

研究综述

## 钛合金表面主-被动抑菌改性方法研究进展

朱凯悦<sup>1,2a</sup>, 朱丽娜<sup>1</sup>, 底月兰<sup>2a\*</sup>, 王海斗<sup>1,2b</sup>, 段天南<sup>1,2a</sup>

(1.中国地质大学(北京)工程技术学院, 北京 100083; 2.陆军装甲兵学院 a.装备再制造技术国防科技重点实验室 b.机械产品再制造国家工程研究中心, 北京 100072)

**摘要:** 钛合金材料具有良好的耐腐蚀性、抗疲劳性和生物相容性, 被广泛用于医疗领域, 特别是可植入器械。医疗器械的型号多样、结构复杂、局部尺寸较小, 且在使用过程中会接触多种媒介, 极易黏附污渍, 导致微生物的聚集, 引发器械感染, 安全、可靠的医疗器械是提高救治效率的关键。从细菌生长机制出发, 将现有金属材料表面抑菌改性方法归纳为两大类: 依靠抗菌涂层主动杀菌的改性方式和控制表面润湿性的被动抑制细菌黏附的改性方式。采用主动改性方式, 虽然能从根本上杀死细菌, 但是在实际应用中这些杀菌剂存在耐药性、成本高、生物毒性等问题。被动改性方式无法直接杀死细菌, 一旦表面被细菌定植, 就会失去抑菌效果。为了实现医疗器械表面高效、长时、安全的清洁, 研究者提出主-被动协同抑菌改性方法, 将化学杀菌方法与抗黏附抑菌方法相结合, 充分发挥 2 种方法的优势, 这是未来研究的重点。

**关键词:** 钛合金; 医疗器械; 表面改性; 抑菌; 超疏水表面; 纳米粒子

**中图分类号:** TG174.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-3660(2024)01-0001-14

**DOI:** 10.16490/j.cnki.issn.1001-3660.2024.01.001

## Research Progress of Active-passive Antibacterial Modification of Titanium Alloy Surface

ZHU Kaiyue<sup>1,2a</sup>, ZHU Lina<sup>1</sup>, DI Yuelan<sup>2a\*</sup>, WANG Haidou<sup>1,2b</sup>, DUAN Tiannan<sup>1,2a</sup>

(1. College of Engineering and Technology, China University of Geosciences Beijing, Beijing 100083, China;

2. a. National Key Laboratory for Remanufacturing, b. National Engineering Research Center for Remanufacturing, Academy of Army Armored Forces, Beijing 100072, China)

**ABSTRACT:** Titanium alloy materials have good corrosion resistance, fatigue resistance and biocompatibility, and are widely used in the medical field, especially in implantable devices. Medical equipment has a variety of models, complex structures and small local dimensions. When exposed to various media during use, they are easy to attach stains, causing microbial aggregation and equipment infection. At present, in clinical practice, implant infection can only be treated through revision surgery, which not only generates expensive medical costs, but also brings great pain to patients. Therefore, safe and reliable medical equipment is the key to improve treatment efficiency. Based on this, starting from the growth mechanism of bacteria, the research status of antibacterial surface modification of titanium alloy medical devices was introduced, the research progress of preparing surface materials with good antibacterial activity was discussed, and the basic principles of two existing antibacterial surface

收稿日期: 2022-11-08; 修订日期: 2023-04-28

Received: 2022-11-08; Revised: 2023-04-28

基金项目: 国家自然科学基金 (52175207, 52275218)

Fund: National Nature Science Foundation of China (52175207, 52275218)

引文格式: 朱凯悦, 朱丽娜, 底月兰, 等. 钛合金表面主-被动抑菌改性方法研究进展[J]. 表面技术, 2024, 53(1): 1-14.

ZHU Kaiyue, ZHU Lina, DI Yuelan, et al. Research Progress of Active-passive Antibacterial Modification of Titanium Alloy Surface[J]. Surface Technology, 2024, 53(1): 1-14.

\*通信作者 (Corresponding author)

modification methods were summarized, namely, active antibacterial surface modification methods that could directly kill contact bacteria and passive antibacterial surface modification methods that could resist bacterial adhesion. The surface modification methods of active sterilization can be divided into contact type and release type. Antimicrobial peptides (AMP), quaternary ammonium compounds (QACs) and chlorhexidine (CHX) belong to contact bactericides. Their bactericidal effect is mainly because the cations they carry can combine with the lipids in the bacterial cell membrane, destroy the bacterial cell membrane structure, and affect the permeability of the cell membrane. Antibiotics and inorganic metal nanoparticles are release bactericides, which can continuously release bactericides to the surrounding environment. These substances can further destroy the internal structure of bacteria after entering the bacterial cells. The passive surface modification method is to control the surface wettability and construct super hydrophobic or super hydrophilic surfaces, both of which have been proved to reduce the adhesion of bacteria on the surface. Super hydrophilic surface is usually modified by hydrophilic polymer materials, such as hydrogel, polyethylene glycol (PEG) and zwitterionic polymer. Their high surface energy enables them to closely combine with water molecules in the environment to form an interface hydration layer to further resist bacterial adhesion. However, the stability of these hydrophilic polymers is poor, and they are easy to decompose and fail in complex working environment. The surface with bionic super hydrophobic structure can reduce the contact between substrate and bacterial solution through the air layer trapped in its microstructure, so as to reduce the bacterial adhesion rate. Although the surface modified by active methods can fundamentally kill bacteria, in practical applications, these bactericides have caused problems such as bacterial resistance, high cost, biological toxicity and hemolysis. Passive surface modification does not prevent bacterial adhesion. Once adhesion occurs, the ability to resist bacteria will be lost. In order to overcome the limitations of a single method, it is necessary to design a surface antibacterial modification method with bactericidal and anti-adhesive effects to achieve efficient, long-term and safe cleaning of the surface of medical devices. The researchers have proposed an active-passive synergistic antibacterial modification method. The combination of chemical sterilization and structural bacteriostasis, giving full play to the advantages of the two methods, is the focus of future research.

**KEY WORDS:** titanium alloy; medical equipment; bacteriostasis; surface modification; superhydrophobic surface; nanoparticles

由于金属钛的物理性能接近人体硬组织,其生物相容性优于不锈钢等材料,且具有强大的耐腐蚀性和抗疲劳性,因此钛及钛合金已经成为骨科、心血管科、口腔科等领域可植入物的首选材料。由于钛合金材料表面的抗菌性能较弱,因此容易在植入过程中引发感染及术后炎症。目前,在临床上针对植入物的感染只能通过翻修手术治疗,不仅会产生昂贵的医疗费用,还为患者带来了巨大的痛苦,迄今为止仍无任何治疗策略可以完全清除翻修手术后残留的细菌<sup>[1]</sup>。据统计,在早期的植入物翻修手术中,38%的失败案例由细菌感染所致,而在晚期这一比例也达到了22%<sup>[2]</sup>。研究表明,通过控制细菌的吸附能力和干扰细胞的周期,以控制生物膜的形成是抑菌的关键,制备具有抑菌能力的医疗器械能够有效降低临床手术中的感染率。

针对钛合金表面的抑菌需求,将现有抑菌杀菌方法进行整理总结,介绍几种常见的主、被动抗菌改性方法的特点,以及目前已有的几种主-被动协同杀菌表面改性方法。文中列举了几种改性方法,如图1所示。

## 1 主动杀菌表面改性

主动杀菌表面改性,即与菌液接触时破坏细菌的细胞膜、遗传物质等结构,从而直接杀死细菌,从源

头上起到抑菌作用。主动杀菌方法包括接触式杀菌和释放式杀菌2种,如图2所示<sup>[3]</sup>。

### 1.1 接触式杀菌(阳离子杀菌剂)

目前,常见的钛合金可植入材料表面的接触式杀菌剂有抗菌肽、季铵化合物和氯己定,这3种杀菌剂的杀菌能力源于携带的阳离子,能够在与细菌接触时通过破坏细菌细胞膜的结构,达到杀菌的目的,故也称为阳离子杀菌剂。3种接触式杀菌剂的作用形式及钛合金表面的应用特点见表1<sup>[4-13]</sup>,其作用机制如图3~5所示<sup>[14-16]</sup>。

3种抗菌剂的作用机制都是通过与细菌细胞膜脂质或磷脂的负电荷发生反应,导致细胞膜扰动、受损,形成细胞膜离子通道,使得抗菌剂进入细胞膜体内,导致细菌死亡。其中,抗菌肽的抗菌活性更优秀,但是其合成成本较高,且具有一定的生物毒性;季铵化合物拥有广谱杀菌能力,但是其消毒效力较低、生物相容性较差;氯己定只针对革兰氏阳性菌的消杀作用突出,与人体皮肤的相容性极佳。

1) 抗菌肽(Antimicrobial Peptides, AMPs)。抗菌肽在自然界中广泛存在于生物机体内,它使得生物机体免受自然界的细菌、真菌、病毒、寄生虫等致病病原体的侵袭。抗菌肽由多个氨基酸组成,具有氨基

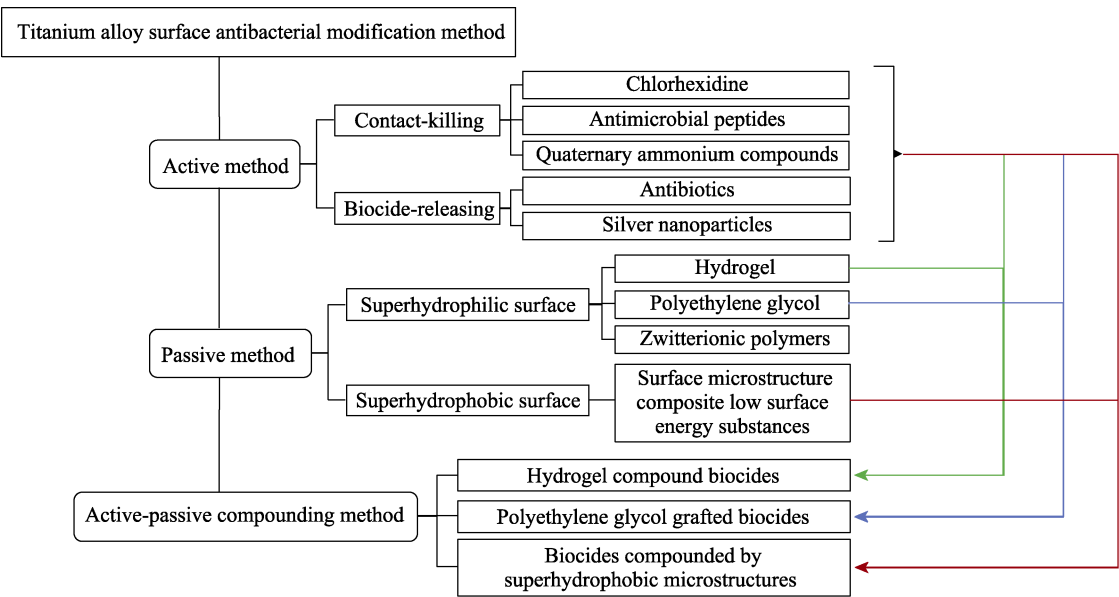


图 1 钛合金表面抑菌改性方法  
Fig.1 Antibacterial modification method of titanium alloy surface

