

利用水产品加工副产物开发羟基磷灰石的研究进展

杨叶辉*

(福建省东山县海魁水产集团有限公司, 漳州 363000)

摘要: 2014年中国水产品产量6450万吨, 水产品加工过程中产生了约占水产品总重30%的副产物, 包括鱼鳞、鱼骨、墨鱼骨、贝壳等, 为充分利用上述副产物资源, 本文分别综述了近几年国内外从不同副产物中制备羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)的研究方法, 以及所制备的HAP在骨组织工程、药物缓释、癌细胞检测、水处理等领域的应用。此外, 本文对水产品加工副产物制备的HAP的应用前景进行了展望, 水产品加工副产物作为低值的生物废弃物, 以其制备的生物HAP材料应用于实践, 不仅实现了副产物的高值化利用, 更对生物医学、环境等领域做出了重要贡献。

关键词: 水产品加工副产物; 羟基磷灰石; 生物相容性

Research progress of developing hydroxyapatite by byproducts during aquatic products processing

YANG Ye-Hui*

(Fujian Dongshan Aquatic Products Group Co., Ltd., Zhangzhou 363000, China)

ABSTRACT: The amount of aquatic products of Chinese was 64.5 million tons in 2014, 30% byproducts of which were produced during aquatic products processing, including fish scale, fish bone, cuttlebone, seashell and so on. To fully utilize the above byproducts resources, the paper summarized the research methods for preparing hydroxyapatite (HAP) from different byproducts, and the applications of prepared HAP in bone tissue engineering, delayed-release of drugs, detection of cancer cells, water treating *etc.* at home and abroad. Moreover, the outlook for the application prospect of HAP was expected. As low-value biowastes, HAP from aquatic products processing byproducts, not only achieved high-value utilization of byproducts, but also made important contributions to biomedicine and environment fields.

KEY WORDS: aquatic products byproducts; hydroxyapatite; biocompatibility

1 引言

无毒和生物相容性的纤维和晶须的制备是当今最紧迫的任务之一。因为大多数已使用的纤维材料(包括已使用多年的石棉)被认为具有危害性。羟基磷灰石(hydroxyapatite,

HAP)是一种典型的生物材料, 化学式为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, $\text{Ca/P}=1.67$, 属六方晶系, 属 L_6PC 对称型和 P_{63} 空间群, 单个晶胞含 10 个 Ca^{2+} 、6 个 PO_4^{3-} 及 2 个 OH^- , 形成一个“离子交换柱”, 使其结构具有较好的稳定性^[1,2], 基于这样的结构, HAP 具有较强的吸附能力和良好的生物相容性。与

*通讯作者: 杨叶辉, 硕士, 工程师, 主要研究方向为水产品深加工和质量管理。E-mail: 286910681@qq.com

*Corresponding author: YANG Ye-Hui, Master, Engineer, Fujian Dongshan Aquatic Products Group Co., Ltd., Zhangzhou 363000, China. E-mail: 286910681@qq.com

普通 HAP 相比, 纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite, nHAP)的粒径大小为 1~100 nm, 由于其尺寸小, 比表面积大, 表面能高, 因而具有更高的生物活性^[3]。

HAP 主要由硝酸钙和无机磷酸盐通过化学方法合成, 由于近年来无机钙盐和磷酸盐的矿物数量受到限制, 且化学合成的 HAP 材料缺乏空间网状结构且孔隙无相互交通, 而天然材料转化后的生物 HAP 材料具有和人骨类似的结构, 且具有空间网状结构, 孔隙相互交通。随着海洋资源的开发与应用, 生物 HAP 成为新的研究热点^[4], 20 世纪 70 年代开始, 珊瑚状文石水热转化为 HAP 已经引起人们的研究兴趣, 已获准临床应用的 Interpore 系列产品, 即是由珊瑚转化形成的 HAP 材料, 但其资源稀缺且获取成本高, 因此, 寻求资源丰富且成本低的原材料具有重要的实际意义。据国家统计局发布的 2014 年国民经济和社会发展统计公报显示, 2014 年中国水产品产量 6450 万吨, 比上年增长 4.5%。其中, 养殖水产品产量 4762 万吨, 增长 4.9%; 捕捞水产品产量 1688 万吨, 增长 3.5%。由于水产品产量的快速增长, 水产品加工也得到了快速发展, 在加工过程中, 产生了约占水产品总重 30% 的副产物^[5], 其中包括鱼鳞、鱼骨、墨鱼骨、贝壳(牡蛎、贻贝、蛤、蛏等)等, 对环境产生了恶劣的影响。因此, 利用上述副产物开发生物材料不仅可解决环境污染问题, 而且还可以解决资源缺乏的问题, 提高副产物的附加值, 产生巨大的经济效益, 实现高值化利用。本文综述了国内外学者近年来以上述生物废弃物为原料制备羟基磷灰石的方法及其应用研究进展, 并对生物 HAP 的发展趋势进行了展望。

