

特约专栏

# 生物材料表面微纳结构对成骨相关细胞的影响

鲁雄<sup>1</sup>, 冯波<sup>1</sup>, 翁杰<sup>1</sup>, 冷扬<sup>2</sup>

(1. 西南交通大学材料科学与工程学院 材料先进技术教育部重点实验室, 四川 成都 610031)

(2. 香港科技大学机械工程系, 香港 999077)

**摘要:** 生物医用材料表面性能, 包括表面形貌与化学组成, 对诱导骨组织形成并形成骨整合具有重要作用。细胞行为对基底表面形貌和组成的依赖性决定了设计不同功能表面的重要性。作者小组多年来从事生物材料表面微纳结构相关研究。在微图形方面, 结合微加工和磁控溅射技术制备出的羟基磷灰石微沟槽; 采用溶胶-凝胶与复制微模塑相结合的方法制备了TiO<sub>2</sub>微图形; 采用掩模曝光电化学微加工技术和喷射电化学微加工技术, 在钛基底上制备多孔微图形; 通过转移微模塑法与自组装技术相结合, 得到壳聚糖与牛血清蛋白复合微图形。在纳米结构方面, 采用电化学阳极氧化处理, 获得一定管径和管长的二氧化钛纳米管。在微纳多级结构方面, 结合高压微弧氧化和低压阳极氧化制备了微纳多级结构钛表面。除了考虑微纳结构单独效应之外, 还考虑了微纳结构化与生物功能化的协同效应, 即在具有微纳结构的生物材料表面通过层层自组装等手段进行生物化学修饰。最后通过成骨相关细胞培养实验及体内植入实验, 考察各试样的生物活性。研究表明, 微米尺度表面促进骨细胞粘附、增殖、分化等, 而纳米尺寸结构以及微纳多级结构对细胞功能具有进一步促进作用。微纳结构化与表面功能化修饰存在有协同效应。这些研究结果为微纳米技术应用于人体植入研究提供了新方向。

**关键词:** 生物材料表面; 细胞行为; 微米结构; 纳米结构

**中图分类号:** R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2013)10-0611-12

## The Effects of Micro- and Nano-Structured Biomaterial Surfaces on Osteogenetic-Related Cells

LU Xiong<sup>1</sup>, FENG Bo<sup>1</sup>, WENG Jie<sup>1</sup>, LENG Yang<sup>2</sup>

(1. Key Laboratory of Advanced Technologies of Materials (Ministry of Education), School of Materials Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

(2. Department of Mechanical Engineering, Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong 999077, China)

**Abstract:** Surface properties including topography and chemistry are of great significance in deciding the response of tissue to implants. Our group has been engaged in researches on micro/nano structured biomaterial surfaces for a long time. This article reviews our series works on osteogenetic cells behavior on biomaterial surfaces with micro- and nano-structures. For micro-patterns, hydroxyapatite microgrooves were prepared by combining micro-fabrication technology and magnetron sputtering technology; TiO<sub>2</sub> micropatterns were obtained by combining sol-gel and replica molding; Micro-patterned Ti substrates were prepared by using a through mask electrochemical micromachining and a jet electrochemical micromachining technology; chitosan/bovine serum albumin micropatterns were prepared on functionalized Ti surfaces by micro-transfer molding combined with self-assembly. For nanostructures, titania nanotubes with various diameters and lengths were prepared by a electrochemical anodic oxidation treatment. For micro-nano hierarchical structures, titania micropores modified with nanotubes were obtained by high voltage micro-arc oxidation and low voltage anodization. In addition to considering the effects of micro-nano structure alone, the synergistic effects of structuralization and biofunctionalization of biomaterial

surfaces were investigated, which were realized through layer-by-layer self-assembly and other means of biochemical modification on micro/nano structured surfaces. Finally, in vitro osteogenetic cell culture and in vivo study were conducted to investigate the biological activity of various sample. The results indicate that micro-scale topographical features promote cell adhesion, bone ingrowth and the formation of mechanical interlocking between the implant surfaces and bone tissue. The nano-scale features, including nanotubes, nanofibers and nanodots, can generate preferential interactions with a biological system at protein and cellular levels, such as cell proliferation,

收稿日期: 2013-06-12

基金项目: 科技部“973”计划项目(2012CB933602); 国家自然科学基金资助项目(31070851, 51172188); 教育部新世纪优秀人才基金(NCET-10-0704); 四川省杰出青年基金项目(2011JQ0010); 中央高校基本科研业务费专项资金(SWJTU11ZT11, SWJTU11CX150)

第一作者: 鲁雄, 男, 1977年生, 教授, 博士生导师

通信作者: 翁杰, 男, 1962年生, 教授, 博士生导师

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2013.10.06

differentiation, and gene expression. The micro/nano hierarchical surface structures further enhance cell activity. The micro/nano structures and biofunctionalization with biomolecules and biofilms have synergistic effects on cell behaviors. These studies provide a potential new direction for the application of micro/nano technology on implant surface modification.

**Key words:** Biomaterial surface; osteogenetic cell; micro-structure; nano-structure

## 1 前言

生物医用材料是一类用于诊断、治疗、修复或替换人体组织、器官或增进其功能的高技术材料,涉及亿万人的健康,是保障人类健康的必需品。随着科学技术的发展及医疗水平的提高,生物材料的研究已成为当今最活跃的领域之一,受到材料和医学工作者的广泛重视。常规生物材料,如钛合金及生物医用高分子等,在临床中得到广泛应用,然而其生物活性有所欠缺。如何通过表面改性与修饰,赋予植入体表面生物活性,调控植入体表面的生物响应,从而促进组织的再生与修复,是生物材料的发展趋势之一。为了改善骨生物材料的生物活性和生物功能性,需要了解材料表面性质对成骨相关细胞的影响。

材料表面性质一般包括两个方面,表面化学性能与表面物理形貌。相对于大量的关于表面化学成分对细胞行为影响的研究,材料表面微纳结构相关研究还较少。材料表面形貌的变化对细胞的影响比较复杂,其机理尚在探索之中。目前基本接受的一个理论是接触诱导理论,当细胞板状伪足上的肌动蛋白移动到一个障碍物前时,受到阻止肌动蛋白合成的外力作用,细胞的肌动蛋白丝自动选择沿受外力作用最小的方向进行合成和移动,因而导致细胞伸长<sup>[1]</sup>。而细胞形状的改变对细胞骨架产生一种机械力,然后再传递给与细胞骨架直接接触的细胞核,及细胞核基质蛋白,从而影响细胞粘附、增殖和分化,以及基因表达等的细胞功能变化<sup>[2]</sup>。因此,研究微纳结构对成骨相关细胞的影响,对促进骨与植入体整合和稳定性,防止移植失效研究具有重要意义。

表面微纳结构从尺寸来讲可以大致分为微米、纳米、微纳米多级结构等 3 个方面,各种形貌对骨细胞行为的影响有所不同。作者结合本研究小组的工作,综述了生物材料表面微纳米结构对成骨细胞黏附、增殖、分化及组织形成的影响。

## 2 微米结构对细胞行为的调控

### 2.1 随机微结构表面

微米级表面结构有利于骨细胞的粘附与生殖,促进骨长入及骨传导,并与周围骨组织形成机械结合。早期研究一般集中于常规表面加工手段得到的微米级粗糙表面,如通过抛光,喷丸或喷砂处理的随机微结构表面。

Deligianni 等人<sup>[3]</sup>在钛合金表面考察表面粗糙度对骨髓细胞的影响,选取了粗糙度 Ra 为 0.320, 0.490, 0.874  $\mu\text{m}$  3 个尺度,研究发现细胞对粗糙度敏感,随着粗糙度的增加细胞的粘附及增殖量明显增加而碱性磷酸酶活性则没有显著性差异。Lüthen 等人<sup>[4]</sup>对纯钛进行抛光、表面加工、玻璃球喷丸处理和金刚石喷砂处理,得到的表面粗糙度分别为 0.19, 0.54, 1.22, 6.07  $\mu\text{m}$ , 发现原代成骨细胞和 MG63 类骨细胞的整联蛋白在粗糙度相对较大的后三种表面上的表达量显著大于较光滑 (Ra = 0.19  $\mu\text{m}$ ) 钛表面。他们亦发现粗糙度影响细胞分泌整联蛋白的粘附形状,在前 3 种较光滑的表面上整联蛋白以纤维状形式出现,而在较粗糙的表面 (Ra = 6.07  $\mu\text{m}$ ) 则没有表现纤维状。Rønold 等人<sup>[5]</sup>在粗糙度 Ra 分别为 0.63, 0.89, 1.25, 1.30, 1.80, 2.02, 3.62, 5.52  $\mu\text{m}$  钛表面上测定骨与植入体的结合强度。他们发现结合强度随着粗糙度的增加而增加,但是达到临界值后,其结合强度反而减小,最优尺寸是 3.62  $\mu\text{m}$ 。之后, Rønold 等人<sup>[6]</sup>又在粗糙度 Ra 分别为 3.90, 5.07, 11.03  $\mu\text{m}$  的钛植入体表面测定骨与植入体的结合强度,结果表明结合强度随着粗糙度的增加而减小,最佳尺寸是 3.90  $\mu\text{m}$ ,这与其前期得到最佳尺寸为 3.62  $\mu\text{m}$  的结果基本一致。Kim<sup>[7]</sup>等人发现 MG63 类骨细胞在粗糙度分别为 0.608, 1.012, 1.443, 2.139, 3.217  $\mu\text{m}$  的钛表面上表现不同的细胞行为,PLD1 蛋白随粗糙度的增加而增加,在磷脂酸 (Phosphatidic Acid, PA) 存在的情况下,成骨细胞的 ALP 及骨钙蛋白合成量随表面粗糙度的增加而显著增加。Ponader 等人<sup>[8]</sup>通过电子束熔融法在 Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V 表面制备出粗糙度 Ra = 45 ~ 100  $\mu\text{m}$  的网状结构,发现骨细胞在 Ra 为 0.07  $\mu\text{m}$  光滑表面以及表面致密但含有许多小颗粒且 Ra = 24.7  $\mu\text{m}$  的表面具有更高的增殖率和细胞活性,在大尺寸多孔结构表面细胞增殖受到限制。综上所述,表面随机微结构在一定的尺寸范围内 (1 ~ 10  $\mu\text{m}$ ) 促进骨细胞粘附与增殖。

