

低温等离子体表面改性技术在金属生物材料中的应用进展*

杨 隽^{1,2} 汪建华² 童身毅²

(1 中国科学院等离子体物理研究所,合肥 230031;2 武汉化工学院材料科学与工程学院,武汉 430073)

摘要 介绍了低温等离子体表面改性技术和金属生物材料的主要特性,概述了低温等离子体在金属生物材料表面改性中的应用进展,提出了等离子体改性中存在的主要问题,并对今后的研究和应用进行了展望。

关键词 低温等离子体 金属生物材料 表面改性

Progress of Cold-Plasma Techniques of Surface Modification Applied to Metallic Biomaterials

YANG Jun^{1,2} WANG Jianhua² TONG Shenyi²

(1 Institute of Plasma Physics, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031;

2 School of Materials Science and Engineering, Wuhan Institute of Chemical Technology, Wuhan 430073)

Abstract The principle of cold-plasma processes in surface modification and main properties of metallic biomaterials are introduced. The recent progress of cold-plasma techniques of surface modification used in metallic biomaterials is reviewed. Current problems in cold-plasma techniques of surface modification and the new trend of research and application are also described in the paper.

Key words cold-plasma, metallic biomaterial, surface modification

低温等离子体是指部分或全部离子化的气体,包括电子、离子,还包括自由基和光子等高能活性成分。通常在等离子体聚合或等离子体改性中使用的是辉光放电。在低温等离子体中电子和离子的能量状态往往用电子温度 T_e 和离子温度 T_i 表示。当高温电子在常温或接近常温的气体中飞行时,电子温度与离子温度间的平衡关系不成立,即 $T_e \gg T_i$,因此低温等离子体又称为非平衡态等离子体^[1]。低温等离子体可兼备使分子、原子有效激发并保存物质分子不被损伤的特色;材料表面性能改善的同时,基体性能不受影响;通过适当选择形成等离子体的气体种类和等离子体化学条件,能够对材料表面层的化学结构和物理结构进行目的性改性,而且能够实现传统化学反应所不能实现的反应。20世纪80年代以来,低温等离子体表面改性技术迅速发展,在金属生物材料的表面改性方面引起了广泛关注^[2]。

金属生物材料是指能植入生物体内或能与生物组织相结合的材料,主要用于对人体某些组织和器官的加固、修复和替代,它包括医用不锈钢、医用磁性合金、医用钴合金和形状记忆合金等。金属生物材料应具有较好的力学性能和功能特性,在将其植入生物体内时,还应满足生物相容性的要求,避免生物体对材料产生排斥反应,以及材料对生物体产生不良反应。

金属生物材料用于生物体内时,由于生理环境的腐蚀可造成金属离子向周围组织扩散,从而导致毒副作用及植入失效^[3]。而植入材料和生物体的相互作用仅在表面几个原子层处,因此可对金属材料进行表面改性,使材料的金属特性与表层生物活性更好地结合起来,为金属生物材料的应用打下良好的基础。

金属生物材料表面改性方法包括化学和物理方法。化学方

法属湿法,工艺操作较复杂,而且需要使用对人体和环境都有污染的化学试剂。与其相比,低温等离子体技术属干法工艺,具有操作简便,易于控制,处理材料所需时间短,无环境污染的优点,并且对材料表面的作用只涉及数百纳米,基体性能不受影响。在金属生物材料表面改性方面开创了一条新的途径,在生物医学领域已受到越来越多的重视。

1 低温等离子体对金属生物材料表面改性的应用

低温等离子体对金属生物材料表面改性的应用主要可以分为:改善生物相容性,固定生物活性大分子和提高金属的抗生理腐蚀性能3大类。

1.1 改善生物相容性

当把金属材料植入生物体内时,必须满足生物相容性的要求。生物相容性是指材料与血液和组织相互适应的程度。在金属生物材料表面接枝聚合亲水性的功能团改善材料表面性能是目前最受重视的金属生物材料表面改性方法,主要应用于提高材料的生物相容性和对活体细胞的生长诱导性,使其具有更优良的生物活性^[4]。

