

专题——生物医用金属材料表面改性

生物医用金属表面水滑石涂层的研究进展

李峰^a, 殷正正^a, 张芬^a, 邹玉红^b, 崔蓝月^a, 曾荣昌^a

(山东科技大学 a.材料科学与工程学院 轻合金腐蚀实验室;
b.化学与生物工程学院, 山东 青岛 266590)

摘要: 随着我国人口老龄化和生活水平提高, 人们对性能优异的生物医疗器械和植入材料需求剧增。目前, 常见医用植入金属或合金的一些性能, 如耐蚀性和生物相容性等, 往往不能完全满足临床要求, 因此有必要对医用金属材料进行表面改性处理。首先, 结合水滑石(LDHs)的特点、性质及近年来的发展情况, 综述了常见医用载药LDHs进展, 提出了载药LDHs在缓释控释、靶向运输和癌症治疗等方面的应用前景, 含有元素Mg、Zn的LDHs具有特殊作用。然后, 重点总结常见医用可降解金属(镁、锌合金)和不可降解金属(钛合金)表面单一和复合LDHs涂层的制备方法, 介绍不同种类LDHs涂层及其优点, 着重分析当前不同医用金属表面LDHs涂层所存在的不足和潜在的应用。另外, 金属表面LDHs复合涂层多方面性能均强于单一涂层, 致密的LDHs涂层通常作为上层涂层可以起到封孔作用。最后, 展望了含Zn、Mg元素LDHs在生物医用方向的应用前景, 并分析了含Al、Li元素LDHs在生物医用方向发展需要注意之处和受阻的可能原因, 为医用金属表面LDHs涂层的发展提供参考。

关键词: 医用金属; 涂层; 水滑石; 腐蚀; 载药; 生物相容性

中图分类号: TG174.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3660(2021)02-0001-12

DOI: 10.16490/j.cnki.issn.1001-3660.2021.02.001

Research Advances of Layered Double Hydroxides Coatings on Biomedical Metals

LI Feng^a, YIN Zheng-zheng^a, ZHANG Fen^a, ZOU Yu-hong^b, CUI Lan-yue^a, ZENG Rong-chang^a

(a.Light Alloy Corrosion Laboratory, College of Materials Science and Engineering, b.College of Chemistry and Biological Engineering, Shandong University of Science and Technology, Qingdao 266590, China)

ABSTRACT: With the aging of population and the improvement of living standards in China, the demand for biomedical

收稿日期: 2021-01-07; 修订日期: 2021-01-26

Received: 2021-01-07; Revised: 2021-01-26

基金项目: 国家自然科学基金(51601108, 52071191); 山东省自然科学基金(ZR2020ME011, ZR2020QE009)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (51601108, 52071191) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2020ME011, ZR2020QE009)

作者简介: 李峰(1995—), 男, 硕士, 主要研究方向为金属表面水滑石涂层的制备及耐蚀性研究。

Biography: LI Feng (1995—), Male, Master, Research focus: preparation and corrosion resistance of LDHs coating on metal surface.

通讯作者: 张芬(1981—), 女, 博士, 副教授, 主要研究方向为水滑石的制备和研究。邮箱: 87349647@qq.com

Corresponding author: ZHANG Fen (1981—), Female, Doctor, Associate professor, Research focus: preparation and research of LDHs. E-mail: 87349647@qq.com

通讯作者: 曾荣昌(1964—), 男, 博士, 教授, 主要研究方向为镁合金腐蚀与防护。邮箱: rczeng@foxmail.com

Corresponding author: ZENG Rong-chang (1964—), Male, Doctor, Professor, Research focus: corrosion and protection of magnesium alloys. E-mail: rczeng@foxmail.com

引文格式: 李峰, 殷正正, 张芬, 等. 生物医用金属表面水滑石涂层的研究进展[J]. 表面技术, 2021, 50(2): 1-12.

LI Feng, YIN Zheng-zheng, ZHANG Fen, et al. Research advances of layered double hydroxides coatings on biomedical metals[J]. Surface technology, 2021, 50(2): 1-12.

devices and implant materials with high-performance has increased dramatically. At present, some properties of common biomedical implant metals or alloys, such as corrosion resistance and biocompatibility, can not fully meet the actual clinical requirements. Therefore, it is necessary to perform surface modification treatment on biomedical metal materials. First, combined with the characteristics, properties and recent development of LDHs, the progress of common medical drug-loaded LDHs is reviewed, and the prospects of drug-loaded LDHs in sustained and controlled release, targeted delivery and cancer treatment are proposed. It is pointed out that drug-loaded LDHs containing elements Mg and Zn has special functions. Then, the preparation methods of single and composite LDHs coatings on the surface of common medical degradable metals (magnesium, zinc and their alloys) and non-degradable metals (titanium alloys) are summarized, different types of LDHs coatings and their advantages are introduced, and the shortcomings and potential application possibilities of current hydrotalcite coatings on different medical metals are emphatically analyzed. In addition, it is concluded that the performance of the metal surface LDHs composite coating is stronger than a single coating in many aspects, and it is proposed that the dense LDHs coating is usually used as the upper coating to play the role of sealing. Finally, the application prospect of LDHs containing Zn and Mg elements in biomedical direction is prospected, and the possible reasons for the development of LDHs containing Al and Li in biomedical direction are analyzed. It is hoped to provide a reference for the development of LDHs coating on medical metal surface.

KEY WORDS: medical metal; coating; LDHs; corrosion; drug loading; biocompatibility

当前,我国人口老龄化问题逐渐加剧,人们对生物医疗器械和植入材料需求也与日俱增^[1]。与医用高分子材料相比,金属具有较高的力学性能,是医疗设备或植入材料中不可或缺的原材料,已广泛应用于生物医学领域。

常见医用金属主要分为两类:不可降解金属和可降解金属。不可降解金属由于具有良好机械性能,可作为支撑材料或结构材料,如骨支架、心血管支架等,人们重点关注其耐蚀性、生物相容性和机械强度等方面的性能;而对于可降解金属,人们主要利用其可控降解性能,实现植入材料在生物体内的修复功能,起到治疗病症,在一定时间内支撑生物体和避免第二次手术的作用,要求着重提升金属材料的生物相容性、可控降解性等。

目前,以可降解金属(镁、铁和锌)、纳米晶金属、大块非晶合金为代表的新型医用金属材料加速变革,正从生物惰性材料逐步向生物活性和生物功能化(抗菌、抗增生、抗肿瘤)材料方向发展^[2]。常用医疗器械以不锈钢、钛合金、钴铬合金等惰性金属材料为主,主要面临抗菌效果不足,容易在手术过程中造成感染等问题。另外,这些惰性金属植入材料容易出现免疫排斥等问题。植入金属或合金的一些性能,如耐蚀性、生物相容性等,往往不能满足实际医用需求,这时就有必要对金属表面进行改性^[3,4]。制备医用金属材料表面涂层方法有许多,包括化学转化、微弧氧化、离子注入等。近年来,LDHs涂层由于制备工艺简单、成本低、效果好而备受关注^[5-7]。

水滑石,也称类水滑石化合物^[8]。1842年,天然LDHs在瑞典被发现,并于100年后由Feitknecht合成^[9]。LDHs的分子式为 $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]_k(A^m)_{x/m} \cdot nH_2O$,其中 M^{2+} 和 M^{3+} 分别表示二价金属阳离子(例如 Mg^{2+} 、

Ca^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+})和三价金属阳离子(例如 Al^{3+} 、 Cr^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Co^{3+})。其结构如图1所示^[10]。由于具有特殊的层状结构和高比表面积,因此具备多种较为特殊的物化性质,如耐蚀性^[11-13]、吸附性^[14-15]、离子交换性^[16]、光催化性^[17]和阻燃性^[18]等。除此之外,药物插层LDHs^[19]在生物医疗应用中的研究进展迅速。因此LDHs在材料^[20]、工程^[21]、生物医用^[22]等多个领域得到广泛应用。

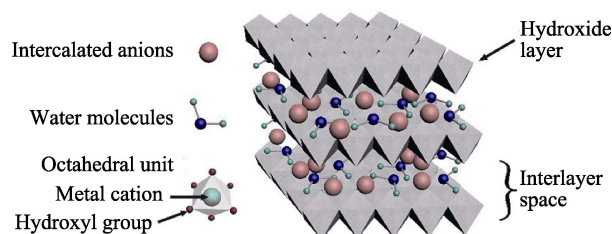


图1 LDHs结构示意图^[10]

Fig.1 Schematic diagram of LDHs structure^[10]

本文在前人工作的基础上,介绍了近年来LDHs的几种主要用途与发展方向,着重总结了LDHs作为药物载体及在生物医用金属涂层方面的研究进展,旨在为更好理解并研究医用金属LDHs涂层提供思路和方法,期望其能得到更广泛的应用发展。