### 2.2 规则微图形

以上研究中的表面微观形态大多是随机选取,缺少准确定义的统一的表面拓扑结构。微制造与微加工技术 (Microfabrication and Micromachining) 的发展和应用,为制备出具有精确定义的统一的拓扑形貌的表面微图形与结构,系统化、精确化研究拓扑表面对各种细胞生理性

能(如细胞的黏附、生长和功能)的影响提供了希望。规则表面如沟槽微图形、微点阵列等则能够实现精确控制表面图形形状和尺寸,从而建立微图形与细胞功能之间的关系曲线。

在研究规则表面形貌对细胞行为的影响文献中,沟槽形状的微图形的诱导取向最为常见。微沟槽通常被认为能导引细胞迁移和改变细胞的取向和形貌,微沟槽的宽度、深度与重复的间隔都会影响细胞的位向和形状。随着沟槽尺寸的减小细胞的长宽比增加,如 Chen 等人<sup>[9]</sup>发现当沟槽间隔从 60  $\mu\text{m}$  降到 20  $\mu\text{m}$  时,人骨肉瘤(Human Osteo-Sarcoma, HOS)细胞的长宽比相应地从 3 增加到 6,当间隔尺寸较小时细胞基本上处于沟槽内,然而当间隔尺寸增大时,细胞趋向于爬向沟槽的外部,这一现象也出现在其他报道中<sup>[10]</sup>。

表面微图形除了对骨细胞及骨组织具有诱导取向作用外,还对细胞的增殖、分化、矿化等细胞功能表达量产生重要影响。钛材料表面微图形显著促进骨细胞的增殖与分化,并影响骨组织形成<sup>[11]</sup>。Thomas 等人<sup>[12]</sup>认为细胞核的形状直接控制细胞的基因表达和蛋白质合成,他们通过控制所制备的微图形的尺寸大小来控制细胞的形状变化量,随着尺寸的减小,小鼠骨细胞的胶原蛋白合成量反而增加而细胞的增殖率则减小。Khakbaznejad 等人<sup>[13]</sup>发现沟槽微图形诱导成骨细胞的取向生长,同时诱导胶原纤维、骨小节沟槽生长取向。这表明微图形不仅对初期骨细胞产生诱导取向而且对后面细胞矿化乃至骨形成都将产生诱导取向。Zinger 等人<sup>[14]</sup>发现 MG63 成骨细胞在微孔直径/孔间隔之比为 1 的图形表面时,10  $\mu\text{m}$  与 30  $\mu\text{m}$  尺寸的微孔对细胞增殖具有促进作用,而 60  $\mu\text{m}$  的微孔则没有影响。当微孔直径与孔间隔之比为 6 时,30  $\mu\text{m}$  与 60  $\mu\text{m}$  的微孔对细胞增殖起促进作用,而 10  $\mu\text{m}$  的微孔对细胞增殖没有影响。

由上可以看出,规则微图形可以诱导骨细胞取向生长;同时还促进细胞的增殖与分化。普遍认为促进骨细胞增殖的最优尺寸范围是 1 ~ 10  $\mu\text{m}$ ,而促进骨细胞分化的最优尺寸目前还存在争议。本研究小组为进一步研究微图形对成骨相关细胞的影响,开展了以下研究。

**微沟槽** 本研究小组采用微加工技术和磁控溅射等技术制备出的带有精确定义的表面拓扑和空间结构的羟基磷灰石和钛微沟槽,评价了仿生微结构表面的生物活性,建立起微纳图形表面对细胞反应的理论模型。首先在硅表面制备所需的微图形,然后通过磁控溅射法在硅基底微图形表面镀上一层 500 nm 的钛涂层,从而制备出钛表面微图形,其基本工艺过程见图 1。这种方法可应用于制备各种材料如金属及其合金、陶瓷等的微图形,通过控制图层厚度可使图形尺寸与光刻硅模板尺寸

误差不超过 1  $\mu\text{m}$ 。图 2 为湿法刻蚀制备的硅模板。

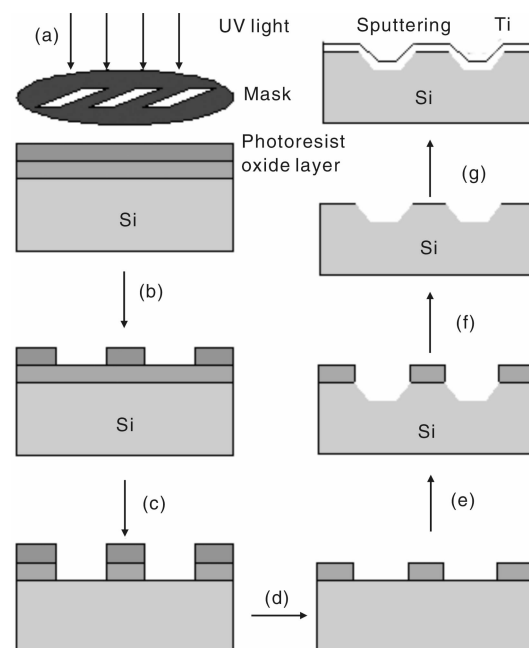


图 1 光刻与射频磁控溅射工艺过程示意图: (a) 曝光, (b) 显影, (c) 氧化层刻蚀, (d) 光刻胶剥离, (e) 单晶硅刻蚀, (f) 氧化层清除, (g) 磁控溅射钛涂层

Fig. 1 Schematic overview of photolithography and radiofrequency magnetron sputtering process: (a) UV light exposure, (b) photoresist development, (c) oxide layer etching, (d) photoresist removing, (e) silicon etching, (f) oxide layer removing, and (g) titanium layer sputtering

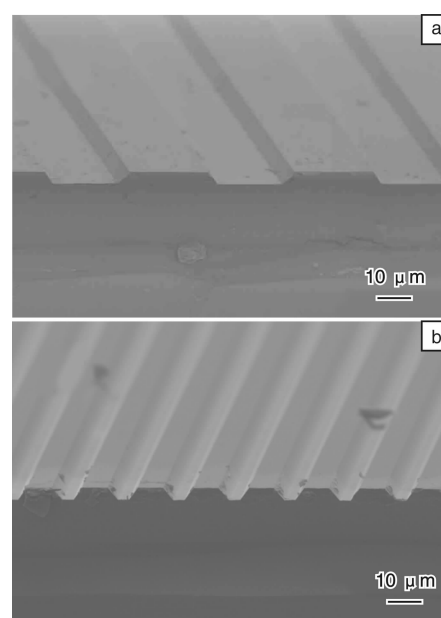


图 2 典型微沟槽: (a) 宽度为 8  $\mu\text{m}$ , 深度 4  $\mu\text{m}$ ; (b) 宽度为 24  $\mu\text{m}$ , 深度 8  $\mu\text{m}$

Fig. 2 Typical SEM micrographs of the microgrooves: (a) width 8  $\mu\text{m}$ , depth 2  $\mu\text{m}$  and (b) width 24  $\mu\text{m}$ , depth 8  $\mu\text{m}$

选取 2, 4, 10  $\mu\text{m}$  3 个沟槽深度和 4, 8, 16, 24, 30, 38  $\mu\text{m}$  6 个沟槽宽度以便研究微沟槽对 SaOS-2 类成骨细胞的影响<sup>[15]</sup>。图 3 为成骨细胞在羟基磷灰石沟槽表面形貌。可以看出微图形对细胞形貌有较强的控制作用。在沟槽宽度小于细胞尺寸时, 这一效果在细胞培养的初期更加明显。沟槽越深对细胞的接触诱导取向效果越强。同时, 比较研究了成骨细胞与成肌细胞在羟基磷灰石表面微图形条件下的行为<sup>[16]</sup>。结果表明, 微沟槽结构的羟基磷灰石表面对成肌细胞的作用比对成骨细胞的作用明显。统计学分析发现这两种细胞对不同尺寸的微结构有着显著性的不同反应。宽度为 8  $\mu\text{m}$  的微沟槽对两种细胞都显著性的影响, 然而宽度为 24  $\mu\text{m}$  的微沟槽不能影响成骨细胞, 只能影响成肌细胞。该研究结果对于设计同时接触骨组织和皮肤组织的经皮器械的表面结构具有重要指导意义。

