

特约专栏

从可降解金属的角度审视医用镁合金的元素选择

郑玉峰^{1,2}, 刘嘉宁²

(1. 北京大学工学院 材料科学与工程系, 北京 100871)

(2. 北京大学前沿交叉学科研究院 生物医学跨学科中心, 北京 100871)

摘要: 进入 21 世纪以来, 可降解金属成为医用金属材料研究的热点。镁及镁合金是过去 10 余年被广泛研究的代表性可降解金属材料。*Web of Science* 检索显示, 过去 10 余年有关医用镁合金的基础研究工作在全球范围内已经发表了 3000 余篇文章, 人们对可降解镁合金与机体的力学、化学和生物学相互作用机制有了较深入的认识, 初步开展了“医用镁合金的成分设计与性能优化”、“镁合金在体内的降解机制及其调控方法”、“镁合金降解产物的生物安全性与代谢途径”、“镁合金降解过程中的力学强度退化”等基础科学研究。尽管已有大量的新配方镁合金被设计与研究用于生物医学, 但多为工程材料专家们的炒菜式思维, 企业对投入费时费钱的生物医学验证坐等, 医学转化成效低。在成百上千的已有材料配方中, 迄今在全球上市的医用镁合金植入式医疗器械只有德国 WE43 系镁合金和韩国 Mg-Ca-Zn 合金, 国内进入创新医疗器械的两个产品是以纯镁为材料。因此, 拟从生物材料专家的视角出发, 摒弃对力学性能的追求, 从可降解金属的生物降解性和生物安全性两个最基本的判据出发, 对元素周期表中适合可降解金属的元素进行初步筛选, 在此基础上选出用于医用镁合金的合金化元素, 换一个角度, 从更佳的生物学性能和生物功能性出发, 对未来医用镁合金材料设计指明可以尝试的新方向。

关键词: 可降解金属; 医用镁合金; 生物降解性; 生物相容性; 合金设计

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2020)02-0092-08

Element Selection of Medical Magnesium Alloys from the Perspective of Degradable Metals

ZHENG Yufeng^{1,2}, LIU Jianing²

(1. Department of Materials Science and Engineering, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

(2. BioMed-X Center, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Since the beginning of the 21st century, biodegradable metals have become a hot spot in the field of metallic biomaterials. Magnesium and its alloys are representative biodegradable metals that have been studied over the past decade. According to the search results of *Web of Science*, more than three thousand SCI articles have been published on the basic research work in the past ten years. With depth-understanding of interaction mechanisms between degradable magnesium alloys and mechanics, chemistry and biology of host, some basic scientific problems have been preliminarily studied, such as “the composition design and performance optimization of biomedical magnesium alloys”, “the degradation mechanism of magnesium alloy in vivo and its regulation methods”, “the biosafety and metabolic pathways of degradation product of magnesium alloys” and “the degeneration of mechanical properties during the degradation process of magnesium alloys”, etc. Although a large number of magnesium alloys have been designed and studied for biomedical applications, they did not seem to be satisfactory for the medical device companies. Until now, there are only two magnesium alloys used as implanted medical devices that marketed worldwide—the WE43 series alloy from Germany, and Mg-Zn-Ca alloys from South Korea. Currently two products that have entered the innovative medical device in China are made of high purity magnesium. Therefore, in this paper, the preliminary screening of elements which are suitable for degradable metals in the periodic table are made by dual criteria:

biodegradability and biocompatibility. On this basis, the promising alloying elements for biomedical magnesium alloys are proposed. It is supposed to provide a new direction for the material design of future medical magnesium alloys from a different perspective, with better biosafety and biofunction.

Key words: biodegradable metal; biomedical magnesium alloy; biodegradability; biocompatibility; alloy design

收稿日期: 2019-07-16 修回日期: 2019-08-17

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(51431002, 51931001);
国家重点研发计划项目(2016YFC1102400)

第一作者: 郑玉峰, 男, 1973 年生, 教授, 博士生导师,

Email: yfzheng@pku.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.201907012

