

医用钛合金表面形貌与成分 对生物相容性影响研究综述

任冰¹, 万熠¹, 王桂森¹, 王滕¹, 曹恩源²

(1. 山东大学 高效洁净机械制造教育部重点实验室, 济南 250061; 2. 电子科技大学, 成都 611731)

摘要: 生物医用钛合金表面物化特性作为影响细胞生物学行为的关键因素, 决定了骨-植入体之间的结合质量和速率。针对作者所在研究小组在钛合金表面改性技术研究中所取得的一系列进展进行了综述。在表面形貌制备方面, 利用喷砂、激光和微细铣削等机械加工方法和酸蚀、碱热处理、阳极氧化等化学处理方法, 在钛合金表面获得了微纳米双级结构。在表面化学成分方面, 采用离子置换的方式在微纳米结构表面植入生物活性离子, 通过富氧切削方式改善表面钝化膜的质量。通过电化学腐蚀试验和一系列体外细胞培养实验, 验证各表面物化改性方法对钛合金植入体生物相容性的影响。研究表明, 微纳米结构化的表面能够提高材料表面的亲水性, 促进细胞的粘附、增殖和矿化等, 而植入生物活性离子后与微纳结构表面产生了协同效应, 进一步增加了其生物相容性。此外, 在富氧加工气氛下, 钛合金表面的氧化膜厚度相比自然条件下加工有明显增加, 提高了生物相容性, 同时耐腐蚀性也得到显著增强。

关键词: 钛合金; 植入体; 表面改性; 微纳结构; 氧化膜; 生物相容性; 抗腐蚀性

中图分类号: TG146.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3660(2018)04-0160-12

DOI: 10.16490/j.cnki.issn.1001-3660.2018.04.024

Effects of Surface Morphology and Composition of Medical Titanium Alloys on Biocompatibility

REN Bing¹, WAN Yi¹, WANG Gui-sen¹, WANG Teng¹, CAO En-yuan²

(1. Key Laboratory of Ministry of Education for High-efficiency and Clean Mechanical Manufacture, Shandong University, Jinan 250061, China; 2. University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China)

ABSTRACT: As a key factor affecting the biological behavior of cells, physicochemical surface properties of biomedical titanium alloy determine the bone-implant bonding quality and the rates of integration. The work aims to review a series of advances of our group in the research of surface modification technology on titanium alloy. For preparation of surface morphology, the micro/nano- hierarchical structure was obtained on the surface of titanium alloy by both mechanical processing such as sandblasting, laser processing and micro-milling and chemical treatment including acid etching, alkali heat treatment and anodizing. For the surface chemical composition, bioactive ions were implanted on the micro/nano-structured surface by ion ex-

收稿日期: 2017-05-01; 修订日期: 2017-10-21

Received: 2017-05-01; Revised: 2017-10-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (51575320)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (51575320)

作者简介: 任冰 (1992—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为生物医学材料表面工程。

Biography: REN Bing (1992—), Male, Master graduate student, Research focus: surface engineering of biomedical materials.

通讯作者: 万熠 (1977—), 男, 博士, 教授, 主要研究方向为生物材料加工制造理论与技术。

Corresponding author: WAN Yi (1977—), Male, Doctor, Professor, Research focus: manufacturing theory and technology of biomaterials.

change; the quality of surface passivation film was improved using the oxygen-rich cutting method. The effects of surface modification methods on the biocompatibility of titanium implants were verified by electrochemical corrosion tests and a series of cell culturing experiments in vitro. According to the results, the micro/nano-structured surface can improve the wettability of the material and promote the cell adhesion, proliferation and mineralization. Besides, the implantation of bioactive ions further enhances the biocompatibility of implants because of the synergistic effect with the micro/nano-structure. In addition, the thickness of oxide film on titanium alloy surface increases significantly in the oxygen-rich processing atmosphere compared to the natural condition, which improves the biocompatibility of and corrosion resistance simultaneously.

KEY WORDS: titanium; implants; surface modification; micro/nano-structure; oxide film; biocompatibility; corrosion resistance

钛及钛合金因具有良好的力学性能、抗腐蚀性能和生物相容性,被广泛应用于骨科和牙科等硬组织的修复和替换。然而,由于存在生物惰性,钛及钛合金植入体与骨组织之间的生物结合能力不够理想,易发生松动甚至脱落以及周围组织发炎等问题。当钛合金植入人体后,其表面首先与植入环境中的组织细胞发生直接接触作用^[1],所以植入体表面的物化特性是影响植入体植入成功率、稳定性和使用寿命的关键因素^[2-4],材料表面改性技术也因此医学领域得到了快速发展。

植入体的表面特性可以大致分为表面物理形貌和表面化学成分两方面^[5-6]。天然骨组织是由近致密的密质骨和多孔的松质骨组成,表面包含微米、亚微米和纳米等多级结构^[7-8]。基于仿生学原理,具有微纳米结构的植入体表面相比光滑表面更有利于骨细胞的粘附、增殖、分化及骨整合^[9-10]。植入体表面形貌的尺度主要分为微米、纳米、微纳米双级结构等三个方面^[11],目前有多种表面改性技术可以在种植体的表面构建出不同尺度的微结构,改善植入体的生物相容性,且在材料表面植入生物活性离子能够进一步增强细胞功能。

理想的植入体除了应具有良好的骨整合之外,在耐腐蚀性方面也有较高要求。由于植入体在人体内的服役时间较长(一般可长达数十年),而人体的组织环境含有多种复杂离子、氨基酸和可溶性蛋白质,植入体在长期浸泡过程中会不可避免地产生腐蚀^[4,12-13]。Ti6Al4V 是目前国内外临床应用最多的植入体材料之一,但铝元素和钒元素的释放会导致人类的神经病变和阿尔兹海默症^[14],因此,在钛合金表面制备均匀致密的 TiO₂ 钝化膜,对控制基体离子溶出、增强抗腐蚀性、延长植入体使用寿命具有重要意义^[15]。

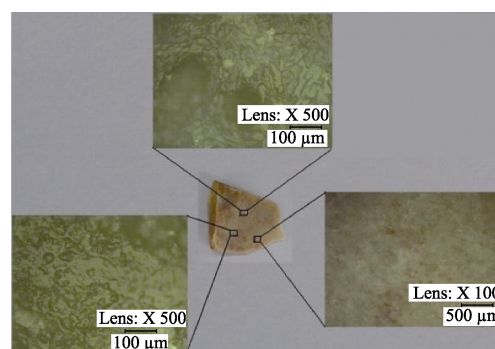
作者结合本研究小组的前期工作,综述了钛合金表面微纳形貌和化学成分对植入体抗腐蚀性能和细胞行为的影响。

1 天然骨的表面特性

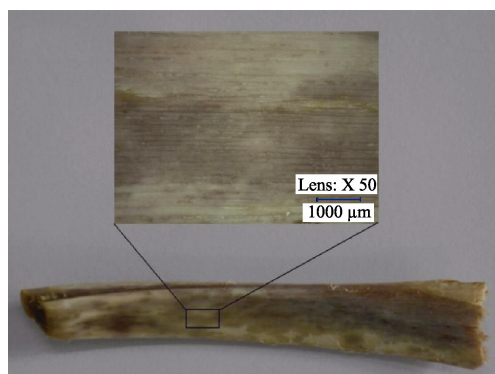
骨骼是一种具有复杂结构的天然组织,由皮质骨

和松质骨两部分组成。在骨细胞、成骨细胞和破骨细胞的互相作用下,骨骼一直处于动态的自身重建过程中^[16-17],因此在遭受损伤时具备一定的自我修复功能,但是当发生病变或大段骨缺失时,自我修复功能就会失效^[18],必须进行外部干预,植入体便应运而生。

为了更清楚地了解天然骨的表面结构,为仿生设计提供依据,门博等^[19]分别使用超景深显微镜和扫描电镜(Scanning Electron Microscope, SEM)对猪大骨和羊肋骨的表面进行了观察和表征。超景深显微镜观察结果显示,猪大骨表面分布着密集的微凹坑结构(图 1a),直径为 50~200 μm,深度为 30~150 μm 不等,而羊肋骨表面则分布着密集排列的微沟槽,宽度在几微米到几十微米不等(图 1b)。



a 猪大骨



b 羊肋骨

图 1 天然骨表面形貌^[19]

