

羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备及其在骨组织再生中的应用

彭晰明¹综述, 周楚超²杨艳清²审校

(1.武汉科技大学医学部医学院 湖北 武汉 430065; 2.武汉市第三医院暨武汉大学附属同仁医院整形外科 湖北 武汉 430060)

[摘要]羟基磷灰石人工骨是最有前途的生物医用材料之一, 在骨科领域和药物释放方面有着广泛的应用和研究。然而单独的羟基磷灰石脆性高, 降解速度慢, 限制了其在临床上的使用。聚合物在结构上与细胞外基质类似, 具有良好的生物相容性, 可调控的生物降解性。羟基磷灰石/壳聚糖复合材料具有良好的生物相容性和合适的力学性能, 逐渐成为骨修复生物材料研究的热点。本文综述了羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备及其在骨组织再生中的应用, 并对羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的研究发展方向进行展望。

[关键词]羟基磷灰石; 壳聚糖; 复合材料; 生物材料; 药物递送

[中图分类号]R681 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455 (2025) 03-0189-04

Preparation of Hydroxyapatite/Chitosan Composite and Its Application in Bone Tissue Regeneration

PENG Ximing¹, ZHOU Chuchao², YANG Yanqing²

(1.Department of Medicine, Medical College of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China; 2.Department of Plastic Surgery, Wuhan Third Hospital, Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

Abstract: Hydroxyapatite (HA) artificial bone is one of the most promising biomedical materials and has been widely used and studied in the field of orthopedics and drug delivery. However, hydroxyapatite alone has high fragility and slow degradation, which limits its clinical use. The polymer is structurally similar to the extracellular matrix, has good biocompatibility, and can be regulated for biodegradability. Hydroxyapatite/chitosan composite has gradually become a research hotspot for bone repair biomaterials due to its good biocompatibility and suitable mechanical properties. This article reviews the preparation of hydroxyapatite/chitosan composite and its application in bone tissue regeneration. The research and development of hydroxyapatite/chitosan composites are also prospected.

Key words: hydroxyapatite; chitosan; composite materials; biomaterial; drug delivery

目前, 因感染、肿瘤、外伤性骨折和退行性疾病导致骨缺损疾病的患者数量正逐年上升, 采用生物材料进行骨缺损修复的需求也越来越大。统计数据表明, 从2016年到2021年, 全球生物材料市场的费用从709亿美元增长至1 491.7亿美元^[1]。骨缺损修复的金标准是自体骨移植, 但其存在供体有限、多次手术等弊端, 同种异体骨移植存在免疫排斥反应、疾病传播风险等不足受到了限制。因此, 开发出更好的技术和替代材料迫在眉睫。近年来, 各种生物材料, 如金属、生物聚合物、生物活性玻璃、可注射水泥、磷酸钙和复合材料已被广泛应用于骨组织工程^[2]。

磷酸钙是骨的主要无机成分(约60%), 也是牙釉质的主要成分(约90%), 它是天然骨移植的替代品, 以不同的形式存在, 如粉末、颗粒、陶瓷、水泥和涂层^[3]。

根据溶解性能, 磷酸钙的降解率大小顺序为: 一水合磷酸钙>磷酸四钙 \approx α -磷酸三钙>二水磷酸二钙>磷酸八钙> β -磷酸三钙>缺钙羟基磷灰石>羟基磷灰石(HA)>氟磷灰石(FA)。在这些磷酸钙中, 羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)在生理条件下具有良好的稳定性, 能够整合到相应的骨结构中促进骨再生, 因此成为了生物医学应用中最常用的磷酸盐材料^[4]。然而, 羟基磷灰石的力学性能较差, 其在生物医学领域的应用目前仅限于粉末和金属材料上的涂层。通过分析天然骨组织的结构和化学成分, 构建仿生化合物可能在一定程度上能提高生物材料的机械性能^[5]。

壳聚糖(Chitosan, CS)是一种天然氨基多糖, 具有活性羟基和氨基官能团, 具有优异的生物学性能和反应活

基金项目: 湖北省中央引导地方科技发展专项(编号: 2022BGE264); 武汉市知识创新专项(编号: 2022020801010546)

