



医用镁基 HA 复合涂层的研究及发展现状

张 均¹, 张春艳^{1,2}, 张世雨¹, 刘成龙^{1,2}

(1. 重庆理工大学 材料科学与工程学院, 重庆 400054;

2. 重庆市特种焊接材料与技术高校工程研究中心, 重庆 400054)

摘 要: 镁及镁合金由于其良好的生物相容性和可降解性能, 在生物医用材料领域具有巨大的应用潜力。然而, 过快的降解速率限制了其临床应用。羟基磷灰石(HA)涂层具有良好的骨诱导性和骨传导性, 可以有效地延缓镁及镁合金的腐蚀速率。但是, 单一的羟基磷灰石涂层不能满足镁基植入物的使用寿命要求, 因此需对其进一步的改性。本文从生物相容性、可降解性以及力学性能等方面综述镁合金表面以羟基磷灰石为基础, 以高分子材料、无机材料以及离子掺杂而成的可降解镁基 HA 复合涂层的发展和研究现状。

关键词: 镁合金; 羟基磷灰石; 复合涂层; 生物材料

文章编号: 1004-0609(2020)-07-1559-15

中图分类号: TG174.4

文献标志码: A

镁及镁合金的密度和弹性模量与人体骨相近, 避免了力学不相容而导致的应力屏蔽效应, 且具有良好的生物相容性和生物可降解性, 近年来已成为关注的热点^[1]。但是, 镁在体内降解速度过快, 导致移植部位局部碱化, 并且氢气释放速度过快, 形成气囊, 影响组织愈合^[2]。因此, 延缓和控制镁合金的降解成为其临床应用的关键。

表面改性是在镁合金表面通过不同方法形成保护层, 通过阻止镁合金与人体的直接接触而减缓其降解速率, 是一种提高镁合金耐蚀性的有效方法^[3-4]。羟基磷灰石(HA)与人骨的无机组成相似^[5], 具有骨诱导和骨传导性能^[6]。通过不同方法在镁合金表面形成羟基磷灰石涂层能增强镁基植入材料的骨结合能力, 延缓镁合金的降解^[7-13]。然而, HA 涂层在应力作用下易开裂, 导致体液渗入造成镁合金的局部腐蚀, 从而失去其防护性。因此, 单一的 HA 涂层并不能对镁合金提供足够长时间的有效保护。近年来, 研究者在用有机或无机材料对羟基磷灰石进行改性制备 HA 复合涂层, 以进一步改善 HA 涂层的生物学性能和提高其对镁合金的防护效果方面做了较多的研究工作。

本文综述了镁合金表面以羟基磷灰石为基础, 用高分子材料、无机材料或离子掺杂复合而成的生物可

降解镁基 HA 复合涂层的发展和研究现状, 从生物相容性、可降解性以及力学性能等方面进行了论述。

1 HA/有机物复合涂层研究

生物医用高分子材料大多具有良好的生物相容性以及生物可降解性, 其载药性还可实现药物的局部可控释放^[14]。目前, 制备高聚物涂层的方法主要是浸涂法和旋涂法两种。在镁合金表面制备高分子涂层能在一定程度上延缓镁合金基体的降解^[15-17]。但是, 单一的高分子涂层与镁合金的结合性能较差, 易剥落, 而不能对镁基体提供有效的保护^[18]。近年来, 模仿自然骨的结构组成, 结合高分子材料和 HA 的优良性能制备复合材料已成为国内外生物材料领域的研究热点^[19]。

1.1 HA/PLA 复合涂层

聚乳酸(PLA)可生物降解, 并可循环利用, 已广泛用于手术缝合线, 注射胶囊等医疗产品。结合左旋聚乳酸(PLLA)的韧性和 HA 的刚性, 将 PLLA 和 HA 复合, 可增强涂层和金属基体的粘结性能^[20]。ABDAL-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(51201192); 重庆市自然科学基金资助项目(cstc2018jcyJAX0712)

收稿日期: 2018-07-30; 修订日期: 2019-12-02

通信作者: 张春艳, 副教授, 博士; 电话: 13658321150; E-mail: zhangchunyan@cqut.edu.cn

HAY 等^[21]使用单步空气喷射纺纱法(AJS)将包含纳米羟基磷灰石(nHAp)和 PLA 纳米纤维的混合物涂敷在 AM50 镁合金表面。结果表明,该涂层显著增强了 AM50 的抗生物腐蚀性以及有效降低了 AM50 初始降解速率,随后的细胞培养结果也显示 AJS 涂层具有更高的生物活性。然而,通常 HA 与 PLLA 两相间结合强度较低,为了克服这一缺陷,研究者们使用刻蚀^[22]或者用无机材料作为中间过渡层^[24]以增强 HA/PLLA 的粘合强度。KIM 等^[22]使用光刻法在镁合金表面形成微图案,然后通过水热法在纯镁表面先制备了 HA 涂层,随后将 PLLA 旋涂在其表面,热处理后得到 HA 和 PLLA 相间排列的微米级复合涂层(见图 1)。与对照组相比,HA/PLLA 涂覆纯镁试样在 10 d 的浸泡试验中 H_2 的释放量几乎为零。在使用 MC3T3-E1 细胞培养 5 d 后,只有少数的球形细胞附着在裸露的镁合金样品表面,而复合涂层表面细胞以活性细胞骨架延伸和铺展,说明该涂层的生物相容性良好,有利于细胞的增殖分化。另外在 5% 的伸长率的情况下该 HA/PLLA 涂层依旧保存完好,说明该涂层与镁基体间的结合性能较好。LI 等^[23]采用电沉积法随后碱热处理制备 HA 内层,并通过浸涂法制备中间 TiO_2 层和最外 PLA 层。实验结果表明 HA 层与 TiO_2 层通过退火形成 $CaTiO_3$ 层相连,而 TiO_2 经过高温水蒸气处理接枝—OH 基团,与 PLA 层通过氢键联接,极大增强了界面结合性。但由于 PLA 具有更大的渗透性以及更高的玻璃化转变温度(T_g),因而其作为涂层具有更大的内应力,腐蚀液也更容易渗入涂层与基材直接接触产生 H_2 ,使涂层更容易剥落或产生裂纹。JIN 等^[24]通过在 AZ91D 表面联合使用电化学沉积法和浸涂法制备 FHA/PLA 复合

涂层,熔融及退火后处理发现:后处理过程中 PLA 熔融渗透进微弧氧化层和氟磷灰石的复合涂层(MAO/FHA),当溶剂完全蒸发的时候与表面形成机械咬合。由于 FHA 具有更粗糙的表面,机械咬合更有效,粘合强度也得到改善。此外,熔融处理使 PLA 分子链完全渗透到基材中,使物理结合更充分;另一方面,退火处理降低了由于热膨胀系数不同产生的 PLA 涂层与 MAO/FHA 之间的内应力,粘结强度进一步提高。

近年来,研究者们通过优化设计或制备 PLA 作为镁基羟基磷灰石的阻隔层,强化了 HA 和 PLA 之间的界面结合强度。然而由于 HA 不可降解,而 PLLA 可降解,PLLA 在降解过程中,涂层之间、涂层和基体之间的结合状况如何变化,以及 PLLA 降解产生的酸性物质对镁合金的中后期降解和力学性能会产生怎样的影响,还需做进一步的降解和力学性能实验。

1.2 HA/PCL 复合涂层

PCL 可降解,在体内降解生成 CO_2 以及 H_2O ,具有良好的生物相容性。目前被广泛用于组织基架和药物载体。

ABDAL-HAY 等^[25]将 HA 纳米颗粒与 PCL 充分混合制成胶体,然后将处理好的 AM50 镁合金浸入胶体制备成 PCL/HA 复合多孔膜。复合多孔膜层随着 PCL 含量的增加表面粗糙度也随之增加(见图 2)。相比未涂覆镁合金和 PCL 单一涂层,MTT 细胞毒性实验结果表明 PCL/HA 复合涂层具有更好的生物相容性,然而文中并没有就涂层粗糙度和骨细胞粘附、增殖之间关系做进一步的研究。BAKHSHEISHI-RAD 等^[26]和 ZOMORODIAN 等^[27]分别采用电沉积法和浸涂法在

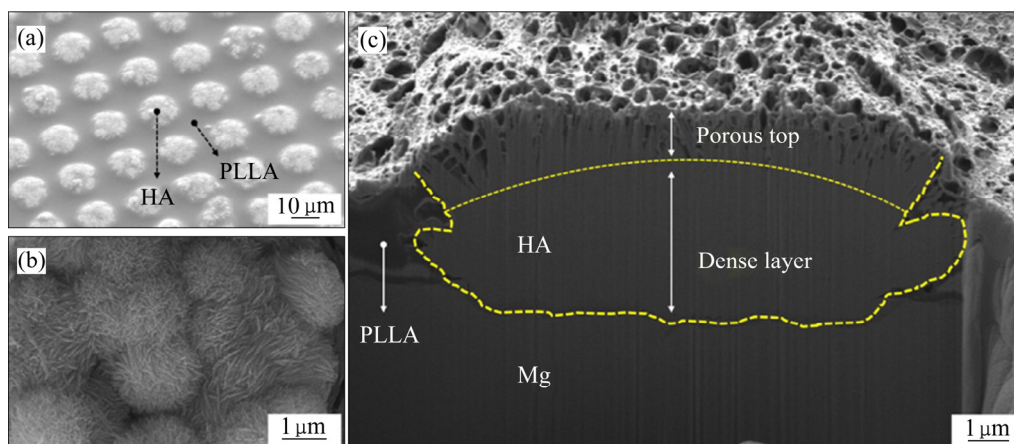


图 1 HA/PLLA 微纹理涂层的代表性 FE-SEM 像^[22]

Fig.1 Representative FE-SEM images of HA/PLLA microtexture coatings^[22]: (a) Microtextured surface topography; (b) Acicular HA nanocrystals containing microdots; (c) Cross-section of microtextured coatings