1 水滑石医用药物载体

LDHs制备方法简便多样,主要有水热法、共沉淀法、离子交换法、溶胶凝胶法、煅烧-再水化法等。不同的材料使用方法不尽相同,但主要原理都是利用LDHs双层结构和离子交换特点,向通道中插入不同特性的物质或离子,以期达到生物相容、控制药物释

放或耐蚀等目的。由于具有层状结构和层板间阴离子可交换的特点^[23], 可将 LDHs 作为药物载体, 当向中间层插入其他功能性有机分子, 可赋予其某些特定功能, 使之得到具体应用。目前, 在 LDHs 上载入药物已经获得卓有成效的进展, 插入 LDHs 中的药物类型有超 15 种之多^[22], 尤其在非甾体抗炎药^[24]、蛋白质类药物^[25]、抗癌药^[26]等方面的研究颇多。

依托度酸 (Etodolac) 是一种吡喃羧酸类非甾体抗炎药。Hayashi 等^[27]通过离子交换反应, 在甲醇中合成依托度酸和 LDHs 的配合物, 目的是用 LDHs 包衣来抑制依托度酸苦味, 效果明显, 且方法较为简便。溶解度实验证明^[28], 与含有粉状药物片剂相比, 将扑热息痛插入 LDHs 中, 释放速度较慢, 缓释性较好。同样, 具有易电离、含有羧基的有机芳族化合物药物被插层到 LDHs 时, 增加了药物溶解度, 且降低了药物副作用。Rives 等^[29]已成功将双氯芬酸/酮洛芬/琥珀酸氯霉素插入 LDHs, 形成良好结晶固体。药物与 LDHs 之间强烈的相互作用可以说明, 插入药物的 LDHs 需要在更高温度下才能热分解, 这说明该方法制备的 LDHs 结构稳定。但值得注意的是, 就应用于生物医用方面, 尤其是制备药物来说, 结构稳定可能会导致药物在生物体内不易分解的问题。

18 β -甘草次酸 (Gly) 是甘草根和茎的主要生物活性成分, 具有抗病毒、抗炎、抗氧化、抗真菌等多种作用, 但水溶性低, 在医用健康领域用途有限。Pagano 等^[30]讨论了提高 18 β -甘草次酸 (Gly) 溶出率的技术, 在系统和局部治疗中将 Gly 与 LDHs 结合, 制备了 Mg-Al-Gly-LDHs 和 Zn-Al-Gly-LDHs。与结晶形式相比, 插入 LDHs 中的甘氨酸结合物可提高 Gly 在肠道环境中的溶解速度, 体现出甘氨酸具有高释放量特性, 这在一些需要快速降解、释放药物的医疗应用中有潜力。甲硝唑也是一种抗生素。Loredana 等^[31]使用简单的共沉淀法将甲硝唑活性分子插入 Mg-Al-LDHs 内部空间, 研究表明, 甲硝唑药物与 LDHs 纳米材料复合效率和稳定性显著提升, 并改善了口腔健康。酮洛芬是一种芳基烷酸类化合物, 具有镇痛、消炎等作用。Jaba 等^[32]探究在不同实验条件下, 使用两种基质 (Mg-Al-LDHs 和 Zn-Al-LDHs) 通过离子交换法将酮洛芬 (Ket) 嵌入 LDHs 中的体内外行为。与单独的酮洛芬相比, 插入 LDHs 中的酮洛芬具有更强的抗破坏性, 且药物效果维持时间更长, 而 Mg-Al-Ket-LDHs 表现出比 Zn-Al-Ket-LDHs 更好的镇痛效果。目前, 还需要研究该药物 LDHs 在体内释放的动力学特征, 以便于实际应用。另外, 阿司匹林也具有出色的止痛、解热和抗炎特性, 通常用于预防心血管疾病。

除此之外, 载药 LDHs 在定向追踪领域也有需

求。为此, Zhang 等^[24]首次通过共沉淀法制备一种新型含 LDHs 的发光药物, 其样品显示出蓝色发光, 并能够连续释放药物。根据发光强度变化, 能更好地跟踪和监控药物释放, 这在生物医用领域, 是一项很有创造性的研究, 为药物靶向运输和特定疾病治疗的发展开辟了一个新思路。

LDHs 除了可载上述抗炎药和发光药物, 也可载蛋白质或氨基酸类药物。其中纤维素酶是一种由真菌、细菌或原生动物产生的纤维素分解酶。Plank 等^[33]尝试将纤维素酶插入 LDHs 中, 希望该酶具有更长保存期限和更高的温度稳定性。LDHs 结构提高了纤维素酶的热稳定性, 提高了纤维素酶从 LDHs 结构中得以控制释放的可能性。Wei 等^[34]通过离子交换法和共沉淀法, 将药物肌肽和没食子酸两种具有代表性的抗氧化剂插入 Mg-Al-LDHs 中。研究发现, 从 LDHs 中释放的肌肽和没食子酸是清除 DPPH 自由基的优秀抗氧化剂。因此, Mg-Al-LDHs 可用作有效的无机主体基质, 在使用抗氧化剂前的储存过程中抑制氧化, 并除去具有可控释放特性的自由基。

另外, 在 LDHs 中插入抗癌药物的研究意义十分重大, 近年来, 已得到广泛研究^[35]。木瓜蛋白酶是木瓜果实中一种蛋白水解酶, Lichtenbergstr 等^[36]发现 LDHs 是适合插入生物分子 (例如酶) 的宿主结构, 同时插入 LDHs 中的木瓜蛋白酶具有提供时间可控的缓释效果的潜力, 这可能在药物输送和生物传感器中得到应用。抗肿瘤药物 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 是一种氟化嘧啶类似物, Huang 等^[26]发现可通过离子交换法将 5-FU 嵌入 Mg-Al-LDHs, 通过口服来获得更稳定的药物载体, 这对于抗癌药物的稳定载入十分重要。

在研究载药 LDHs 的过程中, 含有某些特定元素的 LDHs 在生物医用方向的影响也不可忽视。Liu 等^[37]通过共沉淀法制备了 Mg-Al、Mg-Fe、Zn-Al、Zn-Fe 四种 LDHs (如图 2 所示)。研究表明, 含镁的 LDHs 表现出更好的细胞相容性, 而含锌的 LDHs 表现出更好的抗菌性能。LDHs 因具有适当的弹性模量和良好可控的生物学效应, 有望用于骨植入物材料中。

LDHs 作为药物载体, 与脂质体、水凝胶等相比, 具有稳定性强、治疗效率高两大特点。若能将 LDHs 作为载体的研究发展成体系, 让其实现可控载药、释放及靶向输送药物等作用, 发展前景广阔。当前, 癌症仍然是威胁人类健康和生命的重大病症, 关于抗癌药物的研究和临床应用有限, LDHs 若想承担作为抗癌药物载体的重大使命, 仍任重道远。另外, 含有某些特殊元素 (如 Mg 和 Zn) 的 LDHs 在生物医用时, 也会具有特定作用, 相关研究仍待进一步发展。

