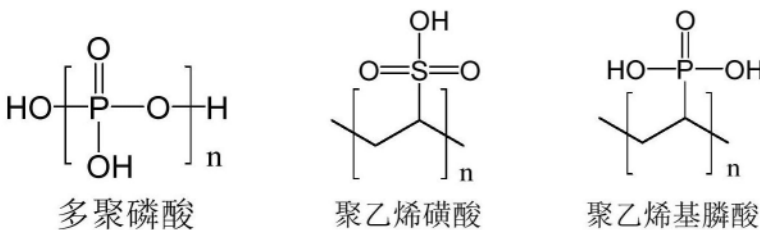
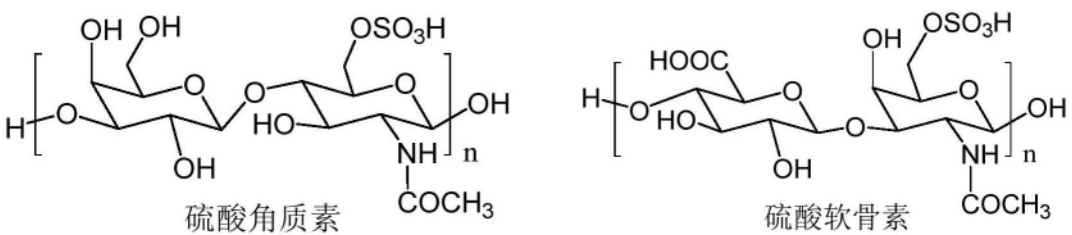
[0051] 聚酸类聚电解质的特点是:电离后成为阴离子高分子。本说明书提供的聚阴离子为上述聚酸类聚电解质电离后对应的聚离子,包括聚丙烯酸、聚天冬氨酸、聚谷氨酸、透明质酸、丝素、丝胶、丙烯酸-丙烯酰胺共聚物、羧甲基纤维素、羧甲基壳聚糖、羧基化聚乙二醇、聚乙二醇/聚丙烯酸聚合物、硫酸角质素、硫酸软骨素、多聚磷酸以及聚乙烯基磷酸中的至少一种电离后形成的聚离子。例如,聚阴离子可以为聚丙烯酸电离后形成的阴离子高分子,聚阴离子可以为聚丙烯酸钠电离后形成的阴离子高分子,其中,聚丙烯酸和聚丙烯酸钠二者电离后形成的阴离子高分子相同;聚阴离子可以为聚天冬氨酸电离后形成的阴离子高分子,聚阴离子可以为聚天冬氨酸钠电离后形成的阴离子高分子,其中,聚天冬氨酸和聚天冬氨酸钠二者电离后形成的阴离子高分子相同;聚阴离子可以为聚谷氨酸电离后形成的阴离子高分子;聚阴离子可以为聚天冬氨酸钠电离后形成的阴离子高分子与聚丙烯酸电离后形成的阴离子高分子的混合物;聚阴离子还可以是其它聚酸类聚电解质电离后形成的阴离子高分子或者两种及两种以上的聚阴离子的混合物,在此不一一例举。本说明书提供的部分聚阴离子的分子结构式如下所示(其中, $n \geq 1$,且 n 为整数):



[0052]



[0053]



[0054] 在一些实施例中,所述聚阴离子的质均分子量可以介于2000到450000之间。比如,聚阴离子的质均分子量为2000-5000、10000-100000、100000-450000。比如,聚阴离子的质均分子量为2000、5000、100000、450000或介于上述任意两个数值之间的数值。

[0055] 在一些实施例中,所述多个原胶原之间可以存在多个空腔或多个间隙,所述多个聚阴离子位于所述多个空腔或所述多个间隙中。图1示出了根据本说明书的实施例提供的一种纤维材料的其中一根目标纤维的结构示意图。如图1所示,目标纤维10中包括多个原胶原110和多个聚阴离子120,其中,所述目标纤维10可以通过多个原胶原110和多个聚阴离子120结合(assemble)形成,所述目标纤维10可以是经过多个聚阴离子120与多个原胶原110自组装结合形成。具体地,相邻两个原胶原110之间可以形成空腔结构或间隙结构,多个原胶原110之间可形成多个空腔结构或多个间隙结构,聚阴离子120填充于空腔中,或者聚阴离子120位于原胶原110之间形成的间隙中,从而形成目标纤维。

[0056] 本说明书中公开的目标纤维10中,聚阴离子120填充于相邻两个原胶原110之间形成的空腔结构或间隙结构中,多个原胶原110和多个聚阴离子120结合(assemble)形成目标纤维10。聚阴离子120填充于相邻两个原胶原110之间的空腔或间隙中,而非附着在目标纤维10的表面,聚阴离子120与原胶原110之间的结合较稳定且无需化学反应交联,即聚阴离子120及原胶原110之间的作用力为分子间作用力(包括氢键、范德华力及静电作用等),目标纤维10具有与天然胶原结构接近的微观结构。

[0057] 在一些实施例中,按照重量份数计,目标纤维10中所述原胶原为90.0-99.8重量份;和/或所述聚阴离子为0.2-10.0重量份。聚阴离子的用量较低,目标纤维中的原胶原的重量份可以为90.0-99.8之间的任一数值,目标纤维中的聚阴离子的重量份可以为0.2-10.0之间的任一数值。例如,原胶原的重量份可以为90.0重量份、90.5重量份、91.0重量份、92.0重量份、93.0重量份、94.0重量份、95.0重量份、96.0重量份、97.0重量份、98.0重量份、99.0重量份、99.5重量份、99.8重量份或者介于上述任意两个数值之间的重量份数值;聚阴离子的重量份可以为0.2重量份、0.5重量份、1.0重量份、2.0重量份、3.0重量份、3.5重量份、4.0重量份、5.0重量份、5.5重量份、6.0重量份、7.0重量份、8.0重量份、9.0重量份、10.0重量份或者介于上述任意两个数值之间的重量份数值。

[0058] 在一些实施例中,根据所述纤维材料的不同制备阶段,目标纤维10可分为内矿化前和内矿化后两个状态。本说明书提供的纤维材料可以经过特定的工艺使得矿物质在单个目标纤维10内部或者目标纤维10外部沉积,这个过程称为矿化。当矿物质沉积发生在单个目标纤维10内部的时候称为内矿化,经过内矿化,单个目标纤维10内形成有多个目标矿物质颗粒。实验发现,目标纤维形成内矿化结构后,对应表面的特征条带会随之消失。

[0059] 当矿物质沉积发生在多根目标纤维10之间或者单个目标纤维10之外的时候称为外矿化,经过外矿化,多根目标纤维10之间或者单个目标纤维10之外形成有多个目标矿物质颗粒。相较于外矿化,内矿化的目标纤维10更加接近于生物的骨骼结构。

[0060] 本说明书提供的所述纤维材料中,所述多根目标纤维中的每个目标纤维内形成有多个目标矿物颗粒。由于外矿化的过程往往同内矿化伴生,因此,在一些实施例中,所述纤维材料内矿化后在多个目标纤维10之间还形成有多个目标矿物质颗粒。

[0061] 在一些实施例中,所述目标矿物质颗粒可以是羟基磷灰石,还可以是碳酸钙、碳酸镁和硫酸钙。传统技术一般采用对胶原进行改性修饰酸性聚合物的方式以调控矿物质沉积,但采用改性修饰酸性聚合物的方法得到的改性胶原中,酸性聚合物修饰在胶原纤维表面而不会嵌入到胶原的次级结构(即原胶原)中。因此需要通过化学交联修饰,但采用化学交联修饰对酸性聚合物的用量较大,其结果是改性胶原的结构相对于天然胶原有较大的变

化,导致改性胶原矿化的过程与生理状态有较大的差异。

[0062] 相较于传统技术,本说明书中公开的目标纤维10中,聚阴离子120填充于相邻两个原胶原110端部之间形成的空腔或间隙结构中,多个原胶原110和多个聚阴离子120结合(assemble)形成目标纤维10。由于聚阴离子120填充于相邻两个原胶原110之间的空腔或间隙中而非附着在目标纤维10的表面,聚阴离子120与原胶原110之间的结合较稳定且无需化学反应交联,具体地,聚阴离子120及原胶原110之间为非化学键连接,聚阴离子120及原胶原110之间的作用力为分子间作用力,包括氢键、范德华力及静电作用中的至少一种。因此,聚阴离子的用量可大幅降低,且得到的目标纤维10具有与天然胶原结构接近的微观结构。其优点是,聚阴离子的用量较低,且得到的目标纤维10可在较接近生理条件下实现仿生矿化,形成胶原内矿化结构,从而应用于制备仿生骨材料。