2 水产品加工副产物中羟基磷灰石的制备

2.1 鱼鳞羟基磷灰石的制备

鱼鳞中的矿物质以钙和磷含量最高, 主要以羟基磷灰石的形式存在^[6]。以鱼鳞为原料制备羟基磷灰石的方法主要有直接煅烧法和去胶原法。

2.1.1 直接煅烧法

直接将清洗好的鱼鳞高温煅烧, 方法简单, 但缺点是制备的 HAP 不纯, 为 HAP 和 β -磷酸三钙(β -TCP)的混合物, 且 Ca/P 比较低, 偏向于 β -TCP 的 Ca/P 比 1.50。Sawa 等^[7]将露斯塔野鲮(*Labeo rohita*)鱼鳞在 800 °C 直接煅烧, 所制备的 HAP 为 HAP 和 β -TCP 的混合物, 且 Ca/P 比为 1.57。Sockalingam 等^[8]研究了温度对由罗非鱼鱼鳞制备的 HAP 的分离和特性的影响。鱼鳞在不同温度下(800~1000 °C)进行热处理, 热重分析和 X 射线能谱分析结果表明罗非鱼鱼鳞的最佳煅烧温度为 800 °C, Ca/P 比为 1.598。

2.1.2 去除胶原法

以碱液、热水、酶等对鱼鳞进行处理以去除胶原蛋白, 洗净直接干燥或再次高温煅烧, 优点为可制备较纯的 HAP, Ca/P 比接近 1.67, 且颗粒多为纳米级。近年来, 国内外专

家陆续报道了用去胶原法提取鱼鳞中的 HAP, 效果明显^[9-14]。Sawa 等^[7]将露斯塔野鲮(*Labeo rohita*)鱼鳞在热 KOH 溶液处理以去除胶原蛋白, 然后在 900 °C 煅烧, 转化为结晶度良好的 HAP, Ca/P 比为 1.63, 颗粒为纳米级。原续波等^[13]以鲤鱼、鲢鱼为原料, 预先经过碱性溶液处理去胶原蛋白后, 再高温煅烧提取羟基磷灰石。经过 pH>10 的碱性溶液预处理后, 800 °C 煅烧鱼鳞 1 h 即可得到较纯的 HAP, Ca/P 比分别为 1.67 和 1.65, 颗粒为 100~200 nm 的超细微粒。Huang 等^[14]采用酶解法制备鱼鳞羟基磷灰石(FHAP), 仪器分析结果表明: FHAP 由纳米级的颗粒组成, Ca/P 比例为 1.76。

2.2 鱼骨羟基磷灰石的制备

2.2.1 热煅烧法

分为直接煅烧制备 HAP 和煅烧结合高能球磨法制备 HAP。直接煅烧制备的颗粒粒径多为微米级^[15-18], Venkatesan 等^[18]采用热煅烧法从大眼金枪鱼(*Thunnus obesus*)鱼骨中分离 HAP。鱼骨在 900 °C 的马弗炉中煅烧 5 h, 取样进行分析: 热煅烧法制备的 HAP 具有良好的结晶性, 尺寸为 0.3~1.0 μm , Ca/P 比为 1.65。

煅烧结合高能球磨法的方法是将去杂后的鱼骨先经过煅烧, 再将煅烧后的产物在高能球磨机中磨碎, 制备的 HAP 多为纳米级^[19,20]。Coelho 等^[20]采用热煅烧结合高能球磨法从巴西河鱼鱼骨中制备 HAP, 鱼骨预先在 900 °C 煅烧 8 h, 随后在高速球磨机中以 300 r/min 的速度磨碎, 取样进行分析, 制备的 HAP 粒径为 60 nm, Ca/P 比为 1.68, 接近于标准 HAP。