通信作者: 杨艳清, 主任医师; 研究方向为整形修复; E-mail: yangyq0106@163.com

第一作者: 彭晰明, 硕士; 研究方向为骨缺损修复; E-mail: 1623422798@qq.com

性,而且其分子结构与胶原蛋白相似,可以用来模拟细胞外基质,已广泛应用于骨组织工程领域。近年来,围绕HA/CS复合材料进行了广泛的研究,发现HA/CS复合材料不仅可以作为骨再生的支架,还可以作为药物载体。该文对HA/CS复合材料的制备方法、在骨组织再生中的应用进行综述,旨在为HA/CS材料的生物医学应用提供新的思路。

1 羟基磷灰石与壳聚糖的基本特点

羟基磷灰石(HA)是一种天然存在的磷酸钙,是人体骨骼中数量最多的无机成分。骨骼的无机矿物由离子取代的HA晶体组成,该晶体是由碳酸化磷灰石结构中的磷酸根离子或羟基取代碳酸根离子形成。羟基磷灰石的化学式为 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$,钙磷比为1.67,每个晶化单元为六方晶系,含有的羟基可以被氟化物、氯化物或碳酸根取代,分别生成氟磷灰石、氯磷灰石或碳酸磷灰石。

壳聚糖(CS)是由 β -(1,4)连接的N-乙酰氨基葡萄糖单元组成的线型聚合物,通过化学或酶促反应从甲壳素的去乙酰化中获得,当脱乙酰度达到50%左右时,称为壳聚糖。壳聚糖可在酸性介质中发生溶解,含有的氨基和羟基使其成为一种高活性的多糖,具有一定的阳离子特性,可以与带负电荷的有机分子相互作用。因此,壳聚糖具有良好的生物相容性、生物降解性、生物活性、抗菌性能和低生物毒性,并且其分子结构具有良好的热稳定性和化学稳定性,这些特性使壳聚糖在生物医学领域具有广泛的应用前景。

2 羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备

2.1 溶液共混法:制备HA/CS复合材料最简单的方法是将HA颗粒与CS溶液进行混合,在不同的条件下进行处理,制备成一定的形状和尺寸。Ait Said H等^[6]采用固液混合法制备了羟基磷灰石/壳聚糖/环丙沙星复合材料,制备的复合材料的抗压强度1~6 MPa,与松质骨的抗压强度相当,且具有良好的抗菌性能,有望成为骨修复和治疗骨感染的理想材料。Ying R等^[7]通过共沉淀法制备了均质分散的纳米羟基磷灰石(nHAP)胶体溶液,再与制备的壳聚糖/乙酸溶液进行混合冷冻干燥制备了不同nHAP含量的nHAP/CS复合支架,支架显示出良好的细胞附着,生物相容性和成骨分化性能。Szczepa A等^[8]采用湿化学法制备了HA纳米晶体,加入壳聚糖水溶液中,微波辐射下制备的HA/CS纳米结构复合材料具有一定的粘弹性,可以防止颗粒迁移到周围组织中,是一种具有良好生物活性和骨传导性的可吸收骨替代材料。

2.2 蒸发铸造法:蒸发铸造法是通过浇铸和蒸发的方法将一种或多种溶剂从聚合物中蒸发,通过沉淀形成膜。Xianmiao C等^[9]采用溶剂浇铸和蒸发制备了不同配比的HA/CS复合膜,观察到羟基磷灰石保持纳米尺寸并均匀分布在复合膜中,细胞实验表明复合膜具有良好的生物相容性,是可生物降解GBR膜的一种优良材料。Li X等^[10]也采用浇

铸和溶剂挥发法制备了一系列纳米羟基磷灰石nHA/CS交联复合膜,通过改变复合膜中nHA的含量,可获得吸水率为830%~1800%,拉伸强度为30~73 Mpa的复合膜,细胞实验表明复合膜无明显细胞毒性,可以作为骨组织工程应用的载体。

