

镁合金表面 HA 复合涂层的设计研发及应用展望

符青云¹, 李卫¹, 余森², 于振涛^{1,2}

(1. 暨南大学 先进耐磨蚀及功能材料研究院, 广东 广州 510632)

(2. 西北有色金属研究院, 陕西 西安 710016)

摘要: 镁及镁合金具有与骨骼硬组织良好的力学性能适配性、生物相容性和体内可生物降解等优良特性, 被认为是一种最具有应用潜力的新型外科金属基植入材料, 但其过快的降解速度限制了它的应用和普及推广。羟基磷灰石 (HA) 具有良好的生物活性, 在镁合金表面制备 HA 涂层, 能有效增强镁合金植入体的活性和耐腐蚀性, 延缓其降解速率。但纯的 HA 涂层存在脆性大, 强韧性不足, 与基体间黏附力较差且功能性单一等问题, 因此开发镁合金表面的高品质、多功能 HA 复合涂层, 具有重要的科学和实践价值。本文综述了近年来开发的在镁合金基体表面的 HA 复合涂层及在骨修复上应用的研究进展, 并对未来镁合金基体表面 HA 复合涂层的研究发展趋势进行了展望。

关键词: 镁合金; 羟基磷灰石; 复合涂层; 骨修复

中图分类号: TG146.22; TG174.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-185X(2021)07-2630-11

相对于传统的钛基合金、不锈钢、钴基合金等外科植入材料, 镁及其合金作为新一代的外科植入材料, 来源极为广泛^[1], 且具有生物可降解性, 可有效避免二次手术给病人带来的痛苦。镁的弹性模量为 41~45 GPa, 接近自然骨的 3~30 GPa, 能有效避免或降低应力屏蔽, 另外, 镁的密度为 1.74 g/cm³, 与人体自然骨接近^[2]。经济性方面, 市场上镁锭的价格约为钛合金的 1/5, 同时镁还具有良好的生物相容性, 近年来已经成为各国的研究热点。然而, 在人体环境中, 镁合金的降解速度非常快, 耐腐蚀性能很差, 特别是当溶液中有氯离子存在的时候^[3,4]。另外, 腐蚀的过程中, 会伴随局部 pH 升高、短期氢气的释放, 造成材料机械性能和稳定性在机体未愈合之前下降, 最终导致植入失败^[5]。因此, 改善镁合金的耐腐蚀性是非常重要的研究课题。目前所采取的措施包括合金化处理^[4,6]和表面改性^[7]等, 其中涂层是一种非常重要且有效的改善镁合金耐腐蚀的手段之一^[8-10]。

羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA), 是人体骨和牙齿中主要的无机成分^[11]。具有良好的生物相容性、生物可降解性和促骨生长的性能, 在骨科、牙科、药物运输等领域具有广泛的应用, 但有研究者发现, HA 陶瓷脆性大, 强韧性较差, 并不适合应用在人体承重部位^[12-14]。因此, HA 可被选择作为金属基材料的涂层, 这样能够有效综合金属和陶瓷 HA 的优点。在镁合金表面涂敷 HA

以后, 镁合金的抗腐蚀性能得到大力提升, 同时也赋予了镁合金植入体 HA 的生物活性。Mardali 等^[15]采用高速火焰喷涂法在 AZ61 合金表面制备了 HA 涂层, 通过耐腐蚀实验看到经过 HA 涂层改性后的镁合金, 耐腐蚀性能得到很大的提高。Hiroamoto 等^[16]通过化学沉积法, 在 AZ31 镁合金表面生成 HA 涂层, 体外和体内实验均表明, HA 涂层增加了 AZ31 合金耐腐蚀性和长期植入性。随着研究的进一步深入, 研究者们^[17-19]发现, 单纯的 HA 涂层存在与基体间粘结强度差, 以及 HA 涂层在模拟体液中由于微孔较多, 易腐蚀 Mg 基体, 使 Mg 基体耐蚀性不够理想等问题, 于是复合 HA 涂层将具有更好的发展前景。本文综述了近年来镁合金表面 HA 复合涂层的最新研究进展, 并介绍了 HA 复合涂层对镁基合金综合性能的影响, 最后对未来镁合金基体表面 HA 复合涂层的研发方向和在骨修复上的应用进行了总结和展望。表 1 为不同金属植入材料及自然骨的物理和力学性能。表 2 展示的是美国食品药品监督管理局 (FDA) 认证的 HA 涂层最低 ISO 标准。

1 金属-HA 复合涂层

1.1 Sr-HA

锶 (Sr) 是一种存在于人体天然骨中的微量元素, 在骨重塑中起着重要作用, 具有促进骨形成和减少骨吸

收稿日期: 2020-07-20

基金项目: 陕西省重点研发计划 (2019ZDLSF03-06)

作者简介: 符青云, 男, 1990 年生, 博士生, 暨南大学先进耐磨蚀及功能材料研究院, 广东 广州 510632, 电话: 020-85220221, E-mail: jnufqy@126.com

表1 不同金属植入材料及自然骨的物理和力学性能

Table 1 Physical and mechanical properties of different metal implant materials and natural bone^[20,21]

Tissue/materials	Density/ g cm ⁻³	Young modulus/ GPa	Fatigue strength/ GPa	Tensile strength/ MPa	Specific strength	Specific stiffness	Yield ratio
Cortical bone	1.8~2.0	3~30	-	30~200	166	22	High
316L	8.0	193	310	465~950	120	25	Moderation
TiNi	6.5	28~83	200~300	850~1250	184	12	Moderation
CoCrMo	9.1	240~270	420~600	860~1250	137	26	Moderation
Pure Mg	1.74	41~45	90~120	200~400	176	26	High
Pure Ti	4.5	105~110	200~300	200~500	111	24	High
Ti6Al4V	4.43	114	-	900~1200	266	24	High
TLM	5.1	60~110	-	800~1200	235	22	High

表2 HA 涂层的标准

Table 2 Standard for HA coatings^[22]

Property	Value
Thickness	-
Ca/P ratio	1.67~1.76
Crystallinity/%	≥62
Phase purity/%	≥95
Density/g cm ⁻³	2.98
Heavy metals content/μg g ⁻¹	<50
Tensile strength/MPa	>50.8
Shear strength/MPa	>22

收的双重作用^[23]。Yu 等^[24]采用微波辅助沉积法在镁合金基体上制备了掺 Sr 的 HA 涂层。如图 1 所示，涂层没有出现裂纹且涂覆的完整性较好。从高倍像中看到，涂层是由带状晶体组成的内部致密层和花状结构外层构成。EDS 能谱中检测到 Sr 峰的存在，表明该方法成功地将 Sr²⁺掺入 HA 中。Wang 等^[25]在水热法制备 HA 涂层的过程中引入 Sr，Sr²⁺会成功取代部分 Ca²⁺，制备的 HA 的形状由纳米棒变为纳米线，涂层的形态由花朵状结构变为网状结构。同时，相对于纯的 HA 涂层，Sr 的加入不仅提高了涂层的耐腐蚀性能，而且还促进了骨髓间充质干细胞的黏附与增殖。

