

可降解镁锌合金支架材料加工 改性方法的研究进展

宋丽芸, 阿那日, 刘洋, 包萨如拉, 王晔玲

(吉林大学第一医院, 长春 130021)

摘要: 药物洗脱支架是冠心病支架治疗中的首选材料, 但其永久存留在体内易损害内皮细胞, 还有可能发生支架内血栓形成、支架内再狭窄等严重问题, 而且现在冠心病发展越来越年轻化, 导致药物洗脱支架在临床工作中的应用越来越受到限制。近年来, 生物可降解材料逐渐被开发和探索, 作为心脏支架材料的新生力量, 被国内外多个研究机构看好。主要介绍了可降解镁锌合金材料。首先介绍了镁、锌元素的良好生物相容性, 它们是人体内含量丰富的元素, 在体内多种生命活动中都发挥重要作用, 缺乏镁、锌元素会增加人体患心血管等疾病的风险, 镁锌元素组合还有助于改善各自不适宜的性能, 使其更接近临床对可降解材料的需求。然而, 镁锌合金支架降解产物局部浓度过高、支架的力学性能和降解速率可控机制等仍需要进一步提高。针对这些问题, 重点讨论了近几年来常用于改善合金材料性能的加工改性方法, 常用于改进镁锌合金材料的技术包括添加元素、表面改性、热处理、塑性加工、快速凝固、多种技术相结合等方法。介绍了这些方法的原理、效果、优点以及作为可降解血管支架改性方法的局限性, 最后对生物可降解镁锌合金支架进行了展望。

关键词: 可降解支架; 镁锌合金; 改进技术; 生物相容性; 表面改性

中图分类号: TG174 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3660(2023)08-0129-13

DOI: 10.16490/j.cnki.issn.1001-3660.2023.08.008

Research Progress of on Processing and Modification Methods of Degradable Magnesium Zinc Alloy Scaffolds

SONG Li-yun, A Na-ri, LIU Yang, BAO Sa-ru-la, WANG Ye-ling

(The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT: Drug-eluting stents are currently the preferred material in the stent treatment of coronary heart disease, but their permanent presence in the body will damage endothelial cells, stent thrombosis, restenosis, etc. These disadvantages gradually become apparent with years of extensive use. Bioresorbable scaffold materials can provide temporary support for blood vessels, and can be completely degraded in the body after the task is completed, so that blood vessels can restore their original

收稿日期: 2022-05-04; 修订日期: 2022-06-20

Received: 2022-05-04; Revised: 2022-06-20

作者简介: 宋丽芸 (1997—), 女, 研究生, 主要研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病。

Biography: SONG Li-yun (1997-), Female, Postgraduate, Research focus: coronary atherosclerotic heart disease.

通讯作者: 王晔玲 (1973—), 女, 博士, 主任医师, 主要研究方向为年龄相关的心血管疾病与冠心病介入治疗。

Corresponding author: WANG Ye-ling (1973-), Female, Doctor, Chief physician, Research focus: age-related cardiovascular disease and interventional treatment of coronary heart disease.

引文格式: 宋丽芸, 阿那日, 刘洋, 等. 可降解镁锌合金支架材料加工改性方法的研究进展[J]. 表面技术, 2023, 52(8): 129-141.

SONG Li-yun, A Na-ri, LIU Yang, et al. Research Progress of on Processing and Modification Methods of Degradable Magnesium Zinc Alloy Scaffolds[J]. Surface Technology, 2023, 52(8): 129-141.

appearance. Its unique advantages become the future development direction of cardiac vascular stents. At present, polymer and magnesium are mainly used in the research of bioresorbable scaffold materials. However, bioresorbable polymer scaffolds are limited in the field of biodegradable scaffolds due to insufficient radial support, difficulty in observation and high risk of thrombosis. As a new member of the bioresorbable vascular scaffolds, due to their biosafety and mechanical properties similar to those of traditional metal stents, the bioresorbable magnesium-zinc alloy scaffold has been favored by many research institutions in China and abroad.

Firstly, the good biocompatibility of magnesium and zinc is introduced. They are abundant elements in the human body and play an important role in a variety of life activities. A lack of magnesium or zinc can increase the risk of human diseases such as cardiovascular diseases. If magnesium and zinc are combined, their undesirable properties can be improved to bring them closer to the need for biodegradable materials. However, the local high concentration of degradation products, mechanical properties and degradation rate control mechanism of Mg-Zn alloy scaffolds need to be further improved.

In view of these problems, the improvement measures in recent years are discussed. The techniques commonly used to improve Mg-Zn alloy materials include addition of other elements, surface modification, heat treatment, plastic processing, rapid solidification, combination of various technologies, etc. Among these methods, surface modification is considered as a major category, including chemical transformation, anodic oxidation, electrochemical deposition, plasma spraying, ion implantation, physical vapor deposition, laser technology, sol-gel and other methods. It has been proved by many researchers that the properties of Mg-Zn alloy can be improved effectively by one or more techniques combined with suitable parameters. The principles of these improved technologies are summarized, the effects are illustrated with examples, and the limitations as biodegradable vascular scaffolds are explored.

The surface modification is the main method in the improved technology. Through the mechanical, physical, chemical and biological-chemical method in preparation of surface coating, this technique has simple preparation method, does not affect performance alloy itself and can improve the overall performance alloy. It is outstanding in improving the initial corrosion resistance of alloys. However, many methods have shortcomings such as high brittleness and loose structure. The addition of some other metals or rare earth elements, heat treatment, plastic processing, rapid solidification can also effectively improve the mechanical properties and corrosion resistance of Mg-Zn alloy and enhance its biocompatibility. However, the method of adding elements is expensive, and it is difficult to control the uniform surface corrosion. Heat treatment and plastic processing can not fully control the galvanic corrosion in the alloy. Rapid solidification can refine grain size and reduce impurities, but the alloy still has different degrees of oxidation. The combination of a variety of methods can be used to check and fill gaps, which has a more prominent advantage in improving the overall performance of alloy.

Finally, the future development of biodegradable Mg-Zn alloy scaffolds is prospected.

KEY WORDS: bioresorbable vascular scaffolds; Mg-Zn alloy; improved technology; biocompatibility; surface modification

随着人民生活水平的提高,冠心病的发病率呈上升趋势,且越来越年轻化,冠心病已成为威胁人类生命的主要疾病之一。1977年,Gruntzig首次应用经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)救治一例难治性心绞痛患者^[1],从此开启了冠心病治疗的新时代。但PTCA有一严重并发症——期高再狭窄率,这限制了PTCA技术的发展。为了解决这一并发症,心脏支架被发现、应用和发展起来^[2],这是治疗冠心病的一项重大突破性创造,大大降低了心血管事件的死亡率。到目前为止,冠状动脉支架的发展经历了球囊血管成形术、裸金属支架、第一代药物洗脱支架、第二代药物洗脱支架、无聚合物或聚合物可吸收的药物洗脱支架、生物可降解血管支架(Bioresorbable Vascular Scaffold, BVS)的演变^[3]。目前国内市场主要使用药物洗脱支架,然而,与这些支架使用相关的并发症,

如损害内皮功能、晚期支架血栓形成和再狭窄等,成为限制其进一步被长期广泛应用的巨大阻力^[4-5]。近年来,生物可降解血管支架的应用呈上升趋势,它可以给血管提供临时支撑,同时还能释放抗增殖药物限制过度反应,克服了传统药物洗脱支架永久留在体内的局限,使血管有可能愈合并恢复其正常的生理功能,被誉为介入心脏病学第四次革命^[6]。

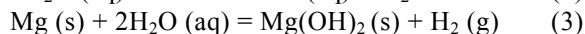
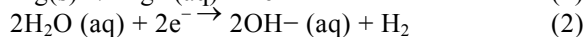
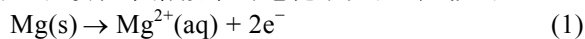
在20多年的BVS研究中,聚合物和金属镁这两类材料被广泛研究。目前用于BVS的聚合物材料主要是聚乳酸(PLA)、聚左旋乳酸(PLLA)以及聚羟基乙酸/聚乳酸共聚物(PGLA),它们的降解产物为H₂O和CO₂,对人体非常安全^[7],其生物相容性是毋庸置疑的。然而,径向支撑不足^[8-9]、支架显影能力差^[9-10]、支架内血栓形成的风险较高^[11]等潜在应用风险限制了它的进一步开发。与之相比,金属镁作为支

架材料的优势逐渐显现出来。目前, 用作生物材料研究的镁合金主要有镁铝合金、镁锌合金、镁稀土合金等^[12]。铝元素潜在的神经毒性、某些稀土元素过量导致的肝毒性^[13], 使其在研制开发中受限。锌元素由于其良好的生物相容性和生物安全性, 近年来越来越受到专家们的关注。本文介绍了生物可降解镁 (Mg) 锌 (Zn) 合金支架材料的生物相容性、几种常见的镁锌合金改性方法及其优缺点, 并对生物可降解镁锌合金支架未来发展进行了展望。