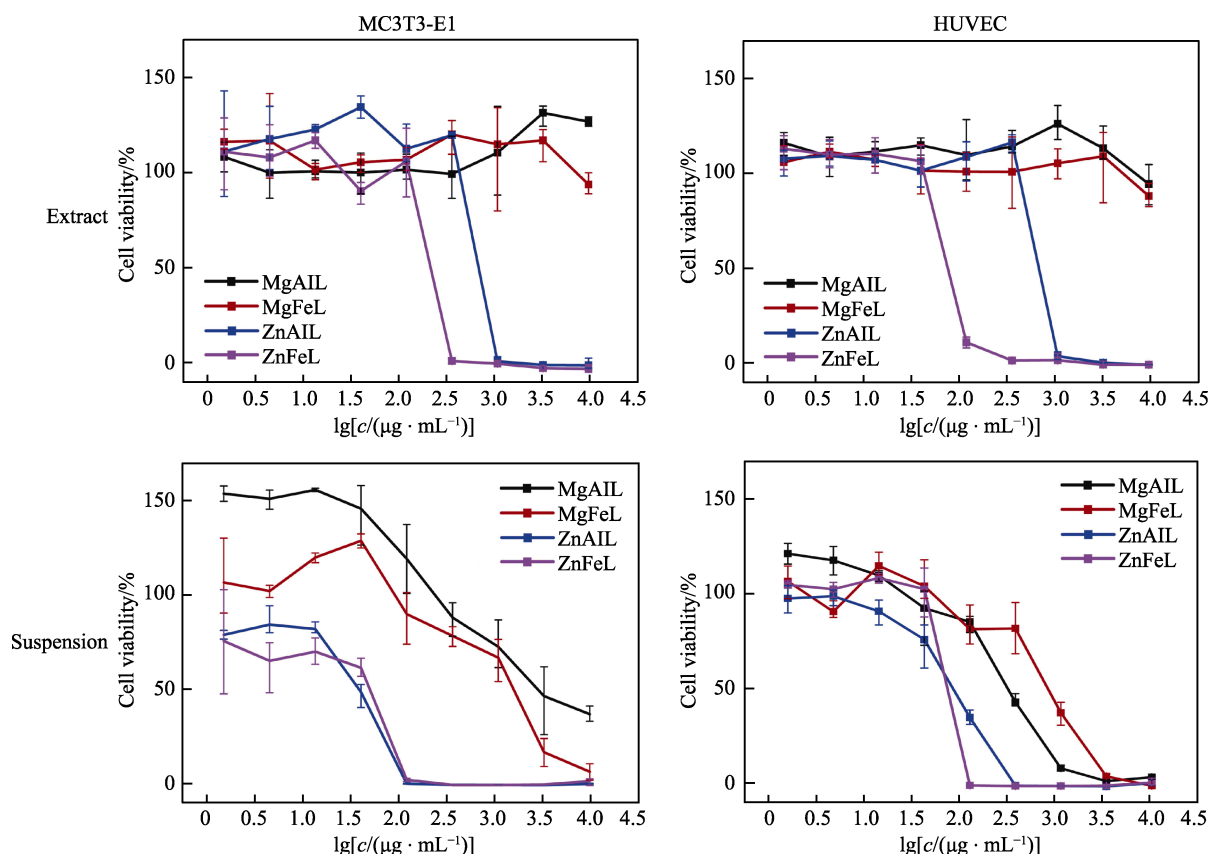


图2 在不同的 LDHs 悬浮液和提取物中培养后 MC3T3-E1 和 HUVEC 的细胞活力^[37]
Fig.2 Cell viability of MC3T3-E1 and HUVEC after cultured in different LDHs suspensions and extracts^[37]

2 医用金属表面的水滑石涂层

近年来,人们对无机涂层的研究逐渐从被动防护转移到主动防护,LDHs 作为金属基体防护涂层,对金属的保护兼具物理阻隔屏蔽和化学修复作用。物理屏蔽是从空间上隔绝腐蚀性物质对金属的破坏,化学修复作用是对深入基体内部的破坏起到自愈合效果^[38]。所以医用金属(镁、锌和钛)表面 LDHs 涂层因防护效果优良而得到广泛研究。

2.1 镁合金表面水滑石涂层

镁(Mg)合金,有密度低、生物可降解性和生物相容性优良等特点,因而备受关注^[39]。由于其具有与人体骨骼较为相近的弹性模量,故作为一种新型可生物降解医用金属材料具有良好前景^[40]。近年来,镁合金的医疗器材和骨钉已有应用,然而镁合金的可控降解仍是一个突出的问题,限制了其在植入材料和临床应用方面的发展^[41-42]。所以,在镁合金表面制备 LDHs 涂层,提高耐蚀性,是研究其作为生物医用材料的一项很有意义的工作。

为使镁合金作为植入材料, Ba 等^[43]通过原位生长法在纯 Mg 基体上制备了 Mg-Mn-LDHs 涂层。在模拟体液中,改性后的 Mg 腐蚀电流密度约为纯 Mg 基体的 1/3。此方法简单、易操作,且耐蚀效果良好。

Chen 等^[44]分别在 Hank's 模拟体液和 NaCl 溶液中研究了带有 LDHs 涂层的 AZ31 基体,发现致密的 LDHs 涂层可以为模拟体液中的 AZ31 镁合金提供初始保护。在模拟体液中浸入 15 天后,涂层大部分区域仍能保持完整,因为沉积的磷酸镁钙盐和碳酸钙腐蚀产物层可增强 LDHs 涂层的阻挡作用。与在 NaCl 溶液中相比,LDHs 涂层在模拟体液中可以提供更长时间的保护。说明相比结构材料,该涂层用于生物医用方面具有更大潜能。

同样, Ma 等^[45]也通过原位生长法制备了四种含有聚磷酸(PPA)的 Mg-Al-LDHs 涂层,涂层附着力强,对基体提供了有效腐蚀防护。Liu 等^[46]则通过新开发的两步法在镁合金上原位制备了 Mg-Fe-LDHs 和 Mg-Mn-LDHs 涂层:首先通过电化学沉积法在镁合金上制备非晶态羟基氧化膜(FeOOH)中间产物,随后该产物被用作前体,再利用水热工艺制备 Mg-Fe-LDHs 涂层。该方法制备的 LDHs 涂层可有效提高镁合金耐蚀性和生物相容性,但电沉积时间过长会导致 LDHs 涂层出现微裂纹,并降低其耐腐蚀性。值得注意的是,除了以 FeOOH 作为反应物来制备 Mg-Fe-LDHs 涂层之外,由 MnOOH 也能成功制备 Mg-Mn-LDHs 涂层,这为其他金属表面制备 LDHs 提供了良好的思路。

Chen 等^[47]用一步水热法将天冬氨酸(ASP)成

功插入 Zn-Al-LDHs 和 Mg-Al-LDHs 涂层中。Zn-Al-ASP-LDHs 涂层呈多孔层状纳米片结构, 而 Mg-Al-ASP-LDHs 涂层表现出具有高孔隙率的三维玫瑰状结构。Mg-Al-ASP-LDHs 比 Zn-Al-ASP-LDHs 涂层具有更好的耐蚀性和长期浸泡的耐久性。两种涂层均能降低腐蚀电流密度 2~3 个数量级, 显著提高 Mg 合金的耐蚀效果。而天冬氨酸广泛存在于生物合成过程中, 因此该法制备的 LDHs 涂层有用于生物植入材料的潜力。

医用镁合金表面 LDHs 涂层在提高基体耐蚀性、生物可降解性等方面优点突出。目前为止, 镁合金作为当今生物医用金属材料的热点, 其优势已取得共识。但因其降解速率过快, 单一 LDHs 涂层尚不能做到理想的腐蚀可控, 不能满足骨骼生长对力学性能的需求。这些不足严重制约了其应用, 亟待解决^[48]。目前, 关于镁的生物相容性、植入体的抗菌性以及对人体内环境的调控或影响等方面尚且缺乏临床实践研究, 有待继续研究。

2.2 锌合金表面水滑石涂层

锌 (Zn) 也是活泼轻金属, 是人体中所需的微量元素, 具有类似镁的诸多性质, 如密排六方结构、易氧化、腐蚀等。同时, 锌具有刺激骨生长和促进成骨细胞活性的能力, 还具有抗菌特性^[49]。因此, 锌有望作为生物可降解金属, 具有发展为医用植入材料的潜力^[50]。但锌也有一定生物毒性, 人体最大需求为 15 mg/d, 过高的含量或降解速度会带来毒性风险。目前, 在金属锌表面制备具有耐蚀性和生物相容性的 LDHs 涂层, 已取得一定研究进展。

为探索锌表面 LDHs 的生长, Yasakau 等^[51]在酸性 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3/\text{NaNO}_3$ 水溶液条件下, 在纯锌表面合成了 Zn-Al- NO_3 -LDHs 转化膜, 并研究了其生长机理, 如图 3 所示。此方法操作简便, 无需额外阴离子交换即可制备 LDHs, 且耐蚀作用较好。他们还提出了 LDHs 生长模型, 同时涉及电化学和化学过程, 极具创造性, 可为后续锌基 LDHs 涂层的制备提供重要参考依据, 研究成果意义重大。