1.1.1 金属基体上接枝无机物

钙磷是骨组织的基本成分,金属植入体表面沉积一层Ca-P物或羟基磷灰石(HA)层可以有效地提高其与骨组织的相容性和成骨诱导性。可用等离子体喷涂(PSC)方法进行改性。

利用电极间的高电势差产生电弧放电($>10000\text{ }^\circ\text{C}$),将电

* 国家自然科学基金资助项目(19972071) 杨隽:女,副教授,主要从事生物材料等离子体表面改性研究 通讯地址:武汉化工学院材料科学与工程学院(430073) E-mail:chunhe@public.wh.hb.cn.

极周围的气体电离成等离子体,再以高速撞击悬浮的表面改性物粉末使之沉降于金属表面。等离子喷涂是当前应用最广的沉积法,它能在基体与表面改性层之间提供很高的结合力,并能获得覆盖完整的涂层(40~54μm)^[5]。用这种工艺形成的涂层在体液中能迅速形核长大^[6],但作为一个高温过程,它存在着密度不均匀、结构不一致、结合强度变化幅度大等缺点^[7],并且在喷涂过程中羟基磷灰石会发生分解,从而有可能导致在体液环境下的脱溶现象^[8]。对此,喷涂后还需再进行一次热处理^[9]或蒸气浴^[10],以改善HA涂层的成分与结构。如将喷涂后的制品在蒸气压力为0.15MPa、温度为125°C的水蒸气环境中做6h蒸气浴,便可使大部分非晶态HA相转变成晶态,而且喷涂时产生的其他分解产物也会恢复为晶态HA相,使涂层的稳定性得以提高^[10]。结晶态的羟基磷灰石涂层具有很好的稳定性,但相对于无定形态的羟基磷灰石涂层,由于其表面致密度的提高,同时也减损了它的成骨诱导性^[11]。因此,在实际制备过程中要根据材料的具体使用要求进行取舍,选择最适合的工艺条件。

目前,国内有不少单位正在利用等离子体表面改性技术积极开展生物医用材料的表面改性及表面膜合成研究,以解决抗凝血、生物相容性、高分子聚合物表面亲水性、抗钙化及细胞吸附生长、抑制等关键技术问题。中国科学院上海硅酸盐研究所利用等离子体喷涂技术,在材料表面生长ZrO₂等涂层改善人工骨的研究方面取得了重要进展。

1.1.2 金属基体上接枝有机高分子

接枝聚合是等离子体表面改性中最常用的方法之一。接枝适当的单体或聚合物可以改善金属材料的亲水性、粘附性、防腐性、导电性及生物相容性等。

Agnes R. Denes等^[12]通过等离子体改性的方法,将聚乙二醇(PEG)接枝到不锈钢表面,XPS研究结果显示,在不锈钢表面引入大量—CH₂—CH₂—O—基团,可显著改善材料表面的亲水性,降低粗糙度,并能极大地减少细菌在材料表面的吸附。在治疗冠状血管疾病时,常用的临床方法是做冠状血管成形术(PTCA),即在血管中用金属扩张物将血管撑开,但其中所用的金属化的斯坦坦固定膜仍有较高的凝血性,因此血管会再狭窄。J. Lahann等^[13]在金属表面用CVD方法聚合氯化对二甲苯,再用SO₂微波等离子体处理,结果表明,经过SO₂等离子体处理后接触角下降到15°,材料表面的亲水性得到提高。