Fig.1 Surface morphology of natural bone^[19]:

a) Bone of a pig, b) Rib of a sheep

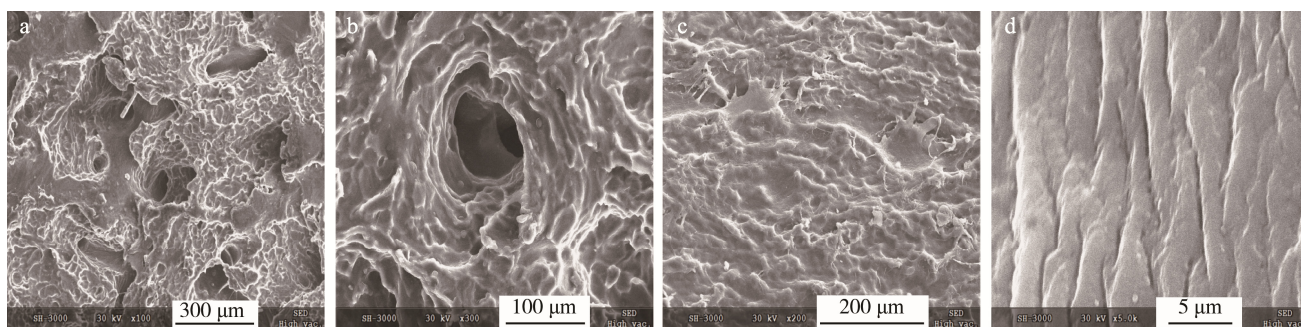


图2 天然骨表面的 SEM 图像^[19]
Fig.2 SEM images of natural bone^[19]

天然骨的 SEM 图像如图 2 所示。结果显示骨表面为布满不规则多孔的立体粗糙结构(图 2a—b), 还有波浪状的粗糙纹理和沟槽状微结构(图 2c—d)。综上所述, 天然骨的表面并非光滑, 而是一种存在着多种形状微结构的粗糙表面, 这些微结构与骨的生物学性能、力学性能密不可分。因此, 就生物学角度而言, 具有微纳米结构的表面将更有利于细胞的功能。

理想的植入体应具备修复损伤部位、促进骨再生的功能, 需要满足多种性能要求, 包括利于细胞粘附、增殖、分化的表面, 良好的结合强度以及对伤口愈合的促进作用。这些性质与表面的结构和成分关系密切, 通过对天然骨表面进行表征, 可以为骨表面的仿生学设计提供依据。

2 微纳结构设计制备及其生物相容性评价

天然骨的表面布满微米、亚微米和纳米级等多尺度复合纹理和孔洞。因此, 植入体表面结构的尺度差异会对细胞行为产生不同的影响, 如表 1 所示^[19]。有研究表明, 微米级结构(尺度为 1~100 μm)能够增强与骨组织的机械嵌合力, 调节骨细胞的迁移和生长, 而纳米结构(尺度为 1~100 nm)能够促进细胞的粘附、分化和基因表达。

表 1 多孔植入体空隙大小与骨组织生长的关系^[19]

Tab.1 Relationship between the size of porous implants and the growth of bone tissue^[19]

| 尺寸/μm | 对骨组织的影响 |
|--------|-------------|
| 5~40 | 允许纤维组织长入 |
| 40~100 | 允许非矿化骨样组织长入 |
| >100 | 骨组织长入、骨传导 |

相对于单一的微米或纳米结构, 微纳双级结构可以表现出微米和纳米结构的协同效应, 获得更加优异的生物相容性。目前, 微纳结构的制备方法主要有: 喷砂+阳极氧化法、酸蚀+阳极氧化法、电解蚀刻法、电化学法等^[20-21]。通过复合多种加工方法, 在钛合金

表面成功制备出了微纳米多级结构。细胞实验表明, 微纳米结构能够显著增强细胞的粘附、增殖、分化等能力。

2.1 喷砂酸蚀+碱热处理

喷砂是一种以压缩空气为动力, 将氧化铝、二氧化硅等细小颗粒高速喷射到材料的表面, 以获得微米级凹坑表面的方法。通常, 喷砂后表面会残留少量的喷砂颗粒和碎屑, 并且存在形状各异的棱角, 经酸蚀处理将更加清洁、光顺。由于操作简单, 适用性强, 喷砂酸蚀法得到了广泛应用。进一步通过碱热处理, 可以在微米结构的基础上构建纳米多孔, 诱导羟基磷灰石的形成, 从而提高生物相容性^[21-22]。

Wang 等人^[23]复合喷砂、酸蚀、碱热处理表面改性方法, 在 Ti6Al4V 表面成功构建了微纳米双级结构。各组 SEM 和激光扫描共聚焦显微镜(Confocal Laser Scanning Microscope, CLSM)表征结果如图 3 所示, 其中抛光表面呈现光滑平整的形貌; 经过喷砂酸蚀处理后, 表面呈现尺寸不一的微米级凹坑; 将光滑表面进行 NaOH 碱性处理后获得了纳米网格结构(孔径在 20~250 nm); 而微米结构经碱热处理获得微纳结构后, 进一步进行 600 °C 高温热处理, 发现微纳米结构表面中的网格状纳米结构变成了纳米棒结构, 形貌发生变化。接触角测试表明, 具有微纳米结构的表面亲水性明显提高。

为了进一步研究微纳结构对细胞增殖分化的影响, 进行了一系列体外实验。结果表明, 微纳双级结构在调节细胞行为、促进细胞分化和骨整合方面具有更加显著的作用(如图 4 和图 5 所示, 其中 P 为抛光表面, SA 为喷砂酸蚀微米结构表面, H 为氢氧化钠处理纳米结构表面, SAHT 为喷砂酸蚀+碱热处理微纳双级结构表面)。

2.2 激光+多重酸蚀

由于喷砂方法对形貌的不可控性, 获得的微米结构为随机结构。而激光加工可以在指定区域进行更精确的加工, 获得规则的表面微图形。

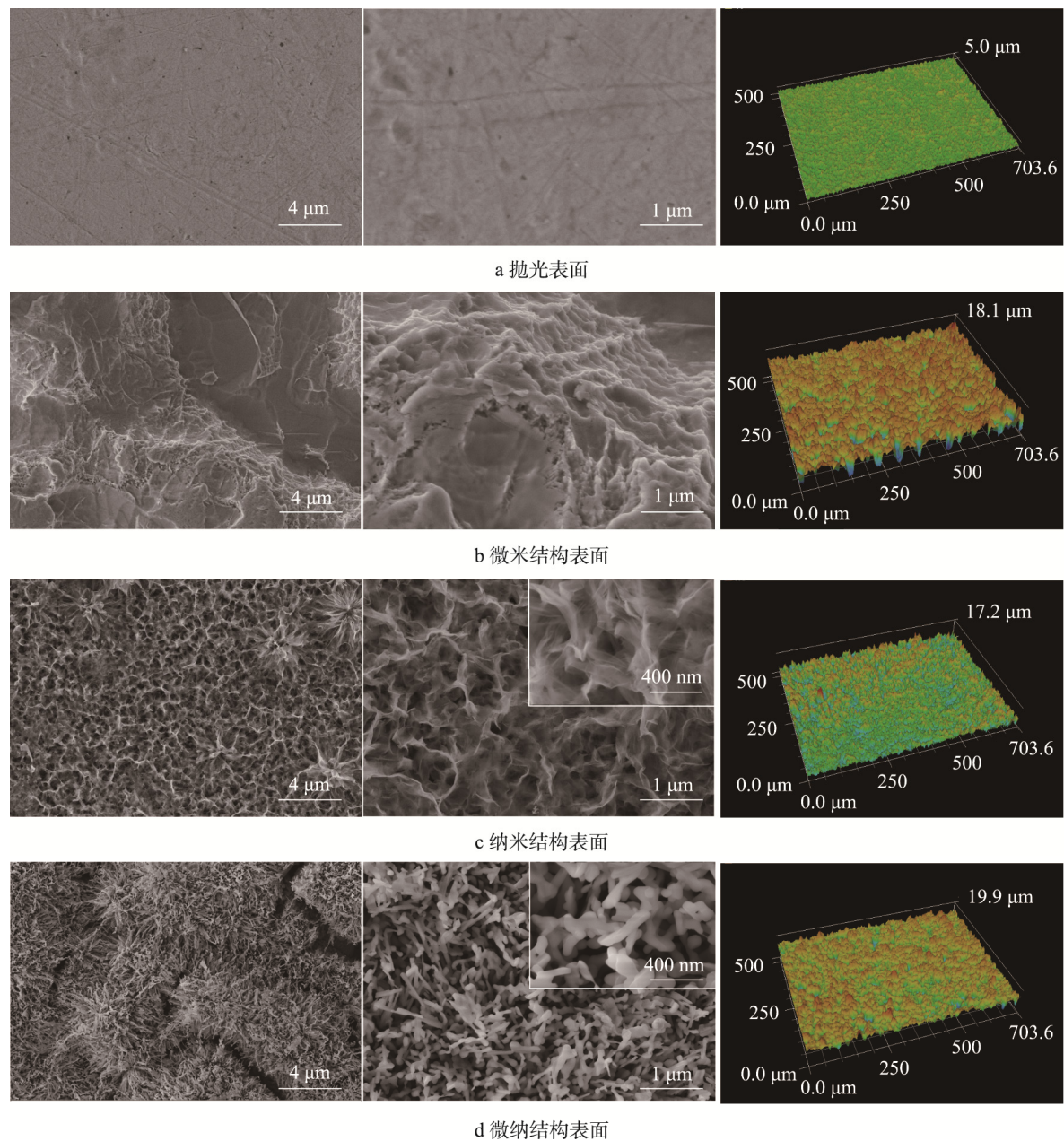


图 3 不同处理后样品表面的 SEM 和 CLSM 图像^[23]