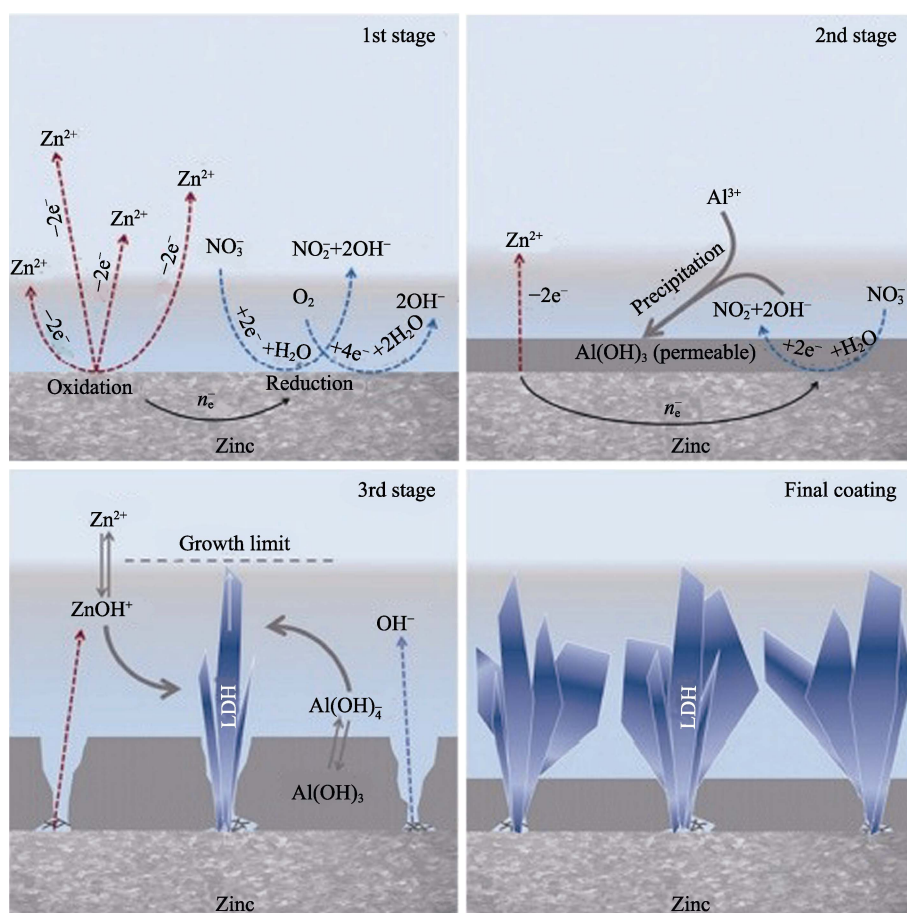


图 3 在 0.1 M NaNO₃+1 mM Al(NO₃)₃ 溶液中 LDHs 在锌上生长的机理图^[51]

Fig.3 Mechanism diagram of LDHs growth on zinc in 0.1 M NaNO₃+1 mM Al(NO₃)₃ solution^[51]

另外, Liu 等^[52]则通过原位生长和硬脂酸改性技术在锌片表面制备超疏水 LDHs 涂层, 在多种恶劣条件下, LDHs 涂层均具有优异的超疏水稳定性和自清洁能力。更重要的是, 该 LDHs 涂层对室外环境适应

性强, 具有良好的防冰能力。这些优点为扩大锌及其合金在一些低温严寒环境中的生物医学应用提供可能。Bouali 等^[53]的部分工作是研究纯锌基体上原位形成的 Zn-Al- NO_3 -LDHs, 选择氯离子来研究阴离子交

换反应,当 LDHs 用于腐蚀保护时,是释放抑制剂的主要触发剂。在该研究中,作者提出阴离子交换反应动力学以及层间阴离子重排对工艺的影响。说明除了需要准确研究底物组成对 LDHs 生长的影响以外,还需要对各种阴离子之间的交换反应进行系统研究,以便对机理建立更清晰的认识。这对锌合金表面 LDHs 涂层应用于生物医学领域,提供了更多理论支持和参考价值。

虽然金属锌不如镁活泼,但纯锌耐蚀性比镁好。目前,在锌或锌合金上 LDHs 涂层的研究成果不如镁合金多,且大多是关于耐蚀性能方面,应用于生物相容性等方向的研究较少。锌合金植入物目前在动物体内已有研究^[54],人体内的研究尚待进一步探索。当前,医用锌合金表面 LDHs 涂层面临的主要问题是:相关研究刚起步,发展缓慢,锌合金上 LDHs 生长机理研究有限,严重制约后续相关制备方法、制备材料和性能的研究。

2.3 钛合金表面水滑石涂层

钛(Ti)及其合金由于具有优异的机械性能和令人满意的耐腐蚀性而得到广泛应用^[55]。其强度较高,密度低,生物相容性好,且具有与骨相接近的弹性模量^[56],但是其表面的天然氧化物涂层较薄,易受到破坏。利用现有技术对钛合金进行表面处理以提高生物相容性后,用于生物医用领域的潜力巨大。

为研究 LDHs 在钛合金成骨性方面的发展,Liu 等^[57]通过水热处理在酸刻蚀的纯钛表面制备了一系列的 Mg-Fe-LDHs,通过调节 Mg/Fe 比例来调整 LDHs 层间距。体外实验表明,Mg-Fe-LDHs 涂层修饰的钛表面具有良好的生物相容性和成骨活性,当 Mg/Fe 比为 4, Mg-Fe-LDHs 可形成适合干细胞分化、生长

和成骨的碱性微环境。这表明 Mg-Fe-LDHs 在增强植入物材料成骨性能方面具有潜在应用价值,同时为可控碱性环境的调节提供新途径。

Badar 等^[58]研究表明,载有抗生素的 LDHs 涂层在体外具有抗菌作用。在小鼠体内的多孔钛上,LDH 涂层可延长药物释放时间并改善粘附细胞增殖。在生理溶液中,LDHs 涂层变脆,钛上的孔隙可防止涂层过早脱落,而含有抗生素 LDHs 涂层的多孔植入物可阻止细菌感染达 1 周以上。这表明钛作为结构植入材料,通过表面 LDHs 涂层缓释药物大有潜力。

目前,在钛合金上制备涂层来提高其抗菌性能的研究逐渐增多,临床上作为人工植入关节应用广泛。但是通过 LDHs 涂层来提高性能以用于生物医用的研究较少,需要进一步发展,以期实现钛合金表面 LDHs 涂层在临床中的应用。

在当前的研究中,探索金属基体上 LDHs 涂层的原位生长方法是一个热门研究课题^[14]。原位生长是指 LDHs 纳米片直接以金属基体为二价阳离子源,在合金表面生长,因此制备的 LDHs 涂层通过化学键牢固结合在金属表面,并且有效抑制金属基体腐蚀。目前,水热处理和蒸气涂覆是在合金上原位制造 LDHs 涂层的常用方法,在镁、锌等医用金属上均有研究,利用这些基体提供阳离子源,采用原位生长法制备 LDHs 已经可以实现,但是在钛合金表面采用原位生长法来制备 LDHs 相关研究较少。这可能归因于镁、锌等医用金属比钛基体本身更容易活化,所以能够提供更多原位生长的生长位点,而关于在其他医用金属表面原位生长制备 LDHs 还需要进一步研究。总之,在合金表面采用原位生长法制备 LDHs 涂层较为灵活简便。本文总结了部分医用金属表面不同 LDHs 的制备方法 & 优点,如表 1 所示。

表 1 医用金属表面不同 LDHs 的制备方法及优点列表
Tab.1 Preparation methods and advantages of different LDHs on medical metal surfaces

LDHs coating	Substrate	Method	Treatment method	Advantages	Reference
Mg-Mn-LDHs	Pure Mg	In situ growth	Pretreatment	Good corrosion resistance	[43]
Mg-Al-LDHs	AZ31	Two-step in situ growth method	Pretreatment	Good corrosion resistance	[44]
Mg-Al-LDHs	Magnesium alloy	In situ growth	Polyphosphoric acid	Good corrosion resistance, strong adhesion	[45]
Mg-Fe/Mg-Mn-LDHs	Magnesium alloy	Hydrothermal treatment	Amorphous Hydroxy oxide film	Improve corrosion resistance and biocompatibility	[46]
Mg-Al/Zn-Al-LDHs	Magnesium alloy	Hydrothermal treatment	Aspartic acid	Good corrosion resistance and durability	[47]
Zn-Al-LDHs	Pure Zn	In situ growth	Acid solution	Good corrosion resistance	[51]
Zn-Al-LDHs	Pure Zn	In situ growth	Stearic acid modification	Good super hydrophobic stability, self-cleaning ability, anti-icing ability	[52]
Zn-Al-LDHs	Pure Zn	In situ growth	Chloride	Mechanism of preparing LDHs on pure Zn surface	[53]
Mg-Fe-LDHs	Pure Ti	Hydrothermal treatment	Acid treatment	Good biocompatibility, osteogenic activity	[57]
Mg-Al-LDHs	Porous Ti	Co-precipitation treatment	Antibiotic	Delay drug release and improve cell proliferation	[58]

3 医用金属表面水滑石复合涂层

LDHs 具有众多优点,除了可以作为药物载体和单独作为医用金属涂层外,也可以和其他材料形成复合涂层,共同发挥作用。

3.1 水滑石/无机复合涂层

微弧氧化(MAO)技术是一种环保技术,MAO 陶瓷层表现出优异的性能,制备 LDHs 和 MAO 复合涂层,可以很好地结合水滑石与 MAO 涂层的优点,弥补 MAO 涂层疏松多孔的不足。Wu 等^[59]在不同电压条件下,在镁合金 AZ31 表面制备 MAO 涂层,随后在 MAO 涂层上原位生长了 Mg-Al-LDHs。发现 LDHs 的生长和复合涂层的最终性能很大程度上取决于 MAO 涂层的溶解程度,MAO 涂层厚度随施加电压增大而增大。结果表明:LDHs 和尖晶石(MgAl_2O_4)对涂层腐蚀防护具有协同作用。此外,负载腐蚀抑制剂的 MAO/LDHs 复合涂层也有望获得优异的耐腐蚀性和自修复能力。该方法目前未应用于医学领域,但在镁合金表面制备的自修复耐蚀涂层,也可作为医用植入物的发展提供可能。

