冷喷涂技术在生物医学领域中的应用及展望

刘奕[1]，所新坤[1]，黄晶[1]，新家光雄[2]，李华[1]

（1.中国科学院宁波材料技术与工程研究所，海洋新材料与应用技术重点实验室，浙江省海洋与防护技术重点实验室，浙江 宁波 315201；2.东北大学金属材料研究所 生物材料科学实验室，日本 仙台 980-8577）

摘 要：冷喷涂技术（cold spray technology）是一类赋予材料表面特殊性能的重要手段。概述了冷喷涂技术在制备温度敏感生物材料加工领域的优势，并重点综述了利用冷喷涂技术制备的典型生物材料。目前，冷喷涂沉积永久性植入金属材料，如 Ti 合金、Fe 基合金、Co-Cr 合金和可降解金属材料 Mg 合金等技术相对成熟。近年来随着冷喷涂技术的发展，有效解决和拓展了用于医疗器械表面改性的涂层材料体系，如冷喷涂制备高分子材料超高分子量聚乙烯（UHMWPE）涂层，以及高密度聚乙烯（HDPE）和聚醚醚酮（PEEK）表面冷喷涂制备生物涂层。最值得关注的冷喷涂或真空冷喷涂技术制备陶瓷涂层，如羟基磷灰石（HA）、羟基磷灰石-石墨烯（HA-graphene）以及二氧化钛（TiO_2），在生物医学领域应用具有突破性进展。同时归纳了冷喷涂技术在生物医学领域的研究现状和问题，虽然在针对冷喷涂生物涂层的微观结构、力学行为、腐蚀抗力等方面取得了一定成果，在组织工程、抗菌材料等领域也取得了尝试性突破，但尚缺乏系统的冷喷涂涂层生物学性能表征，涂层与细胞/组织相互作用机理还不明确，相关的临床研究欠缺。最后，在此基础上，展望了未来生物材料朝功能化和个性化医疗方向的发展方向。冷喷涂技术在功能化载药涂层的低温制备和个性化医疗器械增材制造等领域将有更大的应用空间，并给新型生物材料的表面改性带来更多机遇和可能。

关键词：冷喷涂技术；生物医疗；生物材料；生物学特性

中图分类号： **文献标识码：**A **文章编号：**1001-3660(2016)09-0025-07

DOI：10.16490/j.cnki.issn.1001-3660.2016.09.004

Applications and Perspectives of Cold Spray Technique in Biomedical Engineering: A Review

LIU Yi[1], SUO Xin-kun[1], HUANG Jing[1], NIINOMI Mitsuo[2], LI Hua[1]

(1.Key Laboratory of Marine Materials and Related Technologies, Zhejiang Key Laboratory of Marine Materials and Protective Technologies, Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315201, China; 2.Department of Biomaterial Science, Institute for Materials Research, Tohoku University, Sendai 980-8577, Japan)

收稿日期：2016-04-18；**修订日期：**2016-06-21

Received：2016-04-18；**Revised：**2016-06-21

基金项目：国家自然科学基金（31500772，31271017，41476064）；宁波市自然科学基金（2015A610019）；中国博士后科学基金（2016T90554，2014M561800）

Fund：Supported by National Natural Science Foundation of China (31500772, 31271017, 41476064), Ningbo Municipal Natural Science Foundation (2015A610019), and China Postdoctoral Science Foundation (2016T90554, 2014M561800)

作者简介：刘奕（1985—），女，博士，主要从事冷喷涂制备生物医用涂层及材料-细胞界面行为研究。

Biography：LIU Yi (1985—), Female, Ph. D., Research focus: cold spray technology for biomedical applications and biomaterial-cell interactions.

通讯作者：李华（1971—），男，博士，研究员，主要从事热喷涂表面涂层技术和生物材料研究。

Corresponding author：LI Hua (1971—), Male, Ph. D., Professor, Research focus：thermal spray technology and biomaterials.

ABSTRACT: High temperature during coating deposition is still the major hurdle that impedes its application for processing temperature-sensitive, oxygen-sensitive or specially designed materials. Cold spray is an emerging coating technique that offers unique and distinctive coating characteristics, and biocompatible metallic materials (Ti- Fe- Co- and Mg-based alloys), polymers (UHMWPE, HDPE, PEEK) and some ceramics (HA, HA-graphene, TiO_2) have been successfully deposited by cold spray processing for tissue engineering and anti-bacterial applications. For cold sprayed biomedical coatings, extensive knowledge has been gained pertaining to fundamental issues about material selection, coating processing, dynamic coating formation, biological performances, and microstructure-property relations. While some of the biomedical coatings are still in the preclinical testing stage. Knowledge on *in vitro* and *in vivo* behaviors of cold sprayed biomedical coatings at different levels is yet insufficient. This review also provides future perspectives of the promising cold spray technique for fabricating advanced biomedical coatings and 3D printing for making biomedical devices.