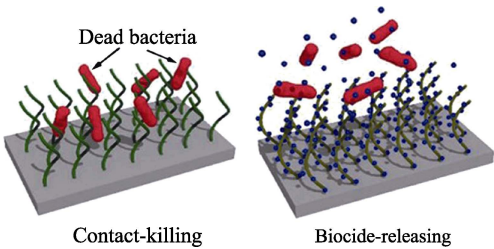


图 2 接触式和释放式主动方法的作用机制示意图<sup>[3]</sup>  
Fig.2 Schematic diagram of the action mechanisms of contact active method and release active method<sup>[3]</sup>

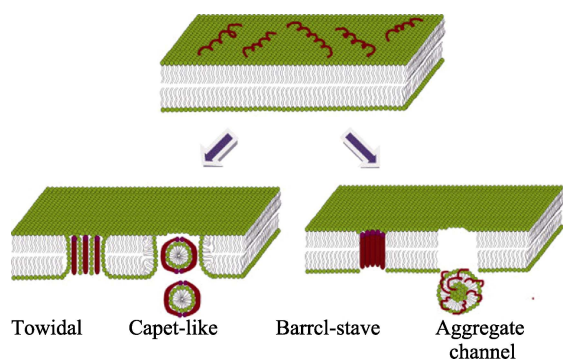
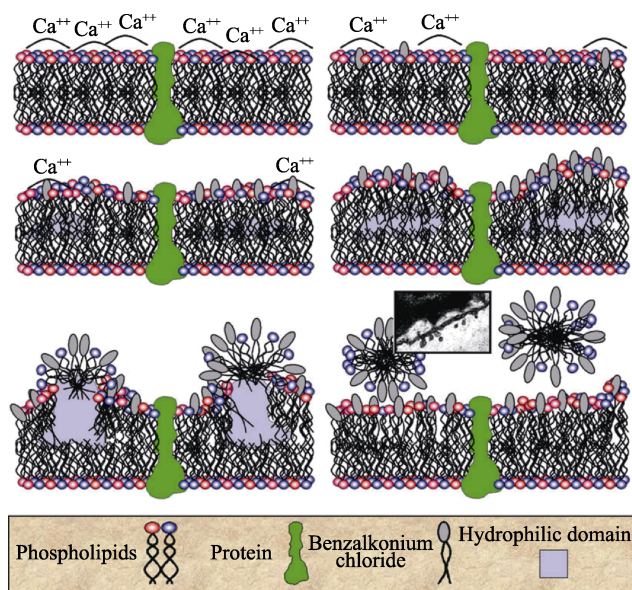
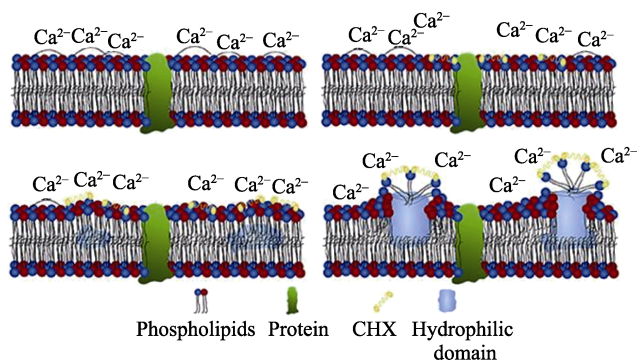
酸二级结构,多带有正电荷<sup>[6]</sup>。抗菌肽相较于抗生素,不易引起细菌耐药问题<sup>[17]</sup>,且在低浓度条件下也能表现出良好的抗菌能力<sup>[18]</sup>。通过物理吸附<sup>[4]</sup>、层层自组装<sup>[5]</sup>等方法在表面直接固定抗菌肽,可以使抗菌肽在短期内大量释放。通过沉积法、共价固定法等固定抗菌肽,可以获得较长效的杀菌效果。通过电沉积法在钛表面沉积抗菌肽 Tet213 钙磷杀菌涂层,能够使改性钛在 30 min 内有效抑制金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的生长,在 24 h 后对铜绿假单胞菌的抑制率仍能达到 77%<sup>[6]</sup>。Xu 等<sup>[7]</sup>用聚多巴胺膜将抗菌肽天蚕素 B 接枝固定在钛表面,在 12~24 h 内对多种细菌的生长均表现出 50%以上的抑制能力,显著降低了感染

率,同时还降低了巨噬细胞的炎症反应,提高了成骨细胞的存活率。抗菌肽的杀菌机制与传统抗生素的杀菌机制截然不同,这使得抗菌肽在应对耐药性问题方面具有良好的发展前景,在某些领域有可能成为抗生素治疗与预防的替代方案<sup>[19]</sup>。由于抗菌肽主要来源于昆虫体内,其合成依赖于序列可控的固相合成,存在价格昂贵、资源有限等问题,且抗菌肽在杀伤细菌细胞的同时也会破坏人体正常细胞的细胞膜<sup>[20]</sup>,这些问题制约了抗菌肽的大规模应用。

2)季铵化合物(Quaternary ammonium compounds, QACs)。季铵化合物是一种阳性离子聚合物,是目前市场上常见的消毒剂和防腐剂成分之一。1935 年,德国药理学家 Gerhard Domagk 首次发现带有长链烷基的季铵化合物具有较强的杀菌功能。在二战时期,德军使用季铵盐处理军服,防止伤口感染<sup>[21]</sup>。随着新冠疫情的暴发,含 QACs 的消毒剂也被发现能够有效阻止环境中 COVID-19 病毒的传播<sup>[22-23]</sup>。QACs 的抗菌作用取决于烷基链的长度、含氟基团的存在和带正电季铵基的数量<sup>[24]</sup>。将季铵化合物修饰到钛合金表面能够赋予其良好的抑菌活性,利用非热等离子体处理,共价结合有机硅季铵盐单体,可以制备出具有良好耐热性的高效杀菌表面,能够降低一半以上的生物

表 1 3 种接触式杀菌剂的作用形式及钛合金表面应用特点

Antibacterial Materials	Preparation method of titanium alloy sterilization surface	Limitations
Antimicrobial Peptides	Adsorption method <sup>[4]</sup> , Layer-by-layer self-assembly <sup>[5]</sup> , Electrodeposition <sup>[6]</sup> , Dopamine modification <sup>[7]</sup> , ...	High price, Limited resources, Biototoxicity
Quaternary ammonium compounds	Solution immersion <sup>[8]</sup> , Non-thermal plasma treatment <sup>[9]</sup> , Phosphonate modification <sup>[10]</sup> , Polymer brush modification <sup>[11]</sup> , ...	Low disinfection efficacy, Low biocompatibility
Chlorhexidine	Glutaraldehyde modification <sup>[12]</sup> , Dopamine modification <sup>[13]</sup> , ...	Low disinfection efficacy, Poor efficacy on fungi and gram-negative bacteria

图3 抗菌肽对细菌的作用机制<sup>[14]</sup>Fig.3 Mechanism of action of antimicrobial peptides on bacteria<sup>[14]</sup>图4 季铵化合物对细菌的作用机制<sup>[15]</sup>Fig.4 Mechanism of action of quaternary ammonium compounds on bacteria<sup>[15]</sup>图5 氯己定对细菌的作用机制<sup>[16]</sup>Fig.5 Mechanism of action of chlorhexidine on bacteria<sup>[16]</sup>

膜代谢水平<sup>[9]</sup>。将季铵化合物制备成涂料,能够更加便利地制备高效抗菌表面。Dong等<sup>[10]</sup>合成了新型膦酸盐/季铵共聚物,该涂料能与金属钛形成强共价键。他们发现,通过对涂覆膦酸盐/叔胺共聚物涂料的表面进行季铵化处理,可以提高钛合金(TC4)、不锈钢和Ni/Cr合金等金属表面的抗菌性能。实验数据显

示,随着共聚物中叔胺含量的增加,季铵化钛合金的杀菌能力显著增强。当涂料中叔胺的质量分数从4.0%增加到93.7%时,钛合金表面的杀菌率从39.4%升至98.8%。季铵化合物属于低效杀菌剂,难以消灭细菌芽孢,而且其生物相容性不佳,容易引起溶血、炎症等现象,需要通过特定的方法修饰到医疗器械表面。季铵化合物作为接触式杀菌剂,被消灭的细菌细胞包裹时难以持续发挥作用<sup>[25-26]</sup>。

3) 氯己定(Chlorhexidine, CHX)。氯己定又称洗必泰,化学名称为1,6-双己烷,又名双氯苯双胍己烷。氯己定属于胍类低效消毒剂,与高浓度醇类互配后能达到中效消毒水平<sup>[27]</sup>。氯己定只针对革兰氏阳性菌的消杀作用突出,对于革兰氏阴性菌和真菌的消杀作用较弱<sup>[28]</sup>。氯己定最突出的特点就是与人体皮肤具有良好的亲和性,能够吸附并赋予皮肤表面长效的抗菌能力<sup>[29]</sup>,被广泛用于沐浴露、洗手液等与皮肤接触的日用品中。氯己定能够有效地抑制引起牙本质粘接失效的基质金属蛋白酶的激活,因此也被广泛用于口腔医疗领域的钛植入物表面改性<sup>[30]</sup>。使用戊二醛在多孔钛表面接枝氯己定,抑菌实验的电镜扫描及活/死细胞染色结果表明,改性的钛表面能够有效破坏金黄色葡萄球菌的菌壁,抑制其生长<sup>[12]</sup>。殷保藏等<sup>[13]</sup>在纯钛表面沉积了聚多巴胺后接枝氯己定,实现了纯钛表面的抗菌化。金黄色葡萄球菌的抑菌环实验结果表明,在接枝氯己定后可形成直径14 mm左右的抑菌环,在接枝氯己定溶液的质量浓度达到0.05 mg/mL时能够完全抑制细菌的生长。体外细胞实验结果显示,该涂层具有良好的生物相容性。

## 1.2 释放式杀菌

释放式杀菌剂能够向周围释放杀菌物质,杀菌物质能够与细菌细胞膜结合,还可进一步进入细菌细胞内部,造成损伤。常见的用于修饰钛内植物的释放式杀菌剂有抗生素和纳米银粒子。

