

# 钛植入物表面抗菌改性的研究进展



韦永涵<sup>1,2</sup>, 施郁洁<sup>1</sup>, 彭皖琪<sup>1</sup>, 谢文忠<sup>3,4</sup>, 张玲玲<sup>2</sup>, 邵 军<sup>1,5</sup>

1. 暨南大学口腔医学院 (广州 510632)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 开封大学医学部口腔医学系 (河南开封 475004)
4. 河南省口腔种植微生态调控工程研究中心 (河南开封 475004)
5. 广州市中西医结合医院口腔中心 (广州 510800)

**【摘要】** 纯钛及其合金具有良好的机械强度和生物相容性, 是目前临床常用的永久性植入物之一。然而, 微生物引起的相关感染会引起钛植入物周围组织产生炎症反应, 严重情况下会给患者带来二次手术的风险。钛植入物表面细菌生物膜的形成 (包括细菌菌落的黏附、重塑及成熟) 是造成感染最主要的原因之一。因此, 对钛植入物表面进行改性来抑制细菌生物膜的形成, 是减少术后感染的有效方式之一, 该方法已成为骨科和牙种植科领域的研究热点。本文首先介绍细菌在植入物表面黏附和成熟的过程, 然后对纯钛及钛合金的表面改性方式及其抗菌机制作一综述, 并结合临床抗感染方法中仍存在的问题, 展望钛植入物未来的发展趋势。

**【关键词】** 钛植入物; 抗菌改性; 纳米结构; 抗黏附; 接触杀菌

## Research progress in antibacterial modification of titanium implant surface

Yong-Han WEI<sup>1,2</sup>, Yu-Jie SHI<sup>1</sup>, Wan-Qi PENG<sup>1</sup>, Wen-Zhong XIE<sup>3,4</sup>, Ling-Ling ZHANG<sup>2</sup>, Jun SHAO<sup>1,5</sup>

1. School of Stomatology Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Department of Stomatology, Kaifeng University Health Science Center, Kaifeng 475004, Henan Province, China

4. Henan Provincial Engineering Research Center for Microecological Regulatory of Oral Environment and Oral Implantology, Kaifeng 475004, Henan Province, China

5. Department of Stomatology, Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and West Medicine, Guangzhou 510800, China

Corresponding author: Wen-Zhong XIE, Email: xiewenzhongkf@163.com; Ling-Ling ZHANG, Email: llzhang@whu.edu.cn; Jun SHAO, Email: zqsjza@163.com

**【Abstract】** Pure titanium and its alloys with good mechanical strength and biocompatibility, are currently one of the commonly used permanent implants in clinical

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202211023

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (12204358); 中央高校基本科研业务费专项 (2042021kf0148); 河南省高等学校重点科研项目计划 (22A320038)

通信作者: 谢文忠, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: xiewenzhongkf@163.com

张玲玲, 博士, 助理研究员, Email: llzhang@whu.edu.cn

邵军, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: zqsjza@163.com

practice. However, the related infection caused by microorganisms will lead to the tissue around the titanium implant produce inflammatory reactions, which may bring the risk of secondary operation for patients. The formation of bacterial biofilm on the surface of titanium implants, including the adhesion, reconstruction and maturation of bacterial colonies, is one of the main reasons of infection. Therefore, modifying the surface of titanium implants to inhibit the formation of bacterial biofilm is one of the effective ways to reduce postoperative infection caused by titanium implants. This method has attracted great interests in the field of orthopedics and dental implants. This paper first introduces the process of bacteria adhesion and maturation on the surface of implants, then summarizes the methods about surface modification and antibacterial mechanism of pure titanium and titanium alloy in detail. Finally, combining with the problems that haven't been solved in the clinic anti-infection methods, the future development trend of titanium implants is discussed.

**【Keywords】** Titanium implants; Antibacterial modification; Nanostructures; Anti-adhesion; Contact sterilization

20 世纪下半叶以来, 纯钛及其合金材料因其稳定的化学性能、合适的机械强度、良好的耐腐蚀性和生物相容性, 逐渐被广泛应用于可植入医学, 特别是在人工关节置换、脊柱置换、种植牙和正颌手术等领域, 钛植入物及其植入技术已得到长足发展<sup>[1-2]</sup>。然而, 在整个骨科领域, 植入物造成术后感染的风险约为 2%~5%, 在牙种植领域, 种植体周围炎发生率为 11% (以种植体为单位) 和 17% (以患者作为单位)<sup>[3]</sup>。因此, 目前植入式医疗器械仍不能有效地抵抗细菌的黏附、定植和生物膜的形成, 且植入物造成的感染不但损害患者的健康, 还加重了医疗负担。其中, 细菌感染是导致钛种植体手术失败的主要原因之一, 在手术过程中, 钛植入物容易受到来自皮肤或黏膜的细菌污染, 这些细菌可在植入物表面定植并逐渐形成生物膜, 从而破坏邻近组织, 导致血管化不良, 引起植入物松动、移位甚至脱位等情况, 最终造成术后组织感染并导致一系列并发症。植入术后, 完全根除成熟的生物膜较为困难, 且钛及其合金材料有生物惰性, 与骨组织的整合能力较差且抗菌性能不足。因此, 研究可抗菌的钛植入物材料具有重要的临床意义。

临床上, 为了尽可能地减少术后感染的发生, 最佳的方法是预防感染, 而不是在感染出现后再进行治疗。钛植入物表面的抗菌改性是预防钛植入物感染的有效方法之一, 改性后的钛植入物不仅能减少细菌的早期附着, 而且能杀灭后续附着的细菌, 从而有效防止生物膜的形成。近年来,

研究者们已经开发出了各式各样的钛植入物表面抗菌改性方法, 本文将围绕钛植入物表面的离子注入抗菌改性、纳米结构抗菌改性及抗菌涂层, 详细介绍目前钛表面改性的制备方法, 分析可能影响抗菌效果的相关因素, 并展望未来钛植入物的发展趋势。

## 1 细菌的黏附及生物膜成熟

细菌侵入的第一阶段是细菌黏附, 该过程是可逆的, 主要是微生物与固体表面的相互作用, 包括细菌的布朗运动、重力沉积、静电吸引等作用, 这种最初的黏附取决于微生物和附着材料的物理化学特性。细菌的菌毛和鞭毛直径约为 10 nm, 长度约为 100 nm, 可以帮助其附着在固体表面。固体表面的粗糙度、亲水性、化学成分等因素, 都会影响细菌的早期黏附<sup>[4]</sup>。第二阶段是细菌积累, 这一阶段是不可逆的, 主要是黏附蛋白、菌毛、胞外聚合物 (extracellular polymeric substances, EPS) 与细菌相互作用。EPS 是微生物分泌的蛋白质和多糖组成的高分子聚合物, 它的作用是形成生物膜的三维结构、促进细胞信号传导、保护细菌免受环境的不利影响、吸附并富集外界的营养物质以及促进细胞-细胞信号传导等<sup>[5]</sup>。第三阶段是生物膜的成熟, 随着吸附细菌数量的增多, 细菌微菌落逐渐形成, 当达到生物膜可容纳的最大细菌量时, 膜上的部分细菌会脱离, 游离的细菌会重新附着融入, 这种细菌的流动性维持着生物膜的稳定。生物膜的表面由多糖

基质包裹，血管形成稀少，该结构增强了生物膜对环境的适应能力，甚至能够抵抗抗菌药物的渗透<sup>[6]</sup>。植入物表面一旦形成了成熟的生物膜，即使利用大量的抗生素治疗或反复的冲洗和清创，仍难根除细菌。此外，大量使用抗生素产生的耐药菌株，会进一步增加抗感染治疗的复杂性。

