

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.043

骨科假体表面涂层技术现状*

朱立宇 李超 文刚 林源 陶树清[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院骨二科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:由植入物界面处的相互作用可能引起无菌性松动和假体周围感染。而无菌性松动和假体周围感染仍然是一个难以治疗的问题,并且最终可能导致假体植入失败,引起严重后果。理想的植入物应能促进骨整合,防止细菌粘附,减少细菌感染。骨科植入技术主要基于生物材料的开发和使用,随着材料科学和细胞生物学的发展,已可以用新的植入物表面涂层的进展来解决这些问题。本文回顾总结了时下骨科常见的假体涂层设计和相关问题,以期为进一步研究提供借鉴。

关键词:骨科;假体涂层;骨整合;感染;抗菌治疗

中图分类号:R68; R318.08 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)08-1591-05

Current Status of Orthopedic Prosthesis surface Coating Technology*

ZHU Li-yu, LI Chao, WEN Gang, LIN Yuan, TAO Shu-qing[△]

(Second Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Interactions at the implant interface may cause aseptic loosening and infection around the prosthesis. Aseptic loosening and peri-prosthetic infection remain a difficult problem to treat, and may ultimately lead to implant failure and cause serious consequences. The ideal implant should be able to promote osseointegration, prevent bacterial adhesion and reduce bacterial infections. Orthopedic implanting techniques are primarily based on the development and use of biomaterials that, with advances in materials science and cell biology, have made it possible to address these issues with advances in new implant surface coatings. This review summarizes the current orthopedic prosthesis coating design and related issues in order to provide a reference for further research.

Key words: Orthopaedics; Implant coatings; Osseointegration; Infection; Antimicrobial treatments

Chinese Library Classification(CLC): R68; R318.08 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)08-1591-05

前言

关节假体置换失败的两个主要原因是无菌性松动和感染。虽然这些失败的报告率根据研究而有所不同,但大约18%的植入物失效是由于无菌性松动,而20%的失败归因于感染^[1]。植入部位感染,尤其是由细菌引起的,变成固着物并附着在假体表面。这些坚实的假体界面为细菌附着、增殖和生物膜形成提供了表面。而生物膜是其中粘附细菌产生的具有保护性,聚合的细胞外物质,从而使得这些细菌难以清除^[2-3]。无菌松动的常见假设是,初期较差的骨整合承载假体相对于骨的微动作用^[4]。假体通常由钛和钛合金制成,因为它们的高钝化氧化物层具有良好的生物相容性,耐腐蚀性和良好的机械性能^[5]。虽然具有粗糙表面和大孔结构的等离子体喷涂钛涂层具有良好的机械性能和生物相容性,但它不具有骨诱导能力,由于生物惰性,更不能诱导与活骨组织的骨结合,这可能导致无菌性松动^[6]。无菌性松动和假体周围感染的问题迫在眉睫,在本文中,作者从这两个角度出发,分别介绍相关假体涂层现状及研究进展。

1 涂层以提高骨整合

1.1 羟基磷灰石涂层

羟基磷灰石涂层假体被广泛应用于改善金属假体的骨传导性^[7]。纳米尺寸的无机羟基磷灰石粉末具有高比表面积,因此在人体内表现出对化学和生物相互作用的增强的活性。已知无机羟基磷灰石粉末在其表面上自发形成体外和体内生物活性骨样磷灰石层^[8,9]。形成的磷灰石层作用于假体和组织之间的界面,促进与骨组织的化学和生物性结合。因此,生物材料直接与骨结合的基本先决条件是当假体植入后,其表面上形成磷灰石层。假体-组织界面的蛋白质吸收触发生成骨细胞生成“新的成骨细胞”,从而再生新的骨组织。