Fig.3 SEM and CLSM images sample surface after different treatments: a) polished surface, b) micro-structured surface, c) nano-structured surface, d) micro/nano-structured surface^[23]

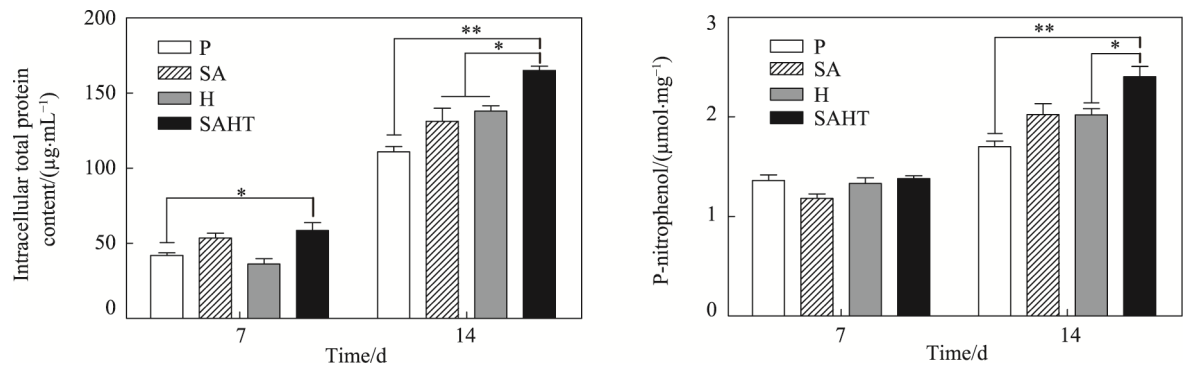


图 4 培养时间分别为 7、14 d 后的细胞蛋白含量和碱性磷酸酶活性表达情况^[23]

Fig.4 Expression of intracellular protein content and ALP activity cultured for 7 and 14 days^[23]

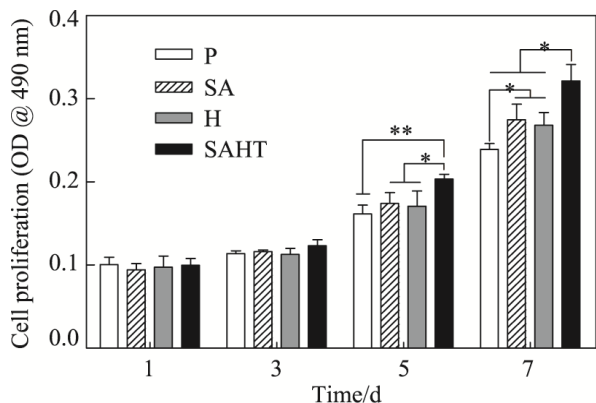
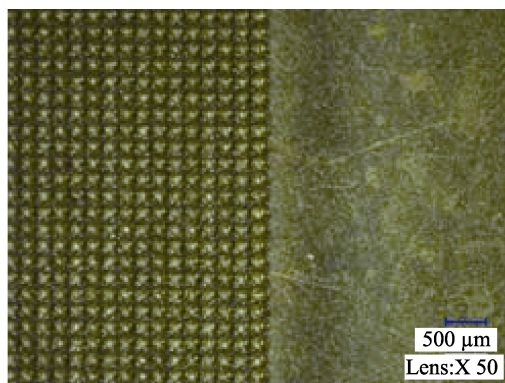


图 5 培养时间分别为 1、3、5、7 d 后的细胞增殖情况^[23]

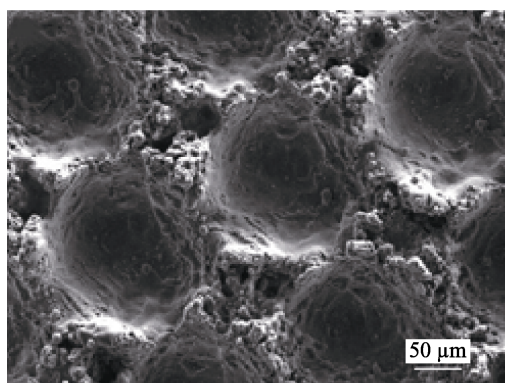
Fig.5 Cell proliferation cultured for 1, 3, 5, and 7 days respectively^[23]

门博等人^[24]对激光加工中电流和 Q 频率等参数进行了优化,在钛合金表面成功制备出规则的微凹坑阵列(如图 6 所示),其中单个凹坑的直径约为 150 μm ,深度约为 80 μm 。但是激光加工后的钛合金表面通常存有大量残留熔渣,会对人体造成毒副作用。Zhang 等^[25]对激光加工后的 TC4 钛合金进行了多重酸蚀处理,不仅去除了表面熔渣,还在微凹坑的表面成功制备出纳米结构(如图 7 所示),并研究了对小鼠成骨细胞(MC3T3)粘附、增殖和形态的影响。结果显示激光+多重酸蚀处理获得的微纳结构表面更有利于细胞的粘附和增殖。

材料表面细胞形态 SEM 图像如图 8 所示,发现细胞数量众多,铺展状态良好,细胞周围出现了大量



a 光学显微镜图



b SEM 形貌图

图 6 激光加工表面微凹坑阵列形貌图^[24]

Fig.6 Morphology of micro-pit arrays on surface after laser treatment: a) optical microscope image, b) SEM image^[24]

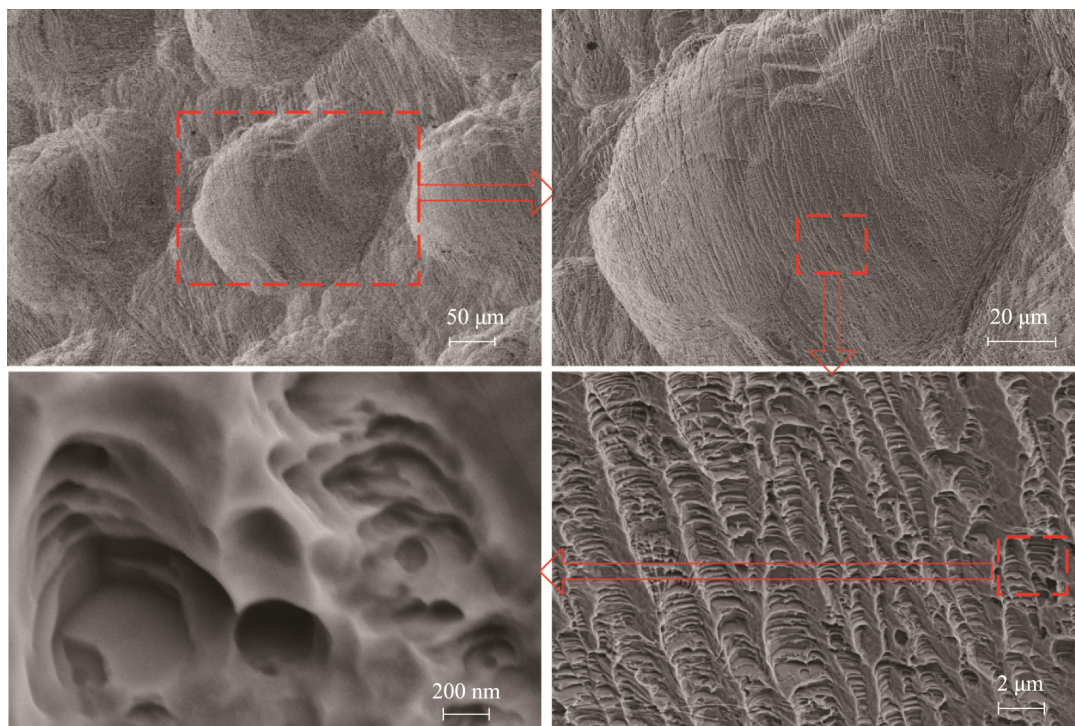


图 7 经多重酸蚀后的表面 SEM 图像^[25]