KEY WORDS: cold spray; biological application; biomaterials; biological properties

随着全球人口老龄化进程的加快，中青年意外创伤的增加，以及人类对自身健康关注度的提高，医疗产业对生物材料的需求量日益增大，未来生物医疗材料的需求将呈现“井喷”势头。针对临床及医疗器械行业对生物材料需求的快速增长，新型生物材料的研发越来越得到重视，材料表面改性技术是目前的研发重点之一，为拓展结构材料在生物医学领域的应用提供技术支撑。表面涂层技术是改善材料表面力学性能和赋予其生物学性能的重要技术手段。其中等离子喷涂是目前唯一被美国食品药品监督管理局授权用于商业化制备移植体表面生物活性涂层的热喷涂技术，但该方法的高温加工特性制约了其在温度敏感生物材料加工领域的应用。因此，冷喷涂技术的发展和开发给生物材料制备带来了更多机遇。

1 热喷涂技术在医疗器械领域的应用

Furlong、Osborn[1]和 Geesink[2]首次将表面制备有羟基磷灰石（HA）涂层的生物惰性金属植入体成功应用于临床，标志着表面改性的第二代植入材料的出现。生物活性涂层的使用可以提高植入材料的使用性能和使用寿命[3]。目前，HA 涂层被广泛应用到髋骨移植、膝关节移植、踝骨以及肩关节移植等骨科或牙科植入体表面，在硬组织替换和固定方面发挥了很大作用[4—8]。

等离子喷涂生物活性涂层已经被成功地商业化[9]，但仍存在一些有待解决的问题。Sun[10]、Heimann[11]、Tsui[12—13]、Gadow[14]、Cheang[15]等大量学者已经对热喷涂，尤其是等离子制备 HA 涂层特性进行了详细描述和系统总结。在利用等离子喷涂制备生物涂层的过程中，材料在经过高温区时不可避免地发生晶粒长大、颗粒尺寸破坏、涂层热应力、相分解以及基体与周围气氛反应等问题[11]。例如大气等离子喷涂 HA 后，易形成缺钙 HA、氧化钙（CaO）、α-磷酸三钙（α-TCP）、β-磷酸三钙（β-TCP）、磷酸四钙（TTCP）、氧羟基磷灰石（OHA）和无定形磷酸钙（ACP）等相残留。低结晶度 HA 涂层在生理环境下发生降解和再吸收，易导致涂层与基体的结合强度降低，削弱快速固定效果和植入稳定性。目前，真空等离子弧喷涂与液料等离子可以缓解所制备的涂层含氧量高、低结晶度等问题。相关技术挑战和应用需求对涂层制备技术的发展提出了系列要求，并提供了新的机遇。

2 冷喷涂技术在生物医学领域中的应用现状

20 世纪 80 年代中期，Papyrin 等科学家在超音速风洞试验时，发现了超过临界速度的示踪粒子在基体靶材表面沉积的现象，从而发展了冷喷涂技术。冷喷涂技术具有可制备温度敏感材料、增强涂层综合力学性能以及可制备功能载药（生长因子、抗菌剂等）涂层等优势。材料种类直接决定冷喷涂沉积特性及后续性能。

2.1 金属涂层

金属生物材料由于其优异、可靠的力学性能及良好的加工性能，约占整个生物材料市场的40%。

其中，Ti 合金、Fe 基合金以及 Co-Cr 合金已经成为应用最广泛的人造移植金属材料。而医用钛合金体系具有与骨骼相比拟的力学特性，如更低的弹性模量、更高的疲劳强度和比强度，已经成为生物医学领域生物金属材料的“金标准”[16—17]。典型的如 Ti-6Al-4V（TC4）、Ti-3Al-2.5V 等合金，在临床上被用作人体胫骨和股骨的替换材料[18]，但人工髋关节所释放的 V 元素使周围骨组织出现黑化和感染。德国和瑞士先后研制出无 V 的 α+β 型第二代低毒性医用钛合金，如 Ti-5Al-2.5Fe 和 Ti-6Al-7Nb 合金，但这类合金依然存在与骨骼弹性模量不匹配的应力屏蔽问题，造成植入体易松动或失效，而且 Al 元素的存在对人体存在潜在危害。相比 α 钛合金和 α+β 钛合金，β 钛合金的弹性模量低且强度和耐磨性较高，因此不含 Al、V 的低弹性模量新型医用 β 钛合金（如 Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr、Ti-30Ta、Ti-45Nb 等）作为第三代医用钛合金成为主要研发方向[17,19]。

