

# 骨植入医用钛合金表面改性涂层研究进展

唐 萍<sup>1</sup>, 江少群<sup>1,2</sup>, 王 刚<sup>1</sup>

(1. 河海大学力学与材料学院, 江苏 南京 211100)

(2. 南通河海大学海洋与近海工程研究院, 江苏 南通 226019)

**摘 要:** 钛合金具有优良的力学性能以及良好的生物相容性, 使其广泛应用于骨植入生物医药领域。随着植入物性能要求的不断提高, 力学性能优异的高强模比新型医用钛合金逐渐被开发, 同时, 由于钛合金存在表面细胞粘附性差等骨整合问题, 通过表面改性来提升钛合金生物相容性成为医用钛合金的研究焦点。概述了骨植入医用钛合金的发展历程和常用的表面改性涂层技术, 侧重介绍了羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)涂层、壳聚糖涂层以及利用阳极氧化法在钛合金表面制备的 TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列涂层。总结了涂层结构、晶型、离子掺杂等对钛合金表面润湿性、细胞增殖分化的影响规律。指出在新型低弹性模量钛合金上, 通过制备表面改性涂层和多种表面改性方法结合, 提高植入物的骨整合能力以及实现功能化是未来医用钛合金表面改性的主要方向。

**关键词:** 钛合金; 表面改性; 生物相容性; 阳极氧化; TiO<sub>2</sub> 纳米管; 羟基磷灰石

**中图分类号:** TG146. 2<sup>+</sup>3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2021)08-0631-08

## Research Progress of Surface Modification Coatings on Titanium Alloys for Bone Implants

TANG Ping<sup>1</sup>, JIANG Shaoqun<sup>1,2</sup>, WANG Gang<sup>1</sup>

(1. College of Mechanics and Materials, Hohai University, Nanjing 211100, China)

(2. Ocean and Offshore Engineering Research Institute of Hohai University, Nantong 226019, China)

**Abstract:** Titanium alloys have been widely used in the field of biomedicine due to their excellent mechanical properties and good biocompatibility. With the continuous improvement of performance requirements for implants, new medical titanium alloys with excellent mechanical property and high strength modulus ratio have been gradually developed. At the same time, due to the osseointegration problems of titanium alloys such as poor surface cell adhesion, surface modification to improve the biocompatibility of titanium alloys has become the research focus of medical titanium alloys. This article summarized the development progress of biomedical titanium alloy for bone implants and common surface modification coatings, focusing on the introduction of hydroxyapatite (HA) coating, chitosan coating and the TiO<sub>2</sub> nanotube array coating on the surface of titanium alloy prepared by anodic oxidation. The effect of microstructure, crystal type and ion doping, etc. on the surface wettability, cell proliferation and differentiation of titanium alloy was summarized. It was pointed out that improving the osseointegration ability of implants and achieving functionalization of the new low elastic modulus titanium alloy by preparing surface modification coatings or combining a variety of surface modification methods would be the main direction of alloy surface modification of future medical titanium alloys.

**Key words:** titanium alloy; surface modification; biocompatibility; anodization; TiO<sub>2</sub> nanotube; hydroxyapatite

## 1 前 言

随着社会的发展, 老年人口和骨科疾病患者对可植入生物医用材料的需求量日益增加<sup>[1, 2]</sup>。过去几十年间, 研究者们对具有生物相容性可植入人体的骨科材料开展了广泛的研究。其中, 钛及钛合金由于其优良的生物相容性<sup>[3]</sup>, 以及与其他金属材料相比具有的无磁性、高耐腐蚀性、高强度-模量比<sup>[4-7]</sup>等特点, 成为骨科植入材料的研究热点。但由于 Ti 及 TiO<sub>2</sub> 是生物惰性的, 未经处理的

收稿日期: 2020-09-15 修回日期: 2020-10-13

基金项目: 南通市市级科技计划项目(JC2018113); 中央高校基本科研业务费项目(2017B16114, B200205001)

第一作者: 唐 萍, 女, 1994 生, 硕士研究生

通讯作者: 江少群, 女, 1978 生, 副教授, 硕士生导师,  
Email: sqjhit@126.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202009017

表面通常表现出较差的细胞粘附性<sup>[8,9]</sup>, 因此为了激发钛合金材料的生物活性, 需要对其进行表面改性处理。本文对生物医用钛合金的发展过程进行了总结, 并重点介绍了生物医用钛合金常见的几种表面改性涂层的研究进展, 同时也对其未来相关研究进行了展望, 以期为后续研究提供借鉴与思路。

## 2 医用钛合金发展概述

20 世纪 40 年代, 纯钛开始作为生物材料受到关注。20 世纪 60 年代, Branemark 将纯钛作为口腔植入材料后, 纯钛开始部分取代不锈钢和 CoCr 合金作为生物植入材料<sup>[10]</sup>, 与此同时, 医用钛合金也被研究开发。随着研究的深入, 钛合金由第一代  $\alpha$  型钛合金逐渐向耐腐蚀性能和强度更加优异的第二代  $\alpha+\beta$  型钛合金发展, 其中的代表性合金有 Ti-6Al-4V、Ti-5Al-2.5Fe、Ti-6Al-7Nb。但第二代钛合金的弹性模量相对人骨弹性模量 (0.2~32 GPa) 仍比较高, 植入物与骨组织的弹性模量不匹配时, 应力将被弹性模量更高的植入物吸收, 造成骨骼萎缩, 产生应力屏蔽, 导致植入物松动<sup>[11]</sup>。因此当前医用钛合金研发以弹性模量更加接近于人体骨骼的第三代亚稳  $\beta$  型和  $\beta$  型为主<sup>[12]</sup>。该型钛合金在合金元素的选用上还避免了对人体有害的或致敏的元素。目前, 低弹性模量的  $\beta$  型钛合金已开发 20 余种, 其中大多具有生物相容性<sup>[13]</sup>。如日本采用 d-电子合金理论设计开发了 Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (TNTZ) 钛合金, 其弹性模量低至 50 GPa, 生物活性优异, 在人体模拟液 (simulated body fluid, SBF) 中浸泡后能够在其表面检测出磷和钙元素 (磷酸钙的组成元素)<sup>[14,15]</sup>; 中国科学院金属研究所开发了新型 Ti-24Nb-4Zr-7.9Sn 合金 (Ti2448), 其弹性模量仅为 45 GPa, 强度达 850 MPa, 表面保护性钝化膜的生成可使其具有较高的耐腐蚀性<sup>[16-18]</sup>。