[0063] 在一些实施例中,目标纤维10的纤维直径介于10nm-200nm之间。比如,目标纤维10的纤维直径可以为10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、110nm、120nm、130nm、140nm、150nm、160nm、170nm、180nm、190nm、200nm或者介于上述任意两个数值之间的尺寸。

[0064] 经研究发现,本说明书的目标纤维10相对于天然胶原蛋白具有较大的纤维直径。

[0065] 除了上述纤维材料外,本说明书还提供一种纤维材料的制备方法,如图2所示,包括如下步骤:

[0066] 步骤S110,将胶原溶液及聚阴离子溶液混合均匀,得到混合液;

[0067] 所述混合液的制备可以在2℃-10℃条件下进行。比如,混合液的制备可以在2℃、3℃、4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃、10℃或者上述任意2个温度之间的温度下进行。由于I型胶原溶液的贮存温度为2℃-10℃,控制步骤S110在上述温度范围下进行能够保持I型胶原的物理化学性质。

[0068] 在一些实施例中,胶原溶液可以为酸性溶液,天然胶原酸性溶液的pH值为2.5-3.5。比如,所述天然胶原酸性溶液的pH值可以为2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5中的任意值,或者上述任意两个pH值之间的数值,在该pH范围下,胶原可以稳定存在,而当pH值增大,如pH值超过4时,胶原开始自发进行反应。本说明书的胶原溶液可以采用天然I型胶原酸性溶液,其中,I型胶原的质量浓度为1mg/mL-5mg/mL,比如,I型胶原的质量含量可以为1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL或者5mg/mL,或者上述任意两个含量值之间的数值;I型胶原溶液的pH值为2.5-3.5,比如,I型胶原溶液的pH值可以为2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5中的任意值,或者上述任意两个pH值之间的数值,。

[0069] 在一些实施例中,聚阴离子溶液的pH值为6.4-10.4。比如,聚阴离子溶液的pH为6.4、7.4、8.4、9.4或者10.4,或者上述任意两个pH值之间的数值。比如,聚阴离子溶液的pH可以为8.4,在此pH范围下的聚阴离子溶液与I型胶原溶液混合后,胶原凝胶化效果较好,良率较高。具体的,由于聚阴离子溶液的pH值较高,聚阴离子溶液与I型胶原溶液混合后,混合液的pH值发生变化,当混合液的pH值在4以上时,胶原自发进行反应,触发胶原的纤维分子结构进行自组装,并在自组装过程中,原胶原与聚阴离子结合,从而形成目标纤维。

[0070] 在一些实施例中,聚阴离子溶液可在缓冲体系中配置而成,缓冲液可选自细胞培养基、HEPES缓冲体系、磷酸缓冲盐体系(phosphate buffered saline,简称PBS)中的至少一种。其中,细胞培养基可选自但不限于DMEM、MEM、F12K及RPMI 1640中的至少一种。缓冲体

系中的pH可以通过氢氧化钠溶液调节。

[0071] 在一些实施例中,聚阴离子溶液中的聚阴离子的质量含量为10 μ g/mL-500 μ g/mL。比如,聚阴离子溶液中,聚阴离子的质量含量为10 μ g/mL、20 μ g/mL、50 μ g/mL、100 μ g/mL、200 μ g/mL、300 μ g/mL、400 μ g/mL或者500 μ g/mL,或者上述任意两个质量含量值之间的数值。聚阴离子在较低的用量下即可与原胶原自组装形成目标纤维,并进一步形成纤维材料。相比传统的仿生矿化胶原膜的制备方法,本说明书的聚阴离子用量少,且目标纤维中聚阴离子与原胶原的结合较稳定,因而能够得到更接近生理条件的聚阴离子-胶原自组装纤维材料。

[0072] 步骤S120,使所述混合液在预设条件下保持预设时间,形成包含多根目标纤维的所述纤维材料。

[0073] 如前所述,混合液中的聚阴离子和原胶原发生自组装的前提条件是混合液的pH值在4以上,在该pH值范围条件下,聚阴离子和原胶原可发生自组装生成多根目标纤维。在一些实施例中,胶原溶液及聚阴离子溶液混合后可使得到的混合液的pH值满足该条件。当胶原溶液及聚阴离子溶液混合后,混合液的pH值不满足该条件时,可以通过调整所述混合液的pH值在4以上,引发所述聚阴离子和所述原胶原发生自组装生成所述多根目标纤维。

[0074] 孵育是指将混合液放置在一定预设的条件下预定时间,等待所述混合液内的化学物质按照自身的生成规律完成物理化学反应。本说明书的纤维材料制备过程中,在上述pH值条件下,混合液可以在预设温度和预设湿度下保持预设时间,形成包含多根目标纤维的所述纤维材料。

[0075] 具体的,步骤S120可包括:

[0076] 步骤S121,将混合液在第一预设温度、第一预设湿度条件下孵育第一预设时间,形成初步自组装的纤维材料;

[0077] 在一些实施例中,第一预设温度可以介于36 $^{\circ}$ C-40 $^{\circ}$ C之间,比如,第一预设温度可以是36 $^{\circ}$ C、36.5 $^{\circ}$ C、37 $^{\circ}$ C、37.5 $^{\circ}$ C、38 $^{\circ}$ C、38.5 $^{\circ}$ C、39 $^{\circ}$ C、39.5 $^{\circ}$ C或40 $^{\circ}$ C,或者上述任意2个温度之间的温度。第一预设湿度可以介于90%-95%之间,比如所述预设湿度可以为90%、91%、92%、93%、94%或者95%,或者上述任意2个湿度之间的湿度值。第一预设时间可以介于1-3小时。比如,所述预设时间可以为1小时、1.5小时、2小时、2.5小时或者3小时,或者上述任意2个时间之间的数值。

[0078] 在这一步骤中,混合液可以放在恒温箱中进行初步自组装。比如,可以将混合液放在温度为37 $^{\circ}$ C,湿度为95%的CO₂培养箱中进行孵育。混合液经过步骤S121孵育之后,聚阴离子-原胶原完成初步自组装,形成初步的纤维结构。

[0079] 步骤S122,混合液随后在第二预设温度、第二预设湿度条件下孵育第二预设时间,进行进一步自组装;

[0080] 在一些实施例中,第二预设温度可以介于2 $^{\circ}$ C-10 $^{\circ}$ C之间,比如,第二预设温度可以是2 $^{\circ}$ C、3 $^{\circ}$ C、4 $^{\circ}$ C、5 $^{\circ}$ C、6 $^{\circ}$ C、7 $^{\circ}$ C、8 $^{\circ}$ C、9 $^{\circ}$ C或者10 $^{\circ}$ C,或者上述任意2个温度之间的温度。第二预设湿度可以介于30%-40%之间,比如所述第二预设湿度可以为30%、40%、50%、60%、70%或者80%,或者上述任意2个湿度之间的湿度值。第二预设时间可以为18-36小时之间,比如,所述第二预设时间可以是18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36,或者上述任意2个时间之间的数值。

[0081] 在这一步骤中,经过初步自组装的纤维材料可以被放在恒温恒湿箱中进一步进行

自组装,比如,所述恒温恒湿箱的温度可以被设置为4℃,湿度可以被设置为40%。

[0082] 步骤S123,混合液随后在第三预设温度、第三预设湿度条件下继续孵育第三预设的时间,进一步完成自组装。

[0083] 在一些实施例中,第三预设温度可以介于25℃-50℃之间,比如,所述第三预设温度可以为25℃、30℃、35℃、40℃、45℃或者50℃,或者上述任意2个温度之间的温度。第三预设湿度可以介于30%-80%之间,比如所述第三预设湿度可以为30%、40%、50%、60%、70%或者80%,或者上述任意2个湿度之间的湿度值。第三预设时间可以是3-30天,比如所述第三预设时间可以是3天、7天、14天、21天或者30天,或者上述任意2个时间之间的数值。