2.3 涂层法:涂层法也称为电化学沉积,通常用于制备生物医学应用的复合生物材料。基于磷酸钙和壳聚糖聚合物的复合材料可以通过电化学方法制备成涂层,沉积HA颗粒和CS大分子。Yan L等^[11]采用电化学沉积,利用壳聚糖在钛表面原位共沉积制备了HA-CS-NPs和Ag-NPs的复合涂层,发现该复合涂层能快速诱导磷灰石生成,具有良好的生物活性。与对照组相比,复合涂层的抗磨性能和抗菌性能得到了提高。Karimi N等^[12]采用涂层法制备了不同浓度壳聚糖增强羟基磷灰石-氧化石墨烯(CS-GO-HA)复合涂层,发现0.5 mg/ml壳聚糖电沉积的三元复合涂层成功地改善了材料的生物活性和细胞活性,具有良好的骨植入应用前景。虽然涂层法在体外被发现是有效的,但制备的复合支架在用作涂层剂时仍面临着各种限制。理想的种植体涂层必须满足特定的要求,如良好的生物相容性、生物活性、足够的表面粗糙度、孔隙率、机械性能以及骨整合性能。同时,在种植体整合和整个骨愈合过程中,包覆剂必须逐渐降解,而涂层植入物在人体条件下的降解过程相关研究较少。

2.4 共沉淀法:共沉淀法是将羟基磷灰石的前驱液与壳聚糖溶液混合,调整合适的温度和pH,使羟基磷灰石和壳聚糖析出。Yamaguchi I等^[13]采用共沉淀法制备了均匀纳米结构的壳聚糖/羟基磷灰石复合材料,其具有良好的机械弹性,可以形成各种不同的形状,在饱和水蒸汽中进行热处理可以提高机械强度。Zima A等^[14]开发了一种在室温下逐步共沉淀的方法,制备的不同壳聚糖含量的HA/CS颗粒(CS含量分别为17wt%和23wt%)具有优异的机械强度和化学稳定性。Chen J等^[15]将壳聚糖溶液与包裹淫羊藿苷(ICA)的乙醇溶液混合,在高压静态微胶囊系统下制备了ICA/HA/CS复合微球,发现成骨细胞在复合微球周围表现出较好的促进成骨细胞黏附和增殖的能力,可以推测以壳聚糖为载体的复合微球在骨缺损修复中具有潜在的应用前景。

2.5 3D打印:在整形外科领域,三维生物打印(3D打印)或增材制造技术是制备生物材料最有前途的未来趋势之一。3D生物打印是对生物材料的逐层沉积,具有较高的结构复杂性和设计灵活性,能够使生物材料精确地分布在三维空间中,来更好地模拟天然组织。3D打印技术分为熔融打印、喷墨打印、挤出式生物打印、生物绘图。熔融打印是用于快速成型、建模和制造的最古老的3D打印技术,它在提高尺寸精度、材料质量、减少制造时间等方面有着明显的优势^[16]。喷墨打印,也称按需打印或逐点生物打印,是基于天然或合成生物墨滴沉积的非接触复制方法,在生物材料的3D打印方面有着良好的应用前景^[17-18]。挤出

式生物打印是生物医学应用中最常用的3D打印方法之一,它是通过螺丝、活塞或使用加压空气通过机械力的形式以可控的方式连续挤出^[19-20]。生物绘图是另一种用于生物制造和组织工程的增材制造技术,它基于高能光源或长波长激光,使用不同的注射器挤出管状或椭圆形的材料,来进行生物活性材料的快速成型^[21]。Demirtas TT等^[22]将壳聚糖溶液与纳米羟基磷灰石的复合材料结合再与细胞混合进行3D打印,获得了良好的机械性能和高活性的细胞平台。Zafeiris K等^[23]采用喷墨打印制备了羟基磷灰石/壳聚糖晶格状微结构支架,其孔隙率和互连性与天然骨组织接近。Yousefiasl S等^[20]采用挤出式生物打印制备了海藻酸盐和羟基磷灰石取代的壳聚糖纳米复合支架,Chit/Alg/5HA支架具有合适的孔隙率和平均孔径,而且具有更高的细胞活力和成骨分化潜力,是骨缺损修复的优良材料。