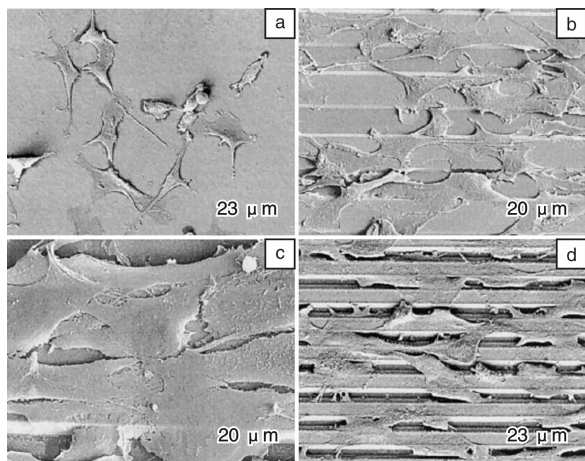


图 3 成骨细胞经 2 d 培养后在羟基磷灰石不同沟槽表面形貌: (a) 光滑表面; (b) 宽度 24  $\mu\text{m}$ , 深度 4  $\mu\text{m}$ ; (c) 宽度 38  $\mu\text{m}$ , 深度 4  $\mu\text{m}$ ; (d) 宽度 8  $\mu\text{m}$ , 深度 4  $\mu\text{m}$ <sup>[15]</sup>

Fig. 3 Typical SEM micrographs of osteoblasts on HA substrate after 2 days of culturing: (a) on a flat surface, (b) on grooves of width = 24  $\mu\text{m}$  and depth = 4  $\mu\text{m}$ , (c) on grooves of width = 38  $\mu\text{m}$  and depth = 4  $\mu\text{m}$ , and (d) on grooves of width = 8  $\mu\text{m}$  and depth = 4  $\mu\text{m}$ <sup>[15]</sup>

**氧化钛微图形** Jiang 等人<sup>[17]</sup>采用溶胶-凝胶与复制微模塑相结合的方法成功地制备了  $\text{TiO}_2$  微图形, 其制备工艺过程见图 4。复制微模塑法 (Replica Molding, REM) 是将模板表面的信息如形状、结构等复制另外一种材料的表面的方法。首先制备  $\text{TiO}_2$  溶胶前驱体。以钛酸四丁酯为前驱体制备  $\text{TiO}_2$  溶胶。再将具有沟槽的 PDMS 弹性印章压印在  $\text{TiO}_2$  溶胶凝胶上并在印章上施加 0.1 N 左右的压力, 常温真空状态下进行凝胶。凝胶过程完成, 小心剥离弹性印章, 在玻璃表面就形成了复制有沟槽的  $\text{TiO}_2$  凝胶结构 (图 5a)。将这种具有沟槽的

$\text{TiO}_2$  凝胶在 400  $^{\circ}\text{C}$  下烧结 2 h, 最后得到晶相为锐钛矿的  $\text{TiO}_2$  沟槽。研究发现  $\text{TiO}_2$  沟槽能够影响 CaP 在仿生条件下的矿化过程。CaP 容易在沟槽脊上形核 (图 5b)。该结果表明, 能够有条件的控制 CaP 的形核。

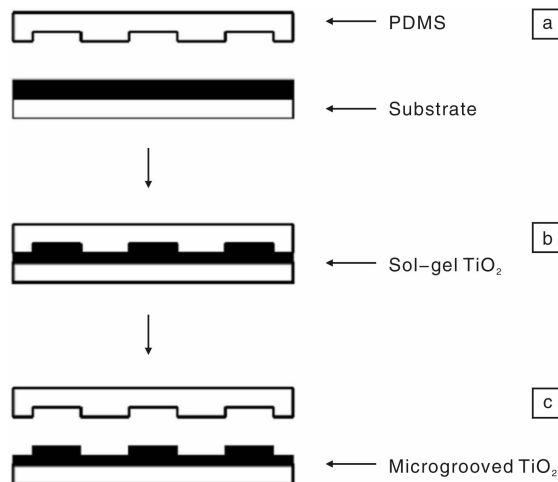


图 4 二氧化钛微图形的制备工艺过程: (a) 在玻璃基底表面制备钛酸盐溶胶凝胶涂层, (b) 将 PDMS 弹性印章压印到涂层表面, (c) 剥离弹性印章后热处理即得到二氧化钛微图形

Fig. 4 The process of  $\text{TiO}_2$  micropattern fabrication: (a) titanate sol-gel was coated on the glass substrate, (b) PDMS microstamp was embossed onto titanate sol-gel, and (c) micropatterned  $\text{TiO}_2$  was obtained by heat treatments after removing the PDMS microstamp

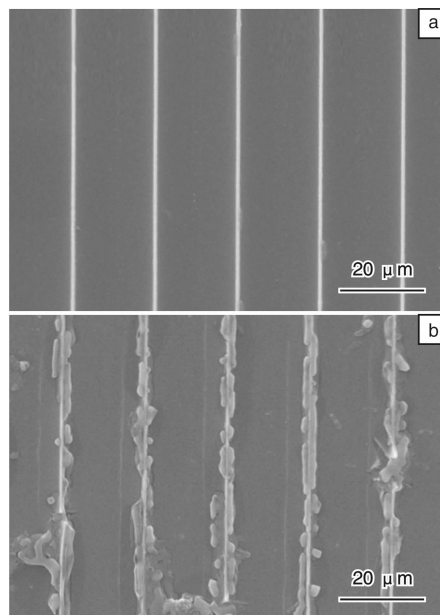


图 5 (a) 溶胶凝胶法制备的  $\text{TiO}_2$  微图形, (b) CaP 在沟槽脊上形核

Fig. 5 (a) SEM micrograph of  $\text{TiO}_2$  microgrooved surfaces and (b) calcium phosphate mineralization on microgrooved  $\text{TiO}_2$  surfaces

同时研究了微沟槽对细胞的生理行为的影响<sup>[18]</sup>。细胞培养发现,  $\text{TiO}_2$  微沟槽对细胞的形貌有明显的影响, 能够控制细胞的趋向生长(图 6), 但是却限制细胞的生长与活性。采用 Alamar Blue 检测的成骨细胞增殖率, 发现细胞经过三天培养后沟槽尺寸为  $12\ \mu\text{m}$  的  $\text{TiO}_2$  微图形样品表面细胞密度最低, 且沟槽尺寸为  $40\ \mu\text{m}$  的样品表面细胞密度低于平面样品表面的细胞密度。该结果说明图形的尺寸对细胞的生长增殖有一定的影响, 尺寸越小的样品细胞越不容易生长, 沟槽尺寸大于细胞一般直径的样品上细胞更容易生长, 但仍有一定约束性。没有沟槽的平面上细胞生长比较容易。采用碱性磷酸酶活性表征细胞在样品表面分化能力的测试, 发现仍然是  $12\ \mu\text{m}$  的小尺寸沟槽表面细胞的分化能力最低, 沟槽尺寸  $40\ \mu\text{m}$  时较高, 平板样品表面细胞的分化能力最好, 这样的结果进一步证明了小尺寸对细胞生长的限制性。研究还发现细胞活性与  $\text{TiO}_2$  微沟槽表面能有紧密联系, 而表面能取决于微沟槽尺寸。

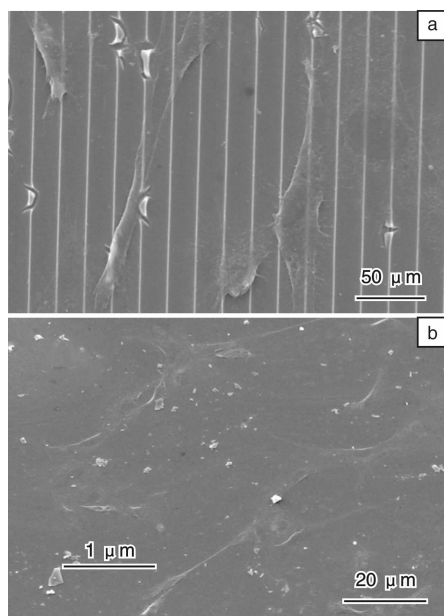


图 6 (a) 大鼠颅盖骨成骨细胞 MC3T3-E1 在  $\text{TiO}_2$  微图形上的形貌, (b) 成骨细胞在平面上的形貌

Fig. 6 (a) SEM micrographs of osteoblasts on the  $\text{TiO}_2$  micro-grooves and (b) on flat surfaces