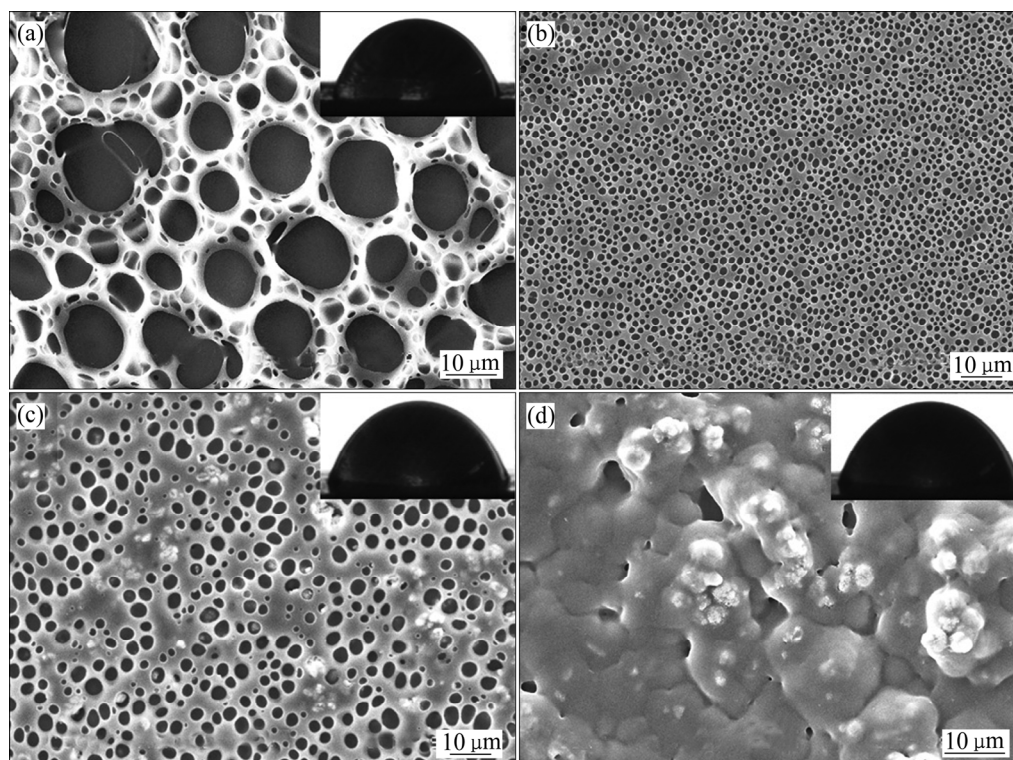


图2 不同样品表面形貌的 SEM 像^[25]

Fig. 2 SEM images of surface morphologies of different samples^[25]: (a), (b) Magnesium samples coated with 5% and 10% PCL; (c), (d) Composite coating with nHAp at 5% and 10%PCL, illustration for water contact angle

镁合金表面制备了 FHA/PCL 和 PCL/HA 复合涂层,前者结果显示 FHA/PCL 涂层拥有更高的结合性能,复合涂层在浸泡过程中拥有更多的磷灰石成核位点和更低的腐蚀率。而后者则显示 PCL/HA 复合涂层具有优异的生物相容性。研究认为 F 掺杂进入 HA 结构使 HA 晶胞变小,拥有更小的表面能,从而在热力学上 FHA 更加稳定,有利于细胞的粘附。然而,这同时也减少了 Ca^{2+} 的释放量而不利于骨细胞的增殖,因此 HA/PCL 较 FHA/PCL 生物相容性更好^[27-28]。此外, ZOMORODIAN 等^[28]利用 PCL 的载药性,使用浸涂法在 AZ31 表面生成厚 14~15 μm 的由 nanoHA 改性并搭载头孢氨苄(抗生素)的 PCL 涂层。浸泡 40 d 后, PCL+1.4%头孢氨苄+2%HA(质量分数)复合涂层阻抗模值比 PCL 涂层有一定的衰减,但是仍显著高于未涂覆的 AZ31 基体的。然而,虽然 PCL 具有良好的载药性能,但是该载药复合涂层并没有进行相应的体内动物实验,因此还需进一步确认其在动物体内的表现。

1.3 HA/壳聚糖复合涂层

壳聚糖(CS)是一类天然高分子,其生物活性显著,对于控制胆固醇、预防高血压、吸附和排泄重金属都

有很好的功效。

WU 等^[29]将不同比例 nHAp/乙醇悬浮液和壳聚糖/醋酸溶液混合,使用电泳沉积(EPD)在 AZ91D 表面制备了 Ca-P/壳聚糖涂层,并将不同配比的涂层试样浸入磷酸盐缓冲液(PBS)中进行转化形成 HA/壳聚糖复合涂层,结果发现不同体积分数的 nHAp/壳聚糖-乙酸水溶液能得到不同外观和组成的涂层,而且 PBS 转化过程能使涂层更均匀,与基体的粘结强度更高。ZHANG 等^[30]也使用相同方式得出相似的结果,研究认为,壳聚糖的掺入量对涂层结合力影响不大,而电沉积的电压对涂层的结合性能影响更为显著。HAHN 等^[31]先将羟基磷灰石和壳聚糖的干粉进行混合,然后再用气溶胶沉积法(AD)在 AZ31 表面制备了 HA/壳聚糖涂层,涂层与相应的粉末具有相似的致密微观结构。如图 3 所示,随着壳聚糖的浓度增加,涂层越来越致密,孔隙越少。HA 加入壳聚糖之后,试样的腐蚀电流密度稍有提升,涂层的粘结强度较高(24.6~27.7 MPa)。此外,与 HA 涂层相比,HA/壳聚糖复合涂层表面的细胞铺展性增强,表明壳聚糖的掺入进一步改善了 HA 涂层的生物相容性。通过不同的方式制备的 HA/壳聚糖涂层,其厚度、力学性能、粘结强度均有

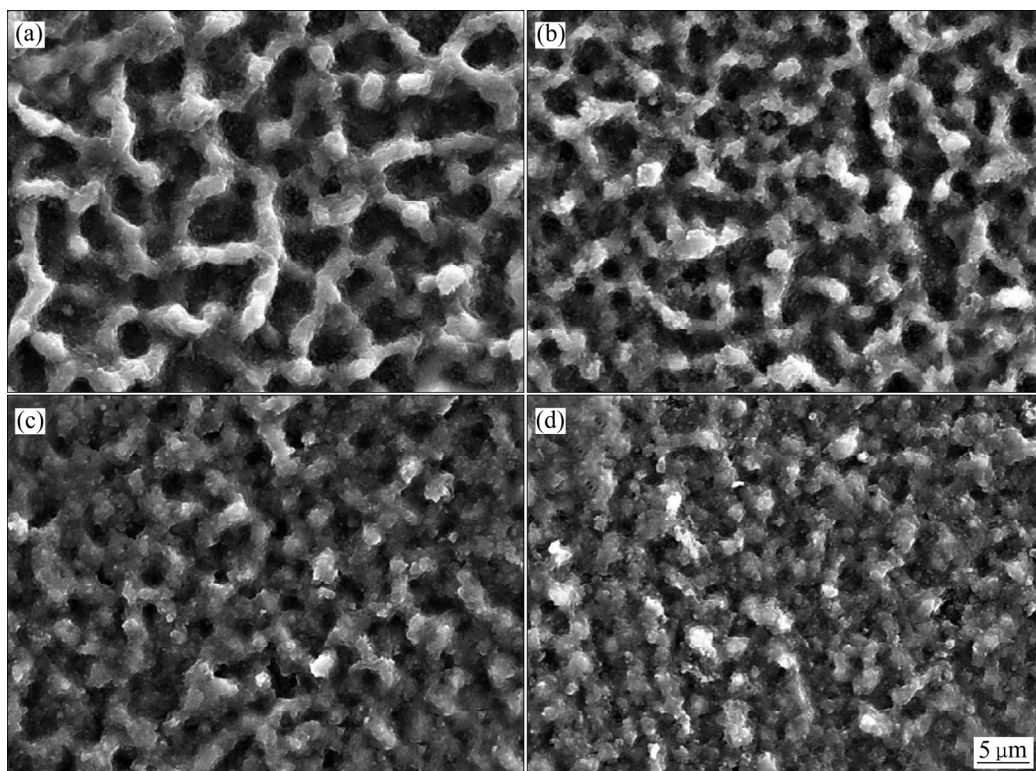


图 3 不同样品表面形貌的 SEM 像^[31]

Fig. 3 SEM images of surface morphologies of different samples^[31]: (a) Pure HA; (b) HA-5% chitosan; (c) HA-10% chitosan; (d) HA-20% chitosan

不同程度的差异, 均对镁合金的耐蚀性和生物相容性有所改善。同时, 壳聚糖与钙磷化合物的降解机理不同, 酶解型壳聚糖和水解型 HA 的复合不仅可改变单纯无机相的降解性质, 而且会改变植入材料的生物性能。然而, 将壳聚糖作为复合涂层沉积在镁合金上的降解机理研究还不多, 用于临床使用还需要大量的探索。

1.4 HA/植酸复合涂层

植酸(PA)是天然无毒物质, 由于其强大的金属离子螯合能力, 例如 Mg^{2+} 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 等离子, 从而很容易在许多金属表面形成保护膜^[32]。

单一的植酸转化膜不具备生物活性且容易开裂, 不能为镁合金提供长时间的保护, 将植酸与 HA 复合则可改善单一植酸涂层的缺陷。张飞扬等^[33]采用微波辅助法(MAT)在 AZ31 镁合金表面制备了植酸镁/羟基磷灰石(PA/HA)复合涂层。结果表明, 当植酸溶液的 $\text{pH}=5.0$ 时制备的 PA/HA 复合涂层较均匀, 结合性能较好。ZHANG 等^[34-35]和 JIANG 等^[36]使用化学转化沉积法(CCD)在 AZ31 基体上制备植酸/HA 复合涂层。电化学测试和浸泡实验发现, AZ31 表面的植酸/HA 复合涂层不仅能改善基体生物相容性和耐蚀