羟基磷灰石涂层不仅用于骨传导性能,而且还能用作传递生长因子,生物活性分子和DNA。未来,在羟基磷灰石涂层基础上添加这些生物分子以及其他因子来增强骨整合,可以产生真正的骨诱导平台^[7]。此外,羟基磷灰石涂层存在一些问题,如对化学组成和结构控制欠佳,涂层对假体的粘附性差^[10]。当其用作金属材料上的涂层材料植入人体内时,溶解后会从植入材料的表面释放金属离子碎屑,当逃逸到周围组织时会产生有害影响^[11]。进一步的研究将改善羟基磷灰石涂层的机械和生物学方面问题并优化其安全性和功效。

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12521315)

作者简介:朱立宇(1992-),硕士研究生,主要研究方向:骨关节与骨肿瘤, E-mail: 444545103@qq.com, 电话: 13945078833

△ 通讯作者:陶树清(1964-),硕士生导师,教授,主要研究方向:骨关节与骨肿瘤, E-mail: taoshuqing@aliyun.com, 电话: 15204660105

(收稿日期:2018-06-05 接受日期:2018-06-28)

1.2 工程学表面形貌

植入物表面的微米和纳米结构的改进能够改善与成骨细胞的相互作用,同时抑制细菌粘附。增加植入物的表面积和孔隙度可以改善骨内生长以及骨和植入物之间植入物表面上制造锚状表面结构。这种类似锚的表面形貌以及二次相互连接的孔隙涂层在体外和大的动物体内研究中显著改善了植入物固定和骨内生长并降低了微动幅度^[12,13]。另一种表面结构的方法是通过酸蚀刻来实现的。最近, Lan 等人结合酸蚀和紫外线照射来改变结构和表面能^[14]。改善了成骨细胞碱性磷酸酶的产生和沉积矿化,同时将金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的存在降低了大约 70%。蚀刻也与微观技术结合, 形成分层结构的钛表面^[15]。兔胫骨螺钉植入模型中, 这些表面形貌提高了体内机械稳定性和骨整合。纳米微等级体系在数月内为多种葡萄球菌和假单胞菌种提供了防御, 这对解决迟发性感染是有希望的^[16]。提高抗微生物活性的一个可能的机制是分层表面上的表面自由能增加, 这表明改变了附着的细菌的膜结构, 潜在地抑制了细胞活性^[20]。制定能长期保持抗微生物和骨整合能力的策略对于种植体技术的可行性至关重要, 使得工程学表面形貌很有前景。

1.3 生物分子的涂层

1.3.1 细胞外基质 各种细胞外基质成分, 有提高骨科植入材料性能的潜力, 其中 I 型胶原蛋白是研发最多的材料之一。由于其众所周知的成骨细胞功能介质的作用, 包括附着、分化和细胞外基质的分泌^[17]。因此, 胶原蛋白已被用来作为基础的整形外科植入物金属涂层材料, 如镁、不锈钢、钛^[18]。钛涂层上的共价键固定的胶原蛋白能够调节人骨髓间充质干细胞的成骨活性, 干细胞能够进入钛涂层的孔隙中, 提高骨传导性以及提高骨整合^[14]。

但使用细胞外基质分子有一些缺点。首先, 大多数细胞外基质分子是生物衍生的, 增加了在植入期间无意中微生物和感染性物质引入宿主的风险。其次, 生物衍生的分子在质量上经常遭受显著的批次间的差异性。为了克服这些问题, 已经开发了模拟分子上的活性序列基序的各种人造肽。