在金属表面上接枝聚合有机物或使聚合物表面金属化都涉及到聚合物与金属之间的粘附性问题。E. C. Zhang等^[14]研究了聚四氟乙烯(PTFE)与金属铝间的粘附。他们先用氩等离子体(频率为40kHz,功率为35W,氩的压强为80Pa)对PTFE进行预处理,并将其暴露在大气中约10min以产生氧化物和过氧化物,然后在其上进行丙烯酸酯甘油醇即GMA的接枝共聚合,再进行热蒸发铝,使带有GMA接枝共聚物的PTFE与Al之间的粘附力是PTFE与Al间的22倍,是仅经过Ar等离子体预处理的PTFE与Al之间的3倍。E. Dayss^[15]分别用3种方法(机械铸糙法,氧气、氮气、氩气低压等离子体和产生中间层法)对聚丙烯进行处理,研究金属在其上的粘附特性,结果表明机械铸糙法在提高聚丙烯与铜之间的粘附力方面有效,但等离子体处理会导致更好的结果,尤其是Ar等离子体,等离子体聚合丙烯酸中间层含有C—O键表现出非常强的粘附性。

1.2 固定生物活性大分子

金属材料表面改性的生物化学方法是近年发展起来的一类较新的技术。这基于将具有生物活性的物质直接附着于改性后金属基体上的设想,将大分子蛋白质或酶等有机高分子物质引入基体表面,使其具有更优良的生物活性,因而具有更直接、更有效的特点。

一些研究者^[16]用NH₃和N₂等离子体处理金属表面使其导入氨基,之后用碘化甲烷反应使氨基季胺化,再用带负电荷硫酸酯的抗凝剂肝素与表面的季胺化氨基形成络合物,这样就可将肝素固定在金属表面。在金属表面形成的氨基还可用于固定蛋白质,大多数金属材料表面通过接枝一层亲水性高分子膜^[17],一定条件下会与[H]或H⁻作用,形成粘附于基体表面的羟基(—OH)。在这种情况下用APS(Aminopropyltriethoxysilane)等离子体对基体进行硅烷化处理,再通过戊二醛的作用可将一些蛋白质或酶的分子如胰蛋白酶,以化学键联接在基体表面上^[17]。此法可以将活的生物分子固定在金属、无机、非孔状、非松散生物材料的表面,从而使材料表面活性大大提高。多数金属基体,如Ti、Ti6Al4V、Co-Cr-Mo、TiTa30等都可以通过有机物等离子体接枝改性,直接将生物分子吸附在表面。

用于移植、组织培养或其他用途的人造生物材料必须与所处的生物环境具有良好的生物相容性。目前,在发展需粘附细胞的生物相容性表面时,集中在固定ECM蛋白质与金属基片表面上^[18],对于那些不需要粘附细胞,如血细胞的材料表面改性所使用的技术是产生具有高度惰性的表面,如氟化的碳氢化合物,或具有生物活性的分子禁止细胞固着,或产生具有高度亲水的基团等^[19]。

1.3 提高金属抗生理腐蚀性能

生物体内的金属材料一旦发生腐蚀,溶解的金属离子所生成的腐蚀产物就会对人体产生恶劣影响,因此,必须控制其腐蚀的发生。研究表明^[3],金属材料本身对人体不会产生变态反应及致癌,但因腐蚀而溶解出的金属离子或溶解的离子以金属盐的形式与生物体分子结合或磨屑粉的形态会对人体构成危害。此外,人体内金属材料的破裂通常是由疲劳、摩擦疲劳引发,但这2项因素并非单纯,事实上是由腐蚀疲劳引发,与腐蚀有密切关系。为了防止人体内金属材料的毒性,提高其安全使用性及延长其使用寿命,在生物体环境中,对金属材料腐蚀性能的研究就显得极为重要。