Fig.7 SEM images of surface after multiple acid etching^[25]

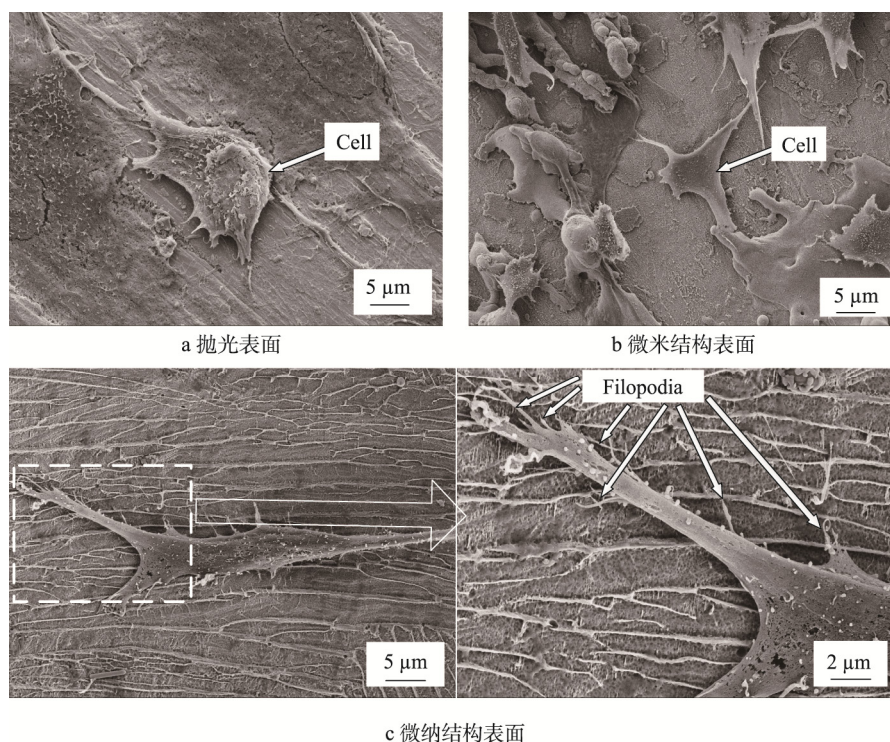
图 8 微纳结构表面细胞形态 SEM 图像^[25]

Fig.8 SEM images of cell morphologies on micro/ nano-structured surface: a) polished surface, b) micro-structured surface, c) micro/nano-structured surface^[25]

的丝状伪足，表明细胞在材料表面的粘附性较好，采用该方法处理后的钛合金材料具备很高的生物活性。

2.3 微细铣削+阳极氧化/碱热处理

随着微细与精密加工技术的发展，微细铣削因为其优越的尺寸精度和表面质量，被广泛用于亚微米级甚至纳米级的超微切削。微细铣削是指使用微铣削机床和直径非常小的刀具（图 9），配合 CAD、CAM 软件，进行复杂微图形加工的方式^[26]。

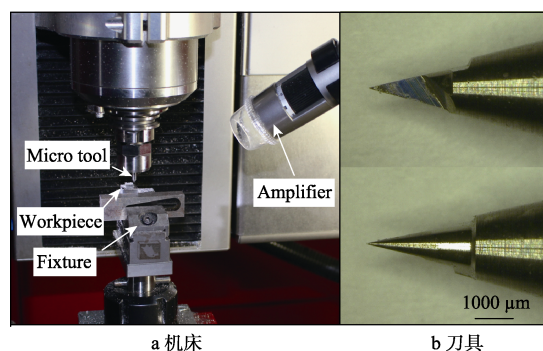
图 9 微细铣削加工所使用的机床和刀具^[27]

Fig.9 Machine tool and micro-cutting tools used in micro-milling process^[27]

微细铣削的切削深度很小，可直接在材料表面铣削出微米级沟槽。Wang 等^[28]结合微细铣削和碱热处理的方法，首先使用 V 型铣刀在 Ti6Al4V 的表面垂

直铣削出深 80 μm、间距 120 μm 的正交微沟槽，然后经过碱热处理，成功获得了兼具规则微图形和纳米结构的微纳双级表面，其工艺路线如图 10 所示。图 11 为微纳双级结构表面的 SEM 表征结果。接触角测量结果显示，光滑表面、微结构表面和微纳双级结构表面的接触角分别为 65.8°、91.3°、17.9°，表明纳米结构能够大大提高亲水性。细胞增殖、矿化和碱性磷酸酶活性检测试验表明，微纳双级结构对于细胞伸展、增殖和分化具有明显的促进作用。MC3T3 细胞在钛合金表面的形态如图 12，相比抛光表面和微米表面，微纳米双级结构中的纳米网格能容许细胞丝状伪足长入其中，更有利于细胞的伸展和生长。

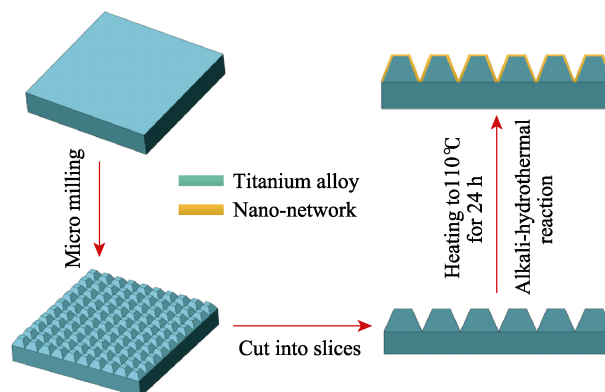
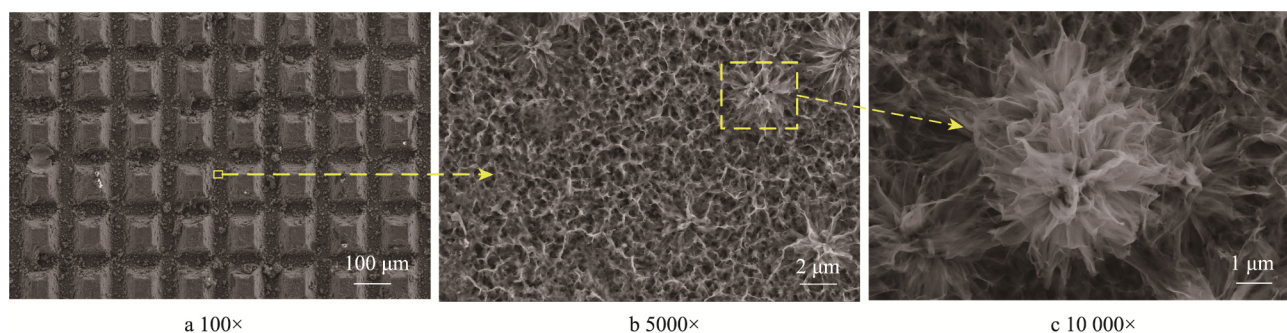
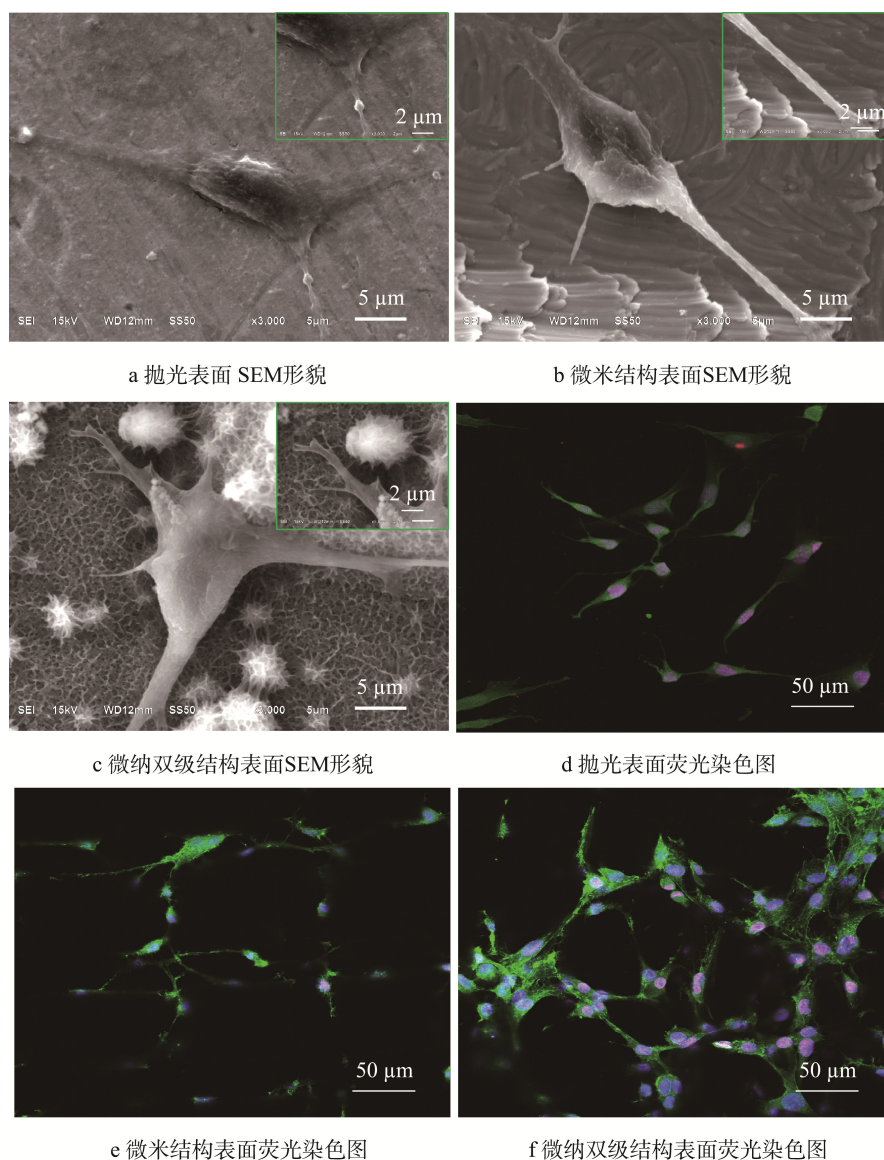
图 10 微纳双级结构加工工艺路线^[28]