在逐渐找到医用钛合金植入材料弹性模量过高问题的解决途径后, 研究者将目光集中在了钛合金对细胞增殖分化的影响上<sup>[19]</sup>。在植入早期阶段, Ti 和 TiO<sub>2</sub> 表面骨整合能力弱, 会导致成骨细胞分化不良, 造成植入体周围形成纤维组织<sup>[20]</sup>, 进而造成植入物松动并由于摩擦等情况引发炎症。另一方面, 目前商业应用成熟的 Ti-6Al-4V 植入物在体液中易释放对人体有毒害作用的 Al 离子和 V 离子。因此, 为了增加钛合金植入物的生物活性, 阻碍植入物中有毒害离子的释放, 对钛合金进行表面改性成为医用钛合金的研究热点。目前, 医用钛合金表面改性主要是通过合金表面沉积相容性涂层或直接改变表面结构与成分<sup>[21-23]</sup>, 从而提高生物相容性、耐蚀性、抗菌性、细胞分化等骨整合能力。

## 3 骨植入医用钛合金表面改性涂层

研究表明, 影响植入材料生物相容性以及骨整合能力的重要因素主要包括材料表面润湿性、粗糙度、成分以及晶体类型等<sup>[24]</sup>。体液环境中, 植入材料表面润湿性好时, 蛋白质容易吸附, 更利于细胞粘附<sup>[25]</sup>, 此外, 特定的表面形貌更有利于细胞分化生长。作为医用钛合金表面改性的重要方法, 在合金表面构建合适的改性涂层, 可以在保持合金耐腐蚀性能、力学性能的情况下对合金表面结构、表面成分、润湿性等予以调整, 从而实现相容性和骨整合能力的提升。目前, 骨植入医用钛合金表面改性涂层常见的主要包括羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 涂层<sup>[26]</sup>、壳聚糖涂层<sup>[27]</sup>、TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列涂层, 其中 TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列由于是原位自生长的多孔结构涂层, 往往能与其它涂层进行复合, 达到更好的功能性<sup>[28,29]</sup>。

### 3.1 羟基磷灰石涂层

HA 作为人体骨骼主要的无机成分, 具有良好的生物相容性, 能够起到骨传导与骨诱导的作用<sup>[30]</sup>。HA 与体液接触时, 表面离子可以与水溶液中的离子发生交换作用, 胶原蛋白和蛋白质等分子或离子可以吸附在它们的表面上, 以产生生物膜和涂层<sup>[31]</sup>。纯 HA 的机械性能差, 不太适用于承重环境中, 但通过在其他植入物表面制备 HA 涂层进行复合可以解决这个问题。HA 涂层不仅可以使骨骼/植入物界面处实现紧密的化学键结合, 而且还可以充当体液与金属植入物之间的屏障<sup>[32]</sup>。

HA 涂层的改性效果与其制备方法和制备工艺密切相关, 不同方法制备的 HA 涂层与基体的结合强度、结晶度、致密度等均存在差异。HA 涂层与基体的结合强度是决定改性效果的关键因素之一, 低的结合强度易导致改性失效, HA 涂层的剥落可能会造成发炎等问题<sup>[33]</sup>。相关研究表明, 磁控溅射法制备的 HA 涂层粘附强度可达 80 MPa, 高于热等静压、脉冲激光沉积、等离子喷涂和溶胶-凝胶法制备涂层的结合强度 (分别约为 14, 16, 25 和 26 MPa<sup>[34]</sup>)。目前, 制备 HA 涂层采用较多的方法为等离子喷涂法和电泳沉积法, 电泳沉积法能涂覆形状较为复杂的基体, 但其结合强度较低<sup>[35]</sup>。对热喷涂法制备的 HA 涂层进行退火处理后, 涂层的结合强度明显提升, 这是由于热处理减少了残余应力<sup>[36]</sup>。此外, 通过各种预处理技术, 如电子束刻蚀、微球喷砂、酸蚀刻和砂纸研磨等方法使钛合金表面粗糙化, 或者在 HA 涂层与钛合金基体之间沉积过渡层, 均可以提高 HA 涂层的粘附强度。

