

微弧氧化技术在骨科钛植入体生物功能改性中的应用进展

梁鹏晨¹, 李路易¹, 常庆², 史俊峰³

1. 上海中医药大学研究生院, 上海 200120; 2. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院临床科研中心, 上海 201800; 3. 上海健康医学院分子影像学重点实验室, 上海 200120

【摘要】微弧氧化是用于增强钛植入体的生物相容性和抗菌性的有效表面处理技术。在钛植入体表面制备生物活性元素组成的多孔涂层, 是微弧氧化技术最具吸引力的特征。本研究主要介绍了微弧氧化的基本原理, 阐述了该方法的技术优势, 并总结了几种微弧氧化涂层的国内外研究进展; 对含钙磷、银、铜、锌、硅的微弧氧化涂层, 重点关注了对该类型涂层的骨整合性、抗菌性以及毒性的研究报道, 旨在为研究者提供较为全面的视角, 评估微弧氧化在骨科钛植入体上的应用进展, 为后续临床研究提供参考。

【关键词】微弧氧化; 钛植入体; 骨整合性; 抗菌性; 生物活性元素

【中图分类号】R318; TH781

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)11-1335-07

Progress on micro-arc oxidation technology in biological functional modification of orthopaedic titanium implants

LIANG Pengchen¹, LI Luyi¹, CHANG Qing², SHI Junfeng³

1. Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China; 2. Clinical Research Center, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China; 3. Shanghai Key Laboratory for Molecular Imaging, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 200120, China

Abstract: Micro-arc oxidation is an effective surface treatment technology to enhance the biocompatibility and antibacterial activity of titanium implants. The preparation of porous coatings composed of bioactive elements on the surface of titanium implants is the most attractive feature of micro-arc oxidation technology. Herein the basic principle of micro-arc oxidation is mainly introduced; the technical advantages of the technology are expounded; and the research progress of several kinds of micro-arc oxidation coatings at home and abroad is summarized. The osteointegration, antibacterial activity and toxicity of micro-arc oxidation coatings containing calcium and phosphorus, silver, copper, zinc, and silicon are emphasized. The review provides a more comprehensive perspective for researchers to evaluate the progress of micro-arc oxidation technology in orthopaedic titanium implants, providing some reference for further clinical research.

Keywords: micro-arc oxidation; titanium implant; osteointegration; antibacterial activity; biologically active element

前言

医用植入体对于临床骨缺损修复非常重要。在过去的5年中, 对植入体的需求急剧增加, 其中, 髋关

节翻修术的数量增加了26%, 预计到2030年增长率将达到137%^[1]。植入体相关感染是骨科手术常见的并发症之一, 易发生在开放性伤口、内固定或关节返修时。植入体相关感染能否解决, 在很大程度上决定着手术的成败。因此研发出具有抗菌性能且生物相容性好的植入体材料显得尤为重要。钛及其合金作为一种金属材料, 以其优异的力学性能、结构稳定性和骨整合潜力而被广泛应用于骨科植入体领域^[2]。然而钛植入体在生理环境中, 其表面容易被腐蚀, 导致磨损碎片的增加以及金属离子的释放, 从而对机体造成一定的损害, 这导致钛植入体的临床运用的局限性; 同时, 钛植入体表面缺乏有效的抗菌能力,

【收稿日期】2019-07-15

【基金项目】国家自然科学基金(81670968)

【作者简介】梁鹏晨, 硕士研究生, 研究方向: 钛植入体表面生物功能改性, E-mail: 398658408@qq.com

【通信作者】常庆, 博士, 副研究员, 研究方向: 中药提取物调控骨发育的分子机制, E-mail: jd_changq@sumhs.edu.cn; 史俊峰, 博士, 讲师, 研究方向: 代谢及骨再生、药理基因组学, E-mail: strangeophone@126.com (常庆与史俊峰为共同通信作者)

使得植入体容易被细菌感染,有可能导致严重的术后感染并发症。此外,由于钛植入体表面的生物相容性不好,降低了植入体的骨传导性和骨整合性,导致植入体在体内固定不良,增大二次手术的风险。为了克服钛植入体表面缺陷造成的相关问题,可以对钛植入体进行各种类型的表面改性(包括化学、物理和生物技术),从而提高钛植入体表面的生物相容性和抗菌性,以促进植入早期的骨愈合,并且减少植入感染的相关风险^[3-4]。通常钛植入体的表面与体内生理环境会相互作用,因此钛植入物表面特性将会

