

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.035

制备大孔径静电纺丝组织工程支架的研究进展*

王鹏燕 叶雅静 何 进 尹大川[△]

(西北工业大学生命学院 空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室 陕西 西安 710072)

摘要:研究表明静电纺丝可以制备出模拟细胞外基质的三维结构,其中限制静电纺丝纤维支架应用的问题之一就是纤维排列紧密导致支架的孔径较小,从而阻碍了细胞的浸入,组织中血管化的形成以及支架与宿主细胞的融合。为了增大支架的孔径,提高孔隙率,许多研究者提出了相应的策略。本文综述了多种制备大孔径静电纺丝纤维支架的方法,主要包括不同接收装置控制电场分布、盐粒子/聚合物析出法、水浴接收、低温静电纺丝以及激光/紫外烧蚀法等,以上的方法都能够有效的增大静电纺丝三维支架的孔径,进而提高了细胞的浸润性、营养物质的传输以及废物的排出,为静电纺丝纤维支架在组织工程中的应用奠定了基础。

关键词:静电纺丝;三维支架;大孔径;细胞浸润

中图分类号:Q813;R318.08 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)01-155-05

A Review for Fabrication of Large Pores in Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering*

WANG Peng-yan, YE Ya-jing, HE Jin, YIN Da-chuan[△]

(Key Laboratory for Space Bioscience & Biotechnology, School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an, Shaanxi, 710072, China)

ABSTRACT: Research shows that electrospinning method can mimic the configuration of native extracellular matrix. Which limits the application of electrostatic spinning scaffold are the problems of the tightly packed layers of nanofibers causing smaller pore diameter and restricting cell infiltration, vascularization in tissue and the fusion of scaffold with the host cell. In order to increase the pore size and porosity of scaffold, many researchers have put forward a lot of strategies. This paper reviews a various kinds of methods for fabrication of large pores in electrospun nanofibrous scaffolds, including controlling the electric field, salt particle/polymer leaching, receiving to bath collector, Low temperature electrospinning and, Laser/UV, irradiation, etc. All the above methods can effectively increase electrostatic spinning three-dimensional scaffold pore size, thus improving the cell infiltration, the transmission of nutrients and waste, which lay a foundation for the application of electrostatic spinning fiber scaffolds in tissue engineering.

Key words: Electrospinning; Three-dimensional scaffolds; Large pores; Cell infiltration

Chinese Library Classification(CLC): Q813; R318.08 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)01-155-05

前言

近年来,无论是在研究领域还是工业生产领域,静电纺丝法制备的多孔纳米纤维材料都引起了巨大的关注^[1,2]。从1934年起,Formhals提出了利用高压静电场制备聚合物超细纤维的概念并申请了专利。随后,Taylor^[3]指出当液滴表面的接触角为49.3°时的形状称为“泰勒(Taylor)锥”。然而直到1993年,这一技术才被定义为静电纺丝技术。20世纪末,随着静电纺丝技术迅速发展,学者们进一步采用流体动力学描述静电纺丝过程,并且提出了静电纺丝的工艺参数,全面系统地研究静电纺丝超细纤维微观形貌的影响因素、表征、过程参数的改进^[4,5]。21世纪初,Li^[6]等提出了将静电纺丝制备的纤维结构应用于组织工程中,其中纤维的直径达500-800 nm不等,形成的多孔结构与细胞外基质结构类似,符合理想组织工程支架的设计要求。

到目前为止,研究者依旧在不断寻求新的静电纺丝的原料,以制备多组分的支架材料,并对支架的宏观形貌以及微观孔径进行改进,使其在组织工程方面得到更加广泛的应用。

静电纺丝整个过程分为三部分:高压静电场下高聚物液滴形成泰勒锥,喷射流的形成与鞭动以及溶剂挥发后喷射流的固化导致纤维的形成^[3,7,8]。这种静电纺丝技术通过调节纺丝参数和溶液性质等能够制备直径与胶原纤维直径(50~500 nm)相似的连续纳米纤维。以此技术构建的支架具有较高的孔隙率、较好的孔道连通以及高比表面积。这些特性使静电纺丝支架可以很大程度地仿生天然细胞外基质结构,为细胞的生存提供良好的微环境^[9]。因此在组织工程方面具有极大的应用潜力^[1,10-12]。例如静电纺丝支架在血管、骨、皮肤、神经元及韧带组织再生等方面都得到了广泛的应用^[13-15]。