HA 涂层自身特性, 如微观结构、HA 晶粒尺寸、与基体结合强度等对植入材料的生物相容性都有一定影响。

HA 涂层结晶度差异会对细胞行为产生影响, 与高度结晶 HA 涂层相比, 低结晶 HA 涂层表现出较低的成骨细胞增殖速率。研究发现, 不同结晶度的 HA 纳米涂层和微米涂层显示出不同的溶解和再沉淀特性<sup>[37]</sup>, 无定型 HA 在体内表现出高的溶解度, 据推测早期骨骼形成动力学与 HA 涂层的溶解度有关<sup>[38]</sup>。通过退火或在高温(700~800 °C)下沉积可以实现对 HA 涂层晶化程度的控制, 退火过程将部分非晶涂层转变为结晶涂层, 获得具有一定结晶度的结晶结构或离子取代的 HA 涂层。与片状 HA 涂层相比, 针状结构涂层致密均匀, 并且针状结构涂层提供了更多与周围液体的接触区域, 因此更适合磷灰石的沉积<sup>[39]</sup>。HA 涂层微观结构还可以通过加温烧结改变<sup>[40]</sup>, Dikici 等<sup>[41]</sup>发现在高于 1050 °C 烧结时 HA 分解为磷酸三钙(tricalcium phosphate, TCP), 1400 °C 烧结时 HA 完全分解; 涂层的孔隙率随着烧结温度的上升而升高。Hulbert 等<sup>[42]</sup>研究表明, 多孔结构要使新的骨组织向内生长并为体液循环提供空间需要具有约 100  $\mu\text{m}$  的最小互连孔径, 他们发现较小的孔径允许渗透组织的不完全矿化。对于 HA 涂层而言, 完全致密的 HA 涂层并不利于细胞增殖分化, 其诱导骨形成能力有限, 主要用作骨形成支架<sup>[43]</sup>。与微米尺寸的 HA 相比, 纳米尺寸的 HA 具有超细的结构和较高的表面活性。纳米 HA 类似于人类硬组织骨骼纹理中发现的矿物质, 并具有相似的化学和晶体学结构, 与微米 HA 相比, 纳米 HA 更能改善细胞增殖和分化<sup>[44]</sup>。

### 3.2 掺杂羟基磷灰石涂层

人工合成 HA 的 Ca 和 P 化学计量数比为 1.67, 但生物磷灰石本质上是非化学计量的, 它由小晶体组成, 其特征在于结晶度差, 并且相对于化学计量的 HA 具有相对高的溶解度<sup>[45]</sup>。为提高涂层抗菌、诱导分化等能力, 基于生物 HA 结构, 对人工合成的 HA 进行离子掺杂是表面改性的重要研究方向。将  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Zr}^{4+}$  和  $\text{F}^-$  等具有生物功能的离子作为掺杂剂, 不仅能够改变沉积 HA 的 Ca 和 P 化学计量数比、调整晶体结构、提升涂层稳定性等, 还可以吸附在晶体表面改善润湿性, 达到提高植入物生物活性的效果<sup>[46]</sup>。

HA 涂层的掺杂可分为单元素掺杂和多元素掺杂。在单元素掺杂中, Sr 元素掺杂被广泛研究, Sr 可以作为药物治疗骨质疏松症, 随着 Sr 的增加, 破骨细胞增殖减小<sup>[47, 48]</sup>, 此外, Sr 还能够提高 HA 的力学性能。Boyd 等<sup>[49]</sup>通过磁控溅射法将 Sr-HA 涂层沉积在硅表面上, 随着 Sr 掺杂量从 5% 增加到 13% (质量分数), 涂层表面粗糙度逐渐增加, 提高了对细胞的附着力。 $\text{F}^-$  可以通过产生较低的表面电势使细胞附着变得有利, 另一方面实验

表明  $\text{F}^-$  的掺杂使 HA 的抗溶解性增加<sup>[39, 50]</sup>。向 HA 结构中掺杂  $\text{Mg}^{2+}$  可显著增加涂层的比表面积, Mg 元素对 HA 的结晶具有一定抑制作用, 这有利于另一种生物相容物质  $\beta$  型磷酸三钙( $\beta$ -TCP) 相的形成<sup>[51]</sup>。

多种离子共掺杂能够结合单离子掺杂的优势, 多种元素的共掺杂协同作用更加明显, 因此, 为提升 HA 涂层性能, 通常对其进行多种离子共掺杂。Samani 等<sup>[52]</sup>利用溶胶-凝胶法制备了 Zn/Ag 共掺杂的 HA 涂层, 发现 1.5% Zn-0.6% Ag (质量分数) 共掺杂样品在所有共掺杂样品中具有最小的菌落数, 共掺杂样品表现出比 2.5% Zn 单掺杂 HA 和 1.5% Ag 单掺杂 HA 更好的抗菌结果。Qiao 等<sup>[53]</sup>利用电沉积法制备了 Si-Sr-Ag 共掺杂 HA/ $\text{TiO}_2$  涂层, 掺杂的 Sr 和 Si 离子增强了与成骨相关基因的表达水平, 并成功抵消了 Ag 离子潜在的细胞毒性。共掺杂涂层的生物学特性优于 HA 和 Ag-HA 涂层, 其抗菌功效与 Ag-HA 涂层相当, 特定高含量的 Si 和 Sr 离子能够促进细胞和骨组织的良好增殖和再生, 提高了细胞粘附性。含 Si 的 HA 具有更高的吸收速率, 并存在促进成骨细胞附着的大量活性基团。Zhang 等<sup>[54]</sup>利用电化学沉积法制备 SiC 纳米颗粒增强的 Na 和 F 共掺杂 HA 涂层,  $\text{Na}^+$  替代 HA 中的  $\text{Ca}^{2+}$  可以促进细胞附着和骨骼代谢; HA 中的  $\text{OH}^-$  被  $\text{F}^-$  替代可以增加结构稳定性, 刺激细胞外基质形成并增强骨结合, 因此, 共同掺杂 Na 和 F 的 HA 涂层可以表现出优异的生物学特性。大量研究表明, 离子掺杂 HA 的抗菌效果在很大程度上取决于掺杂元素的浓度以及掺杂剂本身的性质<sup>[30]</sup>, 多种离子共掺杂比单一离子掺杂表现出更好的抗菌和骨整合效果。

目前, 采用稀土元素如 La, Ce, Nd, Gd 等离子掺杂相关文献较少。 $\text{La}^{3+}$  掺杂后的 HA 涂层溶解度低, 且涂层力学性能提高<sup>[55]</sup>; 为提高 HA 涂层的抗菌性和耐磨性, Aditi 等<sup>[56]</sup>利用等离子喷涂技术在钛合金 HA 涂层中添加了  $\text{CeO}_2$ 、Ag 以及碳纳米管, 结果发现涂层磨损常数和剪切应力都大幅度降低, 抗菌性良好。