3 羟基磷灰石/壳聚糖复合材料在骨组织再生中的应用

3.1 金属离子掺杂羟基磷灰石/壳聚糖复合材料: 骨矿物是基于结晶度较差的碳酸盐磷灰石和其他磷灰石的取代基类似物形成的,因此羟基磷灰石与骨组织的修复密不可分。近年来,羟基磷灰石结构中的金属离子取代已引起人们的广泛研究,包括锌、铜、银、铁、钾、镁、钠、铅、锶等。Saravanan S等^[24]通过冷冻干燥技术在壳聚糖中引入银离子制备了CS/nHAp/nAg复合支架,体外抗菌实验表明,复合支架对革兰氏阳性菌和阴性菌均有较好的抗菌活性,而对大鼠成骨细胞和人骨肉瘤细胞无生物毒性,表明该复合支架在骨重建中具有控制种植体相关细菌感染的潜力。Mansour SF等^[25]采用微波辅助共沉淀法在HA中掺杂Ag⁺和Mg²⁺制备纳米羟基磷灰石/壳聚糖复合材料,其形状、尺寸和结晶度与天然骨相似,并发现Ag⁺的加入提高了其抗菌作用,Mg²⁺加入提高了其力学性能(最大抗压强度约为15 Mpa)。Afifi M等^[26]利用铸造技术制备了含有羟基磷灰石与壳聚糖掺杂Mg/Sr的生物复合材料,其具有良好的生物相容性和降解性能,随着镁离子浓度的增加,抗压强度由(7.17±1.1) Mpa提高到(15.1±1.5) Mpa。Panda S等^[27]利用冷冻干燥法制备了锶掺杂羟基磷灰石/壳聚糖(SrHA/CS)纳米杂化支架,其与人骨髓间充质干细胞具有良好的细胞相容性、良好的黏附性,且支架中释放出的Sr²⁺增强了碱性磷酸酶活性、细胞外基质矿化以及成骨相关的I型胶原和碱性磷酸酶的表达水平,促进了骨组织再生。Ressler A等^[28]采用选择性激光熔融法制备了锶-硒-锌-镁羟基磷灰石复合材料,其具有良好的抗压强度(30.25 Mpa)和较大的孔隙度,对细胞附着和增殖具有促进作用。Huang Z等^[29]采用沉淀法和冷冻干燥法制备了锶/壳聚糖/羟基磷灰石/去甲斑蝥素复合物,发现与对照组相比,BiSrHA/CS复合材料具有良好的抗肿瘤、抗感染和成骨性能。

3.2 羟基磷灰石/壳聚糖复合给药系统: 骨感染疾病的治疗是一个复杂而漫长的过程,传统的治疗方法包括长期全身

用药和手术切除^[30]。然而,研究表明长期大剂量使用药物会抑制骨吸收而引起一定的副作用,药物载体的设计可以显著改善骨感染疾病的治疗^[31],它能在一定时间内抵达目标部位,达到足够的药物浓度,而不会产生全身毒性。HA因其尺寸可控、表面活性高、易于修饰等优点而被作为传递各种生物活性分子的药物载体^[32]。Uskokovic V等^[33]通过在药物表面涂覆壳聚糖来克服HAP纳米颗粒中小分子的突然释放,并在3周的时间内促进了零级释放动力学,符合骨髓炎抗生素治疗的临床最佳范围。Ding R^[34]采用微加工技术和乳化法制备HA/CS微球并负载聚聚乙烯亚胺/骨形态发生蛋白2(PEI-pBMP2)复合体,形成了一种新型GAM系统,其最大负载量达到(59.79±1.85)%,并且可以缓慢地控制质粒释放,释放效果长达21 d,而贴附在复合体上的细胞也可以吸收质粒,导致靶蛋白持续分泌,从而高效促进骨再生。Gao H等^[35]采用共沉淀法制备了米诺环素-羟基磷灰石/壳聚糖(Mino-HA/CS)复合材料,第2天发现复合材料以持续和受控的方式释放安全剂量的米诺环素长达28 d,抗菌实验表明其对金黄色葡萄球菌和牙龈卟啉单胞菌具有良好的抗菌活性。与对照组相比,Mino-HA/CS能有效促进成骨细胞的生长,促进牙周骨再生。有学者通过上颌骨再生的交联技术制备了负载多西环素(DX)的HA/CS复合纤维,对DX的体外控释性能进行定量研究,发现HA的浓度决定了DX的控释特性^[35]。

