

外科植入物微弧氧化层中引入元素定量检测方法的研究

虞崇庆, 何涛, 贾晓航, 张莉, 文燕

(浙江省医疗器械检验院, 杭州 310019)

摘要: **目的** 建立外科植入产品微弧氧化层中 P、Si 等引入元素定量检测的方法, 以作为表面微弧氧化改性安全性评价的一部分。**方法** 从工艺角度分析表面微弧氧化层引入元素的种类和来源, 通过 X 射线荧光能谱基本参数法, 检测钛及钛合金表面微弧氧化层中由加工工艺引入的元素成分, 并进行定量检测。**结果** 设置 X 射线荧光能谱仪基本实验参数, 借助标准样块建立了定量检测方法。该方法的相关系数为 0.998 以上, 线性良好。该方法的检测下限 Si 为 30 $\mu\text{g/g}$, P 为 10 $\mu\text{g/g}$ 。在精密度测试中, 结果的相对标准偏差 (RSD, $n=6$) 在 3% 以内。在准确度实验中, 标准物质检测结果的平均值与标称值的偏差在 2% 以内。将该方法应用于市面上不同厂家的外科植入物产品中, A 厂家的产品检测出 P 元素, B 厂家的产品检测出 Si 元素。分别重复检测 6 次, 所得检测结果的相对标准偏差 (RSD) 均在 2% 以内。**结论** 该方法具有操作方便、检出限低、精密度高、测试时间短等特点, 是目前外科植入物表面微弧氧化定量检测及评价较为理想的实验方法。**关键词:** 外科植入物; 表面改性; 微弧氧化; 电解液; 引入元素; X 射线荧光能谱

中图分类号: TG174.44; V448.15+1 文献标识码: A 文章编号: 1001-3660(2017)05-0028-06

DOI: 10.16490/j.cnki.issn.1001-3660.2017.05.006

Quantitative Detection Method of Introduced Elements in Micro-arc Oxidation Layer of Surgical Implants

YU Chong-qing, HE Tao, JIA Xiao-hang, ZHANG Li, WEN Yan

(Zhejiang Institute of Medical Device Testing, Hangzhou 310019, China)

ABSTRACT: The work aims to establish a method for quantitative detection of introduced elements including Si and P in micro-arc oxide layer of surgical implants as a part of safety evaluation of surface micro-arc oxidation. Types and sources of introduced elements in the micro-arc oxide layer were analyzed from the point of technological process, and X-ray fluorescence spectrometry with fundamental parameter (FP) method was selected for quantitative detection of the introduced elements from technological process into the micro-arc oxidation layer on the surface of titanium and titanium alloy. Basic experimental parameters of the X-ray fluorescence spectrometer were defined, and quantitative detection method was established by using standard sample piece. The linearity was good, and correlation coefficient of this method was above 0.998. LODs of this detection method were Si of 30 $\mu\text{g/g}$ and P of 10 $\mu\text{g/g}$. In precision test, relative standard deviation (RSD, $n=6$) of the results was within 3%. In accuracy experiment, deviation between average value of reference material and nominal value was within 2%. This me-

收稿日期: 2016-11-18; 修订日期: 2016-12-19

Received: 2016-11-18; Revised: 2016-12-19

基金项目: 浙江省科技计划项目 (2014F30029)

Fund: Supported by Science and Technology project of Zhejiang Province

作者简介: 虞崇庆 (1983—), 男, 硕士, 工程师, 主要研究方向为外科植入金属材料表面改性。

Biography: YU Chong-qing (1983—), Male, Master, Engineer, Research focus: surface modification of metallic materials for surgical implants.

thod was applied to surgical implant products from different manufacturers in the market. For example, element P was detected in products from manufacturer A, and element Si was detected in products from manufacturer B. The relative standard deviation (RSD) of the result was below 2% in 6 repeated detections. This method featuring in convenient operation, low detection limit, high precision, short test time, etc. is an ideal experimental method for the quantitative detection and evaluation of micro-arc oxidation of surgical implants at present.