1.3.2 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽即 RGD 肽为人造肽之一。RGD 与广泛的细胞粘附有关, 能够通过整合素 $\alpha 2 \beta 1$ 途径促进成骨细胞粘附^[19]。RGD 可以与肽结合, 如生长因子受体或多聚蛋白家族的蛋白多糖。RGD 主要作为一种骨传导涂层, 对成骨诱导作用微弱^[20]。在动物试验中, RGD 涂层钛种植体可以改善种植体骨整合。有多种方法可用于可靠地将 RGD 固定到植入物表面, 包括直接物理吸附和用间隔分子进行化学固定以及通过羟基磷灰石固定。近期, Cao^[21]等人证实了在二氧化钛纳米管上固定化的 RGD 肽能够促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)粘附和成骨基因表达。除了 RGD 之外, 被称为植入物涂层的其他肽包括 DLTIDDSY-WYRI 和 GFOGER。DLTIDDSY-WYRI 是促进成骨细胞分化的人层粘连蛋白-2 $\alpha 2$ 链的球状 1 结构域的活性基序^[22]。DLTIDDSY-WYRI 通过在细胞膜上的多配体聚糖-1 起作用, 导致下游蛋白激酶 C(PKC) δ 的磷酸化, 使细胞粘附并增强体内植入物的骨整合^[23]。GFOGER 是一种类似于胶原 I $\alpha 1$ (I)链上的

序列的肽。GFOGER 涂层的钛种植体在体内增强了骨-种植体界面结合^[24]。

1.3.3 生长因子生物涂层 生长因子是特别有趣的, 因为它们能够靶向特定的细胞受体, 并能够主动触发各种细胞过程^[25]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是一种有效的成骨生长因子家族, 可以使骨沉积^[26]。骨形态发生蛋白-2(BMP-2)是最有效的骨诱导因子, 参与不同的骨修复阶段^[27]。但其仅与胶原蛋白作为唯一批准的载体搭配使用。一些研究已经显示了从各种载体材料中提供 BMP-2 的可能性^[28,29], 特别是聚合物材料和陶瓷。由于体外试验显示前景广泛, 并且目前正在临床前研究, 所以可能未来含有 BMP-2 新制剂的医疗器械将获得批准^[30]。但不幸的是, 胶原蛋白和 BMP-2 固位不良, 导致 BMP-2 在植入部位很快被清除^[31], 因此需要超生理剂量使用。这些问题引起了关于异位骨形成, 疼痛和癌症风险的严重困扰^[32]。

1.4 生物玻璃涂层

生物活性玻璃涂层是合成的, 可降解的陶瓷材料, 其含有促进成骨的分子, 并且这种材料已经使用了近 50 年^[33]。有证据表明生物玻璃的离子产物能增强成骨细胞的附着, 增殖, 分化和矿化, 并诱导骨髓基质细胞的分化^[34]。已经证明生物活性玻璃在溶解过程中通过改变局部 pH 而具有的抗菌特性。当与其他组分结合时, 生物活性玻璃可以促进成骨并提供显著的抗微生物活性。此外, 采用生物活性玻璃纳米涂料已整合到陶瓷支架。不仅增加生物活性, 而且提高了机械性能。例如, 用含有聚乙烯醇的生物活性玻璃纳米颗粒涂覆一块清洁的松质骨, 可使抗压强度提高 6.5 倍^[35]。

2 涂层以减轻感染

2.1 抗粘涂层

植入物的表面特性, 如表面粗糙度和化学性质, 亲水性, 表面能, 表面电位和导电性在初始细菌粘附到植入物和随后的生物膜形成中起关键作用。值得注意的是, 由于强的抗粘层不能用于全关节成形术的固定表面的涂层, 因为它也可以防止主骨骨结合并导致早期的机械失效。解决方案在于保持所需的宿主细胞相互作用的同时选择性地抑制细菌粘附的涂覆技术^[36]。通常采用的一种技术是在基底上形成惰性聚合物刷层。一些聚合物涂层, 如亲水性聚甲基丙烯酸, 聚环氧乙烷或抗蛋白聚乙二醇可应用于钛植入物表面, 并显著抑制细菌粘附^[37]。即使这些涂层中的一些可能会损害局部成骨细胞功能, 使用额外的生物活性分子如丝胶蛋白和 RGD 序列可以恢复甚至改善受损的细胞功能^[38]。疏水性和超疏水表面处理技术在临床前研究中也显示了很好的抗菌作用^[39,40]。