4 小结和展望

由单一化合物组成的传统生物材料在物理化学和生物学特性方面存在一些缺点,限制了其在生物医学领域的应用。目前,创造有机/无机植入材料来模拟骨组织用于骨缺损修复是骨组织工程中的主要挑战之一。通过改变复合材料的制备方法,可以获得与天然骨组织最相似的HA/CS复合材料,并且其孔隙率、生物相容性、生物降解能力也得到了改善。与传统制备技术相比,三维生物打印等先进技术的发展使复合支架的制备具有可控的特性(内部结构、孔隙度和互连性)和高度复杂的结构,已成为组织工程领域的重要工具。羟基磷灰石是一种具有独特结构的生物材料,通过掺杂金属离子,可以改善其生物学特性和提高机械性能。掺杂其他金属,如稀土金属(镧、铈、钇、钆和钐)和多离子取代物可能为原位治疗应用提供新的方法。

近年来,HA/CS复合材料作为药物输送系统引起了研究者的广泛关注。药物输送系统的有效性取决于各种参数,如微结构(比表面积、渗透性和孔隙率)、载体基质的降解及药物溶解性。然而,药物分子与HA/CS载体表面之间相互作用的机制尚未得到验证,仍需继续研究,来开发出更适合的复合材料作为药物输送系统。

[参考文献]