1) 抗生素。抗生素是由某些微生物在生活过程中产生的,对病原微生物具有抑制或杀灭作用的一类化学物质<sup>[31]</sup>。抗生素是一种专门用于抑制和杀死细菌的抗菌剂,目前已经广泛应用于细菌感染的医学治疗。抗生素的杀菌作用主要体现在3个方面:对细菌细胞壁合成的抑制;与细胞膜相互作用;干扰DNA/RNA的合成,间接抑制细菌的生长。不同抗生素具有不同的作用靶位点,如图6所示<sup>[32]</sup>。目前,抗生素不仅被用于注射和冲洗,也被作为植入物涂层成分。Li等<sup>[33]</sup>利用静电纺丝技术制备了负载庆大霉素的钛种植体涂层,对金黄色葡萄球菌表现出良好的抑制效果,该涂层药物的释放行为能由最初的快速释放,到随后的缓慢释放,使得植入体能保持1周的抗菌效果。Lee等<sup>[34]</sup>通过聚多巴胺和聚乙烯亚胺将头孢他啶固定在钛表面,制备了一种具有良好生物相容性和抗



菌性能的新型钛植入体。与菌液接触 24 h 后的扫描电镜结果显示,相较于原始表面,经过头孢他啶改性后表面黏附的细菌量明显减少。目前,细菌对抗生素的耐药性已被世界动物卫生组织(WOAH)确定为人类公共卫生方面面临的 3 个主要问题之一<sup>[35]</sup>,由耐药细菌引起的感染更难以治疗,造成了社会巨大的经济负担<sup>[36]</sup>。

2) 纳米银粒子。相较于其他纳米粒子,纳米银粒子拥有更广谱的抗菌活性,所制成的医用敷料对临

床常见的 40 余种外科感染细菌(诸如黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等)具有较好的抑制作用<sup>[37]</sup>。这是因为纳米银对细菌细胞造成的损伤是多方面的(图 7)<sup>[38]</sup>,目前对其作用的共识主要有以下 4 点:纳米银颗粒黏附并破坏细菌细胞膜,导致细菌死亡,Sondi 等<sup>[39]</sup>在加入不同浓度纳米银溶液的固体培养基抑菌测试中发现,在纳米银培养基上的大肠杆菌细胞的细胞壁上形成了许多“凹坑”,而纳米银颗粒被发现积聚在细菌膜中,具有这种形态的细胞膜渗透性显著增加,并且

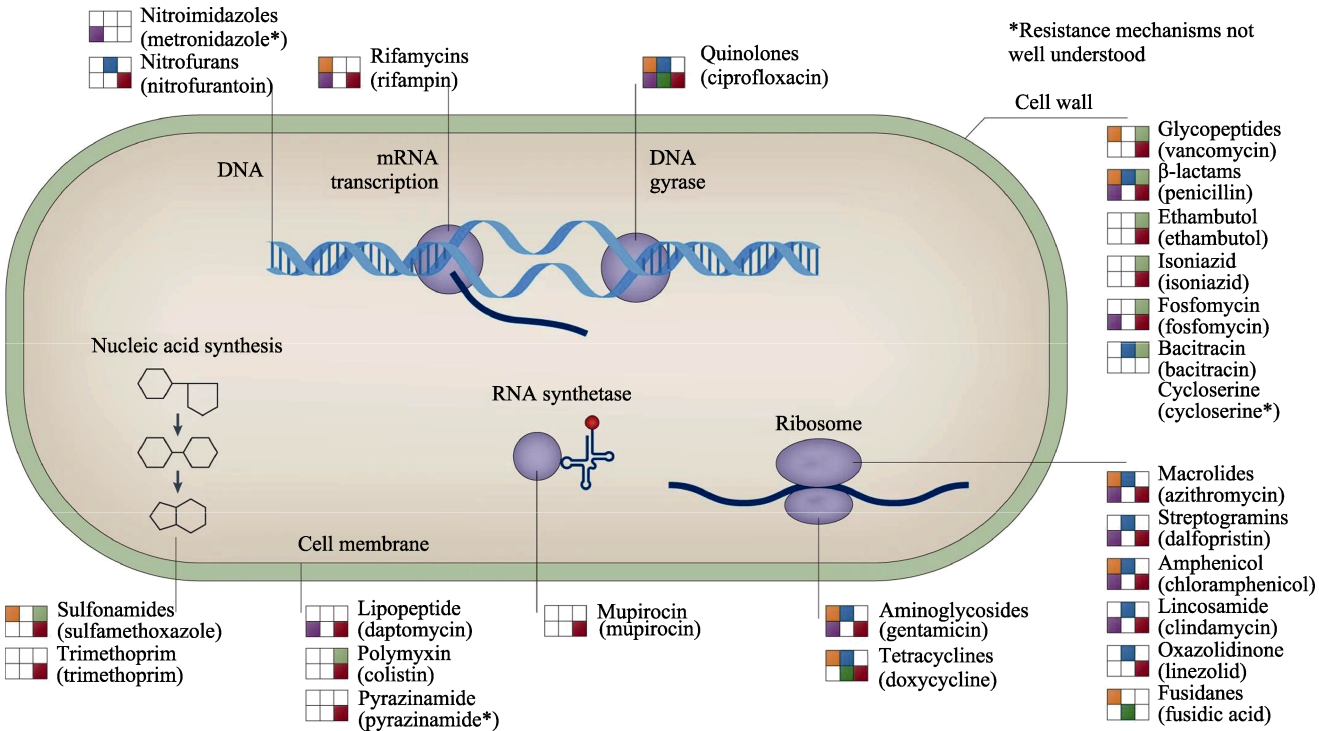


图 6 各种抗生素作用的细菌细胞靶位点<sup>[32]</sup>  
Fig.6 Bacterial cell target sites of various antibiotic actions<sup>[32]</sup>

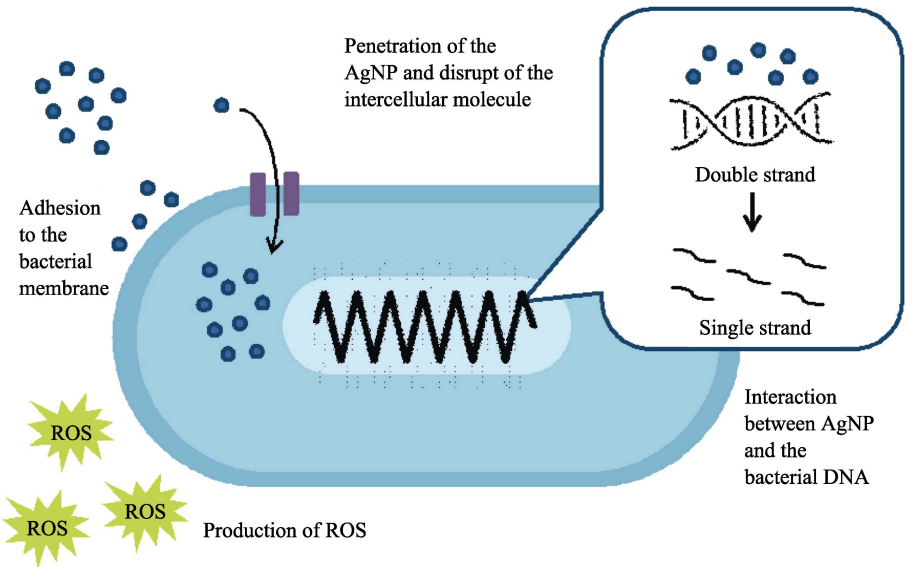


图 7 纳米银的抗菌活性<sup>[38]</sup>  
Fig.7 Antibacterial activity of nanosilver<sup>[38]</sup>

最终导致细胞死亡;纳米银能够诱导活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的快速产生<sup>[40]</sup>, ROS包括过氧化氢、氧自由基、羟自由基等, ROS会掠夺细胞膜脂质中的电子, 从而破坏细胞膜, 还会引发线粒体功能障碍, 影响细胞中的蛋白质, 造成DNA氧化或突变, 导致细胞周期停滞, 使微生物自身不能复制<sup>[41]</sup>;纳米银能不断释放具有良好杀菌作用的 $\text{Ag}^+$ <sup>[42]</sup>,  $\text{Ag}^+$ 和革兰氏阴性细菌外膜中的阴离子结合, 导致细胞膜出现多个孔洞, 影响了细胞膜的渗透性, 对细菌产生了有效的消杀作用<sup>[43]</sup>, 而细菌内部各种影响细菌正常功能的蛋白质中的硫基团也会与 $\text{Ag}^+$ 反应, 造成蛋白质变性, 破坏DNA结构<sup>[44]</sup>;纳米银能够降低脱氢酶活性, 纳米银可以与蛋白质中的硫基、氨基发生反应, 从而降低这些基团的活性, 并且纳米银的浓度越高, 则酶活性越低<sup>[45]</sup>。将纳米银作为杀菌剂广泛使用, 还需深入研究影响纳米银杀菌能力的因素, 目前已知纳米银的形状<sup>[46]</sup>、粒径<sup>[47]</sup>和浓度<sup>[48]</sup>都能在一定程度上影响纳米银的杀菌效能。此外, 纳米银在拥有强大抑菌能力的同时, 其生物毒性也被广泛认知。游离的纳米银能够以纳米颗粒的状态进入血液循环, 被血清溶解, 并产生银离子<sup>[49]</sup>。当银离子在人体组织器官中累积到一定剂量后, 会产生肝毒性、肾毒性、神经毒性等, 反应严重时甚至可以导致死亡<sup>[50]</sup>。由此可见, 使用纳米银治疗时需要控制其游离。目前, 纳米银在金属表面的固定方法主要有3种: 多巴胺还原法, 在金属表面聚合一层聚多巴胺膜, 利用多巴胺的还原性和吸附性, 再通过硝酸银溶液在金属表面还原出纳米银的同时将其固定<sup>[51]</sup>; 纳米复合电镀法, 采用电镀方法将金属和悬浮在镀液中的固体微粒共沉积, 以获得镀层, 在表面沉积纳米银通常选用的分散微粒有 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{TiO}_2$ 、 $\text{BeO}_2$ 、 $\text{SiC}$ 、 $\text{BN}$ 、刚玉、石墨<sup>[52]</sup>; 使用水凝胶等高分子材料接枝基材, 制备含包含纳米银的抑菌涂层<sup>[53]</sup>。

## 2 被动抑菌表面改性方法

被动的抑菌表面改性主要通过抑制细菌在金属表面上的初始黏附来达到抑菌目的。细菌黏附的过程属于界面作用, 主要受到润湿性、表面电荷和材料刚度等因素的影响<sup>[54]</sup>。控制润湿性, 制备超疏水、超亲水表面能够有效减少细菌的黏附。