2.2 二氧化钛纳米管涂层

二氧化钛纳米管涂层是近来为抑制细菌粘附所研发的新方向。此外, 二氧化钛纳米管已显示与成骨细胞类型有有益的相互作用, 使其成为同时改善骨整合的潜在有用方案^[41]。Peng 等人^[42]研究发现, 纳米管的存在改善了成骨细胞的粘附性, 在较小直径的纳米管上具有更好的粘附性。而表皮葡萄球菌粘附遵循相反的趋势, 较小的管提供更好的抑制。结果意味着可以

使用纳米管来产生成骨和抗感染涂层。纳米管也可以被修改以提供抗微生物和成骨机制。例如, 锌对于多个骨形成步骤是必需的, 并且其离子能够杀菌。因此, 将锌装载到二氧化钛纳米管表面涂层上以同时增强骨结合并防止感染^[43]。总之, 为了不同的目的已经提出了许多抗粘涂层, 但是只有少数可能适合临床使用。设计抗粘连技术的另一个挑战涉及目前无法找到可应用于所有表面和生物材料, 所有细菌种类和所有(向内生长和非生长)植入物的通用治疗。这些新技术对宿主细胞和细菌耐药性的体内功效和长期效果也知之甚少, 需要在临床应用和市场推广之前进一步研究。

2.3 抗生素涂层

基于药物载体的药代动力学, 抗生素涂层允许持续释放抗生素^[44]。虽然已经研究了各种抗生素如万古霉素、妥布霉素等, 但研究最广泛的抗生素是庆大霉素^[45]。Neut 等人^[46]通过对非骨水泥型全膝关节置换术中金黄色葡萄球菌(金黄色葡萄球菌)的感染预防研究, 证实了庆大霉素涂层在体外的广谱抗菌功效。Alt 等人^[47]发现, 与未涂覆的全关节置换相比, 庆大霉素-多孔羟基磷灰石复合物在感染率方面提供了显著的降低。除了磷酸钙, 生物可降解聚合物和溶胶-凝胶涂层也被用于在钛植入物上形成控释抗生素负载涂层, 这些新型可生物降解涂料中抗生素的释放速度比羟基磷灰石涂层缓慢。逐层自组装涂层技术也可以显著减缓抗生素的释放^[48]。

2.4 纳米银涂层

银基抗菌剂由于具有广泛的抗菌谱和功效, 因此特别受到关注^[49], 其能够以非常低的银浓度抑制革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。纳米银由于表面积与体积比大, 因此抗菌反应性更强^[50]。纳米银的显著抗菌效果已经导致其在多种骨科植入物中的应用。然而, 银涂层植入物与骨之间存在的紧密接触也引起了人们对于银离子进入骨和周围软组织的潜在有害影响的担忧^[51]。此外, 当植入物增加时, 骨愈合的特征在于多种细胞类型之间的复杂相互作用和材料的骨传导特性, 所有这些都可以被银破坏。硒、铜、锌等元素的纳米颗粒, 也表现出很强的抗菌效果^[52]。非金属元素如氢, 氯, 碘或氧通常在生物医学中用于其抗感染性质。由于其整体柔软性和脆性, 它们在骨科植入物中很少被指定为抗菌涂层技术。已经显示硒共价结合到钛或钛合金植入物的表面上, 可以防止金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌附着, 而不影响成骨细胞活力^[53]。

2.5 壳聚糖涂层

壳聚糖是具有活性抗菌性能的甲壳素聚合物。最近的临床前研究已经提供了几种壳聚糖复合物可以作为适用于钛骨科植入物的有效抗微生物剂的证据。Yang 等人^[54]用甲基噻唑四唑和细胞黏附实验检测了万古霉素-壳聚糖复合物的体外增殖, 他们发现万古霉素-壳聚糖包被的植入物显示较少的生物膜形成。Qin 等人^[55]揭示了初步的体外实验结果, 表明壳聚糖-酪蛋白磷酸肽涂层可为钴基骨科植入物提供抗微生物益处。但是, 单独的壳聚糖可能不足以作为抗微生物涂料。目前越来越多的研究集中在壳聚糖和抗菌剂的协同使用方面, 并取得了较有希望的结果。