KEY WORDS: surgical implant; surface modification; micro-arc oxidation; electrolyte; introduced elements; X-ray fluorescence

钛及钛合金材料以材质轻、强度高、耐腐蚀性好等特点而广泛应用于外科植入物产品^[1-5]。然而在临床医学上,外科植入失败的案例却屡见不鲜^[6-8],这除了患者自身和手术本身的因素外,还有非常重要的一部分来自材料因素,比如:(1)钛及钛合金的生物惰性使其难以和人体骨组织形成化学键;(2)钛的弹性模量远大于人体骨骼,导致应力遮挡,从而影响愈合;(3)钛的耐磨损能力较差,表面容易划伤。

针对外科植入物产品做适当的表面改性处理,使其符合临床应用,是近几十年世界各国材料界和医学界争先研究的一大课题,其中又以表面微弧氧化(MAO)、羟基磷灰石涂层(HA)处理等最为典型^[9-14]。纵观国内骨科植入行业的发展,表面改性工艺从开始应用到逐步推广,再到目前成为市场主流,用了不到 10 年的时间。据浙江省医疗器械检验院的外科植入物产品注册检验结果统计,2016 年 70%以上外科植入物产品都经过了各种方式的表面改性,其中又以钛及钛合金的表面微弧氧化应用最为广泛。从临床角度出发,经过氧化处理后,致密的内层氧化钛陶瓷可以阻止体液对基体腐蚀和基体金属离子向人体组织游离,而多孔外层氧化钛膜则有利于成骨细胞附着及骨组织生长。不管采用哪种方式进行表面改性,最终表面均需符合国家食品药品监督管理局对植入产品的有关规定^[15]。

微弧氧化除了在表面生成钛的氧化层,还会因工艺原因带入除氧元素以外的其他元素,其中包括有意添加的 Ca、P 元素^[16-18],还有因为工艺原因无意添加的 Si、S 等元素。2013 年 11 月,全国外科植入物和矫形器械标准化委员会针对表面微弧氧化层生物安全性评价进行了探讨,对微弧氧化允许引入的元素和生物安全性评价作出了要求^[19]。张晨等^[19]使用扫描电镜能谱仪对表面氧化层进行了定性分析,在微弧氧化表面检测出 Na、Si、Ca、P 等引入元素。但是,到目前为止尚无针对外科植入物微弧氧化层中引入元素定量检测的公开报道。

本文在钛及钛合金表面微弧氧化定性检测的基础上,从工艺流程和电解液配方对引入元素的影响出发,建立外科植入物表面微弧氧化层中 P、Si 等工艺

引入元素定量检测方法。

1 实验

1.1 仪器和标准物质

实验采用 X 射线荧光光谱仪(赛默飞世尔公司,型号为 ARL QUANT'X)来分析元素组成。FLX-OME 系列标准物质见表 1。

表 1 标准物质明细
Tab.1 The detail of standard material

标样号	P 含量标准值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Si 含量标准值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
FLX-OME 100	100	100
FLX-OME 500	500	500
FLX-OME 1000	1000	1000
FLX-OME 2500	2500	2500

1.2 确定可能由工艺引入的元素种类

实验选用的样品为江浙地区某两公司生产的不同型号外科植入物产品。首先,通过分析其工艺流程确定引入元素。

工厂 A 的工艺流程为:表面除油清洗—清水洗—微弧氧化—清水洗—干燥。其中微弧氧化过程使用磷酸、硫酸、柠檬酸钠等作为电解液。分析其工艺,处理过程中可能会引入 Na、P、S 等元素。

工厂 B 的工艺流程为:粗洗—精洗—酸洗—超声漂洗—微弧氧化—超声漂洗—鼓泡漂洗—酒精清洗—挥发干燥。其中微弧氧化过程使用硫酸、硝酸、硅酸钠作为电解液。分析其工艺,处理过程中可能会引入 Na、S、Cl、Si 等元素。

1.3 样品预处理

包装完整的接骨板产品为最终植入人体的无菌产品,取样时需避免污染产品表面。

1.4 仪器条件和参数设置

选用基本参数法(FP)进行分析,准直器直径为

8 mm。设置分析条件：Na、Si、P、S、Cl 等元素选择 Low Za 分析条件，分析电压为 6 kV，样品室氛围选择真空，分析时间为 60 s，无滤光片，计数率选择中等。Fe、Ni、Ca、Cr 等元素选择 Mid Zb 分析条件，电压为 20 kV，样品室氛围选择真空，分析时间为 60 s，Pd 滤光片，计数率选择中等。

2 结果与讨论

2.1 定性分析

通过 X 射线荧光能谱仪定性分析 A 厂家的接骨板产品，谱图如图 1 所示，除了钛的特征峰，在低能量区探测到较强的 P 特征峰，但未出现 Na、S 等元素的特征峰。这说明对于电解液中的 Na、S、P 等元素，最终 P 元素生成于表面微弧氧化层，而 Na、S 等元素通过清洗基本清除。