[0084] 在这一步骤中,纤维材料可以被放在恒温恒湿箱中进一步完成自组装。比如,所述恒温恒湿箱的温度可以被设置为37℃,湿度可以被设置为40%。

[0085] 需要注意的是,步骤S120是为了使聚阴离子和原胶原之间发生物理化学反应(可以通过自组装的形式或其他结合方式)形成包含有多根目标纤维的纤维材料,该过程需要在一定的温度、湿度下进行,并持续一定的时间。在具体制备过程中,孵化的过程也可以根据实际情况进行调整,例如,孵化过程可以分为一步、两步、三步或者更多步,并且,在每步孵化过程中,对应的温度、湿度以及时间均可以根据实际情况进行调整,在此不一一例举。

[0086] 在一些实施例中,在步骤S120之后,还可以包括:

[0087] 步骤S130,将纤维材料冷冻干燥。

[0088] 在一些实施例中,步骤S110至步骤S130均在无菌条件下进行。如此,有利于获得无菌的纤维材料,从而有利于纤维材料应用于细胞或者活体上。例如,步骤S110中,可在超净工作台将胶原溶液及聚阴离子溶液置于冰上进行处理。

[0089] 上述纤维材料的制备方法,通过将胶原溶液与聚阴离子溶液混合,自组装形成含有多根目标纤维的纤维材料,制备工艺简单。

[0090] 在一些实施例中,纤维材料的制备方法还可包括:

[0091] 步骤S140,将所述纤维材料浸泡于矿化液中进行内矿化。

[0092] 经步骤S120或S130制备得到的纤维材料,可以进一步通过内矿化制备仿生矿化胶原,在内矿化的过程中,目标纤维中的聚阴离子能够调控矿化过程,从而在接近生理条件下进行仿生矿化,使得矿物质能够在目标纤维内沉积得到目标矿物质颗粒,从而形成接近自体骨的内矿化结构,经过内矿化的纤维材料可应用于制备仿生材料,比如仿生骨材料。研究发现,本说明书中的纤维材料的制备方法中,使用极低含量的聚阴离子即可得到能够形成内矿化结构的纤维材料,与传统的添加大量聚电解质调控矿化速率的技术相比,本说明书的纤维材料制备过程更加接近生理条件。

[0093] 纤维材料的内矿化制备过程如图8所示,包括如下步骤:

[0094] S141,制备矿化液;

[0095] 本说明书提供的矿化液可以是常用的SBF(即Kokubo溶液),也可以是其他类型的仿生矿化液;矿化液不同,对应的矿物质颗粒类型可能不同。

[0096] 本说明书的目标矿物质颗粒可以是羟基磷灰石,也可以是碳酸钙、硫酸钙、碳酸镁等。本说明书提供的矿化液可根据目标矿物质颗粒的类型进行配置,此外,矿化液的配置还需要模拟体液环境,使矿化过程接近生理条件,实现仿生矿化。

[0097] 在一些实施例中,以羟基磷灰石为例,其对应的矿化液可以包括浓度为X的 Ca^{2+} 以

及浓度为Y的 HPO_4^{2-} ，所述矿化液的pH值为Z。X可以介于4mM-5mM之间，比如X可以为4.0mM、4.1mM、4.2mM、4.3mM、4.4mM、4.5mM、4.6mM、4.7mM、4.8mM、4.9mM或者5mM，或者以上任意两个之间的值。Y可以介于2mM-3mM之间，比如，Y可以为2mM、2.1mM、2.2mM、2.3mM、2.4mM、2.5mM、2.6mM、2.7mM、2.8mM、2.9mM或者3mM，或者以上任意两个之间的值。Z可以介于7.3-7.5之间，比如Z可以为7.3、7.4或者7.5，或者以上任意两个之间的值。具体地， Ca^{2+} 和 HPO_4^{2-} 可以以可溶性盐的形式加入矿化液，例如 CaCl_2 和 K_2HPO_4 。

[0098] 在一些实施例中，矿化液中 Ca^{2+} 的浓度为4.5mM，矿化液中 HPO_4^{2-} 的浓度为2.1mM。进一步地，矿化液是在pH为7.4的10mM HEPES缓冲体系中配制的，且所述矿化液中还包含150mM的NaCl。该矿化液的浓度、酸碱度等均接近于生理条件。

[0099] 在一些实施例中，矿化液的制备方法可以包括以下步骤：配制含有10mM HEPES和150mM NaCl的缓冲溶液；以所述缓冲溶液作为溶剂，加入 CaCl_2 溶解得到 CaCl_2 浓度为9mM的A液；同时，以所述缓冲溶液作为溶剂，加入 K_2HPO_4 溶解得到 K_2HPO_4 浓度为4.2mM的B液；在使用的时候，将A液与B液等体积混合即得到矿化液。

[0100] S142：将纤维材料浸泡于矿化液中矿化，形成矿化后的纤维材料。

[0101] 本说明书将纤维材料浸泡于矿化液中，在生理条件下原位矿化形成具有内矿化结构的纤维材料。矿化温度可以介于 36°C - 40°C 之间，比如，矿化温度可以为 36°C 、 37°C 、 38°C 、 39°C 或者 40°C ，或者上述温度中任意两个温度之间的值。矿化时间可以介于0.1天-7天，比如，矿化时间可以为0.1天、0.5天、1天、2天、3天、5天、7天，或者上述时间中任意两个时间之间的值。

[0102] 在矿化过程中，溶解在矿化液中的离子在目标纤维的内部沉积、结晶，使得纤维材料中的每根目标纤维内部形成有多个矿化物结晶颗粒（即，目标矿物质颗粒）；同时，在矿化过程中，多根目标纤维之间也形成有多个目标矿物质颗粒。因此，经过矿化后的纤维材料便成为仿生矿化胶原，其可以作为仿生骨材料植入活体内，在医学等领域具有潜在的应用。

[0103] 在一些实施例中，矿化过程中还可以加入促骨生成成分、抗炎成分等，以便矿化后的纤维材料在作为植入骨的应用中，可促进生物体在矿化后的纤维材料上进一步生成骨骼和其他组织，促进肌体康复。

[0104] 以下为根据本公开的上述内容设计的纤维材料的具体制备实施例。需要明确的是，下面的实施例仅仅是为了说明上文公开的所述纤维材料和制备所述纤维材料的方法，其中使用的具体实施方式以及参数仅是符合上文的众多流程和方法中的一种或者几种方法。本领域技术人员可以根据本说明书介绍的内容使用其他参数按照上述方法制备所述纤维材料而不偏离申请所公开的核心精神。

[0105] 实施例1

[0106] 本实施例的纤维材料（未矿化）的制备方法包括以下步骤：

[0107] (1) 将不同浓度的聚阴离子溶液（浓度分别为 $0\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液）与I型胶原溶液（ $5\text{mg}/\text{mL}$ ， $\text{pH}=3.0$ ）在 5°C 下等体积均匀混合得到混合液，其中聚丙烯酸的质均分子量为2000，将混合液打入六孔板，每个孔注入6ml，放入 37°C 、90%湿度的细胞培养箱中，使胶原形成凝胶；随后转移孔板到 4°C 、40%湿度恒温恒湿箱保持一天，去除凝胶中的微小气泡；最后调节恒温恒湿箱温度为 37°C 、湿度为50%，干燥四天。实验表明，聚阴离子溶液和I型胶原溶液的体积比在其它配比下（如1:2、2:1、1:3、3:1等

比例下),只要满足混合液的pH值在4以上,可以起到相似的效果;混合液的制备在2-10℃条件下也可以起到相似的效果;并且,混合液孵育过程中各阶段所涉及的温度、湿度和时间在规定的范围(例如:第一预设温度可以介于36℃-40℃之间,第一预设湿度可以介于90%-95%之间,第一预设时间可以介于1-3小时;第二预设温度可以介于2℃-10℃之间,第二预设湿度可以介于30%-40%之间,第二预设时间可以介于18-36小时之间;第三预设温度可以介于25℃-50℃之间,第三预设湿度可以介于25%-50%之间,第三预设时间可以是3-30天)内进行调整可以实现相似的效果。