[1] Vukajlovic D, Parker J, Bretcanu O, et al. Chitosan based polymer/

- bioglass composites for tissue engineering applications[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019,96:955-967.
- [2] Wang H, Xu Z, Li Q, et al. Application of metal-based biomaterials in wound repair[J]. *Eng Regen*, 2021,2:137-153.
- [3] Eliaz N, Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications[J]. *Materials*, 2017,10(4):334.
- [4] Mondal S, Pal U. 3D hydroxyapatite scaffold for bone regeneration and local drug delivery applications[J]. *J Drug Del Sci Technol*, 2019,53:101131.
- [5] Dziadek M, Stodolak-Zych E, Cholewa-Kowalska K. Biodegradable ceramic-polymer composites for biomedical applications: A review[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017,71:1175-1191.
- [6] Ait Said H, Noukrati H, Oudadesse H, et al. Formulation and characterization of hydroxyapatite-based composite with enhanced compressive strength and controlled antibiotic release[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021,109(10):1942-1954.
- [7] Ying R, Wang H, Sun R, et al. Preparation and properties of a highly dispersed nano-hydroxyapatite colloid used as a reinforcing filler for chitosan[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020,110:110689.
- [8] Szcześ A, Hołysz L, Chibowski E. Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017,249:321-330.
- [9] Xianmiao C, Yubao L, Yi Z, et al. Properties and in vitro biological evaluation of nano-hydroxyapatite/chitosan membranes for bone guided regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2009,29(1):29-35.
- [10] Li X, Nan K, Shi S, et al. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite/chitosan cross-linking composite membrane intended for tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2012,50(1):43-49.
- [11] Yan L, Xiang Y, Yu J, et al. Fabrication of antibacterial and antiwear hydroxyapatite coatings via in situ chitosan-mediated pulse electrochemical deposition[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017,9(5):5023-5030.
- [12] Karimi N, Kharaziha M, Raeissi K. Electrophoretic deposition of chitosan reinforced graphene oxide-hydroxyapatite on the anodized titanium to improve biological and electrochemical characteristics[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019,98:140-152.
- [13] Yamaguchi I, Tokuchi K, Fukuzaki H, et al. Preparation and microstructure analysis of chitosan/hydroxyapatite nanocomposites[J]. *J Biomed Mater Res*, 2001,55(1):20-27.
- [14] Zima A. Hydroxyapatite-chitosan based bioactive hybrid biomaterials with improved mechanical strength[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2018,193:175-184.
- [15] Chen J, Pan P, Zhang Y, et al. Preparation of chitosan/nano hydroxyapatite organic-inorganic hybrid microspheres for bone repair[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015,134:401-407.
- [16] Wasti S, Adhikari S. Use of biomaterials for 3D printing by fused deposition modeling technique: a review[J]. *Front Chem*, 2020,8:315.
- [17] Kumar S, Nehra M, Kedia D, et al. Nanotechnology-based biomaterials for orthopaedic applications: Recent advances and future prospects[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020,106:110154.
- [18] Komlev V S, Popov V K, Mironov A V, et al. 3D printing of octacalcium phosphate bone substitutes[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2015,3:81.
- [19] Trachtenberg J E, Placone J K, Smith B T, et al. Extrusion-based 3D printing of poly(propylene fumarate) scaffolds with hydroxyapatite gradients[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2017,28(6):532-554.
- [20] Yousefiasl S, Sharifi E, Salahinejad E, et al. Bioactive 3D-printed chitosan-based scaffolds for personalized craniofacial bone tissue engineering[J]. *Eng Regen*, 2023,4(1):1-11.
- [21] Pan T, Song W, Cao X, et al. 3D bioplotting of gelatin/alginate scaffolds for tissue engineering: influence of crosslinking degree and pore architecture on physicochemical properties[J]. *J Mater Sci Technol*, 2016,32(9):889-900.
- [22] Demirtaş T T, Irmak G, Gümüşderelioglu M. A bioprintable form of chitosan hydrogel for bone tissue engineering[J]. *Biofabrication*, 2017,9(3):35003.
- [23] Zafeiris K, Brasinika D, Karatza A, et al. Additive manufacturing of hydroxyapatite-chitosan-genipin composite scaffolds for bone tissue engineering applications[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021,119:111639.
- [24] Saravanan S, Nethala S, Pattnaik S, et al. Preparation, characterization and antimicrobial activity of a bio-composite scaffold containing chitosan/nano-hydroxyapatite/nano-silver for bone tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2011,49(2):188-193.
- [25] Mansour S F, El-dek S I, Dorozhkin S V, et al. Physico-mechanical properties of Mg and Ag doped hydroxyapatite/chitosan biocomposites[J]. *New J Chem*, 2017,41(22):13773-13783.
- [26] Afifi M, El-Naggar M E, Muhammad S, et al. Chemical stability, morphological behavior of Mg/Sr-hydroxyapatite@chitosan biocomposites for medical applications[J]. *J Mater Res Technol*, 2022,18:681-692.
- [27] Panda S, Biswas C K, Paul S. A comprehensive review on the preparation and application of calcium hydroxyapatite: A special focus on atomic doping methods for bone tissue engineering[J]. *Ceramics Int*, 2021,47(20):28122-28144.
- [28] Ressler A, Kamboj N, Ledinski M, et al. Macroporous silicon-wollastonite scaffold with Sr/Se/Zn/Mg-substituted hydroxyapatite/chitosan hydrogel[J]. *Open Ceramics*, 2022,12:100306.
- [29] Huang Z, Sun H, Lu Y, et al. Strontium/Chitosan/Hydroxyapatite/Norcantharidin composite that inhibits osteosarcoma and promotes osteogenesis in vitro[J]. *Bio Med Res Int*, 2020,2020:9825073.
- [30] Masters E A, Trombetta R P, de Mesy B K, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining "biofilm", "acute vs. chronic osteomyelitis", "the immune proteome" and "local antibiotic therapy"[J]. *Bone Res*, 2019,7:20.
- [31] Bigi A, Boanini E. Calcium phosphates as delivery systems for bisphosphonates[J]. *J Funct Biomater*, 2018,9(1):6.