1.2 Zn-HA

骨修复材料植入后最严重的并发症之一就是术后感染^[26]，一旦感染，容易引起植入体与组织间产生骨溶解和吸收，随后产生松动并最终导致植入失效。因此使植入体具备抗菌的特性也是必须要解决的问题^[27,28]。为了防止与植入后相关的感染，在植入体表面掺杂锌(Zn)，银(Ag)等抗菌生物离子被证明是一种合适的解决方案^[28-30]。Zhou 等^[28]将 Zn 加入到 HA 中，利用水热法在 ZK60 镁合金表面制备复合涂层。Zn 的加入，形成了纳米须状涂层。电化学实验表明，复合涂层具有较高的耐腐蚀特性。另外，研究人员以金黄色葡萄球菌和大肠杆菌为研究对象，探究了复合涂层的抗菌性。与纯的 HA 涂层相比，随着 Zn 含量的增加，复合涂层的抗菌性也明显增加(图 2)。

1.3 Ag-HA

Bakhsheshi-Rad 等^[29]在镁合金表层制备了厚度为 15 μm 的银-沸石掺杂的 HA (Ag-Zeo-HA) 涂层。通过 FESEM 观察到涂层均匀且致密。电化学测试也表明，Ag-Zeo-HA 复合涂层能有效增加 Mg-Ca 合金的耐腐蚀性能。在模拟体液(SBF)中进行生物活性测试，14 d 后在 Ag-Zeo-HA 表面形成致密且均匀的骨状磷灰石层，说明复合涂层确实提高了材料的生物活性。通过磁盘扩散法

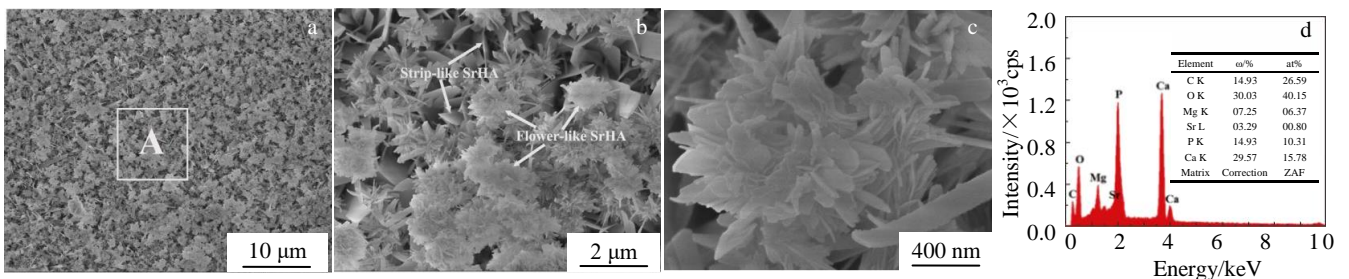


图1 Sr-HA 涂层的表面形貌及图 1a 中 A 区域的 EDS 能谱

Fig.1 Surface morphologies of Sr-HA coatings (a-c) and EDS spectrum of area A marked in Fig.1a (d)^[24]

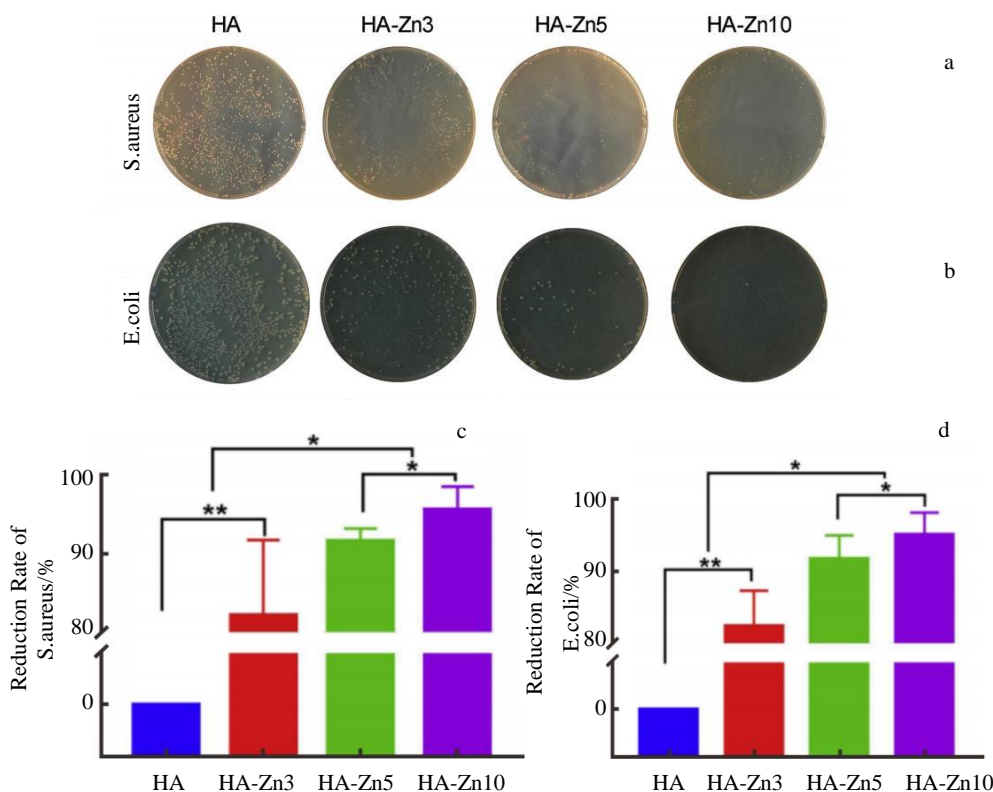


图 2 培养 24 h 后在 LB 培养板上培养的金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的菌落以及通过分析菌落数量测定的 4 份样品中金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*)的降低率 ($n = 3$, $*p < 0.05$ and $**p < 0.01$)

Fig.2 Bacterial colonies of recultivated *S. aureus* (a) and *E. coli* (b) on LB culture plates after 24 h of culture and reduction rates of *S. aureus* (c) and *E. coli* (d) on four samples determined by analyzing the number of bacterial colonies ($n = 3$, $*p < 0.05$ and $**p < 0.01$)^[28]

和平板法对抗菌性能进行研究, 结果显示, 纯镁合金抑菌圈为 1.57 mm, TiO₂ 涂层的抑菌圈为 2.61 mm, 而 Ag-Zeo-HA 复合涂层的抑菌圈为 3.86 mm, 表明复合涂层明显提高了材料抗菌性能, 降低了术后感染风险。

2 无机-HA 复合涂层

2.1 Si-HA

硅参与骨生长、骨骼的发育和细胞外基质的相关代谢过程, 对成骨细胞分化、增殖、发育等有着重要的影响, 同时硅还具有促进血管生成的作用^[31-33]。有研究表明, Si 掺杂 HA 能够有效增加 HA 的活性, 有利于早期的骨长入^[34]。与纯 HA 涂层相比, 植入体可以与骨之间利用 HA-Si 活性键来提高与骨的结合能力。另外, HA-Si 也被证明能有效提高材料的表面吸附能力^[35,36]。Bogya 等^[31]以硅酸钠作为硅源, 运用等离子喷涂的方式制备出了 Si 掺杂 HA 的镁合金复合涂层, 复合涂层的厚度约为 100 μm, 耐腐蚀性实验表明能有效提高镁合金的耐腐蚀效果。