然而,静电纺丝纤维支架却存在如下缺点:第一,目前静电

* 基金项目:国家自然科学基金项目(50801052)

作者简介:王鹏燕(1989-),女,硕士,主要研究方向:生物医用材料,电话:029-88460254, E-mail: wangpengyan8907189@mail.nwpu.edu.cn

△ 通讯作者:尹大川, E-mail: yindc@nwpu.edu.cn

(收稿日期:2014-06-18 接受日期:2014-07-15)

纺丝纤维的产量较低;第二,静电纺纳米纤维的强度较低;第三,静电纺丝纤维支架的孔径较小,阻碍了细胞的浸入,限制了组织的生长^[16]。其中,产量降低的问题研究者已经通过无针头式静电纺丝解决^[17]。强度低的问题也在日益改善,孔径较小成为限制其使用的首要问题。

静电纺丝支架的孔径大小及孔隙率对支架的细胞培养性能具有至关重要的作用。传统静电纺丝装置一般由注射泵,高压电源以及金属接收板(铝板或铜板)组成,纺丝开始后,纤维在平面接收板上不断分散沉积,由于注射针头与接收板之间具有电势梯度,导致纤维优先积聚在距离注射点最近的位置,以层状形式沉积,最终形成纤维排列紧密的二维结构^[18]。这种支架中孔只存在于单层平面上,在正交截面上并没有相互贯通的孔,且纤维的致密排列导致支架孔径只有 1-10 μm ,比正常细胞的平均尺寸(10-100 μm)小许多^[19],从而导致细胞无法进入支架内部,与传统的二维培养并无明显差别。因此,只有增大材料的孔径及孔隙率才能够促进细胞在支架上的迁移与增殖,并有利于新组织的形成,如血管化、骨长入及骨整合等^[20,21]。除此之外,增大支架材料的孔径尺寸能够促进营养物质的传输及代谢产物的排出^[3]。因此,为了形成一种仿生的环境,以利于细胞长期生长并最终形成功能化的组织,必须建立稳定的三维结构,增大孔径,从而可以使细胞进入支架内部生长^[18]。

本文综述了多种制备大孔径静电纺丝多孔材料的新工艺,并从孔径尺寸及细胞培养方面对相应支架做出评价,为静电纺丝在细胞培养支架及组织工程应用方面提供依据。

1 提高静电纺丝多孔材料孔径的方法

1.1 不同接收装置控制电场分布

静电纺丝过程中,不同形貌的接收电极能够产生特定的电场分布,从而控制纺丝过程中射流的沉积。Li^[22]等采用平行板电极接收 PVP 纤维,首次制备出了具有一致取向的静电纺丝纳米纤维。此后,研究者在此基础上发展出了众多控制电场的新方法。

使用图案化的接收装置可制备纳米-微米相结合的纤维支架,在纤维分布较稀疏的部分,孔径尺寸达到较密部分 10 倍以上,纤维母细胞在支架中的渗透深度达到 250 μm 处^[23]。同样利用格子状的收集装置可形成非均一化的电场,在编织结点距离较近的方向纤维分布较密,距离较远的方向纤维分布较为稀疏,从而在材料间形成了有规律的图案,纤维支架的孔径增大至 15-25 μm ^[24]。除此之外,Chang^[25]等还使用不同形状的金属管,例如圆柱形、立方体及十字形等接收装置制备出了纳米纤维管,同时可在纤维管表面形成不同的图案。还可采用内侧分布有金属针的半球冠形的收集装置,得到低密度的未经压缩的纳米纤维支架,这种棉球状支架的孔径可达 300 μm ,与未用半球状针板收集装置的静电纺丝纤维支架相比,细胞在培养 7 天后已进入支架内部生长,且细胞的生长率提高 40 %^[18]。使用这种改变接收装置来控制静电场的方法能够有效的增大静电纺丝纤维支架的孔径,需要较好的控制纤维在金属针尖或金属网格编织结点的分布,才能避免纤维的沉积所引起的孔径及机械性能分布不均一性。