2.2.2 碱解法

将粉碎的鱼骨在碱溶液中加热以除去其中的有机物质和成胶物质, 离心, 沉淀物用纯水洗至中性, 并在烘干箱中干燥即可制得纳米羟基磷灰石。

Venkatesan 等^[18]采用碱解法从大眼金枪鱼(*Thunnus obesus*)鱼骨中分离 HAP。仪器分析结果表明, 碱解法制备的为纳米结构 HAP 晶体, 尺寸为 17~71 nm, Ca/P 比为 1.76。Venkatesan 等^[21]采用碱解法从三文鱼骨中分离出 nHAP, 分离的 HAP 用扫描电镜进行检测, 结果显示: 分离的 HAP 具有尺寸为 6~37 nm 的纳米结构。

上述方法中, 热煅烧结合高能球磨法和碱解法制备的 HAP 均为纳米结构, 但前者成本较高, 而后者操作简单, 成本低, 适用于实际生产。

2.3 墨鱼骨中制备羟基磷灰石

墨鱼又称乌贼, 墨鱼骨其实是墨鱼的“壳”, 墨鱼骨体积占到墨鱼本身体积的 9%。墨鱼骨(Cuttlebone)是一种多孔度达 90%, 但刚性的天然矿物材料, 主要化学成分是碳酸钙, 晶体结构是文石相^[22]。墨鱼骨和珊瑚具有相似的化学组成和结晶型, 更重要的是墨鱼骨来源广泛^[22]。国内外学

者一般通过水热反应将墨鱼骨转化为 HAP^[23-26]。

陶凯等^[25]以乌贼骨为原料, 高温高压条件下与磷酸氢二铵进行水热反应, 生成羟基磷灰石, 即乌贼骨转化羟基磷灰石材料(CBHA)。CBHA 材料在宏观上保持了多孔网状结构的特点, 网孔间相互交通; 在微观上出现了微球结构, 形成一种自组织的纳米材料体系。刘明^[26]以墨鱼骨为原料, 与磷酸氢二铵在特定条件下发生水热反应, 对水热反应产物进行表征, 结果表明: 墨鱼骨水热反应最终产物为羟基磷灰石, 即墨鱼骨转化 CBHA。制备得到的 CBHA, 垂直于(211)晶面的晶粒尺寸 D₂₁₁ 为 12.5 nm, 并保持良好的三维多孔结构。

2.4 贝壳中羟基磷灰石的制备

常见贝类主要包括: 牡蛎、贻贝、蛤、蛏等。贝壳的主要组成物质为碳酸钙、甲壳质和少量蛋白质, 其中有机物的含量只占 5% 左右, 而 95% 为无机矿物(碳酸钙)。贝壳羟基磷灰石的制备方法主要有化学沉淀法和水热法。

2.4.1 化学沉淀法

首先将贝壳高温煅烧生成氧化钙, 生成的氧化钙与硝酸反应生成硝酸钙, 在硝酸钙溶液中加入少量乙醇胺作为分散剂, 用盐酸或氨水调节溶液的 pH 值。按物质的量比 $n(\text{Ca})/n(\text{P})=1.67$, 将磷酸氢二铵缓慢加入至硝酸钙溶液中, 得到白色溶液, 静置一段时间, 过滤, 沉淀物依次经过水洗和醇洗, 烘干或进一步高温煅烧, 在碱性 pH 条件下, 可制备得纳米 HAP^[27-31]。

Rujitanapanich 等^[30]采用沉淀法从牡蛎壳中合成 HAP。首先, 牡蛎壳在 1200 °C 煅烧 2 h, 生成氧化钙; 氧化钙与硝酸反应生成硝酸钙; pH 值为 10.0, 室温条件下, 硝酸钙进一步与磷酸氢二铵反应, 生成的沉淀在 900 °C 煅烧 2 h 得到 HAP 粉。仪器分析结果显示, HAP 的晶体大小为 89.5 nm。金科等^[31]以废弃蛤蜊壳为原料, 采用化学沉淀法制备 HAP。通过仪器对样品进行表征, 结果显示, 制备的成品为纳米级 HAP, 粒径为 20~30 nm。

2.4.2 水热法

将贝壳破碎成块状或磨成粉状, 与相应质量的磷酸氢二胺置于高压釜内胆中, 再加入适量的蒸馏水, 贝壳中的碳酸钙和磷酸氢二胺在高温高压的水热环境下发生化学反应, 生成羟基磷灰石。反应结束后, 取出产物依次用去离子水、无水乙醇离心洗涤, 烘干。可制备得粒度超细的纳米 HAP^[32-34]。