直接影响植入体的生物相容性和抗菌性^[5]。微弧氧化(Micro-Arc Oxidation, MAO)是在钛、铝、镁及其合金等阀门金属表面形成牢固附着的陶瓷涂层的一种经济、高效的表面处理技术。如图1所示,通过MAO处理,可以将一些生物活性元素掺入钛植入体表面,并且使得植入体表面呈纳米多孔结构,这些变化将会进一步改善植入体的生物功能特性,使其更好地运用在临床中。本研究主要介绍MAO生物功能涂层的研究现状,聚焦于探讨钙、磷、银、铜、锌和硅等生物活性元素以及它们在MAO涂层中的重要作用。

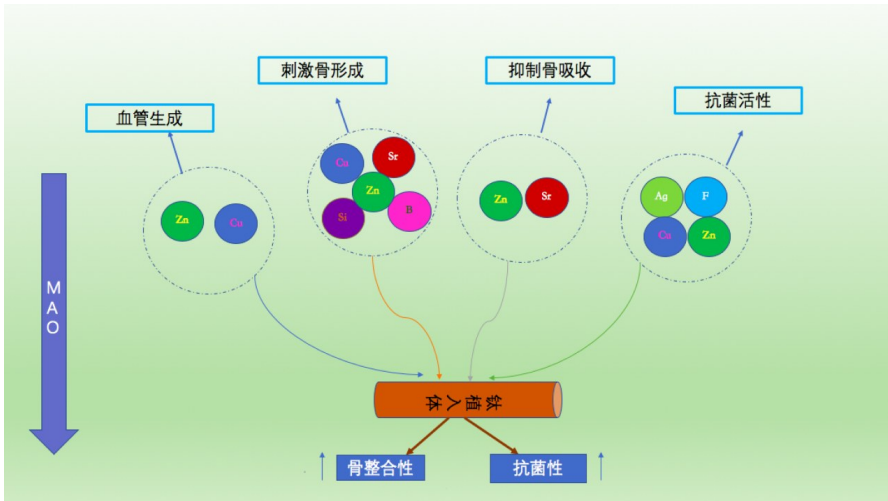


图1 通过MAO技术在钛植入体中添加生物功能元素

Fig.1 Biological functional elements added in titanium implants by micro-arc oxidation technology

1 MAO生物功能涂层的研究现状

1.1 钛植入体表面改性技术

钛合金的表面改性方法主要有机械方法、物理方法和化学方法^[6]。机械方法用于获得特定的表面形貌并去除表面污染物。物理方法主要基于等离子体的技术,用于制备各种涂层并在涂层表面掺入生物活性元素。化学方法相对更加多样化,利用酸蚀刻去除污染物并产生清洁和均匀的表面;溶胶-凝胶和化学气相沉积用于制造各种薄膜,可以将诸如蛋白质、肽的生物分子固定在植入体表面上,从而诱导特定的组织反应。

在上述表面改性技术中,电化学方法提供诸如温和的加工条件、非视线操作、低成本以及大规模生产的优点。钛及其合金的电化学改性主要有阳极氧化、电沉积和MAO等方法。其中,当传统阳极氧化过程中施加的电压高于生长氧化层的介质击穿极限时,气体释放量增加,火花放电频率增加,这种类型

的阳极氧化通常被称为MAO、等离子体电解氧化或微等离子体氧化^[7]。

MAO处理通常在由常规电解槽和高压输出电源组成的装置中进行(图2),该工艺制备的涂层具有较宽的厚度范围,为轻质材料提供了有效的磨损和腐蚀防护。通过对工艺参数的调整,可以生产出具有保护性和多功能性的涂层。近10年来,MAO技术的发展为陶瓷涂层提供了与基体结合强度高、表面形貌和化学成分可控、耐磨耐腐蚀性能优良的陶瓷涂层^[8]。

对于钛植入体,MAO处理使其表面具有更好的生物相容性和抗菌性^[5]。通过MAO处理可以使得钛植入体表面形成多孔和纳米结构,这些结构特性将有助于成骨细胞快速粘附和增殖^[9-11]。MAO技术可以描述为在电解液中的电化学氧化反应,即等离子体化学反应和热扩散的组合^[12]。因此,MAO中的电解液配方对MAO涂层的化学组成具有很大的影响。钙、磷、银、铜、锌和硅等生物活性元素,可以通过将