1.2 静电纺丝多孔材料的后处理

1.2.1 盐析法 盐粒子析出法通常与其它方法(如发泡法、冻干法等)相结合,被广泛应用于组织工程支架的制备中。将这种方法与静电纺丝法相结合,可以制备出具有所需孔径大小的纤维支架。其制备过程是先将盐粒子分散在聚合物溶液中,通过静电纺丝制备纤维支架,随后再将盐粒子溶解析出,从而形成较大的孔。利用这种方法制备的多孔支架,可通过调整盐粒子与聚合物的比例控制孔径及孔隙率^[26]。

Lee^[27]等第一次将静电纺丝与盐析法/发泡法结合,制备出了既具有纳米孔又具有微米级孔两级结构的支架。在静电纺丝过程中同时沉积 NaCl 粒子作为致孔剂,在此过程中,使用振动筛控制盐粒子的粒径,接着又采用盐析法形成了羟基磷灰石/胶原蛋白复合多孔支架,孔径尺寸可达 50-300 μm ^[27]。随后, Nam^[28]等在静电纺丝注射针头外包裹了同轴管,在注射过程中,NaCl 从外层管中与纤维一同沉积在接收板上,随后再将盐粒子析出,在层与层之间形成大于 150 μm 微孔,细胞培养 3 周之后,浸入到支架内部 4 mm 的位置。同样在聚己内酯(PCL)溶液中加入氯化钠或碳酸钠颗粒,使用超声分散形成均匀悬浮液,静电纺丝过后,将支架泡在水里或 2M 盐酸中,将盐粒子析出,最终在静电纺丝多孔支架中形成了纳米级的微孔^[29]。使用该方法需要注意的是尽量避免盐粒子堵塞注射针头,从而无法形成连续的纤维。

1.2.2 聚合物析出法 使用水溶性聚合物纤维析出的方法同样可以得到大孔径的静电纺丝支架^[30]。将非水溶性高聚合物与水溶性的高聚合物(例如明胶或聚环氧乙烷 PEO)同时在接收滚筒两侧纺制,随后再将可溶性聚合物析出,最终可以形成大孔径的多孔纤维支架。

Vaquette^[31]将聚己内酯(PCL)与聚环氧乙烷(PEO)同时进行纺丝,随后再将 PEO 在水中溶除,支架的结构与机械完整性并没有被破坏,最终可通过改变两种不同纤维(PEO 含量从 5 %至 95 %)以控制支架的机械性能。在此基础上,Whited^[32]等又将聚乳酸(PLLA)溶液与聚环氧乙烷(PEO)溶液在特制的双电纺装置中进行纺丝,再将 PEO 溶出,形成纤维支架的孔径可达 8-90 μm 不等,该支架能够促进 MC3T3-E1 细胞的增殖与成骨化。同样,还可先将 20 %的聚氨酯纺制 30 min,然后再开始纺制聚环氧乙烷(PEO)纤维,随后通过把支架浸泡在水中将可溶性聚环氧乙烷萃取出来,与纯组分聚氨酯纤维相比,平滑肌细胞在除去聚氨酯的支架上渗透的更加深入,而且生物活性更高^[33]。但是,如果加入的水溶性聚合物越多,析出后结构的完整性以及机械性能会受到较大的影响,加入量过少孔径增大受到限制,所以应严格控制水溶性聚合的添加量,以控制力学性能与孔径大小。