由于致密的复合涂层对基体的保护往往胜于单一涂层,所以关于 LDHs 复合涂层的研究工作颇多。Liu 等^[60]通过简单的水热处理法,在可生物降解镁合金表面 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 涂层上成功制备 Mg-Al-LDHs。体外和体内测试表明, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 涂层显著提高了基体耐腐蚀性,大大增强了细胞粘附、迁移和增殖水平,溶血率也降低到临床应用水平。与纯 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 涂层和未处理镁合金相比, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ /LDHs 复合涂层组织相容性更好,而 Mg-Al-LDHs 涂层耐腐蚀性增强是其具有良好生物相容性的原因。股骨植入结果表明^[61],镁表面的 Mg-Al-LDHs 涂层可增强骨再生和骨整合。而体外和体内实验则系统研究了与成骨和血管生成的相关细胞对 LDHs 涂层的反应及涂层本身的免疫反应,结果表明, Mg-Al-LDHs 具有应用为医用骨科 Mg 合金植入材料保护涂层的潜力。另外, Peng 等^[62-63]通过结合等离子体电解氧化法(PEO)或微弧氧化和水热处理,成功开发 PEO/Mg-Al-LDHs 复合涂层,这两种结构相互补充,在镁表面形成了有效的耐蚀涂层,而 PEO 工艺在维持长期使用植入物的完整性方面至关重要^[64]。随着时间延长,LDHs 耐蚀性和成骨活性大大提高,并且赋予复合涂层出色的药物传递能力。短期植皮和长期植骨测试表明,耐蚀性和生物相容性均显著提升。体外和体内良好的生物活性表明, PEO/Mg-Al-LDHs 复合涂层有望应用于骨科手术、整形外科或牙科等。另外,该团队还制备了不同 Zn 含量的 PEO/Mg-Zn-Al-LDHs 复合涂层,如图 4 所示^[65]。其中锌含量低的复合涂层没有细胞毒性,但成骨活性显著改善,而较高 Zn 含量的涂层会严重抑制细胞增

殖。总体而言,由于锌离子释放,所有复合涂层均显示出较强抗菌作用,且掺锌复合涂层表现出比 PEO/LDHs 涂层更高的耐蚀性。因此,在复合涂层中引入适量 Zn 元素,可以为后续获得具有强耐蚀性、成骨活性和抗菌能力的镁基植入材料提供参考。

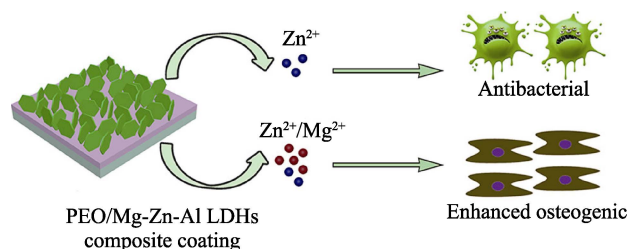


图 4 制备含 Zn 的 PEO/Mg-Zn-Al-LDHs 复合涂层示意图^[65]
Fig.4 Schematic diagram of preparing PEO/Mg-Zn-Al-LDHs composite coating containing Zn^[65]

除了镁,金属钛表面 LDHs 复合涂层也有进展。Wu 等^[66]在苹果酸中对 Ti-10V-2Fe-3Al 合金阳极氧化,然后用共沉淀法制备 Mg-Al-LDHs 对钛合金进行封孔处理。阳极涂层主要由非晶态 TiO_2 和少量锐钛矿组成,LDHs 的封孔作用使复合材料的结晶度提高。LDHs 纳米片和阳极涂层在提高钛合金耐蚀性上具有协同作用,既提供强烈阻隔作用,又显著提高 Ti-10V-2Fe-3Al 合金耐磨性能。另外,该团队^[67]通过水热工艺在 Ti-10V-2Fe-3Al 合金表面制备 LDHs 涂层,并用 ZrO_2 和 MoS_2 纳米颗粒通过电泳沉积对 LDHs 涂层进行改性,发挥了 LDHs 涂层和两种纳米颗粒在耐磨性能方面的协同作用。该方法目前没有应用于生物医用,但是良好的耐蚀性和耐磨性使其具有用于医疗设备材料方面的潜力。

LDHs 除了用作上层涂层,也可作为复合涂层的底层。D. Seifzadeh 等^[68]在 AM60B 镁合金上使用水热处理得到 LDHs 涂层,然后通过电镀在 LDHs 涂层上生成沉积物,通过增加水热时间可使 LDHs 涂层覆盖镁合金。该 LDHs 涂层显示片状形态,然后在其表面制备具有花椰菜状、形态均匀、致密无孔的 Ni-P 涂层,具有良好的附着力。随着处理时间增加,LDHs 涂层的耐蚀性相应增加,主要归因于其阻隔作用和离子交换能力。由于所得涂层的致密性和细晶粒结构,在 Ni-P 电镀之后,提高了合金的显微硬度,所以该方法有望在医用设备材料中得到应用。Wu 等^[69]在镁合金表面制备 Mg-Al-LDHs 涂层,然后通过电沉积将不同浓度的 Al_2O_3 纳米颗粒沉积到 LDHs 涂层表面。LDHs 涂层和 LDHs/ Al_2O_3 复合涂层均在不同程度上保护了基材。而 LDHs 涂层和 Al_2O_3 纳米颗粒对镁合金 AZ31 的耐磨损和耐腐蚀性能具有协同作用。用 2.5 g/L 的 Al_2O_3 纳米颗粒溶液制备的 LDHs/ Al_2O_3 复合涂层,表现出最好的耐磨性,而以 0.5 g/L 制备的复合涂层表现出最好的耐蚀性。这说明复合涂层比单一涂

层耐蚀性更好,而良好的耐蚀性又为镁合金在生物医用方面提供更多选择余地。

目前,LDHs/无机复合涂层已有诸多研究工作。一般来说,LDHs 涂层主要作为复合涂层中的上层涂层。初步分析是由于 LDHs 涂层致密、结构完整、生长效果好,作为上层涂层可以封孔其他涂层,获得结构紧密的复合涂层,达到最佳的耐蚀效果。值得注意的是,LDHs/无机复合涂层对应用在生物体内的无机物要求较高,需具有无毒无害、副作用小、生物相容性好等特点,相关研究仍有待进一步发展。

3.2 水滑石/有机复合涂层

对于镁基体而言,其快速降解和较差的生物相容性阻碍了临床应用。对此,Zeng 等^[70]创造性地通过低温水浴法,在高 pH 值条件下,在 AZ31 镁合金表面 MAO 涂层上,原位制备出 Mg-Al-LDHs 涂层来调控镁合金降解速率。此方法不同于前人通常在高温或低 pH 值下制备水滑石,开创了原位制备 LDHs 涂层的一种新方法。并且提出 EDTA 可以加速 Al^{3+} 沉积,促进 LDHs 涂层生长。由于 LDHs 涂层扩散和离子交换特性,所以具有很强的封孔修复能力。在长时间耐蚀浸泡过程中,MAO/LDHs 复合涂层完整无裂痕,并保持了 LDHs 的纳米片状结构,该结构更有利于 Ca-P 产物沉积,从而表现出优异的耐蚀性。此外,MAO/LDHs 复合涂层对于 MC3T3-E1 成骨细胞具有良好的生物相容性,因此该涂层在整形外科骨植入材料中具有潜在的应用价值。另外,Zeng 等^[71]通过共沉淀和水热工艺,将厚的聚乳酸(PLA)涂层密封在 Zn-Al-LDHs 涂层的多孔外层上,具有强附着力,可延迟侵蚀性离子渗透,提供更长的有效保护时间。LDHs/PLA 复合涂层具有出色的防腐蚀性能,主要归因于其良好的阻隔、离子交换和自修复能力,有应用于医疗设备材料的潜力。

除此之外,镁合金表面 LDHs/有机复合涂层也有应用于植入材料的潜力。Liu 等^[72]在 AZ31 合金表面成功制备 LDHs/聚多巴胺复合涂层(LDHs/PDA)。该涂层对 AZ31 基体具有明显防腐作用,并将溶血率提高到适合临床应用的水平,可明显改善人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的粘附和促进长期增殖,其细胞相容性可与在体外的钛相媲美。LDHs/PDA 复合涂层为各种二次表面修饰提供了理想的粘附平台,随着肝素在 LDHs/PDA 涂层上固定,LDHs/PDA/HEP 涂层的耐腐蚀能力和 HUVECs 的长期增殖能力略低于 LDHs/PDA 涂层,但仍明显优于 AZ31、单一的 LDHs 以及 PDA 涂层。此外,肝素的引入可极大提高 HUVECs 的迁移速率并抑制血小板粘附,这对血管支架至关重要。LDHs/PDA 和 LDHs/PDA/HEP 复合涂层消除了 PDA 涂层在体内对 AZ31 基体不良生物相容性影响,而 LDHs/PDA 复合涂层结合肝素固定是一种很有前

