

骨植入物纳米多层结构抗菌涂层研究进展

张镡丹¹, 马 迅¹, 刘 平¹, 王静静¹, 章 浩², 李 伟¹

(1. 上海理工大学 材料与化学学院, 上海 200093)

(2. 上海长海医院 创伤骨科, 上海 200433)

摘 要: 骨植入物表面负载纳米多层结构抗菌涂层具备多重优势, 可以有效地提高材料抗菌率, 避免使用抗生素产生细菌耐药性的问题。相较于单层结构涂层, 纳米多层结构抗菌涂层同时具有骨植入物材料所需的多种性能, 促进骨细胞的增殖与分化, 有效降低细胞毒性所引起的不良反应, 是目前骨植入物表面涂层研究的重点。本文综述了纳米多层结构抗菌涂层的研究进展, 包括涂层的性能、制备方法及抗菌机制, 讨论了纳米多层结构抗菌涂层的发展方向, 有望进一步解决细菌感染和骨整合等问题。

关键词: 骨植入物; 纳米多层结构; 抗菌涂层

中图分类号: TG174.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-185X(2023)12-4295-12

骨科植入物相关感染(IRIs)是一种严重的并发症, 可能会引起周围组织红肿、疼痛等现象, 甚至导致骨髓炎和骨折固定失败, 给患者带来极大的痛苦。研究表明, 骨折固定失败的原因中, 有 20%是由细菌感染导致^[1], 而 IRIs 与细菌生物膜的形成密切相关。细菌感染分为 3 个阶段^[2]: 早期感染(≤ 2 周)、延迟感染(2~10 周)和晚期感染(> 10 周)。早期感染是由细菌侵入组织后逐渐形成菌落与生物膜导致的, 其临床表现为发热和创面组织红肿等症状; 延迟感染发生时, 细菌已形成完整的生物膜, 阻挡抗菌成分的渗透, 细菌大量繁殖并向周围传播, 如图 1 所示, 这引起创面组织的溃烂, 进而引发慢性疾病^[3]; 晚期感染通常由毒性较低的细菌引

起, 这不利于骨折创面的愈合^[4]。因此, 对于骨植入物材料的性能提出了更高的要求。

为了降低感染发生的概率, 术后应采取抑制细菌生物膜形成的措施, 加快创面愈合。从骨植入物本身出发, 理想的骨植入物应具有良好的机械性能、抗菌性能、耐腐蚀性能和成骨性能等接近人体骨骼的优良性能, 这有助于降低人体对骨植入物的排异反应, 减少细菌的粘附, 并促进骨细胞的生长^[5]。骨植入物材料主要由金属材料、陶瓷材料和复合材料等组成^[6], 对于一些骨折患者还可以采用可生物降解的骨植入物, 避免二次手术拆卸骨植入物, 防止创面组织再次感染^[7]。

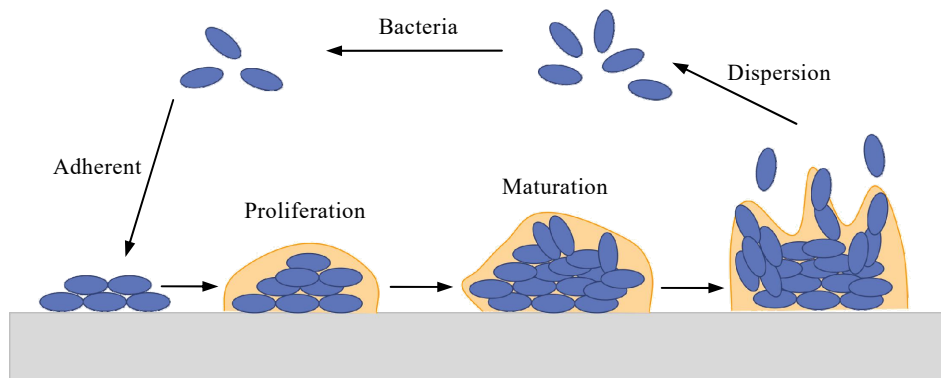


图 1 细菌生物膜形成示意图

Fig.1 Schematic diagram of bacterial biofilm formation

收稿日期: 2023-05-22

基金项目: 国家自然科学基金(51971148)

作者简介: 张镡丹, 女, 1999 年生, 硕士生, 上海理工大学材料与化学学院, 上海 200093, E-mail: 213353189@st.usst.edu.cn

目前,临床上应用的骨植入物通常缺乏关键的抗菌性能,需要使用广谱抗生素来预防细菌的早期感染并抑制生物膜的形成。然而,生物膜一旦形成,抗生素很难穿透生物膜发挥抗菌作用^[8],提高剂量存在引发急性肾衰竭的风险^[9]。因此,使用具有裂解生物膜功能的抗菌剂十分重要。

骨植入物的抗菌方式包括使用抗菌合成材料、植入物注射和表面纳米涂层等。合成材料制作成本通常较高,对骨植入物性能的要求更严格,植入物注射的方式易使抗菌剂局部猛增,引起植入物周围炎症。相比之下,将含有抗菌物质的纳米涂层涂覆于骨植入物表面更加简单高效,不需要对骨植入物进行过多前处理,能够直接接触细菌并释放抗菌物质,降低成本的同时,有效减少细菌的粘附,避免生物膜的形成^[10],因此,纳米抗菌涂层是目前骨植入物材料抵御细菌感染的重要研究方向。

表面纳米涂层按结构可分为纳米单层结构涂层和纳米多层结构涂层。纳米单层结构涂层可以通过掺杂抗菌剂的方式负载于骨植入物表面,但细胞毒性偏大的问题需要深入解决。纳米多层结构抗菌涂层是一种由多个纳米层构成的涂层材料,其中每一层都由不同性能的纳米颗粒组成,可使其同时具有抗菌、抗氧化和耐腐蚀等特性。与单层结构涂层相比,多层结构涂层的性能更加丰富,并且通过调整层间关系,可以降低细胞毒性。从微观结构上看,引入不同材料会影响晶体排布和组织结构,进而在宏观上影响材料的性能。

本文综述了目前骨植入物材料的性能需求及研究现状,重点分析了纳米多层结构涂层在抗菌性能、耐腐蚀性能和成骨性能等方面的表现,并对多层结构涂层的制备方法以及抗菌机制进行总结,最后,提出了纳米多层结构抗菌涂层未来的研究方向,以解决更多细菌感染和骨整合相关的问题。

1 骨植入物的性能需求

在骨科领域,理想的骨植入物基体材料需具备多种属性:优良的机械性能、有效减少细菌附着的能力、强大的抗菌性能、良好的生物相容性以及一定的骨整合能力^[11],如图 2 所示。

1.1 机械性能

为了满足日常生活所需,骨植入物材料通常需要具备一定的抗拉强度和足够的韧性。其中,金属及其合金是目前应用最广泛的骨植入物材料,具有优异的力学性能^[12]。在临床实践中,常用的金属材料有 316L 奥氏体不锈钢,电抛光不锈钢,纯钛以及钛合金等^[13]。钛及钛合金具有低密度、无毒性、优异的机械性能和良好的生物相容性等优点,成为了骨植入物材料发展的重点。然而,钛合金的弹性模量高于人体骨骼,容易产生应力屏蔽的现象,使得骨植入物松动,甚至导致骨折固定失效^[11]。尽管生物医用金属具有良好的力学性能和机械加工性,但应力屏蔽的现象会延缓骨骼再生^[14]。

随着医用材料的多样化,陶瓷材料因其良好的生物相容性被认为是潜在的骨植入物材料。陶瓷材料具有较强的亲水性,有利于蛋白质和细胞的粘附^[15],但其脆性极大,若材料内部产生微裂纹,这些裂纹容易在人体的体液环境下迅速扩展,甚至导致二次骨折。研究人员发现,将金属与陶瓷相结合可以获得生物金属陶瓷材料,这种材料一方面可以继承金属材料的优点,提高骨植入物的强度和硬度;另一方面,可以避免金属材料应力屏蔽现象的产生^[16],发挥陶瓷材料的优点,展现出优异的生物相容性^[17]。因此,生物金属陶瓷具有的优良机械性能和稳定性,可以满足骨植入物材料所需。