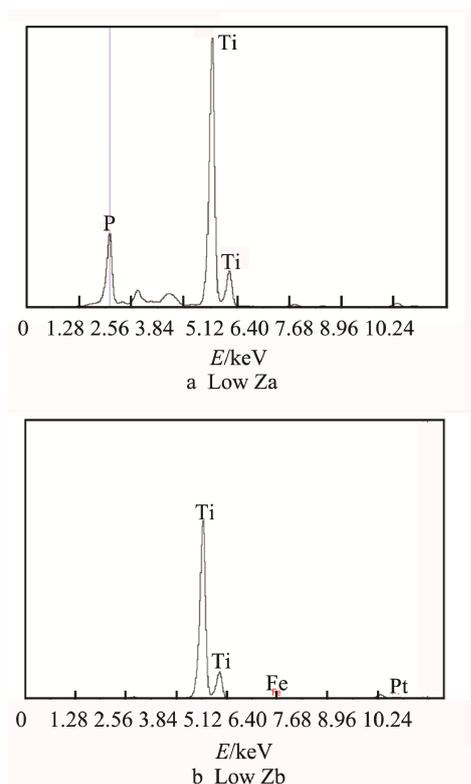


图 1 A 厂家的接骨板表面 X 射线荧光光谱图
Fig.1 The X-ray fluorescence spectrum of A manufacturer's locking plate

通过 X 射线荧光能谱仪定性分析 B 厂家的接骨板产品，谱图如图 2 所示，除了钛的特征峰，还探测到 Si 的特征峰，但未出现 Na、S、Cl 等元素的特征峰。这说明对于电解液中的 Na、S、Cl、Si 等元素，最终只有 Si 元素生成于表面微弧氧化层，而 Na、S、Cl 等元素通过清洗基本清除。

定性实验说明：电解液中的 P 或 Si 元素最终生成于微弧氧化层中，并不会被清洗过程清除，后期的

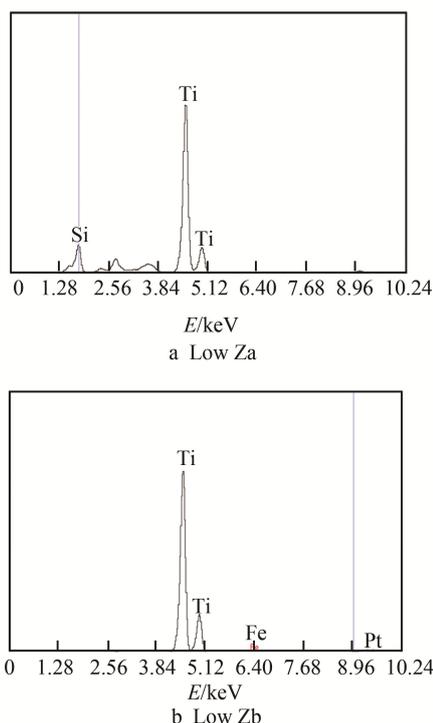


图 2 B 厂家的接骨板表面 X 射线荧光光谱图
Fig.2 The X-ray fluorescence spectrum of B manufacturer's locking plate

清洗可以将 Na、S、Cl 等元素清洗干净。

2.2 定量分析

在定性分析的基础上，将表面微弧氧化层中的 P、Si 元素作为典型元素建立方法进行定量分析。

观察图 1 和图 2，P、Si 元素的特征线集中于低能区（1.28~2.56 keV），选择 Low Za 分析条件，选择对应的分析谱线为 P 2.03 keV，Si 1.75 keV。将带有 P、Si 元素浓度梯度的系列标准样块（见表 1）作为该方法的工作样块，采用外标法建立工作曲线。采谱后通过计算得到微弧氧化层中 P、Si 元素含量。

2.3 方法学验证

2.3.1 工作曲线

选用表 1 所列的标准物质，采用 1.4 中 Low Za 分析条件分别进行扫谱，建立表面微弧氧化层中 P、Si 元素的工作曲线。获得 P 元素工作曲线（如图 3）的相关系数 $R^2=0.999$ ，Si 元素工作曲线（如图 4）的相关系数 $R^2=0.998$ 。这表明本方法在 P、Si 含量值 100~2500 $\mu\text{g/g}$ 范围内线性良好。