**钛平面多孔微图形** Lu 等人<sup>[19-20]</sup>采用掩模曝光电化学微加工技术(Through Mask Electrochemical Micromachining, TMEEM)在钛平面表面制备了多孔微阵列。其原理是通过光刻技术在材料表面制备光刻胶掩模, 然后进行电化学刻蚀, 其工作示意图见图 7。首先将一层光刻胶涂覆在钛板表面。通过紫外曝光, 显影使感光层受到辐射的部分或未受到辐射的部分留在钛合金基底材料

表面, 它代表了掩模板设计的图案。将涂有光刻胶掩模的钛基底材料作阳极, 另一导电电极作阴极, 通过电解液将阴极阳极连接起来形成回路而实现对基底材料表面的选择性刻蚀。电化学刻蚀时, 采用旋转阳极方式以控制必要的反应动力学条件。刻蚀电解液采用 NaBr 电解液。该类电解液已被证明对金属阳极腐蚀有效, 且属于无毒的环境友好型蚀刻剂。制备的微图形见图 8。该方法的基本原理都是以离子的形式去除材料并且加工过程中无接触应力, 因而加工的表面没有残余应力。需要指出的掩模曝光电化学微加工技术受曝光光源衍射效应的影响, 图形的宽度有限; 各向同性刻蚀决定了图形的深宽比不能过高(小于 1), 形状也趋向于半圆形; 且只适用于在平面上制备微图形。

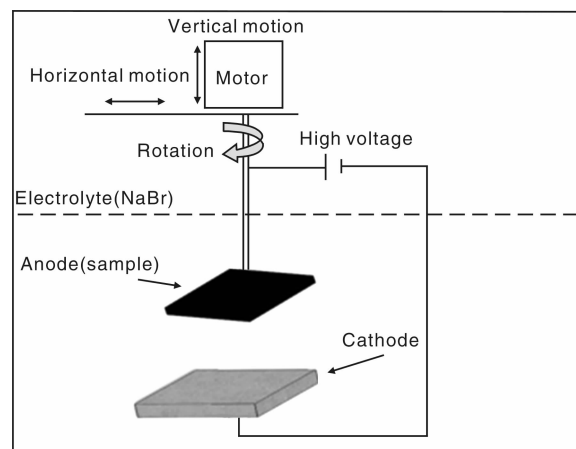


图 7 掩模曝光电化学微加工的工作示意图

Fig. 7 Schematic drawing of TMEEM setup

将带有复杂微图形的钛合金基底进行热处理, 碱处理。考察微图形与不同表面化学成分对材料表面性能及骨细胞行为的综合影响。选取狗股骨作为实验部位。将使用微加工技术制备带有微图形的生物材料植入骨松质区内一段时间, 考察成骨细胞在体内环境中与微拓扑结构的相互作用。在植入的不同时间, 分别用 X 光透视, 观察新骨的生长。取出植入体及宿主骨, 固定并切片, 甲苯胺蓝染色, 进行组织学观察表面/界面新骨发生的形态学特征, 统计成骨面积、血管数量、成骨细胞数量等。结果表明 具有微图形表面的新骨能紧密结合钛基材, 形成良好的骨整合, 而平板表面与骨的结合则不是很好(图 9)。

**钛圆柱多孔材料** 针对 TMEEM 的缺点, 研究小组开发出喷射电化学微加工技术(Jet Electrochemical Micromachining, Jet-EMM)成功地在钛圆柱体上制备出多孔微图结构<sup>[21]</sup>。该技术通过喷嘴将作阴极的高压电解液喷射到钛圆柱体阳极表面, 形成稳定的电解液体流

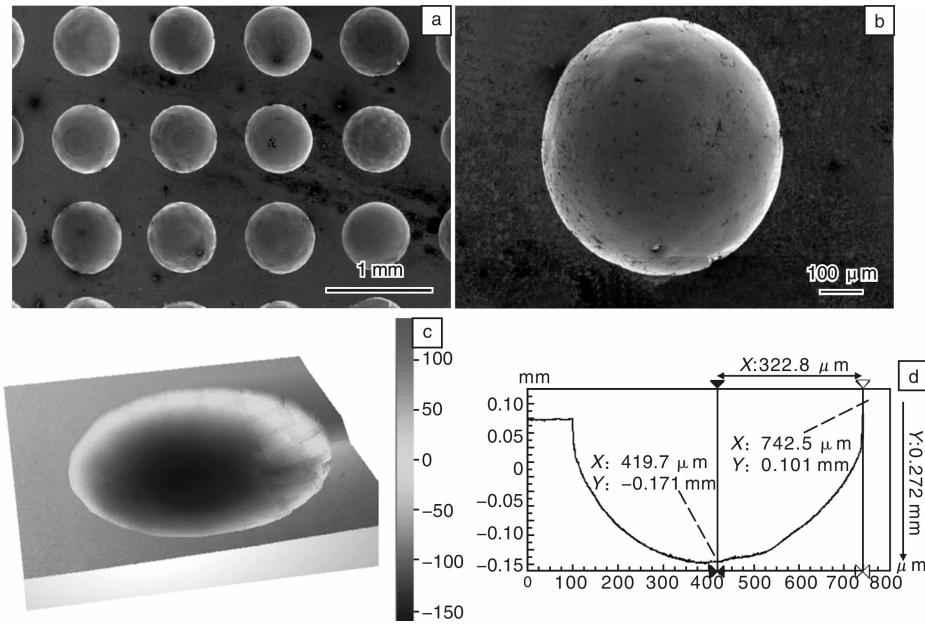


图 8 通过 EMM 技术制备的 (a) 微孔阵列的扫描电镜图, (b) 单个微孔的扫描电镜图, (c, d) 微孔尺寸的剖面分析<sup>[19]</sup>

Fig. 8 (a) SEM micrograph of micro-hole array obtained from EMM, (b) single micro-hole, and (c, d) micro-hole dimensions from surface profile measurement<sup>[19]</sup>

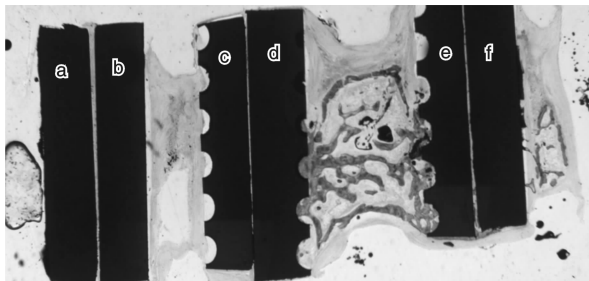


图 9 植入狗股骨两个月后样品的甲苯胺蓝染色组织学切片形貌图(初始放大率:  $\times 20$ ): (a) 未经处理的钛板, (b, c) 表面具有微图形的钛板, (d, e) 表面具有微图形并经过碱处理的钛板, (f) 经过碱处理的钛板<sup>[19]</sup>

Fig. 9 Histological micrographs of specimens implanted for two-months after toluidine-blue staining (original magnification:  $\times 20$ ): (a) Ti plate without any treatment, (b, c) micro-patterned Ti plates, (d, e) micro-patterned plus alkali-treated Ti plates, and (f) alkali-treated Ti plates<sup>[19]</sup>

体, 在钛棒表面发生阳极刻蚀, 从而形成规则的微图形, 其工作示意图见图 10。Jet-EMM 制备的微图形具有高的深宽比(超过 1.3)直径可达数百微米。制备的多孔圆柱见图 11。在非平面钛表面制备微图形。喷射电解流体的压力和两极电压大小是影响图形质量的两个重要因素。

**壳聚糖微图形** 壳聚糖(CS)是一种具有良好生物相容性的天然多糖, 广泛应用于药物缓释和组织工程等

领域。Lin 等人<sup>[22]</sup>通过微转移模塑法, 在硅片表面制得了尺寸为  $10\ \mu\text{m}$  不同形貌的壳聚糖微图形(圆形点阵、方形点阵、沟槽和波浪), CS 微图形清晰规整, 成型效

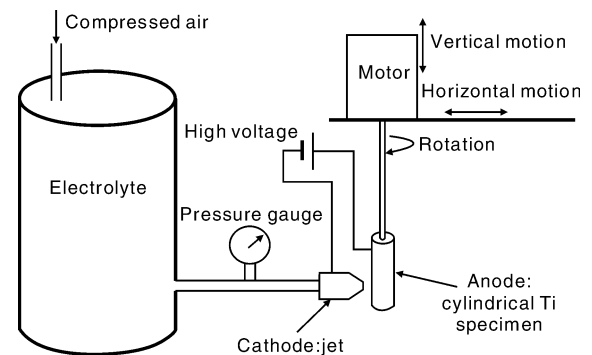


图 10 喷射电化学显微加工的工作示意图<sup>[20]</sup>

Fig. 10 Schematic drawing of Jet-EMM setup<sup>[20]</sup>

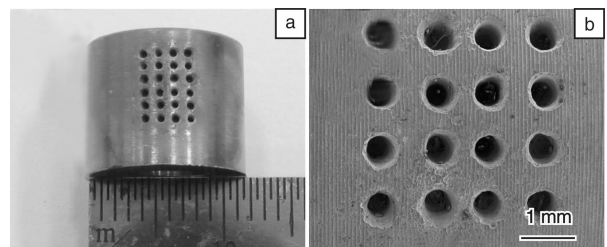


图 11 通过喷射电化学显微加工技术制备的 Ti6Al4V 多孔圆柱体<sup>[20]</sup>

Fig. 11 Micro-holes produced on a Ti6Al4V cylinder using Jet-EMM<sup>[20]</sup>

果良好。通过比较不同微图形对细胞行为的影响,探讨微图形对细胞活性的影响机制。成骨细胞在圆形点阵、方形点阵上借助伪足多攀附于点阵凸起(图 12a, b)。点阵图形对细胞增殖、分化无影响(图 13, 14)。在沟槽和波浪中成骨细胞多被限制在沟区,且沿着沟槽方向伸展(图 12c, d)。沟槽和波浪微图形不利于细胞分化,但能促进细胞增殖(图 13, 14)。