性, 而且能够很好的诱导 Ca-P 沉积, 在被腐蚀的过程中产生自愈合, 从而对基体提供另类保护^[34-36]。此外, 5 d 的细胞活性实验结果表明该复合涂层无毒性, 具有良好的细胞粘附与增殖性能^[37]。然而, 使用化学转化沉积法制备的植酸/HA 复合涂层容易形成裂纹, 从而导致浸入 SBF 溶液中形成腐蚀微电偶, 加快了 Mg 基体的腐蚀。

除上述几种高分子材料外, 用于镁合金表面制备 HA/有机复合涂层的还有硬脂酸以及 PEI 等。ZHANG 等^[37]使用硬脂酸(SA)对镁合金表面电沉积法制备的 HA 涂层进行修饰。该复合涂层可以提高镁合金的耐蚀性。然而由于硬脂酸改性使复合涂层的表面自由能降低, 表现出疏水特性, 因此不利于细胞的粘附。CHEON 等^[38]使用激光锻刻出镁合金表面微图案, 然后在其表面制备 PEI/HA 复合涂层。该表面使生物活性 HA 涂覆区域的表面积最大化, 从而使试样表面力学性能稳定, 耐腐蚀性良好, 并且在变形时也能保持良好的生物相容性。此外, JOHNSON 等^[39]系统研究了镁合金表面 HA/PLLA、HA/PCL 以及 HA/PLGA 复合涂层的粘结强度、耐蚀性以及细胞活性。结果表明, HA 与三种聚合物都能在一定程度上提高镁基体的耐

蚀性。然而, 相比于其他两种复合涂层, HA/PLGA 复合涂层与基材的粘结强度稍显不足, 在浸泡过程中出现由氢气释放造成的孔隙, 从而导致复合涂层容易剥落的现象。

综上所述, 可以通过不同的方式在镁合金表面制备出耐蚀性能以及生物相容性均得到改善的 HA/有机复合涂层。表 1 概括和比较了几种镁及镁合金表面 HA/有机复合涂层的耐蚀性研究结果。很明显, 不同的制备方式以及使用不同的电解质和浸泡时间, 不同课题组的复合涂层拥有不同的 φ_{corr} 和 J_{corr} 。然而, 与单层以及未涂覆的镁合金相比, HA/有机复合涂层确实能明显提高基体的耐蚀性, 其 J_{corr} 变化大约为 1 到 5 个量级。而且从表 1 中可以明确地看出涂层的耐蚀性与基材以及有机材料是相关的。而通过掺杂 F 也可以极大改善 HA 的稳定性, 从而有助于改善复合涂层的耐蚀性。

高分子材料目前多用于制造人造器官或植入材料, 作为涂层的临床应用还很少。而高分子材料与 HA 复合涂覆在镁及镁合金作为植入器件后, 涂层如何影响镁合金的降解过程、力学性能和生物学性能, 还有待进一步研究。

2 HA/无机材料复合涂层

有机高分子涂层与羟基磷灰石的界面结合强度相对较低, 界面多为物理结合而非化学键合, 这使得其在人体植入应用时可能导致涂层起泡从而从基体剥落。生物无机材料可以有效地改善涂层的结合性能, 并且也能对基体的生物相容性进行改善。

2.1 HA/MgF₂ 复合涂层

MgF₂ 由于无毒、化学惰性以及简单的制备工艺常作为镁及镁合金表面的保护层。如今许多研究者将 MgF₂ 作为中间层, 用生物活性涂层作为外涂层来修饰镁及镁合金表面。

BAKHSHESHI-RAD 等^[40]在 Mg 合金表面使用 40% HF 溶液制备 F 转化涂层后, 电化学沉积制备 DCPD/MgF₂ 复合涂层, 再碱热处理得到 HA/MgF₂ 复合涂层。浸泡实验表明, HA/MgF₂ 和 DCPD/MgF₂ 复合涂层均减少氢气释放, 并且改善磷灰石的形核位置。然而, 后者显示更低的耐蚀性。张春艳等^[41]使用相似方法制备 MgF₂ 涂层, 然后用 Ca(OH)₂ 处理涂层形成 CaF₂, 最后通过电化学沉积法制备了 MgF₂/HA 复合涂层, 研究了其体外降解性能。结果显示, 涂层在浸泡 12 d 后仍保持 $1 \times 10^4 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 以上的阻抗模值。这表明不同制备方式对涂层性能的影响也是不一样的。FENG 等^[42]使用脉冲反向电流电沉积(PRC)在以氟转化涂层为内层的 Mg 合金表面制备羟基磷灰石涂层。与传统恒电流沉积(TED)制备的羟基磷灰石外层涂层相比, PRC-HA/MgF₂ 涂层更加致密均匀, 呈现纳米棒状结构, 而 TED-HA/MgF₂ 涂层则相对较为松散(见图 4)。PRC-HA/MgF₂ 复合涂层具有更好的耐蚀性和更少 H₂ 释放量。但是两种涂层均能诱导 Ca-P 的快速沉积, 表明两种方式制备的涂层均能改善镁及镁合金基体的生物相容性, 只是不同的制备方式对其性能的改善程度具有差异。

在 MgF₂ 涂层上制备 HA 时, F 涂层溶解释放的 F 离子作为形核剂和掺杂剂可抑制 HA 的结晶和长大^[43-44]改善晶格的对称性, 得到纳米尺度的 HA 晶粒, 从而进一步改善了涂层的耐蚀性。然而 F 涂层溶解,

表 1 镁合金表面 HA/有机复合涂层的电化学腐蚀性能比较

Table 1 Comparison of electrochemical corrosion performance of HA/organic composite coating on magnesium alloy surface

Coating	Substrates	Methods	Electrolyte	Immersion time/d	$J_{\text{corr}}/(\mu\text{A} \cdot \text{cm}^{-2})$			$\varphi_{\text{corr}}(\text{vs SCE})/\text{mV}$			Ref.
					Substrates	HA	Composite	Substrates	HA	Composite	
HA/PLA	AM50	AJS	HBSS	9	9.741	—	2.136	-1114	—	-679	[21]
HA/TiO ₂ /PLA	AZ31	ED+Sol-gel	Hank's	7	34.8	17.6	8.91×10^{-4}	-1607	-1453	-430	[23]
PCL/nHAp	AM50	Dipping	SBF	20	103	—	3.6	-1340	—	-1210	[27]
PCL/FHA	Mg-Zn-Ce	ED+Dipping	Kokubo	10	232.6	5.52	0.01	-1600	-1560	-1250	[28]
HA/CS	AZ91D	EPD+immersion	m-SBF	—	409.6	—	1.83×10^{-2}	-2156	—	-1277	[30]
HA/CS	AZ31	AD	SBF	—	389.3	4.765	1.515	-1733	-1569	-1601	[31]
HA/PA	AZ31	CCD	SBF	14	40.20	—	2.28	-1600	—	-1410	[34]
HA/PA	AZ31	MAT	SBF	26	46.22	8.87	1.03	-1600	-1540	-1480	[36]

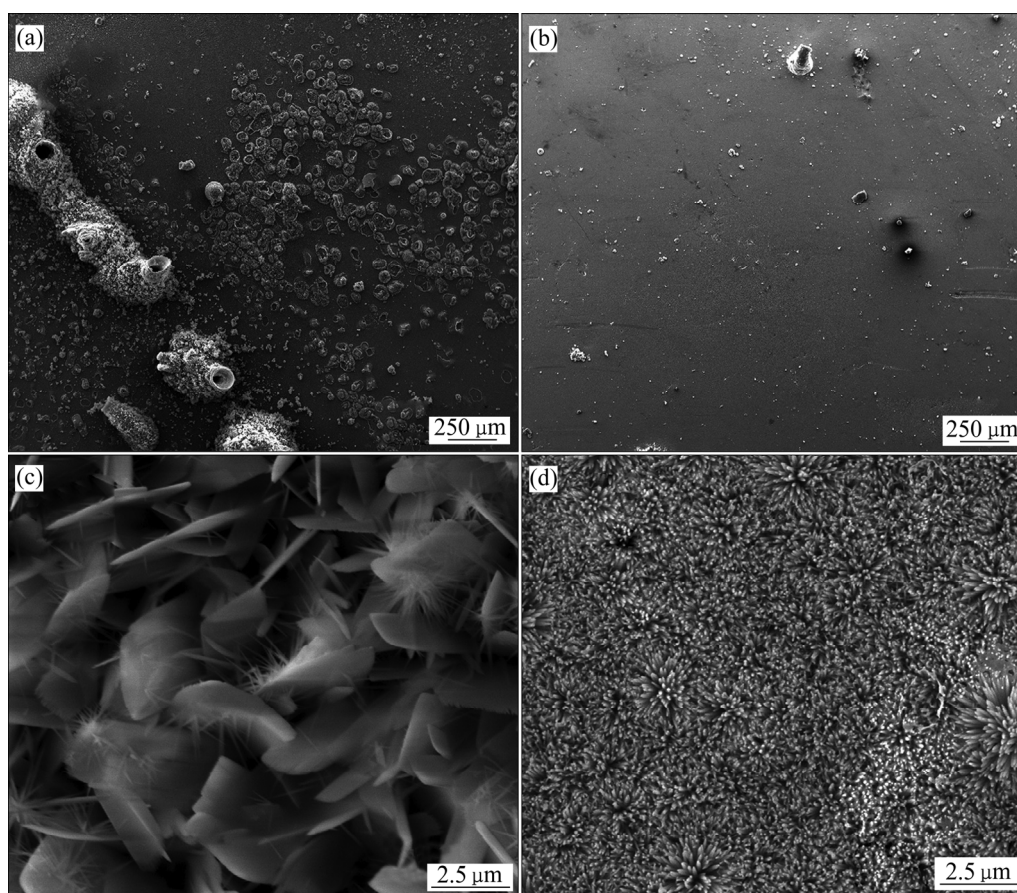


图4 不同制备方式下的 MgF_2/HA 复合涂层 SEM 像^[42]

Fig. 4 SEM images of MgF_2/HA composite coating in different preparation modes^[42]: (a), (c) TED; (b), (d) PRC