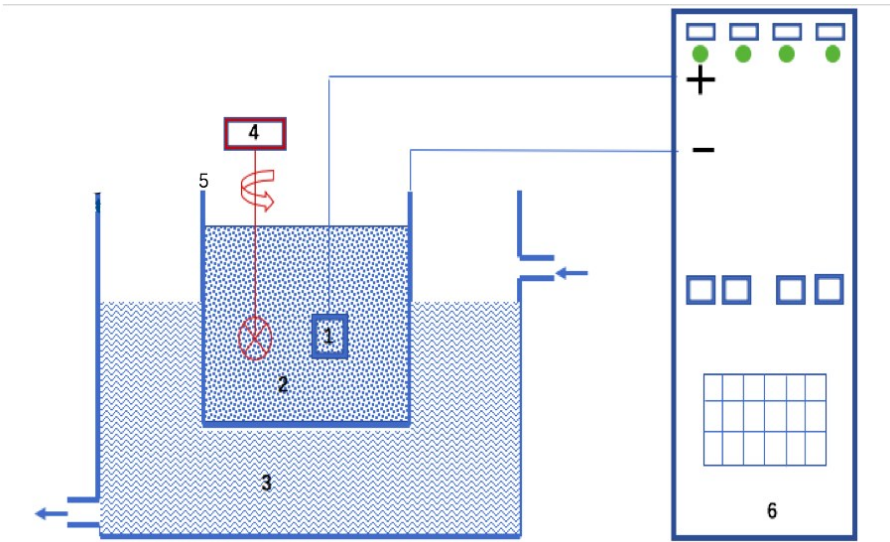


图 2 MAO 装置示意图

Fig.2 Schematic diagram of micro-arc oxidation device

1: 样品; 2: 电解液; 3: 冷却液; 4: 搅拌器; 5: 电解槽; 6: 电源控制系统

其适当添加在 MAO 电解液中, 从而嵌入生长在涂层氧化物中, 允许对钛植入体涂层组合物和性质进行广泛的生物功能改性。通过把生物活性元素嵌入在 MAO 涂层中, 从而改善钛植入体表面的生物相容性和抗菌性, 现已成为钛植入体表面改性研究中的热点领域。

1.2 含生物活性元素的 MAO 涂层

1.2.1 含钙磷的 MAO 涂层 羟基磷灰石是一种生物活性物质, 可以用来改善植入体与骨组织的生物相容性^[13]。羟基磷灰石是由磷酸钙组成, 化学结构为 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 是骨组织的主要化学成分。在过去的 10 年中, 羟基磷灰石涂层由于其骨整合性和生物相容性而广泛应用于生物医学领域。通过在钛植入体表面制备羟基磷灰石涂层, 可以在钛植入体和周围骨组织之间形成较强的化学键, 有助于提高钛植入体表面的骨整合性^[14]。

在含有 Ca-P 的电解液中, 利用 MAO 技术, 可以在钛植入体表面形成羟基磷灰石涂层, 从而提高植入体的骨整合性^[15]。Wang 等^[16]通过 MAO 技术在含有 TiO_2 溶胶和甘油磷酸钙的有机电解质中, 在镍钛合金上制备含 Ca 和 P 的 TiO_2 涂层, 涂层表面显示出多孔且粗糙的结构, 结果表明由于 Ca 和 P 组合物的掺入, MAO 涂层的生物活性显著提高。在含钙磷的电解液中制备 MAO 涂层, 随着 Ca/P 比的增加, 涂层表面微孔的尺寸和深度也在增加, 有利于人骨髓间充质干细胞的扩散和增殖, 从而提高植入体表面的生物相容性^[17]。Dos Santos 等^[18]使用 MAO 技术和基于钙磷的电解液在商业纯钛基板上制备多孔且均匀

的羟基磷灰石涂层, 并且进行了成骨细胞培养以验证钛材料表面的生物相容性, 研究结果显示该实验制备的羟基磷灰石涂层具有良好的细胞活性。

在乙酸钙和甘油磷酸钙组成的电解液中, 利用 MAO 技术在钛植入体表面制备羟基磷灰石涂层, 结果显示该涂层具有诱导成骨细胞系 SAOS-2 细胞产生更高的细胞活力和矿化的作用^[19]。也有研究表明纯钛表面生成的粗糙多孔羟基磷灰石涂层能显著促进 MC3T3-E1 细胞的早期黏附、增殖及成骨活性^[20]。Santos-Coquillat 等^[21]在含钙和磷的电解质中对纯钛植入物进行 MAO 处理, 细胞生物学实验结果显示小鼠成骨细胞和破骨细胞在 MAO 涂层表面上具有良好的细胞粘附、扩增和增殖, 没有细胞毒性迹象出现。

1.2.2 含铜的 MAO 涂层 铜离子刺激人脐动脉和静脉内皮细胞的增殖^[22]。铜可以降低间充质细胞的增殖速率, 增加它们分化为成骨谱系的能力^[23]。据报道, 铜对多种病原微生物具有抗菌能力^[24], 钛植入体上的铜涂层已被证明可以减少体内细菌感染^[25]; 与抗菌活性更为人知的银不同, 铜是体内的必需元素, 因此可能更适合于体内应用^[26]。将铜掺入生物材料中可以增强成骨和血管生成活性以及抗菌活性, 从而减轻植入物相关感染^[27]。