1.2 抗菌性能

近年来,研究人员通过在骨植入物材料中掺杂抗

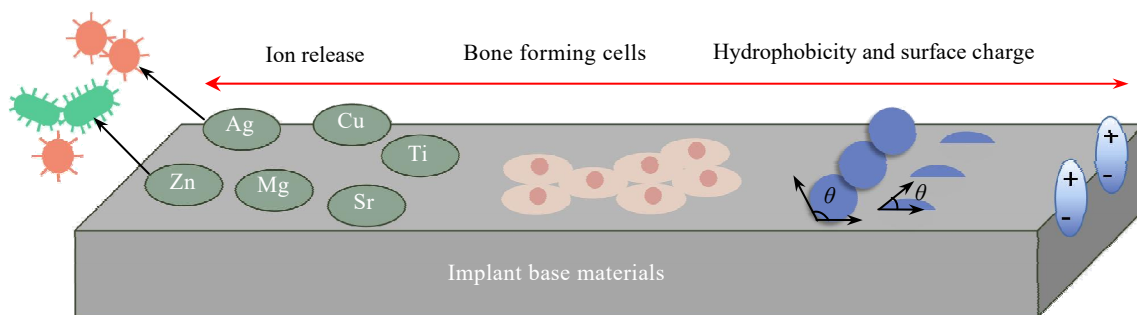


图 2 骨植入物材料表面性能

Fig.2 Surface properties of bone implant materials

菌剂的方法, 成功使其具有抗菌作用, 有效减少了感染的发生。Ren 等^[18]在不锈钢中掺杂 4.5% 的纳米铜作为抗菌剂, 实验表明其对金黄色葡萄球菌的抑菌率高达 99%。Abed 等^[19]采用半粉末冶金的方法制备沸石/银-氧化石墨烯 (Zeo/Ag-GO) 纳米复合材料, 纳米银含量越高, Ag^+ 对细菌生长代谢所需要的酶破坏程度就越高, 细菌越容易被裂解。

可生物降解型骨植入物材料同样备受关注, 它可以避免拆卸固定板所带来的二次感染^[20], 创面组织愈合较快, 有助于减少患者病痛。其中, 以镁基合金为主的可生物降解型骨植入物材料分解出的 Mg^{2+} 可以穿透细菌细胞壁并杀死细菌, 表现出良好的生物相容性^[21], 但是存在 Mg^{2+} 分解速度过快, 引发细胞毒性的问题。为此, Safari 等^[22]将石墨烯纳米颗粒按照一定比例掺入镁合金中, 使得镁合金的降解速率延缓近 4 倍, 抗菌性能提高近 5 倍, 并能够持续抗菌。

然而, 在材料内部掺杂抗菌剂的方式成本较高且操作复杂, 若将抗菌剂制成抗菌涂层负载于金属材料表面, 既不影响骨植入物块体材料优异的机械性能, 又发挥了关键的抗菌性能, 效果更好。

1.3 耐腐蚀性能

骨折固定手术后, 人体体液环境可能导致植入材料中的致癌金属离子持续释放^[23]。例如, 不锈钢钢板中的铬、钴、镍等成分具有细胞毒性^[13], 长时间的累积会对周围组织乃至全身造成极大伤害, 同时, 金属腐蚀会严重影响创面周围组织的骨整合, 降低骨细胞的数量^[24], 因此, 植入物材料表面的耐腐蚀处理尤为重要。锌元素是人体内不可或缺的微量元素, 但是锌植入物在体液环境下可能释放过多的 Zn^{2+} , 导致电化学腐蚀^[25], 产生细胞毒性, 抑制细胞在植入物上的粘附^[26], 不利于骨细胞生长^[27]。因此, 对骨植入物材料表面进行耐腐蚀处理不可或缺, 采用耐腐蚀性纳米涂层附着于材料表面的方式, 可以有效改善此问题, 使骨植入物既具有一定的耐腐蚀性能, 又不影响其抗拉强度。

1.4 成骨性能

随着骨植入物材料的发展, 研究人员希望这些材料能够促进骨细胞的增殖与分化, 以促进手术创面的恢复和提高骨骼愈合的效率。一些金属材料, 例如镁 (Mg)、钽 (Ta)、锶 (Sr) 等, 已被证明具有良好的成骨性能。人体骨骼中存在微量的镁元素, 这对于骨骼的生长具有促进作用, 同时, 镁基合金作为可降解型骨植入材料, 产生的 Mg^{2+} 提高了成骨细胞的活性^[28]。Zhai 等^[29]通过实验证明了镁对破骨细胞的生成和增殖具有一定的抑制作用。He 等^[30]认为 Mg^{2+} 可以逐渐扩散至周围组织, 对皮质骨和松质骨的形成起到积极

的作用。然而, 由于 Mg^{2+} 与周围细胞组织发生的化学反应速率很快, 可能导致前期细胞毒性增加、后期成骨作用减弱, 这是目前镁基合金存在的普遍问题。

钽金属因具有优良的成骨性能, 被认为是一种高效的骨植入物材料, 与钛金属相比, 其成骨能力更好。将钽金属植入到多孔钛材料中, 可充分发挥钽材料促进骨整合和向骨髓内生长的优良性能, 同时结合了多孔钛材料近似松质骨的特性, 两者相互作用, 不仅可以促进骨整合, 还可以提高植入物在人体内的稳定性^[31]。然而, 钽金属没有广泛运用到临床的原因主要是钽金属的弹性模量过高且价格昂贵, 此外, 钽金属中氧杂质含量过高可能影响组织细胞的细胞活力, 降低骨细胞的代谢与增殖^[32]。因此, 对钽金属进行表面处理或制成具有成骨性能的纳米结构涂层, 可以改善这种情况。

总之, 研究人员希望骨植入物材料集聚多种特性, 接近人体骨骼, 但是, 局限于材料本身进行研究的成本较高, 相比之下, 在骨植入物表面负载纳米抗菌涂层的方式同样有助于降低排异反应和感染发生的概率。与纳米单层结构抗菌涂层相比, 纳米多层结构抗菌涂层的性能更加丰富, 不同材料的纳米层可使其同时具备抗菌性能、耐腐蚀性能和成骨性能等有利于骨折固定手术愈合的性能, 避免细菌和真菌引起其他并发症, 这有助于大大降低植入成本, 提高材料灵活性。

2 纳米多层结构抗菌涂层的性能

在骨植入物领域, 纳米多层结构抗菌涂层是一种具有潜在应用前景的新型纳米材料。该涂层由多层纳米膜组成, 相较于纳米单层涂层, 多层结构抗菌涂层可以通过不同的制备方法和组成材料来实现性能多样化, 这有助于解决不同的问题。对于骨植入物表面涂层而言, 抗菌性能、耐腐蚀性能和成骨性能是涂层能否发挥重要作用的重要指标。

2.1 抗菌性能

具有持久的抗菌性能是纳米多层结构涂层能否运用到骨植入物表面的关键性能之一。影响其抗菌性能的因素包括抗菌剂种类、涂层多层结构等。

(1) 抗菌剂种类

抗菌剂分为无机抗菌剂和有机抗菌剂, 无机抗菌剂以金属材料为主, 例如银、铜和锌等, 其中, 纳米银具有更广泛的抗菌谱, 被更早地应用于骨植入物表面涂层中^[33]。研究表明, 在钛合金基体上制备 TiN/Ag 多层抗菌涂层, 对金黄色葡萄球菌的抗菌能力可达到 90% 以上^[34], 不会对周围细胞产生负面影响, 保持良好细胞活力。此外, 可以在磁性胶体上搭载纳米银多层涂层^[35], 这不仅有利于 Ag^+ 的持续释放, 还可以通

过磁性物质实现定向传输, 精准控制用量, 从而达到持久抗菌的效果。除纳米银之外, 铜、镁、锌等金属粒子也可以作为无机抗菌剂掺杂到抗菌涂层中^[36]。铜是人体内重要的微量元素之一, 对骨骼的生长起到促进作用。Wang 等人^[37]利用水热法在钛纳米管 (TNT) 上搭载 Cu^{2+} 和 Mg^{2+} , 不仅使得 TNT 涂层具备抗菌性, 同时, 管状结构有利于 Cu^{2+} 和 Mg^{2+} 的缓慢释放, 起到长期抗菌的作用。将纳米铜颗粒嵌入到多层涂层中, 可以在不影响其他组分的前提下, 缓慢释放 Cu^{2+} , 持续稳定地发挥抗菌作用。