### 3.3 壳聚糖涂层

除了 HA 一类的生物陶瓷被用作钛合金植入物表面涂层, 壳聚糖作为一种天然有机化合物, 因具有良好的生物相容性、抗菌性<sup>[57, 58]</sup>以及对细胞增殖分化的促进作用, 也常常被用作钛合金植入物表面改性涂层<sup>[59]</sup>。壳聚糖还具有较好的吸附性能, 可在体内生物降解, 无毒害作用, 且能够与 HA 等其他物质复合作为药物载体。通过控制壳聚糖涂层的厚度可以来调控药物的局部浓度, 以便治疗术后感染、炎症而使植入物达到更好的骨整合<sup>[60]</sup>。壳聚糖能与带负电荷的细菌细胞相互作用, 从而达到抗菌作用, 减少植入失败的风险。虽然其相比一些



金属离子抗菌性稍低,但对人体更加安全。

壳聚糖的抗菌机理主要是利用其官能团(氨基)和正电特性与细菌膜发生反应,抑制细菌生长,不同分子量的壳聚糖的抗菌性不尽相同,低分子量壳聚糖的亲水性比高分子量壳聚糖高<sup>[61]</sup>。郑连英等<sup>[62]</sup>发现当壳聚糖分子量在 300 000 以下时,其对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌作用随分子量变化相反,分子量越小,对大肠杆菌抗菌作用越明显,对金黄色葡萄球菌作用随之减弱。Kiroshka 等<sup>[63]</sup>研究了壳聚糖-几丁质纳米涂层对大鼠骨细胞的影响,发现涂层孔隙率和孔径分布都与壳聚糖的分子量有关,并且分子量还影响细胞生长增殖的骨架结构;在其研究中,重均分子量(MW)为 160 000 的壳聚糖涂层孔隙率高、溶胀率低,细胞扩散较好。

壳聚糖涂层中存在大量的—OH,且带正电,能够加速  $\text{PO}_4^{3-}$  的沉积,因此能够诱导体内 HA 形成,枝接壳聚糖涂层后的基体亲水性提高,在 SBF 中经过仿生沉积能够形成完整的 HA 涂层,与未枝接试样(钛试样)的沉积量有明显差异<sup>[64]</sup>。

由于壳聚糖难以与植入物形成化学结合,为提高其在钛合金表面的粘合强度,研究者们开展了进一步探究。Egemen 等<sup>[64]</sup>在经过喷砂处理后的 Ti-6Al-4V 上电泳沉积了壳聚糖,研究发现,喷砂后的基体形貌影响壳聚糖涂层的粗糙度;且随着电压的上升,沉积量增加。Jugowiec 等<sup>[66]</sup>向壳聚糖胶体中加入 HA 纳米粉和纳米颗粒,再将其在 Ti-13Nb-13Zr 合金表面电泳沉积,研究发现纳米颗粒的加入使得沉积的壳聚糖厚度更厚,与钛基材料的结合强度更优,且提高了材料的耐腐蚀性能和生物相容性。Zhang 等<sup>[67]</sup>利用碱处理钛表面后,再将其依次在肝素钠和羧甲基壳聚糖溶液中浸泡,由于碱处理后的钛表面存在大量—OH,其粗糙表面能与壳聚糖紧密结合,试样亲水性优异,水接触角仅为  $8^\circ$ 。

壳聚糖涂层虽然具有好的生物相容性,但其力学性能相对较差,填补壳聚糖力学性能上的不足是其发展的关键。

### 3.4 钛合金表面原位生长 $\text{TiO}_2$ 纳米管阵列涂层

$\text{TiO}_2$  纳米管结构可阻止金属离子(如 Al, V 等)的释放,缓解植入反应,表现出比  $\text{TiO}_2$  块体材料更好的耐腐蚀性能以及生物相容性。因此,在钛合金表面合成  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列涂层成为改善其医用性能的另一有效措施。

阳极氧化法<sup>[68]</sup>常被用于在钛基材料表面制备  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列,从而形成具有近似骨骼多孔结构的  $\text{TiO}_2$  涂层,通过改变阳极氧化电压和时长能够对  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列的管长及管径进行调控。采用阳极氧化法制备的  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列为不定型态,经过退火,阵列可由不定型态

转变为锐钛矿相或金红石相,在 300~500  $^\circ\text{C}$  退火后一般呈锐钛矿相<sup>[69]</sup>,600  $^\circ\text{C}$  退火后逐渐转变为金红石相。表面结晶度的增加降低了退火样品的水接触角,这让纳米管阵列表现出高的表面润湿性,使得蛋白质吸附以及细胞粘附更加容易<sup>[70]</sup>,纳米管和晶体结构的协同作用加速了 HA 的沉积<sup>[71]</sup>。有研究表明,锐钛矿相表现出的诱导细胞分化或细胞增殖性能优于金红石相,锐钛矿相上更容易沉积 HA<sup>[72]</sup>。此外,Yu 等<sup>[73]</sup>发现直径相对较小的  $\text{TiO}_2$  纳米管更有利于成骨细胞的粘附和增殖;而直径相对较大的  $\text{TiO}_2$  纳米管表现出更好的成骨分化能力,大纳米管在细胞模拟氧化应激处理后拥有更出色的成骨潜力。当阳极氧化电压在一定范围内变化时,随着电压的上升,纳米管长度、管径增加;随着氧化时长的增加,试样表面粗糙度上升,水接触角也随之变小<sup>[74]</sup>。

Ti-6Al-4V 合金是应用相对较多的生物医用材料,其由  $\alpha+\beta$  相组成,在阳极氧化过程中两相的溶解速度不同,纳米管管长在不同相区域存在差异。Mansoorianfar 等<sup>[75]</sup>利用二次阳极氧化于 50~75 V 的电压条件下在 Ti-6Al-4V 合金上成功制备了均匀性良好的  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列,其形貌如图 1 所示,纳米管的平均管长和管径随着电压的增大而上升。研究发现,在 60 V 电压下制备的试样显示出最佳的细胞活性,图 2 为在各试样上培养的 MG63 骨髓基质细胞的二苯基四氧唑溴盐(MTT)分析。