1 作为可降解材料, 金属镁、锌元素本身的优越性及局限性

1.1 镁

在镁锌合金中, 首先用于可降解支架研究的金属材料是镁。镁及其合金因其良好的生物安全性、生物相容性和机械性能, 在生物可降解支架领域受到广泛关注^[14]。镁是人体细胞内液中含量第二的金属阳离子, 仅次于钾, 作为人体必需的金属元素之一, 在维持生命活动中发挥着重要作用。镁对身体无害, 成人每天推荐的摄入量为 240~420 mg, 这几乎是其他作为主要潜在植入材料如铁和锌推荐摄入量的 50 倍^[15]; 它还是 600 多种酶的辅助因子, 比如它参与磷酸基转移过程 (包括需要产生能量 ATP 的反应)、维持 DNA 和 RNA 聚合酶的正确结构和活性、参与 DNA 的修复过程, 它在细胞的生长和繁殖方面发挥重要作用, 生理范围内的 Mg^{2+} 对维持基因组和遗传稳定至关重要^[16]; 此外, 它作为天然的钙拮抗剂, 还可以阻碍钙去极化反应, 使血管舒张^[13]; 它也可以改善葡萄糖和胰岛素稳态或脂质代谢^[17]; 镁还能降低机体对氧自由基的敏感性, 改善人体内皮功能并抑制血小板功能^[18]。体内缺乏镁可能增加患冠心病、糖尿病、高血压、脑血管病的风险。综上, 镁是一种可降解的潜在医用植入金属材料。然而, 镁合金的腐蚀程度较高, 且出现了析氢反应, 限制了镁合金在可降解材料中的进一步应用^[19]。镁在水溶液中的电化学反应公式如下:



1.2 锌

锌所具有的良好生物相容性、理想的腐蚀速率和优异的力学性能, 使其在可降解支架材料的研究中迅速受到广泛关注。锌是人体中含量第二丰富的微量元素, 它在抗氧化应激和抗炎反应中都发挥重要作用^[20], 它可以通过产生活性氧 (ROS) 来减少细菌的黏附和生长^[21]。此外, 锌也是参与细胞生长、修复和增殖的多种金属酶的辅助因子^[20-22]; 它还与抗病毒免疫有关。缺锌可导致不良心血管事件发生率增加、伤口愈

合延迟和免疫功能受损^[20,23-26]。然而, 纯锌合金柔软、易碎, 机械强度较低^[27], 而且其细胞毒性较大, 高浓度的 Zn^{2+} 能诱导细胞凋亡或坏死、或破坏细胞内信号通路^[28], 限制了其在可降解材料中的进一步发展。

2 可降解 Mg-Zn 合金材料加工改性方法

在众多可降解镁合金血管支架材料的研究中, 镁锌合金作为新兴成员, 由于其良好的性能, 在国内外研究中都受到广泛关注。镁锌合金在性能上也有相互促进的作用。从镁合金的角度来看, 锌在镁合金中的固溶率为 6.2%, 对镁合金具有固溶强化和时效强化作用, 它被证明是镁合金有效的晶粒细化剂、强化剂, 提高了镁合金的塑性加工能力^[29]; 而且, 在镁中添加锌还可以减轻铁、镍等杂质引起的腐蚀^[15]。从锌合金的角度来看, 由于镁对生物体的耐受性更高, 镁的添加有望改善纯锌合金的力学性能和细胞毒性作用^[27,30], 使其达到预期水平。但是, 镁锌合金支架材料仍存在降解产物局部高浓度、支架的力学性能和降解速率可控机制等问题, 这些弊端都还需要进一步解决。通过适当的改进技术不仅能保留原有合金基体的优良性, 而且还有望达到不同临床应用要求的特定性能。许多研究人员已经采用多种方法改进 Mg-Zn 合金, 以求达到理想的可降解支架要求。下面介绍几种常见的改性方法。

2.1 加入稀土元素和/或其他金属元素

稀土元素 (RE) 族由镧系稀土元素、钪 (Sc)、钇 (Y) 共 17 种元素组成, 它们具有许多优良的性能, 使其迅速成为专家们研究生物可吸收支架材料的重要材料。它有潜在的抗癌作用^[31]; 在熔炼过程中, 可清除合金中的杂质, 起到净化合金的作用^[32]; 许多研究表明, 它可以优化 Mg-Zn 合金的力学性能和腐蚀性能, 提高其生物相容性^[32-34]。此外, 在基于生物安全性和生物相容性的基础上加入其他金属元素, 也有望提高 Mg-Zn 合金的力学性能和耐腐蚀性。Dziuba 等^[35]将制作的 Mg-0.96Zn-0.21Zr-0.3RE (ZEK100 镁合金) 植入兔子体内, 评估同一动物模型在 9 个月和 12 个月内的长期降解行为和生物相容性, 尽管植入周围受合金影响产生严重不良反应, 但植入动物内脏器官并未发现功能衰减, 此外, 合金在起初降解缓慢, 后期加速, 12 个月后几乎完全降解, 这符合临床对可降解植入物的降解性能要求。1993 年, Luo 等^[36]首次报道了 Mg-Zn-Y 合金体系中的稳定二十面体准晶相 (I 相), I 相具有高硬度、高耐蚀性、低界面能等有用的性质^[37], 一些人通过添加其他元素、表面改性、挤压的方式来改善 Mg-Zn-Y 合金的整体性能, 如采用多种技术结合制作了 Mg-Zn-Y-Nd、Mg-Zn-

Y-Nd-Zr 等合金^[38-39], 已被证明能有效改善其机械性能和腐蚀性能。此外, 还可以加入其他金属元素来改善镁锌合金的力学性能, 如 Mg-Zn-Mn、Mg-Zn-Sn-Sr^[40-41]等。

由上可知, 通过添加其他元素有利于净化合金、形成稳定相来改善合金耐腐蚀性, 赋予合金新元素的优势性能, 提高其生物相容性, 而且该技术制备方式相对简单, 操作容易, 是提高镁锌合金性能的重要途径。但该方法可能会损害合金本身的机械性能和生物相容性^[42], 还不易控制合金表面均匀被腐蚀, 而且添加元素越多, 成本越大, 过量元素还有可能产生毒性反应^[43]。因此, 采用微合金化、材料素化或与其他改性技术协同应用有望减少贵重、稀有元素的使用, 在未来科研工作中具有广阔前景。

2.2 表面改性

表面改性就是在保持材料原有性能的前提下, 人为地在材料表面制备一层或多层与基体组成、结构及性能均有差异的表面层。对镁锌合金而言, 表面改性的主要目的是构建具有良好表面生物相容性和防腐性的无机物涂层或可降解高分子涂层。改性后的合金不仅对机体无不良影响, 还能隔绝腐蚀性离子与合金直接接触, 从而起到对合金的保护作用, 进而改善合金的整体性能^[44]。近几十年发展起来的此类表面改性方法包括机械、物理、化学和生物化学方法^[45]。目前常见的用于镁锌合金表面制备的表面改性方法有^[15,44-48]化学转化、阳极氧化、化学沉积与电沉积、等离子喷涂、离子注入、物理气相沉积、激光技术、溶胶-凝胶等。

2.2.1 化学转化

化学转化是指采用化学或电化学方法对合金表面进行处理, 从而增强合金钝化性的表面涂层技术。目前研究较多的用于镁锌合金的化学转化膜主要有氟化膜和磷化膜。Jiang 等^[49]制备具有氟化镁(MgF_2)涂层的镁锌合金(Mg-3Zn-0.5%Zr), 并将 $\text{MgF}_2/\text{Mg-Zn-Zr}$ 植入兔体内, 探讨涂覆 MgF_2 涂层的镁合金在兔体内的降解性能和生物相容性。结果显示, MgF_2 能有效降低Mg-Zn-Zr在体内的降解速率, 抑制腐蚀, 延缓镁离子的释放, 同时涂层本身的生物性能表现出良好的生物相容性和生物活性。Wang 等^[50]以Mg-Zn-Y-Nd合金为材料, 首先将合金置于NaOH溶液中进行碱处理, 再进行氟化物处理, 结果显示, 经过两步碱氟处理的合金, 可以有效地去除基体表面的第二相, 有效地防止电偶腐蚀引起的严重点蚀。Xu 等^[51]通过磷化工艺在Mg-Mn-Zn合金表面制作了多孔网状磷酸氢钙($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)涂层, 结果显示, Ca-P涂层显著改善了该合金的表面细胞相容性和耐腐蚀性。Song 等^[52]通过电沉积在Mg-Zn合金上制成了水解磷酸氢钙(DCPD)、羟基磷灰石(HA)和氟

化羟基磷灰石(FHA)表面涂层, 探究其对合金整体性能的影响, 结果显示, 3种涂层均能显著改善合金腐蚀性能, FHA最稳定(见图1), 是一种很有前途的应用材料。

化学转化膜能很好地改善合金的耐腐蚀性, 但其厚度大都较薄, 制备过程中易生成杂质, 合金表面易受点蚀而致降解速度后期加快^[53]。在临床上, 氟化膜通常被用作多种涂层后的预处理技术^[54]或制作成复合涂层; 而磷化物涂层由于脆性较高, 易被分解^[53], 主要用于骨植入材料。

2.2.2 阳极氧化

阳极氧化是通过把金属或合金作为阳极, 置于特定电解液中电解, 阳极上产生的氧气会形成与基底金属黏附的氧化层的一种表面改性方法^[55], 该金属氧化物层能提高合金的耐腐蚀性、耐磨性和电阻^[56]。Pompa 等^[57]将AZ31B(Mg-3Al-1Zn)、AZ91E(Mg-9Al-1Zn)、ZK60A(Mg-6Zn-0.45Zr)3种镁合金在20V恒定电压、10℃温度下, 使用钨作为阴极材料, 使用由乙醇和有机酸混合物组成的专有电解液进行30min的阳极氧化, 使用标准三电极腐蚀池进行电化学测量、试验细胞活力测定(MTS)分析法评估镁合金释放的金属离子对细胞活性的影响, 结果显示, 阳极氧化技术能改善合金的腐蚀性能, 提高细胞相容性。