1 前言

传统医用金属材料(不锈钢、钴基合金、钛合金)由于具有良好的综合力学性能、优异的抗腐蚀性能、易加工成形以及高的应用可靠性等一系列优点,成为临床上应用最广泛的植入材料,特别是承力部位(如骨科、齿科)以及介入治疗(如血管支架)的首选植入材料。然而,作为一类本质上是惰性的材料,它们普遍存在的问题是:一旦植入体内,除非经过二次手术取出,否则将伴随患者一生。而植入物作为异物长期留存于体内,会在不同程度上刺激周围组织,造成炎症反应、异物反应等一系列问题。为了解决以上问题,同时避免二次手术对患者造成的痛苦,进入21世纪以来,新型具有生物活性的可降解金属材料应运而生。

可降解金属(biodegradable metals)是指能够在体内逐渐被体液腐蚀降解的一类医用金属,它们所释放的腐蚀产物能给机体带来恰当的宿主反应,当协助机体完成组织修复使命之后将全部溶解,不残留任何植入物^[1]。近10余年来,可降解金属逐渐被人们重新认识,并开发成一系列新型可降解植入器械,成为医用金属材料研究的热点。其中,可降解镁及镁合金是最具代表性的可降解金属。迄今,在Web of Science上以可降解镁合金和医用镁合金为关键词检索,可以检索到超过3000篇的SCI文章。此外,还有可降解铁合金和锌合金也正在被研发,但尚未有产品上市。本文将集中讨论目前已经得到临床应用的可降解镁合金。

镁作为人体必须的宏量元素,本身具有良好的生物相容性。此外,镁及其合金的弹性模量与人骨相似,在体液中可以逐渐降解,这些特性使其十分适合作为暂时性植入器械。然而,由于纯镁存在力学强度不足、降解速度过快等问题,难以直接取代传统医用金属材料制备成可植入器械应用于临床,特别是用于承力部位的植入器械。从材料学的角度看,合金化作为材料学上最常用的改善金属材料性能的手段之一,是解决以上问题最简单、直接和有效的途径。

本文将首先从可降解金属的判据出发,对元素周期表中适合可降解金属的元素进行初步筛选,在此基础上提出可选择的合金化元素,以期对未来医用镁合金的材料设计和表面处理技术提供新的探索方向。

2 可降解金属的判据

在元素周期表中,金属元素的占比约为60%。那么,什么样的金属元素可以被认为是可降解金属呢?一般来说,主要有两方面判据:生物降解性(biodegradability)和

生物相容性(biocompatibility)。根据可降解金属的定义,兼具100%的生物降解性和100%的生物相容性,是能够成为可降解金属的充分必要条件。与传统呈生物惰性的医用金属不同,可降解金属具有生物活性,其降解产物能够促进局部组织修复。作者认为,在很多情况下,可降解金属类似于可降解的多孔生物陶瓷与生物玻璃,可以直接作为不承力部位的骨填充物。因此,与其将可降解金属视为医疗器械,不如将其视为一种可持续释放的药物。也正因为如此,同时具备100%的可降解性和100%的生物相容性是可降解金属的充分必要条件,而力学支撑能力并不是一个基本判据。

2.1 生物降解性

可降解金属的降解本质上是金属在生理环境中发生腐蚀的过程。因此,评价可降解金属的生物降解性并预测其降解产物,可以采用以下一些参量:“标准电极电位”、“腐蚀电位”、“PB比”(即“Pilling-Bedworth ratio”)、“布拜图”(“Pourbaix diagram”)等。

根据金属的标准电极电位,可以预测其在中性水环境中的降解趋势。理论上,标准电极电位低于氢($E_0 = 0\text{ V}$)的金属在标准条件下的水环境中会发生析氢反应而降解,有些标准电极电位高于氢但低于氧的金属也会发生吸氧腐蚀而降解^[2]。与标准电极电位相比,金属的腐蚀电位可以更好地预测其可降解能力。金属活动性顺序表也反映了金属在水性环境中的反应能力。以上参数可以预测腐蚀发生的趋势,但实际上腐蚀的发生还受到其他因素的影响,如表面膜的条件、环境参数(pH值,流速等)的影响。此外,金属表面氧化膜的完整性可以用PB比进行定量评价。而通过布拜图,也可以预测金属在不同的电位和pH环境中发生腐蚀的难易程度以及该条件下金属的腐蚀产物。

2.2 生物相容性

生物相容性是一个复杂的概念,受到诸多因素的影响。材料生物相容性评价标准,ISO 10993体系涵盖了适用于传统不可降解的医用金属材料的各种生物学评价方法,但其中一些条款对于可降解金属并不适用。