超亲水表面一般都具有很高的表面能, 随着表面能的增加, 表面的污染程度会减小。这是因为高表面能物质的水合能力较强<sup>[55]</sup>, 能够与水分子紧密结合, 并使其不被其他分子取代, 从而形成一层抵御污染的水合层, 成为抵抗细菌、蛋白质黏附的屏障<sup>[56]</sup>, 有效阻止污染物与表面的相互作用, 从而降低吸附量。

超疏水表面能够减少细菌的黏附, 研究人员在抗菌领域广泛采用水接触角大于 $150^\circ$ 和滚动角小于 $10^\circ$

的超疏水低黏附表面<sup>[57]</sup>。当与液体接触时, 停留在微观结构中的空气层可以有效减小固体与液体之间的接触面积, 使水在固体表面的停留时间显著减少, 从而减少细菌的黏附, 如图8所示。此外, 超疏水表面的微结构使得液面在表面弯曲、伸展, 进而使液面在表面不易流动, 这也可对细菌和血液中蛋白质的黏附起到抑制作用<sup>[58]</sup>。

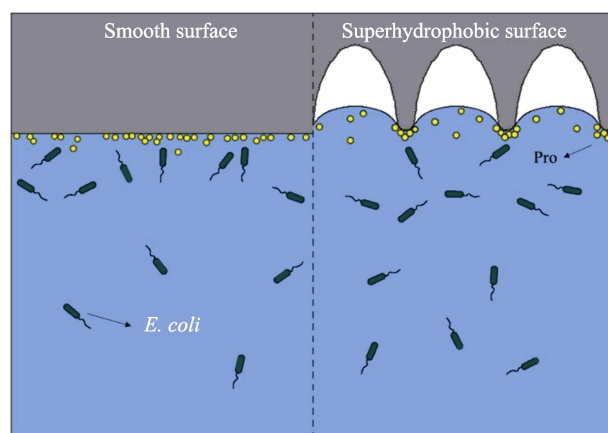


图8 超疏水结构表面蛋白质和细菌黏附示意图<sup>[58]</sup>  
Fig.8 Schematic diagram of protein and bacterial adhesion on the surface of superhydrophobic structure<sup>[58]</sup>

### 2.1 超亲水表面的抑菌改性方法

1) 水凝胶。水凝胶是一种亲水高分子聚合物, 其内部具有亲水性的三维互连网络结构。水凝胶最显著的特点就是能够在水中溶胀且不溶于水, 在拥有吸水性的同时还拥有保水性。这是由于水凝胶同时拥有亲水、疏水2种基团, 其中亲水基团与水结合, 并锁住水分, 疏水基团则在吸水后膨胀<sup>[59]</sup>。水凝胶拥有良好的抗氧化、抗菌活性、组织黏附性和力学性能<sup>[60]</sup>。将水凝胶用于 biomedical 领域, 最大的优点就是具有良好的生物相容性, 用于人体内时水凝胶涂层能防止植入物与人体组织直接接触, 同时允许活性氧、NO和细胞因子等分子在其网络结构中自由通过<sup>[61]</sup>。同时, 许多水凝胶的化学性质、力学性能都与软组织相近<sup>[62]</sup>, 水凝胶的各种功能如图9所示。水凝胶既可以在自然生物体中获得(如透明质酸、壳聚糖和明胶等), 也可通过人工合成方法获得(如聚丙烯酸、聚乙烯醇等)。将水凝胶作为表面改性材料修饰于金属植入物表面, 能够有效减少细菌感染。Chua等<sup>[63]</sup>在金属钛上逐层沉积了壳聚糖和透明质酸涂层, 与大肠杆菌和金黄色葡萄球菌悬液接触的抗菌实验结果表明, 该样品相较于原始钛样品, 其表面黏附的细菌量减少了83%~87.5%。Foss等<sup>[64]</sup>对使用硫酸刻蚀过的钛材料表面通过自组装聚多巴胺膜共价接枝了壳聚糖水凝胶, 抗菌实验结果显示, 制备的壳聚糖抗菌样品表面的细菌数量仅为原始钛板的33.5%。虽然水凝胶具有许多优点, 但是其最大的缺点是涂层与基材之间的结

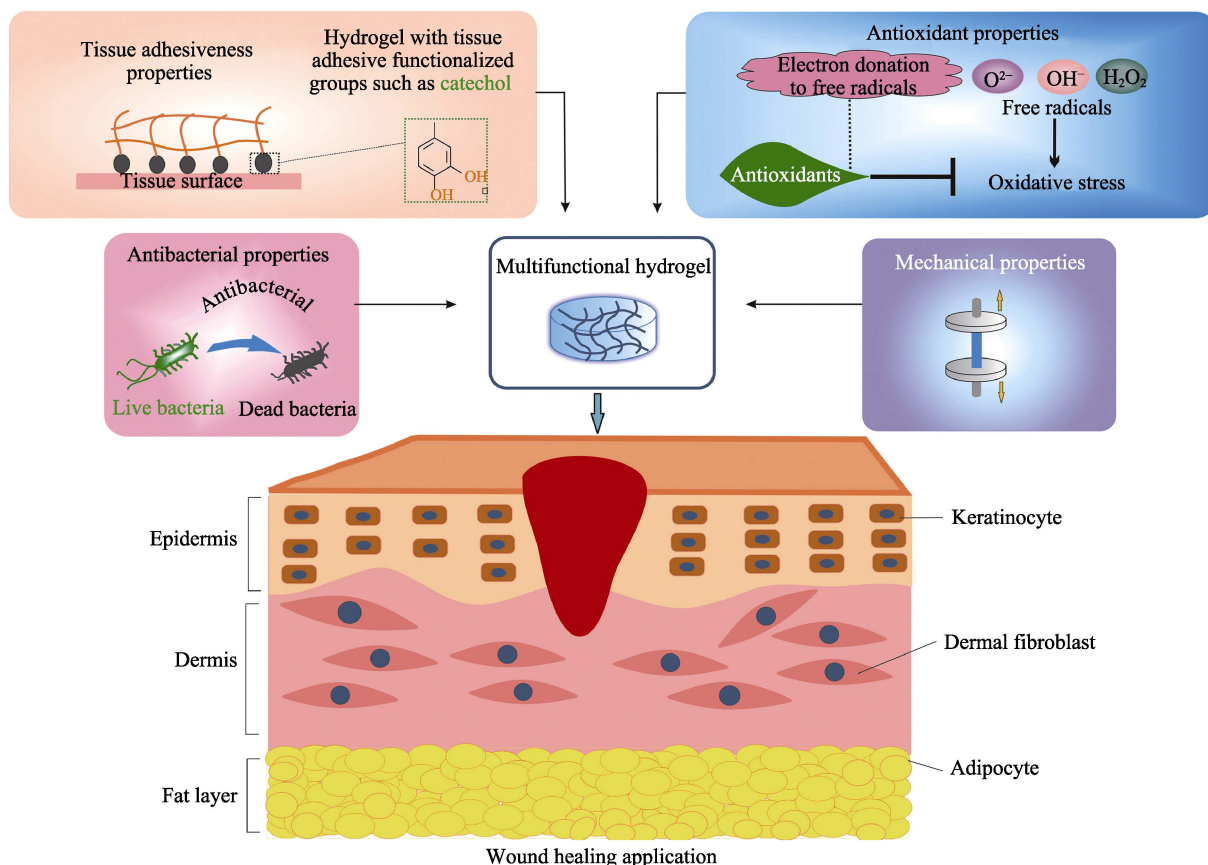
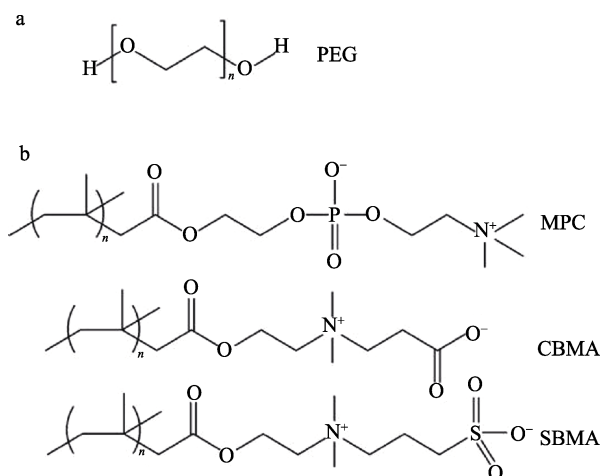


图 9 水凝胶各种功能的示意图

Fig.9 Schematic diagram of various functions of hydrogel

合稳定性不佳。这是由于水凝胶涂层的吸水溶胀性使得水凝胶涂层的体积增大, 引起内部应力发生变化<sup>[65]</sup>。

2) 聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG)。聚乙二醇是一类含有醚氧基团的水溶性高分子聚合物, 化学结构如图 10a 所示<sup>[66]</sup>, 具有低毒性、无免疫原性、抗血栓形成性和抗蛋白吸附性, 是目前生物医学领域研究和应用较广泛的亲水聚合物<sup>[67]</sup>。PEG 本身不具

图 10 聚乙二醇的化学结构 (a) 及 3 种典型两性离子聚合物的化学结构 (b)<sup>[66]</sup>Fig.10 Chemical structure of polyethylene glycol (a) and chemical structure of three typical amphoteric polymers (b)<sup>[66]</sup>

备杀菌作用, 通过物理吸附方法制备 PEG 涂层能够显著减少细菌的黏附, 其表面抗菌效果归因于表面水合层的抵抗作用。PEG 兼具良好的亲水性、抗污染性, 且价格较低廉, 因此固定 PEG 在医疗界已经被广泛应用<sup>[68]</sup>。PEG 的衍生物也具有相似的抗黏附能力, 人们合成并研究了一系列的 PEG 衍生物。Harris 等<sup>[69]</sup>合成了梳状接枝共聚物 (聚赖氨酸接枝聚乙二醇, PLL-g-PEG), 其水溶液能在材料表面自组装形成 PEG 链单分子层, 在钛表面修饰 PLL-g-PEG 能够有效抑制蛋白质的吸附, 并且减少了 93% 的金黄色葡萄球菌黏附量。刘娣等<sup>[70]</sup>在钛片上接枝了 PEG, 抗菌实验结果显示, Ti-PEG 样品能够有效减少细菌在表面的黏附。在 Ti-PEG 的分子链末端进一步接枝天冬氨酸, 能够同时起到被动抑菌和促进成骨细胞生长的作用。PEG 作为修饰物最明显的缺点是稳定性较差, 尤其是在存在氧气和过渡金属离子的情况下, 其自氧化降解相对较快<sup>[71]</sup>。此外, PEG 在水中表现出较大的溶解性, 使得 PEG 修饰的表面难以达到长期抗菌效果。