蔡汝汝等^[34]以僧帽牡蛎壳粉末为原料, 通过水热反应合成 nHAP。运用仪器分析对制备的 HAP 进行表征, 结果显示牡蛎壳粉经水热反应后仍保持其原有形貌, 产物为部分 CO_3^{2-} 取代的片状 nHAP, 其结构及组成与人骨 HAP 相似, 细胞相容性良好。牡蛎壳粉末外表面方解石通过溶解重结晶过程转化为片状 nHAP, 内部方解石则经由固态局部规整离子交换反应转化为 nHAP。

上述两种方法制备的 HAP 均为 nHAP。其中, 化学沉淀法是制备羟基磷灰石的最常用的方法之一。此法装置简单, 操作简单, 容易制得组成均匀、粒度细小的 HAP 粉末, 但必须严格控制工艺条件, 否则易生成钙磷比较低的缺钙磷灰石。水热法制备的粉体具有晶粒发育完整、粒度小且分布均匀及颗粒团聚较小等优点。

3 羟基磷灰石的应用研究

3.1 骨组织工程中的支架材料

天然生物衍生羟基磷灰石因其与人体自然骨组成和结构极为相似, 并且有优异的生物相容性和生物活性^[35], 因此可成为一种新型的人骨缺损修复的支架材料^[14,36-42]。在成骨诱导性培养条件下, 鱼鳞羟基磷灰石颗粒(FHAP)颗粒促进成骨细胞分化和 MG63 细胞的矿化, 可用于人工骨制作^[14]。骨髓基质成骨细胞在墨鱼骨转化 CBHA 表面增殖良好, 表现出良好的细胞相容性。从而有可能成为具有良好骨整合性的基础, 该材料有可能成为一种新型的骨组织工程支架材料^[37-40]。将水热转化后的天然海洋骨 HAP 材料植入股骨缺损的大鼠体内 6 w, 发现移植周围有新骨生长, 一些新骨穿过 HAP 的孔隙相内生长。结果显示植入物有良好的生物活性和骨传导性, 表明转化天然海洋骨 HAP 能被用作骨缺损支架材料^[41]。将牡蛎壳转化 HAP 材料植入股骨缺损的新西兰大白兔体内, X 线摄片检查显示, 4 w 见材料周围新骨形成, 8 w 新骨明显增加, 16 w 新骨基本填充骨缺损, 24 w 材料完全降解^[42]。

3.2 水处理

世界范围内快速的工业化发展导致大量含有各种有毒物质的污水排出, 造成了严重的环境问题。污染物主要包括重金属离子、染料以及表面活性剂类物质。HAP 是一种具有很强吸附作用的新型的吸附材料, 对重金属离子和其他污染物有很强的吸附作用^[43-47]。

将热碱液脱胶后的罗非鱼鱼鳞用于去除水溶液中 Cd^{2+} , 脱胶鱼鳞对水溶液中 Cd^{2+} 的去除率达到 100%^[45]。由露斯塔野鲮(*Labeo rohita*)鱼鳞合成的 HAP 的潜在用途: 以最佳的效率去除 $\text{Cu}(\text{II})$ 。批次实验表明 $\text{Cu}(\text{II})$ 初始浓度 212.93 mg/L, pH 为 8.0, 接触 40 min, 最适合吸附 $\text{Cu}(\text{II})$, 去除率为 91.77%^[46]。由鱼鳞制备的纳米晶体羟基磷灰石(15~20 nm)作为吸附剂去除硒, 批次吸附实验结果表明, FHAP(15~20 nm)具有良好的吸附硒的能力^[47]。以蛤蜊壳为原料制备的 HAP 对 Pb^{2+} 有良好的吸附效果^[31]。

3.3 癌细胞检测

纳米羟基磷灰石(nHAP)是随着纳米技术发展起来的一种新的纳米材料, 由于 nHAP 晶格中的 Ca^{2+} 能被其他金属离子所取代, 可塑性较强, 将具有磁性或荧光特性的金属离子掺入其中, 可成为分子探针, 为 nHAP 在肿瘤治