有机抗菌剂主要分为各类抗生素、壳聚糖 (CS)、抗菌肽 (AMPs)。抗生素可以避免以金黄色葡萄球菌为主的骨折固定感染^[38]。将抗生素包裹进纳米多层结构抗菌涂层中可以改善细菌耐药性的问题。据报道, 对于骨科 I 类手术的创面切口, 头孢唑林钠具有更广的抗菌谱, 使得抗菌更加高效^[39-40]。但是, 抗生素的高剂量可能会引起细菌耐药性, 这会对创面周围细胞产生不良的影响^[41]。CS 具有良好的生物相容性, 抗菌抗炎特性, 在骨植入领域具有一定的应用潜力, CS 可作为抗生素的载体, 将抗生素包裹进壳聚糖涂层中, 提供药物缓释功能, 与抗生素共同发挥抗菌作用, 这在一定程度上降低了细菌耐药性的影响^[42], 实现抗菌粒子的持续释放, 有助于促进骨组织的修复与治疗。AMPs 也称宿主防御肽, 是一种具有生物活性的天然生物分子, 细胞毒性低, 抗菌活性大, 可同时作用于细菌细胞膜、细胞壁、核酸等多个靶位, 对多种革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌都具有杀菌作用^[43], 可作为抗生素耐药菌的有机抗菌剂。Kazemzadeh-Narbat 等^[44]在钛基底上负载 TNT 以制备抗菌肽与磷脂的多层涂层, 管状结构有利于控制抗菌肽的释放, 延长抗菌性能。

(2) 涂层多层结构

在材料种类方面, 纳米多层涂层比纳米单层涂层具有更强的灵活性, 不同纳米层对抗菌性能的影响不

同。通常, 纳米单层抗菌涂层存在离子释放速率过快、细胞毒性大等问题, 而纳米多层涂层可以在不改变抗菌剂含量的前提下, 延缓抗菌剂的释放。例如, Fabritius 等人^[45]在纳米银涂层两侧搭载 SiO_xC_y 形成纳米多层结构涂层, 避免纳米银与体液直接接触, 使得 Ag^+ 缓慢逸出, 起到持续释放抗菌物质的作用, 使得骨髓炎的治愈率由起初的 8% 提高到 67%。Zhou 等人^[46]在纳米银/庆大霉素 (AgNps/GS) 涂层上负载 CS 涂层。实验表明, 在人体体液环境中, CS 层逐渐分解, 内部的 AgNps/GS 层逐步缓慢释放, 降低了植入初期引起的细胞毒性。He 等人^[47]在医用钛合金表面制备庆大霉素/聚丙烯酸 (GS/PAA) 多层结构涂层, 定植初期 GS 的初始释放起到良好的抗菌作用, 并且多层结构使得涂层在定植 11 天后仍然具备一定的抗菌性, 延长了抗菌作用时间, 有效减少了细菌的增殖。

其次, 通过控制纳米多层涂层的调制时间及调制比可以改变涂层的层数及厚度, 进而影响其抗菌性能。党超群等人^[48]制备的 TiSiN/Ag 多层涂层截面结构如图 3a、3b 所示, TiSiN 层与 Ag 层间形成半共格结构, 图 3c 所示, 纳米银的掺杂“打断”了 TiSiN 晶粒的生长, 晶粒呈现非晶纳米晶结构, 这可能会对涂层的抗菌性能产生积极影响。实验结果表明, 涂层对大肠杆菌的抑菌率可达 99% 以上, 具有优异的抗菌效果。Wang 等^[49]通过多弧离子镀的方式, 交替沉积得到 TiCu/TiCuN 多层抗菌涂层, 当多层涂层具有 5 个沉积周期时, 其对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌率达到 99%。Bai 等^[50]通过多弧离子镀制备 TiSiN/Cu 纳米多层涂层, 当其层数为 6 层且单层 Cu 厚度仅有 3.77 nm 时, 即可以对大肠杆菌的抗菌率达到 97.9%。韦春贝等^[51]研究发现对于 TiN/Cu-Zn 多层结构涂层, 增加 Cu-Zn 层的层数和厚度, 有利于加快铜锌离子的释放速率, 提高抗菌率; 而增加 TiN 层的层数和厚度, 会提高 TiN 层的致密度, 延缓铜锌离子的逸出, 虽然涂

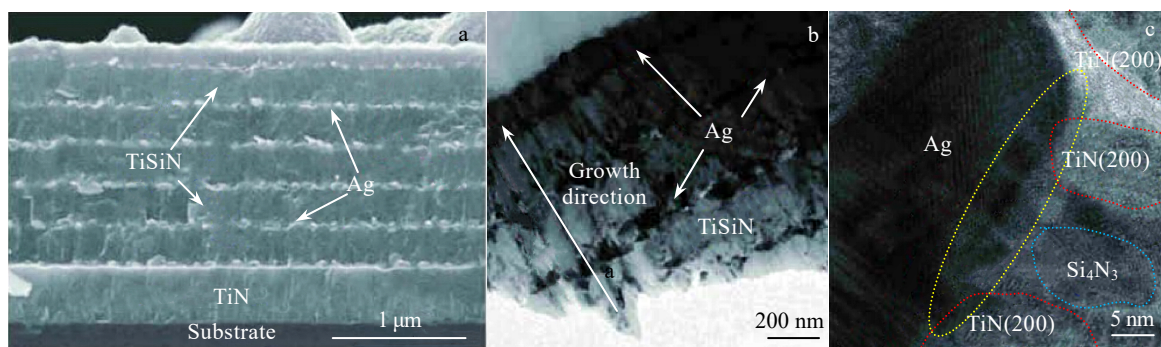


图 3 TiSiN/Ag 纳米多层结构涂层的截面形貌

Fig.3 SEM (a), TEM (b), and HRTEM (c) cross section morphologies of TiSiN/Ag multilayer structural coatings^[48]

层抗菌率有所降低, 但有利于降低其细胞毒性, 起到长期抗菌的作用。抗菌剂的释放与涂层的多层结构密切相关, 不管是有机抗菌剂还是无机抗菌剂, 适合的层数与厚度可以大大提高涂层的抗菌性能。

除了上述两方面外, 涂层表面的粗糙度大小、亲疏水性和表面能大小也会对涂层的抗菌性能产生一定影响。具体而言, 当涂层表面粗糙度 $R_a < 0.2 \mu\text{m}$ 时, 涂层对细菌粘附影响较小; 当 $R_a > 0.2 \mu\text{m}$ 时, 涂层表面粗糙度越大, 晶粒团聚现象越明显, 细菌与涂层接触面积增大, 细菌粘附程度越高, 不利于骨细胞的增殖^[52]。此外, 具有疏水性的涂层表面自由能较低, 与亲水性涂层相比不易引起细菌附着^[53]。然而, 这些因素对抗菌性能的影响较小, 首要因素仍为抗菌剂种类与涂层的多层结构。

2.2 耐腐蚀性能

良好的耐腐蚀性能可以确保植入物在人体内长期稳定存在, 减少结构损坏和脱落的风险, 避免感染和植入物松动等并发症, 是植入物表面涂层不可或缺的性能之一。影响多层涂层耐腐蚀性的因素主要包括涂层材料的选择、涂层多层结构和涂层厚度等。

(1) 涂层材料选择

首先, 选择具有优良耐腐蚀性的材料制备成纳米结构涂层是发挥耐腐蚀作用的前提, 例如 Ta_xO_y 、磷酸钙 (BCP) 等。研究表明, 纳米 Ta_xO_y 结构致密, 可以有效减少细菌的粘附。Ding 等人^[54]利用磁控溅射技术在 ZnO 涂层中掺杂 Ta_xO_y 制备多层结构涂层, 如图 4 所示。与图 4a 中单层 Ta_xO_y 涂层相比, 图 4b 中的第 1~3 层作为过渡层缓冲了涂层之间的界面应力, 提高了基体与涂层之间的结合力。第 4 层较厚的纳米 Ta_xO_y 涂层起到保护钛合金基体免受腐蚀的作用, Ta_xO_y 涂层越厚, 耐腐蚀效果越明显。