2.2 CNTs-HA

碳纳米管 (CNTs) 具有较高的强度和韧性, 是一种

理想的增强增韧材料, 因此, 加入到 HA 中能有效克服 HA 本身韧性较差的问题^[37,38]。CNTs 在生物医学领域, 通常会作为药物载体, 并利用其高强度高韧性的特点来增强陶瓷类或者聚合物类材料^[39]。因此, CNTs 和 HA 的复合涂层一方面可以提高材料的生物相容性, 另一方面也可以提高材料的力学性能^[40]。孙焜等^[41]在微弧氧化电解液中加入 HA 和 CNTs 粉体添加剂, 成功在镁合金表面制备了 HA/CNTs 的复合涂层。与纯 HA 涂层相比, 复合涂层能有效减小腐蚀电流密度, 且在模拟体液中浸泡未出现任何腐蚀裂纹, 表明 CNTs 加入, 能增加 HA 涂层的耐腐蚀特性。Khazeni 等^[40,42]将不同浓度的 CNTs 加入到 HA 中, 利用脉冲沉积法在 AZ31 镁合金表面制备了 HA/CNTs 复合涂层。当 CNTs 质量分数为 1% 时, HA 具有最高的结晶度, 试样的弹性模量和硬度相对于纯 HA 涂层分别提升了 42% 和 130%, 腐蚀电流密度由 44.25 μA/cm² 降至 0.72 μA/cm², 氢气的释放也降低了 10 倍。

2.3 氟化物-HA

氟是骨骼和牙齿组织中的基本元素, 它既可以促进磷酸钙的结晶和矿化, 也可以促进新骨的形成^[43]。氟化处理是一种镁合金涂层预处理工艺, 氟化处理后镁合金

表面会生成厚度 1~3 μm 的 MgF_2 涂层。该工艺简单，涂层结合较好，但涂层特别薄，对镁合金的保护有限。Bakhsheshi-Rad 等^[44]在镁合金表面先通过 40%HF 溶液的浸泡制备了 MgF_2 涂层，再通过电化学沉积和碱热处理，最终制备了 MgF_2/HA 的双涂层。耐腐蚀实验结果表明， MgF_2/HA 双涂层和 MgF_2 涂层的腐蚀电流密度相对于无涂层的纯合金降低了接近 2 个数量级，但 MgF_2/HA 双涂层比 MgF_2 单涂层的腐蚀电流密度只有稍微降低。图 3 是不同样品在 Kokubo 溶液中浸泡 192 h 后的扫描电镜照片。照片中可以看出无涂层时，镁合金腐蚀严重， MgF_2 涂层单涂层表面也出现很多裂纹，保护效果较差，而 MgF_2/HA 双涂层则无明显裂纹出现，能起到有效的保护作用。

HA 和氟磷灰石 (FA) 结构较为相似，HA 中的 OH 容易被 F 所取代，形成 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$ (其中 $x=0\sim 2$)。当 $x=2$ 时，HA 转变成了 FA，FA 作为涂层，降解速率更低，更加有利于蛋白吸收和细胞黏附^[45-48]。周广宏等^[46]采用微弧氧化法在 AZ31B 镁合金表面制备了含 F 和不含 F 的 HA 涂层，结果看到，F 的加入能有效减少 HA 涂层表面的微裂纹，将腐蚀电位从 -1.20 V 升高到 -0.97 V，腐蚀电流密度也降低了 1 个数量级。另外，F 加入还降低了静态水的接触角，提高了亲水性。Bakhsheshi-Rad 等^[47]通过电化学沉积法在镁合金表面制备了氟掺杂的 HA (FHA) 复合涂层。FHA 复合涂层是呈花瓣状堆积在材料表面。浸泡试验和氢气释放的实验表明，与没有涂层的镁合金相比，FHA 涂层能有效增加材料耐腐蚀性，并且 FHA 能加速骨状磷灰石层的形成。因此 HA 中掺杂氟，确实能够有效提高材料应用耐腐蚀性和生物活性，在整形外科领域是一种具有广泛应用前景的复合涂层材料。

2.4 氧化物-HA

微弧氧化 (MAO) 是一种非常具有应用前景的表面改性技术，它能在镁合金表面形成硬度高，粘附性强的陶瓷保护层^[49]。Tang 等^[50]采用微弧氧化法在 AZ31 镁合金表面制备了含 HA 的涂层。结果显示，微弧氧化后的复合涂层的主要成分是 MgO 和 HA，涂层与基体间的粘结强度达到 37 MPa，能够满足植入材料的需求，同时镁合金的降解速率也降低了。Sreekanth 等^[51]采用等离子体电解氧化与电泳沉积相结合的方式，在 AZ31 镁合金表面制备了 MgO/HA 的复合涂层，并在不同的 pH 条件下证明了复合涂层能有效提高镁合金的耐腐蚀性能。

Zhou 等^[52]利用水热法在 Mg-Zn-Ca 合金表面制备了厚度约为 16 μm 的纳米 HA/ZnO 复合涂层。由于 ZnO 的存在，体外抗菌性达到 100%，通过在 SBF 溶液中浸泡看出，复合涂层明显提高了合金的耐腐蚀性。

Bakhsheshi-Rad 等^[53]在镁合金表面制备了如图 4 中的厚度为 900 nm 的 SiO_2 底层，然后在 SiO_2 底层的基础上制备了 Ag-FHA 的涂层，Ag-FHA 的涂层的厚度约为 10 μm ，是 SiO_2 涂层的 10 倍。 SiO_2 涂层和 Ag-FHA 涂层的粘附强度分别为 21.8 和 19.5 MPa，能够满足骨科植入 15 MPa 的要求^[54]。耐腐蚀实验表明，双涂层的复合涂层的耐腐蚀性比仅有 SiO_2 涂层和无涂层空白组要好，同时双涂层和仅含有 SiO_2 涂层比无涂层空白组展现出了更好的细胞活性。

Amaravathy 等^[55]在镁合金表面制备了 HA/ TiO_2 复合涂层。接触角测试表明，与 HA 涂层相比，HA/ TiO_2 复合涂层的亲水性更好。体外实验表明，HA/ TiO_2 复合涂层的骨诱导性更佳。维氏显微硬度测试结果展示，复合涂层的机械强度更强。三点弯曲试验证明，复合涂层与基体间粘附性更好。耐腐蚀实验看出，复合涂层能有效降低镁合金的降解速率。细胞实验也显示，复合涂层通过