在低弹性模量的生物钛合金上制备  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列层,既保证了对植入材料力学性能的要求,也提高了其生物相容性。Li 等<sup>[76]</sup>在 Ti-24Nb-4Zr-7.9Sn(Ti2448)钛合金表面制备了  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列层,纳米管-Ti2448(NTi2448)对比纯 Ti、纳米管-Ti(NT)和 Ti2448,表现出更高的润湿性、耐腐蚀性、细胞相容性以及骨整合能力。低弹性模量钛合金中由于加入了 Nb, Zr 等元素,阳极氧化后形成的氧化膜提高了其耐腐蚀性能,此外合金元素的加入使得纳米管阵列的有序性降低,管径大小存在差异,也有研究表明有序度低的阵列表现出更好的相容性。

目前,利用阳极氧化法表面改性钛基材料主要集中在纯钛和 Ti-6Al-4V 合金的研究上,研究者们探究了钛基植入物表面制备的  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列形貌、成分、晶体结构等与表面粗糙度、润湿性、细胞增殖分化之间的关系。而新型医用钛合金的合金元素对阳极氧化法制备纳米管阵列涂层的形貌影响所获关注并不多。

### 3.5 基于 $\text{TiO}_2$ 纳米管阵列涂层的表面改性

对于钛合金的表面改性,研究者们往往会综合多种技术手段,根据特定要求进行设计。多种改性方法的结合极大程度上对各改性手段的优点进行了整合,改性效果也在不断优化。

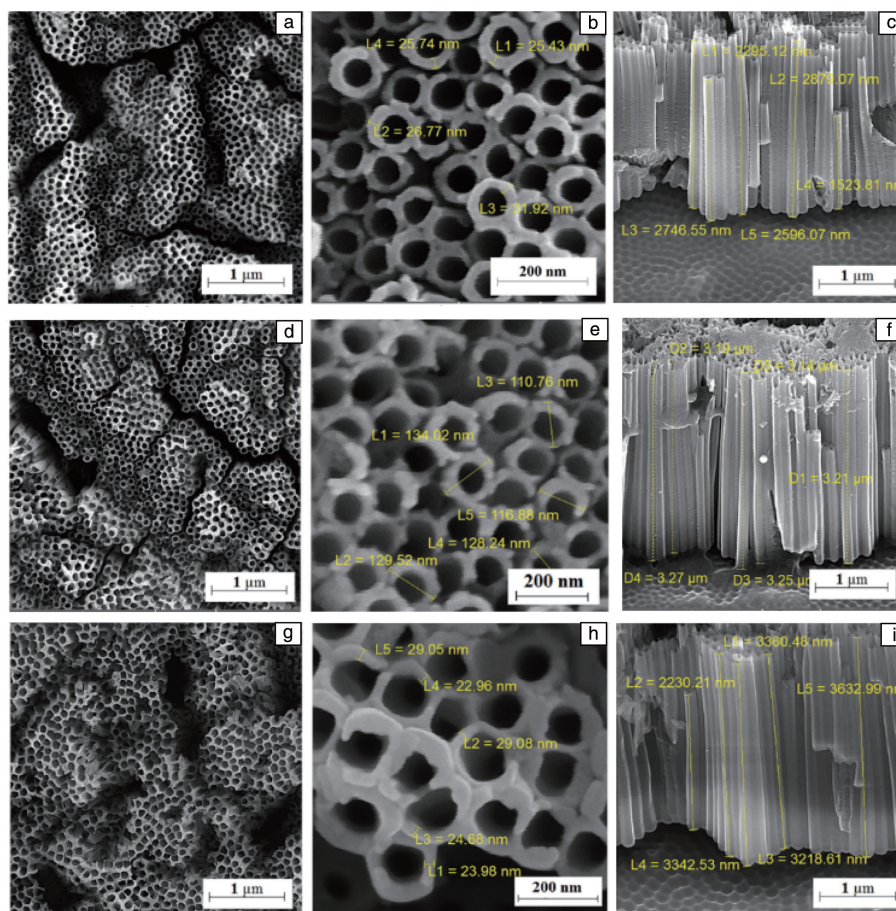


图1 不同电压下阳极氧化 Ti-6Al-4V 的表面和截面形貌<sup>[75]</sup>: (a~c) 50 V, (d~f) 60 V, (g~i) 75 V

Fig.1 Surface and cross sectional morphologies of Ti-6Al-4V after anodizing process under different voltage<sup>[75]</sup>: (a~c) 50 V, (d~f) 60 V, (g~i) 75 V

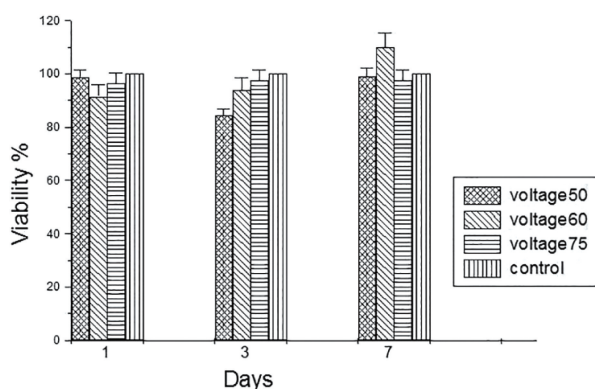


图2 Ti-6Al-4V 在不同电压下阳极氧化试样与未处理试样表面培养 MG63 骨髓基质细胞的二苯基四唑溴盐 (MTT) 分析 (细胞活力/%)<sup>[75]</sup>