途的表面改性镁合金的方法,有应用于生物医用可降解支架的潜力。

另外,Zhang 等^[73]首先通过原位蒸气涂层生长法在 AZ31 镁合金上合成 Mg-Al-LDHs 涂层,然后通过浸入聚 L-乳酸(PLLA)对其进行改性。结果表明,与未改性的 Mg-Al-LDHs 涂层相比,LDHs/PLLA 涂层致密,在 PLLA 和 LDHs 之间没有明显边界。用 PLLA 封孔的 LDHs 涂层可起到物理屏障的作用,有效防止氯离子和 H_2O 分子渗透,进一步延长 Mg-Al-LDHs 涂层的使用寿命。此外,该涂层对小鼠 NIH3T3 成纤维细胞具有良好的生物相容性。该团队通过水热处理和真空冷冻干燥法合成 LDHs 和聚 L-谷氨酸(PGA)复合涂层,耐腐蚀性优异^[74]。研究表明,PGA 对 LDHs 涂层封孔,提高了涂层耐蚀性,可对 AZ31 基体提供长期保护,使 LDHs/PGA 有望成为生物医用镁合金的理想涂层。

目前,在医用金属上制备 LDHs/有机涂层,主要的研究集中在镁合金,在其他金属上的相关工作较少。在 LDHs 与有机物组成医用金属复合涂层时,需要兼顾有机物的生物安全性、水滑石和有机物的化学稳定性以及涂层的致密性等。另外,在有机聚合物中的 LDHs 复合涂层往往易团聚,因此如何实现 LDHs 在有机物中更加均匀分散是一项关键内容。当然,在医用金属基体表面的 LDHs 复合涂层,其耐腐蚀性、生物可降解性和生物相容性等问题不容忽视,相关研究仍需进一步发展。

4 总结与展望

本文主要介绍医用 LDHs 在载药方面及在一些常见的医用金属表面改性中的研究进展,如图 5 所示。LDHs 作为一种无机材料,结构独特,应用广泛。LDHs 作为药物载体时,通过离子交换法可以负载多种大分子物质,稳定性好且易于被细胞吸附,治疗效率、医用价值高,应用于生物医学方面的发展潜力大。但在插层过程中,较大分子往往不易插层,有时需要先用小分子进行预支撑处理,才能更好地插层。

LDHs 作为医用金属表面单一涂层时,用原位生长法制备,可操作性高,与基体结合力好、稳定性强,能大幅提升医用金属的生物相容性、耐蚀性等,医用潜力巨大。当 LDHs 涂层起耐蚀作用时,可用于医用设备材料;起提升生物相容性等作用时,可用于生物体植入材料。总之,LDHs 因耐蚀性能优异,防护效果佳而被广泛用于镁、锌、钛等多种医用金属表面,应用前景广阔。

近年来,医用金属表面 LDHs 单一涂层在促进基体腐蚀防护或提升生物相容性等功能时,往往满足不了实际应用需要,所以发展 LDHs 与其他物质结合,形成医用金属复合涂层很有前景。不论是有机类涂

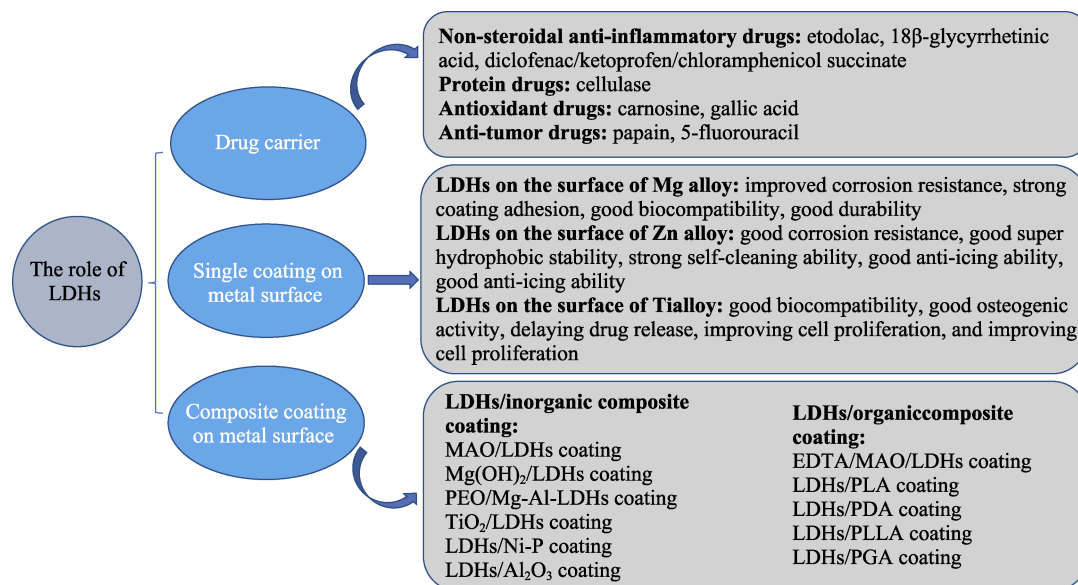


图 5 LDHs 在载药及医用金属表面改性中的研究进展

Fig.5 Research advances of LDHs in drug loading and surface modification of medical metals

层, 还是无机类涂层, 与 LDHs 结合可形成多功能、智能化复合涂层。而复合涂层对基体耐蚀性、生物相容性、耐磨性或自修复等性能的提升, 通常会强于金属表面单一 LDHs 涂层。当然, 作为医用金属植入材料, LDHs 复合涂层在提升抗菌性能、促进骨骼再生、提升骨组织相容性等方面的工作虽有进展, 但相关研究仍有很大的发展空间。

另外, 有研究表明, 含有 Zn 元素的 LDHs, 不管是载药 LDHs 粉末, 还是作为涂层, 均可显著增强抗菌性能, 而含 Mg 元素的 LDHs 粉末能提高生物相容性, 这两种水滑石在临床医用方向值得研究与关注。但铝元素与神经毒性和老年性痴呆方面密切相关, 含铝的 LDHs 在生物医学研究过程中需谨慎对待, 尤其是金属植入材料方面。

目前, 关于医用金属涂层中含锂 (Li) LDHs 的研究尚且没有。已有研究表明, 因为 Li 的存在, 会使溶液中医用金属的机械强度、塑性和耐蚀性降低^[75]。这可能是 Li 较为活泼, 不论是加入合金中, 还是作为 LDHs 主体层板, 均对金属耐蚀性和可控降解性能造成负面影响, 因而限制了其在医用金属 LDHs 涂层中的应用, 具体的相关研究有待进一步探索。

参考文献:

- [1] 曾荣昌, 崔蓝月, 柯伟. 医用镁合金: 成分、组织及腐蚀[J]. 金属学报, 2018, 54(9): 1215-1235.
ZENG R C, CUI L Y, KE W. Biomedical magnesium alloys: composition, microstructure and corrosion[J]. Acta metallurgica sinica, 2018, 54(9): 1215-1235.
- [2] 郑玉峰, 吴远浩. 处在变革中的医用金属材料[J]. 金属学报, 2017, 53(3): 257-297.

ZHENG Y F, WU Y H. Revolutionizing metallic biomaterials[J]. Acta metallurgica sinica, 2017, 53(3): 257-297.

- [3] ASL V Z, ZHAO J M, ANJUM M J, et al. The effect of cerium cation on the microstructure and anti-corrosion performance of LDH conversion coatings on AZ31 magnesium alloy[J]. Journal of alloys and compounds, 2020, 821: 153248.
- [4] YIN Z Z, HUANG W, SONG X, et al. Self-catalytic degradation of iron-bearing chemical conversion coating on magnesium alloys—Influence of Fe content[J]. Frontiers of materials science, 2020, 14(3): 296-313.
- [5] 鲍艳, 魏艳敏. 二维层状材料在涂层防腐中的研究进展[J]. 精细化工, 2020, 37(12): 2406-2414.
BAO Y, WEI Y M. Research progress on two-dimensional layered materials in coating anticorrosion[J]. Fine chemicals, 2020, 37(12): 2406-2414.
- [6] ANJUM M J, ZHAO J M, ASL V Z, et al. In-situ intercalation of 8-hydroxyquinoline in Mg-Al LDH coating to improve the corrosion resistance of AZ31[J]. Corrosion science, 2019, 157: 1-10.
- [7] LI L X, XIE Z H, FERNANDEZ C, et al. Development of a thiophene derivative modified LDH coating for Mg alloy corrosion protection[J]. Electrochimica acta, 2020, 330: 135186.
- [8] GUO L, WU W, ZHOU Y F, et al. Layered double hydroxide coatings on magnesium alloys: A review[J]. Journal of materials science & technology, 2018, 34(9): 1455-1466.
- [9] BASU D, DAS A, STOECKELHUBER K W, et al. Advances in layered double hydroxide (LDH)-based elastomer composites[J]. Progress in polymer science, 2014, 39(3): 594-626.