有研究报道, 利用 MAO 技术在钛植入体上制备含铜的陶瓷涂层时, 铜的掺入不会显著改变涂层的表面形貌和粗糙度, 高浓度的 Cu-MAO 涂层还显示出增强巨噬细胞介导的成骨和杀菌能力^[28]。Yao 等^[29]通过 MAO 技术将铜纳米颗粒 (CuNPs) 成功掺入

涂层中,该涂层表现出优异的抗菌活性,研究发现该涂层的抗菌能力可能是由两种机制共同作用:涂层表面铜纳米颗粒接触杀灭细菌和涂层中铜离子释放到溶液中杀灭细菌。Zhu等^[30]利用MAO技术,在一种新型的含铜电解液中制备了多孔和纳米结构的铜掺杂TiO₂涂层,结果表明铜元素的加入对TiO₂涂层的形貌结构和晶相组成没有明显的影响,掺铜的氧化钛涂层对金黄色葡萄球菌的粘附有较好的抑制作用,并具有良好的促进人骨肉瘤细胞(MG63)粘附、早期增殖和晚期分化的生物学活性。

上述研究说明含铜的MAO涂层既有抗菌能力也具有一定的促成骨能力,但也有研究表明含铜涂层具有一定的细胞毒性。Zhang等^[27]在不同浓度的铜纳米粒子的电解液中,用MAO技术在钛表面沉积了含有不同量的铜纳米粒子的多孔TiO₂涂层,研究表明由于释放杀灭和接触杀灭的综合作用,铜纳米粒子涂层表现出优异的抗菌活性,但是铜纳米粒子含量较高时,涂层显示出明显的细胞毒性,此外CuNPs涂层可增加与血管生成相关的血管内皮生长因子的表达和一氧化氮(NO)的产生。

1.2.3 含银的MAO涂层 临床上为了对骨缺损疾病进行修复,广泛使用了几种生物医学材料,例如金属材料、羟基磷灰石材料、可生物降解的聚合物材料和复合材料,尽管这些材料都具有较好的生物相容性,但通常不具备抗菌能力^[26]。骨科植入手术后相关细菌的感染已成为目前临床中亟需解决的问题,临床上需要抗菌性较好的植入体。银以其优良的抗菌性被广泛应用于抗菌涂层中。银是一种广谱的抗菌剂,以离子和金属形式发挥抗菌作用^[31]。细菌对Ag纳米颗粒(AgNPs)的耐药性较低^[32]。

Song等^[33]通过MAO技术在含低Ag的电解质溶液中,成功制备了具有生物相容性和抗菌活性的含Ag磷酸钙涂层。也有研究在含有银纳米颗粒的Ca/P基电解液中利用MAO技术,使得钛植入体表面形成具有生物功能的含银涂层,体外和离体测定显示这些含AgNPs的新型植入体具有强抗菌活性,并且没有任何细胞毒性迹象^[34]。Tekir Aydogan等^[35]在含有Ca(CH₃COO)₂·H₂O和Na₂HPO₄的基础电解质中,分别添加或不添加醋酸银(AgC₂H₃O₂),从而对商业纯钛进行MAO处理,然后将样品进行抗菌活性和细胞活性检测,结果显示与无Ag的MAO涂层相比,掺入Ag的MAO涂层对金黄色葡萄球菌表现出优异的抗菌特性,并且在7d的孵育时间内不抑制肉瘤成骨细胞SAOS-2细胞的活力。利用MAO技术在钛植入体上掺入Ag纳米颗粒而开发的新型涂层具有较好的抗菌

性能,为解决临床植入手术感染具有重要意义。

He等^[36]采用磁控溅射和MAO相结合的复合处理方法,在钛基种植体表面成功地制备了银和银负载的多孔TiO₂涂层,进行一系列实验后,发现最佳银、银含量的Sr/Ag复合TiO₂涂层具有持久的抗菌活性、良好的细胞相容性(促进成骨细胞的铺展和分化)。Muhaffel等^[37]将Ti6Al4V试样在含有无水醋酸钙和无水磷酸氢二钠的基础电解液中,分别加入或不加硝酸银(AgNO₃)进行MAO制得试验样品后进行抗菌检测,结果显示与不含AgNO₃的基础电解液相比,添加AgNO₃的基础电解质制备的涂层在模拟体液(SBF)中具有更好的生物活性,并且对大肠杆菌菌株具有更好的抗菌活性,且平板计数结果表明含银涂层的抗菌效果是无银涂层的4倍以上。鉴于Ag离子的掺入可以有效提升植入体表面抗菌能力,通过MAO技术将Ag纳米离子嵌入钛及钛合金表面涂层而获得更佳的骨修复材料已经成为当前的研究热点。