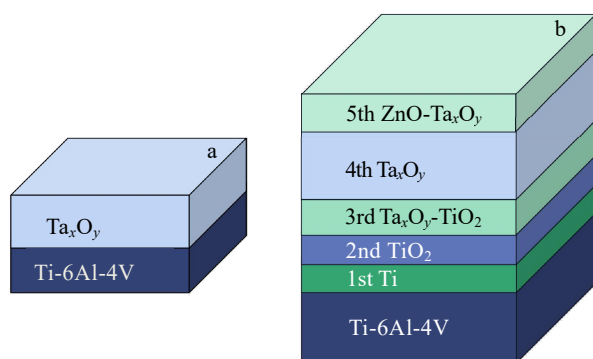


图 4 掺杂 Ta_xO_y 的 ZnO 纳米涂层单层及多层结构

Fig.4 Nanosized monolayer (a) and multilayer structure (b) of Ta_xO_y doped ZnO coating^[54]

Ding 等^[55]通过磁控溅射技术制备 $\text{Ta}_2\text{O}_5/\text{Ta}_2\text{O}_5\text{-Ti/Ti}$ 多层涂层, 表层的 Ta_2O_5 不仅提供了更多的腐蚀保护, 还使抗菌物质持续缓慢释放。涂层中存在的钽是其耐腐蚀性的关键, 与含钛涂层相比耐腐蚀性更好, 展现出临床应用的潜力。此外, BCP 可以进一步优化 Ta_2O_5 涂层。Sun 等^[56]通过电化学沉积法制备了 $\text{BCP}/\text{Ta}_2\text{O}_5/\text{Ti}$ 多层结构涂层, BCP 的存在提高了多层涂层的腐蚀电位, 使腐蚀行为更加困难, 减少了离子释放量, 增强了细胞的生物活性, 多种因素共同作用, 改善了纳米多层结构涂层的性能。

有机材料同样可以起到腐蚀保护作用。Gao 等人^[57]对镁合金进行表面改性, 将壳聚糖功能化的氧化石墨烯与肝素交替沉积 5 层, 避免了镁合金基体与腐蚀介质的直接接触, 氧化石墨烯和肝素的存在提高了镁合金表面的致密度, 耐腐蚀性能增强。Cui 等人^[58]对镁合金表面进行水热处理形成一层 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 涂层, 在此基础上交替沉积壳聚糖/脱氧核糖核酸 (CS/DNA) 形成多层涂层, 一方面, $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 涂层可以减少镁合金基体与体液的初始接触; 另一方面, CS/DNA 多层涂层可以诱导生成羟基磷灰石 (HA), 为镁合金表面提供持续性的腐蚀保护, 提高了镁合金作为骨植入物的耐久性。

(2) 涂层多层结构

纳米多层结构涂层的耐腐蚀性比单层涂层更佳, 涂层结构的改善是导致这种差异的重要原因。在一定厚度范围内, 纳米多层涂层的层数越多, 耐腐蚀性能越好。氮化钛 (TiN) 是一种惰性金属陶瓷, 耐腐蚀性较差^[59], 将其与其他纳米结构物质相结合形成多层结构涂层, 可以有效提高其耐腐蚀性。例如, 与铜锌合金结合形成 $\text{TiN}/\text{Cu-Zn}$ 多层结构涂层, 随着沉积层数的增加, 氮化物层数越多, 涂层通孔数量越少^[51], 涂层本身越致密, 耐腐蚀性越好。图 5a 显示了相同沉积时间下 Ti 、 TiN 和不同 Ti/TiN 多层涂层的动电位极化曲线, 与 TiN 单层涂层相比, Ti 的加入破坏了沉积 TiN 时形成的柱状晶结构, 降低了多层涂层的孔隙率, 使涂层更致密, Ti/TiN 多层涂层具有较低的腐蚀电流, 较高的腐蚀电位, 表现为耐腐蚀性有所提升^[60]。Chen 等人^[61]对镁合金进行表面改性, 交替沉积壳聚糖-明胶/肝素钠 (CS-HP) 于微弧氧化后的镁合金表面, 当 CS-HP 交替沉积 3 个循环时, 涂层可以完全覆盖微弧氧化涂层表面, 与沉积 6 个循环的涂层相比, 层与层之间的相互影响较小, 表现为涂层结合力更好, 耐腐蚀性能更优。

骨植入物表面涂层所具有的耐腐蚀性能既能防止骨植入物材料中的有毒物质进入创面周围组织, 引起

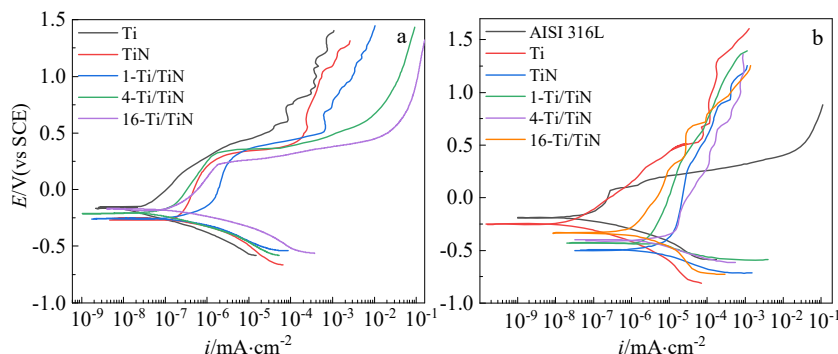


图 5 在 3.5% NaCl 溶液中 Ti、TiN 和不同 Ti/TiN 双分子层的动电位极化曲线

Fig.5 Potentiodynamic polarization curves of Ti, TiN and different Ti/TiN bilayers in 3.5wt% NaCl solution^[60]: (a) same deposition time and (b) different deposition thicknesses

细胞毒性的增大对人体产生危害；又能为骨植入物提供保护层，避免在人体环境中受到长期腐蚀，保持植入物的机械强度和稳定性，延长使用寿命，减少对患者的潜在危害。

(3) 涂层厚度

涂层厚度的大小是影响多层涂层耐腐蚀性能的因素之一。在一定范围内，涂层厚度越厚，其耐腐蚀性越好，如图 5b 所示，在 Ti/TiN 多层涂层中，16 层的 Ti/TiN 涂层由于界面堆叠导致涂层的孔隙率降低，涂层之间粘合力更好，表现为更低的腐蚀电流和更高的腐蚀电位^[60]，耐腐蚀性更好。由于各种因素相互制约，若具有耐腐蚀性的组分增厚，则抗菌剂的释放可能受到抑制，抗菌性能降低；若具有抗菌性能的组分增厚，则可能引起细胞毒性偏大的问题。因此，在对多层涂层厚度进行调控时，必须首先满足细胞毒性的要求并避免涂层产生微裂纹的情况，再进行优化。

耐腐蚀性能的高低往往影响着涂层的使用寿命，无机材料与有机材料可以共同改善骨植入物表面的耐腐蚀性能，将抗菌性能优异的物质与耐腐蚀性能良好的物

质层沉积，可以开发出具有多性能的纳米多层结构抗菌涂层，是目前骨植入物表面改性研究的重点^[62]。

2.3 成骨性能

随着医疗技术的不断进步，提高材料成骨性能的可行方法是对基体材料表面进行成骨改性处理，搭载具有骨整合性能的纳米粒子^[63]。一些研究认为，在患者术后恢复期间，具有成骨性能的材料可以加快患者手术创面的愈合，降低感染风险，提高骨折固定的稳定性^[64]。Yu 等人^[65]在 TNT 上制备明胶/壳聚糖/聚苯胺多层涂层(TNT-CS-PANI)，Ti 单层涂层和 TNT 涂层没有表现出明显的成骨性，如图 6a、6b 所示，而在 TNT-CS-PANI 多层涂层上培养的成骨细胞生出较多伪足，如图 6c 所示，成骨细胞的生长良好，细胞活力强；同时，涂层与带负电荷的细菌产生相互作用，破坏细菌 DNA，具有良好的成骨和抗菌性能。Zhang 等^[66]将季铵盐与羧基层层组装形成多层涂层负载于钛金属表面，聚合物沉积形成的多孔结构增加了成骨细胞附着的表面积，利于其增殖与分化，起到一定成骨作用。