疗及诊断中的进一步应用开拓了思路,目前受到国内外研究者的广泛关注^[48]。Zhang等^[49]基于遵循水热法制备的海贝壳生物矿化的HAP基板建立了一个荧光猝灭平台,和DNA分子信标进行了关联,通过由“off状态”(荧光猝灭)转变为“on状态”(荧光恢复)应用于癌细胞检测。游子毅^[50]利用台湾四大经济贝类中的文蛤壳与蚬壳,用水热转化的方式将文蛤壳与蚬壳改质为HAP。使得由贝壳转化后的HAP具有良好的生物相容性及骨吸收性。接着将材料掺杂稀土金属镧系元素铕(Eu^{3+})与钆(Gd^{3+})使水热转化后的贝壳同时具备荧光与磁性的生物荧光影像及核磁造影的双重功能。目前已知人体内癌细胞比正常细胞具有过量的叶酸受体的表现,因此可以作为癌细胞的标定。实验最后利用叶酸嫁接在已掺杂稀土金属镧系元素铕(Eu^{3+})与钆(Gd^{3+})的材料表面上,使之具有靶向的特性。在体外细胞实验使用HeLa人类子宫颈癌细胞及L929老鼠纤维母细胞,使细胞进行吞噬作用,因HeLa癌细胞表面具有过度表现的叶酸受体,可与较低叶酸受体的L929细胞对照,并经由共轭聚焦显微镜来观察嫁接上叶酸的材料对于癌细胞有靶向的功用。可证实贝类废弃物转化后的材料可同时具备双重模式显影技术及叶酸靶向性多功能的潜力。

3.4 其他

将热碱液脱胶后的罗非鱼鱼鳞用于5-氟尿嘧啶(5-Fu)的缓释载体^[45]。利用墨鱼骨制备的具有纳米结构的HAP材料可以用作药物缓释的载体^[51]。源于鲈鱼骨的生物羟基磷灰石已被有效利用作为制备多相铜酸催化剂的载体^[52]。鱼鳞HAP粉末与不同比例的成孔剂如淀粉压实,并且烧结至1000℃制成多孔微生物过滤器,能有效去除微生物^[53]。

4 展望

综上所述,目前从鱼鳞中制备HAP的较好的方法为去胶原法,制备的为纳米级的纯HAP;鱼骨中制备HAP的较好方法为碱解法,操作简单,成本低,适用于实际生产;墨鱼骨主要无机相组成为碳酸钙,晶体构型为文石型,与珊瑚具有相似的化学组成和结晶型,经水热反应,将文石碳酸钙经水热反应转化为纳米HAP,不仅保留了本身的多孔结构,并在大孔房架结构上自组装了新的微球结构;贝壳中制备HAP的较好方法为水热法,水热法制备的粉体具有晶粒发育完整、粒度小且分布均匀及颗粒团聚较小等优点,牡蛎壳晶型为方解石,通过水热反应制备的 CO_3^{2-} 取代的纳米HAP,其晶粒尺寸和组分均与人骨类似。上述副产物所制备的nHAP应用广泛,相比于鱼鳞和鱼骨,由于与人体HAP结构与组成相似,墨鱼骨和牡蛎转化HAP质量更高,应用前景更广;当前的研究多局限于体外或体内的动物实验,将其应用于人体的安全性有待进一步研究。