也同时降低了 MgF_2 作为中间层的防护效果。此外，还需对镁基 HA/MgF_2 复合涂层的生物相容性和骨细胞活性做进一步的体外研究和体内植入的实验。

2.2 HA/TiO_2 复合涂层

TiO_2 涂层因其优异的生物活性以及与基材较高的附着力^[45]而被认为是最有前途的无机涂料。研究表明镁合金表面 TiO_2 涂层能有效降低试样腐蚀速率，但其生物相容性较差，而对 TiO_2 表面引入—OH 基团则能较大提高诱导 HA 生长的能力^[46-47]。因此， TiO_2 作为医用涂层是可行的，但是单一的 TiO_2 涂层生物相容性还需进一步改善。AMARAVATHY 等^[48]使用异丙醇钛等溶液制备成 TiO_2 凝胶后与 HA 粉末混合在 AZ31 表面制备 HA/TiO_2 复合涂层，该复合涂层比单一的 HA 涂层表现出更高的骨诱导能力。三点弯曲试验结果表明 HA/TiO_2 涂层还具有更好的粘附性。

除了简单的将 TiO_2 与 HA 复合之外，研究者还使用一些离子掺杂 HA 来制备 HA/TiO_2 复合涂层，进一步改善复合涂层的耐蚀性，例如 F 离子^[49]、Zn 离子^[50]、

Mg 离子^[51]、Ag 和 Sr 离子共掺杂^[52]等等。离子的掺杂可以赋予 HA/TiO_2 复合涂层新的性能，例如抗菌性能，同时也能增强复合涂层的骨传导性能。BAKHSHESHI-RAD 等^[50]使用微弧氧化法掺杂 TiO_2 的方法在 Mg 合金表面制备了 TiO_2 -MAO(TM)涂层，随后采用电泳沉积法在 MAO 涂层上制备了 Zn 掺杂 HA(ZH)。抗菌活性测试结果显示，ZH 涂层的抑制区比 TM 涂层的抑制区更多。使用 MG63 成骨细胞进行的细胞毒性结果显示，ZH 提取物培养的 MG63 成骨细胞的细胞活性比裸金属和 TM 涂层的都要高。这些结果都证实由 TM/ZH 涂覆的镁合金表现出最佳的抗菌活性、生物活性以及细胞相容性。

虽然使用 TiO_2 可以增加 HA 颗粒的化学稳定性，但研究者发现当 HA 完全覆盖内层的 TiO_2 时， TiO_2/HA 复合涂层并不具有很好的生物活性^[53]。因此，目前一些研究者^[48]将 TiO_2 作为基质，把 HA 颗粒掺杂进入 TiO_2 基质中，此时 TiO_2/HA 的生物活性最好，也是最稳定的，具有巨大的应用潜力。

2.3 HA/碳纳米管复合涂层

利用碳纳米管(CNTs)与 HA 复合, HA 包覆后的 CNTs 表面活化能大大降低, 不但使其分散性得到改善, 而且有望在保持 HA 生物相容性的同时, 较大幅度地提高 HA 的力学性能。OSORIO 等^[54]通过在 HA 基体中加入 0.5% CNTs(质量分数), 发现涂层的断裂性能得到明显改善。MOHAJERNIA 等^[55]采用等离子喷涂技术在 AZ31 表面制备了含多壁碳纳米管(MWCNT)的 HA 涂层。在模拟体液中 AZ31 镁合金的应力腐蚀开裂(SCC)敏感度从 26.8%(HA 涂覆的样品)降低到 9.8% (HA/MWCNTs 复合涂层)。研究表明 MWCNTs 在熔融 HAp 薄片中的桥接作用(见图 5)在改

善 HAp 涂层的力学性能和电化学以及应力腐蚀性能中起关键作用。然而, 非功能性碳纳米管(特别是 MWCNTs)具有细胞毒性, 因此多壁碳纳米管作为生物材料应该更加慎重使用。而化学功能化的 SWNT 则已经成功用于细胞生长的基材。研究表明在 SWNTs/HA 涂层上的成骨细胞的细胞粘附量比 MWCNTs/HA 涂层大约高 3 倍^[56]。不仅如此, PEI 等^[57]在 Ti 合金表面使用电化学沉积法制备的 HA/SWCNTs 复合涂层。体外细胞生物相容性实验(4 d)结果表明, 该复合涂层具有比单一 HA 涂层更高的生物相容性, 能更好地诱导成骨细胞的增殖。而且, SWCNTs/HA 涂层与基体的粘合强度达到了 25.7 MPa, 与 HA 涂层相比提高约 70%。以上研究结果证明, SWCNTs/HA 复合涂层在生物医用领域是非常有潜力的涂层材料。然而, 目前关于 SWCNTs/HA 涂层在镁合金表面的研究还没有公开报道, 对于在镁合金表面的耐蚀性以及体内、体外的生物相容性等还需要进一步的研究确认。

除了上述三种无机材料外, 仍有不少用于改善 HA 的力学性能以及生物活性的无机材料, 例如, MAO/HA 复合涂层^[58]、磷酸八钙(OCP)/HA 复合涂层^[59]等等, 都能在一定程度上改善基体的耐蚀性以及生物活性。相比于 HA/有机复合涂层, HA 与无机材料的复合更能显著提高基材的耐蚀性, 对 HA 的生物相容性、细胞活力以及抗菌活性均能改善。而且有机复合涂层常用的是浸涂法和旋涂法, 这两种方法容易使试样边缘的内应力升高。因此, 在浸泡实验过程中容易从试样边缘产生剥落和裂纹, 不利于保持长期机械整合性。而 HA/无机材料复合涂层的制备方式就相对较多, 从而通过选择不同的制备方式, 调整制备工艺参数就能得到较好的预期样品。但是, 目前与 HA/无机材料复合涂层、HA/有机复合涂层面临着相同的问题: 涂层与基体的结合性还需改善, 动物体内植入实验进行的都太少, 临床使用还需一大段路要走。

3 离子掺杂 HA 复合涂层

人工合成的羟基磷灰石具有 Ca/P 为 1.67 的化学计量比, 然而生物羟基磷灰石具有可变的化学计量比并且可以包含各种不同的离子取代, 产生天然的缺钙 HA(CDHA)。离子掺杂不仅能改变 HA 的晶格常数等晶体学性质、形貌、热稳定性以及力学性能, 而且能改善 HA 的生物活性^[60]。

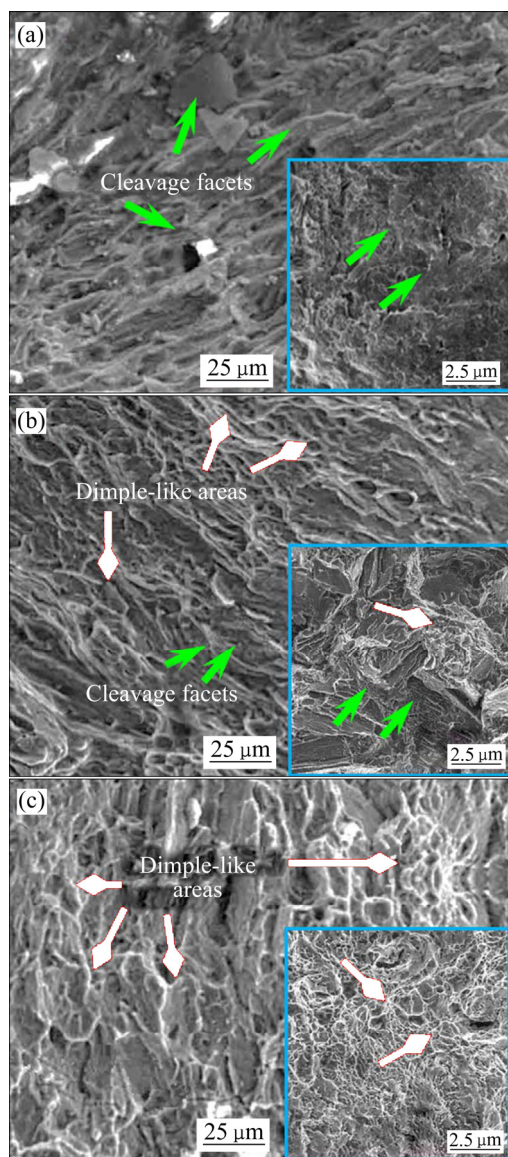


图 5 不同样品的断裂表面^[55]

Fig. 5 Fracture surfaces of different samples^[55]: (a) AZ31 magnesium alloy; (b) HAp coating; (c) HAp/MWCNTs coated sample

3.1 F 离子掺杂 HA 复合涂层

前文所述 F 转化涂层主要是 MgF_2 转化涂层在 Mg 合金表面, 然后制备 HA 涂层。事实上, 在形成 MgF_2/HA 复合涂层过程中, 还有少量的 F 离子释放并扩散进入电解质中, 成为良好的成核剂, 生成了少量的 F 离子掺杂 HA(FHA)结构^[42]。而由于 F 掺杂 HA 具有高度的耐生物降解性能, 因此也被用于各种骨科和牙科植入物上的表面涂层^[61-62]。

LI 等^[63]使用电化学方法在 Mg 合金表面制备了氟掺杂羟基磷灰石(FHA)涂层, 该 FHA 涂层可以提高 Mg 合金基体的生物活性, 有利于细胞增殖和分化以及对生物降解行为的控制。MENG 等^[64]采用脉冲电沉积工艺(PRC)在 Mg 合金表面制备了 FHA 涂层。与传统的阴极电沉积工艺(TED)相比, PRC 工艺制备的纳米 FHA 涂层结构更均匀致密, 其相对较高的比表面积能够更好地诱导 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 等离子的沉淀。RAZAVI 等^[65]通过联合使用微弧氧化以及电泳沉积技术在镁合金表面制备 FHA 涂层。将 FHA 涂层镁合金植入兔子的大转子区域评估其生物相容性, 结果表明, 与未涂覆的植入物相比, FHA/MAO 涂覆的植入物的生物相容性显著增强, 涂层的质量损失和血浆中的 Mg^{2+} 释放量都减少, 植入物周边的新骨生成速率加快并且炎症减少。以上研究皆表明 FHA 涂层能增强镁合金植入物的生物相容性。不仅如此, 与纯 HA 涂层相比, FHA 涂层可以在细胞培养中提供显著的耐溶解性, 更好的磷灰石状沉积, 更好的蛋白质吸附, 更好的细胞附着和改善碱性磷酸酶活性^[63]。由此可见, FHA 涂层镁合金是一种很有前景的可生物降解的骨植入物, 但投入实际临床使用还需要进一步研究其体内降解行为。