## 2 离子注入抗菌改性

植入物表面是细菌和细胞相互竞争的地方，为了提高钛植入物表面的细胞黏附并实现抗菌性能，其表面改性的研究成为了生物医学工程及材料领域的热点之一。离子注入是一种向衬底材料中引入可控制数量的粒子，以改变其性能的方法，离子注入后基体材料的尺寸及表面形貌没有明显的变化<sup>[7]</sup>（图 1-A）。Huang 等使用高能金属离子源注入设备，把镁离子和银离子注入到 TLM 钛合金（Ti-25Nb-3Mo-2Sn-3Zr）中，发现离子注入不会引起钛合金表面纳米晶体粗

糙度和形貌的显著变化，得到的钛合金能有效抑制金黄色葡萄球菌的生长，而且能增强兔骨髓间充质干细胞的功能<sup>[8]</sup>。除了注入金属元素（银、钙、锌、铜等<sup>[9]</sup>）外，氟、氧、氮及碳<sup>[10]</sup>等非金属元素的注入也能使钛表面获得抗菌特性。Yoshinari 等采用离子注入的方式把钙、氮和氟掺入到纯钛中，改性后的钛种植体能显著抑制牙龈卟啉单胞菌和放线聚集杆菌的生长，而不影响成纤维细胞 L929 的增殖<sup>[11]</sup>。Zheng 等用硫酸在纯钛表面形成二氧化钛（TiO<sub>2</sub>）层，再使用氮等离子体浸没离子注入（nitrogen plasma immersion ion implantation, N-PIII）技术把氮元素注入其中，改性后的钛表面对金黄色葡萄球菌的抑菌率高达 81%，对大肠杆菌的抑菌率可达 75%<sup>[12]</sup>。由于生物体内环境的复杂性，大多物理改性的钛种植体不能同时具备良好的抗菌效果和优异的生物相容性，因此结合其他改性方式能够进一步提升钛植入物的抗菌性能。

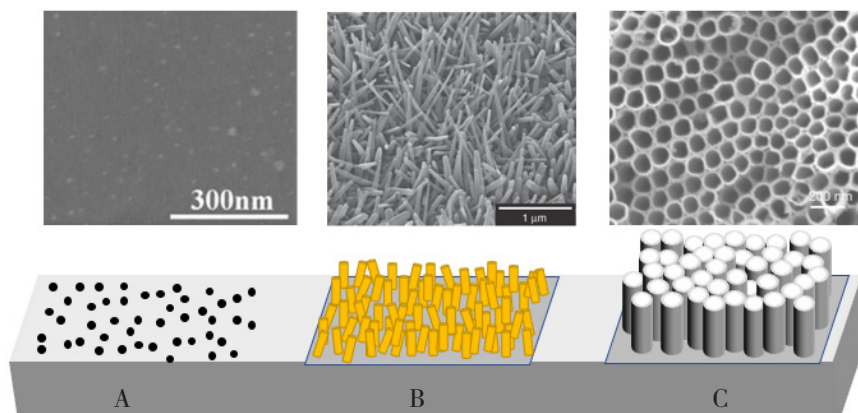


图1 钛表面改性的扫描电子显微镜图及示意图<sup>[13-15]</sup>

Figure 1. Scanning electron microscope and schematic diagram of titanium surface modification<sup>[13-15]</sup>

注：A 离子注入改性；B 纳米结构；C 抗菌涂层

## 3 纳米结构抗菌改性

蜻蜓翅膀、蝉翅膀和壁虎皮等微纳米生物结构因其优异的抗菌性引起了研究者的关注，在过去的几十年里，已有大量研究表明材料表面的微米或纳米结构对细菌和细胞的活力、黏附、运动等行为有着显著影响，随着微纳米制造业的进步，已能够生产具有复杂表面纳米结构的钛基材料，如纳米花、纳米线、纳米管、纳米波纹、纳米颗粒和纳米柱等（图 1-B），以下从纳米结构的制备方式、抗菌机制及抗菌性能影响因素三个方面详细探讨。

### 3.1 纳米结构的制备方式

利用物理方法制备微纳米抗菌结构的技术主要有激光烧蚀<sup>[16]</sup>、电子束加工技术<sup>[17]</sup>、自组装技术<sup>[18]</sup>、等离子电解氧化<sup>[19]</sup>等，以上技术可直接在钛材料表面构建纳米结构，制备过程中几乎不发生化学反应，不会引起钛材料化学性质的变化。Luo 等利用 Trumpf TruMicro2030 飞秒激光器在 99.7% 纯钛表面制备了三种柱状纳米波纹，它们均能够抑制细菌的定植和生物膜的形成，波纹深度最大的表面抑菌率最高（56%），且对大鼠间充质干细胞（MSCs）几乎无毒性作用<sup>[16]</sup>。Ferraris 等使用电子束焊机在钛合金 Ti-15Mo 表面



构建了 10  $\mu\text{m}$  的凹槽，24 小时内金黄色葡萄球菌对该表面的黏附量明显少于抛光钛<sup>[17]</sup>。

化学方法制备微纳米结构的技术主要有水热合成法<sup>[20]</sup>、阳极氧化<sup>[21]</sup>和酸处理<sup>[22]</sup>等。这些技术不仅能够制备特定的纳米结构，而且能优化钛材料的某些性能。Vishnu 等的研究将商用纯 II 级钛板 (cpTi) 进行抛光和超声清洗后，利用  $\text{HNO}_3/\text{HF}$  水溶液在其表面刻蚀出了纳米花图案，该纳米结构对金黄色葡萄球菌的抑制率达到了 80%，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的抑制率达到了 50%，对人胎儿成骨细胞 (hFOB) 两周内无毒性，且促进了钙的沉积<sup>[22]</sup>。阳极氧化和水热合成法是在材料表面改性中被广泛使用的化学方法，其工艺简单、成本低廉、加工面积可达平方厘米级，且能实现各种纳米结构的制备，同时可将特定元素掺杂在材料中，进而获得不同特性的基材<sup>[23]</sup>。Elliott 等使用水热合成的方法，在钛板表面制备了仿生微纳米结构，该结构可杀死 38.97% 的金黄色葡萄球菌<sup>[20]</sup>。

### 3.2 纳米结构的抗菌机制

纳米结构与细菌之间的相互作用是多方面的，不同杀菌因素在调控杀菌效果方面仍存争议，因此，进一步揭示纳米结构的抑菌机制对于钛表面的改性研究至关重要。

目前，被广泛认可的纳米结构抗菌机制可分为两种<sup>[24]</sup>。一种是纳米结构对细菌细胞膜的拉伸作用，导致细胞膜破裂 (如图 2 所示)。细菌先吸附在纳米图案上，由于细胞膜的流动性，其迅速在纳米结构上铺展，使得没有接触到纳米结构的胞膜区域受到一个横向的拉伸力，此力一旦超过细胞膜的可拉伸度，细胞膜就会破裂导致细菌死亡。

Pogodin 等受蝉翼的启发，建立了一个物理理论模型，尝试解释纳米结构的杀菌机制，该模型计算了纳米柱的间距、顶端半径、倾斜角和高度等参数对细菌细胞膜拉伸模量、表面密度、能量变化的影响，研究了不同几何形状的纳米图案对细胞膜拉伸程度的影响，并模拟了在细菌死亡时细胞膜性质的变化<sup>[25]</sup>。Xue 等在这个模型的基础上提出了一种新的弹性力学模型，细菌的细胞膜可以被视为薄的弹性层，通过测定纳米结构对细菌细胞膜的拉伸程度来评估纳米结构对细菌存活的影响。研究发现当细胞刚度一定时，纳米结

