

doi: 10.11933/j.issn.1007-9289.20181030002

钛合金表面织构化与构建生物活性涂层的研究进展

张颖鑫¹, 徐 勇², 曾志翔²

(1. 宁波工程学院 材料与化学工程学院, 宁波 315211; 2. 中国科学院宁波材料技术与工程研究所, 宁波 315201)

摘 要: 医用钛合金作为临时基质的植入材料对周围新组织的生长具有特殊的诱导作用。针对椎弓根螺钉固定系统对钛合金基材表面机械性能和生物活性的共同需求, 表面织构与生物活性涂层对钛合金表面的改性展示出独特的优越性。文中详细介绍了钛合金表面织构化对其摩擦学性能和生物相容性的影响, 以及构建生物活性涂层的种类; 总结了钛合金表面织构的作用机理, 生物活性涂层的改善机制, 阐述了表面织构化与构建生物活性涂层各自的局限性, 并指出钛合金作为生物医用材料仍需要解决的问题及未来的研究趋势。

关键词: 钛合金; 表面织构化; 生物活性涂层; 摩擦学性能; 生物相容性

中图分类号: TG146.23

文献标志码: A

文章编号: 1007-9289(2019)01-0001-11

Research Progress of Texturing and Biological Activity Coatings on Titanium Alloys

ZHANG Yingxin¹, XU Yong², ZENG Zhixiang²

(1. School of Materials & Chemical Engineering, Ningbo University of Technology, Ningbo 315211, China; 2. Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315201, China)

Abstract: The medical titanium alloys as a temporary matrix has a special induction effect on the growth of surrounding new tissue. In view of the common needs of a pedicle screw fixation system for surface mechanical properties and bioactivity of titanium alloy substrates, surface texturing and biological activity coatings show unique superiority on surface modification of titanium alloys. This paper intruduced the effects of surface texturing on the tribological properties and biocompatibility of titanium alloy, as well as the types of biological activity coatings. The improvement mechanism and limitations of texturing and bioactive coating on the surface properties of titanium alloy implants were also summarized. Finally, the problems and the development trend of the titanium alloys as biomedical materials were presented.

Keywords: titanium alloys; texturing; biological activity coatings; tribological property; biocompatibility

0 引 言

钛合金因具有较高的耐腐蚀性、比强度及良好的韧性等许多优良的性能被广泛地应用于航天航空、船舶、生物医学等领域^[1-3]。然而, 钛合金在生理环境中及负载条件下耐磨性能较差, 尤其对粘着磨损较为敏感。钛合金表面的生物惰性和较差的耐磨损性能, 使其作为骨植入体材料时, 易与宿主骨组织界面结合不佳, 产生排异反应。

并且在人体中会因腐蚀磨损造成金属离子向周围组织扩散, 导致植入体周围组织毒副作用, 长期使用的过程中材料的性能也随之发生退变, 造成植入体的功能失效^[4-6]。随着人口老年化, 老年骨质疏松症已成为威胁人类的重大疾病。椎弓根钉内固定系统是目前治疗骨质疏松性椎体骨折最为有效的策略。椎弓根螺钉作为系统中不可或缺的部件, 其生物力学性能和固定强度对系统的治疗效果具有重要的影响。针对钛合金存在的耐磨性

收稿日期: 2018-10-30; 修回日期: 2019-02-04

通信作者: 曾志翔(1982—), 男(汉), 研究员, 博士; 研究方向: 海洋航行体界面调控与仿生减阻; E-mail: zengzhx@nimte.ac.cn

基金项目: 国家自然科学基金(U1809214, U1809213)

Fund: Supported by National Natural Science Foundation of China (U1809214, U1809213)

引用格式: 张颖鑫, 徐勇, 曾志翔. 钛合金表面织构化与构建生物活性涂层的研究进展[J]. 中国表面工程, 2019, 32(1): 1-11.

ZHANG Y X, XU Y, ZENG Z X. Research progress of texturing and biological activity coatings on titanium alloys[J]. China Surface Engineering, 2019, 32(1): 1-11.

差和生物惰性,许多表面改性技术被运用,从而有效地改善钛合金基椎弓根螺钉表面的耐磨损性能^[7-8]和生物相容性^[9-12]。目前表面改性的技术主要以钛合金表面织构化和构建生物活性涂层为主。随着国内外精准医学的快速发展,钛合金表面改性的技术随之不断进步,生物相容性、耐磨损等综合性能更好的钛合金材料一直以来都是研究学者关注的热点^[6]。

文中以钛合金材料为研究对象,就表面织构对钛合金植入体材料的摩擦学性能和生物相容性影响的研究进展,生物活性涂层及其构建方法,钛合金表面织构的作用机理,及生物活性涂层的改善机制等的研究进行了综述,并提出了钛合金作为生物植入体材料仍需解决的关键问题,展望了钛合金作为生物植入体材料的发展趋势。

1 钛合金表面织构化

在人们传统的思维与认识中,认为表面越光滑,其材料的磨损量越小。然而,近年来的研究表明,具有特定的几何和表层结构的表面具有比光滑形态的表面更好的耐磨性能。为了加工出具有一定规则、尺寸的图案,表面织构化技术被提出并逐渐成为表面工程领域的研究热点。表面织构所处理的对象涵盖了高分子、金属、陶瓷等材料,运用的领域如机械摩擦学、光电学、生物学等。钛合金的导热系数小,在高温环境中易氧化且对粘着磨损较为敏感,使其机械加工的成本和难度增大。针对钛合金在耐磨性能和生物相容性方面存在的问题,目前应用较为广泛的表面织构方法主要有:①接触式织构:表面喷丸处理、微切削加工;②非接触式织构:电火花加工、电子束加工、光刻技术、激光织构;③多元化织构:多种表面改性技术的协同织构。这些表面织构的方法在一定程度上可以改善钛合金的耐磨损性能和生物相容性,但都存在着一些缺陷,制约着这些技术更有效地应用于钛合金表面的改性。

1.1 钛合金表面织构及其摩擦学性能

目前,国内外利用表面织构技术改善钛合金基材的摩擦学性能已开展深入的研究。研究发现,织构前后钛合金表面摩擦性能的改善主要归因于形貌储屑(如图1所示)、表面硬度、表面残余应力以及化学成分等方面。织构形貌之间存在