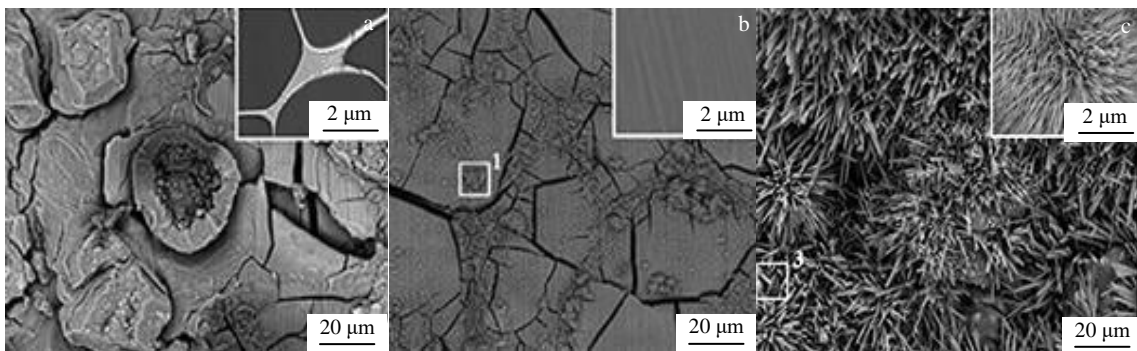


图 3 无涂层， MgF_2 涂层，和 HA/MgF_2 涂层样品在 Kokubo 溶液中浸泡 192 h 后的电镜照片(插图是在 Kokubo 溶液中浸泡前的样品形貌)
Fig.3 SEM images of specimens untreated (a), with fluoride coating (b) and with HA/MgF_2 composite coating (c) after immersion in Kokubo solution for 192 h (the insets are morphologies of the specimens before immersion in Kokubo solution)^[44]

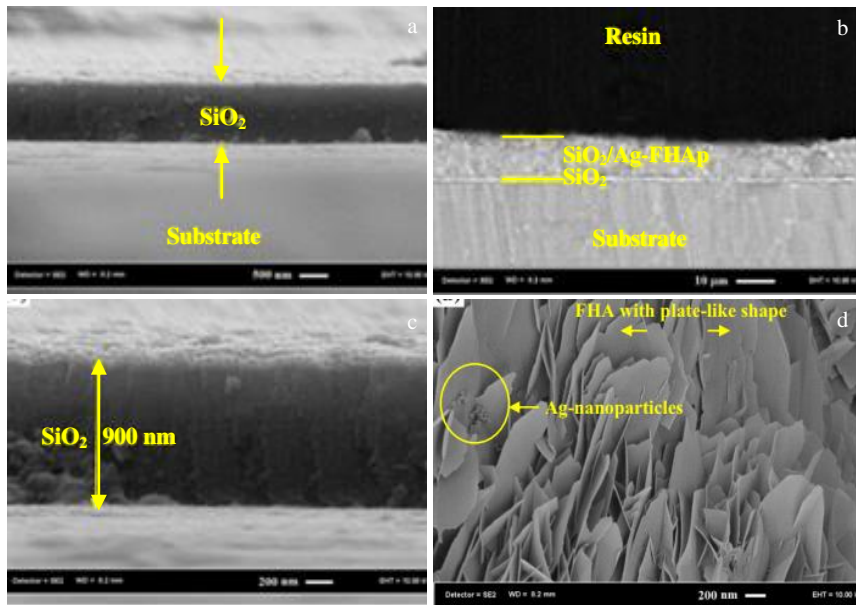


图 4 镁合金表面 SiO_2 涂层和 $\text{SiO}_2/\text{Ag-FHA}$ 涂层的横截面扫描电镜照片

Fig.4 SEM micrographs of cross section of SiO_2 coating (a, c) and $\text{SiO}_2/\text{Ag-FHA}$ coating (b, d) on Mg alloy^[53]

控制镁离子的释放能促进细胞的黏附和增殖。

2.5 磷酸盐-HA

Huang 等^[17]采用电化学沉积的方法,在 AZ31 镁合金表面成功制备了磷酸镁和磷酸锌掺杂 HA(HMZ)的复合涂层。维氏显微硬度测试表明, HMZ 复合涂层具有非常高的机械强度。细胞实验和溶血实验也证明, HMZ 复合涂层具有更高的生物相容性。Tomozawa 等^[56]利用水热法在纯镁表面制备了 HA 和磷酸八钙 (OCP) 的复合涂层。研究发现,随着处理溶液 pH 的变化,涂层的晶相和微观结构会发生变化,而晶相和微观结构的不同也会出现对基体不同的保护效果。

3 有机-HA 复合涂层

3.1 PLA-HA

聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 是一种新型的生物基可再生生物降解材料,来源广泛,是研究最多的一种聚合物材料之一^[57-59]。由于 PLA 具有良好的生物相容性和生物可降解性,同时 PLA 热塑性较好易于加工,因此在生物材料和生物医药领域引起了广泛的关注^[60-62]。目前临床上很多正在使用的如手术缝合线^[63]、骨科固定材料^[64]、注射微囊^[65]、组织工程支架^[66]等都是使用 PLA 制备出来的。PLA-HA 复合涂层可综合 HA 的骨结合能力和 PLA 的可吸收易加工的能力,作为镁合金的复合涂层具有重要的研究价值。Abdal-hay 等^[67]将 HA 加入到 PLA 中,通过喷涂的方式在 AZ31 镁合金表面制备了

PLA/HA 复合涂层。有复合涂层的镁合金样品的耐腐蚀程度比无涂层样品低 3 个数量级,同时涂层的存在提高了材料的抗弯强度和细胞相容性,有利于小鼠胚胎成骨细胞的生长。

3.2 PDA-HA

多巴胺 (dopamine, DA) 是儿茶酚胺和苯乙胺家族的有机化合物,是人体神经递质系统的一部分,在大脑和身体中起着重要的作用。多巴胺在碱性环境下容易发生自聚合反应,生成聚多巴胺 (polydopamine, PDA)。自聚合反应可以在金属、氧化物、陶瓷等材料表面形成较薄的黏附层,黏附层与基体之间的界面结合力牢固,同时赋予基体亲水性^[68,69]。另外, PDA 在人体中不仅无毒,还会促进细胞在基体上黏附增殖^[70]。Lin 等^[71]先通过在 AZ31 镁合金表面生成 PDA 薄层,再将其浸入到 CaP 溶液中,利用多巴胺诱导仿生矿化生成 HA,从而制备出了含有 PDA 和 HA 的复合涂层(图 5)。复合涂层不仅使 AZ31 镁合金的耐腐蚀性能增加,而且促进了 L-919 成纤维细胞的增殖。Zhou 等^[72]将 AZ31 镁合金浸泡在 PDA 溶液中 24 h,获得了 PDA 的涂层,再利用水热法在 PDA 表面制备了 HA 涂层。镁合金表面的双涂层相对于 HA 单涂层,能增加耐腐蚀性和促进成骨细胞黏附、增殖和扩散的性能。虽然 PDA 涂层优点很多,但在镁合金表面沉积容易不均匀,形成很多团聚颗粒,因此,改善沉积均匀性和减少团聚颗粒的产生也是重要的研究课题^[73]。