目前，已有大量工作集中在利用冷喷涂技术制备具有不同微观结构的生物医用 Ti[20—21]、Ti 合金[22]以及 Ti 基复合涂层[23]，并对沉积特性、微观结构、失效行为进行表征。Li 等[20]发现气体种类和温度显著影响 Ti 涂层的沉积效率和沉积行为。通过控制喷涂参数和热处理工艺，可调节 Ti 和 Ti-6Al-4V 涂层的孔隙率[21]。随着冷喷涂技术在增材制造（3D 打印）领域的开发应用和拓展，采用冷喷涂技术进行个性化设计和制备生物医药器件成为可能，如冷喷涂制备三维结构 Ti 合金半球和嵌有热电偶的 Ti 片等[24—25]。

相比钛合金，医用不锈钢具有易加工和低成本等优势，在硬组织修复和替换方面仍然具有无法替代的作用，其中，奥氏体不锈钢 316L、317L 已成为国际公认的外科植入体首选材料[26—27]，但是生物不锈钢腐蚀抗力有待提高。Bandar AL-Mangour 等[28—30]采用冷喷涂制备的医用不锈钢-钴铬合金（SS316L-L605）复合涂层与不锈钢涂层相比，致密性更高且具有更低的腐蚀率，有望作为一类新型金属生物材料。

医用 Co 合金具有比不锈钢更优异的抗腐蚀性，是人造关节、口腔材料和心血管支架等的理想替换材料，但存在 Co、Cr 离子的释放等问题[31]。这些问题可通过植入体表面涂层改性处理来应对。Trentin 等在 CoCr 合金基体表面冷喷涂制备生物医用 Ti 合金涂层，有效降低了金属元素的释放，并改善了其综合性能[32]。

Ti 合金、Fe 基合金以及 Co-Cr 合金是永久性植入体材料，而 Mg 及其合金是可降解金属生物材料的典型代表，可利用其降解特性制备非永久性生物移植体，调控 Mg 合金的降解速率，在满足医学治疗需要的同时，可避免患者二次手术带来的痛苦和不必要的经济负担。但是，Mg 合金的腐蚀产物（如 H_2、Mg^{2+}）以及形成的碱性环境将不同程度地影响人体的代谢功能[33—34]。目前，Mg 及其合金通常用于接骨板和骨钉等骨固定材料等[35—37]。但 Mg 是一类高温热敏感且较活泼的金属材料，冷喷涂技术为这类材料的涂层制备提供了更多可能。Suo 等在 Al、不锈钢基体表面冷喷涂制备 Mg 涂层，并对沉积行为进行了研究，结果表明 22~64 μm 粒径范围的 Mg 合金粉末具有最高的沉积效率，且随着主气温度的提高，涂层孔隙率随之下降[38]。进一步研究表明，基体预热处理可提高基体与 Mg 涂层间的结合强度[39]。Wang 等在 AZ91 基体表面冷喷涂制备了陶瓷涂层[40]。

此外，Balla 等研究发现，Ta 合金具有比 Ti 合金更好的生物相容性[41]，被普遍应用于促进组织生长的多孔支架。Koivuluoto[42—43]和 Bolelli[44]等研究者对冷喷涂技术制备 Ta 涂层开展了微观组织结构、腐蚀行为和力学性能的研究，为新型生物材料的开发和应用奠定了理论基础。

2.2　高分子涂层

高分子移植体具有与天然骨骼接近的力学特性，可被用作硬组织替换材料。但是在热喷涂制备有机涂层的过程中，需要严格控制喷涂参数，避免材料在加热过程中发生非预期转变。

超高分子量聚乙烯（UHMWPE）制成的关节臼与金属或陶瓷关节头组成的人工关节，在过去 50 年已经在临床中被大量使用[45—46]。长期临床应用发现，UHMWPE 易发生氧化、老化等，且产生的磨屑对周围组织的刺激极易引起骨骼炎症和无菌松动[45—46]。Ravi 等优化了冷喷涂工艺，可实现在 Al 和聚炳烯（PP）基体表面制备厚度为 1~4 mm 的 UHMWPE 和 UHMWPE-Al_2O_3 复合涂层[47]，陶瓷颗粒的加入可有效提高 UHMWPE 涂层的致密度、与基体间的结合强度以及耐摩擦性能[48]。King 等使用冷喷涂技术，将 Cu 颗粒以高速冲击到高密度