1.3 水浴接收

采用水浴作为接收装置的静电纺丝过程被称为湿法静电纺丝。其中水浴接收分为静态接收法和动态接收法。

静态接收法一般先将纺丝得到的纤维沉积于水槽表面,最后通过滚筒收集水槽表面的纤维,从而得到取向一致的纤维束^[34]。Kim^[35]等将丝素蛋白溶液通过静电纺丝最终沉积并分散在甲醇浴中,分散的纤维最终在甲醇浴形成类似胶体液,随水浴循环体积密度降低,最终沉积在金属电极底部形成湿泡沫,冻干成为多孔泡沫,形成的纤维孔径最大可达 100 μm 。还可使

用静电纺丝与湿法纺丝相结合的新方法制备出泡沫状的纳米纤维结构,在这样的体系中,通过改变水浴中溶剂的成分控制纤维的密度及孔隙率^[36]。以上的实验都证明了水浴良好的分散作用,同时,可以通过改变水浴槽的形状塑造不同形状的纤维泡沫。

动态水浴接收法是将静电纺丝得到的纤维沉积在上层水浴槽内,水流通过水槽底部的排水孔形成漩涡,最终三维纤维支架通过漩涡沉积至下层蓄水槽内,再使用水泵将下层水槽内的水循环至上层水浴内^[37]。Teo^[38]等将聚己内酯(PCL)与胶原蛋白共纺沉积在水浴槽中,再放置在模具内,最终通过冻干或自然干燥形成三维结构,多孔支架的孔径可达 50 μm 。还可以使用动态水浴沉积的方法制备聚乳酸(PLLA)/胶原蛋白复合三维支架,与传统二维静电纺丝支架相比较,这种动态水浴沉积的方法制备的三维结构的孔径达 100 μm ,从而促进间充质干细胞中成骨细胞的基因的表达。对于骨组织再生来说,这种三维纤维支架是一种十分具有潜力的方法^[39]。

1.4 低温静电纺丝

低温静电纺丝是指利用循环冷源(干冰或液氮)使空气中的水分子冷凝成冰晶,作为接收纤维的介质,与纤维同时沉积,最终通过冻干形成大孔径纤维支架。

Simonet^[40]等第一次报道了利用冰晶作为静电纺丝的接收装置,使用冷冻在接收筒鼓面上的冰晶接收静电纺丝纤维,这个空心接收筒能使冷源(干冰或液氮)连续的通过,使用这种低温的接收装置,可以控制接收装置周围环境湿度,使得聚合物与冰晶同时沉积,这种方法制备的支架的孔隙率是传统的静电纺丝四倍。在 Leong^[41]的研究中,使用聚乳酸制备大孔径高孔隙率的支架,最终得到了孔径在 10-500 μm 的三维结构,细胞可深入至 50 μm 。然而,随着厚度的增加,冰晶的沉积效率会降低,难以保证孔径的均一性。

1.5 激光 / 紫外烧蚀法

激光在材料加工方面具有较高的精密度,因此成为处理及加工生物组织材料的一种重要手段^[42]。Choi^[43]等用局部烧蚀与静电纺丝结合的方法制备出了 PCL 纳米纤维支架。功率为 8-12 mW 的激光在静电纺丝支架表面被分散,通过激光的高能量使纤维支架快速加热,融化及蒸发,最终在纤维间形成空隙,最大的尺度可达 300 μm 左右。在此过程中,可以通过控制过程参数,(如功率,脉冲,扫描率等)制备出理想的几何图案,凹槽或矩形孔。使用激光影印可在静电纺丝支架上制备出图案化的微孔,可增大细胞的渗透性^[44]。同时还可利用多孔罩与激光

影印结合的方法制备大孔径纤维支架,紫外线通过多孔罩之后,使得纤维降解,从而在支架表面形成浅孔。细胞培养 20 天后,倾向转移至孔洞内,可以证明这种微孔结构有利于促进细胞的浸润性^[45]。需要注意的是要避免过高的激光 / 紫外强度,否则会导致孔径过大且孔缺乏连通性,支架的完整性和机械性能将遭到破坏,且烧蚀过后的残留物存在潜在的细胞毒性。