- [32]Tao F, Ma S, Tao H, et al. Chitosan-based drug delivery systems: From synthesis strategy to osteomyelitis treatment - A review[J]. Carbohydr Polym, 2021,251:117063.
- [33]Uskoković V, Desai T A. In vitro analysis of nanoparticulate hydroxyapatite/chitosan composites as potential drug delivery platforms for the sustained release of antibiotics in the treatment of osteomyelitis[J]. J Pharm Sci, 2014,103(2):567-579.
- [34]Ding R, Liu Y, Cheng D, et al. A novel gene-activated matrix composed of PEI/plasmid-BMP2 complexes and hydroxyapatite/chitosan-microspheres promotes bone regeneration[J]. Nano Res,

2022,15(7):6348-6360.

- [35]Gao H, Ge K, Xu Y, et al. Controlled release of minocycline in hydroxyapatite/chitosan composite for periodontal bone defect repair[J]. Dent Mater J, 2022,41(3):346-352.

[收稿日期]2023-09-21

本文引用格式: 彭晰明, 周楚超, 杨艳清. 羟基磷灰石/壳聚糖复合材料的制备及其在骨组织再生中的应用[J]. 中国美容医学, 2025,34(3):189-193.

光甘草定提取、功效及表面修饰的研究进展

许珺莹^{1,2} 综述, 程路诗^{1,2} 王安宁¹ 李安章^{1,2} 审校

(1.广州梵之容化妆品有限公司 广东 广州 510000; 2.广州青囊生物科技有限公司 广东 广州 510000)

[摘要] 光甘草定具有广泛的药理作用, 目前也是我国化妆品行业中主要的美白原料。本文将对光甘草定的提取、功效及作用机制, 表面修饰进行综述, 为光甘草定在化妆品中应用及开发提供一定的研究思路。近年来, 国内外实验表明光甘草定具有美白、抗炎、抗氧化功效, 目前的实验大多是在细胞和动物实验基础上, 对于光甘草定的临床应用需要进一步的实验研究。

[关键词] 光甘草定; 提取; 功效; 表面修饰

[中图分类号] R961 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2025) 03-0193-06

Research Progress on Extraction, Efficacies and Surface Modification Methods of Glabridin

XU Junying^{1,2}, CHENG Lushi^{1,2}, WANG Anning¹, LI Anzhang^{1,2}

(1.Guangzhou Fanzhirong Cosmetics Co., LTD., Guangzhou 510000, Guangdong, China; 2.Guangzhou Qingnang Biotechnology Co., LTD., Guangzhou 510000, Guangdong, China)

Abstract: As glabridin has a wide range of pharmacological properties, it currently has been one of the main whitening ingredients in Chinese cosmetics industry. In this paper, the extraction methods, mechanisms of its efficacies, surface modification methods were reviewed, to provide some research ideas for the application and development of glabridin in cosmetics. In recent years, domestic and foreign experiments have shown that glabridin has whitening, anti-inflammatory and antioxidant effects. However, these studies are mostly based on cell and animal experiments. Clinical research on glabridin is necessary to carry out in the future.

Key words: glabridin; extraction; efficacy; surface modification methods

甘草在我国目前已知最早的医方著作《五十二病方》中记载, 是247种药物其中之一, 汉代《神农本草经》中将其列为上等药物^[1]。1976年, Tamots等首次分离光甘草定(Glabridin), 并且描述了它的结构, 由于光甘草定在光果甘草(*Glycyrrhiza glabra* L.)中含量较少仅占0.2%^[2], 提取高纯度的光甘草定有一定的难度。有数据显

示光甘草定相关文献与药理学、医学相关较多, 其中化学研究方向的文献大多数与光甘草定的提取、纯化以及通过表面修饰提高光甘草定稳定性及透皮吸收相关, 关于化妆品中功效研究方向的文献较少。随着光甘草定在化妆品中的应用日益广泛, 我国化妆品新法规体系对化妆品功效宣称倍加关注, 本文就光甘草定目前在药理学和皮肤学方

通信作者: 李安章, 副研究员; 研究方向为生物化学与生物技术。E-mail: lianzhang@grainrain.com.cn

第一作者: 许珺莹, 技术主管; 研究方向为日用化妆品应用。E-mail: xujunying@grainrain.com.cn