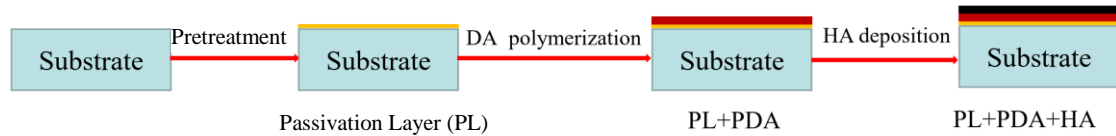


图5 AZ31 镁合金表面 PDA/HA 涂层形成示意图

Fig.5 Schematic diagram of the formation of the PDA/HA coating on the AZ31 Mg alloy^[71]

3.3 PLGA-HA

聚乳酸-乙醇酸共聚物[poly(lactide-co-glycolic acid, PLGA)]是由乳酸和乙醇酸聚合而成,是一种可降解的功能高分子化合物。可以通过改变两共聚体的比例,改善 PLGA 的物理性能、化学性能和机械性能^[74]。PLGA 具有良好的生物相容性,在生物医学领域具有广泛的运用,且已经被美国 FDA 所认证,被正式作为药用辅料收录美国药典^[75,76]。利用 PLGA 良好的生物相容性和可控降解性能,可以作为镁合金涂层,赋予镁合金给药能力和调控降解速率的能力^[77,78]。PLGA 作为单一涂层跟 HA 单一涂层一样,可能无法达到预期耐腐蚀效果。因此, Tian 等^[79]将 PLGA 和纳米 HA 混合在丙酮溶液中,制成电解液,利用电化学沉积法在镁基体表面制备了厚度为 $65.85 \pm 11.95 \mu\text{m}$ 的均匀覆盖的复合涂层。

3.4 PCL-HA

聚己内酯 (polycaprolactone, PCL) 具有良好的生物相容性和生物可降解性,它的熔点低,可加工性强,使其在药物传递、骨移植替代和组织工程应用方面极具吸引力^[80,81]。PCL 另一个非常重要的优点是能阻止气体在金属表面的逸出,能够增强金属植入体与骨组织的接触,故而 PCL 被认为是一种很有前途的涂层材料。Degner 等^[82]利用旋转涂布的方法在高纯镁表面制备了 PCL 涂层。虽然 PCL 涂层明显地改善了镁基体的耐腐蚀性能,但在基材上粘附性较差,因此单纯的 PCL 作为镁合金涂层仍有不足。为了改善 PCL 与基体黏附力低的问题,可以引入 HA 来隔绝 PCL 与基体的直接接触,同时 HA 还能够提高材料生物相容性和生物活性^[83,84]。Abdal-hay 等^[83]直接采用浸泡的方式在镁合金表面分别生成 PCL 涂层和 PCL/纳米 HA 复合涂层。耐腐蚀实验表明,PCL/纳米 HA 复合涂层耐腐蚀性要超过 PCL 涂层。同时细胞实验结果表明,复合涂层具有更好的促进细胞黏附和增殖特性。Bakhsheshi-Rad 等^[48]先通过电化学沉积法,在 Mg-2Zn-3Ce 合金表面制备了掺杂氟的 HA (FHA),再利用浸泡法在 PCL 溶液中浸泡,获得 FHA/PCL 的双层结构涂层。耐腐蚀实验结果显示,明显改善基体的耐腐蚀性。小鼠胚胎成骨细胞实验证明,复合涂层的生物相容性更好。

3.5 CS-HA

壳聚糖 (chitosan, CS) 是一种天然的高分子材料,具有极好的生物可降解性和生物相容性,在人体内不会引起刺激性免疫反应。目前在生物医学领域的应用包括人造皮肤、药物或基因载体、组织工程等^[85,86]。此外沿着聚合物链的氨基正电荷将赋予 CS 抗菌和螯合的能力,可以与铜、镁、锌、钙等多种金属离子形成螯合^[87]。CS 作为镁合金涂层目前也做了较多研究,但是单纯的 CS 与基体之间的粘结强度比较差,是目前所面临的主要挑战^[88]。Hahn 等^[89]将不同质量分数的壳聚糖和纳米 HA 粉末混合,用气溶胶沉积的方式在 AZ31 镁合金表面制备了 HA-CS 复合涂层。复合涂层致密且粘附性较好,粘附强度达到 24.6~27.7 MPa,虽然从表 3 中看到,随着 CS 质量分数增加,它的粘附强度会出现下降趋势,但仍然可满足骨科植入体的需求。另外,耐腐蚀实验证明,HA-CS 复合涂层的耐腐蚀性能也很优秀。同时细胞实验结果展示了 MC3T3-E1 细胞能够在 HA-CS 复合涂层表面很自然地黏附和生长,表明 HA-CS 复合涂层具有良好的生物相容性。Wu 等^[90]通过电化学沉积法在微弧氧化的 AZ91D 镁合金表面制备了磷酸钙/CS 复合涂层,再通过 PBS 溶液的浸泡,涂层中磷酸钙的主要成分为 HA,最终得到的复合涂层具有更好的生物活性和与基体的粘附能力。

4 镁合金表面 HA 复合涂层的设计研发及在骨修复上的应用展望

随着社会和科学技术的发展及人们生活水平的不断提高,加之人口老龄化和因不良生活习惯、运动或交通损伤导致的疾病年轻化,使得对外科植入物的需求逐年提高。而以钛合金假体为代表的各类量大面广的金属医

表3 AZ31 基体与涂层间的黏附强度

Coating	Pure HA	HA-5%CS	HA-10%CS	HA-20%CS
Adhesion strength/MPa	27.7±1.8	27.5±1.9	26.6±1.8	24.6±1.7

械产品，因在体内作为“异物”长期留存带来的松动、断裂、致炎致癌等并发症而需要接受二次手术或翻修治疗，从而给广大患者带来了新的精神痛苦和经济负担。因此生物医用可降解材料在外科植入领域中的应用研究也越来越多。表 4 为外科植入领域需求的矫形器械产品和应用类型。镁合金作为典型的生物可降解材料，在骨修复领域中的应用也越来越受到关注^[91]。镁合金在人体骨修复上的典型临床应用案例见图 6。其应用主要集中在需要提供足够力学支撑的骨折性骨缺损和需要填充修复，促血管化的腔隙性骨缺损，代表产品包括固定针、骨钉、骨板、扣钉、挂钩，多孔镁合金支架等，根据不同骨缺损类型对植入体的需求，需要合理设计镁合金及其配套的复合涂层。

众所周知，镁合金在体内降解过快是导致其植入失败的重要原因。HA 与人体自然骨成分相似，具有良好的生物相容性和生物活性，将其作为镁合金的涂层能有效改善镁合金的降解问题，同时增加镁合金促骨生成能力。但单纯的 HA 涂层与基体的粘附强度一般，且 HA 的涂层致密度也不足以长期保护镁合金，故而 HA 的复合涂层得到了广大研究者的青睐。表 5 是目前研究较多的 3 类 HA 复合涂层，以及各类涂层制备常用的方法和特点。金属-HA 涂层体系中金属离子的掺杂，一定程度上能改变 HA 的形貌，提高材料的耐腐蚀性能，同时部分金属离子能提高材料的抗菌性能，在骨修复领域尤为重要，但整体上并没有很好地改变 HA 与基体较差的粘附强度。无机-HA 涂层体系中涉及到的制备方法种类繁多，制备的涂层主要是单层共混涂层和以 HA 为外层的双层涂层，2 种涂层对镁合金耐腐蚀性能的提高都高于