**壳聚糖/白蛋白复合微图形** 复合微图型是指将两种或多种类型的分子共同结合在同一块基底上,利用其不同的化学性质,产生不同的化学作用,进而在生物体内寻找不同的作用靶靶,达到利用同一块材料产生不同功效目的。壳聚糖(Chitosan, CS)是甲壳素脱乙酰化制得的天然聚阳离子多糖,作为自然界中唯一的碱性多糖,具有良好的生物降解性、可再生性、抗菌防腐性等性能,已被广泛的运用于医药、食品、农业、保健等多

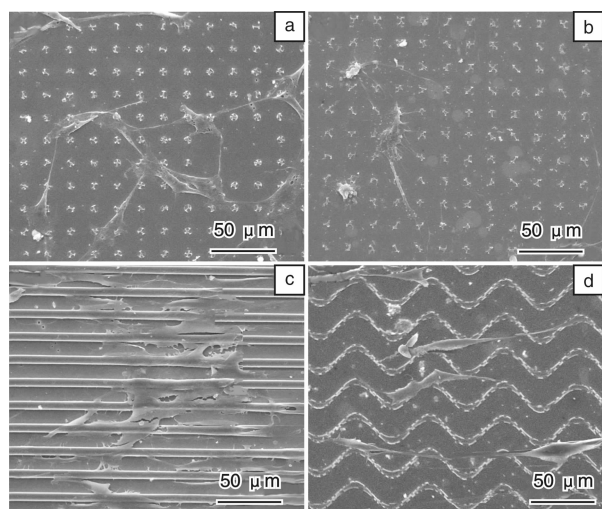


图 12 在不同壳聚糖微图形表面上培养 3d 以后的成骨细胞: (a) 圆形点阵, (b) 方形点阵, (c) 沟槽, (d) 波浪<sup>[22]</sup>

Fig. 12 Osteoblasts cultured on different CS micropatterns after 3 d: (a) cylinder, (b) square, (c) groove, and (d) sine wave<sup>[22]</sup>

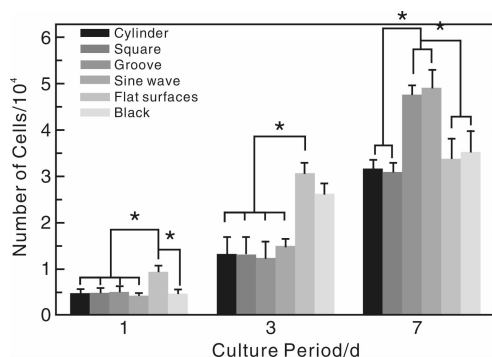


图 13 不同 CS 微图形、CS 平板表面以及空白对照组的成骨细胞增殖<sup>[22]</sup>

Fig. 13 The proliferation of osteoblasts on different CS surfaces<sup>[22]</sup>

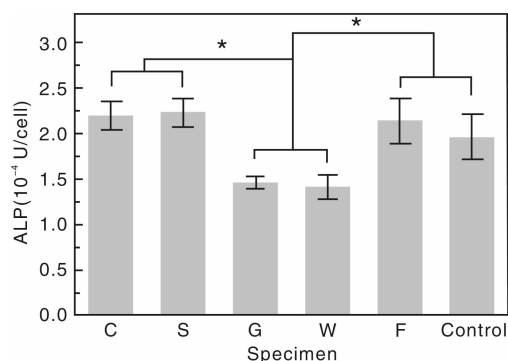


图 14 不同 CS 微图形、CS 平板表面以及空白对照组的成骨细胞 ALP 检测(C: 圆形点阵, S: 方形点阵, G: 沟槽, W: 波浪, F: CS 平板, Control: 空白对照)<sup>[22]</sup>

Fig. 14 ALP activity of osteoblasts on different CS surfaces (C: cylinder, S: square, G: groove, W: sine wave, F: flat surfaces, Control: blank)<sup>[22]</sup>

个领域。牛血清白蛋白(BSA)由于其分子量较小(Mn 66 000),有着较好的生物相容性,可用于抗粘附表面改性。

Li 等人<sup>[23]</sup>采用生物医用钛作为基底,通过转移微模塑法( $\mu$ TM)及自组装技术相结合,BSA 与 CS 分别与经功能化后的钛表面,得到复合微图形。微图形的大小可以通过模板控制在几微米至几十微米之间,精细的结构更有利于运用在人体的细微结构中。二者复合微图形,可以同时利用 CS 的抗菌性和 BSA 的生物活性,并且能根据需要,调整微图型尺寸的大小,从而适用于不同的应用场合。图 15 中显示牛血清白蛋白和壳聚糖在钛基片上自组装,得到交叉图案的复合自组装层,及成骨细胞在其表面的行为。

### 3 纳米结构对细胞行为的诱导

一般认为纳米结构不仅可以诱导细胞的粘附、增殖、分化,而且对骨形成具有很强的诱导作用<sup>[24]</sup>。Webster 等人<sup>[25]</sup>发现钛或钛合金表面纳米尺寸(小于 1  $\mu$ m)颗粒与常规尺寸(大于 1  $\mu$ m)的表面相比,能显著促进成骨细胞的粘附。主要原因是晶界区域促进细胞粘附,同时小部分的粉末在压紧后残留的孔隙率也在一定程度上促进细胞的粘附,细胞粘附的增加主要来自于材料表面的缺陷所形成的纳米结构,并在一定程度上受到表面离域电子的影响。Estrin 等人<sup>[26]</sup>发现当纯钛表面的平均晶粒尺寸从 4.5  $\mu$ m 降低到 200 nm 时,类成骨细胞的增殖率提高 20 倍。近年来在化学处理后的纯钛片表面通过阳极氧化方法制备结构高度有序的高密度 TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列成为一种比较流行的制备纳米图案的方法。



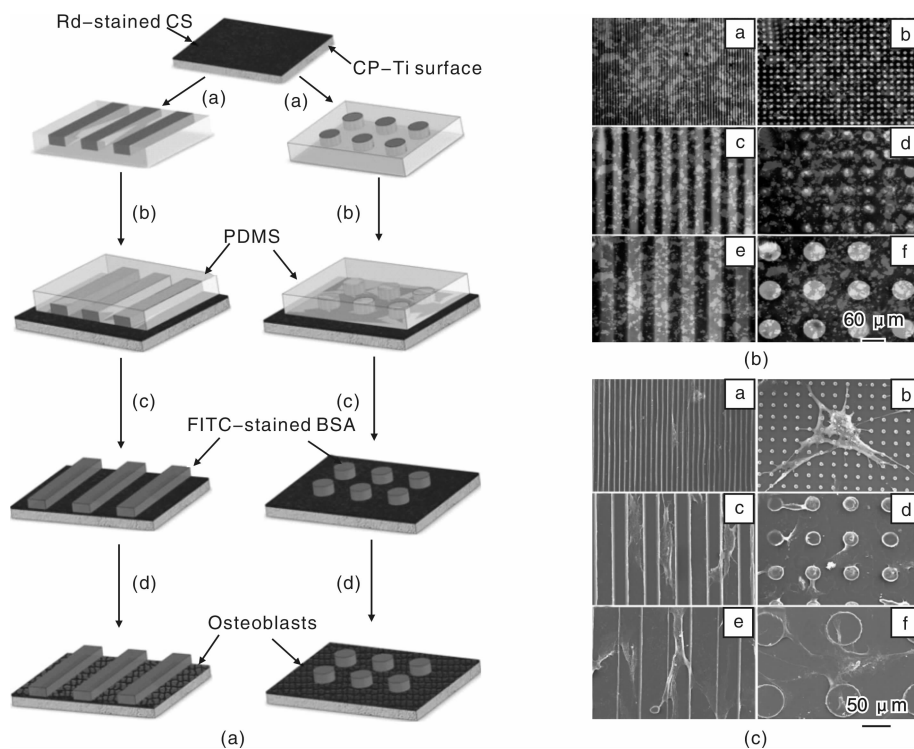


图 15 (a) BSA/chitosan 复合微图形的制备流程, (b) 复合微图形的荧光形貌图, (c) 成骨细胞在微图形表面的行为<sup>[23]</sup>