生物相容性评价可以在3个水平上进行:细胞相容性、组织相容性和人/临床相关生物相容性。它们从不同的层次上反映了“异物存在”所引起的宿主反应。其中人/临床相关的生物相容性数据是最具参考价值的。存在于人体的各种元素组成,以及硬组织、软组织中每种元素的阈值,对可降解金属植入物的元素选择具有参考意义。

2.3 可降解金属的元素筛选

依据生物降解性和生物相容性双重判据,作者对元素周期表中的元素是否适合作为生物医学领域使用的可

降解金属进行了筛选,如图 1 所示^[3]。图 1 的最上端列出了元素周期表中所有非放射性金属元素。首先根据生物降解性判据,排除 Ti, Zr, Tc, Re, Ru, Os, Rh, Ir, Pt, Pd, Cu, Ag, Au, Ge, Sb 和 Bi; 根据生物相容性判据,排除 Be, Al, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Co, Ni, Ga, Cd, In, Tl 和 Pb, 最终作者认为可以作为可降解金属的候选元素,按照在人体中总含量由高到低顺序依次为 Ca, K, Na, Mg, Fe, Zn, Rb, Sr, Sn, Ba, Mn, Li, Cs, Mo, Y, Sc, RE 和 W。图 2 给出了包含上述元素在体内的人体中各金属元素的含量及其合金化建议。由图 2 可知,在人体中存在的总量在“g”数量级以上的有 Ca, K, Na, Mg, Fe, Zn 6 种。然而单质 Ca, K 和 Na 非常活泼,在空气中无法稳定存在,因此不适合作为基体组元,但可以作为合金化元素添加。而 Mg, Fe 和 Zn 则可以在空气中稳定存在,并且已有大量的工程用合金,因此,作者认为 Mg, Fe 和 Zn 是最适宜作为可降解金属基体的 3 个元素。按照在人体中的总含量高低排序,紧跟在 Zn 后面的元素是 Rb 和 Sr, 它们在人体中的含量高于 100 mg, 再次就是元素 Sn, Ba, Mn, 在人体中的总含量均高于 10 mg。这些元素在人体中总含量较低,但作者认为还是可以作为可降解金属的合金化元素。以一个骨钉为例,假设其重量在 1 g 左右:若其使用的材料中加入了 Rb, Sr, Sn, Ba, Mn 中的某种元素作为合金化元素,且加入质量分数为 0.1%, 则通过植入物,该类元素被引入到人体的量接近了其在人体中总含量的 1/10, 需要警惕;如果是元素 Li, Cs, Mo, Co(它们在人体中的总量大于 1 mg 但小于 10 mg), 在骨钉所用材料中加入质量分数为 0.1% 时,该类元素通过植入物被引入到人体的量就接近了其在人体中的总含量,需要十分警惕;如果是 Sc, RE 和 W(它们在人体中的总量小于 1 mg), 加入的质量

分数为 0.1% 时,该类元素通过植入骨钉被引入到人体的量接近了其在人体中的总含量的数倍到数十倍,需要通过严格的生物安全性评估(药代动力学、毒代动力学等)才能使用。总之,对于图 2 列出的数十种元素而言,从左向右元素在人体内的含量依次降低,越靠右,在进行元素选择时越应慎重,少量添加。