单纯的 HA 涂层，但该体系涂层存在的缺点仍然很明显，涂层的致密度不够，存在脆性的问题。有机-HA 体系涂层能很好地弥补前两类材料致密度低的问题，并且生成高分子涂层的方法很简单。高分子涂层生成的过程中可以装载药物，并起到控释和缓释的作用，但是高分子降解过程中偏酸性，容易引起炎症反应。总而言之，3 类体系复合涂层相对于纯 HA 涂层，能够增加基体的耐腐蚀性能，提高生物相容性。但目前的研究中涉及到体内实验较少，不能很好地评价在体内的修复情况，并且它们各自的缺点也使镁合金作为外科植入材料还需要进一步再研究。

骨修复的过程一般经历 3 个阶段：第 1 阶段为炎症期，第 2 阶段是修复期，最后是重建期，整个骨修复的周期为 3~6 个月^[94]。前 2 个阶段要求镁合金降解速率适度而不能过快，以满足支撑需要的力学强度。到达骨重建期，要求镁合金的降解与新骨生成速率相匹配，当新骨完全生成时，镁合金完全降解。但目前没有任何一种镁合金材料能达到这一要求。因此，有必要从镁及其合金的降解速率调控、强韧性适配、组织免疫调节促成骨、机体骨组织的抗感染等方面，对镁合金基体表面进行多功能化复合涂层改性，研究和解决镁基骨科植入材料与机体骨组织间综合性能及服役功效适配的科学和技术问题。上述 3 类体系复合涂层虽然仍存在一些不足和问题，但为镁合金骨修复材料的表面多功能化和应用拓展提供了可能性，未来在现有的 3 类体系复合涂层的基础上，人们将着力研究以下几个方面：

(1)体内降解机理 目前三大体系复合材料的研究主要停留在体外实验，而体外实验的结果并不能完全代表体内实验的结果。人体拥有一个非常复杂的内环境，不同的细胞、体液都会对镁合金的降解产生影响，因此只有弄清楚镁合金基体及其表面改性涂层在体内的降解机理，才能为新型高性能、多功能镁合金复合涂层设计研发提供理论指导。

(2)降解产物与机体间作用机理 在获悉镁合金及其配套功能涂层体内降解规律的同时，也需要弄明白降解后的产物是如何在体内吸收和参与人体代谢。这是评价镁合金生物安全性的基础，也是关系到镁合金是否能够投入临床使用的关键。

(3)体内降解的可控性 根据不同部位的骨愈合时间不同，借助计算机数值模拟出骨愈合和镁合金降解的最佳匹配方案，合理设计出适合不同骨组织修复部位要求的可控降解镁合金及其配套多功能复合涂层。

(4)多功能复合涂层研发 3 类体系复合涂层功能的单一化也是限制其应用的重要因素。目前的 3 类体系复合涂层的功能主要是增加耐腐蚀性和提高生物活性，

表 4 外科植入物及矫形器械产品和应用类型

Table 4 Products and application types required in the field of surgical implants

Application type	Typical product
Bone jade joint replacement	Artificial femoral head, hip joint, knee joint, bare joint, shoulder joint, etc
Implants for osteosynthesis	Bone plate, bone screw, intramedullary needle, intervertebral fusion cage, etc
Spinal implants	Spinal and thoracolumbar anterior and posterior internal fixation system
Heart and blood vessel implants	Endovascular stent, heart valve, pacemaker, vascular guide wire, etc
Intracranial bone repair implants	Two and three - dimensional mesh plate, micro - bone plate and screw, etc
Dental implants	Dental implant, denture, denture base and bracket, etc
Surgical instruments	Puncture instruments, bone saws, bone forceps, etc

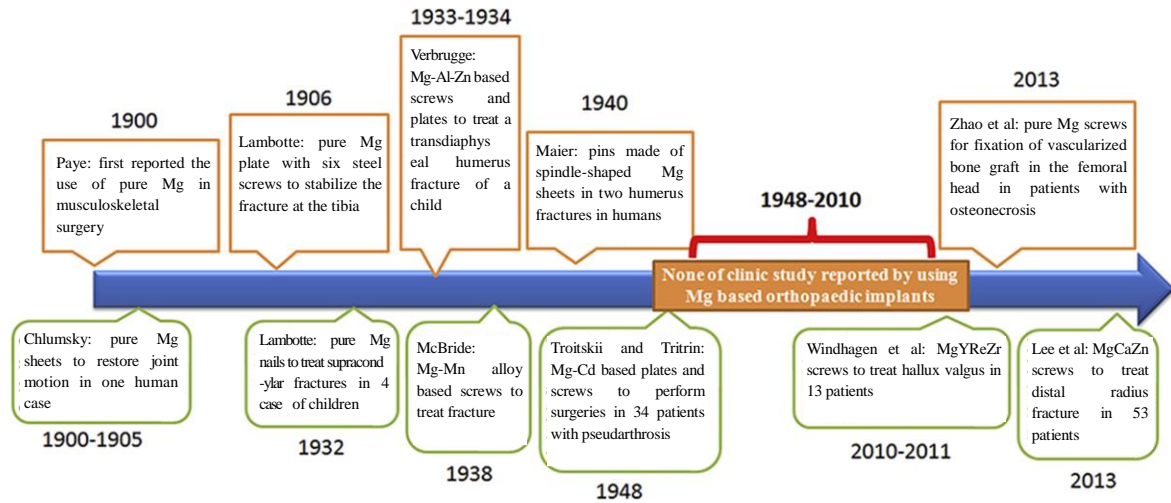


图6 使用镁基骨科产品的代表性研究案例

Fig.6 Representative human case studies using Mg-based orthopaedic devices^[91]

表5 3类体系复合涂层的主要制备方法和特点

Table 5 Primary preparation methods and characteristics of three kinds of composite coatings

Coating type	Primary preparation method	Thickness/ μm	Characteristics	Reference
Metal-HA	Mixture + electrochemical deposition/hydrothermal method	10~279.7	Good biocompatibility, limited coating thickness, but can increase the thickness by mixing zeolite, generally speaking, the adhesive strength of the coating is poor and the protection of the substrate is limited	[53, 92]
Inorganic-HA	Mixture + electrochemical deposition; Fluoridation/alkali-heat-treatment/micro-arc oxidation + electrochemical deposition	>6.5	Good biocompatibility, the fluoridation, alkali heat treatment and biomimetic deposition processes are simple, but the adhesion strength is very poor, while the micro-arc oxidation and electrochemical deposition processes are complex, although the bonding strength is improved, the coating is brittle and not dense	[40, 44, 51]
Organic-HA	Dip+ electrochemical deposition/hydrothermal method/biomimetic deposition; electrochemical deposition/hydrothermal method/biomimetic deposition + dip coating/ spin coating; co-deposition	16~65.9	Uniform, dense, controllable thickness, good drug loading and compatibility, but the degradation of polymer is acidic and easy to cause inflammation	[71, 79, 93]