聚乙烯（HDPE）表面实现嵌入式沉积，但是会增加表面粗糙度[49]。

除了满足基本的力学性能要求外，材料的体内、外生物特性至关重要。一般高分子材料具有一定的生物惰性，很难与宿主骨骼组织形成紧密连接和快速固定。聚醚醚酮（PEEK）在腰间盘移植领域表现出优异的临床效果[50—51]。目前，已有关于在 PEEK 基体表面冷喷涂制备 Ti[52]或 HA[53—54]等生物涂层的报道。研究表明，表面经冷喷涂制备 HA 涂层的 PEEK 样品，可促进成骨细胞的早期贴附，并能提高细胞活性、ALP 酶活性以及钙离子浓度。此外，细胞中的 ALP 酶、骨唾液蛋白以及相关转录因子-2 等作为成骨细胞分化的标志物，其含量也显著提高。采用 press-fit 方法在兔髂骨中植入冷喷涂 HA 涂层的 PEEK 假体，动物体内实验结果证明，冷喷涂制备的生物活性涂层可提高基体材料的生物相容性和骨整合等生物学性能，具有广阔的临床应用前景[53]。

2.3 陶瓷涂层

与金属和高分子材料相比，陶瓷材料拥有有限的变形能力，目前利用冷喷涂技术制备陶瓷涂层具有一定的挑战性。但随着冷喷涂装备的进一步发展及冷喷涂制备技术的不断成熟，陶瓷涂层的制备和应用会得到进一步拓展[55]。例如 Salim 等[56—57]通过新的合成方法制备了适用于冷喷涂的 TiO_2 粉末，实现了无添加粘合剂的冷喷涂沉积纯陶瓷颗粒。

临床应用中，Al_2O_3、ZrO_2 等惰性生物陶瓷与人体硬组织的结合一般表现为机械锁合，且在体内很难降解，无法被新生组织所替代，主要作为永久替代物应用于临床骨科[58]。生物活性材料与骨组织具有良好的亲和性，材料与骨组织之间可以形成稳定的结合界面，因此生物活性材料被广泛应用于骨骼修复、口腔治疗以及创口愈合等方面[59]。

生物活性玻璃是第一代生物活性材料，在过去几十年，出现了大量关于利用热喷涂制备生物活性玻璃涂层的研究报道[60—62]。但在高温制备过程中，不仅会发生材料成分晶化，使生物活性降低，而且还会引起生物玻璃涂层与基体间的结合强度变差，使涂层易脱落失效[60,62—63]。利用冷喷涂技术在金属基体表面大面积制备生物活性玻璃涂层，有望从分子水平上刺激特定的细胞反应而加速组织再生，使其降解速度与组织生成速度相匹配，在骨重建过程中始终能保持足够的力学强度。此外，TCP[64]、$CaSO_4$[65]、$CaCO_3$[66]等生物可吸收陶瓷材料同样能随着植入时间的推移而逐渐被吸收[55,59]，相关涂层技术具有一定的应用前景[60]。

目前，热喷涂技术在制备生物活性陶瓷 HA 涂层中的应用最成熟，但高温制备过程中所带来的问题依然存在。冷喷涂作为喷涂技术新的发展方向和重要补充，已有研究者尝试在低温或室温下制备 HA 和 HA 复合陶瓷涂层，如 Noorakma 等[67]采用冷喷涂技术在镁合金 AZ51 表面制备 20~30 μm 厚的 HA 涂层，涂层弹性模量（9GPa）与骨组织接近，并在模拟体液中对镁基体和 HA 涂层的降解和再生进行了表征。Fujihara 等[68]采用气溶胶沉积技术在 Ti 基体上成功制备了结合强度大于 30 MPa 的 HA 涂层。Liu 等[69—70]采用真空冷喷涂技术在室温下的 Ti 表面制备了 HA 和 HA-石墨烯复合涂层，结果表明粉末的成分完全保留到涂层中。相对于无涂层的 Ti 基体，HA 和 HA-石墨烯复合涂层的微纳米结构更有利于纤连蛋白的快速吸附，并呈现解折叠构象，从而促进成骨细胞的贴附和增殖。

2.4 抗菌涂层

生物材料除了满足必要的力学性能和生物相容性以外，抗菌特性同样备受关注。目前，Sanpo 等研究发现冷喷涂制备抗菌的壳聚糖-Cu/Al[71—72]、HA-Ag/PEEK[73]等涂层具有较好的生物活性，并对大肠杆菌 DH5α 具有明显的抑菌效果。进一步研究发现，通过冷喷涂技术在 Al6061 基体上制备不同比例的 ZnO/Ti 复合涂层，随着涂层中 ZnO 含量的增加，涂层对大肠杆菌的灭菌率不断增加，但是涂层表面粘附成骨细胞的活性不断下降[74]。

