

引用格式: 刘婉珍, 周文昊, 白天, 等. 钛基植入物表面抗菌涂层改性的研究进展[J]. 中国材料进展, 2024, 43(11): 988-994.
LIU W Z, ZHOU W H, BAI T, *et al.* Research Progress in the Modification of Antibacterial Coatings on Titanium Base Implants[J]. Materials China, 2024, 43(11): 988-994.

钛基植入物表面抗菌涂层改性的研究进展

刘婉珍^{1,2}, 周文昊², 白 天², 王 岚², 牛金龙^{1,2}

(1. 东北大学材料科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110819)

(2. 西北有色金属研究院, 陕西 西安 710016)

摘 要: 钛及其合金得益于无毒、质轻、耐腐蚀性、可加工性和生物相容性好等优点, 是需要承受较高载荷的骨、齿等硬组织修复和替换的主要基体材料, 目前在临床上使用广泛。但是, 未经处理的钛表面通常不具备抗菌性能, 容易造成植入体感染, 从而导致植入失败, 因此需要在钛基植入物表面构建抗菌涂层赋予其抗菌能力。研究表明, 抑制植入体表面的早期细菌粘附和生物膜的形成是防治感染的主要策略。从抗菌机理方面入手, 综述了抗粘附型抗菌涂层、释放杀菌以及接触杀菌涂层的最新研究进展, 重点阐述了光动力杀菌和 pH 响应杀菌这 2 种新型的杀菌方式, 并对多种抗菌剂联用的协同杀菌策略进行了总结, 最后对钛基植入物表面抗菌涂层改性未来的发展进行了展望。

关键词: 钛合金; 植入物; 抗菌; 涂层; 骨整合

中图分类号: TG146.23; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2024)11-0988-07

Research Progress in the Modification of Antibacterial Coatings on Titanium Base Implants

LIU Wanzhen^{1,2}, ZHOU Wenhao², BAI Tian², WANG Lan², NIU Jinlong^{1,2}

(1. School of Materials Science and Engineering, Northeastern University, Shenyang 110819, China)

(2. Northwest Institute for Non-ferrous Metal Research, Xi'an 710016, China)

Abstract: Titanium and its alloy are the main matrix materials for the repair and replacement of bone, teeth and other hard tissues that need to bear a high load due to their advantages of non-toxic, light weight, corrosion resistance, machinability and good biocompatibility, and are widely used in clinical practice. However, untreated titanium surface usually does not have antibacterial properties, which is easy to cause implant infection, resulting in implantation failure. Therefore, it is necessary to construct antibacterial coating on the surface of titanium implant to give it antibacterial ability. Studies have shown that inhibiting early bacterial adhesion and biofilm formation are the main strategies to prevent and control infection. Starting from the aspect of antibacterial mechanism, this paper reviews the latest research progress of anti-adhesion antibacterial coating, release bactericidal coating and contact bactericidal coating, focuses on the photodynamic bactericidal and pH response bactericidal two new bactericidal methods, and summarizes the cooperative bactericidal strategy of multiple antibacterial agents. Finally, the future development of antibacterial coating on the surface of titanium implants is prospected.

Key words: titanium alloy; implants; antibacterial; coating; osseointegration

1 前 言

钛合金材料具有理想的力学性能、优异的抗腐蚀能力和良好的生物相容性, 而且比强度高、弹性模量低,

被认为是替代或修复失效硬组织的最佳材料。目前, 钛基植入物材料的临床应用已经非常成熟, 被广泛应用于牙种植体、骨科植入、矫形外科等骨组织修复领域。然而, 随着科学技术的不断发展和临床需求的提高, 传统的钛基植入物材料的缺点也日益暴露^[1]。由于钛及其合金没有抗菌活性, 因此植入后容易引起术后感染, 导致植入失败^[2]。为了激发钛合金材料的生物活性, 赋予钛植入体表面抗菌活性, 需要对其进行表面改性处理。国内外研究人员在硬组织植入物表面改性方面已开展了大

收稿日期: 2023-01-10 修回日期: 2023-05-06

第一作者: 刘婉珍, 女, 1998 年生, 硕士

通讯作者: 周文昊, 男, 1991 年生, 高级工程师, 硕士生导师,

Email: zhouwh@e-nin.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202301004