下一步的研究工作就是解决目前羟基磷灰石制备和应用中存在的问题,将水产品加工副产物开发HAP的技术

研发成果转化为生产力,应用于生物医学、环境等领域,缓解目前生物资源极度匮乏、环境污染的压力,实现副产物的高值化利用。

参考文献

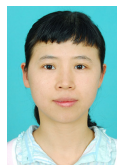
- [1] Masahiro Y, Hiroyuki S, *et al.* Hydrothermal synthesis of biocompatible whiskers [J]. *J Mater Sci*, 1994, 29(13): 3399–3402.
- [2] 曾芳. 鱼鳞胶原蛋白、明胶和羟基磷灰石综合提取研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
Zeng F. Comprehensive extraction research of collagen, gelatin and hydroxyapatite from fish scales [D]. Nanchang: Nanchang University, 2013.
- [3] 邓超, 陈彰旭, 谢曙光, 等. 纳米羟基磷灰石应用研究进展[J]. *广东化工*, 2009, 36(3): 45–47.
Deng C, Chen ZX, Xie SG, *et al.* Progress in application research of nano-hydroxyapatite [J]. *Guangdong Chem*, 2009, 36(3): 45–47.
- [4] Gergely G, Wéber F, Lukács I, *et al.* Nano-hydroxyapatite preparation from biogenic raw materials [J]. *Cent Eur J Chem*, 2010, 8(2): 375–381.
- [5] 石维焕, 许永安. 鱼鳞利用的研究进展[J]. *福建水产*, 2011, 33(4): 67–72.
Shi WH, Xu YA. The research progress of fish scale utilization [J]. *J Fujian Fish*, 2011, 33(4): 67–72.
- [6] 朱国君. 鱼鳞资源的综合开发利用[J]. *水产科技情报*, 2008, 35(2): 95–99.
Zhu GJ. Comprehensive utilization of fish scales [J]. *Fish Sci Technol Inf*, 2008, 35(2): 95–99.
- [7] Sawa H, Torii T, Nakata H, *et al.* Separation of hydroxyapatite from scales of fish [J]. *J Soc Mater Sci Japan*, 1996, 45(4): 455–458.
- [8] Sockalingam K, Yahya MA, Abdullah HZ. Preparation of hydroxyapatite from tilapia scales [J]. *Adv Mater Res*, 2015, 1087: 30–34.
- [9] 樊明宇, 员文杰, 邓承继, 等. 工艺条件对鱼鳞提取羟基磷灰石显微结构的影响[J]. *陶瓷学报*, 2013, 34(01): 31–34.
Fan MY, Yuan WJ, Deng CJ, *et al.* The effects of process parameters on the microstructure of hydroxyapatite from calcined fish scales [J]. *J Ceram*, 2013, 34(01): 31–34.
- [10] 杜海燕, 李春燕, 王慧, 等. 鱼鳞中羟基磷灰石的提取及显微结构的研究[J]. *电子显微学报*, 2001, 20(4): 457–458.
Du HY, Li CY, Wang H, *et al.* Study on extraction and microstructure of hydroxyapatite from fish scales [J]. *J Chin Elect Microsc Soc*, 2001, 20(4): 457–458.
- [11] 魏璇. 淡水鱼鱼鳞制备羟基磷灰石的研究[D]. 武汉: 湖北工业大学, 2011.
Wei X. Study on preparation of hydroxyapatite from freshwater fish scales [D]. Wuhan: Hubei Technology University, 2011.
- [12] Chittara Y, Yadav A, Ravi SM, *et al.* Effect of calcination temperature on quality of hydroxyapatite that fabricated from fish scale biowaste [C]. 23rd Int Confer Process Fabr Adv Mater, 2014, 01: 19–31.
- [13] 原续波, 杜海燕, 孙清池, 等. 鱼鳞中纳米生物羟基磷灰石的提取[J]. *硅酸盐学报*, 2004, 32(10): 1256–1259.
Yuan XB, Du HY, Sun QC, *et al.* Extraction of nano-bio-hydroxyapatite from fish scales [J]. *J Chin Ceram Soc*, 2004, 32(10): 1256–1259.
- [14] Huang YC, Hsiao PC, Chai HJ. Hydroxyapatite extracted from fish scale: Effects on MG63 osteoblast-like cells [J]. *Ceram Int*, 2011, 37(6): 1825–1831.