微弧氧化(MAO)也称为等离子体电解氧化或阳极火花氧化, 属于阳极氧化的一种^[58]。但它对传统阳极氧化工艺进行了改善^[59], 将工作区引入高压放电区, 在合金基体表面生成与基体结合牢固的氧化陶瓷涂层^[60]。Kröger 等^[61]采用MAO方法处理WE43(Mg-4Y-3RE)和ZX00(Mg-1Zn-1Ca)2种合金, 静态和动态试验结果均表明, 与未处理的合金相比, 处理后的2种合金上都显示出较低的血小板黏附性, 耐腐蚀性也得到改善, 且ZX00合金的整体性能较WE43更好。MAO涂层对合金性能的影响不仅取决于合金本身或电解质的性质, 同时也受到电流密度、电流模式、反应时间和电位等参数的影响^[62-65]。Ly 等^[65]在Mg-4.71Zn-0.6Ca合金上制备了不同电流模式(单极性、双极性和混合电流模式)下的微弧氧化涂层, 发现不同电流模式下形成的涂层均由一个外层多孔层和内部致密层组成, 且与合金基体结合紧密。研究结果显示, 不同电流模式下的MAO处理均可显著提高合金的耐腐蚀性, 混合模式下制备的合金的耐蚀性最好(见图2和表1); 此外, 混合模式下的涂层还有助于促进磷灰石的形成, 使镁合金的生物活性也得到了提高。与其他涂层相比, MAO涂层的多孔结构使其与基体的黏合强度更高^[63], 然而, MAO涂层的多孔结构也易加速腐蚀性离子对合金基体的腐蚀, 限制其耐腐蚀性能的进一步提高^[66-67]。因此, 许多研究者试图通过添加其他元素、制作复合涂层等方法来

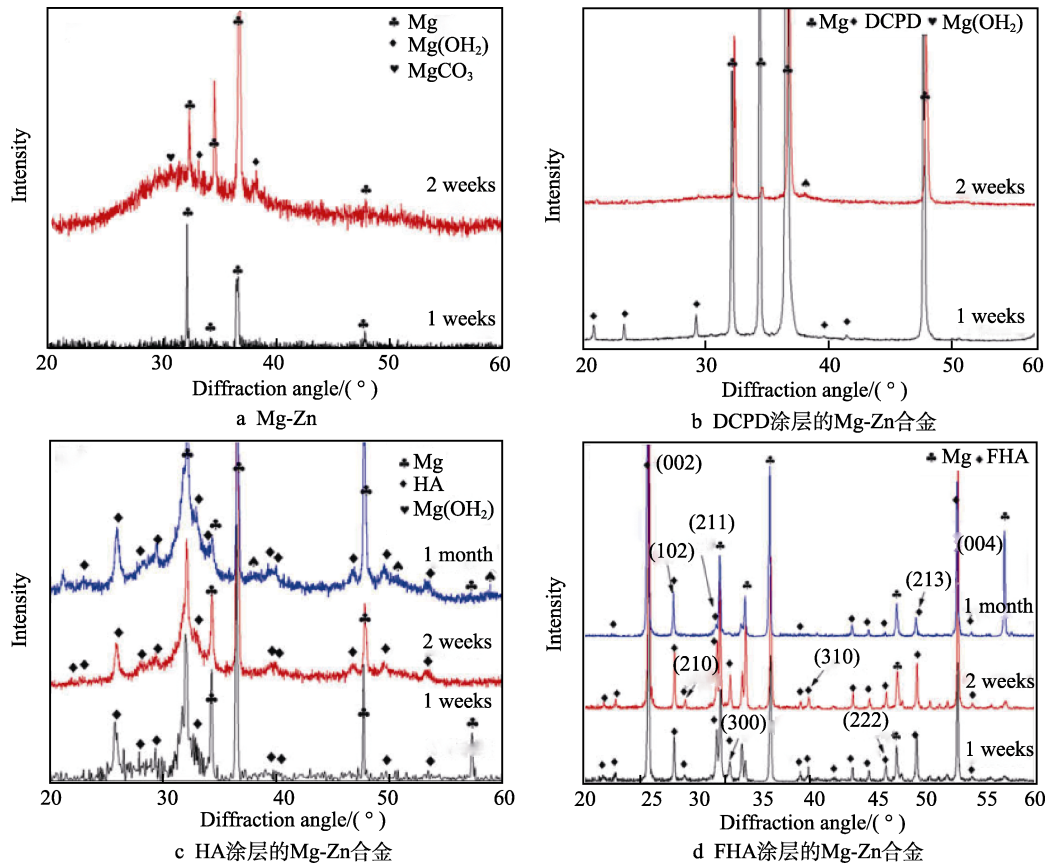


图 1 m-SBF 浸没前后有无 Ca-P 涂层的变质镁锌合金的 XRD 分析^[52]
Fig.1 XRD of the degraded Mg-Zn alloy with and without Ca-P coatings after immersion in m-SBF:
a) Mg-Zn; b) DCPD-coated Mg-Zn; c) HA-coated Mg-Zn; d) FHA-coated Mg-Zn^[52]

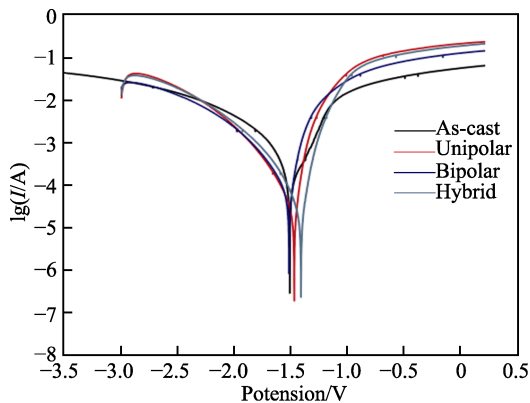


图 2 涂层和铸态镁合金的动电位极化曲线^[65]
Fig.2 Potentiodynamic polarization curves of the coatings and as-cast Mg alloy^[65]

表 1 镀层及铸态镁合金动态电位极化试验数据^[65]
Tab.1 Data of the coatings and as-cast Mg alloy for potentiodynamic polarization test^[65]

Materials	E_{corr} (vs. SSCE)/V	J_{corr} ($\mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$)	β_a ($\text{mV}\cdot\text{dec}^{-1}$)	β_c ($\text{mV}\cdot\text{dec}^{-1}$)	R_p ($\Omega\cdot\text{cm}^2$)
As-cast	-1.515	91.4	282	53	210.7
Unipolar	-1.477	19.4	84	170	1 260.8
Bipolar	-1.522	24.0	97	209	1 131.8
Hybrid	-1.417	16.2	85	160	1 486.7

改善其耐腐蚀性。Chen 等^[68]在 MAO 涂层中添加铜 (Cu) 元素, 不仅增加了原合金的耐腐蚀性, Cu 的添加还提高了合金的抗菌性能和生物相容性。Shang 等^[67]通过 MAO 技术制备了微弧氧化/氧化石墨烯 (MAO/GO) 复合涂层, 发现其能封闭 MAO 涂层微孔, 使表面更光滑、元素分布更均匀, 耐腐蚀性明显提高。然而, MAO 涂层硬度高、脆性大, 单独使用无法满足合金用作血管支架所需的弹性变形要求^[53], 而在复合涂层的制备中有广阔前景。

2.2.3 离子注入

离子注入就是在真空中, 将经过加速的、要掺杂的离子溅射到目标合金表面, 从而形成一个结合紧密且具有特殊性质的表面层, 以改变合金的表面性质, 该技术提供了不改变合金整体性能、不受热力学限制的情况下, 将不同物种引入合金的可能性^[69], 主要注入类型包括金属离子注入、气体离子注入、双离子注入。Xian 等^[42]将 ZK60 镁合金在能量为 200 keV 的条件下, 分别注入 1×10^{16} 、 5×10^{16} ions/cm² 的羧基离子, 结果显示, 注入羧基离子后的合金力学性能和耐腐蚀性都得到了明显改善; 此外, 利用 MC3T3 成骨细胞进行了体外细胞毒性试验, 发现处理后的样品具有较高的活性和良好的生物相容性。离子注入可以在一定程度上改善合金的耐腐蚀性和生物相容性等, 然后其

操作要求高,设备复杂,价格昂贵,难以与其他合成技术结合,不适合广泛应用。

等离子体浸没离子注入(PIII)是一种低成本且快速的技术,在低注入能量下就能有较高的效率,还能与其他沉积方法相结合,操作简易,主要用于处理复杂形状样品^[70]。Jamesh等^[71]研究了锆和氧等离子体离子注入对ZK60镁合金在模拟体液中腐蚀行为的影响,结果显示,锆、氧或者锆氧等离子体离子注入对合金的耐腐蚀性提高均有一定改善,但浸泡30 h后,对照样品和注入样品上都出现裂纹,表明PIII是一种改善ZK60镁合金初始耐蚀性的有效方法。