1.2.4 含锌的MAO涂层 锌是哺乳动物体内最重要的微量元素之一,其对成骨细胞的增殖具有激活作用,同时锌还参与多种细胞分裂相关激素和酶的合成,促进细胞分化^[38]。

MAO掺锌微孔纳米涂层能有效促进成骨细胞MG63的粘附、增殖与分化^[39]。氧化锌(ZnO)化学修饰的钛表面也具有显著的抗菌能力^[40]。锌不仅可以促进骨形成,还可以抑制细菌粘附,因此含锌涂层的钛植入体可以较好地解决目前临床上遇到的问题。

含锌植入材料在体内可产生明显的抗菌作用,抑制金黄色葡萄球菌或大肠杆菌引起的植入物相关感染^[41]。刘宏铭等^[39]发现MAO掺锌微孔纳米涂层具备良好的抗菌性能,对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌都具有明确的抗菌作用。因此含有MAO掺锌涂层的生物材料有望开发成新型的抗菌植入体。Zhang等^[42]研究表明Zn²⁺和Ag纳米颗粒共掺杂的MAO涂层对金黄色葡萄球菌具有持久的抗菌性能。虽然锌具有广泛的抗菌作用,但高浓度的锌被认为具有细胞毒性^[43-44]。据报道锌离子的毒性影响哺乳动物细胞共有的基本代谢功能^[45]。王丹宁等^[46]研究表明低浓度MAO锌涂层可以促进成骨细胞(MG63)的生长,而高浓度MAO锌涂层则抑制MG63细胞的生长。Zhao等^[47]在钛植入体上制备了不同锌含量的MAO涂层,并评价了这些涂层对MG63细胞活性和变形链球菌抑菌作用的影响,结果表明锌在电解液中0.199%~0.574%的浓度范围内对成骨细胞的细胞活性和对变形链球菌的抑菌作用均有促进作用,而较

高的锌含量则可能对骨细胞的活性有不良影响,但锌含量越高,对成骨细胞的抑制作用越强,对变形链球菌的抑菌作用也越强。

因此,谨慎的做法是在植入体表面掺入适量的锌,以将锌对组织细胞的毒性降至最低,并且也能达到所需抗菌目的。通过MAO技术,在钛植入体表面制备含锌涂层,有望提高植入体的抗菌能力和细胞相容性。但是,目前对钛植入体含锌涂层的毒性研究较为薄弱,这使得其临床应用受到局限。

1.2.5 含硅的MAO涂层 硅是健康骨骼和结缔组织所需的必需微量元素^[48]。Si-TiO₂纳米管层可以有效促进成骨细胞MC3T3-E1的粘附及分化^[49]。Wang等^[50]研究表明Si-TiO₂涂层显著促进了MC3T3-E1细胞的早期增殖、后期分化和骨矿化能力;此外, Si-TiO₂涂层可通过上调低密度脂蛋白受体相关蛋白5的表达和下调Dickkopf-1(Dkk1)的表达来刺激成骨细胞增殖、分化和矿化,这可能使得Si-TiO₂涂层具有进一步应用的巨大潜力。Hu等^[51]采用MAO制备了含有多孔纳米结构表面的硅掺杂涂层,结果表明Si-MAO涂层显示出比MAO涂层更高的MG63细胞增殖率和活力。杨小明等^[52]研究表明镁合金ZK60的含硅MAO涂层可促进成骨细胞增殖、黏附及分化。因此利用MAO技术将硅元素掺入钛植入体表面对改善钛植入体的骨整合性具有较大意义。

2 结 语

骨缺损是由损伤、病理性疾病或外科手术干预引起的。用于治疗骨缺损的常规方法,即自体骨移植、同种异体骨移植和异种骨移植,遇到了诸如体内排斥、细菌感染、供体不足和宿主的免疫反应的限制。因此,能否通过人工合成植入骨材料规避自体骨和异体骨移植的缺陷是骨科临床迫切需要解决的问题。

生物医用金属钛及其合金因其较好的生物力学性能及生物相容性,在临床骨缺损修复中具有广阔的应用前景。但是钛植入体的骨整合性弱,植入体内后只能与骨以机械锁合的方式结合而非骨性结合,并且钛本身不具有抗菌能力,容易引起细菌粘附,导致钛植入体感染和松动等一系列并发症。

利用MAO技术,使得钛植入体表面获得纳米多孔的形貌结构以及多种生物活性元素的掺入,这对解决钛植入体的临床运用局限性具有重要的意义。MAO的纳米多孔形貌结构有助于成骨细胞的粘附与增殖,使得钛植入体的骨整合性提高。目前国内外的研究中对植入体进行MAO处理时,倾向于在基础