- [10] LIU P F, ZHANG Y P, LIU S Q, et al. Fabrication of superhydrophobic marigold shape LDH films on stainless steel meshes via in-situ growth for enhanced anti-corrosion and high efficiency oil-water separation[J]. *Applied clay science*, 2019, 182: 105292.
- [11] RODRIGUEZ J, BONEN E, NGUYEN T D, et al. Incorporation of layered double hydroxides modified with benzotriazole into an epoxy resin for the corrosion protection of Zn-Mg coated steel[J]. *Progress in organic coatings*, 2020, 149: 105894.
- [12] XIE Z H, WU L. Corrosion inhibition of layered double hydroxide coating for Mg alloy in acidic corrosive environments[J]. *Materials and corrosion*, 2019, 71(1): 118-124.
- [13] 刘光明, 周街胜, 王义元, 等. 改性水滑石的制备及对环氧富锌漆性能的影响[J]. *表面技术*, 2017, 46(3): 223-228.
LIU G M, ZHOU J S, WANG Y Y, et al. Preparation of modified hydrotalcite and its effects on performance of epoxy zinc-rich paint[J]. *Surface technology*, 2017, 46(3): 223-228.
- [14] ZHOU Y H, LIU Z, BO A, et al. Simultaneous removal of cationic and anionic heavy metal contaminants from electroplating effluent by hydrotalcite adsorbent with disulfide (S₂-) intercalation[J]. *Journal of hazardous materials*, 2020, 382: 121111.
- [15] SEIDI S, SANATI S E. Nickel-iron layered double hydroxide nanostructures for micro solid phase extraction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, followed by quantitation by HPLC-UV[J]. *Microchimica acta*, 2019, 186(5): 297.
- [16] ZHAO X J, ZHU Y Q, XU S M, et al. Anion exchange behavior of (MAI)-Al-II layered double hydroxides: A molecular dynamics and DFT study[J]. *Physical chemistry chemical physics*, 2020, 22(35): 19758-19768.
- [17] CHEN S, YANG F, GAO Z F, et al. Enhanced photocatalytic activity of molybdenum disulfide by compositing ZnAl-LDH[J]. *Colloids and surfaces A—Physicochemical and engineering aspects*, 2020, 586: 124140.
- [18] XU S, LI S Y, ZHANG M, et al. Fabrication of green alginate-based and layered double hydroxides flame retardant for enhancing the fire retardancy properties of polypropylene[J]. *Carbohydrate polymers*, 2020, 234: 115891.
- [19] RIVES V, DEL ARCO M, MARTIN C, et al. Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): A review[J]. *Journal of controlled release*, 2013, 169(1-2): 28-39.
- [20] PAN D, GE S, TIAN J Y, et al. Research progress in the field of adsorption and catalytic degradation of sewage by hydrotalcite-derived materials[J]. *The chemical record*, 2020, 20(4): 355-369.
- [21] YADAV G D, KADAM A A. Selective engineering using Mg-Al calcined hydrotalcite and microwave irradiation in mono-transesterification of diethyl malonate with cyclohexanol[J]. *Chemical engineering journal*, 2013, 230: 547-557.
- [22] RIVES V, DEL ARCO M, MARTIN C, et al. Intercalation of drugs in layered double hydroxides and their controlled release: A review[J]. *Applied clay science*, 2014, 88-89: 239-269.
- [23] JIANG Z W, YAN L H, WU J N, et al. Low-temperature synthesis of carbonate-intercalated Ni₂Fe-layered double hydroxides for enhanced adsorption properties[J]. *Applied surface science*, 2020, 531: 147281.
- [24] CHEN H, LING Q D, ZHANG W G, et al. Luminescent drug-containing hydrotalcite-like compound as a drug carrier[J]. *Chemical engineering journal*, 2012, 185-186: 358-365.
- [25] POSATI T, GIURI D, NOCCHETTI M, et al. Keratin-hydrotalcites hybrid films for drug delivery applications [J]. *European polymer journal*, 2018, 105: 177-185.
- [26] HUANG Q J, ZENG H Y, ZHANG W, et al. Loading kinetics of 5-fluorouracil onto hydrotalcite and in vitro drug delivery[J]. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2016, 60: 525-531.
- [27] HAYASHI A, YOSHIDA K, NAKAYAMA H, et al. Complex formation of etodolac with hydrotalcite in methanol [J]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2013, 86(11): 1256-1260.
- [28] KOVANDA F, MARYSKOVA Z, KOVAR P, et al. Intercalation of paracetamol into the hydrotalcite-like host[J]. *Journal of solid state chemistry*, 2011, 184(12): 3329-3335.
- [29] SAN ROMAN M S, HOLGADO M J, SALINAS B, et al. Characterisation of diclofenac, ketoprofen or chloramphenicol succinate encapsulated in layered double hydroxides with the hydrotalcite-type structure[J]. *Applied clay science*, 2012, 55: 158-163.
- [30] PAGANO C, PERIOLI L, CALARCO P, et al. New technological approach for glycyrrhetic acid oral and topical administration[J]. *Current pharmaceutical design*, 2020, 26(6): 664-674.
- [31] ZEGAN G, CERNEI E R, CARAUSU E M, et al. Structural characteristics of drug intercalated hydrotalcites used in dental medicine[J]. *Revista de chimie*, 2019, 70(4): 1215-1217.
- [32] SILION M, HRITCU D, JABA I M, et al. In vitro and in vivo behavior of ketoprofen intercalated into layered double hydroxides[J]. *Journal of materials science: Materials in medicine*, 2010, 21(11): 3009-3018.
- [33] ZOU N, PLANK J. Intercalation of cellulase enzyme into