3 小结与展望

无菌性松动和假体周围感染仍是目前研究的主要两个重点问题, 同时解决这两个问题更是研究的难点所在。而该领域明确的未来方向是开发多功能假体涂层, 可有效平衡骨整合和抑制微生物。理想情况下, 植入物涂层只需要包括一个单一的设计元素, 可以同时促进与宿主组织细胞的相互作用, 并同时抑制微生物相互作用。但是, 在确定这些特定的设计元素之前, 新的植入物涂层可能需要多个功能元件的组合才能同时解决无菌性松动和植入物感染^[56]。然而, 多功能假体涂层还处于发展的初级阶段。这些多功能涂层应该容易施用, 有效, 具有最佳的时间和剂量释放曲线, 没有局部和全身毒性, 不会干扰(或可能甚至是促进)邻近组织整合, 并且成本适当。

但是, 在实现这个目标之前, 需要克服一些障碍。首先, 需要更多的研究来探索细胞和细菌对各种表面和材料的反应之间的差异。这将有助于利用生物学中的这些细微差异的从而设计方案来选择性地促进骨生长, 同时阻止细菌粘附。其次, 骨诱导和骨传导实验需要标准化。所使用的动物模型的类型应该考虑到人类和动物生物学之间的差异以及动物模型中关于骨诱导的发现是否可以转化为人类受试者。理想的植入物涂层可能是多功能的, 结合不同的技术同时促进骨结合, 同时抑制微生物感染。我们的希望是, 新的理解和新的研究方向致使患者接受这些理想的植入物, 从而减少过早的植入失败并延长整个植入物的寿命。

参考文献(References)

- [1] Raphael J, Holodniy M, Goodman S B, et al. Multifunctional coatings to simultaneously promote osseointegration and prevent infection of orthopaedic implants[J]. *Biomaterials*, 2016, 84: 301-314
- [2] Hall-Stoodley L, Costerton J W, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the Natural environment to infectious diseases [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2(2): 95-108
- [3] Costerton J W, Stewart P S, Greenberg E P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1318-1322
- [4] Hallab N J, Jacobs J J. Chemokines Associated with Pathologic Responses to Orthopedic Implant Debris [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2017, 8
- [5] Kulkarni M, Mazare A, Schmuki P, et al. Biomaterial Surface Modification Of Titanium and Titanium Alloys for Medical Applications[M]// *Nanomedicine*., 2014: 111-136
- [6] Treves C, Martinesi M, Stio M, et al. In vitro biocompatibility evaluation of surface-modified titanium alloys [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, 92A(4): 1623-1634
- [7] Vahabzadeh S, Roy M, Bandyopadhyay A, et al. Phase stability and biological property evaluation of plasma sprayed hydroxyapatite coatings for orthopedic and dental applications[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 17: 47-55
- [8] Guo Y P, Guan J J, Yang J, et al. Hybrid Nanostructured Hydroxyapatite/Chitosan Composite Scaffold: Bioinspired Fabrication, Mechanical Property and Biological Property[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(23): 4679-4689
- [9] Wu H C, Wang T W, Sun J S, et al. Development and Characterization of a Bioinspired Bone Matrix with Aligned Nanocrystalline