性能上的差异,与织构的参数、测试的条件以及润滑介质等有着密切的联系。在钛合金表面织构出微米级和纳米级的复杂三维结构,其代表性的图案有:圆凹坑型^[13-14]、凸包形^[15]、圆柱形^[12]、沟^[16]和槽型^[5-6]等。Kurnari 等^[6]对激光织构的线条和凹坑几何图案对钛合金(Ti-6Al-4V)表面磨损性能的影响开展了详细的研究,测试分析表明:表面微米硬度和氧化物相含量(如金红石、锐钛矿和 Ti_2O_3)的提高可以显著地增强 Ti-6Al-4V 表面的抗磨损性能,在干摩擦的条件下抗磨损方面凹坑形貌比线条形貌更为优越。Pratap 等^[17]证实了微切削加工扁平、半球形和锥形端面几何形状的圆形微酒窝在髋关节假体的体外摩擦条件下,具有极佳的储屑能力,表面展示出良好的减摩性能;表面硬度的提高增强了表面的耐磨损性。Hu 等^[18]和 Ripoll 等^[19]观察了不同微凹密度的激光表面织构化对 Ti-6Al-4V 摩擦学性能的影响,在低负载和低转速条件下纹理表面具有 44% 的圆窝密度时,呈现出稳定且较低摩擦因数,表明适当密度的织构图案有助于基材表面摩擦性能的改善。除此之外, Wu 等^[20]通过调整激光织构化后的凹坑的深度和距离,可以提高 Ti-6Al-4V 表面的摩擦因数和耐磨性能。表明织构的参数对表面摩擦学性能的改善具有至关重要的影响。

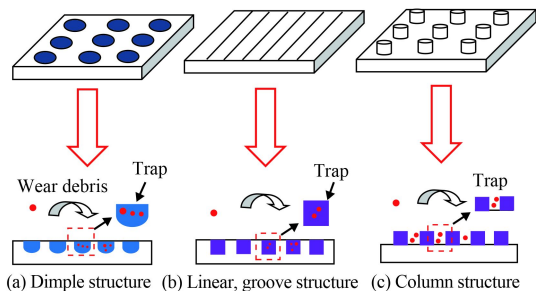


图1 表面织构形貌的储屑作用示意图

Fig.1 Schematic diagram of storage chip of surface texturing

低于基材水平面的结构,表现出一定的储屑功能。然而形貌的储屑作用具有时效性。与对磨材料长期的摩擦,往往会造成织构表面形貌的破损,使其储屑性能下降甚至消失。为此,钛合金表面构建重熔层受到了研究学者的广泛关注。电子束加工技术作用于钛合金表面使得基材快速熔化、流动、堆积并重新凝固。通过控制电子束的束流参数和扫描波形,从而在钛合金表面快速织

构出各种微结构。Walker 等^[21]揭示出电子束熔炼后的 Ti-6Al-4V 表面均匀的马氏体层有助于提高钛合金表面的机械性能。Tan 等^[22]结合试验和模拟建立了电子束熔炼处理 Ti-6Al-4V 的厚度依赖微观结构的研究,他们发现 β 间距随着厚度的增加而不断增加,导致显微硬度明显下降,有限元方法模拟显示,在电子束熔化期间的冷却速率和热分布过程有利于马氏体的形成,试验和建模的结果进一步证实了电子束加工有利于改善 Ti-6Al-4V 的机械性能。Wang 等^[23]利用电子束加工对叶轮进行表面处理后发现,处理后的叶轮表现出较高的硬度,其机械性能得到明显提高,结果揭示出电子束加工可以织构复杂形状工业部件。

为减少硬质表层的剥落所引起耐磨性能的降低,梯度化增强钛合金骨植入体材料的疲劳磨损显得尤为重要。喷丸处理能良好地保持钛合金表面完整性,并且减少基材表面缺陷和局部应力集中的影响,在处理的表面形成残余应力场,有效地提升钛合金材料的疲劳磨损。Ganesh 等^[24]采用表面喷丸技术对 Ti-6Al-4V 和 Ti-6Al-7Nb 合金表面进行喷丸处理,他们发现相对于原始的表面,喷丸处理后,两种钛合金表面疲劳磨损性能的改善归因于表面硬化。Liu 等^[25]分析喷丸处理后块状粗晶 TC4 钛合金表面的梯度纳米晶结构。结果表明残余应力层的厚度可达 160 μm ,硬度随表面深度从 486 HV_{0.025} 向基体中 315 HV_{0.025} 梯度变化。基于传统喷丸形成的残余压应力层深度有限,难以加工具有特殊形状的疲劳件。Maawad 等^[26]通过先进的激光喷丸技术对钛合金进行表面处理后发现,相比较常规喷丸,激光喷丸在表面产生的残余压应力层更深,更能提高 Ti-2.5Cu 的疲劳性能,材料微观组织中 β 相体积分数越高其表面的残余应力越大。

尽管单一的加工过程可以改善钛合金表面的耐磨性能,但钛合金较差的摩擦学性能使得织构所能改善的程度非常有限。为此,Yao 等^[27]结合 4 种加工过程(铣削、抛光、喷丸和抛光),探究了 4 种组合工艺对钛合金表面完整性和疲劳寿命的影响。他们发现钛合金经过 MPSP(铣削、抛光、喷丸和抛光)的组合加工过程,其表面形貌最为规则,呈现具有波峰和波谷的狭窄纹理,可以获得更长的疲劳寿命。然而,织构的形貌在高载荷和

高滑动速度等恶劣摩擦条件下非常容易被破坏,造成织构的形貌所能起到的改善效果难以最大化。为了扩宽钛合金作为骨植入体材料在生物医学领域更为广泛的应用,多元化织构策略被开发应用于提高钛合金基材的耐磨性能。类金刚石薄膜(DLC 薄膜)由于具有良好的生物相容性,对活细胞没有毒性且在生理环境中较稳定,已成为医用材料领域的热点。基于硬质涂层优异的硬度和耐磨特性,He 等^[28]采用激光表面织构法在钛合金表面制备出不同密度的微酒窝形貌,然后通过磁控溅射法在织构的形貌表面沉积 DLC 薄膜。考察材料在干摩擦和液体润滑条件下的摩擦学行为。结果表明:44% 面积密度的微酒窝形貌结合 DLC 薄膜的表面能有效地提高钛合金基体的减摩性能。其减摩的原因归结于在滑动的过程中,微酒窝结构对磨屑的储存作用,以及微酒窝形貌诱导石墨化。此外,24% 面积密度的织构试样具有优异的耐磨性。Zhao 等^[29]结合了激光表面织构和激光气体合金化的优点,在 Ti-35 Nb-7Zr-5TA 合金表面原位形成 TiN 涂层。与未处理样品相比,织构 TiN 涂层试样的磨损率和摩擦因数均显著降低。