量的研究,通过赋予表面超亲水性、固定和携载抗菌剂使植入物具有抗细菌粘附、接触杀菌和释放杀菌性能,已取得成功并得以应用。

细菌的存在可能使组织整合的过程复杂化。尽管术前有严格的消毒程序,但仍然存在感染的风险。细菌可能来自于手术室的空气环境、医护人员的衣物以及患者的皮肤或体内已有的细菌,这些细菌很容易粘附在钛表面并发生增殖。细菌在生物材料表面的初始粘附被认为是异物感染发病过程中的关键步骤,并且只需要 1×10^3 CFU 的细菌数目就可以诱发感染^[3]。细菌粘附通常分为 2 个阶段,最终形成成熟的生物膜,如图 1 所示^[4]。阶段 I 是细菌表面与材料表面快速可逆的初始相互作用,阶段 II 是细菌表面结构(菌毛)上的蛋白质与材料表面结合分子之间的特异性和非特异性相互作用。阶段 II 是缓慢可逆的,通常被称为不可逆。因此,根除种植体相关感染至关重要。Gristina^[5]在 1987 年提出了“表面竞争”这一概念,用来描述细菌粘附和组织整合之间的竞争关系:如果细菌首先到达植入物表面,组织细胞将无法取代这些初级定植者,生物膜的形成将导致感染。然而,一旦植入物表面形成成熟的生物膜,即使用抗生素治疗和反复的手术冲洗清创,也很难根除细菌。当生物膜胞外存在多糖基质、血管化不足、高植入表面、小菌落变异或通过代谢基因突变形成顽固细胞时,简单的冲洗和清创程序已经无法治愈植入设备的相关感染,就必须进行硬件移除^[4]。因此,长期的临床成功取决于植入材料的抗菌性能。此外,值得注意的是,目前已经观察到抗生素耐药菌株的出现,这使得创新预防和治疗策略变得十分必要。

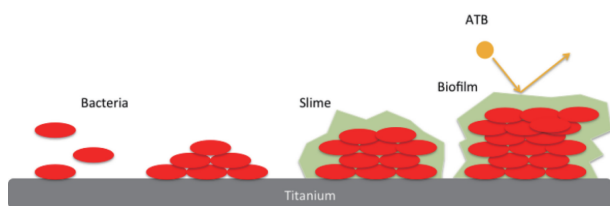


图 1 钛表面定植过程^[4]

Fig. 1 Titanium surface colonization process^[4]

为了使钛种植体表面具有良好的抗菌性能并且保持细胞生物相容性,人们探索了许多方法,目前最行之有效的解决方法是在材料表面构建一层功能性涂层,能有效防止细菌附着在种植体表面,或通过释放抗菌物质杀死细菌,从而达到抗菌效果。根据抗菌机理,表面抗菌涂层可以分为抗细菌粘附型、接触杀菌型、释放杀菌型和智能响应型抗菌涂层。每种类型的表面抗菌技术所采用的开发策略都有其优缺点,许多工作都集中在开发具

有协同抗菌作用的增强型抗菌表面。在这篇综述中,将重点介绍每种抗菌表面涂层的最新进展,展望协同抗菌表面涂层未来的研究方向。

2 具有抗菌性能的钛表面涂层研究进展

生物材料感染发展过程中最关键的致病原因是生物膜的形成,它在细菌粘附后立即开始。在过去的 10 年中,大量的研究报告了钛表面修饰涂层的能力,以减少细菌粘附,抑制生物膜的形成,并提供有效的杀菌机制来保护植入生物材料。根据预防钛表面感染的不同策略:可分为抗粘附型抗菌和杀菌型抗菌,其中杀菌型抗菌策略包括释放杀菌和接触杀菌。另外,还有一些智能化表面可以对细菌引起的炎症信号或其他信号做出响应从而逐步释放其装载的抗菌物质进行抗菌,例如 pH 响应杀菌和光热响应杀菌等。

2.1 抗粘附型抗菌

生物膜的形成过程较为复杂,第一步也是最关键的一步就是细菌在材料表面的粘附,随后细菌之间的相互作用导致多层细菌的形成。一旦形成生物膜,就很难去除由葡聚糖包埋的病原体^[6]。细菌在基体表面的粘附通常受亲水性、表面能和粗糙度的影响,因为这些因素会影响表面蛋白吸附的能力。因此,构建抗污表面,抑制表面与生物环境之间的非特异性相互作用,特别是对蛋白质的吸附,可以有效抑制细菌粘附和生物膜形成。基于此,设计高效抗菌粘附表面有 3 种途径:提高表面亲水性、降低表面能、改变表面电学性质。

一种常见的构建亲水表面的方法是通过原子转移自由基聚合将亲水或两性离子聚合物引入表面,如聚乙二醇(PEG)基材料,它能够通过氢键结合大量的水分子,在表面形成水化层作为“屏障”,防止蛋白质和微生物的粘附。但是抗感染能力的增强往往伴随着植入物的细胞相容性受损。PEG 涂层材料对蛋白质和人血清吸附^[7]具有抗性,同时也大大减少了必要的细胞粘附和增殖。You 等^[8]设计并合成了 cRGD/PEG 功能化接枝聚合物,通过静电和配位锚定基团附着在羟基磷灰石(HA)上,显著改善了成骨细胞的相容性,同时抑制了牛血清蛋白(BSA)蛋白吸附和初始细菌粘附。