2.2.4 电化学沉积

电化学沉积是指在外电场作用下,待涂覆的合金作阴极,通过电解质溶液中正负离子迁移发生的氧化还原反应,使电解液中的离子沉积在合金表面形成镀层的技术。Guan等^[72]在Mg-4.0Zn-1.0Ca-0.6Zr合金表面采用碱热预处理、电沉积和碱热后处理相结合的新工艺制备了羟基磷灰石(HA)涂层。研究结果显示,在生物降解的早期(<24 h),HA涂层的合金样品的降解速度比未涂层的样品慢(图3)、自腐蚀电位($E_{\text{corr}}=1.51\text{ V}$)比未涂HA的样品高(1.72 V);与未涂覆样品相比,HA涂层降低了模拟溶液(SBF)的 Mg^{2+} 和pH变化;HA涂层样品的成纤维细胞的细胞相对增值率(RGR%)略高于未涂层样品。Prakash等^[73]采用纳米电火花加工工艺,在Mg-Zn-Mn合金上成功地沉积了含有纳米羟基磷灰石(nHA)的涂层,涂层显著改善了合金的机械腐蚀性能,降低了镁合金的降解速率,而且含有nHA的涂层还改善了Mg-Zn-Mn合金的生物相容性,并提供了优异的细胞附着、生长、增殖和分化活性。电沉积具有简便、经济、高效的优点^[74],通过改变电解质溶液浓度和电流电压等参数即可调整涂层厚度和形貌,电沉积后的合金也具有更好

的机械性能。但电化学沉积后的表面也具有较粗糙、结合力相对较差^[44,48,53]、高应力耐受性差等缺点。

2.2.5 等离子喷涂

等离子喷涂技术是采用由直流电驱动的等离子电弧作为热源,将合金材料加热到熔融或半熔融状态,并以高速喷向经过预处理的合金表面而形成附着牢固的表面层的方法。作为一种新兴的表面改性方法,它易于制备,并且可以使基体表面具有耐磨、耐蚀、耐高温氧化等性能。它在生物医学应用中具有许多优势,比如膜化学、良好的涂层附着力、保形和无针孔薄膜、渗透性好等,使其得到广泛探索^[75]。Mahato等^[76]开发了一种新的镁-锌-钙合金(BM),并使用空气等离子喷涂沉积羟基磷灰石(BMH)和生物活性玻璃(BMG)涂层。电化学试验表明,与BM相比,BMH和BMG具有更好的耐腐蚀性;在这些样品中,BMG的腐蚀电流密度(J_{corr})(68 μA)和 E_{corr} (-296 mV)最低,表明其体外耐腐蚀性优于BMH;此外,涂层还明显增强了合金样品上的磷灰石沉淀能力;在成熟新西兰大白兔身上进行的体内试验显示,对心脏、肾脏和肝脏以及免疫反应未发现不良影响,表明其生物相容性也较好。

2.2.6 其他

还有许多表面改性技术在可降解合金领域得到广泛应用。例如,Rakesh等^[77]评估了激光表面改性对Mg-Zn-Gd-Nd合金的影响,从微观结构、表面硬度、润湿性和体外降解等方面进行研究。结果显示,熔融区晶粒细化约96%,并在基体中重新分布了第二相,同时由于晶粒细化,激光熔融区的显微硬度增加,记录到的最大硬度为95HV;此外,虽然该技术增加了样品的表面粗糙度,但亲水性得到明显改善;多种测量方法还证实了激光表面改性提高了合金的耐腐蚀性。

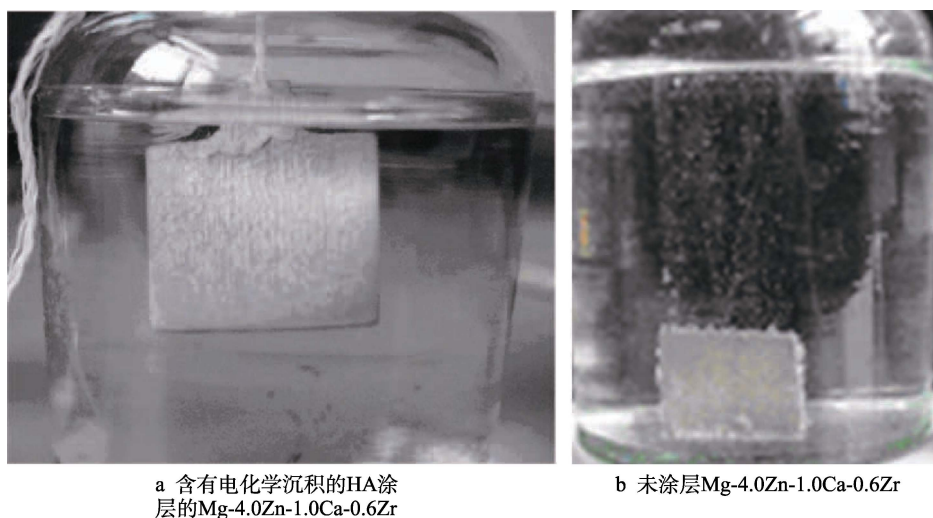


图3 将合金样品浸入SBF溶液后立即拍照所得^[72]

Fig.3 Alloy samples photographed immediately after immersing in SBF solution:
a) HA-coated Mg-4.0Zn-1.0Ca-0.6Zr; b) uncoated Mg-4.0Zn-1.0Ca-0.6Zr (wt.%)^[72]

复合涂层可以结合多种涂层的优点, 有望同时满足可降解镁锌合金的多种需求, 在未来合金的表面改性领域有很大市场。Gao 等^[78]采用 MAO 技术在 Mg-Zn-Ca 合金表面制备多孔涂层的中间层, 以提高蜂胶层的结合强度, 用溶胶-凝胶法将 Mg-Zn-Ca 浸入含有蜂胶和聚乳酸的溶液中, 在 40 °C 温度下制备复合涂层。研究结果显示, 溶胶-凝胶层能够有效填充 MAO 涂层的孔隙 (图 4), 而且由于这个特点, 复合涂层样品的腐蚀电流密度降低了近 2 个数量级, 在 SBF 溶液中, 腐蚀电位正移 240 mV, 浸泡试验结果也表明, 该复合镀层能有效抑制镁合金 pH 值的快速升高, 提高镁合金的耐蚀性; 细胞培养试验显示, 复合涂层还能促进细胞黏附和增殖, 表现出良好的生物相容性。Feng 等^[79]采用微弧氧化法和浸涂法在 Mg-Zn-Ca 合金表面联合制备了 PDA/MAO-HA (用掺 HA 颗粒的微弧氧化涂层作为内涂层, 聚多巴胺 (PDA) 膜作为外涂层) 复合涂层, 试验结果证明表面改性后的合金耐腐蚀性和生物相容性都得到了明显的改善。

综上可知, 化学转化膜的形成能很好地改善合金的耐腐蚀性, 有效防止电偶腐蚀引起的点蚀, 还能改善合金生物相容性和生物活性。阳极氧化和由此基础上发展起来的微弧氧化技术能与基体结合更加紧密, 合理制备下能有效改善合金耐腐蚀性、力学性能, 提高生物相容性, 但受电流、电压、温度等参数影响较大。离子注入技术操作技术难度大、成本高, 但 PIII 具有操作简单且成本低等优势, 尤其适用于改善合金初始耐蚀性。电化学沉积技术同样受一些参数如电解质溶液浓度、电流电压的影响, 改变参数可调整表面涂层的厚度、形貌, 但处理后的表面较粗糙, 结合力和高应力耐受性欠佳。等离子喷涂是表面改性中的一种新型方法, 能有效改善合金机械性能、耐腐蚀性和生物相容性, 具有巨大的发展潜力。复合涂层可以发挥每一层涂层的优点来处理镁锌合金作为支架的不利性能, 应用最广泛, 但最为复杂。此外, 化学转化膜、MAO 涂层等无机物涂层尽管硬度高、制备简便,

但多脆性大, 易结构松散, 若出现支架内再狭窄或其他血管问题需要使用球囊导管扩张等治疗时, 支架易脆产生碎片堵塞血管^[44,48,53]。因此, 尽管表面改性在可降解合金改进技术领域有很大优势, 但若应用到临床实际中, 还有很多问题需要解决。

2.3 热处理

热处理是合金通过加热、保温和冷却等手段, 形成金属间沉淀来提高合金性能的热加工工艺, 它可改变合金微观结构, 使金属元素重新分布^[80-81], 从而改变合金的腐蚀行为, 通常包括退火、固溶处理、淬火和时效硬化等过程^[82]。Lu 等^[81]研究了 37 °C 下经不同热处理的 Mg-3Zn-0.3Ca 合金在模拟体液 (SBF) 中的生物腐蚀行为, 通过浸泡试验和电化学测量方法进行检测, 发现第二相体积分数和晶粒尺寸是控制该合金生物腐蚀速率的关键因素, 单一晶粒尺寸的减小或第二相体积分数的减小都不能很好地改善合金耐腐蚀性, 本研究在 420 °C 下热处理 24 h 的合金中观察到最小腐蚀速率, 此时合金具有平衡的第二相体积分数和晶粒尺寸 (图 5)。Ji 等^[83]对 Mg-35Zn-3Ca 合金进行不同时间的热处理和人工时效, 以降低其降解速率。结果显示, 170 °C 热处理 5 h 以 310 °C 人工退火处理 48 h 组表面可见最细、最均匀的网状结构, 腐蚀速率为 2.32 m/(cm²·d), 耐腐蚀效果最好; 溶血试验评估发现短期血液反应中没有毒性, 生物相容性较好。Ibrahim 等^[82]研究了热处理对 Mg-1.2Zn-0.5Ca 合金显微组织、力学性能和腐蚀性能的影响。研究结果显示, 在热处理的 Mg-1.2Zn-0.5Ca 合金的腐蚀表面上形成了生物相容性的羟基磷灰石 (HA) 和氢氧化镁 (Mg(OH)₂) 团聚体; 热处理中第二相析出物的精细分散导致更均匀的腐蚀行为和更高的耐腐蚀性, 经热处理后合金的腐蚀速率降低到铸态合金的一半; 时效硬化时间为 2~5 h 是热处理工艺有效提高 Mg-1.2Zn-0.5Ca 合金机械性能和降低其腐蚀速率的合适范围, 时效硬化持续时间的减少或进一步增加对机械性能的影响并无提高。