- a hydrotalcite layer structure[J]. Journal of physics and chemistry of solids, 2015, 76: 34-39.
- [34] KONG X G, JIN L, WEI M, et al. Antioxidant drugs intercalated into layered double hydroxide: Structure and in vitro release[J]. Applied clay science, 2010, 49(3): 324-329.
- [35] KHAN S B, ALAMRY K A, ALYAHYAWI N A, et al. Controlled release of organic-inorganic nanohybrid: Cefadroxil intercalated Zn-Al-layered double hydroxide[J]. International journal of nanomedicine, 2018, 13: 3203-3222.
- [36] ZOU N, PLANK J. Intercalation of papain enzyme into hydrotalcite type layered double hydroxide[J]. Journal of physics and chemistry of solids, 2012, 73(9): 1127-1130.
- [37] PENG F, WANG D H, ZHANG D D, et al. The prospect of layered double hydroxide as bone implants: A study of mechanical properties, cytocompatibility and antibacterial activity[J]. Applied clay science, 2018, 165: 179-187.
- [38] 丁自友, 崔蓝月, 曾荣昌. 镁合金表面自愈合涂层进展[J]. 表面技术, 2019, 48(3): 1-9.
- DING Z Y, CUI L Y, ZENG R C. Recent development of self-healing coating on magnesium alloys: A review[J]. Surface technology, 2019, 48(3): 1-9.
- [39] GAO J, SU Y C, QIN Y X, et al. Calcium phosphate coatings enhance biocompatibility and degradation resistance of magnesium alloy: Correlating in vitro and in vivo studies[J]. Bioactive materials, 2021, 6(5): 1223-1229.
- [40] 殷正正, 曾荣昌, 崔蓝月, 等. 医用可降解镁合金表面磷酸盐涂层研究进展[J]. 山东科技大学学报(自然科学版), 2017, 36(2): 57-69.
- YIN Z Z, ZENG R C, CUI L Y, et al. Progress on phosphate coatings on biodegradable magnesium alloys[J]. Journal of Shandong University of Science and Technology (Natural science), 2017, 36(2): 57-69.
- [41] FAN X L, LI C Y, WANG Y B, et al. Corrosion resistance of an amino acid-bioinspired calcium phosphate coating on magnesium alloy AZ31[J]. Journal of materials science & technology, 2020, 49: 224-235.
- [42] WANG J, CUI L Y, REN Y D, et al. In vitro and in vivo biodegradation and biocompatibility of an MMT/BSA composite coating upon magnesium alloy AZ31[J]. Journal of materials science & technology, 2020, 47: 52-67.
- [43] LI Z Z, BA Z X, WANG T, et al. Fabrication and characterization of Mg-Mn hydrotalcite films on pure Mg substrates[J]. Materials research express, 2019, 6(11): 116440.
- [44] CHEN J, KANG K, SONG Y W, et al. Corrosion behavior of hydrotalcite film on AZ31 alloy in simulated body fluid[J]. Coatings, 2019, 9(2): 113.
- [45] WEN T T, YAN R, WANG N, et al. PPA-containing layered double hydroxide (LDH) films for corrosion protection of a magnesium alloy[J]. Surface and coatings technology, 2020, 383: 125255.
- [46] ZHANG D D, PENG F, TAN J, et al. In-situ growth of layered double hydroxide films on biomedical magnesium alloy by transforming metal oxyhydroxide[J]. Applied surface science, 2019, 496: 143690.
- [47] CHEN J L, FANG L, WU F, et al. Comparison of corrosion resistance of MgAl-LDH and ZnAl-LDH films intercalated with organic anions ASP on AZ31 Mg alloys[J]. Transactions of Nonferrous Metals Society of China, 2020, 30(9): 2424-2434.
- [48] 曾荣昌, 孔令鸿, 陈君, 等. 医用镁合金表面改性研究进展[J]. 中国有色金属学报, 2011, 21(1): 35-43.
- ZENG R C, KONG L H, CHEN J, et al. Research progress on surface modification of magnesium alloys for medical applications[J]. The Chinese journal of nonferrous metals, 2011, 21(1): 35-43.
- [49] CANDIDATO R T, THOUZELLIER C, PAWLOWSKI L, et al. Evaluation of the in-vitro behavior of nanostructured hydroxyapatite and zinc doped hydroxyapatite coatings obtained using solution precursor plasma spraying[J]. Journal of biomedical materials research part B: Applied biomaterials, 2018, 106(6): 2101-2108.
- [50] 毛成明, 杨宏韬, 陈厚文, 等. 可降解 Zn 合金在室温单轴压缩下的微观组织演变[J]. 电子显微学报, 2019, 38(5): 490-495.
- MAO C M, YANG H T, CHEN H W, et al. Microstructure evolution of biodegradable zinc alloys during uniaxial compression at room temperature[J]. Journal of Chinese Electron Microscopy Society, 2019, 38(5): 490-495.
- [51] MIKHAILAU A, MALTANAVA H, POZNYAK S K, et al. One-step synthesis and growth mechanism of nitrate intercalated ZnAl LDH conversion coatings on zinc[J]. Chemical communications, 2019, 55(48): 6878-6881.
- [52] GUO J, QIAN H, LIU P F, et al. Fabrication of durability superhydrophobic LDH coating on zinc sheet surface via NH_4F -assisted in-situ growth and post-modification for enhancing anti-corrosion and anti-icing[J]. Applied clay science, 2019, 180: 105182.
- [53] BOUALI A C, LUZVIUK M H, SERDECHNOVA M, et al. Zn-Al LDH growth on AA2024 and zinc and their intercalation with chloride: Comparison of crystal structure and kinetics[J]. Applied surface science, 2020, 501: 144027.
- [54] 郑玉峰, 杨宏韬. 血管支架用可降解金属研究进展[J]. 金属学报, 2017, 53(10): 1227-1237.
- ZHENG Y F, YANG H T. Research progress in biodegradable metals for stent application[J]. Acta metallurgica sinica, 2017, 53(10): 1227-1237.
- [55] ÇOMAKLI O, YANICI M, YETIM T, et al. Effect of Ti

- amount on wear and corrosion properties of Ti-doped Al_2O_3 nanocomposite ceramic coated CP titanium implant material[J]. *Ceramics international*, 2018, 44(7): 7421-7428.
- [56] 周梦, 成艳, 李明, 等. 基于增材制造技术的钛合金医用植入物[J]. *中国科学: 技术科学*, 2016, 46(11): 1097-1115.
- ZHOU M, CHENG Y, LI M, et al. Biomedical titanium implants based on additive manufacture[J]. *Scientia sinica technologica*, 2016, 46(11): 1097-1115.
- [57] LI Q W, WANG D H, QIU J J, et al. Regulating the local pH level of titanium via Mg-Fe layered double hydroxides films for enhanced osteogenesis[J]. *Biomaterials science*, 2018, 6(5): 1227-1237.
- [58] BADAR M, RAHIM M I, KIEKE M, et al. Controlled drug release from antibiotic-loaded layered double hydroxide coatings on porous titanium implants in a mouse model[J]. *Journal of biomedical materials research part A*, 2015, 103(6): 2141-2149.
- [59] ZHANG G, WU L, TANG A T, et al. Effect of Micro-arc oxidation coatings formed at different voltages on the in situ growth of layered double hydroxides and their corrosion protection[J]. *Journal of the Electrochemical Society*, 2018, 165(7): 317-327.
- [60] PENG F, LI H, WANG D H, et al. Enhanced corrosion resistance and biocompatibility of magnesium alloy by Mg-Al-layered double hydroxide[J]. *ACS applied materials & interfaces*, 2016, 51(8): 35033-35044.
- [61] CHENG S, ZHANG D D, LI M, et al. Osteogenesis, angiogenesis and immune response of Mg-Al layered double hydroxide coating on pure Mg[J]. *Bioactive materials*, 2021, 6(1): 91-105.
- [62] WANG J, PENG F, WU X L, et al. Biocompatibility and bone regeneration of PEO/Mg-Al LDH-coated pure Mg: An in vitro and in vivo study[J]. *Science China materials*, 2020, 162: 1-14.
- [63] PENG F, WANG D H, TIAN Y X, et al. Sealing the pores of PEO coating with Mg-Al layered double hydroxide: enhanced corrosion resistance, cytocompatibility and drug delivery ability[J]. *Scientific reports*, 2017, 7: 8167.
- [64] WEI Z L, TIAN P, LIU X Y, et al. In vitro degradation, hemolysis, and cytocompatibility of PEO/PLLA composite coating on biodegradable AZ31 alloy[J]. *Journal of biomedical materials research part B—Applied biomaterials*, 2015, 103(2): 342-354.
- [65] PENG F, WANG D H, ZHANG D D, et al. PEO/Mg-Zn-Al LDH composite coating on Mg Alloy as a Zn/Mg ion-release platform with multifunctions: enhanced corrosion resistance, osteogenic, and antibacterial activities[J]. *ACS biomaterials science & engineering*, 2018, 4(12): 4112-4121.
- [66] LIU L, WU L, CHEN X B, et al. Enhanced protective coatings on Ti-10V-2Fe-3Al alloy through anodizing and post-sealing with layered double hydroxides[J]. *Journal of materials science & technology*, 2020, 37: 104-113.
- [67] DING X X, WU L, CEHN J, et al. Enhanced protective nanoparticle-modified MgAl-LDHs coatings on titanium alloy[J]. *Surface and coatings technology*, 2020, 404: 126449.
- [68] ABDI-ALGHANAB K, SEIFZADEH D, RAJABALIZADEH Z, et al. High corrosion protection performance of the LDH/Ni-P composite coating on AM60B magnesium alloy[J]. *Surface and coatings technology*, 2020, 397: 125979.
- [69] WU L, DING X X, ZHENG Z C, et al. Fabrication and characterization of an actively protective Mg-Al LDHs/ Al_2O_3 composite coating on magnesium alloy AZ31[J]. *Applied surface science*, 2019, 487: 558-568.
- [70] LI C Y, GAO L, FAN X L, et al. In vitro degradation and cytocompatibility of a low temperature in-situ grown self-healing Mg-Al LDH coating on MAO-coated magnesium alloy AZ31[J]. *Bioactive materials*, 2020, 5(2): 364-376.
- [71] ZENG R C, LI X T, LIU Z G, et al. Corrosion resistance of Zn-Al layered double hydroxide/poly(lactic acid) composite coating on magnesium alloy AZ31[J]. *Frontiers of materials science*, 2015, 9(4): 355-365.
- [72] LI H, PENG F, WANG D H, et al. Layered double hydroxide/poly-dopamine composite coating with surface heparinization on Mg alloys: Improved anticorrosion, endothelialization and hemocompatibility[J]. *Biomaterials science*, 2018, 6(7): 1846-1858.
- [73] SUN X, YAO Q S, LI Y C, et al. Biocorrosion resistance and biocompatibility of Mg-Al layered double hydroxide/poly(L-lactic acid) hybrid coating on magnesium alloy AZ31[J]. *Frontiers of materials science*, 2020, 14(4): 426-441.
- [74] WU W, SUN X, ZHU C L, et al. Biocorrosion resistance and biocompatibility of Mg-Al layered double hydroxide/poly-L-glutamic acid hybrid coating on magnesium alloy AZ31[J]. *Progress in organic coatings*, 2020, 147: 105746.
- [75] CUI L Y, SUN L, ZENG R C, et al. In vitro degradation and biocompatibility of Mg-Li-Ca alloys—The influence of Li content[J]. *Science China materials*, 2017, 61(4): 607-618.