3) 两性离子聚合物。两性离子聚合物是一类整体呈电中性, 其聚合物链上具有均匀分布同等数量的阴离子和阳离子基团的亲水高分子材料<sup>[72]</sup>。两性离子聚合物具有抗细菌黏附能力是因其表面基团的强水合作用<sup>[73]</sup>, 与仅通过氢键水合的传统亲水聚合物 (如



PEG、聚酰胺)不同,两性离子聚合物通过氢键与静电力、水分子结合,其水合作用更强<sup>[74]</sup>。两性离子聚合物的阳离子基团类型主要有4种:季铵盐阳离子、季磷盐阳离子、吡啶鎓离子、咪唑鎓离子,阴离子基团类型主要有3种:磺酸根负离子、羧酸根负离子、磷酸根负离子<sup>[75]</sup>。任意2种两性基团相互组合都可构建出不同的两性离子聚合物<sup>[76]</sup>。3种典型的两性离子化合物的化学结构如图10b所示<sup>[66]</sup>,包括2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC)、羧酸甜菜碱甲基丙烯酸甲酯(CBMA)和磺酸甜菜碱甲基丙烯酸酯(SBMA)。将种类众多的两性离子聚合物用于表面改性,能够赋予金属钛表面很强的抗细菌黏附能力。Liu等<sup>[77]</sup>基于膦基在金属基体上的强结合力,对生物医用金属进行了高效的表面防污改性,含该两性离子组分共聚物(20%~95%)的钛合金表面能够减少近50%的蛋白黏附,以及90%以上的大肠杆菌和血小板的黏附,还可抑制血小板的激活。Huang等<sup>[78]</sup>以甲基丙烯酸双离子磺基甜菜碱和甲基丙烯酸磷酸酯为基础,聚合制备了两性离子-膦酸盐随机共聚物和膦酸盐-两性离子嵌段共聚物。这2种共聚物均可通过简单的一步功能化后固定在金属钛表面,改性后表面对蛋白质吸附、血小板黏附和细菌黏附均表现出较强的抑制作用,显著提高了金属基体的防污能力,但是两性离子聚合物在高温等复杂环境中可能分解失效<sup>[79]</sup>。

## 2.2 超疏水表面的抑菌改性方法

常见的超疏水表面制备方法有模板法<sup>[80]</sup>、化学沉积法<sup>[81]</sup>、水热法<sup>[82]</sup>、化学刻蚀法<sup>[83]</sup>、溶胶-凝胶法<sup>[84]</sup>、涂覆法<sup>[85]</sup>、激光加工<sup>[86]</sup>等。在上述方法中,化学刻蚀和激光加工是通过材料去除方式获取表面微织构图案,水热法、溶胶-凝胶法、涂敷法则通过沉积涂层方法制备微织构表面。其中,激光加工具有可控性好,可直接加工微纳结构,容易实现自动化,加工清洁无耗材,材料适应性好等优点,在微纳结构加工上应用广泛<sup>[87]</sup>。钛合金表面大多因暴露在空气中会形成一层极性氧化层,使得水分子很容易在其表面铺展开来,从而表现出亲水性质,因此在制备超疏水钛合金表面时不仅需要表面微织构,还需要通过低表面能物质修饰来完成<sup>[88]</sup>。Tang等<sup>[89]</sup>对钛表面进行阳极氧化,并煅烧成锐钛矿相的粗糙纳米管表面,经1H,1H,2H,2H全氟辛基-三乙氧基硅烷处理后,得到的超疏水表面减少了90%的金黄色葡萄球菌黏附。姜久仰等<sup>[90]</sup>使用微弧氧化技术在医用Ti-6Al-4V合金表面制备了粗糙的多孔形貌,使用全氟辛基三氯硅烷对其修饰后,得到的超疏水表面减少了73.95%的大肠杆菌黏附。然而,超疏水抑菌仍存在许多问题,如:低表面能物质与金属钛的结合能力一般,容易被破坏,从而失去超疏水性能;引入其他涂层会改变表面粗糙度,影响表面织构作用,表面微织构中的气泡层

一旦丢失,其抑菌能力可能失效<sup>[91]</sup>。

## 3 主-被动协同抑菌的表面改性

无论是主动杀菌方法还是被动抑菌方法都具有局限性,主动杀菌方法虽然能直接杀死细菌,但接触式的杀菌剂会被消杀的细菌包覆失效,释放式的杀菌剂会释放殆尽;被动抑菌方法虽然能减少细菌黏附,但是无法杜绝黏附,一旦发生细菌定植,就会失去抵抗能力。为了克服这些缺点,将抗黏附方法与杀菌方法结合,进一步提升钛植入体表面的抑菌能力。在与细菌的接触中,抗黏附表面能够有效减少细菌在表面的初始黏附,而少量黏附在表面的细菌在与搭载在表面的杀菌剂反应后死亡。采用主-被动协同的抑菌方法更适用于生物医学,主要有以下几种。

1) 水凝胶复合杀菌剂的改性方法。水凝胶作为一种高分子材料,其显著优点是易于接枝改性。目前,基于各种水凝胶的抑菌表面改性方法的研究非常热门。将水凝胶与纳米银粒子结合,能够有效抑制纳米银的毒性,并且控制银离子的缓慢释放。Singh等<sup>[92]</sup>在钛表面上沉积了含纳米银的三钙磷酸盐( $\beta$ -TCP)/壳聚糖复合涂层,发现将银、 $\beta$ -TCP与壳聚糖结合在一起,能够显著互补抗菌和生物相容性,该涂层能够缓慢释放 $\text{Ag}^+$ ,具有良好的抗菌活性,并对骨肉瘤MG-63细胞具有毒性作用。Yin等<sup>[53]</sup>采用三步沉积方法在钛表面制备了内层掺杂纳米银颗粒的 $\text{TiO}_2$ 纳米管及外层掺杂氧化锌、纳米银颗粒的壳聚糖-明胶混合物涂层,对金黄色葡萄球菌的琼脂扩散实验结果表明,该涂层显著抑制了细菌的生长,其清晰的抑制区宽度可达14.5 mm,在24 h内对金黄色葡萄球菌的抗菌率高达99.2%。此外,水凝胶复合抗生素的新型敷料在临床上已被广泛应用,该复合方法也可用于钛植入物的表面改性。Li等<sup>[93]</sup>将含有亲水性盐酸万古霉素的聚乙烯醇(PVA)分散在3D打印的钛笼表面,该钛笼在手术部位感染的兔模型中显示出良好的促骨再生能力,对金黄色葡萄球菌引发的炎症具有抑制作用。Zhou等<sup>[94]</sup>在钛表面制备了妥布霉素-壳聚糖-肝素涂层,抗菌实验结果表明,该多层膜不仅能有效抑制细菌的黏附,还能阻断生物膜的形成。利用带负电荷的妥布霉素包埋的肝素混合物和带正电荷的壳聚糖还可作为pH响应的多层构建块,使得涂层负载的药物在pH 7.4时快速释放,在弱酸性环境下则缓慢释放,实现长效抗菌。

2) PEG复合杀菌剂的改性方法。PEG修饰的亲水表面能够有效减少细菌的黏附,在医疗界中已被广泛使用。同时,PEG作为一种高分子聚合物,易于接枝在材料表面,使用其末端基团继续接枝抗生素等杀菌剂可以赋予材料表面兼具杀菌和抗黏附的效果。基于PEG的复合抗菌表面的主要缺点是可用的生物杀灭基团浓度非常有限,因为每个接枝聚乙二醇链在其



自由端只有 1 个官能团。为了增加活性基团结合位点的密度, 梳状结构的应用越来越受到重视, 如图 11 所示<sup>[95]</sup>。Gabriel 等<sup>[96]</sup>将硅烷化的 Ti 表面通过 PEG 间隔剂与抗菌肽 LL-37 的选择性 N 末端共价结合, 得到具有完全 N 端间隔基共轭 Cys-LL37 的 Ti 样品。使用大肠杆菌进行的抗菌实验染色结果表明, 该样品表面的死亡细菌数量是原始样品和随机固定抗菌肽样品的 5~6 倍。Nie 等<sup>[97]</sup>在钛表面通过 PEG 接枝从抗菌肽 LL-37 中分离出 KR-12 抗菌肽, 该样品对细菌生长的抑制率达到 96%, 且该样品能够有效减少巨噬细胞的激活, 降低炎症反应。Nie 等<sup>[98]</sup>使用 PEG 作为间隔剂, 将依诺沙星抗生素与胺基化钛表面共价结合, 细菌涂板结果显示, 该样品在 24 h 内减少了一半以上的细菌定植率, 并且有效杀死了表面细菌; 大鼠体内实验结果显示, 该样品不会影响体内细胞活

力和增殖能力。

3) 超疏水织构复合杀菌剂的方法。超疏水织构能够在与菌液接触时, 通过在表面形成的空气泡层减少与菌液的接触, 从而有效减少细菌黏附, 并且制备较容易, 表面积大, 能够搭载大量的杀菌剂。Lan 等<sup>[51]</sup>在激光织构的不锈钢表面聚合了一层具有吸附和还原作用的聚多巴胺膜, 通过含有氟硅烷和硝酸银的水醇混合溶液一步制备了含纳米银的超疏水表面。该样品表面具有良好的抗菌黏附性和抗菌生长性能, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗黏附率分别高达 86.3%、91.7%, 同时能够有效杀死黏附在表面的细菌。聚多巴胺膜被证明能够有效聚合在金属钛表面<sup>[99]</sup>, 因此这种方法也适用于钛合金表面的抑菌改性。Gui 等<sup>[100]</sup>制备了一种智能表面 (图 12), 经过阳极氧化、高温退火处理后, 在钛表面得到了锐钛矿晶相的  $\text{TiO}_2$  纳

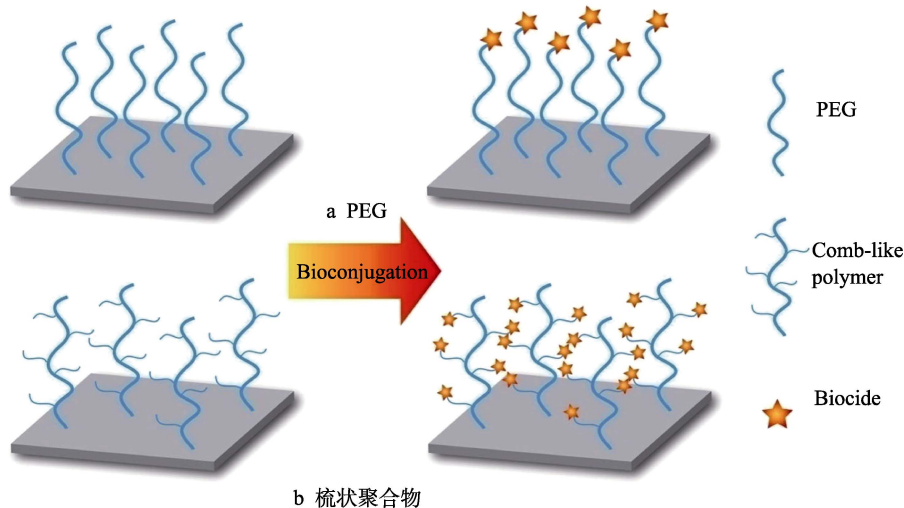


图 11 使用亲水聚合物固定杀菌剂作为间隔物的示意图<sup>[95]</sup>

Fig.11 Schematic diagram of immobilization of biocides with hydrophilic polymers as spacers<sup>[95]</sup>: a) PEG; b) comb-like polymers