3.2 Ag 离子掺杂 HA 复合涂层

HA 涂层表面容易吸附蛋白质、氨基酸等有机物质, 从而导致细菌在 HA 表面吸附与复制, 造成周边组织感染发炎^[66]。Ag 作为无机抗生素剂, 由于其在很低浓度下的抗菌性能和良好的生物相容性^[67], Ag 离子掺杂 HA 结构中, 通过其缓慢释放可提供抗菌作用。

含银 HA 复合涂层主要有以下两种形式: 一方面是 Ag^+ 通过离子交换掺杂进入 HA 结构, 比如使用溶胶凝胶法, HA 结构中的 Ca^{2+} 被 Ag^+ 取代, 形成缺钙磷灰石。但是, 钙的消耗可能对 HA 的结构稳定性及其骨传导性能造成负面影响^[68]。另一方面则是 Ag 颗粒或纳米颗粒附着在 HA 表面, 然后负责抗菌作用。

HU 等^[69]使用化学转化法在 Mg 合金表面制备了以 Ag 金属颗粒形式存在的 Ag/HA 复合涂层。采用抑菌圈法评估 Ag/HA 复合涂层的抗菌活性, 与 316L 不锈钢和不含 Ag 的 HA 涂层相比, 发现两者没有抗菌活性, 而 Mg 合金基体上的 Ag/HA 复合涂层呈现出均匀的抗菌活性, Mg 合金样品周围具有清晰的抑制区域, 这种良好的抑制作用归因于 Ag 颗粒从 Ag/HA 复合涂层释放到周围介质中。此外, Ag/HA 复合涂层不仅赋予 HA 涂层良好的抗菌性能, 还可以提高涂层与基体的界面结合强度。然而, Ag 掺杂含量不能太高, 当 Ag 离子释放量达到某一浓度界限时便会对人体产生细胞毒性, 不利于组织愈合。

目前, 多在 Ti 合金表面使用不同方法制备并评估其生物相容性以及抗菌活性等^[70-72], 关于在镁合金表面制备 Ag/HA 复合涂层的研究很少。因此, Ag 掺杂 HA 复合涂层对镁合金性能的影响还需进一步研究。

3.3 Sr 掺杂 HA 复合涂层

Sr 离子在人体中的作用类似于 Ca, 具有强烈的寻骨特性^[73]。Sr 离子可通过抑制破骨细胞活性来减少骨吸收, 并通过刺激成骨细胞活性来改善骨形成^[74]。Sr 掺杂能改善 HA 涂层的生物学性能和使用性能^[75]。YU 等^[76]在 AZ31 表面采用微波辅助沉积法制备 Sr 掺杂 HA 复合涂层, 涂层的 $(\text{Ca}+\text{Sr})/\text{P}$ 的比为 1.61。SBF 溶液中浸泡实验和电化学性能研究表明, Sr 掺杂 HA 涂层具有良好的矿化能力, 且增强了 AZ31 基体的耐蚀性。但是, 该课题组并未将 Sr 掺杂 HA 复合涂层的耐蚀性和纯 HA 涂层的耐蚀性相比较, 以说明改性后的涂层耐蚀性以及生物活性的变化。SINGH 等^[77]则先对 AZ31 进行不同方式的预处理, 然后在 AZ31 制备了 Sr 掺杂 Ca-P 涂层, 其中 Ca-P 涂层成分主要是 β -TCP 以及 HA 组成。用 MC3T3-E1 和 hMSC 细胞评估细胞毒性, 结果表明增加 Sr 离子浓度后其细胞增殖都下降。然而随着 Sr 离子浓度的增加, 成骨基因和蛋白质表达均显著增加。这表明, 与未掺杂的 CaP 涂层相比, Sr^{2+} 掺杂的涂层能够促进骨细胞的生长。

目前, Sr 掺杂 HA 复合涂层以及使用其他离子与 Sr 离子共同掺杂 HA 涂层, 例如 $\text{Zn}^{[78]}$ 、 $\text{Ag}^{[79]}$ 以及多种离子^[80]共掺杂的 HA 复合涂层, 已引起了研究者的关注。

3.4 Si 掺杂 HA 复合涂层

硅是骨骼发育必需的微量元素, 在骨矿化和软组织发育的早期阶段是必不可少的^[81]。将硅掺杂在羟基

磷灰石的结构中可以显著改善 HA 与骨骼反应能力低的缺陷,增强磷灰石复合涂层的生物相容性^[82]。目前,硅掺杂 HA 复合涂层主要由以下两种形式:一种是羟基磷灰石中的部分磷酸根基团被 SiO_3^{2-} 取代,另一种则是部分磷酸根基团被 SiO_4^{4-} 取代。DEHGHANIAN 等^[83]使用 Na_2SiO_3 作为 SiO_3^{2-} 源,在 Mg 合金表面采用电化学沉积法制备了 Si 掺杂 HA 复合涂层。结果表明, SiO_3^{2-} 的存在使涂层的厚度减小并且其致密度增加;与纯 HA 涂层相比, Si 掺杂 HA 复合涂层具有更好的耐蚀性。细胞实验测试结果(见图 6)表明, Si-HA 涂层的提取物与 HA 的提取物相比,更适合于细胞的增殖。QIU 等^[84]在 AZ31 表面采用电沉积法成功制备了 Si-HA 复合涂层,该涂层为双层结构,表层是块状层,内层主要是片状结构。电化学测试结果表明, Si 掺杂 Ca-P 涂层的耐蚀性的增加比 AZ31 基体高约 60 倍。进一步的细胞毒性和 ALP 活性测试显示, Si 掺杂 Ca-P 涂层细胞毒性为 I 级,而且共培养 5 d 后,细胞活力显著高于阴性对照组,表明其具有良好的生物相容性。

该实验目前只是一个初步研究,对于临床应用起着提供理论信息的作用,而 Si 掺杂 HA 复合涂层在镁合金表面制备的研究目前也相对较少。并且, SiO_2 在体内过量会导致肺病,因此,还需要研究者的不断探索研究。

离子掺杂能在一定程度上改善 HA 的生物相容性,并能赋予 HA 以新的功能。表 2 列出一些可以替代 HA 晶格内离子的实例,如 Sr^{2+} 、 F^- 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 CO_3^{2-} 等离子掺杂 HA。因此,将阳离子或阴离子掺入 HA 晶体结构中非常频繁。而这其中不乏使用多种离子掺杂 HA 的研究,例如 BAKHSHEISHI-RAD 等^[86]在镁合金表面制备 nano- SiO_2 内层后,再制备 Ag-FHA 外层,结果显示涂层表现出良好的生物相容性。HA 掺杂离子的组合可根据机械性质、溶解行为和与细胞的相互作用来调整,并且其组成也更接近于真实的骨组织^[68]。然而还需进一步研究不同离子掺杂的取代水平,有些离子的控制量必须进一步明确,否则结果容易适得其反。

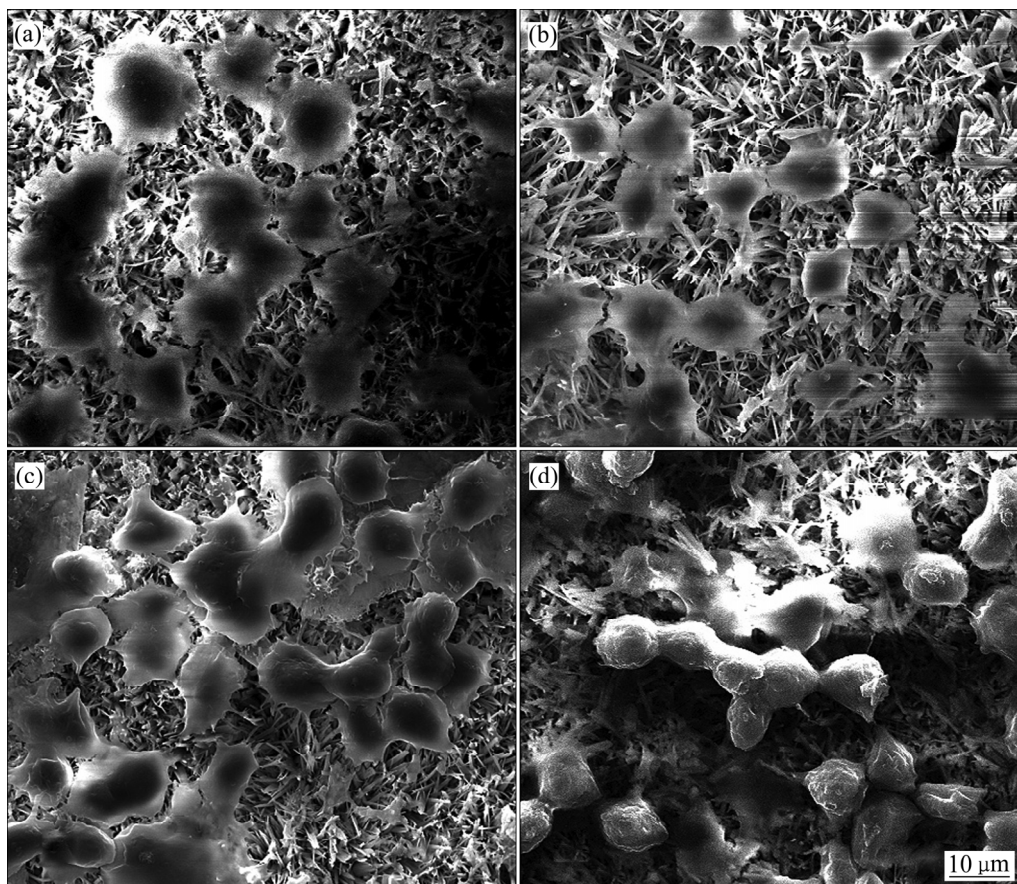


图 6 细胞培育 7 h 后,不同浓度 SiO_3^{2-} 掺杂的 HA 复合涂层表面上 MG63 成骨细胞的形貌^[83]

