

# 海藻酸钠调控羟基磷灰石纳米棒的低温快速合成

马 丽, 朱建华, 黄 磊

(安徽工业大学 冶金减排与资源综合利用教育部重点实验室, 马鞍山 243002)

**摘 要:** 以海藻酸钠为晶体生长调节剂, 在水热条件下制备了形貌均匀、高长径比的羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)单晶纳米棒。通过 X 射线衍射(XRD)、傅里叶红外光谱(FT-IR)、场发射扫描电镜(FE-SEM)、透射电镜(TEM)以及同步热分析(TG/DSC)等测试方法对合成产物进行了表征, 探索了反应温度和时间对产物的结晶度、组成以及形貌的影响, 并提出了 HA 纳米棒的合理生长机理。研究表明, 80℃水热条件, 反应 24 h, 对于均匀、低有机吸附量的 HA 单晶纳米棒合成较有利。对纳米棒的不同生长阶段的微结构分析表明: 晶体生长经历了成核、表面调控、继续生长和取向搭接四个阶段。

**关 键 词:** 羟基磷灰石; 海藻酸钠; 纳米棒; 水热法

中图分类号: TQ174 文献标识码: A

## Rapid Synthesis of Hydroxyapatite Nanorods at Low Temperature Controlled by Sodium Alginate

MA Li, ZHU Jian-Hua, HUANG Lei

(Key Laboratory of Metallurgical Emission Reduction & Resources Recycling, Anhui University of Technology, Maanshan 243002, China)

**Abstract:** Hydroxyapatite (HA) nanorods with uniform morphology and high aspect ratio were prepared by hydrothermal method using alginate (SA) as controlling agent. The samples were characterized by XRD, FTIR, SEM, TEM and TG/DSC to detect the effects of temperature and time on the crystallinity, composition and morphology of the final products. Meanwhile, the growth mechanism of HA nanorods was explored. Experiments showed that uniform HA nanorods with low organic composition could be well synthesized *via* hydrothermal method at 80℃ after 24 h. Investigations on the microstructures of nanorods revealed that their growth could be divided into four stages: initial nucleation, surface regulation, continuous growth and oriented attachment.

**Key words:** hydroxyapatite; sodium alginate; nanorods; hydrothermal method

借助生物矿化的基本原理进行仿生合成一直是科学界追求的目标。生物矿物的优异性能不仅表现在其特殊的功能(光学、机械强度等), 还在于其微观尺度的精巧自组装, 这都是人工合成材料无法比拟的。如牙釉质则是由尺寸均匀的羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HA)纳米棒与固态基质交错组装而成<sup>[1]</sup>。HA 作为哺乳动物牙齿和骨骼的主要

无机相<sup>[2-3]</sup>, 具有良好的生物相容性和优越的机械性能, 一直备受人们关注。

目前, 棒状<sup>[4]</sup>、球状<sup>[5]</sup>、梭状<sup>[6]</sup>、片状<sup>[7]</sup>及纤维状<sup>[8]</sup>等不同形貌可控 HA 的制备成为研究的热点。而棒状形貌 HA 作为最接近于牙齿和骨骼构建基元的形貌而备受青睐。在生物矿物中, 尺寸均匀构建基元的合成是制备优异性能复合材料的关键, 而一

收稿日期: 2012-05-30; 收到修改稿日期: 2012-09-12

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(21101004); 安徽工业大学研究生创新基金

National Natural Science Foundation of China (21101004); Graduate Innovation Foundation of Anhui University of Technology

作者简介: 马 丽(1987-), 女, 硕士研究生. E-mail: malimei000@sina.com

通讯作者: 朱建华, 副教授. E-mail: zjianhua@ahut.edu.cn

维材料的高长径比也为其作为可控孔径支架材料提供结构基础。Chen 等<sup>[9]</sup>借用水热法制备了具有一定组装结构的 HA 纳米棒,但产物长径比较低,且有机成分含量较高;Zhang 等<sup>[10]</sup>采用仿生合成路线,用 PVP 为添加剂,合成了低有机含量的 HA 纳米棒,但耗时长达 5 d,且产物均匀性差。Wang 等<sup>[11]</sup>通过不同有机分子调控合成了尺寸可控的 HA 纳米棒,但是制备温度高达 200℃。因此,如何在较低温度及较短合成时间条件下实现形貌均匀、高长径比 HA 的合成具有一定的研究价值。

海藻酸钠(Sodium Alginate, SA)是从海藻中提取的线性嵌段天然多糖,分子中大量的羧基能够与水溶液中的高价阳离子紧密结合,形成交联网络结构的水凝胶体系,减缓溶液中离子的释放,控制合成速率,以控制产物形貌。且 SA 还因具有良好的生物相容性和优良的生物降解能力,能促进细胞的生长<sup>[12-13]</sup>,已被广泛用于多孔材料<sup>[14]</sup>、支架复合材料<sup>[15-16]</sup>、膜状材料<sup>[17]</sup>及中空材料的合成<sup>[18]</sup>等领域。而 SA 作为晶体生长调节剂用于 HA 纳米棒的合成还未见报道。本研究采用 SA 调控晶体生长,在低温条件下,快速合成了高长径比、形貌均匀且低 SA 吸附量的 HA 单晶纳米棒,并通过跟踪反应过程揭示其可能的生长机理。