2.3.2 检出限分析

不同元素的检出限和样品的基体有关，因其组分和含量不同，散射的背景强度也不同，因而检出限也不同。通常 X 射线荧光能谱仪的检出限（LLD）由式（1）给出^[20]：

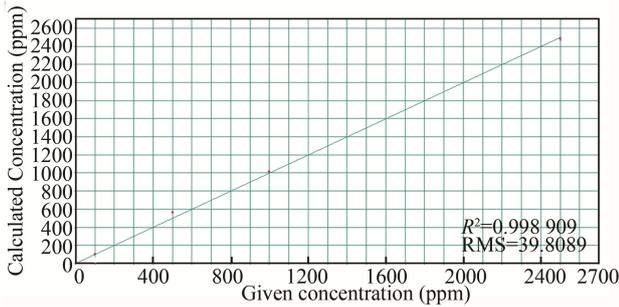


图 3 P 元素的工作曲线

Fig.3 The working curve of P element

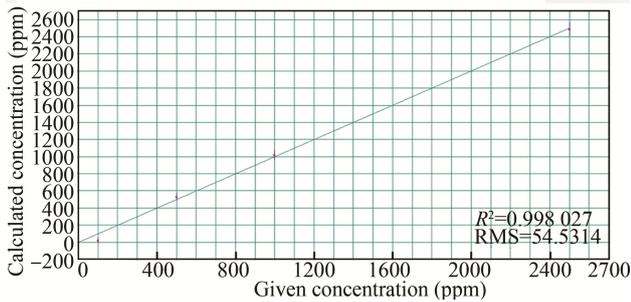


图 4 Si 元素的工作曲线

Fig.4 The working curve of Si element

$$LLD = \frac{3}{m} \sqrt{\frac{I_b}{t}} \quad (1)$$

式中： m 为测量灵敏度； I_b 为背景 X 射线荧光强度； t 为背景的总测量时间。

得到 P、Si 元素的检出限见表 2，均在 30 $\mu\text{g/g}$ 以内，检出限良好。

表 2 微弧氧化层中 P、Si 元素的检出限

Tab.2 The LLD of P and Si in micro-arc oxidation layer

元素	Si	P
检出限 (LLD) / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	30	10

2.3.3 精密度分析

取标准物质 FLX-OME 1000 进行 6 次重复测定，求得其平均值（如表 3 所示），得到 Si 的相对标准偏差 RSD 为 2.9%，P 的相对标准偏差 RSD 为 0.6%。可见，该方法对微弧氧化层中 Si、P 元素相对标准偏差均在 3% 以内。

表 3 精密度分析结果

Tab.3 The result of degree of precision

	Si	P
1	1004	991.5
2	1016	974.7
检出值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	3	980.8
4	997	980.8
5	1024	975.6
6	946	984.5
平均值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	1002	981.3
标准偏差 Std/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	29.3	6.2
相对标准偏差 RSD/ %	2.9	0.6

2.3.4 准确度分析

取 FLX-OME 1000 进行重复检测 ($n=6$)，进行准确度分析，结果见表 4。由表 4 可见，该方法的准确度分析中，相对标准偏差 RSD 均在 2% 以内。

表 4 准确度分析结果

Tab.4 The result of accuracy

元素	检测平均值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	标称值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	偏差值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	相对偏差/ %
Si	1002	1000	2	0.2
P	981.3	1000	18.7	1.9

2.4 样品测定

由于 X 射线荧光能谱法对样品的依赖性较强，对接骨板产品扫描部位的选择应遵循以下几点：（1）样品表面应该平整、均匀；（2）微弧氧化层测色应一致，膜层厚度均匀；（3）扫描部位应具有足够的表面积以获得足够的光子计数；（4）应避免开孔洞、裂纹、毛刺或其他缺陷表面。

对厂家 A 和 B 提供的接骨板产品，采用本文建立的检测方法对接骨板产品进行 $n=6$ 次重复分析，结果详见表 5。可见 A 公司所使用的微弧氧化工艺得到了 P 含量为 1788 $\mu\text{g/g}$ 的接骨板微弧氧化层，B 公司所使用的微弧氧化工艺得到了 Si 含量为 2375 $\mu\text{g/g}$ 的接骨板微弧氧化层。