的钙磷电解液中添加一种或多种生物活性元素,从而赋予植入体多种生物功能特性。在掺入几种元素的生物功能涂层中,电解液中元素的配比对于涂层的性质具有较大作用,通过研究不同元素配比的电解液制备的MAO涂层的特性,可以为开发新型多功能的钛植入体提供帮助,使得植入体兼有良好的生物相容性和抗菌性。但是某些功能元素在较大剂量时往往具有毒性,因此功能元素的添加剂量与植入体生理毒性的研究也应该得到重视。可以通过研究不同剂量的元素掺入量对涂层的细胞学毒性实验影响,从而探究安全的电解液元素浓度范围。

目前在研究MAO涂层的生物功能性时,多进行体外细胞学实验,但是细胞学层面往往不能全面地反映植入体在体内的生理作用,因此利用动物骨缺损模型研究植入体的体内植入效果具有重要的意义。在以后研究中,可以增加体内动物骨缺损模型的实验,从而对植入体特性进行综合的评价。

总之,MAO技术已被证明是用于增强钛植入体的骨整合性和抗菌性的有效表面处理,并且开发多种化学组成的多孔涂层是MAO技术最具吸引力的特征。鉴于钛植入体与周围组织环境的相互作用主要发生在植入体的表面,对钛植入体进行适当的MAO处理,提高其表面的生物活性,进而促进钛植入体的骨整合和抗菌性,具有重要的临床研究意义。

【参考文献】

- [1] KURTZ S M, ONG K L, LAU E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030[J]. J Bone Joint Surg, 2007, 89(4): 780-785.
- [2] NARITA K, NIINOMI M, NAKAI M. Effects of micro- and nano-scale wave-like structures on fatigue strength of a beta-type titanium alloy developed as a biomaterial [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2014, 29: 393-402.
- [3] MEHRAN Q M, FAZAL M A, BUSHROA A R, et al. A critical review on physical vapor deposition coatings applied on different engine components[J]. Crit Rev Solid State Mater Sci, 2018, 43(2): 158-175.
- [4] MIŠKOVIĆ-STANKOVIĆ V B. Biocompatible hydroxyapatite-based composite coatings obtained by electrophoretic deposition for medical applications as hard tissue implants [M]//Biomedical and Pharmaceutical Applications of Electrochemistry. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- [5] WANG Y, YU H, CHEN C, et al. Review of the biocompatibility of micro-arc oxidation coated titanium alloys[J]. Mater Design, 2015, 85: 640-652.
- [6] LIU X, CHU P K, DING C. Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications[J]. Mater Sci Eng R, 2004, 47(3-4): 49-121.
- [7] YEROKHIN A L, NIE X, LEYLAND A, et al. Plasma electrolysis for surface engineering[J]. Surf Coat Technol, 1999, 122(2-3): 73-93.
- [8] WALSH F C, LOW C T, WOOD R J, et al. Plasma electrolytic oxidation (PEO) for production of anodised coatings on lightweight