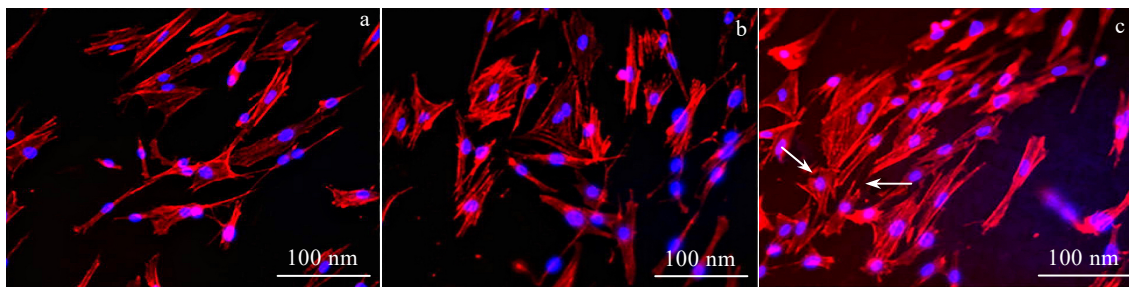


图 6 不同样品成骨细胞的细胞骨架染色图像

Fig.6 Representative cytoskeleton staining images of osteoblasts cultured on different samples (the pseudopodia are indicated by white arrows)^[64]: (a) Ti, (b) TNT, and (c) TNT-CS-PANI

近年来, 钽涂层其优异的成骨性能被认为可以应用于骨植入物材料表面以促进骨整合。在钛基体上搭载钽涂层, 不仅有助于细胞粘附, 而且兼具了钛材料良好的生物相容性^[67]和钽材料优异的成骨特性, 对骨细胞的生成、增殖、分化和矿化起到关键作用^[68]。纳米钽通过信号传导通路诱导成骨基因表达^[63], 加速结缔组织的形成。因此, 在具有抗菌性能的涂层中掺杂成骨性能的纳米粒子形成纳米多层结构涂层有助于丰富涂层的性能, 抑制细菌感染的同时, 加速骨细胞的再生, 缩短患者术后恢复时间, 具有临床应用价值。

2.4 其他性能

涂层表面的生物相容性对骨植入物的长期效果十分重要。涂层的生物相容性好, 有利于蛋白质的吸附, 减少组织排异反应^[69]。Zhao 等^[70]制备的壳聚糖/羧甲基纤维素钠 (CS/CMC) 多层涂层具有较高的细胞活力和细胞密度, 生物相容性优异。Yang 等^[71]研究表明, 在多层涂层中引入 HA 可以有效提高其生物相容性, 有利于细胞的增殖。

除了以上相关性能外, 涂层具有良好的机械性能以确保涂层与基体之间紧密结合, 可以为其发挥抗菌作用提供保障, 一旦涂层脱落, 则会导致抗菌失效, 进一步引发细菌感染。

总而言之, 在纳米多层结构抗菌涂层中, 相较于单层抗菌涂层, 每一层具有抗菌性能的纳米层都能逐层释放抗菌剂, 避免了涂层植入初期细胞毒性过大的问题。由多个纳米层构成的抗菌涂层结构更加稳定, 不易被破坏, 耐腐蚀性能更佳。通过引入促进成骨性能的元素, 纳米多层结构抗菌涂层的骨整合作用得到提高, 可以缩短骨折创面组织愈合的时间, 具有广阔的应用前景。

3 纳米多层结构抗菌涂层制备工艺

在临床实践中, 通常采用全身供给抗生素的方法来抵御细菌早期的植入, 然而, 这种方法会导致细菌逐步产生耐药性, 随着时间的流逝, 抗菌能力减弱, 无法有效对抗细菌的定植, 引发细菌感染^[72]。因此, 在骨植入物材料表面搭载纳米结构抗菌涂层的方法十分必要。目前, 制备纳米多层结构抗菌涂层的方法主要有磁控溅射 (MS)、离子束辅助沉积 (IBAD)、多弧离子镀 (MAIP)、逐层组装技术 (LBL) 等。

(1) 磁控溅射

磁控溅射是一种在磁场作用下利用惰性气体溅射靶材形成纳米涂层的方法, 是制备多层结构抗菌涂层的主要方法。它可以将抗菌剂与具有其他功能的材料直接耦合, 形成表面形貌良好的纳米多层结构抗菌涂

层。例如, 对 HA、Ag 靶材交替溅射得到 Ag/CaP 的多层涂层, 当 Ag 含量为 4.2% (原子分数) 时, 涂层抗菌效果优异, 且达到分阶段持续抗菌^[73]。通过改变靶材的成分和沉积工艺参数可以改变涂层的性质, 具有较好的灵活性, 具有质地均匀, 杂质较少, 沉积速率高等优点, 可以应用于工业化生产^[74]。然而, 可能存在涂层与基体结合力相对较差的问题。针对这一情况, 可以对基体表面进行预溅射, 清除表面杂质, 或者在基体表面制备中间层, 减少涂层应力, Lenis 等^[75]通过射频磁控溅射在 HA-Ag 多层涂层中制备 SiO₂/TiN/Ti 中间层, 得到的涂层不仅结合力更强, 还达到了持续抗菌的效果。

(2) 离子束辅助沉积

离子束辅助沉积是一种利用离子束对靶材进行轰击形成纳米涂层的技术, 它结合了离子注入和物理气相沉积的特点^[76], 通过改变离子能量和沉积速率优化涂层的性能^[77], 制备出具有更高致密度和粘附性的多层结构涂层, 但成本相对较高, 因此未被广泛应用。Zhao 等^[78]通过 IBAD 制备 TiN/Ag 多层涂层, 研究表明调制周期为 7.5 nm 时, 抗菌性能最佳且细胞毒性符合预期要求。

(3) 多弧离子镀

多弧离子镀是通过弧光放电将阴极靶材蒸发, 沉积到阳极基片得到纳米涂层的方法, 具有沉积速率快, 易于控制的优点^[79], 可以通过调整离子束能量、压力和温度等参数来实现不同的沉积效果。马明等^[34]运用 MAIP 交替沉积 10 次制备 TiN/Ag 多层涂层, 得到的多层涂层具有致密的结构和稳定的性能; Bai 等^[50]通过 MAIP 制备的 TiSiN/Cu 多层结构涂层质地均匀, 不仅具有优异的抗菌性能, 其硬度也有所增加; Zhao 等^[80]研究发现, 当 TiN/Ag 多层涂层的顶层为 TiN-Ag 复合涂层时, 抗菌性能更佳, 可以做到抵御细菌粘附的同时, 促进细胞增殖。但是, MAIP 设备成本昂贵, 因此没有大批量投入生产。

(4) 逐层组装技术

逐层组装技术是通过静电相互作用吸引表面带有相反电荷的聚合物交替沉积, 层层组装从而形成纳米多层涂层^[81], 其制备工艺相对简单, 易于控制^[82], 可将蛋白质、聚电解质、抗菌因子等有机物质搭载到骨植入材料表面, 发挥不同的功能^[83]。对于骨植入物抗菌涂层而言, 可将抗生素、抗菌肽、金属纳米粒子等物质包裹沉积于医用金属材料表面, 起到抗菌作用^[84]。Escobar 等^[85]通过 LBL 将 GS 与聚丙烯酸 (PAA) 制备成多层抗菌涂层, 这使得 GS 得以在 5 周内缓慢释放, 抑制金黄色葡萄球菌的增殖。Coquery 等^[86]对铝

合金进行 LBL 表面改性, 制备海藻酸钠/壳聚糖的多层涂层, 表现出比未涂覆涂层更好的耐腐蚀性能。

不同制备方法的纳米多层结构抗菌涂层如表 1 所示, 其中, 无机抗菌涂层主要通过 MS 制备, 涂层质地均匀, 表面质量最好; 有机抗菌涂层主要通过 LBL 制备, 其灵活性最好, 操作简单, 适用于大多数有机物质。运用不同的制备方法得到的同种抗菌涂层, 其抗菌性能也有所不同。综合考虑不同方法的优缺点, 选择合适的制备方法可以提高骨植入物纳米多层抗菌涂层的性能和稳定性, 为临床应用提供保障。