TiO_2 纳米颗粒在热喷涂过程中，不仅晶粒长大，而且会发生严重的相转变，涂层中残留锐钛矿相比例较低，光催化性能不佳。冷喷涂工艺通过有效地保留锐钛矿相成分，可以获得光催化性能优异的 TiO_2 涂层，能显著提高涂层的光催化性能[75]。Yamada [76]、Yang [77]、Li [78]等采用冷喷涂技术制备 TiO_2 涂层，并对涂层微观组织及光催化特性进行了系统表征。Kilemann 等[79]对 Al、Cu、Ti、不锈钢等基体表面的 TiO_2 颗粒的沉积机理进行了研究，并表征了冷喷涂制备锐钛矿涂层对绿脓杆菌的抗菌作用，在峰值为 360 nm 的紫外光下照射 5 min，细菌的死亡率可达 99.99%[80]。

3　结语与展望

生物材料研究者担负着生物材料体系设计、材料加工以及控制材料生物学响应的责任。现阶段的研究重点主要集中于新型生物材料体系的开发、材料制备技术和装备的拓展、材料-细胞界面机理研究及临床试验等方面。表面工程为生物医疗领域引入了生物材料与组织相互作用的全新概念。冷喷涂医用涂层的相关研究，多聚焦于涂层微观结构、力学行为、腐蚀抗力和基本的生物性能表征等方面，尚缺乏在动物体、器官、细胞、亚细胞，甚至是分子水平对涂层表界面特性及涂层与外部生理环境相互作用机理的基础研究。国内外针对冷喷涂生物涂层的应用主要侧重于硬组织替换和抗菌等领域，未来冷喷涂技术在功能化载药涂层低温制备和个性化医疗器械增材制造（3D 打印）等方向有一定的发展空间。随着表面涂层技术的不断发展以及冷喷涂制备技术的逐步完善，冷喷涂生物医用材料将在生物医疗领域得到更多的关注和进一步发展。

参考文献

[1] FURLONG R J, OSBORN J F. Fixation of Hip Prostheses by Hydroxyapatite Ceramic Coatings[J]. J Bone Joint Surg, 1991, 73B: 741—745.

[2] GEESINK R G T. Experimental and Clinical Experience with Hydroxyapatite-coated Hip Implants[J]. Orthopedics, 1989, 12: 1239—1242.

[3] HEIMANN R B. Thermal Spraying of Biomaterials[J]. Surface & Coatings Technology, 2006, 201: 2012—2019.

[4] JAFFE W, SCOTT D. Total Hip Arthroplasty with Hydroxyapatite-coated Prostheses[M].Tokyo: Joint Arthroplasty, 1999.

[5] PRAMANIK S, AGARWAK A K, RAI K N. Chronology of Total Hip Joint Replacement and Materials Development[J]. Trends Biomater Artif Organs, 2005, 19: 15—26.

[6] CROSS M J, PARISH E N. A Hydroxyapatite-coated Total Knee Replacement[J]. J Bone Jt Surg Br, 2005, 87B: 1073—1076.

[7] MANLEY M T C, DAANTONIO W N, EDIN J A, et al. Fixation of Acetabular Cups without Cement in Total Hip Arthroplasty—A Comparison of Three Different Implant Surfaces at a Minimum Duration of Follow-up of Five Years[J]. J Bone Jt Surg, 1998, 80: 1175—1185.

[8] NILSSON KG, KARRHOLM J, CARLSSON L, et al. Hydroxyapatite Coating Versus Cemented Fixation of the Tibial Component in Total Knee Arthroplasty: Prospective Randomized Comparison of Hydroxyapatite-Coated and Cemented Tibial Components with 5-year Follow-up Using Radiostereometry[J]. J Arthroplast, 1999, 14: 9—20.

[9] ZHANG S. Biological and Biomedical Coatings Handbook[M]. Boca Raton: Taylor & Francis, 2011.

[10] SUN L, BERNDT C C, GROSS K A, et al. Material Fundamentals and Clinical Performance of Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings: A Review[J]. Journal of Biomedical Materials Research, 2001, 58(5): 570—592.

[11] HEIMANN R B. Thermal Spraying of Biomaterials[J]. Surface & Coatings Technology, 2006, 201: 2012—2019.

[12] TSUI Y C, DOYLE C, CLYNE T W. Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings on Titanium Substrates Part1: Mechanical Properties and Residual Stress Levels[J]. Biomaterials, 1998, 19: 2015—2029.

[13] TSUI Y C, DOYLE C, CLYNE T W. Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings on Titanium Substrates Part 2: Optimisation of Coating Properties[J]. Biomaterials, 1998, 19: 2031—2043.

[14] GADOW R, KILLINGER A, STIEGLER N. Hydroxyapatite Coatings for Biomedical Applications Deposited by Different Thermal Spray Techniques[J]. Surface & Coatings Technology, 2010, 205: 1157—1164.