Fig. 6 Morphologies of MG63 osteoblasts on surface of different concentrations of SiO_3^{2-} doped HA composite coating after 7 h of cell culture^[83]: (a) HA; (b) HS1; (c) HS2; (d) HS3

表 2 镁合金表面表面离子掺杂 HA 涂层实例

Table 2 Example of ion-doped HA coating on surface of magnesium alloy

Substituted iron	Position of substitution	Ionic radius/ Å	Biological function and effect	Comparison of degradation performance	Biological performance comparison	Ref.
F ⁻	OH ⁻	1.33	It has an antibacterial effect. Promotes bone growth and formation and successfully treats osteoporosis	The degradation rate is slowed down, the Ca ²⁺ emission is reduced, and FHA structure is more stable	The cell survival rate was 175%, and there were no adverse clinical symptoms after operation	[65]
Ag ⁺	Ca ²⁺ (CaI)	1.26	It has antibacterial activity against bacteria such as Candida albicans and Escherichia coli, and its cytotoxicity is relatively low	The more Ag ⁺ doping, the faster degradation of AgHA	It can effectively inhibit bacterial growth, and Ag ⁺ content is independent of size of inhibition zone	[68] [69]
Sr ²⁺	Ca ²⁺ /(CaI) low concentration	1.12	New bones have a high concentration when they are formed. Promotes osteoblast (OB) proliferation at low concentrations	Good biomineralization capacity to reduce degradation rate	Can promote bone cell growth, but reduce its proliferation rate	[76] [77]
Si(SiO ₃ ²⁻ / SiO ₄ ⁴⁻)	PO ₄ ³⁻	5.86	Increase solubility and solubility	Long-lasting coating integrity and excellent biomineralization	Appropriate Si doping is more suitable for cell proliferation such as MG63, excessive Si can cause cytotoxicity	[83] [84]
Mg ²⁺	Ca ²⁺ Ca(II)	0.72	Helps calcium ions promote bone strength and health. Stimulate OB adhesion, proliferation and differentiation	Excessive content is not conducive to ion deposition, chemically stable, and slow degradation	It is more conducive to promoting the growth of bone cells and improving function of osteoblasts	[80]
CO ₃ ²⁻	OH ⁻ /PO ₄ ³⁻ or mixed	4.35	As the level of carbonate substitution increases, the crystal morphology evolves from a plate shape to a needle shape to a spherical shape	Increased solubility and dissolution rate due to weakening of the bond	Shows a higher degree of osteoconductivity and promotes osteogenic synthesis of collagen	[85]

4 结语

镁合金表面羟基磷灰石复合涂层,如 HA/高分子、HA/无机复合涂层以及离子掺杂 HA 复合涂层等,虽然可在一定程度上改善镁合金的生物学性能和降解性能,但是这些复合涂层也存在一些缺点,比如 HA/有机复合涂层中聚合物的降解速度和新组织的形成速度是否匹配,有机涂层与 HA 的界面结合强度以及离子

掺杂 HA 涂层中一些离子的控制量等问题。不仅如此,目前仍未有涂层可用于临床应用,主要是由于通过表面改性的金属植入材料动物体内实验进行得太少,相关实验研究还不多。虽然体外实验进行较多,但是体外实验只是对体内的一个模拟,体内的条件比体外相对复杂得多。因此,未来的研究应该侧重于开发具有多功能的涂层,并在体内的条件下测试。通过结合离子掺杂 HA 和有机或无机材料复合成涂层,在人体内以可控的速度降解,使其与组织愈合速度相匹配,同时进一步提高镁基 HA 复合涂层的生物相容性和耐蚀性。

REFERENCES

- [1] STAIGER M P, PITEAK A M, HUADMAI J, DIAS G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(9): 1728–1734.
- [2] HORNBERGER H, VIRTANEN S, BOCCACCINI A R. Biomedical coatings on magnesium alloys—A review[J]. *Acta Biomaterialia*, 2012, 8(7): 2442–2455.
- [3] MARTINEZ SANCHEZ A H, LUTHRINGER B J, FEYERABEND F, WILLUMEIT R. Mg and Mg alloys: How comparable are in vitro and in vivo corrosion rates; A review[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 13: 16–31.
- [4] LI X, LIU X, WU S L, YEUNG K.W.K, ZHENG Y F, CHU P K. Design of magnesium alloys with controllable degradation for biomedical implants: From bulk to surface[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 45: 2–30.
- [5] WANG F, CAI S, SHEN S B, YU N, ZHANG F Y, LING R, LI Y, XU G H. Preparation of phytic acid/silane hybrid coating on magnesium alloy and its corrosion resistance in simulated body fluid[J]. *Journal of Materials Engineering & Performance*, 2017, 26(9): 4282–4290.
- [6] CHEN X, LI G, LIAN J, JIANG Q. Study of the formation and growth of tannic acid based conversion coating on AZ91D magnesium alloy[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2009, 204(5): 736–747.
- [7] SZCZEŚ A, HOLYSZ L, CHIBOWSKI E. Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications[J]. *Advances in Colloid & Interface Science*, 2017, 249: 321–330.
- [8] ROJAEI R, FATHI M, RAEISSI K. Controlling the degradation rate of AZ91 magnesium alloy via sol-gel derived nanostructured hydroxyapatite coating[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2013, 33(7): 3817–3825.
- [9] PRAKASH C, SINGH S, PABLA B S, UDDIN M S. Synthesis, characterization, corrosion and bioactivity investigation of nano-HA coating deposited on biodegradable Mg-Zn-Mn alloy[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2018, 346: 9–18.
- [10] DUNNE C F, LEVY G K, HAKIMI O, AGHION E, TWOMEY B, STANTON K T. Corrosion behaviour of biodegradable magnesium alloys with hydroxyapatite coatings[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2016, 289: 37–44.
- [11] MUKHAMETKALIYEV T M, SURMENEVA M A, VLADescu A, COTRUT C M, BRAIC M, DINU M, VRANCEANU M D, PANA I, MUELLER M, SURMENEV R A. A biodegradable AZ91 magnesium alloy coated with a thin nanostructured hydroxyapatite for improving the corrosion resistance[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2017, 75: 95–103.
- [12] MAGESH S, SUWAS S, SUBRAMANIAN B, GEETHA M. Comparison of electrochemical behavior of hydroxyapatite coated onto WE43 Mg alloy by electrophoretic and pulsed laser deposition[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2016, 309: 840–848.
- [13] SEYEDRAOUFI Z S, MIRDAMADI S H. Biodegradability and biocompatibility of porous Mg-Zn scaffolds coated with nano-hydroxyapatite by pulse electrodeposition[J]. *Chinese Journal of Nonferrous Metals Edition*, 2015, 25(12): 4018–4027.
- [14] ZHEN Z, XI T F, ZHENG Y F. Surface modification by natural biopolymer coatings on magnesium alloys for biomedical applications[C]// *Surface modification of Magnesium and its Alloys for Biomedical Applications*. Cambridge: Elsevier, 2015: 301–333.
- [15] WONG H M, YEUNG K W K, LAM K O, TAM V, CHU P K, D.K.LUK K, CHEUNG K M C. A biodegradable polymer-based coating to control the performance of magnesium alloy orthopaedic implants[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(8): 2084–2096.
- [16] CHEN L, ZHAO J, YU K, CHEN C, DAI Y L, QIAO X Y, YU Z M. Improving of in vitro, biodegradation resistance in a chitosan coated magnesium bio-composite[J]. *Rare Metal Materials & Engineering*, 2015, 44(8): 1862–1865.
- [17] YE C H, ZHENG Y F, WANG S Q, XI T F, LI Y D. In vitro corrosion and biocompatibility study of phytic acid modified WE43 magnesium alloy[J]. *Applied Surface Science*, 2012, 258(8): 3420–3427.
- [18] XU L, YAMAMOTO A. Characteristics and cytocompatibility of biodegradable polymer film on magnesium by spin coating[J]. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, 2012, 93(93): 67–74.
- [19] KRAMER E, KUNKEMOELLER B, WEI M. Evaluation of alkaline pre-treatment of PLLA fibers for biomimetic hydroxyapatite coating[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2014, 244(5): 23–28.
- [20] 袁秋华, 巫剑波, 秦草坪, 郭志威, 刘家裕, 林松鑫, 柯善明, 张培新. 羟基磷灰石-聚乳酸复合膜的制备与表征[J]. *深圳大学学报(理工版)*, 2016, 33(1): 10–17.
YUAN Qiu-hua, WU Jian-bo, QIN Cao-ping, GUO Zhi-wei, LIU Jia-yu, LIN Song-xin, KE Shan-ming, ZHANG Pei-xin. Preparation and characterization of hydroxyapatite-poly(lactic acid) composite membrane[J]. *Journal of Shenzhen University (Science and Engineering)*, 2016, 33(1): 10–17.