1.6 其他方法

除以上介绍的增大静电纺丝支架孔径的方法,还有许多其他增大孔径及孔隙率的方法。Zhong^[46]等使用 2 mg/ml 的胶原酶溶液在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下处理 PCL/Col/HA 复合支架,胶原酶分解了支架中的胶原蛋白成分,从而破坏了纤维结构,形成了较大的孔。除此之外,使用一种缓慢旋转的柱状框架作为接受装置可增大静电纺丝纤维支架的孔径,孔隙率与孔径分别提高至 92.4 %和 132.7 μm ,并且这种大孔径的三维结构促进了人皮肤纤维细胞的增殖,培养 5 天之后,细胞已经浸入材料内部 100 μm 处^[47]。Shabani^[48]同样的使用了这种缓慢旋转的柱状框架作为接收装置,同时,在静电纺丝过程中使用多组卤素灯集中照射加热喷射流,从而得到结构疏松的三维结构,细胞在支架上分散均匀,增殖状况良好。Thorvaldsson^[49]等报道了一种在超细纤维上沉积纳米纤维的方法,形成双层复合的结构,再通过人工塑形的的方法形成具有任意形状及较高孔隙率的支架,这种支架具有极好的细胞浸润性。还可使用辅助电极以及化学发泡剂与静电纺丝相结合的方法,再将制备的支架放在 100 $^{\circ}\text{C}$ 的对流干燥箱,最终形成微孔,结果显示皮肤纤维细胞在该支架上具有良好的粘附性^[50]。

2 小结与展望

综上所述,通过不同接收装置控制电场分布、盐粒子 / 聚合物析出、低温静电纺丝、水浴接收以及激光 / 紫外烧蚀等方法制备出了大孔径静电纺丝多孔材料,并且都能够有效地增大支架材料的孔径尺寸,从而促进了细胞的增殖,结果如下表所示:

孔径较小一直限制静电纺丝多孔材料在组织工程中的应用,阻碍细胞的浸入,营养物质的传输以及废物的排出,因此制备大孔径静电纺丝多孔材料十分必要。本文总结了近年来静电纺丝制备大孔径三维细胞培养支架的众多方法,显然,这些技术能够有效的增大材料的孔径,为细胞的渗透与营养物质的传输提供合适的空间。最终,通过不断的改进与研究,以上方法必定会达到组织工程应用的目的。

表 1 制备大孔径静电纺丝支架的方法及结果

Table 1 The methods and results of Large Pores in Electrospun Scaffolds

	Polymer	Solvent	Fibre diameter	Pore size
Controlling the electric field	Polycaprolactone ^[23]	chloroform/dimethylformamide	~1 μm	5-50 μm
	Poly(L-lactic acid) ^[24]	Dimethyl Formamide/dichloromethane	1.8 -2.5 μm	10 -30 μm
Salt particles leaching	Polycaprolactone ^[28]	acetone	0.74 μm	>150 μm
	Poly(L-lactic acid) ^[27]	Chloroform	20 nm-3 μm	50 - 300 μm
	Polycaprolactone ^[29]	Chloroform/ methanol	<1 μm	20-50 μm