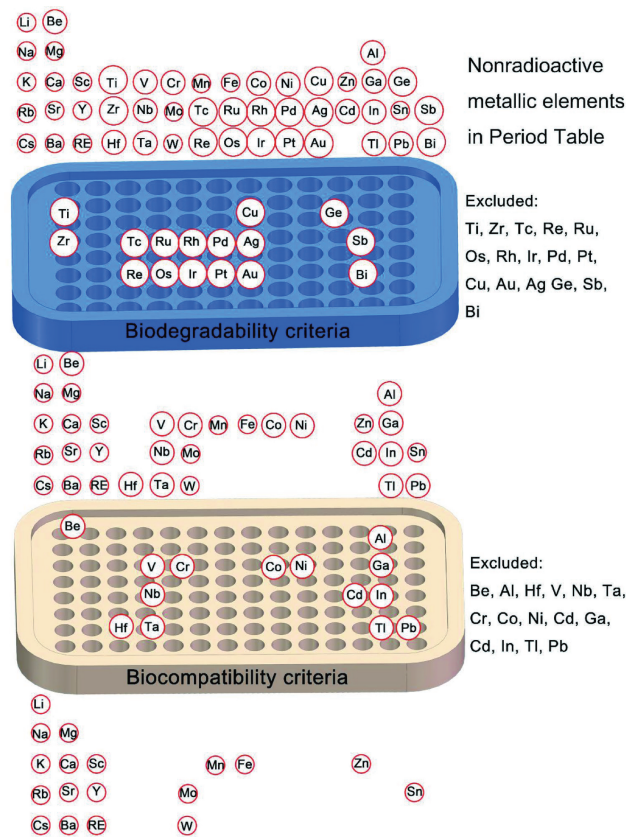


图 1 可降解金属元素筛选示意图^[3]

Fig. 1 Schematic diagram of screening biodegradable elements^[3]

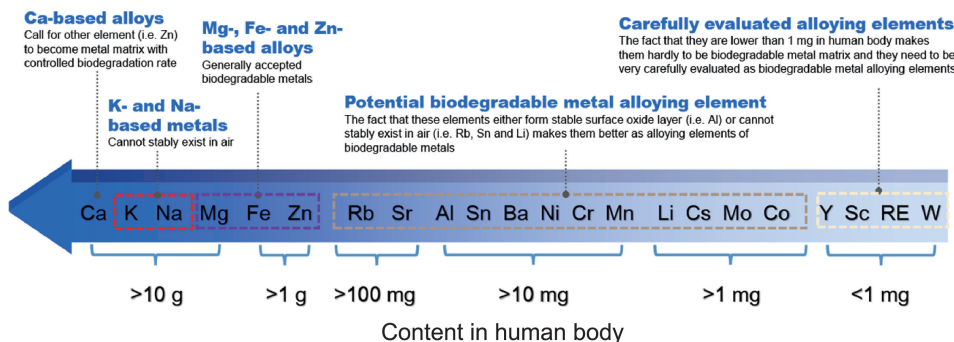


图 2 人体中金属元素含量及各元素合金化建议

Fig. 2 Contents of metallic elements in human body and elements selection advice

3 生物医用镁合金的研究现状

在过去的 10 余年中,镁及镁合金作为可降解金属被

人们广泛研究,在上文根据生物降解性和生物相容性双重判据筛选得到的适用于可降解金属的元素中,人们尝试了多种元素作为镁合金的合金化元素,如图 3 所示。

目前 K, Rb, Mo, Cs, W, Eu, Tb, Tm 这几种元素没有作为镁的合金化元素的相关报道。在已有的生物医用镁合金报道中, 作者将这些医用镁合金分为 4 类分别来介绍: ① 由工业用镁合金改造成的医用镁合金; ② 基于生命必需元素设计出的医用镁合金; ③ 新型可降解含稀土镁合金; ④ 其他医用镁合金。

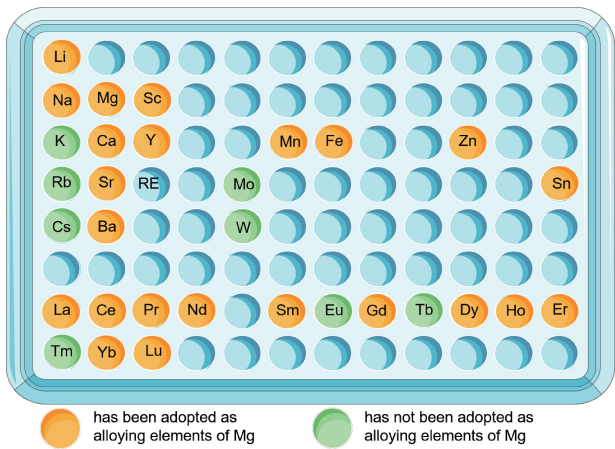


图 3 适合引入生物医用镁合金的合金化元素及其研究现状

Fig. 3 Alloying elements which are suitable for biomedical magnesium alloys and their research status