Fig. 15 (a) schematic drawing of the preparation of CS/BSA co-micropatterns by micro-transfer molding ( $\mu$ TM), (b) fluorescent micrographs of CS/BSA co-micropatterns on Ti surfaces, and (c) morphology of Osteoblast on micropatterns after 7 days of culture<sup>[23]</sup>

纳米管的尺寸改变可以调节细胞行为, 30 nm 左右的纳米管高度促进细胞粘附但不利于细胞的分化, 而 70 ~ 100 nm 的纳米管相对于小尺寸而言显著促进碱性磷酸酶的形成但抑制细胞的增殖<sup>[27]</sup>。

Shi, Xia 等<sup>[28-29]</sup>对纯钛表面采用电化学阳极氧化处理, 获得一定管径和管长的二氧化钛纳米管。改变阳极氧化电压获得管径分布为 20 nm ~ 200 nm 的纳米管。改变氧化时间制备管径为 100 nm, 管长分别为 500 nm 和 1 000 nm 的纳米管; 150 V 电压的微弧氧化获得 200 ~ 400 nm 的介孔层。450 °C 热处理 3 h 后, 纳米管/介孔的形貌不变, 阳极氧化表面的无定型二氧化钛转变为锐钛矿型二氧化钛, 而热处理后微弧氧化表面的二氧化钛存在金红石和锐钛矿两种晶型。成骨细胞培养实验发现, 有纳米管的钛表面比光滑钛表面更利于细胞的粘附, 说明纳米管的存在影响了细胞的粘附和生长能力。首先, 纳米管的存在增加了试样表面的粗糙度, 为成骨细胞的早期粘附和蔓延提供了更多面积。其次, 表面的纳米化结构带来了高的表面亲水性, 而与疏水性基底相比, 细胞更容易在亲水性基底表面粘附、铺展和生长, 纳米管试样表面, 表现出很好的亲水性和高的表面能。此外, 纳米管上锐钛矿结构的  $\text{TiO}_2$  更有利于成骨细胞的早期粘附和蔓延, 而光滑钛表面只有一层极薄的惰性  $\text{TiO}_2$ 。

图 16 为本研究小组对表面具有  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列的 Ti 基底进行的体外和体内生物相容性表征。

#### 4 微纳多级结构对细胞影响

近年来, 人们进一步发现, 具有合理结构和尺寸的微纳多级结构对于骨整合具有更好的促进作用。有文献报道, 微米结构上的纳米结构对成骨细胞的增殖、蛋白质合成、碱性磷酸酶合成、胶原蛋白的分泌及胞外基质矿化等产生协同增强效应<sup>[30]</sup>。

本研究小组结合微弧氧化和低压阳极氧化制备了微纳多级结构的钛表面<sup>[31-32]</sup>。图 17 为钛表面微孔层、微/纳米结构层和微/纳米结构多孔钛形貌。可以看到微/纳米结构试样表面形成复杂的三维多孔结构, 低倍下看这些孔的孔径范围在数十微米左右, 高倍下则可看到纳米管阵列均匀的分布在微孔结构的表面。实验结果表明微/纳米多孔结构层表面比纳米管表面具有更好的形成羟基磷灰石涂层的能力; 而对于不同管径的纳米管表面, 170 nm 管径较 50 nm 管径更容易促进羟基磷灰石晶体的成核生长。在一定范围内, 管径越大, 越利于涂层的形成。成骨细胞在微纳结构钛表面呈现良好的粘附能力和生长行为(图 18), 较光滑钛表面具有更高成骨活性。对多孔钛进行纳米结构化处理后, 尤其是再进一步作



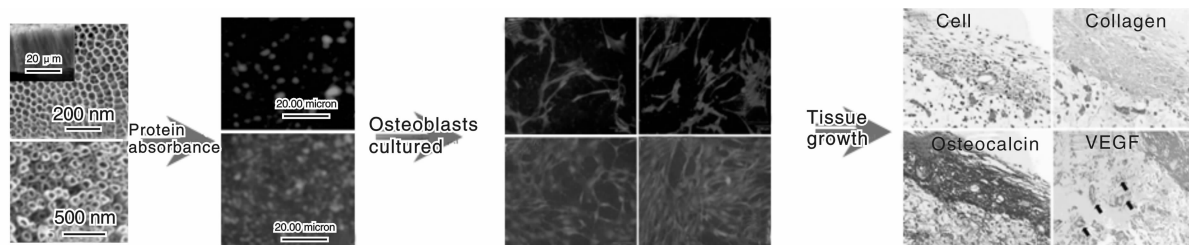


图 16  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列的体外和体内生物相容性表征：(a) 钛表面氧化钛纳米管阵列；(b) 蛋白质在纳米管层吸附多于在钛表面；(c) 纳米管表面成骨细胞活性高于钛表面，吸附纤粘蛋白(FN)后纳米管表面细胞活性最高；(d) 植入兔股骨 14 d，纳米管钛表面有骨基质沉积，毛细血管增生，高表达胶原、骨桥蛋白和血管内皮生长因子等

Fig. 16 In vitro and in vivo characterization of  $\text{TiO}_2$  array: (a) Titanin nanotube array; (b) protein absorbance on nanotubes more than on Ti surface; (c) higher cell viability on nanotubes than on Ti surface. The highest viability on fibrinectin (FN)-loaded nanotubes; and (d) bone matrix deposition, capillary proliferation and high expression of collagen, osteocalcin (NOC) and vascular endothelial growth factor (VEGF) at 14 d implants

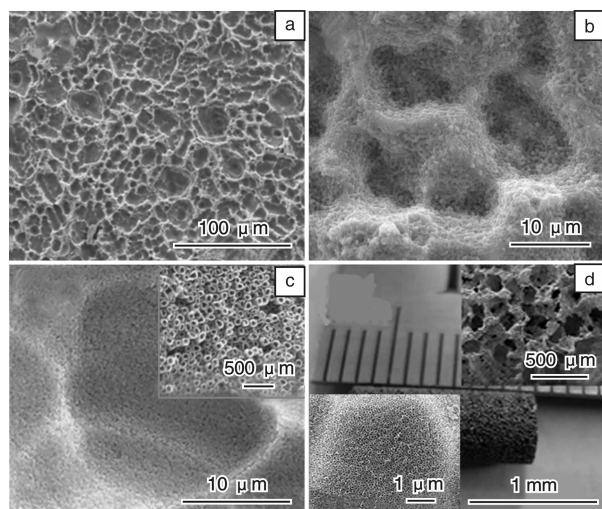


图 17 (a) 钛表面微孔形貌，(b) 微孔-纳米孔形成的钛表面微纳结构，(c) 微孔-纳米管形成的钛表面微纳结构，(d) 微纳结构多孔钛

Fig. 17 (a) Ti surfaces with micro structures, (b) Ti surfaces with micro/nanopore structures, (c) Ti surfaces with micropore/ $\text{TiO}_2$  nanotubes, and (d) porous Ti with micro/nano structures

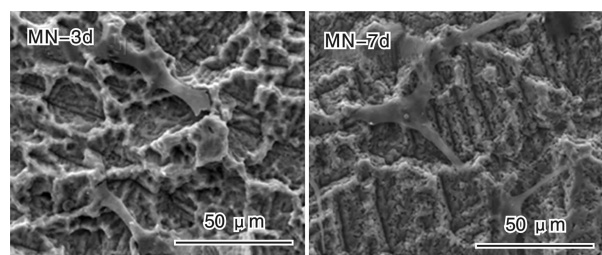


图 18 钛表面微纳结构层成骨细胞培养 3 d 和 7 d 后的形貌

Fig. 18 Osteoblasts on Ti surfaces with micro/nano structures after 3 d and 7 d culture

热处理后的微纳结构多孔钛，提高了仿生矿化能力，促进了骨组织生长，新骨生长量远高于普通多孔钛，显示出优良的骨传导能力，如图 19 和 20<sup>[31]</sup>。

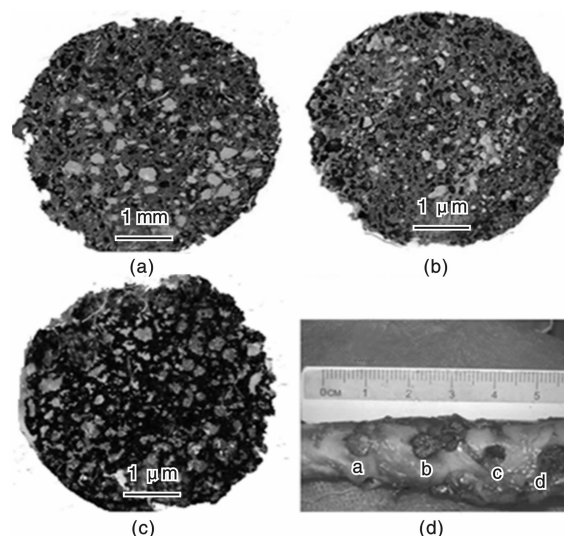


图 19 植入狗股骨 3 个月多孔钛植入体的 HE 染色：(a) 多孔钛，(b) 微纳结构多孔钛，(c) 热处理的微纳结构多孔钛，(d) 植入后的样品<sup>[31]</sup>