- Hydroxyapatite on Collagen Nanofibers[J]. *Materials*, 2016, 9(3): 198
- [10] Liu F, Wang F, Shimizu T, et al. Hydroxyapatite formation on oxide films containing Ca and P by hydrothermal treatment [J]. *Ceramics International*, 2006, 32(5): 527-531
- [11] El Hadad A A, Peón E, García Aguilón F R, et al. Biocompatibility and Corrosion Protection Behaviour of Hydroxyapatite Sol-Gel-Derived Coatings on Ti6Al4V Alloy[J]. *Materials*, 2017, 10(2): 94
- [12] Harrison N, McHugh P E, Curtin W, et al. Micromotion and friction evaluation of a novel surface architecture for improved primary fixation of cementless orthopaedic implants [J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2013, 21(3): 37-46
- [13] Harrison N, Field J R, Quondamatteo F, et al. Preclinical trial of a novel surface architecture for improved primary fixation of cementless orthopaedic implants[J]. *Clinical Biomechanics*, 2014, 29(8): 861-868
- [14] Guobo, Ying, Lihua, et al. Promoting Bone Mesenchymal Stem Cells and Inhibiting Bacterial Adhesion of Acid-Etched Nanostructured Titanium by Ultraviolet Functionalization [J]. *Journal of Materials Science & Technology*, 2015, 31(2): 182-190
- [15] Huang Y, Zha G, Luo Q, et al. The construction of hierarchical structure on Ti substrate with superior osteogenic activity and intrinsic antibacterial capability[J]. *Scientific Reports*, 2014, 4: 6172
- [16] Luo Q, Huang Y, Zha G, et al. Topography-dependent Antibacterial, Osteogenic and anti-aging Properties of pure Titanium [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(5): 784-795
- [17] YMaghdouri-White Y, Bowlin G L, Lemmon C A, et al. Mammary epithelial cell adhesion, viability, and infiltration on blended or coated silk fibroin-collagen type I electrospun scaffolds [J]. *Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications*, 2014, 43: 37
- [18] Ao H Y, Xie Y T, Yang S B, et al. Covalently immobilised type I collagen facilitates osteoconduction and osseointegration of titanium coated implants[J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2016, 5(5): 16-25
- [19] Schuler M, Owen G R, Hamilton D W, et al. Biomimetic modification of titanium dental implant model surfaces using the RGDSP-peptide sequence: A cell morphology study[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(21): 4003-4015
- [20] Bell B F, Schuler M, Tosatti S, et al. Osteoblast response to titanium surfaces functionalized with extracellular matrix peptide biomimetics [J]. *Clinical Oral Implants Research*, 2011, 22(8): 865-872
- [21] Cao X, Yu W Q, Qiu J, et al. RGD peptide immobilized on TiO₂ nanotubes for increased bone marrow stromal cells adhesion and osteogenic gene expression[J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 2012, 23(2): 527-536
- [22] Kang H K, Kim O B, Min S K, et al. The effect of the DLTIDDSYWYRI motif of the human laminin α 2 chain on implant osseointegration[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(16): 4027-4037
- [23] Jung S Y, Kim J M, Min S K, et al. The potential of laminin-2-biomimetic short peptide to promote cell adhesion, spreading and migration by inducing membrane recruitment and phosphorylation of PKC δ [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(15): 3967-3979
- [24] Zhang B G, Myers D E, Wallace G G, et al. Bioactive coatings for orthopaedic implants-recent trends in development of implant coatings[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(7): 11878
- [25] Lee K, Silva E A, Mooney D J. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments [J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2011, 8(55): 153
- [26] Bouyer M, Guillot R, Lavaud J, et al. Surface delivery of tunable doses of BMP-2 from an adaptable polymeric scaffold induces volumetric bone regeneration[J]. *Biomaterials*, 2016, 104: 168
- [27] Santo V E, Gomes M E, Mano J F, et al. Controlled release strategies for bone, cartilage, and osteochondral engineering--Part I: recapitulation of native tissue healing and variables for the design of delivery systems[J]. *Tissue Engineering Part B Reviews*, 2013, 19(4): 308
- [28] Chung R J, Ou K L, Tseng W K, et al. Controlled release of BMP-2 by chitosan/ γ -PGA polyelectrolyte multilayers coating on titanium alloy promotes osteogenic differentiation in rat bone-marrow mesenchymal stem cells [J]. *Surface & Coatings Technology*, 2016, 303: 283-288
- [29] Zhu X, Zhang H, Zhang X, et al. In vitro study on the osteogenesis enhancement effect of BMP-2 incorporated biomimetic apatite coating on titanium surfaces [J]. *Dental Materials Journal*, 2017, 36(5): 677
- [30] Migliorini E, Valat A, Picart C, et al. Tuning cellular responses to BMP-2 with material surfaces[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2016, 27: 43
- [31] Geiger M, Li R H, Friess W. Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2 [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2003, 55(12): 1613-1629
- [32] Carragee E J, Hurwitz E L, Weiner B K. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned [J]. *Spine Journal*, 2011, 11(6): 471-491
- [33] Jones J R. Reprint of: Review of bioactive glass: From Hench to hybrids[J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 23(Suppl): S53
- [34] Alves L B, Souza S L S D, Jr M T, et al. Bioactive Glass Particles in Two-Dimensional and Three-Dimensional Osteogenic Cell Cultures [J]. *Brazilian Dental Journal*, 2017, 28(3): 307-316
- [35] Esfahani S I R, Tavangarian F, Emadi R. Nanostructured bioactive glass coating on porous hydroxyapatite scaffold for strength enhancement[J]. *Materials Letters*, 2008, 62(19): 3428-3430
- [36] 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-lysine)-grafted-poly (ethylene glycol) copolymers[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(18): 4135
- [37] Romanò C L, Scarponi S, Gallazzi E, et al. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery & Research*, 2015, 10(1): 1-11
- [38] Oh S, Moon K S, Lee S H. Effect of RGD Peptide-Coated TiO₂ Nanotubes on the Attachment, Proliferation, and Functionality of Bone-Related Cells [J]. *Journal of Nanomaterials*, 2013, (2013-8-4), 2013, 2013(13): 125-128
- [39] Zhu H, Guo Z, Liu W. Adhesion behaviors on superhydrophobic