[0108] (2)干燥后的孔板中每个孔中加入3ml超纯水浸泡30分钟,完全润湿之后用镊子揭起胶原膜;加入3ml超纯水浸泡清洗胶原膜,然后装入自封袋中放入 $-20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻3h,其后转移到冷冻干燥机($-80\pm 8^{\circ}\text{C}$,5Pa)冻干24h,转移到真空皿中保存;对冻干后的样品进行扫描电子显微镜(SEM)、X射线衍射图谱分析、胶原纤维直径和胶原纤维Zeta电位分析。

[0109] 本实施例的纤维材料的扫描电子显微镜(SEM)照片如图3-5所示。

[0110] 其中,图3为浓度为 $0\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液对应制备的纤维材料(PAA0),其中,图3中主图的比例尺为 $5\mu\text{m}$,图3中右上角小图的比例尺为200nm。从图3右上角的小图中可以看到每根纤维上显现出清晰的胶原特征条纹(胶原纤维自组装形成的横向环状纹路)。

[0111] 图4为浓度为 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液对应制备的纤维材料(PAA100),其中,图4中主图的比例尺为 $5\mu\text{m}$,图4中右上角小图的比例尺为200nm。从图4右上角的小图中可以看到每根纤维上显现出清晰的胶原特征条纹(胶原纤维自组装形成的横向环状纹路)。

[0112] 图5为浓度为 $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液对应制备的纤维材料(PAA500),其中,图5中主图的比例尺为 $5\mu\text{m}$,图5中右上角小图的比例尺为200nm。从图5右上角的小图中可以看到每根纤维上显现出清晰的胶原特征条纹(胶原纤维自组装形成的横向环状纹路)。

[0113] 图4-5中的纤维材料包含多根目标纤维,其中,目标纤维的微观结构如图1所示,每根目标纤维经过多个聚阴离子与多个原胶原自组装结合形成;或每根目标纤维中多个原胶原与多个聚阴离子结合(assembly)。在每根目标纤维中,多个原胶原之间存在多个空腔或间隙,多个聚阴离子位于多个空腔或间隙中,由于聚阴离子填充于相邻两个原胶原之间的空腔或间隙中,而非附着在目标纤维的表面,聚阴离子与原胶原之间的结合较稳定且多个聚阴离子与多个原胶原之间通过分子间作用力结合,无需化学反应交联。因此,聚阴离子的用量可大幅降低,且得到的目标纤维具有与天然胶原结构接近的微观结构,得到的目标纤维可在较接近生理条件下实现仿生矿化,形成胶原内矿化结构,应用于制备仿生骨材料。

[0114] 本实施例的纤维材料的纤维直径分析如图6所示。由图6可知,胶原纤维的直径随着聚阴离子成分的增加而增加。

[0115] 本实施例的纤维材料的表面电位分析如图7所示。由图7可知,胶原纤维的表面电位随着聚阴离子成分的增加而降低。

[0116] 实施例2

[0117] 本实施例在实施例1的基础上,进一步将纤维材料浸泡于矿化液中进行内矿化。如图8所示,具体地,包括以下步骤:

[0118] (3)配置矿化液,称取 $0.1\pm 0.02\text{g}$ HEPES和 $0.5\pm 0.1\text{g}$ NaCl,随后将两者加入到含有50ml超纯水的50ml离心管中溶解,搅拌混匀,得到含有约10mM HEPES和150mM NaCl的缓

冲液。再称取 50 ± 0.2 mg CaCl_2 和 36 ± 0.5 mg K_2HPO_4 ，分别加入到刚才配置的50ml缓冲液中，得到50ml含有约9mM CaCl_2 的A液和50ml含有约 4.0 ± 0.3 mM K_2HPO_4 的B液。加入适量的NaOH溶解调节pH到 7.4 ± 0.1 ；

[0119] (4) 将实施例1制备的纤维材料进行打孔(取用透明程度相近的部分)，使用万分之一天平称量并记录打孔后的胶原膜质量，将打孔纤维材料放入50ml离心管中，转移到超净工作台，将矿化液在超净工作台中经孔径 $0.22\mu\text{m}$ 的滤头过滤并与纤维材料按照纤维材料质量:矿化液体积约为1mg:3ml的比例混合，并加入 $1 \pm 0.1\%$ 的双抗；将离心管转移到 37°C 、180转/分钟的摇床中进行矿化，矿化的时间为3天；

[0120] (5) 矿化后的样品使用超纯水浸泡清洗后放入 -20°C 冰箱冷冻3h，随后样品转移到冷冻干燥仪得到矿化后的纤维材料。

[0121] 对冻干后的样品进行SEM分析和X射线衍射图谱分析，本实施例矿化后的纤维材料的SEM照片如图9-12所示，不同浓度的聚丙烯酸/DMEM溶液(PAA0、PAA100、PAA500)对应制备的未矿化、矿化后的纤维材料的X射线衍射图谱如图13所示。

[0122] 其中，图9为浓度为 $0\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液(PAA0)对应制备的矿化后的纤维材料的SEM照片，图9的比例尺为 $1\mu\text{m}$ 。由图13可知，PAA0未矿化的X射线衍射图谱未出现羟基磷灰石的特征峰；PAA0矿化后的X射线衍射图谱中出现羟基磷灰石的特征峰，说明矿化后的沉积形成的矿物质为羟基磷灰石。但结合图9可知，胶原纤维表面特征条带清晰可见，胶原纤维之间有大量块状结晶，该块状结晶即沉积的羟基磷灰石，表明纤维材料在矿化过程中形成外矿化结构，而并未形成内矿化结构。

[0123] 图10为浓度为 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液对应制备的矿化后的纤维材料的SEM照片，其中，图10的比例尺为 $1\mu\text{m}$ 。图10中目标纤维表面无明显的特征条带，说明图10中形成了内矿化结构。另外，图10中还存在外矿化结构。

[0124] 图11为浓度为 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液(PAA100)对应制备的矿化后的纤维材料的SEM照片，图11的比例尺为 $1\mu\text{m}$ 。实验发现，目标纤维形成内矿化结构后，对应表面的特征条带会随之消失。相较于图4未矿化的纤维材料，图11中目标纤维直径增加，且目标纤维表面上的部分特征条带消失。说明目标纤维形成了部分内矿化结构，即目标矿物质在原胶原的间隙发生沉积。结合图13可知，PAA100矿化后的X射线衍射图谱中出现羟基磷灰石的特征峰，说明矿化后的纤维材料中，目标纤维内沉积的矿物质为羟基磷灰石。

[0125] 图12为浓度为 $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液(PAA500)对应制备的矿化后的纤维材料的SEM照片，其中，图12的比例尺为 $1\mu\text{m}$ 。相较于图5未矿化的纤维材料，图12中目标纤维直径增加，且目标纤维表面特征条带消失，说明图12中同样形成了内矿化结构，且内矿化程度高。结合图13可知，PAA500矿化后的X射线衍射图谱中出现羟基磷灰石的特征峰，说明矿化后的纤维材料中，目标纤维内沉积的矿物质为羟基磷灰石。

[0126] 实施例1、2中的部分纤维材料在矿化前后的质量情况如下表1所示。

[0127] 表1. 实施例1、2中的部分纤维材料在矿化前后的质量

	聚丙烯酸浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	矿化前质量 M_1 (mg)	矿化后质量 M_2 (mg)	$(M_2 - M_1) / M_1$
[0128]	0	7.8	13.6	42.6%
	100	7	12.7	44.9%
	500	5.8	11	47.3%

[0129] 由表1数据可以看出,随着聚丙烯酸溶液中聚丙烯酸浓度的增加,矿物沉积的比例有所增加。

[0130] 由实施例1和实施例2可知,聚阴离子的引入是纤维材料在矿化过程中形成内矿化结构的重要因素。

[0131] 实施例3

[0132] 本实施例在实施例2中以浓度为 $500\mu\text{g/ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液作为聚阴离子溶液的基础上,采用质均分子量为450 000的聚丙烯酸替换质均分子量2000的聚丙烯酸。

[0133] 对冻干后的样品进行SEM分析,本实施例矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜照片如图14所示,其中,图14的比例尺为 $2\mu\text{m}$ 。图14中目标纤维表面特征条带消失,纤维材料具有内矿化结构,同时还存在部分外矿化结构。