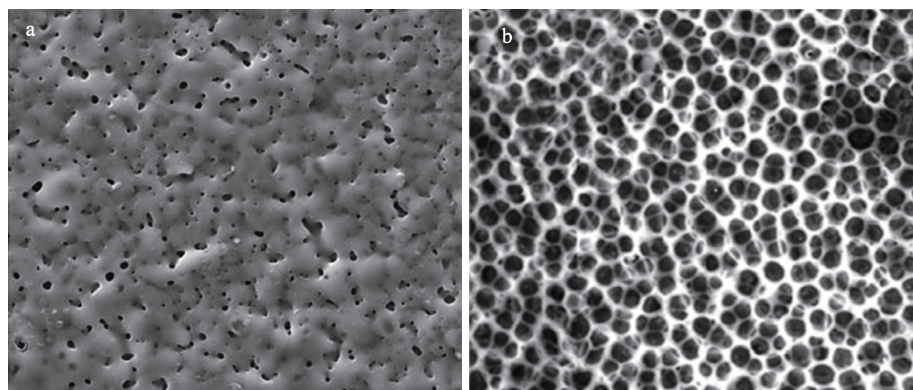
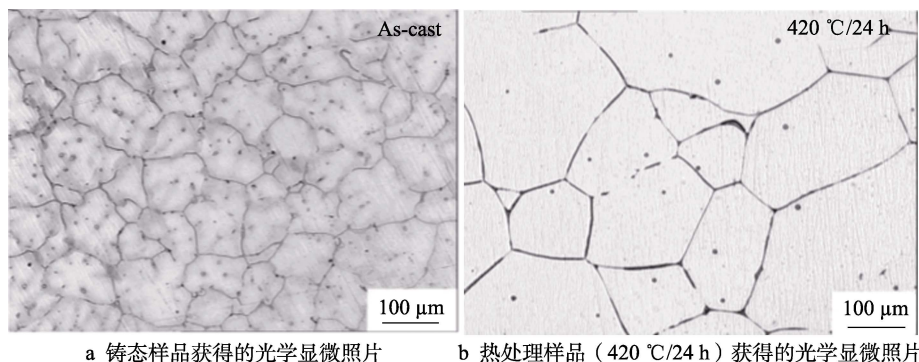


图 4 微弧氧化图层形貌 (a), 复合涂层形貌 (b)^[78]

Fig.4 Morphology of MAO coating (a), morphology of composite coatings (b)^[78]



a 铸态样品获得的光学显微照片

b 热处理样品 (420 °C/24 h) 获得的光学显微照片

图 5 热处理后的微观结构变化 (晶粒尺寸和第二相数量) [81]

Fig.5 Microstructure changes (grain size and amount of second phases) upon heat treatment: a) optical micrographs obtained from the as-cast sample; b) optical micrographs obtained from the heat-treated samples (420 °C/24 h) [81]

因此, 热处理后能显著优化合金的第二相分布以及晶粒尺寸, 增强合金耐腐蚀性和改善合金力学性能, 但要注意热处理工艺的选择。热处理对参数要求也较高, 最佳微观结构与最差微观结构的处理参数可能只有细微变化, 过热或加热温度过低都对机械性能、耐腐蚀性产生不利影响。同时也要注意合金本身的纯净度, 杂质过多易造成加热或淬火等不均匀, 导致加工后的合金硬度不均匀, 也不利于合金整体性能的改善。所以在进行热处理改进合金性能时, 这些问题必须要严格把控。

2.4 塑性加工

利用塑性变形而使合金成形的加工方法称为塑性加工。常见的塑性变形方法有常规挤压、常规轧制, 还有等通道转角挤压 (ECAP)、高压扭转 (HPT)、多向锻造 (MDF) 之类的大塑性变形技术 [84]。塑性变形能够细化晶粒、强化结晶结构, 改善合金的力学性能和耐腐蚀性 [85-86]。Ehsan 等 [86] 采用多道次等通道转角挤压工艺, 在不同温度下获得了超细晶 ZK60 镁合金, 显微组织观察发现, ECAP 后形成了平均尺寸为 600 nm 的等轴超细晶粒 (UFG) 结构, 晶粒显著细化, 同时平行于挤压方向的原挤压纤维组织被一个新的强度更高的组织组分取代。与未处理的合金相比, UFG 样品中的晶粒细化和组织改性组合导致机械不对称行为显著减少; 机械性能也得到了明显增强, 断裂伸长率提高约 100%, 同时保持了相对较高的拉伸强度。在磷酸盐缓冲溶液电解液中进行的开路电位、动电位和失重测量表明, 由于腐蚀状态从原样品中的局部点蚀转变为更均匀的腐蚀模式, UFG 合金的耐腐蚀性有所提高, 浸没样品的压缩试验也表明, UFG 样品的机械完整性损失率有所减少。Mizelli-Ojdic 等 [87] 将几种 Mg-Zn 合金进行热 HPT 处理, 后续再进行热处理, 研究了处理后合金的性能。先通过 HPT 处理诱导晶粒细化以及溶质重新分布, 再进行热处理, 通过微粒再分布和位错损失, 以消除内应力。研究结果显示, 强度的增加与位错、沉淀生成以

及产生空位形成的团聚体均有关, 由于温度诱导的动态恢复, 延展性也得到显著加强, 机械性能明显改善, 热 HPT 处理还实现了初级沉淀的溶解, 致使腐蚀速率降低。

塑性加工技术同样在细化晶粒和优化第二相方面具有独特优势, 还可以显著改善材料的强度、韧性、疲劳寿命、生物相容性等。大塑性变形技术作用更强, 但更复杂、成本更高。目前该技术已在部分生物医疗、电力交通、航空航天等领域取得了较好的效果 [88], 但在医用可降解支架材料的制备、加工、应用中的一些理论和实践问题还有待进一步探究。不过从长远来看, 该技术应用在可降解血管支架领域具有广阔的应用前景。

2.5 快速凝固

快速凝固技术指凝固速度比常规铸造凝固速度快得多 (一般为 $10^5 \sim 10^6$ K/s) 的一种凝固过程。快速冷却可以细化晶粒, 还能减少杂质或其他重金属元素的有害影响以及可能导致微电偶腐蚀的沉淀相的影响 [89], 该技术通常通过生成亚稳相 (非晶、准晶、微晶和纳米晶) 来改善合金的性能。Zhang 等 [90] 采用铜模注射铸造法, 通过快速凝固成功制备了直径为 2 mm 的 Mg-6Zn-1Mn (ZM61 镁合金) 合金材料。由于形成了非常细小的枝晶 (图 6) 和基体中析出了强化 MgZn_2 相, 快速凝固 ZM61 镁合金的力学性能显著提高, 极限强度从 335 MPa 提高到 460 MPa; 此外, 枝晶更细的 Mg-6Zn-1Mn 合金还有更多的晶界 (晶粒的边缘与相邻晶粒形成晶界, 是应力集中的地方, 是影响强度降低的关键) 屏障来抑制腐蚀的传播, 快速凝固处理的 ZM61 镁合金的腐蚀穿透率仅为挤压 ZK60 镁合金的 1/40, 耐腐蚀性也得到明显改善。Yuan 等 [91] 研究了凝固过程中冷却速度对 1-TCP/Mg-2Zn-0.5Ca 复合材料微观结构和体外腐蚀行为的影响, 试验结果表明, 冷却速度越快, 复合材料的晶粒尺寸和第二相颗粒更细化, 组织更加均匀, 更易形成稳定且致密的

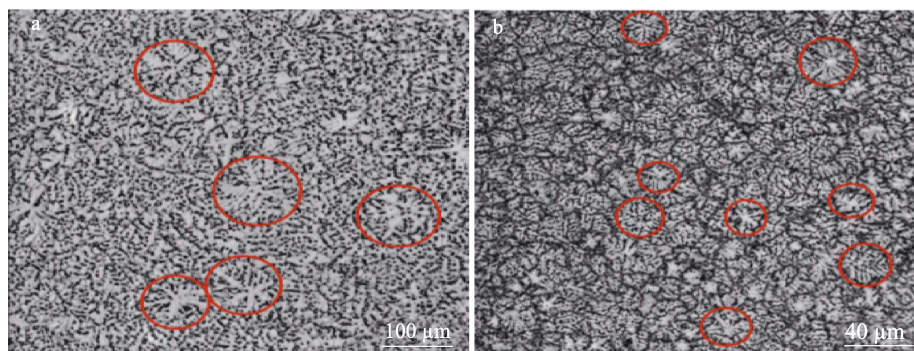


图 6 铸态 ZM61 合金的显微组织, 平均枝晶细胞尺寸约为 $200\ \mu\text{m}$ (a);

快速凝固 ZM61 合金的显微组织, 平均枝晶细胞尺寸约为 $25\ \mu\text{m}$ (b) [90]

Fig.6 Microstructure of as-cast ZM61 alloys: average dendrite cell size as the circle shown was approximately $200\ \mu\text{m}$ (a); microstructure of rapid solidification ZM61 alloys: average dendrite cell size as the circle shown was approximately $25\ \mu\text{m}$ (b) [90]