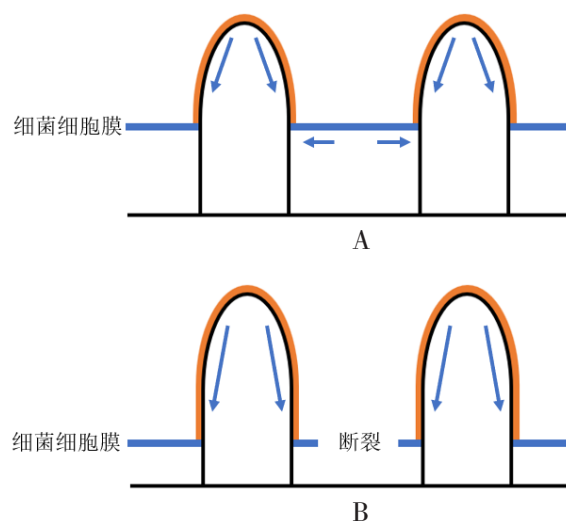


图2 纳米结构对细菌细胞膜的拉伸作用

Figure 2. Stretching effect of nanostructures on bacterial cell membrane

注：A 细胞膜接触纳米结构，纳米柱之间的细胞膜向两边拉伸；  
B 细胞膜在纳米结构上铺展开来，两个纳米柱之间的细胞膜断裂

构的几何形状和尺寸决定了细菌细胞膜的拉伸程度<sup>[26]</sup>。然而，这些模型仅仅是从物理理论的角度进行的分析，模型中并没有考虑细菌细胞膜的成分和结构，也没有考虑到生物的动态行为。例如，某些黏附在纳米结构表面的细菌会过量分泌高黏附力的 EPS，此时的细菌会有逃离不利环境的倾向，这就增强了细胞膜受到的剪切应力，引发了细胞膜的损伤<sup>[27]</sup>。

另一种抑菌机制是细菌细胞膜被锋利或尖锐的纳米结构切割导致的细菌死亡。Cao 等使用水热法在纯钛表面制备了矛状纳米结构，研究发现与纳米矛接触的表皮葡萄球菌可被尖端穿透，从而导致细胞质流出，造成细菌裂解<sup>[28]</sup>。此外，微弱的物理刺激还可能引起细菌基因组学和蛋白质组学的变化<sup>[29]</sup>。因此，导致细菌死亡的深层机制还有待进一步研究。

### 3.3 纳米结构抗菌性能的影响因素

虽然纳米结构的构建方式层出不穷，但纳米结构单元的高纵横比是导致细菌细胞膜机械变形而死亡的关键因素，这是被大多数研究认可的观点<sup>[28,30]</sup>。Modaresifar 等通过检索和筛选，纳入汇总了 23 篇明确提出可能的抗菌机制的研究，总结了纳米结构的最优杀菌尺寸：高度或长度为 100~1 000 nm，宽度或直径为 10~300 nm，纳米结构单元的间距小于 500 nm，但该结论仍需根据研究发展实时更新<sup>[31]</sup>。Shahali 等研究了各种参数纳

米柱的抗菌性能,发现基底部直径为 94.4 nm、顶部直径 12.6 nm、高 115.6 nm、密度 43 个/ $\mu\text{m}^2$ 、长直径比为 2.16 及中心距为 165.8 nm 的钛纳米表面抗菌活性最好<sup>[32]</sup>。此外,纳米结构的排列方式、密度和细菌大小等因素对抗菌效果也有影响。Modaresifar 等通过对金黄色葡萄球菌的研究,指出中心距为 100 nm 的纳米柱阵列具有最高的杀菌效率(62% $\pm$ 23%),而有序纳米柱与无序纳米柱之间的杀菌率并无明显差异<sup>[33]</sup>。Joshua 等发现纳米结构密度越低,对细菌细胞膜的穿透数量越多,并且与细菌的尺寸有强相关性,更大尺寸的细菌更有可能黏附在纳米结构的尖端,更容易被穿透<sup>[34]</sup>。

## 4 钛表面的抗菌涂层

钛表面覆盖抗菌涂层不仅能够提高钛材料的耐腐蚀性、机械耐久性和组织相容性,而且涂层的特殊结构可以加载多种抗菌物质,进一步增强钛基材的抗菌特性。涂层的抗菌原理主要可分为抗菌黏附、接触杀菌和药物缓释杀菌,抗菌物质包括抗菌大分子<sup>[35-36]</sup>、抗菌肽<sup>[37-38]</sup>和抗生素<sup>[39]</sup>等。

### 4.1 抗菌黏附

抗菌黏附(图 3-A)涂层使用的物质主要包括壳聚糖、两性离子聚合物、水凝胶、聚乙二醇、硅烷和邻苯二酚等,这些大分子通常可直接涂覆在钛表面,或结合其他杀菌药物来增加抗菌作用<sup>[9]</sup>。壳聚糖是甲壳素通过脱乙酰基所得到的产物,其原材料分布广泛,在自然界中的含量仅次于纤维素,具有良好的生物相容性和抑菌性,已广泛应用于生物学、医学、美容、保健等领域。Fabio 等将金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌分别与钛片共培养 48 h,按不同处理方式分为光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)组、壳聚糖组、PDT+壳聚糖组、对照组 4 组,菌落形成实验及扫描电镜结果显示,钛片上细菌黏附的数量由少到多依次为 PDT+壳聚糖组、壳聚糖组、PDT 组、对照组<sup>[40]</sup>。Wang 等在酸性溶液中加入氧化剂,诱导多巴胺和壳聚糖共沉积在导尿管和钛表面,再浸泡在硝酸银( $\text{AgNO}_3$ )溶液中,成功制备出了抗菌涂层,该涂层具有持久的抗菌效果(>30 天),对活菌的抗黏附率达到了 91%<sup>[41]</sup>。两性离子聚合物是一类整体呈电中性,在同一单体侧链上同时含有阴、阳离子基团

的高分子材料,被认为是新一代防污材料。Gu 等报道了一种基于两性离子-磷酸酯嵌段聚合物的新型抗微生物黏附涂层,将其覆盖于 TC4 钛合金表面,能显著抑制蛋白质、血小板、细菌(大肠杆菌和金黄色葡萄球菌)和细胞(小鼠成肌细胞 C2C12)的黏附,该涂层上的细菌黏附量比对照组少两个数量级<sup>[35]</sup>。复合水凝胶因其合成方便、可以涂覆于任何形状钛基材表面以及可结合多种抗菌材料的优势,已被大量的研究所报道。Fu 等制作出含 5% 羟乙基甲基丙烯酸酯磷酸酯(HEMAP)和 40% 甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、5% 甲醛丙烯酸甲酯(MMA)的水凝胶,与交联剂聚乙二醇二甲基丙烯酸酯(PEGDMA)形成前驱体溶液后倒在钛合金表面,该涂层 24 h 内的抗细菌黏附率保持在 72% 以上<sup>[42]</sup>。

### 4.2 接触杀菌

抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是接触杀菌(图 3-B)的代表,它是生物体抵御外源性病原微生物入侵而产生的一类小分子多肽,是由不同长度的氨基酸残基组成的寡肽,呈线性或环状排列。与传统的抗生素相比,抗菌肽具有分子量小、抗菌谱广、杀菌快速等优点。抗菌肽主要作用于细菌的细胞膜,可使细胞膜穿孔,细菌内容物溢出胞外而导致细菌死亡<sup>[43]</sup>。Gevrek 等合成了一系列含有聚乙二醇(易被含硫醇基的 AMPs 结合而具有抗菌效果)、马来酰亚胺基团和多巴胺基团的共聚物,再将含硫醇基的 AMPs 和功能化聚合物偶联到钛表面,实验结果表明,这种亲水性聚合物涂层不仅能减少细菌的黏附,而且能杀灭 80% 的黏附细菌<sup>[37]</sup>。使用相似的方法,Nie 等通过硅烷化把 KR-12(来源于人体内的抗菌肽 LL-37)结合在含有聚乙二醇的钛表面,该抗菌表面不仅能有效抗葡萄球菌的黏附,而且还能减少巨噬细胞引起的炎症反应<sup>[38]</sup>。石墨烯是一种单层二维蜂窝状晶格结构的材料,氧化石墨烯(graphene oxide, GO)是石墨烯的一种具有抗菌性能的衍生物,用它在钛合金上制备出纳米涂层,对牙龈卟啉单胞菌的抑菌率为 86.34%,可能的原理是接触切割细菌细胞膜或接触抽取细胞膜上的磷脂分子导致细菌死亡<sup>[44]</sup>。除了 GO 之外,能在钛表面上合成尖锐的纳米柱的材料,如硅、 $\text{TiO}_2$ 、聚合物、金、氧化锌等,均具有类似于上述 2 维抗菌图案的杀菌作用<sup>[45]</sup>。