Fig.2 MTT analysis of MG63 nanocrystal cells on the surface of Ti-6Al-4V anodized flakes and non-anodized flakes under different voltages (cell viability/%)<sup>[75]</sup>

为提高植入物的耐磨性能, 以往利用磁控溅射等方法在植入物表面制备 TiN 层, 但基于 TiO<sub>2</sub> 纳米管, 可以通过对 TiO<sub>2</sub> 纳米管持续还原氮化得到 TiN 纳米管阵列涂

层<sup>[77]</sup>, 这样既保证了多孔结构满足生物相容性的要求, 同时也提高了其耐磨性能。

TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列比表面积大, 利用 TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列作为过渡层能够增加 HA 涂层的粘合强度并改善 HA 涂层的沉积量。Lin 等<sup>[78]</sup>通过真空钙化和水热处理在纳米管表面形成钛酸钙 (CaTiO<sub>3</sub>), 为 HA 提供了形核点, 实现了纳米 HA 涂层和 TiO<sub>2</sub> 基体之间的化学键合。Fathyunes 等<sup>[79]</sup>利用超声辅助电沉积在 TiO<sub>2</sub> 纳米管上制备了氧化石墨烯-HA 涂层, 石墨烯提高了 HA 涂层的力学性能, 且石墨烯本身是生物相容的, 之前有研究<sup>[80]</sup>表明石墨烯能够诱导干细胞分化, 有刺激成骨细胞的作用。

TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列涂层在负载离子、缓释药物上也体现出独特的优势。目前, TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列涂层已经开始作为负载离子或抗菌消炎药物的多孔结构涂层<sup>[81, 82]</sup>, 通过改变温度、pH 值等条件达到药物智能释放的作用<sup>[83]</sup>。TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列负载 Ag, Cu, Sr 等离子可以作为生物体内持续缓慢释放的抗菌剂。陈毅等<sup>[84]</sup>利用磁控溅射法制备出 TiAg 薄膜后利用阳极氧化法制备出负载 Ag 的 TiO<sub>2</sub>



纳米管阵列, 又采取水热法负载了  $\text{SrTiO}_3$ , 负载离子的试样在 60 d 后仍表现出良好的抗菌性及骨诱导能力。此外,  $\text{TiO}_2$  纳米管常用来作为抗菌药物的容器, 以便达到智能缓释药物的作用, 但通过控制纳米管的长度和管径来控制药物释放的速度有一定局限性<sup>[85]</sup>, 因此往往在装载药物的纳米管阵列上采用生物聚合物封装, 防止药物爆发释放。Zhong 等<sup>[86]</sup>在负载诺氟沙星的  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列上涂覆了聚甲基丙烯酸, 其表现出较小的突释量 (34.4%) 和较长的持续释放时间。Aw 等<sup>[87]</sup>提出的采用纳米管负载有药物的聚合物胶束以及采用壳聚糖等生物聚合物涂层包覆  $\text{TiO}_2$  纳米管表面的方法, 也使得  $\text{TiO}_2$  纳米管的抗菌消炎等功能性提升。另一方面, 有研究者通过改变纳米管管壁的粗糙度来改善载药量以及释放速度, 对亲、疏水性药物都同样适用<sup>[88]</sup>。

基于当前  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列涂层的改性作用, 在钛合金植入物表面制备  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列涂层在未来有望成为医用钛合金改性的基础步骤。

## 4 结 语

至今, 研究者在新型医用钛合金设计和医用钛合金生物相容性提升方面均进行了大量尝试, 新开发的医用钛合金弹性模量日益接近人体骨组织的弹性模量值, 在钛合金表面构建改性涂层使得合金的生物相容性、骨整合能力、抗菌性等也得到了较大提升, 但以下几方面研究仍需深入和加强: ① 目前在钛合金表面制备  $\text{TiO}_2$  纳米管阵列大多数仍是基于弹性模量较高的 Ti-6Al-4V, 对于新型  $\beta$  钛合金中合金元素对纳米管形貌和有序度的影响的研究有必要更加深入; ② 生物相容性涂层与钛合金基体结合力的进一步提升; ③ 在表面改性涂层中, 离子掺杂对涂层形貌影响及对细胞分化影响研究。