- metal (Al, Mg, Ti) alloys[J]. Trans IMF, 2009, 87(3): 122-135.
- [9] BALASUNDARAM G, WEBSTER T J. A perspective on nanophase materials for orthopedic implant applications[J]. J Mater Chem, 2006, 16(38): 3737-3745.
- [10] WEBSTER T J, ERGUN C, DOREMUS R H, et al. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics[J]. Biomaterials, 2000, 21(17): 1803-1810.
- [11] AKIN F A, ZREIQAT H, JORDAN S, et al. Preparation and analysis of macroporous TiO₂ films on Ti surfaces for bone-tissue implants[J]. J Biomed Mater Res, 2001, 57(4): 588-596.
- [12] HUSSEIN R O, NIE X, NORTHWOOD D O. An investigation of ceramic coating growth mechanisms in plasma electrolytic oxidation (PEO) processing[J]. Electrochim Acta, 2013, 112(1): 111-119.
- [13] ANSELME K. Biomaterials and interface with bone[J]. Osteoporosis Int, 2011, 22(6): 2037-2042.
- [14] REIS R L, WEINER S. Learning from nature how to design new implantable biomaterials: from biomineralization fundamentals to biomimetic materials and processing routes[C]. Alvor: Proceedings of the NATO Advanced Study Institute, 2003.
- [15] QADIR M, LI Y, MUNIR K, et al. Calcium phosphate-based composite coating by micro-arc oxidation (MAO) for biomedical application: a review[J]. Crit Rev Solid State Mater Sci, 2017, 43(5): 392-416.
- [16] WANG H, LIU F, XIONG X, et al. Structure, corrosion resistance and *in vitro* bioactivity of Ca and P containing TiO₂ coating fabricated on NiTi alloy by plasma electrolytic oxidation[J]. Appl Surf Sci, 2015, 356(30): 1234-1243.
- [17] MARQUES I D, DA CRUZ N C, LANDERS R, et al. Incorporation of Ca, P, and Si on bioactive coatings produced by plasma electrolytic oxidation: the role of electrolyte concentration and treatment duration [J]. Biointerphases, 2015, 10(4): 041002.
- [18] DOS SANTOS A, ARAUJO J R, LANDI S M, et al. A study of the physical, chemical and biological properties of TiO₂ coatings produced by micro-arc oxidation in a Ca-P-based electrolyte[J]. J Mater Sci: Mater Med, 2014, 25(7): 1769-1780.
- [19] CORREA D R, ROCHA L A, RIBEIRO A R, et al. Growth mechanisms of Ca-and P-rich MAO films in Ti-15Zr-xMo alloys for osseointegrative implants [J]. Surf Coat Technol, 2018, 344 (25): 373-382.
- [20] 吴穗丹, 王焱, 张辉, 等. 钛表面微弧氧化涂层的细胞生物活性[J]. 中国组织工程学报, 2013, 17(47): 8169-8174.
- WU S D, WANG Y, ZHANG H, et al. Cell bioactivity of micro-arc oxidation coating on the surface of pure titanium[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 17(47): 8169-8174.
- [21] SANTOS-COQUILLAT A, MARTÍNEZ-CAMPOS E, MOHEDANO M, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of PEO-modified titanium for bone implant applications [J]. Surf Coat Technol, 2018, 347(15): 358-368.
- [22] HU G F. Copper stimulates proliferation of human endothelial cells under culture[J]. J Cell Biochem, 1998, 69(3): 326-335.
- [23] RODRÍGUEZ J P, RÍOS S, GONZÁLEZ M. Modulation of the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells by copper[J]. J Cell Biochem, 2002, 85(1): 92-100.
- [24] NEEL E A, AHMED I, PRATTEN J, et al. Characterisation of antibacterial copper releasing degradable phosphate glass fibres[J]. Biomaterials, 2005, 26(15): 2247-2254.
- [25] HOENE A, PRINZ C, WALSCHUS U, et al. *In vivo* evaluation of copper release and acute local tissue reactions after implantation of copper-coated titanium implants in rats[J]. Biomed Mater, 2013, 8(3): 035009.
- [26] DHIVYA S, AJITA J, SELVAMURUGAN N. Metallic nanomaterials for bone tissue engineering[J]. J Biomed Nanotechnol, 2015, 11(10): 1675-1700.
- [27] ZHANG X, LI J, WANG X, et al. Effects of copper nanoparticles in porous TiO₂ coatings on bacterial resistance and cytocompatibility of osteoblasts and endothelial cells[J]. Mater Sci Eng: C, 2017. DOI: 10.1016/j.msec.2017.08.061.
- [28] HUANG Q L, LI X H, ELKHOOLOO T A, et al. The Cu-containing TiO₂ coatings with modulatory effects on macrophage polarization and bactericidal capacity prepared by micro-arc oxidation on titanium substrates[J]. Colloid Surface B, 2018, 170: 242-250.
- [29] YAO X, ZHANG X, WU H, et al. Microstructure and antibacterial properties of Cu-doped TiO₂ coating on titanium by micro-arc oxidation[J]. Appl Surf Sci, 2014, 292: 944-947.
- [30] ZHU W, ZHANG Z, GU B, et al. Biological activity and antibacterial property of nano-structured TiO₂ coating incorporated with Cu prepared by micro-arc oxidation[J]. J Mater Sci Technol, 2013, 29(3): 237-244.
- [31] LANSDOWN A B. Silver I: its antibacterial properties and mechanism of action[J]. J Wound Care, 2002, 11(4): 125-130.
- [32] ALLAM A M, MOSTAFA W, ZAYED E, et al. Management of the acute partial-thickness burned hand; moist exposed burn ointment or silver sulphadiazine cream both combined with a polyethylene bag[J]. Ann Fires Burn Disaster, 2007, 20(3): 144-148.
- [33] SONG S H, RYU J H, HONG S H. Antibacterial properties of Ag (or Pt)-containing calcium phosphate coatings formed by micro-arc oxidation[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 88A(1): 246-254.
- [34] VAN HENGEL I A, RIOOL M, FRATILA-APACHITEI L E, et al. Selective laser melting porous metallic implants with immobilized silver nanoparticles kill and prevent biofilm formation by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Biomaterials, 2017, 140: 1-15.
- [35] TEKER AYDOĞAN D, MUHAFFEL F, MENEKSE KILIC M, et al. Optimisation of micro-arc oxidation electrolyte for fabrication of antibacterial coating on titanium [J]. Mater Technol, 2017, 33(2): 119-126.
- [36] HE X, ZHANG X, BAI L, et al. Antibacterial ability and osteogenic activity of porous Sr/Ag-containing TiO₂ coatings[J]. Biomed Mater, 2016, 11(4): 045008.
- [37] MUHAFFEL F, CEMPURA G, MENEKSE M, et al. Characteristics of multi-layer coatings synthesized on Ti6Al4V alloy by micro-arc oxidation in silver nitrate added electrolytes[J]. Surf Coat Technol, 2016, 307: 308-315.
- [38] CHEN Z, YI D, ZHENG X, et al. Nutrient element-based bioceramic coatings on titanium alloy stimulating osteogenesis by inducing beneficial osteoimmunomodulation[J]. J Mater Chem B, 2014, 2: 6030-6043.
- [39] 刘宏鸣. 关节假体等离子体电解氧化掺锌微孔纳米涂层的促成骨活性及抗菌性能研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- LIU H M. Osteogenic activity and antibacterial property of porous zinc-incorporated coating prepared by plasma electrolytic oxidation[D]. Suzhou: Soochow University, 2017.
- [40] PETRINI P, ARCIOLA C R, PEZZALI I, et al. Antibacterial activity of zinc modified titanium oxide surface[J]. Int J Artif Organs, 2008, 29(4): 434.
- [41] 谢中, 羊明智, 薛静波, 等. 可降解锌合金植入材料的体内抗菌性[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(14): 2196-2201.
- XIE Z, YANG M Z, XUE J B, et al. Antibacterial properties of biodegradable zinc alloys *in vivo* [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2019, 23(14): 2196-2201.
- [42] ZHANG L, GAO Q, HAN Y. Zn and Ag co-doped anti-microbial TiO₂ coatings on Ti by micro-arc oxidation[J]. J Mater Sci Technol,