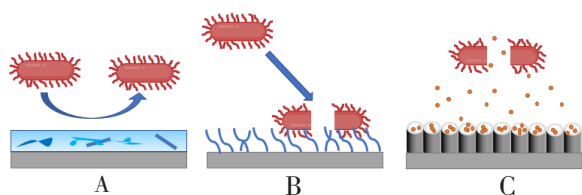


图3 抗菌涂层的原理

Figure 3. Principle of antibacterial coating

注：A 抗菌菌黏附；B 接触杀菌；C 药物缓释杀菌

除了抗菌肽之外，利用电荷也是一种抗菌思路。外界环境的电荷与细菌的黏附、呼吸、代谢和生长繁殖有着密切的关系，因此能够聚焦电荷而对钛基材料进行改性，给研究者提供了一种新思路。大多数细菌表面带有负电荷，通常认为带负电荷的钛表面比带正电荷的表面更能抵抗细菌的黏附。Terada 等认为其抗菌机制可能是细菌细胞膜中含有大量的羧基和磷酸基团，使细菌在 pH 为中性环境中显示负电，由于静电排斥作用，带负电荷的钛表面不利于细菌的黏附<sup>[46]</sup>。Dhall 等在羟基磷灰石片上制备了含钛酸钡 (BaTiO<sub>3</sub>) 及二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 的薄膜，经过极化后发现负电表面的总生物体积(变异链球菌及其 EPS) 是对照组的 1/6，而带正电的表面没有明显区别，因此认为这是细菌生物膜与负电材料表面相互排斥所致<sup>[47]</sup>。

然而，有研究者提出了不同的观点：带正电荷的疏水钛表面也可以有效地抑制细菌的粘附和生长。Shen 等制备了一种含疏水性烷基链和带正电荷的三乙氧基硅烷涂层，与金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌分别孵育 30 min，三种细菌的黏附率均减少了 90% 以上<sup>[48]</sup>。

另外，钛植入物表面的正电荷还能通过静电吸引作用，促进细菌与材料的接触，诱导离子置换效应，从而达到杀菌效果。Jin 等在纯钛表面制备了含有银和锌的薄膜，在电解液的存在下，植入的银和锌形成了微电偶，银可作为阴极，接收电子发生析氢反应 ( $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2$ )，此时微环境中  $\text{H}^+$  的数量迅速减少，而  $\text{H}^+$  是细菌合成三磷酸腺苷 (ATP) 的重要成分，最终细菌因能量不足而死亡；与此同时，阳极的反应 ( $\text{Zn} \rightarrow \text{Zn}^{2+} + 2\text{e}^-$ ) 释放的  $\text{Zn}^{2+}$  经过离子通道运输到细菌胞质溶胶中，这会进一步消耗细菌能量，而高浓度的  $\text{Zn}^{2+}$  也不利于细菌的生存，从而达到长效的抗菌作用<sup>[49]</sup>。此外，Wang 等还提出了正

电荷产生的活性氧 (ROS) 导致细菌死亡的机制，其通过离子注入技术把纳米银注入到纯钛中，对金黄色葡萄球菌的 24 h 抑菌率达到 90%，对大肠杆菌抗菌率可达 99%，研究者认为在阳极的钛易失电子，阴极的银可得到电子，从而产生了一系列氧化应激反应及产物 ( $\text{e}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^-$ ;  $2\text{H}^+ + \text{O}_2^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ ;  $\text{O}_2 + 2\text{e}^- \rightarrow \text{O}_2^{2-}$ )，细胞膜发生了脂质过氧化，最终导致了细菌死亡<sup>[50]</sup>。

近年来，有研究报道直接给钛或钛合金提供电流，也可达到抗菌的目的。Canty 等用恒压仪器给予钛 (负极) 稳定的负电压，能够有效根除或预防 MRSA 或铜绿假单胞菌的感染，而且可以协同增强抗生素的治疗效果<sup>[51]</sup>。Wang 等用阳极氧化的方式在纯钛表构建了掺杂碳的 TiO<sub>2</sub> 纳米管，再通过直流电或交流电的方式持续给钛提供正电荷，均能进一步提升 TiO<sub>2</sub> 纳米管的抗菌作用，而不影响成骨细胞的生长<sup>[52]</sup>。摩擦电纳米发电机 (triboelectric nanogenerator, TENG) 作为一种新兴的自供能可穿戴电子器件，能够将人体本身产生的机械能 (如呼吸、肢体运动、眼球运动等) 转化为电能<sup>[53]</sup>。Shi 等把可穿戴 TENG 产生的电流进行整流，并将输出的负电荷持续作用于表面为 TiO<sub>2</sub> 纳米管的钛基材中，结果表明，TiO<sub>2</sub> 纳米管表面的金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的黏附率显著降低，并抑制了细菌生物膜的形成；另一方面，对已形成生物膜的钛基材进行持续的供电，仍能降低细菌的总数量和活菌比例，并且持续的电流供应显著增强了成骨纤维细胞在 TiO<sub>2</sub> 纳米管表面的黏附、分化和增殖<sup>[54]</sup>。

#### 4.3 缓释杀菌

缓释杀菌 (图 3-C) 指的是钛表面上的抗菌药物缓慢释放出抗菌分子，从而起到长效抗菌的作用。通常需要在钛表面构建一个载药平台，这种平台可以储存强效杀菌物质，通过各种技术手段控制其释放，从而达到更精准的抗菌效果。许多金属元素有缓释杀菌的作用，如银、铜、锌、金等金属不仅具有穿破细菌细胞膜、干扰细菌胞内外电子转移、破坏磷脂双分子层等杀菌效果，还能在水中微量释放金属离子，实现对悬浮细菌的杀灭<sup>[55]</sup>。因此，它们常被作为优良的杀菌物质添加在一些抗感染药物中。Zhuang 等制备了一种含铜的钛合金 (Ti6Al4V-Cu)，这种钛合金能以  $0.106 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  的速率稳定持续释放

$\text{Cu}^{2+}$ ，体外实验表明，Ti6Al4V-Cu 对 MRSA 的 24 h 抗菌率可达到 99.47%；体内实验结果显示，Ti6Al4V-Cu 组放射学和组织学评分 ( $9.6 \pm 1.3$  和  $10.1 \pm 1.9$ ) 高于 Ti6Al4V 组的两类评分 ( $1.3 \pm 0.4$  和  $2.3 \pm 0.5$ )。然而，靠释放  $\text{Cu}^{2+}$  离子来抗菌的方式具有一定的局限性，第一，细菌生物膜不能被彻底清除；第二， $\text{Cu}^{2+}$  的过量摄入可能会引起生物体铜中毒；第三，机体长期暴露在  $\text{Cu}^{2+}$  中可能会产生异物反应，如吸附蛋白形成纤维包裹，导致  $\text{Cu}^{2+}$  功能减退或丧失<sup>[56]</sup>。