3.1 工业镁合金

工业镁合金体系的研究主要集中于 Mg-RE 系、Mg-Al 系镁合金, 其中, Mg-RE 系镁合金以 WE43 合金为代表, 还有 LAE442、ZEK100 等合金。德国的 Biotronik 公司在 WE43 镁合金的基础上开发了可降解镁合金支架并进行技术更新, 逐步开发出 AMS-1、DREAMS 1G 和 DREAMS 2G 三代镁合金支架^[4-6], 产品示意图及主要技术改进如图 4 所示。临床实验结果表明, DREAMS 2G 支架植入 6 个月后的靶病变失败率(TLF) 仅为 3.3%, 没有发生确定或可能的支架内血栓。基于 DREAMS 2G 优异的临床表现, 该产品已于 2016 年 6 月获得 CE 认证, 这也是全球首款获批的可降解镁合金血管支架产品。德国 Syntellix AG 公司开发的可降解镁合金螺钉同样是在 WE43 合金的基础上开发的。其成分为 Mg-Y-RE-Zr, 该产品被用于治疗拇指外翻, 临床实验显示其治疗效果良好^[7], 如图 5 所示。该产品已于 2016 年在欧洲获得 CE 认证。此外, 工业上常用的 Mg-Al 系合金如 AZ31^[8, 9]、AZ60^[8]、AZ91^[10, 11]等合金也已被用于开展相关动物实验的研究。然而, 由于过量的 Al 元素会引发神经毒性效应, 与阿尔茨海默症的发生密切相关, Mg-Al 系医用镁合金正逐渐被其他系列合金所取代。

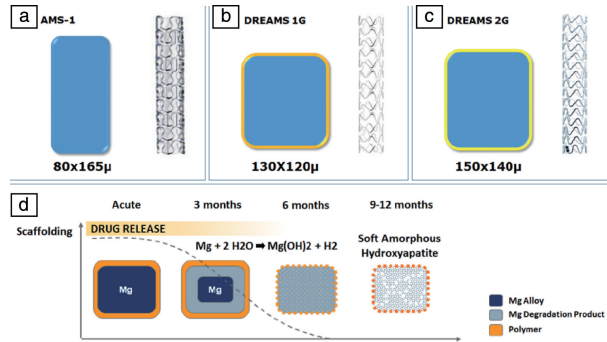


图 4 Biotronik 公司开发的 AMS-1(a), DREAMS 1G(b) 及 DREAMS 2G(c) 产品示意图; 药物洗脱支架的药物释放动力学曲线和降解过程示意图(d)^[5]

Fig. 4 Product schematic diagram of AMS-1 (a), DREAMS 1G (b) and DREAMS 2G (c); drug release kinetic curve and degradation process of drug eluting stent (d)^[5]

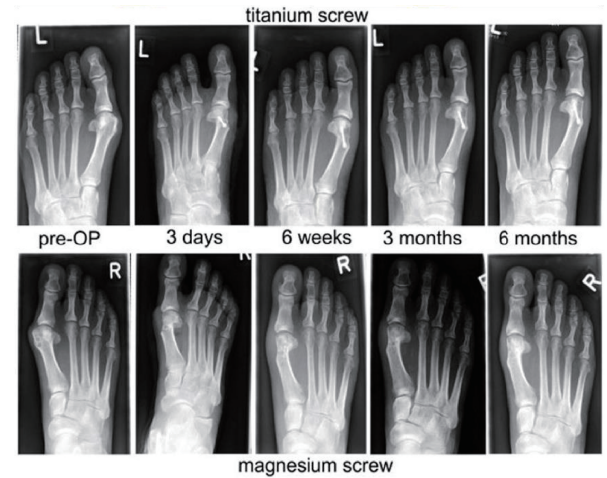


图 5 Syntellix AG 公司的 MAGNEZIX 螺钉治疗拇指外翻的临床效果照片^[7]

Fig. 5 The clinical effect of MAGNEZIX from Syntellix AG company for the treatment of hallux valgus^[7]

3.2 基于人体生命必需元素开发设计的医用镁合金

如上文所述, 作者希望可降解金属能够作为一种药物, 在植入人体后持续释放发挥作用。因此, 可降解金属的合金化元素最好应选择人体中本身存在的元素, 特别是人体中的生命必需元素。基于该设计原则, 人们开发出了一系列合金, 包括 Mg-Ca^[12, 13]、Mg-Zn^[14, 15]、Mg-Mn^[16]、Mg-Li^[17]、Mg-Sr^[18, 19]、Mg-Si^[20]等系列二元合金, 基于以上合金元素开发出的三元合金 Mg-Zn-Ca^[21, 22]、Mg-Si-Ca^[20]、Mg-Ca-Sr^[23]等, 以及 Mg-Ca-Sr-Zn^[24]等四元合金。表 1^[13, 16, 19, 25-30]和图 6^[13, 19, 20, 25, 30-36]分别给出了基于人体生命必需元素开发设计的镁合金体外内外腐蚀速率及其力学性能的汇总。