[15] CHEANG P, KHOR K A. Addressing Processing Problems Associated with Plasma Spraying of Hydroxyapatite Coatings[J]. Biomaterials, 1996, 17(5): 537—544.

[16] NIINOMI M. Mechanical Properties of Biomedical Titanium Alloys[J]. Materials Science and Engineering: A, 1998, 243(1): 231—236.

[17] LEYENS C, PETERS M. Titanium and Titanium Alloys [M]. Wiley: Weinheim, 2003.

[18] KHAN M A, WILLIAMS R L, WILLIAMS D F. In-vitro Corrosion and Wear of Titanium Alloys in the Biological Environment [J]. Biomaterials, 1996, 17(22): 2117—2126.

[19] NIINOMI M. Recent Research and Development in Titanium Alloys for Biomedical Applications and Healthcare Goods[J]. Science and Technology of Advanced Materials, 2003, 4(5): 445—454.

[20] LI C J, LI W Y. Deposition Characteristics of Titanium Coating in Cold Spraying[J]. Surface and Coatings Technology, 2003, 167(2): 278—283.

[21] PRICE T S, SHIPWAY P H, MCCARTNEY D G. Effect of Cold Spray Deposition of a Titanium Coating on Fatigue Behavior of a Titanium Alloy[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2006, 15(4): 507—512.

[22] LI W Y, ZHANG C, GUO X, et al. Ti and Ti-6Al-4V Coatings by Cold Spraying and Microstructure Modification by Heat Treatment[J]. Advanced Engineering Materials, 2007, 9(5): 418—423.

[23] CHOUDHURI A, MOHANTY P S, KARTHIKEYAN J. Bio-ceramic Composite Coatings by Cold Spray Technology [C]//Thermal Spray 2009 Proc Int Thermal Spray Conf Japan Association for Earthquake Engineering. Japan: [s. n.], 2009.

[24] BLOSE R E, WALKER B H, WALKER R M, et al. New Opportunities to Use Cold Spray Process for Applying Additive Features to Titanium Alloys[J]. Metal Powder Report, 2006, 61(9): 30—37.

[25] PATTISON J, CELOTTO S, MORGAN R, et al. Cold Gas Dynamic Manufacturing: A Non-thermal Approach to