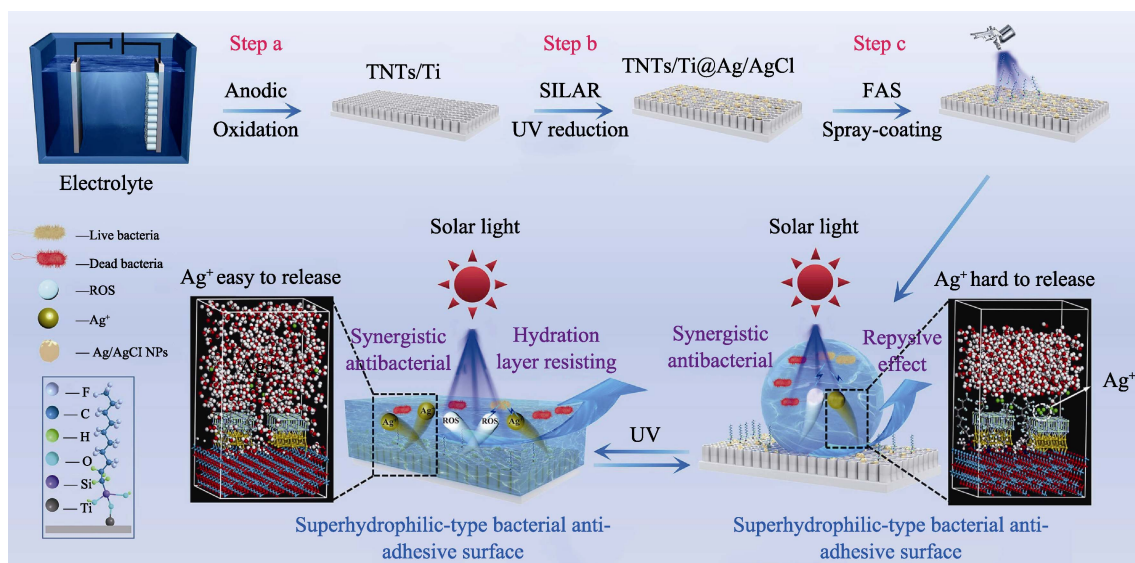


图 12 亲疏水状态可转换的载纳米银智能抗菌表面的制备过程示意图<sup>[100]</sup>

Fig.12 Schematic diagram of the preparation process of nanosilver-loaded smart antibacterial surface with switchable hydrophilic and hydrophobic states<sup>[100]</sup>

米管粗糙结构。使用  $\text{AgNO}_3$  和  $\text{HCl}$  溶液通过紫外光的照射还原出纳米银颗粒后, 经过 1H, 1H, 2H, 2H-全氟癸基三甲氧基硅烷 (FAS-17) 对其进行低表面能处理, 获得了载有纳米  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  颗粒的超疏水抑菌样品。在超疏水状态下, 该表面对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率分别为 99.47%、98.50%。利用  $\text{TiO}_2$  的光致亲水性, 通过紫外线辐射可以实现超疏水和超亲水性的可逆切换。在超亲水情况下, 表面  $\text{Ag}^+$  的释放速率比超疏水表面大, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率分别为 97.86%、90.42%。

## 4 结语

由钛合金材料表面的细菌生长引发的感染及术后炎症问题日益突出, 国内外每年都需要花费巨额资金预防和应对, 因此预防及抑制钛合金表面细菌的生长是研究重点。文中总结了目前几种用于金属钛表面常见的抑菌表面改性方法及其抑菌机理, 并对各种方法进行了评价。主动杀菌表面改性方法可分为接触式主动方法 (抗菌肽、季铵化合物、氯己定等) 和释放式主动方法 (抗生素和纳米银粒子), 这些方法均能有效杀死表面黏附的细菌, 抑制细菌的增殖, 但是生物相容性和耐药性等问题在一定程度上限制了这些方法的应用。被动抑菌方法通过控制表面液体润湿性来减少细菌的黏附, 包括亲水改性 (水凝胶、聚乙二醇和两性离子聚合物) 和超疏水改性 (微织构复合低表面能物质) 方法, 这 2 种方法分别依靠表面水合作用和微织构中的气泡层来抵御细菌黏附, 但也存在稳定性不足、无法杜绝细菌黏附等问题。由此可见, 需要设计一种能够充分发挥 2 种方法优势的新方法来改善这些问题。主-被动协同改性方法能够通过控制材料表面的润湿性能, 达到抑制细菌黏附的目的, 同时其表面携带的杀菌剂可干扰细菌的生长周期, 从而实现协同抑菌-杀菌功能。目前, 已有不少文献报道了这种新型表面改性方法, 均表现出良好的抗菌效果, 但是很少有研究达到临床应用阶段。这是因为目前抑菌表面所含的有机或无机化合物在长期使用过程中是否会对人体细胞造成不良影响仍存在争议, 因此由抗菌表面引起的生物毒性问题需要在应用前达到最小化。这需要研究人员和临床医生不断努力, 研发出兼具生物相容性、耐用性和经济性的新一代抗菌表面, 为人类对抗细菌感染提供一条行之有效的新策略。

## 参考文献:

[1] GHIMIRE A, SONG J. Anti-Periprosthetic Infection Strategies: From Implant Surface Topographical Engineering to Smart Drug-Releasing Coatings[J]. ACS Applied Mate-

rials & Interfaces, 2021, 13(18): 20921-20937.

[2] SHARKEY P F, LICHSTEIN P M, SHEN C, et al. Why are Total Knee Arthroplasties Failing Today—Has anything Changed after 10 Years?[J]. The Journal of Arthroplasty, 2014, 29(9): 1774-1778.

[3] DING X K, DUAN S, DING X J, et al. Versatile Antibacterial Materials: An Emerging Arsenal for Combating Bacterial Pathogens[J]. Advanced Functional Materials, 2018, 28(40): 1802140.

[4] GODOY-GALLARDO M, MAS-MORUNO C, YU K, et al. Antibacterial Properties of hLfl-11 Peptide Onto Titanium Surfaces: A Comparison Study between Silanization and Surface Initiated Polymerization[J]. Biomacromolecules, 2015, 16(2): 483-496.

[5] SHI J, LIU Y, WANG Y, et al. Biological and Immunotoxicity Evaluation of Antimicrobial Peptide-Loaded Coatings Using a Layer-by-Layer Process on Titanium[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 16336.

[6] KAZEMZADEH-NARBAT M, KINDRACHUK J, DUAN K, et al. Antimicrobial Peptides on Calcium Phosphate-Coated Titanium for the Prevention of Implant-Associated Infections[J]. Biomaterials, 2010, 31(36): 9519-9526.

[7] XU D W, YANG W H, HU Y, et al. Surface Functionalization of Titanium Substrates with Cecropin B to Improve Their Cytocompatibility and Reduce Inflammation Responses[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2013, 110: 225-235.

[8] 王楠, 廉云敏, 高岚, 等. 有机硅季铵盐浸泡纯钛对白假丝酵母菌生长的抑制作用[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(2): 175-178.

WANG N, LIAN Y M, GAO L, et al. The Inhibition of the Organosilicon Quaternary Ammonium Salt Treated Pure Titanium to the Candida Albicans[J]. International Journal of Stomatology, 2017, 44(2): 175-178.

[9] ZHOU W, WANG X L, LI Z, et al. Novel Dual-Functional Implants via Oxygen Non-Thermal Plasma and Quaternary Ammonium to Promote Osteogenesis and Combat Infections[J]. Dental Materials, 2022, 38(1): 169-182.

[10] DONG Y N, LIU L, SUN J, et al. Phosphonate/Quaternary Ammonium Copolymers as High-Efficiency Antibacterial Coating for Metallic Substrates[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2021, 9(39): 8321-8329.

[11] 李洁, 马朝阳, 金露, 等. 钛表面接枝 大分子季铵盐抗菌性的研究[J]. 口腔医学研究, 2017, 33(8): 845-848.

LI J, MA C Y, JIN L, et al. Titanium Surface Modified with Polymeric Quaternary Ammonium Compound by Atrp and Its Antibacterial Properties[J]. Journal of Oral Science Research, 2017, 33(8): 845-848.

[12] 李云杉. 氯己定修饰多孔钛的抗菌性能及其对成骨细胞黏附及增殖的影响[J]. 海峡药学, 2021, 33(12): 186-188.