- 2016, 32(9): 919-924.
- [43] WANG T, ZHANG J C, CHEN Y, et al. Effect of zinc ion on the osteogenic and adipogenic differentiation of mouse primary bone marrow stromal cells and the adipocytic trans-differentiation of mouse primary osteoblasts[J]. J Trace Elem Med Biol, 2007, 21(2): 84-91.
- [44] POPP J R, LOVE B J, GOLDSTEIN A S. Effect of soluble zinc on differentiation of osteoprogenitor cells[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 81A(3): 766-769.
- [45] RAMASWAMY Y, WU C, ZHOU H, et al. Biological response of human bone cells to zinc-modified Ca-Si-based ceramics[J]. Acta Biomater, 2008, 4(5): 1487-1497.
- [46] 王丹宁, 赵宝红, 张伟, 等. 纯钛表面应用微弧氧化法制备不同浓度锌涂层对成骨细胞生物学特性影响的研究[J]. 口腔医学, 2011, 31(10): 577-581.
- WANG D N, ZHAO B H, ZHANG W, et al. Influence of different concentrations of zinc coating prepared by micro-arc oxidation on the surface of pure titanium on biologic characteristics of osteoblasts[J]. Stomatology, 2011, 31(10): 577-581.
- [47] ZHAO B H, ZHANG W, WANG D N, et al. Effect of Zn content on cytoactivity and bacteriostasis of micro-arc oxidation coatings on pure titanium[J]. Surf Coat Technol, 2013, 228(Suppl1): S428-S432.
- [48] PIETAK A M, REID J W, STOTT M J, et al. Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics[J]. Biomaterials, 2007, 28(28): 4023-4032.
- [49] 赵锡江. 钛表面含硅二氧化钛纳米管层促进成骨的体内研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- ZHAO X J. Bone growth stimulated by silicon-incorporated TiO₂ nanotubes on titanium surface *in vivo* [D]. Suzhou: Soochow University, 2017.
- [50] WANG Q, HU H, QIAO Y, et al. Enhanced performance of osteoblasts by silicon incorporated porous TiO₂ coating[J]. J Mater Sci Technol, 2012, 28(2): 109-117.
- [51] HU H, LIU X, DING C. Preparation and cytocompatibility of Si-incorporated nanostructured TiO₂ coating[J]. Surf Coat Technol, 2010, 204(20):3265-3271.
- [52] 杨小明, 尹庆水, 张余, 等. 表面含硅微弧氧化涂层镁合金 ZK60 体外与成骨细胞生物相容性的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(5): 612-618.
- YANG X M, YIN Q S, ZHANG Y, et al. Biocompatibility of silicon containing micro-arc oxidation coated magnesium alloy ZK60 with osteoblasts cultured *in vitro* [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2013, 27(5): 612-618.

(编辑:谭斯允)