因此，稳定且能有效控制药物释放的平台成为了研究焦点。TiO<sub>2</sub> 纳米管不仅能够抵抗细菌的黏附，具有一定的杀菌能力，而且具有高密度的纳米多孔结构、较高的比表面积、优良的物理化学性能、高亲水性和生物相容性等特点。因此，TiO<sub>2</sub> 纳米管成为了一种高效、理想的载药平台，可用于钛基材表面的药物缓释抗菌<sup>[57]</sup>。可通过溶胶-凝胶法、水热法和阳极氧化法直接在钛金属表面制备紧密排列的 TiO<sub>2</sub> 纳米管状结构<sup>[58]</sup>，其载药量跟纳米管长度密切相关，第一代用于载药的 TiO<sub>2</sub> 纳米管长度仅有 500 nm，目前第三代的纳米管长度已经能够达到 1 000  $\mu\text{m}$ <sup>[59]</sup>。

抗生素是临床上普遍使用的抗菌药物，基于抗生素的涂层在抗菌领域亦得到了广泛研究。已有研究报道将抗生素利福平、庆大霉素、万古霉素、诺氟沙星、头孢菌素、卡苄西林、阿莫西林、头孢曼多、妥布霉素等用于制备抗菌的缓释涂层<sup>[39]</sup>。抗生素的抗菌机制主要是抑制细菌细胞壁的形成、破坏 DNA 的转录与复制以及干扰蛋白质合成，局部使用抗生素涂层的植入物能够有效减少全身使用抗生素的不良后果，降低患者的治疗成本，并提升患者的依从性。然而，局部使用的抗生素一旦过量，也可能导致细菌产生耐药性、引起机体过敏急性肾损伤或听力损伤等不良后果<sup>[60]</sup>。除此之外，每一种抗生素都有一个缓释期，药物完全释放后，无法提供更长久的抗菌效果。

银也是常用的可装载抗菌物质，有着最广泛而深入的研究，其中纳米银比传统的金属银有着更大的比表面积，其抗菌能力更优。王婷婷等直接把载银纳米 TiO<sub>2</sub> 与正畸托槽的粘接剂混合，发现 2 wt% TiO<sub>2</sub> 的抗菌性最好<sup>[61]</sup>。除了直接混合，将纳米银载入 TiO<sub>2</sub> 纳米管更是有着广泛的应用。Roguska 等把银和锌纳米颗粒掺入 TiO<sub>2</sub> 纳米管中，

用近平滑肌梭状芽孢杆菌、白色梭状芽孢杆菌、变形链球菌进行实验，为了更好地模拟口内菌群的情况，三种细菌分别与酵母菌共同培养，24 小时后三种菌的存活率均小于 1%<sup>[62]</sup>。Li 等用阳极氧化的方法在纯钛表面形成 TiO<sub>2</sub> 纳米管，再把银纳米粒子深度掺入其中，经过扫描电镜观察、死活染色法、平板计数法等抗菌实验显示，掺杂银纳米粒子的 TiO<sub>2</sub> 纳米管的抗菌效果几乎达到 100%（大肠杆菌和金黄色葡萄球菌），且经过 30 天的磷酸盐缓冲液浸泡后钛表面仍能有效杀灭细菌，Li 等表示初始阶段的杀菌原理可能是释放的银纳米粒子的作用，30 天后的抗菌效果则是接触杀菌<sup>[63]</sup>。银纳米粒子的抗菌作用已经得到广泛的研究，但具体的抗菌机制仍未完全清楚，目前的观点为：①银纳米粒子可以黏附并穿透细菌细胞膜，使细胞膜变性或破裂，细菌死亡；②释放的银离子使核糖体变性，抑制蛋白质合成；③银离子使细胞膜上的呼吸酶失活，ATP 合成中断；④银纳米粒子可以进入细菌内部干扰 DNA 复制和抑制细胞分裂；⑤银离子产生 ROS 破坏氧化呼吸链中的酶，从而影响细菌的代谢和呼吸<sup>[64]</sup>。

TiO<sub>2</sub> 纳米管的载药方法主要有物理吸附法和冻干法，两种方法的载药效率均可达到 80% 以上。释药时，药物的初始释放速度一般较快，虽然在短时间内能杀死大部分细菌，但药物浓度的超标可能会引起体内中毒反应，还会减少钛植入物的有效抗菌周期。因此，如何在 TiO<sub>2</sub> 纳米管内增加载药量，以及如何精准控制其药物释放速率和时间，是 TiO<sub>2</sub> 纳米管载药研究的重点和难点<sup>[59]</sup>。Hamlekhan 等的研究发现，通过增加 TiO<sub>2</sub> 纳米管的直径、长度、体积和纵横比可有效延长负载药物的释放时间，其中，当纵横比  $\geq 18$  时，药物释放时间最长可达 1 h，而当纳米管的纵横比  $< 18$  时，药物在 15 min 内即会释放完毕<sup>[65]</sup>。由于 TiO<sub>2</sub> 纳米管纳米尺寸的改变受到技术的限制，可利用聚合物涂层封闭纳米管开口来有效控制药物释放速率和延长释放时间。Yu 等在 TiO<sub>2</sub> 纳米管阵列表面封闭了一种儿茶酚胺功能化药膜 (TNT@Van-LBLc)，他们利用细菌细胞膜上的酶降解儿茶酚胺实现了纳米管中万古霉素的释放，从而起到可控释药的目的，大鼠股骨的种植实验结果表明，一个月后 TNT@Van-LBLc 组的菌落计数显著少于纯钛植入物<sup>[66]</sup>。另外，在不造成机体损伤



的情况下,近红外光也能用于控制药物的释放。Zhao 等把氨基苄西林钠与 TiO<sub>2</sub> 纳米管的亲水部分以共价键连接,并把金纳米粒子载入,最后用 NaYF<sub>4</sub>: Yb/Er 上转换纳米颗粒封口。当用近红外光照射时, NaYF<sub>4</sub>: Yb/Er 纳米颗粒可以将近红外光转换成短波信号,从而提升金纳米粒子可吸收的光能量,最终促进 ROS 的产生并裂解 TiO<sub>2</sub> 的共价键,达到控制药物释放的目的<sup>[67]</sup>。

目前,缓释杀菌平台除了 TiO<sub>2</sub> 纳米管还有石墨烯及其衍生物、四乙基硅烷(TEOS)及多巴胺等。Qian 等在纯钛上用硅烷偶联剂固定负载米诺环素的氧化石墨烯,这种涂层不但能杀灭接触的金黄色葡萄球菌、变形链球菌和大肠杆菌,未接触的细菌也能通过米诺环素的释放而被杀灭,同时,氧化石墨烯对人牙龈成纤维细胞有着良好的生物相容性<sup>[68]</sup>。TEOS 也可作为一种溶胶载药平台来负载抗菌物质。Palla-Rubio 等采用溶胶-凝胶法合成了硅-壳聚糖复合涂层,该涂层能缓慢降解,释放具有抑菌性能的壳聚糖,并且还能在降解过程中分解成骨生长所必需的硅酸<sup>[69]</sup>。多巴胺是生物体内分泌的一种神经递质,能在弱碱性环境下发生氧化自聚合,其强健的黏附性能可使它与不同材料的表面结合,并且多巴胺易于修饰,能进一步实现涂层的功能多样性。Sadrearhami 等利用聚多巴胺的多功能黏附性设计了一种可释放一氧化氮(NO)的涂层,具有优异的抗菌性能<sup>[70]</sup>。另有研究者利用聚乙二醇(PEG)链结合 NO 分子,在聚多巴胺修饰的钛基底表面结合 PEG/NO,该涂层对附着的铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的抗菌率可达到 97%~99.9%<sup>[71]</sup>。