3.3 新型可降解含稀土镁合金

上海交通大学袁广银等分别针对适用于骨科和心血管的镁合金,开发了“高强度中等韧性”的骨科用 JDBM (JDBM-1)和“高塑性中等强度”的心血管用 JDBM(JDBM-2)镁合金,均为 Mg-Nd-Zn-Zr 合金。据报道,JDBM 合

金的体外腐蚀速率与高纯镁接近,具有优于 WE43 和 AZ31 的细胞相容性^[37]。

此外,郑州大学关绍康等研发出了 Mg-Zn-Y-Nd(-Zr)合金,这种合金亦具有优异的力学性能、理想的耐腐蚀性和良好的生物相容性^[38]。

表 1 基于人体生命必需元素设计的镁合金体的内外腐蚀速率

Table 1 The corrosion rates of magnesium alloys based on the toxicity of alloying elements						
Materials	Working state	Corrosion rate (in vitro)			Corrosion rate (in vivo)/ (mm/y)	Ref.
		Corrosion medium	Method	Corrosion rate (in vitro)/(mm/y)		
Pure Mg	As-cast	SBF	Electrochemical	1.94	—	[16]
		Hank's	Electrochemical	0.36	—	
	As-rolled	SBF	Electrochemical	0.84	—	
		Hank's	Electrochemical	0.22	—	
Mg-1Ca	As-extruded	SBF	Electrochemical	1.74	—	[13]
	As-rolled	SBF	Electrochemical	1.63	—	
	As-cast	SBF	Electrochemical	12.56	1.27	
Mg-1Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	2.01	—	[25]
Mg-5Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	1.26	—	
Mg-7Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	3.18	—	
Mg-6Zn	As-extruded	SBF	Electrochemical	0.16	2.32	[26]
			Immersion	0.07		
Mg-1Sr	As-rolled	Hank's	Electrochemical	1.45	—	[19]
			Immersion	0.84	—	
Mg-2Sr	As-rolled	Hank's	Electrochemical	0.87	1.01	
			Immersion	0.37		
Mg-3Sr	As-rolled	Hank's	Electrochemical	1.32	—	
			Immersion	0.72		
Mg-4Sr	As-rolled	Hank's	Electrochemical	1.90	—	
			Immersion	1.63		
Mg-1Sn	As-cast	Hank's	Immersion	0.052	—	[27]
Mg-3Sn	As-cast	Hank's	Immersion	0.094	—	
Mg-5Sn	As-cast	Hank's	Immersion	0.190	—	
Mg-7Sn	As-cast	Hank's	Immersion	0.295	—	
Mg-1Mn	As-cast	Hank's	Electrochemical	0.55	—	[16]
	As-rolled	Hank's	Electrochemical	0.13	—	
Mg-3.5Li	As-extruded	Hank's	Electrochemical	0.10	—	[28]
Mg-8.5Li	As-extruded	Hank's	Electrochemical	0.16	—	
Mg-1Si	As-cast	Hank's	Electrochemical	1.08	—	[16]
	As-rolled	Hank's	Electrochemical	0.48	—	
Mg-1Li-1Ca	As-extruded	Hank's	Electrochemical	1.48	—	[29]
Mg-9Li-1Ca	As-extruded	Hank's	Electrochemical	2.92	—	
Mg-15Li-1Ca	As-extruded	Hank's	Electrochemical	6.26	—	
Mg-0.5Ca-1Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	4.3	—	[30]
			Immersion	1.17	—	
Mg-0.5Ca-3Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	5.3	—	
			Immersion	1.80	—	
Mg-0.5Ca-4.5Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	7.4	—	
			Immersion	3.38	—	
Mg-0.5Ca-6Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	8.3	—	
			Immersion	7.45	—	
Mg-0.5Ca-9Zn	As-cast	SBF	Electrochemical	10.6	—	
			Immersion	9.10	—	