此外,研究也发现对材料表面形态进行微米和纳米级别的修饰会影响细菌或细胞的粘附。纳米材料因其高的表面积体积比,具有比传统抗菌材料更高的抗菌性能^[9]。例如在光滑表面,Wong 等^[10]设计了一种注入润滑液体的多孔表面,每个表面都由一层润滑液体膜组成,由微/纳米多孔基板锁定。引入微纳米尺度的粗糙结构,通过毛细作用使润滑液扩散到表面,使表面具有优异的

抗粘性能。由于润滑液与结构表面之间有很强的范德华引力,润滑液可以牢固地吸附在表面的粗糙结构中。作为注入表面的润滑剂,能有效防止细菌的粘附。

2.2 杀菌型抗菌

一旦表面无法抑制细菌粘附,下一步的选择就是通过修饰表面性质杀死细菌,实现表面抗菌功能。各种方法已被用于构建杀菌表面,代表性的方法包括用金属纳米颗粒、阳离子聚合物、抗菌肽覆盖表面,以及在微纳尺度上构建表面。杀菌元素可以通过多种方式杀死细菌,如扰乱细菌膜(破坏或抑制合成)、阻断 ATP 合成酶、阻止细胞呼吸、阻断 DNA 复制、中断蛋白质合成^[11]。根据杀菌机理可分为释放杀菌和接触杀菌。

2.2.1 释放杀菌

释放杀菌是指材料与溶液接触时,会把杀菌成分释放到溶液中,从而将材料周围的细菌杀死的过程。这些杀菌成分主要有抗生素、金属离子、季铵盐等抗菌剂。

抗生素作用于细菌的基本生存过程,如抑制细胞壁合成和干扰重要蛋白质、DNA 和 RNA 的合成。然而,细菌能通过突变和 DNA 转移快速进化,以克服这些抗生素构成的威胁,导致耐药菌的发展和传播,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。来自不同生物的多耐药基因可以被同一种微生物获得,从而导致耐多药(MDR)“超级细菌”的出现。Zarghami 等^[12]制备了壳聚糖/抗生素/蜂毒素的复合涂层,以高于 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的壳聚糖-蜂毒素双层膜形成杀菌表面,可清除 MRSA 细菌。尽管抗生素有更好的抗菌效果,但细菌耐药的风险限制了它们的临床使用。鉴于此,近年来的许多研究都致力于不依赖于抗生素,而是通过修改其理化特性来干扰微生物定植过程^[13]。Hornschuh 等^[14]通过简单的化学预处理,在钛合金表面吸附聚六亚甲基双胍盐酸盐(PHMB)涂层,吸附后的 PHMB 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)起杀菌作用,并且对成骨肉瘤细胞培养 48 h 后无不良反应。因此,非抗生素有机抗菌药物,表现出更大的临床价值。

银(Ag)是对微生物最有效的金属元素,它可以通过释放 Ag^+ 发挥抗菌作用。随着纳米技术的发展,纳米银(AgNPs)已成为银抗菌涂料的新选择。纳米银具有更大的表面积,抗菌效果更强。此外,它是通过与细胞膜密切接触,使纳米颗粒产生高浓度的活性氧自由基和金属离子渗透到细胞质中^[12],从而诱导细菌快速死亡,表现出长时间稳定的抑菌能力。Xiu 等^[15]研究了银对大肠杆菌(*E. coli*)的抑菌作用,以区分固定银对纳米粒子的影响和银从纳米粒子中释放的影响。结果表明,银纳米颗粒的抗菌作用是间接的,抗菌活性来源于从它们中释放的 Ag^+ 。

遗憾的是,纳米银在特定剂量范围以上会引起显著的细胞毒性。纳米银释放的 Ag^+ 具有高度的流动性,高浓度地进入活细胞会杀死健康细胞。另外,载银涂层释放规律为初期暴释,然后释放速率迅速下降,随着时间的推移, Ag^+ 含量越来越少,当最需要释放抗菌剂时,涂层中的 Ag^+ 可能会被耗尽。所以,目前最大的挑战是在金属植入物表面以合适的浓度稳定释放银。纳米管结构是一种解决方案,在钛基底表面制备并负载有银或 AgNPs。Radtko 等^[16]将合金浸入硝酸银溶液中,制备了掺杂金属 Ag 的 TiO_2 纳米管阵列涂层。涂层产生的羟基自由基能有效抑制生物膜的生长,抑菌率达 97.62%。然后基于这种结构, Gao 等^[17]制备了控释涂层(如聚多巴胺涂层),控释现象有助于实现长期抗菌效果。随着 AgNPs 的释放,植入物材料表面的抗菌性能将逐渐减弱,因此它将无法具有长期和稳定的抗菌效果^[18]。因此,控制纳米银的释放过程,调整暴释的时间节点和比例,减少高浓度 Ag^+ 引起的细胞毒性反应是主要研究方向之一。