polymer leaching	Poly(L-Lactic acid)	dichloromethane	2.7 μm	8-90 μm
	Polyethylene oxide ^[32]	N,N-dimethyl formamide		
Receiving to bath collector	Silk-fibroins ^[35]	Calcium/ Water/ Ethanol	200-300 nm	10-100 μm
	Polyglycolic acid ^[36]	hexafluoroisopropanol	200 nm-1400 nm	10-50 μm
	Polycaprolactone collagen ^[38]	hexafluoroisopropanol	295 $\pm$ 74 nm	100 μm
	Poly(L-lactic acid) collagen ^[39]	hexafluoroisopropanol	300-500 nm	50 μm
Low temperature electrospinning	Poly(L-lactic acid-co-glycolic acid ^[40]	Chloroform	10 μm	50-100 μm
	Poly(L-lactic acid) ^[41]	Polycaprolactone	$\sim$ 1 μm	10-500 μm
Laser/UV irradiation	polyoxyethylene ^[44]		--	165.26-333.38 μm
Others	Polycaprolactone Collagen hydroxyapatite ^[46]	hexafluoroisopropanol	--	20-42 μm
	hydroxyacetic acid ^[47]	acetone	1.37 μm	132.7 μm
	Poly(L-lactic acid) ^[48]	dichloromethane/ dichloromethane	$\sim$ 1 μm	10-50 μm
	Polycaprolactone ^[50]	dichloromethane dimethylformamide	1 μm	10 -130 μm

参考文献(References)

- [1] Seema A, Joachim HW, Andreas G. Progress in the field of electrospinning for tissue engineering applications [J]. Adv Mater, 2009, 21 (32-33):3343-3351
- [2] Xia You-nan, Li Dan. Electrospinning of Nanofibers Reinventing the Wheel[J]. Adv Mater, 2004, 16(14):1151-1170
- [3] Koyal G, Gary LB. Electrospinning jets and nanofibrous structures[J]. Biomicrofluidics, 2011, 5(1):13403
- [4] Hayati I, Bailey AI, Tadros TF. Investigations into the mechanisms of electrohydrodynamic spraying of liquids[J]. J Colloid Interf Sci, 1987, 117(1):205-221
- [5] Darrell HR, Alexander LY, Hao Fong, et al. Bending instability of electrically charged liquid jets of polymer solutions in electrospinning [J]. J. Appl. Phys, 2000, 87(9):4531-4547
- [6] Li WJ, Laurencin CT, Caterson EJ, et al. Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering [J]. J Biomed Mater Res, 2002, 60(4):613-621
- [7] Hyun JC, Taek GK, Tae GP. Macroporous and nanofibrous hyaluronic acid/collagen hybrid scaffold fabricated by concurrent electrospinning and deposition/leaching of salt particles [J]. Acta Biomater, 2008, 4 (6):1611-1619
- [8] Peter XM, Jeremy MH. Biomimetic nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering[J]. Biomaterials, 2011, 32(36):9622-9629
- [9] 孟洁,孔桦,朱广瑾,等. 纳米纤维结构支架的构建及其对再生医学的意义[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(7):689-693
Meng Jie, Kong Hua, Zhu Guang-jin, et al. Fabrication of nanofibrous scaffolds and its implication on tissue regeneration [J]. Basic & Clinical Medicine, 2006, 26(7):689-693
- [10] Huang Zheng-Ming, Zhang Y.-Z., Kotaki M, et al. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites[J]. Compos Sci Technol, 2003, 63(15):2223-2253
- [11] Sill TJ, Von Recum HA. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering[J]. Biomaterials, 2008, 29(13):1989-2006
- [12] Zhang YZ, Su B, Venugopal J, et al. Biomimetic and bioactive nanofibrous scaffolds from electrospun composite nanofibers [J]. Int J Nanomedicine, 2007, 2(4): 623-638
- [13] Yang F, Murugan R, Wang S, et al. Electrospinning of nano/micro scale poly (L-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering[J]. Biomaterials, 2005, 26(15):2603-2610
- [14] Zhu X, Cui W, Li X, et al. Electrospun fibrous mats with high porosity as potential scaffolds for skin tissue engineering [J]. Biomacromolecules, 2008, 9(7):1795-1801
- [15] Zhong Shao-ping, Wee ET, Zhu Xiao, et al. Formation of collagen-glycosaminoglycan blended nanofibrous scaffolds and their biological properties[J]. Biomacromolecules, 2005, 6(6):2998-30004
- [16] 杨恩龙,王善元,李妮,等. 静电纺丝技术及其研究进展[J]. 产业用纺织品, 2007, 8:7-11
Yang En-long, Wang Shan-yuan, Li Ni, et al. Process in research of electrospinning technique[J]. Technical Textiles, 2007, 8:7-11
- [17] Wang Xun-gai, Niu Hai-tao, Lin Tong. Needleless electrospinning: Developments and performances[J]. 2011, 17-36
- [18] Blakeney BA, Tambralli A, Anderson JM, et al. Cell infiltration and growth in a low density, uncompressed three-dimensional electrospun nanofibrous scaffold[J]. Biomaterials, 2011, 32(6):1583-1590
- [19] Chen M, Patra PK, Wamer SB, et al. Role of fiber diameter in adhesion and proliferation of NIH 3T3 fibroblast on electrospun polycaprolactone scaffolds[J]. Tissue Eng, 2007, 13 (3): 579-587
- [20] Hofmann S, Hagenmüller H, Koch AM, et al. Control of in vitro tissue-engineered bone-like structures using human mesenchymal stem cells and porous silk scaffolds [J]. Biomaterials, 2007, 28 (6): 1152-1162
- [21] Oh SH, Park IK, Kim JM, et al. In vitro and in vivo characteristics of PCL scaffolds with pore size gradient fabricated by a centrifugation method[J]. Biomaterials, 2007, 28(9):1664-1671