## 5 结语

钛植入物的抗菌改性研究形式多样,但植入物周围环境的复杂性及细菌生物膜的顽固性决定了钛表面抗菌改性研究是具有挑战性的,至今仍无一种廉价、抗菌效果显著且同时促进骨或周围组织愈合的钛植入物改性方式。离子注入和纳米结构的抗菌改性步骤相对简单、耗费时间短,但抗菌效果略有不足;抗菌涂层由于可选择的抗菌物质多及可操作空间大(如多种物质协同作用、载药控释、生物材料等),其抗菌效果可以得到保证,但制作工艺相对复杂,而且新材料的生物相容性、毒性、耐药性、降解性、耐腐蚀性等均

需进一步验证。

钛植入物与周围环境、细菌微环境及免疫系统之间的复杂关系仍值得深入研究。根据本文综述的钛植入物抗菌研究,总结了以下几个问题,并展望可深入研究的内容。第一,本文综述的大部分钛植入物改性研究仅限于实验室,且大多是体外研究,很少涉及动物研究和临床研究,也很少探讨抗菌过程与动物或人类免疫细胞的相互作用关系。因此,新材料的生物相容性、毒性、耐药性、降解性、耐腐蚀性等均需验证后才能逐渐应用于临床。第二,单个研究所纳入的细菌种类较少,且都是较为常见的菌种,无法证明抗菌的普适性。第三,人体内有害细菌和有益菌种间有着复杂的相互作用和联系,目前的研究仍局限在单一抗菌效果上,而对整个细菌生态系统的平衡研究缺乏更为深入的探讨。第四,大多数文献报道的钛抗菌改性方法仍缺乏规范化和标准化的制备流程,限制了其稳定批量生产的可能,而且很多抗菌钛种植体制作工艺相对复杂。因此,简化材料种类、优化材料组合方式及开发新材料也是需要重点关注的研究方向。

## 参考文献

- 1 Geetha M, Singh AK, Asokamani R, et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – a review[J]. *Progress in Materials Science*, 2009, 54(3): 397–425. DOI: [10.1016/j.pmatsci.2008.06.004](https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2008.06.004).
- 2 崔振铎,朱家民,姜辉,等. Ti 及钛合金表面改性在生物医用领域的研究进展[J]. *金属学报*, 2022, 58: 837–856. [Cui ZD, Zhu JM, Jiang H, et al. Research progress of the surface modification of titanium and titanium alloys for biomedical application[J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2022, 58: 837–856.] DOI: [10.11900/0412.1961.2022.00150](https://doi.org/10.11900/0412.1961.2022.00150).
- 3 Giraldo Giraldo V, Duque A, Aristizabal Aristizabal A, et al. Prevalence of peri-implant disease according to periodontal probing depth and bleeding on probing: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2018, 33(4): E89–E105. DOI: [10.11607/jomi.5940](https://doi.org/10.11607/jomi.5940).
- 4 Costa RC, Nagay BE, Bertolini M, et al. Fitting pieces into the puzzle: The impact of titanium-based dental implant surface modifications on bacterial accumulation and polymicrobial infections[J]. *Adv Colloid Interface Sci*,



- 2021, 298: 102551. DOI: [10.1016/j.cis.2021.102551](https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102551).
- 5 Karygianni L, Ren Z, Koo H, et al. Biofilm matrixome: extracellular components in structured microbial communities[J]. *Trends Microbiol*, 2020, 28(8): 668–681. DOI: [10.1016/j.tim.2020.03.016](https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.016).
- 6 Grande R, Puca V, Muraro R. Antibiotic resistance and bacterial biofilm[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(12): 897–900. DOI: [10.1080/13543776.2020.1830060](https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1830060).
- 7 Zhao Y, Li Y. Nanostructured titanium dioxide based on titanium alloys: synthesis and properties[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019, 19(1): 26–39. DOI: [10.1166/jnn.2019.16440](https://doi.org/10.1166/jnn.2019.16440).
- 8 Huang R, Liu L, Li B, et al. Nanograins on Ti–25Nb–3Mo–2Sn–3Zr alloy facilitate fabricating biological surface through dual-ion implantation to concurrently modulate the osteogenic functions of mesenchymal stem cells and kill bacteria[J]. *J Mater Sci Technol*, 2021, 73: 31–44. DOI: [10.1016/j.jmst.2020.07.048](https://doi.org/10.1016/j.jmst.2020.07.048).
- 9 Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, et al. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications[J]. *Acta Biomater*, 2019, 83: 37–54. DOI: [10.1016/j.actbio.2018.10.036](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.036).
- 10 Xia C, Ma XH, Zhang XM, et al. Enhanced physicochemical and biological properties of C/Cu dual ions implanted medical titanium[J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(2): 377–386. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2020.02.017](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.02.017).
- 11 Yoshinari M, Oda Y, Kato T, et al. Influence of surface modifications to titanium on antibacterial activity in vitro[J]. *Biomaterials*, 2001, 22(14): 2043–2048. DOI: [10.1016/s0142-9612\(00\)00392-6](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00392-6).
- 12 Zheng L, Qian S, Liu XY. Induced antibacterial capability of TiO<sub>2</sub> coatings in visible light via nitrogen ion implantation[J]. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 2020, 30(1): 171–180. DOI: [10.1016/s1003-6326\(19\)65189-7](https://doi.org/10.1016/s1003-6326(19)65189-7).
- 13 Han X, Ji XM, Zhao ML, et al. Mg/Ag ratios induced in vitro cell adhesion and preliminary antibacterial properties of TiN on medical Ti–6Al–4V alloy by Mg and Ag implantation[J]. *Surface & Coatings Technology*, 2020, 397: 126020. DOI: [10.1016/j.surfcoat.2020.126020](https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2020.126020).
- 14 Jenkins J, Mantell J, Neal C, et al. Antibacterial effects of nanopillar surfaces are mediated by cell impedance, penetration and induction of oxidative stress[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1626. DOI: [10.1038/s41467-020-15471-x](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15471-x).
- 15 Wang K, Jin HY, Song Q, et al. Titanium dioxide nanotubes as drug carriers for infection control and osteogenesis of bone implants[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(4): 1456–1474. DOI: [10.1007/s13346-021-00980-z](https://doi.org/10.1007/s13346-021-00980-z).
- 16 Luo X, Yao SL, Zhang HJ, et al. Biocompatible nano-ripples structured surfaces induced by femtosecond laser to rebel bacterial colonization and biofilm formation[J]. *Opt Laser Technol*, 2020, 124: 105973. DOI: [10.1016/j.optlastec.2019.105973](https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2019.105973).
- 17 Ferraris S, Warchomiccka F, Barberi J, et al. Contact guidance effect and prevention of microfouling on a beta titanium alloy surface structured by electron-beam technology[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(6): 1474. DOI: [10.3390/nano11061474](https://doi.org/10.3390/nano11061474).
- 18 Mansouri J, Truong VK, MacLaughlin S, et al. Polymerization-induced phase segregation and self-assembly of siloxane additives to provide thermoset coatings with a defined surface topology and biocidal and self-cleaning properties[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(11): 1610. DOI: [10.3390/nano9111610](https://doi.org/10.3390/nano9111610).
- 19 Ziegler N, Sengstock C, Mai V, et al. Glancing-angle deposition of nanostructures on an implant material surface[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(1): 60. DOI: [10.3390/nano9010060](https://doi.org/10.3390/nano9010060).
- 20 Elliott DT, Wiggins RJ, Dua R. Bioinspired antibacterial surface for orthopedic and dental implants[J]. *J Biomed Mater Res Part B*, 2021, 109(7): 973–981. DOI: [10.1002/jbm.b.34762](https://doi.org/10.1002/jbm.b.34762).
- 21 Cui CX, Gao X, Qi YM, et al. Microstructure and antibacterial property of in situ TiO<sub>2</sub> nanotube layers/titanium biocomposites[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2012, 8: 178–183. DOI: [10.1016/j.jmbbm.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.01.004).
- 22 Vishnu J, K Manivasagam V, Gopal V, et al. Hydrothermal treatment of etched titanium: a potential surface nano-modification technique for enhanced biocompatibility[J]. *Nanomedicine*, 2019, 20: 102016. DOI: [10.1016/j.nano.2019.102016](https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102016).
- 23 Galstyan V, Ponzoni A, Kholmanov I, et al. Highly sensitive and selective detection of dimethylamine through Nb-doping of TiO<sub>2</sub> nanotubes for potential use in seafood quality control[J]. *Sens Actuator B-Chem*, 2020, 303: 127217. DOI: [10.1016/j.snb.2019.127217](https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127217).