[0134] 实施例4

[0135] 本实施例的纤维材料制备方法与实施例3基本相同,不同之处仅在于:本实施例的聚阴离子溶液中,采用质均分子量为7000的聚天冬氨酸钠替换质均分子量450000的聚丙烯酸。

[0136] 对冻干后的样品进行SEM分析,本实施例矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜照片如图15所示,其中,图15的比例尺为 $2\mu\text{m}$ 。图15中目标纤维表面上的部分特征条带消失,纤维材料具有内矿化结构,同时还存在部分外矿化结构。

[0137] 实施例5

[0138] 实施例5在实施例2中以浓度为 $500\mu\text{g/ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液作为聚阴离子溶液的基础上,采用质均分子量为20000硫酸软骨素替换质均分子量2000的聚丙烯酸。对冻干后的样品进行SEM分析,实施例5矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜照片如图16所示,其中,图16的比例尺为 $1\mu\text{m}$ 。图16中目标纤维表面特征条带消失,纤维材料具有内矿化结构,同时还存在部分外矿化结构。

[0139] 实施例6

[0140] 实施例6在实施例2中以浓度为 $500\mu\text{g/ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液作为聚阴离子溶液的基础上,采用质均分子量为20000聚乙烯基磷酸替换质均分子量2000的聚丙烯酸。对冻干后的样品进行SEM分析,实施例7矿化后的纤维材料的扫描电子显微镜照片如图17所示,其中,图17的比例尺为 $1\mu\text{m}$ 。图17中目标纤维表面上的部分特征条带消失,纤维材料具有内矿化结构,同时还存在部分外矿化结构。

[0141] 实验表明,聚阴离子溶液中的聚阴离子也可以是聚天冬氨酸、聚谷氨酸、透明质酸、丝素、丝胶、丙烯酸-丙烯酰胺共聚物、羧甲基纤维素、羧甲基壳聚糖、羧基化聚乙二醇、

聚乙二醇/聚丙烯酸聚合物、硫酸角质素以及多聚磷酸中的至少一种。且采用上述聚阴离子对应的聚阴离子溶液在 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ - $500\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度范围下可以起到与 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 的聚丙烯酸/DMEM溶液相似的效果。在此不一一赘述。

[0142] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0143] 以上所述实施例仅表达了本说明书的几种实施方式,便于具体和详细地理解本说明书的技术方案,但并不能因此而理解为对发明专利保护范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本说明书构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本说明书的保护范围。应当理解,本领域技术人员在本说明书提供的技术方案的基础上,通过合乎逻辑的分析、推理或者有限的试验得到的技术方案,均在本说明书所述附权利要求的保护范围内。因此,本说明书专利的保护范围应以所附权利要求的内容为准,说明书及附图可以用于解释权利要求的内容。