1.2 钛合金表面织构及其生物相容性

组织工程和再生医学为治疗众多骨科疾病提供了许多有效的策略,大量的研究表明,作为临时基质的植入材料对新骨组织的生长具有特殊的诱导作用。然而,钛合金表面的生物惰性制约了钛合金基材作为骨植入体材料在生物医学领域的广泛应用。为改善钛合金骨植入体材料表面的生物活性,许多表面织构方法被采纳并取得了良好的研究成果。Harcub 等^[30]通过详细的细胞试验证实电火花加工处理后的 Ti-6Al-4V 样品表面较 TiO₂ 涂覆的表面,其为 MG 63 细胞的粘附、生长和活力提供了更好的基板。为了进一步提高钛合金基材的生物相容性,Stráský 等^[31]结合 3 种表面处理方法:电火花加工、化学刻蚀和喷丸处理。先利用电火花加工增大样品表面的粗糙度,增强钛合金样品的生物相容性,然后利用化学刻蚀除去表面层,同时产生部分的纳米结构,有助于增强骨细胞的增殖。Chen^[32]和 Branemark^[33]报道了激光表面织构的纹理通过增加表面的粗糙度可以有效地改善细胞黏附。Cunha 等^[12]报道了激光诱导

的周期性表面结构和纳米柱可以改善人骨髓充质干细胞的成骨细胞分化。研究表明粗糙度对细胞黏附的影响也并非越大越好, Solar^[34]证实在所考察的粗糙度范围内 (1~100 nm) 影响细胞黏附方面, 均方根粗糙度为 30 nm 时细胞黏附最佳。这一结果表明表面织构并不是加工的越粗糙越好。Raimbault 等^[35]通过缜密的试验证实了细胞的扩散受晶粒大小的直接影响。Hallab 等^[36]则通过分析材料织构前后表面能的变化, 得出表面能在影响细胞粘附和增殖方面优于表面粗糙度。Kumari 等^[6]分析织构表面成分的变化发现, 激光织构处理后表面钛的氧化物相明显增多, 使得表面磷酸钙沉积速率得到显著提高, 从而提高了表面的生物活性。细胞附着研究发现, 与原始 Ti-6Al-4V 表面相比, 细胞密度降低。微凹纹理表面细胞减少最多, 并且细胞沿纹理表面方向与织构的线条形貌一致。Scotchford 等^[37]通过光刻技术制造具有表面图案 (微米级的条纹和圆点) 的双金属样品, 并证明连接有蛋白纤维胶原的细胞较易在 TiO₂、Nb₂O₅ 及 V₂O₅ 上生长, 表明这种光刻技术织构的表面具有良好的生物相容性。

表面织构对钛合金表面生物相容性的改善不仅仅依赖于构建的微纳米结构和钛的氧化物相生成, 表面润湿性的影响也是至关重要的。植入体材料的表面能和润湿性会直接作用于表面的蛋白质吸附、细胞黏附以及其他的细胞行为。图 2 为纳米表面蛋白质和细胞行为变化。植入体材料表面适度的润湿性会增强蛋白质吸附, 所形成的微环境能够促进骨细胞的生长, 有利于材料表面与生物环境、细胞扩散和细胞粘附之间的相互作用^[38]。

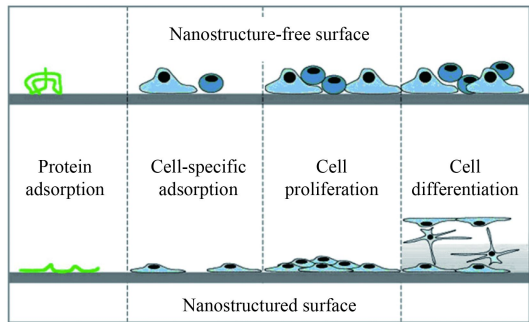


图 2 纳米表面的蛋白质和细胞行为变化^[38]

Fig.2 Changes in protein and cell behavior on the nanoscale topography^[38]

2 表面织构化的作用机理

2.1 表面织构化对钛合金表面摩擦学性能的作用机理

关于钛合金的表面织构化的方法很多, 通过不同的表面织构方法, 可以不同程度地改善钛合金的摩擦学性能, 表面织构化对钛合金摩擦学性能的作用机理归纳为以下几个方面: ①表面织构通过减少钛合金表面缺陷、表面裂纹和局部应力集中, 在表面形成残余应力场, 从而提高钛合金材料的耐磨损性能; ②增加表面的完整性, 通过形成氧化层提高表面的微观硬度, 或结合硬质涂层, 提高钛合金材料的耐磨损性能; ③织构的孔、沟和槽等, 在摩擦的过程中, 存储磨屑, 改善钛合金材料的粘着磨损; ④织构的形貌具有存储润滑剂的作用, 改变钛合金表面的润滑状态, 提高钛合金材料的摩擦学性能。

2.2 表面织构化对钛合金表面生物相容性的改善机制

表面织构化对钛合金基材表面的生物相容性的改善机制主要归纳为以下几点: ①钛合金表面粗糙度、晶粒大小和润湿性能的适度改善, 有利于细胞的粘附与生长; ②织构后的钛合金表面形成含钛的氧化物层, 以锐钛矿和金红石为代表的活性涂层, 增加了表面的生物活性; ③孔、沟和槽型结构的存在, 有助于磷酸钙的沉积, 形成类似人骨的结构, 有助于促进成骨细胞的黏附、增殖和分化。

3 表面活性涂层的构建

钛合金表面存在的钝化层, 使其表面呈现出生物惰性, 在植入人体后容易与机体发生排斥作用; 并且在生理环境中及负载条件下的耐磨性能较差, 尤其对粘着磨损较为敏感, 在人体长期使用的过程中, 易造成内固定系统的松动, 影响钛合金材料作为生物植入体材料更广泛的应用。提高钛合金材料的生物相容性和耐磨损性能, 已经成为国内外研究学者关注的热点和亟待解决的难点。为此, 许多活性涂层的构建方法被运用, 目前较为常用的方法有: 酸碱处理、热氧化法、溶胶-凝胶法、电化学沉积法、阳极氧化法以及微弧氧化法等。钛合金表面构建的生物活性涂层为植

人体周围的成骨细胞的生长提供铆钉点,并且负载的生物活性离子或生长因子具有长期缓释效应以改善成骨细胞的生物行为。目前,生物活性涂层主要分为4类:无机活性涂层、有机活性涂层、有机-无机复合涂层以及类生物表面活性智能涂层。