Fig.10 Route diagram for micro/nano-structured process^[28]

图 11 经微细铣削和碱热处理后的微纳双级结构表面 SEM 图^[28]Fig.11 SEM images of micro/nano-structured surface after micro-milling and alkali-hydrothermal treatment^[28]图 12 MC3T3 在不同结构表面的 SEM 形貌和荧光染色图^[28]Fig.12 SEM images and fluorescent micrographs of MC3T3s on different surfaces: a,d) polished surface, b, e) micro-structured surface and c,f) micro/nano-structured surface^[28]

然而,微细铣削过程通常伴随毛刺产生,并且很难在加工结束后去除^[29],成为限制其应用的一大障

碍。为了抑制毛刺生成,万熠等^[30]基于微铣削过程中毛刺生成的边缘效应,提出了一种利用低熔点合金控

制微细加工中毛刺产生的方法,消除了被加工件的负剪切区,保持了边缘部位的切削稳定性。基于以上方法,Wan 等^[31]首先在钛合金表面涂覆了一层厚度为 2 mm 的低熔点合金作为辅助支撑材料,扩展工件的边界(其机制如图 13 所示),然后再进行微铣削加工,结果见图

14,毛刺数量大为减少,表面质量有了明显改善。为了获得纳米结构,采用了另一种有效的方法——阳极氧化法。经过处理后,钛合金表面呈现密集的 TiO₂ 纳米管,如图 15 所示,接触角从 114.8°下降到 60.3°,表明在微纳结构成功制备的同时,亲水性也得到提高。

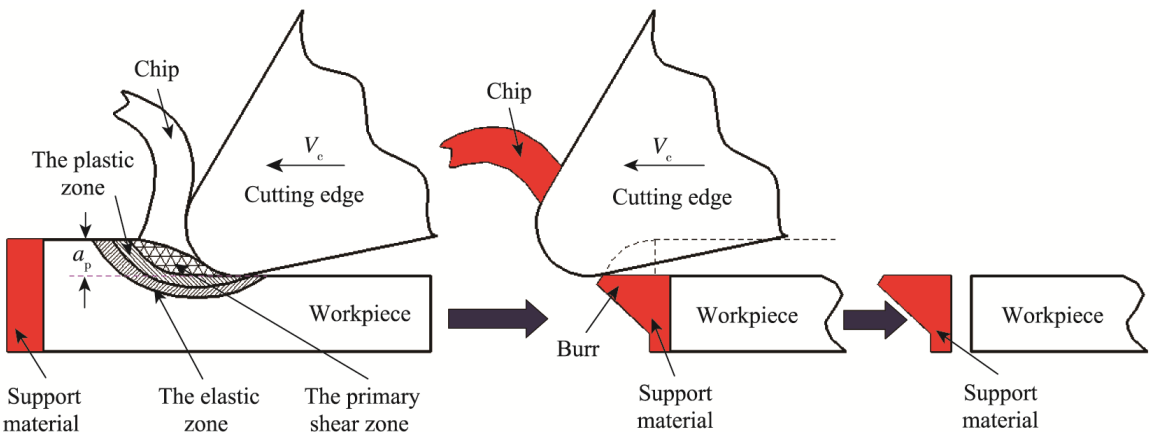


图 13 微细铣削毛刺抑制机理图^[31]
Fig.13 Burrs prevention mechanism in micro-milling^[31]

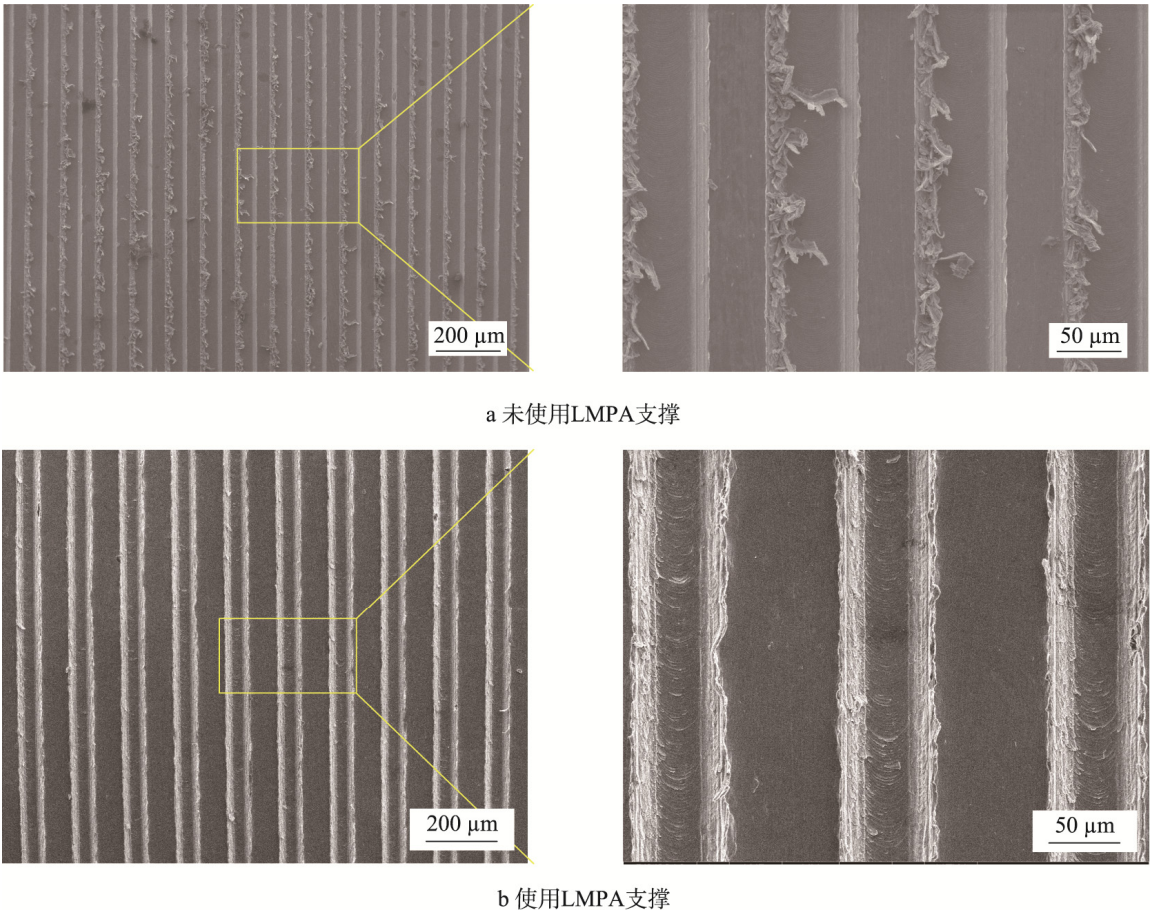
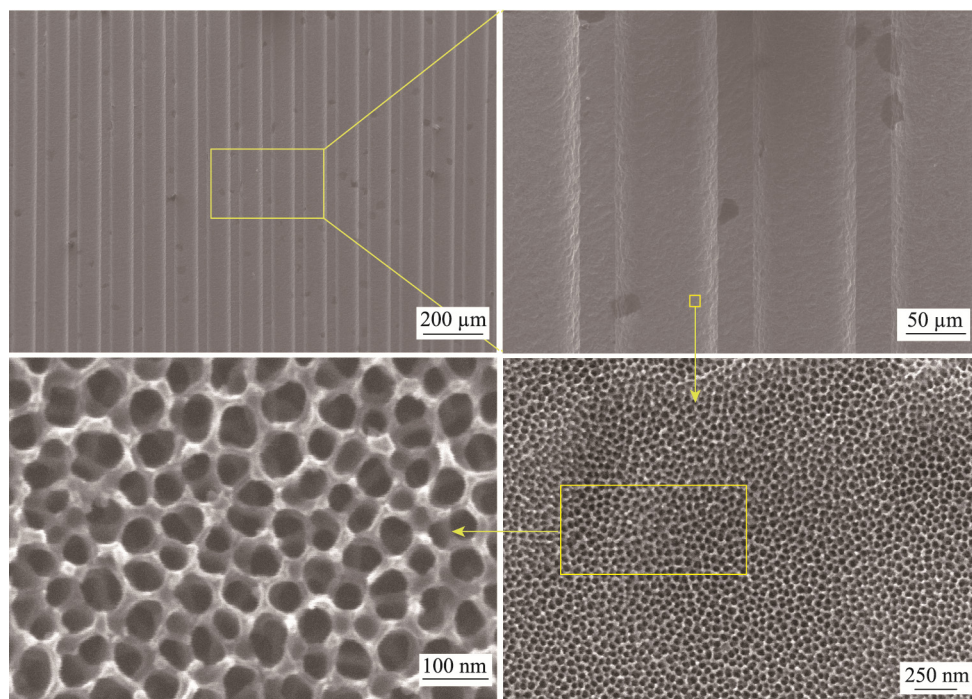