目前临床上常用的医用不锈钢大部分都含有镍元素(如医用316L不锈钢中含镍为10%~14%)。镍元素是一种潜在的致敏因子,镍离子在人体内由于腐蚀或磨损析出和富集可以诱发毒性效应,发生细胞破坏和发炎反应^[20]。同样,医用钴基合金中的Co、Ni元素也存在着严重致敏性等问题^[21]。而医用钛合金中的V和Al对生物体也具有一定危害。这些问题的存在使金属生物材料的应用受到了一定限制。金属生物材料直接接触人体组织,为了使植入体内的材料充分发挥其功能,可通过等离子体对其进行表面改性,例如,在不锈钢表面通过低温等离子体接枝一层聚合物膜^[22],或喷涂一层类金刚石薄膜,在钴基合金和钛合金表面用等离子体接枝制备的TiO₂薄膜可以有效防止镍离子的析出,提高其抗腐蚀性能,降低由于磨蚀产物离子析出对植入体周围组织产生的不良反应,大大提高生物植入材料长期使用的安全性。

2 低温等离子体表面改性技术存在的问题

低温等离子体由于其独特特性,最近几年在生物医药领域中已引起人们越来越多的注意和兴趣。如用等离子体杀菌^[22],分离薄膜的等离子体改性^[23,24],用降低蛋白质的吸附解决植入材料表面的生物相容性问题,或将粒子束辅助沉积与物理气相沉积中离子注入相结合,在钛金属上形成含羟基的磷灰石来研究骨移植^[2]等。Tan L^[25]等用氧离子等离子体植入法改性 NiTi 形状记忆合金表面,以改善金属生物材料的腐蚀和磨损性能,提高生物相容性,并取得良好效果。Pan Y, Vickie^[26]等利用辉光放电等离子体,以四乙二醇二甲醚接枝聚合,得到在不同基体金属材料表面的类 PEG 结构,对得到的结构用无机光能图像工艺进行表面刻蚀。经蛋白质吸附实验证明,接枝大分子层后,材料表面可大大减少蛋白质和细胞吸附,并且还可以生成控制蛋白质和细胞的吸附微元,因此在生物医学工程中能发挥极大的作用。随着世界人口的日益增多,人们对生物材料的需求大量增加,目前已有许多内植器官、人工组织和体外辅助装置都在开发研究和临床应用中。但是仍存在一些问题有待进一步解决:

(1) 对等离子体中产生的各种粒子与金属材料表面相互作用的机理尚研究得不够,对有关理论问题还有待进一步探索,以求从分子设计水平来研究金属的表面改性。

(2) 等离子体众多工艺参数的确定对各种金属材料改性效果影响重大,如放电气体种类、密度、气体流量、频率、功率、真空度、反应器几何形状和样品放置位置等都会直接影响改性效果,这些因素的控制极为复杂,并非只凭经验就能进行,因此在高度工业化生产中难以实现。

(3) 对改性后表面接枝层的表征方法较单一,且表征效果不十分理想,另外设备昂贵,操作费用高,这些都限制了等离子体技术的实用化。

(4) 等离子体发生装置多为实验室设计使用,规模较小,有关放电寿命、稳定性和均一化等问题较突出,还不能满足现代科学发展对金属生物材料的要求。

3 低温等离子体对金属生物材料表面改性的研究现状及国内外发展趋势

随着基础工业及高新技术产品的发展,对优质、高效表面改性及涂层技术的需求向纵深延伸,国内外在该领域与相关学科相互促进的局势下,在金属生物材料表面改性 with 涂层工艺模拟和性能预测等方面都有着突破性进展。表面改性 with 涂层技术作为新型金属生物材料发展的重要组成部分,已经渗透到传统工业与高新技术产业部门,根据应用的要求反过来又促进表面功能覆层技术的进一步发展。根据使用要求,对材料表面进行设计、对表面性能参数进行剪裁,使之符合特定要求,并进一步实现对表面覆盖层组织结构和性能的预测等,已成为低温等离子体表面改性技术的重要研究方向。各种等离子体气相沉积是当前世界上著名研究机构和大学竞相开展的具有挑战性的研究课题,国外已对等离子体化学气相沉积(PCVD)以及其它表面改性方法开展了计算机模拟研究,针对 PCVD 过程进行模拟,采用宏观和微观多层次模型,对等离子体工艺和涂层各种性能和基体的结合力进行模拟和预测;对金属表面渗层性能应力等进行计算机模拟,可更好地控制和优化工艺过程。我国这方面的研