Freeform Fabrication[J]. International Journal of Machine Tools and Manufacture, 2007, 47(3): 627—634.
[26] DISEGI J A, ESCHBACH L. Stainless Steel in Bone Surgery[J]. Injury, 2000, 31: D2—D6.
[27] FATHI M H, SALEHI M, SAATCHI A, et al. In Vitro Corrosion Behavior of Bioceramic, Metallic, and Bioceramic-Metallic Coated Stainless Steel Dental Implants [J]. Dental Materials, 2003, 19(3): 188—198.
[28] AL-MANGOUR B, VO P, MONGRAIN R, et al. Effect of Heat Treatment on the Microstructure and Mechanical Properties of Stainless Steel 316L Coatings Produced by Cold Spray for Biomedical Applications[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2014, 23(4): 641—652.
[29] Al-MANGOUR B, DALLALA R, ZHIM F, et al. Fatigue Behavior of Annealed Cold-sprayed 316L Stainless Steel Coating for Biomedical Applications[J]. Materials Letters, 2013, 91: 352—355.
[30] ALMANGOUR B, MONGRAIN R, IRISSOU E, et al. Improving the Strength and Corrosion Resistance of 316L Stainless Steel for Biomedical Applications Using Cold Spray[J]. Surface and Coatings Technology, 2013, 216: 297—307.
[31] MARTI A. Cobalt-base Alloys Used in Bone Surgery[J]. Injury, 2000, 31: D18—D21.
[32] TRENTIN A, VEZZU S, RECH S, et al. Biocompatibility of Titanium Coatings Deposites on CoCr by Cold Spray[C]//Proceedings of the International Thermal Spray Conference. Hamburg[s. n.], 2011.
[33] WITTE F, KAESE V, HAFERKAMP H, et al. In Vivo Corrosion of Four Magnesium Alloys and the Associated Bone Response[J]. Biomaterials, 2005, 26(17): 3557—3563.
[34] SCARPA A. Indicators of Free Magnesium in Biological Systems[J]. Biochemistry, 1974, 13(14): 2789—2794.
[35] STAIGER M P, PIETAK A M, HUADMAI J, et al. Magnesium and Its Alloys as Orthopedic Biomaterials: A Review [J]. Biomaterials, 2006, 27(102): 1728—1734.
[36] WITTE F. The History of Biodegradable Magnesium Implants: A Review[J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6: 1680—1692.
[37] WU G, IBRAHIM J M, CHU P K. Surface Design of Biodegradable Magnesium Alloys: A Review[J]. Surface & Coatings Technology, 2013, 233: 2—12.
[38] SUO X K, GUO X P, LI W Y, et al. Investigation of Deposition Behavior of Cold-sprayed Magnesium Coating[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2012, 21(5): 831—837.
[39] SUO X K, YU M, LI W Y. et al. Effect of Substrate Preheating on Bonding Strength of Cold-sprayed Mg Coatings [J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2012, 21(5): 1091—1098.
[40] WANG Q, SPENCER K, BIRVILIS N, et al. The Influence of Ceramic Particles on Bond Strength of Cold Spray Composite Coatings on AZ91 Alloy Substrate[J]. Surface and Coatings Technology, 2010, 205: 50—56.
[41] BALLA V K, BODHAK S, BOSE S, et al. Porous Tantalum Structures for Bone Implants: Fabrication, Mechanical and in Vitro Biological Properties[J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(8): 3349—3359.
[42] KOIVULUOTO H, HONKANEN M, VUORISTO P. Cold-sprayed Copper and Tantalum Coatings—Detailed FESEM and TEM Analysis[J]. Surface and Coatings Technology, 2010, 204(15): 2353—2361.
[43] KOIVULUOTO H, NAKKI J, VUORISTO P. Corrosion Properties of Cold-sprayed Tantalum Coatings[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2009, 18(1): 75—82.
[44] BOLELLI G, BONFERRONI B, KOIVULUOTO H, et al. Depth-sensing Indentation for Assessing the Mechanical Properties of Cold-sprayed Ta[J]. Surface and Coatings Technology, 2010, 205(7): 2209—2217.
[45] INGHAM E, FISHER J. Biological Reactions to Wear Debris in Total Joint Replacement[J]. Journal of Engineering in Medicine, 2000, 214(1): 21—37.
[46] KURTZ S M. UHMWPE Biomaterials Handbook: Ultra High Molecular Weight Polyethylene in Total Joint Replacement and Medical Devices[M]. New York: Academic Press, 2009.
[47] RAVI K, ICHIKAWA Y, DEPLANCKE T, et al. Development of Ultra-high Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) Coating by Cold Spray Technique[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2015, 24(6): 1015—1025.
[48] RAVI K. Mechanistic Study and Characterization of Cold Sprayed Ultra High Molecular Weight Polyethylene-Nano Ceramic Composite Coating[C]//International Thermal Spray Conference and Exposition (ITSC). Shanghai: ASM, 2015.
[49] KING P C, POOLE A J, HORNE S, et al. Embedment of Copper Particles into Polymers by Cold Spray[J]. Surface and Coatings Technology, 2013, 216: 60—67.
[50] KURTZ S M, DEVINE J N. PEEK Biomaterials in Trauma, Orthopedic, and Spinal Implants[J]. Biomaterials, 2007, 28(32): 4845—4869.
[51] TOTH J M, WANG M, ESTES B T, et al. Polyetheretherketone as a Biomaterial for Spinal Applications[J]. Biomaterials, 2006, 27(3): 324—334.
[52] GARDON M, LATORRE A, TORRELL M, et al. Cold Gas Spray Titanium Coatings onto a Biocompatible Polymer[J]. Materials Letters, 2013, 106: 97—99.
[53] LEE J H, JANG H L, LEE K M, et al. In Vitro and in Vivo Evaluation of the Bioactivity of Hydroxyapatite-coated Polyetheretherketone Biocomposites Created by Cold Spray Technology[J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9(4): 6177—6187.
[54] HAHN B D, PARK D S, CHOI J J, et al. Osteoconductive Hydroxyapatite Coated PEEK for Spinal Fusion Surgery [J]. Applied Surface Science, 2013, 283: 6—11.
[55] HENCH L L. Bioceramics: From Concept to Clinic[J]. Journal of the American Ceramic Society, 1991, 74(7): 1487—1510.
[56] SALIM N T, YAMADA M, NAKANO H, et al. The Effect of Post-treatments on the Powder Morphology of Titanium Dioxide (TiO_2) Powders Synthesized for Cold Spray[J]. Surface and Coatings Technology, 2011, 206(2): 366—371.
[57] SALIM N T, YAMADA M, NAKANO H, et al. The Synthesis of Titanium Dioxide (TiO_2) Powder for Cold Spray Process[J].Materials Science and Engineering, 2011, 18(3): 032019.

[58] LI J, HASTINGS G W. Oxide Bioceramics: Inert Ceramic Materials in Medicine and Dentistry [M].US: Springer, 1998.

[59] CAO W, HENCH L L. Bioactive Materials[J]. Ceramics International, 1996, 22(6): 493—507.

[60] SOLA A, BELLUCCI D, CANNILLO V, CATTINI A. Bioactive Glass Coatings: A Review [J]. Surface Engineering, 2011, 27(8): 560—572.