- 24 Linklater DP, Baulin VA, Juodkakis S, et al. Mechano-bactericidal actions of nanostructured surfaces[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 8–22. DOI: [10.1038/s41579-020-0414-z](https://doi.org/10.1038/s41579-020-0414-z).
- 25 Pogodin S, Hasan J, Baulin VA, et al. Biophysical model of bacterial cell interactions with nanopatterned cicada wing surfaces[J]. *Biophys J*, 2013, 104(4): 835–840. DOI: [10.1016/j.bpj.2012.12.046](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2012.12.046).
- 26 Xue FD, Liu JJ, Guo LF, et al. Theoretical study on the bactericidal nature of nanopatterned surfaces[J]. *J Theor Biol*, 2015, 385: 1–7. DOI: [10.1016/j.jtbi.2015.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.08.011).
- 27 Bandara CD, Singh S, Afara IO, et al. Bactericidal effects of natural nanotopography of dragonfly wing on escherichia coli[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(8): 6746–6760. DOI: [10.1021/acsami.6b13666](https://doi.org/10.1021/acsami.6b13666).
- 28 Cao YY, Su B, Chinnaraj S, et al. Nanostructured titanium surfaces exhibit recalcitrance towards Staphylococcus epidermidis biofilm formation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1071. DOI: [10.1038/s41598-018-19484-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-19484-x).
- 29 Persat A. Bacterial mechanotransduction[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2017, 36: 1–6. DOI: [10.1016/j.mib.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.12.002).
- 30 Vassallo E, Pedroni M, Silvetti T, et al. Bactericidal performance of nanostructured surfaces by fluorocarbon plasma[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 80: 117–121. DOI: [10.1016/j.msec.2017.05.111](https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.111).
- 31 Modaresifar K, Azizian S, Ganjian M, et al. Bactericidal effects of nanopatterns: a systematic review[J]. *Acta Biomater*, 2019, 83: 29–36. DOI: [10.1016/j.actbio.2018.09.059](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.09.059).
- 32 Shahali H, Hasan J, Cheng HH, et al. A systematic approach towards biomimicry of nanopatterned cicada wings on titanium using electron beam lithography[J]. *Nanotechnology*, 2021, 32(6): 065301. DOI: [10.1088/1361-6528/abbeaa](https://doi.org/10.1088/1361-6528/abbeaa).
- 33 Modaresifar K, Kunkels LB, Ganjian M, et al. Deciphering the roles of interspace and controlled disorder in the bactericidal properties of nanopatterns against staphylococcus aureus[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(2): 347. DOI: [10.3390/nano10020347](https://doi.org/10.3390/nano10020347).
- 34 Jenkins J, Ishak MI, Eales M, et al. Resolving physical interactions between bacteria and nanotopographies with focused ion beam scanning electron microscopy[J]. *Iscience*, 2021, 24(7): 102818. DOI: [10.1016/j.isci.2021.102818](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102818).
- 35 Gu YH, Liu HW, Dong XH, et al. Zwitterionic-phosphonate block polymer as anti-fouling coating for biomedical metals[J]. *Rare Metals*, 2022, 41(2): 700–712. DOI: [10.1007/s12598-021-01807-z](https://doi.org/10.1007/s12598-021-01807-z).
- 36 Guo LL, Cheng YF, Ren X, et al. Simultaneous deposition of tannic acid and poly (ethylene glycol) to construct the antifouling polymeric coating on Titanium surface[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 200: 111592. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2021.111592](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111592).
- 37 Gevrek TN, Yu K, Kizhakkedathu JN, et al. Thiol-reactive polymers for titanium interfaces: fabrication of antimicrobial coatings[J]. *ACS Appl Polym Mater*, 2019, 1(6): 1308–1316. DOI: [10.1021/acsapm.9b00117](https://doi.org/10.1021/acsapm.9b00117).
- 38 Nie BE, Long T, Li H, et al. A comparative analysis of antibacterial properties and inflammatory responses for the KR-12 peptide on titanium and PEGylated titanium surfaces[J]. *Rsc Adv*, 2017, 7(55): 34321–34330. DOI: [10.1039/c7ra05538b](https://doi.org/10.1039/c7ra05538b).
- 39 Liu JQ, Liu J, Attarilar S, et al. Nano-modified titanium implant materials: a way toward improved antibacterial properties[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 576969. DOI: [10.3389/fbioe.2020.576969](https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.576969).
- 40 Camacho-Alonso F, Salinas J, Sanchez-Siles M, et al. Synergistic antimicrobial effect of photodynamic therapy and chitosan on the titanium-adherent biofilms of staphylococcus aureus, escherichia coli, and pseudomonas aeruginosa: an in vitro study[J]. *J Periodontol*, 2022, 93(6): e104–e115. DOI: [10.1002/JPER.21-0306](https://doi.org/10.1002/JPER.21-0306).
- 41 Wang BB, Quan YH, Xu ZM, et al. Preparation of highly effective antibacterial coating with polydopamine/chitosan/silver nanoparticles via simple immersion[J]. *Prog Org Coat*, 2020, 149: 105967. DOI: [10.1016/j.porgcoat.2020.105967](https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.105967).
- 42 Fu XY, Liu X, Hao DZ, et al. Nickel-catcher-doped zwitterionic hydrogel coating on nickel-titanium alloy toward capture and detection of nickel ions[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 698745. DOI: [10.3389/fbioe.2021.698745](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.698745).
- 43 张溪, 弓磊. 抗菌肽抗菌机制及研究热点 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(10): 1634–1640. [Zhang X, Gong L. Antimicrobial mechanism of antimicrobial peptide and research progress[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 24(10): 1634–1640.] DOI: [10.1002/jper.21-0306](https://doi.org/10.1002/jper.21-0306).