- [21] ABDAL-HAY A, HASAN A, YU-KYOUNG, LEE M H, HAMDY A S, KHALIL A. Biocorrosion behavior of biodegradable nanocomposite fibers coated layer-by-layer on AM50 magnesium implant[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2016, 58: 1232–1241.
- [22] KIM S M, KANG M H, KIM H E, LIM H K, BYUN S H, LEE J H, LEE S M. Innovative micro-textured hydroxyapatite and poly(l-lactic)-acid polymer composite film as a flexible, corrosion resistant, biocompatible, and bioactive coating for Mg implants[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2017, 81: 97–103.
- [23] LI B, ZHANG K, YANG W Z, YIN X S, LIU Y. Enhanced corrosion resistance of HA/CaTiO₃/TiO₂/PLA coated AZ31 alloy[J]. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2016, 59(3): 465–473.
- [24] JIN J, ZHOU S, DUAN H. Preparation and properties of heat treated FHA@PLA composition coating on micro-oxidized AZ91D magnesium alloy[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2018, 349(15): 50–60.
- [25] ABDAL-HAY A, AMNA T, LIM J K. Biocorrosion and osteoconductivity of PCL/nHAp composite porous film-based coating of magnesium alloy[J]. *Solid State Sciences*, 2013, 18(2): 131–140.
- [26] BAKHSHESHI-RAD H R, HAMZAH E, KASIRI-ASGARANI M, JABBARZARE S, LQBAL N, ABDUL KADIR M R. Deposition of nanostructured fluorine-doped hydroxyapatite-polycaprolactone duplex coating to enhance the mechanical properties and corrosion resistance of Mg alloy for biomedical applications[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2016, 60: 526–537.
- [27] ZOMORODIAN A, GARCIA M P, MOURA E S T, FERNADES M H, MONTEMOR M F. Biofunctional composite coating architectures based on polycaprolactone and nanohydroxyapatite for controlled corrosion activity and enhanced biocompatibility of magnesium AZ31 alloy[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2015, 48: 434–443.
- [28] ZOMORODIAN A, SANTOS C, CARMEZIM M J, MOURA E S T, FERNADES M H, MONTEMOR M. “In-vitro” corrosion behaviour of the magnesium alloy with Al and Zn (AZ31) protected with a biodegradable polycaprolactone coating loaded with hydroxyapatite and cephalixin[J]. *Electrochimica Acta*, 2015, 179: 431–440.
- [29] WU C, WEN Z, DAI C, LU Y X, YANG F X. Fabrication of calcium phosphate/chitosan coatings on AZ91D magnesium alloy with a novel method[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2010, 204(20): 3336–3347.
- [30] ZHANG J, DAI C S, WEI J, WEN Z H. Study on the bonding strength between calcium phosphate/chitosan composite coatings and a Mg alloy substrate[J]. *Applied Surface Science*, 2012, 261(8): 276–286.
- [31] HAHN, BYUNG-DONG, PARK D S, CHOI J J, RYU J. Aerosol deposition of hydroxyapatite-chitosan composite coatings on biodegradable magnesium alloy[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2011, 205(8): 3112–3118.
- [32] PAK S N, JIANG Z, YAO Z, JU J M, JU K S, PAK U J. Fabrication of environmentally friendly anti-corrosive composite coatings on AZ31B Mg alloy by plasma electrolytic oxidation and phytic acid/3-aminopropyltrimethoxysilane post treatment[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2017, 325: 579–587.
- [33] 张飞洋, 蔡舒, 凌瑞, 王丰武, 于念. 微波辅助法制备镁合金的植酸镁/羟基磷灰石复合涂层及其耐蚀性能[J]. *复合材料学报*, 2017, 34(12): 2819–2825.
- ZHANG Fei-yang, CAI Shu, LING Rui, WANG Feng-wu, YU Nian. Microwave-assisted preparation of magnesium phytate/hydroxyapatite composite coating for magnesium alloy and its corrosion resistance[J]. *Journal of Composite Materials*, 2017, 34(12): 2819–2825.
- [34] ZHANG M, CAI S, ZHANG F Y, XU G H, WANG F W, YU N, WU X D. Preparation and corrosion resistance of magnesium phytic acid/hydroxyapatite composite coatings on biodegradable AZ31 magnesium alloy[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2017, 28(6): 82–91.
- [35] ZHANG M, CAI S, SHEN S B, XU G H, LI Y, LING R, WU X B. In-situ defect repairing in hydroxyapatite/phytic acid hybrid coatings on AZ31 magnesium alloy by hydrothermal treatment[J]. *Journal of Alloys & Compounds*, 2016, 658: 649–656.
- [36] JIANG S, CAI S, ZHANG F Y, XU P, LING R, LI Y, JIANG Y Y, XU G H. Synthesis and characterization of magnesium phytic acid/apatite composite coating on AZ31 Mg alloy by microwave assisted treatment[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2018, 91: 218–227.
- [37] ZHANG X, LI Q, LI L Q, ZHANG P, WANG Z W, CHEN F N. Fabrication of hydroxyapatite/stearic acid composite coating and corrosion behavior of coated magnesium alloy[J]. *Materials Letters*, 2012, 88(12): 76–78.
- [38] CHEON K H, GAO C, KANG M H, JUNG H D, JANG T S, KIM H E, LI Y, SONG J H. A crack-free anti-corrosive coating strategy for magnesium implants under deformation[J]. *Corrosion Science*, 2017, 132: 116–124.
- [39] JOHNSON I, WANG S M, SILKEN C, LIU H N. A systemic study on key parameters affecting nanocomposite coatings

- on magnesium substrates[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 36: 332–349.
- [40] BAKHSHESHI-RAD H R, IDRIS M H, ABDUL-KADIR M R. Synthesis and in vitro degradation evaluation of the nano-HA/MgF₂, and DCPD/MgF₂, composite coating on biodegradable Mg-Ca-Zn alloy[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2013, 222(19): 79–89.
- [41] 张春艳, 张世雨, 柳歆鹏, 刘 学. 镁合金表面 MgF₂/HA 复合涂层的体外降解性能[J]. *中国有色金属学报*, 2018, 28(4): 766–773.
- ZHANG Chun-yan, ZHANG Shi-yu, LIU Xin-peng, LIU Xue. In vitro degradation of MgF₂/HA composite coating on magnesium alloy surface[J]. *The Chinese Journal of Nonferrous Metals*, 2018, 28(4): 766–773.
- [42] FENG Y S, ZHU S J, WANG L G, CHANG L, YAN B B, SONG X Z, GUAN S K. Characterization and corrosion property of nano-rod-like HA on fluoride coating supported on Mg-Zn-Ca alloy[J]. *Bioactive Materials*, 2017, 2(2): 63–70.
- [43] WANG J, CHAO Y, WAN Q B, ZHU Z M, YU H Y. Fluorinated hydroxyapatite coatings on titanium obtained by electrochemical deposition[J]. *Acta Biomaterialia*, 2009, 5(5): 1798–1807.
- [44] MENG E C, GUAN S K, WANG H X, WANG L G, ZHU S J, HU J H, REN C X, GAO J H, FENG Y S. Effect of electrodeposition modes on surface characteristics and corrosion properties of fluorine-doped hydroxyapatite coatings on Mg-Zn-Ca alloy[J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(11): 4811–4816.
- [45] HU J, ZHANG C, CUI B, BAI K F, GUAN S K, WANG L G, ZHU S J. In vitro degradation of AZ31 magnesium alloy coated with nano TiO₂ film by sol-gel method[J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(21): 8772–8777.
- [46] CHEN S, GUAN S, CHEN B, LI W, WANG J, WANG L G, ZHU S J, HU J H. Corrosion behavior of TiO₂ films on Mg-Zn alloy in simulated body fluid[J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(9): 4464–4467.
- [47] TENG H P, YANG C J, LIN J F, HUANG Y H, LU F H. A simple method to functionalize the surface of plasma electrolytic oxidation produced TiO₂ coatings for growing hydroxyapatite[J]. *Electrochimica Acta*, 2016, 193: 216–224.
- [48] AMARAVATHY P, SATHYANARAYANAN S, SOWNDARYA S, RAJENDRAN N. Bioactive HA/TiO₂, coating on magnesium alloy for biomedical applications[J]. *Ceramics International*, 2014, 40(5): 6617–6630.
- [49] 黄春鹏, 管东华, 张 丽, 王 剑. 电沉积含氟羟基磷灰石/纳米二氧化钛复合涂层的表征与性能研究[J]. *电镀与涂饰*, 2011, 30(12): 73–75.
- HUANG Chun-peng, GUAN Dong-hau, ZHANG Li, WANG Jian. Characterization and properties of electrodeposited fluorinated hydroxyapatite/nano-TiO₂ composite coatings[J]. *Electroplating & Finishing*, 2011, 30(12): 73–75.
- [50] BAKHSHESHI-RAD H R, HAMZAH E, ISMAIL A F, AZIZ M, DAROONPARVAR M, SAEBNOORI E. In vitro degradation behavior, antibacterial activity and cytotoxicity of TiO₂-MAO/ZnHA composite coating on Mg alloy for orthopedic implants[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2018, 334: 450–460.
- [51] YAN Y, DING Q, HUANG Y, HAN S G, PANG X F. Magnesium substituted hydroxyapatite coating on titanium with nanotubular TiO₂, intermediate layer via electrochemical deposition[J]. *Applied Surface Science*, 2014, 305(16): 77–85.
- [52] HUANG Y, ZHANG X, ZHANG H, QIAO H X, ZHANG X Y, JIA T J, HAN S G, GAO Y, XIAO H Y, YANG H J. Fabrication of silver- and strontium-doped hydroxyapatite/TiO₂ nanotube bilayer coatings for enhancing bactericidal effect and osteoinductivity[J]. *Ceramics International*, 2017, 43(1): 992–1007.
- [53] KURODA K, SHIDU H, ICHINO R, OKIDO M. Osteoinductivity of titania/hydroxyapatite composite films formed using pulse electrolysis[J]. *Materials Transactions*, 2007, 48(3): 328–331.
- [54] OSORIO A G, SANTOS L A D, BERGMANN C P. Evaluation of the mechanical properties and microstructure of hydroxyapatite reinforced with carbon nanotubes[J]. *Reviews on Advanced Materials*, 2011, 27(1): 58–63.
- [55] MOHAJERNIA S, POUR-ALI S, HEJAZI S, SAREMI M, KIANI-RASHID A-R. Hydroxyapatite coating containing multi-walled carbon nanotubes on AZ31 magnesium: Mechanical-electrochemical degradation in a physiological environment[J]. *Ceramics International*, 2018, 44(7): 8297–8305.
- [56] ZANELLO L P, ZHAO B, HU H, HADDON R C. Bone cell proliferation on carbon nanotubes[J]. *Nano Letters*, 2006, 6(3): 562–567.
- [57] PEI X, ZENG Y, HE R, LI Z J, TIAN L Y, WANG J, WAN Q B, LI X Y, BAO H. Single-walled carbon nanotubes/hydroxyapatite coatings on titanium obtained by electrochemical deposition[J]. *Applied Surface Science*, 2014, 295(3): 71–80.
- [58] TANG H, WU T, WANG H, JIAN X, WU Y F. Corrosion behavior of HA containing ceramic coated magnesium alloy in Hank's solution[J]. *Journal of Alloys & Compounds*, 2016,