[61] LEE T M, CHANG E, WANG B C, et al. Characteristics of Plasma Sprayed Bioactive Glass Coatings on Ti-6A1-4V Alloy: An in Vitro Study[J]. Surf Coat Technol, 1996, 79: 170—177.

[62] GOLLER G. The Effect of Bond Coat on Mechanical Properties of Plasma Sprayed Bioglass-Titanium Coatings [J]. Ceram Int, 2004, 30: 351—355.

[63] SCHROOTEN J, HELSEN J A. Adhesion of Bioactive Glass Coating to Ti6Al4V Oral Implant[J]. Biomaterials, 2000, 21(14): 1461—1469.

[64] MIRANDA P, SAIZ E, GRYN K, et al. Sintering and Robocasting of β-tricalcium Phosphate Scaffolds for Orthopaedic Applications[J]. Acta Biomaterialia, 2006, 2(4):457—466.

[65] THOMAS M V, PULEO D A. Calcium Sulfate: Properties and Clinical Applications[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009, 88(2): 597—610.

[66] BEN-NISSAN B. Natural Bioceramics: From Coral to Bone and Beyond[J]. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 2003, 7(4): 283—288.

[67] NOORAKMA A C W, ZUHAILAWATI H, AISHVARYA V, et al. Hydroxyapatite-Coated Magnesium-based Biodegradable Alloy: Cold Spray Deposition and Simulated Body Fluid Studies [J]. Journal of Materials Engineering and Performance, 2013, 22(10): 2997—3004.

[68] FUJIHARA T, TSUKAMOTO M, ABE N, et al. Hydroxyapatite Film Formed by Particle Beam Irradiation [J]. Vacuum, 2004, 73(3): 629—633.

[69] LIU Y, DANG Z H, WANG Y Y, et al. Hydroxyapatite/Graphene-Nanosheet Composite Coatings Deposited by Vacuum Cold Spraying for Biomedical Applications: Inherited Nanostructures and Enhanced Properties [J]. Carbon, 2014, 67: 250—259.

[70] LIU Y, HUANG J, LI H. Nanostructural Characteristics of Vacuum Cold-sprayed Hydroxyapatite/Graphene-Nanosheet Coatings for Biomedical Applications[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2014, 23(7): 1149—1156.

[71] SANPO N, ANG S M, CHEANG P, et al. Antibacterial Property of Cold Sprayed Chitosan-Cu/Al Coating [J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2009, 18(4): 600—608.

[72] CHAMPAGNE V K, HELFRITCH D J. A Demonstration of the Antimicrobial Effectiveness of Various Copper Surfaces[J]. Journal of Biological Engineering, 2013, 7(1): 1—7.

[73] SANPO N, TAN M L, CHEANG P, et al. Antibacterial Property of Cold-sprayed HA-Ag/PEEK Coating[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2009, 18(1): 10—15.

[74] SANPO N, HAILAN C, LOKE K, et al. Biocompatibility and Antibacterial Property of Cold Sprayed ZnO/Titanium Composite Coating[C]//Proceedings of the International Conference on Antimicrobial Research.Noppakun Sanpo: World Scientific, 2010: 140—144.

[75] TOMA F L, SOKOLOV D, BERTRAND G, et al. Comparison of the Photocatalytic Behavior of TiO_2 Coatings Elaborated by Different Thermal Spraying Processes[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2006, 15(4): 576—581.

[76] YAMADA M, ISAGO H, NAKANO H, et al. Cold Spraying of TiO_2 Photocatalyst Coating with Nitrogen Process Gas[J]. Journal of Thermal Spray Technology, 2010, 19(6): 1218—1223.

[77] YANG G J, LI C J, HAN F, et al. Low Temperature Deposition and Characterization of TiO_2 Photocatalytic Film through Cold Spray[J]. Applied Surface Science, 2008, 254(13): 3979—3982.

[78] LI C J, YANG G J, HUANG X C, et al. Formation of TiO_2 Photocatalyst through Cold Spraying[J].Journal of Thermal Spray Technology, 2010,19(6): 1218—1223.

[79] KLIEMANN J O, GUTZMANN H, GAERTNER F, et al. Formation of Cold-Sprayed Ceramic Titanium Dioxide Layers on Metal Surfaces[J]. J Therm Spray Technol, 2011, 20: 292—298.

[80] KLIEMANN J O, GUTZMANN H, GARTNER F, et al. Cold Spraying for Titanium Dioxide Coatings with High Photocatalytic Bactericidal Activity[C]//Thermal Spray 2010: Global Solutions for Future Applications Proceedings of the International Thermal Spray Conference. Singapore: ASM International, 2010.