腐蚀产物层, 表现出更好的耐腐蚀性。

由此可知, 快速凝固处理可以显著改善镁锌合金的力学性能和耐腐蚀性, 还能形成新的强化相。有研究还证明由该技术获得的合金性能在铸造成所需的几何形状后改善的性能仍不会改变[92]。快速凝固技术需要考虑的主要问题是冷却速度或过冷度, 尽管采用实验室测试方法已经有了一定的研究, 但还存在许多问题和不足, 因此还有很多重要的理论和试验工作要做。

2.6 其他

除上述方法外, 还有很多其他方法用于改善镁锌合金的性能。例如, 亚快速凝固是介于快速凝固与常规凝固的过渡区, 冷却速度在 $10^0\sim 10^3\ \text{K/s}$ 范围内液态金属的结晶过程[93]。Wang 等[94]采用亚快速凝固工艺制备了 Mg-Zn-Y-Nd 和 Mg-Y-Gd-Nd 合金, 研究结果显示, 与铸态试样相比, 亚快速凝固处理后合金晶粒显著细化 ($700\ \mu\text{m}$ 降至约 $15\ \mu\text{m}$)、分布更加均匀, 在 SBF 溶液中耐腐蚀性显著提高。Hu 等[95]采用粉末冶金法制备了 3 种合金 (质量分数, Mg-10Zn、Mg-20Zn、Mg-30Zn), 研究不同锌含量对合金性能的影响, 结果显示, Mg-20Zn 的总体性能最好。Guan 等[96]通过铸造、轧制和热处理等工艺制作了镁-锌-锆合金 (ZSr41 镁合金), 并在 $175\ ^\circ\text{C}$ 下进行 8 h 时效处理, 处理后的合金机械性能得到明显改善, 在 SBF 中浸泡还显示出一种循环进行的降解模式, 在点蚀和局部腐蚀之间交替进行, 降解率明显降低。

3 分析与讨论

本文介绍了许多改善镁锌合金整体性能的改进技术。但是单独使用某一种改性方式很难同时满足临床上对生物可吸收镁锌合金支架的实际应用需求。因此, 目前多采用多种技术联合的方式, 尽可能发挥每种技术的优势, 相互补充, 才有望达到最佳临床效果[53,75]。而且, 尽管这些技术在试验阶段大都取得了

较好的研究结果, 但是人体内生物环境极其复杂, 体外环境与其相比还有很大差距, 因此还需要使用动物模型和人体进行长期研究。笔者认为, 理想的可降解支架改性方式应至少包括以下几种特点:

1) 能够合理调节合金的腐蚀性能、控制腐蚀速率和腐蚀均匀性。理想的改性方式能有效提高镁锌合金材料的耐腐蚀性, 调控其降解速度。早期降解速度慢, 待发挥完作用后加速降解是对可降解镁锌合金用作支架材料的基本要求之一, 但当前镁锌合金仍存在降解速度过快、不均匀降解等问题, 致使早期降解产物大量堆积、生物力学完整性被破坏, 易对机体造成不良影响。

2) 能够有效改善合金机械性能。对于心血管支架, 理想的材料应具有更高的延展性和中等强度, 即伸长率 $>20\%$ [97], 而且, 经改进所获得的镁锌合金性能在制成所需的管状外形后仍不会发生变化。

3) 生物相容性良好。形成表面涂层或改变合金微观结构后, 合金仍具有良好的生物相容性。所制成的涂层在降解过程中产生降解产物对身体无毒性作用, 还能释放抗增殖药物来减缓病变周围的新内膜组织。此外, 合金在降解过程中, 应能够在没有任何不良影响的情况下消除腐蚀产物, 并避免可能导致局部或系统性损伤或炎症反应的宿主反应。

4) 成本低, 便于制作。可降解镁锌合金支架的优越性使其成为心脏血管支架未来发展方向。有数据显示, 我国一年要用掉近 150 万个心脏支架, 而且发病年龄趋向年轻化, 因此市场对其需求是迫切的。当前由于可降解材料的特殊性, 可降解支架均为进口, 且价格高昂。因此, 开发低成本、高成效且可以尽快大规模生产的可降解镁锌合金支架是必然趋势。

参考文献:

- [1] GRUNTZIG A. Transluminal Dilatation of Coronary-

- Artery Stenosis[J]. *Lancet*, 1978, 1(8058): 263.
- [2] CASTERELLA P J, TEIRSTEIN P S. Prevention of Coronary Restenosis[J]. *Cardiology in Review*, 1999, 7(4): 219-231.
- [3] MCKAVANAGH P, ZAWADOWSKI G, AHMED N, et al. The Evolution of Coronary Stents[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2018, 16(3): 219-228.
- [4] TORRADO J, BUCKLEY L, DURÁN A, et al. Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 71(15): 1676-1695.
- [5] KUGIYAMA K, YASUE H, OKUMURA K, et al. Nitric Oxide Activity is Deficient in Spasm Arteries of Patients with Coronary Spastic Angina[J]. *Circulation*, 1996, 94(3): 266-271.
- [6] TENEKECIOGLU E, FAROOQ V, BOURANTAS C V, et al. Bioresorbable Scaffolds: A New Paradigm in Percutaneous Coronary Intervention[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2016, 16: 38.
- [7] ANG Hui ying, HUANG Ying ying, LIM S T, et al. Mechanical Behavior of Polymer-Based vs. Metallic-Based Bioresorbable Stents[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2017, 9(Suppl 9): S923-S934.
- [8] TOONG D W Y, TOH H W, NG J C K, et al. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(10): 3444.
- [9] TENEKECIOGLU E, SERRUYS P W, ONUMA Y, et al. Randomized Comparison of Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold and Mirage Microfiber Sirolimus-Eluting Scaffold Using Multimodality Imaging[J]. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2017, 10(11): 1115-1130.
- [10] WAN AHMAD W A, NAKAYOSHI T, MAHMOOD ZUHDI A S, et al. Different Vascular Healing Process between Bioabsorbable Polymer-Coated Everolimus-Eluting Stents Versus Bioresorbable Vascular Scaffolds via Optical Coherence Tomography and Coronary Angioscopy (the ENHANCE Study: ENdothelial Healing Assessment with Novel Coronary tEchnology)[J]. *Heart and Vessels*, 2020, 35(4): 463-473.
- [11] MONTONE R A, NICCOLI G, DE MARCO F, et al. Temporal Trends in Adverse Events After Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold Versus Everolimus-Eluting Metallic Stent Implantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Circulation*, 2017, 135(22): 2145-2154.
- [12] YIN Zheng-zheng, QI Wei-chen, ZENG Rong-chang, et al. Advances in Coatings on Biodegradable Magnesium Alloys[J]. *Journal of Magnesium and Alloys*, 2020, 8(1): 42-65.
- [13] CHEN Yang, DOU Jin-he, YU Hui-jun, et al. Degradable Magnesium-Based Alloys for Biomedical Applications: The Role of Critical Alloying Elements[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2019, 33(10): 1348-1372.
- [14] LI Ling-yu, CUI Lan-yue, ZENG Rong-chang, et al. Advances in Functionalized Polymer Coatings on Biodegradable Magnesium Alloys - a Review[J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 79: 23-36.
- [15] RIAZ U, SHABIB I, HAIDER W. The Current Trends of Mg Alloys in Biomedical Applications—A Review[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2019, 107(6): 1970-1996.
- [16] DE BAAIJ J H F, HOENDEROP J G J, BINDELS R J M. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease[J]. *Physiological Reviews*, 2015, 95(1): 1-46.
- [17] VOLPE S L. Magnesium in Disease Prevention and Overall Health[J]. *Advances in Nutrition*, 2013, 4(3): 378S-383S.
- [18] SHECHTER M. Magnesium and Cardiovascular System [J]. *Magnesium Research*, 2010, 23(2): 60-72.
- [19] GRAY-MUNRO J E, SEGUIN C, STRONG M. Influence of Surface Modification on Their *In Vitro* Corrosion Rate of Magnesium Alloy AZ31[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, 91A(1): 221-230.
- [20] CHOI S, LIU Xian, PAN Zui. Zinc Deficiency and Cellular Oxidative Stress: Prognostic Implications in Cardiovascular Diseases[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(7): 1120-1132.
- [21] HU H, ZHANG W, QIAO Y, et al. Antibacterial Activity and Increased Bone Marrow Stem Cell Functions of Zn-Incorporated TiO₂ Coatings on Titanium[J]. *Acta Biomaterialia*, 2012, 8(2): 904-915.
- [22] MERSON D, BRILEVSKY A, MYAGKIKH P, et al. The Functional Properties of Mg-Zn-X Biodegradable Magnesium Alloys[J]. *Materials*, 2020, 13(3): 544.
- [23] BOWEN P K, SHEARER E R, ZHAO Shan, et al. Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: From Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2016, 5(10): 1121-1140.
- [24] SU Ying-chao, COCKERILL I, WANG Ya-dong, et al. Zinc-Based Biomaterials for Regeneration and Therapy [J]. *Trends in Biotechnology*, 2019, 37(4): 428-441.
- [25] LIN Pei-hui, SERMERSHEIM M, LI Hai-chang, et al. Zinc in Wound Healing Modulation[J]. *Nutrients*, 2017, 10(1): 16.
- [26] READ S A, OBEID S, AHLENSTIEL C, et al. The Role of Zinc in Antiviral Immunity[J]. *Advances in Nutrition*, 2019, 10(4): 696-710.
- [27] LI H F, XIE X H, ZHENG Y F, et al. Development of Biodegradable Zn-1X Binary Alloys with Nutrient Alloying Elements Mg, Ca and Sr[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 10719.
- [28] KATARIVAS LEVY G, GOLDMAN J, AGHION E. The Prospects of Zinc as a Structural Material for Biodegradable Implants—A Review Paper[J]. *Metals*, 2017, 7(10): 402.
- [29] BOEHLERT C J, KNITTEL K. The Microstructure, Tensile Properties, and Creep Behavior of Mg-Zn Alloys