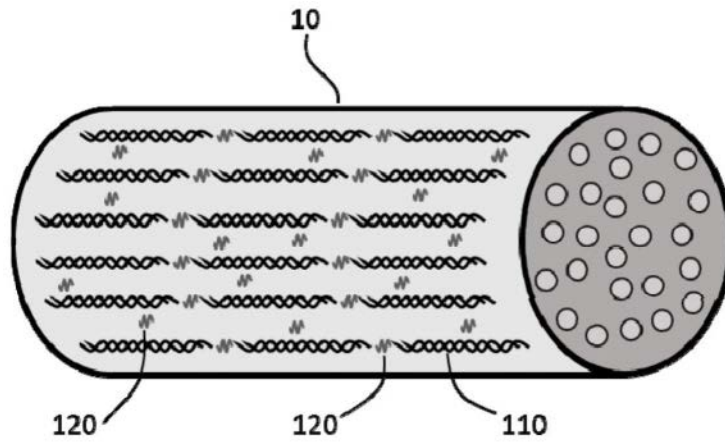


图1

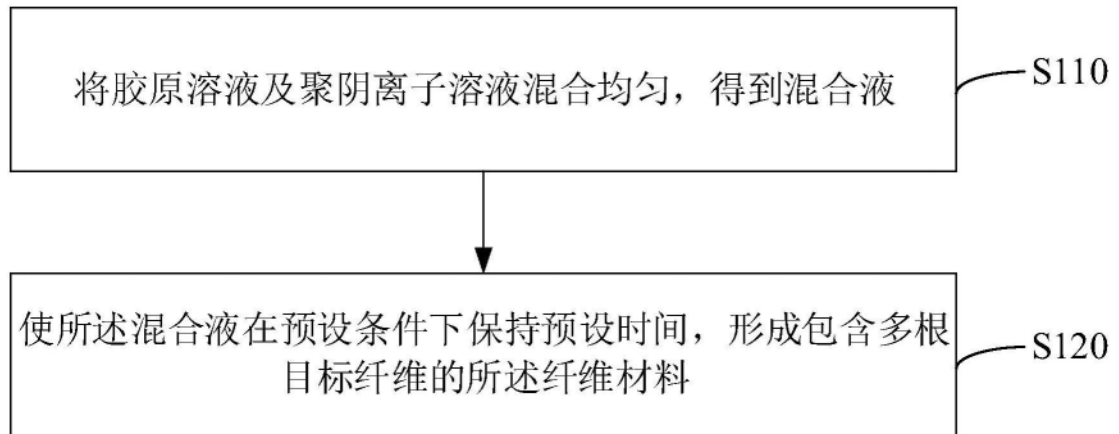


图2

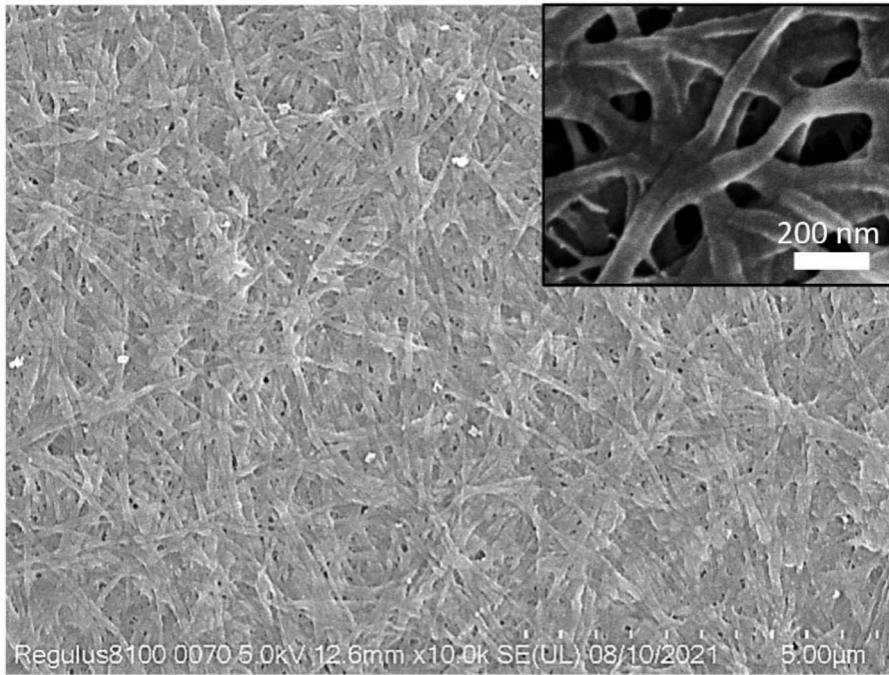


图3

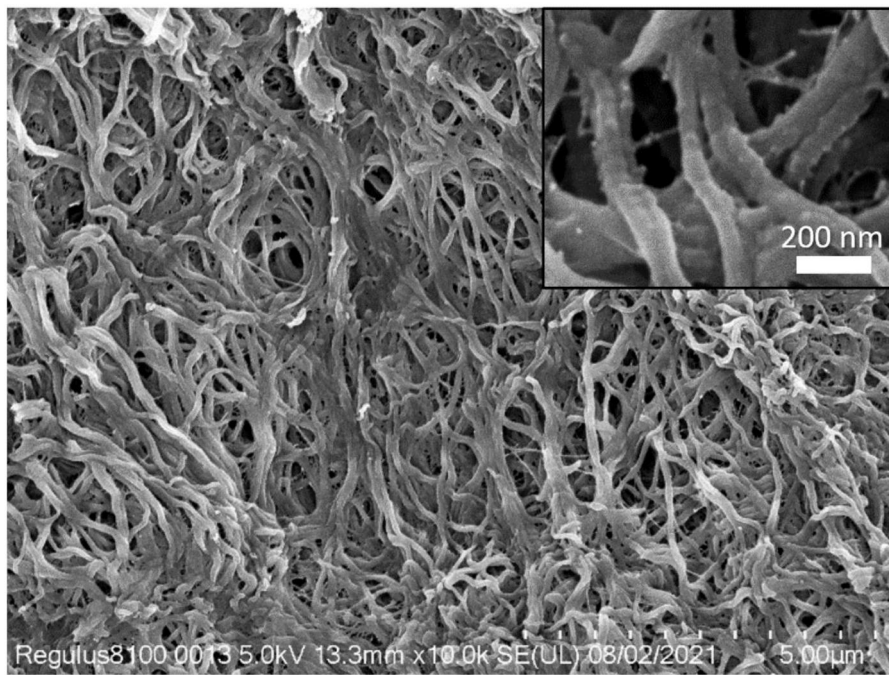


图4

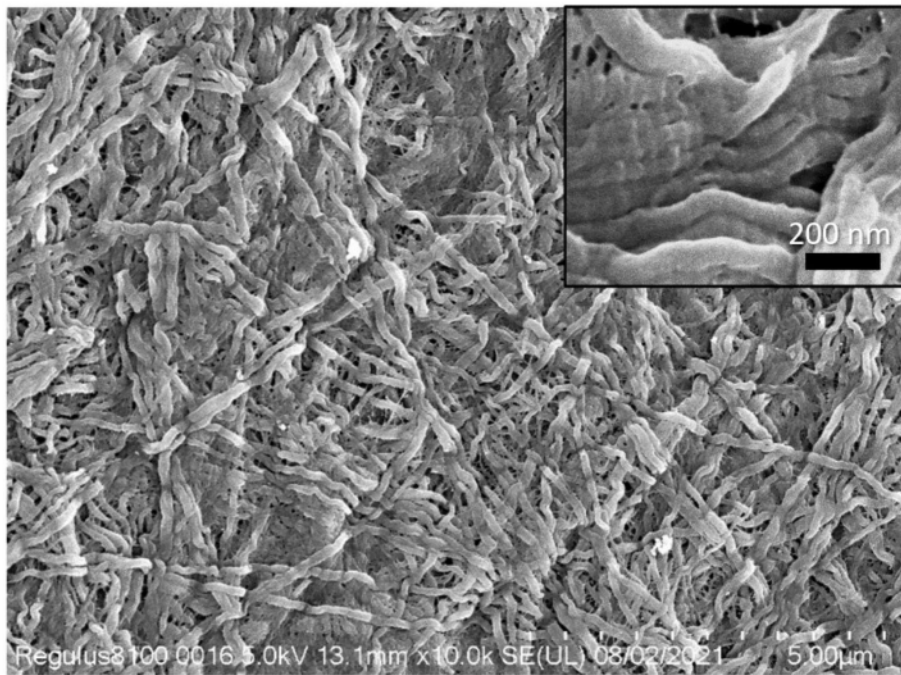


图5