- surfaces[J]. Chemical Communications, 2014, 50(30): 3900-3913
- [40] Braem A, Van M L, Mattheys T, et al. Staphylococcal biofilm growth on smooth and porous titanium coatings for biomedical applications [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2014, 102(1): 215-224
- [41] Popat K C, Leoni L, Grimes C A, et al. Influence of engineered titania nanotubular surfaces on bone cells [J]. Biomaterials, 2007, 28(21): 3188
- [42] Peng Z, Ni J, Zheng K, et al. Dual effects and mechanism of TiO₂ nanotube arrays in reducing bacterial colonization and enhancing C3H10T1/2 cell adhesion [J]. International Journal of Nanomedicine, 2013, 2013(default): 3093-3105
- [43] Zhao L, Wang H, Huo K, et al. Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles[J]. Biomaterials, 2011, 32(24): 5706
- [44] Wu P, Grainger D W. Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis [J]. Biomaterials, 2006, 27(11): 2450
- [45] Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, et al. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: A review[J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H Journal of Engineering in Medicine, 2014, 228(10): 1083-1099
- [46] Neut D, Dijkstra R J B, Thompson J I, et al. A gentamicin releasing coating for cementless hip prostheses—Longitudinal evaluation of efficacy using in vitro bio, optical imaging and its wide: spectrum antibacterial efficacy [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2012, 100(12): 3220
- [47] Alt V, Bitschnau A, Osterling J, et al. The effects of combined gentamicin-hydroxyapatite coating for cementless joint prostheses on the reduction of infection rates in a rabbit infection prophylaxis model [J]. Biomaterials, 2006, 27(26): 4627
- [48] Gentile P, Frongia M E, Cardellach M, et al. Functionalised nanoscale coatings using layer-by-layer assembly for imparting antibacterial properties to polylactide-co-glycolide surfaces [J]. Acta Biomaterialia, 2015, 21: 35-43
- [49] Ramalingam B, Parandhaman T, Das S K. Antibacterial Effects of Biosynthesized Silver Nanoparticles on Surface Ultrastructure and Nanomechanical Properties of Gram-Negative Bacteria viz. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(7): 4963
- [50] Schacht V J, Neumann L V, Sandhi S K, et al. Effects of silver nanoparticles on microbial growth dynamics.[J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 114(1): 25-35
- [51] Fischer H C, Chan W C. Nanotoxicity: the growing need for in vivo, study[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2007, 18(6): 565
- [52] Gallo J, Holinka M, Moucha C S. Antibacterial Surface Treatment for Orthopaedic Implants[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(8): 13849
- [53] Holinka J, Pilz M, Kubista B, et al. Effects of selenium coating of orthopaedic implant surfaces on bacterial adherence and osteoblastic cell growth[J]. Bone & Joint Journal, 2013, 95-B(5): 678
- [54] Yang C C, Lin C C, Liao J W, et al. Vancomycin-chitosan composite deposited on post porous hydroxyapatite coated Ti6Al4V implant for drug controlled release [J]. Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications, 2013, 33(4): 2203
- [55] Qin L, Dong H, Mu Z, et al. Preparation and bioactive properties of chitosan and casein phosphopeptides composite coatings for orthopedic implants [J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 133(2015): 236-244
- [56] Raphael J, Holodniy M, Goodman S B, et al. Multifunctional coatings to simultaneously promote osseointegration and prevent infection of orthopaedic implants[J]. Biomaterials, 2016, 84: 301-314