## 1 实验方法

### 1.1 实验原料与方法

在强磁力搅拌下,依次向 0.1 L 去离子水中加入 CaCl<sub>2</sub>(0.1 mol)和 SA(0.06 g, Sigma- Aldrich),搅拌至形成均匀的粘性混合溶液。按照 Ca/P 为 1:1 的摩尔比缓慢加入(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 固体,继续强力搅拌至形成均匀的过饱和前驱体溶液。利用氨水调节前驱体溶液 pH=10.5,继续搅拌 30 min。将混合液倒入 50 mL 的反应釜中,定容 40 mL,设定不同的反应温度(60、80、100 和 120℃)和反应时间(8、16 和 24 h)。反应结束后,产物在反应釜中自然冷却,用去离子水反复洗涤数次,离心后置于 80℃ 的烘箱中干燥 12 h 备用。

### 1.2 HA 的表征

采用 D8 Advance 型多晶 X 射线衍射仪(德国)对产物进行物相分析,2θ 范围 20°~70°,Cu 靶;采用 JSM-6490LV 型场发射扫描电镜(日本)对产物形貌进行表征,并采用 Jeol 2010 型透射电镜(日本)在 200 kV 下进行高分辨(HRTEM)和选区电子衍射(SAED)分析研究产物的晶体结构;采用 Nicolet

6700 型傅里叶红外光谱仪(美国)对样品化学基团进行分析;采用 STA 449 F3 Jupiter 型同步热分析仪(德国)对样品有机成分含量进行分析。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应温度对合成产物的影响

图 1 为不同水热温度下产物的 SEM 照片。可以看出,温度对晶体形貌有较大影响。60℃ 时,主要为团聚的颗粒,分散性较差,且无明显棒状产物。显然,较低的反应温度不利于一维结构的生成;80℃ 时,明显有尺寸均匀的纳米棒产生,直径在 80 nm 左右,长度在 4~6 μm;随着反应温度继续升高(100 和 120℃),合成的纳米棒直径分布范围变宽(50~250 nm),纳米棒长度下降(表 1)。这与 SA 在合成过程中的作用有关。较高温度条件下,原先与 SA 络合的钙被释放出来,反应速度加快,同时有可能引起二次成核,使得产物不均匀。此外,在继续生长过程中,SA 在纳米棒表面的吸附减弱(将在后文生长机理部分详细讨论),使得晶体沿着直径方向生长,导致直径的增大。

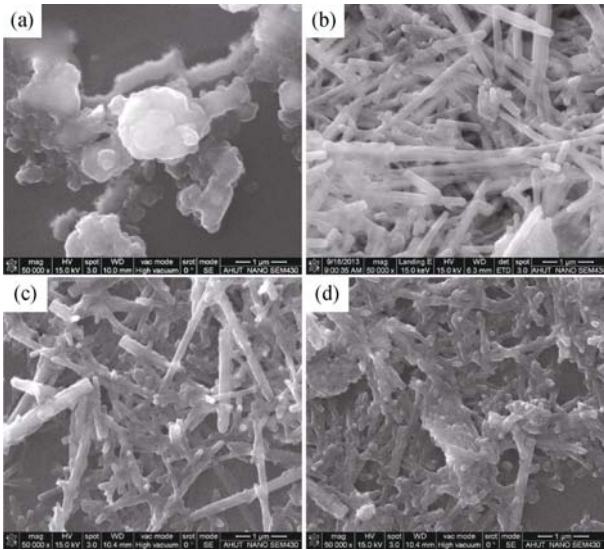


图 1 不同水热温度条件下产物的 SEM 照片  
Fig. 1 SEM images of synthesized products by hydrothermal method at 60℃ (a), 80℃ (b), 100℃ (c) and 120℃ (d) for 24 h

表 1 不同合成温度下产物直径及长度  
Table 1 Diameter and length of HA products prepared at various temperatures

| Products    | 60℃ | 80℃    | 100℃   | 120℃   |
|-------------|-----|--------|--------|--------|
| Diameter/nm | —   | 40–120 | 50–250 | 50–250 |
| Length/μm   | —   | 4–6    | 2–4    | 1–3    |