4 纳米多层结构涂层的抗菌机制

(1) 无机抗菌涂层

具有抗菌性能的金属常作为纳米多层结构涂层中的成分, 如银、铜和锌等。其中, 纳米银具有更广泛的抗菌谱, 被更早地应用于骨植入物表面涂层, Ag^+ 的杀菌机制可以归纳为以下几个方面: (1) 涂层中带正电的 Ag^+ 与带负电的细菌表面相结合, 避免了细菌的富集;

(2) Ag^+ 可以渗透细胞壁, 改变细胞膜的通透性, 使得细胞内部的结构受到不可逆的损伤, 防止细菌大量繁殖^[87]; (3) 阻断细菌呼吸酶系统, 使细菌失活;

(4) 与空气和水中氧发生反应, 生成自由基和活性氧 (ROS), 破坏细菌 DNA 结构, 起到杀菌的作用^[88]。

实验表明, 抗菌涂层中 Ag^+ 的浓度高于 1 mg/L 时^[89], 可以减少细菌聚集, 抑制生物膜的形成。纳米铜产生的带正电的 Cu^{2+} 可以吸引表面带负电荷的细菌, 这些 Cu^{2+} 与细菌细胞壁发生相互作用, 破坏了细菌细胞壁的完整性, 使得内容物流出, 导致细菌死亡^[90]。此外, 纳米铜也可以通过氧化还原反应产生 ROS, 破坏细菌细胞膜、蛋白质、脂质以及 DNA, 从而杀死细菌^[91-92]。

Fukumura 等^[93]制备 Cu/SnO 纳米多层结构涂层, 表面的 Cu 在光催化下生成 ROS 起到抗菌作用, 但 Cu 含量仍需控制在一定范围内, 少量的 Cu 掺杂不仅有助于杀灭细菌, 还可以提高细胞生物相容性, 在毒性较低的前提下, 促进骨细胞的增殖与再生^[94]。这些研究为纳米铜多层结构抗菌涂层的应用提供了新思路。

在金属氧化物类抗菌涂层中, 常见的有纳米氧化锌抗菌涂层和纳米二氧化钛抗菌涂层。两者主要在光的催化下产生 ROS, 破坏细菌细胞膜^[95], 产生的 H_2O_2 可以抑制细菌的生长和移动, 并抑制细菌合成酶的表达, 具有良好的抗菌作用^[96]。据报道, 纳米二氧化钛与多肽物质结合后可表现出明显的生物膜耐受性^[97], 将其制备为纳米多层结构涂层, 有助于抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的感染。

(2) 有机抗菌涂层

具有抗菌活性的有机物质可制备成纳米多层结构抗菌涂层, 如: 抗生素类涂层、壳聚糖涂层和抗菌肽涂层等。抗生素类涂层可以通过改变细菌细胞膜的通透性使得内容物流出, 引起细胞死亡。例如, CS 通过分子间引力与细菌结合, 在 CaCO_3 纳米颗粒的辅助下提高了破坏细菌细胞膜的效率, 延长了 CS 的作用时间, 加快内容物流出, 导致细菌死亡^[98]。

壳聚糖是一种生物相容性和抗菌性都很强的多糖物质。与其他多糖类物质不同的是, 在酸性或中性的环境, CS 下带有正电荷, 这使得其可以吸附其他物质。小分子 CS 可以穿透细菌内膜, 与细菌 DNA 或 RNA 结合, 抑制细菌生长和繁殖^[99]; 大分子 CS 可以在细菌表面形成高分子薄膜, 阻止营养物质进入细菌细胞, 使得细菌不能正常代谢而死亡^[100]。Tao 等^[101]在 TNT 上通过逐层组装技术制备海藻酸二醛庆大霉素 (ADA-Gen) 和 CS 的多层涂层。在植入初期, 体液环境加速了 Gen 的初始释放, 起到优异的抗菌作用, 同时, TNT 中搭载了骨形态发生蛋白-2 (BMP-2), 可以刺激成骨基因的表达并促进骨细胞的生长, 为骨折固定感染提供了一个可行的方法。

抗菌肽的抗菌机制主要有 3 种: (1) 大量抗菌肽吸附在细菌表面, 形成离子通道, 导致细胞内物质外泄, 从而杀死细菌^[102]; (2) 抗菌肽可以与细菌细胞壁的关键成分结合, 抑制细胞壁的生成, 进而进入细菌内部与遗传物质或蛋白质反应, 抑制细菌增殖^[103];

(3) 抗菌肽可以激活骨折创面周围的免疫细胞, 促进免疫系统的反应, 发挥抗菌作用^[104]。因此, 在骨植入

表 1 不同制备方法的纳米多层结构抗菌涂层

Table 1 Nanometer multilayer structural antibacterial coating with different preparation methods

Method	Coating composition	Antibacterial composition	Antibacterial ability	Year	Ref.
MS	Ag/CaP	Ag	S. aureus and P. aeruginosa	2019	[73]
MS	HA-Ag/SiO ₂ /TiN/Ti	Ag	S. aureus	2020	[75]
IBAD	TiN/Ag	Ag	E. coli	2009	[77]
MAIP	TiN/Ag	Ag	S. aureus	2018	[34]
MAIP	TiSiN/Cu	Cu	E. coli	2019	[50]
MAIP	TiN/Ag	Ag	E. coli	2019	[80]
LBL	PLL/PAA-Gentamicin	Gentamicin	S. aureus	2019	[85]

物材料表面搭载含有抗菌肽的涂层可以有效预防感染。不过, 抗菌肽的价格昂贵, 尚未大规模应用于临床。

5 纳米多层结构抗菌涂层发展方向

在一定厚度范围内, 多层结构涂层可以包裹纳米抗菌剂物质, 但随着涂层厚度的增加, 细胞毒性可能增大, 因此需要寻找适合用作骨植入物表面涂层的材料, 并不断优化工艺参数。

对于交替沉积的多层涂层而言, 调制周期及调制比可能会影响涂层的抗菌性能。从微观角度看, 多层结构涂层的调制周期及调制比的变化会改变膜间的界面结构。由于细胞毒性的限制, 用于抗菌作用的涂层通常较薄, 这会“打断”模板层的晶体生长, 形成不同种类的界面结构, 从而在宏观上影响涂层的性能。但是, 不同材料的调制周期及调制比对抗菌性能的影响研究较少, 研究人员尚不清楚其抗菌机制及效果, 未来可以在这一方面展开更多研究。

从材料角度出发, 钽和锆涂层逐渐被广泛研究的新型涂层, 它们具有良好的生物相容性和成骨性能, 具有临床应用的潜力。未来, 可以通过优化制备工艺, 将钽和锆涂层与其他功能强大的纳米材料相结合, 以提高骨植入物材料表面涂层的性能。对于新型材料在临床应用中的安全性和长期效果而言, 需要展开更加深入的研究, 以推动纳米多层结构抗菌涂层的发展。

6 结束语

细菌感染是骨折固定手术后导致患者生命危险的严重并发症之一, 因此抗菌处理的重要性不言而喻。然而, 传统采用抗生素抗菌的方式易使细菌产生耐药性, 难以满足人们的需求。随着医疗技术的发展, 人们希望骨植入物材料具备接近人体骨骼的机械性能、有效抵抗细菌感染的性能、良好的耐腐蚀性能以及促进骨细胞生长的成骨性能等特点, 但对于材料本身而言, 实现这些要求是一项具有挑战性的任务。因此, 在骨植入物表面涂覆纳米抗菌涂层是一个可行的解决方案。在纳米单层涂层中, 抗菌剂直接与人体细胞接触可能存在细胞毒性过大的问题, 采用纳米多层结构涂层包裹抗菌剂的方式能够缓慢释放抗菌剂, 持续发挥抗菌作用, 同时有效降低细胞毒性, 避免创面感染。

近年来, 对于纳米多层结构涂层的研究已经取得了显著进展。通过选择不同种类的涂层材料、优化制备工艺参数等途径可以极大发挥多层结构涂层的抗菌性能、耐腐蚀性能以及成骨性能等多种有利于创面组织恢复的性能。目前, 制备纳米多层结构抗菌涂层的方法包括磁控溅射技术、离子束辅助沉积、多弧离子