议采用低稀土化的镁合金。从材料学角度考虑,单相的 Mg-RE 合金可以避免电偶腐蚀的影响,同时稀土元素可以通过固溶强化提高镁合金的力学性能^[46],因此,在设计合金时建议采取组织单相化的设计原则。此外,可以考虑加入其他合金元素,如强化元素 Zn 等,进一步提高医用镁合金的综合性能。

4.2 非金属元素

人体中存在的非金属元素含量从高到低包括 O, C, H, N, P, S, F, Si, Se 等。其中, C 和 N 难以通过表面处理(离子注入、渗入等)方式加入镁合金中,也鲜有相关文献报道。而 P, S 和 F 则分别可以通过磷化、硫化 and 氟化处理引入镁合金。其中,氟化处理是生物医用镁合金表面改性的常用手段,在提高镁合金耐蚀性的同时也为其表面制备有机涂层提供了有利条件,提高了有机涂层与基体间的结合力^[47]。Si 和 Se 则可以通过合金化的手段引入镁合金中,研究表明,含 Se 的 Mg-Zn 合金相比于不含 Se 的 Mg-Zn 合金具有更低的细胞毒性,更适用于血液环境^[48]。

5 结 语

本文从合金化元素的角度总结了医用镁合金的研究现状,并对未来医用镁合金的合金化元素选择给出了建议,为发展新型可降解镁合金提供了新方向。100%的生物降解性和 100%的生物相容性是选择适合医学应用的可降解金属元素的充分必要条件。对于生物医用镁合金而言,其合金化元素应优先选择自然存在于人体中的元素,其中, Ca, Zn, Sr, Mn, Li, Y, Se 和 RE 已作为镁合金的合金化元素展开研究并取得了一定进展,而其他合金化元素如 K, Na, Ba 和 O, C, H, N, P, S, F, Si, Se 等非金属元素则有待探索。

参考文献 References

- [1] ZHENG Y F, GU X N, WITTE F, *et al.* Materials Science and Engineering: R: Reports[J], 2014, 77: 1-34.
- [2] REVIE R W. Corrosion and Corrosion Control: an Introduction to Corrosion Science and Engineering[M]. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons, 2008.
- [3] LIU Y, ZHENG Y, CHEN X H, *et al.* Advanced Functional Materials [J], 2019, 29(18): 1805402.
- [4] HAUDE M, INCE H, ABIZAID A, *et al.* The Lancet[J], 2016, 387 (10013): 31-39.
- [5] CAMPOS C, MURAMATSU T, IQBAL J, *et al.* International Journal of Molecular Sciences[J], 2013, 14(12): 24492-24500.
- [6] ERBEL R, DI MARIO C, BARTUNEK J, *et al.* The Lancet [J], 2007, 369(9576): 1869-1875.
- [7] WINDHAGEN H, RADTKE K, WEIZBAUER A, *et al.* Biomedical Engineering Online[J], 2013, 12(1): 62.
- [8] SUNIL BR, KUMAR TS, CHAKKINGAL U, *et al.* Materials Science and Engineering: C[J], 2016, 59: 356-367.
- [9] WILLBOLD E, KAYA A, KAYA R, *et al.* Materials Science and Engineering: B[J], 2011, 176(20): 1835-1840.
- [10] ABIDIN NIZ, ROLFE B, OWEN H, *et al.* Corrosion Science [J], 2013, 75: 354-366.
- [11] BROOKS E K, AHN R, TOBIAS M E, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials [J], 2018, 106(1): 221-227.
- [12] RAD H R B, IDRIS M H, KADIR M R A, *et al.* Materials and Design [J], 2012, 33: 88-97.
- [13] LI Z, GU X, LOU S, *et al.* Biomaterials [J], 2008, 29(10): 1329-1344.
- [14] ZHANG S, LI J, SONG Y, *et al.* Materials Science and Engineering: C [J], 2009, 29(6): 1907-1912.
- [15] ZHANG S, ZHANG X, ZHAO C, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2010, 6(2): 626-640.
- [16] GU X, ZHENG Y, CHENG Y, *et al.* Biomaterials [J], 2009, 30(4): 484-498.
- [17] ZHOU W, ZHENG Y, LEEFLANG M, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2013, 9(10): 8488-8498.
- [18] Bornapour M, Muja N, Shum-Tim D, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2013, 9(2): 5319-5330.
- [19] GU X, XIE X, LI N, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2012, 8(6): 2360-2374.
- [20] ZHANG E, YANG L, XU J, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2010, 6(5): 1756-1762.
- [21] WANG H, GUAN S, WANG X, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2010, 6(5): 1743-1748.
- [22] GU X, ZHENG Y, ZHONG S, *et al.* Biomaterials [J], 2010, 31(6): 1093-1103.
- [23] BERGLUND IS, BRAR HS, DOLGOVA N, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials [J], 2012, 100(6): 1524-1534.
- [24] WU Y, HE G, ZHANG Y, *et al.* Scientific Reports [J], 2016, 6: 21736.
- [25] CAI S, LEI T, LI N, *et al.* Materials Science and Engineering: C [J], 2012, 32(8): 2570-2577.
- [26] ZHANG S, ZHANG X, ZHAO C, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2010, 6(2): 626-640.
- [27] ZHAO C, PAN F, ZHAO S, *et al.* Materials Science and Engineering: C [J], 2015, 54: 245-251.
- [28] ZHOU W R, ZHENG Y F, LEEFLANG M A, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2013, 9(10): 8488-8498.
- [29] CUI L, SUN L, ZENG R, *et al.* Science China Materials [J], 2018, 61(4): 607-618.
- [30] BAKHSHESHI-RAD H R, ABDUL-KADIR M R, IDRIS M H, *et al.* Corrosion Science [J], 2012, 64: 184-197.