- [15] Fara ANKA, Yahya MAB, Abdullah HZ. Preparation and characterization of biological hydroxyapatite (HAp) obtained from tilapia fish bone [J]. *Adv Mater Res*, 2015, 1087: 152–156.
- [16] Ozawa M, Suzuki S. Microstructural development of natural hydroxyapatite originated from fish–bone waste through heat treatment [J]. *J Am Ceram Soc*, 2002, 85(5):1315–1317.
- [17] Boutinguiza M, Lusquiños F, Carlos AD, *et al.* Biological hydroxyapatite obtained from fish bone [J]. *Mater Sci Eng C*, 2012, 32(3):478–486.
- [18] Venkatesan J, Qian ZJ, Ryu B, *et al.* A comparative study of thermal calcination and an alkaline hydrolysis method in the isolation of hydroxyapatite from thunnus obesus bone [J]. *Biomed Mater*, 2011, 6(3): 35003–35014(12).
- [19] Lima WM, Weinand WR, Paesano A, *et al.* Effect of the calcination time of fish bones in the synthesis of hydroxyapatite [J]. *Mater Sci Forum*, 2005, 498:600–605.
- [20] Coelho TM, Nogueira ES, Weinand WR, *et al.* Thermal properties of natural nanostructured hydroxyapatite extracted from fish bone waste [J]. *J Appl Phys*, 2007, 101(8): 84701–84706.
- [21] Venkatesan J, Lowe B, Manivasagan P, *et al.* Isolation and characterization of nano-hydroxyapatite from salmon fish bone [J]. *Materials*, 2015, 8: 5426–5439.
- [22] 许桂兰. 基于墨鱼骨生物功能材料的制备及潜在应用[D]. 南京: 东南大学, 2008.
- Xu GL. Preparation and potential application basing on cuttlebone for biological functional materials [D]. Nanjing: Southwest University, 2008.
- [23] Rocha JHG, Lemos AF, Agathopoulos S, *et al.* Hydrothermal growth of hydroxyapatite scaffolds from aragonitic cuttlefish bones [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2006, 77A(1):160–168.
- [24] Liu JH, Wang DZ. Cuttlebone and its hydrothermal converting to hydroxyapatite [J]. *J Inorg Mater*, 2006, 21(2):433–440.
- [25] 陶凯, 毛天球, 陈富林, 等. 一种新型羟基磷灰石材料的制备及其细胞相容性探讨[J]. *生物医学工程学杂志*, 2006, 23(4): 887–890.
- Tao K, Mao TQ, Chen FL, *et al.* The preparation of a new hydroxyapatite and the study on its cytocompatibility [J]. *J Biomed Eng*, 2006, 23(4):887–890.
- [26] 刘明. 墨鱼骨转化羟基磷灰石的制备及其性能研究[D]. 海口: 海南大学, 2013.
- Liu M. Preparation of cuttlebone- converted hydroxyapatite and study on its properties [D]. Haikou: Hainan University, 2013.
- [27] 王德平, 王璐, 黄文昆. pH 值对化学沉淀法制备纳米 HAP 的影响[J]. *同济大学学报*, 2005, 33(01): 93–98.
- Wang DP, Wang L, Huang WC. Effect of pH value on nanosized hydroxyapatite synthesized through precipitation process [J]. *J Tongji Univ*, 2005, 33(01): 93–98.
- [28] Saryati, Sulistioso GS, Ari H, *et al.* Porous hydroxyapatite from clamshells [J]. *J Mater Sci*, 2012.
- [29] Ali NHM, Subuki I, Hussain IM. Synthesized hydroxyapatite powder from clamshell via chemical precipitation method [J]. *Adv Mater Res*, 2014, 911(911): 72–76.
- [30] Rujitanapanich S, Kumpapan P, Wanjanai P, *et al.* Synthesis of hydroxyapatite from oyster shell via precipitation [J]. *Energy Proc*, 2014, 56: 112–117.
- [31] 金科, 李振兴, 吴玟静, 等. 蛤蜊壳羟基磷灰石的制备及对 Pb^{2+} 的吸附性能[J]. *食品科学*, 2013, 34(13): 39–44..
- Jin K, Li ZX, Wu WJ, *et al.* Preparation of hydroxyapatite from clam shell and its adsorption capacity for Pb^{2+} [J]. *Food Sci*, 2013, 34(13): 39–44..
- [32] Wang G, Zhang WG, Tang J, *et al.* Hydroxyapatite transformed hydrothermally from natural porous material [J]. *J Funct Mater*, 2008, 39(12): 2038–2040.
- [33] Santhosh S, Prabu SB. Thermal stability of nano-hydroxyapatite synthesized from sea shells through wet chemical synthesis [J]. *Mater Lett*, 2013, 97(8): 121–124.
- [34] 蔡汝汝, 杨云, 孙珍珍, 等. 牡蛎壳纳米羟基磷灰石的制备与表征[J]. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2010, 49(5): 666–670.
- Cai RR, Yang Y, Sun ZZ, *et al.* Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite from oyster shell [J]. *J Xiamen Univ (Nat Sci Ed)*, 2010, 49(5): 666–670.
- [35] 翦新春, 成洪泉, 许春姣. 天然生物衍生支架材料在骨组织工程中的应用进展[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2003, 13(3):239–242.
- Jian XC, Cheng HQ, Xu CJ. Application progress of natural bio-derived scaffold materials for bone engineering [J]. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 13(3):239–242
- [36] Panda NN, Pramanik K, Sukla LB. Extraction and characterization of biocompatible hydroxyapatite from fresh water fish scales for tissue engineering scaffold [J]. *Bioproc Biosyst Eng*, 2014, 37(3): 433–440.
- [37] 刘明, 王小红, 刘钟馨, 等. 抗菌墨鱼骨转化羟基磷灰石的制备及其抗菌性能研究[J]. *化工新型材料*, 2014, 42(4): 207–211.
- Liu M, Wang XH, Liu ZX, *et al.* Preparation of antibacterial cuttlebone-converted hydroxyapatite and study on its antibacterial properties [J]. *New Chem Mater*, 2014, 42(4): 207–211.
- [38] 黄谢山, 刘明, 王江. 墨鱼骨转化羟基磷灰石制备及细胞相容性[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(16): 2532–2537.
- Huang XS, Liu M, Wang J. Preparation and cytocompatibility of cuttlebone-transformed hydroxyapatite [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2014, 18(16): 2532–2537.
- [39] Milovac D, Ferrer GG, Ivankovic M, *et al.* PCL-coated hydroxyapatite scaffold derived from cuttlefish bone: morphology, mechanical properties and bioactivity [J]. *Mater Sci Eng*, 2014, 34(34C):437–445.
- [40] Won S, Lee JM, Cheong J, *et al.* Evaluation of the biocompatibility of cuttlebone in mouse [J]. *J Vet Clin*, 2015, 32(5).
- [41] Xing Z, Vecchio KS. Conversion of natural marine skeletons as scaffolds for bone tissue engineering [J]. *Front Mater Sci*, 2013(2):103–117.
- [42] 薛恩兴. 天然海洋碳酸钙骨组织材料的研制及体内外相关试验研究[D]. 温州: 温州医学院, 2007.
- Xue EX. Research on the development of natural marine calcium carbonate bone tissue materials and the relevant research in vivo [D]. Wenzhou: Wenzhou Medical University, 2007.
- [43] Terasaka S, Kamitakahara M, Yokoi T, *et al.* Ability of hydroxyapatite synthesized from waste oyster shells to remove fluoride ions [J]. *Mater Trans*, 2015 (in press).
- [44] Ozawa M, Kanahara S. Removal of aqueous lead by fish-bone waste hydroxyapatite powder [J]. *J Mater Sci*, 2005, 40(4):1037–1038.
- [45] 朱坤坤. 脱胶鱼鳞吸附材料的制备及其应用研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2014.
- Zhu KK. Study on preparation and application of degummed fish scale for adsorption materials [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2014.