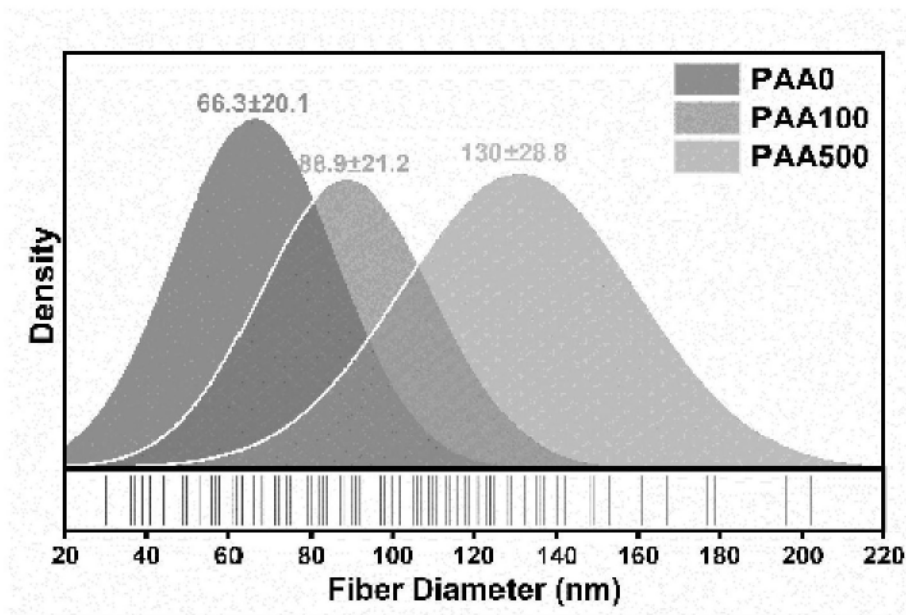


图6

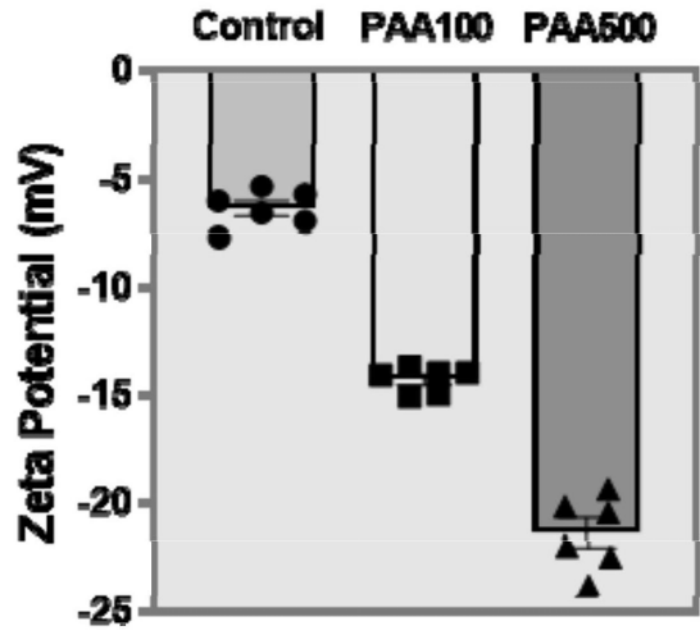


图7

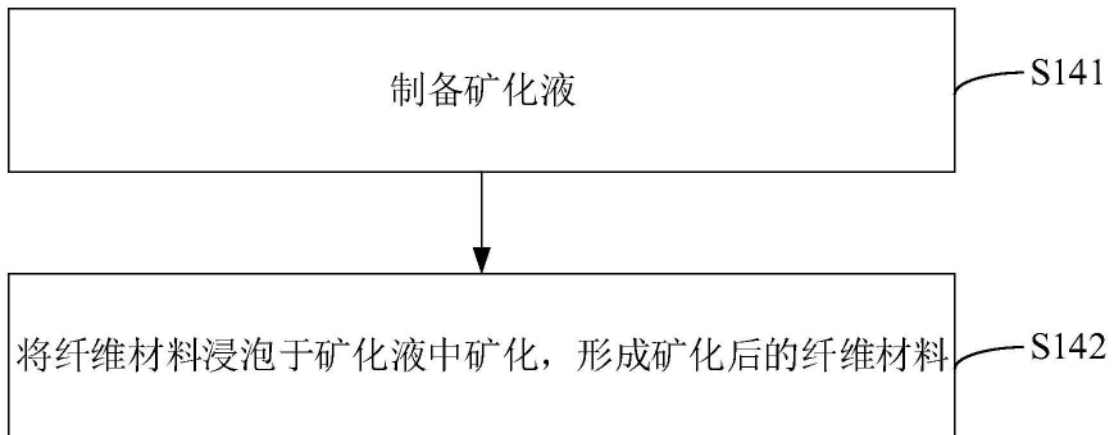


图8

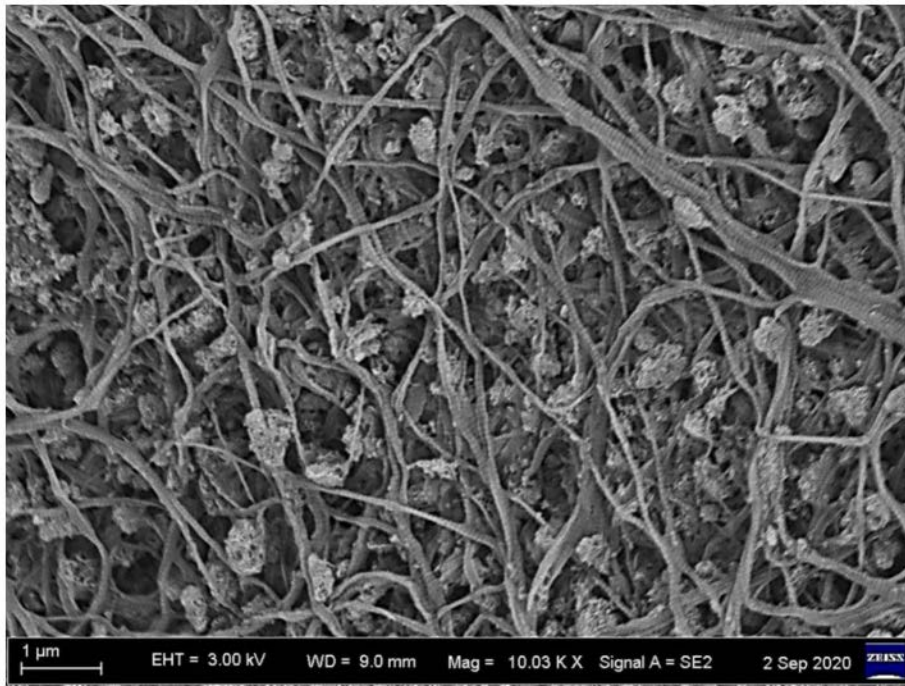


图9

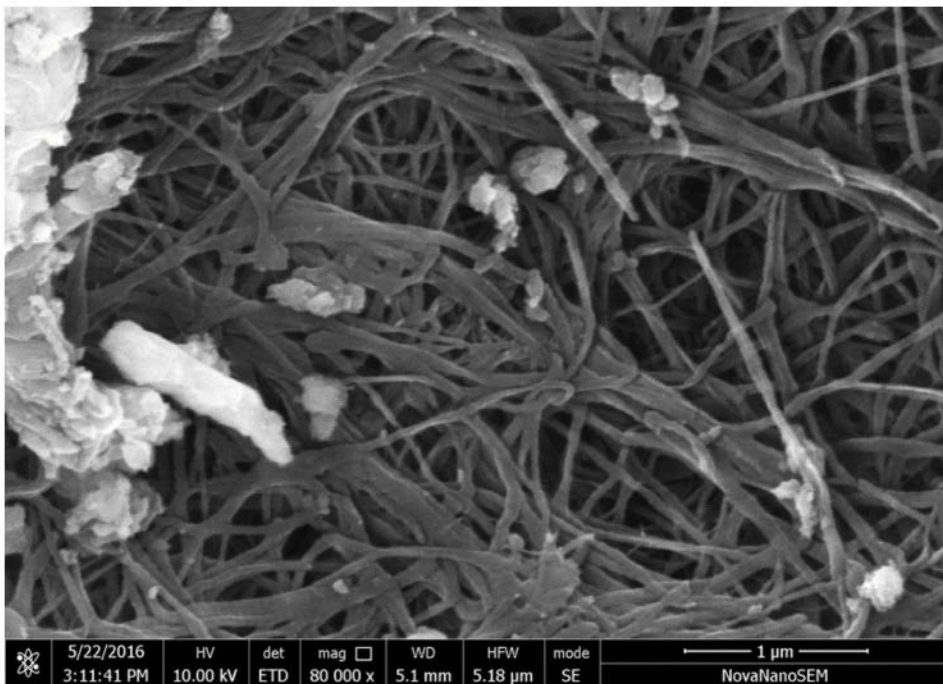


图10

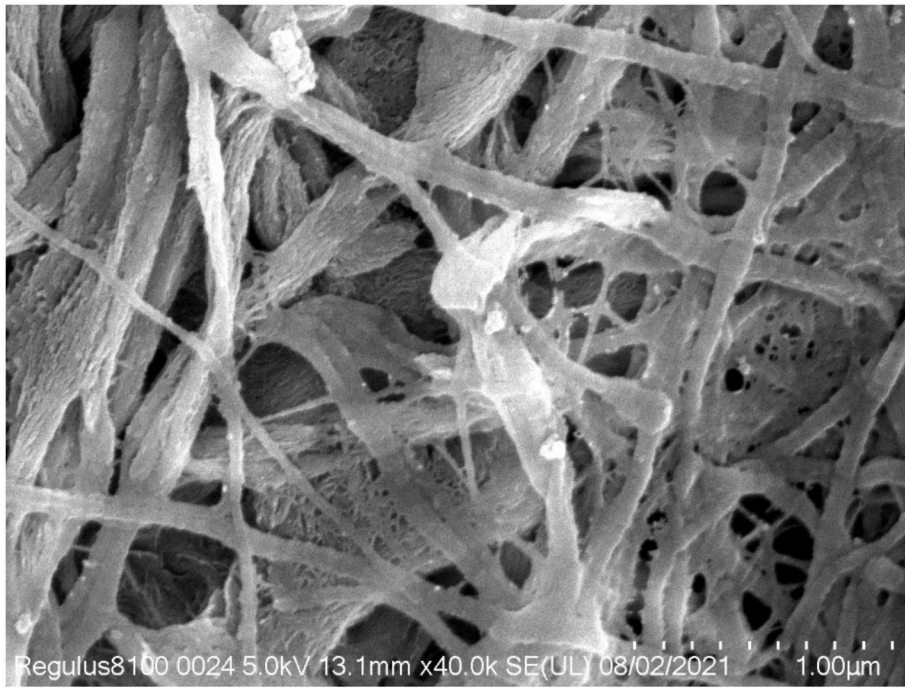