图 14 使用低熔点合金支撑材料前后的微细铣削结构表面 SEM 图像对比^[31]
Fig.14 SEM images of micro-structured surface machined by micro-milling without and with LMPA^[31]

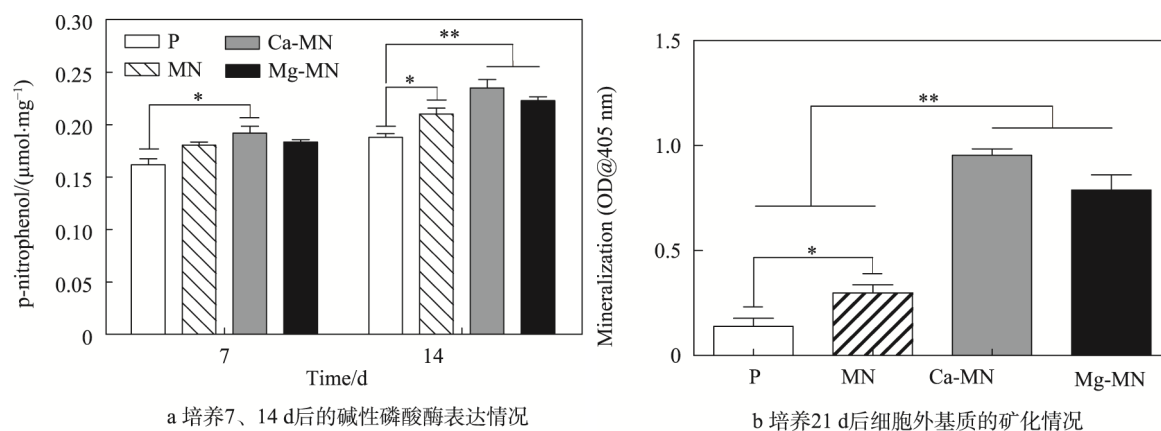
图 15 微细铣削+阳极氧化处理后钛合金表面 SEM 图像^[31]Fig.15 SEM images of titanium surface after micro-milling and anodic oxidation treatment^[31]

3 微纳结构与生物活性离子的协同作用

为了进一步增强植入体表面与周围组织细胞的结合强度,提高植入体的生物活性,除了表面物理形貌的设计,涉及表面成分的化学改性已经进入研究者的视野。钙离子和镁离子作为骨组织的重要组成部分,能够促进细胞的粘附和成骨细胞分化^[32-34]。

Wang 等^[35]利用 2.1 节所述喷砂酸蚀+碱热处理相结合的方法,在钛合金表面构建出微纳结构后,进一

步通过离子置换的方法在表面分别植入钙离子和镁离子,获得了具有生物活性成分的微纳结构表面,并通过体外细胞培养实验研究了植入体表面形貌和生物活性离子的协同作用。EDS 结果显示,进行离子置换后的表面氧元素含量增多而钛元素减少,没有检测到钠元素,说明钠离子在置换反应中被钙、镁离子完全置换,生成了钛酸钠纳米层。在调控细胞行为方面,碱性磷酸酶活性及细胞外基质矿化水平最高(图 16),钙镁离子置换后的材料细胞形态伸张良好,且含钙表面相比含镁表面具有更高的细胞粘附数量(图 17),说明钙离子对于细胞增殖和分化的作用更明显。

图 16 MC3T3 细胞在不同工件上的分化情况统计图^[35]Fig.16 Summary graphs of MC3T3s differentiation grown on different samples^[35]: a) Activity of ALP cultured for 7 and 14 days, b) Extracellular matrix mineralization cultured for 21 days culture

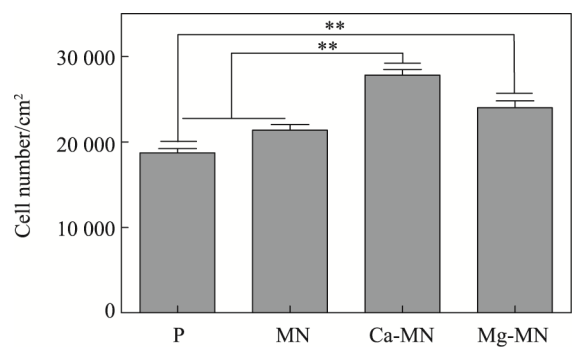


图 17 MC3T3 分别在不同表面上生长 24 h 后的细胞早期粘附数量^[35]

Fig.17 Initial adherent cell numbers of MC3T3s grown for 24 h on polished surface (P), micro/nano-structured surface (MN), calcium ions implanted surface(Ca-MN) and magnesium ions implanted surface (Mg-MN) ^[35]

4 钛合金表面氧化膜对耐腐蚀性和生物相容性的影响

钛合金植入体表面的 TiO₂ 氧化膜具有阻挡扩散

的作用，其存在可以显著提高抗腐蚀性，增强植入体的生物安全性能^[36-38]。作为一种生物惰性材料，钛合金并不具备与天然骨产生化学结合的能力^[39-40]，原生的氧化膜厚度太薄（大约为 5~10 nm），不足以抵挡生理环境的长期腐蚀，导致基体金属离子释放^[41-42]，危害人体健康。因此，如何获得厚度更高、更致密的氧化膜，以应对长期的临床应用，具有重要的研究价值^[1,43]。

如表 2 所示，钛合金的氧化产物有多种，因氧化温度及氧化气氛的不同而出现差异^[44]，表面观测膜层颜色也有明显不同^[45]。为了增加钛合金表面 TiO₂ 产物的含量，笔者所在研究小组通过研究钛合金的氧化反应历程，分析 TiO₂ 的形成条件，制定出了富氧切削下形成 TiO₂ 层的最优参数范围，并进行了耐腐蚀和生物活性实验。

常用的改性方法设备复杂，工艺链长。王干等^[46]提出了在切削过程中利用切削热和富氧气氛生成氧化膜的方法，研究了医用纯钛 TA2 在加工过程中切削速度与切削温度的关系，认为切削速度在 60~120

表 2 不同氧化温度和氧化时间下钛合金表面氧化膜层的 XRD 分析结果^[45]