2.2.2 接触杀菌

基于接触杀菌的表面是通过共价结合或物理吸附抗菌剂以杀死表面粘附的细菌。在这方面使用的抗菌剂范围很广,有季铵化合物(QACs)、聚阳离子和各种抗生素这类合成化学品,还有壳聚糖(CS)、抗菌肽(AMPs)和抗菌酶(AME)等天然生物分子。

下面介绍几个典型的例子。首先,AMPs 是传统杀菌涂层的天然替代品,它可以通过物理(吸附或逐层组装)或化学方法(共价键合)固定在支撑表面上,以制备具有广谱抗菌活性、即使在低浓度下也具有高效力且对细菌耐药性缺乏敏感性的杀菌剂涂层。AMPs 不仅不易引起细菌耐药,而且可以通过灵活的氨基酸序列设计^[19]获得多功能。一般认为 AMPs 主要通过破坏细菌细胞膜结构诱导细菌死亡^[20, 21]。AMPs 之所以能有效规避细菌耐药的适应机制,主要是因为 AMPs 破坏细胞膜的速度非常快,不进入细菌内部,所以在不激活适应性免疫^[22]的情况下也能达到杀菌效果。Liu 等^[23]构建了一种穿透细胞的肽,协助 AgNPs 的还原并促进其均匀分散,新型纳米复合抗菌剂抗菌效果强,生物相容性好。然而,AMPs 的抗菌活性很容易受到环境因素的影响,典型的体内环境因素如温度、pH 值的变化会导致 AMPs 变性。

壳聚糖是一种天然的杀菌剂,可以防止各种细菌的生长。其杀菌机制是带正电的壳聚糖分子与带负电的微生物细胞膜相互作用,改变细胞的通透性或破坏膜的完整性,导致细胞内蛋白质及相关成分的泄漏。通过将抗菌肽接枝到壳聚糖上,可以增强抗菌肽的活性,同时可

以降低纳米银对人体细胞的毒性。壳聚糖及其衍生物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌表现出不同的活性,这在大多数研究中都很明显。这种活性差异与细胞壁组成的差异相关。如图 2 所示^[24],在革兰氏阳性菌中,细胞壁是由厚的肽聚糖层组成,而革兰氏阴性菌的细胞质膜的肽聚糖层很薄,被外膜所覆盖。所以为了与革兰氏阴性菌相互作用,必须克服外膜屏障。

氧化石墨烯(GO)是一种良好的抗菌材料,也是接触

杀菌的一个典型的例子。与细菌接触时,氧化石墨烯锋利的边缘直接接触细菌导致其细胞膜损伤,从而使得细菌失活。因此,具有外膜的革兰氏阴性大肠杆菌比缺乏外膜的革兰氏阳性金黄色葡萄球菌更能抵抗这种细胞膜损伤^[25]。与金黄色葡萄球菌相比,大肠杆菌对与纳米壁的直接接触相互作用的抵抗力更强,这归因于大肠杆菌是革兰氏阴性菌,结构中存在外膜,而革兰氏阳性的金黄色葡萄球菌结构中缺少这种外膜。

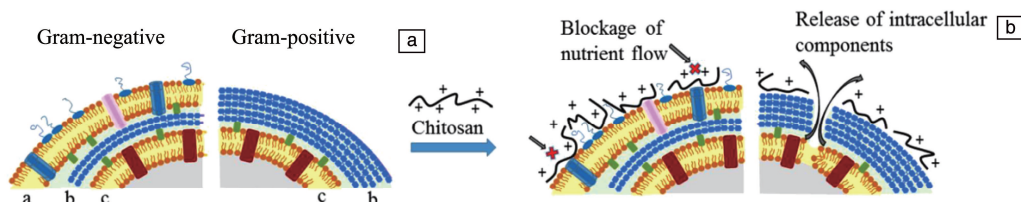


图 2 壳聚糖对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的作用模式^[24]: (a) 革兰氏阳性和革兰氏阴性菌的外膜结构组成, 其中 a 为外膜, b 为肽聚糖层, c 为细胞质膜; (b) 壳聚糖对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌外膜的结合作用

Fig. 2 Mode of action of chitosan on Gram-positive and Gram-negative bacteria^[24]: (a) structural composition of the outer membrane of Gram-positive and Gram-negative bacteria, where a=outer membrane, b=peptidoglycan layer, c=plasma membrane; (b) binding effect of chitosan on the outer membrane of Gram-positive and Gram-negative bacteria