XRD 衍射图谱(图 2)显示不同温度条件下的合成产物均为 HA(PDF No. 09-0432,  $a=b=0.9418$  nm,  $c=0.6884$  nm, 空间群  $P6_3/m$ )。随反应温度的升高, HA 的结晶度不断提高, 衍射峰变窄, 说明产物晶粒尺寸不断增大。值得注意的是, (002)的衍射峰相对强度随温度产生了较大变化。80℃时, (002)的相对峰强高达 63.6%, 远高于标准卡片的 40.0%, 表明晶体沿着  $c$  轴取向生长; 当水热温度为 60℃时, (002)的相对峰强基本和标准卡片持平; 100℃和 120℃时, (002)的衍射峰相对强度分别降低为 60.9%和 39.3%。因此, 水热 80℃对于 HA 沿  $c$  轴取向生长最有利。同时, HA 晶胞结构决定了其具有沿着  $c$  轴排列生长的优势<sup>[19]</sup>, 但长径比一般在 20 以内。本研究中 HA 的长径比最高可达 75, 说明了 SA 极大地促进了 HA 沿着  $c$  轴生长的趋势。

图 3 为不同温度条件下合成 HA 的 FTIR 图谱。1096、1032、960、606 和 564  $\text{cm}^{-1}$  附近是  $\text{PO}_4^{3-}$  的特征谱带。其中前两处为  $\text{PO}_4^{3-}$  的非对称伸缩振动峰, 960  $\text{cm}^{-1}$  为其对称伸缩振动峰, 其余为弯曲振动峰; 631  $\text{cm}^{-1}$  附近为  $-\text{OH}$  的摆动振动峰, 这些特征谱带进一步证实合成产物为 HA, 587 和 554  $\text{cm}^{-1}$  的分裂峰则表明产物已经结晶<sup>[20]</sup>。60、100 和 120℃反应条件下合成的产物, 在 1460 和 1401  $\text{cm}^{-1}$  附近还出现了较为明显的  $\text{CO}_3^{2-}$  的特征谱带, 这种在 1400~1500  $\text{cm}^{-1}$  间的 C-O 反对称伸缩振动吸收峰出现了分裂, 说明  $\text{CO}_3^{2-}$  已经进入到 HA 晶格内部, 形成碳酸羟基磷灰石, 而不是单独的以碳酸盐或自由  $\text{CO}_3^{2-}$  的形式存在的单峰<sup>[21]</sup>。通过图谱还可以

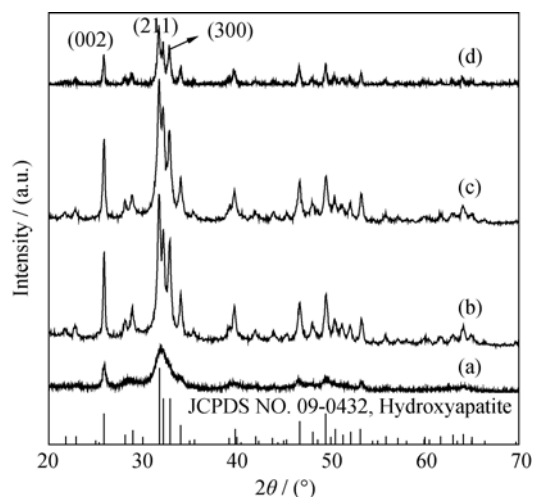


图2 不同水热温度条件下产物的 XRD 图谱

Fig. 2 XRD patterns of synthesized products by hydrothermal method at 60℃ (a), 80℃ (b), 100℃ (c) and 120℃ (d) for 24 h. Tick marks below the patterns corresponding to the position of the Bragg reflections of the HA (JCPDS 09-0432)

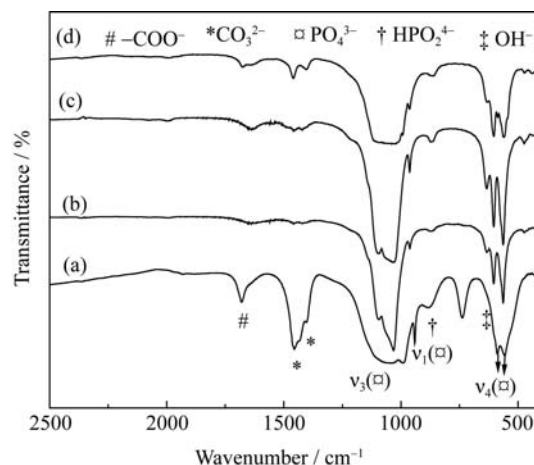


图3 不同水热温度条件下产物的 FTIR 图谱

Fig. 3 FTIR spectra of synthesized products by hydrothermal method at 60℃ (a), 80℃ (b), 100℃ (c) and 120℃ (d) for 24 h

看出, 产物在 1636  $\text{cm}^{-1}$  附近都出现  $-\text{COO}^-$  的特征谱带, 说明产物均不同程度地吸附有 SA, 因 80℃产物主要为较均匀的棒状产物, 表面较光洁, 吸附的 SA 含量相对较少。在 882  $\text{cm}^{-1}$  附近还出现了  $\text{HPO}_4^{2-}$  的特征谱带, 这是由于合成 HA 过程中 Ca/P 过低造成的缺钙现象<sup>[22]</sup>。

结合 SEM、XRD 和 FTIR 分析, 可以看出较佳的水热反应温度为 80℃, 该温度下有利于合成形貌均匀、有机含量低且长径比高的 HA 纳米棒。SA 在反应过程中能有效地调控高长径比一维结构的生成。