3.1 无机生物涂层

近几年里,无机生物涂层的构建研究与应用已取得积极的进展。从单一的磷灰石涂层逐渐衍生出多种生物活性复合无机涂层。磷灰石是自然人骨组成的主要无机成分,构建羟基磷灰石和磷酸三钙涂层,具有近似自然骨的钙磷比(1.71),展示出良好的生物应用前景。Jonášová等^[39]利用酸碱处理的方法研究了钛表面仿生磷灰石的形成,他们发现NaOH处理的钛表面,即使在模拟体液(SBF)中20天,所形成的磷灰石(HCA)层是不均匀的,钛在HCl中酸蚀处理后通过形成规则的微粗糙度表面,可以为原位磷灰石的形成提供生长条件,两步HCl酸化处理后再经过NaOH处理,钛表面的磷灰石成核均匀,磷灰石沉积的厚度随着浸泡的时间增加而增加,这种酸碱处理钛表面的磷灰石形成的过程类似于生物活性玻璃。Mardali等^[40]对比混合酸和碱的不同处理方法对钛表面在模拟体液中活性层形成的差异,他们发现HCl-HF-H₃PO₄混合酸处理的钛表面在模拟体液中浸泡5天,相比较其他两组(NaOH和HF-HNO₃-H₂O处理)形成的磷灰石的Ca/P比为1.55更接近人体内磷灰石。Ueno等^[41]先利用酸蚀处理钛棒和片,然后在黑暗的环境条件下储存4周,将经过和未经过紫外光预处理的钛棒放置在具有(接触愈合)或不具有(间隙愈合)接触先天皮质骨的大鼠股骨中,研究钛植入体在治疗2周后进行生物力推入试验,发现紫外光处理的植入物上所形成的骨组织展示出比未处理的钛上所形成的Ca/P比率更高,在紫外光处理的钛盘上培养物中的股骨骨膜细胞和骨髓衍生的成骨细胞中的细胞增殖、碱性磷酸酶活性和钙沉积的速率比未处理的圆盘上的培养物中更大。钛合金植入物材料经过紫外线治疗可显著地改善界面的骨形成能力。

除了应用最广的磷灰石涂层,生物活性玻璃和TiO₂薄膜等无机涂层对钛合金基材的生物相容性同样展示出优异的改善效果。Cattini等^[42]利用悬浮等离子喷涂在Ti-6Al-4V表面构建了生物活

性玻璃涂层,该生物活性玻璃粉末由4.7% Na₂O, 42.3% CaO, 6.1% P₂O₅, 和46.9% SiO₂组成,模拟体液浸泡试验证明,整个反应动力学,浸泡的第一天受涂层的孔隙率和结晶度的影响。该涂层的厚度和力学性能足以用于骨科植入物的生物医学应用。Advincula等^[43]在Ti-6Al-4V材料表面构建含TiO₂的生物涂层,MC3T3-E1成骨细胞粘附试验和体外矿化试验表明溶胶凝胶法构建的生物涂层含有丰富羟基的TiO₂,与钝化相比,其表面含有更多的细胞附着,证明了溶胶凝胶可以提高Ti-6Al-4V表面的生物相容性。Mendonca等^[44]在钛圆片上分别构建了含TiO₂、ZrO₂以及Al₂O₃的纳米涂层,他们发现具有纳米级氧化铝的表面可以极大地改变基因表达。构建的这三种涂层可以改善骨结合反应从而提供快速且可靠的骨与植入体的结合。Zhu等^[45]通过结合水热技术和化学氧化处理,在钛螺钉表面构建生物活性钛酸钙(CaTiO₃)涂层,结果表明在CaTiO₃包覆的表面上生长的细胞比没有任何表面修饰的钛螺钉表面上生长的细胞具有更高的增殖速率,CaTiO₃涂层改善钛螺钉的表面生物黏附特性,涂覆有CaTiO₃的钛螺钉的生物相容性得到明显的提高。Asgar等^[46]用电泳沉积法在钛合金(Ti6Al4V)上制备镁功能化氧化石墨烯涂层。制备涂层后材料表面接触角由原始表面的95.4°降至42.1°,亲水性的改善使得表面细胞存活率得到明显提高。

构建单一的磷灰石涂层(或TiO₂涂层)由于涂层与基材之间的残存应力,使得涂层与钛合金植入体材料的结合强度不高,易发生早起涂层的脱落。为增强涂层与基材的结合力,多种无机材料被添加到磷灰石涂层中。Pei等^[47]通过将修饰的单壁碳纳米管添加到电解质中,运用电化学沉积法成功地将不同浓度的单壁碳纳米管掺入到磷灰石涂层中,所制得的复合涂层均匀且无裂纹,与纯磷灰石涂层相比,单壁碳纳米管/磷灰石复合涂层具有更高的结晶度,其结合强度比纯磷灰石涂层的高约70%,最高可达到25.7 MPa,体外细胞试验结果表明所构建的复合涂层具有更高的体外生物活性。Liu等^[48]一步微弧氧化法在钛表面上制备羟基磷灰石(HA)/TiO₂复合涂层。结果表明在处理的早期阶段可以得到絮状结构。随着处理时间的延长,表面出现Ca-P沉淀物增多,絮状形态转

变为板状形态。然后板状钙和磷酸盐自组装形成花状磷灰石, Ca/P 比逐渐降低, 说明扩散到涂层中的 Ca^{2+} 离子数量比 PO_4^{3-} 或 HPO_4^{2-} 下降速度更快。磷灰石与 TiO_2 涂层之间的粘合强度得到改善。这种改善是由于在一步微弧氧化的早期阶段同时形成的磷灰石和 TiO_2 层之间的互锁作用。Cattini 等^[49]利用等离子喷涂技术制备出 HA 与生物活性玻璃梯度复合涂层, 涂层与基材表面结合的更加稳定, 并且生物相容性显著提高。

3.2 有机活性涂层

有机活性涂层通常以接枝、化学吸附以及分子沉积等自组装方式, 将具有生物活性的有机分子修饰在基材上, 从而改善基材表面的生物活性。

Picchio 等^[50]以丙烯酸单体为原料, 采用不同功能化程度的高甲基化酪蛋白, 在无乳化剂乳液聚合中, 制备出具有一定接枝度的聚合物/酪蛋白纳米复合涂层, 为改善基材的相容性提供了新的策略。Warszyńska 等^[51]采用层-层组装技术制备了 α 、 β -酪蛋白和聚 L -精氨酸多层膜。(PLArg/酪蛋白) 薄膜在 0.15 M NaCl 中沉积, 薄膜厚度随层数呈指数状快速增长。他们发现 α -酪蛋白的薄膜比 β -酪蛋白的略厚。膜在含有 HEPES 缓冲液的中性和弱碱性条件下保持稳定; 在高离子强度条件下, 薄膜膨胀, 但溶胀是可逆的。所形成的薄膜中的酪蛋白在 CaCl_2 溶液中易与钙离子发生结合, 这有利于改善生物植入体材料表面的生物矿