LI Y S. Antibacterial Properties of Porous Titanium

- Modified by Chlorhexidine and Its Effect on Adhesion and Proliferation of Osteoblasts[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2021, 33(12): 186-188.
- [13] 殷保藏, 李向阳, 王银龙. 种植体表面液相沉积法构建聚多巴@氯己定抗菌涂层[J]. *中国医疗美容*, 2021, 11(2): 71-75.
- YIN B Z, LI X Y, WANG Y L. Antibacterial Coating of polyDopa@Chlorhexidine Constructed by Liquid Deposition on Implant Surface[J]. *China Medical Cosmetology*, 2021, 11(2): 71-75.
- [14] LI Y M, XIANG Q, ZHANG Q H, et al. Overview on the Recent Study of Antimicrobial Peptides: Origins, Functions, Relative Mechanisms and Application[J]. *Peptides*, 2012, 37(2): 207-215.
- [15] GILBERT P, MOORE L E. Cationic Antiseptics: Diversity of Action under a Common Epithet[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2005, 99(4): 703-715.
- [16] CIEPLIK F, JAKUBOVICS N S, BUCHALLA W, MAISCH T, HELLOWIG E, AL-AHMAD A. Resistance toward Chlorhexidine in Pral Bacteria—is There Cause for Concern?[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 587.
- [17] BROGDEN K A. Antimicrobial Peptides: Pore Formers or Metabolic Inhibitors in Bacteria?[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2005, 3: 238-250.
- [18] MORAVEJ H, MORAVEJ Z, YAZDANPARAST M, et al. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and Their Resistance Mechanisms in Bacteria[J]. *Microbial Drug Resistance*, 2018, 24(6): 747-767.
- [19] 钱继东, 郭远来, 王星浩, 等. 基于贻贝灵感和点击化学构建的高效抗菌涂层[J]. *表面技术*, 2023, 52(5): 257-267.
- QIAN J D, GUO Y L, WANG X H, et al. Mussel-Inspired and Click Chemistry Engineered Surface Strategies for Constructing Efficient Antibacterial Coating[J]. *Surface Technology*, 2023, 52(5): 257-267.
- [20] 王迎军, 黄雪连, 陈军建, 等. 细菌感染微环境响应性高分子材料用于细菌感染性疾病的治疗[J]. *材料导报*, 2019, 33(1): 5-15.
- WANG Y J, HUANG X L, CHEN J J, et al. Bacterial Infection-Microenvironment Responsive Polymeric Materials for the Treatment of Bacterial Infectious Diseases: A Review[J]. *Materials Reports*, 2019, 33(1): 5-15.
- [21] 汪海迪. 新型季铵盐类高分子抗菌剂及其复合抗菌剂的合成与抗菌活性研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2012.
- WANG H D. Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Polymeric Quaternary Ammonium Salts and Their Composites[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2012.
- [22] BAKER N, WILLIAMS A J, TROPSHA A, et al. Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19[J]. *Pharmaceutical Research*, 2020, 37(6): 104.
- [23] HORA P I, PATI S G, MCNAMARA P J, et al. Increased Use of Quaternary Ammonium Compounds during the SARS-CoV-2 Pandemic and Beyond: Consideration of Environmental Implications[J]. *Environmental Science & Technology Letters*, 2020, 7(9): 622-631.
- [24] BUFFET-BATAILLON S, TATTEVIN P, BONNAURE-MALLET M, et al. Emergence of Resistance to Antibacterial Agents: The Role of Quaternary Ammonium Compounds—a Critical Review[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2012, 39(5): 381-389.
- [25] WEI T, ZHAN W J, YU Q, et al. Smart Biointerface with Photoswitched Functions between Bactericidal Activity and Bacteria-Releasing Ability[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(31): 25767-25774.
- [26] ZHANG X R, MA J X, TANG C Y, et al. Antibiofouling Polyvinylidene Fluoride Membrane Modified by Quaternary Ammonium Compound: Direct Contact-Killing Versus Induced Indirect Contact-Killing[J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(10): 5086-5093.
- [27] DAVIES G E, FRANCIS J, MARTIN A R, et al. 1: 6-Di-4'-Chlorophenyldiguanidohexane "Hibitane" Laboratory Investigation of a New Antibacterial Agent of High Potency[J]. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 1954, 9(2): 192-196.
- [28] BOYCE J M, PITTET D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force[J]. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2002, 23(S12): S3-S40.
- [29] 邱凯. 氯己定类消毒剂的研究进展[J]. *中国消毒学杂志*, 2010, 27(4): 460-462.
- QIU K. Research Progress of Chlorhexidine Disinfectants[J]. *Chinese Journal of Disinfection*, 2010, 27(4): 460-462.
- [30] KALAGI S, FEITOSA S A, MÜNCHOW E A, et al. Chlorhexidine-Modified Nanotubes and Their Effects on the Polymerization and Bonding Performance of a Dental Adhesive[J]. *Dental Materials*, 2020, 36(5): 687-697.
- [31] 闵犁园. 药物化学[M]. 昆明: 云南大学出版社, 2012: 10-24.
- MIN L Y. Medicinal Chemistry[M]. Kunming: Yunnan University Press, 2012: 10-24.
- [32] BOOLCHANDANI M, D'SOUZA A W, DANTAS G. Sequencing-Based Methods and Resources to Study Antimicrobial Resistance[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2019, 20: 356-370.
- [33] LI L L, WANG L M, XU Y, et al. Preparation of Gentamicin-Loaded Electrospun Coating on Titanium Implants and a Study of Their Properties in Vitro[J]. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2012, 132(6): 897-903.
- [34] LEE J S, LEE S J, BIN YANG S, et al. Facile Preparation of Mussel-Inspired Antibiotic-Decorated Titanium

- Surfaces with Enhanced Antibacterial Activity for Implant Applications[J]. Applied Surface Science, 2019, 496: 143675.
- [35] SIDDIQUE M H, ASLAM B, IMRAN M, et al. Effect of Silver Nanoparticles on Biofilm Formation and EPS Production of Multidrug-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*[J]. Biomed Research International, 2020, 2020: 6398165.
- [36] SHRESTHA P, COOPER B S, COAST J, et al. Enumerating the Economic Cost of Antimicrobial Resistance Per Antibiotic Consumed to Inform the Evaluation of Interventions Affecting Their Use[J]. Antimicrobial Resistance and Infection Control, 2018, 7: 98.
- [37] 金海龙, 王新宇, 王洪森, 等. 纳米材料在生物医学领域的应用与发展[J]. 仪器仪表学报, 2006, 27(S1): 986-987.
- JIN H L, WANG X Y, WANG H S, et al. Application of Nano Material in Biomedicine Field and Its Development[J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2006, 27(S1): 986-987.
- [38] SALLEH A, NAOMI R, UTAMI N D, et al. The Potential of Silver Nanoparticles for Antiviral and Antibacterial Applications: A Mechanism of Action[J]. Nanomaterials, 2020, 10(8): 1566.
- [39] SONDI I, SALOPEK-SONDI B. Silver Nanoparticles as Antimicrobial Agent: A Case Study on *E Coli* as a Model for Gram-Negative Bacteria[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2004, 275(1): 177-182.
- [40] STOHS S J, BAGCHI D. Oxidative Mechanisms in the Toxicity of Metal Ions[J]. Free Radical Biology and Medicine, 1995, 18(2): 321-336.
- [41] YANG Z L, CHOI H. Single-Cell, Time-Lapse Reactive Oxygen Species Detection in *E Coli*[J]. Current Protocols in Cell Biology, 2018, 80(1): e60.
- [42] GRAVES J L J, TAJKARIMI M, CUNNINGHAM Q, et al. Rapid Evolution of Silver Nanoparticle Resistance in *Escherichia Coli*[J]. Frontiers in Genetics, 2015, 6: 42.
- [43] SAYED M, MOHSEN D M, BAZEDI G. Antimicrobial: A Comparative Study of Silver Nanoparticles and Chitosan Hydrogel Effect on Pathogenic *E Coli*[J]. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 2019, 8(2): 1453.
- [44] DURÁN N, MARCATO P D, DE CONTI R, et al. Potential Use of Silver Nanoparticles on Pathogenic Bacteria, Their Toxicity and Possible Mechanisms of Action[J]. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2010, 21(6): 949-959.
- [45] LI W R, XIE X B, SHI Q S, et al. Antibacterial Activity and Mechanism of Silver Nanoparticles on *Escherichia Coli*[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2010, 85(4): 1115-1122.
- [46] EL-ZAHRY M R, MAHMOUD A, REFAAT I H, et al. Antibacterial Effect of Various Shapes of Silver Nanoparticles Monitored by SERS[J]. Talanta, 2015, 138: 183-189.
- [47] MARTÍNEZ-CASTAÑÓN G A, NIÑO-MARTÍNEZ N, MARTÍNEZ-GUTIERREZ F, et al. Synthesis and Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles with Different Sizes[J]. Journal of Nanoparticle Research, 2008, 10(8): 1343-1348.
- [48] 夏志宽. 阿萨希毛孢子菌氟康唑耐药分子机制初探[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020: 79-91.
- XIA Z K. Molecular Mechanism of Fluconazole Resistance in *Trichosporon Asahii*[D]. Chongqing: Army Medical University, 2020: 79-91.
- [49] 汤京龙, 奚廷斐, 魏丽娜, 等. 纳米银颗粒在模拟体液中的表面吸附特性[J]. 无机化学学报, 2008, 24(11): 1827-1831.
- TANG J L, XI T F, WEI L N, et al. Surface Adsorption of Silver Nanoparticles in Simulated Body Fluids[J]. Chinese Journal of Inorganic Chemistry, 2008, 24(11): 1827-1831.
- [50] ALT V, BECHERT T, STEINRÜCKE P, et al. An in Vitro Assessment of the Antibacterial Properties and Cytotoxicity of Nanoparticulate Silver Bone Cement[J]. Biomaterials, 2004, 25(18): 4383-4391.
- [51] LAN L, DI Y L, WANG H D, et al. One-Step Modification Method of a Superhydrophobic Surface for Excellent Antibacterial Capability[J]. Friction, 2023, 11(4): 524-537.
- [52] 梁志杰. 现代表面镀覆技术[M]. 北京: 国防工业出版社, 2005: 296-299.
- LIANG Z J. Modern Surface Plating Technology[M]. Beijing: National Defense Industry Press, 2005: 296-299.
- [53] YIN L L, FU Z X, LI Y, et al. Enhanced Antibacterial Properties of Biocompatible Titanium *via* Electrochemically Deposited Ag/TiO<sub>2</sub> Nanotubes and Chitosan-Gelatin-Ag-ZnO Complex Coating[J]. RSC Advances, 2019, 9(8): 4521-4529.
- [54] YANG X, ZHANG W, QIN X Z, et al. Recent Progress on Bioinspired Antibacterial Surfaces for Biomedical Application[J]. Biomimetics, 2022, 7(3): 88.
- [55] BAIER R E. Surface Behaviour of Biomaterials: The Theta Surface for Biocompatibility[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2006, 17(11): 1057-1062.
- [56] CHEN Z. Surface Hydration and Antifouling Activity of Zwitterionic Polymers[J]. Langmuir: the ACS Journal of Surfaces and Colloids, 2022, 38(15): 4483-4489.
- [57] 兰铃, 底月兰, 王海斗, 等. 激光复合加工制备超疏水金属表面的研究进展[J]. 表面技术, 2021, 50(12): 246-256.
- LAN L, DI Y L, WANG H D, et al. Research Progress on Preparation of Super-Hydrophobic Metal Surface by Laser Composite Processing[J]. Surface Technology, 2021, 50(12): 246-256.
- [58] 郑博源. 医疗器械抗生物黏附表面的制备及性能研究[D]. 北京: 中国地质大学(北京), 2021: 55.
- ZHENG B Y. Research on the Preparation and Perform-