(上接第 1562 页)

- [20] Caine EA, Moncla LH, Ronderos MD, et al. A Single Mutation in the VP1 of Enterovirus 71 Is Responsible for Increased Virulence and Neurotropism in Adult Interferon-Deficient Mice[J]. J Virol, 2016, 90(19): 8592-8604
- [21] Caine EA, Fuchs J, Das SC, et al. Efficacy of a Trivalent Hand, Foot, and Mouth Disease Vaccine against Enterovirus 71 and Coxsackieviruses A16 and A6 in Mice [J]. Viruses, 2015, 7(11): 5919-5932
- [22] Luo Q, Peng W, Chen LI. Coxsackievirus A16 infection stimulates imbalances of T cells in children [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(6): 2213-2218
- [23] Han X, Ying XL, Zhou SL, et al. Characterization of the enterovirus 71 P1 polyprotein expressed in *Pichia pastor* as a candidate vaccine [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(8): 2220-2226
- [24] Liao CC, Liou AT, Chang YS, et al. Immunodeficient mouse models with different disease profiles by in vivo infection with the same clinical isolate of enterovirus 71 [J]. J Virol, 2014, 88(21): 12485-12499
- [25] Zhang W, Zhang L, Wu Z, et al. Differential interferon pathway gene expression patterns in Rhabdomyosarcoma cells during Enterovirus 71 or Coxsackievirus A16 infection [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(3): 550-555
- [26] Kanca H, Tez G, Bal K, et al. Intratumoral recombinant human interferon alpha-2a and vincristine combination therapy in canine transmissible venereal tumour[J]. Vet Med Sci, 2018, 4(4): 364-372
- [27] Ding H, Liu J, Liu B, et al. Long noncoding RNA PVT1 inhibits interferon- α mediated therapy for hepatocellular carcinoma cells by interacting with signal transducer and activator of transcription 1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(4): 973-980
- [28] Zhang M, Zhao Y, Zhang H, et al. Molecular characterization of Coxsackievirus A16 strains isolated from children with severe hand, foot, and mouth disease in Yunnan, Southwest China, during 2009-2015[J]. J Med Virol, 2019, 91(1): 155-160
- [29] Ślebioda Z, Dorocka-Bobkowska B. Hand, foot and mouth disease as an emerging public health problem: Case report of familial child-to-adult transmission[J]. Dent Med Probl, 2018, 55(1): 99-104
- [30] Teo KW, Lai FY, Bandi S, et al. Emergence of Coxsackie A6 hand-foot-and-mouth disease and comparative severity of Coxsackie B vs. echovirus infections, 2014-2016, UK[J]. J Infect, 2019, 78(1): 75-86