化。Li 等^[52]在酪蛋白天然钙结合性能的启发下, 以壳聚糖为聚阳离子, 制备了 (酪蛋白/壳聚糖) n 多层膜, 以促进生物矿化、细胞粘附和分化。体外矿化试验表明, 多层膜具有较多的羟基磷灰石晶体沉积。将人骨髓间充质干细胞 (HMSCs) 接种于膜上。经荧光素二乙酸酯 (FDA)、细胞骨架染色、MTT 法、成骨标记基因表达、碱性磷酸酶 (ALP) 活性和钙沉积定量检测, 发现这些多层膜对 HMSCs 的粘附、增殖和成骨分化有明显的促进作用。Qin 等^[53]采用逐层沉积法, 在基材表面制备了功能性的壳聚糖/酪蛋白磷肽复合涂层。该复合涂层具有树枝状形貌, 具有较强的亲水性, 并与基材共价结合 (如图 3 所示)。在壳聚糖/酪蛋白磷肽复合涂层上接种 MC3T3-E1 细胞, 未见细胞毒性。在复合涂层上培养的 MC3T3-E1 细胞中, 骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) mRNA 表达明显上调, 是裸基质培养细胞的两倍。骨保护素 (OPG)mRNA 表达和 OPG/核因子受体激活剂 B 配体 (RANKL)mRNA 比值分别增加 5 倍和 55 倍。这些结果表明壳聚糖/酪蛋白磷肽复合涂层在骨科植入物中有潜在的应用前景。

Arnould 等^[54]在室温条件下, Ti 基材料通过在 0.001 mol/L $\text{PO}_3\text{H}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{PO}_3\text{H}_2$ 溶液中浸泡, 使得表面自组装有机磷酸分子的复合薄膜, 模拟体液中浸泡 10 天, 结果表明构建的含有机磷酸分子的复合薄膜可以提高钛表面的生物活性。Zhang 等^[55]通过分层自组装在钛合金植入体材料表面构

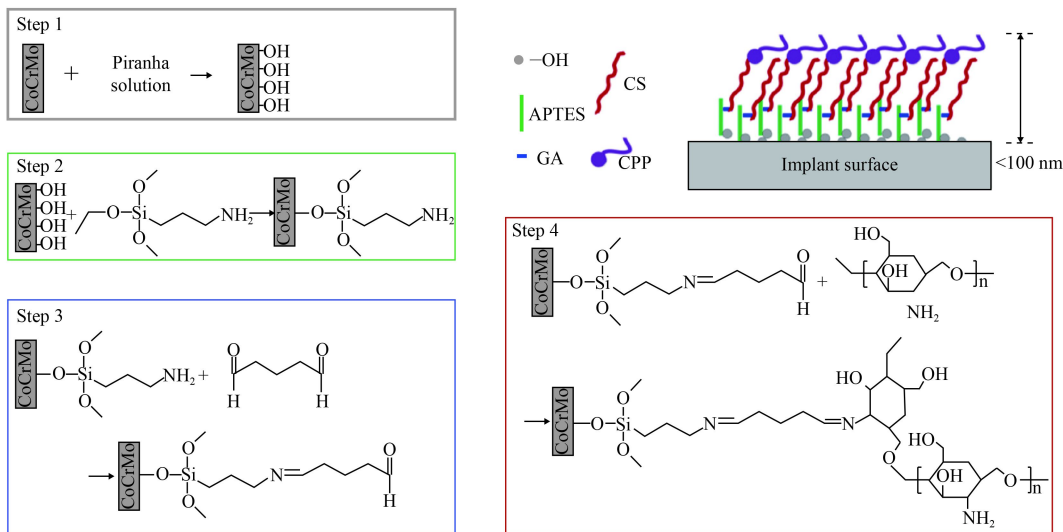


图3 酪蛋白磷肽与种植体表面共价耦合的原理图^[53]

Fig.3 Schematic representation of the covalent coupling of CPP to implant surface via the layer-by-layer technique^[53]

建了多巴胺修饰的透明质酸/壳聚糖生物活性多层膜。该多层膜显著降低了钛合金的接触角,显著改善表面的润湿性。该多层膜有助于成骨细胞的增殖,有望应用于骨科植入体材料表面改性。

3.3 有机-无机复合涂层

无机涂层具有高强度、性能稳定等优点的同时,暴露出脆性较大,且构建成本较高的缺点。有机涂层的成膜性、柔韧性以及与基材的结合力较好,然而其耐磨性能较差,难以单独构建微米结构。因此,单一的构建无机涂层或有机涂层,往往无法胜任植入体材料表面生物活性的改善。“有机-无机杂化材料”概念的提出综合了两种涂层的优点,弥补两种的不足之处,起到互补的作用。Catauro等^[56]以氧化锆和聚ε-己内酯(PCL)为基体的有机-无机杂化涂层采用溶胶-凝胶浸涂技术涂覆在Ti-4植入体表面,在不改变原有Ti-4表面优异的钝化性能的同时,可以改善Ti-4表面的生物活性。Molaei等^[57]通过电泳沉积法在钛基板上构建壳聚糖/埃洛石纳米管复合涂层,该复合涂层具有较好的诱导磷灰石形成能力,并且可显著提高钛基材的耐腐蚀性能。Jun等^[58]将质量分数2%壳聚糖(85%脱乙酰化)溶解到2%乙酸溶液中,得到的溶液以不同的体积比与硅溶胶(含质量分数15%Ca和5%P)混合,室温条件下,在Ti表面构建二氧化硅凝胶/壳聚糖复合薄膜。当浸泡在模拟体液中,所构建的薄膜可以诱导磷灰石快速沉淀使表面具有优异的骨生物活性,成骨细胞培养和碱性磷酸酶检测表明制得的薄膜具有良好的生物活性及细胞相容性。

3.4 类生物表面活性智能涂层

自然界中具有独特功能的生物表面,为人类获取特殊需求提供学习的参照模板。生物表面活性涂层可实现自主性调节、响应性表达以及自我完善等功能。传统涂层单一功能特性且无法自主调节的特点严重限制涂层更为广泛的应用。为此,研究学者通过模仿生物表面,开发出多种类生物表面活性智能涂层。现阶段,类生物表面活性智能涂层在生物医学上以响应性药物释放的应用为主。Jiang等^[59]研究了一种具有生物相容性的钛基金属有机骨架(MOF)MIL-125(MIL)作为一种潜在的pH控制的药物载体,这种金属有机骨架在

酸性条件下促进药物的释放,无需任何繁琐的后修饰。MTT法和共聚焦显微图像证实了其良好的生物相容性。Lin等^[60]以香豆素修饰的介孔生物活性玻璃为给药载体,研究了菲作为模型药物的药物储存/释放特性。如图4所示,紫外光(>310 nm)辐照可诱导香豆素修饰生物活性玻璃的光二聚,导致孔洞与环丁烷二聚体关闭,并在介孔中捕获外来菲。然而,用波长较短的紫外光(250 nm)辐照二聚香豆素修饰的生物活性玻璃,可通过环丁烷二聚体的光裂解再生香豆素单体衍生物,从而使捕获的客体分子从中孔中释放出来。在光敏智能给药系统和疾病治疗领域显示出巨大的潜力。