Fig. 19 H&E-stained slices of different implants after 3 months implantation in dog femur: (a) porous titanium, (b) porous titanium with nanostructures, (c) heat treated porous titanium with nanostructures, and (d) the retrieved implants<sup>[31]</sup>

## 5 微纳结构与化学处理协同效应

除了考虑微纳结构单独效应之外，还需要考虑微纳结构化与生物功能化的协同效应。本研究小组先用阳极氧化的方法在纯钛表面制备一定管径的氧化钛纳米管阵列，热处理后再进行 PLL 和 DNA 的自组装，然后评价其表面的蛋白吸附能力和生物矿化能力，最后通过成骨细胞培养实验，考察各试样的生物活性<sup>[33]</sup>。自组装过程见图 21。成骨细胞培养试验(图 22)发现，所有试样表面 3 天均有片状细胞出现且伸出了伪足，且细胞形态良好，伪足均明显地伸展，但是在自组装改性的钛纳米

管表面细胞明显要多于未组装的钛纳米管表面，在细胞

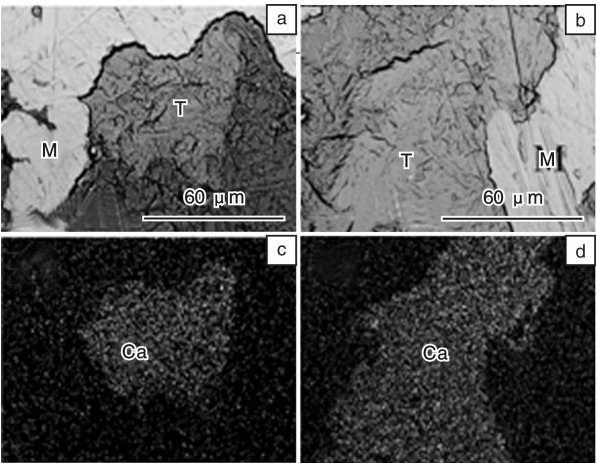


图 20 植入狗股骨 3 个月多钛植入体 - 组织界面的 SEM 面扫描 (T: 组织, M: 材料, Ca: 钙元素分布)

Fig. 20 The SEM image and Ca distribution at the bone/implant interface after porous titanium and porous titanium with micro/nano structures implanted in dog femur for 3 months

培养 7 d 后，表面细胞完全铺展开，且伸出片状伪足，细胞之间还形成桥联而连在一起。该结果表明氧化钛纳米管表面层层自组装 PLL 和 DNA 可以达到共同促进的效果，对细胞的粘附、生长和分化的促进作用更明显。

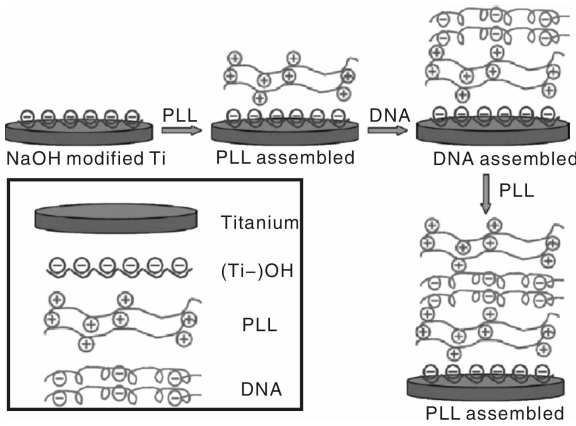


图 21 层层自组合法制备 PLL-DNA 复合涂层的示意图<sup>[33]</sup>

Fig. 21 Schematic drawing of the construction of PLL-DNA multilayered films via a LBL technique<sup>[33]</sup>

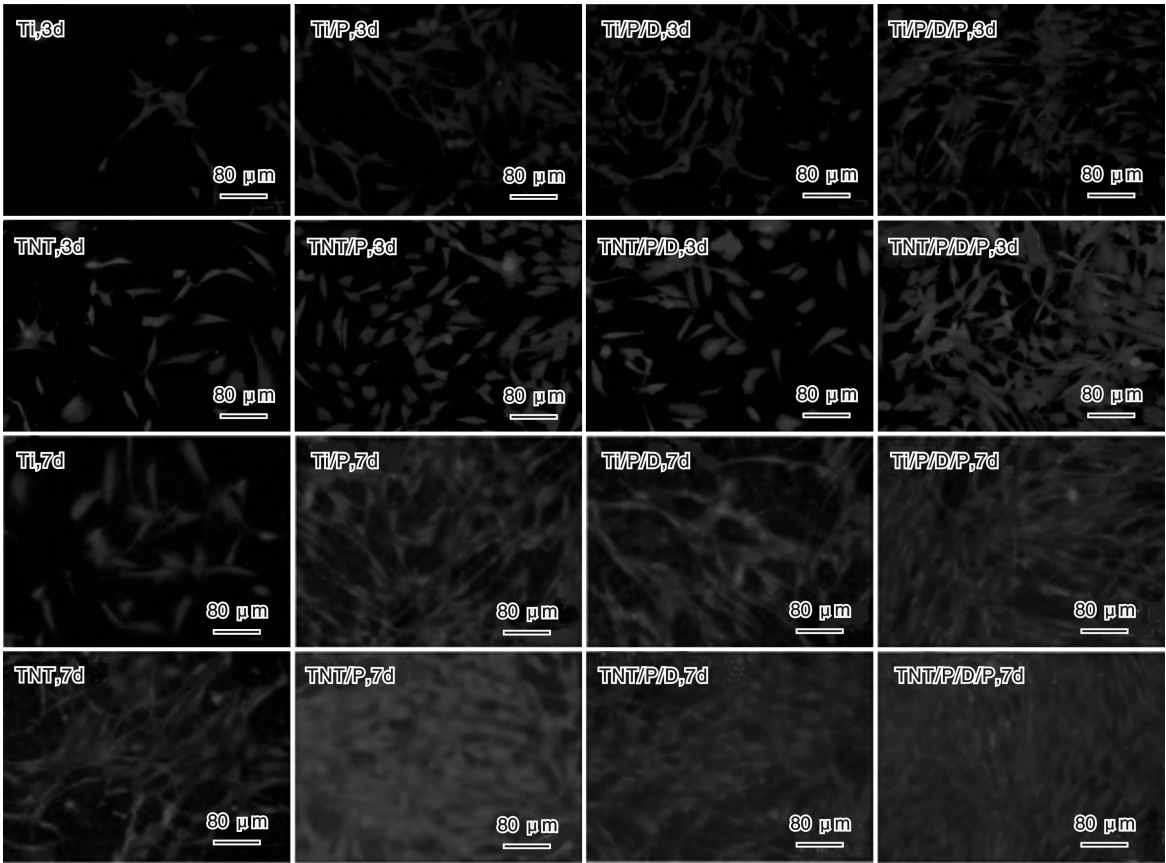


图 22 钛和钛表面纳米管层层自组装 PLL-DNA 复合涂层前后细胞培养 3 d 和 7 d 的荧光照片

Fig. 22 Fluorescent image of osteoblasts cultured on samples with TiO<sub>2</sub> nanotubes before and after self-assembling PLL-DNA multilayered films for 3 d and 7 d

## 6 结 语

本文综述了生物材料表面微纳表面结构对成骨细胞的影响。结果表明在微米尺度以上, 不管是规则图形还是不规则图形调节骨细胞行为的最佳尺寸是  $1 \sim 10 \mu\text{m}$ , 与细胞的直径在同一数量级; 纳米结构仍然能调节骨细胞行为, 但是当尺寸小于一定值时, 骨细胞基本上不能感知纳米基底。目前对骨细胞在微纳结构基底上进行了大量的研究, 但是仍然对细胞行为的反应机理不是很清楚。该领域的后续的研究方向如下。