- Containing 0-4.4wt.% Zn[J]. Materials Science and Engineering: A, 2006, 417(1-2): 315-321.
- [30] HAASE H, HEBEL S, ENGELHARDT G, et al. The Biochemical Effects of Extracellular Zn^{2+} and other Metal Ions are Severely Affected by Their Speciation in Cell Culture Media[J]. Metallomics, 2015, 7(1): 102-111.
- [31] DAI Yu-cheng, LI Jian, LI Jie, et al. Effects of Rare Earth Compounds on Growth and Apoptosis of Leukemic Cell Lines[J]. In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal, 2002, 38(7): 373.
- [32] LIU Jia-ning, BIAN Dong, ZHENG Yu-feng, et al. Comparative *in Vitro* Study on Binary Mg-RE (Sc, Y, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb and Lu) Alloy Systems[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 102: 508-528.
- [33] GAO Ming, NA Di, NI Xiang-qiao, et al. The Mechanical Property and Corrosion Resistance of Mg-Zn-Nd Alloy Fine Wires *in Vitro* and *in Vivo*[J]. Bioactive Materials, 2021, 6(1): 55-63.
- [34] SONG Xiao-zhen, CHANG Lei, WANG Jun, et al. Investigation on the *in Vitro* Cytocompatibility of Mg-Zn-Y-Nd-Zr Alloys as Degradable Orthopaedic Implant Materials[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2018, 29: 1-12.
- [35] DZIUBA D, MEYER-LINDENBERG A, SEITZ J M, et al. Long-Term *in Vivo* Degradation Behaviour and Biocompatibility of the Magnesium Alloy ZEK100 for Use as a Biodegradable Bone Implant[J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9(10): 8548-8560.
- [36] LUO Zhi-ping, ZHANG Shao-qing, TANG Ya-li, et al. Quasicrystals in As-Cast Mg-Zn-RE Alloys[J]. Scripta Metallurgica et Materialia, 1993, 28(12): 1513-1518.
- [37] LEE J Y, LIM H K, KIM D H, et al. Effect of Volume Fraction of Quasicrystal on the Mechanical Properties of Quasicrystal-Reinforced Mg-Zn-Y Alloys[J]. Materials Science and Engineering: A, 2007, 449-451: 987-990.
- [38] DU B N, XIAO Z P, QIAO Y X, et al. Optimization of Microstructure and Mechanical Property of a Mg-Zn-Y-Nd Alloy by Extrusion Process[J]. Journal of Alloys and Compounds, 2019, 775: 990-1001.
- [39] LAN An-yi, HUO Li-fang. Effect of Substitution of Minor Nd for Y on Mechanical and Damping Properties of Heat-Treated Mg-Zn-Y-Zr Alloy[J]. Materials Science and Engineering: A, 2016, 651: 646-656.
- [40] WEN Ya-feng, LIU Qing-shan, ZHAO Wei-kang, et al. *In Vitro* Studies on Mg-Zn-Sn-Based Alloys Developed as a New Kind of Biodegradable Metal[J]. Materials, 2021, 14(7): 1606.
- [41] LIU Xi-wei, SUN Jian-ke, ZHOU Fei-yu, et al. Micro-Alloying with Mn in Zn-Mg Alloy for Future Biodegradable Metals Application[J]. Materials & Design, 2016, 94: 95-104.
- [42] WEI Xian, LIU Pin-duo, MA Su-jie, et al. Improvement on Corrosion Resistance and Biocompatibility of ZK60 Magnesium Alloy by Carboxyl Ion Implantation[J]. Corrosion Science, 2020, 173: 108729.
- [43] DING Yun-fei, WEN Cui-e, HODGSON P, et al. Effects of Alloying Elements on the Corrosion Behavior and Biocompatibility of Biodegradable Magnesium Alloys: A Review[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2(14): 1912-1933.
- [44] 张源, 郑瑞宁, 刘芸, 等. 生物医用镁合金表面改性涂层研究进展[J]. 表面技术, 2022, 51(8): 146-155.
- ZHANG Yuan, ZHENG Rui-ning, LIU Yun, et al. Research Progress on Surface Modification Coatings of Biomedical Magnesium Alloys[J]. Surface Technology, 2022, 51(8): 146-155.
- [45] YAN Xin-xin, CAO Wei, LI Hao-huan. Biomedical Alloys and Physical Surface Modifications: A Mini-Review[J]. Materials, 2021, 15(1): 66.
- [46] YANG Jing-xin, CUI Fu-zhai, LEE I S. Surface Modifications of Magnesium Alloys for Biomedical Applications[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2011, 39(7): 1857-1871.
- [47] TIAN Peng, LIU Xuan-yong. Surface Modification of Biodegradable Magnesium and Its Alloys for Biomedical Applications[J]. Regenerative Biomaterials, 2015, 2(2): 135-151.
- [48] 胡怡娟, 毕衍泽, 何东磊, 等. 可生物降解镁及镁合金表面改性研究进展[J]. 表面技术, 2019, 48(9): 11-19.
- HU Yi-juan, BI Yan-ze, HE Dong-lei, et al. Research Progress on Surface Modification of Biodegradable Magnesium and Magnesium Alloys[J]. Surface Technology, 2019, 48(9): 11-19.
- [49] JIANG Hong-feng, WANG Jing-bo, CHEN Min-fang, et al. Biological Activity Evaluation of Magnesium Fluoride Coated Mg-Zn-Zr Alloy *in Vivo*[J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 75: 1068-1074.
- [50] WANG Pei, LIU Jing, SHEN Shi, et al. *In Vitro* and *in Vivo* Studies on Two-Step Alkali-Fluoride-Treated Mg-Zn-Y-Nd Alloy for Vascular Stent Application: Enhancement in Corrosion Resistance and Biocompatibility[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2019, 5(7): 3279-3292.
- [51] XU Li-ping, PAN Feng, YU Guo-ning, et al. *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of the Surface Bioactivity of a Calcium Phosphate Coated Magnesium Alloy[J]. Biomaterials, 2009, 30(8): 1512-1523.
- [52] SONG Yang, ZHANG Shao-xiang, LI Jia-nan, et al. Electrodeposition of Ca-P Coatings on Biodegradable Mg Alloy: *In Vitro* Biomineralization Behavior[J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(5): 1736-1742.
- [53] ZHANG Zhao-qi, YANG Yong-xin, LI Jing-an, et al. Advances in Coatings on Magnesium Alloys for Cardiovascular Stents - a Review[J]. Bioactive Materials, 2021, 6(12): 4729-4757.
- [54] ZOMORODIAN A, BRUSCIOTTI F, FERNANDES A, et al. Anti-Corrosion Performance of a New Silane