表 5 接骨板产品表面元素含量

Tab.5 The surface content of locking plate

项目	P 含量 (厂家 A 的 产品)	Si 含量 (厂家 B 的 产品)
1	1800	2324
2	1750	2426
检出值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	3	2398
4	1709	2363
5	1860	2309
6	1810	2432
平均值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	1788	2375
标准偏差 Std/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	52.3	51.9
相对标准偏差 RSD/ %	2.9	2.2

可见不同的工艺过程和电解液配方可以在微弧氧化层中引入不同的元素，包括希望生成的元素和不希望生成的元素。通过工艺和电解液配方的改进可以获得具有良好生物相容性的微弧氧化层，甚至能够获得具有生物活性的微弧氧化层。

3 结论

微弧氧化层中的引入元素和氧化工艺中的电解

液配方及元素的种类有关, Na、S、Cl 等元素通过后期清洗可基本清除, 而 P、Si 等元素形成于氧化层中, 并难以通过后期清洗完全清除。通过电解液配方及流程控制, 能够获得具有不同表面改性作用且不引入有害元素的理想表面微弧氧化层。在不引入有害物质的前提下, 让外科植入物的生物安全性大大改进, 甚至达到生物活性材料的要求, 这是今后外科植入物表面微弧氧化改性发展的重要方向。

本文所建立的检测方法具有检出限低、精密度及准确度高的特点, 是一种操作简单、检测快速、结果可靠的钛及钛合金微弧氧化表面引入元素定量分析方法。该方法可以对微弧氧化层中的目标引入元素进行定量检测, 同时可以检测由工艺流程和电解液配方引入的有害元素或无关元素, 能够作为外科植入物表面微弧氧化改性安全性评价的组成部分。

参考文献:

- [1] JACKSON M J, KOPAC J, BALAZIC M, et al. Titanium and Titanium Alloy Applications in Medicine[M]. Berlin: Surgical Tools and Medical Devices, 2016: 3—34.
- [2] 蔡仲曦, 干荣富. 我国医疗器械行业之现状与发展趋势[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(12): 1314—1318.
CAI Zhong-xi, GAN Rong-fu. Current Situation and Developing Trend of China Medical Device Industry[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2013, 44(12): 1314—1318.
- [3] 屠振密, 朱永明, 李宁. 钛及钛合金表面处理技术的应用及发展[J]. 表面技术, 2009, 38(6): 76—78.
TU Zhen-mi, ZHU Yong-ming, LI Ning. Applications and Advances on Surface Treatment for Titanium and Titanium Alloy[J]. Surface Technology, 2009, 38(6): 76—78.
- [4] 戴正宏, 王玉林, 何宝明. 外科植入物用钛合金的表面改性[J]. 稀有金属, 2003, 27(4): 491—494.
DAI Zheng-hong, WANG Yu-lin, HE Bao-ming. Surface Modification of Titanium Alloys for Surgical Implants[J]. Chinese Journal of Rare Metals, 2003, 27(4): 491—494.
- [5] 周利, 周炜璐, 杜正勇, 等. 钛及钛合金搅拌摩擦焊接研究进展[J]. 精密成形工程, 2015, 7(5): 46—51.
ZHOU Li, ZHOU Wei-lu, DU Zheng-yong, et al. Research Progress in Friction Stir Welding of Titanium and Titanium Alloys[J]. Netshape Forming Engineering, 2015, 7(5): 46—51.
- [6] 孙磊, 夏荣. 钛基种植体表面抗菌改性的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(4): 475—479.
SUN Lei, XIA Rong. Research Progress on an Antibacterial Titanium-based Implant Surface Modification[J]. International Journal of Stomatology, 2015, 42(4): 475—479.
- [7] 尚小鹏, 张忠礼, 刘军, 等. 钛合金接骨板断裂病因分析[J]. 中国医药指南, 2008, 17(6): 139—140.
SHANG Xiao-peng, ZHANG Zhong-li, LIU Jun, et al. Etiology of Titanium Alloy Plate Fracture[J]. Guide of Chinese Medicine, 2008, 17(6): 139—140.
- [8] 李志安. 钛种植体表面改性的现状、问题与发展趋势[J]. 口腔材料器械杂志, 2013, 22(2): 57—60.
LI Zhi-an. Present, Problem and Tendency of Dental Titanium Implant with Surface Modification[J]. Chinese Journal of Dental Materials and Devices, 2013, 22(2): 57—60.
- [9] 陈燕涛, 何清, 黄东生. 羟基磷灰石喷涂型椎间植入物与皮质骨界面的结合特性[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(7): 483—486.
CHEN Yan-tao, HE Qing, HUANG Dong-sheng. In-growth Characteristics of the Interface between Hydroxyapatite Coated Intervertebral Implant and Vertebral Cortex[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2006, 26(7): 483—486.
- [10] 王敬旭, 丁祥龙, 容明灯. 激光酸蚀联合纳米管处理的钛种植体骨结合能力的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(6): 359—362.
WANG Jing-xu, DING Xiang-long, RONG Ming-deng. Osseointegration Effects of Laser/Acid/Nanotube-treated Titanium Implant Surface[J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2015, 25(6): 359—362.
- [11] 朱震坤, 邵山, 蓝菁, 等. BLB 种植体表面处理对骨结合的影响[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2009, 7(1): 59—62.
ZHU Zhen-kun, SHAO Shan, LAN Jing, et al. The Effect of Different Surface Processing of BLB Implants on Osseointegration[J]. China Journal of Oral and Maxillary Surgery, 2009, 7(1): 59—62.
- [12] 王丹宁, 赵宝红. 钛种植体表面微弧氧化技术研究进展[J]. 中国实用口腔杂志, 2010, 3(9): 570—573.
WANG Dan-ning, ZHAO Bao-hong. Advancement of the Study about the Surface of Titanium Implant Using Micro-arc Oxidation Technology[J]. Chinese Journal of Practical Stomatology, 2010, 3(9): 570—573.
- [13] 王国卿, ZVER' KOV D A, 张乃生. 微弧氧化法制备钛基 HA/CS 涂层及其生物学特性[J]. 稀有金属材料与工程, 2013, 42(12): 2586—2589.
WANG Guo-qing, ZVER' KOV D A, ZHANG Nai-sheng. Titanium Based Hydroxyapatite/Chitosan Coating Prepared by Microarc Oxidation Process and Its Biological Characteristics[J]. Rare Metal Materials and Engineering, 2013, 42(12): 2586—2589.
- [14] 伍婷, 龚成龙, 王平. 中国微弧氧化技术研究进展[J]. 热加工工艺, 2015, 44(24): 16—19.
WU Ting, GONG Cheng-long, WANG Ping. Research