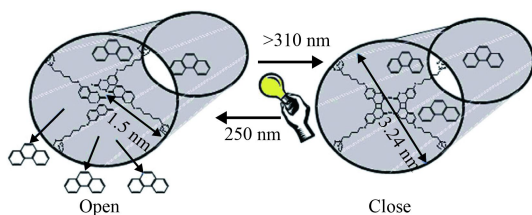


图4 香豆素修饰介孔生物活性玻璃药物的控释^[60]

Fig.4 Controlled release of drug from coumarin-modified MBG^[60]

3.5 生物活性涂层对钛合金表面生物相容性的作用机制

构建的生物活性涂层对钛合金表面生物相容性的作用机制可归纳为以下几点:①表面粗糙度的增大,有助于蛋白质的粘附,从而提高细胞的生物活性;②钛合金表面产生大量带负电的Ti-OH基团,Ti-OH与释放的 Ca^{2+} 结合,然后再与 PO_4^{3-} 共沉积,产生磷灰石^[61],提高表面的生物相容性;③通过氧化形成钛氧化物,在表面形成多孔结构,提高磷灰石的形成能力,有利于新骨的形成及蛋白质的黏附,促进骨细胞繁殖;④接枝、沉积或喷涂等构建生物涂层,具有生物活性因子提高了表面骨诱导能力,与骨组织形成稳定的化学键合,并增强细胞的粘附、增殖和分化,促进骨整合与骨生成。

4 表面织构化与构建生物活性涂层协同作用

基于以上综述,将表面织构化与构建生物活性涂层相结合,以期待获得对钛合金骨植入材料最优的表面改性,实现两者性能上的协同作用。Bellucci等^[62]为改善生物活性玻璃的力学性能差和脆性差的缺点,利用脉冲电子沉积对构建的生物

活性玻璃进行处理。处理后的样品表面具有纳米结构且亲水性和粘附性得到显著增强,表现出良好的生物应用特性。Kim 等^[63]制备出具有微织构微米结构的新型陶瓷/聚合物复合涂层(原理图如图 5 所示),试验结果表明微织构涂层具有较高的变形能力,即使延伸率为 5%,涂层也没有明显的变化,使用生物活性羟基磷灰石和聚 L-乳酸涂层是无法实现的。此外具有生物活性羟基磷灰石/聚 L-乳酸(HA/PLLA)微织构涂层的机械应变 Mg 种植体在体外保持了优良的耐蚀性和生物相容性。

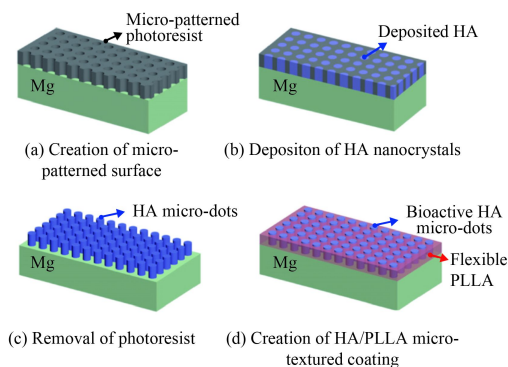


图 5 HA/PLLA 微纹理涂层的构建原理图^[63]

Fig.5 Schematic diagrams showing the creation of the HA/PLLA micro-textured coating layer^[63]

5 总结与展望

钛合金具有较高的比强度、较好的耐腐蚀性能以及良好的韧性,其在生理环境中长期承受循环载荷,易受粘着磨损的影响,表面存在的钝化层易造成钛合金植入体与骨组织之间产生排斥作用,针对椎弓根螺钉固定系统对钛合金基材表面耐磨性能和生物活性的共同需求,钛合金表面的耐磨性能和生物相容性应得到足够的重视。

5.1 存在的主要问题

单一的表面织构技术,所能改善钛合金骨植入体材料的耐磨性以及生物相容性是有限的。目前,应用于提高钛合金基材表面摩擦学性能的形貌以“沟、线、槽以及酒窝等”为主,对于微凸起形貌对钛合金基材的摩擦学性能影响研究较少,相关摩擦学机理尚不清楚。钛合金表面在不同摩擦介质中的磨损机理仍需要完善。

关于复杂 3D 结构的钛合金材料(如钛合金螺钉)表面的精准织构几乎没有报道。表面织构引入的储屑形貌捕捉和存储磨屑的量并不是长期有效

的。对于不同的摩擦副其表现出来的接触状态不一样,表面形貌所起到的作用也应当是各不相同的。在摩擦机理上除了储屑作用外,摩擦学性能的改善往往归因于表面硬度的提高,硬度的提高只是表象,其关键因素可能归因于基材微观组织成分的变化,晶格的转变等。分析表面织构前后钛合金摩擦学性能变化的同时,应更为深入的剖析微观组织的差异,而非泛泛地以硬度的提高来解释。表面织构化在钛合金表面织构出可控的形貌,可在一定程度上改善钛合金的磨损性能和生物相容性,但目前已有的表面织构方法仍然存在不足之处,尤其在织构的形貌破坏之后,其摩擦学性能将会受到严重的影响。是否织构形貌的破损会引起更为严重的磨损,这点也是急需要验证的。

构建生物活性涂层方面,针对不同钛合金骨植入体材料选取合适的生物涂层目前没有准确的参照标准。以笼统的构建方法应对不同的植入体材料是不可取的。关于各种织构化钛合金表面的力学性能分析,模拟以及理论计算较少。值得注意的是,在类生物表面活性智能涂层的构建方面研究相对较浅,所能制得的智能涂层是屈指可数的,这类涂层的开发势必会丰富相关摩擦机理以及生物活性涂层的作用机制。表面织构化与构建生物活性涂层有效的结合及其协同效应有待进一步的探究。

5.2 未来研究重点

为了进一步了解钛合金表面织构化与构建生物活性涂层的作用机理,提高钛合金作为生物植入体的耐磨性能和生物相容性,拓宽钛合金骨植入体材料在生物医学领域的应用,需要在以下几个方面开展更深入的研究工作:

- (1) 三维复杂钛合金基材表面织构方法、作用机理以及特殊环境下的性能研究。
- (2) 新颖性钛合金表面织构化方法的开发和相关机理的探究;多元化织构方法的选择标准及相互之间的协同效应。
- (3) 更为稳定、耐磨且生物相容性好的钛合金表面活性涂层的开发与应用。
- (4) 表面织构化与构建生物活性涂层的结合及其作用机制;织构图案的特殊功能和局部效应;生物涂层的药物缓释和涂层失效修复等研究。
- (5) 表面织构的精准调控,类生物表面涂层的