- [22] Wang Yu-liang, Li Dan, Xia You-nan, et al. Electrospinning of Polymeric and Ceramic Nanofibers as Uniaxially Aligned Arrays[J]. Nano Lett, 2003, 3(8):1167-1171
- [23] Cedryck V, Justin John CW. Increasing electrospun scaffold pore size with tailored collectors for improved cell penetration [J]. Acta Biomater, 2011, 7(6):2544-2557
- [24] Zhang Kai, Wang Xue-fen, Jing Da-zheng, et al. Bionic electrospun ultrafine fibrous poly(L-lactic acid) scaffolds with a multi-scale structure[J]. Biomed Mater, 2009, 4(3):035004
- [25] Zhang Da-ming, Chang Jiang. Electrospinning of three-dimensional nanofibrous tubes with controllable architectures[J]. Nano Lett, 2008, 8(10):3283-3287
- [26] Suh SW, Shin JY, Kim J, et al. Effect of different particles on cell Proliferation in polymer scaffolds using a solvent-casting and particulate leaching technique[J]. ASAIO J, 2002, 460-464
- [27] Lee YH, Lee JH, An IG, et al. Electrospun dual-porosity structure and biodegradation morphology of montmorillonite reinforced PLLA nanocomposite scaffolds[J]. Biomaterials, 2005, 26(16):3165-3172
- [28] Nam J, Huang Y, Agarwal S, et al. Improved cellular infiltration in electrospun fiber via engineered porosity[J]. Tissue Eng, 2007, 13(9): 2249-2257
- [29] Wang Ya-zhou, Wang Bo-chu, Wang Gui-xue, et al. A novel method for preparing electrospun fibers with nano-/micro-scale porous structures[J]. Polym Bull, 2009, 63(2):259-265
- [30] Kidoaki S, Kwon IK, Matsuda T, et al. Mesoscopic spatial designs of nano- and microfiber meshes for tissue-engineering matrix and scaffold based on newly devised multilayering and mixing electrospinning techniques[J]. Biomaterials, 2005, 26(1):37-46
- [31] Baker BM, Gee AO, Metter RB, et al. The potential to improve cell infiltration in composite fiber-aligned electrospun scaffolds by the selective removal of sacrificial fibers [J]. Biomaterials, 2008, 29(15): 2348-2358
- [32] Whited BM, Whitney JR, Hofmann MC, et al. Pre-osteoblast infiltration and differentiation in highly porous apatite-coated PLLA electrospun scaffolds[J]. Biomaterials, 2011, 32(9):2294-2304
- [33] Shin JW, Lee YJ, Heo SJ, et al. Manufacturing of multi-layered nanofibrous structures composed of polyurethane and poly(ethylene oxide) as potential blood vessel scaffolds [J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2009, 20(5-6):757-771
- [34] Li Y, Ko FK, Hamad WY, et al. Continuous yarns from electrospun fibers[J]. Polymer, 2005, 46(8):2419-2423
- [35] Chang SK, Jong WK, Jin HH, et al. Electrospun three-dimensional silk fibroin nanofibrous scaffold [J]. J Appl Polym Sci, 2007, 106(6): 3922-3928
- [36] Yoshiro Y, Shinya H, Chiaki Y, et al. Novel wet electrospinning system for fabrication of spongiform nanofiber 3-dimensional fabric[J]. Mater Lett, 2009, 63(9-10):754-756