## 参考文献 References

- [1] GEPREEL A H, NIINOMI M. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2013, 20(4): 407-415.
- [2] OZAN S, LIN J X, LI Y C, et al. Acta Biomaterialia[J], 2015, 20: 176-187.
- [3] CORDEIRO J M, BARAO V A. Materials Science and Engineering C[J], 2016, 71: 1201-1215.
- [4] ZHANG L C, LIU Y, LI S, et al. Advanced Engineering Materials[J], 2018, 20(5): 1700842.
- [5] LIU Y J, LI S J, ZHANG L C, et al. Scripta Materialia[J], 2018, 153: 99-103.
- [6] GEETHA M, SINGH A K, ASOKAMANI R, et al. Progress in Materials Science[J], 2009, 54(3): 397-425.
- [7] BRAMMER K S, OH S, FRANDSEN C J, et al. Biomaterials Science and Engineering[M]. United Kingdom: Woodhead Publishing, Inc., 2018.
- [8] DAS K, BOSE S, BANDYOPADHYAY A. Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2009, 90(1): 225-237.
- [9] KIM H J, JEONG Y H, CHOE H C, et al. Surface and Coatings Technology[J], 2014, 259: 274-280.
- [10] BRANEMARK P I, BREINE U, ADELL R, et al. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery[J], 1969, 3(2): 81-100.
- [11] NOYAMA Y, MIURA T, ISHIMOTO T, et al. Journal of the Japan Institute of Metals[J], 2012, 76(7): 468-473.
- [12] LI Y H, LIANG X J, TAO F. Applied Mechanics and Materials[J], 2011, 1245: 2009-2012.
- [13] 麻西群, 于振涛, 牛金龙, 等. 有色金属材料与工程[J], 2018, 39(6): 26-31.
- [14] MA X Q, YU Z T, NIU J L, et al. Nonferrous Metal Materials and Engineering[J], 2018, 39(6): 26-31.
- [15] KUMAR G L G S, CHINARA S, DAS S, et al. Materials Today: Proceedings[J], 2019, 15(1): 11-20.
- [16] NIINOMI M, LIU Y, NAKAI M, et al. Regenerative Biomaterials[J], 2016, 3(3): 173-185.
- [17] CHENG Y C, HU J, ZHANG C B, et al. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials[J], 2013, 101B(2): 287-294.
- [18] LI J, LI S J, HAO Y L, et al. Acta Biomaterialia[J], 2014, 10(6): 2866-2875.
- [19] BAI Y, HAO Y L, LI S J, et al. Materials Science and Engineering C[J], 2013, 33: 2159-2167.
- [20] DURUAL S, PERNET F, RIEDER P, et al. Clinical Oral Implants Research[J], 2011, 22(5): 552-559.
- [21] XIAO M, CHEN Y M, BIAO M N, et al. Materials Science and Engineering C[J], 2017, 70: 1057-1070.
- [22] LOUARN G, SALOU L, HOORNAERT A, et al. Journal of Materials Research[J], 2019, 34(11): 1-8.
- [23] ZHAO G L, LI X, XIA L, et al. Applied Surface Science[J], 2010, 257(5): 1762-1768.
- [24] ZHAO X, ZHANG P, WANG X, et al. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2018, 78: 143-153.
- [25] LEE M W, AN S, JOSHI B, et al. ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2013, 5(4): 1232-1239.
- [26] DENT M O K P, DENT A B M, MARCO W P D. Clinical Implant Dentistry & Related Research[J], 2013, 15(2): 166-175.
- [27] JIANG J W, HAN G, ZHENG X S, et al. Surface and Coatings Technology[J], 2019, 375: 645-651.
- [28] JUGOWIECD, KOT M, MOSKALEWICZ T, et al. Archives of Metallurgy and Materials[J], 2016, 61(2): 657-664.
- [29] ROGUSKA A, PISAREK M, ANDRZEJCZUK M, et al. Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2012, 100(8): 1954-1962.
- [30] ZHANG X, ZHANG D, PENG Q, et al. Materials[J], 2019, 12(12): 1979.
- [31] YILMAZ B, ALSHEMARY A Z, EVIS Z. Microchemical Journal[J], 2018, 140: 1-10.