- 698: 643–653.
- [59] HIROMOTO S. Self-healing property of hydroxyapatite and octacalcium phosphate coatings on pure magnesium and magnesium alloy[J]. *Corrosion Science*, 2015, 100: 284–294.
- [60] LAURENCIN D, ALMORA-BARRIOS N, de LEEUW N H, GERVAIS C, BOHNOMME C, MAURI F, CHRZANOWSKI W, KNOWS J C, NEWPORT R J, WONG A, GAN Z H, SMITH M E. Magnesium incorporation into hydroxyapatite[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(7): 1826–1837.
- [61] CHENG K, ZHANG S, WENG W J, ZENG X T. The interfacial study of sol-gel-derived fluoridated hydroxyapatite coatings[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2005, 198(1): 242–246.
- [62] BAKHSHESHI-RAD H R, HAMZAH E, DAROONPARVAR M, YAJID M A M, KASIRI-ASGARANI M, ABDUL-KADIR M R, MEDRAJ M. In-vitro degradation behavior of Mg alloy coated by fluorine doped hydroxyapatite and calcium deficient hydroxyapatite[J]. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 2014, 24(8): 2516–2528.
- [63] LI J N, SONG Y, ZHANG S X, ZHAO C L, ZHANG F, ZHANG X N, CAO L, FAN Q MTANG T T. In vitro responses of human bone marrow stromal cells to a fluoridated hydroxyapatite coated biodegradable Mg-Zn alloy[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(22): 5782–5788.
- [64] MENG E C, GUAN S K, WANG H X, WANG L G, ZHU S J, HU J H, REN C X, GAO J H, FENG Y S. Effect of electrodeposition modes on surface characteristics and corrosion properties of fluorine-doped hydroxyapatite coatings on Mg-Zn-Ca alloy[J]. *Applied Surface Science*, 2011, 257(11): 4811–4816.
- [65] RAZAVI M, FATHI M, SAVABI O, VASHAEE D, TAYEBI L. In vivo assessments of bioabsorbable AZ91 magnesium implants coated with nanostructured fluoridated hydroxyapatite by MAO/EPD technique for biomedical applications[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2015, 48: 21–27.
- [66] RAMESHBABU N, SAMPATH KUMAR T S, PRABHAKAR T G, SASTRY V S, MURTY K V, PRASAD RAO K. Antibacterial nanosized silver substituted hydroxyapatite: Synthesis and characterization[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, 80A(3): 581–591.
- [67] FIELDING G A, ROY M, BANDYOPADHYAY A, BOSE S. Antibacterial and biological characteristics of silver containing and strontium doped plasma sprayed hydroxyapatite coatings[J]. *Acta Biomaterialia*, 2012, 8(8): 3144–3152.
- [68] BARBA F, MIRANDA M. Synthesis and antimicrobial activity of a silver-hydroxyapatite nanocomposite[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2009, (1687–4110): 14.
- [69] HU G, ZENG L, DU H, FU X D, JIN X X, DENG M, ZHAO Y J, LIU X W. The formation mechanism and bio-corrosion properties of Ag/HA composite conversion coating on the extruded Mg-2Zn-1Mn-0.5Ca alloy for bone implant application[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2017, 325: 127–135.
- [70] TIAN B, CHEN W, YU D, LEI Y, KE Q F, GUO Y P, ZHU Z N. Fabrication of silver nanoparticle-doped hydroxyapatite coatings with oriented block arrays for enhancing bactericidal effect and osteoinductivity[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 61: 345–359.
- [71] MIRZAEI M, VAEZI M, PALIZDAR Y. Synthesis and characterization of silver doped hydroxyapatite nanocomposite coatings and evaluation of their antibacterial and corrosion resistance properties in simulated body fluid[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2016, 69: 675–684.
- [72] 耿志旺, 王 卉, 林昌健. 电化学沉积含纳米银羟基磷灰石涂层及抗菌性能研究[J]. *电化学*, 2008(3): 243–247.
- GENG Zhi-wang, WANG Hui, LIN Chang-jian. Electrochemical deposition of nano-silver hydroxyapatite coating and its antibacterial properties[J]. *Journal of Electrochemistry*, 2008(3): 243–247.
- [73] MARIE P J. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2006, 18 (S1): 11–15.
- [74] WU C, RAMASWAMY Y, KWIK D, ZREIQAT H. The effect of strontium incorporation into CaSiO₃ ceramics on their physical and biological properties[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(21): 3171–3181.
- [75] 顾雪梅, 安 燕, 杨雪艳, 尹雅婷, 常爱香. 含银纳米羟基磷灰石的制备及性能研究[J]. *无机盐工业*, 2015, 47(1): 30–32.
- GU Xue-mei, AN Yan, YANG Xue-yan, YIN Ya-ting, CHANG Ai-xiang. Preparation and properties of cerium-containing nano-hydroxyapatite[J]. *Journal of Inorganic Salts*, 2015, 47(1): 30–32.
- [76] YU N, CAI S, WANG F W, ZHANG F Y, LING R, LI Y, JIANG Y Y, XU G H. Microwave assisted deposition of strontium doped hydroxyapatite coating on AZ31 magnesium alloy with enhanced mineralization ability and corrosion resistance[J]. *Ceramics International*, 2017, 43(2): 2495–2503.

- [77] SINGH S S, ROY A, LEE B E, OHODNICH J, LOGHMANIAN A, BANERJEE I, KUMTA P N. A study of strontium doped calcium phosphate coatings on AZ31[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2014, 40: 357–365.
- [78] LOWRY N, BROLLY M, HAN Y, MCKILLOP S, MEENAN B J, BOYD A R. Synthesis and characterisation of nanophase hydroxyapatite co-substituted with strontium and zinc[J]. *Ceramics International*, 2018, 44(7): 7761–7770.
- [79] GENG Z, CUI Z D, LI Z Y, ZHU S L, LIANG Y Q, LIU Y D, LI X, HE X, YU X X, WANG R F, YANG X J. Strontium incorporation to optimize the antibacterial and biological characteristics of silver-substituted hydroxyapatite coating[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2016, 58(6): 467–477.
- [80] COX S C, JAMSHIDI P, GROVER L M, MALLICK K K. Preparation and characterisation of nanophase Sr, Mg, and Zn substituted hydroxyapatite by aqueous precipitation[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2014, 35(35): 106–114.
- [81] CARLISLE E M. Silicon: A requirement in bone formation independent of vitamin D1[J]. *Calcified Tissue International*, 1981, 33(1): 27–34.
- [82] 肖凤娟, 张 颖, 王少辉, 高峻峰. 硅掺杂羟基磷灰石生物活性微粉对人血清白蛋白的吸附特性[J]. *复合材料学报*, 2009, 26(2): 149–154.
- XIAO Feng-juan, ZHANG Ying, WANG Shao-hui, GAO Jun-feng. Adsorption of human serum albumin by silicon-doped hydroxyapatite bioactive micropowder[J]. *Journal of Composite Materials*, 2009, 26(2): 149–154.
- [83] DEGHANIAN C, ABOUDZADEH N, SHOKRGOZAR M A. Characterization of silicon-substituted nano hydroxyapatite coating on magnesium alloy for biomaterial application[J]. *Materials Chemistry & Physics*, 2017, 203: 27–33.
- [84] QIU X, WAN P, TAN L L, FAN X M, YANG K. Preliminary research on a novel bioactive silicon doped calcium phosphate coating on AZ31 magnesium alloy via electrodeposition[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2014, 36(1): 65–76.
- [85] SHEPHERD J H, SHEPHERD D V, BEST S M. Substituted hydroxyapatites for bone repair[J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 2012, 23(10): 2335–2347.
- [86] BAKHSHEHI-RAD H R, HAMZAH E, ISMAIL A F, KASIRI-ASGARANI M, DAROONPARVAR M. Novel bi-layered nanostructured SiO₂/Ag-FHAp coating on biodegradable magnesium alloy for biomedical applications[J]. *Ceramics International*, 2016, 42(10): 11941–11950.

Research and development status of medical magnesium-based HA composite coating

ZHANG Jun¹, ZHANG Chun-yan^{1,2}, ZHANG Shi-yu¹, LIU Cheng-long^{1,2}

(1. School of Materials Science & Engineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China;

2. Chongqing Municipal Engineering Research Center of Institutions of Higher Education for Special Welding Materials and Technology, Chongqing 400054, China)

Abstract: Magnesium and magnesium alloys have great potential as biomedical materials due to their good biocompatibility and biodegradability. However, the rapid degradation rate limits their clinical application. Hydroxyapatite (HA) coating has good osteoinductivity and osteoconductivity, which can delay the corrosion of magnesium alloy to some extent. But a single hydroxyapatite coating cannot meet the requirements for the clinical service life of magnesium implants, so the HA coating needs to be further modification. In this paper, the research and development about biocompatibility, biodegradability and mechanical properties of HA composite coating modified by polymer, ceramic and doped-ions on magnesium and its alloys were reviewed.

Key words: magnesium alloy; hydroxyapatite; composite coating; biomaterials

Foundation item: Project(51201192) supported by the National Natural Science Foundation of China; Project (cstc2018jcyJAX0712) supported by the Natural Science Foundation of Chongqing, China

Received date: 2018-07-30 ; **Accepted date:** 2019-12-02

Corresponding author: ZHANG Chun-yan; Tel: +86-13658321150; E-mail: zhangchunyan@cqut.edu.cn

(编辑 王 超)