对 80℃的合成产物进行了 TEM 和 HRTEM 分析, 由图 4(a)可以看出纳米棒的直径约 80 nm, 长径比较高。HRTEM(图 4(b))图片显示纳米棒具有良好的结晶性, 晶格条纹清晰, 0.344 和 0.526 nm 的晶格间距分别对应于 HA 的(002)和(101)晶面。SAED 花样呈规则的矩形点阵, 表明 HA 纳米棒为正交相单晶, 晶体沿着<002>方向生长。

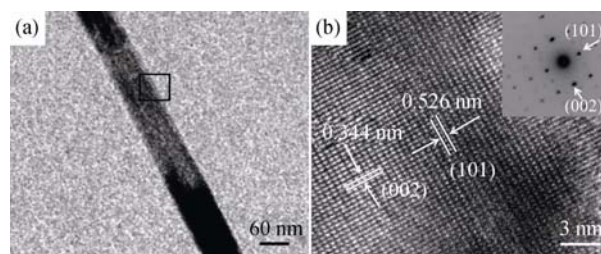


图4 80℃水热温度下反应 24 h 产物的 TEM 和 HRTEM 照片及选区电子衍射图

Fig. 4 TEM image (a) and HRTEM image (b) of synthesized products by hydrothermal method at 80℃ for 24 h

Inset shows the selected area diffraction pattern (SAED) in b, and the zone axis is [020]



借助于 TG/DSC 方法, 分析了 80℃ 条件下产物的有机含量。图 5(a,b) 分别为纯 SA 和合成 HA 的 TG/DSC 图谱。相比于纯 SA 的曲线变化, 将 HA 热分解过程分为四个阶段: 第一阶段(~200℃), 产物中吸附水和结构水先后失去, 形成两个吸热峰, 水分仅占产物的 1.61%; 第二阶段中(~625℃), SA 开始分解为较稳定的中间相, 羧基放出 CO<sub>2</sub>, 相邻-OH 脱水碳化; 第三阶段, 出现了两个较为平缓的放热峰, 分别对应于 SA 进一步分解为 Na<sub>2</sub>O(~690℃), 及 HA 中少量 CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 的分解(~850℃); 在 850℃ 后, HA 开始脱水, 水与碳高温下反应, 吸热并放出大量气体, 同时, HA 向  $\beta$ -TCP 相( $\beta$ -磷酸三钙)的转化, 而 950~1050℃ 放热峰为  $\beta$ -TCP 向稳定的  $\alpha$ -TCP 转化放热所致。根据分析计算得到, 该条件下产物中 SA、水分、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 的含量分别约为 0.80%、1.51% 和 0.05%, 有机含量相对较低。

## 2.2 反应时间对合成产物的影响

借助多种分析手段, 实验详细跟踪了不同反应时间 HA 纳米棒的合成。研究表明, 在最初原料混合形成的过饱和溶液中, 首先形成无定形磷酸钙相

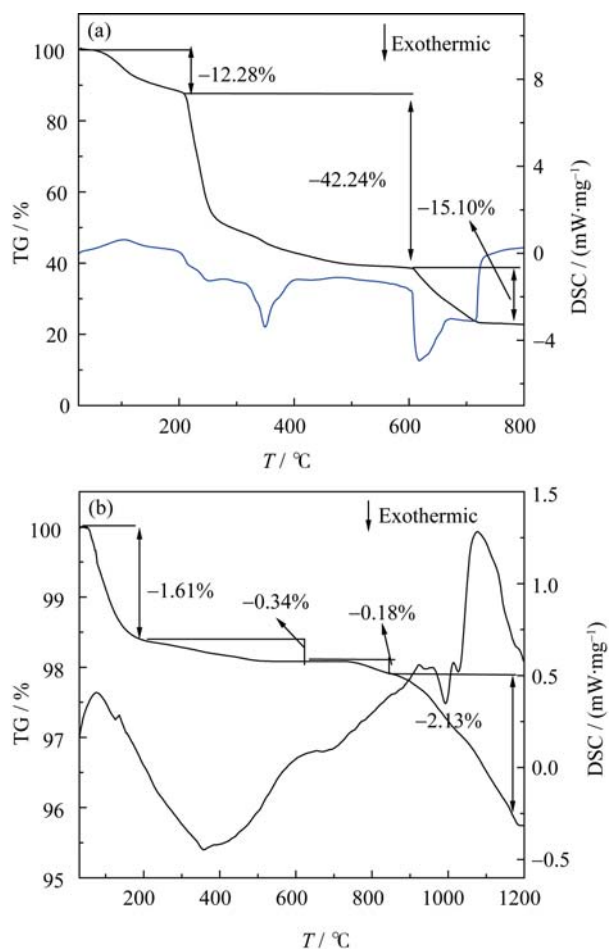


图 5 纯 SA 和合成产物的 TG/DSC 图谱

Fig. 5 TG/DSC patterns of pure SA and synthesized product by hydrothermal method for 24 h at 80℃:

(a) Pure SA; (b) Synthesized product

(amorphous calcium phosphate, ACP)<sup>[23]</sup>; 水热反应 8 h 后, 得到形貌不规则的产物(图 6(a)), TEM 照片显示该产物主要由直径在 3~5 nm 的纳米针及其它片状物构成(图 6(b)). XRD 图谱证实其组成为 ACP(峰包)、磷酸八钙(octacalcium phosphate, OCP)和 HA 的混合相(图 7(a)). 其中 OCP 为一种不稳定中间相, 在水热条件下可以向稳定相 HA 转化。HRTEM 照片也显示了三相的共存(图 6(c)): A 为无定形区域, 对应于 ACP 相; B 为规则的正交相 HA, 晶格间距  $d_4=0.230$  nm,  $d_5=0.253$  nm, 分别对应于 HA 的(301)和(212)晶面; 其余区域则为 OCP 相区, 晶格间距  $d_1=0.283$  nm,  $d_2=0.233$  nm 和  $d_3=0.246$  nm 分别对应于 OCP 的(260)、(271)和(170)晶面。FFT 图片的环状花样显示产物具有多晶特性。

当反应进行 16 h 时, XRD 显示产物中 HA 的衍射峰增强(图 7(b)), OCP 衍射峰减弱, 且 ACP 峰包消失。说明 ACP 相完全结晶, 同时亚稳定的 OCP 相通过 Ostwald 熟化大量向 HA 相转化<sup>[24-25]</sup>。SEM 照片显示, 此时已有少量 HA 纳米棒产生(图 6(d))。借助 TEM 对该阶段进一步分离的产品进行分析, 可以观察到长短不一纳米棒的共存(图 6(e))。同时, 有些纳米棒的表面会吸附一定量的纳米颗粒(图 6(e)插图), 棒

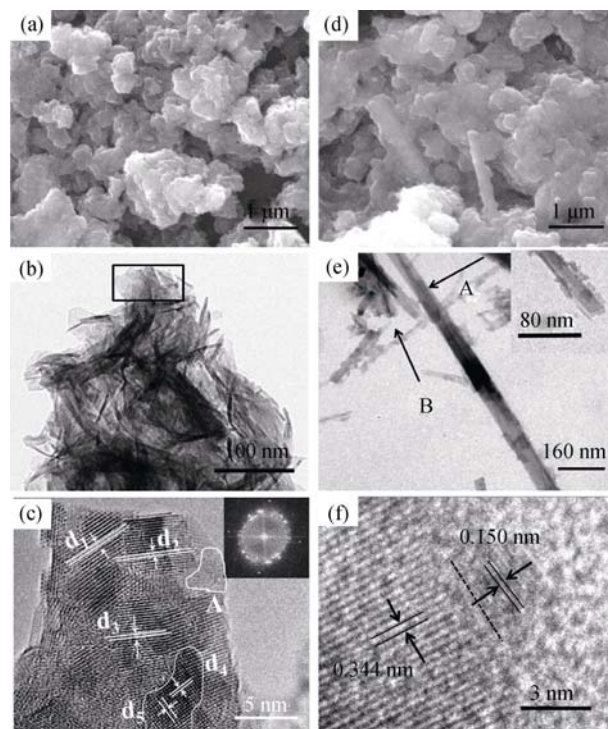


图 6 80℃ 水热下不同时期产物的 SEM(a, d)、TEM(b, e)和 HRTEM(c, f)照片及快速傅里叶转换图片

Fig. 6 SEM (a), TEM (b) and HRTEM (c) images of initial precipitation after 8 h with inset showing the Fast Fourier Transform image (FFT) in (c), and (d-e) SEM (d), TEM (e) and HRTEM (f) images of products after 16 h with inset showing the magnified area in (e)

All products were synthesized by hydrothermal method at 80℃

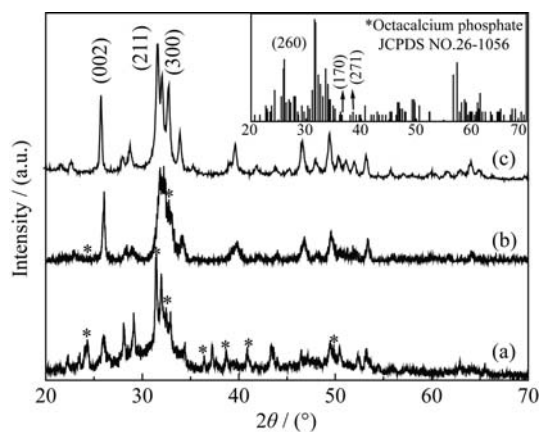


图7 80℃水热不同时期产物的XRD图谱

Fig. 7 XRD patterns of synthesized products by hydrothermal method at 80℃ for 8 h (a), 16 h (b) and 24 h (c)