- Progress of Micro-arc Oxidation in China[J]. Hot Working Technology, 2015, 44(24): 16—19.
- [15] YY 0341—2009, 骨接合用无源外科金属植入物通用技术要求[S].
YY 0341—2009, General Technological Requirements for Non-active Metallic Surgical Implants for Osteosynthesis[S].
- [16] 谭思民, 王帅星, 赵晴, 等. 水热时间对钛合金微弧氧化膜合成羟基磷灰石的影响[J]. 表面技术, 2014, 43(3): 20—24.
TAN Si-min, WANG Shuai-xing, ZHAO Qing, et al. Effects of Hydrothermal Time on Hydroxyapatite Synthesis of Microarc Oxidized Titanium[J]. Surface Technology, 2014, 43(3): 20—24.
- [17] 吕宪义, 吴汉华, 汪剑波, 等. 处理液参数对钛合金微弧氧化膜相组成和微结构的影响[J]. 云南大学学报, 2005, 27(5A): 583—586.
LYU Xian-yi, WU Han-hua, WANG Jian-bo, et al. The Effects of Electrolytical Parameters on Phase Component and Microstructure of Titania Films by MAO[J]. Journal of Yunnan University, 2005, 27(5A): 583—586.
- [18] 郝建民, 夏慧慧, 陈宏, 等. 钙磷含量对 TA2 医用钛合金微弧氧化膜层的影响[J]. 材料热处理学报, 2014, 35(3): 184—187.
HAO Jian-min, XIA Hui-hui, CHEN Hong, et al. Effect of Calcium and Phosphorus on Plasma Electrolytic Oxidation Coating on TA2 Medical Titanium Alloy[J]. Transactions of Materials and Heat Treatment, 2014, 35 (3): 184—187.
- [19] 张晨, 棠铎, 樊铂, 等. 阳极氧化产品表面元素定性分析探讨[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2014, 11(6): 76—81.
ZHANG Chen, SONG Duo, FAN Bo, et al. Discussion of the Elements Analysis on the Surface of the Anodic Oxidation Products[J]. Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study, 2014, 11(6): 76—81.
- [20] ADAMO P, ARIENZO M, IMPERATO M, et al. Distribution and Partition of Heavy Metals in Surface and Sub-surface Sediments of Naples City Port[J]. Chemosphere, 2005, 61(6): 800.