- 10.3969/j.issn.2095-4344.2202.
- 44 邓雪阳, 潘兰兰, 胡婷, 等. 钛合金表面氧化石墨烯涂层的制备 [J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45: 539-545. [Deng XY, Pan LL, Hu T, et al. Preparation of graphene oxide coatings on titanium alloy surface[J]. International Journal of Stomatology, 2018, 45: 539-545.] DOI: [10.7518/gjkq.2018.05.008](https://doi.org/10.7518/gjkq.2018.05.008).
- 45 Ahmadabadi HY, Yu K, Kizhakkedathu JN. Surface modification approaches for prevention of implant associated infections[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 193: 111116. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2020.111116](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111116).
- 46 Terada A, Okuyama K, Nishikawa M, et al. The effect of surface charge property on escherichia coli initial adhesion and subsequent biofilm formation[J]. Biotechnol Bioeng, 2012, 109(7): 1745-1754. DOI: [10.1002/bit.24429](https://doi.org/10.1002/bit.24429).
- 47 Dhall A, Islam S, Park M, et al. Bimodal nanocomposite platform with antibiofilm and self-powering functionalities for biomedical applications[J]. Acs Applied Materials & Interfaces, 2021, 13(34): 40379-40391. DOI: [10.1021/acsami.1c11791](https://doi.org/10.1021/acsami.1c11791).
- 48 Shen J, Gao P, Han S, et al. A tailored positively-charged hydrophobic surface reduces the risk of implant associated infections[J]. Acta Biomater, 2020, 114: 421-430. DOI: [10.1016/j.actbio.2020.07.040](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.07.040).
- 49 Jin GD, Qin H, Cao HL, et al. Synergistic effects of dual Zn/Ag ion implantation in osteogenic activity and antibacterial ability of titanium[J]. Biomaterials, 2014, 35(27): 7699-7713. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2014.05.074](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.05.074).
- 50 Wang GM, Jin WH, Qasim AM, et al. Antibacterial effects of titanium embedded with silver nanoparticles based on electron-transfer-induced reactive oxygen species [J]. Biomaterials, 2017, 124: 25-34. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2017.01.028](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.028).
- 51 Canty MK, Hansen LA, Tobias M, et al. Antibiotics enhance prevention and eradication efficacy of cathodic-voltage-controlled electrical stimulation against titanium-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa biofilms[J]. mSphere, 2019, 4(3): e00178-19. DOI: [10.1128/mSphere.00178-19](https://doi.org/10.1128/mSphere.00178-19).
- 52 Wang GM, Feng HQ, Hu LS, et al. An antibacterial platform based on capacitive carbon-doped TiO<sub>2</sub> nanotubes after direct or alternating current charging[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2055. DOI: [10.1038/s41467-018-04317-2](https://doi.org/10.1038/s41467-018-04317-2).
- 53 Zheng Q, Shi BJ, Li Z, et al. Recent progress on piezoelectric and triboelectric energy harvesters in biomedical systems[J]. Advanced Science, 2017, 4(7): 1700029. DOI: [10.1002/adv.201700029](https://doi.org/10.1002/adv.201700029).
- 54 Shi R, Zhang JS, Tian JJ, et al. An effective self-powered strategy to endow titanium implant surface with associated activity of anti-biofilm and osteogenesis[J]. Nano Energy, 2020, 77: 105201. DOI: [10.1016/j.nanoen.2020.105201](https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2020.105201).
- 55 Zhang EL, Zhao XT, Hu JL, et al. Antibacterial metals and alloys for potential biomedical implants[J]. Bioactive Materials, 2021, 6(8): 2569-2612. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2021.01.030](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.030).
- 56 Zhuang YF, Ren L, Zhang SY, et al. Antibacterial effect of a copper-containing titanium alloy against implant-associated infection induced by methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Acta Biomater, 2021, 119: 472-484. DOI: [10.1016/j.actbio.2020.10.026](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.026).
- 57 Pan F, Altenried S, Zuber F, et al. Photo-activated titanium surface confers time dependent bactericidal activity towards gram positive and negative bacteria[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 206: 111940. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2021.111940](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111940).
- 58 Xu N, Fu JJ, Zhao LZ, et al. Biofunctional elements incorporated nano/microstructured coatings on titanium implants with enhanced osteogenic and antibacterial performance[J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(23): e2000681. DOI: [10.1002/adhm.202000681](https://doi.org/10.1002/adhm.202000681).
- 59 Li YH, Yang Y, Li RY, et al. Enhanced antibacterial properties of orthopedic implants by titanium nanotube surface modification: a review of current techniques[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 7217-7236. DOI: [10.2147/IJN.S216175](https://doi.org/10.2147/IJN.S216175).
- 60 韩涛, 郝建强, 李文波, 等. 抗生素骨水泥治疗骨关节感染的优势与问题 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27: 470-477. [Han T, Hao JQ, Li WB, et al. Advantages and problems of antibiotic-loaded bone cements for bone and joint infections[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2023, 27: 470-477.] DOI: [10.12307/2023.034](https://doi.org/10.12307/2023.034).
- 61 王婷婷, 孟存芳, 赵刚. 载银纳米二氧化钛对正畸釉质粘接剂抗菌性与粘接拉伸强度的影响 [J]. 医学新知杂志, 2018, 28(1): 93-94. [Wang TT, Meng CF, Zhao G. Interpretation of the clinical pathway for transurethral plasmakinetic resection of bladder tumor[J]. New



- Medicine, 2018, 28(1): 93–94.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-5511.2018.01.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-5511.2018.01.032).
- 62 Roguska A, Belcarz A, Zalewska J, et al. Metal TiO<sub>2</sub> nanotube layers for the treatment of dental implant infections[J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(20): 17089–17099. DOI: [10.1021/acsami.8b04045](https://doi.org/10.1021/acsami.8b04045).
- 63 Li B, Ma JW, Wang DH, et al. Self-adjusting antibacterial properties of Ag-incorporated nanotubes on micro-nanostructured Ti surfaces[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(10): 4075–4087. DOI: [10.1039/c9bm00862d](https://doi.org/10.1039/c9bm00862d).
- 64 Yin IX, Zhang J, Zhao IS, et al. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2555–2562. DOI: [10.2147/ijn.S246764](https://doi.org/10.2147/ijn.S246764).
- 65 Hamlekhan A, Sinha-Ray S, Takoudis C, et al. Fabrication of drug eluting implants: study of drug release mechanism from titanium dioxide nanotubes[J]. *Journal of Physics D-Applied Physics*, 2015, 48(27): 275401. DOI: [10.1088/0022-3727/48/27/275401](https://doi.org/10.1088/0022-3727/48/27/275401).
- 66 Yu YL, Ran QC, Shen XK, et al. Enzyme responsive titanium substrates with antibacterial property and osteo/angio-genic differentiation potentials[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 185: 110592. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2019.110592](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110592).
- 67 Zhao JJ, Xu JW, Jian XX, et al. NIR light-driven photocatalysis on amphiphilic TiO<sub>2</sub> nanotubes for controllable drug release[J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(20): 23606–23616. DOI: [10.1021/acsami.0c04260](https://doi.org/10.1021/acsami.0c04260).
- 68 Qian WH, Qiu JJ, Su JS, et al. Minocycline hydrochloride loaded on titanium by graphene oxide: an excellent antibacterial platform with the synergistic effect of contact-killing and release-killing[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(2): 304–313. DOI: [10.1039/c7bm00931c](https://doi.org/10.1039/c7bm00931c).
- 69 Palla-Rubio B, Araújo-Gomes N, Fernández-Gutiérrez M, et al. Synthesis and characterization of silica-chitosan hybrid materials as antibacterial coatings for titanium implants[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 203: 331–341. DOI: [10.1016/j.carbpol.2018.09.064](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.09.064).
- 70 Xu LC, Meyerhoff ME, Siedlecki CA. Blood coagulation response and bacterial adhesion to biomimetic polyurethane biomaterials prepared with surface texturing and nitric oxide release[J]. *Acta Biomater*, 2019, 84: 77–87. DOI: [10.1016/j.actbio.2018.11.035](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.035).
- 71 Sadrearhami Z, Shafiee FN, Ho KKK, et al. Antibiofilm nitric oxide-releasing polydopamine coatings[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(7): 7320–7329. DOI: [10.1021/acsami.8b16853](https://doi.org/10.1021/acsami.8b16853).

收稿日期: 2022 年 11 月 10 日 修回日期: 2022 年 12 月 16 日  
本文编辑: 李 阳 曹 越

引用本文: 韦永涵, 施郁洁, 彭皖琪, 等. 钛植入物表面抗菌改性的研究进展 [J]. 医学新知, 2023, 33(1): 50–61. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202211023](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202211023)  
Wei YH, Shi YJ, Peng WQ, et al. Research progress in antibacterial modification of titanium implant surface[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(1): 50–61. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202211023](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202211023)