而实际应根据骨科临床治疗的需要，选择具有抗炎症、抗菌、自修复、载药、促进骨组织免疫等功能中的一种或多种^[85, 92]，设计研发出高性能、多功能复合涂层，提高镁合金外科植入物的使役性能和功效性。

(5)涂层新技术的开发 涂层的制备技术直接影响涂层的质量和性能，设计开发出经济且高效的涂层制备技术也将是非常重要的研究方向。

(6)加快镁合金医用材料的产业化进程 中国虽然在镁合金的研究上取得了很大的成果，但相对于德国和韩国，在其临床应用和转化方面远远不及，因此，迫切需要加快中国医用镁合金及其配套表面改性技术的产业

化进程，造福广大患者。

参考文献 References

[1] Kojima Y. *Materials Science Forum*[J], 2000, 350-351: 3
 [2] Ali M, Elsharif M, Salih A E *et al. Journal of Alloys and Compounds*[J], 2020, 825: 154 140
 [3] Li L Y, Cui L Y, Zeng R C *et al. Acta Biomaterialia*[J], 2018, 79: 23
 [4] Chen L, Bin Y, Zou W *et al. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*[J], 2017, 66: 187
 [5] Gao H, Zhang M, Zhao J *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2016, 63: 450

- [6] Li H F, Zheng Y F. *Acta Biomaterialia*[J], 2016, 36: 1
- [7] Sun J, Cai S, Wei J *et al.* *Ceramics International*[J], 2020, 46(1): 824
- [8] Yin Z Z, Qi W C, Zeng R C *et al.* *Journal of Magnesium and Alloys*[J], 2020, 8(1): 42
- [9] Yin X H, Yan L, Hao D J *et al.* *International Journal of Pharmaceutics*[J], 2020, 582: 119 303
- [10] Song C, Yang Y, Zhou Y *et al.* *Materials Letters*[J], 2019, 252: 202
- [11] Thompson J B, Kindt J H, Drake B *et al.* *Nature*[J], 2001, 414(6865): 773
- [12] Mihailescu N, Stan G E, Duta L *et al.* *Materials Science and Engineering C*[J], 2016, 59: 863
- [13] Koutsopoulos S. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*[J], 2002, 62(4): 600
- [14] Chakraborty R, Sengupta S, Saha P *et al.* *Materials Science & Engineering C*[J], 2016, 69: 875
- [15] Mardali M, SalimiJazi H R, Karimzadeh F *et al.* *Applied Surface Science*[J], 2019, 465: 614
- [16] Hiromoto S, Inoue M, Taguchi T *et al.* *Acta Biomaterialia*[J], 2015, 11: 520
- [17] Huang W, Xu B, Yang W *et al.* *Surface and Coatings Technology*[J], 2017, 326: 270
- [18] Singh G, Singh H, Sidhu B S. *Surface and Coatings Technology*[J], 2013, 228: 242
- [19] Farzadi A, Bakhshi F, Solati-Hashjin M *et al.* *Ceramics International*[J], 2014, 40(4): 6021
- [20] Niinomi M, Nakai M, Hieda J. *Acta Biomaterialia*[J], 2012, 8(11): 3888
- [21] Zhao D, Witte F, Lu F *et al.* *Biomaterials*[J], 2016, 112: 287
- [22] Yang Y, Kim K H, Ong J L. *Biomaterials*[J], 2005, 26(3): 327
- [23] Marie P J, Ammann P, Boivin G *et al.* *Calcif Tissue Int*[J], 2001, 69(3): 121
- [24] Yu N, Cai S, Wang F *et al.* *Ceramics International*[J], 2017, 43(2): 2495
- [25] Wang T, Yang G, Zhou W *et al.* *Journal of Alloys & Compounds*[J], 2019, 799: 71
- [26] Hu H, Zhang W, Qiao Y *et al.* *Acta Biomaterialia*[J], 2012, 8(2): 904
- [27] Qiao Y, Zhang W, Tian P *et al.* *Biomaterials*[J], 2014, 35(25): 6882
- [28] Zhou W, Hu Z, Wang T *et al.* *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*[J], 2020, 186: 110 710
- [29] Bakhsheshi-Rad H R, Hamzah E, Ismail A F *et al.* *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*[J], 2018, 28(8): 1553
- [30] Batebi K, Abbasi Khazaei B, Afshar A. *Surface and Coatings Technology*[J], 2018, 352: 522
- [31] Bogy E S, Károly Z, Barabás R. *Ceramics International*[J], 2015, 41(4): 6005
- [32] Ma Chuang(马创), Wei Qin(魏琴), Cao Bo(曹波) *et al.* *Chinese Journal of Microsurgery*(中华显微外科杂志)[J], 2018, 41(3): 256
- [33] Wang C, Lin K, Chang J *et al.* *Biomaterials*[J], 2013, 34(1): 64
- [34] Hing K A, Revell P A, Smith N *et al.* *Biomaterials*[J], 2006, 27(29): 5014
- [35] Morks M F. *J Mech Behav Biomed Mater*[J], 2008, 1(1): 105
- [36] Vandiver J, Dean D, Patel N *et al.* *Journal of Biomedical Materials Research Part A*[J], 2010, 78(2): 352
- [37] Li H, Zhao Q, Li B *et al.* *Carbon*[J], 2016, 101: 159
- [38] Afroze J D, Abden M J, Islam M A. *Materials Science and Engineering C*[J], 2018, 86: 95
- [39] Xiao Zhenkun(肖镇昆), Wu Lei(吴磊), Mi Rao(米饶) *et al.* *Chinese Journal of Inorganic Chemistry*(无机化学学报)[J], 2015, 31(1): 114
- [40] Khazeni D, Saremi M, Soltani R. *Ceramics International*[J], 2019, 45(9): 11 174
- [41] Sun Yuan(孙源), Lu Yimin(卢益民), Xie Xiaohui(谢小辉) *et al.* *Journal of Beijing Institute of Petrochemical Technology*(北京石油化工学院学报)[J], 2018, 26(2): 5
- [42] Khazeni D, Saremi M, Soltani R. *Ceramics International*[J], 2019, 45(9): 11 186
- [43] Huang Y, Yan Y, Pang X. *Ceramics International*[J], 2013, 39(1): 245
- [44] Bakhsheshi-Rad H R, Idris M H, Abdul-Kadir M R. *Surface and Coatings Technology*[J], 2013, 222: 79
- [45] Nasker P, Mukherjee M, Kant S *et al.* *Ceramics International*[J], 2018, 44(17): 22 008
- [46] Zhou Guanghong(周广宏), Ding Hongyan(丁红燕), Zhu Qingling(朱庆灵) *et al.* *Transactions of Materials and Heat Treatment*(材料热处理学报)[J], 2014, 35(9): 161
- [47] Bakhsheshi-Rad H R, Hamzah E, Daroonparvar M *et al.* *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*[J], 2014, 24(8): 2516
- [48] Bakhsheshi-Rad H R, Hamzah E, Kasiri-Asgarani M *et al.* *Materials Science and Engineering C*[J], 2016, 60: 526
- [49] Yang X, Li M, Lin X *et al.* *Surface and Coatings Technology*[J], 2013, 233: 65
- [50] Tang H, Han Y, Wu T *et al.* *Applied Surface Science*[J], 2017, 400: 391
- [51] Sreekanth D, Rameshbabu N. *Materials Letters*[J], 2012, 68: 439