- [37] Teo WE, Renuga G, Ramakrishnan R, et al. A dynamic liquid support system for continuous electrospun yarn fabrication[J]. Polymer, 2007, 48(12):3400-3405
- [38] Teo WE, Liao S, Chan CK, et al. Remodeling of three-dimensional hierarchically organized nanofibrous assemblies [J]. Curr Nanosci, 2008, 4:361-369
- [39] Nguyen LT, Liao S, Chan CK, et al. Enhanced osteogenic differentiation with 3D electrospun nanofibrous scaffolds [J]. Nanomedicine (Lond), 2012, 7(10):1561-1575
- [40] Marc S, Oliver DS, Peter N, et al. Ultraporous 3D polymer meshes by low-temperature electrospinning: Use of ice crystals as a removable void template[J]. Polym Eng Sci, 2007, 47(12):2020-2026
- [41] Leong MF, Rasheed MZ, Lim TC, et al. In vitro cell infiltration and in vivo cell infiltration and vascularization in a fibrous, highly porous poly (D,L-lactide) scaffold fabricated by cryogenic electrospinning technique[J]. J Biomed Mater Res A, 2009, 91(1):231-240
- [42] Huang Huan, Guo Zhi-xiong. Human dermis separation via ultra-short pulsed laser plasma-mediated ablation [J]. J. Phys. D: Appl. Phys, 2009, 42(16):165204
- [43] Lannutti J, Reneker D, Ma T, et al. Electrospinning for tissue engineering scaffolds [J]. Materials Science and Engineering: C, 2007, 27(3):504-509
- [44] Sundararaghavan HG, Metter RB, Burdick JA. Electrospun fibrous scaffolds with multiscale and photopatterned porosity [J]. Macromol Biosci, 2010, 10(3):265-270
- [45] Yixiang D, Yong T, Liao S, et al. Degradation of electrospun nanofiber scaffold by short wave length ultraviolet radiation treatment and its potential applications in tissue engineering[J]. Tissue Eng Part A, 2008, 14(8):1321-1329
- [46] Phipps MC, Clem WC, Grunda JM, et al. Increasing the pore sizes of bone-mimetic electrospun scaffolds comprised of polycaprolactone, collagen I and hydroxyapatite to enhance cell infiltration[J]. Biomaterials, 2012, 33(2):524-534
- [47] Zhu X, Cui W, Li X, et al. Electrospun fibrous mats with high porosity as potential scaffolds for skin tissue engineering [J]. Biomacromolecules, 2008, 9(7):1795-1801
- [48] Shabani I, Haddadi-Asl V, Seyedjafari E, et al. Cellular infiltration on nanofibrous scaffolds using a modified electrospinning technique[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 423(1):50-54
- [49] Thorvaldsson A, Stenhamre H, Gatenholm P, et al. Electrospinning of Highly Porous Scaffolds for Cartilage Regeneration [J]. Biomacromolecules, 2008, 9:1044-1049
- [50] Kim G, Kim W. Highly porous 3D nanofiber scaffold using an electrospinning technique [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2007, 81B(1):104-110