究正处于起步阶段,与世界先进水平还存在较大差距^[27]。今后根据国内外等离子体表面改性技术的发展,结合生物医学工程的需求与现状,在“十一五”期间主要发展一批先进适用的金属材料表面功能覆层关键技术,包括新型低温等离子体气相沉积技术及装备,表面涂层工艺及质量的数值模拟以及优化控制的研究与开发等内容。

综上所述,低温等离子体技术以其特有的优点正被许多科学工作者用于金属生物材料的表面改性和表面膜合成研究,但这些研究大多还处于开发阶段或动物试验阶段,离实用化还有一段路程。随着等离子体理论研究的深入和工艺问题的解决,低温等离子体表面改性技术一定会提高金属材料生物学特性,减少毒副作用,在医学的应用中起到积极作用。这也是金属生物材料今后研究的一个首要问题。

参考文献

- 1 陈杰. 低温等离子化学及其应用. 北京: 科学出版社, 2001. 1
- 2 Wang Changxiang, Chen Zhiqing. J Biomed Eng, 1999, 16(2): 140
- 3 Granchi D, et al. J Mater Sci: Mater in Med, 1998, 9: 31
- 4 Suzuki M, Kishida A, et al. Macromolecules, 1986, 19: 1809
- 5 Yang C Y, Lin R M, Wang B C, et al. J Biomed Mater Res, 1997, 37: 325
- 6 Weng Jie, Liu Qing, Wlke J G G, et al. Biomaterials, 1997, 18(15):
- 7 Ong J L, Lucas L C. Biomaterials, 1994, 15(15):
- 8 Ellies L G, Netson D G A, et al. Biomaterials, 1992, 13(5):
- 9 DeGroot K, Geesink R, Kleind C P A, et al. J Biomed Mater Res, 1987, 21: 1375
- 10 Cao Yang, Weng Jie, Chen Jiyong, et al. Biomaterials, 1996, 17(4):
- 11 张亚平, 高家诚, 等. 材料研究学报, 1994, 8(1):
- 12 Agnes R Denes, Eileen B Somers, et al. J Appl Polym Sci, 2001, 81: 3425
- 13 Lahann J, Klee D, et al. J Mater Sci: Mater in Med, 1999, 10: 443
- 14 Zhang M C, Kang E T, et al. J Adhesion Sci Tech, 1999, 13(7): 819
- 15 Dayss E, Leps G, et al. Surf Coat Tech, 1999, (116-119): 986
- 16 冈崎义光. materiあ, 1998, 37(10): 246
- 17 Kevin C, Thomas T, et al. Biomaterials, 1996, 17(8):
- 18 Ohl A, Schroder K, et al. J Mater Sci: Mater in Med, 1999, 10(12): 747
- 19 肖梅, 凌一鸣. 东南大学学报, 2001, 31(1): 116
- 20 Marla Helena Fernandes. J Biomater Appl, 1999, 14(10): 113
- 21 Gawkrödger D J. Contact Dermatitis, 1996, 35(5): 267
- 22 Hendricks Sara K, Kwok Connie, et al. J Biomed Mater Res, 2000, 50(21): 60
- 23 Chen Hua. J Appl Polym Sci, 1999, 72: 1699
- 24 Muller M, Oehr C, Surf Coat Tech, 1999, 116-119: 802
- 25 Tan LiZhen, Crone W C. Acta Mater, 2002, 50: 4449
- 26 Pan Y V, Hanein Y, Leach-Scampavia D, et al. Proc IEEE Workshop on MEMS, 2001
- 27 杨超, 邱高. 高分子材料科学与工程, 2001, 17(6): 30

(责任编辑 林 芳)