镀和逐层组装等。其中, 磁控溅射技术主要用于制备无机抗菌涂层, 逐层组装技术主要用于制备有机抗菌涂层, 以得到综合性能最优的纳米多层结构抗菌涂层, 应用于骨植入物材料表面, 促进骨细胞的增殖与分化, 为骨组织恢复提供必要的条件。

随着材料选择的多样化, 具有钽和锆元素的材料引起了研究人员的广泛关注。将这些元素引入纳米多层结构抗菌涂层的方式有望提高涂层的成骨性能, 减少人体对骨植入物材料的排斥, 进一步推动骨植入物材料表面涂层的发展。

参考文献 References

- [1] Raphael J, Holodniy M, Goodman S B *et al.* *Biomaterials*[J], 2016, 84: 301
- [2] Trampuz A, Zimmerli W. *Injury*[J], 2006, 37: S59
- [3] Chen Zhaofang(陈兆芳), Zhang Weina(张维娜), Meng Yong (孟 勇) *et al.* *Microbiology Bulletin*(微生物学通报)[J], 2022, 49(12): 5321
- [4] Steinmetz S, Wernly D, Moerenhout K *et al.* *EFORT Open Reviews*[J], 2019, 4(7): 468
- [5] Lin X, Yang S F, Lai K *et al.* *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*[J], 2017, 13(1): 123
- [6] Monte P J, Fonte A, Santos S B *et al.* *Materials Letters*[J], 2023, 338: 134 027
- [7] Perumal G, Ramasamy B, Nandkumar A M *et al.* *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*[J], 2018, 172: 690
- [8] Pugazhendhi A, Vasantharaj S, Sathiyavimal S *et al.* *Surface and Coatings Technology*[J], 2021, 425: 127 739
- [9] Bryan D S, Lee G C, Douglas O *et al.* *Clinical Orthopaedics and Related Research*[J], 2004, 427: 47
- [10] Sahal G, Nasseri B, Bilkay I S *et al.* *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*[J], 2015, 13(4): e351
- [11] Hu Zhijie(胡志杰), Feng Junning(冯军宁), Ma Zhongxian(马忠贤) *et al.* *Chinese Standardization*(中国标准化)[J], 2019(11): 124
- [12] Chen Li(陈 丽), Xiang Qing(向 庆), Dai Yan(代 燕) *et al.* *Journal of Guizhou Normal University, Natural Sciences*(贵州师范大学学报, 自然科学版)[J], 2022, 40(4): 100
- [13] Hayes J S, Richards R G. *Expert Review of Medical Devices*[J], 2010, 7(6): 843
- [14] Ren Yibin(任伊宾), Zhao Haochuan(赵浩川), Yang Ke(杨柯). *Acta Metallographica*(金属学报)[J], 2017, 53(10): 1331
- [15] Vallet-Regi M, Salinas A J. *Bone Repair Biomaterials (Second Edition)*[M]. Cambridge: Woodhead Publishing, 2019: 141

- [16] Gao C D, Yao M, Shuai C J *et al. Bio-Design and Manufacturing*[J], 2020, 3: 307
- [17] Shanmuganantha L, Khan M U A, Sulong A B *et al. Ceramics International*[J], 2022, 48(16): 22 808
- [18] Ren L, Yang K, Guo L *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2012, 32(5): 1204
- [19] Abed S, Bakhsheshi-Rad H R, Yaghoubi H *et al. Materials Technology*[J], 2021, 36(11): 660
- [20] Shao H W, Lin Y L, Zhong G Q *et al. Materials Letters*[J], 2021, 294: 129 810
- [21] Gao Jingru(高静如), He Donglei(何东磊), Guo Jiale(郭佳乐) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2022, 51(7): 2379
- [22] Safari N, Golafshan N, Kharaziha M *et al. ACS Biomaterials Science & Engineering*[J], 2020, 6(11): 6253
- [23] Godwin G, Julyes J S, Shunmuga P M *et al. Surface Engineering*[J], 2021, 37(1): 32
- [24] Guglielmotti M B, Olmedo D G, Cabrini R L. *Periodontology 2000*[J], 2019, 79: 178
- [25] Wang Z, Wang X J, Wang Y R *et al. Journal of Nanobiotechnol*[J], 2021, 19: 353
- [26] Zhu M, Lu Y J, Zhang C K *et al. Surface and Coatings Technology*[J], 2019, 372: 209
- [27] Qian J Y, Chen Y Q, Zhang W T *et al. Advanced Materials Interfaces*[J], 2022, 9(6): 2 101 852
- [28] Wang Y, Geng Z, Huang Y C *et al. Journal of Materials Chemistry B*[J], 2018, 6(41): 6615
- [29] Zhai Z J, Qu X H, Li H W *et al. Biomaterials*[J], 2014, 35(24): 6299
- [30] He W, Zhang H, Qiu J X. *Journal of Periodontology*[J], 2021, 92(8): 1181
- [31] Wang Q, Qiao Y Q, Cheng M Q *et al. Scientific Reports*[J], 2016, 6: 26 248
- [32] Lei T, Qian H, Lei P F *et al. Biomaterials Science*[J], 2021, 9(4): 1409
- [33] Zhang Yan(张 琰), He Ruibo(何瑞博), Wu Tao(吴 焘) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2022, 51(8): 3121
- [34] Ma Ming(马 明), Wan Rongxin(万荣欣), Lv Xiaofei(吕晓飞) *et al. Tissue Engineering Research in China*(中国组织工程研究)[J], 2018, 22(2): 189
- [35] Lee D, Cohen R E, Rubner M F. *Langmuir*[J], 2005, 21(21): 9651
- [36] Wang Yingjie(王应杰), Wang Lijun(王丽君), Ning Pan(宁攀) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2022, 51(1): 197
- [37] Wang B B, Wu Z Z, Wang S *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2021, 128: 112 322
- [38] Li D, Lv P F, Fan L F *et al. Biomaterial Science*[J], 2017, 5: 2337
- [39] Wu Yongwen(吴永文), Yuan Ling(袁 玲). *Chinese Medical Innovation*(中国医学创新)[J], 2022, 19(36): 72
- [40] Cheng Xiaoyong(程小勇). *Anti-infective Pharmacy*(抗感染药学)[J], 2018, 15(12): 2176
- [41] Ince A, Schütze N, Hendrich C *et al. Swiss Medical Weekly*[J], 2007, 137: 139
- [42] Ke C L, Deng F S, Chuang C Y *et al. Polymers*[J], 2021, 13(6): 904
- [43] Hilpert K, Volkmer-Engert R, Walter T *et al. Nature Biotechnology*[J], 2005, 23(8): 1008
- [44] Kazemzadeh-Narbat M, Lai B F L, Ding C F *et al. Biomaterials*[J], 2013, 34(24): 5969
- [45] Fabritius M, Al-Munajjed A A, Freytag C *et al. Materials*[J], 2020, 13(6): 1415
- [46] Zhou W H, Li Y Y, Yan J L *et al. Scientific Reports*[J], 2018, 8: 13 432
- [47] He L J, Hao J C, Dai L *et al. Materials Letters*[J], 2020, 261: 127 001
- [48] Dang Chaoqun(党超群), Bai Xuebing(白雪冰), Li Jinlong(李金龙) *et al. Tribology*(摩擦学学报)[J], 2017, 37(1): 1
- [49] Wang J R, Zhao B, Li G M *et al. Materials Technology*[J], 2020, 35(8): 475
- [50] Bai X B, Li J L, Zhu L H. *Surface and Coatings Technology*[J], 2019, 372: 16
- [51] Wei Chunbei(韦春贝), Gong Chunzhi(巩春志), Tian Xiubo(田修波) *et al. Journal of Vacuum Science and Technology*(真空科学与技术学报)[J], 2010, 30(1): 96
- [52] Bollen C M L, Papaioanno W, Eldere J V *et al. Clinical Oral Implants Research*[J], 1996, 7(3): 201
- [53] Das T, Sharma P K, Busscher H J *et al. Applied and Environmental Microbiology*[J], 2010, 76(10): 3405
- [54] Ding Z Y, He Q G, Ding Z L *et al. Nanomaterials*[J], 2019, 9(5): 685
- [55] Ding Z L, Zhou Q, Wang Y *et al. Ceramics International*[J], 2021, 47(1): 1133
- [56] Sun Y S, Huang H H. *Journal of Alloys and Compounds*[J], 2018, 743: 99
- [57] Gao F, Hu Y D, Li G C *et al. Bioactive Materials*[J], 2020, 5(3): 611
- [58] Cui L Y, Gao L, Zhang J C *et al. Journal of Magnesium and*