- ance of Anti-Bioadhesion Surface for Medical Devices[D]. Beijing: China University of Geosciences, 2021: 55.
- [59] 郑馨秋. 水凝胶仿生涂层的制备及抗海洋微藻黏附性能研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2014: 7-8.
- ZHENG X Q. Preparation of the Biomimetic Hydrogel Coatings and Study of the Antifouling Performance[D]. Harbin: Harbin Engineering University, 2014: 7-8.
- [60] ASADI N, PAZOKI-TOROUDI H, DEL BAKHS-HAYESH A R, et al. Multifunctional Hydrogels for Wound Healing: Special Focus on Biomacromolecular Based Hydrogels[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 170: 728-750.
- [61] SUTTHIWANJAMPA C, HONG S, KIM W J, et al. Hydrophilic Modification Strategies to Enhance the Surface Biocompatibility of Poly(Dimethylsiloxane)-Based Biomaterials for Medical Applications[J]. Advanced Materials Interfaces, 2023, 10(12): 2202333.
- [62] KOFFLER J, ZHU W, QU X, et al. Biomimetic 3D-Printed Scaffolds for Spinal Cord Injury Repair[J]. Nature Medicine, 2019, 25: 263-269.
- [63] CHUA P H, NEOH K G, SHI Z, et al. Structural Stability and Bioapplicability Assessment of Hyaluronic Acid-Chitosan Polyelectrolyte Multilayers on Titanium Substrates[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2008, 87(4): 1061-1074.
- [64] FOSS B L, GHIMIRE N, TANG R G, et al. Bacteria and Osteoblast Adhesion to Chitosan Immobilized Titanium Surface: a Race for the Surface[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, 134: 370-376.
- [65] PRUCKER O, BRANDSTETTER T, RÜHE J. Surface-Attached Hydrogel Coatings via C, H-Insertion Crosslinking for Biomedical and Bioanalytical Applications (Review)[J]. Biointerphases, 2017, 13(1): 010801.
- [66] LU Y, YUE Z G, WANG W, et al. Strategies on Designing Multifunctional Surfaces to Prevent Biofilm Formation[J]. Frontiers of Chemical Science and Engineering, 2015, 9(3): 324-335.
- [67] HE Z K, YANG X C, WANG N, et al. Anti-Biofouling Polymers with Special Surface Wettability for Biomedical Applications[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2021, 9: 807357.
- [68] PARK K D, KIM Y S, HAN D K, et al. Bacterial Adhesion on PEG Modified Polyurethane Surfaces[J]. Biomaterials, 1998, 19(7/8/9): 851-859.
- [69] HARRIS L G, TOSATTI S, WIELAND M, et al. *Staphylococcus Aureus* Adhesion to Titanium Oxide Surfaces Coated with Non-Functionalized and Peptide-Functionalized Poly(L)[J]. Biomaterials, 2004, 25(18): 4135-4148.
- [70] 刘娣, 宫月娇, 肖群, 等. 钛表面接枝聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸聚合物分子刷对细菌和成骨细胞黏附的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(8): 491-495.
- LIU D, GONG Y J, XIAO Q, et al. Effect of Modification of Titanium Surfaces to Graft Poly(Ethylene Glycol) Methacrylate-Arginine-Glycine-Aspartic Polymer Brushes on Bacterial Adhesion and Osteoblast Cell Attachment[J]. Chinese Journal of Stomatology, 2016, 51(8): 491-495.
- [71] LI L Y, CHEN S F, JIANG S Y. Protein Interactions with Oligo(Ethylene Glycol) (OEG) Self-Assembled Monolayers: OEG Stability, Surface Packing Density and Protein Adsorption[J]. Journal of Biomaterials Science Polymer Edition, 2007, 18(11): 1415-1427.
- [72] MI L, JIANG S Y. Integrated Antimicrobial and Nonfouling Zwitterionic Polymers[J]. Angewandte Chemie (International Ed in English), 2014, 53(7): 1746-1754.
- [73] CHEN S F, ZHENG J, LI L Y, et al. Strong Resistance of Phosphorylcholine Self-Assembled Monolayers to Protein Adsorption: Insights into Nonfouling Properties of Zwitterionic Materials[J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(41): 14473-14478.
- [74] KEI L S, FEN Y W. Recent Progress of Zwitterionic Materials as Antifouling Membranes for Ultrafiltration, Nanofiltration, and Reverse Osmosis[J]. Acs applied Polymer Materials, 2021, 3(9): 4390-4412.
- [75] 闫树鹏, 张冲, 吕华. 两性离子聚合物的研究进展[J]. 功能高分子学报, 2020, 33(1): 1-14.
- YAN S P, ZHANG C, LYU H. Advances in Zwitterionic Polymers[J]. Journal of Functional Polymers, 2020, 33(1): 1-14.
- [76] ZHENG L C, SUNDARAM H S, WEI Z Y, et al. Applications of Zwitterionic Polymers[J]. Reactive and Functional Polymers, 2017, 118: 51-61.
- [77] LIU H W, LIU L, JIANG X F, et al. Rational Design of a Zwitterionic - Phosphonic Copolymer for the Surface Antifouling Modification of Multiple Biomedical Metals[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2019, 7(25): 4055-4065.
- [78] HUANG T, LIU H W, LIU P M, et al. Zwitterionic Copolymers Bearing Phosphonate or Phosphonic Motifs as Novel Metal-Anchorable Anti-Fouling Coatings[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2017, 5(27): 5380-5389.
- [79] ZHANG P C, LIN L, ZANG D M, et al. Designing Bioinspired Anti-Biofouling Surfaces Based on a Super-wettability Strategy[J]. Small, 2017, 13(4): 201503334.
- [80] WANG Z H, LI Y C, ZHANG G J. Fabrication of Superhydrophobic Zn-Ni Coatings on LA43M Magnesium Alloy[J]. Journal of Materials Engineering and Performance, 2022, 31(7): 5333-5339.
- [81] FU J G, SUN Y H, JI Y L, et al. Fabrication of Robust Ceramic Based Superhydrophobic Coating on Aluminum Substrate via Plasma Electrolytic Oxidation and Chemical Vapor Deposition Methods[J]. Journal of Materials Processing Technology, 2022, 306: 117641.
- [82] KHAN M Z, MILITKY J, BAHETI V, et al. Growth of ZnO Nanorods on Cotton Fabrics via Microwave Hydrothermal Method: Effect of Size and Shape of

- Nanorods on Superhydrophobic and UV-Blocking Properties[J]. *Cellulose*, 2020, 27(17): 10519-10539.
- [83] WU W Z, WANG J Q, LIU Q P, et al. Electrochemical Polishing Assisted Selective Laser Melting of Biomimetic Superhydrophobic Metallic Parts[J]. *Applied Surface Science*, 2022, 596: 153601.
- [84] HASHJIN R R, RANJBAR Z, YARI H, et al. Tuning up Sol-Gel Process to Achieve Highly Durable Superhydrophobic Coating[J]. *Surfaces and Interfaces*, 2022, 33: 102282.
- [85] LIU M M, HOU Y Y, LI J, et al. An All-Water-Based System for Robust Superhydrophobic Surfaces[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2018, 519: 130-136.
- [86] RADHAKRISHNAN J, DIAZ M, CORDOVILLA F, et al. Tunable Superhydrophobic Titanium Nitride Surface by Ultrafast Laser Processing[J]. *Ceramics International*, 2022, 48(24): 37264-37274.
- [87] 郑博源, 底月兰, 王海斗, 等. 激光加工制备金属基体超疏水表面的研究进展[J]. *材料导报*, 2020, 34(23): 23109-23120.
- ZHENG B Y, DI Y L, WANG H D, et al. Research Progress in Preparation of Super-Hydrophobic Surface of Metal Matrix by Laser Processing[J]. *Materials Reports*, 2020, 34(23): 23109-23120.
- [88] 刘韬, 底月兰, 王海斗, 等. 化学刻蚀法制备金属超疏水表面的方法及机理研究[J]. *表面技术*, 2019, 48(11): 226-235.
- LIU T, DI Y L, WANG H D, et al. Method and Mechanism of Preparing Metal Superhydrophobic Surface by Chemical Etching[J]. *Surface Technology*, 2019, 48(11): 226-235.
- [89] TANG P F, ZHANG W, WANG Y, et al. Effect of Superhydrophobic Surface of Titanium on *Staphylococcus Aureus* Adhesion[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2011, 2011: 2.
- [90] 姜久仰, 刘宏宇, 张鹏, 等. 医用 Ti-6Al-4V 合金表面氟硅烷超疏水涂层的制备及生物学性能[J]. *稀有金属材料与工程*, 2019, 48(6): 1884-1891.
- JIANG J Y, LIU H Y, ZHANG P, et al. Preparation and Biological Properties of the Fluoroalkyl Silane Superhydrophobic Coatings on Biomedical Ti-6Al-4V Alloy[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*, 2019, 48(6): 1884-1891.
- [91] RAO Q, WENG L, ZHANG J S, et al. Research Progress in Superhydrophobic Titanium-Based Implants for Antibacterial Applications[J]. *Coatings*, 2023, 13(2): 419.
- [92] SINGH R K, AWASTHI S, DHAYALAN A, et al. Deposition, Structure, Physical and *Invitro* Characteristics of Ag-Doped  $\beta$ -Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>/Chitosan Hybrid Composite Coatings on Titanium Metal[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2016, 62: 692-701.
- [93] LI Y, LI L T, MA Y G, et al. 3D-Printed Titanium Cage with PVA-Vancomycin Coating Prevents Surgical Site Infections (SSIs)[J]. *Macromolecular Bioscience*, 2020, 20(3): e1900394.
- [94] ZHOU W H, JIA Z J, XIONG P, et al. Novel PH-Responsive Tobramycin-Embedded Micelles in Nanostructured Multilayer-Coatings of Chitosan/Heparin with Efficient and Sustained Antibacterial Properties[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2018, 90: 693-705.
- [95] YU Q, WU Z Q, CHEN H. Dual-Function Antibacterial Surfaces for Biomedical Applications[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 16: 1-13.
- [96] GABRIEL M, NAZMI K, VEERMAN E C, et al. Preparation of LL-37-Grafted Titanium Surfaces with Bactericidal Activity[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2006, 17(2): 548-550.
- [97] NIE B E, 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 Advances*, 2017, 7(55): 34321-34330.
- [98] NIE B E, LONG T, AO H Y, et al. Covalent Immobilization of Enoxacin Onto Titanium Implant Surfaces for Inhibiting Multiple Bacterial Species Infection and in Vivo Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infection Prophylaxis[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, 61(1): e01766-e01716.
- [99] XIAO X, XU Y, FU J J, et al. Enhanced Hydroxyapatite Growth and Osteogenic Activity on Polydopamine Coated Ti Implants[J]. *Nanoscience and Nanotechnology Letters*, 2015, 7(3): 233-239.
- [100] GUI L S, LIN J, LIU J J, et al. Difference and Association of Antibacterial and Bacterial Anti-Adhesive Performances between Smart Ag/AgCl/TiO<sub>2</sub> Composite Surfaces with Switchable Wettability[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 431: 134103.