2.3 光热杀菌

近年来,由于耐多药(MDR)细菌的问题日益突出,基于“非药物”灭菌方法的替代抗菌涂料引起了越来越多的关注。例如,光活性抗菌纳米材料可以在紫外(UV)到近红外(NIR)等适当波长的光照射下激活杀死细菌;包括光催化、消毒、光动力杀菌和光热裂解在内的多种机制都涉及其中。光热杀菌机制可以在适当的光照射下将吸收的光能转化为热能,通过细胞膜破裂、蛋白质/酶变性、细胞膜通透性改变等各种热疗效应,有效导致不可逆的组织损伤,杀死细菌^[26]。与传统杀菌剂表面相比,该表面具有广谱杀菌能力、可控性好、无耐药性、副作用小等优点。

各种金属纳米粒子具有良好的光热效应,被广泛应用于光热杀菌领域的研究。何晓东^[27]将PEG加入到单宁酸(TA)和氯金酸混合溶液中,实现一步法构建纳米金/聚合物涂层。在808 nm NIR照射下,PDMS-TA-PEG-Au表面具有良好的抗细菌粘附、体外和体内光热抗菌性(E. coli、S. aureus 和 MRSA)。TA-PEG-Au涂层的防污和光热抗菌性能归因于PEG的亲水性以及AuNPs的光热效应。石墨烯也是光热杀菌的一个研究热门方向,Liu等^[28]研究了4种不同类型的石墨烯基材料的抗菌活性,发现GO表现出最高的抗菌活性。其次是还原氧化石墨烯、石墨和氧化石墨。Jia等^[29]制备了一种基于石墨烯的多功能光热纳米复合材料,用于快速捕获和有效去除革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性大肠杆菌,并

用NIR辐照破坏细菌生物膜,有效杀灭细菌。

2.4 pH 响应杀菌

细菌感染总是伴随着环境酸化(感染部位的pH值降低至5.5),这主要是由于低氧发酵引发有机酸的产生,如葡萄球菌分泌的乳酸和大肠杆菌分泌的乙酸。为了响应pH值的降低,已经开发了多种pH响应型自我防御抗菌涂层来对抗细菌感染。

壳聚糖只在酸性介质中有活性,在生理条件下是不溶的,并形成玻璃状的外表面以避免所载药物的泄漏。它的抗菌性能主要局限于 $\text{pH} \leq 6$ 的环境^[24],这是因为它在pH值为6以上时溶解度较差^[30]。相反,在酸性环境下壳聚糖链的伸展程度更大,进一步促进了智能抑菌剂的分离和释放。官能团的化学修饰可以使壳聚糖衍生物的生物活性增强,水溶解度提高,既保持了壳聚糖的固有性质,又扩大了应用范围。基于这一设计理念,Lee等^[31]将聚丙烯酸(PAA)接枝到生物材料表面作为内层,制备了pH响应型聚合物双分子刷。如图3所示,外层CS刷交联,妥布霉素(TOB)存储在PAA层中。在酸性细菌生物膜环境下,透明体CS水化膨胀,进一步实现了TOB的智能释放和生物材料表面的细菌消除,细菌阻力较小。

Hao等^[32]通过浸泡法合成了具有pH响应抗菌和抗粘附性能的聚多巴胺/氧化石墨烯-D-亮氨酸(PDA/GO Leu)膜,在 $\text{pH}=7.4$ 时对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌表现出优异的抗菌和抗粘附性能,同时具有良好的生物相容性。

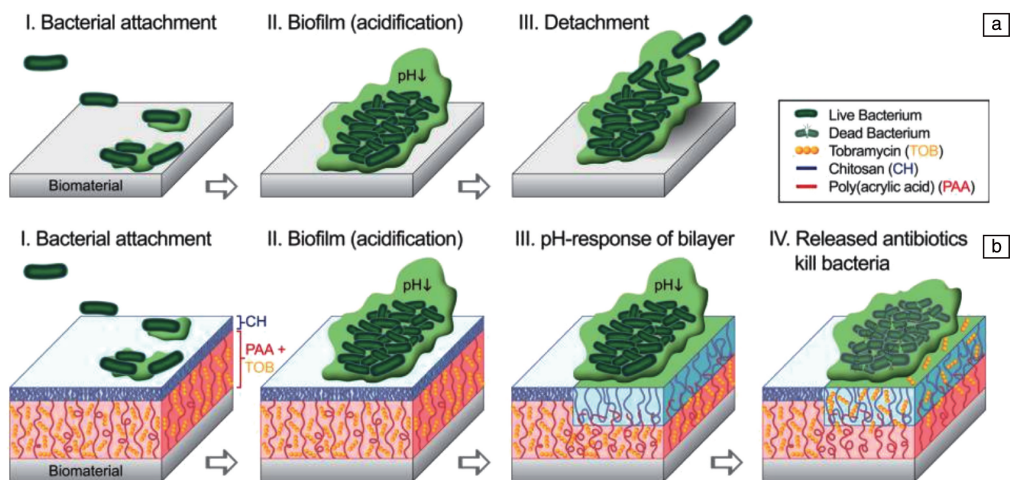


图 3 生物材料的细菌感染(a)和壳聚糖层 pH 响应性溶胀(b)示意图^[31]