- 2018, 144: 443–453.
- [31] BAUER S, SCHMUKI P, MARK K V D, *et al.* Progress in Materials Science[J], 2013, 58(3): 261–326.
- [32] SUBRAMANI R, SHINYJOY E, LOUIS K, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2016, 8(19): 12404–12421.
- [33] DONG S J, ZENG J Y, LI L F, *et al.* Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials[J], 2017, 71: 136–147.
- [34] MAN H C, CHIU K Y, CHENG F T, *et al.* Thin Solid Films[J], 2009, 517(18): 5496–5501.
- [35] WANG Y Q, TAO J, WANG L, *et al.* Transactions of Nonferrous Metals Society of China[J], 2008, 18(3): 631–635.
- [36] CAO L, ULLAH I, LI N, *et al.* Journal of Materials Science & Technology[J], 2019, 35(5): 719–726.
- [37] OH S, TOBIN E, YANG Y, *et al.* International Journal of Oral & Maxillofacial Implants[J], 2005, 20(5): 726–731.
- [38] WANG H, ELIAZ N, XIANG Z, *et al.* Biomaterials[J], 2006, 27(23): 4192–4203.
- [39] HUANG Y, SONG C, CHANG X T, *et al.* International Journal of Nanomedicine[J], 2018, 13: 2665–2684.
- [40] DIKICI B, NIINOMI M, TOPUZ M, *et al.* Protection of Metals & Physical Chemistry of Surfaces[J], 2018, 54(3): 457–462.
- [41] BALAMURUGAN A, BALOSSIER G, KANNAN S, *et al.* Materials Science and Engineering C[J], 2007, 27(1): 162–171.
- [42] HULBERT S F, MORRISON S J, KLAUITTER J J. Journal of Biomedical Materials Research[J], 1972, 6(5): 347–374.
- [43] 邵甄腴, 李峰, 张建林, 等. 金属功能材料[J], 2017, 24(2): 13–22.
- SHAO Z Y, LI F, ZHANG J L, *et al.* Metal Functional Materials[J], 2017, 24(2): 13–22.
- [44] SIVARAJ D, VIJAYALAKSHMI K. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis[J], 2018, 135: 15–21.
- [45] MOREJON A L, MOCHALES C, NASCIMENTO L, *et al.* Materials Letters[J], 2019, 248: 65–68.
- [46] LOPEZ E O, ANDRE L R, ARCHANJO B S, *et al.* Surface and Coatings Technology[J], 2015, 264: 163–174.
- [47] BOANINI E, GAZZANO M, BIGI A. Acta Biomaterialia[J], 2010, 6(6): 1882–1894.
- [48] MONTESI M, PANSERI S, DAPPORTO M, *et al.* Plos ONE[J], 2017, 12(2): e0172100.
- [49] BOYD A R, RUTLEDGE L, RANDOLPH L D, *et al.* Journal of Materials: Science Materials in Medicine[J], 2015, 26(2): 65.
- [50] GRAZIANI G, BIANCHI M, SASSONI E, *et al.* Materials Science and Engineering C[J], 2017, 74: 219–229.
- [51] SHARIFNABI A, FATHI M H, YEKTA B E, *et al.* Applied Surface Science[J], 2014, 288(1): 331–340.
- [52] SAMANI S, HOSSAINALIPOURS M, TAMIZIFAR M, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2012, 101(1): 222–230.
- [53] QIAO H, SONG G, HUANG Y, *et al.* RSC Advances[J], 2019, 9(24): 13348–13364.
- [54] ZHANG L, PEI L, LI H, *et al.* Materials Letters[J], 2018, 218: 161–164.
- [55] KARTHIKA A. Materials Today: Proceedings[J], 2018, 5(2): 8768–8774.
- [56] ADITI P, ANUP P, ARIHARAN S, *et al.* Nanomaterials[J], 2018, 8(6): 363.
- [57] LI M, DEBIRUPA M, KANG E T, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2017, 9(2): 1847–1857.
- [58] NEUFELD B H, NEUFELD M J, LUTZKE A, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2017, 27(34): 1702255.
- [59] BUMGARDNER J D, WISER R, GERARD P D, *et al.* Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition[J], 2003, 14(5): 423–438.
- [60] SPRIANO S, YAMAGUCHI S, BAINO F, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2018, 79: 1–22.
- [61] 俞娟, 徐俊华, 范一民. 林业工程学报[J], 2018, 3(5): 20–27.
- YU J, XU J H, FAN Y M. Journal of Forestry Engineering[J], 2018, 3(5): 20–27.
- [62] 郑连英, 朱江峰, 孙昆山. 材料科学与工程[J], 2000(2): 22–24.
- ZHENG L Y, ZHU J F, SUN K S. Journal of Materials Science and Engineering[J], 2000(2): 22–24.
- [63] KIROSHKA V, PETROVA V A, CHERNYAKOV D, *et al.* Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2017, 28(1): 1–12.
- [64] 潘长江, 聂煜东, 蔡开勇, 等. 材料导报[J], 2010, 24(18): 39–41.
- PAN C J, NIE Y D, CAI K Y, *et al.* Materials Review[J], 2010, 24(18): 39–41.
- [65] AVCU E, AVCU Y Y, BASTAN F E, *et al.* Progress in Organic Coatings[J], 2018, 123: 362–373.
- [66] JUGOWIEC D, ŁUKASZCZYK A, CIENIEK Ł, *et al.* Surface and Coatings Technology[J], 2017, 324: 64–79.
- [67] ZHANG X Y, ZHANG G N, ZHANG H Y, *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces[J], 2018, 172: 338–345.
- [68] 郭智博, 尹荔松, 龚青, 等. 材料导报[J], 2010, 24(10): 19–22.
- GUO Z B, YIN L S, GONG Q, *et al.* Materials Review[J], 2010, 24(10): 19–22.
- [69] 李洪义, 王金淑, 冉津, 等. 中国有色金属学报[J], 2009, 19(6): 1119–1123.
- LI H Y, WANG J S, RAN J, *et al.* Chinese Journal of Nonferrous Metals[J], 2009, 19(6): 1119–1123.
- [70] GROTEBERG J, HAMLEKHAN A, BUTT A, *et al.* Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications[J], 2016, 59: 677–689.
- [71] KUNZE J, MULLER L, MACAK J M, *et al.* Electrochim Acta[J], 2008, 53(23): 6995–7003.
- [72] LUZ A R, SANTOS L S, LEPIENSKI C M, *et al.* Applied Surface Science[J], 2018, 448: 30–40.
- [73] YU Y L, SHEN X K, LUO Z, *et al.* Biomaterials[J], 2018, 167:

- 44–57.
- [74] LI B. Rare Metal Materials and Engineering [J], 2016, 45(4): 858–862.
- [75] MANSOORIANFAR M, TAVOOSI M, MOZAFARINIA R, *et al.* Surface and Coatings Technology [J], 2017, 321: 409–415.
- [76] LI X, CHEN T, HU J, *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces [J], 2016, 144: 265–275.
- [77] WU M M, WEI H Y, WEI Y N, *et al.* Vibrational Spectroscopy [J], 2018, 95: 32–37.
- [78] LIN Q X, HUANG D, DU J J, *et al.* Applied Surface Science [J], 2019, 478: 237–246.
- [79] FATHYUNES L, KHALIL-ALLAFI J, SHEYKHOLESLAMI S O R, *et al.* Materials Science and Engineering C [J], 2018, 87: 10–21.
- [80] XIE X Y, HU K W, FANG D D, *et al.* Nanoscale [J], 2015, 7(17): 7992–8002.
- [81] ZHAO L Z, WANG H R, HUO K F, *et al.* Biomaterials [J], 2011, 32(24): 5706–5716.
- [82] WANG F F, LI Y, LIU H C. European Review for Medical and Pharmacological Sciences [J], 2019, 23(5): 1864–1873.
- [83] SAVOJI M T, ZHU X X. Polymer [J], 2015, 68: 35–40.
- [84] 陈毅. Ag<sub>2</sub>O 纳米颗粒负载 SrTiO<sub>3</sub> 纳米管阵列的抗菌、成骨和成血管活性 [D]. 太原: 太原理工大学, 2017.
- CHEN Y. Antibacterial, Osteogenic and Angiogenic Activities of Sr-TiO<sub>3</sub> Nanotube Arrays Embedded with Ag<sub>2</sub>O Nanoparticles [D]. Taiyuan: Taiyuan University of Technology, 2017.
- [85] SHIVARAM A, BOSE S, BANDYOPADHYAY A. Acta Biomaterialia [J], 2017, 58: 550–560.
- [86] ZHONG S, HUANG L, CHEN J, *et al.* New Journal of Chemistry [J], 2018, 43(4): 1827–1837.
- [87] AW S M, GULATI K, LOSIC D. Journal of Biomaterials & Nanobiotechnology [J], 2012, 2(5): 477–484.
- [88] ZHANG F F, XIE C L, YANG X J, *et al.* Applied Mechanics and Materials [J], 2017, 4518: 178–182.

(编辑 吴 锐)