状结构的顶端会分裂出较小尺寸纳米棒( $D=10\sim20$  nm,  $L=40\sim100$  nm), 从图 6(e)中 A 点, 还观察到了棒与棒之间首尾衔接现象。图 6(f)为(e)中插图的 HRTEM 照片, 可以清晰看到 HA 纳米颗粒吸附在较长的棒表面, 但颗粒的晶面此时还未与长棒取向一致。而在最终产物中(图 4(a)), 这些现象全部消失, 产物结晶度高。说明在后续的反应中, 晶体通过调节方向, 相同的晶面发生了融合, 即取向搭接<sup>[26-27]</sup>, 实现高长径比纳米棒的合成(图 1(b))。

图 8 为不同阶段合成 HA 的 FTIR 图谱。当 HA 结构中的  $-\text{OH}$  与其它离子相互作用时, 其峰位会发生不同程度的偏移<sup>[28]</sup>。该研究中, 随着时间的延长,  $-\text{OH}$  吸收峰不断蓝移( $3489\sim3572$   $\text{cm}^{-1}$ ), 反映了 HA 与 SA 作用关系的变化。反应 8 h 时, SA 中  $\text{C}=\text{O}$  基团与  $-\text{OH}$  形成了氢键<sup>[29]</sup>,  $-\text{OH}$  位于  $3489$   $\text{cm}^{-1}$ ; 反应

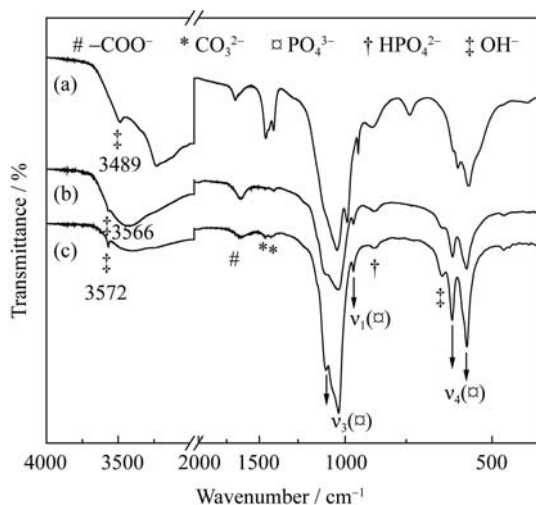


图8 80℃水热不同时期产物的FTIR图谱

Fig. 8 FTIR spectra of synthesized products by hydrothermal method at 80℃ for 8 h (a), 16 h (b) and 24 h (c)

16 h 时,  $-\text{OH}$  的吸收峰蓝移至  $3566$   $\text{cm}^{-1}$ , SA 与 HA 开始分离; 当反应至 24 h 后,  $-\text{OH}$  蓝移至标准峰位, SA 与 HA 化学作用消失。同时, 随反应进行,  $-\text{COO}^-$  的特征谱带强度逐渐降低, 也说明了产物吸附的 SA 量逐渐减少。

### 3 机理分析

根据上述结果, HA 纳米棒的生成过程可以分为四个阶段(图 9): 成核(I)、表面调控(II)、生长(III)和取向搭接(IV)。实验中线性共聚物 SA 通过 G 段和 M 段以三种方式链接而成(图 9(a)), 分子侧链含有的大量羧基可以有效的与无机组分相互作用, 不仅能够调控晶体的取向性生长, 控制反应速率, 还能调控 HA 的自组装过程。

在 Stage I 阶段, 常温条件下反应物通过快速混合, 形成饱和的前驱体溶液并快速成核, 形成大量由 SA 包裹的 ACP 颗粒; Stage II 是 ACP、OCP 和少量 HA 混合相的形成阶段。水热条件促使 ACP 向亚稳相 OCP 转化, 此时 SA 被部分释放到溶液中。同时, 少量的 OCP 可通过 Ostwald 熟化过程转化为稳定相。在该过程中, SA 通过氢键吸附在 HA 表面调控 HA 生长取向<sup>[30]</sup>。在 Stage III 中, 无定形相完全消失, OCP 持续向 HA 转化, 大量不均匀的纳米短棒生成。此时, OCP 表面仍吸附一定量的 SA, 其余大部分已释放到溶液中。在 HA 的生长过程中, SA 可以有效的吸附在 HA 的(001)晶面上, 调控其沿着一维方向生长。在 Stage IV 中, 纳米棒借助取向搭接方式形成形貌均匀的 HA 纳米棒。此时, OCP 完全转化为 HA, SA 绝大部分被释放到溶液中。但由于表面仍吸附 SA, 纳米棒之间通过氢键相互作用, 沿 HA 的  $c$  轴方向通过肩并肩(side-by-side)的方式定向排列。且纳米棒间的 SA 进一步被排出(图 9(c)), 而纳米搭接区域则通过不断调节晶格匹配方向发生区域融合, 最终形成均匀的高长径 HA 单晶纳米棒。可见, 在较低水热温度条件下, SA 一方面控制无定形-亚稳相-稳定相的转化过程, 另一方面有效的吸附在 HA 特定晶面, 促使其一维生长, 并通过取向搭接及 Ostwald 熟化等过程, 在较低温度下快速合成了形貌尺寸相对均匀的 HA 单晶纳米棒。