Fig. 3 Schematic diagram of bacterial infection of biomaterials (a) and pH-responsive swelling of the chitosan layer (b)^[31]

柠檬酸(citric acid)对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌具有明显的杀菌效果。Shafagh 等^[33]开发了一种具有生物医学应用潜力的柠檬酸交联明胶水凝胶与银纳米粒子包合物的复合材料,具有 pH 依赖性的溶胀行为。水凝胶对头孢克肟的释放也依赖于培养基的 pH,在 pH 值为 7.4 时比 pH 值为 1.2 时释放量更高,并且对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有抗菌活性。

尽管 pH 响应的设计可以带来许多优点,但在临床应用中仍存在一些挑战。目前,大多数关于抗菌纳米材料的研究仅处于实验室的小规模实验阶段,对人体的实际影响仍有待验证。此外,合成原料成本高、产率不理想,实现大规模生产仍有许多困难。为了促进向临床应用的转化,在设计递送平台时,应考虑具有感染微环境响应性的递送系统的降解性和无毒性。

3 协同抗菌的最新研究进展

由于传统抗菌策略存在缺点,近年来,研究人员结合了 2 种或多种杀菌方法来构建增强型抗菌材料。这种多模式增强型抗菌材料不易引起细菌耐药性,可以更精准、快速和高效地杀菌,对宿主的损害最小。

在众多抗菌材料中,AgNPs 因其大比表面积和缓释性能而被标记为具有高性能的抗菌试剂。尽管已证明 AgNPs 的有效性,但由于自聚集或沉积,它们可能失去抗菌活性。GO 由具有氧官能团的碳片形成,导致在水这类的极性溶剂中具有良好的分散性。这一特性使纳米粒子能够在 GO 表面沉积,从而形成可用于各种应用的复合材料。通过使用石墨烯或氧化石墨烯作为 AgNPs 的支撑基质,可以避免这些问题。最近的研究表明^[34],GO 可以用作 AgNPs 的平台,具有高机械强度、大表面积、快速电荷转移和良好的生物相容性。并且 GO 可以呈现

抗菌性能,当 AgNPs 掺入 GO 时,Ag 和 GO 之间可能存在协同作用,增强了 GO/AgNPs 复合材料的抗菌性能。尽管 GO/AgNPs 的抗菌效果可能高于单个 GO 或 AgNPs,但细菌杀灭的主要机制仍然归因于 Ag⁺ 的释放。此外,除了化学杀菌特性外,AgNPs 还可以作为光杀菌剂,因为它们能够吸收可见光范围内的光,通过光动力过程产生活性氧(ROS)^[35]。

Gao 等^[36]开发了一种基于硅藻土(DE)、GO 和 AgNPs 的抗菌复合材料,它可以显著提高 DE 的抗菌能力以及 GO 和 AgNPs 的分散效率。GO 提高了 AgNPs 的稳定性,并减少了复合材料 AgNPs/GO/DE 中 Ag 的损失。Tan 等^[37]开发了一种具有生物相容性的 RGO-Ag 纳米复合材料,如图 4 所示,它协同诱导了多药耐药细菌菌株中 NIR 相关的光热细胞死亡。与 AgNPs、GO 和 RGO 相比,RGO/Ag 纳米复合材料对常规细菌和 MDR 细菌都显示出显著更高的抗菌效率。在 NIR 照射(0.30 W/cm²,持续 10 min)下,RGO/Ag 纳米复合材料通过光热效应表现出增强的协同抗菌活性,在足以杀死细菌的低浓度下显示出低细胞毒性。因此,氧化石墨烯和纳米银的复合涂层相较于单一机制的抗菌表面在一次或二次植入感染的防治方面将有非常广阔的应用前景。但是纳米银和氧化石墨烯复合涂层的研究仍然处于初始阶段,有许多问题需要克服,比如石墨烯容易团聚,银和石墨烯之间的不同比例会影响抗菌活性等。

除此之外,AMPs 不仅不易引起细菌耐药,而且可以通过灵活的氨基酸序列设计获得多功能。更重要的是,AMPs 可以聚集在 AgNPs 表面,通过多价效应促进 AgNPs 的分散,同时可以发挥协同作用,表现出增强的抗菌效果。Zhou 等^[38]基于 AMPs 和 AgNPs 的协同效应,采用丝素蛋白(SF)作为涂层基质,同时递送 AgNPs 和