Tab.2 XRD results of oxidation film on the surface of titanium alloys at different oxidation temperature and oxidation time^[45]

| 温度/℃ | 400 | 400 | 500 | 500 | 600 | 600 | 700 | 700 | 800 | 900 |
|--------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 时间/min | 5 | 15 | 5 | 15 | 5 | 15 | 5 | 15 | 5 | 5 |
| 氧化产物 | TiO | TiO | TiO | TiO | TiO | TiO | TiO | TiO | TiO | TiO |
| | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ | TiO ₂ |
| | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ | Ti ₂ O ₃ |
| | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ | Ti ₃ O ₅ |
| | TiH ₂ | TiH ₂ | TiH ₂ | TiH ₂ | TiH ₂ | TiH ₂ | | | TiN | TiN |

m/min 时生成的 TiO₂ 氧化膜的氧化程度最高，厚度最大。张蕊等^[47]对比了 TC4 钛合金在自然条件下车削加工、富氧气氛下车削加工和富氧气氛下滚压加工等不同条件下表面的氧化膜厚度和形貌的差异，发现富氧气氛下滚压加工表面得到的生物活性氧化膜厚度达 1558 nm，约为富氧气氛下车削加工表面氧化膜厚度（456 nm）的 3.4 倍，是自然条件下车削加工表面氧化膜厚度（49 nm）的 31 倍，且滚压加工表面主要为不规则的微纳结构，可增加植入体表面能，有利于细胞的早期粘附。富氧供应系统的搭建可见文献^[48]，由于富氧气氛的存在，避免了氮和氢等元素的干扰接触，所获氧化膜的厚度和纯度提高，并且极化曲线测试结果（如图 18 所示）表明，随着氧含量的增加，在含氯模拟体液中的抗腐蚀性不断增强^[49]。

为进一步评价材料的生物相容性，Zhang 等^[50]采用富氧加工条件下先车削后滚压的处理方式，观察发现细胞粘附的数量和细胞形态都要优于大气环境下加工所得的材料。以上结果均证明了植入体表面氧化膜对抗腐蚀性和生物活性的重要性。

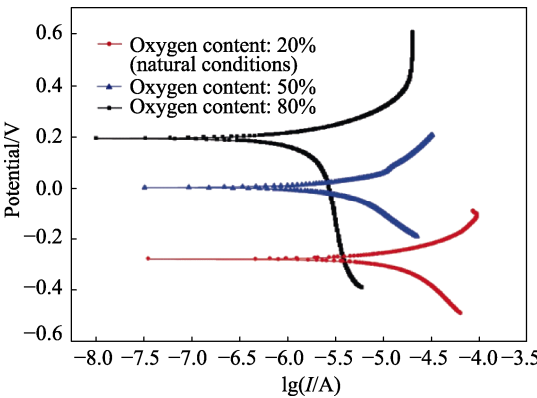


图 18 各组样品极化曲线^[49]

Fig.18 Polarization curves of each group^[49]

5 结语

本文综述了对医用钛合金表面形貌和化学成分对生物相容性的影响。结果表明，植入体表面的物化特性与生物相容性的关系十分密切。其中，表面微纳结构的存在相比单微米级结构和光滑表面，更有利于

细胞的粘附、增殖和分化。通过离子置换方法在微纳表面植入钙、镁等活性离子后,发现植入体的生物相容性进一步提高,表现出了表面形貌与化学成分的协同作用。除此之外,表面的氧化膜成分和质量对抗腐蚀性能有重要作用,是决定植入体生物相容性的另一关键因素。富氧气氛下钛合金的加工研究表明, TiO_2 氧化膜厚度相比大气氛围下有显著提高,增强了植入体的抗腐蚀性,对于控制离子释放和提高生物活性具有促进作用。

目前对表面微纳结构和氧化膜的多种制备方法进行了一定探索,但仍存在一定局限性,本领域后续的研究方向如下:

1) 不同尺度的表面形貌对细胞行为的调控机制尚不明确,需进一步研究。

2) 细菌感染也是导致植入手术失败的重要因素,未来可进行抗菌表面的设计制造。

3) 目前的研究多停留在体外实验阶段,后续研究将逐步转向动物实验。

4) 目前的改性研究多是针对实体植入材料的表面,未来可考虑运用 3D 打印技术直接成形具有复杂多孔点阵结构的植入体。

参考文献:

- [1] YANG W E, HUANG H H. Improving the Biocompatibility of Titanium Surface through Formation of a TiO_2 Nano-mesh Layer[J]. *Thin Solid Films*, 2010, 518(24): 7545-7550.
- [2] MENDONÇA G, MENDONÇA D B S, ARAGAO F J L, et al. Advancing Dental Implant Surface Technology—From Micron to Nanotopography[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(28): 3822-3835.
- [3] ELIAS C N, OSHIDA Y, LIMA J H C, et al. Relationship between Surface Properties(Roughness, Wettability and Morphology) of Titanium and Dental Implant Removal Torque[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2008, 1(3): 234-242.
- [4] PAN C, HU Y, HOU Y, et al. Corrosion Resistance and Biocompatibility of Magnesium Alloy Modified by Alkali Heating Treatment Followed by the Immobilization of Poly(Ethylene Glycol), Fibronectin and Heparin[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2017, 70: 438-449.
- [5] ROSALES-LEAL J I, RODRÍGUEZ-VALVERDE M A, MAZZAGLIA G, et al. Effect of Roughness, Wettability and Morphology of Engineered Titanium Surfaces on Osteoblast Like Cell Adhesion[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2010, 365(1): 222-229.
- [6] PONSONNET L, COMTE V, OTHMANE A, et al. Effect of Surface Topography and Chemistry on Adhesion, Orientation and Growth of Fibroblasts on Nickel-Titanium Substrates[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2002, 21(1): 157-165.
- [7] WANG X, XU S, ZHOU S, et al. Topological Design and Additive Manufacturing of Porous Metals for Bone Scaffolds and Orthopaedic Implants: A Review[J]. *Biomaterials*, 2016, 83: 127-141.
- [8] RHO J Y, KUHN-SPEARING L, ZIOUPOS P. Mechanical Properties and the Hierarchical Structure of Bone[J]. *Medical Engineering & Physics*, 1998, 20(2): 92-102.
- [9] MENG W, ZHOU Y, ZHANG Y, et al. Osteoblast Behavior on Hierarchical Micro-/Nano-structured Titanium Surface[J]. *Journal of Bionic Engineering*, 2011, 8(3): 234-241.
- [10] ZHAO L, MEI S, CHU P K, et al. The Influence of Hierarchical Hybrid Micro/Nano-textured Titanium Surface with Titania Nanotubes on Osteoblast Functions[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(19): 5072-5082.
- [11] 鲁雄, 冯波, 翁杰, 等. 生物材料表面微纳结构对成骨相关细胞的影响[J]. *中国材料进展*, 2013, 32(10): 611-622.
- [12] LU Xiong, FENG Bo, WENG Jie, et al. The Effects of Micro- and Nano-structured Biomaterial Surfaces on Osteogenic-related Cells[J]. *Materials China*, 2013, 32(10): 611-622.
- [13] OKAZAKI Y, ITO Y, KYO K, et al. Corrosion Resistance and Corrosion Fatigue Strength of New Titanium Alloys for Medical Implants without V and Al[J]. *Materials Science and Engineering: A*, 1996, 213(1): 138-147.
- [14] STRIETZEL R, HÖSCH A, KALBFLEISCH H, et al. In Vitro Corrosion of Titanium[J]. *Biomaterials*, 1998, 19(16): 1495-1499.
- [15] MANAM N S, HARUN W S W, SHRI D N A, et al. Study of Corrosion in Biocompatible Metals for Implants: A Review[J]. *Journal of Alloys and Compounds*, 2017, 701: 698-715.
- [16] CHIANG C Y, CHIOU S H, YANG W E, et al. Formation of TiO_2 Nano-network on Titanium Surface Increases the Human Cell Growth[J]. *Dental Materials*, 2009, 25(8): 1022-1029.
- [17] BOSE S, VAHABZADEH S, BANDYOPADHYAY A. Bone Tissue Engineering Using 3D Printing[J]. *Materials Today*, 2013, 16(12): 496-504.
- [18] ORYAN A, ALIDADI S, MOSHIRI A, et al. Bone Regenerative Medicine: Classic Options, Novel Strategies, and Future Directions[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2014, 9(1): 18.
- [19] TANG D, TARE R S, YANG L Y, et al. Biofabrication of Bone Tissue: Approaches, Challenges and Translation for Bone Regeneration[J]. *Biomaterials*, 2016, 83: 363-382.
- [20] 门博. 钛合金表面微纳结构设计制造及其生物活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [21] MEN Bo. Design and Manufacture of Micro/Nano-structured Titanium Alloy Surface and Its Bioactivity[D]. Jinan: Shandong University, 2015.
- [22] 王桂森, 万熠, 王滕, 等. 植入体微纳结构表面制备及生物相容性研究综述[J]. *表面技术*, 2016, 45(5): 8-18.
- [23] WANG Gui-sen, WAN Yi, WANG Teng, et al. Review on Preparation of Micro/Nano Structure on Implant Surface and Its Biocompatibility[J]. *Surface Technology*, 2016, 45(5): 8-18.
- [24] JIANG P, LIANG J, LIN C. Construction of Micro/Nano Network Structure on Titanium Surface for Improving Bioactivity[J]. *Applied Surface Science*, 2013, 280: 373-380.
- [25] LIU X, CHU P K, DING C. Surface Modification of Titanium, Titanium Alloys, and Related Materials for Biomedical Applications[J]. *Materials Science and Engineering R: Reports*, 2004, 47(3): 49-121.
- [26] WANG T, WAN Y, LIU Z. Fabrication of Hierarchical Micro/Nano Topography on Bio-Titanium Alloy Surface for Cytocompatibility Improvement[J]. *Journal of Materials Science*, 2016, 51(21): 9551-9561.
- [27] 门博, 万熠, 张蕊, 等. 钛合金表面微结构激光加工及