- [46] Mandala N, Mondal S, Mondal A, *et al.* Response surface modeling of Cu(II) removal from wastewater using fish scale-derived hydroxyapatite: application of Box-Behnken experimental design [J]. *Desalin Water Treat*, 2015(7):1-14.
- [47] Kongsri S, Janpradit K, Buapa K, *et al.* Nanocrystalline hydroxyapatite from fish scale waste: Preparation, characterization and application for selenium adsorption in aqueous solution [J]. *Chem Eng J*, 2013, s 215-216(2):522-532.
- [48] 许晓琳. 纳米羟基磷灰石在肿瘤诊治方面的应用[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9(6):477-479.
Xu XL. Application of hydroxyapatite nanoparticles in diagnosis and treatment of tumors [J]. *Chin J Interv Imag Ther*, 2012, 9(6): 477-479.
- [49] Zhang Y, Liu W, Banks CE, *et al.* A fluorescence-quenching platform based on biomineralized hydroxyapatite from natural seashell and applied to cancer cell detection [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(4):7556-7556.
- [50] 游子毅. 具备双重模式显影技术及叶酸靶向性功能之贝类废弃物转化羟基磷灰石制备与分析[D]. 台湾: 国立台湾海洋大学, 2012.
You ZY. Preparation and analysis of shellfish waste transformed hydroxyapatite with dual mode developing technology and folate targeting function [D]. Taiwan: National Taiwan Ocean University, 2012.
- [51] 王立志, 刘金华. 用于药物的具有纳米结构的缓释载体[P]. 中国专利: CN01134082.7, 2001-10-22.
Wang DZ, Liu JH. Control-released carrier for drugs with nanostructure [P]. China Patent: CN01134082.7, 2001-10-22.
- [52] Chakraborty R, Roychowdhury D. Fish bone derived natural hydroxyapatite-supported copper acid catalyst: Taguchi optimization of semibatch oleic acid esterification [J]. *Chem Eng J*, 2013, s215-216(2): 491-499.
- [53] Sudip M, Rajashree B, Suprabhat M, *et al.* Synthesis of fish scale and egg shell derived Hydroxyapatite biomaterial and its application[C]. 18th West Bengal State Sci Congr, 2011, 01.

(责任编辑: 金延秋)

作者简介



杨叶辉, 硕士, 工程师, 主要研究方向为水产品的深加工和质量管理。
E-mail: 286910681@qq.com