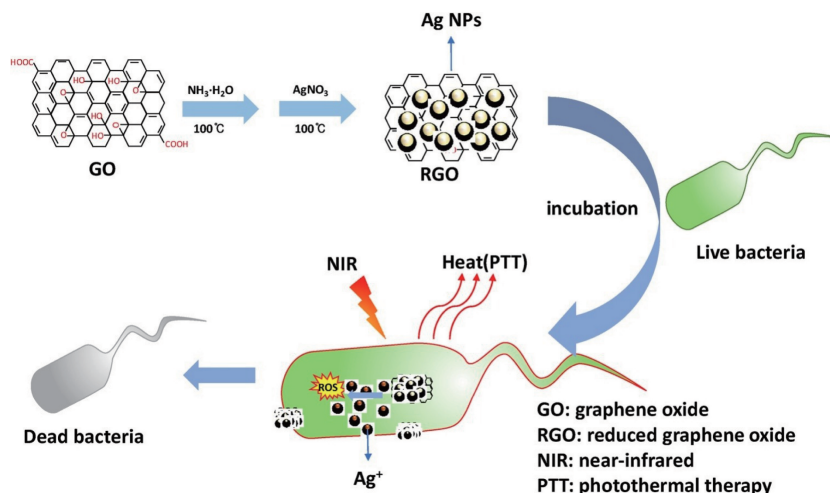


图 4 近红外照射下 RGO/Ag 纳米复合材料协同抗菌活性示意图^[37]

Fig. 4 Schematic diagram of synergistic antibacterial activity of RGO/Ag nanocomposites under near infrared irradiation^[37]

AMPs, 然后在裸 Ti 基底上进行旋涂。Ag@ AP/SF 涂层增强了大鼠骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 的细胞粘附、增殖和成骨能力。此外, 体内植入研究证实 Ag@ AP/SF 涂层可以促进骨形成和愈合。因此, 具有高效杀菌和成骨能力的 Ag@ AP/SF 作为骨科植入物的表面改性涂层具有巨大的潜力。这为抗菌涂层未来的发展提供了新的方向, 单纯的表面抗菌改性往往会造成表面骨整合性能、细胞粘附性等其他生物性能的改变, 因此, 抗菌涂层需要具备多功能性, 在有效抑菌的同时, 兼顾促进细胞粘附行为或骨整合性能。

4 结 语

本文总结了钛基植入物表面影响抗菌性能的主要因素, 并全面讨论了各种具有抗菌性能的表面改性策略, 以设计抗细菌粘附和生物膜形成的抗菌涂层。调节表面亲水性和微纳结构化, 可防止细菌和蛋白质吸附, 从而防止生物膜的形成和感染。另外, 在钛基植入物表面涂覆抗生素或其他抗菌剂, 以杀死细菌, 防止细菌附着和生物膜在表面形成。虽然抗生素的加入已被发现在某些情况下可以有效地阻止感染, 但含有抗生素的涂层对微生物具有耐药性, 已经限制其在生物医学上的应用。使用具有较强抗菌活性的银纳米颗粒可以克服微生物耐药性, Ag^+ 可以穿透细胞膜杀死细菌。然而, 这种涂层的主要问题是由于 Ag^+ 的释放不受控制, 并且可能存在毒性。

此外, 阐述了光动力杀菌和 pH 响应杀菌这 2 种新型的杀菌方式。应该指出的是, 一些抗菌策略仍处于临床前开发的早期阶段, 仍然有很多问题需要解决: 由于涂层材料与钛合金表面的结合强度差, 存在涂层容易剥落的风险等。此外, 目前的很多研究都只停留在体外及动

物实验阶段, 缺乏长期的临床观察, 需要更多的临床应用来证实抗菌涂层长期的应用前景。因此, 钛基植入物表面抗菌涂层的设计仍然需要更多的研究, 为其临床应用提供出色的解决方案。

参考文献 References

- [1] 桑婷. 纳米银-抗菌肽 GL13K 复合钛植入物涂层的构建及其协同抗菌效果的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
SANG T. Hybrid Coatings of Silver Nanoparticles and Antimicrobial Peptides GL13K on Titanium Implants with Synergistic Antibacterial Effects[D]. Nanchang: Nanchang University, 2021.
- [2] 邱家军. 医用钛表面石墨烯基薄膜构建及其生物学性能研究[D]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海硅酸盐研究所), 2019.
QIU J J. Graphene-Based Films on Medical Titanium and Its Biological Effects[D]. Shanghai: University of Chinese Academy of Science, 2019.
- [3] NEOH K G, HU X F, ZHENG D, *et al.* Biomaterials[J], 2012, 33 (10): 2813-2822.
- [4] CHOUIRFA H, BOULOUSA H, MIGONNEY V, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2019, 83: 37-54.
- [5] GRISTINA A G. Science[J], 1987, 237(4822): 1588-1595.
- [6] CIVANTOS A, MARTINEZ-CAMPOS E, MÓNICA V R, *et al.* ACS Biomaterials Science & Engineering[J], 2017, 3(7): 1245-1261.
- [7] PASCHE S, PASCHE S, PAUL S M, *et al.* Langmuir[J], 2003, 19 (2): 9216-9225.
- [8] YOU M, ZHANG L, GMÜR T A, *et al.* Applied Surface Science[J], 2022, 606: 154836.
- [9] YANG X M, HOU J W, TIAN Y, *et al.* Science China Technological Sciences[J], 2022, 65: 1000-1010.
- [10] WONG T S, KANG S, TANG S K Y, *et al.* Nature[J], 2011, 477: 443-447.
- [11] CHOUIRFA H, BOULOUSA H, MIGONNEY V, *et al.* Acta Bioma-