- 参数优化[J]. 工具技术, 2015, 49(1): 17-20.
- MEN Bo, WAN Yi, ZHANG Rui, et al. Fabrication of Micro-featured Array with Laser and Parameter Optimization[J]. Tool Engineering, 2015, 49(1): 17-20.
- [25] ZHANG R, WAN Y, AI X, et al. Preparation of Micro/Nano-structure on Titanium Implants and Its Bioactivity[J]. Transactions of Nonferrous Metals Society of China, 2016, 26(4): 1019-1024.
- [26] KOU Z J, WAN Y, LIU Z Q, et al. Deformation Control in Micro-milling of Thin-walled Structures[J]. The International Journal of Advanced Manufacturing Technology, 2015, 81(5-8): 967-974.
- [27] WANG T, WAN Y, KOU Z J, et al. Construction of a Bioactive Surface with Micro/Nano-topography on Titanium Alloy by Micro-milling and Alkali-hydrothermal Treatment[J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 2016, 230(12): 1086-1095.
- [28] WANG T, WAN Y, LIU Z Q. Effects of Superimposed Micro/Nano-structured Titanium Alloy Surface on Cellular Behaviors in Vitro[J]. Advanced Engineering Materials, 2016, 18(7): 1259-1266.
- [29] WAN Y, CHENG K, SUN S. An Innovative Method for Surface Defects Prevention in Micro Milling and Its Implementation Perspectives[J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part J: Journal of Engineering Tribology, 2013, 227(12): 1347-1355.
- [30] 万熠, 付天骄, 刘战强, 等. 利用低熔点合金来控制微细加工中毛刺产生的方法: 中国, ZL201110106928.4[P]. 2012-09-19.
- WAN Yi, FU Tian-jiao, LIU Zhan-qiang, et al. A Method Using a Low-melting Point Alloy to Control the Formation of Burrs during Micro-machining: China, ZL 201110106928.4[P]. 2012-09-19.
- [31] WAN Y, WANG T, WANG Z S, et al. Construction and Characterization of Micro/Nano-topography on Titanium Alloy Formed by Micro-milling and Anodic Oxidation[J]. The International Journal of Advanced Manufacturing Technology, 2017, 36: 1-7.
- [32] WANG G, LI J, ZHANG W, et al. Magnesium Ion Implantation on a Micro/Nano-structured Titanium Surface Promotes Its Bioactivity and Osteogenic Differentiation Function[J]. International Journal of Nanomedicine, 2014, 9: 2387-2398.
- [33] OKAWACHI H, AYUKAWA Y, ATSUTA I, et al. Effect of Titanium Surface Calcium and Magnesium on Adhesive Activity of Epithelial-like Cells and Fibroblasts[J]. Biointerphases, 2012, 7(1-4): 27-34.
- [34] NAYAB S N, JONES F H, OLSEN I. Modulation of the Human Bone Cell Cycle by Calcium Ion-implantation of Titanium[J]. Biomaterials, 2007, 28(1): 38-44.
- [35] WANG T, WAN Y, LIU Z Q. Synergistic Effects of Bioactive Ions and Micro/Nano-topography on the Attachment, Proliferation and Differentiation of Murine Osteoblasts(MC3T3)[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2016, 27(8): 1-12.
- [36] ALVES A C, WENGER F, PONTIAUX P, et al. Corrosion Mechanisms in Titanium Oxide-based Films Produced by Anodic Treatment[J]. Electrochimica Acta, 2017, 234: 16-27.
- [37] JING F J, YUKIMURA K, KATO H, et al. Film Characterization of Titanium Oxide Films Prepared by High-power Impulse Magnetron Sputtering[J]. Surface and Coatings Technology, 2011, 206(5): 967-971.
- [38] JIN M, YAO S, WANG L N, et al. Enhanced Bond Strength and Bioactivity of Interconnected 3D TiO₂ Nanoporous Layer on Titanium Implants[J]. Surface and Coatings Technology, 2016, 304: 459-467.
- [39] CHEN Y J, FENG B, ZHU Y P, et al. Fabrication of Porous Titanium Implants with Biomechanical Compatibility[J]. Materials Letters, 2009, 63(30): 2659-2661.
- [40] 谭思民, 王帅星, 赵晴, 等. 水热时间对钛合金微弧氧化膜合成羟基磷灰石的影响[J]. 表面技术, 2014, 43(3): 20-24.
- TAN Si-min, WANG Shuai-xing, ZHAO Qing, et al. Effects of Hydrothermal Time on Hydroxyapatite Synthesis of Microarc Oxidized Titanium[J]. Surface Technology, 2014, 43(3): 20-24.
- [41] OU K L, SHIH Y H, HUANG C F, et al. Preparation of Bioactive Amorphous-like Titanium Oxide Layer on Titanium by Plasma Oxidation Treatment[J]. Applied Surface Science, 2008, 255(5): 2046-2051.
- [42] HUNG W C, CHANG F M, YANG T S, et al. Oxygen-implanted Induced Formation of Oxide Layer Enhances Blood Compatibility on Titanium for Biomedical Applications[J]. Materials Science and Engineering: C, 2016, 68: 523-529.
- [43] YANG W E, HSU M L, LIN M C, et al. Nano/Submicron-scale TiO₂ Network on Titanium Surface for Dental Implant Application[J]. Journal of Alloys and Compounds, 2009, 479(1): 642-647.
- [44] 秦建峰, 王馨舶, 邹娇娟, 等. 热氧化提高钛及钛合金表面性能的研究进展[J]. 表面技术, 2017, 46(1): 1-8.
- QIN Jian-feng, WANG Xin-bo, ZOU Jiao-juan, et al. Research Progress of Thermal Oxidation Effect on Improving Surface Properties of Titanium and Titanium Alloy[J]. Surface Technology, 2017, 46(1): 1-8.
- [45] 张蕊. 富氧气氛下钛合金加工表面氧化膜形成及其生物相容性研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- ZHANG Rui. Formation and Biocompatibility of Oxide Film on Machined Titanium Alloy Surface under Oxygen-enriched Environment[D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [46] 王干, 万熠, 张蕊, 等. 富氧气氛下切削纯钛表面氧化膜形成试验研究[J]. 工具技术, 2013, 47(10): 29-32.
- WANG Gan, WAN Yi, ZHANG Rui, et al. Experimental Study on Surface Oxide Film Generation of Biomaterial Titanium in Oxygen-enriched Atmosphere[J]. Tool Engineering, 2013, 47(10): 29-32.
- [47] 张蕊, 万熠, 艾兴, 等. 植入体加工表面氧化钛薄膜的形成[J]. 四川大学学报: 工程科学版, 2015(2): 214-218.
- ZHANG Rui, WAN Yi, AI Xing, et al. Titanium Oxide Film Generation on Machined Implant Surface[J]. Journal of Sichuan University(Engineering Science Edition), 2015(2): 214-218.
- [48] ZHANG R, WAN Y, AI X, et al. Development of Oxygen-rich Supply System Applied in Biomedical Titanium Alloy Cutting[C]//Materials Science Forum. Switzerland: Trans Tech Publications, 2014, 770: 410-413.
- [49] ZHANG R, AI X, WAN Y, et al. Surface Corrosion Resistance in Turning of Titanium Alloy[J]. International Journal of Corrosion, 2015, 2015(2): 1-8.
- [50] ZHANG R, WAN Y, AI X, et al. Corrosion Resistance and Biological Activity of TiO₂ Implant Coatings Produced in Oxygen-rich Environments[J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 2017, 231(1): 20-27.