- Coating for Corrosion Protection of AZ31 Magnesium Alloy in Hank's Solution[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2012, 206(21): 4368-4375.
- [55] PARK R S, KIM Y K, LEE S J, et al. Corrosion Behavior and Cytotoxicity of Mg-35Zn-3Ca Alloy for Surface Modified Biodegradable Implant Material[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2012, 100B(4): 911-923.
- [56] BALA SRINIVASAN P, BLAWERT C, DIETZEL W. Effect of Plasma Electrolytic Oxidation Treatment on the Corrosion and Stress Corrosion Cracking Behaviour of AM50 Magnesium Alloy[J]. *Materials Science and Engineering: A*, 2008, 494(1-2): 401-406.
- [57] POMPA L, RAHMAN Z U, MUNOZ E, et al. Surface Characterization and Cytotoxicity Response of Biodegradable Magnesium Alloys[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, 49: 761-768.
- [58] MA W H, LIU Y J, WANG W, et al. Improved Biological Performance of Magnesium by Micro-Arc Oxidation[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research Revista Brasileira De Pesquisas Medicas e Biologicas*, 2015, 48(3): 214-225.
- [59] SAJI V S. Superhydrophobic Surfaces and Coatings by Electrochemical Anodic Oxidation and Plasma Electrolytic Oxidation[J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2020, 283: 102245.
- [60] CHEN Fei, ZHOU Hai, YAO Bin, et al. Corrosion Resistance Property of the Ceramic Coating Obtained through Microarc Oxidation on the AZ31 Magnesium Alloy Surfaces[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2007, 201(9-11): 4905-4908.
- [61] KRÖGER N, KOPP A, STAUDT M, et al. Hemocompatibility of Plasma Electrolytic Oxidation (PEO) Coated Mg-RE and Mg-Zn-Ca Alloys for Vascular Scaffold Applications[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2018, 92: 819-826.
- [62] PAN Y K, CHEN C Z, WANG D G, et al. Microstructure and Biological Properties of Micro-Arc Oxidation Coatings on ZK60 Magnesium Alloy[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2012, 100B(6): 1574-1586.
- [63] LIN Xiao, TAN Li-li, ZHANG Qiang, et al. The in Vitro Degradation Process and Biocompatibility of a ZK60 Magnesium Alloy with a Forsterite-Containing Micro-Arc Oxidation Coating[J]. *Acta Biomaterialia*, 2013, 9(10): 8631-8642.
- [64] YOU Qiong-ya, YU Hui-jun, WANG Hui, et al. Effect of Current Density on the Microstructure and Corrosion Resistance of Microarc Oxidized ZK60 Magnesium Alloy[J]. *Biointerphases*, 2014, 9(3): 31009.
- [65] LY X N, YANG S. Influence of Current Mode on Microstructure and Corrosion Behavior of Micro-Arc Oxidation (MAO) Biodegradable Mg-Zn-Ca Alloy in Hank's Solution[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2019, 358: 331-339.
- [66] 李华芳, 郑宜星, 王鲁宁. 可降解医用金属功能化表面改性研究进展[J]. *材料导报*, 2021, 35(1): 1168-1176.
- LI Hua-fang, ZHENG Yi-xing, WANG Lu-ning. Research Progress on Functional Surface Modification of Biodegradable Metals[J]. *Materials Reports*, 2021, 35(1): 1168-1176.
- [67] SHANG Wei, WU Fang, WANG Yuan-yuan, et al. Corrosion Resistance of Micro-Arc Oxidation/Graphene Oxide Composite Coatings on Magnesium Alloys[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(13): 7262-7270.
- [68] CHEN Jun-xiu, ZHANG Yi, IBRAHIM M, et al. *In Vitro* Degradation and Antibacterial Property of a Copper-Containing Micro-Arc Oxidation Coating on Mg-2Zn-1Gd-0.5Zr Alloy[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, 179: 77-86.
- [69] WU Guo-song, IBRAHIM J M, CHU P K. Surface Design of Biodegradable Magnesium Alloys—A Review [J]. *Surface and Coatings Technology*, 2013, 233: 2-12.
- [70] ZHAO Ying, WONG S M, WONG H M, et al. Effects of Carbon and Nitrogen Plasma Immersion Ion Implantation on in Vitro and in Vivo Biocompatibility of Titanium Alloy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2013, 5(4): 1510-1516.
- [71] JAMESH M I, WU Guo-song, ZHAO Ying, et al. Effects of Zirconium and Oxygen Plasma Ion Implantation on the Corrosion Behavior of ZK60 Mg Alloy in Simulated Body Fluids[J]. *Corrosion Science*, 2014, 82: 7-26.
- [72] GUAN R G, JOHNSON I, CUI T, et al. Electrodeposition of Hydroxyapatite Coating on Mg-4.0Zn-1.0Ca-0.6Zr Alloy and in Vitro Evaluation of Degradation, Hemolysis, and Cytotoxicity[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100(4): 999-1015.
- [73] PRAKASH C, SINGH S, PABLA B S, et al. Synthesis, Characterization, Corrosion and Bioactivity Investigation of Nano-HA Coating Deposited on Biodegradable Mg-Zn-Mn Alloy[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2018, 346: 9-18.
- [74] MBUGUA N S, KANG Min, ZHANG Yin, et al. Electrochemical Deposition of Ni, NiCo Alloy and NiCo-Ceramic Composite Coatings—A Critical Review [J]. *Materials*, 2020, 13(16): 3475.
- [75] YANG Jing-xin, CUI Fu-zhai, LEE I S, et al. Plasma Surface Modification of Magnesium Alloy for Biomedical Application[J]. *Surface and Coatings Technology*, 2010, 205: S182-S187.
- [76] MAHATO A, DE M, BHATTACHARJEE P, et al. Role of Calcium Phosphate and Bioactive Glass Coating on in Vivo Bone Healing of New Mg-Zn-Ca Implant[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2021, 32(5): 1-20.
- [77] RAKESH K R, BONTA S, RAMESH M R, et al. Degradation, Wettability and Surface Characteristics of Laser Surface Modified Mg-Zn-Gd-Nd Alloy[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2020, 31(5): 1-10.

- 1-15.
- [78] GAO J H, SHI X Y, YANG B, et al. Fabrication and Characterization of Bioactive Composite Coatings on Mg-Zn-Ca Alloy by MAO/Sol-Gel[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2011, 22(7): 1681-1687.
- [79] FENG Ya-shan, MA Xun, CHANG Lei, et al. Characterization and Cytocompatibility of Polydopamine on MAO-HA Coating Supported on Mg-Zn-Ca Alloy[J]. *Surface and Interface Analysis*, 2017, 49(11): 1115-1123.
- [80] LIU Cheng-long, XIN Yun-chang, TANG Guo-yi, et al. Influence of Heat Treatment on Degradation Behavior of Bio-Degradable Die-Cast AZ63 Magnesium Alloy in Simulated Body Fluid[J]. *Materials Science and Engineering: A*, 2007, 456(1-2): 350-357.
- [81] LU Y, BRADSHAW A R, CHIU Y L, et al. Effects of Secondary Phase and Grain Size on the Corrosion of Biodegradable Mg-Zn-Ca Alloys[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, 48: 480-486.
- [82] IBRAHIM H, KLARNER A D, POORGANJI B, et al. Microstructural, Mechanical and Corrosion Characteristics of Heat-Treated Mg-1.2Zn-0.5Ca (wt.%) Alloy for Use as Resorbable Bone Fixation Material[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2017, 69: 203-212.
- [83] JI J H, PARK I S, KIM Y K, et al. Influence of Heat Treatment on Biocorrosion and Hemocompatibility of Biodegradable Mg-35Zn-3Ca Alloy[J]. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2015, 2015: 1-10.
- [84] 崔磊, 唐昌平, 李权, 等. 镁-稀土合金塑性变形技术研究进展[J]. *中国有色金属学报*, 2022, 32(12): 3632-3648.
- CUI Lei, TANG Chang-ping, LI Quan, et al. Research Progress of Plastic Deformation Technology of Magnesium-Rare Earth Alloy[J]. *The Chinese Journal of Nonferrous Metals*, 2022, 32(12): 3632-3648.
- [85] CHOI H Y, KIM W J. Effect of Thermal Treatment on the Bio-Corrosion and Mechanical Properties of Ultrafine-Grained ZK60 Magnesium Alloy[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2015, 51: 291-301.
- [86] MOSTAED E, HASHEMPOUR M, FABRIZI A, et al. Microstructure, Texture Evolution, Mechanical Properties and Corrosion Behavior of ECAP Processed ZK60 Magnesium Alloy for Biodegradable Applications[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2014, 37: 307-322.
- [87] MIZELLI-OJDANIC A, HORKY J, MINGLER B, et al. Enhancing the Mechanical Properties of Biodegradable Mg Alloys Processed by Warm HPT and Thermal Treatments[J]. *Materials*, 2021, 14(21): 6399.
- [88] 任伟杰, 林金保. 大塑性变形技术在工业领域的应用研究进展[J]. *材料导报*, 2015, 29(7): 89-94.
- REN Wei-jie, LIN Jin-bao. Industrial Application of Severe Plastic Deformation Technology[J]. *Materials Review*, 2015, 29(7): 89-94.
- [89] AGHION E, JAN L, MESHI L, et al. Increased Corrosion Resistance of the AZ80 Magnesium Alloy by Rapid Solidification[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2015, 103(8): 1541-1548.
- [90] ZHANG H J, ZHANG D F, MA C H, et al. Improving Mechanical Properties and Corrosion Resistance of Mg-6Zn-Mn Magnesium Alloy by Rapid Solidification[J]. *Materials Letters*, 2013, 92: 45-48.
- [91] YUAN Qiang, HUANG Y, LIU De-bao, et al. Effects of Solidification Cooling Rate on the Corrosion Resistance of a Biodegradable B-TCP/Mg-Zn-Ca Composite[J]. *Bioelectrochemistry*, 2018, 124: 93-104.
- [92] HAKIMI O, AGHION E, GOLDMAN J. Improved Stress Corrosion Cracking Resistance of a Novel Biodegradable EW62 Magnesium Alloy by Rapid Solidification, in Simulated Electrolytes[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, 51: 226-232.
- [93] 朱世杰, 杨卿, 白小波, 等. 亚快速凝固 Mg7Zn3Y(-Zr) 合金的组织演化及凝固动力学[J]. *稀有金属材料与工程*, 2008, 37(7): 1157-1162.
- ZHU Shi-jie, YANG Qing, BAI Xiao-bo, et al. Microstructures and Solidification Behavior of Sub-Rapidly Solidified Mg7Zn3Y(-Zr) Alloys[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*, 2008, 37(7): 1157-1162.
- [94] WANG Jun, WANG Li-guo, GUAN Shao-kang, et al. Microstructure and Corrosion Properties of as Sub-Rapid Solidification Mg-Zn-Y-Nd Alloy in Dynamic Simulated Body Fluid for Vascular Stent Application[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2010, 21(7): 2001-2008.
- [95] HU Yun-peng, GUO Xuan, QIAO Yang, et al. Preparation of Medical Mg-Zn Alloys and the Effect of Different Zinc Contents on the Alloy[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2022, 33(1): 9.
- [96] GUAN Ren-guo, CIPRIANO A F, ZHAO Zhan-yong, et al. Development and Evaluation of a Magnesium-Zinc-Strontium Alloy for Biomedical Applications — Alloy Processing, Microstructure, Mechanical Properties, and Biodegradation[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2013, 33(7): 3661-3669.
- [97] ERINC M, SILLEKENS W, MANNENS R G T M, et al. Applicability of Existing Magnesium Alloys as Biomedical Implant Materials[M]. New York: TMS, 2009: 209-214.

责任编辑: 万长清