智能响应以及优化设计;表面仿生织构技术的研究(如3D打印技术等),更为合理地利用仿生图案赋予钛合金表面满足特殊生物医学应用需求。

参考文献

- [1] YAZDI R, GHASEMI H M, WANG C, et al. Bio-corrosion behaviour of oxygen diffusion layer on Ti-6Al-4V during tri-bocorrosion[J]. *Corrosion Science*, 2017, 128: 23-32.
- [2] GEPREEL M A H, NIINOMI M. Biocompatibility of Ti-alloys for long-term implantation[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2013, 20: 407-415.
- [3] GEETHA M, SINGH A K, ASOKAMANI R, et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants-A review[J]. *Progress in Materials Science*, 2009, 54(3): 397-425.
- [4] SUN Q, HU T, FAN H, et al. Thermal oxidation behavior and tribological properties of textured TC4 surface: Influence of thermal oxidation temperature and time[J]. *Tribology International*, 2016, 94: 479-489.
- [5] PFLEGING W, KUMARI R, BESSER H, et al. Laser surface textured titanium alloy (Ti-6Al-V): Part I-Surface characterization[J]. *Applied Surface Science*, 2015, 355: 104-111.
- [6] KUMARI R, SCHARNWEBER T, PFLEGING W, et al. Laser surface textured titanium alloy (Ti-6Al-4V)-Part II - Studies on bio-compatibility[J]. *Applied Surface Science*, 2015, 357: 750-758.
- [7] AMANOV A, SASAKI S. A study on the tribological characteristics of duplex-treated Ti-6Al-4V alloy under oil-lubricated sliding conditions[J]. *Tribology International*, 2013, 64: 155-163.
- [8] YETIM A F, YILDIZ F, VANGOLU Y, et al. Several plasma diffusion processes for improving wear properties of Ti6Al4V alloy[J]. *Wear*, 2009, 267(12): 2179-2185.
- [9] ZHAO Y, WONG S M, WONG H M, et al. Effects of carbon and nitrogen plasma immersion ion implantation on in vitro and in vivo biocompatibility of titanium alloy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(4): 1510-1516.
- [10] XIA W, LINDAHL C, LAUSMAA J, et al. Biomaterialized strontium-substituted apatite/titanium dioxide coating on titanium surfaces[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(4): 1591-1600.
- [11] LIU X, CHU P, DING C. Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications[J]. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 2004, 47(3-4): 49-121.
- [12] CUNHA A, ZOUANI O F, PLAWINSKI L, et al. Human mesenchymal stem cell behavior on femtosecond laser-textured Ti-6Al-4V surfaces[J]. *Nanomedicine*, 2015, 10(5): 725-739.
- [13] SUN Q, HU T, FAN H, et al. Dry sliding wear behavior of TC11 alloy at 500°C: Influence of laser surface texturing[J]. *Tribology International*, 2015, 92: 136-145.
- [14] YUAN S, LIN N M, ZOU J J, et al. Effect of laser surface texturing (LST) on tribological behavior of double glow plasma surface zirconizing coating on Ti6Al4V alloy[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2019, 368: 97-109.
- [15] DUMAS V, GUIGNANDON A, VICO L, et al. Femto-second laser nano/micro patterning of titanium influences mesenchymal stem cell adhesion and commitment[J]. *Bio-medical Materials*, 2015, 10(5): 055002.
- [16] LUO K Y, WANG C Y, LI Y M, et al. Effects of laser shock peening and groove spacing on the wear behavior of non-smooth surface fabricated by laser surface texturing[J]. *Applied Surface Science*, 2014, 313: 600-606.
- [17] PRATAP T, PATRA K. Mechanical micro-texturing of Ti-6Al-4V surfaces for improved wettability and bio-tribological performances[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2018, 349: 71-81.
- [18] HU T, HU L, DING Q. Effective solution for the tribological problems of Ti-6Al-4V: Combination of laser surface texturing and solid lubricant film[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2012, 206(24): 5060-5066.
- [19] RIPOLL M R, SIMIČ R, BRENNER J, et al. Friction and lifetime of laser surface-textured and MoS₂-coated Ti6Al4V under dry reciprocating sliding[J]. *Tribology Letters*, 2013, 51(2): 261-271.
- [20] WU Z, XING Y, HUANG P, et al. Tribological properties of dimple-textured titanium alloys under dry sliding contact[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2017, 309: 21-28.
- [21] WALKER J C, MURRAY J W, NIE M, et al. The effect of large-area pulsed electron beam melting on the corrosion and microstructure of a Ti6Al4V alloy[J]. *Applied Surface Science*, 2014, 311: 534-540.
- [22] TAN X, KOK Y, TAN Y J, et al. Graded microstructure and mechanical properties of additive manufactured Ti-6Al-4V via electron beam melting[J]. *Acta Materialia*, 2015, 97: 1-16.
- [23] WANG P, TAN X, NAI M L S, et al. Spatial and geometric-based characterization of microstructure and microhardness for an electron beam melted Ti-6Al-4V component[J]. *Materials & Design*, 2016, 95: 287-295.
- [24] GANESH B K C, SHA W, RAMANAIAN N, et al. Effect of shotpeening on sliding wear and tensile behavior of titanium implant alloys[J]. *Materials & Design*(1980-2015), 2014, 56: 480-486.
- [25] LIU Y G, LI H M, LI M Q. Characterization of surface layer