- [31] DU H, WEI Z, LIU X, *et al.* Materials Chemistry and Physics[J], 2011, 125(3): 568–575.
- [32] XU D, ZU T, YIN M, *et al.* Journal of Alloys and Compounds[J], 2014, 582: 161–166.
- [33] ZOU Y, ZHANG L, WANG H, *et al.* Journal of Alloys and Compounds[J], 2016, 669: 72–78.
- [34] CHENG W, PARK S S, YOU B, *et al.* Materials Science and Engineering: A[J], 2010, 527(18–19): 4650–4653.
- [35] BORKAR H, HOSEINI M, PEKGULERYUZ M, *et al.* Materials Science and Engineering: A[J], 2012, 549: 168–175.
- [36] CAO H, WESSÉN M. Metallurgical and Materials Transactions A[J], 2004, 35(1): 309–319.
- [37] 袁广银, 章晓波, 牛佳林, 等. 中国有色金属学报[J], 2011, 21(10): 174–186.
- YUAN G Y, ZHANG X B, NIU J L, *et al.* The Chinese Journal of Nonferrous Metals[J], 2011, 21(10): 174–186.
- [38] SONG X, CHANG L, WANG J, *et al.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2018, 29(4): 44.
- [39] LI Y, LIU L, WAN P, *et al.* Biomaterials[J], 2016, 106: 250–263.
- [40] 刘宣勇, 彭峰. 硅酸盐学报[J], 2017, 45(10): 1421–1431.
- LIU X Y, PENG F. Journal of the Chinese Ceramic Society[J], 2017, 45(10): 1421–1431.
- [41] JO J H, KANG B G, SHIN K S, *et al.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2011, 22(11): 2437–2447.
- [42] ELSAYED F R, SASAKI T T, MENDIS C L, *et al.* Scripta Materialia[J], 2013, 68(10): 797–800.
- [43] 卢丽, 林晓慧, 陈珺, 等. 广东医学[J], 2012(03): 299–302.
- LI L, LIN X H, CHEN J, *et al.* Guang Dong Medical Journal[J], 2012(03): 299–302.
- [44] TIE D, GUAN R, LIU H, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2016, 29: 455–467.
- [45] YAMAMOTO A, HONMA R, SUMITA M. Journal of Biomedical Materials Research[J], 1998, 39(2): 331–340.
- [46] 曾荣昌, 崔蓝月, 柯伟, 等. 金属学报[J], 2018, 54(9): 1215–1235.
- ZENG R C, CUI L Y, KE W, *et al.* Acta Metallurgica Sinica[J], 2018, 54(9): 1215–1235.
- [47] XIONG P, JIA Z, LI M, *et al.* ACS Biomaterials Science and Engineering[J], 2018, 4(9): 3163–3176.
- [48] PERSAUD-SHARMA D, BUDIANSKY N, MCGORON A J. Journal of Biomimetics, Biomaterials, and Tissue Engineering[J], 2013, 17: 25–44.

(编辑 张雨明)