- terialia[J], 2019, 83: 37–54.
- [12] ZARGHAMI V, GHORBANI M, POOSHANG BAGHERI K, *et al.* Materials Chemistry and Physics[J], 2021, 263: 124432.
- [13] ZHENG T X, LI W, GU Y Y, *et al.* Journal of Dental Sciences[J], 2022, 17(1): 1–7.
- [14] HORNSCHUH M, ZWICKER P, SCHMIDT T, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials[J], 2020, 108(5): 1801–1813.
- [15] XIU Z M, ZHANG Q B, PUPPALA H L, *et al.* Nano Letters[J], 2012, 12(8): 4271–4275.
- [16] RADTKE A, TOPOLSKI A, JĘDRZEJEWSKI T, *et al.* Nanomaterials[J], 2017, 7: 197.
- [17] GAO C H, CHEN H, XU N, *et al.* Nanomedicine[J], 2019, 14(7): 803–818.
- [18] LIU J Q, LIU J, ATTARILAR S, *et al.* Frontiers in Bioengineering and Biotechnology[J], 2020, 8: 576969.
- [19] MELICHEČÍK P, ONDŘEJ N, ČEŘOVSK V. Pharmaceuticals[J], 2018, 11(1): 20.
- [20] RIOOL M, DE BREIJ A, DRIJFHOUT J, *et al.* Frontiers in Chemistry[J], 2017, 5: 63.
- [21] ACOSTA S, IBAÑEZ-FONSECA A, APARICIO C, *et al.* Biomaterials Science[J], 2020, 8(10): 2866–2877.
- [22] KANG H K, KIM C, SEO C H, *et al.* Journal of Microbiology [J], 2017, 55(1): 1–12.
- [23] LIU L, YANG J, XIE J, *et al.* Nanoscale[J], 2013, 5(9): 3834–3840.
- [24] SAHARIAH P, MÁSSON M. Biomacromolecules [J], 2017, 18(11): 3846–3868.
- [25] AKHAVAN O, GHADERI E. ACS Nano[J], 2010, 4(10): 5731–5736.
- [26] ZOU Y, ZHANG Y X, QIAN Y, *et al.* Journal of Materials Science & Technology[J], 2021, 70: 24–38.
- [27] 何晓东. 生物医用材料表面一步法构建抗菌功能涂层[D]. 重庆: 西南大学, 2022.
- HE X D. One-Step Fabrication of Functional Coatings on Biomedical Materials for Antibacterial Applications [D]. Chongqing: Southwest University, 2022.
- [28] LIU S, ZENG T H, HOFMANN M, *et al.* ACS Nano[J], 2011, 5(9): 6971–6980.
- [29] JIA X, AHMAD I, YANG R, *et al.* Journal of Materials Chemistry B [J], 2017, 5(13): 2459–2467.
- [30] YAN D Z, LI Y Z, LIU Y L, *et al.* Molecules [J], 2021, 26(23): 7136.
- [31] LEE H S, DASTGHEYB S S, HICKOK N J, *et al.* Biomacromolecules [J], 2015, 16(2): 650–659.
- [32] HAO X P, YANG J Z, ZHANG L, *et al.* Materials Today Communications[J], 2021, 28: 102691.
- [33] SHAFAGH N, SABZI M, AFSHARI M J. Journal of Polymer Research[J], 2018, 25: 1–8.
- [34] NANDA S S, PAPAETHYMIU G C, YI D K. Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences[J], 2015, 40(5): 291–315.
- [35] CAIRES C S A, FARIAS L A S, GOMES L E, *et al.* Materials Science & Engineering C: Materials for Biological Applications [J], 2020, 113: 110984.
- [36] GAO L, WANG L B, YANG L, *et al.* Applied Surface Science[J], 2019, 484: 628–636.
- [37] TAN S, WU X, XING Y Q, *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces[J], 2019, 185: 110616.
- [38] ZHOU W H, BAI T, WANG L, *et al.* Bioactive Materials[J], 2022, 20: 64–80.

(编辑 张雨明)