(1) 骨细胞不同尺度上(微米、亚微米、纳米)行为的比较以及具有微纳分级结构表面对骨细胞的综合影响。

(2) 微纳结构与表面生物功能化修饰对骨细胞的协同效应。

(3) 基于微纳结构, 进一步表面改性, 通过调控生物因子在微纳结构层和表面改性层中的空间分布, 实现其分级释放, 以激活组织修复过程的时序性响应。

(4) 由于影响细胞行为因素繁多, 体内实验与体外实验结果仍存在较大差距, 需要大量体内外实验进行相互验证。

## 参考文献 References

- [1] Walboomers X F, Monaghan W, Curtis A S G, *et al.* Attachment of Fibroblasts on Smooth and Microgrooved Polystyrene[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, 46 (2): 212 - 220.
- [2] Maniotis A J, Chen C S, Ingber D E. Demonstration of Mechanical Connections Between Integrins, Cytoskeletal Filaments, and Nucleoplasm that Stabilize Nuclear Structure[J]. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 1997, 94(3): 849 - 854.
- [3] Deligianni D D, Katsala N, Ladas S, *et al.* Effect of Surface Roughness of the Titanium Alloy Ti - 6Al - 4V on Human Bone Marrow Cell Response and on Protein Adsorption[J]. *Biomaterials*, 2001, 22(11): 1 241 - 1 251.
- [4] LüThen F, Lange R, Becker P, *et al.* The Influence of Surface Roughness of Titanium on [Beta]1-and [Beta]3-Integrin Adhesion and the Organization of Fibronectin in Human Osteoblastic Cells[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(15): 2 423 - 2 440.
- [5] Rønold H J, Ellingsen J E. Effect of Micro-Roughness Produced by TiO<sub>2</sub> Blasting—Tensile Testing of Bone Attachment by Using Coin-Shaped Implants[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(21): 4 211 - 4 219.
- [6] Rønold H J, Lyngstadaas S P, Ellingsen J E. Analysing the Optimal Value for Titanium Implant Roughness in Bone Attachment Using A Tensile Test[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(25): 4 559 - 4 564.
- [7] Kim M J, Choi M U, Kim C W. Activation of Phospholipase D1 by Surface Roughness of Titanium in MG63 Osteoblast-Like Cell[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(32): 5 502 - 5 511.
- [8] Ponader S, Vairaktaris E, Heinel P, *et al.* Effects of Topographical Surface Modifications of Electron Beam Melted Ti - 6Al - 4V Titanium on Human Fetal Osteoblasts[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2008, 84A(4): 1 111 - 1 119.
- [9] Chen J, Mwenifumbo S, Langhammer C, *et al.* Cell/Surface Interactions and Adhesion on Ti - 6Al - 4V: Effects of Surface Texture[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2007, 82B(2): 360 - 373.
- [10] Brunette D M. Fibroblasts on Micromachined Substrata Orient Hierarchically to Grooves of Different Dimensions[J]. *Experimental Cell Research*, 1986, 164(1): 11 - 26.
- [11] Chehroudi B, McDonnell D, Brunette D M. The Effects of Micromachined Surfaces on Formation of Bonelike Tissue on Subcutaneous Implants as Assessed by Radiography and Computer Image Processing[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1997, 34(3): 279 - 290.
- [12] Thomas C H, Collier J H, Sfeir C S, *et al.* Engineering Gene Expression and Protein Synthesis by Modulation of Nuclear Shape[J]. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 2002, 99(4): 1 972 - 1 977.
- [13] Khakbaznejad A, Chehroudi B, Brunette D M. Effects of Titanium-Coated Micromachined Grooved Substrata on Orienting Layers of Osteoblast-Like Cells and Collagen Fibers in Culture[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2004, 70A(2): 206 - 218.
- [14] Zinger O, Zhao G, Schwartz Z, *et al.* Differential Regulation of Osteoblasts by Substrate Microstructural Features[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(14): 1 837 - 1 847.
- [15] Lu X, Leng Y. Quantitative Analysis of Osteoblast Behavior on Microgrooved Hydroxyapatite and Titanium Substrata[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2003, 66A(3): 677 - 687.
- [16] Lu X, Leng Y. Comparison of the Osteoblast and Myoblast Behaviors on Hydroxyapatite Microgrooves[J]. *J Biomed Mater Res Appl Biomater*, 2009, 90B(1): 438 - 445.
- [17] Jiang L, Lu X, Leng Y, *et al.* Micropatterned TiO<sub>2</sub> Effects on Calcium Phosphate Mineralization[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2009, 29(8): 2 355 - 2 359.
- [18] Jiang L, Lu X, Leng Y, *et al.* Osteoblast Behavior on TiO<sub>2</sub> Microgrooves Prepared by Soft-Lithography and Sol-Gel Methods[J]. *Mater Sci Eng C*, 2012, 32(4): 742 - 748.
- [19] Lu X, Leng Y, Zhang X, *et al.* Comparative Study of Osteoconduction on Micromachined and Alkali-Treated Titanium Alloy Surfaces in Vitro and in Vivo[J]. *Biomaterials*, 2005, 26

- (14): 1 793 – 1 801.
- [20] Lu X, Leng Y. Electrochemical Micromachining of Titanium Surfaces for Biomedical Application[J]. *J Mater Process Technol*, 2005, 169(2): 173 – 178.
- [21] Lu X, Leng Y. Electrochemical Micromachining of Titanium Surfaces for Biomedical Applications[J]. *Journal of Materials Processing Technology*, 2005, 169(2): 173 – 178.
- [22] Lin H, Xie C, Lu X, *et al.* Preparation and Characterization of The Chitosan Micropatterns[J]. *Chem J Chinese Uni*, 2013, 34(3): 726 – 731.
- [23] Li D, Lu X, Lin H, *et al.* Chitosan/Bovine Serum Albumin Co-Micropatterns on Functionalized Titanium Surfaces and Their Effects on Osteoblasts[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(2): 489 – 502.
- [24] Pouget E M, Bomans P H H, Goos J A C M, *et al.* The Initial Stages of Template-Controlled CaCo<sub>3</sub> Formation Revealed by Cryo-TEM[J]. *Science*, 2009, 323(5 920): 1 455 – 1 458.
- [25] Webster T J, Ejirofor J U. Increased Osteoblast Adhesion on Nanophase Metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrmo[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(19): 4 731 – 4 739.
- [26] Estrin Y, Kasper C, Diederichs S, *et al.* Accelerated Growth of Preosteoblastic Cells on Ultrafine Grained Titanium[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, 90A(4): 1 239 – 1 242.
- [27] Brammer K S, Oh S, Cobb C J, *et al.* Improved Bone-Forming Functionality on Diameter-Controlled TiO<sub>2</sub> Nanotube Surface[J]. *Acta Biomaterialia*, 2009, 5(8): 3 215 – 3 223.
- [28] Shi J, Feng B, Lu X, *et al.* Adsorption of Bovine Serum Albumin onto Titanium Dioxide Nanotube Arrays[J]. *Int J Mater Res*, 2012, 103(7): 889 – 896.
- [29] Xia L, Feng B, Wang P, *et al.* In Vitro and in Vivo Studies of Surface-Structured Implants for Bone Formation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 4 873 – 4 881.
- [30] Zhao L, Mei S, Chu P K, *et al.* The Influence of Hierarchical Hybrid Micro/Nano-Textured Titanium Surface with Titania Nanotubes on Osteoblast Functions[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(19): 5 072 – 5 082.
- [31] Fan X, Feng B, Liu Z, *et al.* Fabrication of TiO<sub>2</sub> Nanotubes on Porous Titanium Scaffold and Biocompatibility Evaluation in Vitro and in Vivo[J]. *J Biomed Mater Res*, 2012, 100A(12): 3 422 – 3 427.
- [32] Gao L, Feng B, Wang J, *et al.* Micro/Nanostructural Porous Surface on Tanium and Bioactivity[J]. *J Biomed Mater Res Appl Biomater*, 2009, 89B(2): 335 – 341.
- [33] Gao W, Feng B, Lu X, *et al.* Characterization and Cell Behavior of Titanium Surfaces with PLL/DNA Modification Via a Layer-by-Layer Technique[J]. *J Biomed Mater Res*, 2012, 100A, (8): 2 176 – 2 185.

## 中国科学家开发出超硬超稳定金属材料制备新方法

据 2013 年 10 月 17 日美国《科学》杂志报道称,中国科学家开发了一种工艺简单、可控性强的加工技术,制备出的金属材料兼具超高硬度与热稳定性。研究人员指出,这一技术解决了在纳米金属材料制备过程中普遍存在的无法同时提高硬度和热稳定性的难题,具有重要的工业应用价值。

这种加工技术名为表面机械研磨处理,由中国科学院金属研究所沈阳材料科学国家(联合)实验室研发。在实验中,研究人员选择镍进行加工,结果获得了具有小角度晶界、平均厚度 20 nm 的纳米层片结构,其硬度高达 6.4 GPa,发生晶粒粗化的温度要比以往加工的镍材料至少高 40 K,从硬度到热稳定性均突破了此前加工技术的极限。

实验室主任、中国科学院院士卢柯称,表面机械研磨处理是指将待处理的轴类金属样品固定并高速旋转,利用硬质合金球形刀具从垂直于轴类样品的方向压入样品表面一定深度,在适当润滑条件下以一定的速度从样品的一侧向另一侧相对运动,如此循环加工数次,可使样品表层发生高应变速率和高应变梯度剪切塑性变形。

卢柯院士指出,这一技术工艺简单,可控性强,可适用于铝、铁、镍及其合金等多种工程材料,制备出的金属材料兼具超高硬度和热稳定性,可以提高材料的表层综合性能和整体性能,因而具有现实的工业应用价值。

同期《科学》杂志配发一篇“观点”栏目文章说,卢柯实验室展示的材料“非同寻常”,它“将为各类工业制造的基础研究与潜在的技术应用打开新视野”。

(来源:新华网)