- [52] Zhou J, Li K, Wang B *et al. Ceramics International*[J], 2020, 46(5): 6958
- [53] Bakhsheshi-Rad H R, Hamzah E, Ismail A F *et al. Ceramics International*[J], 2016, 42(10): 11 941
- [54] Gao J H, Guan S K, Chen J *et al. Applied Surface Science*[J], 2011, 257(6): 2231
- [55] Amaravathy P, Sathyanarayanan S, Sowndarya S *et al. Ceramics International*[J], 2014, 40(5): 6617
- [56] Tomozawa M, Hiromoto S. *Acta Materialia*[J], 2011, 59(1): 355
- [57] Ramot Y, Haim-Zada M, Domb A J *et al. Advanced Drug Delivery Reviews*[J], 2016, 107: 153
- [58] Mohandesnezhad S, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Alizadeh E *et al. Materials Chemistry and Physics*[J], 2020, 252: 123 152
- [59] Liu Guangjun(刘广军). *Guangzhou Chemical Industry(广州化工)*[J], 2016 (3): 28
- [60] Li X, Chu C, Wei Y *et al. Acta Biomaterialia*[J], 2017, 48: 468
- [61] Li X, Yu W, Han L *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2019, 103: 109 765
- [62] Moradkhannejhad L, Abdouss M, Nikfarjam N *et al. Journal of Drug Delivery Science and Technology*[J], 2020, 56: 101 554
- [63] Gu Z, Yin H, Wang J *et al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*[J], 2018, 161: 331
- [64] Butt M S, Bai J, Wan X *et al. Surface and Coatings Technology*[J], 2017, 309: 471
- [65] Fan N, Chen L, Xie G *et al. Chinese Journal of Chemical Engineering*[J], 2019, 27(3): 695
- [66] Ashwin B, Abinaya B, Prasith T P *et al. International Journal of Biological Macromolecules*[J], 2020, 162: 523
- [67] Abdal-hay A, Barakat N A M, Lim J K. *Ceramics International*[J], 2013, 39(1): 183
- [68] Lee H, Dellatore S M, Miller W M *et al. Science*[J], 2007, 318(5849): 426
- [69] Xi Z, Xu Y, Zhu L *et al. Journal of Membrane Science*[J], 2009, 327(1): 244
- [70] Tsao C W, Lin Y S, Cheng J T. *Life Sciences*[J], 1997, 61(24): 361
- [71] Lin B, Zhong M, Zheng C *et al. Surface and Coatings Technology*[J], 2015, 281: 82
- [72] Zhou Z, Zheng B, Gu Y *et al. Surfaces and Interfaces*[J], 2020, 19: 100 501
- [73] Yang H C, Xu W, Du Y *et al. RSC Advances*[J], 2014, 4(85): 45 415
- [74] Agarwal S, Curtin J, Duffy B *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2016, 68: 948
- [75] Brown A, Zaky S, Ray H *et al. Acta Biomaterialia*[J], 2015, 11: 543
- [76] Gentile P, Chiono V, Carmagnola I *et al. International Journal of Molecular Sciences*[J], 2014, 15(3): 3640
- [77] Ostrowski N, Lee B, Roy A *et al. Journal of Materials Science Materials in Medicine*[J], 2013, 24: 85
- [78] Chen J Y, Chen X B, Li J L *et al. Journal of Materials Chemistry A*[J], 2014 (2): 5738
- [79] Tian Q, Rivera-Castaneda L, Liu H. *Materials Letters*[J], 2017, 186: 12
- [80] Shaltooqi M, Dini G, Mehdikhani M. *Materials Science and Engineering C*[J], 2019, 105: 110 138
- [81] Dwivedi R, Kumar S, Pandey R *et al. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*[J], 2020, 10(1): 381
- [82] Degner J, Singer F, Cordero L *et al. Applied Surface Science*[J], 2013, 282: 264
- [83] Abdal-hay A, Amna T, Lim J K. *Solid State Sciences*[J], 2013, 18: 131
- [84] Murugan N, Murugan C, Sundramoorthy A K. *Arabian Journal of Chemistry*[J], 2018, 11(6): 959
- [85] Almeida A, Araújo M, Novoa-Carballal R *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2020, 112: 110 920
- [86] Ahmed F, Soliman F M, Adly M A *et al. Research in Veterinary Science*[J], 2019, 126: 68
- [87] Kritchenkov A S, Zhaliuzniak N V, Egorov A R *et al. Carbohydrate Polymers*[J], 2020, 242: 116 478
- [88] Francis A, Yang Y, Boccaccini A R. *Applied Surface Science*[J], 2019, 466: 854
- [89] Hahn B D, Park D S, Choi J J *et al. Surface and Coatings Technology*[J], 2011, 205(8): 3112
- [90] Wu C, Wen Z, Dai C *et al. Surface and Coatings Technology*[J], 2010, 204(20): 3336
- [91] Zhao D, Witte F, Lu F *et al. Biomaterials*[J], 2017, 112: 287
- [92] Iqbal N, Iqbal S, Iqbal T *et al. Transactions of Nonferrous Metals Society of China*[J], 2020, 30(1): 123
- [93] Asgari M, Yang Y, Yang S *et al. Acs Omega*[J], 2019, 4(26): 21 931
- [94] Zheng Y, Gu X, Witte F. *Materials Science and Engineering R: Reports*[J], 2014, 77: 1

Design, Development and Application Prospect of HA Composite Coating on Magnesium Alloy Surface

Fu Qingyun¹, Li Wei¹, Yu Sen², Yu Zhentao^{1,2}

(1. Institute of Advanced Wear & Corrosion Resistant and Functional Materials, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

(2. Northwest Institute for Nonferrous Metal Research, Xi'an 710016, China)

Abstract: On account of their excellent adaptability of mechanical properties with hard tissue bone, biocompatibility and biodegradability, magnesium and its alloys are considered as a new type of surgical metal-based implant material with the most potential application, however, their rapid degradation rate limits their application and popularization. Hydroxyapatite (HA) has an excellent bioactivity, it can enhance the corrosion resistance and bioactivity of magnesium alloys, and decrease the degradation of magnesium alloys when it is fabricated as a coating on magnesium alloys. Nevertheless, pure HA coating still exists some problems of brittleness, insufficient toughness and poor adhesion between coating and magnesium alloy surface, therefore, to explore a HA composite coating on magnesium alloys is of great scientific and practical value. This paper reviewed the development of HA composite coating on magnesium alloy and its application in bone repair in recent years, and forecasted the development trend of HA composite coating on magnesium alloys.

Key words: magnesium alloy; hydroxyapatite; composite coating; bone repair

Corresponding author: Yu Zhentao, Ph. D., Professor, Institute of Advanced Wear & Corrosion Resistant and Functional Materials, Jinan University, Guangzhou 510632, P. R. China, Tel: 0086-20-85220221, E-mail: ninyzt@163.com