- in TC17 alloy treated by air blast shot peening[J]. *Materials & Design* (1980-2015), 2015, 65: 120-126.
- [26] MAAWAD E, SANO Y, WAGNER L, et al. Investigation of laser shock peening effects on residual stress state and fatigue performance of titanium alloys[J]. *Materials Science and Engineering: A*, 2012, 536: 82-91.
 - [27] YAO C, WU D, MA L, et al. Surface integrity evolution and fatigue evaluation after milling mode, shot-peening and polishing mode for TB6 titanium alloy[J]. *Applied Surface Science*, 2016, 387: 1257-1264.
 - [28] HE D, ZHENG S, PU J, et al. Improving tribological properties of titanium alloys by combining laser surface texturing and diamond-like carbon film[J]. *Tribology International*, 2015, 82: 20-27.
 - [29] ZHAO X, ZHANG P, WANG X, et al. In-situ formation of textured TiN coatings on biomedical titanium alloy by laser irradiation[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2018, 78: 143.
 - [30] HARCUBA P, BAČÁKOVÁ L, STRÁSKÝ J, et al. Surface treatment by electric discharge machining of Ti-6Al-4V alloy for potential application in orthopaedics[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2012(7): 96-105.
 - [31] STRÁSKÝ J, HAVLÍKOVÁ J, BAČÁKOVÁ L, et al. Characterization of electric discharge machining, subsequent et aling and shot-peening as a surface treatment for orthopedic implants[J]. *Applied Surface Science*, 2013, 281: 73-78.
 - [32] CHEN J, ULERICH J P, ABELEV E, et al. An investigation of the initial attachment and orientation of osteoblast-like cells on laser grooved Ti-6Al-4V surfaces[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2009, 29(4): 1442-1452.
 - [33] BRANEMARK R, EMANUELSSON L, PALMQUIST A, et al. Bone response to laser-induced micro- and nano-size titanium surface features[J]. *Nanomedicine*, 2011, 7(2): 220-227.
 - [34] SOLAŘ P, KYLIÁN O, MAREK A, et al. Particles induced surface nanoroughness of titanium surface and its influence on adhesion of osteoblast-like MG-63 cells[J]. *Applied Surface Science*, 2015, 324: 99-105.
 - [35] RAIMBAULT O, BENAYOUN S, ANSELME K, et al. The effects of femtosecond laser-textured Ti-6Al-4V on wettability and cell response[J]. *Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications*, 2016, 69: 311-320.
 - [36] HALLAB N J, BUNDY K J, O'CONNOR K, et al. Evaluation of metallic and polymeric biomaterial surface energy and surface roughness characteristics for directed cell adhesion[J]. *Tissue Engineering Part A*, 2001, 7(1): 55-71.
 - [37] SCOTCHFORD C A, BALL M, WINKELMANN M, et al. Chemically patterned, metal-oxide-based surfaces produced by photolithographic techniques for studying protein- and cell-interactions. II : Protein adsorption and early cell interactions[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(7): 1147-1158.
 - [38] MENDON A G, MENDON A D B S, ARAG, O F J L, et al. Advancing dental implant surface technology-from micron- to nanotopography[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(28): 3822-3835.
 - [39] JONÁŠOVÁ L, MÜLLER F A, HELEBRANT A, et al. Biomimetic apatite formation on chemically treated titanium[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(7-8): 1187-1194.
 - [40] YOUSEFPOUR M, AFSHAR A, CHEN J, et al. Bioactive layer formation on alkaline-acid treated titanium in simulated body fluid[J]. *Materials & Design*, 2007, 28(7): 2154-2159.
 - [41] UENO T, YAMADA M, SUZUKI T, et al. Enhancement of bone-titanium integration profile with UV-photofunctionalized titanium in a gap healing model[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(7): 1546-1557.
 - [42] CATTINI A, ŁATKA L, BELLUCCI D, et al. Suspension plasma sprayed bioactive glass coatings: Effects of processing on microstructure, mechanical properties and in-vitro behaviour[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2013, 220: 52-59.
 - [43] ADVINCULA M C, RAHEMTULLA F G, ADVINCULA R C, et al. Osteoblast adhesion and matrix mineralization on sol-gel-derived titanium oxide[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(10): 2201-2212.
 - [44] MENDONÇA G, MENDONÇA D B S, SIMÕES L G P, et al. The effects of implant surface nanoscale features on osteoblast-specific gene expression[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(25): 4053-4062.
 - [45] ZHU Y H, WANG X K, ZHOU Y L, et al. In situ formation of bioactive calcium titanate coatings on titanium screws for medical implants[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(58): 53182-53187.
 - [46] ASGAR H, DEEN K M, RAHMAN Z U, et al. Functionalized graphene oxide coating on Ti6Al4V alloy for improved biocompatibility and corrosion resistance[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, 94: 920-928.
 - [47] PEI X, ZENG Y, HE R, et al. Single-walled carbon nanotubes/hydroxyapatite coatings on titanium obtained by electrochemical deposition[J]. *Applied Surface Science*, 2014, 295: 71-80.
 - [48] LIU S, LI B, LIANG C, et al. Formation mechanism and adhesive strength of a hydroxyapatite/TiO₂ composite coating on a titanium surface prepared by micro-arc oxidation[J]. *Applied Surface Science*, 2016, 362: 109-114.
 - [49] CATTINI A, BELLUCCI D, SOLA A, et al. Microstructural

- design of functionally graded coatings composed of suspension plasma sprayed hydroxyapatite and bioactive glass[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2014, 102(3): 551-560.
- [50] MATÍAS L P, MARIO C G P, MARÍA J B, et al. Acrylic/casein latexes with controlled degree of grafting and improved coating performance[J]. *Progress in Organic Coatings*, 2016, 101: 587-596.
- [51] SZYK-WARSZYŃSKA L, KILAN K, SOCHA R P. Characterization of casein and poly-L-arginine multilayer films[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2014, 423: 76-84.
- [52] LI Y, ZHENG Z, CAO Z, et al. Enhancing proliferation and osteogenic differentiation of HMSCs on casein/chitosan multilayer films[J]. *Colloids & Surfaces B, Biointerfaces*, 2016, 141: 397-407.
- [53] QIN L, DONG H, MU Z, et al. Preparation and bioactive properties of chitosan and casein phosphopeptides composite coatings for orthopedic implants[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 133: 236-244.
- [54] ARNOULD C, VOLCKE C, LAMARQUE C, et al. Titanium modified with layer-by-layer sol-gel tantalum oxide and an organodiphosphonic acid: A coating for hydroxyapatite growth[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, 336(2): 497-503.
- [55] ZHANG X, LI Z, YUAN X, et al. Fabrication of dopamine-modified hyaluronic acid/chitosan multilayers on titanium alloy by layer-by-layer self-assembly for promoting osteoblast growth[J]. *Applied Surface Science*, 2013, 284: 732-737.
- [56] CATAURO M, BOLLINO F, PAPAIE F, et al. Corrosion behavior and mechanical properties of bioactive sol-gel coatings on titanium implants[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2014, 43: 375-382.
- [57] MOLAEI A, AMADEH A, YARI M, et al. Structure, apatite inducing ability, and corrosion behavior of chitosan/halloysite nanotube coatings prepared by electrophoretic deposition on titanium substrate[J]. *Materials Science & Engineering: C*, 2016, 59: 740-747.
- [58] JUN S H, LEE E J, YOON S W, et al. A bioactive coating of a silica xerogel/chitosan hybrid on titanium by a room temperature sol-gel process[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(1): 302-307.
- [59] JIANG K, ZHANG L, HU Q, et al. A biocompatible Ti-based metal-organic framework for pH responsive drug delivery[J]. *Materials Letters*, 2018, 225: 142-144.
- [60] LIN H M, WANG W K, HSIUNG P A, et al. Light-sensitive intelligent drug delivery systems of coumarin-modified mesoporous bioactive glass[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(8): 3256-3263.
- [61] KIZUKI T, TAKADAMA H, MATSUSHITA T, et al. Preparation of bioactive Ti metal surface enriched with calcium ions by chemical treatment[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(7): 2836-2842.
- [62] BELLUCCI D, BIANCHI M, GRAZIANI G, et al. Pulsed Electron Deposition of nanostructured bioactive glass coatings for biomedical applications[J]. *Ceramics International*, 2017: S0272884217318576.
- [63] KIM S M, KANG M H, KIM H E, et al. Innovative micro-textured hydroxyapatite and poly(L-lactic)-acid polymer composite film as a flexible, corrosion resistant, biocompatible, and bioactive coating for Mg implants[J]. *Materials Science & Engineering: C*, 2017, 81: 97-103.