此外, 在整个过程中, SA 中大量的羧基与  $\text{Ca}^{2+}$  发生螯合作用, 形成海藻酸钙溶胶缓释源。随着反应的进行, 该复合粒子不断地释放出海藻酸和  $\text{Ca}^{2+}$ , 维持溶液中离子的相对平衡, 进而在一定程度上控制了反应速度, 最终合成了均匀的棒状 HA。

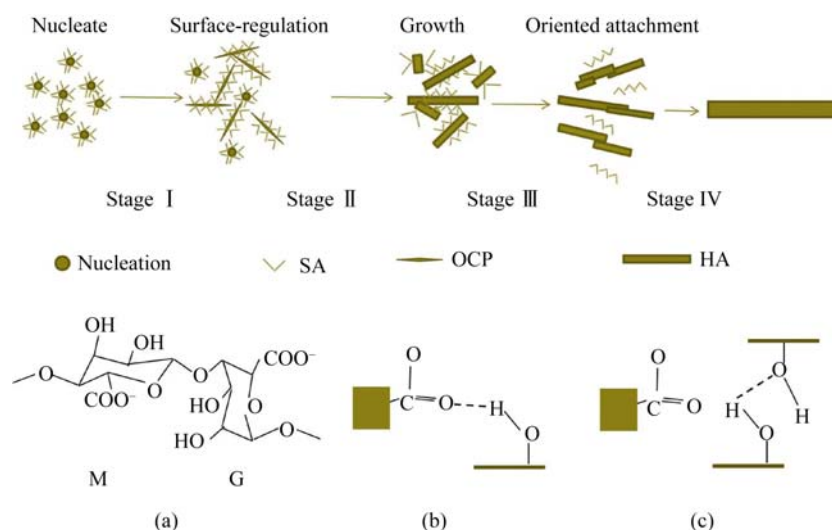


图9 HA纳米棒的形成机理的示意图  
Fig. 9 Formation mechanism of HA nanorods

## 4 结论

1) 在较低水热温度(80℃)和较短反应时间(24 h)下, 采用SA作为晶体生长调节剂, 制备出形貌均匀、长径比达60~75的HA单晶纳米棒; 晶体沿着<002>方向生长, 表面有机吸附含量较低, 为0.80%左右。

2) 水热条件下, HA纳米棒的生长经历了成核、表面调控、继续生长和取向搭接四个过程。

3) SA的作用主要表现在两方面: 一是在整个过程中, 可以有效地调控无定形相-亚稳相-稳定相的转化, 极大地促进了HA沿c轴生长的趋势; 二是作为Ca<sup>2+</sup>缓释源, 随反应持续释放Ca<sup>2+</sup>, 维持溶液中Ca<sup>2+</sup>的相对平衡, 控制了反应速率, 最终得到均匀棒状的HA。

## 参考文献:

- [1] PALMER L C, NEWCOMB C J, KALTZ S R, *et al.* Biomimetic systems for hydroxyapatite mineralization inspired by bone and enamel. *Chemical Reviews*, 2008, **108**(11): 4754–4783.
- [2] MA G B, LIU X Y. Hydroxyapatite: hexagonal or monoclinic. *Crystal Growth & Design*, 2009, **9**(7): 2991–2994.
- [3] LIANG X H, LYNN A D, KING D, *et al.* Biocompatible interface films deposited within porous polymers by atomic layer deposition (ALD). *Applied Materials & Interfaces*, 2009, **1**(9): 1988–1995.
- [4] YE W, WANG X X. Ribbon-like and rod-like hydroxyapatite crystals deposited on titanium surface with electrochemical method. *Materials Letters*, 2007, **61**(19/20): 4062–4065.
- [5] JIANG S D, YAO Q Z, ZHOU G T, *et al.* Fabrication of hydroxyapatite hierarchical hollow microspheres and potential application in water treatment. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2012, **116**(7): 4484–4492.
- [6] ESCUDERO A, CALVO M E, OCAÑA M, *et al.* Microwave-assisted synthesis of biocompatible europium-doped calcium hydroxyapatite and fluoroapatite luminescent nanospindles functionalized with poly(acrylic acid). *Langmuir*, 2013, **29**(6): 1985–1994.
- [7] VISWANATH B, RAVISHANKAR N. Controlled synthesis of plate-shaped hydroxyapatite and implications for the morphology of the apatite phase in bone. *Biomaterials*, 2008, **29**(36): 4855–4863.
- [8] NEIRA I S, KOLENKO Y V, LEBEDEV O I, *et al.* An effective morphology control of hydroxyapatite crystals via hydrothermal synthesis. *Crystal Growth & Design*, 2008, **9**(1): 466–474.
- [9] CHEN J D, WANG Y J, WEI K, *et al.* Self-organization of hydroxyapatite nanorods through oriented attachment. *Biomaterials*, 2007, **28**(14): 2775–2280.
- [10] ZHANG Y J, LU J J. A mild and efficient biomimetic synthesis of rodlike hydroxyapatite particles with a high aspect ratio using polyvinylpyrrolidone as capping agent. *Crystal Growth & Design*, 2008, **8**(7): 2011–2017.
- [11] WANG A, LIU D, YIN H B, *et al.* Size-controlled synthesis of hydroxyapatite nanorods by chemical precipitation in the presence of organic modifiers. *Materials Science and Engineering C*, 2007, **27**(4): 865–869.
- [12] LIANG Y H, LIU C H, LIAO S H, *et al.* Co-synthesis of cargo-loaded hydroxyapatite/alginate core-shell nanoparticles (HAP@Alg) as pH-responsive nanovehicles by a pre-gel method. *Applied Materials & Interfaces*, 2012, **4**(12): 6720–6727.
- [13] WANG L, SHELTON R M, COPPER P R, *et al.* Evaluation of sodium alginate for bone marrow cell tissue engineering. *Biomaterials*, 2003, **20**(24): 3475–3481.
- [14] ANDERSEN T, MELVIK J E, ALSBERG E, *et al.* Ionically gelled