图11



图12

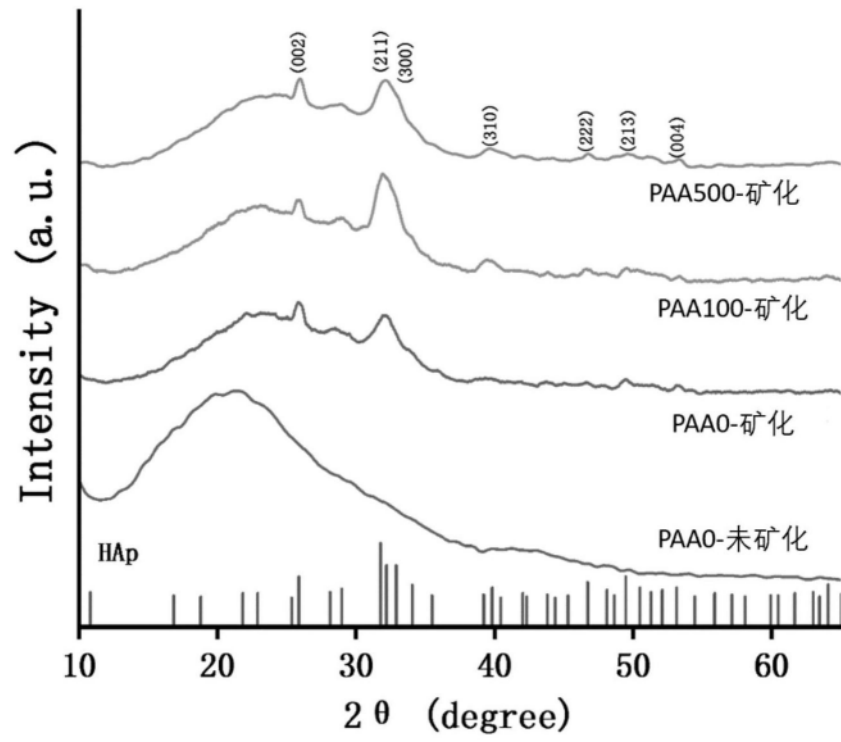


图13

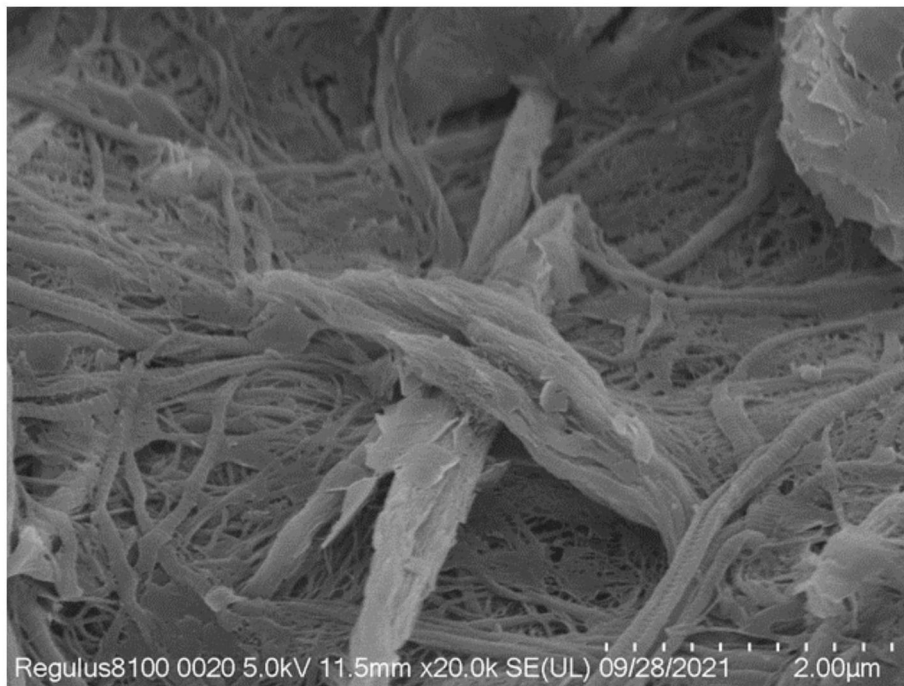


图14

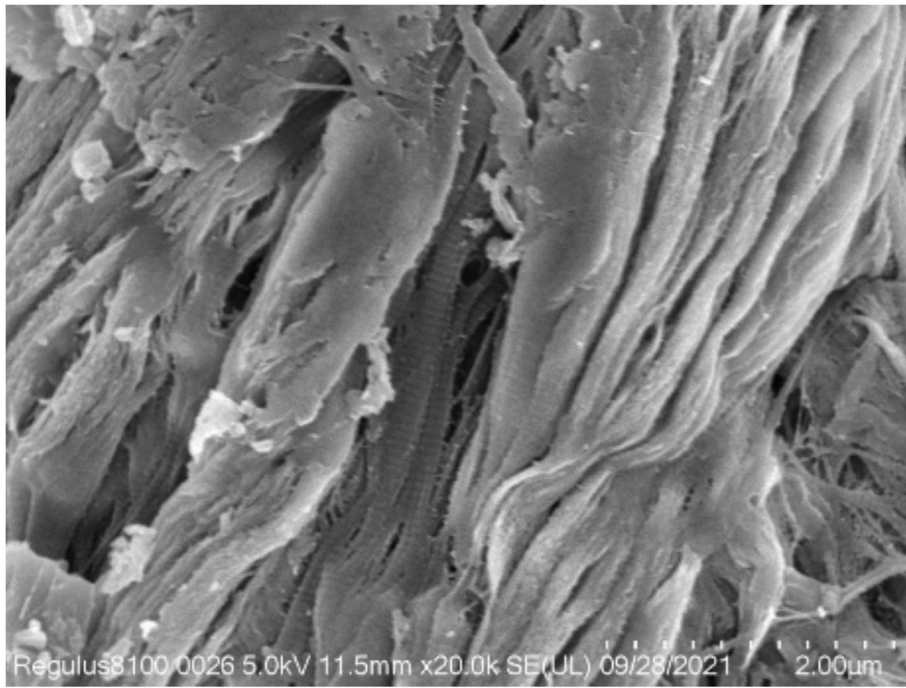


图15

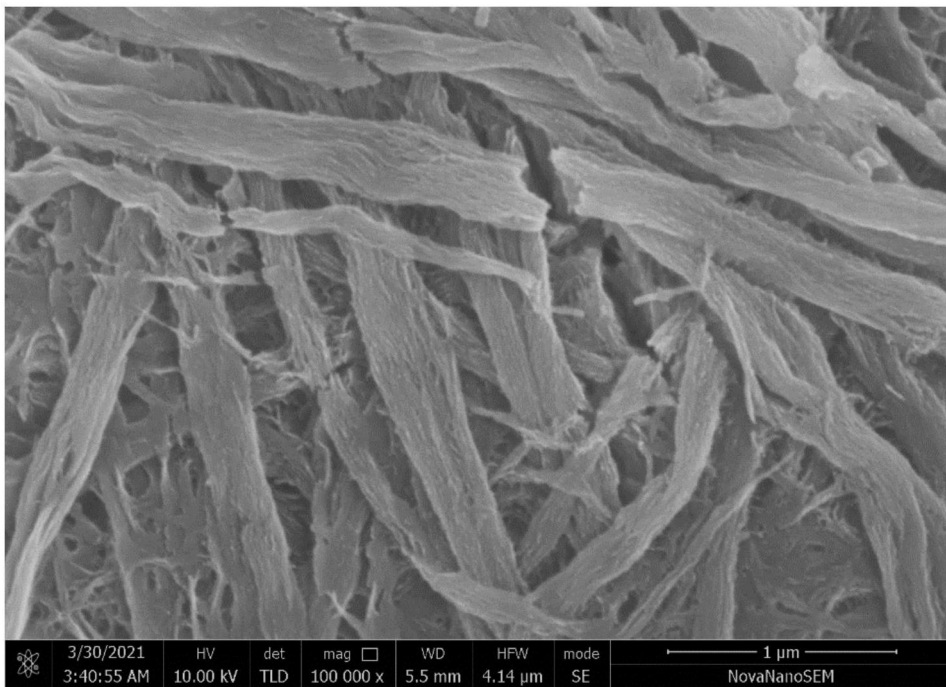


图16

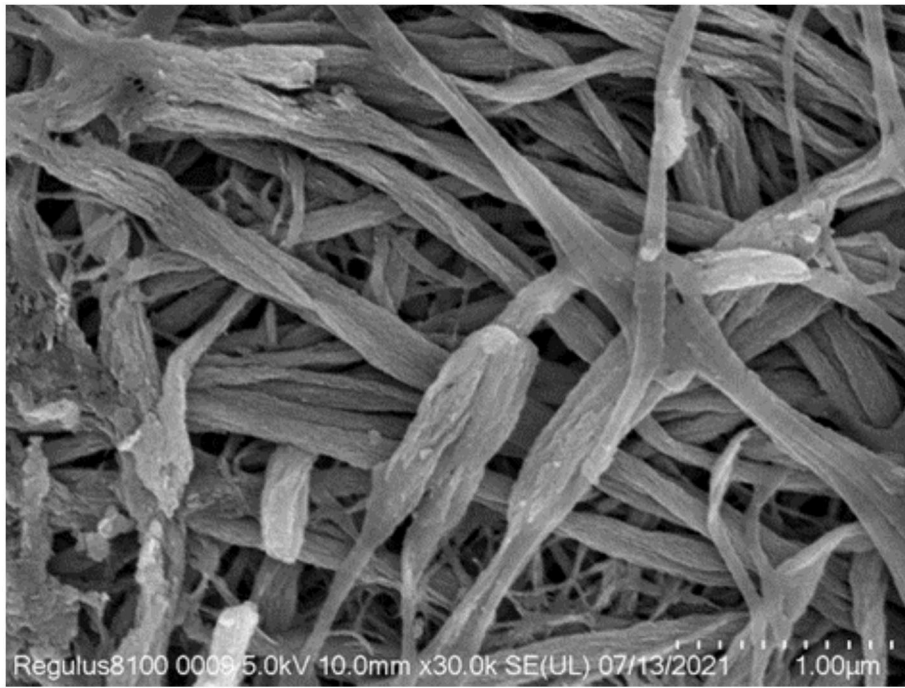


图17