- Alloys*[J], 2021, 9(1): 266
- [59] Fenker M, Balzer M, Jehn H A *et al. Surface and Coatings Technology*[J], 2002, 150: 101
- [60] Shukla K, Rane R, Alphonsa J *et al. Surface and Coatings Technology*[J], 2017, 324: 167
- [61] Chen Y, Wang J, Dou J H *et al. Materials Letters*[J], 2020, 281: 128 640
- [62] Ding Z L, Wang Y, Zhou Q *et al. Biomolecules*[J], 2020, 10(1): 68
- [63] Wang X, Ning B Y, Pei X B. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*[J], 2021, 208: 112 055
- [64] Ishak M I, Liu X, Jenkins J *et al. Coatings*[J], 2020, 10(8): 756
- [65] Yu Y L, Tao B L, Sun J H *et al. Materials Letters*[J], 2020, 268: 127 420
- [66] Zhang F, Hu Q, Wei Y *et al. Chemical Engineering Journal*[J], 2022, 435: 134 802
- [67] Shi Q, Qian Z Y, Liu D H *et al. Frontiers in Physiology*[J], 2017, 8: 574
- [68] Chen Shuo(陈 硕), Xiao Dongqin(肖东琴), Li Xingping(李兴平) *et al. Tissue Engineering Research in China*(中国组织工程研究)[J], 2022, 26(4): 546
- [69] Shaygani H, Seifi S, Shamloo A *et al. International Journal of Pharmaceutics*[J], 2023, 636: 122 764
- [70] Zhao Y X, Liang Y, Zou Q Q *et al. RSC Advances*[J], 2020, 10: 32 011
- [71] Yang K, Xin S S, Qu H Y *et al. Materials Technology*[J], 2022, 37(10): 1478
- [72] Lu Xiaoxuan(陆肖璇), Zhang Lulu(张露露), Yang Xi(阳 曦) *et al. Chinese Journal of Biomedical Engineering*(中国生物医学工程学报)[J], 2021, 40(5): 620
- [73] Lenis J A, Toro L J, Bolívar F J. *Surface and Coatings Technology*[J], 2019, 367: 203
- [74] Stan G E, Tite T, Popa A C *et al. Coatings*[J], 2020, 10(11): 1119
- [75] Lenis J A, Rico P, Gómez Ribelles J L *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2020, 116: 111 268
- [76] Moore B, Asadi E, Lewis G. *Advances in Materials Science and Engineering*[J], 2017, 2017: 5 812 907
- [77] Rauschenbach B, Lotnyk A, Neumann L *et al. Materials*[J], 2017, 10(7): 690
- [78] Zhao J, Cai X M, Tang H Q *et al. Journal of Materials Science Materials in Medicine*[J], 2009, 20: 101
- [79] Ren Xin(任 鑫), Wu Shuangquan(吴双全), Li Yanshuai(李岩帅) *et al. Material Protection*(材料保护)[J], 2018, 51(7): 10
- [80] Zhao M L, Gong H H, Ma M *et al. Applied Surface Science*[J], 2019, 473: 334
- [81] Wang L J, Guo X D, Zhang H M *et al. Coatings*[J], 2022, 12(10): 1469
- [82] Ma X, Zhao D Y, Xiang Y B *et al. Journal of Materials Science & Technology*[J], 2023, 147: 241
- [83] Gao H, Zhang M, Zhao J *et al. Materials Science and Engineering C*[J], 2016, 63: 450
- [84] Escobar A, Muzzio N, Moya S E. *Pharmaceutics*[J], 2021, 13(1): 16
- [85] Escobar A, Muzzio N E, Andreozzi P *et al. Advanced Materials Interfaces*[J], 2019, 22(6): 1 901 373
- [86] Coquery C, Carosio F, Negrell C *et al. Surfaces and Interfaces*[J], 2019, 16: 59
- [87] Kaliaraj G S, Thukkaram S, Alagarsamy K *et al. Surfaces and Interfaces*[J], 2021, 24: 101 086
- [88] Wang Jiaking(王加兴), Qin Hui(秦 晖), Zhang Xianlong(张先龙). *International Journal of Orthopedics*(国际骨科学杂志)[J], 2014, 35(2): 83
- [89] Geissel F J, Platania V, Gogos A *et al. Journal of Colloid and Interface Science*[J], 2022, 608(3): 3141
- [90] Wang Cuicui(王 翠 翠), Li Xinyu(李 新 宇), Tong Chenguang(童 晨 光) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2020, 49(9): 3163
- [91] Lai M J, Huang Y W, Chen H C *et al. Nanomaterials*[J], 2022, 12(21): 3715
- [92] Jacobs A, Renaudin G, Forestier C *et al. Acta Biomaterialia*[J], 2020, 117: 21
- [93] Fukumura T, Sambandan E, Yamashita H. *Journal of Coatings Technology and Research*[J], 2018, 15: 437
- [94] Chen Hong(陈 宏), Ren Yuyu(任雨雨), Ding Jian(丁 健) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2023, 52(2): 745
- [95] Li Meng(李 孟), Gao Xin(高 欣), Tang Xiaoning(唐晓宁) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2021, 50(11): 4037
- [96] Kumaravel V, Nair K M N, Mathew S *et al. Chemical Engineering Journal*[J], 2021, 416: 129 071
- [97] Gao Q, Feng T, Huang D *et al. Biomaterials Science*[J], 2020, 8(1): 278
- [98] Pan X H, Chen S L, Li D Z *et al. Frontiers in Chemistry*[J], 2017, 5: 130
- [99] Ouyang L P, Chen B H, Liu X D *et al. Bioactive Materials*[J], 2023, 21: 520
- [100] Tokura S, Ueno K, Miyazaki S *et al. Macromolecular*

- Symposia*[J], 1997, 120(1): 1
- [101] Tao B L, Deng Y M, Song L Y *et al. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*[J], 2019, 177: 242
- [102] Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M *et al. Microb Drug Resist*[J], 2018, 24: 747
- [103] He Rongzhi(赫荣智), Dilixiati Anwaier(迪力夏提·安外尔), Xu Kaihang(徐凯航) *et al. Academic Journal of Naval Medical University*(第二军医大学学报)[J], 2020, 41(9): 1021
- [104] Haney E F, Hancock R E W. *Biopolymers*[J], 2013, 100: 572

Research Progress of Nano-multi-structured Antibacterial Coatings for Bone Implants

Zhang Pudan¹, Ma Xun¹, Liu Ping¹, Wang Jingjing¹, Zhang Hao², Li Wei¹

(1. School of Materials and Chemistry, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

(2. Orthopedic Trauma, Changhai Hospital of Shanghai, Shanghai 200433, China)

Abstract: The surface of bone implants loaded with nano-multi-structured antibacterial coatings can effectively enhance the antibacterial rate of materials and prevent the bacterial resistance associated with antibiotic use. Compared with single-layer coatings, nano-multi-structured antibacterial coatings simultaneously provide various properties required for bone implants, promoting the proliferation and differentiation of bone cells while effectively reducing adverse reactions caused by cytotoxicity. Therefore, they are currently the focal point in research on surface coatings for bone implants. This article reviewed the research progress of nano-multi-structured antibacterial coatings, including their performance, fabrication methods, and antibacterial mechanisms, and discussed the future development directions of nano-multi-structured antibacterial coatings, which held promise in addressing bacterial infections and bone integration.

Key words: bone implants; nano-multilayer structure; antibacterial coatings

Corresponding author: Li Wei, Ph. D., Professor, School of Materials and Chemistry, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, P. R. China, Tel: 0086-21-55271670, E-mail: liwei176@usst.edu.cn