- alginate foams: physical properties controlled by operational and macromolecular parameters. *Biomacromolecules*, 2012, **13**(11): 3703–3710.
- [15] XIE M, ZHANG Z B, ANDREASSEN J P, *et al.* Biocomposites prepared by alkaline phosphatase mediated mineralization of alginate microbeads, *Advances*, 2012, **2**: 1457–1465.
- [16] IWASAKI N, YAMANE S T, MAJIMA T, *et al.* Feasibility of polysaccharide hybrid materials for scaffolds in cartilage tissue engineering: evaluation of chondrocyte adhesion to polyion complex fibers prepared from alginate and chitosan. *Biomacromolecules*, 2004, **5**(3): 828–833.
- [17] MOURIÑO V, NEWBY P, PISHBIN F, *et al.* Physicochemical, biological and drug-release properties of gallium crosslinked alginate/nanoparticulate bioactive glass composite films. *Soft Matter*, 2011, **7**(14): 6705–6712.
- [18] LENG B X, JIANG F G, LU K B, *et al.* Growth of calcium carbonate mediated by slowly released alginate. *Crystal Engineering Communication*, 2010, **12**(3): 730–736.
- [19] VALLET-REGÍ, GONZÁLEZ-CALBET J M. Calcium phosphates as substitution of bone tissues, *Progress in Solid State Chemistry*, 2004, **32**(1): 1–31.
- [20] ZHANG X J, LIN D Y, YAN X H, *et al.* Evolution of the magnesium incorporated amorphous calcium phosphate to nano-crystallized hydroxyapatite in alkaline solution. *Journal of Crystal Growth*, 2011, **336**(1): 60–66.
- [21] CAO M, WANG Y, GUO C, *et al.* Preparation of ultra-high-aspect-ratio hydroxyapatite nanofibers in reverse micelles under hydrothermal conditions. *Langmuir*, 2004, **20**(11): 4784–4786.
- [22] HAO LI-JING, YANG HUI, ZHAO NA- RU, *et al.* Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite fibers precipitated by propionimide. *Journal of Inorganic Materials*, 2013, **28**(1): 63–68.
- [23] DING H C, PAN H H, XU X R, *et al.* Toward a detailed understanding of magnesium ions on hydroxyapatite crystallization inhibition. *Crystal Growth & Design*, 2014, **14**(2): 763–769.
- [24] ZENG H C. Synthetic architecture of interior space for inorganic nanostructures. *Journal of Materials Chemistry*, 2006, **16**: 649–662.
- [25] ZHANG Y J, LU J J, WANG J Q, *et al.* Synthesis of nanorod and needle-like hydroxyapatite crystal and role of pH adjustment. *Journal of Crystal Growth*, 2009, **311**(23/24): 4740–4746.
- [26] CHEN H F, TANG Z, CLARKSON B H, *et al.* Acellular synthesis of a human enamel-like microstructure. *Advanced Materials*, 2006, **18**(14): 1846–1851.
- [27] XU A W, MA Y R, CÖLFEN H. Biomimetic mineralization. *Journal of Materials Chemistry*, 2007, **17**: 415–449.
- [28] KIM H W, NOH Y J, KOH Y H, *et al.* Effect of CaF<sub>2</sub> on desiccation and properties of hydroxyapatite-zirconia composites for biomedical applications. *Biomaterials*, 2002, **23**(20): 4113–4121.
- [29] BERTONI E, BIGI A, FALINI G, *et al.* Hydroxyapatite/polyacrylic acid nanocrystals. *Journal of Materials Chemistry*, 1999, **9**: 779–782.
- [30] DONNERS J J J M, NOLTE R J M, SOMMERDIJK N A J M. Dendrimer-based hydroxyapatite composites with remarkable materials properties. *Advanced Materials*, 2003, **15**(4): 313–316.